

Relazione del Convegno Medico svolto a Marcallo (MI) – 27.09.2008

A cura della dott.ssa Caterina Mariotti

La ricerca sperimentale nel campo delle patologie rare e tra queste delle malattie neurologiche genetiche, è sempre stata piuttosto difficoltosa e complicata. Recentemente, tuttavia, ci sono state diverse segnalazioni di studi sperimentali per il trattamento dell'atassia di Friedreich, una malattia neurologica ereditaria che causa difficoltà di equilibrio in bambini o giovani adulti, ad andamento lentamente progressivo.

Il primo farmaco ad aver mostrato effetti significativi in precedenti studi è stato l'idebenone, un antiossidante che è risultato protettivo nei confronti dell'ipertrofia cardiaca tipica della malattia di Friedreich. Nell'ipotesi che dosi maggiori del farmaco potessero avere un effetto significativo anche sui sintomi neurologici, è stato realizzato negli USA un trial con idebenone ad alte dosi, che si è recentemente concluso. Inoltre, sempre per questa forma genetica, sono attualmente in corso in diversi Centri Europei e anche presso l'Unità Operativa di Biochimica e Genetica Neurologia VIII dell'Istituto Neurologico Besta di Milano, altre sperimentazioni farmacologiche su diversi gruppi di pazienti.

Per quanto riguarda altre forme di atassia su base genetica e in particolare per le atassie a trasmissione autosomica dominante (dette SCA = SpinoCerebellar Ataxias), non ci sono ancora sperimentazioni farmacologiche, ma sta per iniziare uno studio Europeo mirato ad analizzare la comparsa e l'evoluzione dei primissimi sintomi e dei segni di malattia, in modo da essere in grado di iniziare eventuali trattamenti il più precocemente possibile. In questo progetto vengono studiati parenti di pazienti affetti da SCA1-SCA2-SCA3-SCA6, che sono a rischio di sviluppare la malattia, ma che al momento dello studio non presentano ancora alcun segno di malattia.

Atassia di Friedreich: sperimentazioni cliniche in corso

A. Studio Clinico con ERITROPOIETINA

In febbraio 2008 è iniziata presso l'Istituto Neurologico Besta sotto la supervisione dei neurologi dott. Franco Taroni, la sperimentazione del farmaco eritropoietina (EPO) in pazienti con Atassia di Friedreich. L'EPO è una proteina fisiologicamente prodotta dal nostro organismo, che ha come principale funzione la stimolazione della produzione di globuli rossi. La riduzione dell'ossigeno nell'organismo (ipossia) o la riduzione dei livelli di emoglobina (anemia) sono stimoli che incrementano la produzione di EPO. Per questi motivi è già uti-

lizzata come farmaco nei pazienti con anemie croniche dovute a diverse cause. L'EPO ha anche mostrato proprietà neuroprotettive in alcuni modelli di malattie neurologiche (es. alcune neuropatie).

Come è noto, la causa dell'Atassia di Friedreich è una mutazione nel gene che codifica per la proteina fratassina; come conseguenza della mutazione, questa proteina viene prodotta in quantità molto ridotta. Una sostanza capace di aumentare i livelli intracellulari di fratassina potrebbe quindi diventare un potenziale trattamento della malattia.

Uno studio recente ha mostrato l'efficacia dell'EPO nell'incrementare i livelli di fratassina in cellule in coltura di pazienti con Atassia di Friedreich (Boesch et al., *Annals of Neurology* 2007;62:521-524). La prosecuzione di questo studio con la somministrazione di EPO a 8 pazienti per 6 mesi (senza confronto con placebo) ha mostrato miglioramenti significativi dei punteggi alle scale cliniche; in 4 pazienti sono però aumentati notevolmente i livelli di emoglobina (Boesch et al., *Movement Disorders*, in stampa). Lo studio condotto dai neurologi dell'Istituto Besta ha lo scopo di valutare l'efficacia dell'EPO nell'aumentare i livelli di fratassina nelle cellule del sangue dei pazienti con Atassia di Friedreich. Si tratta di uno studio randomizzato, cioè con assegnazione casuale di ciascun paziente o al gruppo di trattamento col farmaco (EPO) o al gruppo di trattamento con una sostanza di controllo inattiva (placebo). L'importanza di valutare i risultati ottenuti con un farmaco confrontandoli con quelli ottenuti con placebo è cruciale per essere certi che i dati ottenuti siano realmente dovuti all'efficacia del farmaco in sperimentazione e che quindi il farmaco possa dirsi veramente utile per quella patologia. Inoltre, sempre per poter ottenere risultati non influenzati dall'opinione personale, sia i pazienti sia i medici che eseguono le valutazioni neurologiche non sono a conoscenza del trattamento assegnato a ciascun individuo.

Sono stati arruolati 16 pazienti maggiorenni. Il trattamento è effettuato per via endovenosa e durerà almeno 12 mesi, suddivisi in due fasi. Nella prima fase (24 settimane) l'EPO è stata somministrata a dosaggi crescenti in cicli consecutivi, al fine di monitorare la comparsa di effetti collaterali e di valutare se un particolare dosaggio è in grado di incrementare i livelli di fratassina in nei globuli bianchi dei pazienti. Nella seconda fase dello studio sarà utilizzato lo schema di trattamento (dosaggio di EPO e frequenza di somministrazione) che ha mostrato l'efficacia maggiore in assenza di effetti collaterali.

Ogni farmaco, infatti, può presentare effetti collaterali; l'assunzione di EPO potrebbe determinare alcuni effetti avversi, correlati principalmente alla sua funzione primaria, cioè quella di aumentare i globuli rossi (aumento della pressione arteriosa, encefalopatia ipertensiva, trombosi vascolare, crisi convulsive, reazioni allergiche cutanee, anemia aplastica, aumento delle piastrine, sintomi simil-influenzali).

Nel corso dello studio sono previste circa 20 visite. Ad ogni visita prima della somministrazione del farmaco sono effettuati i prelievi per gli esami del sangue; all'inizio dello studio e alla fine delle due fasi dello studio saranno eseguiti esami

clinici con scale di valutazione specifiche per l'atassia e per le funzioni della vita quotidiana. All'inizio ed al termine dello studio saranno eseguiti un ecocardiogramma (per la valutazione della morfologia e della funzionalità cardiaca) ed una biopsia cutanea (per lo studio delle fibre nervose periferiche).

Attualmente è terminata la prima fase dello studio ed è in corso l'elaborazione dei dati di efficacia (livelli di fratassina) e di tollerabilità (effetti collaterali), in modo da valutare quale dosaggio applicare nella seconda parte dello studio.

B. Studio clinico con DEFERIPRONE

È da poco iniziata all'Istituto Besta di Milano la sperimentazione in pazienti affetti da atassia di Friedreich trattati con deferiprone. Questa sostanza è un chelante del ferro, ha cioè la funzione di legare il ferro presente nell'organismo e di facilitarne l'eliminazione. Nell'Atassia di Friedreich la riduzione di fratassina determina un accumulo di ferro in alcuni organi del corpo, come il cuore, il cervello o il midollo spinale. L'aumento del ferro in questi organi causa la riduzione delle proteine che generano energia e determina la produzione di radicali liberi che danneggiano i tessuti a causa della loro attività ossidante. Per questi motivi un chelante del ferro come il deferiprone, in grado di legare il ferro in eccesso, o un antiossidante come l'idebenone, in grado di legare e inattivare i radicali liberi, possono essere potenziali trattamenti per l'Atassia di Friedreich. Il deferiprone è un farmaco già utilizzato come terapia a lungo termine per la chelazione del ferro nei pazienti affetti da talassemia maior, nei quali vi può essere un sovraccarico di ferro dovuto alle numerose trasfusioni di sangue. Uno studio pilota in aperto (cioè senza confronto con placebo) realizzato con 9 giovani pazienti con atassia di Friedreich trattati con deferiprone per 6 mesi ha mostrato una significativa riduzione dell'accumulo di ferro nei nuclei dentati del cervelletto ed un miglioramento delle condizioni cliniche (Boddaert et al., Blood 2007;110:401-408).

La sperimentazione attualmente in corso è multicentrica, cioè sono coinvolti diversi centri, europei ed americani; l'Unità di Biochimica e Genetica dell'Istituto Besta di Milano partecipa come centro italiano. Lo studio è finanziato dall'azienda produttrice del farmaco. Saranno arruolati presso il centro di Milano 17 pazienti, la maggior parte dei quali minorenni. Il farmaco viene assunto per via orale e la sperimentazione durerà sei mesi. Anche in questo caso si tratta di uno studio randomizzato (cioè con assegnazione casuale o al gruppo di trattamento con deferiprone o al gruppo di trattamento con placebo) e in doppiociego, cioè i pazienti e i medici non sono al corrente del trattamento assegnato.

Nello studio si valuteranno la sicurezza e tollerabilità di tre diverse dosi di deferiprone rispetto al placebo. Sono previste visite di controllo mensili e, durante il primo mese di trattamento, settimanali. All'inizio e alla fine dello studio saranno eseguiti una visita neurologica con una serie di scale di valutazione cliniche e funzionali ed un ecocardiogramma. Ogni paziente eseguirà settimanalmente gli esami del sangue per il monitoraggio della sicurezza del farmaco.

Gli effetti collaterali del deferiprone possono essere nausea, vomito, diarrea, dolori articolari, addominali o muscolari, mal di testa o di schiena, colorazione rossastra delle urine, aumento o diminuzione dell'appetito, prurito cutaneo, gonfiore alle articolazioni, reazioni allergiche, aumento degli enzimi epatici, riduzione dei livelli ematici di zinco. L'effetto collaterale più significativo consiste in una riduzione del numero di globuli bianchi (neutropenia o agranulocitosi) che potrebbe favorire la comparsa di infezioni. Gli esami ematici settimanali hanno lo scopo di monitorare il numero di globuli bianchi.

C. Studio clinico con IDEBENONE AD ALTE DOSI

L'idebenone è un antiossidante che è stato sperimentato alcuni anni fa nell'atassia di Friedreich (Mariotti et al., *Neurology* 2003;60:1676-9). In questo studio il farmaco nei confronti del placebo ha mostrato effetti protettivi sul cuore, mentre non sono stati rilevati miglioramenti dei disturbi neurologici.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati della sperimentazione di alte dosi di idebenone nei pazienti con Atassia di Friedreich, realizzata negli USA al National Institute of Health (NIH) (Di Prospero et al., *Lancet Neurology* 2007;6:878-886). Il rationale alla base dello studio era che dosi maggiori di farmaco potessero avere anche effetti sulle funzioni neurologiche.

In questo studio sono stati arruolati 48 giovani pazienti (età 9-17 anni) con atassia di Friedreich, deambulanti autonomamente o con aiuto. I partecipanti sono stati casualmente assegnati ad uno dei gruppi di trattamento: idebenone a dosi basse, medie, alte, o al gruppo placebo. Il trattamento è durato 6 mesi. Il gruppo trattato con alte dosi di idebenone (circa 45 mg/kg al giorno) ha mostrato piccoli miglioramenti alle scale di valutazione neurologiche e funzionali. In particolare hanno mostrato miglioramenti più significativi i pazienti che al momento dell'arruolamento per lo studio, avevano disturbi minori. Questi dati indicano che l'assunzione di idebenone ad alte dosi può avere un effetto positivo sui disturbi neurologici, soprattutto negli stadi iniziali della malattia.

Il farmaco non ha mostrato particolari effetti collaterali, nemmeno alle dosi più elevate; si segnala solamente un caso di neutropenia, cioè di marcata riduzione di globuli bianchi, in un paziente del gruppo trattato con alte dosi, che si è prontamente risolta dopo la sospensione del farmaco. La neutropenia durante trattamento con idebenone è un evento particolarmente raro, dal momento che è stato segnalato solo in 10 casi su un totale di 8 milioni di pazienti trattati negli anni.

Attualmente, uno studio simile è in corso anche in Europa. Se questo secondo studio confermerà i risultati osservati nello studio precedente, l'idebenone ad alto dosaggio diventerà disponibile per tutti i pazienti con atassia di Friedreich. La speranza di tutti questi studi clinici è poter avere farmaci che possano agire sui meccanismi fondamentali della malattia e che quindi possano essere realmente efficaci sul decorso della malattia.

Studio clinico in soggetti a rischio per le Atassie Spinocerebellari (SCA)

Le atassie spinocerebellari a trasmissione autosomica-dominante (SCA) sono un gruppo eterogeneo di atassie cerebellari; finora sono state individuate più di 25 forme e in 15 di queste sono stati anche identificati i geni che determinano la malattia. Le forme più comuni di SCA sono le atassie di tipo SCA1, SCA2, SCA3 e SCA6. Nelle SCA la mutazione genetica responsabile della malattia può essere trasmessa da una generazione all'altra, con un rischio del 50%. Le mutazioni presentano i primi sintomi della malattia solitamente nell'età adulta. Tutti i discendenti dei pazienti con SCA sono da considerare persone a rischio finché non presentano i sintomi della malattia.

Attualmente non vi sono sufficienti conoscenze su quali fattori determinino l'esordio della malattia, se ci siano sintomi precoci o variazioni metaboliche che precedano o che possano predire l'inizio dei disturbi. Lo studio ha lo scopo di acquisire informazioni sull'esordio e sui sintomi precoci della malattia. È uno studio a cui partecipano diversi centri di ricerca europei riuniti nel progetto Euro-SCA ed è finanziato da fondi pubblici europei. L'Unità Operativa di Biochimica e Genetica Neurologia VIII dell'Istituto Neurologico Besta di Milano è uno dei centri partecipanti allo studio.

Non si tratta di una sperimentazione terapeutica; non vi è quindi alcuna somministrazione di farmaci. È uno studio osservazionale: si osservano cioè nel tempo (prospettivamente) i soggetti a rischio di sviluppare una malattia SCA, con lo scopo di identificare i segni clinici ed i marcatori biologici correlati con l'esordio della malattia.

Possono partecipare allo studio i parenti diretti (fratello/sorella o figlio/figlia) dei pazienti con le forme di SCA1, SCA2, SCA3 o SCA6, maggiorenni e senza sintomi. Lo studio dura 6 anni; è prevista una visita all'inizio dello studio ed una visita ogni due anni (in totale 4 visite), in cui saranno esaminate le condizioni cliniche e funzionali con una serie di scale di valutazione. All'inizio ed alla fine dello studio alcuni soggetti volontari saranno sottoposti alla RMN dell'encefalo, alla registrazione dei movimenti oculari e a un prelievo di sangue ed urine per la ricerca di marcatori biologici di malattia.

Sarà effettuato sul DNA di tutti i partecipanti un test diagnostico genetico-molecolare che permetterà di stabilire chi è portatore e chi non è portatore della mutazione; il risultato di questo test non sarà rivelato né ai partecipanti né ai medici responsabili dello studio; in tal modo la valutazione dei soggetti non sarà influenzata dalla conoscenza del dato genetico e l'osservazione della comparsa di sintomi e segni di malattia nei soggetti con mutazione sarà più obiettiva.

Gli obiettivi dello studio sono quelli di determinare l'incidenza dell'atassia tra i portatori della mutazione, di confrontare tra portatori e non portatori i dati clinici e funzionali, la morfologia cerebrale ottenuta con la RMN e i movimenti oculari e di individuare marcatori biologici di malattia.

I risultati di questo studio possono essere di grande importanza per l'individuazione di sintomi precoci della malattia e di marcatori biologici utili per individuare o predire l'esordio e per monitorare l'evoluzione, nonché per lo sviluppo di terapie e per l'organizzazione di sperimentazioni farmacologiche. È in corso il reclutamento di soggetti partecipanti; chi volesse partecipare (parenti asintomatici di pazienti con SCA1, 2, 3 o 6) può contattare l'UO di Biochimica e Genetica (in particolare la dottoressa Mariotti).

