

### **Ricerca e Trial Clinici: le novità**

*Richard Gelinas, PhD, Istituto di Biologia dei Sistemi, Comitato Scientifico, Direttivo FARF*

FA Family Newsletter #60, Fall 2016

Al Meeting delle Famiglie FA, il Dr. Richard Gelinas ha fornito un interessante aggiornamento su ricerca e trial clinici che il FARF sta finanziando, fra cui terapie oncologiche emergenti, miglioramenti nelle metodiche di diagnosi precoce del cancro, e – forse la cosa più entusiasmante – reali progressi nella terapia genica.

#### **NAC & Metformina**

In base alle nostre conoscenze su come l'anemia di Fanconi alteri l'organismo, possiamo ritenere che i pazienti FA possano giovare di due farmaci: n-acetilcisteina (NAC) e metformina.

NAC è alla base della formazione del glutathione, antiossidante per eccellenza in ogni cellula dell'organismo; quindi assumerla potrebbe ridurre il danno al DNA nelle cellule e potrebbe aiutare a correggere un pathway FA alterato. NAC è del tutto sicura, e nel pronto soccorso è addirittura usata come antidoto al sovradosaggio di paracetamolo (principio attivo del Tylenol e della Tachipirina). Il Dr. Yigal Dror ([yigal.dror@sickkids.ca](mailto:yigal.dror@sickkids.ca)) dell'Hospital for Sick Children (Ospedale Pediatrico) di Toronto sta per iniziare un trial clinico sull'uso del NAC nei pazienti FA.

La Metformina (o Glucophage) è usata da decenni in tutto il mondo per il controllo del diabete di tipo 2. I pazienti FA potrebbero beneficiare della metformina in quanto può neutralizzare le aldeidi, che sono sostanze chimiche prodotte spontaneamente, che causano danno al DNA. Nei topi FA la metformina induce un miglioramento – modesto ma misurabile – del danno midollare, e ritarda la formazione di tumori. E' possibile ottenere maggiori informazioni sui trial clinici con metformina dagli uffici del FARF o su [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Sia NAC che metformina sono farmaci sicuri e poco costosi; non siamo ancora certi di una loro efficacia sul midollo osseo e nella prevenzione del cancro. Comunque, taluni assumono metformina nella speranza di vivere più a lungo!

#### **Immunoterapia**

I pazienti FA hanno un aumentato rischio di sviluppare anemia aplastica, leucemia, o taluni tumori solidi quali quelli di testa-collo. Nei tipici tumori di testa e collo viene attualmente testata una nuova classe di farmaci antitumorali chiamati *immunoterapici* o *inibitori dei check-point*, cui si devono eccezionali remissioni di taluni cancri, quali melanomi e alcuni cancri polmonari. Queste terapie funzionano facendo sì che le cellule dello stesso organismo (linfociti antitumorali) divengano capaci di attaccare il tumore.

Primi risultati con immunoterapici della Merck e della Bristol-Myers Squibb mostrano che questi farmaci possono rallentare la progressione dei cancri di testa e collo, ma coi farmaci attuali la remissione completa è rara. L'immunoterapia può essere associata alle terapie convenzionali quali chirurgia e altri farmaci per i tumori di testa e collo, in quanto i loro meccanismi di azione sono del tutto indipendenti. Il FARF sta seguendo e supportando ricerche su farmaci che possano migliorare la funzione midollare, in previsione di trial clinici da iniziare entro 1-2 anni. Si tratta di antagonisti del TGF $\beta$  (laboratorio del Dr. Alan D'Andrea) e di farmaci che dovrebbero ripristinare la funzionalità del

pathway FA in taluni pazienti correggendo la produzione di proteine alterate (agonisti dell'HSP90; laboratorio della Dr. Susan Lindquist).

### **Terapia genica e gene editing**

La terapia genica è ora un'opzione per taluni pazienti FA, e trial clinici sono in corso in due continenti: un programma sviluppato dai Dr. Jennifer Adair, Hans-Peter Kiem, Pamela Becker e colleghi a Seattle, Wash. (<http://research.fhcrc.org/adair/en/collaborations/gene-therapy.html>) e un programma simile sviluppato dai Dr. Paula Rio, Susana Navarro, Jordi Surrallés e Juan Bueren e colleghi a Madrid, Spagna (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859981>). Entrambi i programmi, mediante un vettore virale altamente modificato, introducono un gene FANC-A normale nel DNA di cellule staminali midollari di un paziente che ha il gene FANC-A difettoso (mutato). In entrambi i trial sono stati trattati circa dieci pazienti e i risultati sono incoraggianti.

Il FARF sta finanziando anche ricerche su pathway che limitano il numero delle cellule staminali midollari. Un trattamento che riuscisse in sicurezza ad espandere il numero delle cellule staminali, senza causarne l'immediato differenziamento, sarebbe di grande aiuto ai metodi convenzionali di trapianto di midollo, e inoltre faciliterebbe l'adozione di una nuova forma di terapia genica: la correzione del gene o *gene editing*. Molti laboratori, alcuni dei quali finanziati dal FARF, stanno provando a correggere nelle cellule staminali FA le mutazioni del DNA (consistenti talvolta in una sola lettera nella sequenza del DNA) che causano la patologia, mediante una tecnica chiamata *gene editing*, derivata dai batteri. Una caratteristica precipua di questo approccio è che si tratta di una procedura che utilizza per la correzione le cellule proprie del paziente, evitando così ogni rischio di rigetto (graft-versus-host-disease). Mediante la tecnica del *gene editing* è già stata corretta in cellule staminali la mutazione che causa l'anemia falciforme (o drepanocitica) e ci si avvia ora all'applicazione clinica in questa patologia. Queste tecniche funzionano anche su cellule FA e, se studi preclinici dimostrassero che sono sicure per il paziente e diano benefici a lungo termine, potrebbero segnare la fine dell'era dei trapianti allogenici, conquista del secolo scorso.