

LE POTENZIALITÀ DEL NERVE GIGANTOCITOTROFICO

ROWTH FACTOR IN OFTALMOLOGIA

# Quelle mille (e un' ala) vite di una molecola da Nobel

DI STEFANO BONINI \*

**E**n 1986, Rita Levi Montalcini, insieme al suo collaboratore Stanley Cohen, riceve il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia per la scoperta del Nerve Growth Factor (Ngf). Naturalmente presente nell'organismo umano, il fattore di crescita nervoso è una proteina solubile in grado di stimolare la crescita, il mantenimento e la sopravvivenza dei neuroni: primo fattore neurotrofico a essere identificato e purificato, oggi Ngf rappresenta una delle tematiche di studio di maggior interesse in medicina e in particolare in oftalmologia.

L'Italia è un punto di riferimento internazionale della ricerca in quest'ambito. Diversi anni fa, in collaborazione con alcuni ricercatori italiani - tra i quali Alessandro Lambiase dell'Università La Sapienza di Roma e Paolo Rama dell'Ospedale San Raffaele di Milano - abbiamo iniziato a formulare un'ipotesi sull'efficacia dell'uso topico di Ngf nel trattamento della cheratite neurotrofica, patologia rara degenerativa dell'occhio a tutt'oggi orfana di cura, caratterizzata da un danno progressivo della cornea che può causare graduale perdita di visione e che nel mondo colpisce circa una persona su 5.000.

Il percorso di ricerca è partito dall'osservazione che la cornea, sede della lesione, sia il tessuto più innervato di tutto l'organismo ed è proprio questa diffusa innervazione a garantire l'integrità.

Dopo i primi studi condotti con Ngf di origine murina, un tassello fondamentale si è avuto grazie alla ricerca biotecnologica del Gruppo Dompé, che ha consentito di sviluppare un processo per la produzione su scala industriale di Ngf ricombinante umano (rhNGF) presso l'impianto dell'Aquila. La messa a punto della molecola biotech, ottenuta grazie alla tecnologia del Dna ricombinante, ovvero attraverso il trasferimento di materiale genetico umano in un batterio, consente al batterio stesso di produrre Ngf completamente umanizzato.

Ha dunque preso il via il percorso di sperimentazione clinica per valutare sicurezza ed efficacia di rhNGF nel trattamento della cheratite neurotrofica. Il rationale dell'impiego di questa terapia è estremamente intuitivo e al contempo affascinante. La cornea ha un ruolo fondamentale nel pas-

saggio degli stimoli visivi fino alla retina e ha un'innervazione particolarmente diffusa. Il trattamento con soluzione oftalmica a base di rhNGF punta a ristabilire l'innervazione dell'area corneale che può essere compromessa da diverse cause patologiche e a consentire un recupero della funzione visiva.

In questa prospettiva, sono oggi in corso alcuni studi clinici, in primis il trial di Fase I/II Reparo per il trattamento della cheratite neurotrofica, primo trial internazionale per testare l'efficacia e la sicurezza di rhNGF per uso oftalmico. Lo studio, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, è condotto in 39 centri di 9 paesi europei e coinvolge pazienti adulti affetti da cheratite neurotrofica monolaterale con lesioni corneali di grado 2 (difetto epiteliale persistente) o di grado 3 (ulcera corneale) che non hanno risposto ai trattamenti medici attualmente disponibili.

La Food and Drug Administration (Fda) ha recentemente concesso per rhNGF la designazione di farmaco orfano per il trattamento della cheratite neurotrofica e permesso l'attivazione di un Ind (Investigational new drug); l'ipotesi, quindi, è che nei prossimi mesi possa prendere il via uno studio in pazienti affetti da cheratite neurotrofica che coinvolgerà anche centri di eccellenza negli Stati Uniti. Le potenzialità della molecola sono inoltre in valutazione in uno studio di Fase II nel trattamento della sindrome dell'occhio secco.

La storia di rhNGF in oftalmologia presenta ancora molti capitoli da esplorare, in particolare nelle patologie del segmento oculare posteriore. Sia Fda che Ema hanno infatti designato rhNGF farmaco orfano nel trattamento della retinite pigmentosa, condizione per la quale è attualmente in corso lo Studio di Fase Ib/II LUMOS. Infine, rhNGF potrebbe in futuro trovare spazio in patologie oculari anche gravi che possono condurre alla perdita della vista, come ad esempio il glaucoma.

Il percorso di questa "molecola da Nobel" rappresenta una pietra miliare dell'eccellenza scientifica italiana, che potrebbe condurci ad ambiti sino a oggi inesplorati. Come affermava la stessa Levi Montalcini, «l'intera storia dell'Ngf è paragonabile alla scoperta di un continente sommerso rivelato dalla sua sommità emergente».

Il proposito è dimostrarne le potenzialità

terapeutiche e metterle a disposizione per i bisogni di salute dei pazienti, nel mondo.

\* Direttore Dipartimento di Oftalmologia,  
Campus Bio-Medico, Roma, e Principal  
Investigator Studio Reparo

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**P**er ottenere la variante umana di NGF per l'impiego clinico i ricercatori Dompé sono partiti da un presupposto di base: la sequenza di amminoacidi tipica di NGF differisce solo per un 10% tra la proteina umana e quella murina. Sulla scorta di questa osservazione, presso i laboratori dell'Aquila è stato messo a punto un processo di produzione specifico per sviluppare rhNGF, NGf ricombinante umano, sfruttando il batterio Escherichia coli.

