



Pisa, 7 novembre 2023 - Un importante traguardo nella ricerca medica è stato raggiunto negli ultimi mesi con il lancio della sperimentazione di fase 1 HALOS, la prima al mondo volta a valutare la sicurezza del farmaco ION582, un nucleotide antisenso (molecola usata per prevenire o alterare la produzione di proteine) che dovrebbe agire in maniera mirata sul sistema nervoso centrale, attivando specifici geni per migliorare la qualità della vita dei soggetti affetti dalla sindrome di Angelman (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127226> (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05127226>)).

Questa rara malattia genetica neurologica colpisce uno su 15.000 bambini nati in Europa, è caratterizzata da gravi ritardi nello sviluppo cognitivo, disturbi neuromotori, del sonno, epilessia spesso farmaco-resistente e assenza di linguaggio. Chi ne è affetto ha bisogno di cure croniche, con conseguente significativo carico assistenziale da parte dei caregivers.

Grazie all'impegno dei ricercatori dell'Irccs Fondazione Stella Maris afferenti all'Unità operativa di Neurologia dello Sviluppo diretta da Roberta Battini, professore associato di Neuropsichiatria infantile all'Università di Pisa e Principal Investigator della sperimentazione, l'Unità di Fase 1 del Centro di Farmacologia clinica per la sperimentazione dei farmaci dell'Azienda ospedaliero-universitaria pisana ha

accolto per la prima volta un trial di fase 1 (sia su bambini sia su adulti) che rappresenta la prima occasione per sperimentare l'utilizzo del nucleotide antisense in Europa dove, ad oggi, sono stati arruolati 4 pazienti: i primi 3 (2 bambini e 1 adulto) a Pisa - unico Centro in Italia - e 1 in Francia. Stati Uniti, Regno Unito, Australia e Israele sono gli altri Paesi extra-UE dove la sperimentazione viene condotta.

In sostanza, nei soggetti affetti dalla Sindrome di Angelman, il gene materno UBE3A (ubiquitin-protein-ligasi E3A) - l'unico gene funzionante nel sistema nervoso centrale degli individui sani che, per un complesso meccanismo biologico chiamato "imprinting", ne garantisce lo sviluppo regolare - risulta non attivo a causa di un'alterazione genetica. La sua assenza impedisce la regolare maturazione del sistema nervoso centrale.

Il farmaco sperimentale ION582, appartenente alla categoria dei nucleotidi antisense di seconda generazione - da somministrare direttamente nel liquor spinale dei pazienti, è capace di attivare il gene paterno (normalmente "silenziato" dal meccanismo di "imprinting") così da supplire all'assenza di quello materno mutato.

Questo evento è un passo importante in ambito scientifico, in quanto la malattia è tuttora orfana di terapie specifiche.

"Siamo fiduciosi - dichiara la prof.ssa Battini - che questo farmaco possa offrire nuove speranze per migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti dalla sindrome, sebbene solo i risultati finali di questo studio, ancora in fase precoce, e delle fasi successive potranno confermarne il reale valore terapeutico".

La sperimentazione è stata possibile grazie alla proficua interazione tra Aou pisana, Università di Pisa e Irccs Fondazione Stella Maris e alla collaborazione - all'interno dell'Aou pisana - del Centro di Farmacologia clinica per la sperimentazione dei farmaci, dell'Unità operativa di Pediatria, diretta dal professore Diego Peroni, e dell'Unità operativa di Anestesia e rianimazione materno-infantile e Santa Chiara, diretta dal dott. Luigi De Simone, che sono riusciti a costituire un team pediatrico collaborativo multidisciplinare che apre la strada allo sviluppo di ulteriori sperimentazioni in altri piccoli pazienti con malattia rare.

Il dott. Giovanni Gori, responsabile delle sperimentazioni di Fase 1 nel centro di ricerca, ha dichiarato: "Questo è un momento emozionante nella storia del nostro Centro, della nostra Azienda e della medicina pisana tutta. Siamo grati a tutto il team di Fase 1, ai ricercatori, ai pazienti e alle loro famiglie che hanno reso possibile questo passo avanti nella ricerca di nuove terapie per la Sindrome di Angelman. Questo vorrebbe essere solo l'inizio: continueremo a collaborare per attrarre sperimentazioni cliniche di fase

precoce su altre terapie geniche per il trattamento di malattie neurologiche rare per le quali non esiste ancora una terapia efficace”.