

31. gennaio

Il trapianto del gene *OTOF* dà inizio alla fine del grande silenzio

*La cecità separa le persone dalle cose.
La sordità separa le persone dalle persone.*

Helen Keller

scrittrice e insegnante statunitense
sordo-cieca dall'età di 19 mesi

Gli ultimi mesi hanno portato la notizia elettrizzante che, per la prima volta, una *terapia genica* ha restituito l'udito a bambini nati con mutazioni che li hanno resi sordi.

È un enorme passo avanti, perché a parte gli impianti cocleari, non abbiamo ad oggi alcuna terapia efficace per curare la sordità.

Lo scorso anno **BADEKER** (*2. Novembre Terapia genica: traferimento e integrazione funzionale del gene della otoferlina*) ha riportato le problematiche connesse alla *terapia genica* della sordità congenita, i risultati allora anticipati sono disponibili in dettaglio [da questa settimana](#) nel report del *Institute and Otorhinolaryngology dell'University, Shanghai*

LWJ et al.

**AAV1-hOTOF gene therapy for
autosomal recessive
deafness 9: a single-arm trial.**

Lancet. 2024 Jan 24;S0140-6736(23)02874-X.

Attualmente le aspettative sono tutte per quello che accadrà dal 3 al 7 novembre del prossimo mese al 47TH Annual Mid winter Meeting dell' ARO (Association for research otalaryngology) quando la **Eli Lilly & Co.** presenterà I dati sorprendenti relativi ad un ragazzo marocchino profondamente sordo dopo il trattamento nell'ambito di una terapia genica svolta a Filadelfia che ora può sentire e distinguere i suoni perfettamente.

In allegato puoi consultare una nota informativa della **Eli Lilly & Co.**



In particolare c'è molta attesa per i risultati analoghi di altri due team di terapia genica che verranno presentati durante il meeting che utilizzano vettori virali per inerire un gene *OTOF* ingegnerizzato.

[Badeker il 4 febbraio presenterà i risultati relativi alle relazioni programmate](#)

Cosa ci aspettiamo di conoscere

Che tipo di sordità è stata trattata e come funziona la terapia?

Il **gene OTOF** codifica una proteina, la chiamata **otoferlina**, necessaria per trasmettere i suoni che piegano le proiezioni simili a setole sulle cellule ciliate dell'orecchio. Circa **200.000** persone in tutto il mondo, tuttavia, nascono con due copie difettose del gene, che le rende sorde ma con cellule ciliate che potrebbero potenzialmente funzionare se viene fornito il neurotrasmettitore. I bambini hanno ricevuto un'iniezione nella coclea di due virus innocui, ciascuno contenente una porzione della sequenza **OTOF**. Quando ciascun virus entra in una cellula ciliata e trasporta il suo carico, alla fine viene prodotta la proteina completa. Il gene completo è così grande, con una lunghezza di **6000 basi**, che non può essere racchiuso in un singolo virus adeno-associato (AAV), il cosiddetto vettore utilizzato in molte terapie geniche.

Vedi Badeker *le soluzioni Presentate il 26.10.23 in occasione di un incontro della Società europea per la terapia genica e cellulare a Bruxelles, da Yilai Shu, chirurgo/genetista dell'Università Fudan di Shanghai ha presentato i dati Relativi ai primi cinque bambini da lui curati attraverso terapia genica*

Le varie aziende che operano nella terapia genica adottano approcci leggermente diversi nella progettazione dei loro AAV e nel modo in cui assemblano il gene, ma la strategia complessiva è abbastanza simile. Durante le presentazioni verranno discussi punti fondamentali delle diverse tecnologie.

Quanto ha funzionato il trattamento e quanto dureranno i miglioramenti?

Nel giro di 1 mese, il ragazzo marocchino di 11 anni, che non aveva un impianto cocleare, poteva sentire alcune frequenze così come una persona normale, hanno riferito questa settimana **Eli Lilly** e la sua società **partner, Akouos**. Ma il ragazzo, che usa il linguaggio dei segni, non riesce ancora a parlare perché il nostro cervello non riesce ad acquisire quella capacità dopo i 5 anni.

Sarà interessante conoscere i risultati ottenuti dal team di Shanghai su altri cinque bambini di età differenti e quelli relativi annunciati dalla **Regeneron Pharmaceuticals** e dalla **Otovo Therapeutics**

**un resoconto delle relazioni:
a Badeker del 4 febbraio**



Allegato:



I dati positivi della sperimentazione clinica di fase 1/2 per una terapia genica sperimentale per la perdita dell'udito genetica che saranno presentati al meeting di metà inverno dell'Association for Research in Otorinolaringoiatria 2024

I dettagli della presentazione sono elencati di seguito:

Titolo: Sviluppo clinico della terapia genica AK-OTOF per la perdita dell'udito mediata *da OTOF*

Sessione: Simposio presidenziale in ritardo

Data/ora: sabato 3 febbraio 10:00 PT

Ubicazione: Anaheim Marriott, Anaheim, California

Il primo partecipante a ricevere AK-OTOF nello studio, un bambino di 11 anni al momento della somministrazione di AK-OTOF con profonda perdita dell'udito dalla nascita, ha riscontrato un ripristino dell'udito entro 30 giorni dalla somministrazione di AK-OTOF. In questo individuo, l'udito è stato ripristinato su tutte le frequenze testate, raggiungendo soglie comprese tra 65 e 20 dB HL e entro il range uditivo normale su alcune frequenze durante la visita del giorno 30. Sia la procedura di somministrazione chirurgica che la terapia sperimentale sono state ben tollerate e non sono stati segnalati eventi avversi gravi.

"La terapia genica per la perdita dell'udito è qualcosa a cui medici e scienziati di tutto il mondo lavorano da oltre 20 anni", ha affermato il Professore John Germiller, MD, Ph.D., chirurgo curante e Direttore della ricerca clinica presso il Divisione di Otorinolaringoiatria AOspedale pediatrico di Filadelfia e uno dei ricercatori principali della sperimentazione clinica AK-OTOF-101 che ha somministrato AK-OTOF a questo partecipante. "Questi risultati iniziali mostrano che potrebbe ripristinare l'udito meglio di quanto molti pensassero possibile."

Nello studio AK-OTOF-101, i partecipanti idonei ricevono un'unica somministrazione intracocleare unilaterale di AK-OTOF, con ripristino dell'udito valutato mediante audiometria comportamentale e risposta uditiva del tronco cerebrale (ABR), una misura clinicamente accettata e oggettiva della sensibilità dell'udito. I partecipanti alla coorte 1 ricevono AK-OTOF a una dose di 4.1×10^{11} genomi vettoriali totali.

"I bambini con perdita dell'udito mediata *da OTOF* nascono spesso con una perdita dell'udito profonda, ma solo una piccola parte è stata sottoposta a test genetici per ricevere una diagnosi definitiva", ha affermato il Dott. Oliver Haag, otorinolaringoiatra pediatrico, primario di otorinolaringoiatria presso Sant Joan de Deu Hospital in Barcellona e un investigatore dello studio di storia naturale AK-OTOF-NHS-002 di Akouos a cui stava partecipando il primo individuo a ricevere AK-OTOF. "La sperimentazione clinica AK-OTOF-101 e lo studio di storia naturale AK-OTOF-NHS-002 dimostrano il potere della collaborazione internazionale nello sviluppo di nuovi farmaci per

malattie genetiche rare. È gratificante vedere che questo sforzo di collaborazione offre benefici ai primi partecipanti per ricevere AK-OTOF."

La perdita dell'udito è la condizione sensoriale più comune e, senza trattamenti farmacologici approvati per ripristinare l'udito, rappresenta un'area significativa di bisogni insoddisfatti in medicina. Milioni di persone in tutto il mondo soffrono di perdite uditive invalidanti perché uno dei loro geni genera una versione errata o incompleta di una proteina necessaria all'orecchio per l'udito. In molti di questi casi – inclusi alcuni dei circa 200.000 individui in tutto il mondo che vivono con una perdita uditiva mediata *da OTOF* – la consegna di una versione sana del gene a una cellula bersaglio all'interno dell'orecchio interno ha il potenziale per ripristinare la funzione uditiva e consentire un'elevata capacità uditiva. acutezza uditiva fisiologica. *La perdita dell'udito mediata da OTOF* è la prima forma monogenica di perdita dell'udito ad essere studiata come parte di uno studio clinico sulla terapia genica.

"Siamo grati ai partecipanti, alle loro famiglie, ai ricercatori e agli altri collaboratori che stanno lavorando insieme a noi in questo studio pionieristico", ha affermato Emanuele Simons, Ph.D., MBA, CEO di Akouos e SVP, Terapia genica presso Lilly. "Questi risultati iniziali evidenziano il potenziale impatto che i farmaci genetici potrebbero avere sugli individui con perdita dell'udito mediata *da OTOF* e rafforzano la nostra missione di rendere l'udito sano disponibile a tutti".

AK-OTOF ha ottenuto la designazione di farmaco orfano e di malattia pediatrica rara dalla FDA e ha ricevuto un parere positivo sulla designazione di farmaco orfano da parte della FDA. Comitato dell'EMA per i medicinali orfani.

Informazioni su AK-OTOF e lo studio clinico AK-OTOF-101 AK -OTOF (AAVanc80-hOTOF)

è una doppia terapia genica basata su vettori virali adeno-associati (AAV) progettata per ripristinare la funzione uditiva mediante trasferimento genico ed espressione duratura di virus normali, proteina funzionale otoferlina alle cellule ciliate interne della coclea. AK-OTOF utilizza AAVanc80, un capsido con elevata efficienza di trasduzione per le cellule ciliate interne, insieme a un forte promotore ubiquitario per ottenere l'espressione di otoferlina, osservata solo nelle cellule ciliate interne bersaglio, a livelli che hanno il potenziale per ripristinare l'udito fisiologico ad alta acutezza. Il dispositivo di somministrazione Akouos, sviluppato parallelamente appositamente per la somministrazione intracocleare, consente un approccio chirurgico minimamente invasivo per somministrare AK-OTOF attraverso la coclea. Lo studio clinico AK-OTOF-101 (NCT05821959) è uno studio di fase 1/2 che sta valutando la sicurezza, la tollerabilità e la bioattività di dosi crescenti di AK-OTOF erogate tramite il dispositivo di somministrazione Akouos. Maggiori informazioni sullo studio sono disponibili all'indirizzo <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05821959>.

Informazioni sullo studio di storia naturale sulla perdita dell'udito mediata da OTOF
Lo studio di storia naturale AK-OTOF-NHS-002 (NCT05572073) è progettato per caratterizzare la storia naturale della perdita dell'udito mediata *da OTOF*, inclusa la progressione delle risposte fisiologiche e gli esiti audiologici nel tempo, potenziali relazioni genotipo-fenotipo e valutazione longitudinale dei risultati clinici. Maggiori informazioni sullo studio sono disponibili all'indirizzo <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05572073>.

Dichiarazione cautelativa relativa alle dichiarazioni previsionali

Questo comunicato stampa contiene dichiarazioni previsionali (come tale termine è definito nel Private Securities Litigation Reform Act del 1995) su AK-OTOF come potenziale trattamento per la perdita dell'udito neurosensoriale dovuta a mutazioni nel gene otoferlina (*OTOF*) e riflette le attuali convinzioni e aspettative di Lilly. Tuttavia, come per qualsiasi prodotto farmaceutico, esistono rischi e incertezze sostanziali nel processo di ricerca, sviluppo e commercializzazione dei farmaci. Tra le altre cose, non vi è alcuna garanzia che gli studi pianificati o in corso verranno completati come previsto, che i risultati futuri degli studi saranno coerenti con i risultati degli studi fino ad oggi o che AK-OTOF riceverà approvazioni normative o avrà successo commerciale. Per un'ulteriore discussione sui rischi e sulle incertezze rilevanti per l'attività di Lilly che potrebbero far sì che i risultati effettivi differiscano dalle aspettative di Lilly, vedere i moduli 10-K e Modulo 10-Q depositati da Lilly presso il Commissione per i titoli e gli scambi degli Stati Uniti. Fatto salvo quanto richiesto dalla legge, Lilly non si assume alcun obbligo di aggiornare le dichiarazioni previsionali per riflettere eventi successivi alla data di questo comunicato

Ormoni contaminati

potrebbero aver provocato l'Alzheimer a cinque persone

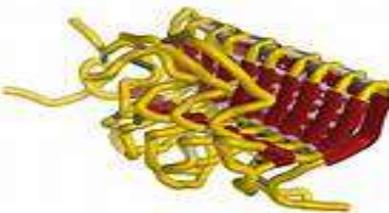
Un piccolo gruppo di persone sembra aver sviluppato la **malattia di Alzheimer** o **altri tipi di deterioramento cognitivo** dopo aver ricevuto iniezioni di ormone della crescita contaminato da cadaveri da bambini



Sembra che cinque persone abbiano sviluppato la **malattia di Alzheimer** dopo aver ricevuto ormoni della crescita dal cervello di donatori deceduti da bambini. Sebbene basato su un piccolo gruppo di persone, ciò suggerisce che la condizione potrebbe teoricamente essere trasmessa durante le procedure mediche. Tuttavia, sono in atto misure per evitare che ciò accada. Un esperto ha anche sottolineato che questo studio **non dimostra in modo definitivo** che questi riceventi abbiano sviluppato **l'Alzheimer** in questo modo.

Dalla fine degli anni '50 fino al 1985, i bambini di tutto il mondo con problemi di crescita hanno ricevuto iniezioni di **ormone umano della crescita**, derivato dalla ghiandola pituitaria nel cervello dei cadaveri dei donatori. Nel Regno Unito, più di **1.800 bambini** hanno ricevuto questo trattamento, mentre negli Stati Uniti circa **7.700 bambini** lo hanno fatto.

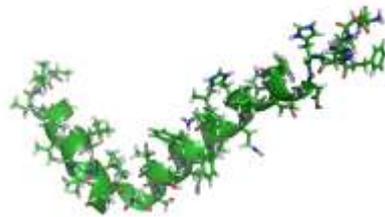
L'approccio è stato bandito a livello globale quando è emerso che alcuni riceventi erano morti a causa di una rara condizione chiamata malattia di **Creutzfeldt-Jakob** dopo aver ricevuto ormoni contaminati da proteine mal ripiegate definiti **prioni**.



Questi causano danni progressivi e irreparabili al cervello e al sistema nervoso aggregandosi e provocando il ripiegamento errato di altre proteine.



Il team di **Gargi Banerjee** dell'*University College di Londra* e i suoi colleghi hanno scoperto una manciata di altre persone che potrebbero aver sviluppato la malattia di Alzheimer a causa di questi trattamenti. Similmente alle condizioni correlate ai **prioni**, una caratteristica chiave dell'Alzheimer è l'accumulo anomalo di due proteine mal ripiegate nel cervello: beta-amiloide e tau.



Nell'ambito della **National Prion Monitoring Cohort** del Regno Unito, il team ha esaminato otto casi in cui persone hanno ricevuto lotti di ormoni umani della crescita donati da bambini che in seguito si è scoperto contenere tracce di beta-amiloide mal ripiegata.

Di questi otto, sette hanno riportato problemi cognitivi tra i 40 e i 50 anni. A tre di loro è stato diagnosticato il morbo di Alzheimer, mentre due soddisfacevano i criteri diagnostici per la condizione dopo aver segnalato sintomi come perdita di memoria e difficoltà di concentrazione. Altri due hanno avuto un deterioramento cognitivo, mentre l'ottava persona non aveva sintomi, ma mostrava segni di Alzheimer nelle scansioni cerebrali. Del gruppo, sei sopravvivono. Tutti i destinatari, tranne uno, che ha dichiarato di avere solo un deterioramento cognitivo, avevano livelli elevati di **amiloide-beta e tau** mal ripiegate nel cervello.

In un'altra parte del loro studio, i ricercatori hanno analizzato il DNA di cinque dei riceventi, gli unici con campioni disponibili, e hanno scoperto che nessuno aveva un rischio genetico elevato di qualsiasi condizione neurodegenerativa, suggerendo che i loro sintomi non erano ereditari.

Scrivendo nel loro articolo, i ricercatori affermano che **potrebbero esserci spiegazioni alternative per i risultati.**

Ad esempio, due degli individui avevano una disabilità intellettiva, che è stata collegata a un aumentato rischio di demenza, e i problemi di crescita iniziali dei riceventi potrebbero aver portato a disturbi cognitivi. Ma basandosi sul fatto che poche persone hanno sviluppato la malattia di Alzheimer a esordio precoce dopo aver ricevuto ormoni della crescita non contaminati, il team conclude che le iniezioni contaminate sono la causa più plausibile.

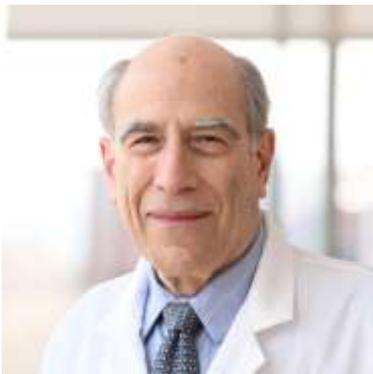
"È importante riconoscere che questa forma molto rara e acquisita di malattia di Alzheimer esiste, in modo che le persone trattate con l'ormone della crescita da cadavere possano ottenere

aiuto e sostegno qualora ne avessero bisogno", afferma Banerjee. "Non vi è alcun indizio che la malattia di Alzheimer possa essere trasmessa tra persone durante contatti stretti, o attraverso la cura di persone affette da malattia, o attraverso cure mediche di routine."

I ricercatori scrivono che i risultati "dovrebbero spingere sia a un'ulteriore considerazione delle implicazioni sulla salute pubblica sia alla prevenzione primaria del morbo di Alzheimer [trasmissibile] - ad esempio, garantendo un'efficace decontaminazione degli strumenti chirurgici", che viene già eseguita di routine.



Ora stanno lavorando con la **Health Security Agency** del Regno Unito e il Dipartimento di sanità e assistenza sociale per determinare quante persone che hanno ricevuto queste iniezioni di ormoni potrebbero essere a rischio.



Lawrence Honig della *Columbia University di New York* afferma che lo studio non dimostra che l'Alzheimer fosse dovuto a queste iniezioni. ***"Apparentemente ci sono state circa 2000 persone che hanno ricevuto questi preparati HGH [ormone umano della crescita] nel Regno Unito, e il biomarcatore della malattia di Alzheimer e i cambiamenti patologici negli anni '50 non sono straordinariamente rari, quindi un'associazione, o un'associazione causale, dalle iniezioni non può essere certa."***

29 gennaio 2024
Benvenuti nel transumanesimo....



La società di neurotecnologie di Elon Musk, **Neuralink**, ha impiantato per la prima volta un chip nel cervello umano. *"Il primo essere umano ha ricevuto un impianto da Neuralink ieri e si sta riprendendo bene"*, ha detto Musk in post del 29 gennaio su X, la piattaforma di social media di sua proprietà e precedentemente nota come Twitter. *"I risultati iniziali mostrano un promettente rilevamento dei picchi neuronali."*

Il signor Musk non ha menzionato dettagli sul paziente o sulle sue condizioni. Tuttavia, quando Neuralink ha detto che stava cercando il suo primo volontario per un impianto cerebrale lo scorso autunno, ha affermato che il paziente ideale era qualcuno sotto i 40 anni che fosse paralizzato in tutti e quattro gli arti.

Nel suo post su X, Musk ha aggiunto che il primo prodotto di Neuralink si chiamerà Telepathy e che i primi utenti saranno coloro che hanno perso l'uso degli arti. L'interfaccia cervello-computer *"consente il controllo del telefono o del computer e, attraverso di essi, di quasi tutti i dispositivi, semplicemente pensando"*, ha affermato. *"Immaginate se Stephen Hawking potesse comunicare più velocemente di un dattilografo o di un banditore. Questo è l'obiettivo."*



L'impianto ha le dimensioni di un quarto di dollaro e viene inserito nel cranio di una persona da un robot chirurgico.

Neuralink è stata fondata nel 2017 e lo scorso maggio ha ricevuto l'autorizzazione della FDA per gli studi clinici sugli esseri umani. L'azienda è stata criticata per il suo lavoro chirurgico sugli animali che ha portato all'approvazione per la sperimentazione umana negli ultimi anni. Nel dicembre 2022, gli attuali ed ex dipendenti di **Neuralink** hanno dichiarato a Reuters che la spinta dell'azienda verso la velocità ha portato a morti inutili di animali.

Ci sono molte altre società rivali che lavorano su interfacce cervello-computer, tra cui **Synchron**, che è stata la prima azienda a ottenere l'autorizzazione della FDA per testare un dispositivo sugli esseri umani nel 2021. 29 gennaio 2024 benvenuti nel transumanesimo....