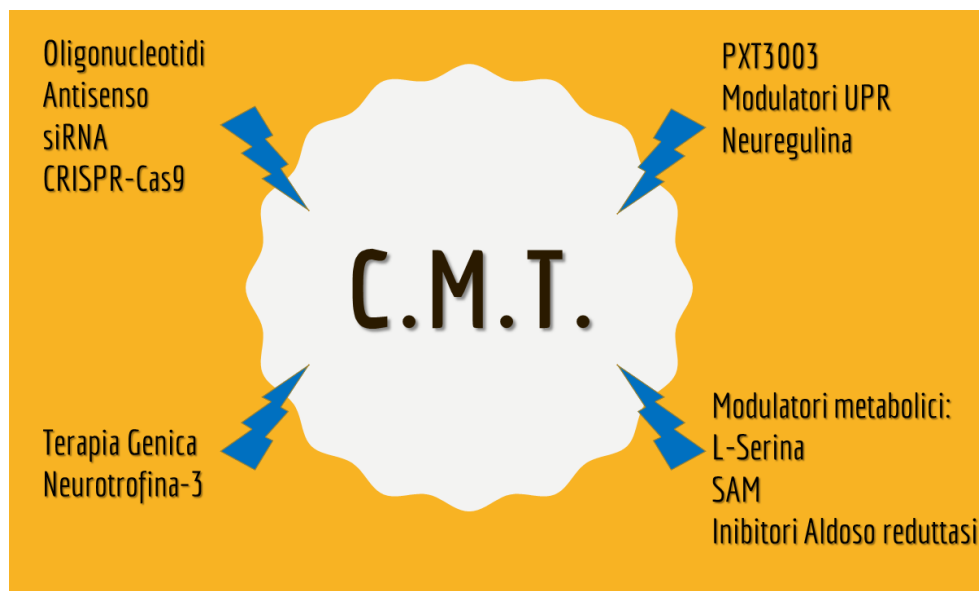


Nuove prospettive nel trattamento della Charcot-Marie-Tooth



In un [recente articolo](#) pubblicato sulla rivista internazionale **Expert Review of Neurotherapeutics**, la [dott.ssa Pisciotta](#), la dott.ssa Saveri e il [dott. Pareyson](#) dell'[Istituto Neurologico "Carlo Besta"](#) fanno il punto della situazione sui progetti di ricerca attualmente in corso e le prospettive di trattamento per la malattia di Charcot-Marie-Tooth o CMT, attualmente senza una cura.

Il Dott. Pareyson terrà un **webinar** gratuito sulla malattia di Charcot-Marie-Tooth e le prospettive di trattamento **il 2/7 alle ore 16**, registrazione obbligatoria entro il 30/6 al seguente link: <http://bit.ly/ChiediloAlNeurologo>

Una rassegna dei potenziali trattamenti in corso di sviluppo per la CMT

La [malattia di Charcot-Marie-Tooth \(CMT\)](#) e le neuropatie a essa correlate rappresentano **le malattie neuromuscolari ereditarie più diffuse**. Tuttavia, ad oggi **non è ancora disponibile un trattamento farmacologico** per nessuna [forma di CMT](#). La situazione è però in rapida evoluzione e diversi nuovi approcci stanno fornendo **risultati incoraggianti in ambito preclinico** e con prospettive di [sperimentazioni cliniche](#) per

il trattamento della Charcot-Marie-Tooth.

Diversi approcci per contenere, ad esempio, la sovra-produzione di PMP22, proteina che è causa della **CMT1A**, la forma più comune di Charcot-Marie-Tooth, sono in fase di test, specie in ambito di **silenziamiento genico**, bersagliando la proteina PMP22, o con approcci di [terapia genica](#), per introdurre geni specifici o per sostituire o modulare quelli difettosi.

Anche per le altre [forme di CMT](#) esistono diversi potenziali candidati terapeutici.

Secondo gli autori, ci stiamo avvicinando alla via verso terapie efficaci per la CMT, sebbene un passo indietro rispetto agli entusiasmanti esempi di altre malattie neuromuscolari genetiche come la SMA, per la quale esiste già una cura. Gli autori suggeriscono che la chiave per il successo sia uno sforzo coordinato tra ricerca preclinica e clinica e **sono fiduciosi che nei prossimi anni vedremo i primi trattamenti efficaci**.

I risultati dello Studio

Sebbene la malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) e le neuropatie ad essa correlate rappresentino i disturbi neuromuscolari ereditari più diffusi, non esiste ancora alcun farmaco per il trattamento di nessuna forma CMT; le uniche opzioni efficaci attualmente disponibili sono la [riabilitazione](#) e la [chirurgia funzionale](#).

Negli ultimi anni però, sono stati fatti significativi passi in avanti nella ricerca. Ad esempio, **per la CMT1A**, associata alla duplicazione di una porzione del nostro DNA con conseguente sovra-produzione della proteina PMP22, diversi approcci sono in corso di studio per contenere la produzione di questa proteina. Il [PXT3003](#) (una miscela di baclofen, sorbitolo e naltrexone) ha mostrato risultati interessanti ed è alle porte un [nuovo studio di fase III sull'uomo](#).

L'approccio Genetico

Il gene che produce la proteina PMP22 può essere bloccato attraverso particolari sequenze di codice genetico come gli **Oligonucleotidi Anti-Senso** (ASO) e i **siRNA** (small interfering RNA): i risultati promettenti ottenuti in modelli animali fanno ben sperare che questi approcci vengano testati anche sull'uomo in futuro.

Approcci promettenti sono rappresentati dalla [terapia genica](#) per introdurre la **neurotrofina-3** con un vettore virale per le forme di **CMT1A** e **CMTX1**, o per **sostituire il gene difettoso con uno sano** tramite veicolazione intratecale con vettori virali nel caso di **CMTX1** e **CMT4C**.

Se le proteine non si formano correttamente...

Alcuni composti che modulano la **risposta alle proteine non ripiegate (UPR)**, una risposta del nostro organismo nei confronti di prodotte non correttamente ripiegate che è attivata da diverse mutazioni nei geni della mielina, mostrano risultati promettenti nei modelli preclinici e sono candidati per studi sull'uomo nelle forme CMT1A e CMT1B.

Neuregulina

Le molecole di **Neuregulina**, una piccola proteina, determinano lo spessore della mielina, la guaina isolante dei nostri nervi, e la loro modulazione può essere utilizzata per trattare sia le **neuropatie iper-mielinizzanti** come CMT4B e HNPP, sia le **neuropatie ipo- o dis-mielinizzanti**, come confermato da studi preclinici in roditori.

Prevenire/ripristinare la funzione dell'Assone

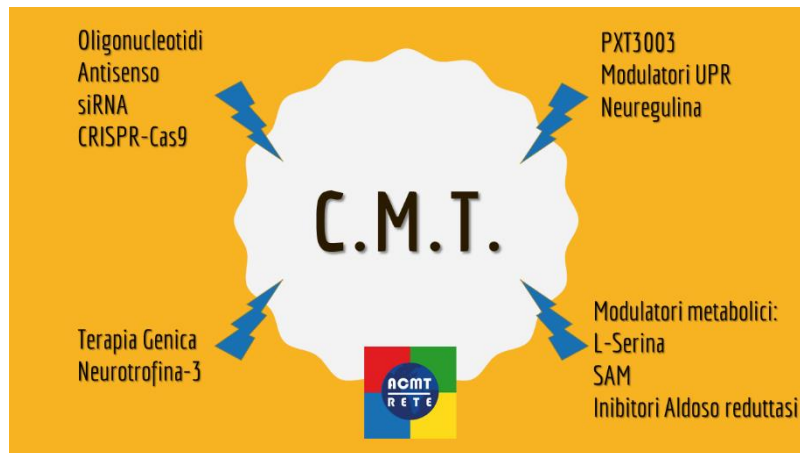
L'assone è l'elemento più lungo del neurone e trasporta il segnale nervoso sulle lunghe distanze. **Alcuni composti che prevengono la degenerazione assonale o ripristinano il trasporto assonale alterato** hanno la potenzialità di curare molte neuropatie ereditarie, indipendentemente dal difetto scatenante primario: questo è il caso degli inibitori di SARM1 e di HDAC6, un campo di ricerca attivo.

Intervenire sul Metabolismo

Esistono alcune ricerche molto promettenti che agiscono su vie metaboliche più specifiche, come per la **L-Serina** usata per trattare l'HSN1 riducendo i deossisfingolipidi neurotossici, o composti che modulano l'enzima **PYKfive** nel metabolismo dei fosfoinositidi nella **CMT4B**, o l'**S-adenosilmetionina (SAM)** che contribuisce a fornire nucleotidi purinici nella **CMTX5** e disturbi allelici correlati.

In [una recente ricerca](#), le mutazioni nella sorbitolo deidrogenasi (SORD) sono state

recentemente associate a forma relativamente comuni di **CMT2/dHMN** con alti livelli di sorbitolo. Esistono già degli inibitori dell'aldoso reduttasi, sviluppati in passato per la neuropatia diabetica, che potrebbero essere dei buoni candidati per il trattamento di queste forme.



Conclusioni sulle prospettive nel trattamento della Charcot-Marie-Tooth

Secondo gli autori, **i prossimi cinque anni saranno fondamentali nel percorso verso la terapia della CMT.** Ci sono così tanti trattamenti potenzialmente efficaci in esame che è difficile prevedere cosa potrà accadere in questo lasso di tempo, ma alcuni trattamenti raggiungeranno la fase di sperimentazione clinica, altri studi sull'uomo saranno completati. È ragionevole presumere che ci saranno progressi nello studio dei nervi periferici e che la terapia genica e la modifica genica (CRISPR-Cas9, ASO, siRNA) siano fattibili nei pazienti con CMT. Gli approcci più promettenti a breve termine sembrano essere **L-serina** per HSN1, **ASO** e **siRNA** per la CMT1A, i farmaci che prendono di mira le vie **UPR** e la **neuregulina**, mentre c'è speranza per un'efficace manipolazione genica a medio termine.

Per info: acmt-rete@acmt-rete.it