

COME AVVIENE LA RICERCA PER LA PRODUZIONE DI EMOGLOBINA FETALE NEI TALASSEMICI

In una conferenza del prof. Roberto Gambari

Il prof. Gambari su esplicita richiesta della nostra Redazione ci ha spiegato come un gruppo di ricercatori da diversi anni studia molecole che siano in grado di indurre emoglobina fetale con lo scopo di riattivarla nell'adulto in modo da portare il paziente talassemico ad evitare o ridurre le trasfusioni di sangue, pur in una situazione che non è di "normalità clinica".

Come si sa, anche coloro che producono emoglobina fetale possono comunque una espansione midollare per cui alcuni problemi clinici restano.

La possibilità di non dipendere dalle trasfusioni è stata dimostrata nel 50% di coloro che sono stati trattati con idrossiurea in una statistica che ha ormai superato il migliaio di pazienti trattati.

Il secondo obiettivo dei ricercatori è identificare molecole meno tossiche dell'idrossiurea che, in particolare funzionino in coloro i quali non rispondono a questa terapia.

E' importante quindi trovare induttori di emoglobina fetale alternativi ed il gruppo del prof. Gambari c'è arrivato lavorando su sistemi sperimentali.

Il modello più vicino ai pazienti è costituito da cellule precursori eritroidi (che in vivo diventeranno, dopo un lungo processo di specializzazione cellulare, reticolociti e poi globuli rossi) che vengono isolate dal sangue periferico dei pazienti attraverso un semplice prelievo.

In pratica, prima della trasfusione, il clinico preleva 20 ml/ di sangue del talassemico ed il ricercatore, attraverso un trattamento particolare, lo mette in "coltura" e dopo circa dieci giorni si può lavorare con le cellule precursori eritroidi purificate che vengono trattate con eritropoietina (una molecola che selettivamente stimola la moltiplicazione e la specializzazione delle cellule eritroidi).

Iniziano così a produrre livelli elevati di emoglobina e, se trattate con induttori di emoglobina fetale, si può controllare se effettivamente la producono.

Questo gruppo ha analizzato oltre trenta casi: una decina dell'ospedale di Rovigo e 25 dall'ospedale di Pisa.

Facciamo a questo punto un piccolo passo indietro ricordando che il lavoro di questi ultimi anni ha permesso loro di identificare un certo numero di induttori di emoglobina fetale e tutti hanno avuto una palese novità applicativa dal punto di vista molecolare.

E qui parliamo sia di molecole completamente nuove che di altre già usate in terapia per altre patologie. Di tutto questo, dove è stato necessario, sono stati prodotti dei brevetti che sono il primo oggetto della ricerca, mentre il secondo, sono le pubblicazioni scientifiche.

Il terzo sarà cercare di identificare dei protocolli terapeutici ed è proprio da qui che si differenziano le strategie.

Preghiamo i nostri lettori, a questo punto, di fare la massima attenzione per comprendere bene le fasi successive che portano a ciò che noi tutti cerchiamo.

Le due strategie si differenziano in quanto per i prodotti nuovi occorre, prima di andare al trattamento sul paziente, fare un test di tipo farmacologico per stabilirne la completa sicurezza, la non tossicità e la farmacocinetica.

Appare utile anche verificare gli effetti degli induttori di HbF su topi transgenici "umanizzati" (contenenti nel loro genoma i geni per le globine dell'uomo).

Una serie di controlli impegnativi e soprattutto costosi per essere realizzati necessitano in modo assoluto di una collaborazione con le industrie farmaceutiche (ne sono state interpellate diverse), impostando contatti e ricerca per verificare l'interesse nel trasferimento tecnologico di queste molecole verso la parte clinica.

Per quanto riguarda invece le altre molecole, in linea teorica, se c'è il clinico disponibile, superando un parere positivo che deve essere dato dal Comitato Etico per la sperimentazione clinica, potrebbero già essere in qualche modo avviate ad una sperimentazione sui pazienti limitata, in una prima fase, a pochi casi.

Questo perché sono arrivati per alcune molecole, a concludere la fase pre-clinica e ad analizzarle su cellule precursori eritroidi da quella trentina di pazienti da cui abbiamo parlato, ed identificato coloro le cui cellule rispondono al trattamento, allo scopo di evitare di trattare un paziente se le sue cellule in vitro non vengono indotte all'espressione di emoglobina fetale.

In questo gruppo appunto sono stati identificati alcuni pazienti le cui cellule hanno dato una buona risposta al trattamento e quindi all'espressione dell'emoglobina fetale.

Significa che potrebbero essere considerati come i primi da sottoporre ad un trial clinico.

Ecco quindi che torniamo ai Comitati Etici che svolgono un ruolo importante perché rappresentano la sicurezza e la garanzia che non si eseguano esperimenti "scorretti" sui pazienti.

Se si ottiene l'autorizzazione, si passa al trattamento con una quantità molto bassa di farmaco in condizioni molto blande per avere quella che si potrebbe definire una "proof of principle" (conferma dell'ipote-

si).

E se funzionerà come ci sembra di capire, si potrebbe proporre un protocollo “più aggressivo”.

Non dimentichiamo a questo punto la cooperazione ed il coordinamento di un clinico il quale ha sempre il diritto di chiedere ai biologi molecolari quali ulteriori controlli di biologia molecolare sia importante eseguire per rendere ancora più sicuro il trattamento.

A questo punto la fase pre-clinica sarà conclusa.

Verrà aperta e implementata per rispondere alle ulteriori richieste del Comitato Etico o del clinico che potrà “suggerire” esperimenti aggiuntivi per una ulteriore dimostrazione di efficacia e di sicurezza del trattamento.

I clinici, appunto, che sono la parte finale della catena e che erano presenti al corso sul progetto “Ithanel” (vedere EX di settembre alle pagine 11, 12, 13), durante il quale i ricercatori hanno avviato una collaborazione a livello internazionale.

Il Consorzio è costituito da 25 istituzioni provenienti da 16 paesi; ha un finanziamento della Unione Europea ed è finalizzato ad un sistema informatico che attraverso seminari web, video-conferenze, gestione coordinata di protocolli sperimentali e dati clinici, possa portare allo sviluppo della ricerca sulla talassemia e le emoglobinopatie.

Il coinvolgimento internazionale ci fa riflettere su ciò che sta succedendo anche nel nostro Paese con l’immigrazione da zone ad alta concentrazione di portatori di talassemia e drepanocitosi, con la necessità di scoprire (ed è già successo) anche nuove mutazioni del gene.

Accanto al Network di ricerca ci sarà uno spazio appunto per la divulgazione delle informazioni semplificate ai pazienti anche attraverso una gestione delle domande e delle risposte.

Una sorta di certificazione alla portata di tutti.

Ecco quindi il ruolo delle associazioni che potrebbero suggerire modifiche al sito o anche alla sua impostazione dell’informazione.

A questo punto dopo aver coinvolto ricercatori, clinici, case farmaceutiche, Comitati Etici, istituzioni, pazienti e associazioni, ci chiediamo ed abbiamo chiesto al prof. Gambari (unica domanda che potrebbe sembrare inadatta, ma a nostro parere non lo è) quanti soldi può costare, in questo caso specifico, migliorare ulteriormente la vita dei talassemici.

Anche qui il discorso non è poi molto più complicato di quanto si pensi ed il nostro interlocutore è stato chiaro.

Oggi le tecnologie dell’approccio genomico hanno portato sul mercato strumentazioni estremamente avanzate ma altrettanto costose.

Ci ha detto che nello specifico della ricerca di cui abbiamo parlato, per un’analisi estesa su tutti i pazienti occorre una somma dell’ordine dei 200.000 euro all’anno considerando però le strumentazioni già acquisite.

E poi, vogliamo parlare del famoso concetto “costo/beneficio?”.

Per trovare un farmaco che produca emoglobina fetale e quindi poco costoso in rapporto ad una terapia genica che necessita di una pesante ospedalizzazione?

Un farmaco quindi che renda il talassemico indipendente dalle trasfusioni permetterebbe anche un risparmio in termini di risorse finanziarie e molto più di quanto non costi oggi un regime di trasfusioni, terapia ferrochelante, day hospital ecc.

A questo punto ci è stato presentato **“ER/Gentech”**, un laboratorio regionale dell’Emilia-Romagna di innovazione in genomica e biotecnologia nel quale è stata inserita anche la talassemia.

Si tratta della creazione di un Network di strumentazioni e competenze/prestazioni per abbassare i costi vivi delle analisi, appunto, post-genomiche.

Si accenteranno un certo numero di analisi in un’unica struttura e quindi con una notevole diminuzione dei costi.

Organizzare quindi e semplificare, risparmiando, il lavoro di ricerca con una rete collegata tra Centri.

C’è un’ultima considerazione su un argomento che viene poco considerato e sul quale è stata richiamata la nostra attenzione, sempre sui costi e sui finanziamenti e cioè quelli che coprono il costo dei brevetti.

E qui dovrebbero intervenire enti o fondazioni per fare in modo che non vadano perduti anni di ricerche.

Anche per questo sono troppo poche le associazioni che si tengono informate sulla ricerca o contribuiscono con una raccolta fondi; dovrebbero essere proprio loro a far comprendere agli enti quali sono le priorità e la talassemia, per la sua vivacità nella cura e nella ricerca va mantenuta fra le priorità.

E la pressione politica è tanto più forte quando al fianco dei medici e dei ricercatori, che nel nostro paese sono di altissimo livello, ci sono gruppi organizzati e non piccoli gruppi di volenterosi, racchiusi nei loro ambiti locali.

