

## DMD04 - Fase 1/2a | Regno Unito

Si tratta di un approccio sperimentale combinato di exon skipping mediato da virus condotto su mesoangioblasti, un particolare tipo di cellule staminali muscolari isolate dalle pareti dei vasi sanguigni. La metodologia, messa a punto dal Dott. Giulio Cossu, prevede la correzione genica di mesoangioblasti isolati da una biopsia di muscolo del piede condotta nel paziente con un vettore lentivirale che produce un piccolo RNA ingegnerizzato per indurre lo skipping dell'esone 51 e la reiniezione delle cellule corrette nel muscolo contro-laterale del paziente. Questa strategia è ideata per il trattamento di quei pazienti DMD con una mutazione nel gene della distrofina potenzialmente trattabile con lo skipping dell'esone 51. Tali pazienti rappresentano circa il 13% della popolazione Duchenne.

### Quali sono i dati preliminari?

Gli studi preliminari condotti all'interno di un trial dedicato (DMD05) hanno portato all'isolamento delle cellule che sono state geneticamente corrette e caratterizzate. Questo studio era necessario per ottenere la validazione del farmaco sperimentale. Le cellule corrette e successivamente differenziate in coltura hanno mostrato livelli di produzione di distrofina comparabili ai livelli di un muscolo normale.

### In che fase è questo studio e qual è l'obiettivo?

Si tratta di uno studio clinico di fase 1/2a che non è ancora stato avviato. Al momento le cellule sono state corrette e sono pronte per essere iniettate nel primo paziente appena ricevuta l'approvazione dell'ente regolatore inglese (Medicinal Health Regulatory Agency). L'avvio dello studio è previsto per febbraio-marzo 2020.

### Chi può prendere parte allo studio?

Possono prendere parte allo studio pazienti con una diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne, non deambulanti, che abbiano una mutazione trattabile con lo skipping dell'esone 51 e che incontrino i criteri di eleggibilità. Per motivi logistici, i pazienti saranno reclutati nell'area di Manchester.

### Come si svolge lo studio e dove?

Si tratta di uno studio in aperto, non randomizzato, che recluterà 5 pazienti e si svolgerà in due fasi. La prima fase prevede il trattamento mediante iniezione diretta nel muscolo del piede delle cellule del paziente stesso precedentemente isolate dal contro-laterale e corrette con il piccolo RNA prodotto dal vettore lentivirale. Dopo tre mesi, la quantità di distrofina prodotta sarà analizzata. Nel caso essa risulti uguale o superiore al 10% del livello espresso in un muscolo sano, le cellule saranno iniettate anche nei muscoli del pollice della mano dominante. Questi muscoli possono essere facilmente analizzati per la forza di contrazione che, se stabilizzata o aumentata, migliorerebbe la funzionalità della mano e quindi la qualità della vita dei pazienti. Lo studio si svolgerà a Manchester.

### Quali saranno i prossimi passi?

In caso di risultati positivi del trial DMD04, sarà programmato uno studio successivo denominato DMD07-Mab, che prevede l'iniezione intra-arteriosa sistemica in pazienti pediatrici.

### Chi finanzia questo studio?

Lo studio è finanziato dalla Wellcome-Trust.

### Dove posso ottenere ulteriori informazioni?

Si possono ottenere ulteriori informazioni scrivendo direttamente a: [giulio.cossu@manchester.ac.uk](mailto:giulio.cossu@manchester.ac.uk)

