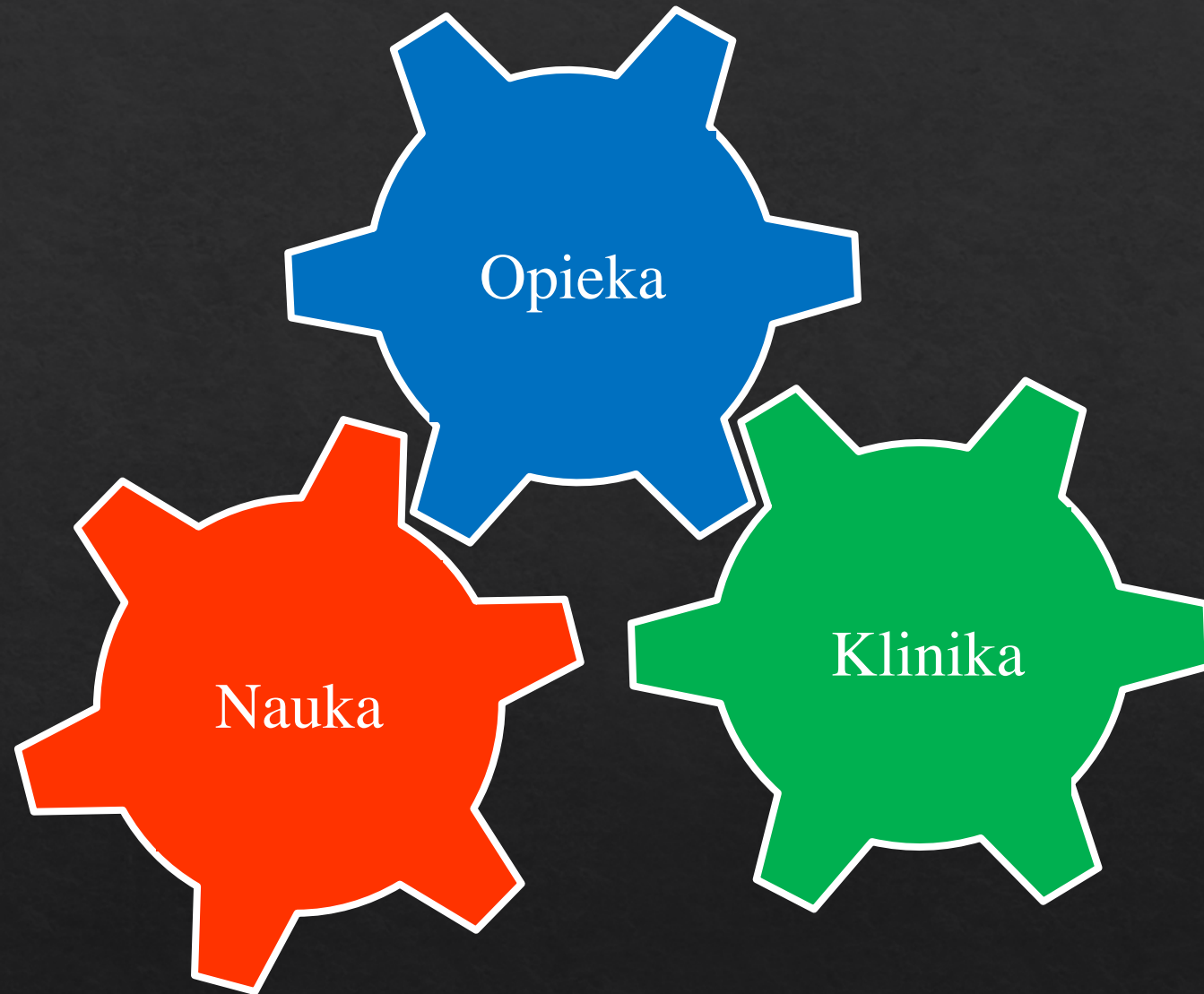
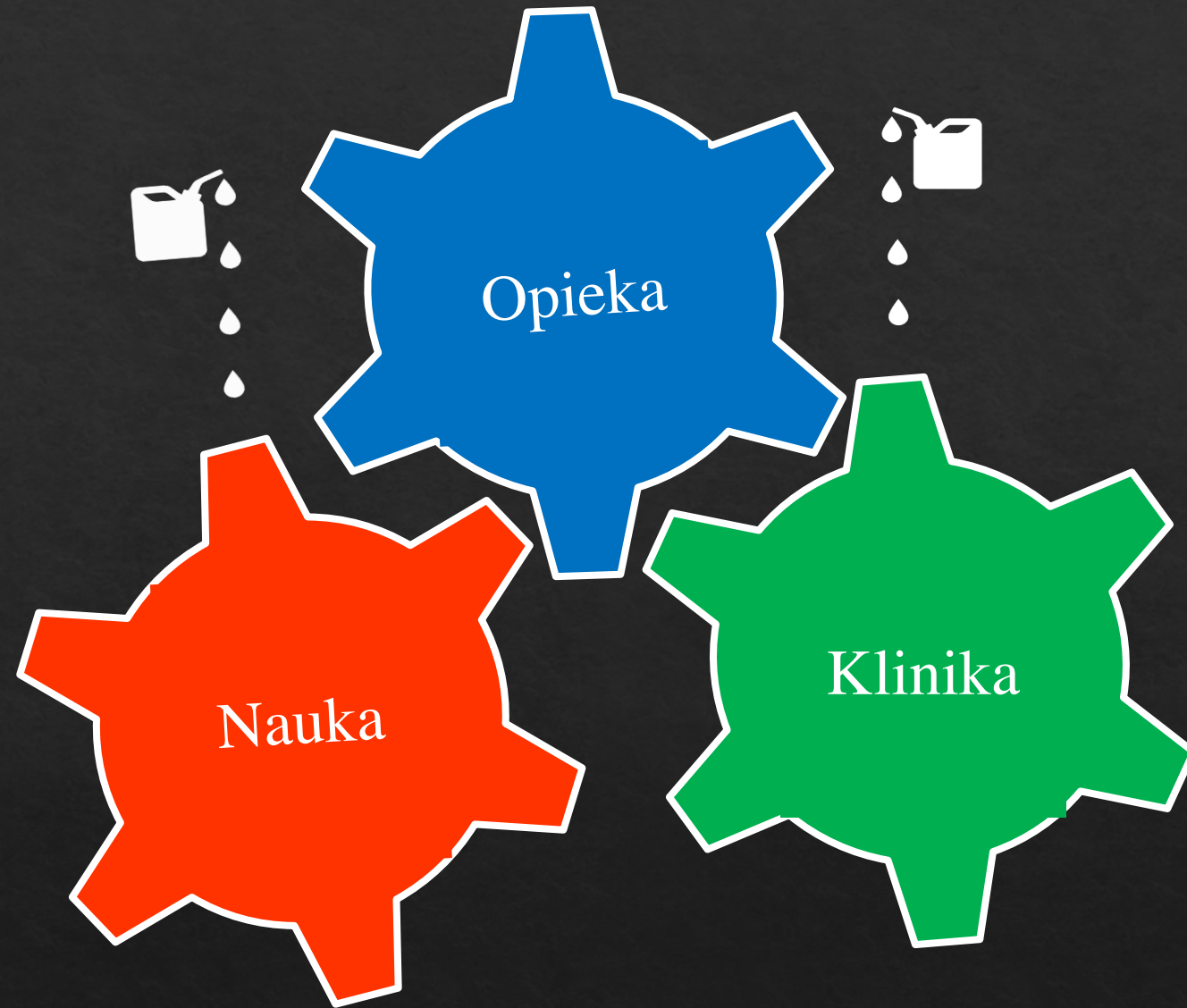


# Nowości z Brukseli – klinika, nauka, opieka nad chorym.

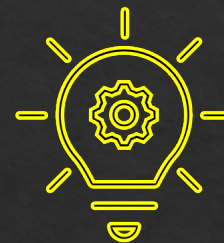
Adam Szargut, Iwo Koryciński







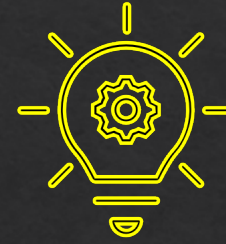
„niezrealizowana potrzeba”  
Koncept – idea  
Analiza inwestycyjna



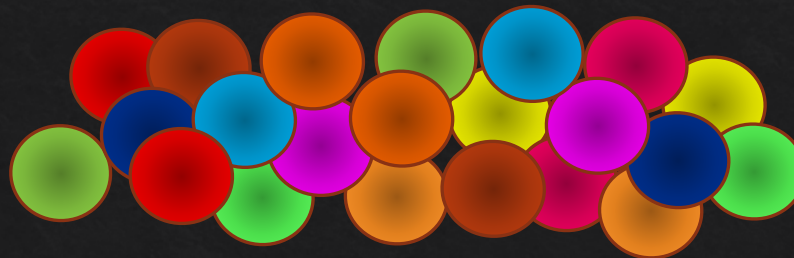
Badania podstawowe  
Badania stosowane

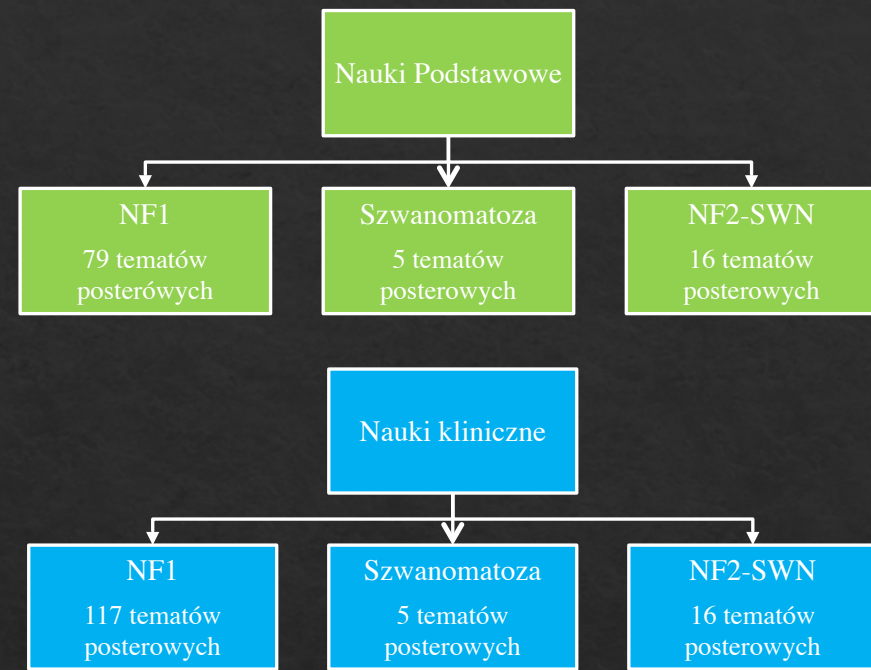
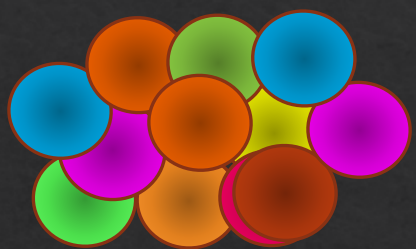


„niezrealizowana potrzeba”  
Koncept – idea  
Analiza inwestycyjna



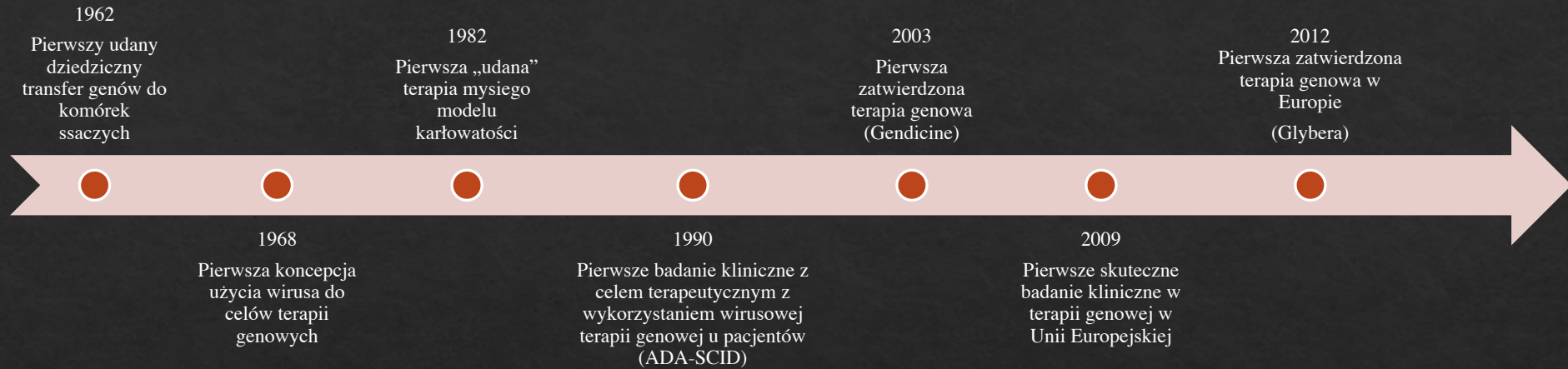
Badania podstawowe  
Badania stosowane





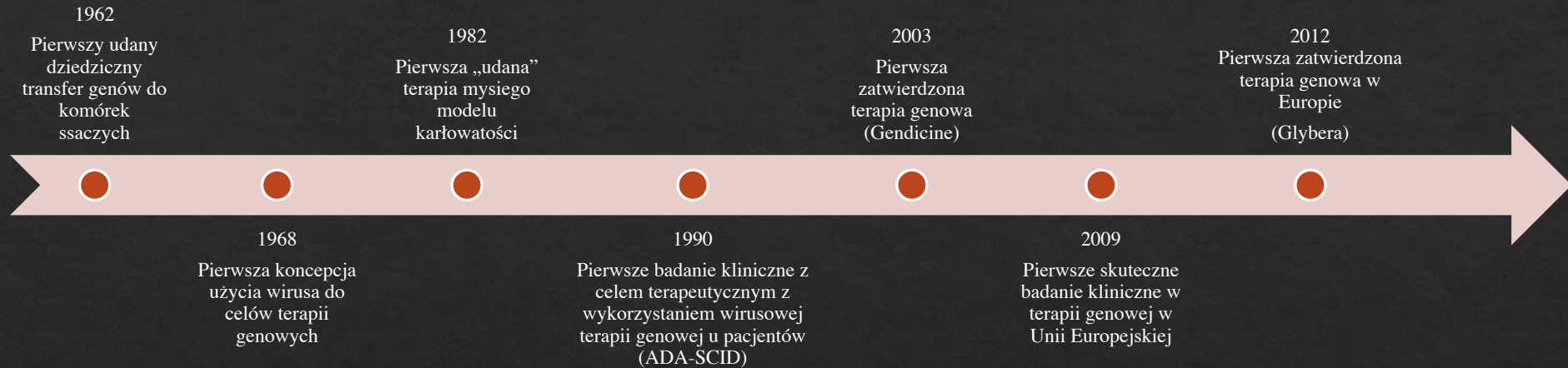
# „Stare/nowe” nowości

Czyli terapie genowe



# „Stare/nowe” nowości

## Czyli terapie genowe



**Platform:** Preclinical Development and *In Vivo* Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping  
Deeann Wallis, PhD, *University of Alabama at Birmingham, US*

**Platform:** Gene Editing Corrects an NF1 Causal Mutation and Restores Neurofibromin Expression *In Vitro*  
Madeleine Sitton, *Duke University, US*

**Platform:** Testing the Potential of Antisense Gene Therapy for NF2-Related Schwannomatosis in an iPSC-Based Model  
Gemma Casals Sendra, *Germans Trias i Pujol Research Institute, Spain*

**Platform:** Promising Adeno-Associated Viral (AAV) Gene Replacement Therapy for NF2 Effectively Reduces Tumor Growth in *In Vitro* and in *In Vivo* Schwannoma Models  
Krizelle Alcantara, *Nationwide Children's Hospital, US*

**Invited Speaker:** RNA Therapeutic Approaches for NF1  
Santiago Vernia, PhD, *Imperial College London, UK*

**Invited Speaker:** Schwannoma Gene Therapy: AAV-Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC  
Gary Brenner, MD, PhD, *Massachusetts General Hospital, US*



# Terapie genowe w NF



## Invited Speaker: RNA Therapeutic Approaches for NF1

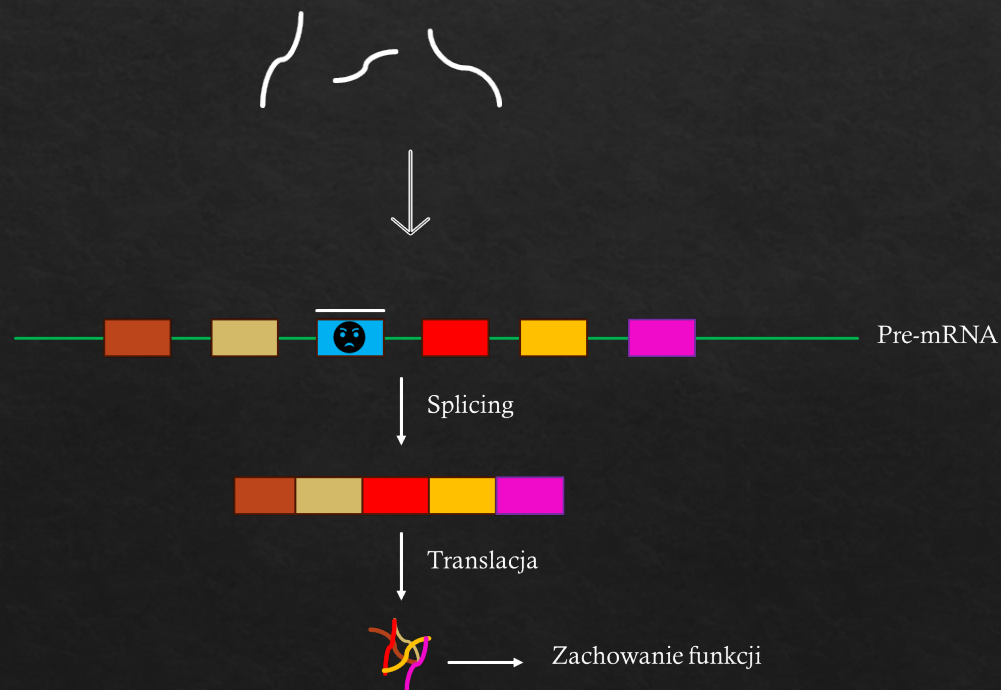
Santiago Vernia, PhD, *Imperial College London, UK*

## Platform: Preclinical Development and *In Vivo* Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping

Deeann Wallis, PhD, *University of Alabama at Birmingham, US*

## Platform: Testing the Potential of Antisense Gene Therapy for NF2-Related Schwannomatosis in an iPSC-Based Model

Gemma Casals Sendra, *Germans Trias i Pujol Research Institute, Spain*



Metoda	Temat	Sukces?
Pomijanie exonów	Preclinical Development and <i>In Vivo</i> Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping	Liczba zatwierdzonych leków (FDA) na podstawie ASO w DMD (Duchenne muscular dystrophy) Ex 51 (1x) Ex 53 (2 x) Ex 45 (1 x)
Dostarczanie genów apoptozy, piroptozy	Schwannoma Gene Therapy: AAV- Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC	CAR-T cells
Podmiana genów	Promising Adeno-Associated Viral (AAV) Gene Replacement Therapy for NF2 Effectively Reduces Tumor Growth in In Vitro and in In Vivo Schwannoma Models	(Luxterna) for <i>RPE65</i> -associated retinal dystrophy
Edycja genomu/genów CRISPR-Cas9	Gene Editing Corrects an NF1 Causal Mutation and Restores Neurofibromin Expression In Vitro	Leber congenital amaurosis 10 (LCA10)

# Terapie genowe w NF



**Platform:** Preclinical Development and *In Vivo* Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping

Deeann Wallis, PhD, *University of Alabama at Birmingham, US*



Metoda	Temat	Sukces?
Pomijanie exonów	Preclinical Development and <i>In Vivo</i> Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping	Liczba zatwierdzonych leków (FDA) na podstawie ASO w DMD (Duchenne muscular dystrophy) Ex 51 (1x) Ex 53 (2 x) Ex 45 (1 x)
Dostarczanie genów apoptozy, piroptozy	Schwannoma Gene Therapy: AAV- Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC	CAR-T cells
Podmiana genów	Promising Adeno-Associated Viral (AAV) Gene Replacement Therapy for NF2 Effectively Reduces Tumor Growth in In Vitro and in In Vivo Schwannoma Models	(Luxterna) for <i>RPE65</i> -associated retinal dystrophy
Edycja genomu/genów CRISPR-Cas9	Gene Editing Corrects an NF1 Causal Mutation and Restores Neurofibromin Expression In Vitro	Leber congenital amaurosis 10 (LCA10)

# Terapie genowe w NF



**Invited Speaker: Schwannoma Gene Therapy: AAV- Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC**

Gary Brenner, MD, PhD, *Massachusetts General Hospital, US*



Poziomy ASC w:



Neuron sensoryczny nerwu obwodowego



Szwanomoma

Jak zainfekować?



AAV Szwanomoma



Wzrost guza pod kontrolą  
Redukcja bólu

Metoda	Temat	Sukces?
Pomijanie exonów	Preclinical Development and <i>In Vivo</i> Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping	Liczba zatwierdzonych leków (FDA) na podstawie ASO w DMD (Duchenne muscular dystrophy) Ex 51 (1x) Ex 53 (2 x) Ex 45 (1 x)
Dostarczanie genów apoptozy, piroptozy	Schwannoma Gene Therapy: AAV- Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC	CAR-T cells
Podmiana genów	Promising Adeno-Associated Viral (AAV) Gene Replacement Therapy for NF2 Effectively Reduces Tumor Growth in In Vitro and in In Vivo Schwannoma Models	(Luxterna) for <i>RPE65</i> -associated retinal dystrophy
Edycja genomu/genów CRISPR-Cas9	Gene Editing Corrects an NF1 Causal Mutation and Restores Neurofibromin Expression In Vitro	Leber congenital amaurosis 10 (LCA10)

# Terapie genowe w NF



**Invited Speaker: Schwannoma Gene Therapy: AAV- Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC**

Gary Brenner, MD, PhD, *Massachusetts General Hospital, US*



Poziomy ASC w:



Neuron sensoryczny nerwu obwodowego



Szwanomma

Jak zainfekować?



AAV Szwanomma



Wzrost guza pod kontrolą  
Redukcja bólu

**Jaka przyszłość?**

Cząsteczki opatentowane

Rozmowy trwają...

Metoda	Temat	Sukces?
Pomijanie exonów	Preclinical Development and <i>In Vivo</i> Delivery of Antisense Oligonucleotides for Targeted NF1 Exon 17 Skipping	Liczba zatwierdzonych leków (FDA) na podstawie ASO w DMD (Duchenne muscular dystrophy) Ex 51 (1x) Ex 53 (2 x) Ex 45 (1 x)
Dostarczanie genów apoptozy, piroptozy	Schwannoma Gene Therapy: AAV- Mediated Delivery of the Inflammasome Adaptor, ASC	CAR-T cells
Podmiana genów	Promising Adeno-Associated Viral (AAV) Gene Replacement Therapy for NF2 Effectively Reduces Tumor Growth in In Vitro and in In Vivo Schwannoma Models	(Luxterna) for <i>RPE65</i> -associated retinal dystrophy
Edycja genomu/genów CRISPR-Cas9	Gene Editing Corrects an NF1 Causal Mutation and Restores Neurofibromin Expression In Vitro	Leber congenital amaurosis 10 (LCA10)

# A gdyby tak?

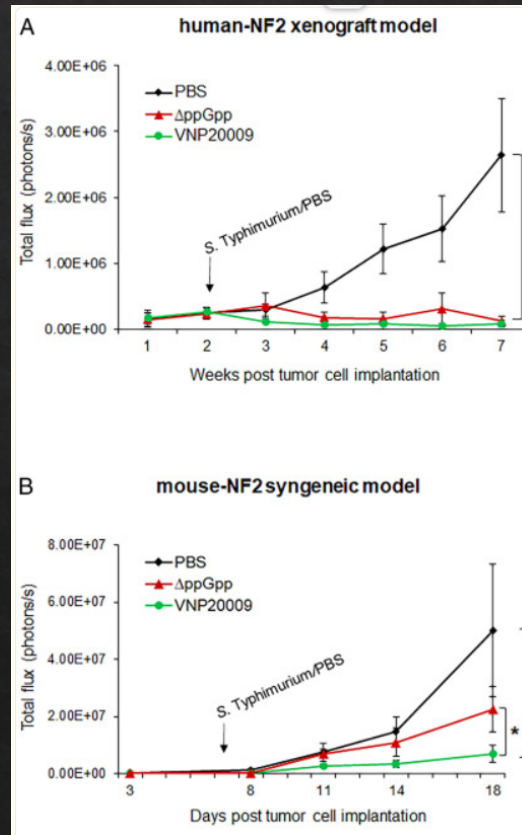
**Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth**



Wzrost guza pod kontrolą

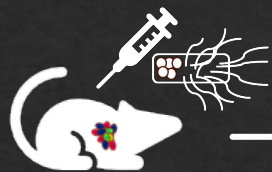
Ale też

Indukcja antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej



# A gdyby tak?

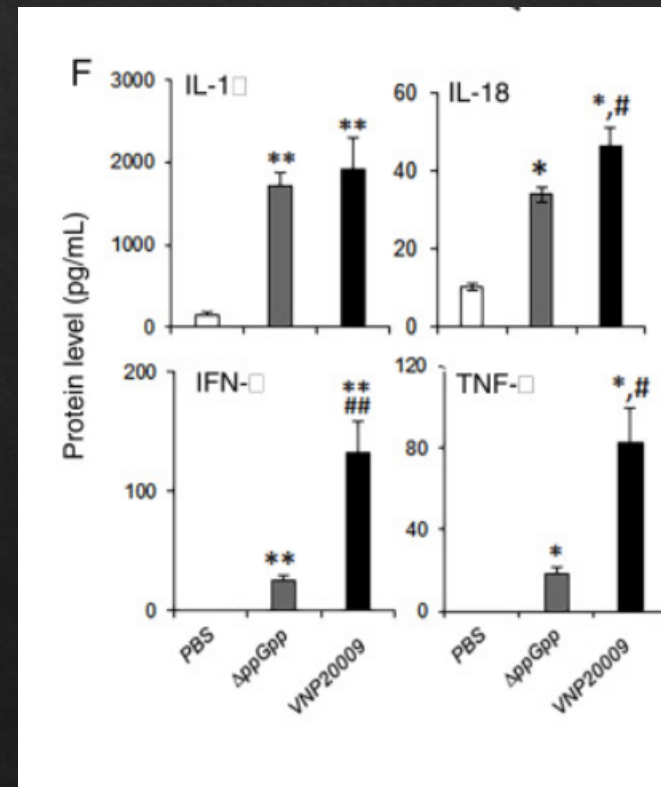
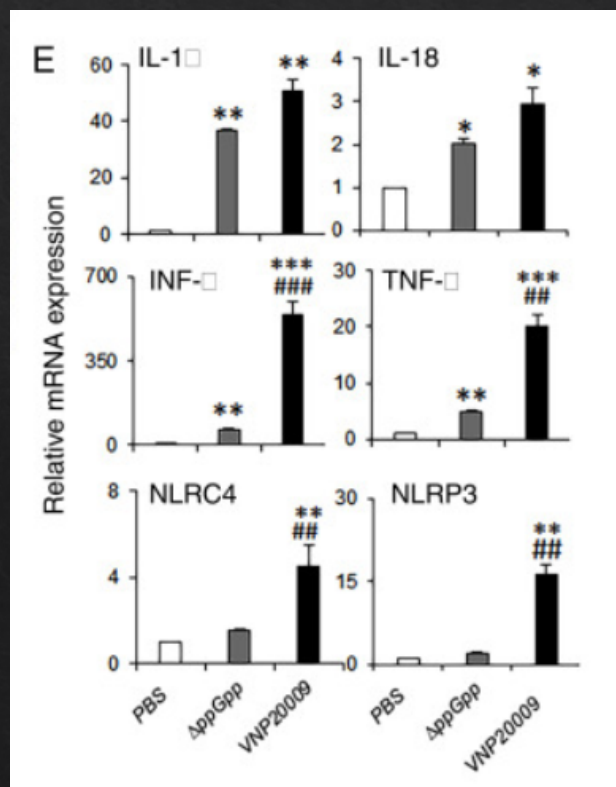
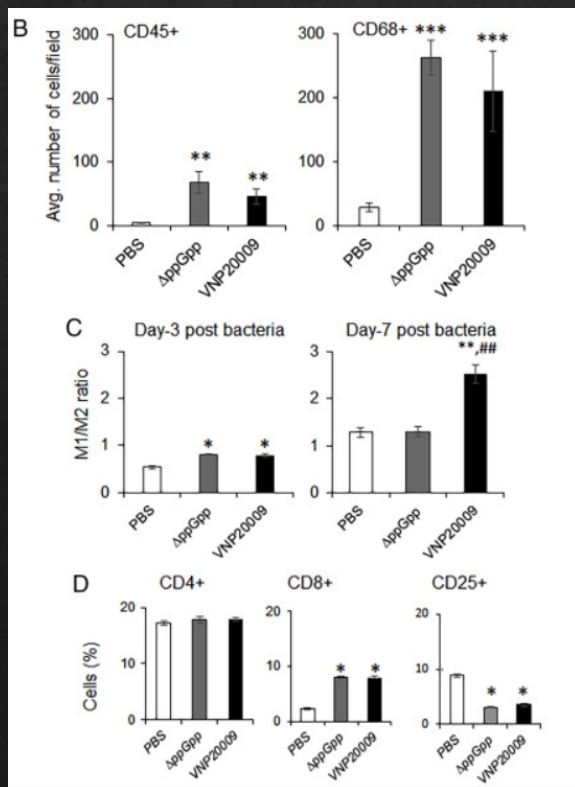
Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth



Wzrost guza pod kontrolą

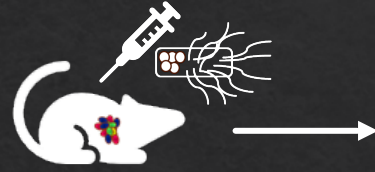
Ale też

Indukcja antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej



# A gdyby tak?

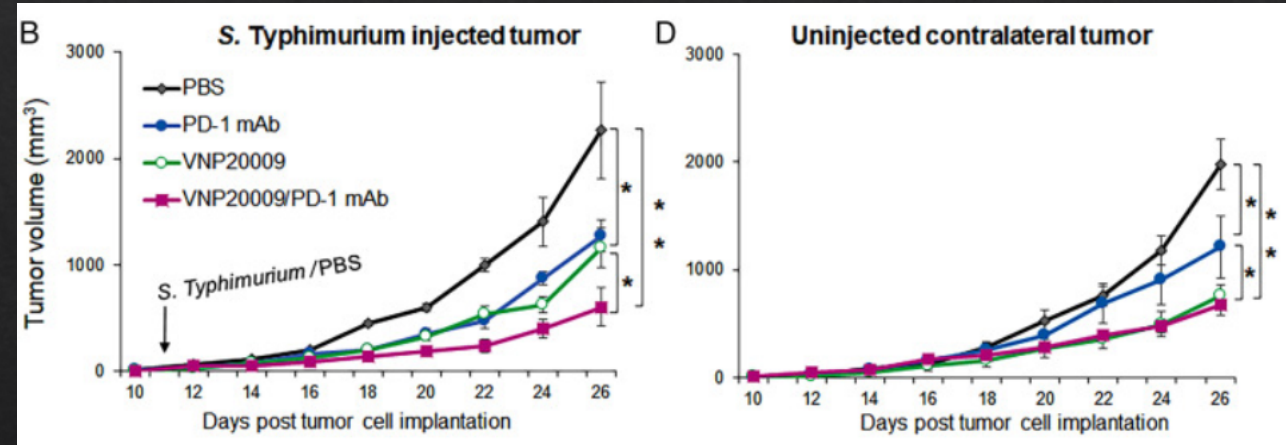
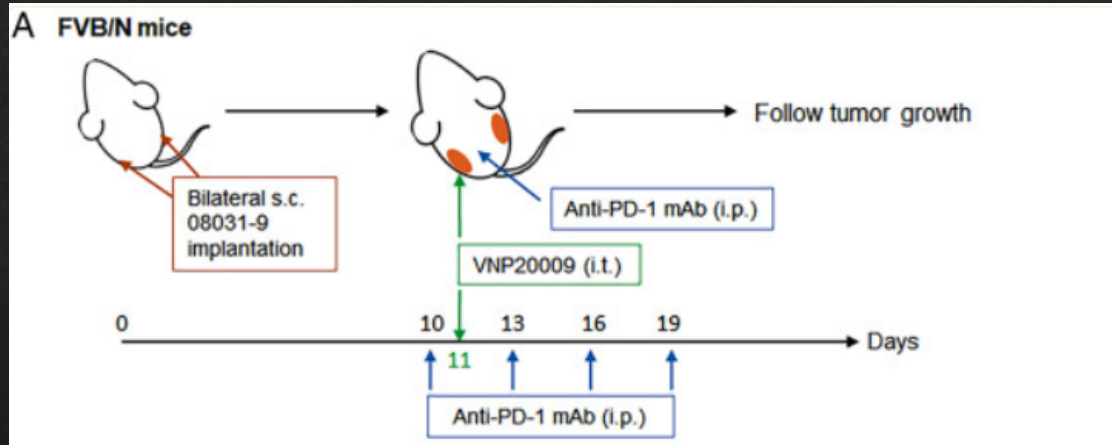
Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth



Wzrost guza pod kontrolą

Ale też

Indukcja antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej



VNP20009 aroC mRNA +

VNP20009 aroC mRNA -

# A gdyby tak?

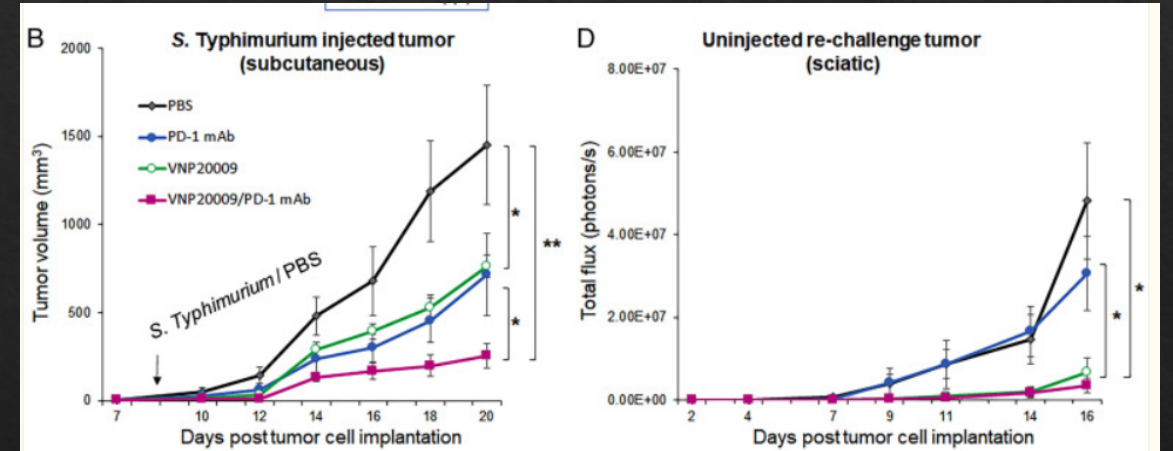
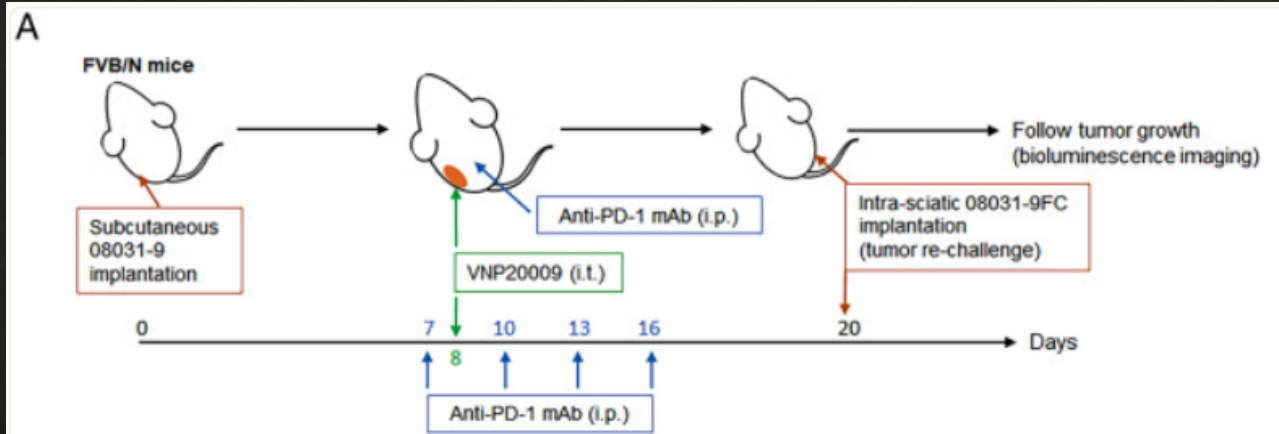
**Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth**



Wzrost guza pod kontrolą

Ale też

Indukcja antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej



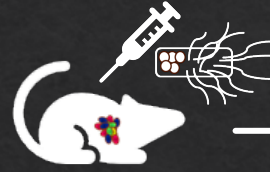
VNP20009 aroC mRNA +

VNP20009 aroC mRNA -



# A gdyby tak?

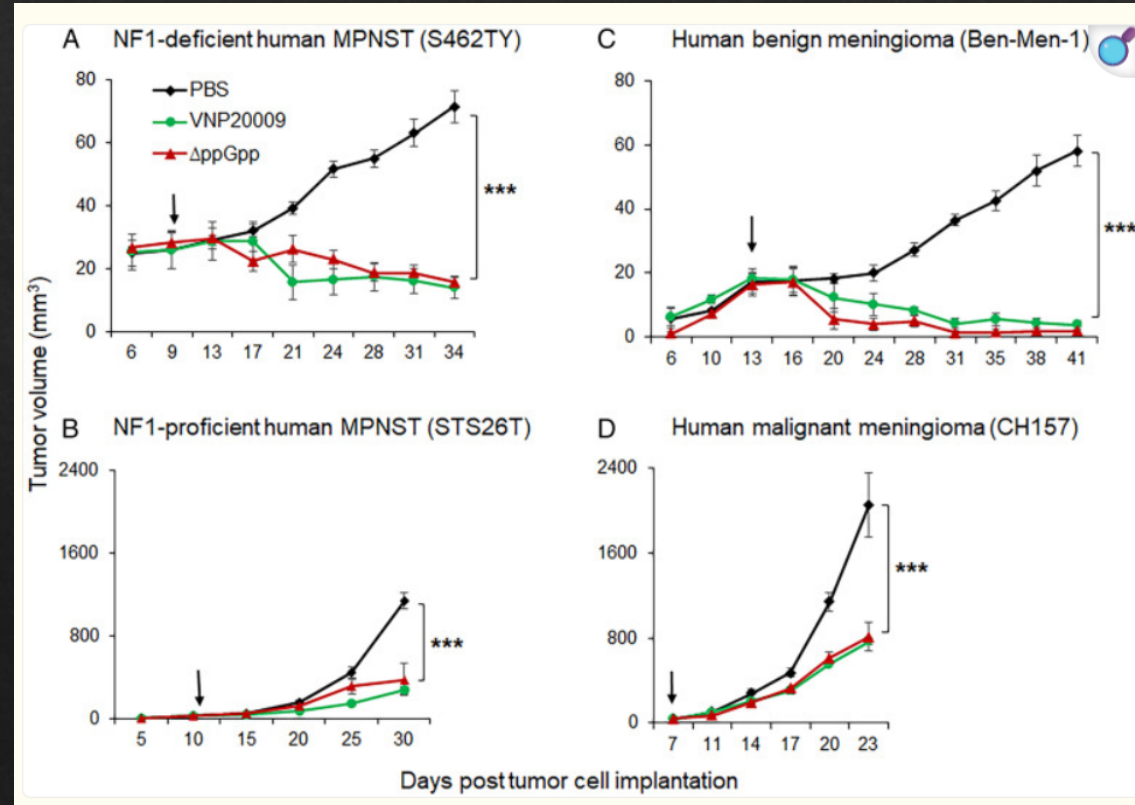
**Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth**



Wzrost guza pod kontrolą

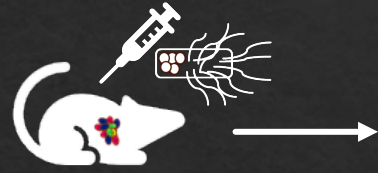
Ale też

Indukcja antynowotworowej odpowiedzi immunologicznej



# A gdyby tak?

**Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth**



Wzrost guza pod kontrolą

Ale też

Indukcja  
antynowotworowej  
odpowiedzi  
immunologicznej

## Orphan designation - Europe

[Salmonella enterica, subsp. enterica, serovar Typhimurium, strain YS1646, live](#) (Medicinal product - 18/07/2022)

+ Disease(s) concerned

- > [ORPHA:637 Full NF2-related schwannomatosis](#)
- > [ORPHA:3148 Malignant peripheral nerve sheath tumor](#)
- > [ORPHA:93921 Full schwannomatosis](#)
- > [ORPHA:252164 Benign schwannoma](#)
- > [ORPHA:590539 Isolated melanotic schwannoma](#)

# Nowe Terapie

**Targeting Schwann Cell-Tumor Microenvironment Interactions in NF1**

**Proteomics Reveals Potential Therapeutic Targets for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Based on Chr8q Status**

**Personalized MPNST Pre-Clinical Testing Using PDOX: Providing Treatment Possibilities to a Molecular Tumor Board**

**Combined Efficacy of SOS1 and KRASmulti Inhibitors in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors**

**Vertical Inhibition of ERK Signalling is Effective in Preclinical Models of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors**

**Combined MEK and Histone Deacetylase Inhibition Exploits a Targetable Vulnerability in Polycomb Repressor Complex 2 Deficient Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors**

**MEK/SHP2 Inhibition Prevents Congenital Pseudarthrosis of the Tibia Caused by NF1 Loss in Schwann Cells and Skeletal Stem/Progenitor Cells**

**A Randomized Double-Blind, Vehicle-Controlled, Phase 2b Study of NFX-179 (Nedometinib) Topical Gel for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1**

**Targeted Exon Skipping of NF1 Exon 52 as a Mutation-Specific Therapeutic for Neurofibromatosis Type 1**

**Targeting the Tumor Microenvironment to Improve Immunotherapy**



# PACJENT Z NF

*NOWOŚCI Z BRUKSELI*

# Metody leczenia NF i cNF

- Elektrodesykcja – Wypalanie podskórnych guzów za pomocą prądu o wysokiej częstotliwości
- Radiotechnika - Ablacja i wycięcie guzów za pomocą fal ultradźwiękowych
- Dla guzów skórnych <2cm stosowanie lasera CO<sub>2</sub>
- Leczenie farmakologiczne
  - SELUMETINIB
  - MIRDAMETINIB – (Inhibitor MEK)
- Usuwanie chirurgiczne (w szczególności dużych wrażliwych na dotyk guzów)
  - Leczenie inwazyjne w wypadku NF-PN jest rozwiązaniem ostatecznym
    - ~50% guzów jest nieoperacyjnych
    - ~25-40% guzów odrasta po usunięciu (w większości przypadków zwiększając swoją masę)

# Rak piersi w NF1

Age group	NF1 women		Finnish women
	Risk (%)	95% CI	Risk (%)
20-29	0.55	0.00-1.62	0.03
30-39	4.74	1.48-7.89	0.34
40-49	3.92	0.77-6.96	1.50
50-59 <sub>a</sub>	5.89	1.86-9.76	2.64
60-69 <sub>a</sub>	4.18	0.09-8.11	2.88
70-79	3.99	0.00-9.26	2.44

- Ryzyko zachorowania na raka piersi u pacjentek z NF1 kilkakrotnie większe niż u pacjentek zdrowych
- Po 30 roku życia ryzyko wystąpienia raka piersi jest największe,
- Kluczowe jest prowadzenie regularnych badań diagnostycznych, gdyż wczesne wykrycie raka piersi przy NF znacząco zwiększa szanse na wyleczenie.
  - Wytyczne ERN wskazują MRI jako pierwszorzędowa metoda diagnostyczna
  - Wytyczne ERN oraz NCCN rekomendują screening od 30r.ż

# Problemy ze snem

- Udowodniono duże zaburzenia snu u osób chorych na NF
- Problemy ze snem występują zarówno w obszarze zasypiania jak i jakości samego snu
- Z powodu możliwości pojawienia się guzów w okolicach dróg oddechowych często u pacjentów z NF występuje chrapanie oraz bezdech senny,
- Ekspozycja na światło niebieskie (emitowane przez ekrany komputerów, TV itd...) wzmacnia problemy z zasypianiem. Problem ten dotyczy w szczególności dzieci, dlatego w rutynie przed spaniem należy go unikać
- Mniejsza ilość snu może nasilać objawy ADHD,

# Leczenie Selumetinibem

- W badaniach klinicznych 68% badanych wykazuje zmniejszenie się guzów nawet do 20% po rocznym leczeniu.
- Wykazanie poprawy sprawności/mobilności kończyn zajętych guzami,
- Zmniejszenie się problemów ze snem,
- Po 48 cyklach (1 cykl = 28 dni) od rozpoczęcia leczenia, badani pacjenci wykazali znaczną redukcję odczuwanego bólu w okolicy guzów, a po 66 cyklach objawy bólowe zostały zredukowane do zera.
  - W trakcie badań klinicznych u grupy pacjentów wstrzymano podawanie leku na 2 lata – wiązało się to z ponownym wystąpieniem dolegliwości bólowych. Po ponownym rozpoczęciu podawania leku dolegliwości ustały.



# Działania Niepożądane

- Badania kliniczne wskazują wystąpienie przynajmniej jednego efektu ubocznego u każdego badanego
- Należy pamiętać, że dyskomfort związany z niektórymi działaniami niepożądanymi jest mniej ważny niż efekt terapeutyczny leku i nie powinien stanowić podstawy do samodzielnego przerwania leczenia.
- Najczęściej występującymi efektami ubocznymi są

Trądzik

Sucha skóra

Swędzenie skóry

Opuchnięcia kończyn

Oslabienie mięśni (w szczególności szyi)

Ból kości i mięśni

Nasilone wypadanie włosów oraz zmiana ich koloru

Zanokcica i infekcje paznokci

Przyspieszenie akcji serca

Owrzodzenie jamy ustnej

# Opieka nad chorym w Europie



# WŁOCHY

- Po diagnozie pacjenci kierowani są do tamtejszego stowarzyszenia, które zapewnia pomoc i wsparcie psychologiczne,
- We Włoszech istnieje kilkanaście wyspecjalizowanych w NF ośrodków na terenie całego kraju,
- System opieki zdrowotnej nad pacjentem NF jest różny w zależności od regionu,
- Opiekę koordynowaną zapewniają największe szpitale,
- Specjalistyczne ośrodki koncentrują się głównie na neurologii, dermatologii oraz chirurgii dziecięcej
- We Włoszech pomoc pacjentom z NF opiera się głównie na chirurgii i usuwaniu guzów,
- Leczenie selumetibem nie jest dostępne w ramach programów lekowych,
- Największym wyzwaniem jest opieka nad chorym w wieku dorastania, dlatego stowarzyszenie prowadzi (na zaproszenie szkoły) edukację zarówno nauczycieli jak i innych uczniów czym jest NF i jak wspierać chorych.

# Grecja

## Stowarzyszenie Panhelleńskie Pacjentów i Przyjaciół z Neurofibromatozą „Życie z NF”



- W Grecji z neurofibromatozą żyje ponad 2500 pacjentów, dzieci i dorosłych,
- Obecnie w Grecji od 2022 funkcjonuje jeden duży ośrodek opieki koordynowanej będący członkiem European Reference Network GENTURIS.
- Klinika koncentruje się na wielodyscyplinarnym podejściu i leczeniu pacjentów pediatrycznych z neurofibromatozą, wdrażaniu krajowego rejestru pacjentów z NF
- Wielodyscyplinarny zespół składa się z pediatrów - onkologów dziecięcych, neurologów, dermatologów oraz okulistów, a także psychologów, pracowników socjalnych i zespołu oceniającego problemy edukacyjne.
- Obecnie w Grecji trwają prace nad utworzeniem analogicznego centrum dla dorosłych.
- Osoby u których zdiagnozowano NF nie muszą przechodzić Panhelleńskich Egzaminów aby dostać się na Uniwersytety

# Federacja Rosyjska

- W Rosji jest 10 dużych federalnych klinik, zlokalizowanych głównie w centralnej części kraju, które zapewniają opiekę koordynowaną dla pacjentów NF
- Lokalne szpitale w większości regionów mają lekarza, który zajmuje się pacjentami z NF1. Może to być onkolog, neurolog, genetyk, a nawet pediatra.
- Leczenie selumety nibem jest powszechnie stosowane. Jeśli lekarz w lokalnej klinice jest pewien diagnozy i konieczności terapii, wydaje dokumenty w celu uzyskania leku. Ministerstwa Zdrowia po weryfikacji koniecznych badań genetycznych potwierdzających NF i zatwierdzeniu wniosku dostarcza pacjentowi w regionie zamieszkania. Średnio proces ten trwa około 2-3 miesiące od złożenia dokumentów do momentu otrzymania leku przez pacjenta.

# Literatura

- ◇ Anderson WF. Prospects for human gene therapy. *Science*. 1984 Oct 26;226(4673):401-9. doi: 10.1126/science.6093246. PMID: 6093246.
- ◇ Kolata G. Gene therapy method shows promise. *Science*. 1984 Mar 30;223(4643):1376, 1378-9. doi: 10.1126/science.6367045. PMID: 6367045.
- ◇ Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013 Aug 10;525(2):162-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.137. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23618815.
- ◇ Wolff JA, Lederberg J. An early history of gene transfer and therapy. *Hum Gene Ther*. 1994 Apr;5(4):469-80. doi: 10.1089/hum.1994.5.4-469. PMID: 8049304.
- ◇ Ahmed SG, Oliva G, Shao M, Wang X, Mekalanos JJ, Brenner GJ. Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Jun 14;119(24):e2202719119. doi: 10.1073/pnas.2202719119. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35675425; PMCID: PMC9214496.
- ◇ Ahmed SG, Oliva G, Shao M, Mekalanos JJ, Brenner GJ. Culture of attenuated *Salmonella Typhimurium* VNP20009 in animal-product-free media does not alter schwannoma growth control. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Aug;19(2):2262639. doi: 10.1080/21645515.2023.2262639. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37786375; PMCID: PMC10549203.
- ◇ Evans DGR, Kallionpää RA, Clementi M, Trevisson E, Mautner VF, Howell SJ, Lewis L, Zehou O, Peltonen S, Brunello A, Harkness EF, Wolkenstein P, Peltonen J. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genet Med*. 2020 Feb;22(2):398-406. doi: 10.1038/s41436-019-0651-6. Epub 2019 Sep 9. Erratum in: *Genet Med*. 2020 Jan;22(1):242. doi: 10.1038/s41436-019-0671-2. PMID: 31495828; PMCID: PMC7000349.
- ◇ <https://www.asgct.org/about/timeline-history>
- ◇ Interregional non-government organization for patients with NF „22/17” Russia
- ◇ Panhellenic association with Neurofibromatosis