FARMACI INNOVATIVI

Qualità Efficacia Appropriatezza

Garanzia dell'universalità delle cure sul Territorio Nazionale

Roma, giovedì 9 ottobre 2008

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini, Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

INNOVARE PER CURARE: LE BIOTECNOLOGIE PER LA CURA DELLE MALATTIE RARE

Dott. Stefano Bruni, Lodovica Loschi
Direzione Medica Genzyme, Italia

La convenzione sulla Diversità Biologica delle Nazioni Unite definisce biotecnologia *l'applicazione tecnologica che si serve dei sistemi biologici, degli organismi viventi o di derivati di questi per produrre o modificare prodotti o processi per un fine specifico*. In generale, quindi, la biotecnologia utilizza esseri viventi al fine di produrre beni e servizi.

Esiste una classificazione molto generica delle biotecnologie che ne suddivide i diversi settori di applicazione: red biotechnology (biotecnologia rossa) che comprende i processi biomedici e farmaceutici; white biotechnology, conosciuta anche come grey biotechnology (biotecnologia bianca o grigia), che si occupa dei processi biotecnologici di interesse industriale; green biotechnology (biotecnologia verde), settore applicato ai processi agricoli; bioinformatica, ovvero settore interdisciplinare che utilizza un approccio informatico per risolvere problematiche di tipo biologico; infine, in alcuni casi si parla anche di blue biotecnology (biotecnologia blu), usata per descrivere applicazioni marine ed acquatiche delle biotecnologie.

La cura della salute è il settore al quale le biotecnologie hanno dato finora il contributo più rilevante, sia in termini di prodotti (terapeutici, vaccini e diagnostici) che di ricerca e sviluppo. La prima proteina terapeutica in assoluto, ottenuta mediante ingegneria genetica, è stata la somatostatina, un piccolo ormone polipeptidico coinvolto nella regolazione della crescita, ma il farmaco biotecnologico più noto è sicuramente l'insulina, prodotta a partire dal 1978 e commercializzata dal 1981. Degli stessi anni è anche la produzione dell'ormone della crescita. Dall'approvazione dell'insulina sono state commercializzate più di 120 proteine ricombinanti che sono diventate opzioni terapeutiche di grande valore. È facile comprendere l'importanza dell'utilizzo della tecnologia del DNA ricombinante nell'ambito della cura della salute: nel caso dell'insulina, infatti, tale ormone era estratto dal pancreas bovino o suino ed erano necessari circa 3500 kg di pancreas animali per produrre circa 0.5 kg di insulina, comportando quindi uno sforzo enorme. Inoltre, l'ottenimento di una molecola perfettamente identica a quella umana tramite ingegneria genetica, ha permesso di evitare i problemi legati alle reazioni allergiche all'insulina animale da parte di alcuni pazienti affetti da diabete. Le sfide tecnologiche derivanti dall'utilizzo dell'ingegneria genetica sono legate al processo di produzione, che prevede la scelta del sistema di espressione da utilizzare (per esempio, batterico vs.

cellule di mammifero) e alla complessità della proteina umana (presenza di glicosilazione, numero di geni coinvolti e necessari per la sintesi della proteina). L'avvento delle terapie ricombinanti ha, infatti, introdotto un nuovo modo di definire le sostanze farmaceutiche; mentre le molecole chimiche sono caratterizzate dalle loro proprietà chimico-fisiche, le proteine ricombinanti sono definite dal processo di produzione utilizzato per ottenerle, poiché si tratta di un processo estremamente complesso.

Le malattie rare sono un gruppo di oltre 7.000 patologie, molte delle quali fatali o croniche invalidanti, che rappresentano nel loro complesso circa il 10% delle malattie che colpiscono l'umanità. La Commissione Europea, chiamata ad esprimersi in questo senso, ha definito rare quelle patologie la cui incidenza non è superiore a 5 su 10.000 abitanti. In Europa si stima che le persone affette da malattie rare siano circa 20-30 milioni. In Italia ci sarebbero circa 3 milioni di persone affette, moltissime delle quali in età pediatrica. L'80% di queste malattie rare (circa 4.000) è di origine genetica. Per il restante 20% dei casi si tratta di malattie acquisite.

Tra le malattie rare, un gruppo molto importante è rappresentato dalle malattie metaboliche ereditarie che colpiscono i bambini generalmente nei primi anni di vita ma i cui sintomi possono anche esordire in età giovanile o adulta. Sono malattie gravi, molte delle quali, se non riconosciute tempestivamente, causano gravi handicap fisici e mentali e spesso sono causa di morte precoce. Molte altre si manifestano con sintomi subdoli e progressivamente ingravescenti fino a quadri di patologia d'organo irreversibile.

In molti casi la malattia rara si presenta con un quadro clinico così evidente che sarebbe impossibile non diagnosticarla correttamente fino dalla prima occhiata. Purtroppo però questo non è sempre vero: in molte altre occasioni individuare la patologia non è facile in quanto questa si manifesta con sintomi e segni sfumati, spesso aspecifici.

Nell'ambito delle malattie rare e, più in particolare, delle malattie metaboliche, le malattie da accumulo lisosomiale rappresentano un vasto gruppo di affezioni dovute al deficit di enzimi preposti alla degradazione di specifiche sostanze. La mancanza di un enzima determina l'interruzione di una via metabolica con conseguente accumulo progressivo nei lisosomi di materiale non degradato.

Le malattie lisosomiali vengono denominate in base alle principali sostanze accumulate in: Mucopolisaccaridosi, Mucolipidosi, Glicoproteinosi, Lipidosi, Glicogenosi tipo II (malattia di Pompe).

Nel caso delle malattie da accumulo lisosomiale, le attuali possibilità terapeutiche sono rappresentate essenzialmente dal trapianto di midollo osseo e dalla somministrazione dell'enzima carente.

Il trapianto di midollo osseo fornisce ai malati una fonte costante e adeguata dell'enzima mancante. I monociti circolanti derivanti dal midollo del donatore fuoriescono dai vasi, colonizzano i diversi organi ed apparati dell'ospite, si trasformano in macrofagi e infine producono l'enzima che degrada il materiale accumulato. Il trapianto di midollo osseo è un trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il processo di trapianto comprende una fase di "condizionamento", durante il quale si ottiene l'eradicazione delle cellule malate e si "condiziona" il tessuto del ricevente, per prepararlo a ricevere e far maturare in sé le cellule del trapianto; senza questo trattamento, che comporta una temporanea soppressione del sistema immunitario del ricevente, le cellule del trapianto verrebbero rapidamente eliminate dall'organismo. Al termine di questo trattamento si procede al trapianto, ossia all'infusione in vena di cellule midollari che non sono venute a contatto con i farmaci chemioterapici o con le radiazioni di cui sopra. Queste cellule

possono essere prelevate da un donatore sano (trapianto allogenico), o, nel caso dell'autotrapianto (chiamato anche trapianto autologo), vengono prelevate dal paziente in una fase precedente all'inizio del trattamento di condizionamento e congelate in azoto liquido. Dopo l'infusione, le cellule di midollo trapiantate viaggiano nel torrente sanguigno ed in breve tempo raggiungono gli spazi normalmente destinati alla loro maturazione (le cosiddette lacune ossee); qui iniziano il processo di ripopolazione, finché, piano, nel ricevente il midollo osseo torna ad occupare la sua normale estensione e riprende a funzionare normalmente, producendo in maniera equilibrata le cellule del sangue necessarie alla vita.

La terapia enzimatica sostitutiva è già disponibile per la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry, la Mucopolisaccaridosi I H/S e I S (sindrome di Hurler-Scheie e sindrome di Scheie), le Mucopolisaccaridosi II B (sindrome di Hunter, forma lieve) e VI (sindrome di Maroteaux-Lamy) e la Glicogenosi di tipo II. La base teorica su cui si fonda questo approccio terapeutico consiste nella sostituzione dell'enzima idrolitico carente o assente con un enzima endogeno, omologo a quello umano. La malattia di Gaucher è stata la prima malattia d'accumulo lisosomiale, per la quale sia stata approvata la commercializzazione di un farmaco biotecnologico: il primo preparato di sostituzione enzimatica disponibile in commercio era composto da glucocerebrosidasi di derivazione placentare e mirata ai macrofagi. Attualmente, l'enzima endogeno viene prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante: il processo di produzione prevede l'inserimento del gene che codifica per la glucocerebrosidasi in un plasmide batterico, generando una molecola di DNA chimerica, o plasmide ricombinante. Si inserisce il plasmide ricombinante nella cellula ospite desiderata, in questo caso una linea cellulare di ovaio di criceto cinese. La proteina viene quindi secreta nel mezzo di coltura. I processi biotecnologici consentono una minuziosa e tempestiva correzione della coltura, dell'ambiente, delle condizioni degli apparecchi e del prodotto (a seconda delle esigenze) e garantiscono l'identità, la purezza e potenza certificata della sostanza in questione. Processi molto simili sono utilizzati anche nel caso delle altre malattie da accumulo lisosomiale.

L'innovazione nel campo delle malattie rare prevede oggi anche l'utilizzo di altre piattaforme biotecnologiche come l'utilizzo di piccole proteine, molecole antisenso o la terapia genica.