

REPARIXIN, E' AQUILANO IL FARMACO DOMPE' PER DIRE BASTA A INSULINE

26 Settembre 2013



L'AQUILA – Comincia a fare strada il Reparixin, farmaco sviluppato nei laboratori Dompé dell'Aquila, per “liberare i pazienti dalla schiavitù da insulina”.

Le isole pancreatiche, che contengono le cellule produttrici di insulina, vengono isolate dal pancreas di un donatore e impiantate mediante una semplice procedura di infusione nel fegato del ricevente. Una volta in sede le isole trapiantate iniziano a produrre l'insulina.

Questo il meccanismo di azione del trapianto di isole pancreatiche, una realtà per chi soffre di diabete di tipo 1 e in particolare del cosiddetto “diabete brittle”, ovvero diabete instabile e non controllabile con i farmaci. Per garantire i risultati di questo approccio innovativo, tuttavia, è necessario proteggere le isole pancreatiche che vengono attaccate dal sistema immunitario del ricevente.

Oggi questo è possibile grazie a Reparixin, attualmente in Fase III di sperimentazione proprio nel capoluogo abruzzese, ultimo step prima della commercializzazione. Dompé ha annunciato lo studio Rep0112 per valutare efficacia e sicurezza di Reparixin nel trapianto autologo di isole pancreatiche. Il trial, primo negli Usa nel suo genere, viene presentato al quattordicesimo World Congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA 2013) di Monterey.

Il trial clinico coinvolge 5 Paesi e 8 centri in Europa e negli Usa e prevede l'arruolamento di circa 50 pazienti, ovvero circa la metà di quanti annualmente vengono sottoposti, nelle geografie richiamate, all'innovativa procedura terapeutica. Il trapianto di isole pancreatiche è uno dei temi al centro dell'attenzione degli studiosi riuniti a Milano per la dodicesima edizione dell'International Conference of the Cts, il congresso mondiale sulle terapie cellulari.

Il primo paziente verrà arruolato entro la fine del 2013 e i risultati saranno disponibili nei primi mesi del 2016. Nel trial REP0112 è previsto il coinvolgimento di 100 pazienti adulti con diabete iatrogeno, ovvero insorto dopo rimozione chirurgica del pancreas, che riceveranno un autotrapianto di isole pancreatiche intraepatico. Saranno inseriti nel trial pazienti destinati al trapianto di isole pancreatiche sottoposti a pancreatectomia totale. I pazienti verranno randomizzati in due gruppi: il primo riceverà il trattamento con Reparixin in infusione endovenosa continua per sette giorni, il secondo placebo. L'obiettivo fondamentale dello studio è valutare se Reparixin contribuisce a migliorare i risultati del trapianto, attraverso la misurazione della percentuale di pazienti che divengono indipendenti dall'insulina dopo autotrapianto di isole. Inoltre verranno valutati specifici parametri di sicurezza del trattamento.

“Per la prima volta si valutano negli Usa l'efficacia e la sicurezza di un farmaco espressamente studiato per migliorare i risultati del trapianto autologo di isole pancreatiche – spiega Melena Bellin dello Schulze Diabetes Institute, University of Minnesota Medical School, e Primary Investigator del trial. Lo Studio, che coinvolgerà 6 Stati e 100 Pazienti in Usa, intende determinare la percentuale di pazienti insulino-indipendenti a un anno, principale endpoint di efficacia. Saranno inoltre monitorati il controllo glicemico e dell'emoglobina glicata, nonché il fabbisogno di insulina e i parametri infiammatori specifici”.

Reparixin agisce direttamente sulla reazione infiammatoria che si sviluppa nei primissimi giorni dopo l'autotrapianto di cellule, che appare correlata soprattutto all'azione dei globuli bianchi polimorfonucleati. A "determinare" questa condizione sarebbe un fattore chiave nella risposta immunitaria, il CXCL8 o Interleuchina 8, che viene attivato rapidamente dopo l'infusione delle isole pancreatiche e rappresenta un target farmacologico fondamentale per prevenire il mancato attecchimento precoce del trapianto. Reparixin attivo su CXCL8 ha inoltre dimostrato, nei modelli sperimentali e nell'animale, di migliorare la sopravvivenza e la funzione delle cellule trapiantate, grazie all'azione protettiva del farmaco sulle stesse.

Nell'ambito del Congresso sono stati inoltre presentati i risultati di uno studio di Fase II, condotto su pazienti sottoposti a trapianto da donatore in associazione a terapia immunosoppressiva, che dimostrano come il trattamento con Reparixin favorisca la funzione delle isole pancreatiche dopo trapianto allogenico e consenta un sensibile miglioramento del controllo metabolico rispetto alla condizione pre-trapianto, come pure l'insulino-indipendenza in 3 pazienti su 4.

"Lo studio che parte negli Usa è il naturale completamento del trial di Fase III in corso in Europa per valutare l'efficacia e la sicurezza di Reparixin nel trapianto allogenico di isole pancreatiche e che coinvolge circa la metà di quanti annualmente vengono sottoposti a questa procedura terapeutica - spiega Lorenzo Piemonti, vicedirettore San Raffaele Diabetes Research Institute e Direttore programma trapianto di isole. In questi Pazienti la risposta infiammatoria che si sviluppa immediatamente dopo l'infusione di isole ha un'influenza drammatica sulla sopravvivenza delle isole stesse: nei primi sette giorni la loro funzionalità si riduce del 50 per cento. Reparixin è oggi in studio per valutarne il grado di inibizione nei confronti della risposta infiammatoria, contribuendo al miglioramento dell'efficacia del trapianto di isole pancreatiche e all'insulino-indipendenza".

"Dompé è fortemente determinata ad individuare soluzioni terapeutiche per malattie rare, spesso orfane di cura. Per tale ragione, siamo particolarmente orgogliosi della partenza dello studio di Fase II/III negli Stati Uniti. Un ulteriore tassello per rendere disponibili trattamenti efficaci e sicuri per i Pazienti, andando a colmare bisogni di salute tutt'oggi insoddisfatti - afferma Eugenio Aringhieri, Ceo Dompé - Il trial che annunciamo oggi e Reparixin, frutto della ricerca dell'azienda e prodotto per tutto il mondo nei nostri siti biotecnologici, confermano il nostro impegno nel settore. Non solo. Rappresentano un significativo step del nostro sviluppo negli Usa, Paese in cui è stata recentemente inaugurata una filiale del Gruppo".

Il trapianto di isole consente oggi di intervenire anche nei casi di pancreatite non controllabile con altre terapie mediche e chirurgiche (il cosiddetto diabete iatrogeno), consentendo quindi al paziente di potersi sottoporre all'intervento mantenendo comunque la possibilità di controllare i valori di glicemia. L'asportazione totale del pancreas può essere associata ad una serie di complicanze a distanza, legate soprattutto alla comparsa di diabete iatrogeno e ad un elevato rischio di gravi ipoglicemie, nonostante il trattamento insulinico. Oltre all'assenza dell'insulina endogena, infatti, questo intervento induce anche la mancanza di altri ormoni importanti per il mantenimento della regolazione della glicemia, come ad esempio il glucagone. Il trapianto autologo di isole pancreatiche può offrire indubbi vantaggi rispetto alla sostituzione in toto dell'organo, favorendo quindi un controllo della glicemia. L'indipendenza dalla somministrazione di insulina può essere raggiunta soprattutto dai pazienti (circa il 25 per cento) dove è possibile recuperare dal pancreas asportato chirurgicamente un elevato numero di isole pancreatiche da reinfondere dopo l'intervento. Negli Usa ogni anno vengono effettuati circa 370 trapianti autologhi di isole pancreatiche.

IL REPARIXIN

Reparixin è un inibitore del recettore CXCR1, recettore attivato nell'organismo dalla chemochina Interleuchina-8, che svolge un ruolo chiave nella risposta infiammatoria. La molecola rappresenta il capostipite di una nuova classe di inibitori a basso peso molecolare in grado di modulare selettivamente l'attività del recettore con un meccanismo di azione allosterico. Un inibitore allosterico è in grado di congelare il recettore in una conformazione inattiva legandolo in un sito diverso da quello occupato dal ligando naturale (IL-8).

La caratterizzazione del meccanismo d'azione di Reparixin - effettuata in collaborazione con il gruppo di ricerca del professor Alberto Mantovani, uno dei massimi esperti mondiali nel campo della ricerca sulle chemochine - rappresenta un caposaldo nella ricerca di farmaci in grado di modulare l'attività di questa importante famiglia di recettori.

Il Diabete di Tipo 1 e il Trapianto di Isole

Si stima che il Diabete di tipo 1 colpisca, nel mondo, circa 20 milioni di persone, il 10 per cento di tutti i casi di diabete²). In Italia sono 250 mila le persone con diabete mellito di tipo 1. Ogni anno 84 nuovi casi ogni 1 milione di abitanti (circa 5 mila casi all'anno) vengono diagnosticati. L'incidenza, che ha una forte variabilità da regione a regione, è attualmente

intorno a 12-13 casi per 100 mila persone ogni anno ma è in preoccupante aumento, ponendo il diabete di tipo 1 come una delle prossime sfide sanitarie³).

La cura definitiva del diabete di tipo 1 e di molti casi di diabete di tipo 2 risiede nella possibilità di provvedere una massa beta-cellulare sostitutiva capace di due fondamentali funzioni: rilevare i livelli di zucchero nel sangue e secernere livelli appropriati di insulina nel letto vascolare. Infatti, sia il diabete di tipo 1 che di tipo 2 hanno in comune un deficit della massa beta-cellulare seppur derivato da due eventi eziopatogenetici differenti (rispettivamente risposta autoimmune e insulino-resistenza).

Al momento, l'unica terapia clinica disponibile in grado di sostituire la massa beta-cellulare nei pazienti diabetici è il trapianto di isole o il trapianto di pancreas. Il trapianto di isole ha ottenuto negli ultimi 10 anni un impressionante miglioramento dei risultati, potendo essere riconosciuto ora come un'opzione terapeutica in particolari sottogruppi di pazienti.

Nel prossimo futuro è presumibile un ulteriore miglioramento della sua efficacia e quindi una sua più estensiva applicazione ai pazienti con labilità glicemica e ricorrenti ipoglicemie. Il valore di questa procedura risiede, inoltre, nella sua straordinarietà come modello di studio per i processi che regolano l'autoimmunità. Necessariamente l'esperienza accumulata in questi anni sarà la base per lo sviluppo clinico di qualsiasi terapia cellulare/tissutale o bioartificiale sarà proposta nel campo della sostituzione della funzione beta-cellulare nel paziente diabetico.