

Poster P.10.67

FATAL FAMILIAL INSOMNIA: PREVENTIVE TREATMENT WITH DOXYCYCLINE OF AT RISK INDIVIDUALS

Forloni G.^[1], Tettamanti M.^[1], Lucca U.^[1], Chiesa R.^[1], Albanese Y.^[1], Redaelli V.^[2], Tagliavini F.^[2], Artuso V.^[3], Roiter I.^[3]

^[1]Department of Neuroscience IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" ~ Milan ~ Italy, ^[2]Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta" ~ Milano ~ Italy, ^[3]Dept. of Internal Medicine, Medicine Operative Unit Oderzo ASL 9 ~ Treviso ~ Italy

Fatal Familial Insomnia (FFI) is inherited disease in an autosomal dominant fashion and is linked to the aspartic acid to asparagine mutation at codon 178 of the prion protein gene in association with a methionine at the polymorphic codon 129 (D178N/M129). FFI is a rare genetic neurodegenerative disease characterized by disrupted sleep, autonomic hyperactivation and motor abnormalities. The disease is devastating and usually the patients die within two years from the onset and no treatments are available. In this project we propose to carry out a preclinical treatment with doxycycline (DOXY) in subjects with a genetic risk to develop FFI. Eighty-five members of the large FFI family were genotyped for the D178N mutation and 22 of them were found to carry the mutation. Based on the analysis of the previous cases (38 subjects) we determined within the range of 50-55 years of age the life period with highest risk to develop FFI. Since the penetrance is very high and the possibility to cure the disease after the clinical onset is remote, we propose a preventive treatment with DOXY to the carriers that were born between 1958 and 1969. The potential efficacy of DOXY in prion diseases derived from experimental investigations and two clinical observational studies in Italy and Germany with positive effects on survival and negligible side effects. A more recent double blind trial did not support the use of DOXY in CJD subjects with overt clinical disease, this underscores the need to develop a preventive approach in a pathological condition that, when full-blown, leaves little possibility of cure with a drug treatment. Thus, we treated 10 carriers receiving DOXY (100 mg/die orally) within a trial where other 15 non carrier subjects belong to the same families were recruited and treated with placebo to maintain blind the genotype of the treated subjects. This was specifically requested by the participants at the study. Before starting the treatment and every second year afterward, all the 25 individuals were clinically examined. Although the size of the sample is limited, according to the statistical analysis we will be able within 10 years to establish the efficacy of the treatment. This would be the first preventive study in FFI, which takes advantage of the unique opportunity to treat in a controlled condition a large pedigree of individuals at risk of developing the disease. Three subject carriers that at the beginning expressed their willingness to participate at the study, at the moment of formal recruitment they refused to be involved. The replacement of these subjects with members of the family living outside of the Treviso area, having less contact with the original group, took us some time. The final number of the recruited carriers was 10 instead of 11 with minimal consequence on the power of the study. Furthermore, the presence of carriers belonging to the family which did not receive the treatment with DOXY can be a useful contribution to the study because they can be considered as an external control group. The second follow up, four years after the starting treatment has been completed. Furthermore in all subjects studied it has been performed a nasal brushing to identify the presence of pathological prion protein (PrPres) by a sensitive method based on PrPres amplification, the analysis has been repeated after one year. More recently it has been activated a international collaboration to collect plasma samples in members of families with genetic forms of TSE. In this

samples it has been investigated the presence of antibodies against prion protein to develop possible therapeutic tools.

Insonnia Fatale Familiare: trattamento preventivo con doxiciclina in soggetti a rischio genetico di malattia.

L'insonnia fatale familiare (FFI) è una malattia genetica neurodegenerativa caratterizzata da disturbo del sonno, iperattivazione del sistema autonomico e anomalie motorie. FFI appartiene al gruppo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) dette anche malattie da prioni. Le TSE sono malattie neurodegenerative trasmissibili caratterizzate da un fenotipo molto eterogeneo, i casi genetici sono associati a mutazioni sul gene che codifica per la proteina prion. FFI è una malattia autosomica dominante associata alla mutazione da acido aspartico ad asparagina sul codone 178 del gene prion in combinazione con la presenza di metionina sul codone polimorfico 129 (D178/M129). La malattia è devastante e normalmente porta a morte in meno di due anni, non ci sono ad oggi trattamenti efficaci. In questo progetto ci proponiamo di effettuare un trattamento preclinico con doxiciclina (DOXY) in soggetti a rischio genetico di sviluppare FFI. La potenziale efficacia della DOXY nelle TSE deriva da numerosi studi sperimentali e da due studi clinici osservazionali che in Italia e in Germania hanno dimostrato effetti positivi con questo farmaco nelle TSE e un'ottima tollerabilità. In uno studio più recente la DOXY è stata testata in un trial randomizzato contro placebo in soggetti con CJD conclamato e l'effetto positivo non è stato confermato. Quest'ultimi dati confermano la necessità di studi preventivi che consentano al farmaco di svolgere con efficacia il suo effetto. Sono stati genotipizzati 85 soggetti appartenenti ad una famiglia con membri affetti da FFI, 22 di questi sono risultati portatori della mutazione D178/M129. Sulla base dell'analisi storica della mortalità nei soggetti FFI appartenenti a questa famiglia (38 casi) è stato possibile stabilire che l'età più a rischio di sviluppare la patologia è fra i 50 e i 55 anni. Sulla base dell'età 10 soggetti portatori della mutazione ricevono DOXY (100 mg/die) sono inseriti in uno studio che prevede il trattamento con il placebo per 15 familiari non portatori. Questo disegno è stato espressamente richiesto per non svelare il genotipo dei soggetti partecipanti. Prima di iniziare il trattamento e ogni due anni tutti e 25 soggetti sono sottoposti ad un'analisi clinica approfondita per stabilire il loro stato di salute in relazione alla FFI. Sebbene le dimensioni del campione siano limitate, l'analisi statistica ci consentirà nell'arco di dieci anni di valutare l'efficacia del trattamento. Questo è il primo studio preventivo nella FFI che è reso possibile dalla possibilità unica di trattare, in condizioni controllate, un numero sufficientemente ampio di soggetti a rischio di sviluppare la malattia appartenenti alla stessa famiglia. Al momento della sottoscrizione del consenso informato alcuni soggetti che pure avevano dato la loro disponibilità hanno deciso di non partecipare allo studio. La sostituzione di questi soggetti ha richiesto un ulteriore sforzo per il reclutamento di appartenenti alla famiglia ma esterni al nucleo iniziale di Treviso. Il numero finale di soggetti trattati è quindi sceso a 10 invece che 11 con un effetto modesto sulla potenza dello studio. Inoltre la presenza di soggetti portatori della mutazione che non ricevono DOXY può configurarsi come un gruppo di controllo esterno. Nel giugno 2012, il primo soggetto reclutato ha concluso le visite cliniche e neurologiche e ha iniziato il trattamento, attualmente il secondo follow up a quattro anni si è concluso. Inoltre in tutti i soggetti studiati è stata fatta un'analisi della presenza di proteina prion patologica in cellule epiteliali della mucosa olfattiva ottenute da un prelievo nasale (brushing), con un metodo molto sensibile, basato sull'amplificazione della proteina patologica, l'analisi è stata ripetuta a distanza di un anno. Più recentemente è stata attivata una collaborazione internazionale per la raccolta di campioni plasmatici in soggetti appartenenti a famiglie con forme genetiche di TSE. In questi campioni viene analizzata la presenza di possibili anticorpi contro la proteina prionica per sviluppare potenziali strumenti terapeutici

Insonnia Familiare Fatale

Coordinator: Gianluigi Forloni
Partners: Benedetto Ignazio Roiter, Fabrizio Tagliavini
Duration (N. Years): 3
Starting year: 2018

Telethon Project (nr):

GSP18001

Disease Name:

Fatal Familial Insomnia

Keywords:

Fatal familial insomnia, doxycycline, clinical trial