



2024 AMDA / IPA International Pompe Patient & Scientific Conference

3-5 maggio 2024, San Antonio, Texas, USA

Malattia di Pompe: il futuro

Relatori:

- **Arnold Reuser, PhD** - Centro per le malattie lisosomiche e metaboliche, Erasmus MC University Medical Center, Paesi Bassi
- **Nina Raben, MD, PhD** - M6P Therapeutics, Stati Uniti

Gli elementi fondamentali della malattia di Pompe sono generalmente noti. Tuttavia, considerando la complessità degli argomenti e la varietà di termini utilizzati dai relatori internazionali, è utile chiarire i nomi associati alla malattia e all'enzima deficitario, essenziale per il metabolismo del glicogeno, che viene somministrato ai pazienti come terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Esistono diverse denominazioni anche per descrivere lo spettro clinico della malattia di Pompe.

In passato, lo spettro clinico era suddiviso in forme neonatali, infantili, giovanili e adulte, con la forma neonatale come la più grave. Oggi, queste forme sono raggruppate in due categorie principali: la malattia di Pompe a esordio infantile (IOPD) e la malattia di Pompe a esordio tardivo (LOPD).

Attualmente, esistono tre farmaci principali per il trattamento della malattia di Pompe. Sanofi/Genzyme produce Lumizyme e Myozyme (alglucosidase alfa) e il più recente Nexvzyme (avalglucosidase). Amicus Therapeutics offre cipaglicosidase alfa+ miglustat, commercializzato come Pombiliti+Opfolda. Sebbene questi farmaci siano simili, presentano alcune differenze.

La malattia di Pompe è causata da un difetto genetico che porta ai sintomi clinici noti. Attualmente, la ERT è utilizzata per affrontare la mancanza dell'enzima GAA, ma la sfida futura è migliorare significativamente questa terapia.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

La correzione delle informazioni genetiche, nota come Genetic Editing, e l'introduzione di un gene correttivo tramite Terapia Genetica rappresentano prospettive promettenti per il futuro. Inoltre, l'arricchimento delle banche dati con informazioni sui pazienti di tutto il mondo potrebbe migliorare la diagnosi e il trattamento, fornendo una solida base per lo sviluppo di farmaci più efficaci.

L'industria farmaceutica è orientata verso terapie di prossima generazione e si attendono progressi significativi sia nella terapia enzimatica che nella terapia genetica.

Storia naturale vs. Nuova storia con ERT

Esordio infantile

Tracciare l'evoluzione: Dalla storia naturale alle nuove frontiere nella forma classica infantile della malattia di Pompe

Relatore: **Hannerieke van den Hout, MD, PhD** - Centro per le malattie lisosomiche e metaboliche, Erasmus University Medical Center (MC), Paesi Bassi

L'introduzione del trattamento con alfa-glucosidasi umana ricombinante, venticinque anni fa, ha significativamente migliorato le prospettive per i pazienti con la forma classica infantile della malattia di Pompe. Questo trattamento ha permesso ai pazienti di sopravvivere oltre il primo anno di vita e di raggiungere tappe di sviluppo come imparare a camminare, alterando drasticamente il decorso naturale della malattia, che non trattata portava a cardiomiopatia ipertrofica, insufficienza respiratoria e morte entro il primo anno.

Dal 2006, con l'approvazione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con alfa-glucosidasi acida umana ricombinante (rhGAA), sono stati osservati miglioramenti significativi nei tassi di sopravvivenza, nella riduzione della cardiomiopatia e nella capacità di camminare dei pazienti. L'aumento della dose a 40 mg/kg/settimana, la gestione degli anticorpi e lo screening neonatale precoce hanno contribuito a questi progressi. Attualmente, le ERT di seconda generazione mirano a perfezionare ulteriormente l'efficacia del trattamento.

Con l'evolversi dell'efficacia del trattamento, nei sopravvissuti è emerso un nuovo fenotipo della malattia, caratterizzato da debolezza muscolare che interessa sia i muscoli prossimali che quelli distali, causando difficoltà nella deambulazione, disallineamenti spinali, problemi di densità ossea e miopatia facciale. Questo comporta difficoltà nel linguaggio e nella deglutizione, aumentando i rischi di aspirazione e infezioni delle vie aeree. Nonostante la normalizzazione delle dimensioni cardiache, possono insorgere aritmie come la tachicardia sopraventricolare.

La barriera ematoencefalica rappresenta una limitazione significativa per l'ERT, impedendo il trattamento dell'accumulo di glicogeno a livello cerebrale. Studi recenti stanno rivelando un coinvolgimento cerebrale progressivo e alterazioni cognitive nei pazienti sopravvissuti, sottolineando la necessità di approcci innovativi che includano il targeting del sistema nervoso.

L'industria farmaceutica sta sviluppando terapie di prossima generazione, sia nell'ambito dell'ERT che della terapia genica. La raccolta di dati globali è fondamentale per migliorare la diagnosi e il trattamento, fornendo una base solida per lo sviluppo di farmaci più efficaci. Screening neonatali e gestione degli anticorpi sono essenziali per la diagnosi precoce e la somministrazione tempestiva del trattamento.

Esordio tardivo

Terapie enzimatiche sostitutive: modifica della storia naturale della LOPD

Relatore: Prof. **Mark Roberts, BSc, MBChB, FRCP, MD** - Salford Royal NHS Foundation Trust

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

La malattia di Pompe ad esordio tardivo (LOPD) è una patologia eterogenea e multi-sistemica che progredisce lentamente. L'età di comparsa dei sintomi e la diagnosi sono correlate al grado di carenza dell'enzima GAA. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con alfa-glucosidasi acida ha dimostrato, nello studio LOTS, un miglioramento della funzione polmonare e motoria rispetto al placebo. Tuttavia, dopo 3-5 anni di benefici iniziali con alfa-glucosidasi alfa, i pazienti sperimentano un declino.

La LOPD colpisce individui di tutte le età, con sintomi che spesso vengono confusi con altre condizioni comuni negli adulti. Nei pazienti adulti, la debolezza muscolare e le difficoltà motorie sono prevalenti, con un minor coinvolgimento del muscolo cardiaco, anche se le aritmie sono frequenti. Man mano che la malattia progredisce, i pazienti possono necessitare di supporto respiratorio.

La LOPD si manifesta con una debolezza muscolare prominente nelle zone prossimali, intorno alle spalle e alle anche, che causa serie difficoltà motorie. La progressione della malattia conduce a disabilità grave, spesso richiedendo l'uso di sedie a rotelle e respiratori. Esiste una necessità di comprendere se la terapia enzimatica usata nei pazienti pediatrici sia adatta anche agli adulti con LOPD.

Sanofi ha introdotto Lumizyme/Myozyme, dimostrando benefici sia per i pazienti con IOPD che LOPD, ma solo l'1% dell'enzima somministrato per via endovenosa raggiunge i muscoli scheletrici. Mentre i pazienti IOPD ricevono la terapia settimanalmente, quelli con LOPD la ricevono ogni due settimane. Le problematiche di assorbimento dell'enzima nei tessuti muscolari e organi come cuore, reni e fegato limitano l'efficacia della terapia.

Per rispondere a queste sfide, Sanofi e Amicus hanno sviluppato farmaci di nuova generazione. Sanofi ha testato il nuovo farmaco Nexviazyme (alfa-glucosidasi alfa) su pazienti che non avevano mai ricevuto il trattamento precedente, mostrando una superiorità rispetto a Myozyme, anche se non ha soddisfatto tutte le aspettative statistiche. Tuttavia, i pazienti trattati direttamente con Nexviazyme hanno mostrato miglioramenti significativi nella prova del cammino di sei minuti, stabilità, resistenza e umore. Il farmaco è anche più sicuro in termini di controindicazioni rispetto al suo predecessore.

Amicus ha migliorato l'assorbimento dell'enzima neutralizzando l'acidità dell'enzima con miglustat, creando il trattamento combinato CIPA (cipaglucosidasi alfa) + Miglustat (nome commerciale Pombiliti + Opfolda). Questo approccio protegge l'enzima nel sangue e ne migliora la distribuzione alle cellule.

Effetti dello screening neonatale

L'impatto dello screening neonatale sull'alterazione del corso naturale della malattia a esordio infantile e tardivo

Relatore: **Yin-Hsiu Chien**, M.D., PhD - National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Lo screening neonatale (NBS) per la malattia di Pompe è stato integrato con successo in numerosi programmi di screening universale, raggiungendo oltre 11 milioni di neonati. L'avvio tempestivo della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) dopo la diagnosi della forma classica infantile della malattia di Pompe (IOPD), caratterizzata da un grave coinvolgimento cardiaco alla nascita, ha migliorato significativamente la risposta al trattamento, riducendo i tassi di insufficienza respiratoria e mortalità. Nei casi di IOPD, il trattamento precoce con ERT ha permesso a molti neonati di raggiungere tappe importanti come imparare a camminare, alterando il decorso naturale della malattia.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

Per quanto riguarda la malattia di Pompe ad esordio tardivo (LOPD), lo screening neonatale consente una gestione proattiva dei neonati, facilitando la diagnosi precoce dei segni muscolo-scheletrici sottili e l'avvio dell'ERT per preservare meglio la funzionalità muscolare. Uno studio di follow-up esteso fino a 15 anni indica che circa il 20% dei neonati inizialmente classificati come LOPD sviluppa sintomi e riceve ERT, mantenendo buone prestazioni fisiche.

I progressi nella conoscenza della genotipizzazione, negli strumenti di imaging muscolare e nell'integrazione dei parametri biochimici e delle valutazioni della terapia fisica forniscono ora una migliore capacità di prevedere la gravità del fenotipo. I continui sforzi di ricerca sono cruciali per affinare i protocolli di screening e trattamento, migliorando in ultima analisi gli esiti a lungo termine per i pazienti affetti da malattia di Pompe.

I bambini con malattia di Pompe ad esordio tardivo possono essere asintomatici alla nascita. Grazie alle nuove tecnologie diagnostiche, è possibile identificare la malattia precocemente e determinare la forma da trattare, prendendo decisioni tempestive. Nei pazienti con IOPD, caratterizzata da cardiomegalia, la terapia enzimatica deve iniziare immediatamente con una dose settimanale di 40 mg/kg. Accanto alla terapia enzimatica, possono essere utilizzate terapie parallele come fisioterapia, logopedia e, in casi estremi, chirurgia plastica.

Alcuni bambini con IOPD si stabilizzano con funzionalità enzimatica molto bassa e mantengono valori regolari fino all'età di 10-12 anni, dopo di che possono manifestare sintomi variabili. Per LOPD, la decisione per l'inizio della terapia richiede più tempo, poiché la malattia non si presenta uniformemente in tutti i pazienti. Alcuni, nonostante la bassa attività enzimatica, non mostrano debolezza muscolare significativa. La sfida è determinare l'età appropriata per iniziare la terapia e il dosaggio ottimale.

Lo screening neonatale per la malattia di Pompe contribuisce a prevenire il peggioramento sia dell'esordio infantile che dell'esordio tardivo, migliorando significativamente la gestione e la prognosi dei pazienti attraverso l'avvio tempestivo della terapia enzimatica sostitutiva. L'approccio più efficace è quello multidisciplinare, coinvolgendo vari specialisti per una gestione integrata del paziente.

Un problema rilevante è rappresentato dalle normative nazionali che influenzano l'accesso e la somministrazione della terapia. In alcuni paesi, i pazienti LOPD non possono ricevere la doppia dose di ERT, mentre in altri sì. Queste disparità evidenziano la necessità di armonizzare i protocolli terapeutici a livello globale.

La collaborazione internazionale e il sostegno delle organizzazioni come IPA e AMDA sono fondamentali per superare gli ostacoli normativi e garantire che tutti i pazienti, indipendentemente dal paese di residenza, possano accedere alle migliori terapie disponibili. paziente - monitoraggio dei pazienti

Cura integrativa dei pazienti pompe

Approccio integrato nella cura dei pazienti con malattia di Pompe

Relatore: *Prof. Andreas Hahn, MD - Justus-Liebig-University, Giessen, Germania*

La malattia di Pompe, che include sia l'esordio tardivo (LOPD) sia l'esordio infantile (IOPD), è una miopatia metabolica progressiva che colpisce principalmente la funzione respiratoria e motoria. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha significativamente migliorato la sopravvivenza nella IOPD, portando a un nuovo fenotipo caratterizzato da debolezza muscolare residua, difficoltà linguistiche e di deglutizione, perdita dell'udito, aritmie cardiache, scoliosi e altre problematiche ortopediche, nonché difficoltà cognitive.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

Una migliore comprensione della malattia ha portato a modifiche nel trattamento, come l'immunomodulazione nei pazienti CRIM-negativi, l'implementazione dello screening neonatale in alcuni paesi e l'applicazione di dosi molto più elevate di ERT rispetto a quelle inizialmente raccomandate. Tuttavia, il trattamento dei pazienti con IOPD e LOPD va di gran lunga oltre la sola ERT.

Le caratteristiche multi-sistemiche della malattia richiedono una stretta collaborazione tra molte discipline mediche e non mediche. Tra queste figurano specialisti metabolici, neurologi infantili, cardiologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, gastroenterologi, anestesisti, fisioterapisti, logopedisti e assistenti sociali. A causa della complessità del fenotipo, i pazienti devono essere supervisionati da centri specializzati nel trattamento della malattia di Pompe.

I pazienti con malattia di Pompe presentano problematiche differenti a seconda dell'età. Gli specialisti stanno ancora imparando e perfezionando l'integrazione del loro operato. I pazienti possono manifestare debolezza muscolare, contratture, scoliosi e osteopenia, necessitando di una vasta gamma di strumenti terapeutici. In alcuni casi, sono necessari interventi chirurgici, oltre al supporto di logopedisti, nutrizionisti e psicologi. Molte di queste terapie sono coperte dai sistemi sanitari convenzionali e devono essere ripetute e controllate a intervalli regolari per evitare gravi complicazioni come la perdita dell'udito o problemi respiratori.

Particolare attenzione deve essere rivolta alla funzione respiratoria, specialmente in posizione supina, per prevenire l'insufficienza polmonare. Lo studio del sonno può essere cruciale per prendere le giuste decisioni terapeutiche. La frequenza scolastica in istituti adattati è consigliata per i pazienti con IOPD, dove il personale può soddisfare le loro specifiche esigenze.

In conclusione, i pazienti con malattia di Pompe necessitano di un supporto multidisciplinare e continuo monitoraggio per gestire efficacemente la malattia. La supervisione in centri specializzati permette di adattare le terapie in base ai cambiamenti osservati, migliorando la qualità della vita e gli esiti a lungo termine dei pazienti.

Monitoraggio dei pazienti: Biomarcatori

Un approccio multi-omico per identificare i biomarcatori per la malattia di pompe

Relatori: **Giancarlo Parenti, Antonietta Tarallo, Carla Damiano, Anna Valanzano** - Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia, Istituto Telethon di genetica e Medicina (TIGEM), Pozzuoli, Italia

Nel campo della gestione e del trattamento della malattia di Pompe, la ricerca di biomarcatori affidabili, misurabili e oggettivi è di fondamentale importanza. Attraverso un'analisi integrata multi-omica, abbiamo condotto uno studio mirato a identificare nuovi marcatori per questa patologia.

Abbiamo analizzato campioni di plasma dei pazienti e tessuti del modello murino, concentrandoci su marcatori che mostrano cambiamenti coordinati rispetto ai controlli e riflettono specifici aspetti della patofisiologia della malattia, come lo squilibrio dei percorsi e delle funzioni cellulari.

In seguito a questa analisi, abbiamo identificato un pannello di potenziali biomarcatori plasmatici, tra cui miRNA, proteine e lipidi complessi, che possono fornire informazioni cruciali sulla gravità e la progressione della malattia, nonché sulla risposta alle terapie standard e ai nuovi trattamenti in fase di sviluppo.

Per comprendere appieno l'efficacia dei trattamenti e la risposta del paziente nel tempo, è necessario considerare le variazioni nei marcatori durante il passaggio da terapie standard a

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

nuove terapie. Inoltre, studieremo l'impatto delle terapie sui diversi organi e tessuti, manipolando vari passaggi per osservare lo sviluppo dei biomarcatori nel tempo.

Questo approccio multi-omico offre una prospettiva completa sulla malattia di Pompe, consentendo una valutazione accurata dei pazienti e un monitoraggio efficace della risposta alle terapie.

Monitoraggio dei pazienti: RM muscolare

Risonanza magnetica muscolare nella malattia di pompe

Relatore: *Prof. Jordi Díaz-Manera, MD, PhD - John Walton Muscular Dystrophy Research Center, Newcastle University, Regno Unito*

La Risonanza Magnetica Muscolare si è dimostrata un'importante risorsa per la diagnosi e il monitoraggio dei pazienti affetti dalla malattia di Pompe. Attraverso le prove pubblicate e l'esperienza clinica, esamineremo l'utilità della risonanza magnetica nella gestione della malattia e ne discuteremo le prospettive future.

La Risonanza Magnetica Muscolare rivela il progressivo deterioramento muscolare sostituendo le fibre sane con il tessuto adiposo. Questo strumento offre una visione dettagliata dei muscoli interessati, con una particolare predominanza nel muscolo soprascapolare e nei muscoli spinali, para spinali, e del bacino nei pazienti con esordio infantile (IOPD).

Le sequenze Dixon della risonanza consentono un'analisi accurata delle variazioni nella composizione muscolare nel tempo, rilevando anche piccole modifiche difficili da percepire ad occhio nudo. Attraverso studi longitudinali, possiamo monitorare l'accumulo di tessuto adiposo nei muscoli e individuare eventuali variazioni nella progressione della malattia.

Un recente studio, condotto utilizzando la RMN a 3 e 7 tesla, ha identificato una distribuzione non uniforme dell'accumulo di glicogeno e grasso nei tessuti muscolari, con una maggiore presenza nei muscoli posteriori, i primi colpiti dalla malattia. Queste tecnologie non solo supportano la ricerca clinica, ma forniscono anche preziose informazioni per la gestione dei pazienti e la valutazione dell'efficacia dei trattamenti.

In sintesi, la Risonanza Magnetica Muscolare rappresenta uno strumento cruciale per la diagnosi precoce, il monitoraggio e la gestione della malattia di Pompe, consentendo una valutazione accurata della progressione della patologia e l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche.

Monitoraggio dei pazienti: Ecografia muscolare

Ruolo dell'ecografia muscolare nella malattia di pompe

Relatore: *Neha Regmi, MBBS, MD - Duke University Medical Center*

La malattia di Pompe, una volta considerata una condizione fatale legata all'accumulo di glicogeno, ha visto un notevole cambiamento con l'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) approvata dalla FDA nel 2006. Nonostante i miglioramenti clinici ottenuti, la penetrazione della ERT nei tessuti muscolari rimane limitata, contribuendo al declino della funzionalità muscolare a lungo termine nei sopravvissuti. Pertanto, un monitoraggio accurato della funzione muscolare è essenziale per avviare tempestivamente l'ERT e valutarne l'efficacia nel tempo.

L'ecografia muscolare emerge come un'opzione promettente per monitorare lo stato muscolare, anche prima della comparsa dei sintomi clinici. Questo esame, economico, rapido, e non invasivo, consente di identificare la patologia muscolare in modo efficiente, facilitando il tracciamento della salute muscolare nel corso del tempo. Inoltre, combinato con altre tecniche

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | **e-mail:** info@aiglico.it | **web:** www.aiglico.it

come la Miografia ad Impedenza Elettrica (EIM), potrebbe diventare un potenziale biomarcatore per valutare i danni muscolari.

L'ecografia muscolare può essere utilizzata per monitorare la progressione della malattia nel tempo, consentendo una valutazione continua della risposta alla terapia enzimatica e l'aggiustamento dei dosaggi secondo necessità. Questo strumento è particolarmente utile nei pazienti asintomatici, consentendo una diagnosi precoce e un monitoraggio regolare della muscolatura.

Anche se la biopsia muscolare offre informazioni dettagliate sulla progressione della malattia, è un procedimento invasivo e doloroso, mentre la risonanza magnetica è costosa e non sempre fattibile per tutti i pazienti. L'ecografia muscolare si presenta quindi come un'alternativa più accessibile e pratica, permettendo un monitoraggio regolare e accurato della malattia.

In conclusione, l'ecografia muscolare rappresenta un importante strumento diagnostico e di monitoraggio nella malattia di Pompe, consentendo una valutazione tempestiva della patologia muscolare e l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche. invasiva per pompe

Gestione respiratoria della malattia di pompe ad insorgenza tardiva (LOPD)

Relatore: **Grazia Crescimanno, MD** – Istituto per la ricerca e l'innovazione biomedica (IRIB-CNR) del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo

La malattia di Pompe (PD) è una condizione neuromuscolare causata dalla carenza dell'enzima alfa-glucosidasi (GAA), fondamentale per l'idrolisi del glicogeno nei lisosomi cellulari. Questa carenza porta all'accumulo di glicogeno, compromettendo la struttura e la funzionalità delle cellule interessate. La gravità della malattia è strettamente legata al grado di carenza di GAA. Nei pazienti con una forma ad insorgenza tardiva (LOPD), i cui sintomi si manifestano tra i 12 mesi e l'età adulta, si osserva una maggiore attività di GAA rispetto ai casi con esordio precoce, tuttavia, ciò nonostante, si registra comunque un significativo deterioramento della funzionalità respiratoria.

Nonostante l'approvazione nel 2006 della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) da parte della FDA, questa è in grado soltanto di rallentare la progressione della malattia piuttosto che invertirla completamente. Di conseguenza, rimangono numerose esigenze mediche non soddisfatte. Tra queste, l'insufficienza respiratoria gioca un ruolo cruciale, rappresentando una delle principali cause di morbilità e mortalità associata alla malattia. Le complicazioni respiratorie includono la debolezza muscolare respiratoria, i disturbi respiratori durante il sonno, l'ipoventilazione notturna, la compromissione della tosse e le difficoltà nella clearance delle vie aeree.

Per affrontare queste problematiche, è essenziale adottare una gestione respiratoria mirata e multidisciplinare. Il monitoraggio regolare della funzione respiratoria è fondamentale per identificare precocemente eventuali deterioramenti e per avviare tempestivamente terapie di supporto. Queste possono includere l'uso della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) durante il sonno o l'esercizio fisico mirato per mantenere la forza muscolare respiratoria. Inoltre, l'educazione del paziente e dei caregiver sulla gestione delle complicanze respiratorie è cruciale per migliorare la qualità della vita e ridurre il rischio di eventi avversi.

In sintesi, una diagnosi precoce e una gestione respiratoria adeguata sono fondamentali per migliorare gli esiti clinici e la qualità della vita dei pazienti con malattia di Pompe ad insorgenza tardiva. Un approccio multidisciplinare è essenziale per garantire un trattamento completo e personalizzato.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

Gestione e cura dei pazienti pompe

Sicurezza ed efficacia dell'allenamento dei muscoli inspiratori (IMT) in pazienti affetti da malattia di pompe ad esordio tardivo (LOPD): Risultati preliminari di uno studio randomizzato con cross-over multicentrico

Relatori: **Elena Compalati** e **Rosario Di Marco**, fisioterapisti - IRCCS Fondazione Don Gnocchi, Policlinico di Palermo, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste

La presentazione tratta i dati preliminari di uno studio randomizzato multicentrico in corso, riguardante gli effetti della sola IMT e con l'implementazione di air-stacking nei pazienti con LOPD. Verranno evidenziati come e se questo tipo di intervento può aiutare questa popolazione specifica a migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita. Lo studio e i risultati verranno presentati al convegno nazionale annuale di AIGLICO nel mese di ottobre 2024.

Utilizzo della chetosi nutrizionale per migliorare il fenotipo della malattia di pompe infantile nei topi NH C57/BL6

Relatore: **Dominic D'Agostino**, PhD - Morsani College of Medicine, University of Southern Florida

La presentazione si concentra sui risultati di uno studio in corso che valuta l'efficacia della terapia metabolica chetonica (KMT) nell'improvvisare il fenotipo della malattia di Pompe infantile (IOPD) in un modello murino. Il modello murino utilizzato è il modello murino IOPD Pompe, confrontato con un gruppo di controllo Wild Type. L'obiettivo è valutare se la somministrazione di KMT attraverso chetosi nutrizionale tramite dieta chetogenica, agenti chetogenici o la loro combinazione possa portare a miglioramenti nel peso corporeo, nei livelli di glicemia, nei metaboliti chetonici e nelle misurazioni comportamentali e di funzionalità cardiovascolare.

La terapia metabolica con chetoni è un approccio terapeutico che sta guadagnando sempre più interesse per la sua capacità di offrire benefici neuroprotettivi, cardioprotettivi, antinfiammatori e anti-catabolici. La restrizione dei carboidrati stimola la produzione di corpi chetonici, che possono avere effetti positivi sulla funzione mitocondriale e sull'autofagia, oltre a fornire energia al cervello, al cuore e ai muscoli.

Stiamo esplorando diverse modalità per indurre e mantenere la chetosi terapeutica, comprese diete chetogeniche classiche ad alto contenuto di grassi e l'uso di chetoni esogeni. Questi ultimi possono essere particolarmente utili in contesti in cui la dieta chetogenica è difficile da seguire. L'obiettivo è determinare l'efficacia di queste terapie nel migliorare il fenotipo della malattia di Pompe.

Nei nostri studi, abbiamo osservato che la dieta chetogenica con butanediolo ha portato a miglioramenti significativi nella funzione motoria e nella forza nei topi con la malattia di Pompe. Tuttavia, c'è ancora spazio per ottimizzare questa dieta e per esplorare altre forme di chetoni esogeni che potrebbero essere ancora più efficaci e meglio tollerate.

In conclusione, la terapia metabolica con chetoni rappresenta un'area di ricerca promettente per migliorare il fenotipo della malattia di Pompe. Integrare questa terapia con altre forme di trattamento, come la terapia enzimatica sostitutiva, potrebbe offrire vantaggi aggiuntivi e migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da questa malattia.

Dieta e interazioni di esercizio per il trattamento della malattia di pompe

Dieta e esercizio per il trattamento della malattia di pompe

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

Relatore: **Mark Tarnopolsky, MD, PhD** - *McMaster Children's Hospital, Hamilton, Canada*

La malattia di Pompe è caratterizzata da disfunzioni muscolari che includono l'autofagia, la funzione mitocondriale, l'infiammazione, lo stress ossidativo e la sintesi proteica, contribuendo così alla progressiva debolezza muscolare. Recenti studi hanno dimostrato che l'allenamento fisico, specialmente con esercizi di resistenza e resistenza, può portare a miglioramenti nella forma fisica, nella funzionalità e nella forza nei pazienti con malattia di Pompe ad insorgenza tardiva (LOPD).

La dieta è un aspetto cruciale nel trattamento dei pazienti LOPD. Un adeguato apporto proteico è essenziale, con raccomandazioni di almeno 1,2 g di proteine/kg di peso corporeo al giorno, preferibilmente da fonti ad alto valore biologico. L'integrazione proteica a pasto e dopo l'allenamento può favorire la sintesi proteica muscolare. È importante anche monitorare e integrare eventuali carenze vitaminiche comuni come la vitamina D e la vitamina B12.

La terapia metabolica con chetoni è un'altra opzione che merita attenzione. Studi hanno dimostrato che l'1,3-butandiolo, un precursore chetonico, può migliorare l'autofagia e la funzione muscolare. Anche se la dieta chetogenica potrebbe non avere benefici evidenti nei modelli animali di malattia di Pompe, l'uso di chetoni esogeni potrebbe essere promettente.

L'allenamento fisico rappresenta un componente importante nella gestione della malattia di Pompe. L'esercizio di endurance e resistenza può migliorare la forma fisica, la forza muscolare e la densità minerale ossea, riducendo lo stress ossidativo e migliorando l'attivazione dell'autofagia. Un programma di esercizi combinati ha portato a significativi miglioramenti nella forza e nella funzionalità nei pazienti LOPD.

Inoltre, l'integrazione di un supplemento multi-ingrediente può favorire la sintesi proteica e ridurre il grasso corporeo senza compromettere la massa muscolare. Gli interventi dietetici e l'allenamento fisico operano in sinergia per migliorare la forma fisica e la qualità di vita dei pazienti affetti da malattia di Pompe, dimostrando l'importanza di un approccio integrato nella gestione di questa condizione.

Patologia del parlato

Comprensione attuale dei disturbi del linguaggio nella malattia di Pompe

Relatore: **Harrison Jones, PhD** - *Department of Head and Neck Surgery & Communication Sciences (HNSCS), Duke University Medical Center*

Nella malattia di Pompe (PD), la debolezza dei muscoli respiratori e oro-facciali è comune, causando disturbi del linguaggio che variano in gravità. Nei bambini con esordio infantile (IOPD), si manifestano con errori di articolazione e ipernasalità, mentre nei bambini con esordio tardivo (LOPD) sono più frequenti i disturbi della voce. Negli adulti con LOPD, i disturbi del linguaggio sono spesso sottovalutati, ma possono variare dalla moderata alla totale assenza, con maggiori manifestazioni dei disturbi della voce.

Gli studi indicano che una valutazione completa dei disturbi del linguaggio nella PD dovrebbe comprendere misurazioni uditive-percettive, acustiche e fisiologiche per definire modelli di coinvolgimento e guidare l'approccio terapeutico. La valutazione percettiva uditiva è fondamentale, mentre le misure fisiologiche completano l'analisi.

I disturbi del linguaggio nella PD derivano dalla debolezza dei muscoli coinvolti nella parola e nella deglutizione, che includono i muscoli del petto, il sistema fonatorio (come la laringe e le corde vocali), le articolazioni (lingua, labbra, viso, velo palatino, faringe) e la mascella. La debolezza in queste strutture può causare ipernasalità, problemi di articolazione e distorsioni dei suoni della parola.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | **e-mail:** info@aiglico.it | **web:** www.aiglico.it

Nei bambini con IOPD, le caratteristiche del linguaggio tipiche della palatoschisi sono comuni, mentre negli adulti e nei bambini con LOPD, la debolezza del velo palatino può essere presente senza ipernasalità percettiva. La debolezza linguale contribuisce a una diminuzione della velocità di articolazione.

È essenziale includere il logopedista in un team multidisciplinare per la PD e raccogliere più dati sui disturbi del linguaggio nei pazienti LOPD, compresi i cambiamenti nel tempo e gli effetti sulle limitazioni delle attività e sulla partecipazione sociale. La documentazione accurata dei disturbi del linguaggio può contribuire alla diagnosi differenziale e agli studi clinici futuri sulle terapie e dosi di ERT.

Gestione del dolore per pompe

La gestione del dolore nella malattia di Pompe

Relatore: **Heidi Peters, MBBS, FRACP, PhD** - Dipartimento di Medicina metabolica, Royal Children's Hospital, Melbourne

Il dolore nella malattia di Pompe è un'esperienza complessa che può influenzare significativamente la vita quotidiana dei pazienti, sia nell'esordio infantile (IOPD) che in quello tardivo (LOPD). Esplorare le strategie attuali di gestione del dolore e affrontare le sfide connesse è cruciale per migliorare la qualità della vita di coloro che ne sono affetti.

Il dolore è definito come un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale reale o potenziale, con una componente soggettiva influenzata da fattori come apprendimento precedente, contesto e variabili psicologiche. Può essere classificato come dolore acuto o cronico, con quest'ultimo che persiste per più di tre mesi. Il dolore può manifestarsi in diverse forme, tra cui il dolore neuropatico, causato da danni al sistema nervoso, e può essere influenzato da fattori sociali e ambientali.

La gestione del dolore richiede un approccio multimodale che includa trattamenti farmacologici e non farmacologici. È importante considerare il contesto individuale del paziente e coinvolgere uno spettro di professionisti sanitari, compresi medici, infermieri, psicologi clinici e fisioterapisti. L'obiettivo è non solo alleviare il dolore, ma anche migliorare la qualità della vita e il benessere generale del paziente.

Nei pazienti con malattia di Pompe, il dolore può essere correlato a una serie di fattori, tra cui problemi scheletrici, respiratori e del sonno. L'approccio alla gestione del dolore può prevedere l'uso di farmaci, interventi interventistici, terapia fisica e cambiamenti nello stile di vita. È importante considerare anche gli effetti a lungo termine dei trattamenti e adottare un approccio preventivo alla gestione del dolore.

Studi futuri sono necessari per comprendere meglio la fisiopatologia del dolore nella malattia di Pompe, migliorare le strategie di gestione e valutare gli effetti a lungo termine sul benessere dei pazienti. La standardizzazione degli strumenti di valutazione del dolore può contribuire a una migliore comprensione e confronto dei risultati della gestione del dolore. In definitiva, la gestione efficace del dolore è un componente essenziale della cura complessiva dei pazienti affetti da malattia di Pompe. di nuova generazione: Presentazioni

La prima parte del convegno è terminata con delle domande e risposte che possono essere così riassunte riguardanti la gestione della malattia di Pompe e l'implicazione dei pazienti nelle sperimentazioni cliniche. I relatori hanno chiarito che la partecipazione alle sperimentazioni è influenzata dalla tolleranza individuale e che ogni studio ha criteri specifici di inclusione ed esclusione. Inoltre, è stato discusso il ruolo della terapia genica, evidenziando che, sebbene sia un obiettivo desiderabile, non può ancora essere considerata una cura definitiva. Sono state esaminate anche le opzioni terapeutiche per i pazienti che non hanno mai fatto trattamenti, con

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | **e-mail:** info@aiglico.it | **web:** www.aiglico.it

un'enfasi sull'importanza della comunicazione tra medico e paziente nella scelta del trattamento più adatto. Inoltre, sono stati affrontati temi come la comparabilità dei trial clinici, la decisione terapeutica e il dosaggio ottimale dei farmaci, con una sottolineatura dell'importanza dei dati di biomarcatori e della necessità di ulteriori ricerche per migliorare la gestione della malattia di Pompe.

Presentazione M6P

La co-espressione di GAA con S1S3 PTasi genera un rhGAA (M021) con un profilo di glicosilazione unico che consente Riduzione più efficiente del glicogeno e possibili strategie di dosaggio ERT Pompe ERT alternative

Relatori:

- **Kylie Gray, Riley Marcinczyk, Jonathan Roberts, Linda Lyons, Uday Wanninayake, Vaughn Weaver, Michael DiGruccio, Shou Liu, Hung Do, Russell Gotschall** - M6P Therapeutics Inc, St. Louis MO
- **Madison Chao, Nastry Brignol, Osman Sheikh** - Amicus Therapeutics, Philadelphia PA
- **Steven Ortemier, Clarissa Booth, Kathrine White** - Sanford Research, Sioux Falls SD

La malattia di Pompe è causata da una carenza dell'enzima α -glucosidasi acida (GAA), fondamentale per il catabolismo del glicogeno lisosomiale. La terapia sostitutiva enzimatica (ERT) con GAA ricombinante umano (rhGAA) ha mostrato benefici clinici, ma la scarsa assunzione cellulare nei muscoli scheletrici limita la sua efficacia. Solo l'1% del rhGAA somministrato raggiunge i muscoli, richiedendo un miglioramento dell'assorbimento cellulare.

M6P Therapeutics ha sviluppato un nuovo processo per co-esprimere rhGAA con una GlcNAc1-fosfotransferasi iperattiva (S1S3 PTasi), producendo un rhGAA denominato M021 con oltre il 67% di N-glicani bis-fosforilati. Questo miglioramento aumenta l'affinità per il recettore CI-MPR, migliorando l'assorbimento dell'ERT.

Gli studi sul modello murino hanno dimostrato che il dosaggio bisettimanale di M021 è significativamente più efficace dello standard di cura (SOC) nella riduzione del glicogeno nei muscoli cardiaci e scheletrici, normalizzando la forza muscolare nei topi e mantenendo questi risultati per oltre sei mesi. Inoltre, un regime di mantenimento mensile dopo un iniziale debulking ha ottenuto risultati simili al dosaggio bisettimanale.

Questi dati suggeriscono che M021 potrebbe consentire una strategia di dosaggio mensile più efficiente in termini di ERT nella malattia di Pompe.

Presentazione LentiCure

LentiCure B.V.: Sviluppo della terapia genica con approccio lentivirale per la malattia di Pompe a prezzi accessibili e trasparenti

Relatori:

- **Dirk van Asseldonk** - LentiCure B.V., Erasmus MC University Medical Center
- **W.W.M. Pim Pijnappel, Isabel Gordaliza Alaguero** - LentiCure B.V., Erasmus MC University Medical Center, Department of Pediatrics
- **Giacomo Zundo, Tessa Huizer, Ans van der Ploeg, Hannerieke van den Hout, Michelle Kruijshaar** - Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Pediatrics
- **Nadine van der Beek, Pieter van Doorn** - Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Neurology

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

- **Bodil Willumsen** - Department of Pediatrics

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) è efficace per la malattia di Pompe, ma ha vari svantaggi: invasività, incapacità di arrestare la progressione della malattia, risposta variabile tra pazienti, mancato raggiungimento del cervello, sviluppo di anticorpi neutralizzanti, e costo elevato. Questi problemi rendono urgente lo sviluppo di alternative terapeutiche.

LentiCure B.V. ha sviluppato una terapia genica lentivirale mediata da cellule staminali emopoietiche (HSPC-LVGT) per la malattia di Pompe. Questa terapia prevede un trapianto di midollo osseo con cellule del paziente modificate così da includere il gene GAA, permettendo alle cellule staminali di secernere la proteina GAA e correggere le anomalie anche nell'encefalo. Inoltre, HSPC-LVGT può prevenire la formazione di anticorpi neutralizzanti.

In modelli murini, HSPC-LVGT ha mostrato un'efficacia migliorata, correggendo completamente cuore, muscoli e cervello, con un singolo trattamento potenzialmente efficace per tutta la vita. La terapia ha dimostrato sicurezza ed efficacia in altre malattie, portando all'approvazione per la leucodistrofia metacromatica.

I prezzi elevati delle terapie geniche rappresentano una sfida per i sistemi sanitari, spesso impedendo l'accesso ai pazienti. Per risolvere questo problema, LentiCure B.V. è stata fondata come spin-off di Erasmus MC, con l'obiettivo di rendere le terapie geniche accessibili a prezzi ragionevoli e trasparenti. Finanziata da enti non commerciali, LentiCure mira a mantenere margini di profitto socialmente accettabili, reinvestendo in nuove terapie geniche.

LentiCure, in collaborazione con Erasmus MC, sta preparando il primo studio sull'uomo di HSPC-LVGT per la malattia di Pompe, con l'obiettivo di sviluppare terapie geniche lentivirali per molte malattie genetiche rare.

IPA/Erasmus Survey e registri pompe

Relazione sull'indagine IPA/Erasmus pompe e sulla banca dati sulle mutazioni Erasmus

[Oltre i numeri: la voce dei pazienti dell'indagine IPA/Erasmus MC e le informazioni genetiche nella banca dati delle mutazioni genetiche della malattia di Pompe.](#)

Relatore: **Nadine van der Beek**, MD - Centro per le malattie lisosomiche e metaboliche, Erasmus University Medical Center, Paesi Bassi

L'interazione con i pazienti e le loro organizzazioni è stata cruciale per approfondire la nostra comprensione della malattia di Pompe. Dal 2002, l'indagine IPA/Erasmus MC Pompe ha utilizzato i Patient-Reported Outcome (PRO) measures per raccogliere informazioni dettagliate sull'impatto della malattia sulla vita quotidiana e sull'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Questa indagine ha portato allo sviluppo della scala R-PAct, costruita secondo il modello Rasch, che quantifica l'effetto della malattia sulle attività quotidiane e la partecipazione sociale dei pazienti. La R-PAct è stata utilizzata nei principali studi clinici sui trattamenti di nuova generazione ed è disponibile in più lingue.

L'espansione di questa piattaforma mondiale permette di affrontare nuove domande dalla comunità Pompe, come l'impatto della pandemia COVID-19 sulla vita dei pazienti.

Il database delle varianti genetiche della malattia di Pompe fornisce informazioni cruciali sulla correlazione genotipo-fenotipo, aiutando i medici a fare scelte terapeutiche più informate, soprattutto con l'aumento delle diagnosi tramite screening neonatale.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | **e-mail:** info@aiglico.it | **web:** www.aiglico.it

Rapporto dal registro pompe di Genzyme

Rapporto sul registro Pompe di Sanofi

Relatore: *Prof. Tiziana Mongini, MD - Università di Torino, Italia*

Il Registro delle Malattie di Pompe è uno studio osservazionale volontario e internazionale, sponsorizzato e gestito da Sanofi Genzyme dal 2004 (NCT00231400). Questo registro raccoglie dati clinici dettagliati sulla storia naturale e sugli esiti del trattamento di questa rara malattia, rappresentando il più grande registro dedicato alla malattia di Pompe. Coinvolge oltre 2500 pazienti da circa 240 centri in 47 paesi, divisi in quattro regioni geografiche: Europa, Nord America, America Latina e Asia-Pacifico.

Nel corso degli anni, i moduli di raccolta dati sono stati aggiornati per includere biomarcatori e risultati clinici in formato elettronico, oltre agli esiti riportati dai pazienti (PRO). Gli Stati Uniti, l'Italia e la Germania sono i maggiori contributori al registro, che include principalmente casi di malattia di Pompe a esordio tardivo (LOPD) in pazienti caucasici, con una distribuzione equilibrata tra maschi e femmine.

Il registro ha segnalato oltre 2000 varianti del gene GAA, e la maggior parte dei pazienti è in terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Numerosi studi pubblicati hanno trattato temi come il ritardo diagnostico, la funzione respiratoria, la scoliosi, le varianti genetiche e i fenotipi, e l'epidemiologia specifica della popolazione, migliorando la comprensione della malattia e del suo trattamento.

Una delle principali sfide del registro è garantire l'elevata qualità dei dati e limitare la variabilità, influenzata dalle diverse esigenze dei pazienti, dalle pratiche regionali, dalle risorse disponibili e dalle capacità dei centri partecipanti.

Rapporto del registro francese

Il registro francese della malattia di Pompe

Relatore: *Prof. Pascal Laforêt, MD, PhD - Neurology department, Raymond-Poincaré teaching hospital, Nord/Est/Ile de France Neuromuscular Reference Center and PHENIX FHU, AP-HP, Garches. INSERM U1179, Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Paris Saclay University, France.*

Il registro francese della malattia di Pompe, istituito nel 2004, rappresenta una delle più grandi coorti di pazienti affetti da Pompe a livello mondiale. Questo registro permette un monitoraggio standardizzato e una raccolta continua di dati, supportata da finanziamenti dell'industria e borse di ricerca.

Più di 250 pazienti sono inclusi nel registro, provenienti da 31 centri neuromuscolari e metabolici in Francia. La collaborazione tra i centri di riferimento per le malattie rare neuromuscolari (FILNEMUS) e metaboliche (G2M) garantisce dati di alta qualità ed esaustivi.

Inizialmente concepito per monitorare il decorso naturale della malattia, il registro ha ampliato il suo scopo per valutare l'efficacia a lungo termine della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), come l'α-glucosidasi alfa, e delle nuove ERT di prossima generazione.

Dove andremo da qui e perché è importante?

In che direzione andremo e perché è importante?

Relatore: *Prof. Benedikt Schoer, MD, PhD - Friedrich-Baur Institute, Dep. of Neurology, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germania*

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

Un database unico permette di presentare agli utenti un unico database composto da più database fisici distinti. Nel contesto della malattia di Pompe, questo sistema utilizza schemi federali armonizzati e moduli elettronici di segnalazione per uniformare i dati attraverso tutta la comunità Pompe.

Un database confederato offre una vista unificata dei dati provenienti da registri multipli, gestendo sia dati strutturati che non strutturati.

Questo approccio presenta diversi vantaggi:

- trasparenza: nasconde le differenze tra le fonti di dati, permettendo agli utenti di accedere ai dati senza conoscere la loro posizione.
- eterogeneità: gestisce diverse configurazioni hardware, protocolli di rete e modelli di dati.
- estendibilità: facilita l'aggiunta di nuove fonti di dati per rispondere alle esigenze della comunità scientifica.
- autonomia: non modifica le fonti di dati esistenti e mantiene le interfacce invariate.
- integrazione dei dati: integra dati da vari protocolli e sistemi di gestione.

I principali benefici includono la condivisione flessibile dei dati, l'autonomia dei componenti del database e l'accesso unificato a dati eterogenei, senza un accoppiamento stretto con i database esistenti.

Tuttavia, ci sono anche svantaggi, come le esigenze hardware e la complessità iniziale nell'unione dei database. Considerando le necessità di pazienti, ricercatori, medici e industria, un database federato sotto l'egida dell'IPA rappresenta la soluzione futura ideale, da incorporare presso le autorità legali come FDA ed EMA.

Ricerca futura

Come accelerare i test preclinici nuovi trattamenti per la malattia di pompe

Come accelerare la sperimentazione preclinica di nuovi trattamenti per la malattia di Pompe

Relatori:

- **Naresh K. Meena, Nina Raben** - *Cell and Developmental Biology Center, NHLBI, NIH*
- **Yeap ng**, - *Center for Cancer Research, NCI, NIH, Bethesda, MD, USA.*

La sperimentazione preclinica di nuovi trattamenti per la malattia di Pompe nei modelli murini è un processo lungo e complesso, che richiede numerosi animali e tecniche avanzate di biologia molecolare per analizzare i campioni di tessuto. Tuttavia, la microscopia ad alta risoluzione rappresenta una svolta, permettendo l'osservazione e la quantificazione dei processi biologici direttamente negli animali vivi, preservando il contesto naturale dei tessuti.

Negli ultimi venti anni, la nostra ricerca ha dimostrato che l'inversione dell'accumulo autofagico nei muscoli può essere un indicatore sensibile dell'efficacia dei trattamenti. Utilizzando un modello murino che esprime la proteina fluorescente verde (GFP) fusa con il marcatore autofagosomico LC3, possiamo visualizzare direttamente il danno muscolare e la risposta alla terapia negli animali vivi anestetizzati.

Inoltre, abbiamo dimostrato che la progressione della malattia e la risposta ai trattamenti possono essere monitorate in vivo attraverso l'imaging non invasivo del muscolo della lingua, un sito clinicamente rilevante. Questi risultati suggeriscono che il nostro modello offre una

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

piattaforma efficace per condurre test preclinici rapidi su diversi interventi terapeutici per la malattia di Pompe.

Terapia di riduzione del substrato in pompe

Inibizione del substrato con oligonucleotidi antisenso GYS1 per la malattia di Pompe

Relatori:

- **Virginia Kimoni** - *Division of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics; Department of Neurology; Department of Pathology. University of California, Irvine*
- **Lan Weiss, Angela Martin, Alyaa Shmara, Victoria Boock, Matthew Ibrahim** - *Division of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics*
- **Michele Carrer, Paymaan Jafar-nejad** - *Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA.*

La malattia di Pompe è una miopatia progressiva causata dall'accumulo di glicogeno nei muscoli scheletrici e cardiaci, dovuto al deficit dell'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA). La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con GAA umano ricombinante ha mostrato efficacia nel trattare le manifestazioni cardiache della malattia, ma molti pazienti continuano a soffrire di debolezza muscolare progressiva. Questo è dovuto all'accumulo di glicogeno nei muscoli scheletrici, prodotto dall'enzima glicogeno sintasi (GYS1).

La riduzione del substrato, mirata a sopprimere l'espressione di GYS1 specifica del muscolo, è una strategia promettente per migliorare la miopatia di Pompe. Gli oligonucleotidi antisenso (ASO), oligomeri modificati chimicamente che si legano al loro RNA bersaglio complementare inducendone la degradazione, hanno dimostrato una notevole efficacia. Il nostro studio ha evidenziato che il knockdown specifico di GYS1 mediato da ASO nei topi ha portato a una riduzione significativa dell'accumulo di glicogeno sia nei muscoli scheletrici che cardiaci.

Inoltre, la combinazione di GYS1 ASO con ERT ha ulteriormente ridotto il contenuto di glicogeno nei muscoli, eliminato l'accumulo autofagico e migliorato la funzione motoria nei topi Gaa. Questi risultati supportano l'ulteriore sviluppo e validazione di GYS1 ASO, sia come monoterapia che in combinazione con ERT, come trattamento per la malattia di Pompe. La recente ricerca di Ullman et al. (2024) sull'inibitore molecolare di GYS1 rafforza questa strategia come una promettente opzione terapeutica.

Si presuppone che la somministrazione precoce di GYS1 ASO possa rappresentare una strategia di trattamento sicura ed efficace per la malattia di Pompe, migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti.

Sistema di editing genetico

Relatori: **Chester B. Whitley, PhD, MD, Michael J. Prybilla, PhD, Li Ou, PhD and Jeanine R. Jarnes, PharmD MSc** University of Minnesota

Le malattie lisosomiali, come la malattia di Pompe, sono condizioni genetiche in cui la mancanza di specifici enzimi porta all'accumulo di sostanze all'interno delle cellule. La sostituzione di questi enzimi mancanti può essere un trattamento efficace, specialmente se avviene precocemente e in modo continuativo.

La nostra ricerca su modelli animali ha dimostrato che il sistema di modifica genetica PS Gene-editing può integrare con successo un gene terapeutico in un sito specifico del DNA, permettendo alle cellule del fegato di produrre costantemente un enzima terapeutico. Questo enzima viene quindi rilasciato nel flusso sanguigno e diffuso in tutto il corpo. Si prevede l'impiego

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: info@aiglico.it | web: www.aiglico.it

di nanoparticelle lipidiche per somministrare in modo sicuro il gene terapeutico attraverso un'unica infusione endovenosa, rendendo possibile l'inserimento permanente del gene.

L'approccio PSG è stato riconosciuto come prioritario dalla FDA al fine di dimostrare l'efficacia di queste terapie per diverse malattie. Si auspica un'unica infusione, riducendo così la necessità di trattamenti ripetuti. Questo approccio presenta molte innovazioni rispetto alle terapie attuali, come una maggiore efficacia e la capacità di trattare anche malattie neurodegenerative attraverso la barriera ematoencefalica.

Rigenerazione delle cellule staminali e dei muscoli in pompe

Rigenerazione di cellule staminali e muscoli nella malattia di Pompe.

"Muscle on a Chip": creazione di mini-muscoli derivati dal paziente per lo sviluppo e il test di terapie

Relatori: **Alessandro Iuliano, Stijn in 't Groen, Federico Silvestri, Carlo Castiglione, Anjali Bholasing, Erik van der Wal, Pablo Herrero Hernandez, Atze Bergsma, Gerben Schaaf, Pim Pijnappel** - Erasmus MC University Medical Center, Center for Lysosomal and Metabolic Diseases, Department of Clinical Genetics, Department of Pediatrics

È stato sviluppato un nuovo metodo per generare mini-muscoli personalizzati dai pazienti, utilizzando cellule staminali muscolari umane derivate da cellule staminali pluripotenti indotte (hiPSC). Questi mini-muscoli, coltivati tramite la tecnologia "muscle on a chip" in 3D, possono contrarsi come muscoli reali e consentono la valutazione della forza contrattile. Un dispositivo chiamato Cuore è stato creato per misurare queste forze in tempo reale con alta sensibilità, accelerando così la ricerca sulle terapie muscolari. Questo approccio ha già dimostrato successo nello studio di diverse malattie muscolari, inclusa la malattia di Pompe, e sono in corso studi per esplorare terapie rigenerative muscolari. Sono previsti ulteriori miglioramenti di questa tecnologia per renderla clinicamente rilevante, e i progressi verranno condivisi.

Aggiornamenti sulle Opzioni di Trattamento

Amicus

Nonostante l'esistenza di un trattamento già disponibile, è emersa l'opportunità di esplorare ulteriori opzioni terapeutiche mediante un approccio combinato al fine di affrontare alcune delle sfide ancora presenti. Si è focalizzata l'attenzione sullo sviluppo di recettori sulla superficie cellulare per facilitare il raggiungimento dell'enzima all'interfaccia muscolare, avvalendosi di una molecola stabilizzatrice ricombinante. Tale approccio è indicato per pazienti già in terapia con ERT, ma che non hanno riscontrato miglioramenti significativi.

I due farmaci in questione sono stati esaminati solo in combinazione e devono essere assunti contemporaneamente. L'obiettivo con la ERT è massimizzare la concentrazione di enzima nel muscolo e all'interno del lisosoma, garantendo al contempo la sua attività nel degradare il glicogeno. È importante considerare che gli enzimi che funzionano ottimamente in un ambiente acido potrebbero subire degradazione o denaturazione nel sangue, risultando inattivi. Di conseguenza, durante il breve periodo di permanenza nel sangue, è essenziale stabilizzarli affinché siano disponibili per il trasporto alle cellule muscolari. A tale scopo, si fa uso di un farmaco specifico.

L'importanza dello studio risiede nel fatto che non ha coinvolto solo pazienti naïve. Piuttosto, una percentuale molto limitata di soggetti era naïve, mentre quasi l'80% era in trattamento enzimatico sostitutivo (ERT) da molti anni. Pertanto, questa componente orale, richiede un regime di

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | **e-mail:** info@aiglico.it | **web:** www.aiglico.it

dosaggio unico. L'infusione continua a durare 4 ore e inizia un'ora dopo l'assunzione del farmaco orale. Attualmente, si stanno conducendo anche studi clinici pediatrici.

Astellas

Astellas presenta dati di sicurezza ed efficacia esplorativa relativi alla terapia di sostituzione genica. L'obiettivo principale è il ripristino della produzione di GAA all'interno delle cellule muscolari. A tal fine, viene impiegato un potenziale vettore per consegnare il prodotto nella cellula, che consiste in una copia funzionale del gene GAA umano inserita nel vettore rilasciata in un'unica somministrazione. I criteri di partecipazione richiedono che ciascun partecipante abbia ricevuto ERT per almeno due anni, ponendo sempre la sicurezza come priorità primaria.

Nel contesto delle terapie geniche, l'efficacia esplorativa si valuta mediante l'osservazione dell'espressione della produzione proteica tramite biopsia muscolare, mentre gli obiettivi secondari includono la valutazione della forza funzionale e della qualità della vita del paziente. Lo studio coinvolge pazienti adulti con esordio tardivo, con un intervallo di otto settimane tra ciascun paziente per garantire la sicurezza. Successivamente, i partecipanti saranno monitorati nel follow-up e i loro livelli saranno controllati.

Nelle terapie geniche, è consuetudine iniziare con dosi più basse per valutarne la tollerabilità, aumentando gradualmente. Il periodo di osservazione per questo studio è di un anno. L'aumento dei livelli di Alt e Ast è comune durante la terapia, ma è gestito dai medici come una reazione epatica. Alcuni pazienti adulti hanno completato il follow-up di due anni e interrotto la terapia, mentre altri rimangono clinicamente stabili con i principali indicatori di forza, capacità vitale e performance nei test del cammino di 6 minuti.

Regeneron Pharmaceuticals

Regeneron Pharmaceuticals e i suoi partner stanno attualmente sviluppando approcci basati su CRISPR-Cas9 per la modifica genetica. L'obiettivo di questo lavoro è quello di modificare un limitato numero di epatociti nel fegato in modo che agiscano come biofattori. Tale approccio prevede il coinvolgimento delle cellule epatiche per esprimere la terapia, ma anziché utilizzare il vettore adeno-associato (AAV), si procede con l'inserimento diretto del gene nel genoma.

In un contesto sperimentale con topi, uno dei geni più attivamente espressi nel genoma, è stato selezionato per la modifica, interessando una piccola percentuale degli alleli. Al fine di agevolare il passaggio del biofattore dal flusso sanguigno ai tessuti, è stata impiegata una piattaforma di anticorpi per migliorare la sua capacità di penetrazione nei tessuti. Successivamente, un piccolo frammento di anticorpo è stato utilizzato per favorire il suo ingresso nei lisosomi. Questo frammento lega una proteina specifica riconosciuta dalla parte estrema dell'anticorpo, cui sono stati ancorati dei leganti per facilitare l'attacco e l'elaborazione del biofattore quando entra nei lisosomi.

*Report a cura di: Anna Maragkoudaki, Fabio Di Pietro
Giugno 2024*

DISCLAIMER

Il presente report è stato redatto sulla base delle osservazioni e delle note prese durante il convegno tenutosi all'estero, in aggiunta agli abstract del convegno. AIGlico e i suoi rappresentanti non si assumono alcuna responsabilità per eventuali inesattezze, omissioni o interpretazioni imprecise delle informazioni riportate. Per una visione completa e accurata delle presentazioni, si raccomanda di consultare i video ufficiali delle stesse, che saranno presto disponibili sul sito dell'[AMDA](#).

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | **e-mail:** info@aiglico.it | **web:** www.aiglico.it