

Prot. n. 2386/DS

Conegliano, 27 giugno 2016

Il sottoscritto, dr. Andrea Martinuzzi, Responsabile scientifico del Progetto "Sicurezza ed efficacia del trattamento con Interferone gamma (yIFN) nell'Atassia di Friedreich" - "Safety and Efficacy of yIFN treatment in Friedreich Ataxia" – numero EudraCT 2015-002432-40 - per la quale viene sottoscritto in data 28 giugno 2016 l'atto di donazione di € 255.000,00 (euro duecentocinquantacinquemila/00) da parte dell'Associazione "OGNI GIORNO" per Emma ONLUS a favore dell'Associazione "LA NOSTRA FAMIGLIA" - dichiara che la sperimentazione è stata avviata in data 27/06/2016

in fede

Responsabile Scientifico
dr. Andrea Martinuzzi

Titolo: "Sicurezza ed efficacia del trattamento con Interferone gamma (γ IFN) nell'Atassia di Friedreich"

Responsabile scientifico: Dr Andrea Martinuzzi

Eudract n°: 2015-002432-40

Atassia di Friedreich (FRDA) è una rara condizione neurodegenerativa con una prevalenza di 2-3/100000 ed è la più frequente tra le atassie geneticamente determinate. La malattia è dovuta ad un deficit di Fratassina, una proteina mitocondriale coinvolta nella stabilizzazione dei cluster Fe-S e nell'equilibrio intracellulare del Fe. La causa molecolare è il blocco di espressione di Fratassina dovuto ad una espansione di triplette GAA nel primo introne di entrambi gli alleli del gene FXN. Il blocco è tanto più severo quanto più grande è l'espansione, e ciò si riflette in maggior severità clinica ed esordio più precoce. In un 3% degli alleli il blocco di espressione è dovuto ad una mutazione nonsense nel gene FXN. Il difetto di Fratassina determina degenerazione che colpisce per primi di neuroni sensitivi dei gangli dorsali I tessuti e si estende in primis al sistema spino cerebellare. L'effetto funzionale è una disfunzione della coordinazione che porta progressivamente alla perdita di deambulazione e a difficoltà nelle principali attività (parlare, deglutire, usare le mani). Colpito è anche il tessuto cardiaco con una cardiomiopatia progressiva che condiziona la sopravvivenza dei pazienti (Koeppen, 2011). Sebbene molti approcci siano stati tentati, ad oggi non esiste alcuna terapia efficace per la FRDA.

L'interferone gamma (γ IFN) stimola la trascrizione del gene FXN e promuove l'accumulo cellulare di fratassina in cellule derivate da pazienti FRDA e nei topi YG8R, un modello animale per FRDA (Tomassini et al., 2012). γ IFN è un farmaco disponibile sul mercato come proteina ricombinante (γ IFN - 1b), approvato per due indicazioni pediatriche (osteopetrosi maligna e malattia granulomatosa cronica). Due studi pilota di sperimentazioni cliniche di fase 2 sono stati recentemente eseguiti. Entrambi gli studi hanno confermato la buona tollerabilità generale del farmaco (Marcotulli et al., 2015; Seyer et al., 2014). Il secondo studio ha anche riportato un significativo miglioramento nel punteggio della Friedreich Ataxia Rating Scale (FARS). Un grande ostacolo per stabilire in



modo efficiente l'efficacia di qualsiasi tentativo di trattamento nella FRDA è la mancanza di biomarcatori affidabili e sensibili. Studi in vivo di RM hanno fornito informazioni relative ai danni delle aree coinvolte in FRDA che potrebbero essere utili per monitorare la progressione della malattia e la risposta al trattamento. I lavori preliminari nel nostro Istituto e in altri centri (ad esempio, Università del Minnesota) hanno dimostrato una sensibile alterazione dell'Anisotropia Frazionale (FA) e Diffusività Media (MD) con Risonanza Magnetica con imaging di tensore di diffusione (DTI-MRI) in aree selezionate del cervello dei pazienti FRDA. Studi multicentrici su diverse patologie hanno mostrato che la terapia γ IFN, anche a dosi di 200 ucg 3 volte alla settimana, è sicura e ben tollerata (King et al., 2009).

Proponiamo uno studio pilota in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'interferone gamma (γ IFN) in 12 pazienti con atassia di Friedreich (FRDA). γ IFN è un farmaco approvato per il trattamento della malattia granulomatosa, ha dimostrato la propria efficacia favorendo l'espressione della Fratassina in modelli FRDA in vitro e in vivo così come in studi pilota sulle persone.