

24.Dicembre

MAT therapy nelle sindromi da delezione di DNA mitocondriale su larga scala

*Si sopravvive di ciò che si riceve,
ma si vive di ciò che si dona.*
Carl Gustav Jung

I mitocondri, che hanno avuto origine all'inizio dell'evoluzione eucariotica come batteri simbiotici all'interno di altri organismi, generano la maggior parte *dell'adenosina trifosfato (ATP)* che alimenta le nostre cellule. Circa un bambino su 5000 nasce con difetti mitocondriali che causano disturbi a volte letali.

I pazienti con sindromi da *delezione del DNA mitocondriale su larga scala (SLSMD)* di solito presentano una malattia multisistemica, sia come **sindrome di Pearson** nella prima infanzia o come **sindrome di Kearns-Sayre** più tardi nella vita. Non esistono ad oggi terapie modificanti la malattia per gli *SLSMD*.

Elad Jacoby *del Edmond Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center,*



sta testando una strategia che prevede l'incubazione delle cellule del sangue dei pazienti in un brodo di mitocondri sani delle loro madri e quindi la loro reinfusione. I primi risultati suggeriscono che l'intervento è sicuro e può migliorare la salute e lo sviluppo dei bambini, e i ricercatori stanno pianificando un follow-up clinico.

Sono stati trattati **sei pazienti con SLSMD** attraverso un programma terapeutico compassionevole. Cellule **CD34 + autologhe ematopoietiche** sono state potenziate con mitocondri sani di origine materna, secondo una tecnologia rubricata come **terapia di aumento mitocondriale (MAT)**.

Tutti i pazienti trattati presentavano un sostanziale coinvolgimento di malattie multisistemiche al basale, tra cui **compromissione neurologica, endocrina o renale**.

In primis è stata valutata la sicurezza, definendo scoprendo che la procedura era ben tollerata e che tutti gli eventi avversi gravi correlati allo studio erano correlati alla leucaferesi o correlati al disturbo di base.

Dopo MAT, l'eteroplasmia è diminuita nel sangue periferico in quattro dei sei pazienti. Un aumento del contenuto di *mtDNA* delle cellule del sangue periferico è stato misurato in tutti e sei i pazienti da 6 a 12 mesi dopo MAT rispetto al basale.

E' stato registrato un considerevole miglioramento clinico della funzione aerobica, misurato nei pazienti 2 e 3 *mediante test da seduti o in piedi o camminata di 6 minuti*, e un aumento del peso corporeo di cinque dei sei pazienti che presentavano un peso corporeo molto basso prima del

trattamento. Le misurazioni della qualità della vita secondo la valutazione del caregiver e l'esame fisico hanno mostrato un miglioramento di alcuni parametri. Complessivamente questo lavoro pone le basi per le sperimentazioni cliniche del MAT nel trattamento di pazienti con disturbi del mtDNA su larga scala (SLSMD) non esistendo attualmente terapie mirate.

L'attività mitocondriale nelle cellule suggeriva che almeno alcune di esse avevano assorbito gli organelli. Un anno dopo la reinfusione, le cellule del sangue dei pazienti contenevano il 30% in più di DNA mitocondriale e producevano un terzo di ATP in più rispetto a prima. Cinque dei bambini hanno guadagnato peso e due pazienti testati per forza e resistenza hanno mostrato miglioramenti.

Tutti sono ancora vivi, incluso un bambino che ha subito il trattamento quasi 5 anni fa, ha riferito il team.

Jacoby E et al. Mitochondrial augmentation of hematopoietic stem cells in children with single large-scale mitochondrial DNA deletion syndromes. *Sci Transl Med.* 2022 Dec 21;14(676):eabo3724.

Mary Kay Koenig, neurologa pediatra presso *l'Health Science Center dell'Università del Texas, Houston*



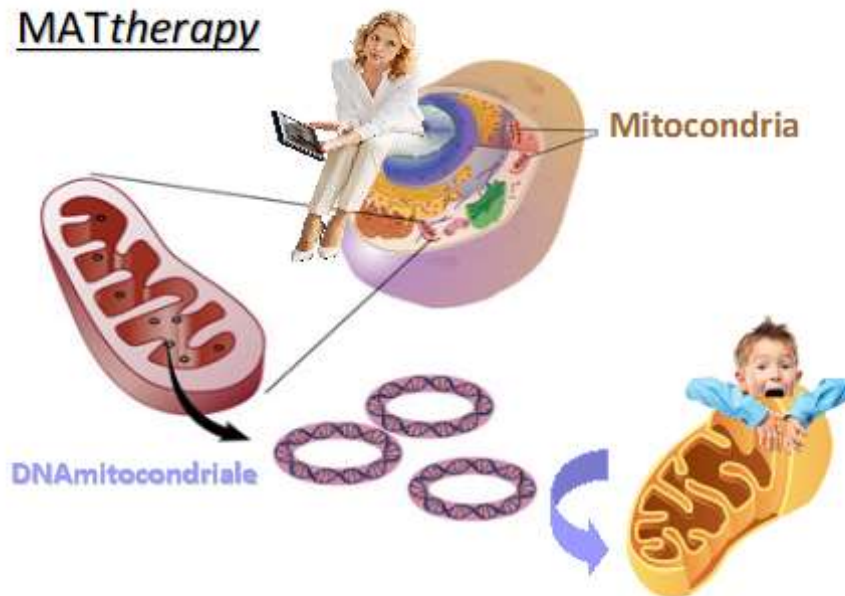
pur apprezzando i risultati sottolinea che lo studio non aveva un gruppo di controllo per il confronto

Michael Hanna, neurologo clinico presso *l'University College London Queen Square Institute of Neurology*



dubita che gli HSPC con mitocondri sani avrebbero un grande impatto al di fuori del sangue perché sarebbero di gran lunga in inferiorità numerica rispetto alle cellule con mitocondri difettosi.

I ricercatori e una società che hanno fondato per formalizzare il loro lavoro stanno ora analizzando i risultati di una sperimentazione clinica del trattamento su altri cinque pazienti con le due sindromi e pianificano di avviare un'altra sperimentazione che cercherà di stabilire che le cellule reinfuse si stabilizzino e sopravvivano. Se ulteriori ricerche confermano i benefici, Koenig ritiene che c'è un intero gruppo di disturbi mitocondriali per cui potrebbe funzionare.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 24. Dicembre
Una bella notizia sotto l'albero: NOVAVAX

Non importa cosa trovi sotto l'albero, ma chi trovi intorno.
Stephen Littleword

Il 24 e 25 agosto di quest'anno i raccontai: La straordinaria avventura di una piccola azienda statunitense che sta producendo il "miglior vaccino" contro il COVID-19. La piccola azienda di biotecnologie del Maryland Novavax si è finalmente unita ai ranghi degli sviluppatori di vaccini COVID-19 di alto profilo dopo aver ottenuto le autorizzazioni di emergenza nei giorni scorsi per il suo candidato. Le decisioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e della Commissione Europea fanno del prodotto dell'azienda il primo vaccino a base di proteine approvato da quegli organismi e lo apre ad un'ampia distribuzione in alcuni dei paesi più poveri. Poiché questa storia è in perfetto stile natalizio ho pensato di riproporvela. Con requisiti di temperatura meno rigorosi e una durata del frigorifero 8 mesi in più rispetto ai vaccini a RNA messaggero (mRNA) per COVID-19, il prodotto di Novavax promette di rafforzare la fornitura globale di vaccini mentre la variante Omicron si diffonde rapidamente. Potrebbe anche offrire un'alternativa ai consumatori diffidenti nei confronti dei vaccini attualmente disponibili che forniscono geni che dirigono le cellule per produrre la proteina spike del virus. Il vaccino Novavax fornisce invece la proteina spike stessa. Il vaccino, che ora viene prodotto su licenza dal Serum Institute of India, ha ricevuto l'elenco degli usi di emergenza dell'OMS il 17 dicembre.

Ciò era richiesto per la distribuzione da parte del COVID-19 Vaccines Global Access Facility (COVAX), la struttura globale che fornisce vaccini COVID-19 ai paesi più bisognosi. E lunedì la Commissione ha concesso la sua autorizzazione a seguito di una raccomandazione positiva dell'Agenzia europea per i medicinali. La decisione lo rende il quinto vaccino COVID-19 consentito nei 27 paesi membri dell'Unione Europea. La Commissione ad agosto ha preacquistato fino a 200 milioni di dosi di Novavax jab, che dovrebbero iniziare

ad arrivare nel gennaio 2022. "Finora la piattaforma per i vaccini mRNA è stata molto importante, ma abbiamo bisogno di più vaccini nel mix", afferma Luciana Borio, senior fellow per la salute globale presso il Council on Foreign Relations. Il via libera dell'OMS consentirà a Novavax, con Serum, di iniziare a fornire a COVAX la promessa di 1,1 miliardi di dosi di vaccino.

Per quanto riguarda l'autorizzazione europea di Novavax, "È enorme ottenere la convalida da un organismo di regolamentazione che non è in Asia", afferma Mayank Mamtani, un analista di biotecnologie che segue l'azienda per B. Riley Securities. (I regolatori in Indonesia e nelle Filippine hanno già autorizzato il vaccino Novavax e quei paesi lo stanno ricevendo, con il marchio Covovax, da Serum. Sarà commercializzato come Nuvaxovid in Europa.) Il livello di approvazione del vaccino in Europa è alto, dice, come lo è con la Food and Drug Administration (FDA) statunitense, dove Novavax ha incontrato blocchi stradali che soddisfano i requisiti di quell'agenzia per le dosi prodotte negli Stati Uniti. L'azienda afferma che entro la fine dell'anno fornirà i dati finali necessari per la sua domanda alla FDA. A differenza dei vaccini mRNA, che devono essere conservati a temperature inferiori allo zero e utilizzati entro 1 mese dallo scongelamento, il vaccino Novavax può essere conservato non aperto a temperatura di frigorifero (da 2°C a 8°C) per 9 mesi. Questa funzione "consente la consegna in parti del mondo in cui non esiste una solida catena del freddo. Il vaccino di Novavax contiene la proteina spike del coronavirus pandemico e una particella simile al sapone che potenzia il sistema immunitario.

Nei risultati finali di un ampio studio nordamericano pubblicato sul New England Journal of Medicine la scorsa settimana, il vaccino di Novavax era efficace al 90,4% nel prevenire complessivamente il COVID-19 sintomatico ed efficace al 100% contro la malattia da moderata a grave. Ma lo studio è stato condotto in un momento in cui era predominante la variante Alpha, non l'Omicron, che ora è in ascesa nella maggior parte del mondo. E in un diverso studio clinico che l'azienda ha condotto in Sud Africa quando la variante Beta rappresentava il 93% dei casi, l'efficacia del vaccino è scesa al disotto del 50%. Omicron condivide mutazioni chiave sia con Alpha che con Beta, ma non è noto come queste agiranno di concerto con la miriade di altre mutazioni della nuova variante. I risultati di laboratorio che suggeriscono un calo dell'efficacia del vaccino di Novavax contro l'Omicron sono stati rilasciati oggi e fanno eco a quelli emessi da altri produttori di vaccini: la variante di Omicron ha ridotto di quasi quattro volte la capacità di neutralizzare il virus del siero di persone che hanno avuto due colpi di Novavax, rispetto a un virus ceppo fin dall'inizio della pandemia. Ma una terza dose di richiamo "significativamente" l'ha ripristinata portando i livelli di anticorpi nel siero delle persone a livelli simili a quelli che proteggevano i partecipanti al grande studio nordamericano. Novavax ha detto che pubblicherà presto i dati sottostanti su un server di pre stampa. Novavax, come altre aziende, sta lavorando a una versione su misura di Omicron del suo vaccino. Lunedì ha anche lanciato uno studio sulla dose di richiamo con i partecipanti allo studio nordamericano che riceveranno una terza dose di Novavax o di un altro vaccino. I paesi poveri di vaccini possono prendere con entusiasmo il prodotto di Novavax, data la sua facilità d'uso. In Europa, i consumatori potrebbero preferirlo perché diffidano dei prodotti che coinvolgono i geni, come fanno gli altri quattro vaccini COVID-19 dell'Unione europea. "Potrebbero esserci alcune persone che stavano davvero aspettando questo", afferma Cornelia Betsch, psicologa che studia comunicazione sanitaria all'Università di Erfurt in Germania. L'utilizzo diretto di proteine complete, o parti di esse, da agenti patogeni è stato un approccio vaccinale per decenni, inclusi i vaccini di successo contro il papillomavirus umano e il virus dell'epatite B. Il vaccino di Novavax utilizza cellule di falena per produrre la proteina spike del coronavirus, quindi la combina con una sostanza simile al sapone che potenzia il sistema immunitario chiamata adiuvante. Tuttavia, un vaccino COVID-19 a base di proteine "morte" non è un vincitore sicuro in Europa, afferma Betsch. Un mini sondaggio condotto dal suo team il mese scorso rivela una maggiore resistenza quando la prospettiva della vaccinazione diventa imminente. Nel sondaggio, 136 tedeschi non vaccinati, la maggior parte dei quali ha affermato di...

(Per continuare vai all'originale)