

Avviata una sperimentazione clinica su nuove basi razionali definite all'Università della Calabria per la cura dello stroke

Mai prima nella lotta contro le lesioni neurologiche irreversibili causate dallo “stroke”, cioè dall'occlusione acuta di un ramo terminale della arteria cerebrale media che porta a morte il tessuto nervoso nella regione circostante (core), era stato proposto un trial clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco per studiare l'efficacia di un farmaco che agisce sul sistema immunitario. Ciò è stato possibile grazie ai risultati, coperti da brevetto, di uno studio condotto nel corso dell'ultimo quinquennio dal gruppo di Farmacologia di Base e Traslazionale del Dipartimento Farmacobiologico, attualmente di Farmacia, della Nutrizione e della Salute dell'Università della Calabria guidato dalla Dott.ssa Diana Amantea. Lo studio ha preliminarmente chiarito, mediante tecnica di gene-profiling, i tipi cellulari coinvolti nella risposta citotossica e citoprotettiva orchestrata dal sistema immunitario nel corso delle fasi più precoci estese fino alle 24 ore dall'evento occlusivo. Tale iniziale periodo è cruciale per lo sviluppo successivo del danno al tessuto cerebrale che, purtroppo, si osserva nonostante la perfetta riperfusione garantita dalla somministrazione entro le 5 ore dall'occlusione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (rt-PA) che, com'è noto, è attualmente l'unico intervento farmacologico nello stroke e che agisce favorendo la fluidificazione del trombo occludente il vaso.

In corso di stroke il sistema immunitario avvia una serie di risposte umorali finalizzate all'apertura della barriera ematoencefalica che consente la penetrazione nel tessuto cerebrale più distante dalla sede di occlusione, detto della “penombra” non solo di fattori solubili ma anche di cellule del sistema immune come neutrofili e macrofagi che possono determinare gravi ed irreversibili danni al tessuto. Tuttavia, una successiva ondata invasiva del cervello avviene ad opera di una popolazione cellulare che origina sempre dal torrente circolatorio e che esprime un fenotipo citoprotettivo in un tentativo estremo di recuperare il tessuto cerebrale danneggiato non in maniera irreversibile. L'insieme di queste osservazioni sono state utilizzate dai farmacologi dell'Unical per definire un profilo “multitarget” di un ipotetico farmaco neuroprotettivo successivamente individuato in una struttura macrolidica simile a quella dell'azitromicina. Questo farmaco, meglio noto come antibiotico, ha dimostrato di possedere straordinarie proprietà protettive nei confronti della barriera ematoencefalica che rimane integra anche sotto la più estrema delle condizioni sperimentali di ischemia cerebrale e per lunghi periodi oltre la fase di avvio della riperfusione. Tale proprietà si associa alla capacità, dimostrata mediante tecnica citofluorimetrica, di minimizzare l'infiltrazione citotossica che si osserva

immediatamente dopo la riperfusione quando il farmaco viene somministrato in unica dose per via endovenosa ed entro le cinque ore previste dal protocollo di trombolisi con rt-PA; successivamente, l'azitromicina favorisce la risposta citoprotettiva sostenendo la transizione dei macrofagi verso l'espressione di un fenotipo, detto M-2, corrispondente alla produzione di prodotti genici neurotrofici e neuroriparativi. Tutto ciò è possibile grazie all'impatto di azitromicina sull'espressione di geni appartenenti, per esempio, alla famiglia di STAT e destinati a guidare la transizione macrofagica dal compiere funzioni neurotossiche a quelle neuroriparative. Il farmaco ha un minore impatto sulla componente cerebrale di cellule immunocompetenti come la microglia la cui risposta immediata è comunque attenuata mentre è sostenuta la formazione dell'area di demarcazione (cicatrice) tra core e penombra.

E' importante notare che gli effetti descritti sopra non sono condivisi da altri componenti della famiglia dei macrolidi e sono osservati dopo somministrazione di una singola dose di azitromicina che risulta essere 10-15 volte più bassa di quella antibiotica anticipando uno straordinario profilo di sicurezza, peraltro già descritto per il farmaco impiegato nell'antibioticoterapia. Di straordinaria importanza è, inoltre, l'osservazione che, nei modelli sperimentali impiegati, l'azitromicina garantisce una riduzione del 70% del volume di infarto cerebrale ed un recupero neuromotorio, definito mediante l'impiego di scale standardizzate a livello internazionale, quasi totale a sette giorni dall'evento ischemico rispetto ai controlli.

Questi risultati, apprezzati da studiosi del calibro del prof Gregory Del Zoppo (USA), sono stati presentati per la prima volta nell'ambito del meeting internazionale "Brain Ischemia and Stroke" tenutosi a Roma dal 12 al 14 Dicembre 2012 dove si sono confrontati un centinaio tra ricercatori di base e clinici prevalentemente europei e statunitensi. Il meeting è stato organizzato dal Prof Francesco Orzi del Dipartimento di Neuroscienze della Sapienza, Università di Roma, e dalla Dott.ssa Maria Grazia De Simoni dell'Istituto Mario Negri di Milano.

Per il migliore sfruttamento dei dati sotto brevetto la Dott.ssa Diana Amantea è a capo di uno spin off (SNAR&D, Services to Neurotherapeutics Advancement, Research & Development) attivato presso l'incubatore tecnologico dell'Università della Calabria e che vede la collaborazione di ricercatori di base e clinici già attivi nella realizzazione del progetto clinico. Quest'ultimo ha già ottenuto il parere positivo del Comitato Etico del Centro Coordinatore costituito presso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Fondazione "Casimiro Mondino" di Pavia e che vede il Dr Giuseppe Micieli alla guida del trial clinico condotto in cinque centri (stroke units) presenti sul territorio nazionale; la fase di arruolamento sarà avviata nei prossimi mesi, dopo l'approvazione dei comitati etici delle rispettive sedi coordinate.

Lo stroke rappresenta la seconda causa di morte e la prima causa di invalidità a lungo termine nel mondo. L'incidenza media annua in Italia è di circa 220 casi per 100.000 abitanti; di questi, circa l'80% è rappresentato da ictus ischemici. Secondo quanto riportato dalle linee guida italiane (SPREAD 2007), ogni anno nel nostro paese occorrono circa 196.000 ictus e nonostante la mortalità per questa patologia sia in declino nei paesi occidentali, si prevede un aumento dell'incidenza di ictus legato all'invecchiamento della popolazione, rappresentando uno dei più gravi problemi sanitari e assistenziali. Per l'ictus ischemico la mortalità a 4 settimane è del 20%, ma sale al 30% entro i 12 mesi dall'insulto. Solo il 25% dei pazienti sopravvissuti ad un ictus ischemico guarisce completamente, mentre gli altri conservano un deficit che nella metà dei casi è così severo da far perdere l'autosufficienza, costringendo spesso il paziente a dover vivere in una struttura attrezzata per degenti cronici. Questi dati fanno comprendere quanto il problema ictus sia rilevante in termini di assorbimento di risorse per la cura della fase acuta (da 7 a 12 giorni di degenza media), per la riabilitazione post-acuta e per il supporto socio-assistenziale alla disabilità acquisita. Si stima infatti che circa il 3% della spesa sanitaria annuale nei Paesi industrializzati sia riconducibile al trattamento dei pazienti colpiti da stroke, una spesa riconducibile in gran parte ai costi della riabilitazione e della lungodegenza. Risultati positivi del trial clinico sull'azitromicina possono far cambiare sensibilmente i dati clinico-epidemiologici inerenti la disabilità acquisita ed i costi sanitari associati alla terapia, complessivamente intesa.

Prof Giacinto Bagetta

Ordinario di Farmacologia

Università della Calabria

Tel/fax 39 0984 493462

Mobile 3336599330

Giacinto.bagetta@unical.it

g_bagetta@virgilio.it

<http://gbagetta.jimdo.com>