

I potenziali approcci terapeutici per l' atassia di Friedreich.

Il punto di vista di GoFAR

Negli ultimi anni i pazienti FA si sono trovati di fronte alla prospettiva di disporre di svariati approcci terapeutici, alcuni dei quali già in sperimentazione clinica a differenti livelli, altri molto vicini ad essere testati. Queste potenziali terapie hanno differenti meccanismi di intervento avendo come bersaglio principalmente: l'incremento della produzione di fratassina che è la proteina carente, la rimozione del ferro in eccesso che si accumula nei mitocondri, il miglioramento delle funzioni mitocondriali.

Molto sinteticamente, la diminuita produzione di fratassina (causa della malattia) induce un accumulo di ferro principalmente nei mitocondri delle cellule del sistema nervoso, del cuore e del pancreas che a sua volta provoca la formazione di radicali liberi con conseguente stress ossidativo.

Da ciò l' opportunità di pensare ad interventi terapeutici atti a ridurre gli effetti nocivi dello stress ossidativo. La disponibilità sul mercato di farmaci già in commercio per differenti indicazioni terapeutiche in grado di passare la barriera nervosa, la loro scarsa tossicità e la modalità di somministrazione orale, dunque non invasiva, hanno certamente favorito l'attivazione di trials clinici con l'idebenone ed altri antiossidanti.

L'esito dei trials clinici, non è affatto scontato ed è tipico che accada che un farmaco fallisca il suo obiettivo durante le fasi di sperimentazione clinica e ciò purtroppo è accaduto con l' idebenone che ha fallito tutti gli endpoints del trial di fase III.

Per quanto riguarda l' accumulo di ferro, in Europa un trial multicentrico della durata di sei mesi con il Deferiprone a dose ascendente, comparato ad uno studio compassionevole di lunga durata a dose medio-bassa, ancora attivo in Italia all'Ospedale San Luigi di Torino, ha reso necessari ulteriori approfondimenti per valutarne l'efficacia. Il Deferiprone mostra di essere un farmaco interessante per il contenimento di alcuni aspetti della patologia.

Certamente grande interesse rivestono gli approcci terapeutici atti ad elevare i livelli della fratassina, la cui diminuita produzione è causa primaria della malattia. A tal proposito è però necessario, fare una distinzione tra gli inibitori HDAC e altri farmaci che hanno la caratteristica di stressare le cellule. E' noto agli scienziati che quando le cellule sono stressate si verifica un aumento dei livelli della fratassina e ciò accade nelle cellule dei pazienti FA, ma anche nelle cellule di persone sane.

Nei pazienti FA i valori di fratassina, comparati con quelli di una persona sana a cui si attribuisce il valore percentuale 100, variano tra il 5-20%. In un portatore sano che è asintomatico, si ha circa il 50% di fratassina. E' semplice dedurre che un farmaco potrebbe indurre un effetto terapeutico solo se si raggiungessero i valori di fratassina del portatore sano, condizione questa difficile da ottenere con questa tipologia di farmaci.

Vorrei dunque soffermarmi maggiormente sugli inibitori HDAC della Repligen e fornire una overview dello sviluppo di questo approccio terapeutico specifico per l' atassia di Friedreich.. Questo nuovo farmaco, mai testato sugli esseri umani, agisce direttamente sul gene difettoso riattivando la sua corretta funzione e senza dubbio riveste la speranza maggiore di essere in grado di modificare in maniera significativa il decorso della malattia. Grazie alle donazioni e al sostegno

ricevuti, GoFAR ha fin dalle origini seguito con interesse questi studi, finanziando i gruppi di ricerca internazionali impegnati nella scoperta di specifici inibitori HDAC per la FA. La casa farmaceutica Repligen, che ha acquistato dallo Scripps Institute (CA, USA) la licenza per sviluppo di tali inibitori, ha ricevuto entusiastico e continuativo supporto da GoFAR, così come dalla MDA e dalla FARA. Come è certamente a tutti noto la Repligen ha sottoposto alla FDA la richiesta di poter iniziare test clinici con il suo composto leader (lead compound) RG2833 che recentemente ha anche ricevuto dalla FDA lo stato di farmaco orfano. Inoltre il 7 luglio il COMP (Comitato per i Prodotti Medicinali Orfani) dell'EMEA ha adottato opinione positiva sull' RG2833 raccomandando alla Comunità europea la designazione del farmaco come prodotto medicinale orfano. Ciò agevolerà l' esecuzione di studi clinici sui pazienti FA anche in Europa. Sono stati eseguiti numerosi test su topi FA, animali sani, cellule dei pazienti FA e portatori sani (grazie all'impagabile contributo delle famiglie italiane) che hanno mostrato risultati estremamente promettenti e la specificità del farmaco, attivo cioè esclusivamente sulle cellule dei pazienti FA. Nonostante ciò la FDA ha richiesto alla Repligen ulteriori dati che garantiscano la sicurezza del farmaco negli umani poiché si tratta di un prodotto medicinale di nuova formulazione. La Repligen ci ha assicurato di essere in grado di rispondere alle richieste della FDA in maniera soddisfacente in modo che il trial di fase I sui volontari sani possa iniziare entro l'anno negli USA.

Il recente finanziamento alla Repligen di 436.000 \$ equamente distribuito tra GoFAR e FARA si è concentrato sullo sviluppo di un così detto composto di "rimpiazzo migliorato" (improved backup compound). Normalmente quando le case farmaceutiche portano in clinica un nuovo farmaco, dispongono di un suo "sostituto" per tutelarsi e centrare l'obiettivo di avanzare alla clinica un farmaco di successo. Ciò non significa che la Repligen nutra dubbi sul suo "lead compound" ; in caso di successo con l' RG2833, il backup verrà accantonato o eventualmente sostituito al lead compound per ottenere il potenziamento della sua efficacia o semplicemente perché meno tossico. Se viceversa qualche cosa non dovesse funzionare, ci sarà già disponibile un sostituto con notevole risparmio in termini di tempo. Dunque nessuna marcia indietro o retro pensiero, anzi la conferma di quanto la Repligen sia convinta delle potenzialità del suo inibitore e degli investimenti sostenuti per portare avanti il programma complessivo per la FA. GoFAR e FARA hanno ricevuto assicurazione dalla Repligen che lo sviluppo preclinico del backup non rallenterà in nessun modo l'avanzamento alla clinica dell' RG2833 e che i due programmi stanno procedendo in parallelo e con energia.

Mi rendo conto quanto per le famiglie toccate dalla malattia sia difficile accettare la ricerca della perfezione; essa appare come una condizione che ci allontana dalla verifica delle attese che si ripongono in questo farmaco e costringe ad assistere ad una inesorabile progressione della malattia. Tuttavia un atteggiamento razionale deve necessariamente farci comprendere che in questo caso il tempo che trascorre non è nostro nemico perché stiamo puntando ad un farmaco che alla fine ci auguriamo sia di successo. Noi siamo ottimisti e con l' aiuto di quanti ci sostengono stiamo contribuendo, e continueremo a farlo, in modo che ciò possa accadere nel minor tempo possibile.

Inoltre non è raro sentire parlare di altri inibitori HDAC già in commercio. A nostro modo di vedere, alcuni di questi avrebbero potuto rivestire un qualche interesse, esclusivamente a livello di ricerca, in un periodo precedente all'attuale che vede l' RG2833 vicinissimo alla clinica. Gli elevati dosaggi necessari, non conformi alla tollerabilità di tali farmaci, li renderebbero fortemente tossici e dunque inadatti ad un utilizzo cronico sui pazienti FA. Pertanto ancora una volta torno ad indicare la strada maestra degli inibitori HDAC della Repligen come l' unica percorribile e ricca di aspettative reali e concrete.

Altre ricerche che contemplano l' uso delle cellule iPS costituiscono una strada appena intrapresa; richiederebbero l' attivazione di progetti collaborativi tra i vari gruppi di ricerca ad evitare inutili e dispendiose ripetizioni e finanziamenti congiunti per spingere verso l'ottenimento di risultati con

rapide ricadute sui pazienti. In ultimo gli studi relativi all' utilizzo delle cellule staminali nella FA, avranno necessità di lunghi anni di studi prima che si possa anche solo pensare a ricadute sui pazienti. Argomenti questi che meritano approfondimento e una discussione a parte.

Filomena D'Agostino

Agosto,2010

Legale rappresentante Comitato RUDI-GoFAR

minagofar@yahoo.com