

Genterapi til sygdomme i centralnervesystemet

Kristoffer Nissen¹, Louise Klem¹, Rose Jeppesen¹, Tobias Melton Axelsen², Søren Hofmann Christiansen¹, Casper Rene Gøtzsche¹, Lars Pinborg³, Bo Jespersen⁴, Kristian Klemp⁵ & David Woldbye¹

STATUSARTIKEL

1) Institut for Neuroscience, Panum Institut, Københavns Universitet
 2) Klinik for Hjerne- og Nervesygdomme, Herlev Hospital
 3) Epilepsiklinikken & Neurobiologisk Forskningsenhed, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet
 4) Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet
 5) Øjenklinikken, Rigshospitalet

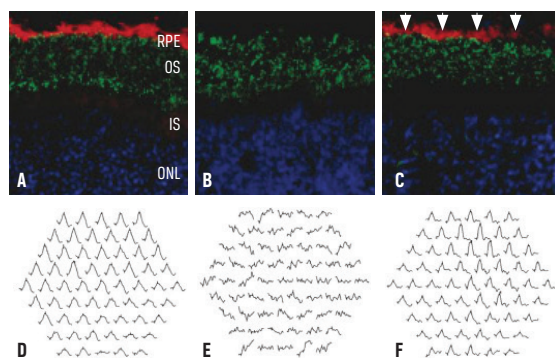
Ugeskr Læger
 2020;182:V09190535

I 1990'erne var der stor optimisme vedr. genterapi som fremtidens behandling, men teenageren *Jesse Gelsingers* død i 1999 pga. immunreaktion mod adeno-virus, der var anvendt til behandling af en sjælden sygdom, stoppede feltet i en årrække. Imidlertid har udvikling af sikre rekombinante virustyper (f.eks. adenoassocierede virus (AAV)) genoplivet troen på genterapien i den seneste dekade [1, 2], hvor en rivende udvikling er startet med dannelse af mange nye biotekfirmaer, ligesom store medicinalfirmaer har fået øjnene op for feltet. I denne artikel vil vi fokusere på sygdomme i centralnervesystemet (CNS), hvor genterapi for nylig har fået vind i sejlene efter godkendelse af voretigene neparovec i USA og EU til behandling af retinitis pigmentosa og onasemnogene abeparovec til behandling af spinal muskulær atrofi i USA [1-5].

RETINALE SYGDOMME

Arvelige øjensygdomme, herunder særligt dem, der forårsager retinitis pigmentosa, er et af de mest lovende

FIGUR 1 / Genterapi med AAV-*RPE65* har vist lovende resultater hos patienter med retinitis pigmentosa. På billederne ses prækliniske genterapieresultater fra hunde. Der observeres normal retinal *RPE65*-immunfarvning (rød) i en kontrolhund (A), mens der er manglende farvning (B) i en hund med medfødt defekt i *RPE65*, der derfor har udviklet retinitis pigmentosa på samme måde som mennesker. Subretinal genterapi med AAV-*RPE65*-vektor i en *RPE65*-defekt hund (C) opretholder ekspression af *RPE65* (hvide pile). Den genterapeutiske behandling medfører bedre funktion af retina, som ses ved multifokal elektroretinografi. Der ses normal funktion i en kontrolhund (D), dårlig funktion i en *RPE65*-defekt hund (E) og forbedret funktion i en AAV-*RPE65*-behandlet hund (F). Figureerne er fra [6] og bringes med tilladelse fra Gene Therapy.



AAV = adenoassocieret virus; IS = indre segmenter; ONL = ydre nukleære lag; OS = ydre segmenter af fotoreceptorer; RPE = retinal pigmentepitel.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Troen på genterapi som behandlingsform til mange sygdomme inklusive sygdomme i centralnervesystemet er tilbage, efter at teknologien er blevet sikker.
- ▶ Der er lovende kliniske data for behandling af Parkinsons sygdom og chorea Huntington.
- ▶ Der er USA-godkendt genterapi til spinal muskulær atrofi, men der er opnået størst succes hos patienter med Lebers kongenitte amaurose med USA-/EU-godkendt behandling.

områder for anvendelse af CNS-genterapi i den nærmeste fremtid. Behandling af Lebers kongenitte amaurose (LCA) er her længst fremme. LCA skyldes mutation i *RPE65*, som koder for en isomerase, der omdanner transretinoider til 11-cis-retinoider. Akkumulering af transretinoider forårsager degeneration af det retinale pigmentepitel (RPE) med blindhed til følge. Dyrestudier med subretinal injektion af en AAV-vektor af serotype 2 (AAV2) kodende for *RPE65* (Figur 1) [6] banede vej for en række kliniske fase 1-3-studier, hvilket førte til en nylig FDA-godkendelse af voretigene neparovec [7, 8]. I alle studierne kunne man påvise en klinisk bedring af synsevnen, dog især for det perifere synsfelt. Patienter fra disse studier blev tilbudt at fortsætte i opfølgende ikkeblindede studier for at undersøge langtidseffekten og sikkerhedsprofilen.

MERTK-associeret autosomal recessiv retinitis pigmentosa (MarRP) er en anden sjælden sygdom, hvor genterapi i tidlig fase har vist lovende resultater i kliniske studier. Sygdommen er aggressiv med tidlig debut, og skyldes manglende ekspression af Mer-receptor-tyrosinkinase, der faciliterer fagocytose af fotoreceptorceller. Et fase 1-forsøg med AAV2-vektor udtrykkende *MERTK* til behandling af patienter med MarRP med to års opfølgning viste en acceptabel okulær og systemisk sikkerhedsprofil og sekundært væsentlig bedring af synet hos 50% af forsøgspersonerne. Hos én af forsøgspersonerne sås en udtalt bedring af synet [9].

Foruden ovennævnte typer retinitis pigmentosa afprøves ny genterapeutisk behandling i kliniske studier til behandling af flere sjældne retinasygdomme, f.eks. Startgardts sygdom, akromatopsi og X-bunden retinokise [10]. Blandt de store sygdomspopulationer er

der p.t. gennemført adskillige kliniske studier af behandling af fremskreden våd aldersrelateret maculadegeneration (AMD) [10]. Alle studier havde sigte på at hæmme neovaskulære membraner via antiangiogen genterapi. Indtil videre er der påvist god genekspression med varighed på op til fire et halvt år uden betydelige bivirkninger af behandlingen. Endnu mangler der dog klinisk positiv effekt af genterapi ved AMD.

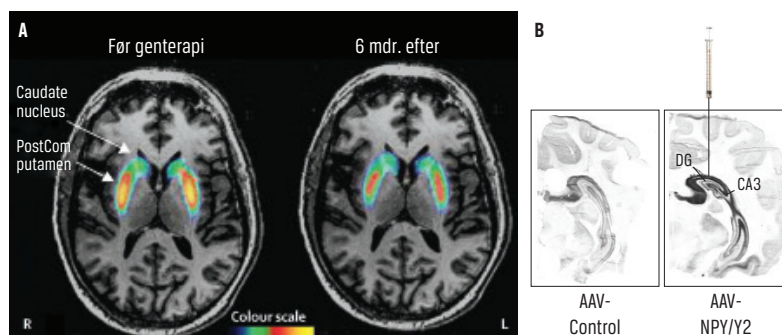
PARKINSONS SYGDOM

I en del humanstudier har man testet genterapi ved Parkinsons sygdom (PD), hvor levodopa (l-dopa) og andre lægemidler ikke i længden kan kompensere for tabet af dopamin (DA)-neuroner i de basale ganglier. Særligt sygdommens gradvise progression angribes ikke med kendt behandling. To slags genterapistrategier er blevet testet i kliniske studier: 1) non-disease-modifying targets og 2) disease-modifying targets [11]. Ved førstnævnte rettes genterapien mod at normalisere aktiviteten i de basale ganglier ved øget syntese af enzymer, der danner DA eller gamma-aminosmørsyre (GABA). I to fase 1-studier med AAV2-vektor-medieret basal ganglie-overekspression af et enzym, der omdanner l-dopa til DA (AADC) har man påvist bedring i Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) efter seks måneder hos mindre grupper patienter ved samtidig behandling med l-dopa [11]. Denne behandling kunne vise sig at være nyttig til reduktion af fluktuationer i PD, men for at undgå behovet for at administrere l-dopa har man i senere studier udforsket genterapi, der samtidig overudtrykker tre faktorer, der er nødvendige for DA-syntese (dvs. tyrosinhydroxylase, GTP-cyklohydrolase og AADC). Et klinisk studie (NCT00627588) med en lenti-virusvektor (ProSavin) med 15 patienter med fremskreden PD har vist lovende resultater (**Figur 2**) med reduktion i UPDRS-score og reduceret behov for medicinering [12]. Der forventes yderligere resultater vedrørende langtids effekter (NCT01856439), før fase 2-studier kommer på tale. AAV-induceret øget GABA-koncentration i nucleus subthalamicus via ekspression af GABA-syntese-enzymet GAD er også blevet testet i fase 1-studier (n = 12 patienter) og fase 2-studier (n = 37 patienter) [11]. I teorien skulle behandlingen have nogenlunde samme effekt som deep brain-stimulering i samme hjerneregion. Begge studier viste signifikant bedring af UPDRS-score over hhv. 12 og seks måneder. Et opfølgingsstudium viste, at den gavnlige effekt hos patienterne fra fase 2-studiet varede ved seks år efter [13]. Firmaet, der sponsorerede de kliniske studier, er imidlertid gået konkurs, hvorfor det er usikkert, hvornår der følges op på disse ellers lovende resultater.

En attraktiv alternativ tilgang til ovenstående er anvendelse af genterapi med overekspression af neuroprotektive (dvs. disease-modifying) neuropeptider. Håbet er, at dette kan forhindre sygdomsprogression

FIGUR 2 / A. Der ses et fald i dopamin D2-/D3-bindingspotentialer ved PET med ¹¹C-rakloprid i den postkommisurale putamen (og ikke i nucleus caudatus) før genterapi vs. seks måneder efter genterapi med lenti-virusvektor, der øger syntese af dopamin (DA) ved at overudtrykke tre DA-synteseenzymmer. Faldet i bindingspotentialer tyder på, at genterapien som ønsket har øget det ekstracellulære DA-niveau, hvorved PET-traceren displaceres og resulterer i lavere bindingspotentialer. B. Eksempel på genterapi fra forfatterne egne forsøg fra hundehjerner, der har fået injektion i hippocampus af kontrolvektor (venstre) eller adenoassocierede virus-vektorer, der overudtrykker neuropeptid Y- og Y2-receptorer (højre). Der ses en klar stigning i funktional Y2 receptor-binding i hippocampus efter vektorbehandling (koronarsnit). Liggende type genterapi planlægges for tiden i mennesker.

Figur A er fra [12] og bringes med tilladelse fra The Lancet.



og i bedste fald vil kunne anvendes, inden symptomerne på PD opstår, hvilket typisk sker efter, at ca. to tredjedele af DA-neuronerne er døde. Prækliniske studier har vist lovende effekter af genterapi med neuropeptidet glial cell line-derived neurotrophic factor, også hos aber [11], men pga. patentforhold blev der i stedet fokuseret på at udføre kliniske studier med neuropeptidet neurturin (NRTN) fra samme peptidfamilie [14]. Genterapi med NRTN viste i et fase 1-studie forbedring i UPDRS-score hos patienter, der ikke havde nævneværdige bivirkninger ved bilateral injektion med AAV2-NRTN i putamen, men et opfølgende fase 2-studie viste desværre ingen behandlingseffekt efter 12 måneder sammenlignet med placebo-kirurgi [11]. Dog sås der bedring i flere sekundære effektmål. Derfor prøvede man i et nyt fase 1-studie at injicere AAV2-NRTN bilateralt i både putamen og substantia nigra og så igen en bedring i UPDRS-score, men desværre viste endnu et opfølgende fase 2-studie ikke signifikant behandlingseffekt [11]. Disse nedslående resultater analyseres fortsat, og det er ikke opgivet at opnå en neuroprotektiv effekt i fremtidige studier, men det har været en hård erkendelse, at placeboeffekt i behandlingen ser ud til at være betydelig [14]. Der arbejdes desuden på at anvende CRISPR-Cas9-teknologien til at udføre genterapeutisk »genomeditering« hos patienter med PD og identificeret genfejl [11] (**Tabel 1**).

ALZHEIMERS SYGDOM

Alzheimers sygdom (AS) rammer store dele af den ald-

TABEL 1 / Genterapiteknologi.

Genterapi indebærer introduktion af DNA/RNA enten ex vivo eller in vivo
Til at få genmateriale ind i celler bruges: Vektorer især AAV eller lentivirus der får erstattet det meste af genomet med terapeutiske gener og derfor ikke kan formere sig og forårsage sygdom
Eller Modificeret DNA/RNA administreres direkte, f.eks. ASO
Genterapi kan være sygdomsspecifik eller symptombehandling: Ved sygdomsspecifik genterapi rettes behandlingen mod et muteret gen der resulterer i loss-of-function eller gain-of-toxic-function Førstnævnte behandles typisk ved at indsætte den normale gensekvens via virusvektor
Dog arbejdes der med fremkomst af CRISPR-Cas9-teknologien nu også ved nogle sygdomme på at genomeditere genfejl i cellerne
Ved gain-of-toxic-function hvor det muterede gen producerer et toksisk protein, rettes genterapien typisk mod at reducere genekspression, f.eks. muteret huntingtin, ved brug af ASO eller siRNA-teknologi, hvor muteret mRNA nedreguleres, og der dermed produceres mindre toksisk protein
Ved genterapi som symptombehandling kendes ikke et defekt gen men genterapien rettes mod at op-/nedregulere andre gener med den ønskede terapeutiske effekt, f.eks. AAV-NPY/Y2 til epilepsi
Ved brug af cellespecifikke promoter-DNA-sekvenser i vektorer kan genterapien rettes mod selektive celletyper, f.eks. pyramidoneuroner, astrocytter
Virusserotype, f.eks. AAV1 eller AAV2, har også betydning for, hvilke celler der udtrykker terapeutiske gener og for hvor langt vævsspredning sker
Der foregår en rivende udvikling af nye vektorer, hvor cellers aktivitet reguleres via gener, der koder for DREADDs eller opsiner, der gør cellerne hhv. følsomme for specifikke lægemidler eller for lysstimulation
Der udvikles også vektorer, der reguleres vha. antibiotika
Virusmedieret ekspression af terapeutiske gener holder i mange år hos mennesker

AAV = adenoassocieret virus; ASO = antisense oligonukleotider; Cas9 = CRISPR-associated protein-9 nuclease; CRISPR = clustered regularly interspaced short palindromic repeats; DREADDs = designer receptors exclusively activated by designer drugs; NPY = neuropeptid Y; siRNA = small interfering RNA.

rende befolkning. Omend medicin kan lindre symptomerne i nogen tid, mangler der behandling, som kan standse udvikling af sygdommen, der ledsages af degeneration af kolinerge og andre neuroner formentlig forårsaget af ophobning af beta-amyloide plaques og neurofibrillære »tangles« med det mikrotubulusassocierede protein tau [15]. Til at modvirke den neuronale degeneration har man testet genterapi med nervevækstfaktor (NGF) hos patienter med AS i to kliniske fase 1-studier enten via intrakraniell injektion af ex vivo-producerede fibroblaster, der er genetisk modificerede til at udtrykke NGF, eller ved direkte injektion af AAV-NGF (CERE-110). Der påvist ingen alvorlige bivirkninger i relation til behandlingerne, men antallet af patienter var for lille til at påvise en signifikant klinisk bedring [16, 17]. Desværre viste et længe ventet fase 2-studie med AAV-NGF ingen effekt [18], hvorfor programmet blev lukket. P.t. kører der et fase 1-forsøg med AAV-medieret levering af *APOE2* til patienter, der har AS og er homozygot for det AS-associerede gen *APOE4* (NCT03634007).

EPILEPSI

Epilepsi afficerer omkring 1% af verdens befolkning, men til trods for, at der er mange lægemidler til rådighed, er ca. 30% af patienterne stadig behandlingsresistente. Særligt fokale epilepsier ser lovende ud som tar-

get for genterapi i det epileptiske fokus, hvor der stiles efter at reducere neuronal hyperexcitabilitet. Endnu foreligger der kun prækliniske studier, hvor genterapi med endogene neuropeptider (f.eks. NPY og den anti-epileptiske receptor Y2 (Figur 2) eller ionkanaler (f.eks. Kv1.1) har vist lovende resultater [19, 20]. Nu forberedes der kliniske studier med disse targets [21]. Som en helt ny strategi arbejdes der også på at udvikle såkaldte designer receptors exclusively activated by designer drugs (DREADDs)-vektorer, hvor den anti-epileptiske effekt i det epileptiske fokus kan styres via administration af olanzapin [22]. Brug af CRISPR-Cas9-systemet til at genomeditere genfejl undersøges også til genetiske epilepsiformer, der skyldes defekte ionkanaler [20].

AMYOTROFISK LATERAL SKLEROSE

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en heterogen sygdom, hvortil der endnu ikke findes behandling, der kan forsinke sygdommen mere end tre måneder. Man kender 25 gener, der med sikkerhed øger risikoen for ALS [23]. Da størstedelen af disse forårsager gain-of-toxic-function, er der igangværende kliniske forsøg (fase 1-3), hvor man søger at reducere genekspressionen ved brug af antisense oligonukleotider (ASO) [24]. I det første færdiggjorte kliniske fase 1-studie kunne man ved intratekal administration af ASO (kaldet ISIS 333611) ikke påvise bivirkninger af behandlingen. Desværre sås der ingen terapeutisk effekt, muligvis pga. for lav dosis [25].

CHOREA HUNTINGTON

Chorea Huntington (CH) er en autosomal-dominant neurodegenerativ sygdom, hvortil der p.t. ikke findes behandling. Den forårsages af CAG-repetitioner i genet *Huntingtin* (HTT), der fører til ophobning af muteret HTT-protein, der giver en gain-of-toxic-function. Derfor forsøger man med genterapi at reducere syntesen af muteret HTT-gen ved brug af ASO eller, som det nyeste, CRISPR-Cas9, der målrettet DNA skal reducere HTT-transkription ved at genomeditere mutationen [26]. Endnu er dette mest testet i dyreforsøg, men der er p.t. flere igangværende kliniske studier med ASO, og et netop afsluttet fase 1-studie viste yderst lovende dosisafhængig hæmning af HTT-syntesen uden alvorlige bivirkninger [27].

SPINAL MUSKULÆR ATROFI

Spinal muskulær atrofi (SMA) er en sjælden, neuromuskulær sygdom, som skyldes mutation i et gen, der koder for et protein (SMN), der er essentielt for motorneuroners overlevelse. Intravenøs behandling med AAV9-vektor (onasemnogene abeparvovec), der indsætter det normale gen for SMN [28], har vist lovende resultater i fase 3-studier (NCT03505099, NCT03461289 og NCT03306277), hvilket førte til FDA-godkendelse i 2019 [5]. Umiddelbart efter opnået markedstilladelse blev der identificeret ma-

nipulation med data fra dyrestudierne i den biologiske licensansøgning fra producenten, hvilket dog ikke har givet anledning til at betvivle de kliniske data eller at trække onasemnogene abeparvovec af markedet.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Glioblastoma multiforme (GBM) er den hyppigste og mest aggressive type af de primære hjernetumorer, og på trods af aggressiv terapi i form af kirurgi, stråling og kemo er medianoverlevelsen nede på 12-15 måneder [29]. En række onkogenet eller tumorsuppressorgener har vist sig at være muterede eller opregulerede i GBM [30] og er mulige targets for genterapi. Adskillige kliniske forsøg vedr. GBM er blevet udført siden 1990'erne, men endnu uden gennembrud. Nye kliniske forsøg påbegyndes dog fortsat eller er i gang. P.t. testes levering af tumorsuppressorgenet *p53* via liposomer samt hæmning af onkogenet *Bcl2L12* vha. small interfering RNA i hhv. et fase 1- og et fase 2-forsøg, hvor resultaterne stadig afventes.

KONKLUSION

Der sker for tiden en eksplosiv udvikling inden for genterapi med udforskning af adskillige nye indikationer. Endnu afventes dokumenteret behandling med genterapi af store neurologiske sygdomme, dog ser det lovende ud mht. PD med opregulering af DA-syntesefaktorer og CH med nedregulering af HTT. Nylig succes med patienter med SMA og inden for oftalmologien hos patienter med LCA giver yderligere håb om, at genterapi vil føre til nye behandlinger af flere CNS-sygdomme i en nær fremtid.

SUMMARY

Kristoffer Nissen, Louise Klem, Rose Jeppesen, Tobias Melton Axelsen, Søren Hofmann Christiansen, Casper Rene Gøtzsche, Lars Pinborg, Bo Jespersen, Kristian Klomp & David Woldbye:
Gene therapy for central nervous system disorders
Ugeskr Læger 2020;182:V09190535

In recent years, gene therapy has resurged as a potential treatment for an increasing number of medical diseases including those affecting the central nervous system (CNS), which is discussed in this review. Clinical trials have revealed promising results particularly in gene therapy for Parkinson's disease with upregulation of dopamine synthesis or downregulation of huntingtin synthesis in Huntington's disease. Gene therapy for spinal motor atrophy has received FDA approval this year. The biggest success is seen in ophthalmology, where gene therapy has been FDA/EU-approved for retinitis pigmentosa, sparking further hope of use for other CNS diseases in a near future.

KORRESPONDANCE: David Woldbye. E-mail: woldbye@sund.ku.dk

ANTAGET: 3. december 2019

PUBLICERET PÅ UGESKIFTET.DK: 13. januar 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hudry E, Vandenbergh L. Therapeutic AAV gene transfer to the nervous system: a clinical reality. *Neuron* 2019;101:839-62.
- Keeler AM, Flotte TR. Recombinant adeno-associated virus gene therapy in light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): where are we, and how did we get here? *Annu Rev Virol* 2019;6:601-21.
- New gene therapy for rare inherited disorder causing vision loss recommended for approval, 21 September 2018. European Medicines Agency, 2018.
- Approval Letter – LUXTURNA, BL 125610/0. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, 2017.
- Approval Letter – ZOLGENSMA, BL 125694/0. Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, 2019.
- Le Meur G, Stieger K, Smith AJ et al. Restoration of vision in RPE65-deficient Briard dogs using an AAV serotype 4 vector that specifically targets the retinal pigmented epithelium. *Gene Ther* 2007;14:292-303.
- Maguire AM, High KA, Auricchio A et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase I dose-escalation trial. *Lancet* 2009;374:1597-605.
- Russell S, Bennett J, Wellman JA et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:849-60.
- Ghazi NG, Abboud EB, Nowliaty SR et al. Treatment of retinitis pigmentosa due to MERTK mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector: results of a phase I trial. *Hum Genet* 2016;135:327-43.
- Fu X, Huu VAN, Duan Y et al. Clinical applications of retinal gene therapies. *Prec Clin Med* 2018;1:5-20.
- Axelsen TM, Woldbye DP. Gene therapy for Parkinson's disease, an update. *J Parkinsons Dis* 2018;8:195-215.
- Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014;383:1138-46.
- Niethammer M, Tang CC, LeWitt PA et al. Long-term follow-up of a randomized AAV2-GAD gene therapy trial for Parkinson's disease. *JCI Insight* 2017;2:e90133.
- Kordower JH. AAV2-neurturin for Parkinson's disease: what lessons have we learned? *Methods Mol Biol* 2016;1382:485-90.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377:1019-31.
- Raffi MS, Baumann TL, Bakay RA et al. A phase 1 study of stereotactic gene delivery of AAV2-NGF for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:571-81.
- Tuszynski MH, Yang JH, Barba D et al. Nerve growth factor gene therapy: activation of neuronal responses in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2015;72:1139-47.
- Raffi MS, Tuszynski MH, Thomas RG et al. Adeno-associated viral vector (serotype 2)-nerve growth factor for patients with Alzheimer disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:834-41.
- Woldbye DP, Angehagen M, Gøtzsche CR et al. Adeno-associated viral vector-induced overexpression of neuropeptide Y Y2 receptors in the hippocampus suppresses seizures. *Brain* 2010;133:2778-88.
- Wykes RC, Lignani G. Gene therapy and editing: novel potential treatments for neuronal channelopathies. *Neuropharmacology* 2018;132:108-17.
- Drew L. Gene therapy targets epilepsy. *Nature* 2018;564:S10-S11.
- Weston M, Kaserer T, Wu A et al. Olanzapine: a potent agonist at the hM4D(Gi) DREADD amenable to clinical translation of chemogenetics. *Sci Adv* 2019;5:eaaw1567.
- Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377:162-72.
- Klim JR, Vance C, Scotter EL. Antisense oligonucleotide therapies for amyotrophic lateral sclerosis: existing and emerging targets. *Int J Biochem Cell Biol* 2019;110:149-53.
- Miller TM, Pestronk A, David W et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013;12:435-42.
- Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurol* 2017;16:837-47.
- Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB et al. Targeting Huntingtin expression in patients with Huntington's disease. *N Engl J Med* 2019;380:2307-16.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1 comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis* 2019;6:307-17.
- Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359:492-507.
- Caffery B, Lee JS, Alexander-Bryant AA. Vectors for glioblastoma gene therapy: viral and non-viral delivery strategies. *Nanomaterials* 2019;9:E105.