



Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156

Un recente studio, pubblicato sulla rivista *Molecular Therapy* e condotto dal gruppo della **Dott.ssa Monica Nizzardo e della Prof.ssa Stefania Corti del Centro Dino Ferrari (Università degli Studi di Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico)**, ha dimostrato come un oligonucleotide antisense con chimica morfolino coniugato ad un nuovo peptide sia in grado di migliorare il fenotipo patologico in un modello pre-clinico di Atrofia Muscolare Spinale (SMA), una malattia neuromuscolare di cui sono affetti prevalentemente pazienti in età pediatrica.

L'approccio terapeutico con oligonucleotidi antisense con chimica morfolino (ad esempio Eteplirsen, ideato per il trattamento di specifiche mutazioni sul gene della distrofina) è già in una fase di applicazione clinica nei pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) in USA con approvazione FDA. L'efficacia dei peptidi nell'aumentare la biodistribuzione del morfolino è già stata dimostrata anche in un modello animale di DMD. Recentemente, è stato iniziato un trial clinico di fase I/II su pazienti affetti da DMD utilizzando un nuovo morfolino coniugato ad un peptide (PPMO SRP-5051, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04004065), supportando ulteriormente il potenziale di questa strategia terapeutica.

Nel nostro studio abbiamo sviluppato un nuovo peptide che potrebbe essere utile nello sviluppo di una terapia molecolare sia per la DMD che per la SMA. La SMA è una malattia neurodegenerativa infantile, che si manifesta con la progressiva perdita della funzionalità muscolare fino a paralisi respiratoria. Le terapie recentemente introdotte in clinica sono in grado di modificare in modo significativo la storia naturale della malattia, ma solo quando somministrate precocemente. È quindi necessario sviluppare nuovi approcci con diano riposta a queste necessità. Il nostro studio nasce dell'esigenza di migliorare la biodistribuzione e l'efficacia della terapia basata su un oligonucleotide antisense (con una chimica di tipo morfolino) al fine di trattare la malattia in fase sintomatica, periodo che corrisponde al momento in cui solitamente viene effettuata la diagnosi nei pazienti. L'utilizzo dei peptidi offre infatti la possibilità di veicolare il morfolino per via sistemica, permettendogli di raggiungere il sistema nervoso centrale anche quando la barriera ematoencefalica ha ormai raggiunto la maturazione completa. La migliore biodistribuzione del coniugato si traduce in un significativo aumento della sopravvivenza e un importante miglioramento del fenotipo neuropatologico dei modelli transgenici sintomatici senza effetti di tossicità. In conclusione, questi risultati dimostrano come l'utilizzo di peptidi possa migliorare un approccio terapeutico già approvato per la SMA, offrendo la possibilità di trattare la patologia in fase sintomatica mediante una via di somministrazione minimamente invasiva, utile per lo sviluppo di approcci terapeutici per altre malattie neuromuscolari tra cui le distrofinopatie.

Bersani M., Rizzuti M., Pagliari E., Garbellini M., Saccomanno D., Moulton H.M., Bresolin N., Comi G.P., Corti S., Nizzardo M. Cell Penetrating peptide-conjugated Morpholino rescues SMA in a symptomatic preclinical model. *Molecular Therapy*. 2021 Nov 18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.11.012>

Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD – ONLUS
Dott. Alberto de Liso
Presidente