

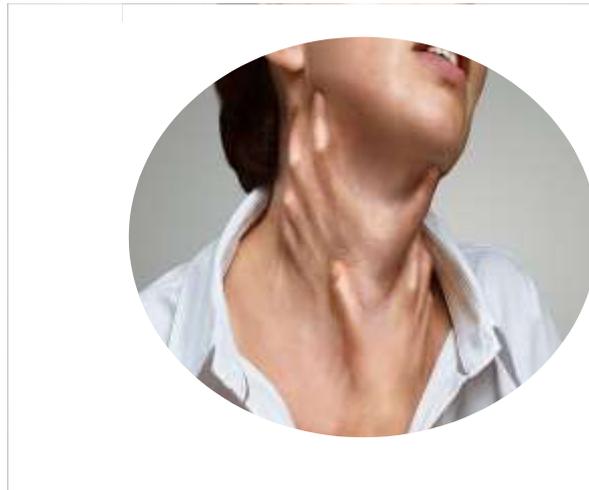
6. Febbraio

## La terapia genica CRISPR sembra curare una pericolosa condizione infiammatoria

*Noi dobbiamo abbracciare il dolore e bruciarlo  
come combustibile per il nostro viaggio.*

Kenji Miyazawa

La condizione, chiamata **angioedema ereditario**, provoca nelle persone episodi improvvisi di gonfiore dei tessuti che colpiscono parti del corpo come il viso o la gola, simili agli aspetti di una reazione allergica, sebbene non possano essere trattati con farmaci antiallergici.

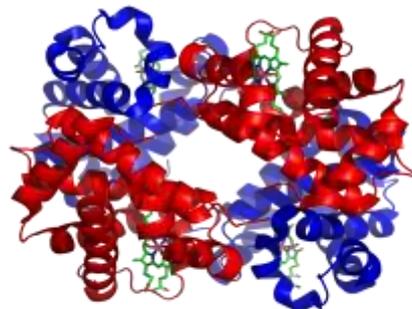


**L'angioedema ereditario** è causato da mutazioni in un gene che codifica per una proteina chiamata inibitore C1, che normalmente è coinvolta nello smorzamento dell'inflammation, parte della risposta immunitaria.

Le persone affette da questa condizione possono avere improvvisi episodi di accumulo di liquidi sotto la pelle più volte al mese, che sono dolorosi e possono soffocarli se la gola si blocca.

Gli attacchi possono essere scatenati da virus, cambiamenti dei livelli ormonali o stress

I farmaci esistenti che possono invertire gli attacchi funzionano bloccando una diversa molecola coinvolta nell'inflammation, la **callicreina**, prodotta dal fegato.



Le persone possono nascere senza alcuna capacità di produrre *callicreina* senza effetti negativi, il che suggerisce che bloccarla permanentemente tramite una terapia genetica mirata



Il team del *King's Hospital di Londra* coordinato da **Padmalal Gurugama** ha pochi giorni fa pubblicato il report :

Hilary J et al  
**CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing  
of *KLKB1* for Hereditary Angioedema**  
*N Engl J Med 2024; 390:432-441*

Dieci persone che hanno ricevuto il trattamento genetico **NTLA-2002** una tantum somministrato direttamente nel corpo hanno visto il loro numero di "attacchi di gonfiore" diminuire del 95% nei primi sei mesi Da quando la terapia ha avuto effetto. Da allora, tutti tranne uno non hanno avuto ulteriori episodi per almeno un altro anno, mentre una persona che aveva ricevuto la dose più bassa del trattamento ha avuto un attacco lieve.

**NTLA-2002** è una terapia di modifica genetica in vivo basata su brevi ripetizioni palindromiche raggruppate regolarmente interspaziate (CRISPR) – proteina 9 associata a CRISPR. NTLA-2002 prende di mira **il gene che codifica la callicreina B1 ( *KLKB1* )**, con l'obiettivo del controllo permanente dell'angioedema attacchi dopo una singola dose.

#### ***Nel dettaglio :***

In questa porzione di incremento della dose di fase 1 di uno studio combinato di fase 1-2 di NTLA-2002 negli adulti con angioedema ereditario, abbiamo somministrato NTLA-2002 in una singola dose di 25 mg, 50 mg o 75 mg.

Gli endpoint primari erano il profilo di sicurezza e di effetti collaterali della terapia NTLA-2002.

Gli endpoint secondari ed esplorativi includevano la farmacocinetica, la farmacodinamica e l'efficacia clinica determinate sulla base degli attacchi di angioedema confermati dallo sperimentatore.

#### ***RISULTATI***

Tre pazienti hanno ricevuto 25 mg di NTLA-2002, quattro hanno ricevuto 50 mg e tre hanno ricevuto 75 mg. A tutti i livelli di dose, gli eventi avversi più comuni sono stati reazioni correlate all'infusione e affaticamento. Dopo la somministrazione di NTLA-2002 non sono stati osservati effetti tossici dose-limitanti, eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 3 o superiore o risultati di laboratorio clinicamente importanti.

Sono state osservate riduzioni dose-dipendenti del livello totale della proteina callicreina plasmatica tra il basale e l'ultima valutazione, con una variazione percentuale media di -67% nel gruppo da 25 mg, -84% nel gruppo da 50 mg e -95% nel gruppo da 75 mg.

La variazione percentuale media nel numero di attacchi di angioedema al mese tra il basale e le settimane da 1 a 16 (periodo di osservazione primaria) è stata di -91% nel gruppo da 25 mg, -97% nel gruppo da 50 mg e -80% nel gruppo da 75 mg. Tra tutti i pazienti, la variazione percentuale media del numero di attacchi di angioedema al mese dal basale fino all'ultima valutazione è stata di -95%.

### **CONCLUSIONI**

In questo piccolo studio, una singola dose di NTLA-2002 ha portato a riduzioni robuste, dose-dipendenti e durature dei livelli totali di callicreina plasmatica e non sono stati osservati eventi avversi gravi.

Nelle analisi esplorative, sono state osservate riduzioni del numero di attacchi di angioedema al mese a tutti i livelli di dosaggio...



La nuova terapia, realizzata da un'azienda chiamata **Intellia Therapeutics** a Cambridge, (Massachusetts), consiste in materiale genetico progettato per effettuare tagli nel gene della callicreina.

È incapsulato in nanoparticelle lipidiche, che vengono assorbite dalle cellule del fegato. Il trattamento è stato somministrato a una persona nel Regno Unito e ad altre nove in Nuova Zelanda e nei Paesi Bassi. La caratteristica insolita di questo trattamento è che veniva somministrato direttamente alle persone, un metodo talvolta chiamato somministrazione "in vivo": Fanno un'infusione e il gioco è fatto.

La maggior parte delle altre terapie geniche basate su **CRISPR** finora sono state somministrate "ex vivo", il che significa prelevare alcune cellule della persona dal corpo, modificarle in laboratorio e poi reinfonderle, una procedura più complicata e lunga.

Le **terapie geniche CRISPR** sono in fase di sviluppo per molteplici condizioni genetiche, con il primo trattamento di questo tipo recentemente approvato nel Regno Unito e negli Stati Uniti per aiutare le persone affette da anemia falciforme e beta-talassemia, due forme di anemia ereditaria



**Julian Gillmore** dell'*University College di Londra* sta sviluppando in terapia basata su CRISPR per le persone con una diversa condizione che coinvolge il fegato chiamata amiloidosi da transtiretina, malattia causata da una proteina mutata prodotta esclusivamente nel fegato, dove abbattere questa proteina è uno degli obiettivi terapeutici.

Vedi tabella allegata

## CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis

Gillmore JD et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2107454

### CLINICAL PROBLEM

In transthyretin amyloidosis, misfolded transthyretin (TTR) protein accumulates, primarily in the nerves and heart, and is ultimately fatal. Current therapies reduce amyloid formation through repeated infusions that can have serious adverse effects or require infusion premedications. These treatments slow but do not stop disease progression.

### CLINICAL TRIAL

**Study Design:** An open-label, phase 1 clinical study evaluated the safety and pharmacodynamic effects of NTLA-2001, a CRISPR-Cas9–based in vivo gene-editing therapy targeting TTR in human hepatocytes, in adults with hereditary transthyretin amyloidosis and polyneuropathy with or without cardiomyopathy.

**Intervention:** 6 patients received a single intravenous infusion of NTLA-2001 at a dose of either 0.1 or 0.3 mg per kilogram of body weight.

### RESULTS

**Efficacy:** At 28 days after infusion, TTR levels were reduced from baseline with both doses; the reduction was greater with the larger dose.

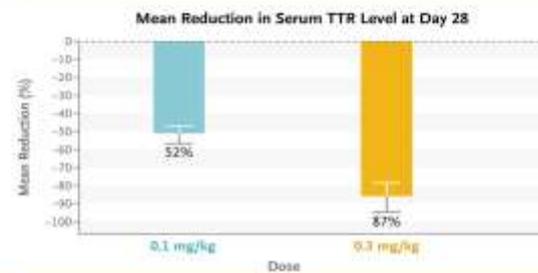
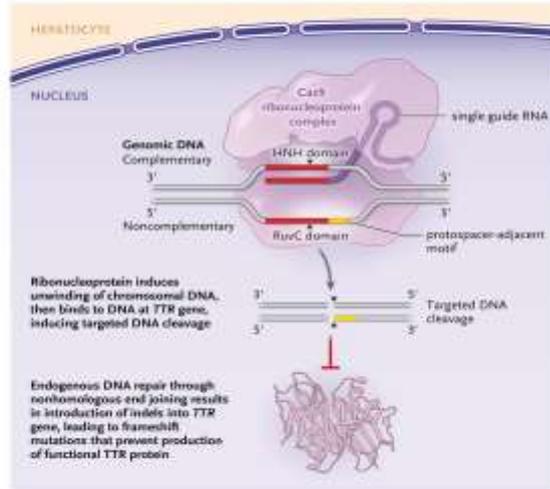
**Safety:** Adverse effects occurred in 3 patients and were mild.

### LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

Further study is required to understand the following:

- The duration of TTR reduction after a single infusion of NTLA-2001 at the doses used in this study and at higher doses
- Clinical outcomes in these 6 patients and in larger trials
- Whether other adverse effects, including off-target gene editing, occur in the longer term

Links: [Full Article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#)



### CONCLUSIONS

This trial involving a small number of patients with hereditary transthyretin amyloidosis provides proof-of-concept evidence that CRISPR-Cas9–based gene editing with NTLA-2001 greatly reduces TTR levels after a single infusion, with only mild adverse events.

# TCD4+: lavoro nero come killer di tumori

Le **cellule T CD4 +** sono state apprezzate principalmente per le loro funzioni di supporto nelle risposte immunitarie antitumorali, ma la misura in cui contribuiscono direttamente all'uccisione del tumore rimane poco chiara.

Il team del *Department of Microbiology and Immunology, University of Melbourne* e il *Peter Doherty Institute for Infection and Immunity* coordinati da **Emma Bawden**



hanno questa settimana pubblicato su *Science immunology* il report:

*Bawden EG et*

**CD4+T cell immunity against cutaneous melanoma  
encompasses multifaceted MHC II-dependent responses.**

*Sci Immunol. 2024 Jan 19;9(91):eadi9517.*

Utilizzando un modello murino di melanoma cutaneo hanno caratterizzato le funzioni effettrici delle **cellule T CD4 +** nel generare un'immunità antitumorale protettiva.

Le **cellule T CD4 +** specifiche del melanoma si sono infiltrate nei tumori, hanno adottato diversi stati effettori e potrebbero fornire protezione tumorale indipendentemente dagli altri linfociti ed hanno fornito protezione attraverso molteplici percorsi di citotossicità parzialmente ridondanti.

Il team ha fornito un resoconto dettagliato delle risposte antitumorali delle cellule T CD4 + e della loro regolazione da parte del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II) nella pelle.

L'imaging intravitale ha rivelato importanti interazioni delle cellule T CD4 + con le cellule presentanti l'antigene ospite MHC II + cariche di detriti tumorali che si accumulavano attorno ai nidi di cellule tumorali, sebbene il riconoscimento diretto delle cellule di melanoma MHC II + da solo potrebbe anche promuovere il controllo delle cellule T CD4 + .

Le cellule T CD4 + hanno soppresso o sradicato stabilmente i tumori anche in assenza di altri linfociti utilizzando il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  e il ligando Fas (FasL) ma non la citotossicità mediata dalla perforina.

L'interferone- $\gamma$  è stato fondamentale per la protezione, agendo sia direttamente sulle cellule di melanoma sia attraverso l'induzione dell'ossido nitrico sintasi nelle cellule mieloidi.

Questi risultati suggeriscono aspetti sfaccettati e specifici del contesto dell'immunità delle cellule T CD4 + dipendenti dal MHC II contro il melanoma cutaneo, sottolineando la modulazione di questo asse come una potenziale via per approcci immunoterapici