



I SUCCESSI DELLA RICERCA

La ricerca non è una linea retta

L'azienda farmaceutica svizzera Santhera è oggi una delle poche a sviluppare farmaci esclusivamente per le malattie orfane. Tutto è iniziato al Biozentrum di Basilea, dove il giovane ricercatore Thomas Meier lavorava già da alcuni anni sulle malattie neuromuscolari. Nel 2001 fonda la propria azienda, che diventerà poi Santhera, e ottiene dalla FSRMM una somma considerevole per sviluppare un principio attivo, chiamato idebenone, per l'atassia di Friedreich, una malattia in cui il trasporto di energia nei mitocondri è disturbato. Meier e collaboratori riescono a rendere disponibile il farmaco per i pazienti affetti dall'atassia di Friedreich in Canada. Per l'approvazione negli Stati Uniti e in Europa invece i dati non bastano, le autorità richiedono la conferma dell'efficacia in un ulteriore studio clinico, il programma viene interrotto. Ciononostante, la ricerca condotta a Santhera ha fornito nuove conoscenze scientifiche sull'atassia di Friedreich che si sono rivelate utili per molti altri progetti di ricerca.

«La ricerca non procede mai in linea retta. Si parte da un'ipotesi e si cerca di confermarla in laboratorio o in clinica. Nel caso delle malattie rare, i meccanismi spesso non sono noti, perché quasi nessuno li ha esaminati prima», spiega Meier.

La ricerca in questo campo ha fatto enormi progressi negli ultimi anni. Grazie alla decodificazione dei singoli geni, e ancor più dopo il sequenziamento del genoma umano, si stanno comprendendo meglio le cause delle malattie rare. Tuttavia, poco è cambiato nell'approccio scientifico stesso: all'inizio di ogni progetto c'è ancora un'ipotesi e quindi un'incertezza sull'esito della ricerca.

La ricerca non procede mai in linea retta. Si parte da un'ipotesi e si cerca di confermarla in laboratorio o in clinica.

THOMAS MEIER

Da questo punto di vista, anche un fallimento è prezioso perché orienta la ricerca (e i finanziamenti) successivi in una direzione diversa. Anche nel caso di Santhera: la modalità d'azione dell'idebenone, una volta delucidata, è stata applicata alla neuropatia ottica ereditaria di Leber, un'altra malattia mitocondriale. Questa volta con successo: l'approvazione del farmaco è stata ottenuta nel 2019, le persone affette da questa rara forma di cecità ereditaria beneficiano del fatto che l'idebenone ferma e in alcuni casi addirittura ripristina la perdita della vista. Con i suoi numerosi programmi clinici, Santhera si è costruita una reputazione di specialista delle malattie rare. Non c'è da stupirsi che l'azienda sia diventata un partner interessante per grandi aziende farmaceutiche come Novartis e Idorsia. Queste aziende cercavano proprio queste competenze per sviluppare i propri principi attivi. Grazie a studi su pazienti con la distrofia di Duchenne, Santhera ha acquisito una grande esperienza con un parametro funzionale polmonare clinicamente importante, che predestina l'azienda come partner per lo sviluppo di un farmaco contro la fibrosi cistica.

«La scienza si chiama così perché la ricerca crea sempre nuove conoscenze. È così che cresce la nostra comprensione delle malattie, dei principi attivi e dei loro meccanismi», spiega Meier. «Il percorso di un investimento nella ricerca non può mai essere seguito in modo continuo fino al farmaco. Tuttavia, il denaro non è mai perso perché la ricerca allarga sempre i nostri orizzonti e quindi, direttamente o indirettamente, va a beneficio delle persone colpite».

La scienza si chiama così perché la ricerca crea sempre nuove conoscenze.



La ricerca avanza passo dopo passo

Il tamoxifene è un farmaco con una carriera straordinaria. Sviluppato ed approvato negli anni '70 per il trattamento del cancro al seno, il farmaco è diventato ora una luce di speranza per i pazienti con malattie muscolari. Come spesso accade nella ricerca, anche il caso ha aiutato. Considerando i meccanismi d'azione del tamoxifene, il farmacologo Olivier Dorchies ipotizzò che il principio attivo potesse essere utile anche per la distrofia muscolare di Duchenne.

Dal 2008 il dr. Dorchies conduce ricerche presso l'Istituto di Scienze Farmaceutiche della Svizzera Occidentale dell'Università di Ginevra, utilizzando modelli animali in cui è possibile inserire o adattare sequenze geniche in modo mirato. Uno dei metodi utilizza il tamoxifene, e dalle sue osservazioni il ricercatore sospetta che esso sia in grado di attivare i geni responsabili dello sviluppo muscolare, rafforzando così i muscoli. Sostenuto finanziariamente dalla FSRMM nel 2013 e nel 2015, Dorchies riesce a dimostrare che i muscoli dei topi con distrofia di Duchenne trattati con tamoxifene sviluppano effettivamente una resistenza maggiore allo sforzo rispetto ai topi non trattati del gruppo di controllo, dimostrando quindi a livello preclinico che il farmaco avrebbe potuto influenzare, se non migliorare, il decorso della malattia di Duchenne.

Con i suoi risultati, Dorchies attira l'attenzione a livello internazionale. Uno dei lettori delle sue pubblicazioni scientifiche è il Prof. Dirk Fischer, neurologo, da anni impegnato nella ricerca clinica sulle malattie neuromuscolari presso l'Ospedale pediatrico universitario di Basilea (UKBB).

Incoraggiato dai dati sul tamoxifene, nel 2018 Fischer avvia lo studio clinico di fase 3 TAM-DMD in undici ospedali universitari di sette Paesi europei, in qualità di ricercatore principale. Lo studio viene finanziato dall'European Rare Disease Research Network E-RARE, da associazioni di pazienti del Regno Unito, Paesi Bassi, Monaco e dalla FSRMM. Quest'ultima rende possibile l'inclusione di 15 ragazzi dalla Svizzera.

La particolarità della FRSMM è che sostiene sia la ricerca di base che le applicazioni cliniche e traslazionali.

PROF. DIRK FISCHER

«La particolarità della FRSMM è che sostiene sia la ricerca di base che le applicazioni cliniche e traslazionali», sostiene il Prof. Fischer. Ciò consente alla Fondazione di accompagnare progetti promettenti per diversi anni. Il registro svizzero dei pazienti, anch'esso lanciato e finanziato con l'aiuto della FSRMM, si è rivelato di importanza fondamentale per un rapido reclutamento allo studio clinico. «Ogni progetto di ricerca si basa sui risultati dei lavori precedenti», spiega il Prof. Fischer. La peculiarità dei progetti accademici è che spesso i ricercatori precedenti continuano a collaborare alle fasi successive. Così è stato anche nello studio TAM-DMD, per il quale il dr. Dorchies ha condotto le analisi dei livelli plasmatici di tamoxifene e di biomarcatori dei pazienti ed ha partecipato alle discussioni con gli enti regolatori e gli sponsor dello studio. «Il grande vantaggio del tamoxifene è che non è più coperto da brevetto e che molti anni di esperienza ne attestano la sicurezza e la tollerabilità», spiega il Prof. Fischer. Gli studi clinici accademici non seguono interessi commerciali. «Nel nostro studio, i pazienti che hanno assunto il tamoxifene hanno mostrato un chiaro miglioramento rispetto al gruppo di controllo, anche se questa differenza non è statisticamente significativa», commenta Fischer i risultati dello studio.

I dati sono attualmente in fase di ulteriore analisi per valutare l'inclusione del tamoxifene negli standard di cura. In Svizzera, ciò consentirebbe ai pazienti di ottenere il rimborso dei costi dall'assicurazione per l'invalidità: questo sarebbe già un grande passo avanti per i pazienti affetti da Duchenne.

Ogni progetto di ricerca si basa sui risultati dei lavori precedenti.



La ricerca di base richiede tempi lunghi

Le miopatie congenite sono malattie muscolari estremamente rare in cui i neonati vengono al mondo con un tono muscolare già flaccido. La causa è una mutazione recessiva nel gene RYR1, che impedisce la normale funzione muscolare. A causa della debolezza, i bambini colpiti hanno uno sviluppo fisico fortemente ritardato, e finora non esiste possibilità di cura. All'inizio del 2022, i professori Susan Treves e Francesco Zorzato, rispettivamente all'Università di Basilea e all'Ospedale universitario di Basilea, hanno presentato per la prima volta un approccio terapeutico.

Questo successo si basa su anni di ricerca di base, che fornisce le conoscenze necessarie per identificare possibili bersagli terapeutici e senza la quale non ci può essere alcun progresso nella scienza. Il Prof. Zorzato paragona la ricerca ad un foglio di carta con una parte bianca e una nera, dove la parte chiara rappresenta la conoscenza e quella scura l'ignoto. «La ricerca di base si pone sulla linea di demarcazione tra luce e buio e cerca, pixel per pixel, di spostare questa linea a favore della parte bianca». Spesso si tratta di piccoli progressi, solo molto raramente di grandi passi. Questo è esattamente ciò che la coppia di ricercatori Treves e Zorzato è riuscita a compiere.

La ricerca di base richiede tempi lunghi

I due ricercatori si completano a vicenda in modo ideale nel loro approccio di ricerca: Treves lavora a stretto contatto con i medici e conduce le sue indagini sulle biopsie muscolari dei pazienti, mentre Zorzato si concentra sulle basi molecolari delle malattie, per esempio nel 1990 ha partecipato all'identificazione della mutazione del gene RYR1 responsabile della miopatia congenita. La ricerca dei professori Treves e Zorzato è stata sostenuta finanziariamente dalla FSRMM per molti anni.

Con le ricerche condotte negli ultimi dieci anni, il team di Treves e Zorzato è riuscito a dimostrare che le mutazioni genetiche recessive sono accompagnate da una sovrapproduzione di alcune proteine che controllano la leggibilità dei segmenti genici, in particolare le «istone deacetilasi» (HDAC) e le DNA metiltransferasi (DNMT).

La ricerca si
pone sulla linea
tra luce e buio e
cerca, pixel per
pixel, di spostare
questa linea a
favore della parte
bianca.

PROFS TREVES / ZORZATO

Questa interferenza impedisce la formazione di una proteina fondamentale per la funzione muscolare. Sulla base di questi risultati, i professori Treves e Zorzato hanno supposto che inibitori di HDAC e DNMT potessero migliorare la funzione muscolare nei topi con la mutazione RYR1. I risultati delle ultime ricerche mostrano che la capacità di movimento dei topi migliora grazie a questo trattamento, anche se essi rimangono più piccoli degli animali sani della stessa cucciolata. «Abbiamo così percorso tutta la strada, dall'identificazione del gene mutato ad un potenziale approccio terapeutico», spiega Treves. I risultati sono molto incoraggianti, ma la coppia di ricercatori avverte che l'approccio è ancora lontano dall'essere una terapia clinicamente applicabile. Nei prossimi due anni circa, il trattamento sarà ulteriormente ottimizzato e perfezionato, tra l'altro con nuovi inibitori ancora più efficaci. È inoltre necessario chiarire come i risultati ottenuti sui topi possano essere trasferiti ai bambini piccoli, e quale sia l'età giusta per iniziare il trattamento.

Molte domande sono ancora aperte. Zorzato: «Nessuno di noi due è abbastanza giovane da poter continuare il proprio lavoro fino all'approvazione della terapia. Questo sarà il compito della prossima generazione di ricercatori». A quel punto il foglio di carta sarà molto più bianco.

IMPRESSUM:

fondazione svizzera per la ricerca sulle malattie muscolari

Chemin des Saules 4B . CH-2013 Colombier . info@fsrmm.ch . www.fsrmm.ch

