

XXVII Convegno AIGlico
24-25/05/2025



European
Reference
Network

MetabERN

European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders



Dalla metabolomica alla cura del paziente: il percorso della ricerca

DR ANNALISA MADEO

UOC GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA E ENDOSCOPIA DIGESTIVA

IRCCS ISTITUTO GIANNINA GASLINI - GENOVA



Quiz time



Qual è secondo voi il livello di conoscenza raggiunto dalla comunità scientifica sulle glicogenosi epatiche?

1. 100%.. sappiamo tutto!

2. 0%.. non abbiamo capito niente!

3. I meccanismi di base sono ben chiari ma rimangono molti aspetti da approfondire sia sui meccanismi alla base della patologia sia sulle possibilità terapeutiche

Quiz time



Qual è secondo voi il livello di conoscenza raggiunto dalla comunità scientifica sulle glicogenosi epatiche?

1. 100%.. sappiamo tutto!

2. 0%.. non abbiamo capito niente!

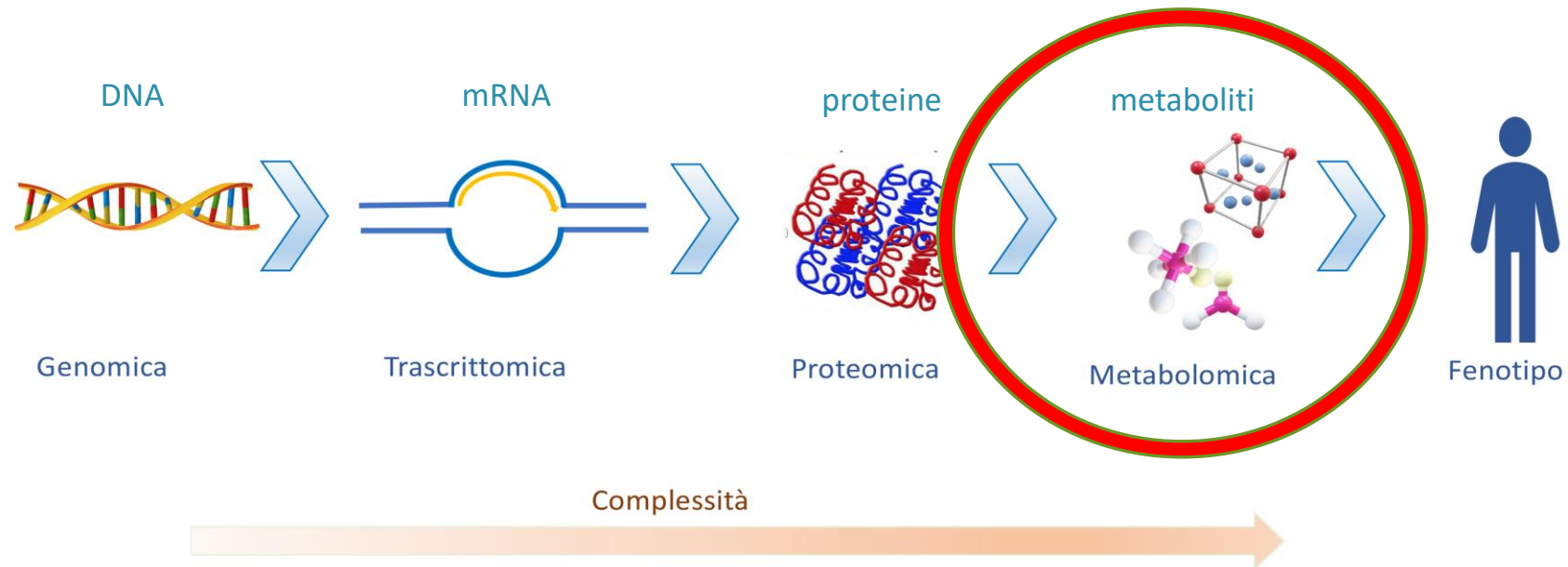
3. I meccanismi di base sono ben chiari ma rimangono molti aspetti da approfondire sia sui meccanismi alla base della patologia sia sulle possibilità terapeutiche

Che cos'è la **METABOLOMICA**?

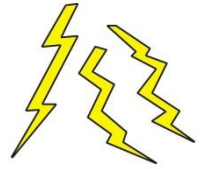
La metabolomica è **lo studio dell'insieme dei metaboliti** in un sistema biologico

I metaboliti sono piccole molecole (acidi grassi, aminoacidi, zuccheri, nucleotidi..) prodotte nei processi cellulari

Human Metabolome Database: più di 40000 metaboliti



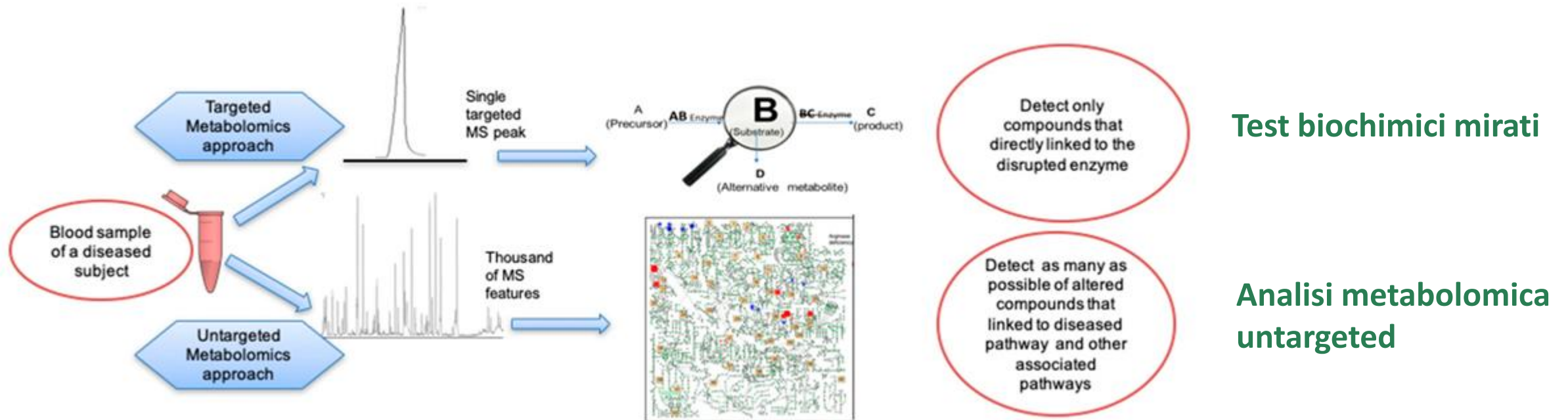
METABOLOMICA VS GENOMICA



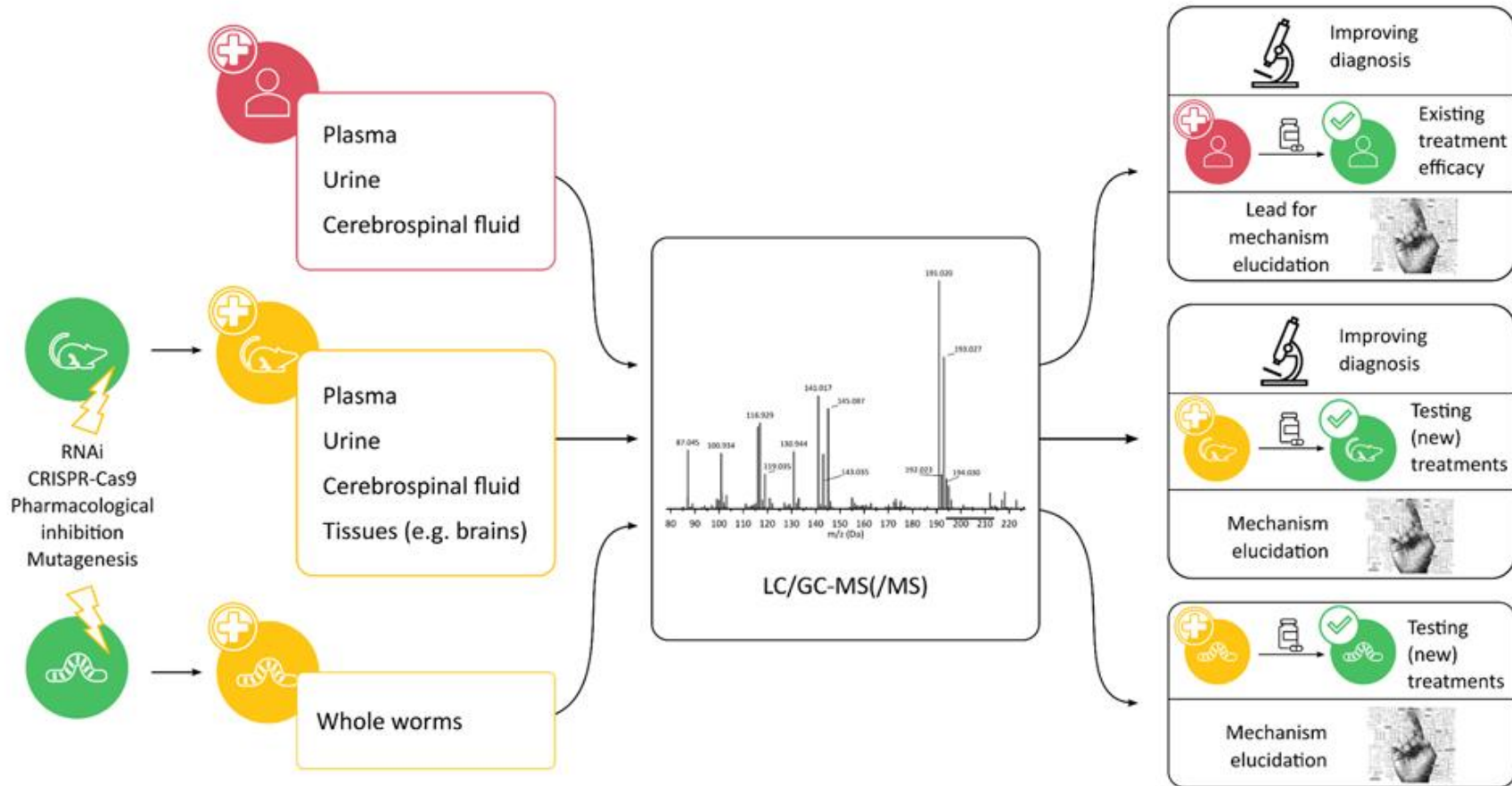
I metaboliti sono il risultato delle informazioni contenute nel **DNA** e dei **fattori ambientali** a cui il sistema biologico è esposto (inclusi dieta, farmaci e abitudini di vita)

Il metaboloma rappresenta una fotografia **dinamica** dello stato fisiologico o patologico dell'organismo

In cosa consiste la metabolomica?

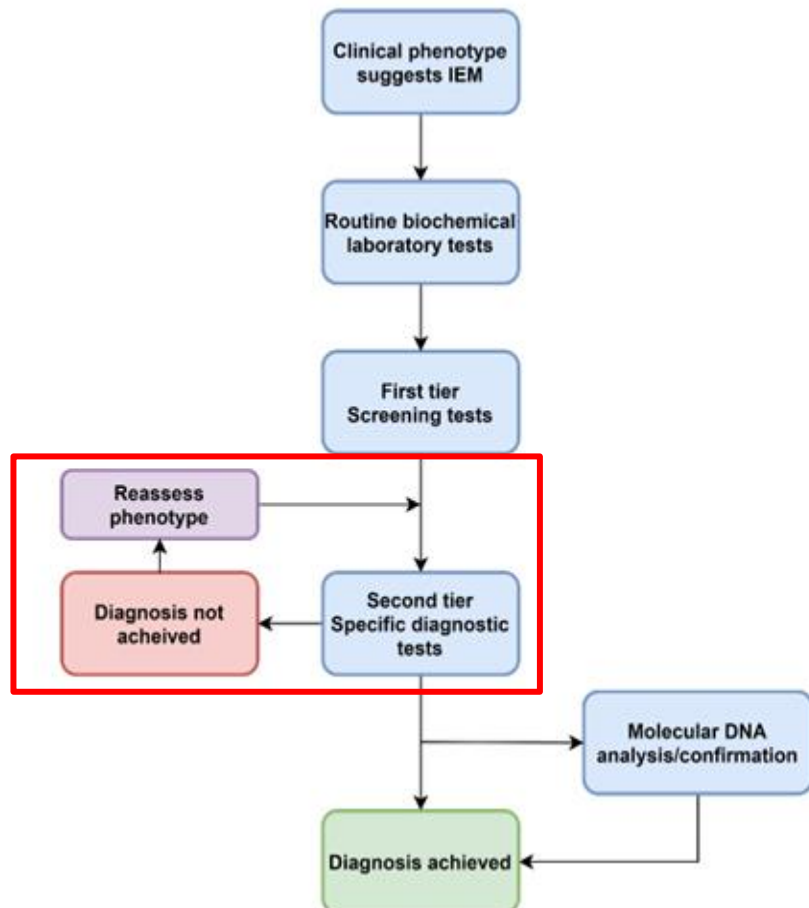


A cosa serve la metabolomica?



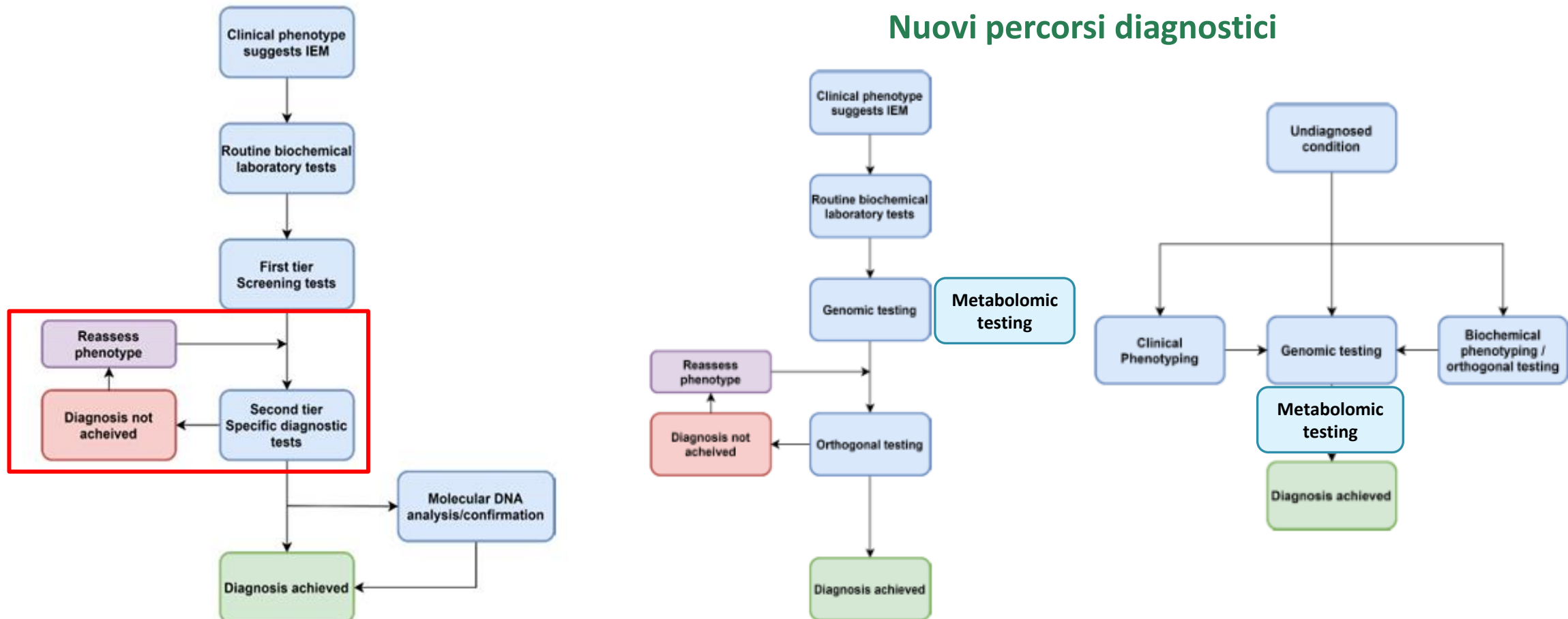
1. Supporto nella **diagnosi**
2. Valutazione dell'**efficacia delle terapie**
3. Comprensione dei **meccanismi patogenetici** delle patologie

1. La metabolomica come supporto alla **DIAGNOSI**



- **Numerosi test** diagnostici richiesti in sequenza
- **Stress** per i pazienti e le famiglie
- **Costi** per il sistema sanitario
- **Ritardo diagnostico**
- A volte percorso **non conclusivo**

1. La metabolomica come supporto alla **DIAGNOSI**



La metabolomica come supporto alla **DIAGNOSI**




Valore aggiunto:

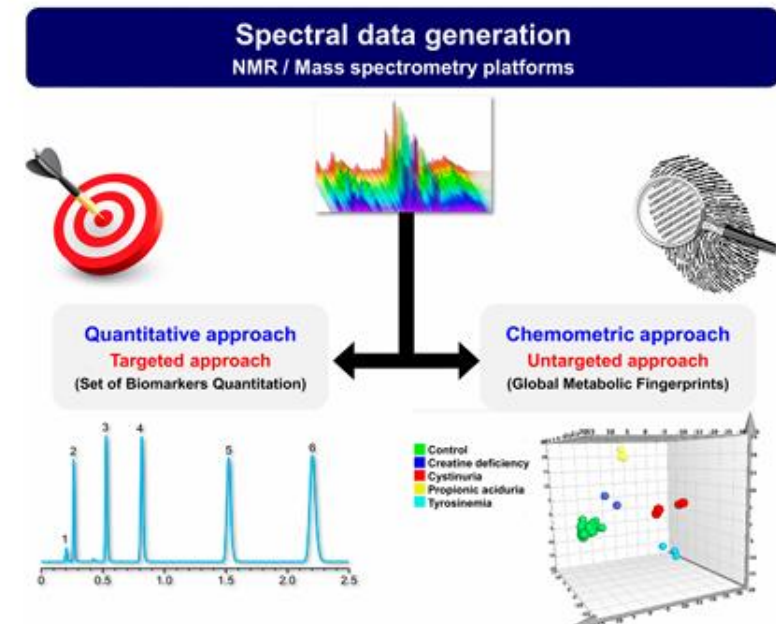
- **Diagnosi PRECOCE** anche in assenza di un sospetto diagnostico specifico
- Conferma diagnostica in caso di **risultati genetici non conclusivi (VUS)**
- Individuazione di possibili **sottotipi di malattia**
→ monitoraggio e approccio terapeutico mirato



Review

Metabolomics to Improve the Diagnostic Efficiency of Inborn Errors of Metabolism

Dylan Mordaunt ^{1,2} , David Cox ¹  and Maria Fuller ^{1,2,*} 



La metabolomica come supporto alla **DIAGNOSI**

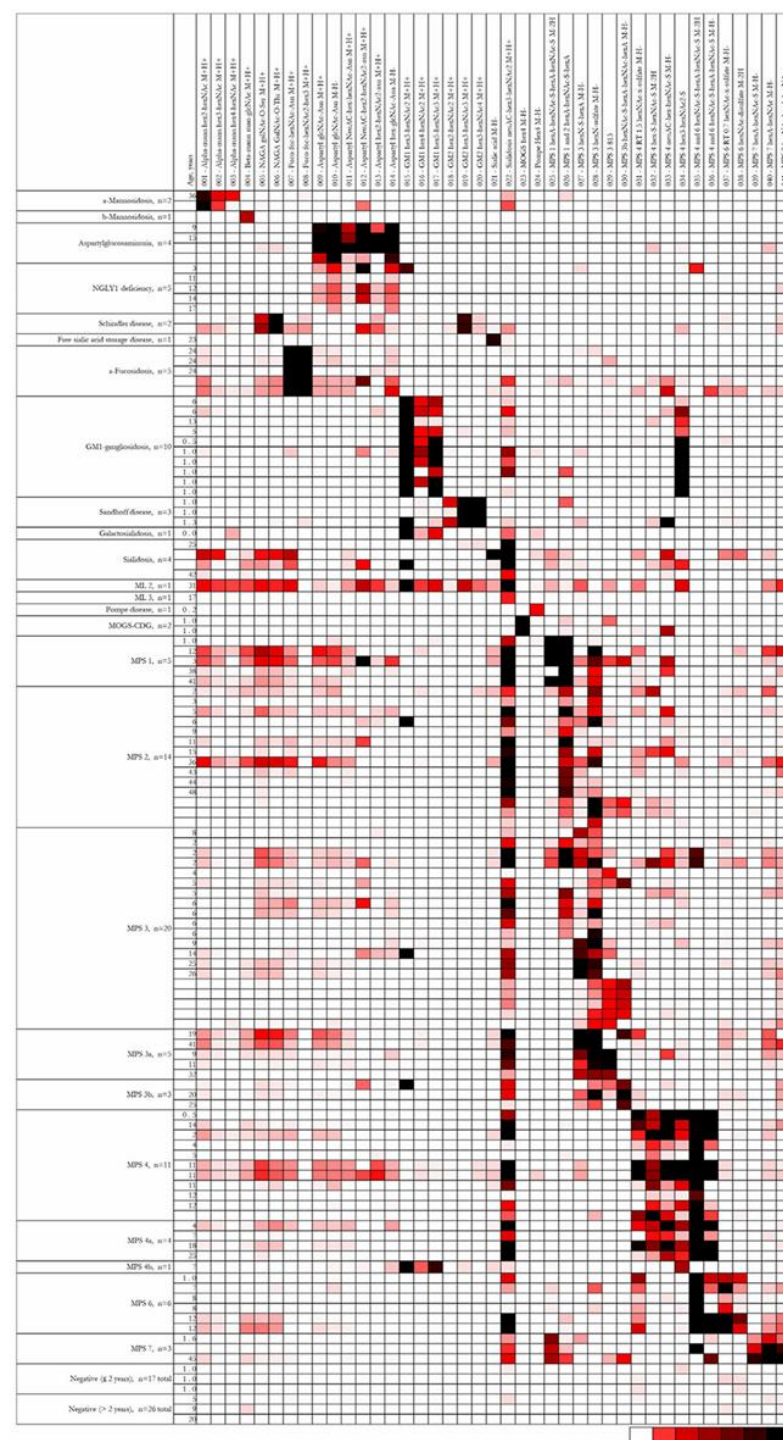
Mol Genet Metab. 2021 ; 134(1-2): 43–52. doi:10.1016/j.ymgme.2021.08.006.

Detecting lysosomal storage disorders by glycomic profiling using liquid chromatography mass spectrometry

Justin Mak^{a,*}, Tina M. Cowan^{a,b}

Profilo **glicomico** su urine: singola analisi per l'identificazione di malattie lisosomiali (mucopolisaccaridosi, oligosaccaridosi, sfingolipidosi) e difetti di deglicosilazione delle proteine

Recente utilizzo come test funzionale in un paziente con genetica non conclusiva per NGLY1 (una variante patogenetica e una VUS) → conferma diagnostica



2. La metabolomica come supporto nella gestione della **TERAPIA**


Received: 21 March 2022 | Revised: 9 May 2022 | Accepted: 11 May 2022

DOI: 10.1002/jmd2.12304

CASE REPORT



Untargeted metabolomic profiling in a patient with glycogen storage disease Ib receiving empagliflozin treatment

Eran Tallis¹ | Cecile L. Karsenty^{2,3} | Amanda B. Grimes^{2,3} | Lina B. Karam⁴ | Sarah H. Elsea^{1,5} | Vernon Reed Sutton^{1,5} | Brandy L. Rawls-Castillo¹ | Ning Liu^{1,5} | Claudia Soler-Alfonso¹ 

Analisi metabolica untargeted in un paziente affetto da **GSD-Ib** in terapia con empaglifozin:

- misurazione dell'**1,5AG** (metabolita responsabile della disfunzione dei neutrofili nella glicogenosi 1b)
- monitoraggio dei restanti **parametri di controllo metabolico** (urati, fruttosio, acidi grassi).

Identificazione di nuovi **biomarcatori di patologia**

Monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti nel tempo



La «**MEDICINA DI PRECISIONE**»

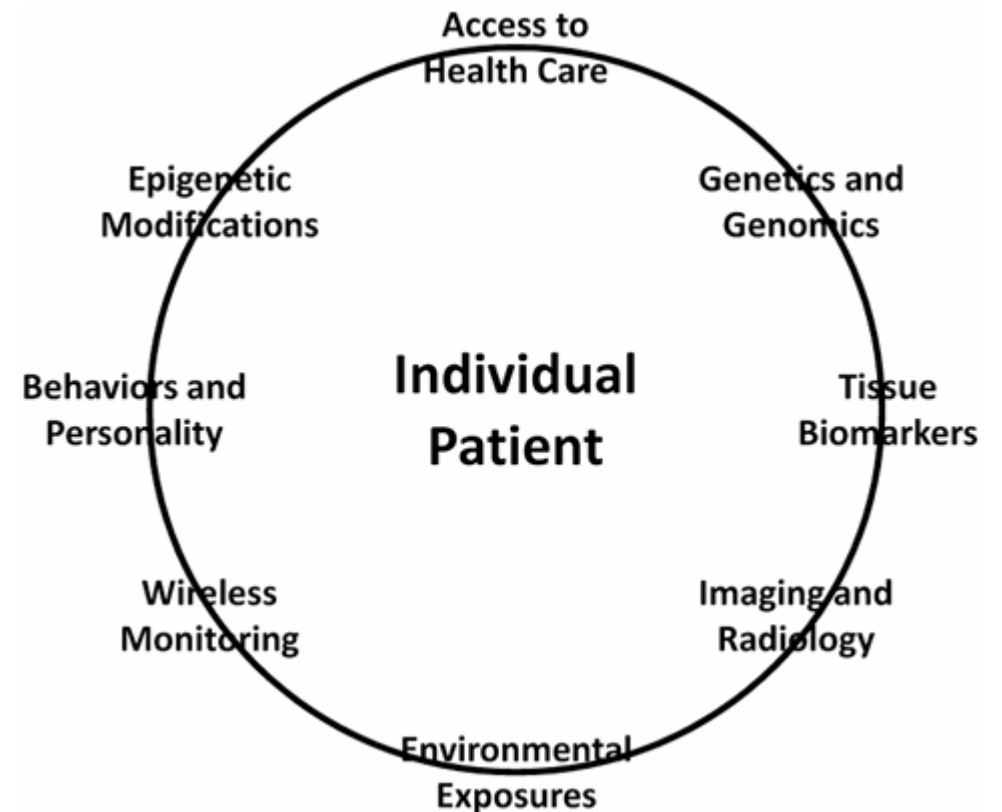
Secondo il National Institutes of Health (NIH) la Medicina di Precisione è “un approccio emergente di trattamento e prevenzione delle malattie che tiene conto della **variabilità individuale di geni, ambiente e stili di vita** di ciascuna persona”.

Terapie più mirate al singolo individuo per:

- migliorare l'efficacia
- minimizzare gli effetti collaterali

Diete basate sul profilo metabolico individuale:

nutrizione di precisione!



3. La metabolomica per la comprensione dei **MECCANISIMI PATOGENETICI**



ORIGINAL ARTICLE

Combined proteomic and lipidomic studies in Pompe disease allow a better disease mechanism understanding

Anna Sidorina, Giulio Catesini, Stefano Levi Mortera, Valeria Marzano, Lorenza Putignani, Sara Boenzi, Roberta Taurisano, Matteo Garibaldi, Federica Deodato, Carlo Dionisi-Vici ✉

First published: 15 December 2020 | <https://doi.org/10.1002/jimd.12344> | Citations: 12



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme

Research Paper

Metabolic and proteomic profiles provide insights on mechanism of late onset Pompe disease

Yuxuan Lu¹, Jiayu Tian¹, Jianwen Deng, Qing Peng, Wei Zhang, Yun Yuan, Meng Yu^{*}, Zhaoxia Wang^{*}

Quali sono le questioni aperte nelle glicogenosi epatiche?




- Quali sono i meccanismi che portano alla formazione degli **adenomi epatici** nei pazienti con glicogenosi 1?
- Perché alcuni pazienti con glicogenosi 1 sviluppano **nefropatia** e altri no?
- Perché alcuni pazienti con glicogenosi 3 sviluppano una **cardiomiopatia** severa e altri un interessamento prevalente del **muscolo scheletrico** o **epatico**?
- Le terapie con **SGLT2i** migliorano il controllo metabolico e/o il coinvolgimento renale nei pazienti con glicogenosi 1?



... e molti altri ancora!

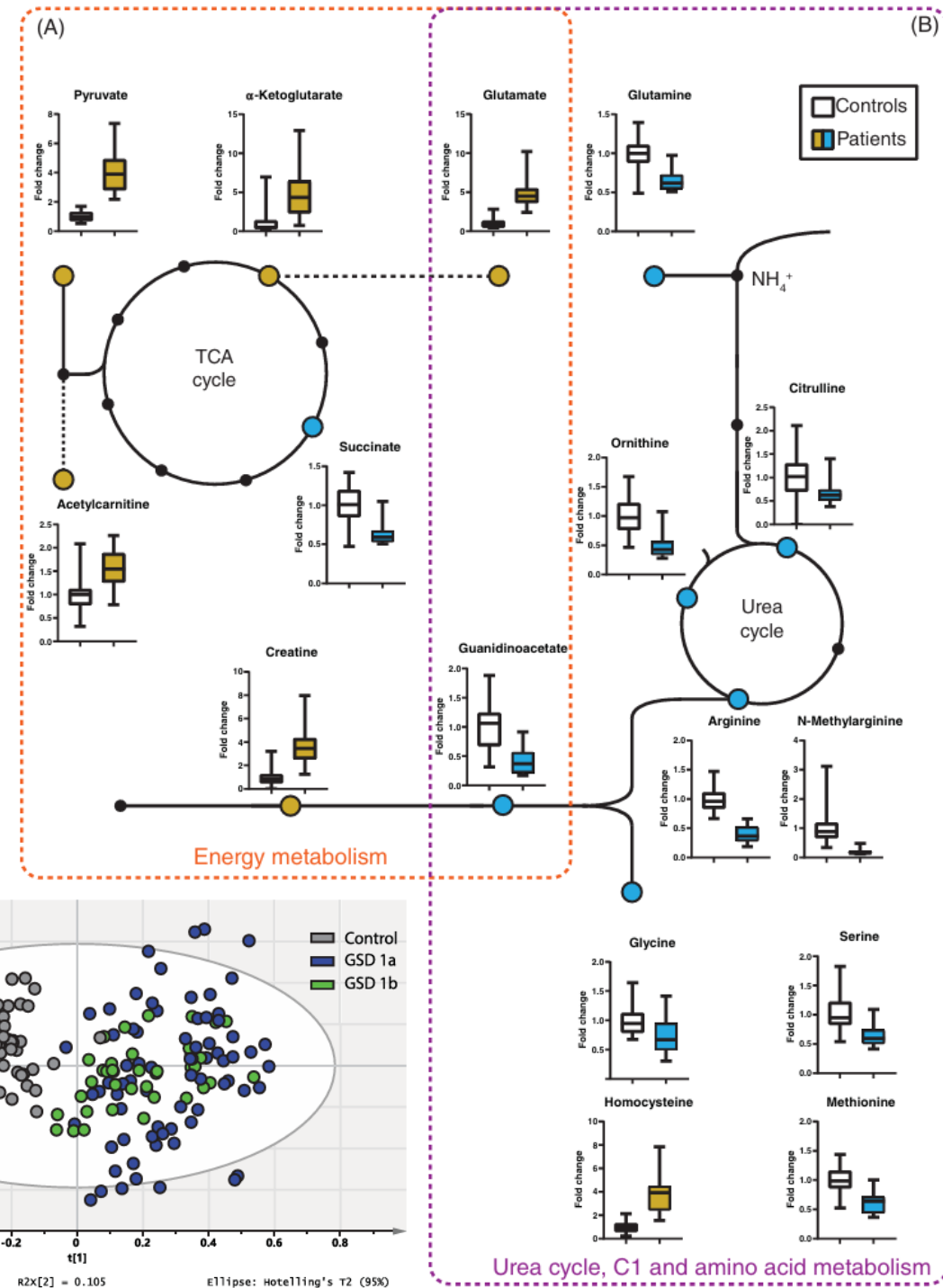
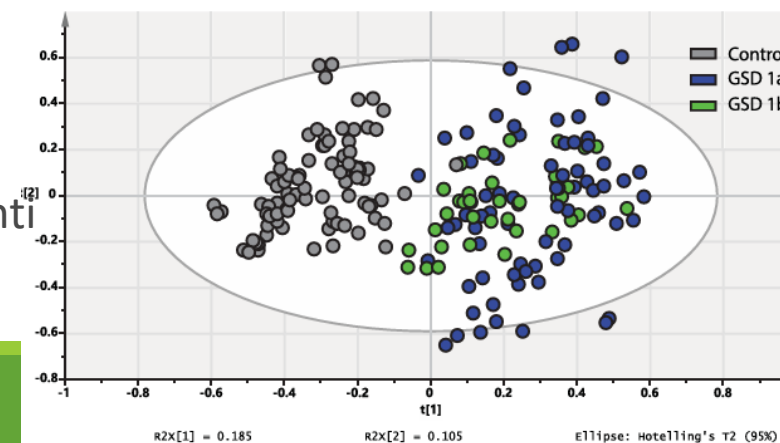


Untargeted plasma metabolomics identifies broad metabolic perturbations in glycogen storage disease type I




Tamara Mathis¹ | Martin Poms² | Harald Köfeler³ | Matthias Gautschi⁴ |
Barbara Plecko⁵ | Matthias R. Baumgartner^{6,7} | Michel Hochuli^{1,7,8} 

- Analisi metabolomica su 14 pazienti con GSD-Ia e controlli sani
- Profilo nettamente differenziato tra pazienti e controlli
- Ampie perturbazioni metaboliche non limitate al metabolismo energetico
- Non significativa correlazione con i parametri di controllo della malattia e con lo sviluppo di complicanze
- Dati da confermare su una coorte più ampia di pazienti

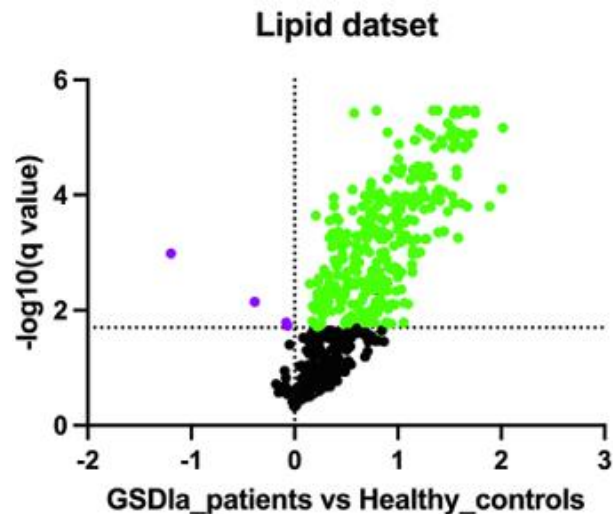
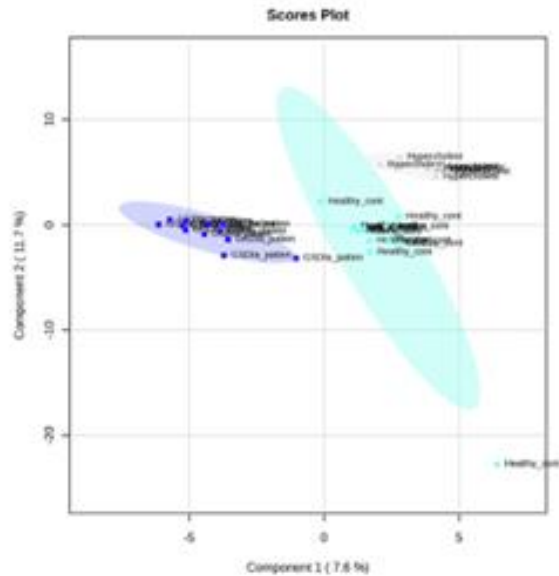
JInheritMetabDis.2022;45:235–247.



A specific serum lipid signature characterizes patients with glycogen storage disease type Ia

Alessandro Rossi^{1,2}, Margherita Ruoppolo^{3,4}, Roberta Fedele⁴, Francesca Pirozzi³, Carmen Rosano¹, Renata Auricchio¹, Daniela Melis⁵, Pietro Strisciuglio¹, Maaïke H. Oosterveer⁶, Terry G. J. Derks², Giancarlo Parenti^{1,7}, and Marianna Caterino^{3,4}

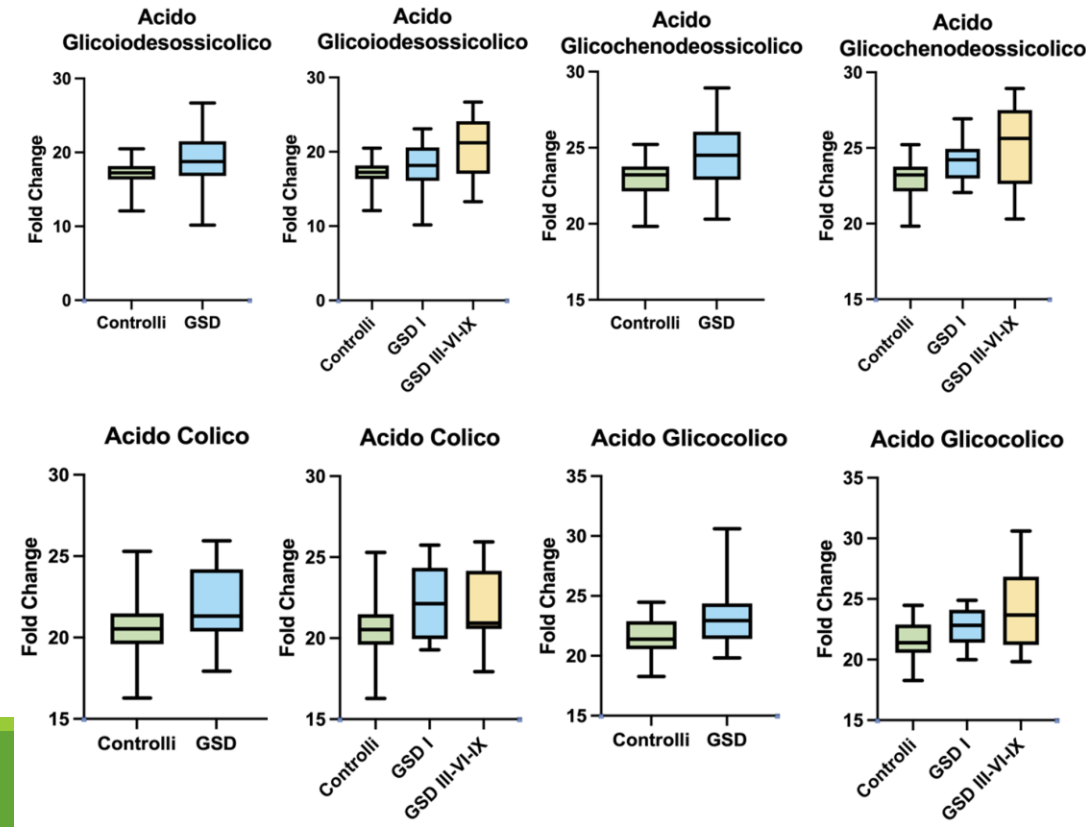
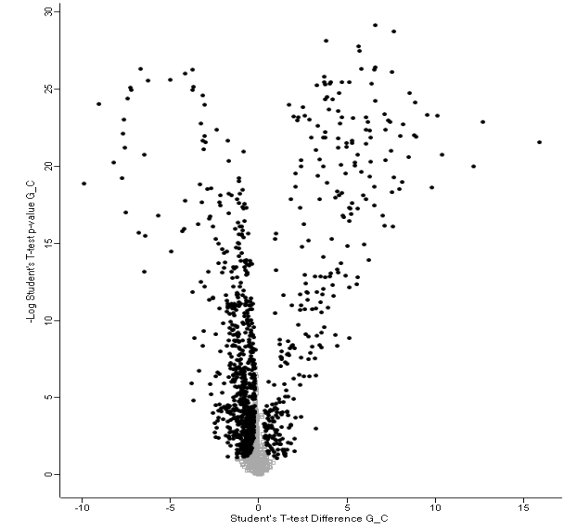
- Analisi lipidomica su 12 pazienti con GSD-Ia, 13 controlli sani e 7 pazienti con ipercolesterolemia da altre cause genetiche
- Profilo lipidico nettamente differenziato nei pazienti con GSD-Ia
- Aumento significativo dei livelli di ceramide → potenziale biomarker
- Perturbazione dei livelli di acidi biliari → possibile alterazione nell'assorbimento dei lipidi e epatopatia con componente colestatica
- Aumento della lisofosfatidilcolina (lysoPC) come marker di stress ossidativo e disfunzione mitocondriale
- Dati da confermare su una coorte più ampia di pazienti



Analisi metabolomica untargeted su 29 pazienti affetti da glicogenosi epatiche (GSD Ia, Ib, III, VI, IX)

Dr Alessandro La Rosa, Dr Chiara Lavarello, Dr Andrea Petretto, Dr Annalisa Madeo
IRCCS Istituto Giannina Gaslini

- 29 pazienti con GSD epatiche e 29 controlli sani
- Profilo metabolico nettamente differenziato tra pazienti e controlli
- Aumento del rapporto palmitato/linoleato (16:0/18:2) → potenziale marcatore di lipogenesi de novo
- Conferma della perturbazione del metabolismo degli acidi biliari. Aumento dell'acido glicocolico → ruolo potenziale nello sviluppo di fibrosi nei pazienti con GSD-III, VI e IX → possibile target terapeutico?
- Non valutabile la correlazione con lo sviluppo di complicanze per scarsa numerosità del campione



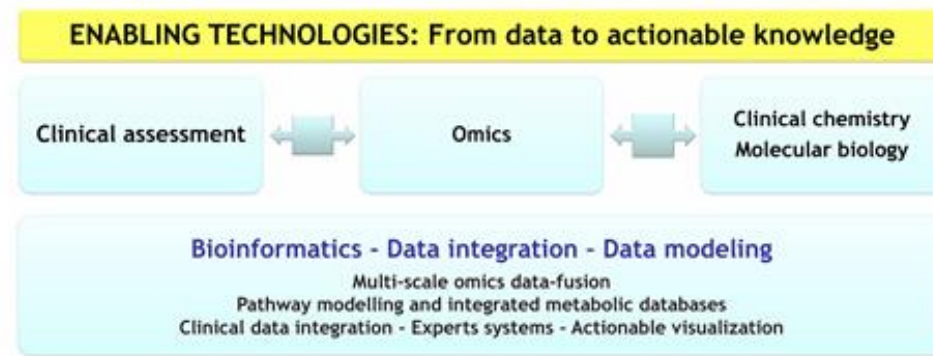
Limiti attuali e prospettive future

Limiti attuali

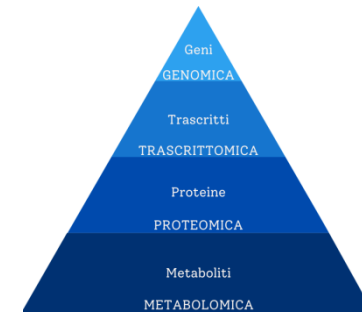
- Difficoltà di analisi e interpretazione della quantità enorme di dati forniti
- Costi ancora elevati
- Tecniche non standardizzate
- Scarsa disponibilità di campioni per rarità delle patologie testate

Sfide per il futuro

- Necessità di integrazione con dati clinici e genetici → analisi multiomica!
- Accessibilità su larga scala con metodiche standardizzate
- Studi multicentrici per raccolta di quantità sufficienti di campioni



CONCLUSIONI



- Le **scienze omiche** stanno rivoluzionando il nostro approccio alla diagnosi delle malattie rare
- La **metabolomica** è una tecnica innovativa con molteplici prospettive di applicazione
- Attualmente è utilizzata prevalentemente in ambito di ricerca per l'identificazione di **biomarcatori** e la comprensione dei **meccanismi patogenetici** delle malattie
- La sua introduzione nella pratica clinica potrebbe fornire un supporto concreto sia in ambito **diagnostico** che **terapeutico**
- L'obiettivo finale potrebbe essere la **personalizzazione** delle strategie di diagnosi e cura del paziente

Il percorso da fare insieme è ancora lungo!



XXVII Convegno AIGlico
24-25/05/2025



European
Reference
Network

MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

