

Metodologia generale dei trial terapeutici

Prof. A. Filla, Napoli - Sintesi a cura di Maria Litani

DAL CONVEGNO SCIENTIFICO AISA 2008

Un trial clinico è una sperimentazione per valutare se un farmaco è efficace nei confronti di un obiettivo determinato.

A monte del trial c'è un disegno ben preciso che deve tener conto di vari fattori.

- **Popolazione** a cui è rivolto. Il numero di pazienti arruolati nel trial deve essere adeguato per poter verificare effettivamente i risultati. La numerosità è fattore che dà maggiore veridicità allo studio.
- **Criteri di inclusione ed esclusione dal trial.** Si fissano dei limiti e delle caratteristiche che i pazienti devono rispettare per poter essere inclusi nel trial. Ad esempio per il trial con EPO si chiede un range d'età compreso tra i 18 ed i 50 anni, oppure nel trial con il Deferiprone si chiede che il paziente sia in grado di deambulare o che non presenti problemi di ipertrofia cardiaca.
- **Randomizzazione.** Il trial si dice randomizzato quando casualmente si sceglie un sottogruppo di pazienti che assumerà placebo anziché il farmaco. La casualità si può ottenere con un semplice lancio di moneta oppure con programmi di assegnazione casuale. Il **placebo** è una pasticca del tutto simile a

quella da sperimentare, che non contiene però il principio attivo, quindi non ha azione farmacologica.

- **Cecità.** Il trial può essere fatto "in aperto" in cui l'appartenenza al Gruppo 1 che assume il farmaco oppure al Gruppo 2 che assume il placebo, è nota sia allo sperimentatore sia al paziente; può essere fatto in "Singolo cieco" se solo il medico conosce chi appartiene ad un gruppo o all'altro; oppure può essere fatto in "Doppio cieco" quando né il medico né il paziente conoscono i gruppi di appartenenza.
- **Obiettivi ed End Point.** La sperimentazione vuole dimostrare se un farmaco produce gli effetti sperati, cioè gli obiettivi che devono essere verificati periodicamente. Si avvia quindi una valutazione statistica dei dati. Ad esempio per il Trial con Epo, End point primario è l'aumento di emoglobina nel sangue, End point secondario il confronto con le scale cliniche designate per la misura dell'atassia: abilità manuale oppure del cammino ecc.. per il cuore si propone un elettrocardiogramma.
- **Eticità.** Quando si avvia un trial bisogna tener conto dei principi etici, morali che devono essere rispettati. C'è in genere una Commissione preposta che deve dare il consenso prima dell'avvio del trial. Si valuta che per sperimentare ogni molecola la spe-

La sperimentazione clinica viene portata avanti secondo fasi che si sviluppano in quattro gradi.

DURATA	N° PRODOTTI (Molecole da valutare)	FASI DI SVILUPPO	Descrizione
Variabile	1	Fase IV	Farmacovigilanza. Studi che accompagnano la commercializzazione.
3 anni	2	Fase III	Il farmaco viene distribuito ad un ampio numero di pazienti
Variabile	7	Fase II	Si valuta l'efficacia sui pazienti in numero limitato e variabile; in aperto, singolo cieco o doppio cieco.
2 anni	10	Fase I	Farmaco sperimentato in dosi crescenti su volontari sani. Si studia la sicurezza e la tollerabilità.
3 anni	1000	Fase Preclinica	Animali o modelli cellulari
2 anni	10000	Sintesi	

sa sia in media di 800000 dollari. I fondi sono difficili da ottenere, importante è il contributo e l'impegno delle Associazioni.

UN ESEMPIO:

Trial con EPO

Pazienti deambulanti di età compresa tra i 18 ed i 50 anni. Assenza di storie di trombosi
Tipo di studio: aperto - Pazienti: 10

Endpoint primario: aumento della fratassina nei globuli bianchi

Endpoint secondari: misura di abilità manuali attraverso test oppure misura l'abilità a deambulare facendo camminare il paziente per 8 metri, misurando il tempo impiegato a percorrerlo. Misure neurologiche e cardiache

Durata: 12 mesi - 7 giorni di ricovero

2 mesi - 2° somministrazione

2 mesi - 3° somministrazione 100 mila unità

Sintesi dei trial terapeutici in corso per la AF

Prof. C. Casali, Roma - Sintesi a cura di Maria Litani

La malattia di Friedreich è una malattia multisistemica, dovuta al fatto che la perdita della sintesi di una proteina, la fratassina, ha effetti su vari organi. Se si fanno degli studi sull'efficacia di farmaci, bisogna andare a studiare gli effetti su quegli organi. Al momento attuale per l'atassia di Friedreich si stanno studiando le seguenti molecole che stimolano la produzione della fratassina oppure cercano di eliminare gli effetti prodotti dalla sua carenza.

- 1) Idebenone. antiossidante
- 2) Chelanti del Ferro come il Deferiprone
- 3) Epo 1.48
- 4) Pioglitazone
- 5) Inibitori della Deacetilasi

Teniamo monitorate le informazioni su questi trial in attesa di notizie buone.

Le malattie neurodegenerative sotto il mirino dell'ICGEB

Atassia: ecco i responsabili - Chiarito il meccanismo cellulare anomalo che provoca la malattia

I ricercatori del Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologia (ICGEB) di Trieste fanno luce sui meccanismi cellulari responsabili dell'insorgenza dell'atassia di Friedreich, una malattia genetica ereditaria che comporta nel tempo un progressivo danneggiamento al sistema nervoso.

La ricerca, da poco pubblicata sulla prestigiosa rivista internazionale "American Journal of Human Genetics", è stata svolta anche grazie al sostegno dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) e della Fondazione Italiana per la Fibrosi Cistica.

Era già noto che l'atassia di Friedreich è causata dalla mutazione di un gene localizzato nel cromosoma 9, il gene FXN responsabile della sintesi della proteina "fratassina".

L'équipe guidata da Franco Pagani, responsabile del Laboratorio di Genetica Molecolare Umana dell'ICGEB, ha scoperto quali anomalie molecolari intervengono durante la sintesi della proteina fratassina a seguito delle mutazioni del gene FXN.

Negli individui normali questo gene contiene una sequenza di 40 "triplette" di basi nucleotidiche, si presenta cioè come un "treno di 40 vagoni"; nei soggetti malati invece queste triplette vengono ripetute fino ad alcune centinaia e il gene FXN risulta molto più lungo del normale.

«La presenza di centinaia di triplette di basi nucleotidiche nel gene FXN – spiega Pagani - **non blocca, come si pensava, la "lettura" o la "trascrizione" del "messaggio" portato dal gene, ma provoca un difetto nel processo di biosintesi del precursore della proteina (il "fratassina pre-mRNA")**».

In pratica la presenza di "troppi vagoni" non permette di eseguire un corretto e completo "taglia e cuci" del prodotto di sintesi, altera cioè quei meccanismi cellulari di "rifinitura" che portano ad avere un precursore della proteina corretto e sano.

«**A causa della mutazione genica - prosegue Pagani - viene prodotto un "fratassina pre-mRNA" che presenta una struttura molecolare modificata, in parte incompleta rispetto al normale. Questa sua incompletezza lo rende non idoneo a innescare a sua volta la sintesi della fratassina, la proteina che regola il flusso del ferro all'interno della centrale respiratoria della cellula (i mitocondri)**».

I soggetti malati di atassia di Friedreich producono infatti poca fratassina e subiscono conseguentemente un accumulo di ferro nelle cellule che alla lunga provoca disfunzioni nel sistema nervoso e l'insorgenza della malattia.

«Potere avere una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari che sovrintendono le sintesi proteiche in casi di anomalie genetiche – conclude Pagani - è fondamentale per capire come insorgono e si sviluppano numerose malattie neurodegenerative e potrà contribuire a mettere a punto nuove strategie terapeutiche».

Ufficio stampa ICGEB: dott.ssa Monica Rio - Globo divulgazione scientifica