

PINCELL > L'AZIENDA NASCE COME SPIN-OFF DELL'UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA E SI OCCUPA DI RICERCA CONTRO IL PEMFIGO E LA SINDROME DI STEVENS-JOHNSON

Il biotech italiano sfida patologie rare e orfane

Si chiamano malattie "rare" perché, almeno secondo la definizione adottata nell'Unione europea, colpiscono meno di 5 persone ogni 10.000, ma i numeri sono comunque altissimi, se si considera che solo in Europa sono tra i 27 e i 36 milioni i pazienti che vivono con una di queste patologie, circa 8.000 nel complesso, di cui solo 700 circa dispongono di un trattamento. Tra queste, alcune delle più insidiose sono quelle di ambito dermatologico, molte delle quali, oltre che rare, sono anche "orfane", questo il gergo tecnico, di un farmaco specifico. E sono proprio queste patologie a costituire l'obiettivo di una realtà che nasce nel 2008 come spin-off dell'Università di Modena e Reggio Emilia da un'idea di Carlo Pincelli, già professore di Dermatologia e capo laboratorio di Biologia cutanea presso la stessa Università, e della sua collaboratrice, la professoressa Alessandra Marconi, che hanno riunito intorno a sé un nutrito gruppo di ricercatori locali e internazionali.

PATOLOGIE

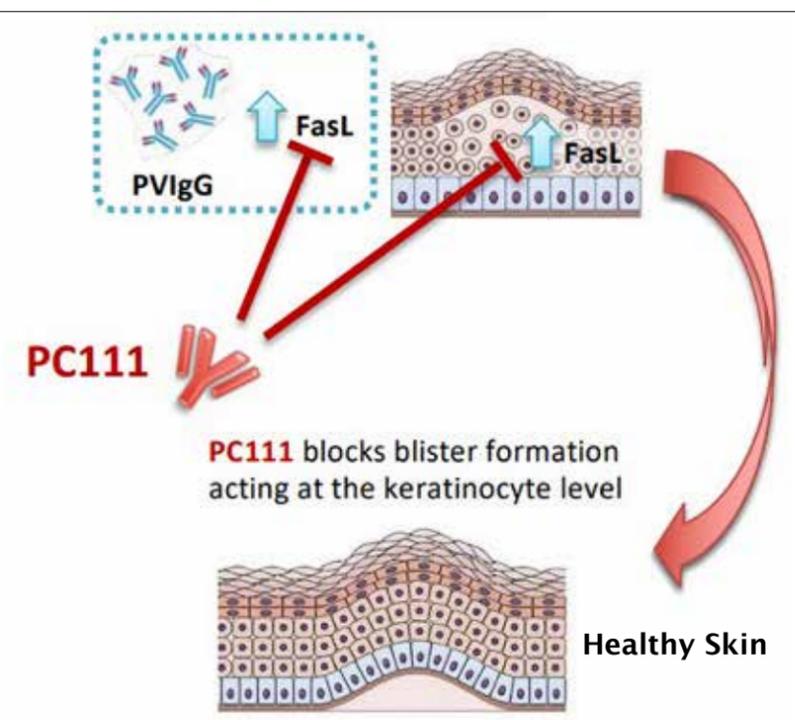
L'obiettivo di Pincell è infatti lo studio di malattie bollose rare, in particolare il pemfigo e la Sindrome di Stevens-Johnson. «Nel primo caso, si tratta di una patologia autoimmune di cui non si conosce la causa e che colpisce circa 300.000 pazienti nel mondo, con sintomi come vesciche ed erosioni della pelle e delle mucose. Al momento c'è un solo trattamento approvato, ovvero la combinazione immunodepressiva di rituximab e steroidi. La Sindrome di Stevens-Johnson è invece una reazione iperallergica a vari tipi di farmaci che colpisce nel mondo circa 10.000 pazienti, non ha ancora alcun trattamento approvato e presenta una mortalità che arriva fino al 30% nei casi più gravi, quando prende il nome di Toxic Epidermal Necrolysis», spiega Antonino Amato, presidente e amministratore delegato di Pincell. Le due malattie condividono un bersaglio che, se colpito, permette di arrestarne l'evoluzione: si tratta del Ligando del Fas (FasL), co-



ANTONINO AMATO, CHAIRMAN & CEO DI PINCELL



CARLO PINCELLI, CMO E COFONDATORE DI PINCELL



me spiega ancora il dottor Amato. «Inizialmente ci siamo focalizzati sul ruolo di questa proteina nel pemfigo, mentre negli ultimi anni abbiamo esteso l'interesse anche alla Sindrome di Stevens-Johnson. Si è visto che il ligando è una molecola presente durante il corso di queste malattie e che, impedendone il legame con il recettore Fas, si determina un blocco nella progressione della malattia dovuto all'inibizione del processo di morte cellulare, denominato apoptosi».

LA NOVITÀ

Il farmaco sviluppato da Pincell, PC111, è un anticorpo monoclonale completamente umano che si lega al ligando Fas solubile umano e ne blocca l'attivazione dell'apoptosi delle cellule cutanee (i cheratinociti). È importante notare che PC111 non sopprime il sistema immunitario, a differenza di altri farmaci biologici o immunosoppressivi che possono provocare effetti collaterali gravi, a volte fatali. «Questo accade perché, abbassando le difese immunitarie nei pazienti, che per di più sono fragili e possono

presentare diverse comorbidità, li si espone a peggioramenti significativi. Ancora oggi, ad esempio - prosegue il Dr. Amato - l'unico trattamento approvato per il pemfigo è efficace per 12-14 mesi, ma non impedisce una recidiva, che necessita di un nuovo ciclo di trattamento. E in ogni caso, questi pazienti presentano tra il 10 e il 15% di mortalità proprio dovuta ad immunosoppressione». Il PC111, invece, non blocca il sistema immunitario, bensì le conseguenze dell'attacco autoimmune nel pemfigo e della reazione iperallergica nella Sindrome di Stevens-Johnson. Si tratta inoltre di un approccio estremamente rapido nell'entrare in azione: «Si parla di alcune ore, sufficienti per bloccare il legame tra ligando e recettore mentre servono alcuni mesi perché il trattamento approvato nel pemfigo funzioni», precisa il Dr. Amato. Un approccio che si presenta dunque come unico e potenzialmente molto più sicuro ed efficace.

RICERCA E SVILUPPO

Per questo, Pincell ha condotto un elevatissimo numero di esperimenti in vi-

tro, ex-vivo e in-vivo utilizzando PC111 senza steroidi in modelli validati di pemfigo, per dimostrare che FasL solubile è un bersaglio critico in questa malattia. Soprattutto, Pincell ha dimostrato che PC111 è in grado di bloccare la formazione di bolle senza steroidi in un modello murino transgenico di FasL, indicando che l'anticorpo può funzionare anche in un contesto umano e suggerendo quindi che potrebbe essere una nuova terapia mirata per questa malattia a livello clinico. Il modello in vivo di Sindrome di Stevens-Johnson ha inoltre mostrato che questa molecola migliora la congiuntivite e l'edema oculare, due caratteristiche iniziali di questa malattia nell'uomo, e di una sua progressione verso forme più gravi. «Un passaggio importante per validare ancora di più i nostri modelli è di aver sviluppato un topo transgenico che ha nel suo patrimonio il gene per produrre il ligando umano, proprio per favorire una traducibilità nell'uomo di ciò che abbiamo osservato nel topo».

Per informazioni:
www.pincell.it

ANALOGIE > IL CEO AMATO: «ANCHE LE PATOLOGIE ONCOLOGICHE SONO IN GRAN PARTE CLASSIFICATE RARE»

La trasversalità della ricerca in ambito dermatologico



L'azienda Pincell, nata come spinoff dell'Università di Modena e Reggio Emilia e focalizzata sulla ricerca di terapie per le malattie rare della pelle, sta sviluppando un farmaco per il trattamento del pemfigo e della Sindrome di Stevens-Johnson. Tuttavia, nonostante l'ambito sia dermatologico, il

target della ricerca della startup si può definire ubiquitario. «Ad esempio, si sa che il ligando del Fas, bersaglio essenziale per limitare lo sviluppo delle due malattie di cui ci occupiamo, è presente anche in altre malattie a base immunitaria», spiega Antonino Amato, amministratore delegato di Pincell.

E in effetti, prosegue il Dr. Amato, le malattie rare negli ultimi 15-20 anni sono diventate una nuova linea di tendenza della ricerca farmaceutica, anche perché tante grandi malattie hanno trovato i loro trattamenti efficaci: si pensi, ad esempio, alle patologie cardiovascolari e a una parte di quelle neurologiche. «Anche le patologie oncologiche sono in gran parte malattie rare, se si fa eccezione per i "big killer", vale a dire il tumore del polmone, della mammella, del colon-retto e della prostata», precisa il Dr. Amato.

UN LABORATORIO PRIVILEGIATO

La dermatologia può in questo senso rappresentare un laboratorio privilegiato, perché la pelle è l'organo più esteso e accessibile, ma anche perché le malattie della pelle hanno meccanismi di sviluppo che seguono vie cellulari comuni ad altri ambiti, tra cui l'oncologia e l'immunologia: «Sia in ambito dermatologico che oncologico, ad esempio, la patogenesi può essere legata a fenomeni di Immunology & Inflammation, che fa sì che alcuni farmaci testati in ambito dermatologico possano essere applicati anche altrove», conclude Antonino Amato.

