

Ecco un elenco delle sperimentazioni di terapia genica suddiviso per gene

Sindrome di Usher tipo 1B (USH1B) causata da mutazioni del gene MYO7A

Sperimentazione con UshStat – SAR421869

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01505062?cond=Usher+Syndrome%2C+Type+1B&rank=3>)

Con UshStat, che ora è chiamato SAR421869, sono in corso sperimentazioni a Parigi (Hôpital National 15-20) e a Portland (Casey Eye institute), Oregon, US.

Si tratta di una terapia genica nella quale una copia corretta del gene MYO7A viene portata nella retina attraverso l'iniezione di un virus del gruppo dei lentivirus. Questo tipo di virus è in grado di trasportare geni di grandissime dimensioni quale quello che codifica per la Miosina 7 A. A dicembre 2018 UshStat è stato sospeso nella fase di sperimentazione 1/2 dopo che la ditta Sanofi ha tolto dalla sua linea di interesse questa sperimentazione. La Sanofi a febbraio 2019 ha annunciato di essere alla ricerca di un co-sponsor o di un partner per proseguire la sperimentazione.

USHther AAV8-MYO7A

Un consorzio che fa capo a Alberto Auricchio (TIGEM Theleton Institute of Genetics and Medicine, Napoli) ha messo a punto una strategia che prevede di utilizzare per i geni di grosse dimensioni, come ad esempio il gene MYO7A, due vettori virali della famiglia degli Adenovirus (quelli già utilizzati per la terapia genica di malattie della retina). In pratica il gene viene diviso in due parti più piccole, che quindi hanno dimensioni tali da poter essere trasportate della famiglia degli Adenovirus e per la terapia si iniettano sia i virus con la prima metà, sia i virus con la seconda metà del gene. Una volta nella cellula le due parti si uniscono a formare il gene originale. Attualmente è in corso la sperimentazione nelle scimmie per valutare la sicurezza, la distribuzione e il funzionamento del gene così inserito. E' anche in corso la progettazione di una sperimentazione di fase 1 / 2 da tenersi in diversi centri clinici. Attualmente a Napoli, Madrid e Rotterdam stanno arruolando pazienti per raccogliere la storia naturale della malattia. Queste informazioni sulla storia naturale della malattia (cioè cosa succede nel tempo alle persone non trattate) sono molto importanti per poter poi valutare i risultati del

trattamento. Maggiori dettagli si possono reperire sul sito <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814499?cond=Usher+Syndrome%2C+Type+1B&rank=1>

USH1B Ricerca pre-clinica

La organizzazione californiana senza scopo di lucro SaveSightNow www.savesightnow.com e la fondazione statunitense Fighting Blindness hanno stretto un accordo per raccogliere fondi per avviare ricerche sui trattamenti di terapia genica per le persone con sindrome di Usher causata da mutazioni del gene MYO7A. Le ricerche si concentreranno sulla preparazione di scimmie da utilizzare come modello della malattia, per valutare le funzioni cellulari collegate agli effetti del trattamento e sullo sviluppo di trattamenti che prevedano la riparazione della mutazione con tecniche di gene editing.

Sindrome di Usher da mutazioni del gene USH1C che codifica per l'armonina

La dottoressa Gwanaëlle Géléoc e il suo gruppo dell'ospedale pediatrico di Boston sono riusciti con la terapia genica utilizzando per il trattamento un virus della famiglia degli Adenovirus a ristabilire l'udito e l'equilibrio in un topo con mutazioni del gene USH1C.

Jennifer Lentz ha invece utilizzato un approccio diverso usando un oligonucleotide antisenso per trattare topi con una specifica mutazione *Ush1c* c.216G>A nel gene dell'armonina. Questa mutazione è frequente nei discendenti di colonizzatori francesi insediati in Canada (Arcadi). Questo trattamento corregge l'espressione del gene mutato e migliora l'udito. Questo trattamento potrebbe essere utilizzato anche per altre mutazioni. La ricercatrice sta anche conducendo una ricerca sulla storia naturale delle malattia nelle persone con mutazioni del gene USH1C

Kerstin e Uwe Wolfrum e iloro collaboratori hanno creato un maiale che servirà come modello per studiare la sindrome di Usher causata da una particolare mutazione del gene USH1C.

Sindrome di Usher causata da mutazioni del gene USH1D

Un gruppo di Napoli ha sperimentato in un modello di retinopatia nel topo e nel maiale ottenendo buoni risultati, la terapia genica utilizzando un triplo vettore. Questa strategia è utile per i geni di grandi dimensioni come quello USH1D. Questo approccio potrebbe essere utilizzato per la

terapia genica nelle persone con sindrome di Usher causata da mutazioni del gene USH1D.

Sindrome di Usher causata da mutazioni del gene USH1F

Molti ricercatori (Monte Westerfield, PhD, University of Oregon, Zubair Ahmed, PhD, University of Maryland, Livia Carvalho, PhD, Lions Eye Institute, University of Western Australia, Leah Byrne, PhD, University of Pittsburgh, David Corey, PhD, Harvard Medical School with Artur Indzhykulian, PhD, Massachusetts Eye and Ear, and Alex Hewitt, MD, PhD, Centre for Eye Research Australia) stanno lavorando allo sviluppo di una terapia genica per questa condizione utilizzando approcci diversi.

Sindrome di Usher causata da mutazioni del gene USH1G

Una ricercatrice e il suo gruppo sono stati in grado di ottenere una parziale correzione della sordità e una quasi completa normalizzazione dell'equilibrio, utilizzando la terapia genica fatta subito dopo la nascita in un modello di topo con sordità causata da mutazioni del gene USH1G

Sindrome di Usher causata da mutazioni del gene USH2A

Lo studio STELLAR, o PQ-421a-001, è uno studio fatto su persone con sindrome di Usher causata da una mutazione nell'esone 13 del gene USH2A. Il trattamento consente alla cellula di "saltare" l'esone 13 e porta alla produzione di una proteina più corta di quella normale, ma funzionante. La sperimentazione sarà fatta in sette diversi centri su 18 pazienti adulti. La sperimentazione è attualmente in corso e si possono trovare aggiornamenti e informazioni sul sito

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03780257?term=proqr&rank=1>

Studi Pre-clinici:

Carla Fuster Garcia (Valencia, Spain) e il suo gruppo hanno utilizzato con successo in una coltura cellulare di fibroblasti la tecnica di correzione genica CRISPR/Cas9 per "riparare" la mutazione c.2299delG.

Sindrome di Usher causata da mutazioni del gene USH3A causata da mutazioni nel gene CLRN1

La Dr. Dinculescu e il suo gruppo della Università della Florida stanno lavorando per trovare un trattamento per le persone con sindrome di

Usher causata da mutazioni nel gene CLRN1. Il trattamento di terapia genica somministrato alla nascita è stato sperimentato nel topo. Questo trattamento ha consentito di mantenere la struttura delle cellule ciliate dell'orecchio interno e l'udito nel corso di tutta la durata della vita dell'animale. Gli stessi ricercatori stanno anche mettendo a punto un trattamento di terapia genica per la retina.

Il dr. Kumar Alagramamis di Cleveland, sta invece lavorando per creare un buon modello animale della malattia