

1. Novembre

## Le vittoriose sconfitte delle terapie personalizzate: ASO antisenso oligonucleotidici

*Puoi imparare una riga dalla vittoria e un libro dalla sconfitta.*

Paul Eugene Brown

Il 23 ottobre, a Chicago, nella sessione *Neurogenetica e terapia genica* dell'**American Neurological Association**



è stato comunicato che una bambina svizzera dopo aver avuto un farmaco *RNA personalizzato* per una forma genetica di epilessia era deceduta dopo aver sviluppato un severo idrocefalo. La ragazza inizialmente durante l'assunzione del farmaco sperimentale ha avuto meno convulsioni, ma è morta un anno dopo, all'età di 3 anni.

Anche un'altra ragazza che ha ricevuto infusioni intrarachide dello stesso farmaco ha sviluppato idrocefalo, ma ad oggi è ancora viva.

Questi tipi di *farmaci personalizzati*, in grado di modificare l'espressione genica, noti come farmaci *antisenso oligonucleotidici (ASO)*, sono considerati come un *modo promettente* per curare alcune persone con malattie genetiche estremamente rare per cui non è prevista nessuna terapia specifica.

E' importante sottolineare che l'*idrocefalo* è stato osservato anche in pazienti sottoposti a *trattamenti ASO* per la malattia del disturbo cerebrale, così come per *l'atrofia muscolare spinale* con deperimento muscolare, e questi casi, che pongono più di un problema, mettono in discussione il principio stesso dell'approccio terapeutico.

Tre anni fa, il neurologo **Timothy Yu**



**NBSTRN**



**Timothy Yu, MD, PhD**  
Boston Children's Hospital and  
Harvard Medical School

**"Actionable" Genetic Findings in an Era  
of Gene-Targeted Therapies**

2021 NBS Research Summit

f i g i n p o t @NBSTRN

ha sbalordito i colleghi nel corso dell'incontro annuale **dell'American Society of Human Genetics (ASHG)** con la notizia che in soli 10 mesi il suo team del **Boston Children's Hospital** aveva sviluppato e somministrato un **farmaco ASO** personalizzato verso una unica **mutazione genica** che aveva causato una malattia cerebrale mortale in una bambina di 7 anni.

E' questa la **"storia di Milasen"** (dal nome della ragazza, **Mila**) che aveva suscitato speranze per il trattamento personalizzato a base di **oligonucleotidi antisense** costruito per compensare un "gene difettoso"

**The New York Times**

**Scientists Designed a Drug for Just One Patient. Her Name Is Mila.**

An achievement in ultra-personalized medicine also raises questions about fairness and regulation.



Julia Vitarello with her daughter, Mila, 8, who has a rare neurological disorder. Scientists were able to create a drug to treat only the form of the illness she has.  
Nick Cose for The New York Times

alla riunione dell'**ASHG** dello scorso anno, tenutasi online **Yu** ha comunicato:  
*"Mila è morta all'inizio di quest'anno, una tragica prova che per le malattie neurodegenerative è fondamentale intervenire presto"*

Da allora il team di **Timothy Yu (Yu)** e altri laboratori stanno perfezionando *l'approccio ASO personalizzato*, o come progetto

### "n di 1"

perché il farmaco è progettato solo per uno o pochi pazienti, ed è stata costituita una fondazione per fornire gratuitamente gli RNA personalizzati per pazienti interessati

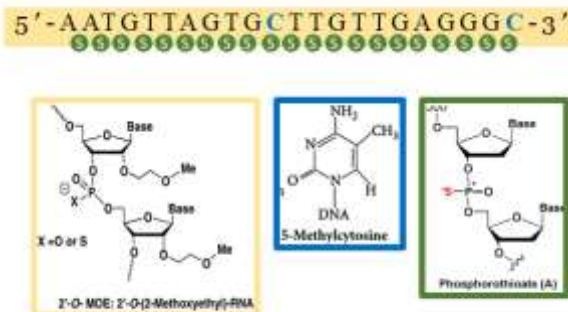
La **Food and Drug Administration (FDA)** statunitense sta sviluppando linee guida ad hoc per testare, produrre e monitorare i risultati dei trattamenti personalizzati.

E al recente **ASHG-22 di Chicago** Yu ha presentato i dati di una sperimentazione più promettente su un'altra ragazza a cui è stato somministrato un *ASO personalizzato* e ha visto la sua malattia stabilizzarsi fino ad oggi

Qual è l'apporto di una sconfitta? Una visione più precisa di noi stessi. (EM Cioran)

Lo sviluppo di un trattamento per una malattia genetica è spesso una ricerca pluriennale. Dopo aver sequenziato il *genoma di Mila*, il team di Yu si è reso conto che aveva identificato un ulteriore tratto di DNA in un *gene chiamato CLN7* che interrompeva l'RNA messaggero e di conseguenza le istruzioni per la costruzione delle proteine.

### Milasen



Yu si rese conto che questo ostacolo poteva essere superato sintetizzando un *ASO* che si sarebbe legato all'RNA durante la sua elaborazione nascondendo l'errore in modo che le *cellule di Mila* potessero produrre proteine correttamente, cosa che si è puntualmente verificata.

Il team di Yu sta lavorando assiduamente per mettere a punto test tossicologici per avere l'approvazione della FDA di un protocollo *per uso compassionevole* indispensabile per attivare una sperimentazione clinica.

Questa sperimentazione pone incredibili problemi etici.

Quando *Mila* all'inizio del 2018 ha iniziato i trattamenti era praticamente già cieca e non poteva camminare senza un aiuto. Il trattamento, sebbene l'abbia aiutata diminuendo il numero delle convulsioni insieme ad un recupero significativo della forza muscolare, le sue condizioni alla fine sono rapidamente peggiorate.

Tuttavia la “storia di Mila” ha portato molte più famiglie a chiedere aiuto a **Yu**, che stima che dal 10% al 15% delle persone con malattie ereditarie abbia un errore genetico simile a quello di **Mila** che può essere trattato con un **ASO personalizzato** per compensare il difetto.

Tra i bambini sottoposti al trattamento c’era anche **Ipek Kuzu**, nata a marzo 2017 con **ataxia-telangiectasia (AT)**, una condizione neurodegenerativa causata da un difetto in un gene di riparazione del DNA.

**Ipek** ha iniziato a ricevere infusioni spinali di un **ASO** personalizzato nel gennaio 2020, quando presentava solo sintomi lievi, come un ritardo del linguaggio. Quasi 2 anni dopo, **Ipek** non ha avuto alcun peggioramento dei suoi problemi. Tuttavia, i sintomi più gravi di **AT** non compaiono fino all’età di circa 5 anni.

*“È ancora troppo presto per dichiarare il successo”*, ha detto **Yu** durante **ASHG** di Chicago

Il padre di **Ipek**, **Mehmet Kuzu**, è realistico: *“se Ipek non avrà a bisogno di una sedia a rotelle fino alla tarda adolescenza, invece che a 9 o 10 anni, “farà una grande differenza”*.



Ipek Zuzu,oggi

Anche altri bambini potrebbero trarne beneficio. **Yu** ha attualmente in terapia **quattro bambini AT** con la stessa mutazione di Ipek.

Allo stesso modo, i ricercatori e i sostenitori dei pazienti nel 2019 si sono coalizzati per fornire alla 26enne **Jaci Hermsstad**





**Jacifusen, un ASO personalizzato** prodotto dalla società biotecnologica **Ionis Pharmaceuticals** per la sua rara forma **ereditaria di sclerosi laterale amiotrofica (SLA)**. Gravemente malata all'inizio del trattamento, **Jaci** è deceduta nel maggio 2020.

Tuttavia, altri 10 pazienti con **SLA** con la stessa mutazione hanno iniziato la terapia con **Jacifusen** e i risultati attualmente sono stati "incoraggianti", afferma il neurologo **Neil Shneider** della Columbia University, che segue la sperimentazione.

Intanto **Ionis Pharmaceuticals** ha lanciato ad aprile uno studio clinico su 64 pazienti per testare **jacifusen** rispetto a un placebo. Estendere l'uso di un **ASO personalizzato** ad altri pazienti aiuta a sostenere l'incredibile costo dei test di sicurezza della molecola negli animali, in genere più di 1 milione di dollari.



Il trattamento precoce con un **ASO personalizzato** può essere meno cruciale per le malattie genetiche non progressive. **Elizabeth Berry-Kravis**, neurologa del **Rush University Medical Center**,



conduce uno **studio ASO** per la **sindrome di Angelman**, in cui i bambini sviluppano disabilità intellettive. Il farmaco si lega all'mRNA per una proteina che disattiva la copia paterna del gene chiamata **UBE3A**, quindi il gene viene attivato e compensa i problemi con la versione materna.

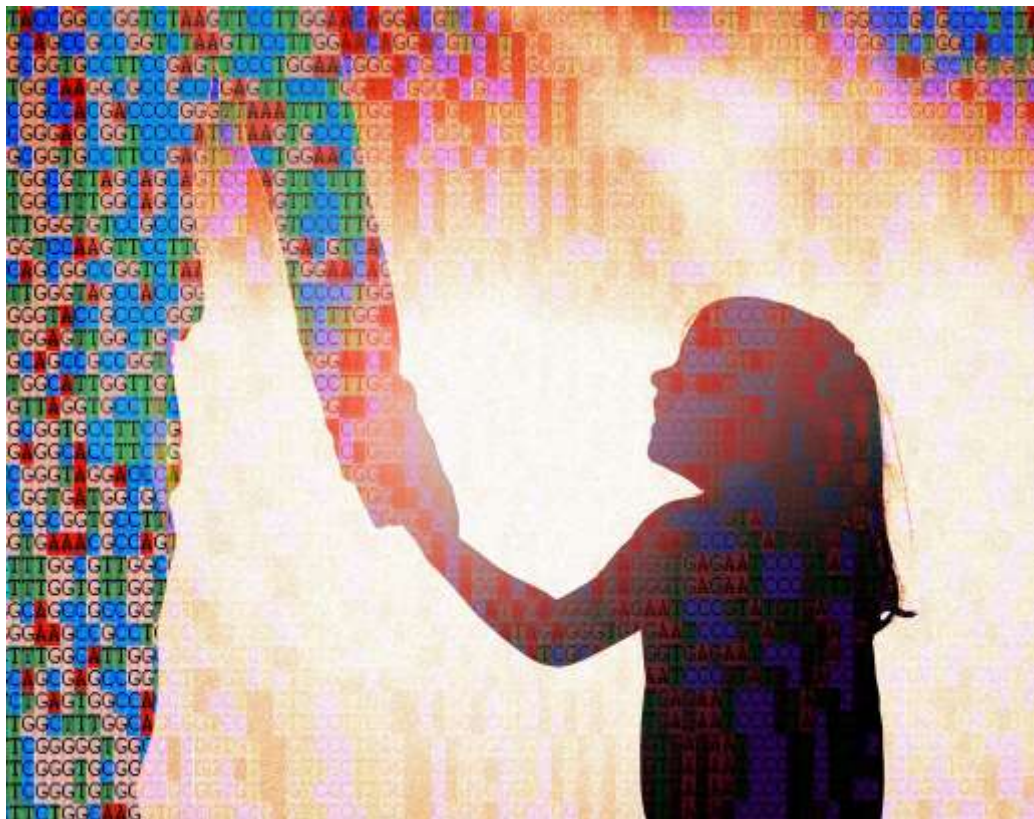
In tutti e cinque i partecipanti, il suo team ha visto cambiamenti sorprendenti, tra cui l'acquisizione di nuove parole e il sonno migliore, ha affermato durante la recente riunione dell'**ASHG**. Sebbene i bambini più piccoli siano migliorati di più, anche gli adolescenti hanno guadagnato. *"I neuroni sono ancora tutti lì, semplicemente non sono ancora cablati correttamente"*, ha detto **Berry-Kravis**.

Purtroppo la sperimentazione è stata sospesa 1 anno fa perché l'inflammation intorno al sito di infusione ha causato una debolezza temporanea delle gambe nei pazienti, ma è ricominciato al di fuori degli Stati Uniti con una dose di farmaco inferiore. Tali effetti collaterali sono un potenziale ostacolo con gli ASO somministrati intrarachide ha avvertito **Stanley Crooke**, dell **Ionis** durante la riunione dell'ASHG.

Tuttavia, nel gennaio 2020 la **IONIS** ha dato vita alla creato la **n-Lorem Foundation** per accelerare la produzione di **ASO su misura** per mutazioni di malattie "ultrarare", condivise da non più di 30 persone, troppo poche per interessare la maggior parte delle aziende farmaceutiche.

Sta seguendo più di 35 famiglie e spera di curare il primo paziente, un ragazzo con un disturbo dello sviluppo causato da una mutazione non comune, all'inizio del prossimo anno. Anche gruppi accademici in diversi paesi stanno lavorando su **ASO personalizzati**.

**Yu** avverte che mentre i ricercatori avanzano con più trattamenti **ASO n-of-1**, è indispensabile "evitare di aumentare le aspettative troppo rapidamente". Ma anche se il risultato è incerto, vale la pena correre il rischio, afferma Mehmet Kuzu. Con la malattia di sua figlia Ipek, "*Se non si fa nulla, sappiamo già cosa accadrà*".



#### A chi legge

*Per l'elaborazione di questo report ho seguito, le recensioni del New York Times Medicine e alcuni abstract consultabili in Annals of Neurology e sul sito Web ANA2022.*

## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 1. Novembre**

*Come affrontare le possibili prossime varianti: le strategie del Coronavirus Immunotherapeutic Consortium (COVIC)*

La proteina spike della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 è la base di molti vaccini ed è un obiettivo primario degli anticorpi neutralizzanti dopo l'infezione da COVID-19. Il Coronavirus Immunotherapeutic Consortium (CoVIC), che comprende 56 partner in tutto il mondo, ha analizzato un pannello di 269 anticorpi monoclonali (mAb) e, sulla base dei profili di competizione, ha selezionato 186 mAb che prendono di mira il dominio di legame del recettore in sette comunità. L'obiettivo è identificare e definire gli epitopi resistenti alle varianti presi di mira dagli anticorpi SARS-CoV-2. Lo studio, coordinato da Katrin Hasstie presso il Centro per la ricerca sulle malattie infettive e sui vaccini, La Jolla Institute for Immunology, è stata pubblicata a Settembre su Science (volume 374) in particolare ha analizzato il legame anticorpale rappresentativo utilizzando saggi di neutralizzazione dello pseudovirus per studiare l'effetto delle mutazioni degli spike sulla funzione anticorpale, comprese le combinazioni di mutazioni riscontrate in alcune varianti di interesse. Importanza dello studio Le terapie e i vaccini a base di anticorpi sono essenziali per combattere la morbilità e la mortalità da COVID-19 dopo l'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave.

Mutazioni multiple in SARS-CoV-2 che potrebbero compromettere le difese anticorpali propagate nella trasmissione da uomo a uomo e eventi di spillover o spillback tra uomo e animale. Per sviluppare strategie di prevenzione e terapeutiche, il Co Hasstie et al VIC ha costruito una mappa degli epitopi sulla proteina spike di SARS-CoV-2, definendo e illustrando strutturalmente sette comunità di anticorpi diretti al dominio di legame del recettore (RBD) con impronte e profili di competizione distinti. I test di neutralizzazione basati su pseudovirion hanno rilevato mutazioni di picco, individualmente e raggruppate in varianti, che influenzano la funzione anticorpale tra le comunità. Le classi chiave di anticorpi diretti contro l'RBD mantengono l'attività di neutralizzazione contro queste varianti emergenti di SARS-CoV-2. Questi risultati forniscono un quadro per la selezione di cocktail di trattamento anticorpale e per comprendere come le varianti virali potrebbero influenzare l'efficacia terapeutica degli anticorpi. L'ingresso nelle cellule della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è mediato dalla sua glicoproteina di superficie, spike. La subunità S1 dello spike contiene il dominio N-terminale (NTD) e il dominio di legame del recettore (RBD), che media il riconoscimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) del recettore della cellula ospite. La subunità S2 guida la fusione tra il virus e le membrane delle cellule ospiti. Spike, in particolare la subunità S1, è l'obiettivo primario degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2. Da quando SARS-CoV-2 è emersa per la prima volta, si sono verificate mutazioni ricorrenti nello spike sia durante la trasmissione da uomo a uomo sia durante gli eventi di spillover o spillback tra uomo e animale). SARS-CoV-2 continuerà ad evolversi.

Comprendendo le impronte anticorpali e i modi distinti con cui gli anticorpi prendono di mira il picco, grazie a questo studio possiamo: 1-definire combinazioni ottimali di anticorpi monoclonali (mAb) per prevenire e trattare l'infezione da varianti emergenti e ridurre al minimo il rischio di fuga virale. 2-misurare la suscettibilità degli anticorpi mappati a nuove mutazioni 3-prevedere se gli mAb identificati potrebbero anche essere suscettibili alla fuga virale. Il Consorzio immunoterapeutico per il coronavirus (CoVIC) è stato formato per analizzare le terapie anticorpali candidate fianco a fianco in saggi standardizzati e ad oggi include più di 350 mAb diretti contro la proteina spike SARS-CoV-2 di 56 partner diversi in quattro continenti. Il pannello prodotto include...

**(Per continuare vai all'originale)**