Glycogen Storage diseases International Conference

Heidelberg 27-29 Novembre 2013

Fatti e numeri

- La più completa conferenza sulle glicogenosi tenuta negli ultimi anni
- 325 Partecipanti da 31 nazioni
- 161 esperti medici
- 39 rappresentanti di Industrie
- Importante presenza delle associazioni di pazienti (29 associazioni, 99 partecipanti):
  - Italia, Germania. Regno Unito, Spagna, Francia, Olanda, Scandinavia, Grecia, Svizzera, Turchia, Russia, Israele, USA, Cina, Sud Africa, Malesia, India, Nuova Zelanda, Brasile, …

Temi trattati

- Glicogenosi Muscolari: 146
  - Muscolari in generale: 25
  - GSD2: 104 partecipanti
  - GSD5: 17 partecipanti

- Glicogenosi epatiche: 111
  - Epatiche in generale: 44
  - GSD1: 50 partecipanti
  - GSD3: 17 partecipanti

81 presentazioni orali

75 relazioni, 4 keynotes

48 posters: 27 su GSD muscolari, 18 su GSD epatiche

Highlights

GSD1 & GSD3

- Ricerca di Base
- Clinica
- Terapia
- Trattamento

GSD2 & GSD5

- Ricerca di Base
- Clinica
- Terapia
- Trattamento

GSDs rare

- Tipo 0, 6, 9, 15

GSD: modelli animali

- Topo GSD5 (Spagna)
  - Fenotipo ottimale
  - Avvio di sperimentazione farmacologica
- Topo GSD2 (Olanda)
  - Studio della patogenesi
  - Test di next generation ERT e terapia genica
- Cane, quaglia, pecora, bovino GSD2
- Topo GSD4
- Topo GSD1a (Francia)
  - GSD1a-CRE
- Cane GSD1a (US)
  - Affinamento del fenotipo
  - Test di terapia genica
- Cane GSD3 (US)
- Topo GSD3 (Italia)
  - Definizione del modello
- Topo GSD6 (USA)
  - Efficacia di interventi dietetici

GSD 1a (Koeberg, US)

- **Modello canino**
  - Mutazione adiacente alla più comune mutazione umana
  - malattia neonatale con quadro simile a quello umano (organomegalia, ipoglicemia)
- Terapia genica (AAV-.)
  - Risposta dose dipendente
  - Buona risposta ma esauribile in assenza di ri-trattamento
  - 2/8 animali dopo 3 aa presentano buon risultato clinico
  - PROBLEMI:
    - Attività enzimatica parziale
    - Definizione della dose appropriata
    - Risposta immunitaria

GSD1a: patologia tessuto specifica

- Topi KO condizionali (G6pc-Cre) con KO in
  - Fegato: patologia epatica simile al KO totale
  - Rene: nefromegalia e fibrosi
  - Intestino: nessuna patologia

- Trattamento cronico della neutropenia in 68 pazienti (41 ora adulti) con G-CSF per 9 anni in media a basse dosi (media 3.1 ug/Kg/die)
  - Rialzo nella conta granulocitica
  - Riduzione ma non scomparsa delle entrocoliti e febbri ricorrenti

GSD1: influenza della dieta sulla patologia neoplastica epatica

- Topo GSD1a KO nutriti per 70 settimane
  - Dieta standard
  - Dieta ad alto contenuto in grassi
  - Dieta ad alto contenuto in grassi + saccarosio
  - Dieta standard + 10% fruttosio
  - Dieta standard + 10% galattosio
- Le diete ad alto contenuto di grassi accelerano e aumentano la probabilità di sviluppare epatomi (70% a 5 mesi contro 20% a 9 mesi)
- La dieta + fruttosio si associa a ridotta formazione di epatomi
- Pazienti con GSD1a (163) o 1b (42) seguiti dopo introduzione di dieta stretta (riduzione dei trigliceridi da 771 a 350 mg/dl)
  - Epatomi in 34 soggetti
  - Regressione in 8 GSD1a dopo dieta rigida

GSD1a: effetto della Terapia genica sulla patologia epatica (Clar, F)

- Topi KO GSD1a trattati da neonati con vettore lentivirale GSPc
  - Controllo della glicemia
  - Minor accumulo di glicogeno epatico
  - Nessuna lesione epatica (contro l'85% nei controlli) dopo 9 mesi

GSD1a: cellule staminali (Eva, Genova)

- Topo GSD1 trattato con infusione di cellule staminali derivate da midollo osseo di topi wt
  - Parziale restituzione della attività epatica
  - Aumento della longevità a breve termine
- Rivalutazione utilizzando diverso tipo di SC
- Ingegnerizzazione genetica di SC per sovraespimere G6P

GSD 2 Pompe (Raben NIH USA)

- Modelli animali e utilizzo di tali modelli per
  - migliorare la comprensione della fisiopatologia
    1. Espansione e rottura dei lisosomi
    2. Accumulo di materiale destinato alla autofagocitosi
    3. Disfunzione mitocondriale (blocco della mitofagia)
    4. Accumulo progressivo di lipofuscina
  - Migliorare l'efficienza della terapia (molto efficace sul muscolo cardiaco ma assai meno su quello scheletrico)
    - ERT: ERT di seconda generazione
      - Identificare un organo «deposito» (fegato?)
      - Immunomodulazione per ridurre la reazione immunitaria
      - Up-regulation dei recettori per M6P (clenbuterolo/albuterolo)
    - Soppressione del processo autofagocitico
    - Terapia genica

GSD 2: diagnosi
(Amburgo)

- Diagnosi su dry blood spot (Guthrie)
  - Facile, poco sangue, efficiente, semplifica la spedizione e la gestione
- 1% diagnosi positiva su neonati o bambini con iperCK (con o senza cardiopatia)
- Diagnosi facilitata su pazienti con forma infantile o adulta e presentazione atipica

GSD2i: managment e scelte terapeutiche

- Storia naturale e sopravvivenza in ERT
  - Sopravvivenza per tutti >1 a (contro 8.7 mesi)
  - 50% dipendenza da ventilatore <2aa
  - Dopo 5-12 aa:
    - 30-55% liberi da ventilatore
    - 40-55% deambulanti
    - 26% di mortalità per complicanze respiratorie
      - Ipofunzionalità diaframma, non solo muscolare, ma anche di attivazione neurale
  - Marcata difficoltà nel distretto orofaringeo<
    - Deposizione di glicogeno nei neuroni del nucleo dell'ipoglosso
- ERT
  - Età di inizio e status CRIM predittori significativi
    - Verifica dello status antigenico per eventuale immunoterapia (Rituximab, MTX, IgG)
  - Risposta anticorpale: uso di immunomodulatori
- Gestione complicanze
  - Respiratorie
  - Fonazione e deglutizione

ERT: lezioni apprese (Touw, NL)

- Inizio precoce (età e stadio della malattia)
  - Riduzione di mortalità
    - per ERT iniziata >5m= 95%
    - Per ERT iniziata <15m= 7.9%
- Presenza di CRIM
  - CRIM- prima dell'inizio di ERT è predittore negativo
    - a 5 aa se CRIM+ = indipendenza da ventilatore
    - Se CRIM – : precedere ERT con immunomodulazione
- Dosaggio
  - Da aggiustare in relazione alla curva di crescita e alla severità
- Fenotipo dei lungo-sopravviventi
  - Debolezza focale
  - Problemi di deglutizione
  - Problemi cognitivi e uditivi
  - Incontinenza urinaria e fecale (41%)

GSD2 adulto: management

- ERT
  - +28mt a 6mWT, +8% in forza muscolare
  - Ventilazione: miglioramento nell'80%
  - Femmine rispondono meglio dei maschi
- MA:
  - qual è la storia naturale??
  - Forza muscolare migliora più della funzione polmonare
- Esercizio fisico:
  - Incremento del lattato durante sforzo come in controlli
  - utilizzo di substrati simile ai controlli
  - Uso acuto di zucchero non ha effetto
- Dieta: non ci sono chiare indicazioni
  - reports isolati e non controllati di dieta iperproteica

GSD2: nuove opzioni terapeutiche

- Variazioni nella dose (40 mg/Kg?)
- Neo GAA: enzima con siti attivi addizionali
- GILT-GAA: enzima accoppiato a un sistema che ottimizzi la diffusione e l'assorbimento
- Chaperone: stabilizzazione dell'enzima e del suo trasporto
  - ERT + NB-DNJ nei pazienti con mutazioni missenso: aumento della persistenza dell'enzima
- Terapia Genica: rAAV testato su modelli animali e localmente (diaframma) su alcuni pazienti
  - 6 pazienti, 30-180 mesi, dipendenti da ventilatore, iniezione sotto guida in 3 siti. Assessment a 1 anno: trend positivo
- Cellule staminali: ?

GSD 2: terapia genica (Byrne Florida)

- Razionale:
  - ERT non corregge molti deficit muscolari
    - diaframma (sia a livello di muscolo che di motoneuroni)
    - Lingua (disfonia, deglutizione)
  - Non evita il necessario ricorso al ventilatore
- Trial completato: rAAV CMV GAA Fase 1-2 trial clinico
  - 5 soggetti in ventilazione cronica, età 2,5-15 aa
  - Iniezione intradiaframmatica di 3 dosi di rAAV
  - A 1 anno: tutti qualche beneficio,
  - in 1 soggetto autonomia da ventilatore di alcune ore
- Trials in programma: distribuzione sistemica

GSD 3a

Comi, Milano

- Modello Murino (esiste un modello naturale canino)
  - Creazione di una delezione nella porzione 5’ del gene
  - Assenza di attività de-ramificante
  - Ridotto glucosio ematico
  - Fenotipo subdolo
    - Marcia anormale, ridotta tenuta al rotorod
    - Alterato pattern respiratorio
  - Aspetto istologico caratteristico
    - Accumulo massivo di glicogeno, in particolare nel diaframma

GSD3: storia naturale (Sentner, NL)

- 175 pazienti (153 GSD3a, 22 GSD3b), età media 21.7 ± 15.1
- Patologia epatica in 12%
  - 11 cirrosi, 3 Adenocarcinomi, 12 adenomi
- Patologia cardiaca in 51%, Riscontro precoce (già a 7 aa) ma non progressiva nell'82% dei casi
  - Ipertorfia ventricolare in 61
  - Cardiomiopatia progressiva in 16
  - Insufficienza cardiaca con farmacoterapia in 11

GSD3: esercizio (Preisler, Dk)

- GSD3a è associata a segni di intolleranza all'esercizio (affaticamento e dolore, riduzione del lavoro massimale)
  - Ridotta VO2max a riposo
  - Dopo test da sforzo (70%) in 6 pazienti=
    - Dolore (2)
    - Esaurimento a 22 min (2)
    - Caduta della glicemia (in 20 min)
    - Riduzione del lattato
    - Miglioramento dopo infusione di glucosio
- 3 pazienti allenati a 60% VO2max
  - Miglior utilizzo dei grassi
  - Miglior performance

GSD 5 (Andreu, Barcellona)

- Modello Murino
  - Mutazione R50X in omozigosi
  - Assente proteina e attività
  - Aspetto istologico caratteristico
  - Fenotipo simile all'umano
  - Utilizzabile per esperimenti di
    - Terapia genica
    - Modulazione genica (ri-attivazione delle isoforme fetali utiizzando inibitori della de acetilasi come VPA)

GSD 5: diagnosi
(Kirk, UK)

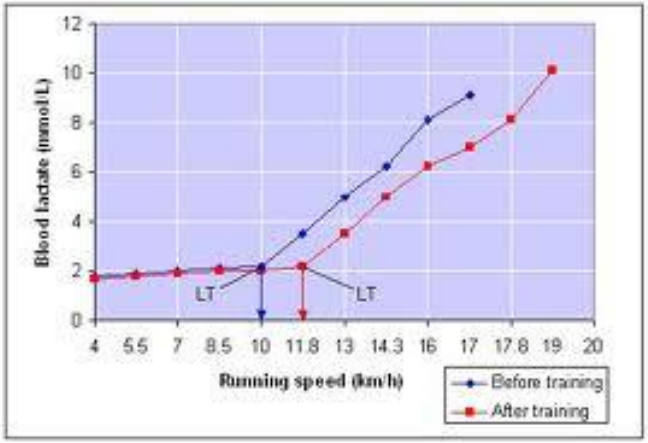
- Stabilito il Centro nazionale di diagnosi e trattamento per la malattia di McArdle
  - Centralizzazione e razionalizzazione del processo di diagnosi molecolare
    - Accesso diretto dei pazienti ai lab
    - Ricerca delle mutazioni più comuni (R50X e 205)
    - Esclusione della mutazione comune per CPT2
  - in 2 aa:
    - 214 soggetti testati
      - 30 diagnosticati con primo test
      - 14 diagnosticati con sequenza COMPLETA
  - NGS
    - Inizio nel 2013: diagnosi di forme rare (beta enolase 3)
    - Estensione a tutte le forme associate a mioglobinuria (FFA, mito etc)

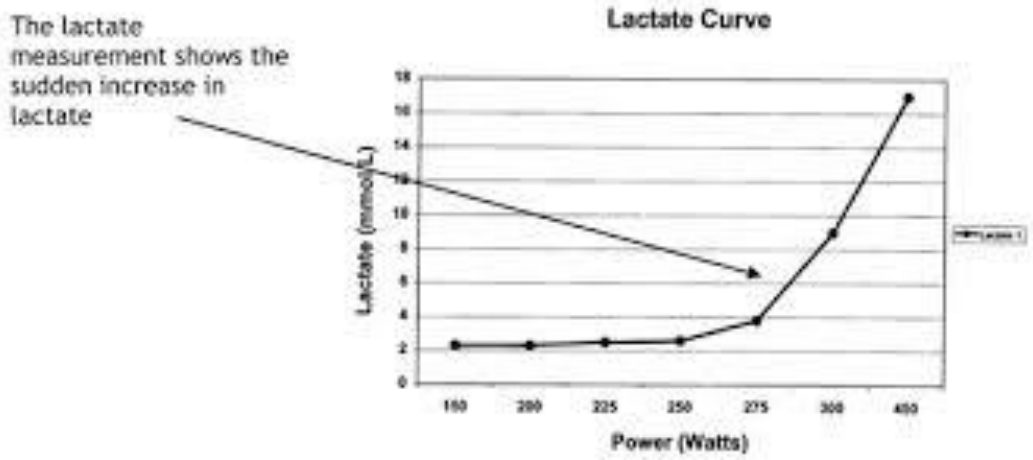
GSD5: trattamento en gestione (Quinlivan UK)

- Riattivazione dell'enzima fetale (inibitori HDAC)
- Controllo della co-morbidità
  - Disturbi psicologici: ansia, depressione, blocco attività sessuale
  - Obesità
  - Nefropatia, calcolosi (urati), Gotta
  - Rischio cardiovascolare: >rischio di cardiopatia ischemica (11%)
  - Debolezza focale: cingolo scapolare, flesso-estensori di collo
  - Problemi secondari muscolo-scheletrici: lombosciatalgia e cervicobrachialgia
- Esercizio fisico: indicazione assoluta
  - Al 12mWT (in partenza 71-1250 mt) miglioramento del 30% (in particolare per i più gravi)
- Dieta

GSD5 e 7: esercizio

- Situazione di partenza:
  - Picco di uptake O2 in 5-8 min di camminata veloce
  - Ridotta gettata cardiaca (circolazione iperdinamica)
  - Ridotta estrazione periferica di O2
- Che esercizio fare:
  - < alla soglia del lattato (<70% V02max)
- Che esercizio evitare: esercizi associati a alta produzione di lattato (scatto, sollevamento en spostamento pesi, salite brusche)



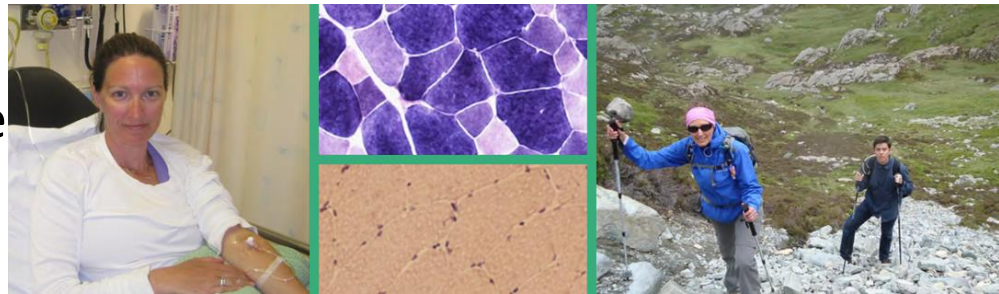


GSD5 e esercizio

- Perché esercizio
  - Pazienti in condizione di decondizionamento
  - Ridotta capacità di utilizzare fonti energetiche alternative
  - L'esercizio riduce la dipendenza da glicolisi e a aumenta la autnomia
- Che evidenze
  - 30 min x 4/sett per 14 sett al 70% max HR=
    - Aumento significativo del carico di lavoro sostenibile
    - Lieve aumento della VO2 max
    - Non modificata la capacità di estrazione periferica di O2

Camminando con la malattia di McArdle

- 2010: 6 soggetti con GSD5 hanno camminato per 390 Km attraverso il Galles in 30 gg
- 7 edizioni di Corsi di 1 settimana per gruppi di 10-15 persone per:
  - Migliorare la gestione della malattia
  - Migliorare la fitness
  - Insegnare tecniche per affrontare gli sforzi
  - Correggere cattive abitudini
  - Allargare i propri confini
  - Aumentare la fiducia in sé
  - Rendere il camminare piacevole facendone una abitudine



GSD5: dieta

- Zucchero pre-sforzo: 5’ prima dello sforzo
  - Accelerazione del second wind
  - Miglioramento del carico di lavoro sostenibile
- Dieta
  - Proteine: studio su 8 pazienti in dieta iperproteica: performance peggiore dei controlli
  - Lipidi: infusione di Intralipid: nessun effetto
  - Carboidrati: dieta a 65% di carboidrati associata a miglior tolleranza allo sforzo

GSD rare

- GSD 0: difetto di glicogeno sintasi (*GYS1*)
  - 3 fratelli con problemi cardiaci e muscolari (esauribilità, affaticamento, arresto cardiaco improvviso)
- GSD 9: difetto di fosforilasi b kinasi epatica
  - Sia forma legata al ChX (*PHKA2*: 75%) che autosomica (*PHKB e PHKG2*)
  - Epatomegalia, bassa statura, ipoglicemia
  - Notevole eterogeneità clinica
- GSD 15: difetto della Glicogenina muscolare, con deplezione di glicogeno muscolare e accumulo nel cuore (debolezza e aritmia)
  - 1 caso con mutazione missenso e nonsenso

ASSOCIAZIONE
la Nostra Famiglia
-ONLUS
"EUGENIO MEDEA"
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO
Polo Regionale di Conegliano

UCP2

AMPD1

PPARGC1a

ACTN3a

Energy production

Substrate Uptake & utilization

NOS

Force Generation

ACE & AGTII

Reaction to cell damage

IL6

Muscle regeneration and growth

Cardiovascular Response

Motivation

Myostatin

CB1 & 2

EURO MAC

AGSD

UCL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Bergmannsheil
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
UKRUB UNIVERSITÄTSKLINIKUM DER RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

ibivigo
Instituto de Investigación Biomédica de Vigo

SERVIZO GALEGO de SAÚDE

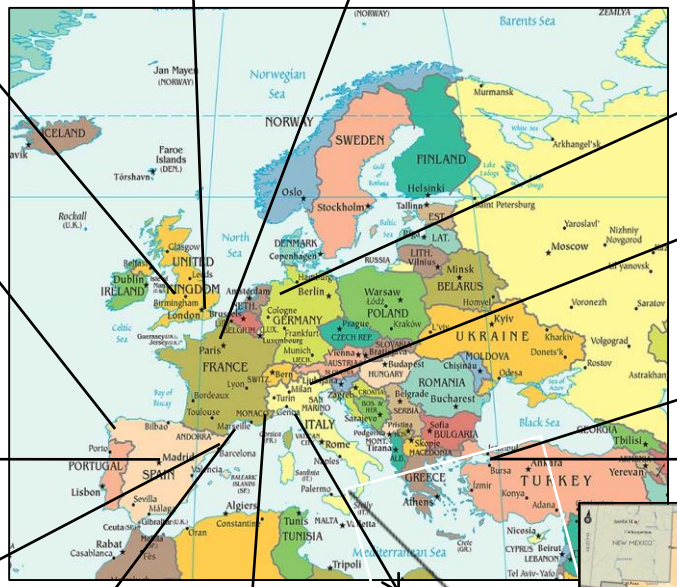
ASSOCIAZIONE la Nostra Famiglia
EUGENIO MEDEA

Instituto de Salud Carlos III

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

i+12
Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

Universidad Europea de Madrid



Vall d'Hebron
Institut de Recerca

Vall d'Hebron
Hospital

Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Centre Hospitalier Universitaire de Nice

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
1453

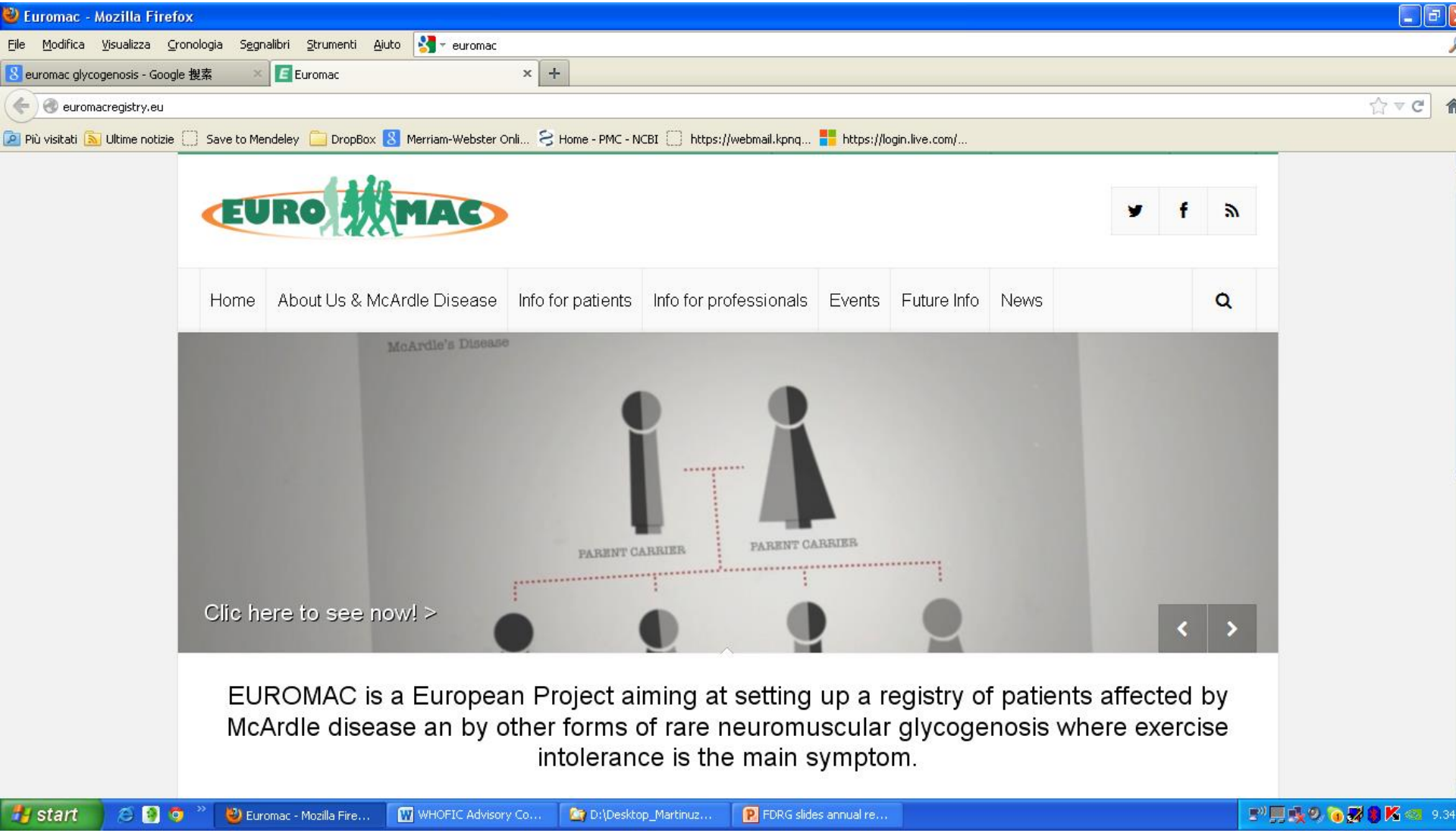
UT SOUTHWESTERN
MEDICAL CENTER

STVDIORVM VNIVERSITAS MESSANAE

NUMERI

- **3 ½ ANNI** da Marzo 2013
- **20 PARTNERS**
- **9 NAZIONI** incluse USA e Turchia
- **1.5 MI € budget**
- **911 K € FUNDING** dalla EC

WEB site: http://euromacregistry.eu/



Andrea.martinuzzi@lanostrafamiglia.it