



AVIADOBIO

Ricerca sulla demenza frontotemporale con mutazioni della progranulina (DFT-GRN)

AVIADOBIO: CERCANDO CURE. GENERANDO SPERANZA.

In AviadoBio siamo alla continua ricerca di cure, traducendo la scienza innovativa e la somministrazione di precisione in farmaci potenzialmente in grado di cambiare la vita alle persone affette da malattie neurologiche, a cominciare dalla demenza frontotemporale (DFT) e dalla sclerosi laterale amiotrofica (SLA).



A COSA CI DEDICHIAMO

AviadoBio è impegnata a trasformare la vita delle persone affette da disturbi neurodegenerativi attraverso lo sviluppo e l'offerta di terapie geniche potenzialmente trasformatrici per malattie neurologiche come DFT e SLA.



LE NOSTRE PIATTAFORME

AviadoBio è focalizzata sulla somministrazione e sul dosaggio mirati e accurati dei farmaci per la massima biodistribuzione al cervello e al midollo spinale con un profilo di sicurezza favorevole. Crediamo che la somministrazione rappresenti la svolta rivoluzionaria nel superamento delle sfide che caratterizzano i percorsi terapeutici esistenti.

CHE COS'È LA DEMENZA FRONTOTEMPORALE?

La demenza frontotemporale (DFT) è una forma devastante di demenza a esordio precoce che varia in ciascun individuo. I sintomi della DFT possono includere cambiamenti della personalità o comportamenti non caratteristici, perdita progressiva del linguaggio, perdita della funzione esecutiva e delle capacità cognitive, apatia e ridotta mobilità.¹⁻³ La DFT causa una sostanziale riduzione dell'aspettativa di vita e, in media, le persone affette da DFT muoiono a 3-13 anni dalla diagnosi.⁴⁻⁷

La DFT può essere distinta in DFT familiare e DFT sporadica.⁸ La DFT sporadica è più comune e si verifica quando non è nota alcuna causa genetica per la DFT. Tuttavia, la DFT è altamente ereditaria e si riscontra una forte anamnesi familiare in circa il 30-50% di tutti i pazienti affetti da DFT.^{5,8,9} Le mutazioni della progranulina (GRN) sono responsabili di circa il 10% di tutti i casi di DFT e di circa il 22% dei casi familiari di DFT.⁸

L'accesso alla consulenza genetica e ai test è un passo importante per i pazienti affetti da DFT per determinare se la loro malattia sia il risultato di una mutazione genetica. Sebbene attualmente non vi siano trattamenti modificanti la malattia approvati per la DFT, capire se la DFT sia causata da una mutazione genetica può consentire ai medici di stabilire se i pazienti sono idonei a una sperimentazione clinica.

CHE COS'È UNA MUTAZIONE DELLA PROGRANULINA?

Si tratta di una mutazione del gene GRN. I geni sono istruzioni che dicono alle cellule dell'organismo cosa fare. Talvolta, i geni contengono errori chiamati mutazioni.

Il gene GRN indica all'organismo di produrre progranulina, una proteina che svolge un ruolo importante nel normale funzionamento delle cellule nel cervello. In presenza di una mutazione nel gene GRN, l'organismo potrebbe non produrre una quantità sufficiente di progranulina, il che può portare alla morte cellulare nel cervello e ai sintomi di DFT.



Gene con
mutazione



Gene senza
mutazione

CHE COS'È AVB-101?

AVB-101 è una terapia sperimentale una tantum ideata per fornire una copia funzionale del gene progranulina (GRN) direttamente al cervello, ripristinando potenzialmente i livelli di progranulina e interrompendo la progressione della malattia nei pazienti affetti da DFT-GRN. Viene somministrata direttamente nel cervello mediante una procedura neurochirurgica. AVB-101 ha ricevuto la designazione di farmaco orfano dall'Ente statunitense preposto alla tutela di alimenti e medicinali (Food and Drug Administration) e dalla Commissione europea.

SPERIMENTAZIONE CLINICA DI RICERCA PER DFT-GRN

Tutte le sperimentazioni cliniche hanno criteri di idoneità specifici per i partecipanti al fine di garantire che la ricerca sia ben controllata. Per le sperimentazioni cliniche sulla DFT, ciò può includere un profilo genetico specifico per la DFT, la velocità di progressione della malattia e la progressione della malattia. Le persone con DFT più avanzata possono essere escluse dall'opportunità di partecipare a determinate sperimentazioni. Non tutti i pazienti saranno idonei a tutti gli studi.

Se desidera partecipare a uno studio, è fondamentale che parli con il Suo neurologo per ottenere maggiori informazioni sulle opportunità più adatte a Lei.



ASPIRE-FTD è uno studio in aperto, multicentrico, di fase 1/2 progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia preliminari di AVB-101 in pazienti affetti da DFT-GRN. I soggetti possono essere idonei a partecipare se hanno ricevuto una diagnosi di DFT-GRN (confermata con un test genetico), tra gli altri criteri.

Per maggiori informazioni sullo studio ASPIRE-FTD, visiti il sito www.euclinicaltrials.eu e cerchi il numero EUCT: 2023-509444-10-00.

PERCHÉ È NECESSARIO UN INTERVENTO CHIRURGICO PER SOMMINISTRARE AVB-101?

AVB-101 è progettato per essere somministrato direttamente a una parte del cervello chiamata talamo. Il talamo è il principale centro della connettività nel cervello, con proiezioni diffuse in tutte le sue parti, compresa la corteccia, che costituisce un'area chiave colpita dalla DFT-GRN. La terapia genica mira a fornire copie geniche funzionali alle cellule carenti. Attraverso un aumento dei livelli di progranulina nel tessuto cerebrale corticale, AviadoBio mira a ripristinare la funzione fisiologica nei pazienti con DFT causata da mutazioni della progranulina (che presentano una carenza relativa di progranulina).

Nelle malattie del sistema nervoso centrale come la DFT, la barriera ematoencefalica può rappresentare un ostacolo per l'erogazione della terapia genica. La barriera ematoencefalica è uno strato di cellule tra i vasi sanguigni e il cervello che protegge il cervello da sostanze esterne nocive, lasciando passare i nutrienti di cui le cellule cerebrali hanno bisogno.

La procedura di neurochirurgia per somministrare AVB-101 mira a bypassare la barriera ematoencefalica, limitando così il trattamento esclusivamente al cervello, dove è maggiormente necessario. Allo stesso tempo, ciò riduce la quantità di dose richiesta e la potenziale esposizione in altre parti del corpo.

SODDISFARE UN BISOGNO URGENTE DI RICERCA

Anche se una diagnosi di DFT può essere devastante per molte famiglie, vi sono tante ragioni per non perdere la speranza. I ricercatori stanno lavorando incessantemente per trovare potenziali nuovi trattamenti per la DFT con diverse sperimentazioni cliniche in corso.

C'è urgente bisogno di collaborazione tra ricercatori, medici, pazienti, sostenitori e famiglie per esplorare coraggiosamente nuovi approcci al fine di affrontare la DFT, inclusi metodi di somministrazione innovativi e mirati.

Una forte anamnesi familiare è presente in circa il 30-50% di tutti i pazienti con DFT^{8,9}, e gran parte della ricerca attuale si concentra sulla DFT genetica, in particolare sulla DFT-GRN. Le persone che convivono con la DFT svolgono un ruolo fondamentale nel processo di ricerca per aiutare a scoprire nuovi trattamenti. Senza queste persone e le loro famiglie, la ricerca clinica non può progredire.

La partecipazione a una sperimentazione clinica può essere una decisione importante per le persone affette da DFT e le loro famiglie. Sebbene i partecipanti allo studio potrebbero non trarre alcun beneficio diretto dal trattamento in una sperimentazione clinica, la partecipazione alla ricerca resta un modo per contribuire a un corpo di ricerca più ampio per le generazioni future che potrebbero essere affette da DFT.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Pressman PS and Miller BL. *Biol Psychiatry* 2014;75:574-81;
2. Young JJ et al. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:33-48;
3. Hogan DB et al. *Can J Neurol Sci* 2016;43 Suppl 1:S96-109;
4. Onyike CU and Diehl-Schmid J. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130-137;
5. Riedl L et al. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:297-310;
6. Onyike CU. *Neuroepidemiology*. 2011;37:166-167;
7. Kansal K et al. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41:109-122;
8. Greaves CV and Rohrer JD. *J Neurol* 2019;266:2075-86;
9. Kuang, L., et. al. *Human Molecular Genetics* 2020;29(4):624-634

AVIADOBIO.COM