



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 223
21 gennaio 2021
Anno XXI

IN QUESTO NUMERO:

1. **TERAPIA GENICA nel TRATTAMENTO della NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA di LEBER: i RISULTATI dello STUDIO di FASE 3 "REVERSE"**
2. **INTERAZIONI FARMACOLOGICHE fra TERAPIE ANTIEPILETTICHE e CARDIOVASCOLARI**
3. **DOMANDE e RISPOSTE FREQUENTI sulla FARMACOVIGILANZA dei VACCINI anti-COVID a CURA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO**

1. TERAPIA GENICA nel TRATTAMENTO della NEUROPATIA OTTICA EREDITARIA di LEBER: i RISULTATI dello STUDIO di FASE 3 "REVERSE"

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON) è una patologia rara mitocondriale caratterizzata da un'improvvisa perdita della visione centrale bioculare che colpisce soprattutto i giovani maschi adulti. Attualmente, tra gli approcci terapeutici in corso di sperimentazione clinica, vi è anche quello di terapia genica. Nel dicembre 2020 sono stati pubblicati i risultati del più ampio studio clinico di fase 3 di terapia genica fin qui condotto nella LHON, denominato "REVERSE" (*Sci Transl Med* 2020;12,eaaz7423) che ha visto la partecipazione, fra gli altri, di un gruppo di ricerca italiano guidato dal professor **Valerio Carelli**, neurologo, docente del nostro Dipartimento e Direttore del Programma di Neurogenetica dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB). Abbiamo chiesto alla dottoressa **Martina Romagnoli**, biotecnologa dell'ISNB, coordinatrice dello studio in Italia, di illustrarci questa ricerca. [La Redazione](#)

In circa il 90% dei casi la LHON è causata da una delle tre mutazioni patogenetiche primarie del DNA mitocondriale, quali m.11778G>A (la più comune), m.3460G>A, m.14484T>C. Queste mutazioni riguardano rispettivamente i geni mitocondriali ND4, ND1 e ND6, codificanti per 3 delle circa 47 subunità del complesso I della catena respiratoria mitocondriale e, se mutati, portano ad una disfunzione mitocondriale e alla degenerazione progressiva delle cellule gangliari retiniche (RGCs), che trasmettono le informazioni visive dagli occhi al cervello. Lo studio clinico REVERSE è uno dei tre studi di terapia genica che stanno attualmente esaminando l'efficacia dell'iniezione intravitreale dell'agente rAAV2/2-ND4 (GS010, Gensight Biologics S.A., Francia) in soggetti LHON con mutazione m.11778G>A e durata di malattia inferiore ad un anno. GS010 è un adenovirus attenuato contenente una copia funzionale del gene umano ND4 (vettore virale rAAV2/2-ND4), ricodificato in modo da esprimere allotopicamente la proteina ND4 nel nucleo delle RGCs (espressione episomale, senza integrazione nel genoma). Tale proteina è ingegnerizzata per il suo trasferimento nella matrice mitocondriale, dove, integrata nel complesso I, ripristinerà la funzionalità mitocondriale delle

stesse RGCs colpite specificamente dalla LHON. In particolare, questo studio ha visto coinvolti 37 pazienti arruolati in 7 centri fra l'Europa e gli Stati Uniti d'America ed è stato disegnato in maniera tale che tutti i partecipanti venissero sottoposti ad iniezione intravitreale, in un solo occhio, con GS010 o placebo (in doppio cieco). Obiettivo primario, confrontare gli occhi trattati rispetto a quelli non trattati, ovvero valutare l'efficacia di GS010 rispetto a un'iniezione fittizia (con placebo) considerando come *endpoint* primario la variazione dell'acuità visiva (BCVA espressa in LogMAR) rispetto a quella basale. I risultati ottenuti hanno dimostrato un miglioramento della funzionalità visiva, stabile nel tempo, in entrambi gli occhi al termine della 96esima settimana di *follow-up*. In particolare, alla settimana 96, gli occhi trattati con GS010 hanno mostrato un miglioramento medio dell'acuità visiva corretta (BCVA) di -0,308 LogMAR (+15 lettere ETDRS). Un miglioramento medio di -0,259 LogMAR (+13 lettere ETDRS) è stato osservato, a sorpresa, anche negli occhi trattati con placebo. Di conseguenza, l'*endpoint* primario, definito come la differenza nella variazione della BCVA dal basale alla settimana 48 tra i due gruppi di trattamento, non è stato raggiunto ($p=0,894$). Alla settimana 96, 25 soggetti (68%) hanno avuto un recupero clinicamente rilevante della BCVA, rispetto alla condizione di partenza, in almeno un occhio e 29 soggetti (78%) hanno avuto un miglioramento della vista in entrambi gli occhi. L'osservazione inaspettata di un miglioramento bilaterale della funzione visiva ha spinto ad indagare ulteriormente il probabile trasferimento del vettore virale rAAV2/2-ND4 all'occhio controlaterale non trattato attraverso uno studio sui primati non umani equivalente allo studio REVERSE. Questa seconda parte di studi ha mostrato il trasferimento del DNA del vettore virale dall'occhio iniettato al segmento anteriore, alla retina e al nervo ottico dell'occhio controlaterale non iniettato, fornendo così una plausibile spiegazione meccanicistica dell'inaspettato miglioramento bilaterale della funzione visiva. Come sottolineato nel lavoro, gli esiti di questo studio sono suggestivi di un'efficacia della terapia genica rAAV2-ND4 per il recupero dei gravi danni visivi causati dalla LHON. Ulteriori indagini sono tuttavia necessarie per confermare questi risultati ed i meccanismi sottesi.

A cura di Martina Romagnoli

2. INTERAZIONI FARMACOLOGICHE fra TERAPIE ANTIEPILETTICHE e CARDIOVASCOLARI

L'epilessia è spesso associata a disturbi vascolari. A differenza dei disturbi cerebrovascolari, più ampiamente esplorati, quelli cardiovascolari hanno ricevuto finora un'attenzione minore (*Seizure 2017;44:176-83*). Una rassegna pubblicata di recente ha affrontato questa tematica, prendendo in esame i possibili effetti pro-convulsivanti dei farmaci cardiovascolari (FCV), gli effetti, specie metabolici, esercitati dai farmaci antiepilettici (FAE) sul sistema cardiovascolare, le mutue interazioni farmacocinetiche-farmacodinamiche ed i meccanismi sottesi (*Acta Neurol Scand 2020;142:37-49*).

TABELLA 1. INTERAZIONI FRA FARMACI CARDIOVASCOLARI E ANTIEPILETTICI

FCV/ GRUPPO TERAPEUTICO	ESITO INTERAZIONE	FAE	MECCANISMO D'AZIONE
Digossina/ Inotropi	↓ Digossina (livello o effetto)	Fenitoina (PHT) ++ Fenobarbitale (PB) ++ Topiramato (TPM) +	Induzione glicoproteina P ?
Idroclorotiazide/ Diuretici	↑ reciproco (effetto)	Carbamazepina (CBZ) +++	Sinergismo (↑ rischio iponatriemia)
Atenololo, bisoprololo, labetalolo, metoprololo, nadololo, nebulololo, pindololo, propranololo, sotalolo, timololo/ β-bloccanti	↓ β-bloccanti (livello)	PB ++	Induzione metabolismo
Amlodipina, isradipina, nimodipina, nitrendipina Felodipina, nicardipina, nisoldipina, verapamil Nifedipina	↓ calcio antagonisti (livello)	CBZ ++; PB +; PHT +; Oxcarbazepina (OXC) +; Eslicarbazepina (ESL) +; TPM + CBZ +++; PB ++; PHT ++; OXC ++; ESL ++; TPM ++ CBZ ++; PB ++; PHT ++; OXC ++; ESL ++; TPM +	Induzione enzima CYP3A4
Diltiazem/ Calcio antagonisti		CBZ ++; PB ++; PHT ++; OXC ++; ESL ++; TPM ++	
Simvastatina, lovastatina Atorvastatina	↓ statine (livello)	CBZ +++; PB +++; PHT +++; OXC +++; ESL ++; TPM +++ CBZ +++; PB ++; PHT ++; OXC ++; ESL ++; TPM ++	Induzione enzima CYP3A4
Fluvastatina/ Ipolipemizzanti statine	↓ statina ↑ statina (livelli)	CBZ +; PB +; Acido valproico +; PHT +	Induzione/ inibizione enzima CYP2C9

Tabella riadattata da: Zaccara G, et al. *Acta Neurol Scand* 2020;142:37-49.
Livello d'interazione: +, minore, probabilmente non rilevante clinicamente; ++, moderato, clinicamente significativo, da monitorare; +++, severo, associazione da evitare.

Le interazioni farmacocinetiche, in particolare, sono riconducibili principalmente ad induzione o inibizione degli isoenzimi del citocromo P450 e/o della UDP-glucuronil-transferasi, deputati al metabolismo dei farmaci, e dei trasportatori di membrana, quali la glicoproteina P, che ne regolano l'assorbimento, la distribuzione e l'escrezione. Alcune delle principali interazioni rintracciate dagli autori sono ricapitolate in **Tabella 1**.

A cura di Manuela Contin

3. DOMANDE e RISPOSTE FREQUENTI sulla FARMACOVIGILANZA dei VACCINI anti-COVID a CURA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO

Con un comunicato del 13 gennaio 2021 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso nota la pubblicazione sul portale istituzionale di una serie di domande e risposte frequenti (FAQ) sulla farmacovigilanza dei vaccini anti-COVID. Con cadenza mensile saranno pubblicati inoltre i *Report* sui risultati dell'attività di farmacovigilanza. Come puntualizzato nel comunicato "questi *Report* saranno prioritariamente dedicati a illustrare i risultati delle analisi di associazione degli eventi segnalati con la vaccinazione e, ove possibile, riporteranno valori di riferimento e valori attesi che agevolino il giudizio sulla sicurezza dei diversi vaccini". Alla domanda: "Quali sono gli eventi o le reazioni avverse più frequenti? E con quali risultati per la salute?" AIFA risponde che per quanto riguarda i vaccini a RNA messaggero messi a punto da Pfizer-BioNTech e Moderna, "le reazioni avverse più frequentemente osservate negli studi clinici e nella iniziale esperienza successiva all'autorizzazione sono le reazioni locali nel sito di iniezione (per esempio, dolore, gonfiore, arrossamento), la stanchezza, il mal di testa e i dolori muscolari o articolari. Si possono verificare anche febbre, nausea o più raramente gonfiore dei linfonodi. Si tratta di reazioni non gravi, di entità lieve o moderata che, seppur fastidiose, si risolvono in poche ore o pochi giorni, spesso senza nemmeno ricorrere a trattamenti sintomatici (antidolorifico o simili)". AIFA indica anche le modalità per segnalare un qualsiasi evento che si sia verificato a seguito della somministrazione del vaccino, ricordando che è possibile anche fare la segnalazione direttamente online tramite l'applicativo [VigiFarmaco](#). Per saperne di più: <https://www.aifa.gov.it/farmacovigilanza-vaccini-covid-19> © Copyright AIFA

A cura di Manuela Contin

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurootorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3 - 40139 Bologna
Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurootorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Direttore responsabile Manuela Contin
Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva
Segreteria di redazione Antonella Ferretti
c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neurootorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
Via Altura 1/8- 40139 Bologna
Tel: 0514966750; Fax: 0514966208
E-mail: dsn.farmaco@unibo.it
<https://dibinem.unibo.it/dipartimento>
Stampa in proprio
Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06