

LA SINDROME DI RETT, NOI, IL NOSTRO IMPEGNO, L'OBIETTIVO

Immagina i sintomi di autismo, paralisi cerebrale, morbo di Parkinson, epilessia e ansia ... tutto in una bambina.

La Sindrome di Rett è una grave malattia neurologica permanente causata da mutazioni casuali in un gene chiamato *MECP2*. Diagnosticata quasi esclusivamente nelle femmine, i sintomi compaiono in genere in infanzia. Molte ragazze con Rett non sono in grado di parlare, camminare o usare le mani. Sono comuni problemi di respirazione, alimentazione con l'ausilio di tubi, convulsioni, ansia, problemi gastrointestinali e ortopedici.

Nonostante la natura debilitante del disturbo, le nostre ragazze sono molto più di una lista di sintomi. La loro bellezza e la loro forza ci ispirano e motivano.

La Sindrome di Rett si distingue dagli altri disturbi neurologici a causa della drammatica reversibilità dei sintomi nei modelli animali. La nostra certezza che la Sindrome di Rett sia curabile guida ogni nostra decisione.

Anche se molto raramente, i maschi possono anche avere la Sindrome di Rett. Ci sono diversi scenari genetici specifici che possono accadere. Si prega di visitare il nostro "genetics primer" per saperne di più. Quasi tutte le ricerche supportate da RSRT sono rilevanti per i ragazzi con Sindrome di Rett come per le ragazze. L'obiettivo di RSRT di trattamenti e cure si applica alle ragazze e ai ragazzi con questo disturbo.

La posta in gioco è alta. I nostri sforzi mirano più in alto.



RSRT è stato lanciato nel 2008 per indirizzare la ricerca verso una cura per la Sindrome di Rett e i relativi disturbi *MECP2*. La nostra missione è urgente: 15.000 ragazze e donne negli Stati Uniti e 350.000 a livello globale vivono con i sintomi agonizzanti della Sindrome di Rett.

RSRT finanzia più ricerche di qualsiasi altra organizzazione Rett negli Stati Uniti e all'estero. Dal 2008, RSRT ha assegnato \$ 47 milioni alla ricerca. Una media del novantasei per cento di ogni dollaro donato a RSRT va direttamente al nostro programma di ricerca. Mantenere il nostro team interno snello e ferocemente motivato ci consente di concentrare

fondi ed energia su ciò che conta di più: curare i nostri bambini il più rapidamente possibile.

Essendo uno dei pochi disturbi neurologici a mostrare un'inversione drammatica dei sintomi nei topi, la Sindrome di Rett ha suscitato un interesse senza precedenti da parte di scienziati universitari e farmaceutici. Attraverso una ricerca innovativa e un costante impegno con scienziati, medici, industria, investitori e famiglie colpite, RSRT è l'epicentro di questa attività. Facciamo molto più che scrivere assegni: stiamo cambiando il panorama della ricerca di Rett. Abbiamo impostato l'agenda della ricerca identificando e monitorando proattivamente aree terapeutiche promettenti, ricercando partenariati scientifici e industriali e lavorando a stretto contatto con loro per far progredire i programmi attraverso la pipeline dello sviluppo di farmaci. Siamo soggetti a rischio che non rifuggono da progetti audaci e innovativi che difficilmente verranno finanziati dal NIH o da altre agenzie di finanziamento più convenzionali.

Crediamo che la Sindrome di Rett possa essere curata, ma il tempo conta. Un programma di ricerca rigoroso, coordinato e agile ci porterà lì il più rapidamente possibile. Il nostro obiettivo finale è diventare obsoleti, trovando una cura.

Piano di ricerca strategica triennale

Se ami un bambino con Sindrome di Rett, vuoi la risposta a una domanda divorante: ci sarà una cura? Siamo fiduciosi che la risposta sia Sì, e abbiamo un solido piano per portarci lì. Ma non possiamo farlo da soli. Avremo bisogno dell'impegno e del sostegno delle famiglie di Rett negli Stati Uniti e in tutto il mondo. Ti invitiamo a conoscere il nostro piano strategico di ricerca triennale da \$ 33 milioni .



IL FINANZIAMENTO RICHIEDE \$ 13.000.000

Al centro del piano ci sono quattro approcci prioritari all'avanguardia che sono progettati per curare la Sindrome di Rett attaccando la causa principale del disturbo: MECP2 . Questi approcci, perseguiti in parallelo, sono applicabili a tutte le mutazioni e delezioni di MECP2 .

1 -TERAPIA GENICA-

La terapia genica è il più avanzato dei nostri quattro approcci curativi ed è il nostro programma guida. Il concetto alla base della terapia genica è semplice: consegna di copie sane del gene MECP2 per compensare quelle mutate. Negli ultimi tre anni i risultati del nostro consorzio di terapia genica hanno superato le aspettative. L'entità del miglioramento nei modelli murini di Rett è molto maggiore di quella di qualsiasi farmaco in fase di sviluppo e suggerisce che si possa ottenere un beneficio significativo nelle persone.

Sulla base di questi risultati, la società di biotecnologie, AveXis, si è impegnata a far avanzare un candidato di terapia genica in studi clinici. Con questo annuncio stiamo portando avanti il nostro obiettivo chiave della Roadmap di avviare sperimentazioni cliniche. Il nostro consorzio di terapia genica sta lavorando a tutta velocità su programmi di terapia di seconda generazione migliorati.

UN SINGOLO TRATTAMENTO DI TERAPIA GENICA DOVREBBE ESSERE UNA SOLUZIONE UNICA

2 -RIATTIVAZIONE DI MECP2-

Le ragazze e le donne con Rett hanno una mutazione in una sola delle due copie del gene MECP2 . Come tutte le femmine, una delle due copie MECP2 è inattivata casualmente. Il gene mutato è attivo e produce una proteina difettosa in circa la metà di tutte le cellule del corpo, mentre la copia sana del gene MECP2 in quelle cellule è silenziata. Riattiva la copia silenziosa e teoricamente Rett viene curato.

C'è una copia salutare di MECP2 in ogni cella, non dobbiamo consegnarla, è già lì, dobbiamo solo trovare un modo per riattivarlo.

3 -MODIFICHE ALL' RNA-

La possibilità di modificare l'RNA ha un potenziale terapeutico profondo, ma è rimasta in gran parte teoria. Investimenti mirati di RSRT hanno dimostrato il potenziale per correggere le mutazioni di MECP2 a livello di RNA. Stiamo attualmente aumentando il nostro investimento per perseguire in modo aggressivo questo approccio terapeutico. Obiettivi per i prossimi tre anni sono migliorare la specificità e l'efficienza per modificare l'RNA nel cervello e identificare i metodi di consegna ottimali.

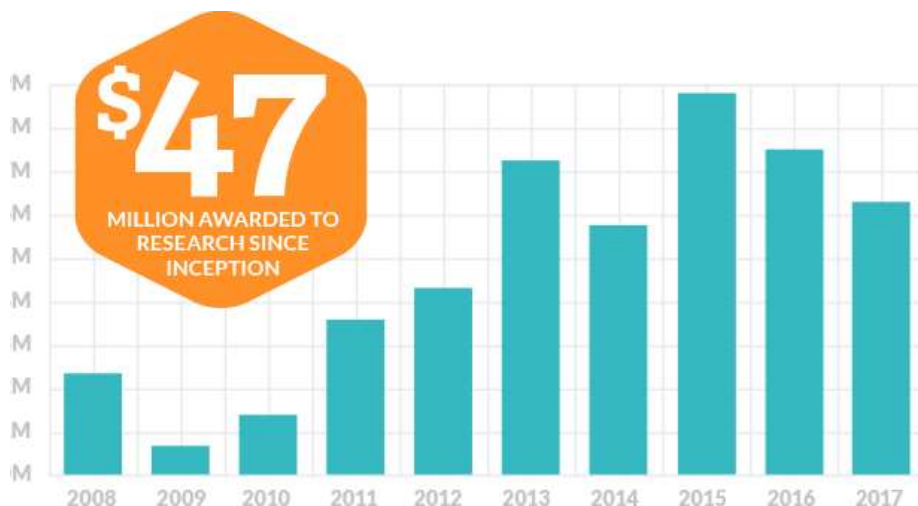
4 -SOSTITUZIONE PROTEICA-

Stiamo collaborando con un'azienda biotech che ha sviluppato una tecnologia per fornire proteine al cervello. Si stanno anche sviluppando tecnologie alternative. Monitoreremo, valuteremo e perseguiremo approcci degni.

I nostri quattro approcci curativi intervengono in tutte e tre le fasi del processo "gene-proteina". Questa strategia su più fronti aumenta notevolmente le nostre possibilità di successo.

I \$ 47 milioni che abbiamo assegnato strategicamente alla ricerca fino ad oggi hanno portato alla conoscenza, ai dati e alle partnership che informano e guidano questa Roadmap verso una cura.

RSRT definisce l'agenda della ricerca identificando proattivamente e monitorando aree terapeutiche promettenti, ricercando partenariati scientifici e industriali e lavorando a stretto contatto con loro per far progredire i programmi attraverso la pipeline dello sviluppo di farmaci. Il team RSRT è snello e fieramente focalizzato su ciò che conta di più: curare i nostri bambini il più rapidamente possibile.



- I NOSTRI PROGETTI -

- CURA
- TRATTARE
- ABILITARE
- IMPARARE

	<p>RIATTIVAZIONE DEI GENI MECP2 E CDKL5 DA PARTE DI ... Andrea Cerase, PhD Queen Mary University of London \$ 351.022</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA GENICA PER LA SINDROME DI RETT Kathrin Meyer, PhD \$ 221,004</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>RIATTIVAZIONE DI MECP2 MEDIANTE TRASCRIZIONE ARTIFICIALE ... Ben Philpot, PhD Università della Carolina del Nord \$ 141,912</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>RIATTIVAZIONE DI MECP2 CON STRUMENTI DI MODIFICA DELL'EPIGENOMA ... Rudolf Jaenisch, MD Whitehead Institute \$ 600.000</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>SOSTITUZIONE PROTEICA PER SINDROME DI RETT Armagen \$ 125.000</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>TERAPIA TRANS-SPLICING RNA MEDIATA DA SPLICEOSOME ... Stuart Cobb, PhD Università di Edimburgo \$ 918.475</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>RIATTIVAZIONE DEL CONSORZIO MECP2 Ben Philpot, PhD e Bryan Roth, PhD Antonio Bedalov, MD, PhD Jeannie ... \$ 6.416.072</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>
	<p>CONSORZIO DI TERAPIA GENICA Stuart Cobb, PhD Steven Gray, PhD Gail Mandel, PhD Alysson Muotri, ... \$ 4.707.696</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">LEGGI DI PIÙ ></p>

Annuncio AveXis - Fornire Roadmap to a Cure

Il recente annuncio che la società di biotecnologia della terapia genica AveXis sta facendo avanzare il programma generato dal Consorzio di *terapia genica* di RSRT è la notizia più eccitante dopo il documento di inversione di Adrian Bird di un decennio fa. Innanzitutto, la futura sperimentazione clinica di terapia genica sarà la prima in assoluto a risolvere la radice di Rett - *MECP2*. Tutti gli studi passati e attuali hanno preso di mira i percorsi a valle e i benefici terapeutici sono stati alquanto modesti.

L'enfasi di RSRT dal nostro esordio è stata quella di focalizzare l'attenzione

su *MECP2* perché riteniamo che questa sia la chiave per il massimo impatto dei sintomi. Il fatto che la leadership e gli investitori di un'importante azienda di terapia genica abbiano ora adottato il nostro programma convalida la strategia di RSRT. Ora abbiamo un leader del settore che approva e investe in questo approccio basato sulla ricerca che abbiamo coltivato, coordinato e finanziato.

Quando inizieranno gli studi clinici? È difficile prevederlo in questo momento. L'azienda deve dapprima completare studi preclinici (cioè non umani) che costituiranno la base della motivazione scientifica per far progredire il trattamento nei pazienti. Questi studi potrebbero richiedere 12-24 mesi per essere completato. L'azienda deve quindi inviare questi dati alla FDA e richiedere un'applicazione investigativa per nuovi farmaci (IND). Una volta che la FDA accetta l'IND, l'azienda può iniziare gli studi clinici. Dovremmo avere più specifiche sulla timeline alla fine di quest'anno.

Come molti dei miei genitori, non posso fare a meno di chiedermi quale sarebbe la terapia genetica per mia figlia, che ora ha 20 anni, un adulto. Chelsea ha avuto migliaia di attacchi, ha scoliosi, contratture, atrofia muscolare. Non ha mai parlato o camminato indipendentemente. Non mi aspetto una cura "come mai non è mai accaduta" per lei. Ma penso che sia possibile che la terapia genica, associata alla riabilitazione intensiva, possa potenzialmente portare a miglioramenti. È possibile che lei possa imparare a bilanciare e prendere provvedimenti, riguadagnare la funzione della mano, parlare, essere svezzati dal tubo di alimentazione e molto altro ancora.

Mentre lo studio di inversione, accoppiato con i dati del *Consorzio di terapia genica*, mi dà una grande speranza, l'intuizione suggerisce che quanto prima l'intervento è iniziato, tanto meglio. Sospetto che sia più facile prevenire i sintomi che invertirli. Un giorno, si spera presto, sarà possibile fare uno screening neonatale, come è attualmente fatto per PKU. Se il bambino risulta positivo a Rett, la terapia genica sarà eseguita molto prima che compaiano i sintomi.

In verità, non sapremo cosa significherà la terapia genica per i nostri bambini, giovani e meno giovani, finché non avremo effettivamente iniziato il processo. Sarà spaventoso? Scommetti. Sarà rischioso? Assolutamente, soprattutto per i primi ragazzi. Ma avere Rett è rischioso. E i bambini più grandi diventano quelli più rischiosi che Rett diventa quando affrontano la possibilità della vita senza che i loro genitori si prendano cura di loro.

Una cosa è chiara: ora è il momento di andare all-in con tutti i nostri approcci mirati a *MECP2*. Se il primo trial AveXis è un successo ... fantastico! ... ma il ritmo della scoperta scientifica sta accelerando e probabilmente offrirà opportunità per ulteriori miglioramenti. Gli scienziati dei nostri recenti meeting del consorzio di ricerca a Boston hanno presentato entusiasmanti progressi nella terapia genica e in approcci mirati al *MECP2* come l'editing di RNA e il trans-splicing dell'RNA. Sono stati fatti progressi anche nel nostro consorzio di riattivazione *MECP2*. È imperativo che queste promettenti strategie di ricerca siano portate avanti in modo aggressivo e in parallelo. Non lasceremo nulla di intentato a nome dei nostri figli - non meritano niente di meno.

E tu ... se ami un bambino con Rett ... meriti un'informazione trasparente e onesta da RSRT trasmessa non con spavalderia ma con misurato ottimismo. Soprattutto ti meriti risultati. Con l'annuncio di AveXis, stiamo ora portando avanti un obiettivo chiave della nostra *Roadmap to a Cure* - portando la terapia genica alle sperimentazioni cliniche.



Rett Syndrome Research Trust
67 Under Cliff Road
Trumbull, CT 06611 USA
<https://reverserett.org>

Contact us
Email: info@rsrt.org
Phone: 203.445.0041

Il giorno in cui è stata diagnosticata mia figlia, le ho fatto una promessa:
“non mi riposerò fino a quando non troviamo una cura”!
Ora abbiamo l'opportunità, come mai prima d'ora, di guidare la scienza che cambierà le vite.

Monica Coenraads
EXECUTIVE DIRECTOR
Rett Syndrome Research Trust

