

## **Un nuovo farmaco blocca la malattia che distrugge il cervello dei bambini, rara patologia degenerativa simile a quella di cui soffriva Alfie Evans**

*Messa a punto una terapia che ferma la ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2, una gravissima e rara patologia degenerativa simile a quella di cui soffriva Alfie Evans. Anche l'Ospedale Bambino Gesù di Roma ha partecipato alla sperimentazione.*

Era una patologia rara senza cura, dovuta alla mutazione di un gene. Ma oggi la ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), che porta alla distruzione del sistema nervoso centrale dei bambini, può essere bloccata da un nuovo farmaco che rimpiazza l'enzima di cui i pazienti sono carenti. Una malattia simile a quella di cui soffriva il piccolo Alfie Evans, ma che nel suo caso era stata esclusa dopo i test genetici (e quindi questa specifica terapia sarebbe stata inutile). La sperimentazione è stata condotta su 23 bambini in quattro Centri internazionali, tra cui l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma. I risultati che ne documentano l'efficacia sono pubblicati sul New England Journal of Medicine.

### **Similitudini con Alfie**

«Nel caso di Alfie la ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2 è stata esclusa fin dall'inizio. Quando ho visto il bambino a settembre, i colleghi inglesi avevano già accantonato questa come altre ipotesi - dice Nicola Specchio, neurologo e responsabile dell'Unità di Epilessie rare e complesse all'Ospedale Bambino Gesù -. Ci sono comunque alcune similitudini tra la malattia di Alfie e la CLN2: la progressione della patologia, la degenerazione del sistema nervoso centrale e l'epilessia come sintomo-chiave. Alfie però non aveva la mutazione del gene alla base della CLN2. Altri sintomi in comune tra le due condizioni sono la perdita delle funzioni cognitive, delle funzioni motorie e la degenerazione cerebrale. Alla malattia di Alfie non è stato dato un "nome e cognome", pur avendo compreso che faceva parte delle epilessie miocloniche progressive. Esistono moltissime varianti di malattie che danno degenerazione cerebrale, epilessia e disturbi neurologici: possono essere sia ereditarie (ovvero recessive come la CLN2, con entrambi i genitori portatori sani), sia frutto di mutazioni cosiddette "de novo" che si determinano subito dopo il concepimento, nelle prime settimane dell'embriogenesi».

### **Sei bambini in Italia**

Lo studio, durato tre anni, ha coinvolto in fase 1 (prima somministrazione di un farmaco negli umani) 23 bambini di varie nazionalità affetti da CLN2 allo stadio iniziale-intermedio. La sperimentazione è stata condotta, in parallelo, nei quattro Centri: l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, il Centro Medico Universitario Hamburg-Eppendorf di Amburgo (Germania), l'Ospedale Great Hormond Street di Londra (Regno Unito) e il Nationwide Children's Hospital della Ohio State University a Columbus (Stati Uniti). Al Bambino Gesù lo studio ha riguardato 6 bambini. A tutti i piccoli è stato infuso, a livello cerebrale, il farmaco contenente un principio attivo, chiamato cerliponase alfa, che sostituisce l'enzima

carente nelle persone colpite da CLN2. L'effetto della terapia è stato considerato significativo: l'87% dei bambini che hanno completato il trial non ha subito il declino motorio e del linguaggio tipico della patologia.

### **Il farmaco ferma la malattia**

«Abbiamo documentato che questo farmaco può arrestare la progressione della malattia, ma non può ristabilire le condizioni neurologiche originarie del bambino - sottolinea Nicola Specchio -. Per garantire ai pazienti una qualità di vita ottimale è quindi fondamentale la diagnosi precoce». La terapia ha già ottenuto l'approvazione della Food and Drug Administration, l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici e dell'Agenzia europea per i medicinali.

### **Mutazione del gene TPP1**

La ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2 appartiene alla famiglia delle ceroidolipofusinosi neuronali (una decina di patologie) che in Italia, complessivamente, riguardano circa 1 persona ogni 100mila nuovi nati. È dovuta alle mutazioni di un gene chiamato CLN2 (come la malattia) e viene ereditata con "modalità autosomica recessiva": ciò significa che se entrambi i genitori presentano una sola copia del gene mutato (sono cioè portatori sani), il figlio avrà una probabilità del 25% di essere malato, ovvero di ereditare entrambe le copie del gene anomalo. L'alterazione del gene responsabile porta a una riduzione della sintesi di un enzima, il tripeptidil-peptidasi 1 (TPP1), necessario al normale funzionamento del cervello. Il deficit dell'enzima causa, a sua volta, l'accumulo di una proteina, la lipofusina, all'interno delle cellule, determinando morte neuronale e degenerazione celebrale.

### **Epilessia e disturbi del linguaggio**

«I primissimi sintomi della ceroidolipofusinosi neuronale di tipo 2 compaiono tra i 2 e i 3 anni di età - conferma Specchio - e sono epilessia e disturbi del linguaggio. In breve tempo si manifestano problemi alla deambulazione e il bambino perde la capacità di camminare che aveva acquisito. Poi viene meno il linguaggio e iniziano i disturbi della vista, fino alla totale cecità. I pazienti muoiono generalmente tra gli 8 e i 12 anni di vita: sono bambini immobilizzati e spesso ricevono il nutrimento con una sonda nello stomaco. Con il nuovo farmaco si arresta la progressione della malattia: i bimbi trattati precocemente non sviluppano i sintomi e sono in grado di camminare e parlare. Chiaramente, più precoce la diagnosi e migliore è la qualità di vita del malato. Nello studio internazionale c'è stato un follow up di 4 anni, in cui abbiamo visto che i sintomi non sono progrediti nella stragrande maggioranza dei bambini in cura, tranne una piccolissima quota di pazienti trattati tardivamente».

### **Decorso molto rapido**

I bambini colpiti dalla malattia sembrano inizialmente sani, ma intorno al secondo anno di vita cominciano a manifestare ritardo di acquisizione del linguaggio e crisi epilettiche. In seguito le crisi diventano più frequenti e possono essere convulsioni o episodi di natura mioclonica (spasmi muscolari violenti); compaiono disturbi della deambulazione con

problemi di equilibrio, difficoltà visive che gradualmente portano alla cecità e un progressivo deficit cognitivo. I bambini perdono tutte le competenze acquisite fino a raggiungere una condizione di vera e propria demenza. Il decorso della malattia è molto rapido.

### **Speranze per una bambina**

«L'aspettativa di vita dei pazienti affetti da quella che fino ad ora è stata una malattia senza cura è purtroppo molto ridotta - prosegue Specchio -. Oggi, grazie alla nuova terapia enzimatica sostitutiva, per i bambini e le loro famiglie si apre una nuova epoca. Se diagnosticati e trattati precocemente, prima che la malattia produca i suoi danni, questi bambini potranno infatti condurre una vita normale o solo con minime disabilità. Per questo motivo è ipotizzabile l'inserimento della CLN2 tra le malattie ricercate attraverso lo screening neonatale». Oltre ai bambini inseriti nella sperimentazione, attualmente all'Ospedale Bambino Gesù vengono seguiti altri 12 pazienti con CLN2. Tra questi una piccola di 2 anni che non ha ancora sviluppato i sintomi della malattia. I medici stanno monitorando gli effetti della terapia nella speranza che i disturbi non si presentino affatto.

### **L'auspicio: screening neonatale**

«Si tratta della sorellina di un bambino malato di ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 - spiega Specchio -, quindi in lei la diagnosi è stata molto, molto precoce. Per il futuro, avendo ora individuato una cura efficace, l'auspicio è che i medici sappiano individuare i primissimi sintomi della malattia per impostare quanto prima la cura. E inoltre ci auguriamo che questa patologia possa essere inclusa nell'elenco di quelle esaminate con lo screening neonatale: è possibile infatti, nei neonati, misurare il livello dell'enzima TPP1 e in caso di carenza effettuare i test genetici che possono confermare o meno la malattia. Infatti i bambini con mutazione di entrambe le copie del gene CLN2 hanno il 100% di probabilità di sviluppare la malattia».

Laura Cuppini

Corriere della Sera, 3 Maggio 2018