Terapia molecolare nella glicogenosi di tipo III (GSD-III)

Dott.ssa Delia Gagliardi

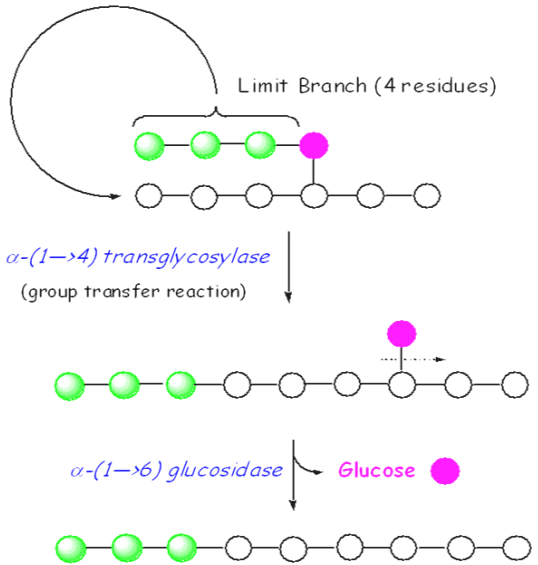
FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

ultragenyx pharmaceutical

Glicogenosi di tipo III

- Malattia autosomico recessiva causata da mutazioni/delezioni bialleliche nel gene AGL
- Incidenza: 1:100'000 nati
- Deficit dell'enzima deramificante il glicogeno (GDE) o amilo-1,6-glucosidasi, 1,4-α-glucantransferasi, richiesto per il breakdown del glicogeno in glucosio
- Due forme:
  - GSD-III a: 85% dei casi, coinvolgimento epatico, muscolare (e cardiaco)
  - GSD-III b: 15% dei casi, coinvolgimento esclusivamente epatico



Clinica

CLINICA

- Epatomegalia (sintomo di presentazione nel 98% dei casi, tipicamente in infanzia)
- Ritardo della crescita (sintomo di presentazione nel 49% dei casi)
- Fibrosi, cirrosi epatica, epatocarcinoma e adenoma epatico
- Ipostenia/miopatia
- Intolleranza all'esercizio fisico
- Cardiomiopatia ipertrofica

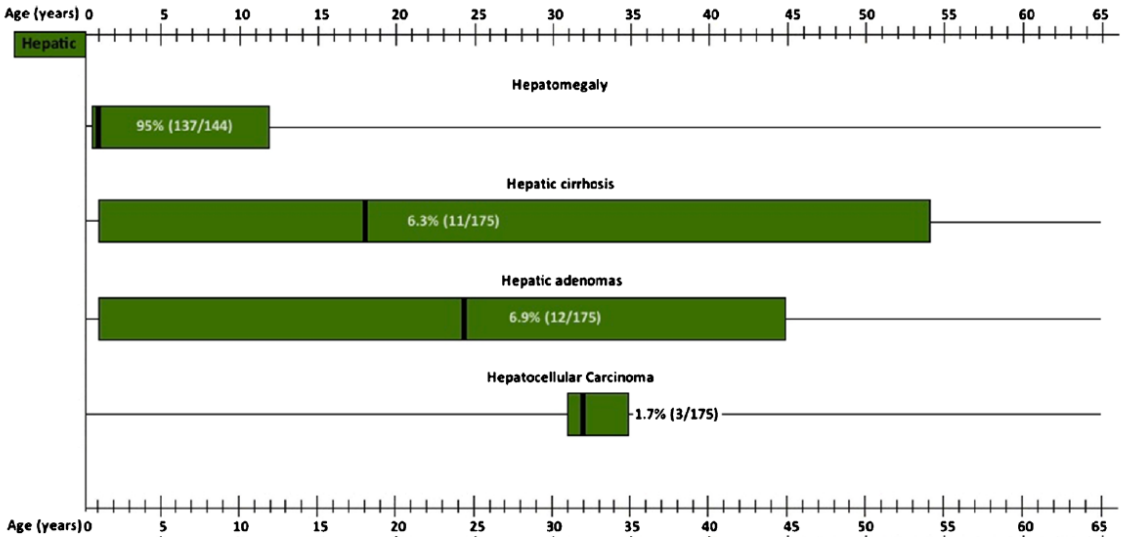
INDAGINI DI LABORATORIO

- Ipoglicemia chetotica
- Elevata concentrazione di chetoni sierici e urinari dopo il digiuno notturno
- Elevate CK sieriche
- Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia
- Elevate transaminasi (circa 500 U/L)

Clinica

Malattia epatica

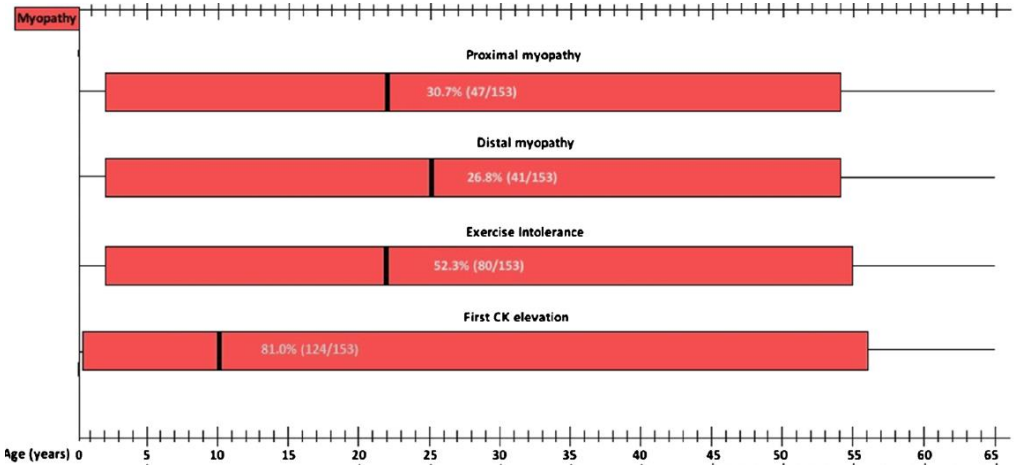
- Spettro da severa ipoglicemia a epatomegalia asintomatica
- Incremento transaminasi e trigliceridi
- Progressiva fibrosi, cirrosi epatica ed epatocarcinoma
- Adenoma epatico



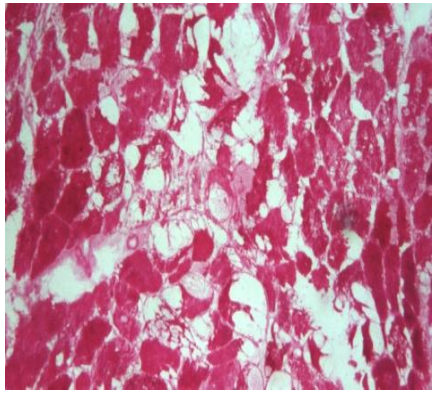
Clinica

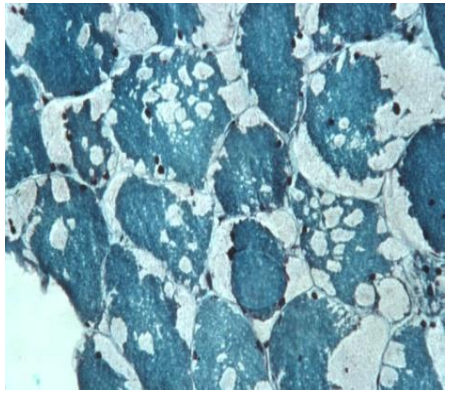
Miopatia

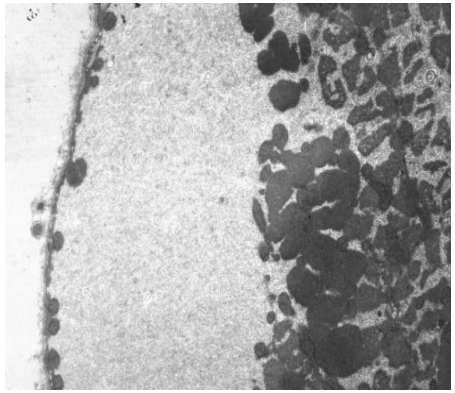
- Esordio infantile e manifestazioni prominenti nella terza-quarta decade
- Miopatia prossimale progressiva
- Talora interessati muscoli distali (polpacci, peronei, mani)
- Intolleranza all'esercizio
- Incremento delle CK sieriche
- Deformità scheletriche



Coinvolgimento muscolare



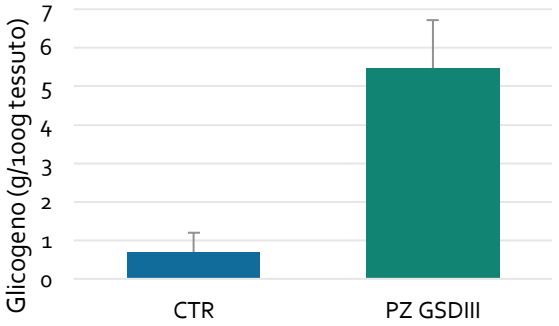




Attività enzimatica deramificante e contenuto di glicogeno nel muscolo scheletrico

	Controlli	Pazienti GSDIII
Attività enzimatica (nmol/min/mg)	0.34±0.09	0.05±0.03
Glicogeno (g/100g tessuto)	0.71±0.49	5.47±1.26

CONTENUTO DI GLICOGENO NEL MUSCOLO SCHELETRICO



Clinica

Cardiomiopatia

- 58% dei casi di GSD-III a
- Esordio durante l'infanzia
- Frequentemente asintomatica/paucisintomatica: segni ECG e ecografici di ipertrofia ventricolare sinistra

Ritardo nella crescita

Osteoporosi e osteopenia

Malattia da ovaio policistico

Diabete mellito di tipo 2

Diagnosi

Analisi genetica

- Analisi di sequenza
  - Identifica piccole delezioni/inserzioni intrageniche e varianti missenso, nonsenso e di splicing
  - Se identificata una sola variante o nessuna, verificare la presenza di delezioni/duplicazioni esoniche/geniche con MLPA o PCR quantitativa
- Pannello multigenico
- Sequenziamento esoma/genoma

Dosaggio enzimatico su cellule ematiche o su biopsia (epatica o muscolare)

Trattamento

- **Terapia dietetica** nelle forme neonatali ed infantile
- Nel corso di infezioni intercorrenti, aumento dell'intake calorico ed in particolare di carboidrati
- Fisioterapia per la miopatia
- **Trapianto epatico**
  - in pazienti adulti con cirrosi avanzata, disfunzione epatica e/o epatocarcinoma
  - efficace per le ipoglicemie associate a intolleranza al digiuno, non efficace per cardiomiopatia/miopatia
- Buon controllo metabolico ed eventualmente supplementazione con vitamina D e/o calcio per l'osteoporosi

Terapia dietetica nell'infanzia

- **Prevenzione dell'ipoglicemia**:
  - Pasti piccoli e frequenti (ogni 3-4h), evitando i digiuni prolungati;
  - Supplementazione con amido di mais crudo
    - dose di attacco: 1g/kg die
    - formulazione a rilascio prolungato notturna
  - Consumo di carboidrati a rapido assorbimento durante l'attività fisica
- **Prevenzione della miopatia e ritardo della crescita**
  - Elevato apporto proteico (3g/kg die) → gli aminoacidi derivanti da alimentazione proteica sono una fonte alternativa di glucosio durante il digiuno e prevengono l'utilizzo delle proteine muscolari

Raccomandazioni per la distribuzione dei nutrienti:

- Proteine → dal 20 al 30%
- Carboidrati → dal 35 al 55%
- Grassi → dal 20 al 35%

Linee guida per la terapia nutrizionale nell'adulto con GSD-III

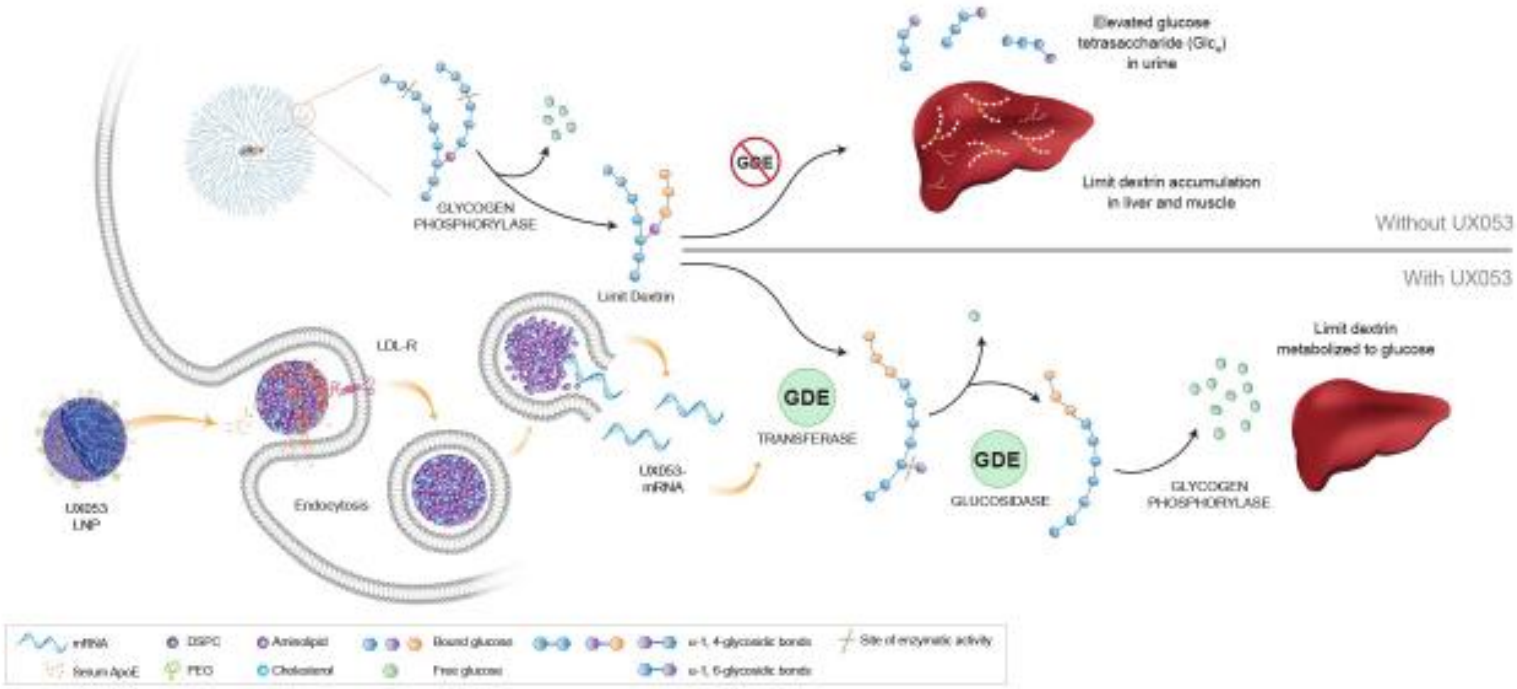
- Elevato apporto proteico con target ≥ 25% delle calorie totali
- Basso apporto di carboidrati complessi con un target < 50% delle calorie totali
- Minimo apporto di zuccheri semplici
- Evitare il digiuno
- Considerare uno spuntino ad alto contenuto proteico prima di coricarsi o una formula ad alto contenuto proteico per l'alimentazione enterale notturna

Kishnani et al., 2010

- Dieta chetogenica:
  - Aumento dei livelli ematici di corpi chetonici come substrati alternativi per il cervello, il cuore e il muscolo scheletrico
  - Miglioramento dell'equilibrio energetico dei muscoli e riduzione della cardiomiopatia
- Evitare: eccessivo introito di carboidrati, farmaci corticosteroidi, terapia sostitutiva con ormone della crescita, farmaci che possono causare rabdomiolisi

Terapia molecolare: UX053

UX053: Meccanismo d’azione



mRNA codificante per l’enzima GDE umano, incapsulato in una nanoparticella lipidica

UX053: studi preclinici

Ratto

Macaco

Topo AGL -/-

Modello di GSD-III

FARMACOCINETICA E TOSSICITA'

- Rapida distribuzione (entro 6h) e lenta eliminazione (emivita mRNA 17-22 ore)
- Incremento dose-dipendente di mRNA e ATX95
- Sito primario di distribuzione: fegato
- Effetti tossici dose-dipendenti: epatotossicità, coagulopatia, fibrinolisi, attivazione complemento

EFFICACIA

- Riduzione del contenuto di glicogeno epatico
- Incremento dell'enzima deramificante
- Miglioramento delle caratteristiche cliniche

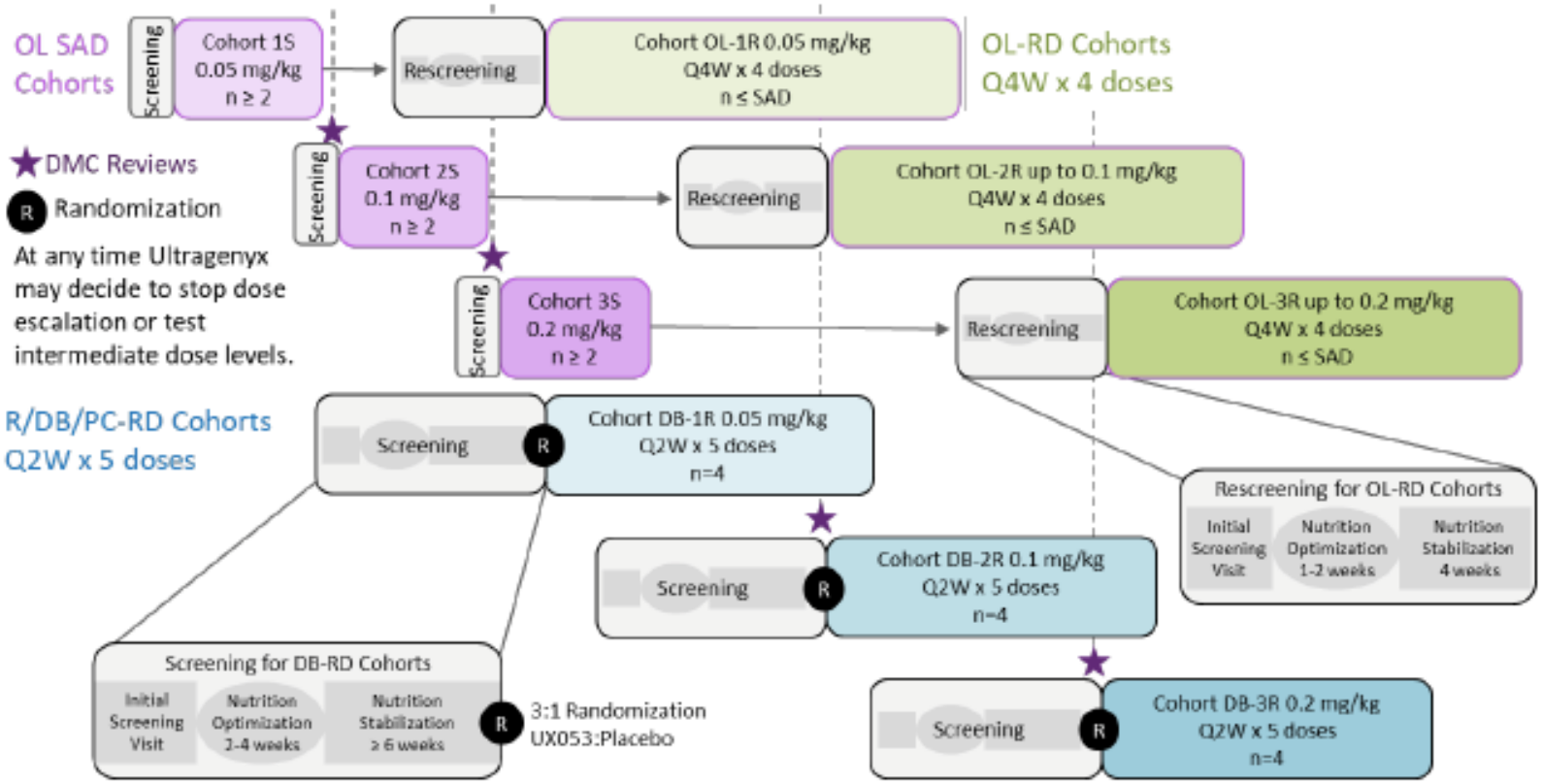
UX053: studi clinico di fase 1/2

Studio multicentrico di fase 1/2: per la prima volta negli esseri umani

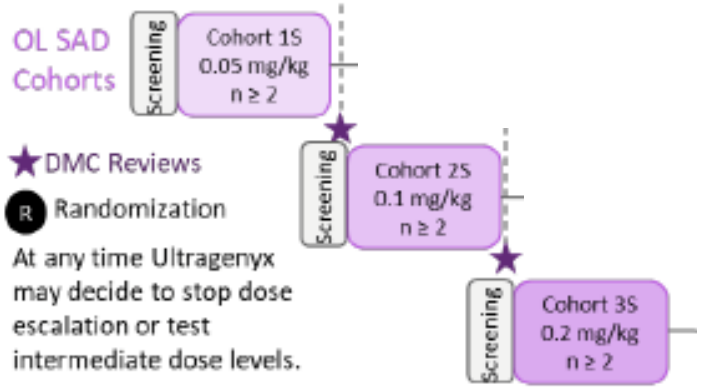
Pazienti arruolabili: n=18

- **Obiettivo primario**: valutazione della **sicurezza** di UX053 in adulti affetti da GSD III. Endpoint: incidenza e gravità di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), TEAE gravi e TEAE correlati nei periodi di singola dose ascendente e dosi ripetute
- **Obiettivo secondario**: caratterizzazione della farmacocinetica di UX053 in adulti affetti da GSD III
- **Obiettivo terziario**: valutazione tramite diagnostica per immagini, forza muscolare e esami di laboratorio epatici, cardiaci e muscolari ed obiettivi esplorativi (farmacodinamica e correlazione genotipo/fenotipo).

Disegno di studio



Disegno di studio



Ottimizzazione e Stabilizzazione della dieta nella coorte a dosi ripetute

- Un diario nutrizionale elettronico viene compilato quotidiamente
- I pazienti in singola dose ascendente non devono necessariamente seguire le raccomandazioni per la dieta

Linee guida per la nutrizione

- Alto introito proteico con un obiettivo di ≥ 25% di calorie totali
- Basso introito di carboidrati complessi con un obiettivo di < 50% di calorie totali
- Minimo introito di zuccheri semplici
- Evitare il digiuno
- Uno snack serale ad alto contenuto proteico (ad es. latte povero di grassi proteico) o la nutrizione enterale notturna ad alto contenuto proteico dovrebbero essere considerati per I pazienti con la miopatia

Criteri di inclusione

- Diagnosi confermata di GSD III tramite analisi genetica (AGL) o analisi enzimatica fatta su biopsia epatica, muscolare o fibroblasti
- Adulti ≥ 18 anni
- Accesso alle informazioni cliniche sul trattamento prima e durante l'arruolamento nello studio
- Consenso informato
- Test di gravidanza negativo e metodo contraccettivo per pazienti in età fertile
- Per pazienti naïve al trattamento, ALT ≤ 5 volte il limite superiore di normalità negli ultimi 3 mesi prima della visita iniziale
- Per i soggetti arruolati nello studio a dosi ripetute, dieta stabile basata sulle linee guida
- Per pazienti che passano da singola dose ascendente a dosi ripetute (open label):
  - Decremento delle ALT se si è verificato un incremento dopo la singola dose ascendente
  - Bilirubina totale, piastine e INR nei limiti di norma

Criteri di esclusione

- Storia di trapianto epatico o lista per trapianto epatico
- Storia di cirrosi o presenza di bilirubina totale ≥ 1.3mg/dl e INR≥ 1.3 p evidenza di ipertensione portale o MELD score > 12
- Infezione attuale o cronica da epatite B o C
- Insufficienza renale severa (GFR ≤ 29ml/min)
- Storia di carcinoma epatocellulare o di adenoma epatico di grosse dimensioni o in rapida crescita
- Storia di neoplasia maligna negli ultimi 3 anni
- Ospedalizzazioni correlate alla malattia di base
- Storia di infezione da HIV
- Presenza o storia di reazioni da ipersensibilità
- Scompenso cardiaco moderato/severo, angina instabile, frazione di eiezione < 35%, aritmie non controllate o ipertensione arteriosa resistente
- Diabete scarsamente controllato
- Ipotiroidismo scarsamente controllato
- Storia di coagulopatia cronica, trombofilia o malattia da attivazione del complemento
- Uso di farmaci concomitanti che alterano il PT/INR.
- Assunzione di farmaci immunosoppressori a lungo termine.
- Tubercolosi attiva richiedente trattamento negli ultimi 3 anni
- Infezione sintomatica da COVID-19 o ricezione di solo 1 delle 2 dosi pianificate di un vaccino COVID-19.
- Storia di abuso attivo di alcol e/o droghe
- Intervento chirurgico programmato durante lo studio
- Gravidanza o allattamento o pianificazione di una gravidanza
- Donne in età fertile con adenoma epatocellulare che non vogliono usare la contraccezione non ormonale
- Per i pazienti che passano da singola dose ascendente a protocollo a dosi ripetute
    - Sintomi nuovi o in peggioramento della malattia epatica insieme a qualsiasi aumento dei livelli delle transaminasi
    - Somministrazione di emoderivati per la gestione della coagulopatia da consumo
    - ALT che è ≥ 8 volte il limite superiore di normalità e > 2x il valore basale del soggetto

Somministrazione e monitoraggio

SOMMINISTRAZIONE

- Infusione endovenosa in almeno 4 ore, con infusione lenta almeno nella prima ora per ridurre il rischio di reazioni da ipersensibilità
- Premedicazione un'ora prima con paracetamolo e/o ibuprofene e antistaminico
- Monitoraggio cardiorespiratorio durante l'infusione e osservazione e monitoraggio dei parametri vitali per 24 ore dopo l'infusione

MONITORAGGIO A LUNGO TERMINE

- Follow-up di 90 giorni per pazienti con singola dose ascendente
- Follow-up di 36 settimane dopo l'ultima dose nei pazienti nel braccio in aperto a dosi ripetute. È necessario il re-screening dopo singola dose
- Follow-up di 40 settimane per pazienti nel braccio in cieco a dosi ripetute

Potenziali effetti tossici

- **Ipersensibilità**
  - Reazioni da infusione
  - Attivazione del sistema immunitario e sviluppo di anticorpi anti-GDE umana
  - Attivazione del complemento e rilascio citochinico

- **Epatotossicità**
  - Incremento (transitorio) ALT, AST, ALP, GGT
  - Alterazioni istopatologiche

- **Coagulopatia da consumo**

- Stop infusione
- Desametasone
- Adrenalina
- Eculizumab

- Monitoraggio

- Plasma fresco congelato/crioprecipitato e/o infusione piastrinica

Valutazioni

Valutazioni sulla sicurezza

- Segni vitali
- Valutazione clinica
- ECG
- Esami di laboratorio
  - Complemento, IL-6, fattori della coagulazione
- Anticorpi anti-GDE e anti-LNP
- Test di gravidanza

Valutazioni generali

- Storia medica generale
- Misure antropometriche

Valutazioni farmacocinetiche

- Dosaggio ematico mRNA e ATX95

Valutazioni farmacodinamiche

- Test del digiuno controllato
- Dosaggio dei chetoni e del Glc4 urinari
- Monitoraggio continuo della glicemia (glucometro)
- Dosaggio HbA1C

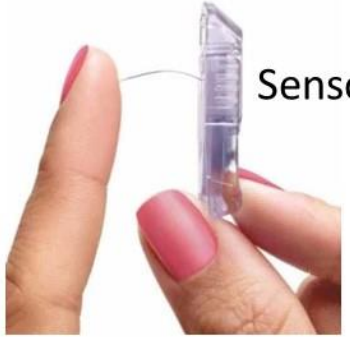
Outcome riportati dal paziente/clinici

- Questionari sulla salute
- Scale cliniche
- Diario nutrizionale

Valutazioni di efficacia

- Fegato: RM addome, spettroscopia, fibroscan, PT-INR, HDL
- Cuore: CK-MB, BNP, troponina I
- Muscolo: CK, dinamometria

Monitoraggio continuo della glicemia

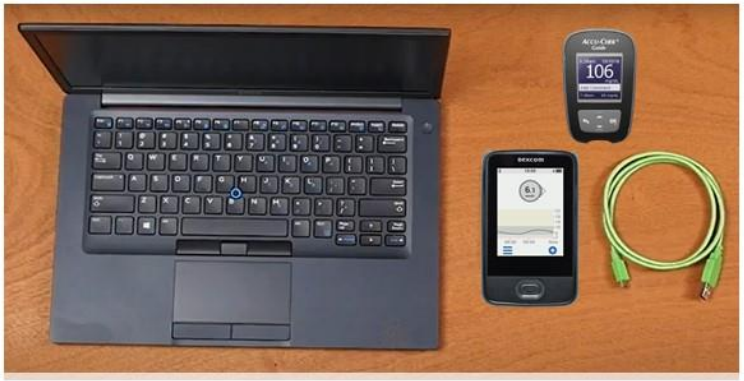


Sensor

Single-use applicator to insert each sensor

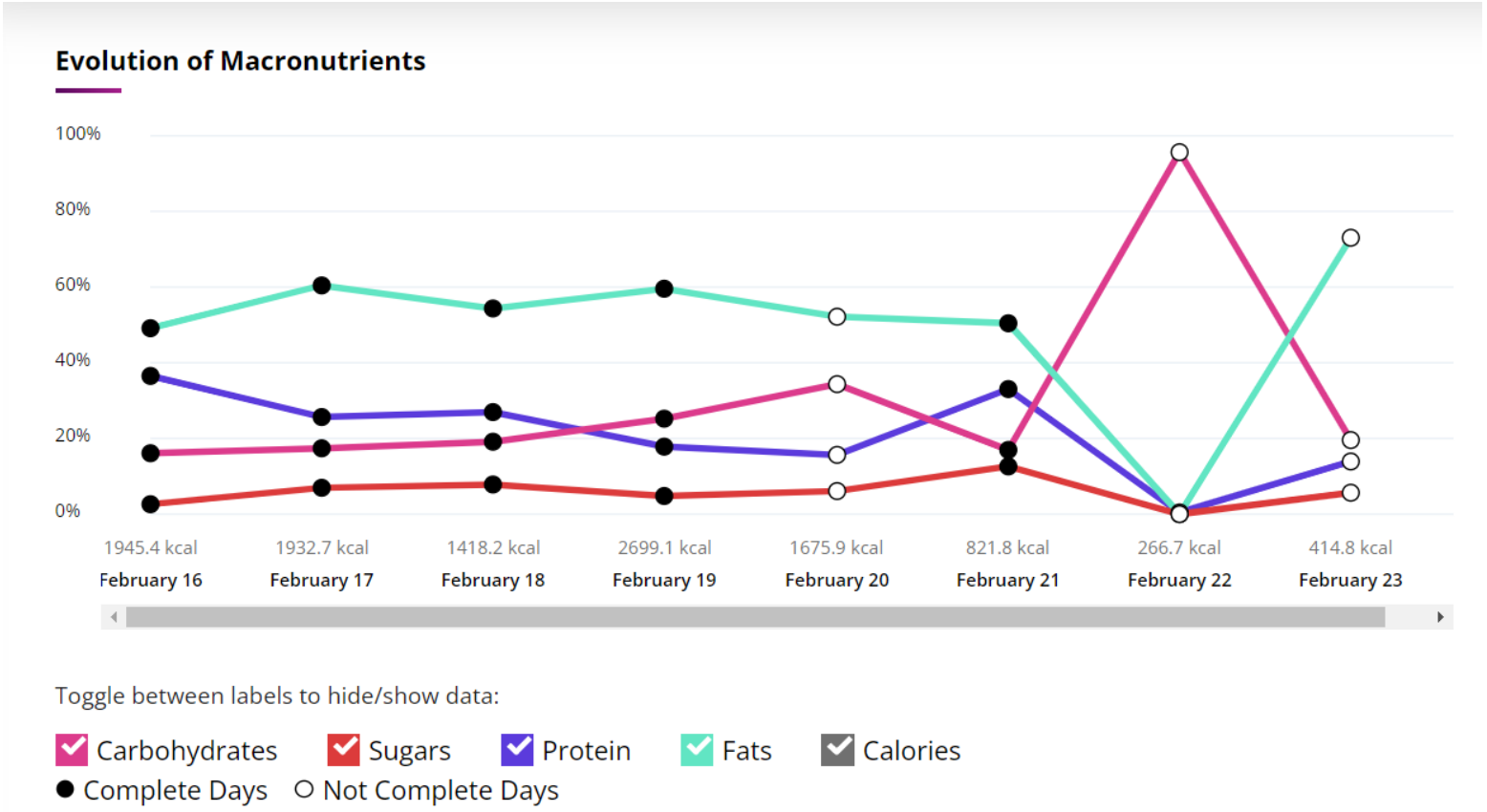
Transmitter snapped into sensor

(worn on the skin)



Laptop to upload the data from the receiver and handheld glucometer

Diario nutrizionale elettronico



Potenziali benefici

- Miglioramento delle manifestazioni cliniche della GSD III
  - Riduzione dell'ipoglicemia a digiuno
  - Aumento del glucosio ematico medio
  - Miglioramento della disponibilità di glucosio durante l'esercizio
- Incremento dei livelli di GDE
- Riduzione del glicogeno epatico
- Miglioramento della funzione muscolare

Grazie per l’attenzione