

ID: 53 - Terapia genica con cellule staminali ematopoietiche autologhe (“arsa-cel”) nella leucodistrofia metacromatica ad esordio precoce: effetti su abilità cognitive, linguaggio e alterazioni cerebrali

Francesca Fumagalli¹, Valeria Calbi², **Salvatore Recupero**², Vera Gallo², Cristina Baldoli³, Alberto Zamboni⁴, Fabiola De Mattia⁵, Elena Sophia Fratini⁶, Francesca Ciotti⁷, Maddalena Frascini⁷, Sara Locatelli⁵, Marcella Facchini⁵, Alessandra Clerici⁵, Francesco Morena⁸, Sabata Martino⁸, Sean Moro⁹, Nicholas D. Gollop¹⁰, Muska Yarzi¹⁰, Philippa Nutkins¹⁰, Andrew Shenker¹¹, Jean Brooks¹⁰, Laura Campbell¹⁰, Alessandro Aiuti¹² San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) & Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program & Neurology and Neurophysiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ² San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) & Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ³ Neuroradiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ⁴ Neurology and Neurophysiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ⁵ San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ⁶ Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute & Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy, ⁷ Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy, ⁸ Department of Chemistry, Biology and Biotechnologies, University of Perugia, Perugia, Italy, ⁹ Orchard Therapeutics (North America), Boston, MA, USA, ¹⁰ Orchard Therapeutics (Europe) Limited, London, United Kingdom, ¹¹ Clinical Consultant, Pennington, NJ, USA, ¹² San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-TIGET) & Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute & Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

Introduzione: La leucodistrofia metacromatica (MLD), una malattia lisosomiale demielinizzante causata dal deficit di arilsulfatasi A (ARSA), provoca una progressiva compromissione neurologica e mortalità precoce. In fase avanzata, i pazienti perdono le capacità motorie e cognitive e il linguaggio, con un grave impatto sulla loro qualità di vita (QoL).

Metodi: Atidarsagene autotemcel (arsa-cel) consiste nel trapianto di cellule CD34 autologhe trasdotte ex vivo con un vettore lentivirale codificante per il gene ARSA, previo condizionamento con busulfano. In precedenza abbiamo descritto l'efficacia di arsa-cel su 37 pazienti con MLD ad esordio precoce (18 con forma tardo infantile [LI], 19 con variante giovanile precoce [EJ]). Presentiamo gli effetti di arsa-cel sulle funzioni cognitive, il linguaggio e la risonanza magnetica cerebrale in pazienti presintomatici LI (PSLI) e EJ (PSEJ) e sintomatici precoci (ESEJ, in grado di camminare in modo indipendente e senza declino cognitivo prima del trattamento), rispetto a una coorte di storia naturale (NHx) di 43 pazienti MLD non trattati.

Risultati: Il follow-up mediano è stato di 6,76 anni (range 0,64-12,19). La maggior parte dei trattati con arsa-cel (30/37) mantiene all'ultimo follow-up punteggi standard di performance e linguaggio che corrispondono ad abilità cognitive e linguistiche normali o lievemente deficitarie. Al contrario, tutti i pazienti NHx sviluppano un grave deterioramento cognitivo e del linguaggio sin dalle fasi precoci della malattia. Inoltre, arsa-cel ha ridotto il rischio di perdita completa del linguaggio nei sottogruppi trattati [PSLI $p < 0,001$; PSEJ $p = 0,042$; ESEJ $p = 0,032$] rispetto ai pazienti NHx, la maggior parte dei quali ha perso completamente le abilità linguistiche. I punteggi totali della risonanza magnetica cerebrale nei pazienti trattati con arsa-cel erano marcatamente più bassi a 5 anni dopo la terapia rispetto ai soggetti NHx di pari età [PSLI ($n = 8$), $p < 0,001$; PSEJ ($n = 3$), $p < 0,001$; ESEJ ($n = 3$), $p = 0,025$] e sono rimasti stabili nel tempo, indicando la prevenzione o il rallentamento della demielinizzazione e/o dell'atrofia cerebrale nei pazienti trattati.

Conclusioni: Con un follow-up fino a 12 anni, arsa-cel determina benefici sulla QoL, preservando le capacità cognitive e linguistiche. Tali miglioramenti sono supportati dagli effetti del trattamento sulle alterazioni tipiche della MLD osservate alla risonanza magnetica cerebrale.