

Terapia nelle patologie genetiche



Dr.ssa Milena Mariani

Genetista Dipartimento Materno-Infantile

Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile

UOC di Pediatria

CONSEGUENZE IMMEDIATE E POTENZIALI DELLA DIAGNOSI DI SINDROME GENETICA IN UN BAMBINO

- Definizione di una prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*
- Chiusura del percorso diagnostico con mancata richiesta di eventuali esami di accertamento inutili
- Definizione di un programma specifico di follow-up pediatrico
- Definizione delle potenziali complicanze mediche "sindrome specifiche" in acuto
- Definizione di un percorso riabilitativo (ove necessario) commisurato alle caratteristiche e alle potenzialità del bambino
- Attivazione di una consulenza genetica per genitori, fratelli e sorelle sane e/o altri membri della famiglia allargata
- Certificazione di malattia rara e relativa attivazione delle dovute tutele sociali
- Possibile contatto della famiglia con associazioni di genitori (ove disponibile)
- Potenziale inserimento in trial terapeutici sperimentali ←



Il cammino della genetica

- Definizione di **fenotipi clinici**, della loro variabilità e della storia naturale delle diverse condizioni
- Definizione dei **difetti genetici di base** responsabili delle diverse condizioni
- Definizione dei **pathway biochimici** che vengono alterati dalle diverse mutazioni geniche
- Definizione della **fisiopatologia biologica** sottostante le diverse condizioni
- Individuazione di potenziali **target terapeutici** relativi alle diverse condizioni



Obiettivo gene therapy

Obiettivo della gene therapy è ottenere una espressione duratura di un “gene terapeutico” a un livello sufficiente per migliorare o curare i sintomi di una condizione con minimi effetti collaterali

Attualmente in sperimentazione circa 800 programmi di gene therapy per differenti condizioni



Strategie

- Introduzione di un **vettore in una cellula staminale** in modo che si integri nel DNA della stessa; il gene viene quindi trasmesso alle cellule figlie in modo stabile

(es. terapia di immunodeficit, Talassemia ecc.)

- Il gene è trasferito tramite un **vettore virale** a cellule a lunga sopravvivenza senza che si integri nel DNA delle stesse ma in modo che venga espresso dalle cellule producendo correttamente la proteina necessaria

(es. terapia di alcune retinopatie)



Drug repositioning strategy

BRIEFINGS IN BIOINFORMATICS. VOL 12. NO 4. 346–356
Advance Access published on 18 April 2011

doi:10.1093/bib/bbr021

Drug repositioning for orphan diseases

Divya Sardana, Cheng Zhu, Minlu Zhang, Ranga C. Gudivada, Lun Yang and Anil G. Jegga

Submitted: 12th December 2010; Received (in revised form): 18th February 2011

Hay Mele *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:55
DOI 10.1186/s13023-015-0273-2



LETTER TO THE EDITOR

Open Access

Drug repositioning can accelerate discovery of pharmacological chaperones

Bruno Hay Mele¹, Valentina Citro², Giuseppina Andreotti^{3*} and Maria Vittoria Cubellis^{2*}



Drug repositioning strategy

- Ogni principio attivo che ha dimostrato la sua sicurezza nell'uomo è probabile che possa avere **molteplici applicazioni terapeutiche**
- Principi attivi in uso per una determinata condizione o attivi su un determinato pathway possono avere un ruolo critico anche in **altre condizioni pathway**



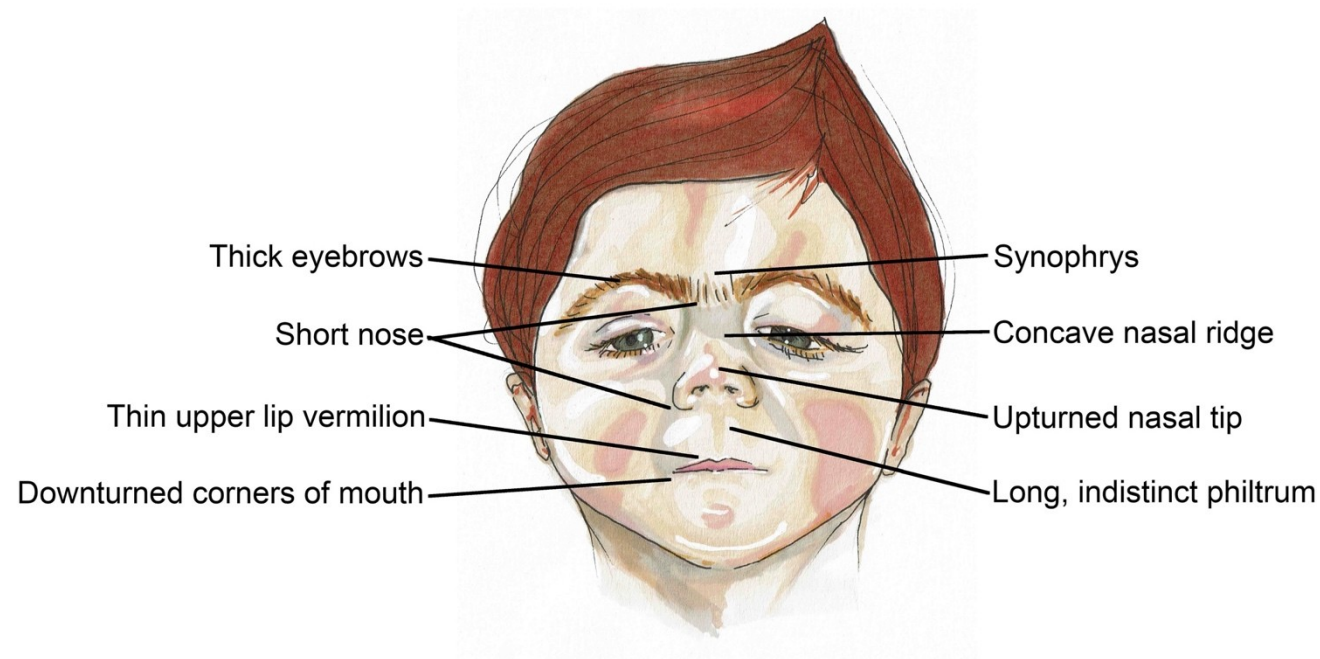
Drug repositioning strategy

- Strategia efficiente per arrivare alla scoperta di nuove prospettive terapeutiche è definire **nuove connessioni** tra farmaci e malattie rare
- Si tratta di identificare e sviluppare **nuove indicazioni** per specifici principi attivi abbandonati o usati per altre indicazioni



Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS)

- CdLS è una malattia genetica rara multiorgano—>
Sistema Nervoso Centrale (SNC)
- La prevalenza è stimata in 1:30.000-40.000 nati vivi.
- Questi pazienti sono caratterizzati da disabilità intellettiva e disturbi del comportamento.



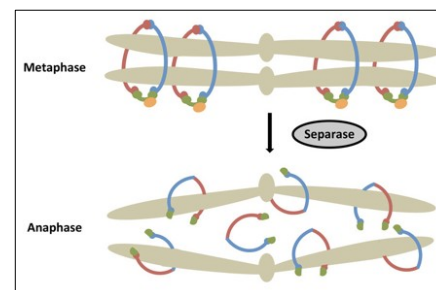
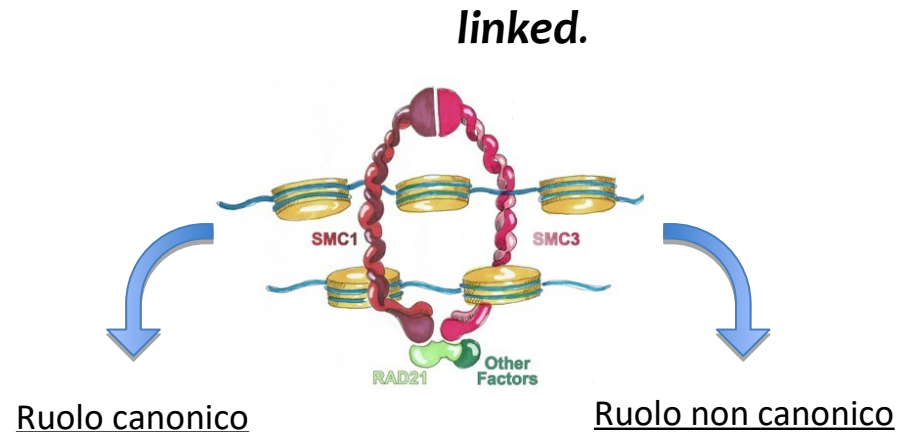
Avagliano et al, 2019



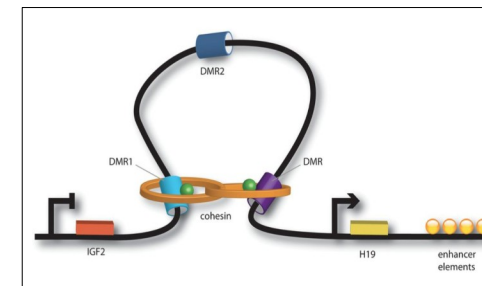
Le coesine

- CdLS è una sindrome geneticamente eterogenea con variabilità nell'espressione fenotipica, causata da mutazioni *de novo* **autosomiche dominanti** o **X-linked**.

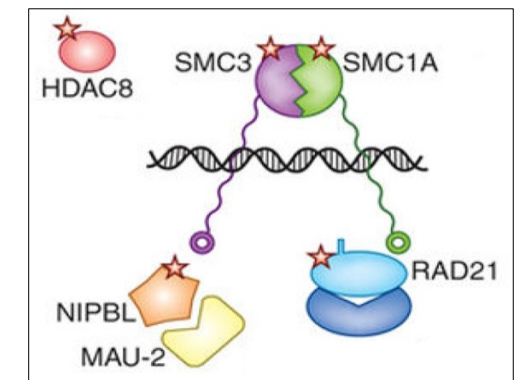
NIPBL 70% (5p13.2)
HDAC8 5% (Xq13.1)
SMC1A 5% (Xp11.22)
SMC3 2% (10q25.2)
RAD21 <1% (8q24.11)
BRD4 <1% (19p13.12)
ANKRD11 <1% (16q24.3)



Horsfield et al., 2012



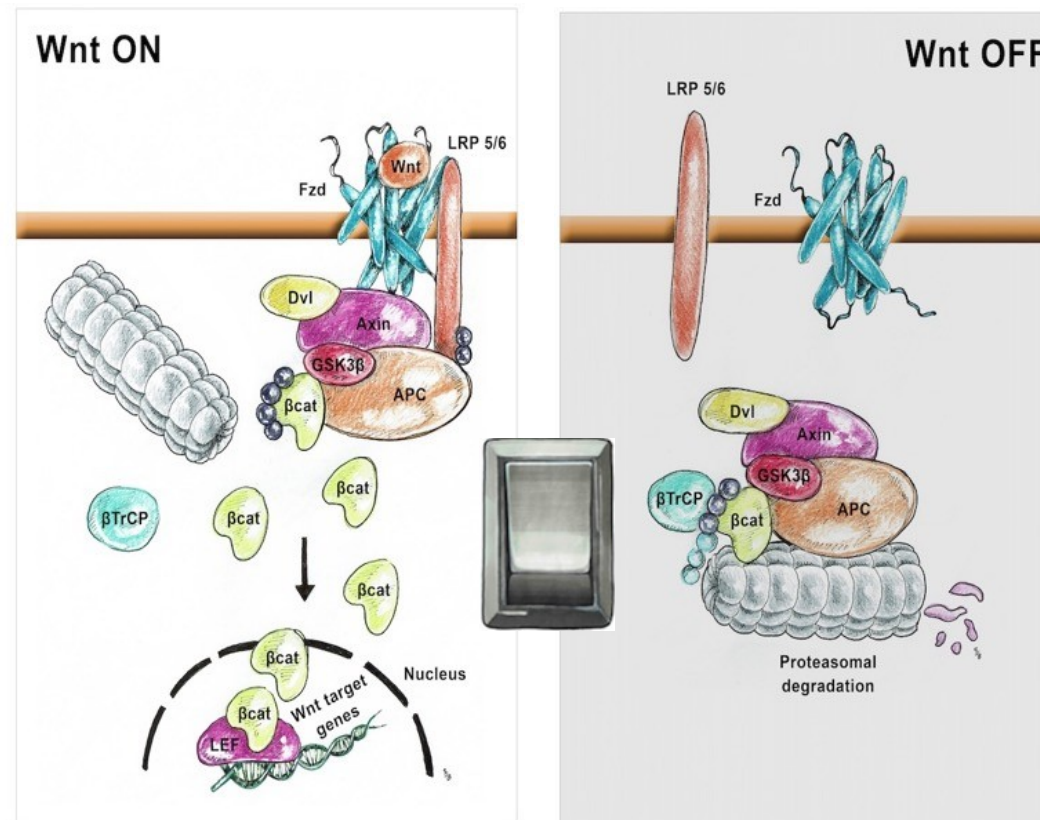
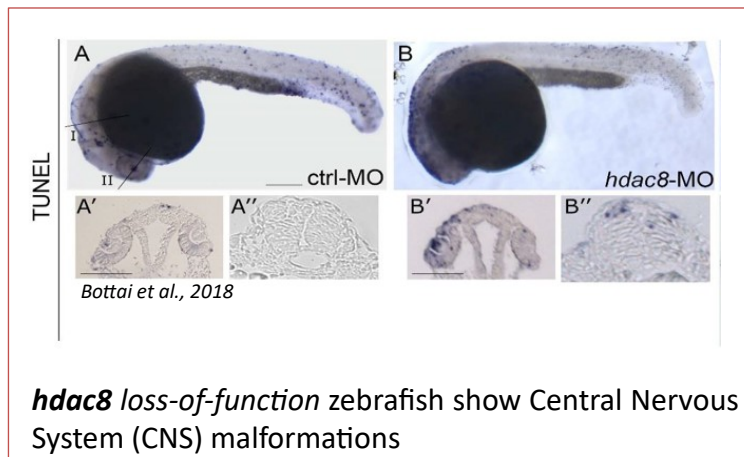
Feeney, 2010



modified from Krantz I., 2014



Il pathway



Avagliano et al, 2017

L'alterazione dello sviluppo del SNC è correlata a un'alterazione del pathway canonico di WNT.

Downregolazione del pathway di WNT
→ malformazioni del SNC.

↓ WNT → ↓ β -catenin → ↓ CCND1 → Cell death



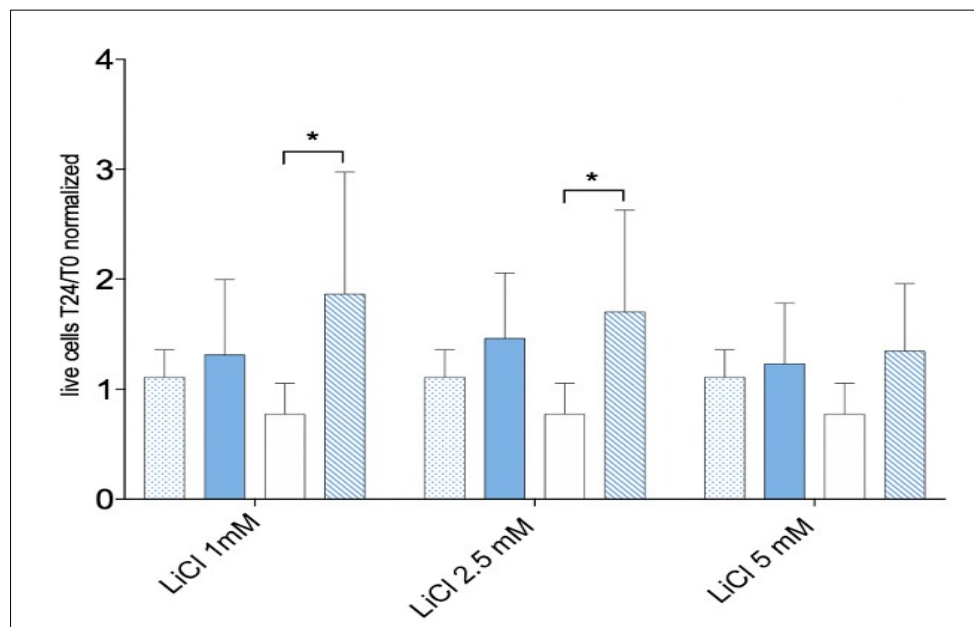


L'intuizione

LCL – CdLS

Abbiamo esplorato possibili effetti benefici dell'attivazione chimica della via di Wnt in modelli di CdLS *in vitro*. Sono state utilizzate **cellule linfoblastoidi** (linee immortalizzate): 6 linee da pazienti CdLS con mutazioni in *NIPBL* (3), *HDAC8* (1) o *SMC1A* (2) e 4 linee da donatori sani.

vehicle
HD
vehicle
CdLS



Il Litio è
attivatore di
WNT!!

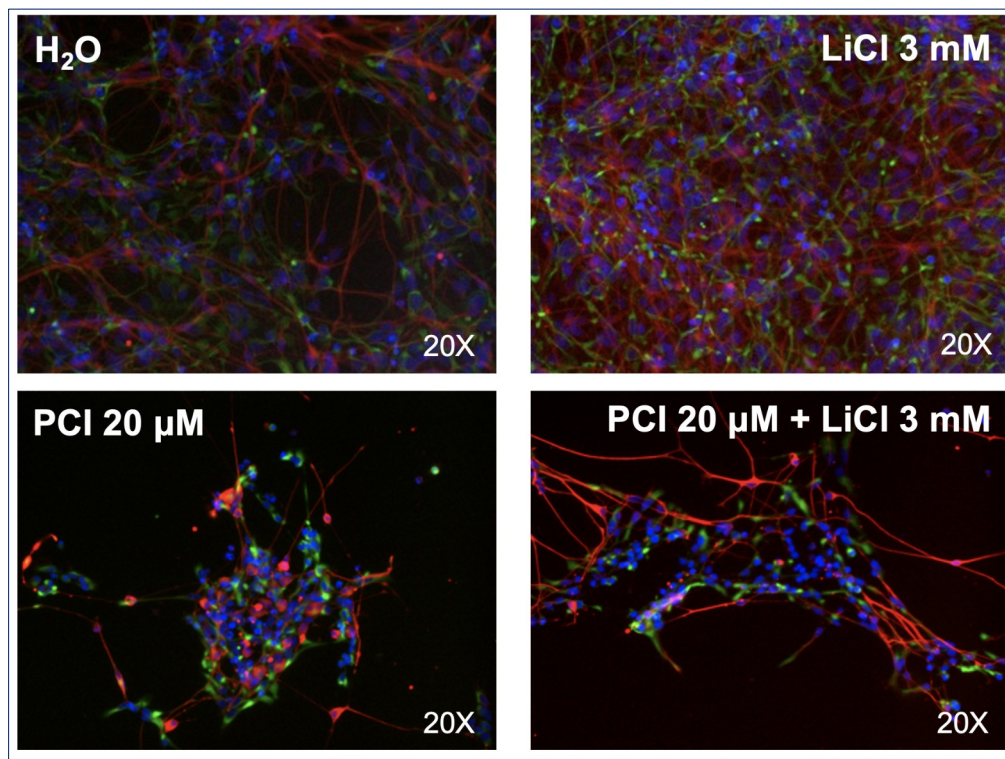


Cellule staminali pluripotenti

PCI 34051
↓
~~HDAC8~~



NIPBL 70% (5p13.2)
HDAC8 5% (Xq13.1)
SMC1A 5% (Xp11.22)
SMC3 2% (10q25.2)
RAD21 <1% (8q24.11)
BRD4 <1% (19p13.12)
ANKRD11 <1% (16q24.3)



Sono state utilizzate hiPSC differenziate in precursori neurali (hNPC) trattate con un inibitore specifico per HDAC8 (PCI-34051).

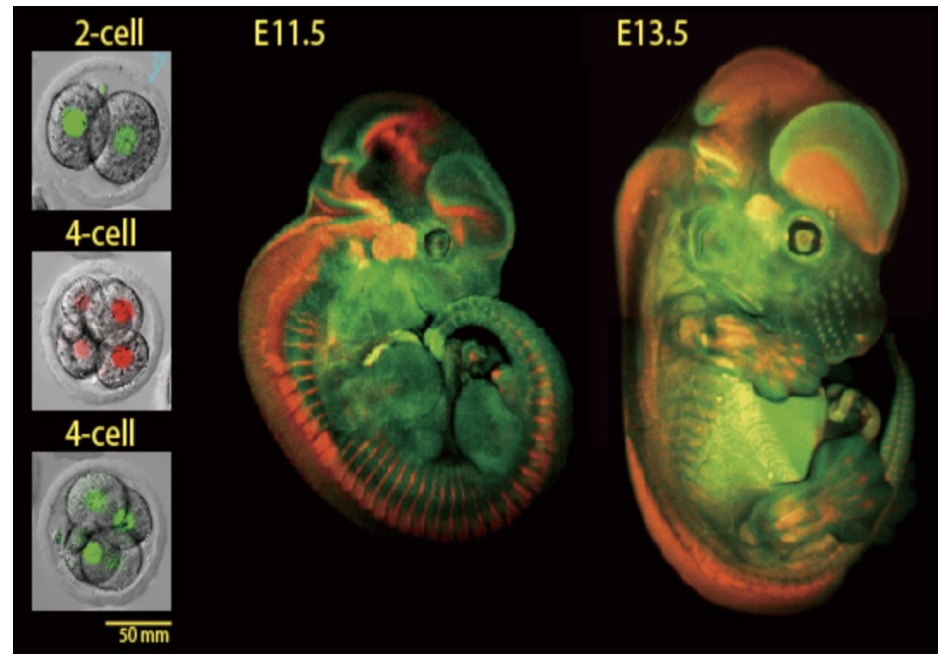
Le cellule sono state esposte al LiCl e, dopo il trattamento, le cellule hanno mostrato migliori capacità di differenziamento verso il lineage neuronale.



Modello murino

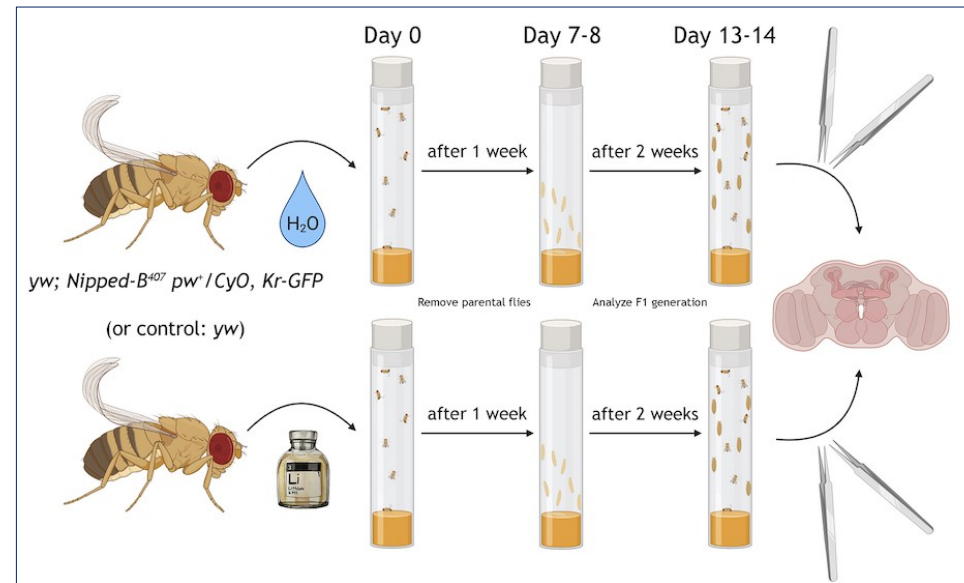
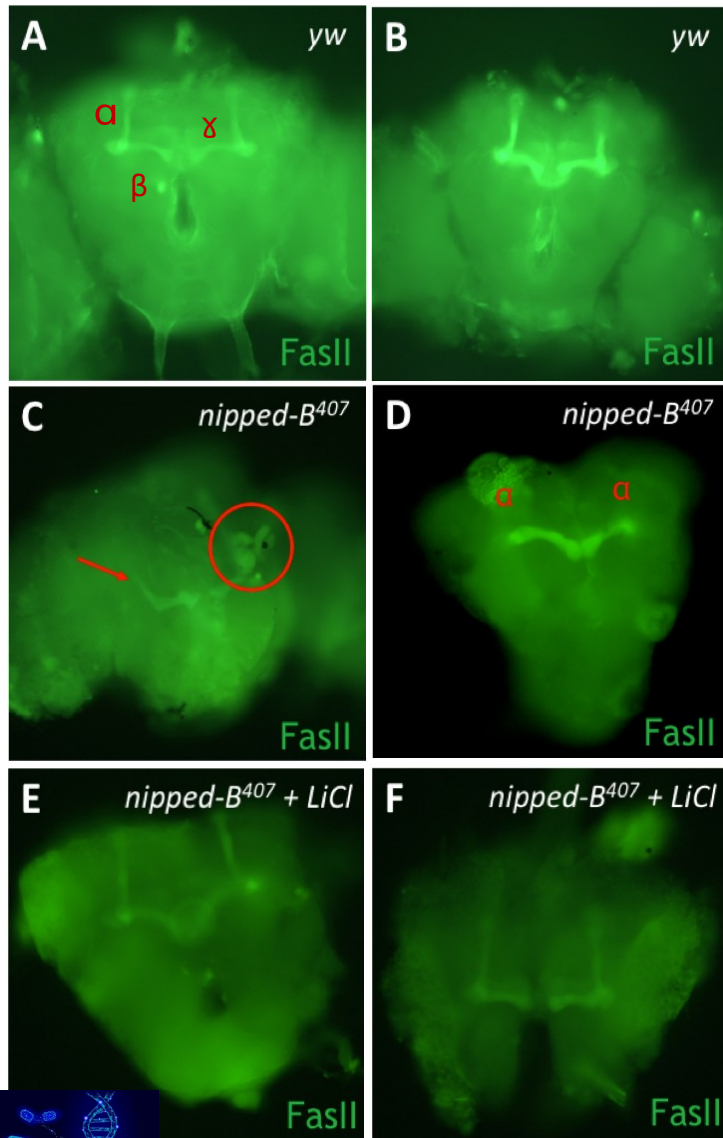


NIPBL 70% (5p13.2)
HDAC8 5% (Xq13.1)
SMC1A 5% (Xp11.22)
SMC3 2% (10q25.2)
RAD21 <1% (8q24.11)
BRD4 <1% (19p13.12)
ANKRD11 <1% (16q24.3)



L'immunocolorazione per *Tuji1*,
marcatore di neuroni, ha
dimostrato che il **trattamento
con litio aumenta il tasso di
differenziamento neuronale**,
alterato nel modello CdLS
murino.

Drosophila melanogaster

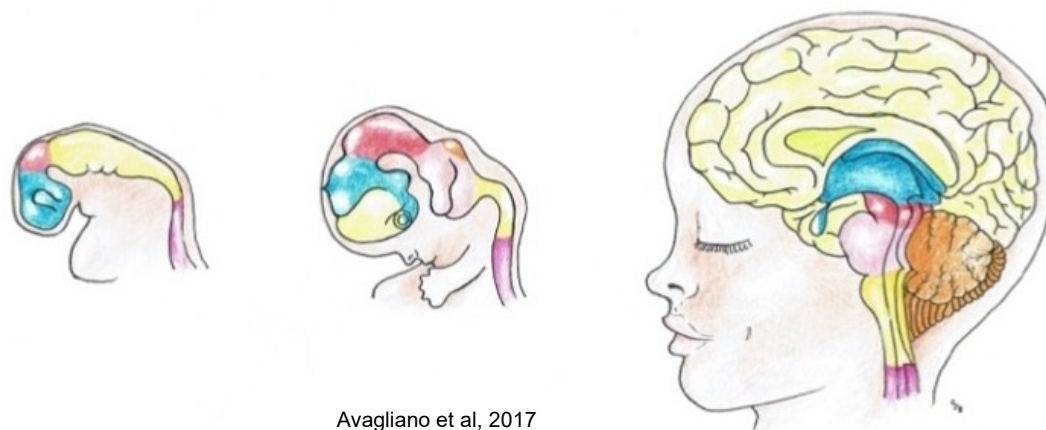


Dopo la supplementazione e con 100 mM di **LiCl**, i mutanti *Nipped-B407* mostrano, nella prole, un significativo **recupero dello sviluppo della morfologia MB** (valore $p = 0,0036$).

	Normal (%)	Abnormal (%)
yw	19 (95)	1 (5)
nipped-B	2 (11,76)	15 (88,24)
nipped-B + LiCl	7 (70)	3 (30) ***

Waiting for...

Dopo l'attivazione del pathway canonico di **Wnt**
recupero del fenotipo avverso nei diversi modelli di CdLS



Avagliano et al, 2017

Grazioli et al. *Cell Death Discovery* (2021)7:34
<https://doi.org/10.1038/s41420-021-00414-2>

Cell Death Discovery

ARTICLE

Open Access

Lithium as a possible therapeutic strategy for Cornelia de Lange syndrome

Paolo Grazioli¹, Chiara Parodi¹, Milena Mariani², Daniele Bottai^{1,3}, Elisabetta Di Fede¹, Aida Zulueta¹, Laura Avagliano¹, Anna Cereda⁴, Romano Tenconi⁵, Jolanta Wierzbicka⁶, Raffaella Adami¹, Maria Iacone⁴, Paola Francesca Ajmone⁷, Thomas Vaccari⁸, Cristina Gervasini^{1,3}, Angelo Selicorni² and Valentina Massa^{1,3}

I nostri dati confermano la **alterazione del pathway canonico di WNT in CdLS**.
Attivatori di WNT come il litio sono in grado di **recuperare il fenotipo avverso**.



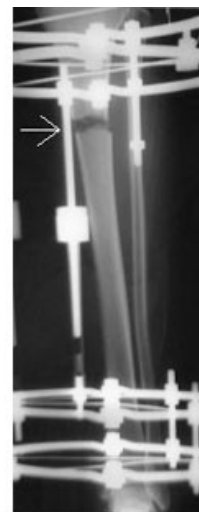
Studio CLoSER



Acondroplasia

Prevalenza 1:25.000

Gene FGFR3



Allungamento di gamba:
è possibile vedere il punto
d'interruzione dell'osso (freccia),
e l'apparato per la distrazione



Fine dell'allungamento ed
inizio della guarigione con
formazione di callo osseo
(freccia)

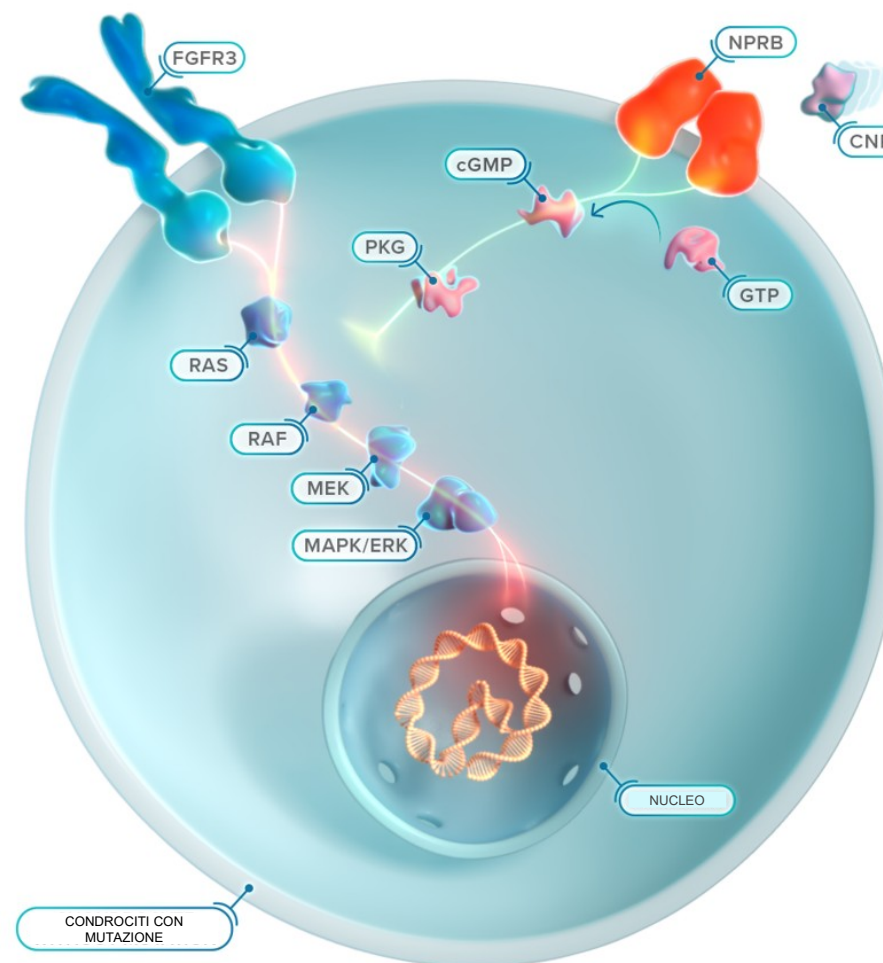


Guarigione completa dell'arto,
fissatore rimosso, sito di
allungamento completamente
saldato (freccia)



FGFR3 interagisce con il peptide natriuretico di tipo C (CNP) regolando la crescita ossea attraverso un interscambio di informazioni

- Il recettore **FGFR3** fa parte della via di segnalazione che **down-regola** la crescita ossea
- Il recettore **NPR-B** (a cui si lega il CNP) fa parte della via di segnalazione che blocca la via di FGFR3, e **up-regola** la crescita ossea
- Le due vie recettoriali interagiscono nei condrociti normali per regolare la normale crescita ossea

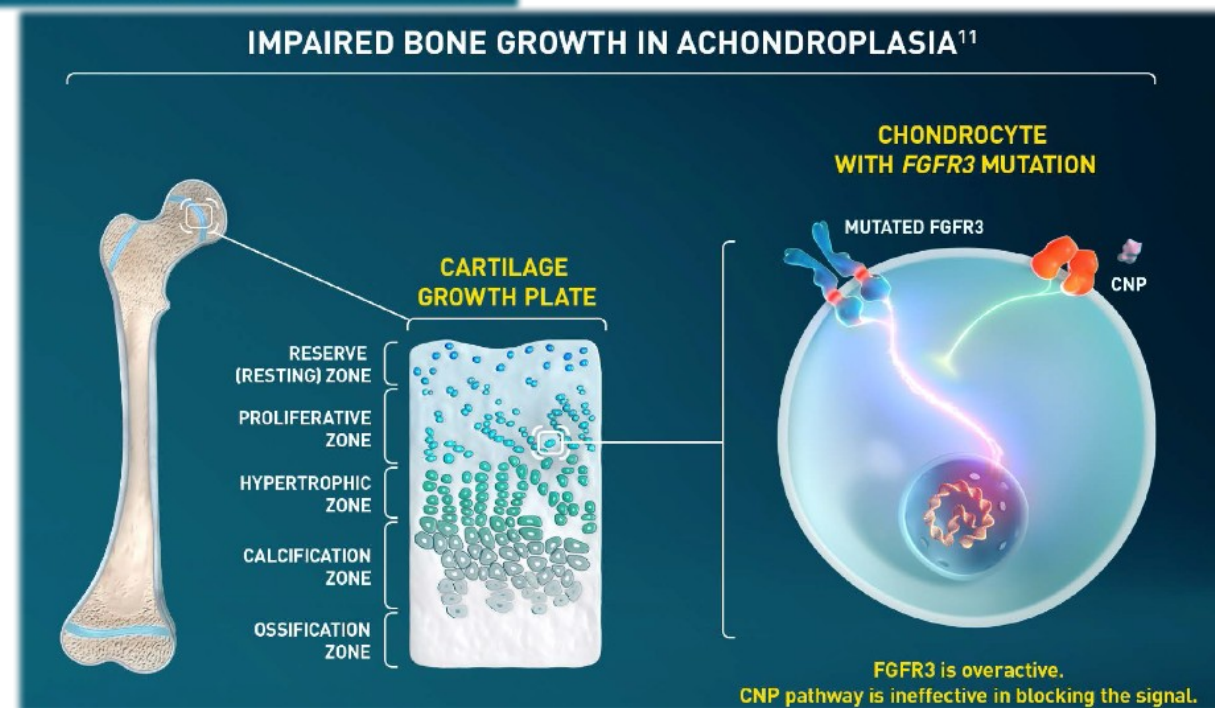
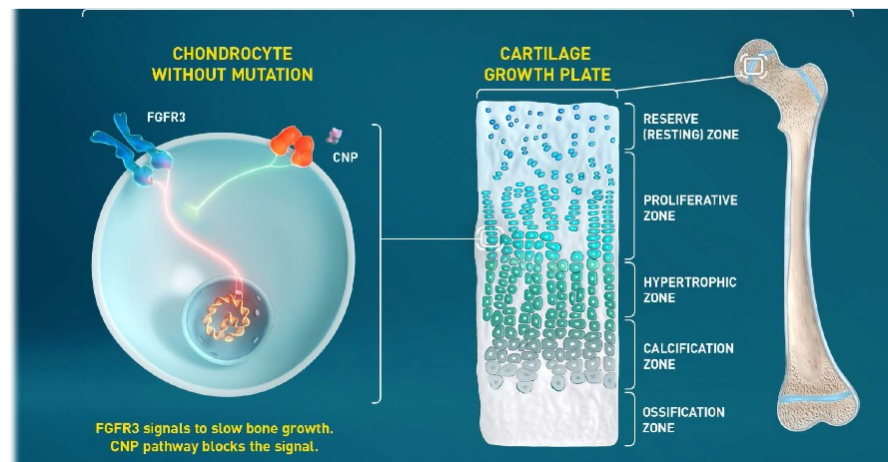


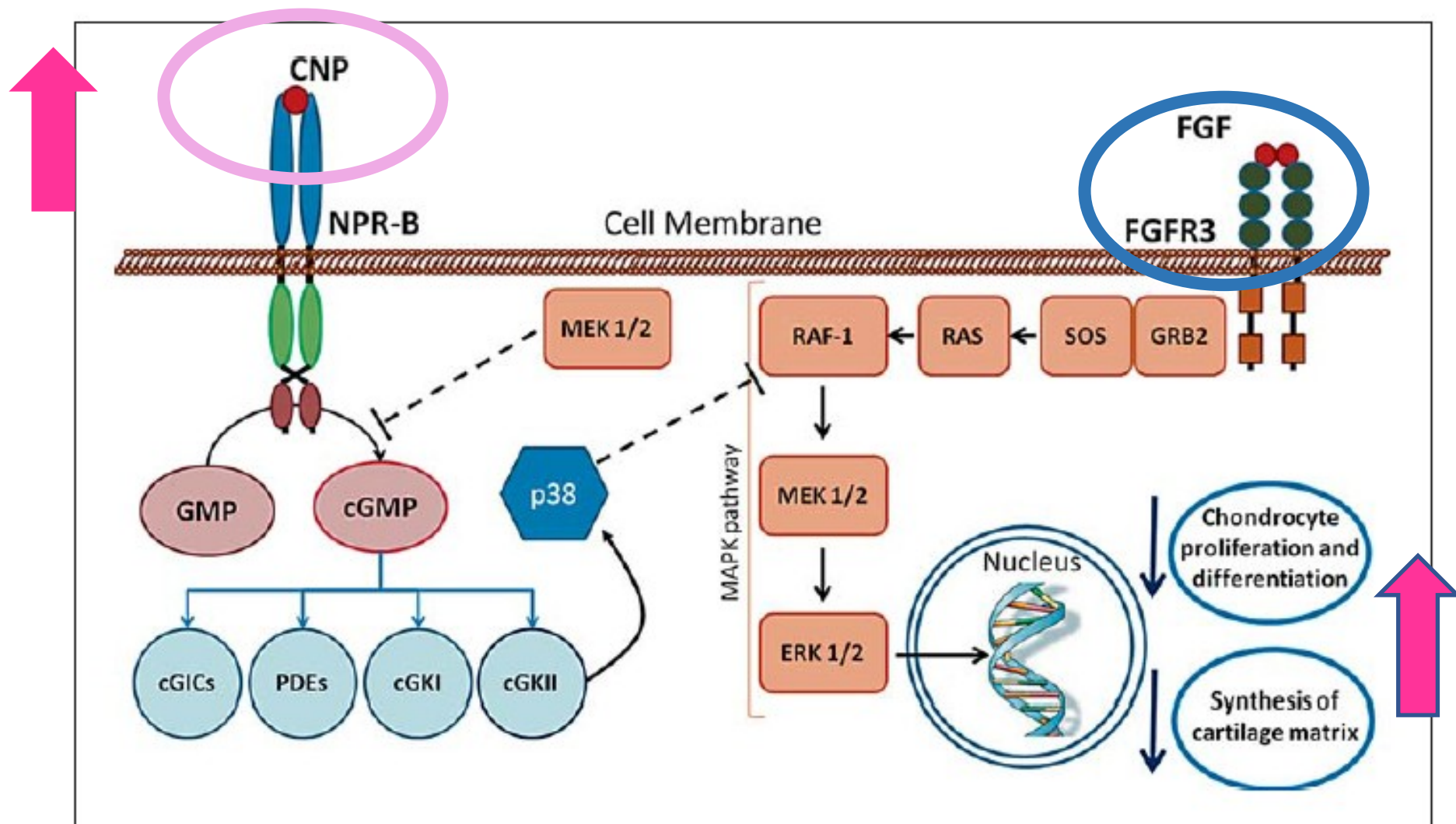
Adattato da Hoover-Fong et al [poster] 2016



FGFR3 difettoso → rallentamento della crescita ossea nell'acondroplasia

- FGFR3 è un recettore transmembrana nella via di segnalazione del fattore di crescita dei fibroblasti¹
- via di FGFR3= regolatore negativo dell'attività della placca di crescita e della crescita lineare dell'osso¹
 - **Nell'acondroplasia è iperattivato, rimane "acceso"**
 - Mutazione "guadagno di funzione"

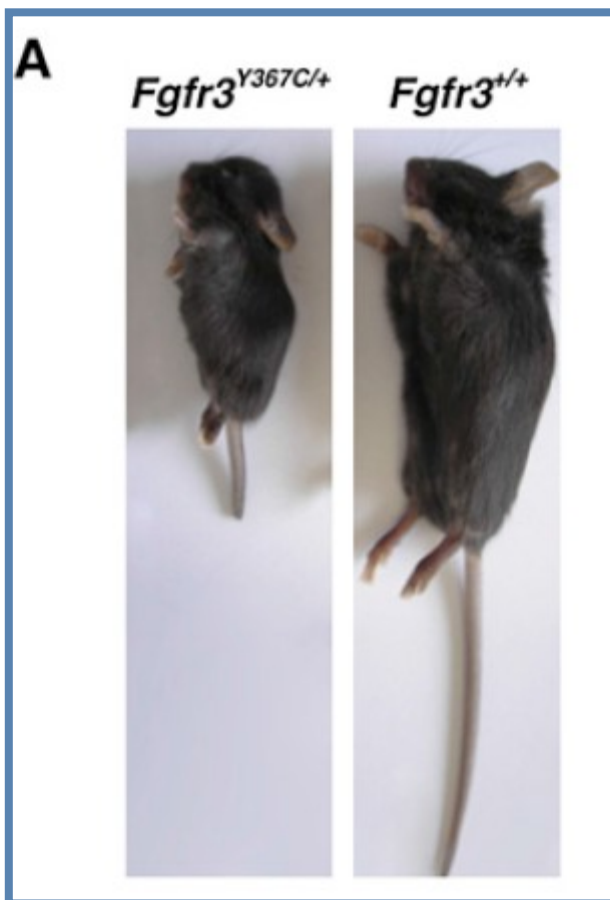




REPORT

Evaluation of the Therapeutic Potential of a CNP Analog in a *Fgfr3* Mouse Model Recapitulating Achondroplasia

Florence Lorget,¹ Nabil Kaci,² Jeff Peng,¹ Catherine Benoist-Lasselien,² Emilie Mugniery,² Todd Oppeneer,¹ Dan J. Wendt,¹ Sean M. Bell,¹ Sherry Bullens,¹ Stuart Bunting,¹ Laurie S. Tsuruda,¹ Charles A. O'Neill,¹ Federico Di Rocco,² Arnold Munnich,² and Laurence Legeai-Mallet^{2,*}



Il trattamento ha portato ad un **significativo ripristino della crescita ossea** in modelli murini di acondroplasia e ha accelerato la crescita delle ossa lunghe nelle scimmie normali





Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial

Ravi Savarirayan, Louise Tofts, Melita Irving, William Wilcox, Carlos A Bacino, Julie Hoover-Fong, Rosendo Ullot Font, Paul Harmatz, Frank Rutsch, Michael B Bober, Lynda E Polgreen, Ignacio Ginebreda, Klaus Mohnike, Joel Charrow, Daniel Hoernschmeyer, Keiichi Ozono, Yasemin Alanay, Paul Arundel, Shoji Kagami, Natsuo Yasui, Klane K White, Howard M Saal, Antonio Leiva-Gea, Felipe Luna-González, Hiroshi Mochizuki, Donald Basel, Dania M Porco, Kala Jayaram, Elena Fischeleva, Alice Huntsman-Labed, Jonathan Day

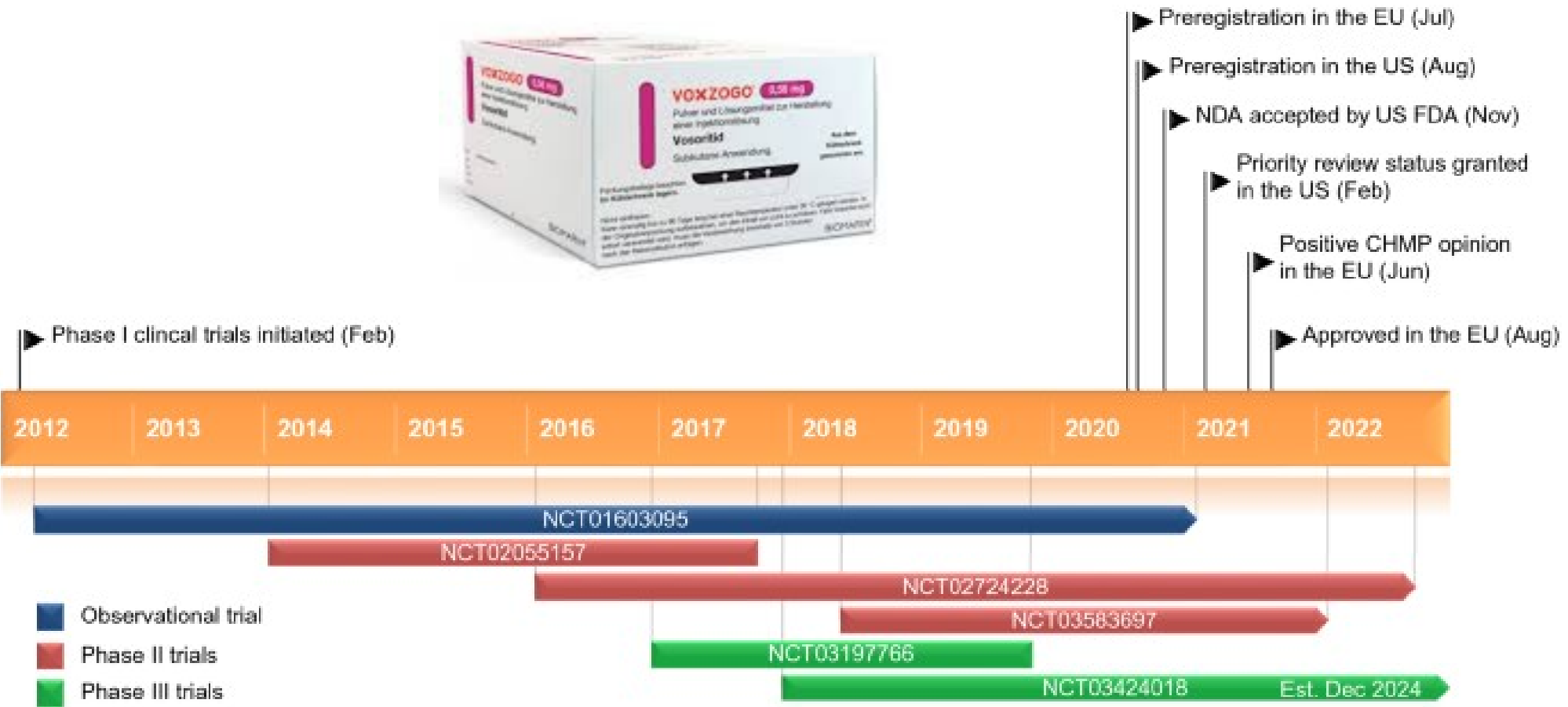
Trattamento con **vosoritide 15,0 µg/kg** o placebo per 52 settimane tramite iniezione SC giornaliera

Pazienti >5aa <18aa

Incremento della velocità media annua di **1,57 cm**

Non evidenze di modifica della sproporzione arti/tronco





14 novembre 2021



13 settembre 2022





Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo.

Voxzogo è **indicato** per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti di **età pari e superiore ai 2 anni** ma **rimborsato dai 5 anni** in pazienti le cui epifisi non siano chiuse.

La diagnosi di acondroplasia deve essere confermata mediante opportuna analisi genetica.

La dose abituale è di **15 µg/kg** di peso corporeo da somministrare **sottocute** entro 3h dalla ricostituzione

Il trattamento con questo medicinale deve essere **interrotto** dopo la conferma dell'assenza di ulteriore potenziale di crescita, indicata da una velocità di crescita < 1,5 cm/anno e dalla chiusura delle epifisi.

I pazienti devono essere monitorati e valutati regolarmente ogni 3-6 mesi per verificare il peso corporeo, la crescita e lo sviluppo fisico. La dose deve essere aggiustata in base al peso corporeo del paziente.

EFFETTI COLLATERALI OSSERVATI

Le reazioni avverse più comuni di vosoritide sono state **reazioni in sede di iniezione (85%), vomito (27%) e pressione arteriosa ridotta (13%)**





TransCon CNP, a Sustained-Release C-Type Natriuretic Peptide Prodrug, a Potentially Safe and Efficacious New Therapeutic Modality for the Treatment of Comorbidities Associated with Fibroblast Growth Factor Receptor 3–Related Skeletal Dysplasias

Vibeke Miller Breinholt, Caroline E. Ra
Frank Faltinger, Ana Bernhard, Joachi
*Ascendis Pharma A/S, Hellerup, Denmark (V.M.B., C.E.
(F.F., A.B., J.Z., U.H.)*

ORIGINAL ARTICLE



Phase 1 safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics results of a long-acting C-type natriuretic peptide prodrug, TransCon CNP

TransCon CNP è un C-type natriuretic peptide (CNP-38)
coniugato con un trasportatore costruito
per fornire un livello adeguato di CNP a seguito di
somministrazione SC **settimanale** (Concluso trial fase I)





Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease

Study Protocol

Infigratinib in children with achondroplasia: the PROPEL and PROPEL 2 studies

Ther Adv Musculoskel Dis

2022, Vol. 14: 1–13

DOI: 10.1177/
1759720X221084848

© The Author(s), 2022.

Article reuse guidelines

Infigratinib è un inibitore selettivo della tirosin chinasi di FGFR1-3 che agisce inibendone la fosforilazione ripristinando la sua normale attività ed è a somministrazione **orale**



In vitro and *in vivo* characterization of Recifercept, a soluble fibroblast growth factor receptor 3, as treatment for achondroplasia

Diogo Gonçalves¹✉, Guylène Rignol¹✉, Pierre Dellugat¹, Guido Hartmann
Stephanie Sarrazy Garcia³, Jeffrey Stavenhagen⁴, Luca Santarelli⁵, Elvire
Christian Czech¹✉*

Riduzione dell'iperattivazione di FGFR3 mutato
impedendo il legame tra il fattore di crescita (FGF)
ed il recettore stesso



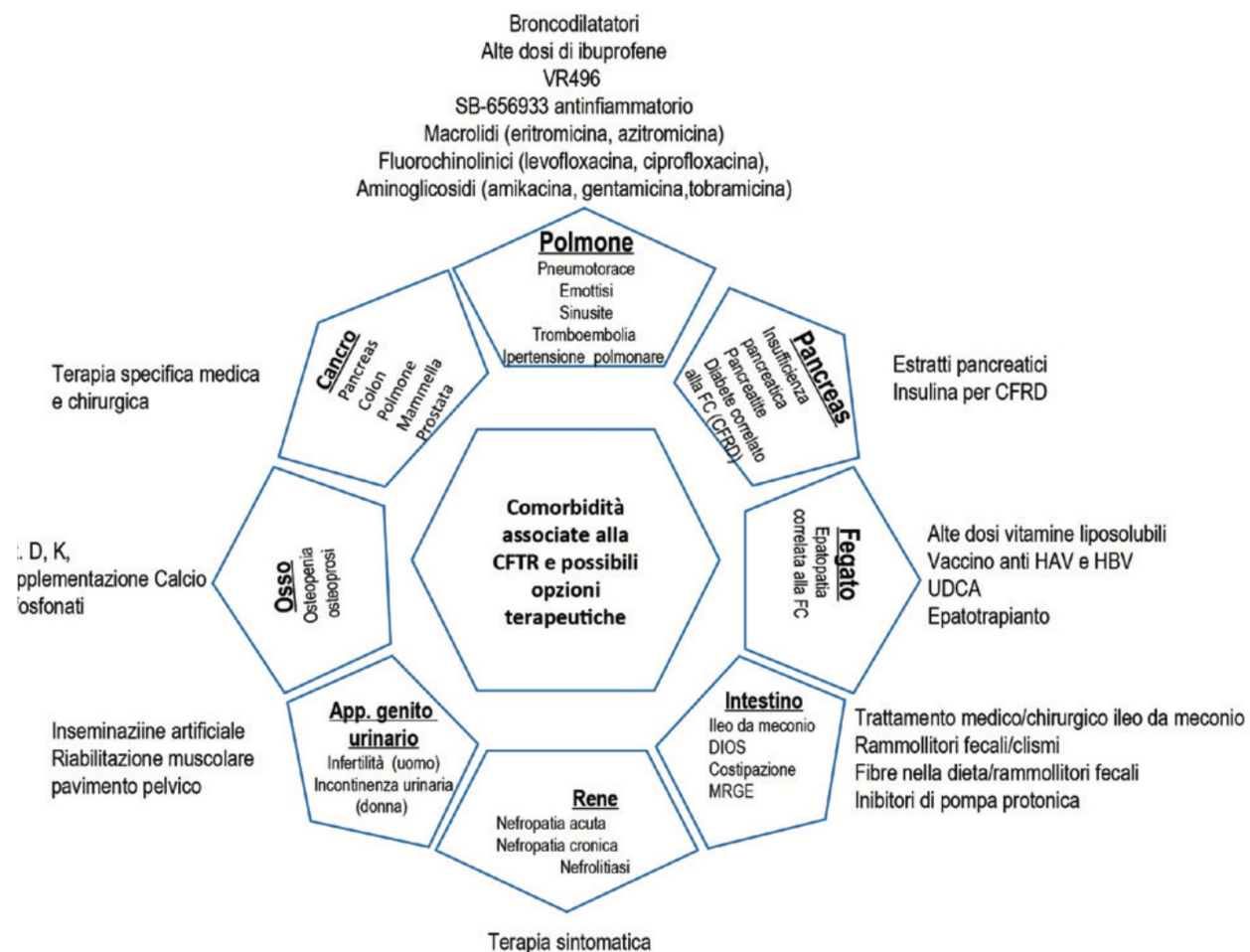
Frontiere

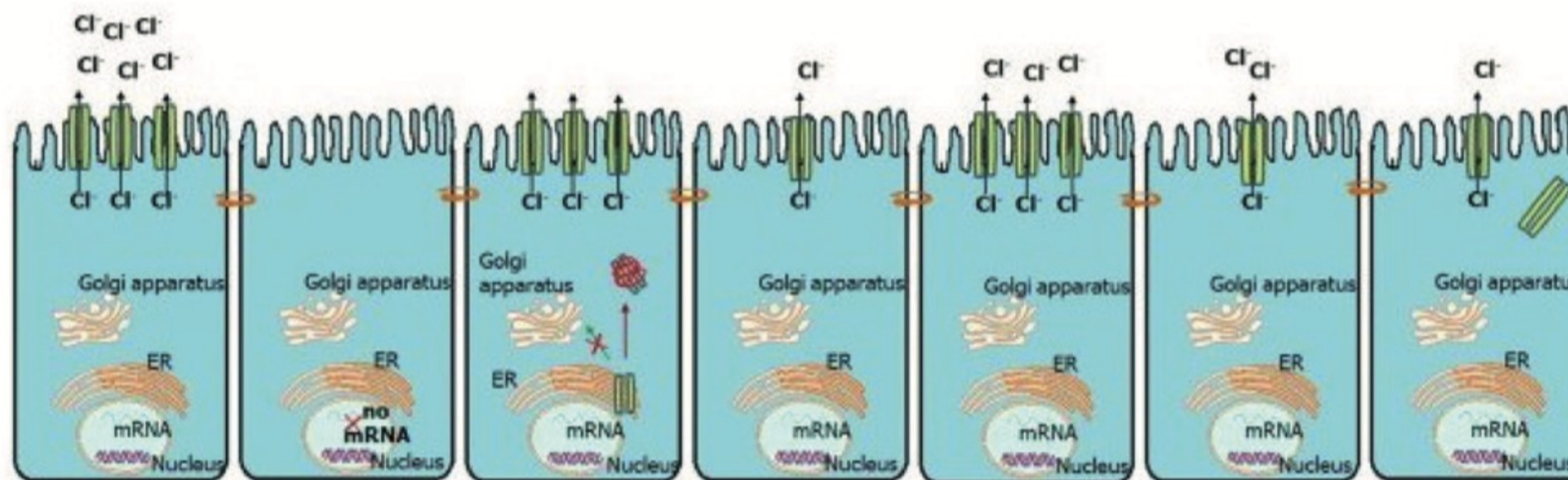


(NA); ² Dipartimento Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II", Napoli; ³ Centro Regionale di Riferimento per la Fibrosi Cistica del Bambino, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II", Napoli

Novità di ricerca per la terapia della fibrosi cistica

La terapia genica in FC (con vettori virali e non) non ha raggiunto gli effetti attesi di correzione del difetto molecolare. Pertanto, la ricerca si è orientata a comprendere i meccanismi patogenetici alla base del difetto genetico e attraverso studi di **modelli cellulari e animali** ha identificato possibili terapie con **farmaci a elevata affinità** con la struttura della proteina, in grado di recuperare la funzione di canale della proteina mutata.





WT	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Fenotipo	Arresto di sintesi della proteina CFTR	Ridotta sintesi della proteina Blocco del suo trasporto, della sua maturazione all'interno della cellula	Ridotta funzione del canale CFTR	Ridotta funzione del canale CFTR	Ridotta ma non assente sintesi della proteina CFTR	Ridotta stabilità della proteina CFTR sulla membrana cellulare con conseguente deficit di funzione canale
Mutazioni	G542X W1282X R553X	$\Delta F508$, N1303K, I507del G85E	G551D S549N V520F	D1152H R347P R117H S1235R	3849+10kbC $\rightarrow$ T 2789+5G $\rightarrow$ A A455E	Q1412X r $\Delta F508$
Potenziale terapia correttiva	Recupero funzione della proteina	Recupero del trasporto della proteina (lumacaftor e tezacaftor)	Recupero della funzione canale Ivacaftor apre il canale CFTR	Recupero della funzione canale Ivacaftor aumenta la funzione della proteina	Maturazione della proteina Ivacaftor aumenta la funzione della proteina	Recupero stabilità della proteina Ivacaftor aumenta la funzione della proteina

Correttori favoriscono maturazione proteina CFTR, indicati per F508del e altre mutazioni con caratteristiche simili.

Potenziatori promuovono cambio conformazionale di CFTR, stimolano apertura del poro favorendo trasporto di ioni; indicati per mutazioni di classe 3 (difetto di gating).

Figura 3. Classificazione di mutazioni del gene *CFTR* e loro effetto sulla sintesi/funzione della proteina CFTR. Nuove strategie terapeutiche approvate “mutazioni specifiche”

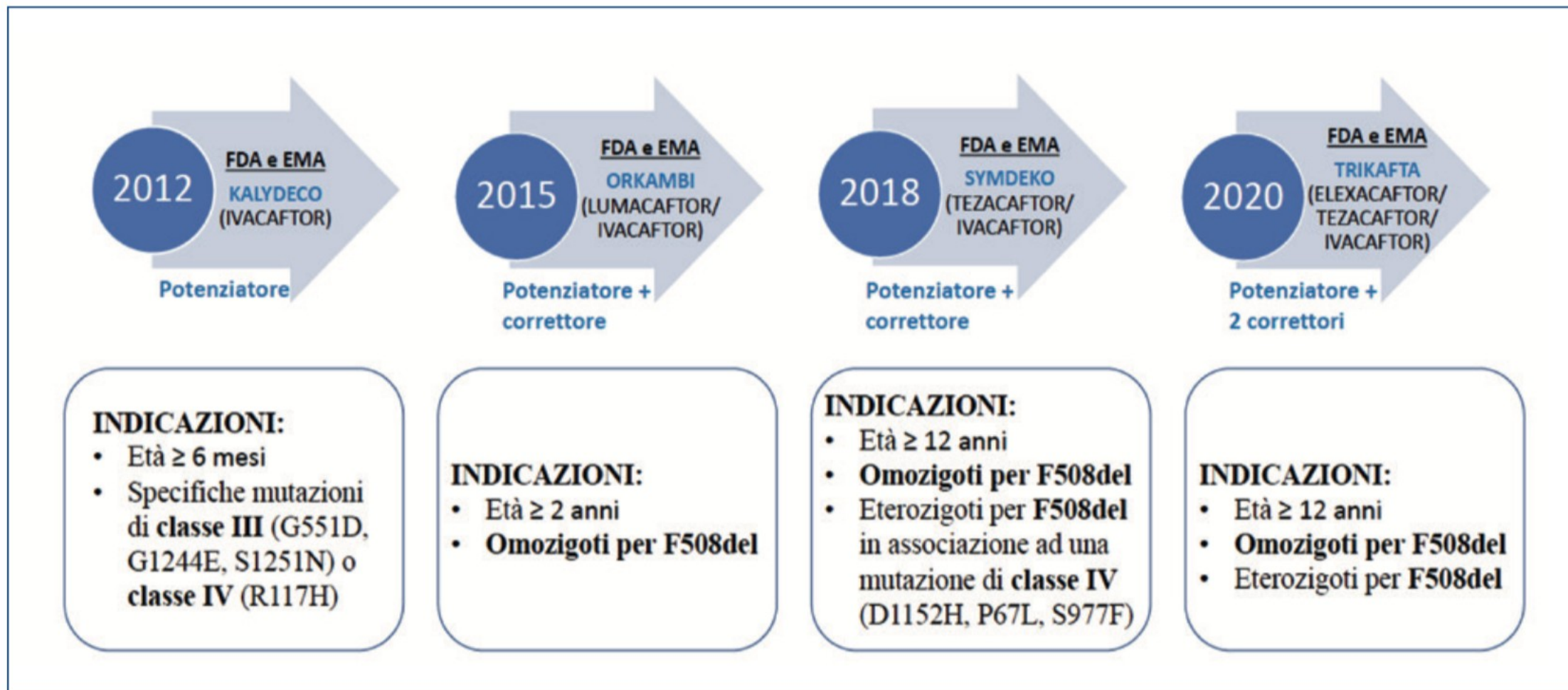
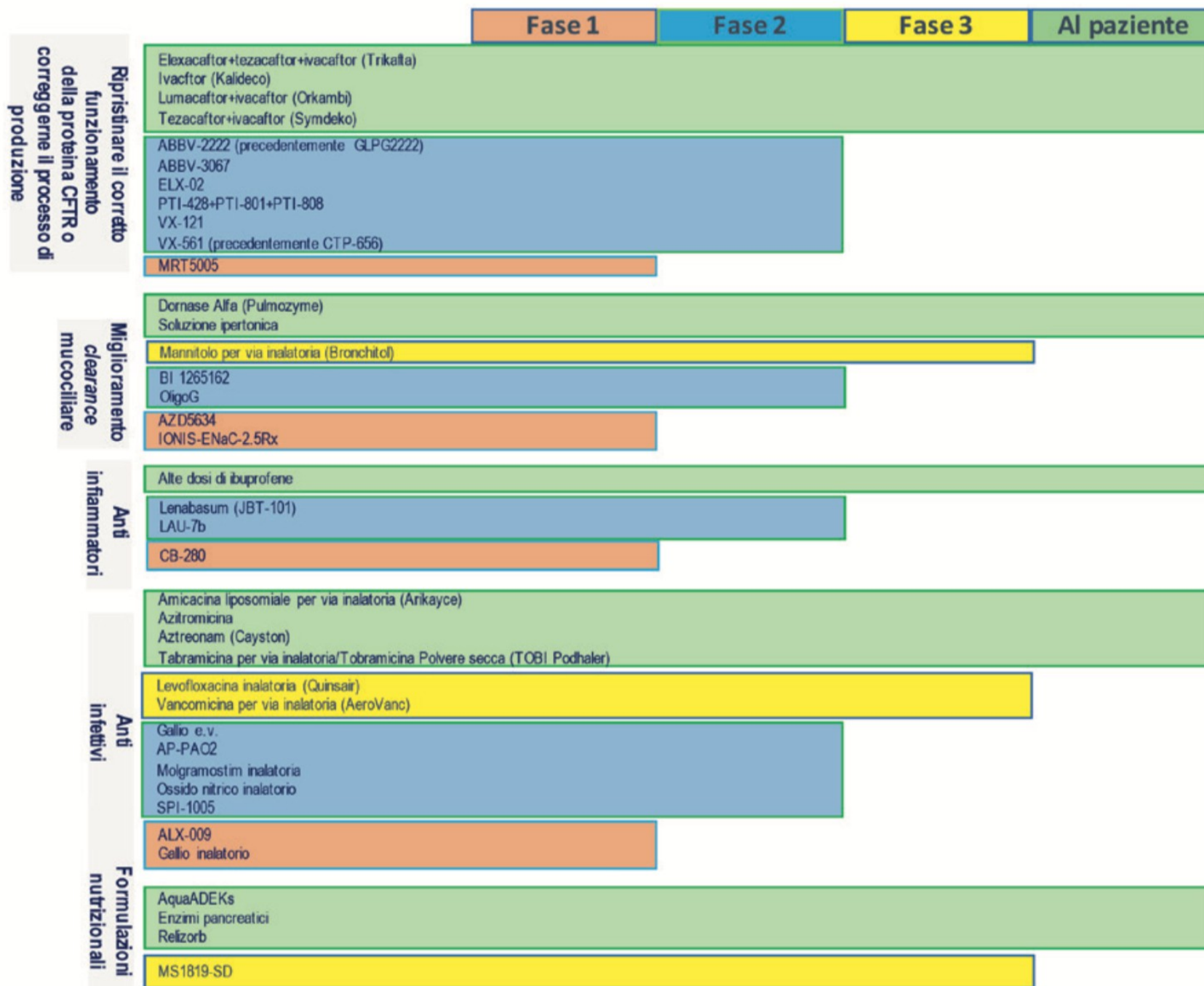
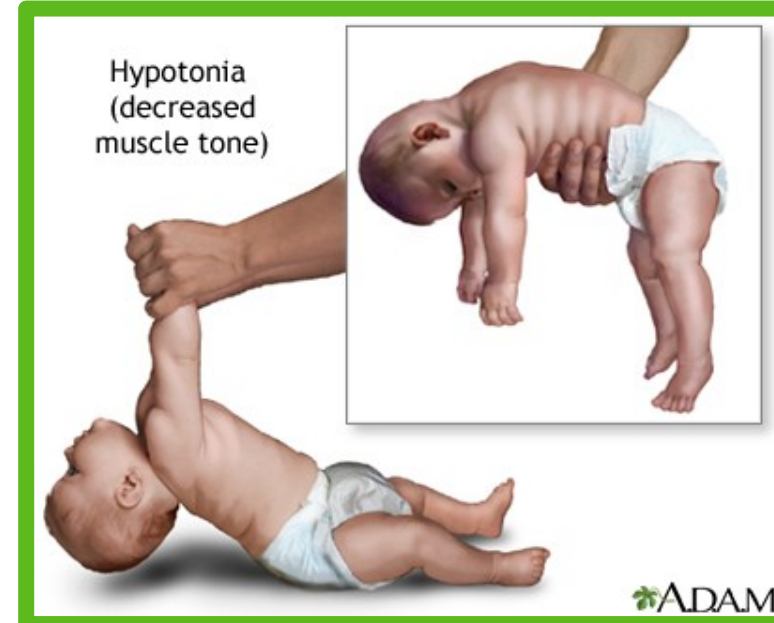
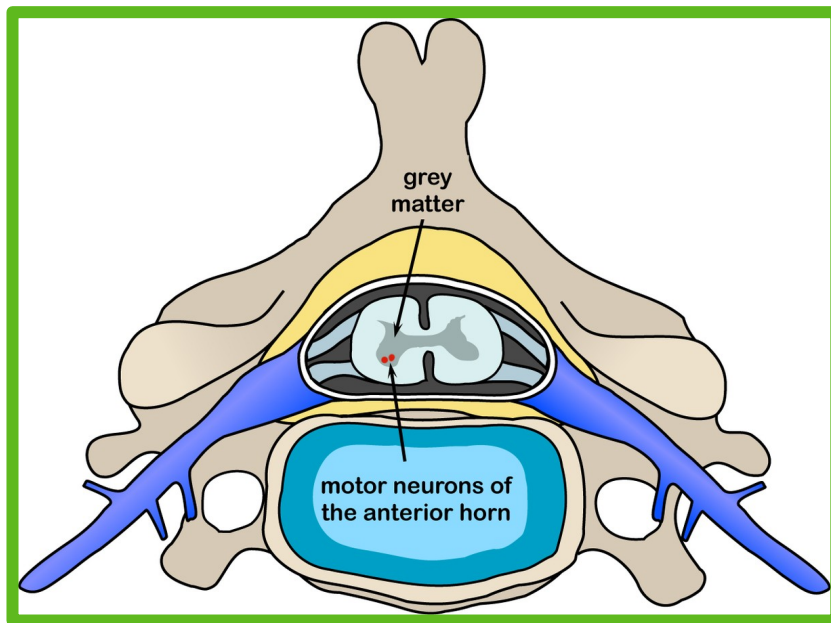


Figura 7. Approvazione e indicazione delle nuove terapie volte a modulare la funzione/quantità della proteina CFTR mutata in relazione all'età e al tipo di mutazioni.







Spinal Muscular Atrophy: Included Phenotypes

- Spinal muscular atrophy 0
- Spinal muscular atrophy I
- Spinal muscular atrophy II
- Spinal muscular atrophy III
- Spinal muscular atrophy IV



Classificazione SMA

SMA Type		Age of Onset	Motor Ability	Survival
0	Congenital	In utero	Arthrogryposis multiplex congenita severe respiratory insufficiency	Death within weeks
I	Infantile (Werdnig–Hoffmann disease)	< 6 months	Severe hypotonia, never able to sit	Death/ventilation by 2 years
II	Intermediate (Dubowitz disease)	≥ 6 months to < 18 months	Proximal weakness, able to sit, never able to walk	Survival into adulthood, albeit with substantial disability
III	Juvenile (Kugelberg–Wielander disease)	≥ 18 months	Proximal weakness, able to walk, may lose ability	Normal
IV	Adult	> 30 years	Mild motor impairment	Normal



Manifestazioni SMA tipo 1

(Incidenza: 1/7000-10000)

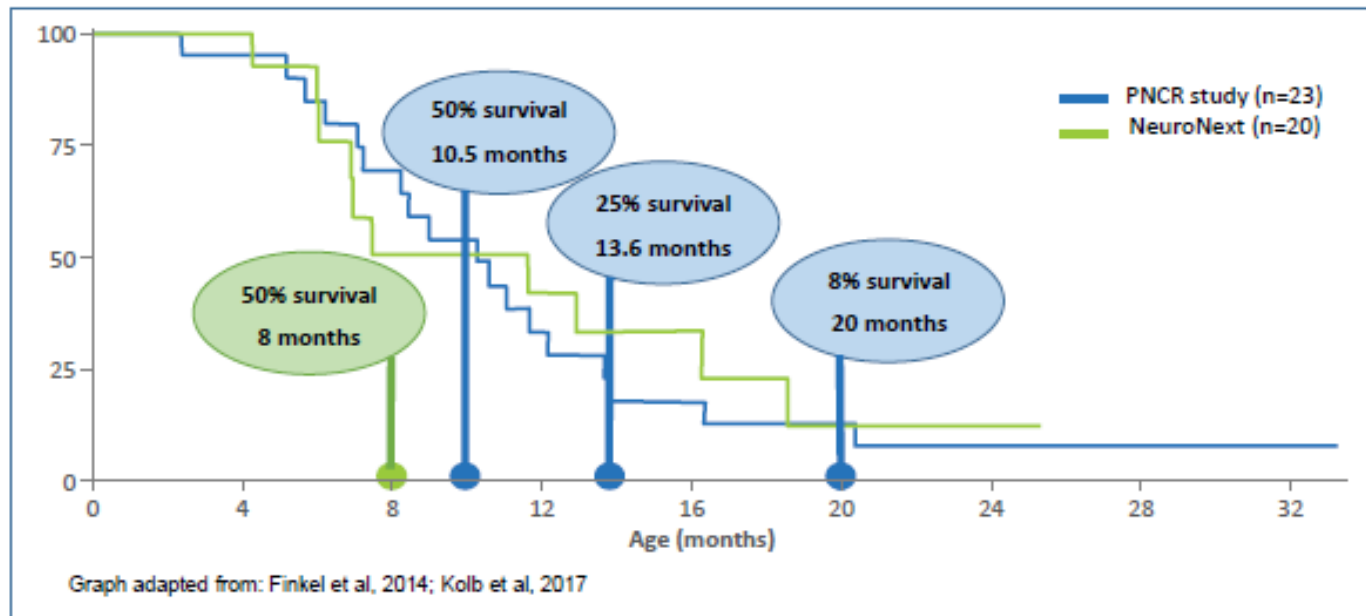
La proteina funzionale del motoneurone di sopravvivenza (SMN) è fondamentale per la sopravvivenza e il funzionamento dei neuroni coinvolti nella contrazione muscolare

- ipotonia
- ridotta motricità spontanea
- ipostenia prossimale > distale
- arti inferiori > superiori
- ritardo / regressione motoria
- atrofia muscolare
- areflessia
- fascicolazioni linguali
- tremore fine distale

- complicanze respiratorie
- problematiche nutrizionali
- problematiche ortopediche



Storia naturale SMA tipo 1



Impossibile il raggiungimento della posizione seduta.

Progressiva regressione delle abilità motorie.



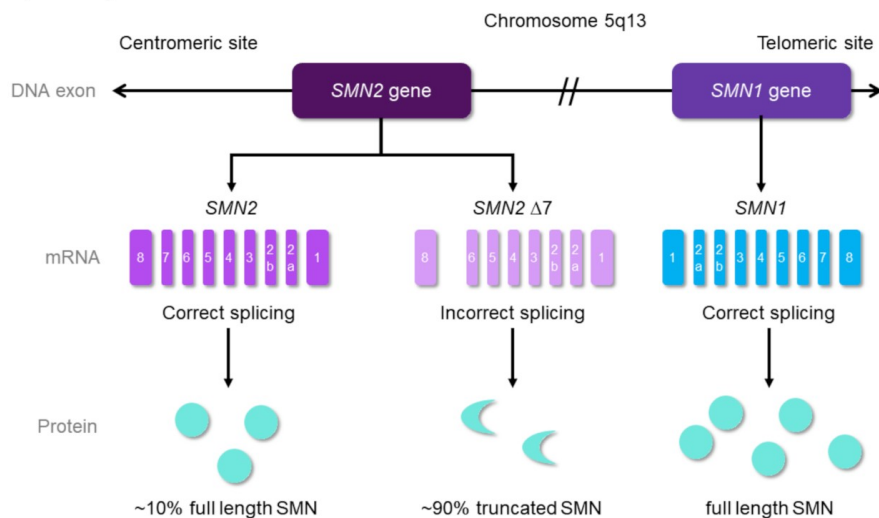
Supporto respiratorio necessario entro i 12 mesi di età.



Supporto nutrizionale necessario entro i 12 mesi di età.



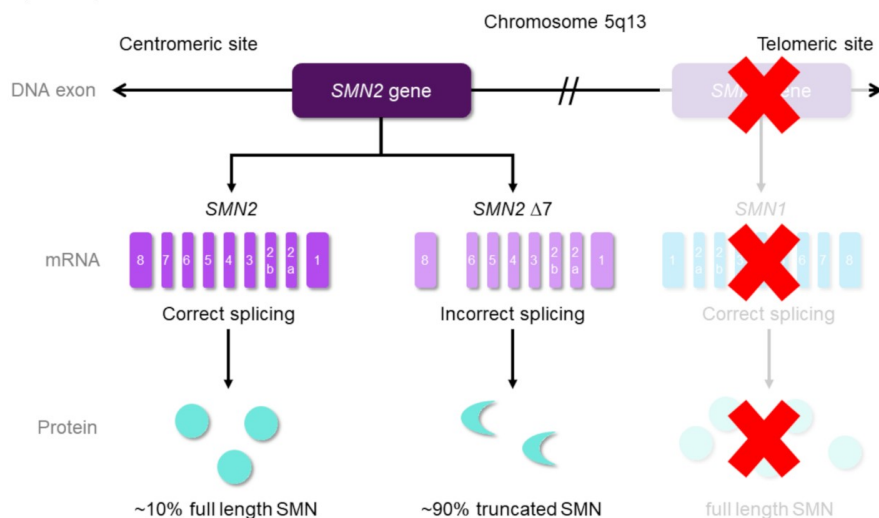
a) Healthy individual



SMN1 → proteina **full lenght**

SMN2 → **10%** proteina **full lenght**
90% proteina **tronca** per splicing scorretto

b) SMA patient



SMN2 può essere **deleto in omozigosi** in una piccola percentuale (circa il 5%) di **individui sani**

In circa il **10%** dei casi di **SMA tipo I** e l'**1,5%** di **SMA tipo II** si è osservata una **neomutazione** di un allele che nel genitore è normale.

Nelle SMA di tipo II e III la mancanza di SMN1 viene colmata rispettivamente da una o due copie del gene SMN2 che si duplicano in regione telomerica.

“Gene conversion” è la spiegazione delle forme più lievi di SMA.



Opzioni terapeutiche attuali per SMA I

=> **Nusinersen (Spinraza)** (approvazione AIFA in settembre 2017)

Oligonucleotide antisenso, via **intratecale** (3 vv nel I anno poi 3vv/anno)

↑ proteina SMN, a partire dal gene SMN2

=> **Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)** (approvazione AIFA in marzo 2021)

gene replacement therapy (trattamento **ev**, unica somministrazione)

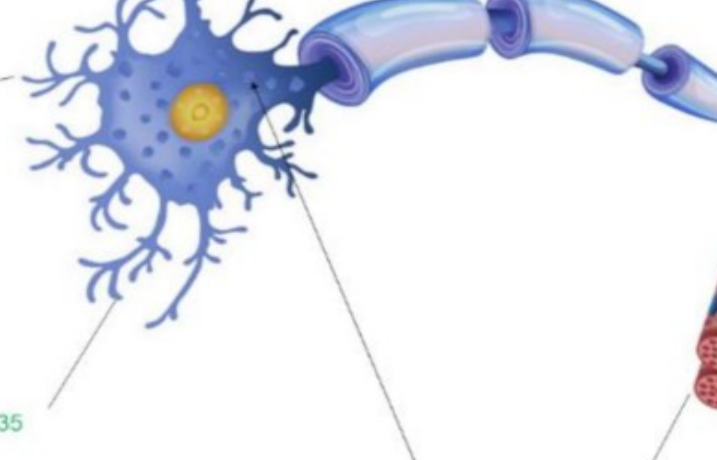
↑ proteina SMN tramite trasduzione gene SMN1

=> **Risdiplam** (approvazione AIFA in febbraio 2022)

piccola molecola, via **orale** (sciroppo gusto fragola), domiciliare

↑ proteina SMN, a partire dal gene SMN2





Splice-switching ASO
PubChem CID: 124037382

Nusinersen
FDA-approved in 2016

PubChem CID: 118513932 PubChem CID: 135565042

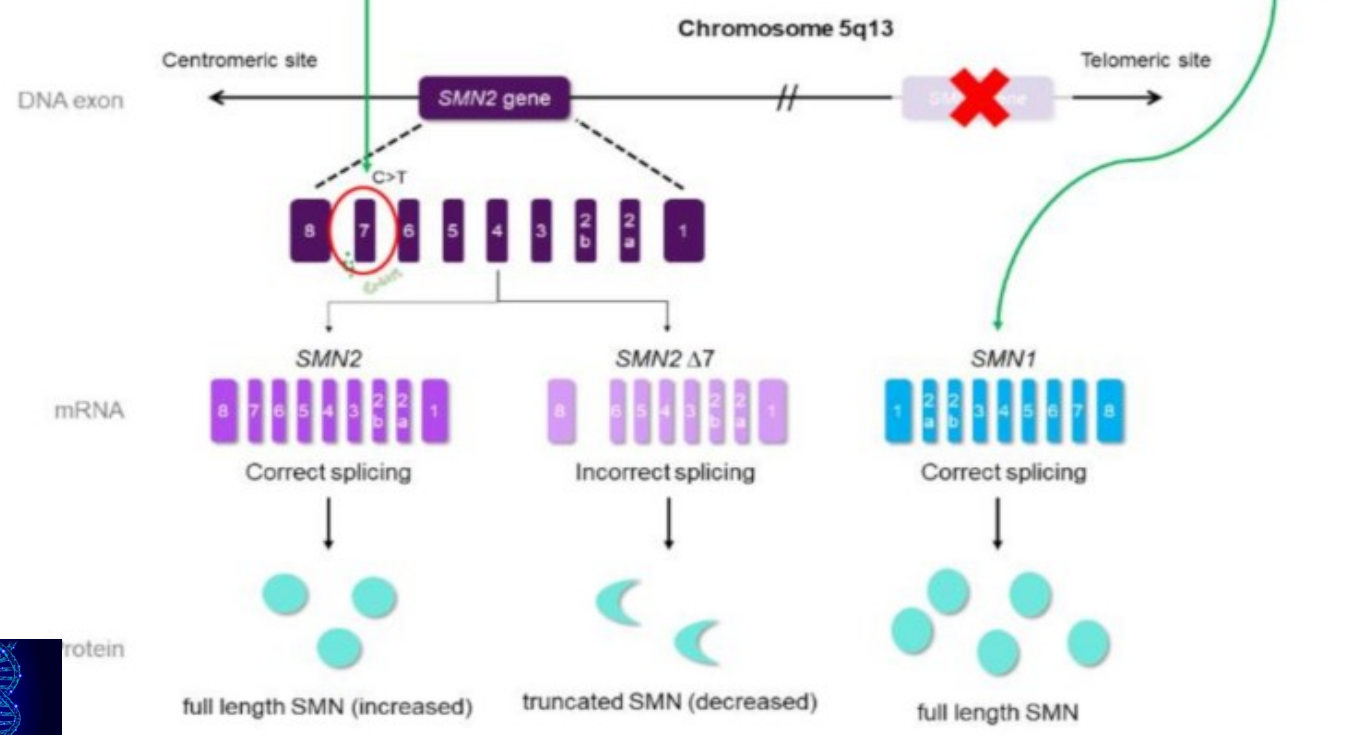
Risdiplam
FDA-approved in 2020

Branaplam

EMDB (AAV9): EMD-0535

**scAAV9-SMN cDNA
(Onasemnogene Apeparvovec)**
FDA-approved in 2019

SMN-dependent strategies



SMN-independent strategies

PubChem CID: 21763506 PubChem CID: 67454400

Olesoxime **Reldesemtiv**

Neuroprotection

Actin Myosin Actin

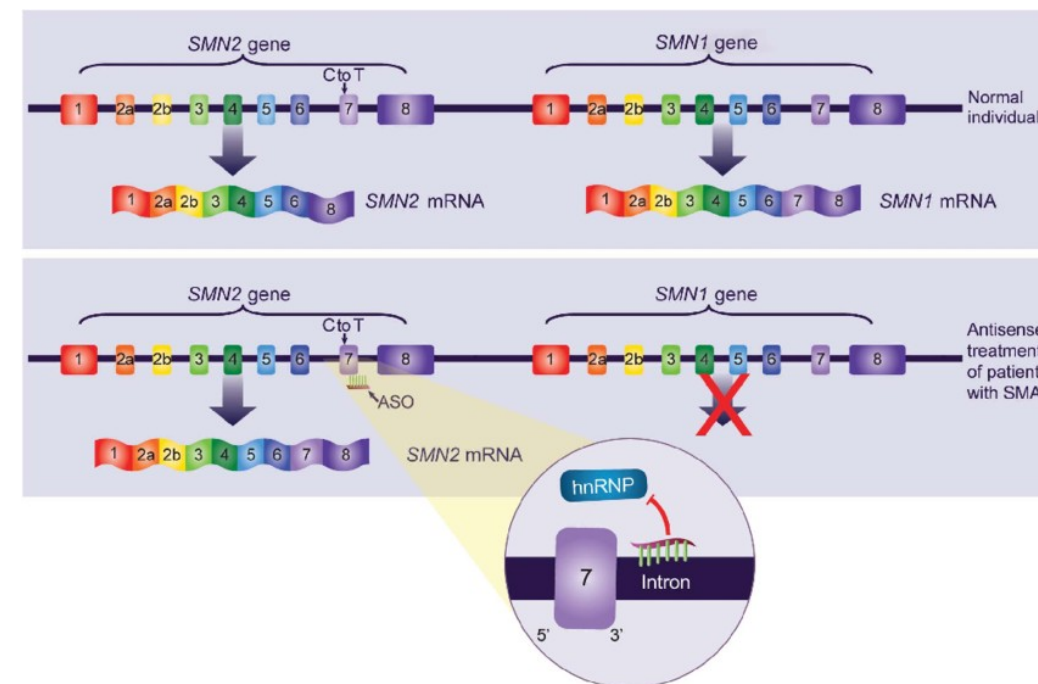
Increase muscle contraction



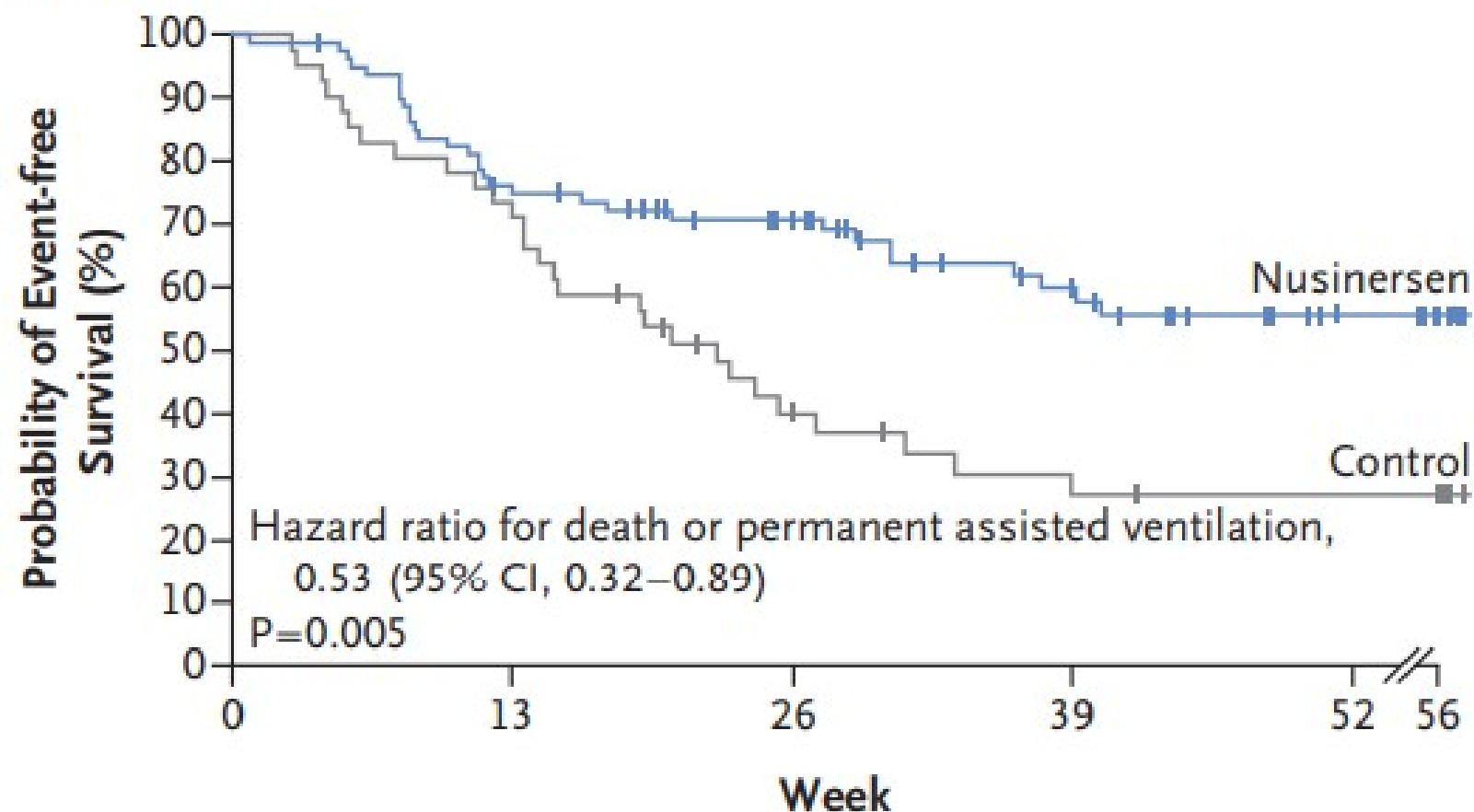
Nusinersen

(sett 2017)

- **Nusinersen (Spinraza®) è un oligonucleotide antisenso (ASO) sintetico** che si lega a uno specifico RNA bersaglio per indurre il gene SMN2 a produrre il “fattore di sopravvivenza dei motoneuroni” funzionante, a lunghezza completa. Questo sostituisce la proteina non prodotta da SMN1, alleviando così i sintomi della SMA.
- Il farmaco è iniettato per via intratecale mediante puntura lombare in modo che si diffonda direttamente nel liquor e raggiunga i motoneuroni degenerati.



A Event-free Survival

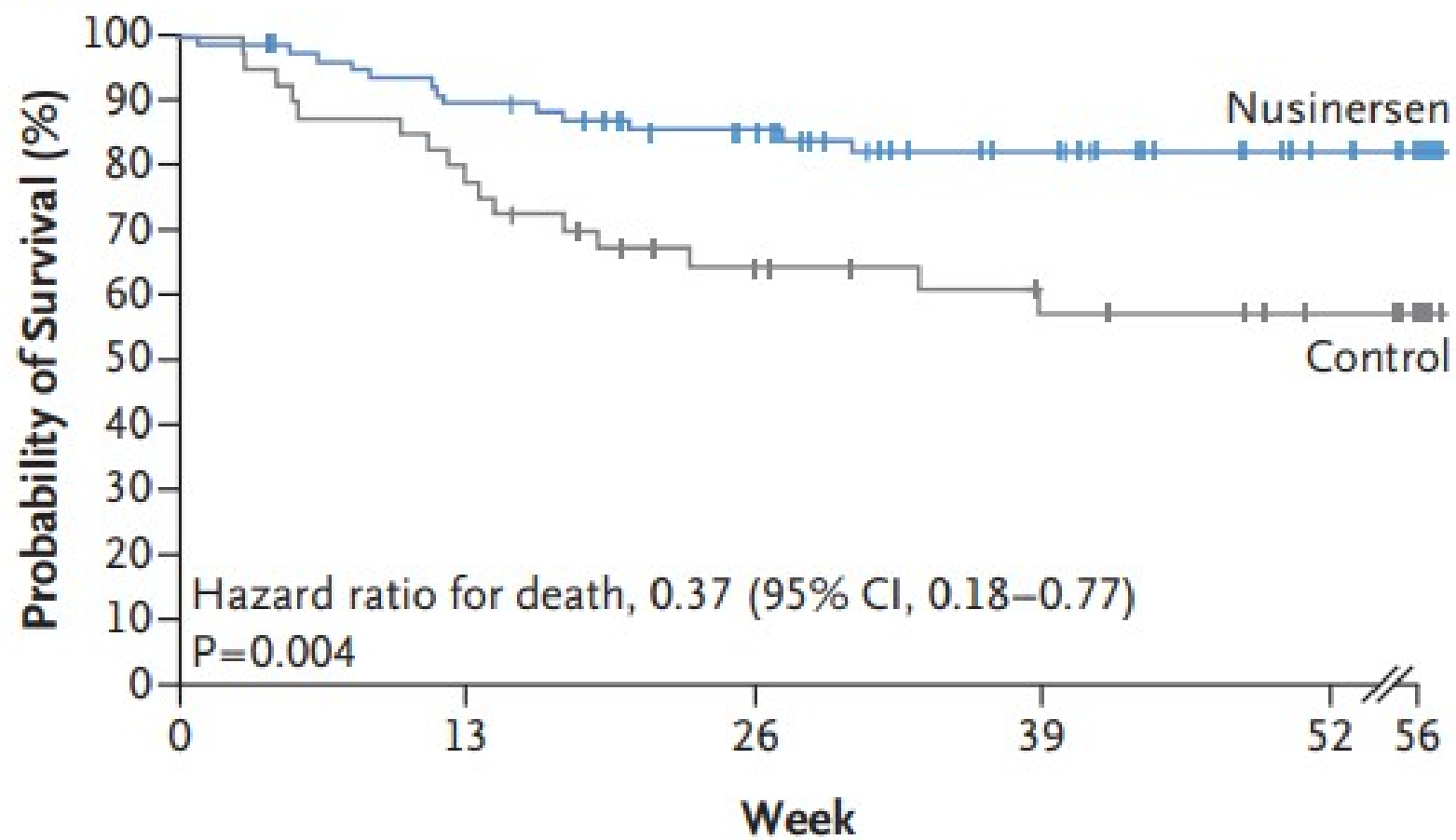


No. at Risk

Nusinersen	80	59	46	29	16	13
Control	41	30	14	9	7	7



B Overall Survival



No. at Risk

Nusinersen	80	71	58	41	28	23
Control	41	33	23	17	12	10



Zolgensma (2021)

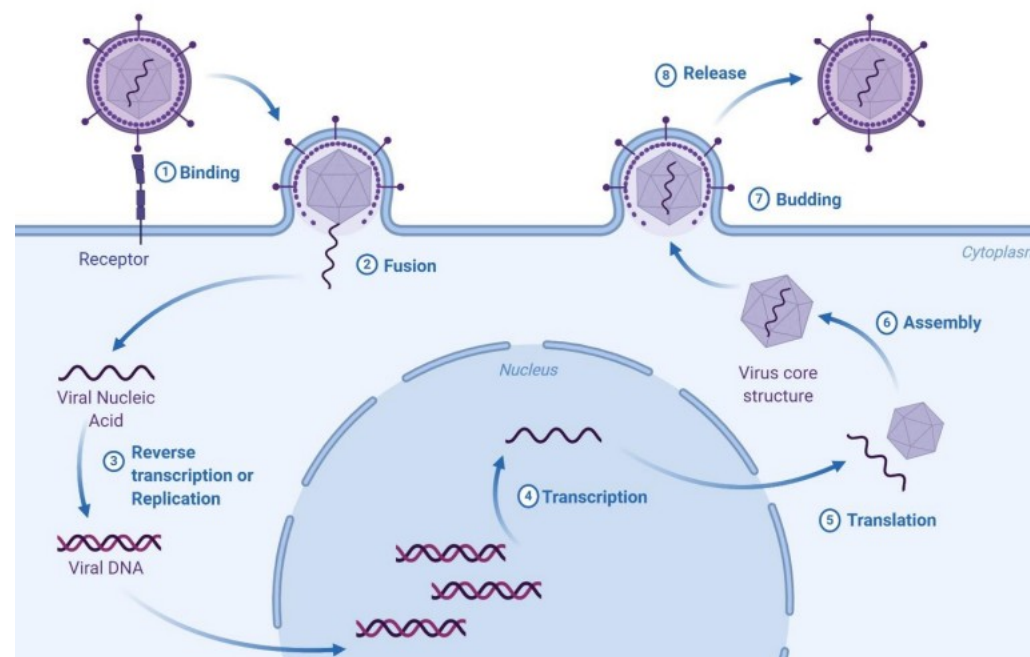
Onasemnogene abeparvovec è un vettore virale **adeno-associato** ricombinante, non- replicante che usa un capside AAV9 (AAV di sierotipo 9) per veicolare un transgene SMN umano stabile, pienamente funzionante.

Il capside attraversa la barriera ematoencefalica e **trasduce i motoneuroni**.

Il virus AAV9 non è noto per causare malattie nell'uomo.

Il transgene viene introdotto nelle cellule bersaglio come molecola a doppio filamento, autocomplementare.

L'espressione del transgene è indotta da un **promotore costitutivo** (ibrido β -actina di pollo potenziata da citomegalovirus), che determina l'espressione continua e sostenuta delle proteine SMN.





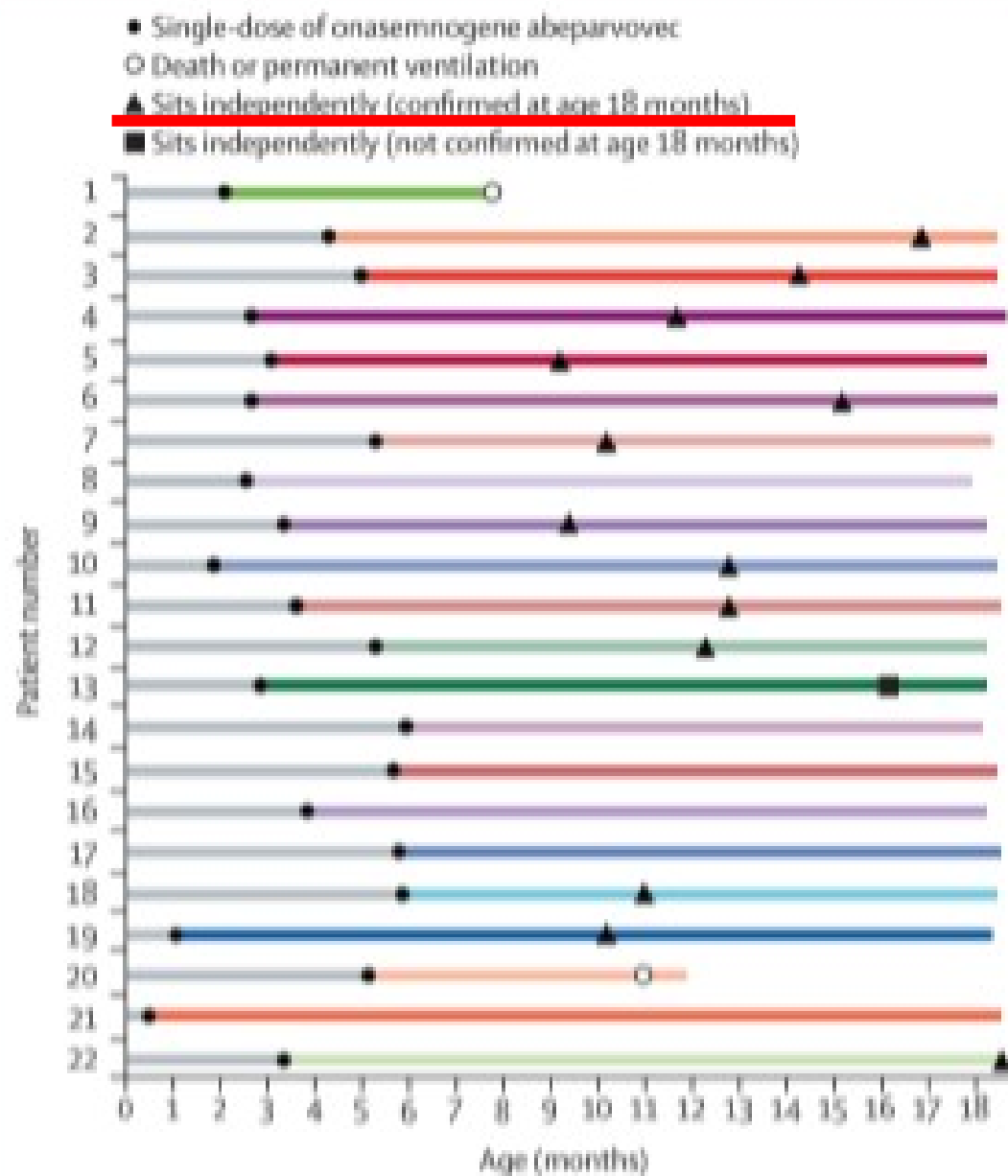
Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial

John W Day, Richard S Finkel, Claudia A Chiriboga, Anne M Connolly, Thomas O Crawford, Basil T Darras, Susan T Iannaccone, Nancy L Kuntz, Loren D M Peña, Perry B Shieh, Edward C Smith, Jennifer M Kwon, Craig M Zaidman, Meredith Schultz, Douglas E Feltner, Sitra Tauscher-Wisniewski, Haojun Ouyang, Deepa H Chand, Douglas M Sproule, Thomas A Macek, Jerry R Mendell

Onasemnogene abeparvovec (previously known as AVXS-101)⁹ is a **gene therapy** designed to **deliver a fully functional copy of human SMN1 gene**

Patients received a **one-time intravenous infusion** of onasemnogene abeparvovec (1.1×10^{14} vector genomes per kg) for 30–60 min.





Patients (n=22)

Maintained ability to thrive*

Number of patients	9 (41%)
97.5% CI†	21-100
p value†	<0.0001

Subitems comprising the ability to thrive

Ability to tolerate thin liquids‡	12 (55%)
Fed exclusively by mouth§	19 (86%)
Maintains weight consistent with age¶	14 (64%)

Data are n (%), unless stated otherwise. Ability to thrive is a stringent composite endpoint that requires criteria to be met relating to swallowing function, feeding function, and weight. *Secondary endpoint. †Derived from a one-sided exact binomial test comparing the ability to thrive in patients given onasemnogene abeparvovec versus untreated patients from the Pediatric Neuromuscular Clinical Research cohort.⁴ ‡Showed through a formal swallowing assessment in a clinic. §Patient does not receive nutrition through non-oral, mechanical support (eg, feeding tube). ¶At least the third percentile on the basis of WHO Child Growth Standards for age and sex.

Table 2: Ability to thrive at age 18 months

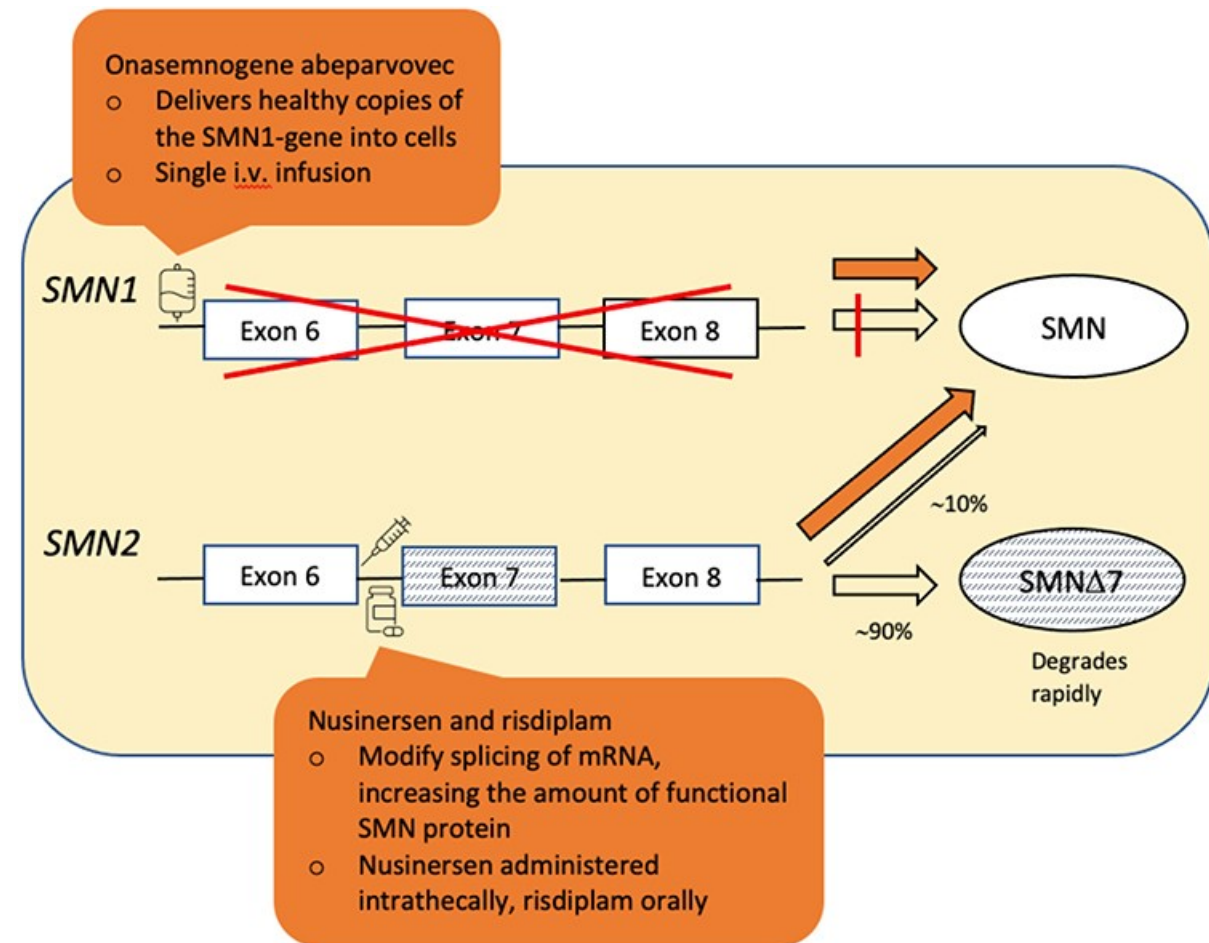
Survival at age 18 months and independent sitting at age 14 months

Risdiplam

(2022)

Piccola molecola che interviene sullo splicing del gene *SMN2*, il quale, in condizioni normali, permette la sintesi di una piccola quantità della proteina SMN.

Il farmaco è progettato per incrementare e sostenere la produzione di *SMN* ed è indicato per il trattamento della SMA.

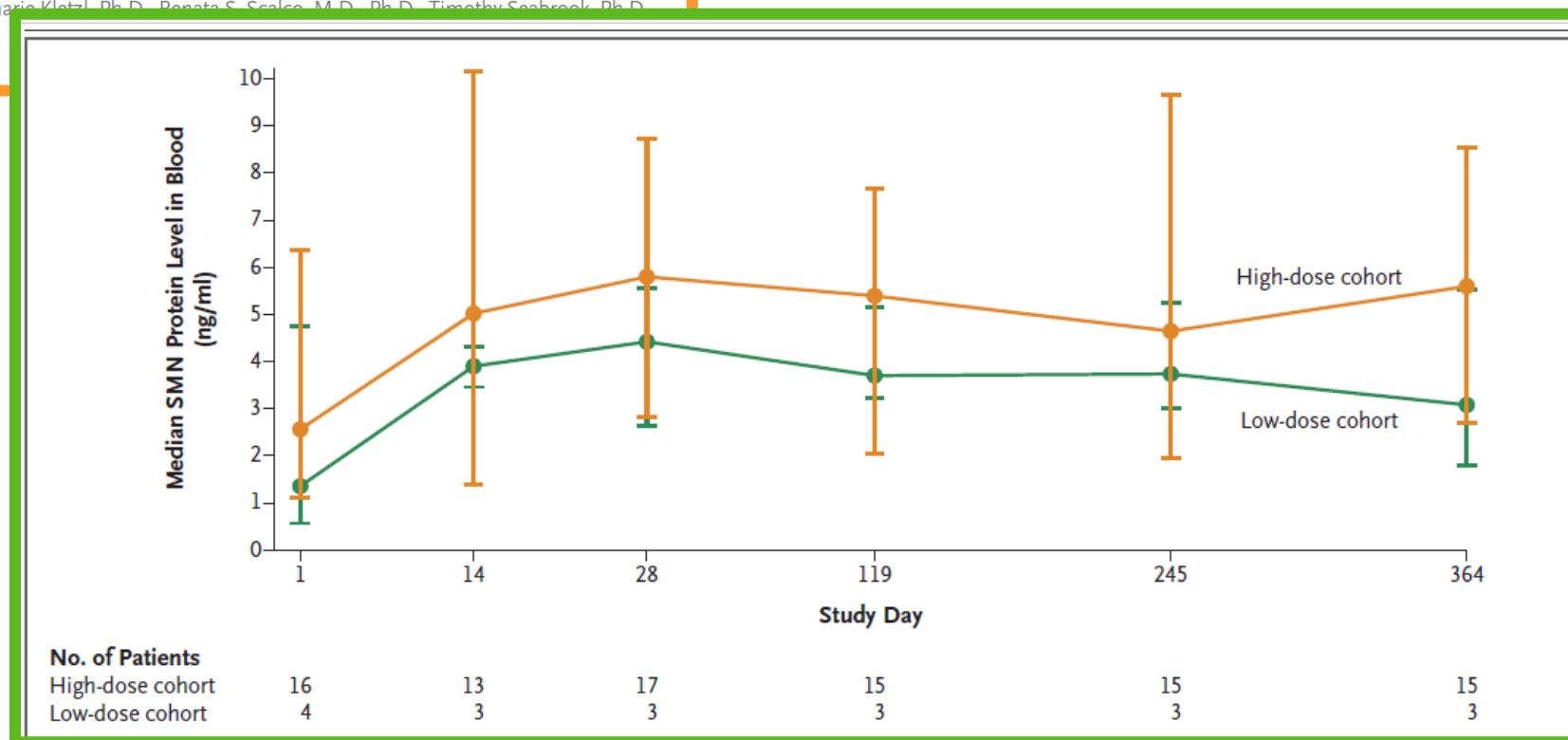


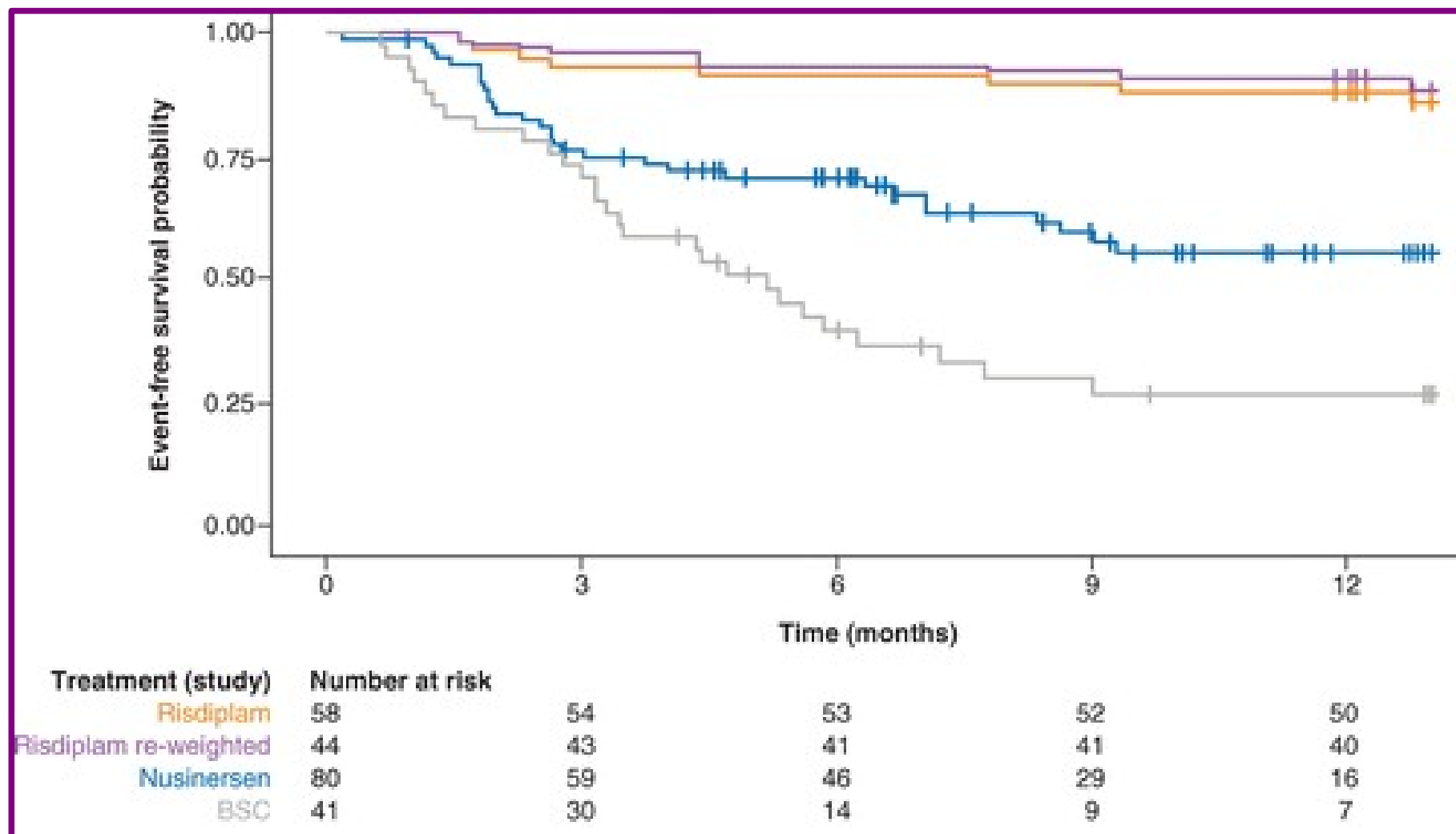
Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy

Giovanni Baranello, M.D., Ph.D., Basil T. Darras, M.D., John W. Day, M.D., Ph.D., Nicolas Deconinck, M.D., Ph.D., Andrea Klein, M.D., Riccardo Masson, M.D., Eugenio Mercuri, M.D., Ph.D., Kristy Rose, Ph.D., Muna El-Khairi, Ph.D., Marianne Gerber, Ph.D., Ksenija Gorni, M.D., Ph.D., Omar Khwaja, M.D., Ph.D., Heidemaría Klotzl, Ph.D., Renata S. Scalco, M.D., Ph.D., Timothy Seabrook, Ph.D.

Risdiplam ha aumentato i livelli mediani di proteina SMN di **due volte**, rispetto al basale, dopo 4 settimane di trattamento in tutti i gruppi di pazienti, indipendentemente dalla terapia precedente.

I livelli di proteina SMN ottenuti dopo 4 settimane di trattamento si sono **mantenuti per oltre due anni**.







Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy

Alessandra Govoni¹ · Delia Gagliardi¹ · Giacomo P. Comi¹ · Stefania Corti¹

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neuromuscular disorder characterized by the degeneration of lower motor neurons (MNs) in the spinal cord and brain stem, which results in relentless muscle weakness and wasting, leading to premature death due to respiratory complications. The identification of the specific mutations in the survival motor neuron 1 (*SMN1*) gene that causes SMA has led to the development of experimental therapeutic strategies to increase SMN protein expression, including antisense oligonucleotides, small molecules, and gene therapy, which have so far shown promising results. The timing of therapeutic intervention is crucial since most of the degeneration in MNs occurs in the first months of life in patients with SMA type 1, which is the most severe and common form of SMA. Nevertheless, a precise temporal window for therapeutic intervention has not yet been identified. Evidence from in vivo studies in mice and large animals suggested that early therapeutic intervention for SMA correlated with better motor performance, longer survival, and, occasionally, rescue of the pathological phenotype. Indeed, the need to compensate for the loss of SMN protein function seemed to diminish during adulthood (even though repair ability after nerve injury remained impaired), suggesting the possibility of tapering the therapy administration late in the disease course. Moreover, recent clinical trials on children afflicted with SMA type 1 have shown a more rapid achievement of motor milestones and diminished disease severity when therapy was administered at an early age and earlier in the disease course. Finally, these results highlight the importance of newborn screening for SMA to facilitate early diagnosis and present the patient with available treatments while they are still in the presymptomatic stage.



Problemi aperti dalle terapie innovative

- **Timing ottimale di inizio** => spinta verso screening di massa per anticipare i tempi della diagnosi
- **Costi** => sostenibilità delle terapie su grandi numeri
- **Risultati effettivi** => tra le attese alte dei pazienti/famiglie e i reali risultati dei trattamenti innovativi



Prospettive

EDITORIALS

SCIENCE BEHIND THE STUDY

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., *Editor*

Prenatal Enzyme-Replacement Therapy

Ans T. van der Ploeg, M.D., Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

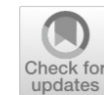
BRIEF REPORT

In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe's Disease

Molecular Diagnosis & Therapy (2020) 24:135–142

<https://doi.org/10.1007/s40291-020-00445-y>

CURRENT OPINION



The Future of In Utero Gene Therapy

William H. Peranteau¹ · Alan W. Flake¹

Published online: 4 February 2020

© Springer Nature Switzerland AG 2020



Grazie per l'attenzione

