

Pubblicato il primo studio di terapia genica per la SMA sul New England Journal of Medicine

A cura di Stefania Corti e Giacomo P. Comi, Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Un nuovo articolo che illustra i dati della prima sperimentazione clinica con terapia genica per l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) nei pazienti è stato pubblicato nel numero di novembre del New England Journal of Medicine (NEJM). NEJM è una delle riviste scientifiche più prestigiose al mondo segno della rilevanza della scoperta scientifica.

L'articolo intitolato "Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy" (in italiano: "Terapia a singola dose di sostituzione del gene per l'atrofia muscolare spinale"), primo autore Jerry R. Mendell, ultimo autore Brian Kaspar, illustra i risultati dettagliati dello studio di Fase 1 del prodotto AVXS-101 (sponsorizzato dalla company biotech AveXis, ClinicalTrials.gov number: NCT02122952) in 15 neonati con SMA tipo I. AVXS-101 è un virus adeno-associato serotipo 9 (AAV9) non patogeno che trasporta una copia sana del gene SMN che codifica per la proteina SMN mancante (AAV9-SMN) in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e di raggiungere il sistema nervoso centrale.

La terapia genica è concepita come trattamento che viene eseguito una sola volta mediante infusione endovenosa.

AVXS-101 è attualmente in corso di studio in una sperimentazione clinica di Fase 3 denominata Str1ve, in 16 siti in tutti gli Stati Uniti. Un analogo studio inizierà in Europa e anche in Italia, in diversi centri, all'inizio del 2018.

I dati pubblicati dimostrano che tutti i pazienti che hanno ricevuto una dose di AVXS-101 sono viventi (con età di almeno 20 mesi o maggiore) e senza eventi (decesso o ventilazione permanente). Viceversa la storia naturale indica che solo l'8% dei pazienti non trattati con SMA di tipo I sopravviverà senza eventi a 20 mesi di età. La maggior parte dei bambini è in grado di sedersi e due bambini sono in grado di camminare. Lo studio è risultato essere sicuro.

"Non ho mai visto un effetto [della terapia genica] così positivo in una malattia letale", ha dichiarato alla rivista "Science" il neurologo Jerry Mendell dell'ospedale per bambini a Columbus Ohio (USA), che ha condotto il recente studio.

Il disegno sperimentale ha visto il reclutamento di 15 neonati con SMA1 che hanno ricevuto AVXS-101. Lo studio è stato in aperto senza placebo. Tre dei pazienti hanno ricevuto una dose ridotta (6.7×10^{13} genomi virali (vg) per chilogrammo di peso corporeo) e 12 hanno ricevuto un'elevata dose (2.0×10^{14} vg per chilogrammo). L'obiettivo primario dello studio era la valutazione di sicurezza. Il risultato secondario stabilito era il tempo fino alla morte o

la necessità di un'assistenza permanente ventilatoria. Nelle ulteriori analisi condotte sono stati valutati i punteggi sulla scala della funzione motoria (da 0 a 64, con punteggi più alti che indicavano una migliore funzione) alla scala CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) nei 2 gruppi di trattamento e l'acquisizione delle tappe motorie nella coorte che ha ricevuto la dose più alta confrontando i punteggi con quelli ottenuti in studi sulla storia naturale della malattia (coorti storiche).

I risultati raccolti fino al 7 agosto 2017 indicano che tutti e 15 i pazienti erano vivi e privi di eventi a 20 mesi di età, rispetto a un tasso di sopravvivenza di solo l'8% in una coorte storica. Nella coorte ad alto dosaggio, è stato osservato un aumento rapido dalla linea di base nel punteggio sulla scala CHOP INTEND a seguito dell'introduzione del gene sano, con un aumento di 9.8 punti a 1 mese e 15.4 punti a 3 mesi, rispetto a una diminuzione di questo punteggio in una coorte storica. Dei 12 pazienti che avevano ricevuto la dose più alta, 11 erano in grado di stare seduti senza aiuto, 9 erano in grado di rotolare su sé stessi, 11 in grado di nutrirsi per bocca e possono parlare, e 2 erano in grado di camminare in modo indipendente. Livelli elevati di transaminasi (enzimi epatici) sono stati osservati in 4 pazienti e sono stati attenuati dalla somministrazione di prednisolone.

In conclusione, nei pazienti con SMA1, una singola infusione endovenosa di un vettore virale adeno-associato contenente il DNA che codifica per una copia sana di SMN ha determinato un aumento della sopravvivenza, un risultato superiore nelle acquisizioni delle tappe motorie e una migliore funzione motoria rispetto alle coorti storiche di pazienti SMA.

Ulteriori studi sono necessari per confermare la sicurezza e l'efficacia di questa terapia genica.

L'articolo è disponibile al seguente link:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706198>