

Welcome
to
San Antonio



2015 AMDA-IPA
International Pompe
Patient and Scientific



AIG

www.aig-aig.it

ASSOCIAZIONE ITALIANA GLICOGENOSI

Report... Pompe

International AMDA/IPA Conference

(30/10 - 01/11)-2015 - San Antonio, Texas – USA

Report... Pompe

Analisi del naturale decorso della Malattia di Pompe,

Hannerieke van den Hout – Erasmus University Medical Center, Olanda

Nel 1932 il dottor Johannes Cassianus Pompe (1901 – 1945) analizzò una bambina di 7 anni morta in seguito ad una grave ipertrofia del cuore. Le analisi al microscopio hanno evidenziato un accumulo di glicogeno non solo nel cuore ma anche nel fegato, nei reni e nei muscoli scheletrici. Questo fu il primo caso riconosciuto come malattia di Pompe (dal nome di chi la scoprì per primo. Negli ultimi 25 anni, la clonazione del gene mutato ha permesso la produzione dell'alfa-glucosidasi ricombinante umana nelle cellule ovariche e nel latte di topi e conigli con geni mutati e l'inizio dei primi trial clinici. Adesso con il trattamento disponibile possiamo a fatica ricordare com'era la malattia senza terapia. Ma comunque per essere capaci di apprezzare con cura l'effetto del trattamento dobbiamo sapere da dove veniamo.

Questa malattia presenta uno spettro di fenotipi molto diversi, passando da un fenotipo che porta velocemente alla morte nei neonati (la forma infantile classica) fino a fenotipi con progressione più lenta in bambini più grandi o negli adulti (la forma ad esordio tardivo). Nella forma infantile classica della malattia di Pompe – in cui è virtualmente assente l'attività dell'alfa glucosidasi lisosomiale – accumuli massicci di glicogeno portano ad una progressiva distruzione dei muscoli scheletrici e del muscolo cardiaco, e successivamente alla morte entro i primi 6/8 mesi di vita. Il fenotipo ad esordio tardivo, che colpisce sia bambini che adulti, è determinato da una miopatia a lenta progressione dei muscoli prossimali che porta ad una graduale perdita della capacità di camminare. Il coinvolgimento dei muscoli respiratori limita l'aspettativa di vita media, mentre il cuore è solitamente non affetto da alcun coinvolgimento. La forma ad esordio tardivo colpisce tipicamente i muscoli non periferici sulla maggior parte dei pazienti, ma alcuni presentano caratteristiche non familiari come la ptosi palpebrale, debolezza bulbare e scapole alate.

La cosa più importante per i pazienti è essere informati sul decorso che può avere la malattia. Per questo è molto importante il lavoro che sta facendo IPA mettendo in contatto la ricerca medica con i pazienti.

La malattia di POMPE colpisce 1:40.000 e colpisce il GENE relativo alla produzione di alfa glucosidasi che si colloca nel cromosoma 17.

Le malattie neuromuscolari vengono classificate su 5 livelli:

1. Esordio nell'infanzia incapacità di stare seduto, crisi respiratorie prima dei 18 mesi.
2. Esordio nell'infanzia, può sedersi ma non camminare, crisi respiratorie dopo i 6 mesi di età.
3. Può camminare, difetti nella capacità di tossire rischi di polmonite
4. Esordio nell'adolescenza, dorme con ventilatore polmonare
5. Esordio nell'età adulta – il ventilatore è utilizzato solo per dormire

Classificazione della malattia di Pompe

1. Congenita – corrisponde ai punti 1 e 2 dei disturbi neuromuscolari (NMD)
2. Corrisponde al punto 3, confusa con la distrofia muscolare
3. Esordio tra i 18-30 anni – NMD 4
4. Esordio dopo i 30 anni – NMD 5.

La classificazione viene fatta valutando: CO₂, saturazione di O₂, spirometria e flusso di tosse.

Da 0 a 1 anno si parla di forma infantile classica – da 1 a 16 anni si parla di forma infantile con esordio tardivo. I muscoli maggiormente colpiti nella maggior parte dei pazienti sono spalle, addome, cosce e braccia. L'avambraccio e la parte superiore della schiena sono spesso i meno affetti. Un terzo dei pazienti soffre anche di debolezza palpebrale o ptosi ma anche di debolezza a livello della bocca sia dovuta a ipertrofia della lingua sia a debolezza dei muscoli della bocca. Il calo della forza è proporzionale alla durata della malattia e alla qualità delle funzioni respiratorie. E' molto importante analizzare la Capacità vitale sia supini che seduti perché solo dalla differenza di questi due si capisce il grado di sofferenza del diaframma se la differenza supera il 25% il diaframma è coinvolto. Statisticamente gli uomini hanno un coinvolgimento polmonare maggiore rispetto alle donne. L'utilizzo della sedia a rotelle e del ventilatore polmonare non è correlato c'è chi usa prima l'uno poi l'altro o chi necessita di uno solo di questi. I problemi cardiaci ed i problemi legati all'udito sono molto rari e le statistiche dimostrano che la comparsa di questi problemi nei soggetti con malattia di Pompe è in linea con i soggetti sani. Si consiglia di iniziare il trattamento enzimatico sostitutivo anche nei soggetti sani? No, per non inficiare la loro qualità di vita, però sono necessari controlli frequenti almeno ogni 6 mesi per monitorare la comparsa dei primi sintomi.

Dieci anni di “International Pompe Survey” (Sondaggio internazionale sui pazienti affetti da malattia di Pompe): **Risultati e sensazioni forniti e riportati dai pazienti sul naturale corso della malattia e sugli effetti del trattamento.**

Chris van der Meijden - Erasmus University Medical Center, Olanda

Il sondaggio IPA/Erasmus MC è un sondaggio internazionale che raccoglie informazioni direttamente dai pazienti affetti da malattia di pompe in molti paesi del mondo. Nasce da una collaborazione tra Erasmus MC centro medico universitario Olandese e IPA (associazione internazionale pazienti di Pompe). Ogni anno viene chiesto ai pazienti di fornire informazioni sui loro sintomi e sui problemi correlati alla malattia, come l'affaticamento, la capacità di partecipazioni nella normali attività e la qualità della vita. L'idea del sondaggio è nata nel 2002 per raccogliere informazioni sul naturale decorso della malattia di Pompe e il peso che comporta per i pazienti. È stato inoltre aggiornato per investigare gli effetti della terapia enzimatica sostitutiva da quando è diventata disponibile per i pazienti.

In questa presentazione vengono mostrati i risultati sui pazienti seguiti da più di 10 anni, si discute inoltre il contributo che questi dati danno nel campo della ricerca sulla malattia di Pompe, e si discute dell'importanza delle misure dei risultati riportati dai pazienti. Il contributo continuo di molti pazienti per più di un decennio ha reso il sondaggio sulla malattia di Pompe uno dei più grandi database esistenti che favorisce la conoscenza della malattia di Pompe e del suo trattamento.

Fino ad ora 443 pazienti da tutto il mondo hanno compilato 2344 questionari .

Viene chiesto loro come la malattia li colpisce: muscoli scheletrici prossimali e fatica nella respirazione, affaticamento, riduzione dell'attività esterna e dell'attività lavorativa, peggioramento della qualità della vita

Nel 47% dei casi il tempo di attesa dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi è maggiore di 1 anno.

Si è dimostrato che più dura la malattia più i danni sono gravi.

Effetti ERT : il senso di affaticamento che prima veniva percepito come costante adesso viene percepito in diminuzione. Anche la qualità di vita è migliorata. E dopo ERT il livello di partecipazione nelle attività si è stabilizzato stoppando il trend negativo. Non si hanno dati sulla sopravvivenza poiché negli adulti la degenerazione è lenta e lo studio è troppo recente

Nei pazienti senza ERT l'indice di sopravvivenza è minore rispetto a quelli in trattamento -> negli adulti ERT aumenta la sopravvivenza

Lo studio delle malattie rare è molto importante e questo sondaggio è molto utile poiché è stato iniziato prima che fosse disponibile ERT. Il vero vantaggio è che il sondaggio è fatto dagli stessi pazienti e dalle loro percezioni. La valutazione della qualità di vita è uno stimolo per far muovere la ricerca.

Il sondaggio è molto importante anche per il futuro, sarebbe importante che tutti ne facessero parte. Per poter iniziare bisognerebbe visitare il sito AMDA o IPA o contattare MARSHA ZIMMERMAN o il medico.

Report del Registro Genzyme dei Pazienti con Malattia di Pompe

Virginia Kimonis - Università della California, Irvine Medical Center

Il registro di Pompe è un programma di osservazione multi-centro e internazionale per i pazienti con malattia di Pompe che è stato progettato nel 2004 per tracciare l'evoluzione nel tempo e i risultati dei pazienti attraverso esami clinici di routine. I dati demografici raccolti per più di 10 anni in questo registro su 1292 pazienti in 34 diversi paesi del mondo (secondo i dati più recenti i pazienti monitorati sono 1409 di cui 138 in Italia) indica che la maggioranza (78.9%) dei pazienti ha la malattia di Pompe ad esordio tardivo (LOPD) con comparsa ad un età > 12 mesi o < 12 mesi ma senza ipertrofia cardiaca, invece il 13.8% dei pazienti ha la malattia ad esordio infantile (IOPD) con comparsa della malattia prima dei 12 mesi e ipertrofia cardiaca.

La comparsa dei sintomi e l'età media di diagnosi è tra i 2.9 mesi e i 4 mesi per l'IOPD e tra i 26,5 e i 33,5 anni per la LOPD.

In base alla ricerca le caratteristiche cliniche nei pazienti ad esordio infantile:

- Ipotonia è riportata nel 94,7% dei casi
- Debolezza nelle estremità inferiori nell'88,5% dei casi
- Debolezza nelle estremità superiori nell'80,5% dei casi
- Contratture delle articolazioni nel 23,6% dei casi
- Scoliosi nel 13,8% dei pazienti

Caratteristiche dei pazienti ad esordio tardivo:

- Ipotonia è riportata nel 42,87% dei casi
- Debolezza nelle estremità inferiori nel 94% dei casi
- Debolezza nelle estremità superiori nel 78% dei casi
- Contratture delle articolazioni nel 11,8% dei casi
- Scoliosi nel 35,8% dei pazienti (la scoliosi si presenta in 1/3 dei casi nelle persone che utilizzano la sedia a rotelle 44% vs 27%)

La capacità di deambulare è compromessa nel 55,8% dei pazienti IOPD e nel 78,4% dei pazienti LOPD.

Il 67,6% dei pazienti LOPD riporta di aver perso la capacità di deambulare e il 48,8% dei pazienti usa uno strumento che lo aiuti (deambulatore o sedia a rotelle), contro rispettivamente il 5% e il 25,3% dei pazienti con esordio infantile. In totale il 47,1% dei pazienti usa un supporto per respirare, 43,7% dei pazienti IOPD e 48,7% dei pazienti LOPD, con la differenza che il gruppo LOPD nella maggioranza dei casi non usa supporti invasivi.

Si evidenzia inoltre un notevole cambiamento nei metodi diagnostici della malattia di Pompe, le biopsie muscolari che si eseguivano in passato sono state via via sostituite da valutazione dell'attività enzimatica nel sangue e analisi del DNA. In questi 10 anni, l'82,4% dei pazienti hanno riportato di essere in trattamento con l'enzima sostitutivo.

L'età media di inizio della terapia è rispettivamente 7,3 mesi e 39,5 anni.

Concludendo il registro è stato molto utile nell'ottenere informazioni sul naturale decorso della malattia nei pazienti e aiuterà ad identificare le aree delle necessità non risolte. Inoltre il registro fissa delle prove di Follow Up prendendosi cura dei vari aspetti, tiene conto dei nuovi trial e dei risultati per esempio utilizzando Albuterolo, Clembuterolo o fisioterapia specifica.

Nota sul Myozyme:

- Il volume di infusione è determinato in base al peso del paziente e deve essere somministrato per almeno 4 ore.
- Deve essere somministrato a step crescenti usando una pompa per infusione ed un filtro da 0.2microm.
- La frazione iniziale non deve superare 1 mg/kg/ora, va poi incrementata di 2 mg/kg/ora ogni 30 minuti, fino ad una frequenza massima di 7 mg/kg/ora.

Vari approcci diagnostici, consulenza genetica nella Malattia di Pompe

Deeksha Bali e Stephanie Austin – Duke University

Con la recente aggiunta della malattia di Pompe nel RECOMMENDED UNIFORM SCREENING PANEL OF DISEASES per lo screening dei neonati negli STATI UNITI, molti stati stanno intraprendendo nuovi programmi di screening sui neonati per diagnosticare la malattia di Pompe. Stanno però emergendo molte domande su questioni diagnostiche e ancora rimangono senza risposta, specialmente per i pazienti con mutazioni genetiche non conosciute di cui non si conosce il significato, pazienti con una sola mutazione genetica (nei pazienti malati le mutazioni sono due) e pazienti di cui si sospetta l'insorgenza tardiva. Lo scopo di questa presentazione è di discutere brevemente i differenti approcci diagnostici per un'accurata diagnosi di eventuali casi complicati di malattia di Pompe valutando il dosaggio dell'enzima dell'alfaglicosidasi in campioni di sangue secco, nei leucociti del sangue, con una biopsia muscolare, analizzando i fibroblasti di una biopsia cutanea e l'utilità del test Hex4 nell'urina oppure un'analisi della mutazione del gene GAA. Forniremo inoltre una panoramica delle analisi genetiche per malattia di pompe, includendo una discussione sullo screening dei portatori sani e di eventuali test da eseguire sui familiari dei pazienti affetti da malattia di Pompe.

BIOPSIA muscolare: consiste nella ricerca di vacuoli pieni di glicogeno dentro le fibre muscolari. Nei neonati questi vacuoli potrebbero essere assenti o insignificanti rispetto alla forma adulta. Il glicogeno potrebbe essere legato alla membrana cellulare o essere trovato libero nel citoplasma. Si rischia di considerare il muscolo sbagliato nel caso si analizzi un muscolo che non è ancora compromesso dalla malattia, oppure

potrebbe avere un accumulo di glicogeno non dovuto alla malattia di Pompe, inoltre è un sistema invasivo che richiede anestesia.

BIOPSIA cutanea: è un procedimento troppo lungo se si tratta di un neonato con forma infantile grave poiché i risultati si hanno dopo 6 settimane

L'analisi dell'enzima nel sangue andrebbe sempre associato al test Hex4 nell'urina per discriminare da altre patologie

ANALISI GENETICA: conferma la diagnosi, analizza il fenotipo, la familiarità eventuale trattamento e gestione della malattia Unico difetto è che il gene mutato è polimorfo assume molte mutazioni il 40% di queste non è ancora noto

Test DNA: www.LGMD-diagnosis.org per effettuare test del DNA a domicilio raccogliendo campioni di saliva. È un database per l'analisi genetica di tutte le distrofie muscolari. Si risponde ad un questionario con 18 domande a risposta multipla e si può eseguire il test.

Gestione del Paziente e attuale standard di cura

Priya Kishnani – Duke University, Medical Center

Le linee guida di gestione dei pazienti con malattia di Pompe attraverso i diversi aspetti della malattia è stato pubblicato in diverse parti del mondo. La gestione della malattia necessita di un approccio multidisciplinare comprendendo strategie che includano interventi appropriati e opportuni specifici per la malattia e avere come obiettivo mettere alla base il processo della malattia e gli specifici sintomi con cui si manifesta. L'esperienza clinica di gestione e trattamento della malattia è molto importante. Prendersi cura del paziente necessita di collaborazione attraverso specialità multiple e può comprendere specialisti in malattie metaboliche, pediatri, cardiologi, pneumologi, neurologi, anestesisti, urologi e immunologi.

Gli apparati che possono essere coinvolti dalla malattia di Pompe sono molti e variegati:

- disturbi polmonari (insufficienza respiratoria progressiva, debolezza del diaframma, disturbi del sonno dovuti a difficoltà respiratorie)
- disturbi gastro-intestinali (difficoltà a deglutire, malnutrizione, necessità di aspirazione, incontinenza sia per debolezza di vescica che di intestino)
- manifestazioni vascolari (aneurismi alle arterie, dilatazione dell'aorta ascendente)
- manifestazioni oculistiche (miopia, astigmatismo, debolezza palpebrale)
- malattie cardiache (cardiomiopatia, ipertrofia cardiaca, aritmia)
- malattie muscolo-scheletriche (debolezza progressiva, dolore e affaticamento, contratture e deformità, osteoporosi e fratture)
- sistema nervoso centrale (perdita dell'udito, coinvolgimento del midollo, cambiamenti nella materia bianca, neuropatia delle piccole fibre)
- difficoltà di linguaggio
- debolezza linguistica.

I pazienti spesso possono necessitare di terapia fisica, professionale o del linguaggio e dovrebbero essere valutati il prima possibile per queste eventuali necessità. Il giusto apporto di calorie è molto importante per i pazienti ed i consigli di un dietista con esperienza in consigli nutrizionali nella malattia di Pompe sono raccomandati. L'analisi genetica da parte di un genetista è vivamente consigliata per i membri della famiglia.

Nell'insieme la coordinazione delle cure attraverso le diverse discipline, e continui controlli e gestione da parte di medici esperti nel trattamento dei pazienti e le conoscenze della stessa malattia, delle potenziali complicazioni e dei possibili trattamenti sono essenziali. Molto importante, il trattamento di ciascun paziente con malattia di Pompe, come per ogni paziente con altre malattie metaboliche, necessita di essere fatto su misura per il paziente stesso.

Nella malattia di pompe infantile è importante non tardare con la diagnosi per poi non tardare nell'inizio del trattamento. È importante conoscere le reazioni immuni che possono essere previste dall'analisi genetica. Molto importante seguire da vicino i valori degli anticorpi igg almeno ogni mese per i primi 6 mesi e poi ogni 2 mesi.

È necessario un monitoraggio cardiaco sia per gli adulti che per i bambini:

per i bambini -> radiografia del torace, ecocardiogramma per valutare la cardiomiopatia, ECG Holter per 24 ore, monitoraggio delle aritmie.

Per gli adulti -> ECG, Ecocardiogramma per valutare l'aorta, valutazione di possibili aneurismi con sistemi non invasivi (angioTAC o angioRMN) anche nel cervello.

Importanza della terapia fisica:

per i bambini -> bisogna prevenire contratture o deformità ottimizzando la posizione e la simmetria, minimizzare le deformità dovute alla gravità, eseguire stretching passivo ogni giorno soprattutto degli arti a rischio.

Importanza degli strumenti di aiuto: soprattutto per ragazzi e adulti usare il sollevatore, il supporto per clavicole, sedie adatte a mantenere una corretta postura, bastoni per camminare, cuscino per alzarsi, ecc..

Osteopenia e fratture -> è presente sia nei bambini che negli adulti a causa dell'immobilizzazione, porta molto spesso a fratture del femore, degli arti superiori e della colonna. Bisogna curare la nutrizione e l'assunzione di calcio, fosforo e vitamina D. bisogna eseguire la MOC regolarmente, muoversi con attenzione e se necessario utilizzare ausili.

Problemi gastrointestinali -> sono caratterizzati da difficoltà a deglutire, reflusso gastrico e ritardo nello svuotamento gastrico questi possono causare il rischio di aspirazione nei bronchi, polmoniti o crisi respiratorie.

Monitoraggio delle funzioni respiratorie -> analisi della funzioni polmonari come la capacità vitale (importante farla sia da seduti che da supini per valutare la debolezza diaframmatica) e la massima pressione dei muscoli respiratori in espirazione ed espirazione. Misura della saturazione di O₂ e CO₂, e polisonnografia.

Concludendo: la terapia enzimatica è solo un aspetto di tutte le cure necessarie ad un paziente con malattia di Pompe. Stiamo conoscendo solo ora i vari aspetti della malattia e questo necessita il coinvolgimento di molti specialisti. I familiari ed i pazienti devono spesso essere avvocati di se stessi ed assicurarsi il giusto trattamento. Siamo in un momento molto interessante nel campo della ricerca molte figure stanno lavorando sulla malattia di Pompe.

Gestione della respirazione nella Malattia di Pompe

John Bach – New Jersey Medical School

Episodi di crisi respiratorie possono essere evitate per i pazienti con malattia di Pompe usando l'aiuto dei muscoli inspiratori ed espiratori per mantenere normali volumi respiratori e un flusso di tosse efficiente.

Poiché i muscoli della gola sono generalmente più forti dei muscoli scheletrici i pazienti con malattia di Pompe teoricamente non dovrebbero mai avere bisogno della respirazione forzata con tracheotomia perché anche se i bambini con malattia di Pompe sono gravemente affetti possono continuare a respirare con un supporto respiratorio continuo ma non invasivo. Le persone intubate per un'anestesia generale in seguito ad un intervento chirurgico o intubate a causa di una grave polmonite possono essere sempre stubati per preferire un aiuto ai muscoli respiratori non invasivo senza ricorrere alla tracheotomia.

Quando il diaframma è coinvolto lo stomaco tende a salire occupando lo spazio polmonare, lo stomaco sale e il diaframma smette di lavorare. Se non va la ventilazione sale la PaCO₂ e scende il PH, se non è efficace l'ossigenazione scende la PO₂. Non bisogna mai interpretare i sintomi perché si rischia di sbagliare la terapia. Eseguire l'emogasanalisi è inutile, è sufficiente l'uso del saturimetro. A fine anno sarà pronto un sito internet in cui si raccolgono tutte le patologie respiratorie e le eventuali terapie da intraprendere.

Pacemaker diaframmatico nella Malattia di Pompe

Barbara Smith – Università della Florida, Gainesville

Questa presentazione analizza il contributo del danno neuromuscolare all'insufficienza ventilatoria cronica nel paziente con malattia di Pompe, e discute le ragioni e le indicazioni per l'uso di un pacemaker diaframmatico per supportare la respirazione senza l'uso di ventilatori. Esamineremo gli approcci all'uso della stimolazione per facilitare l'uso del diaframma e l'abbandono del ventilatore polmonare. Verranno analizzati i risultati funzionali dei pazienti e le implicazioni di questi per la ricerca futura.

Il diaframma nei pazienti sani si muove grazie ad un segnale non volontario. Con lo stimolatore posizionato in laparoscopia questo segnale viene dato dall'esterno, lo stimolatore fornisce un segnale di contrazione e la facilita. Nella malattia di Pompe le connessioni neuro-muscolari sono in parte compromesse, con questo stimolatore si bypassano evitando che un segnale neurale ridotto arrivi al diaframma.

A chi è rivolto?

- FVC < 50%
- Apnea notturna
- MIP < 60 cmH₂O
- Ipercapnia notturna

Si aumenta l'intensità della contrazione e si stabilizza nel tempo. Si facilita il distacco dal ventilatore per facilitare la respirazione autonoma.

Risultati dei test respiratori:

- Diaframma più efficiente
- Aumento dei volumi respiratori
- Minor uso del ventilatore

Studio sull'importanza dell'attività fisica nei malati di Pompe

Ans van der Ploeg – Erasmus University Medical Center, Olanda

La malattia di Pompe si presenta con un ampio spettro clinico, i più diffusi sintomi negli adulti sono la debolezza dei muscoli prossimali e problemi respiratori. La terapia enzimatica sostitutiva ha dimostrato di portare effetti positivi, ma l'attività fisica del paziente e la funzionalità fisica possono essere di supporto come terapia aggiuntiva all'uso dell'enzima, come esercizi di allenamento dei muscoli prossimali e dei muscoli respiratori.

Nel 2011 è stato fatto uno studio all'Erasmus Medical Center indagando come l'esercizio fisico sia un sicuro e utile supporto terapeutico per i pazienti con malattia di Pompe trattati con terapia enzimatica. 25 pazienti affetti in maniera non grave sono stati sottoposti a 36 sessioni di ginnastica comprendente esercizi aerobici, di resistenza e di equilibrio per 12 settimane. Lo studio mostra che questa combinazione fra esercizi e terapia è sicura e mostra un miglioramento nella resistenza, nell'equilibrio e nel miglioramento del dolore e del senso di fatica nei pazienti con malattia di Pompe.

Dallo studio si dimostra come questi esercizi siano utili per aumentare sia il numero che le dimensioni delle fibre muscolari, per aumentare le prestazioni di cuore e polmoni, per ridurre il rischio di osteoporosi e per migliorare il benessere psicologico. Alla fine dello studio i pazienti presentavano miglioramenti in tutti i seguenti parametri:

- Potenza muscolare
- Battito cardiaco
- Ossigenazione
- Picchi di forza
- Equilibrio
- Prova di cammino di 6 minuti

Mentre in passato si diceva di evitare l'esercizio fisico per evitare danni ai muscoli questo studio dimostra invece l'importanza dell'attività fisica eseguita in maniera controllata.

I pazienti protagonisti dello studio dovevano avere più di 17 anni, fare terapia da almeno un anno e non necessitare di supporti per il cammino o per la respirazione. Nella prima settimana si notava un aumento del CK a causa della fatica ma nelle settimane successive il valore di CK diminuiva costantemente.

I prossimi studi verranno fatti su pazienti non deambulanti, poi su pazienti con ventilatore, pazienti senza terapia e bambini. Per le persone con difficoltà viene comunque suggerito di allenarsi con l'uso di una grande palla per migliorare l'equilibrio, con l'uso di elastici per allenare la forza...ecc...

Come vivere una vita "normale" con la Malattia di Pompe"

Krystal Hayes, mamma di Haley, – Virginia

Che cosa si può definire normale? Forse l'unica cosa "normale" è il programma di lavaggio standard della lavatrice!

PAROLE CHIAVE:

- educare te stesso su tutti gli aspetti della malattia
- educare gli altri su tutti gli aspetti della malattia
- fare parte in maniera attiva della comunità di Pompe
- partecipare ai gruppi su FB

- trovare un lavoro ed organizzare quell lavoro in base alle esigenze della famiglia
- trovare un Sistema efficiente per avere aiuto dagli altri

⇒ ESSERE FORTI !

⇒ NON SEI SOLO !

"The same boiling water that softens the potato hardens the egg. It's not about the circumstances, but rather what you're made of."

Premessa sulla Terapia Genica

Va ad agire direttamente sul DNA.

Il DNA è composto da codici di 4 lettere, nel DNA ci sono oltre 40.000 geni, uno di questi geni è responsabile della produzione del GAA, ogni gene è formato da 20 differenti aminoacidi.

La malattia di Pompe è causata da un errore nel DNA, la TERAPIA GENICA ha come scopo quello di riparare il DNA che è mutato con DNA corretto, Il DNA è il medesimo viene corretto solo il gene mutato. Se si ripara il DNA ci sarà una normale produzione di GAA, mentre con la terapia enzimatica si va ad aggiungere enzima mancante.

Il DNA corretto può essere inserito nel nucleo della cellula usando un vettore, questo vettore potrebbe essere un VIRUS. Esistono diversi tipi di Virus: Adenovirus, AAV, LV...

Ci sono però dei rischi, che il DNA corretto vada nel nucleo delle cellule sbagliate oppure che non sia per niente in grado di entrare nel nucleo delle cellule.

Si potrebbe iniettare direttamente nel muscolo ma sarebbe un lavoro infinito, se si inietta direttamente nelle vene viene totalmente smaltito dal fegato.

Alti livelli di secrezione e risultati a lungo termine di Alfaglicosidasi dal fegato di primati non umani può essere sicuramente ottenuta con terapia genica adenovirale

Andrea Amalfitano – Michigan, State University

La malattia di Pompe è un disturbo da accumulo lisosomiale che può portare ad una progressiva debolezza, cardiomegalia, insufficienza respiratoria e morte dovuta ad un'insufficienza di acido alfa-glucosidasi (GAA) ed un anomalo accumulo di glicogeno in molti tessuti muscolari. Come per altri disturbi lisosomiali, ottenere una concentrazione nel plasma sufficiente dell'enzima mancante può prolungare la vita del paziente con malattia di Pompe dovuto all'assorbimento dell'enzima dalle cellule cardiache e muscolari, e come risultato si ottiene un calo dell'accumulo di glicogeno nei tessuti. Per questa ragione noi abbiamo sviluppato originariamente un approccio alla terapia genica diretta nel fegato per i pazienti con malattia di Pompe, con l'obiettivo di mantenere una secrezione ad alto livello dal fegato di enzima GAA sufficiente abbastanza per sostenere per un lungo periodo di tempo un livello critico di GAA nel plasma. Inoltre i livelli nel plasma di GAA secreto dal fegato dovrebbe essere sufficiente per permettere l'assorbimento da parte dei diversi tessuti muscolari affetti da malattia di Pompe. Abbiamo precedentemente dimostrato che nei topi, l'iniezione nel fegato usando come vettore per il gene GAA un adenovirus (hd-Ad/GAA) era capace di permettere al fegato di secernere una gran quantità della forma ricombinata del gene nel flusso sanguigno per lunghi periodi di tempo, e questo risultava nell'assorbimento del GAA secreto dal fegato nei tessuti muscolari e cardiaci. Dopo aver visto la capacità del vettore nel topo abbiamo usato un metodo a

occlusione tramite un catetere a palloncino per somministrare in sicurezza Hd-Ad/GAA di babuino nel fegato del babuino. È stato scelto il babuino poiché ha un patrimonio genetico molto simile a quello dell'uomo, inoltre grazie ad una maggior grandezza permette studi più accurati su organi e tessuti. L'animale ha ben tollerato la procedura e noi abbiamo confermato che il fegato di primati non umani può secernere alti livelli di GAA nel cuore e nei muscoli scheletrici dell'animale trattato, inoltre non si sono osservate risposte immunitarie all'enzima, la sola risposta immunitaria era contro l'adenovirus. Si notano inoltre valori epatici alterati sono nei primi giorni dall'infusione per poi stabilizzarsi ai livelli iniziali. Questo lavoro ha dimostrato l'efficacia dei test sui topi e ha giustificato ulteriori studi utilizzando la terapia genica diretta al fegato usando come vettore base un adenovirus per potenziali futuri usi sui pazienti affetti da tutte le forme di malattia di Pompe.

Terapia Genica

Barry Byrne – Università della Florida, Gainesville

La malattia di Pompe è il risultato di una mancanza o assenza dell'enzima lisomiale Acid Alfa Glucosidasi (GAA) che porta ad un accumulo di glicogeno nei lisosomi che colpisce i muscoli striati ed il sistema nervoso centrale compromettendo l'attivazione delle giunzioni neuromuscolari (NMJ), poiché l'unità motoria è formata da muscolo+nervo. Le crisi respiratorie sono le cause principali della morte nei pazienti con malattia di Pompe. È stata valutata l'efficacia del vettore Adenovirus+GAA nelle fasi I e II dello studio su pazienti pediatrici dipendenti o indipendenti da ventilatore polmonare. Questi studi sono basati sulla ricerca che l'accumulo di glicogeno nei moto-neuroni spinali contribuisce alla debolezza e alle disfunzioni diaframmatiche nei pazienti con malattia di Pompe. Negli studi preclinici abbiamo visto che l'integrazione dell'attività di GAA nei muscoli e nel tessuto neurale è capace di ristabilire l'insufficienza respiratoria ristabilendo la disfunzione moto neurale e ristabilendo l'integrità delle giunzioni neuromuscolari. Il principale difetto nell'unità motoria è dovuto al degrado delle giunzioni neuromuscolari e delle loro funzioni. Le nuove scoperte indicano inoltre il bisogno di interventi tempestivi relativi alla disfunzione neurale da quando i moto neuroni mostrano evidenza di apoptosi nei modelli di topi. Questi deficit sono precocemente presenti nei modelli di topi con malattia di pompe e l'integrazione di attività di GAA nei muscoli e nei neuroni prima dei 6 mesi di età porta ad un netto miglioramento nella produzione di forza in situ. Dopo i 18 mesi di età la perdita nei moto neuroni porta a deficit permanenti nella produzione di forza dei muscoli tibiali anteriori. È stato condotto un trial clinico di rigenerazione dell'attività enzimatica mediata da AAV nel diaframma e nel moto neurone frenico. Nove soggetti sono stati coinvolti nello studio e sono stati controllati per un anno. Non si sono verificati eventi avversi dovuti allo studio. Tutti i bambini hanno mostrato miglioramenti nella resistenza durante la respirazione spontanea. Inoltre, le conclusioni relative alla risposta immune spianano la strada per studi futuri negli adulti e nei giovani che sono candidati per la somministrazione sistemica dello studio. Concludiamo che un complesso sistema motorio porta a disfunzioni del nervo frenico nella malattia di pompe. La perdita della formazione delle giunzioni neuromuscolari è uno dei maggiori contributi alla debolezza e alle crisi respiratorie e questi difetti possono essere prevenuti con una precoce somministrazione di AAV-GAA che porta al salvataggio delle mancanze del sistema nervoso. Gli studi futuri utilizzeranno vettori diversi che porteranno ad una maggiore efficienza nel riconoscere i muscoli o i motoneuroni bersaglio.

Terapia Genica

Dwight Koeberl – Duke University, Medical Center

Lo sviluppo della terapia genica è avanzato a tal punto che può essere prevista una terapia per la malattia di Pompe. Nonostante la disponibilità della terapia enzimatica molti pazienti hanno pochi risultati includendo la mortalità dovuta alla risposta clinicamente significativa degli anticorpi anti GAA. Le limitazioni della terapia enzimatica hanno dato il via allo sviluppo preclinico della terapia genica per la malattia di Pompe. Trial clinici sull'efficacia della terapia genica faranno avanzare enormemente il trattamento della malattia di Pompe con la correzione della mancanza di GAA ed eliminando il problema della risposta immune contro l'enzima sostitutivo.

La terapia genica ha il vantaggio di essere fatta saltuariamente (anche 1 sola volta) al contrario dell'enzima che va fatto ogni 15 giorni. Sarà disponibile per tutti poiché i costi saranno più limitati e non continuativi. La strategia è quella di usare il fegato come un organo di deposito poiché nel fegato non si ha risposta immunitaria come invece si potrebbe avere con l'iniezione diretta nei muscoli. Il vettore Adenovirus limita enormemente la risposta immunitaria. I trial clinici garantiscono la sicurezza e la valutazione della bioattività.

Terapia Genica nelle malattie umane – recenti sviluppi

Pim Pijnapple – Erasmus University Medical Center, Olanda

La terapia genica è il trasporto di un gene alle cellule o ai tessuti con lo scopo di alleviare i sintomi di una particolare malattia. Una maggiore sfida è come trasportare il gene ai pazienti in una maniera efficiente e sicura. Due strategie per il trasporto del gene sono state attualmente testate in una varietà di malattie umane in prove cliniche o precliniche: usando l'associazione con Adenovirus (AAV) o con Lentivirus (LV). Ogni metodo ha i suoi propri vantaggi e difficoltà. La terapia genica mediata da AAV è relativamente sicura poiché non altera il genoma umano. La sfida è raggiungere una risposta a lungo termine e una alta produzione stabile del gene desiderato senza provocare una risposta immune. I lentivirus sono integrati nel genoma ospite e possono fornire prodotti del gene ad alti livelli e stabilmente. La terapia genica mediata da LV ha mostrato uno svantaggio con il precedente lentiviral midollo che si è dimostrato non sicuro nei trial clinici. Tuttavia, le nuove generazioni di midollo lenti virale hanno un profilo di sicurezza migliorato e i trial clinici che si stanno facendo su altri tipi di patologie hanno dimostrato un aggiornamento della sicurezza. Un lavoro precedente usando un modello di topo per la malattia di Pompe ha dimostrato che la terapia genica lenti virale usando cellule staminali emopoietiche può con successo agire in opposizione alla malattia.

Le staminali vengono messe in vitro e poi vengono corrette utilizzando il LV, si correggono e poi si controllano per essere poi trapiantate nel paziente. La locazione del gene non può essere prestabilita per questo la fase di controllo è molto importante per evitare le possibili mutazioni genetiche.

Trattamento enzimatico sostitutivo: che cosa abbiamo imparato

TAVOLA ROTONDA:

YIN-HSIU CHIEN – Taiwan University Hospital

ERT è tuttora il trattamento standard per la malattia di Pompe. Comunque per poter avere i migliori risultati dalla terapia è necessario fare una diagnosi in tempo. L'università di Taiwan, diretta dal dr Paul Wuh-Liang Hwu sta conducendo il primo screening sui neonati a livello nazionale sin dal 2005. In Taiwan il numero di pazienti con malattia ad esordio infantile è maggiore rispetto agli USA. Si è dimostrato che lo

screening sui neonati accoppiato immediatamente con la terapia ERT produce i migliori risultati per la malattia di Pompe nella forma infantile classica riuscendo ad evitare l'uso del ventilatore polmonare, ma la debolezza residua dei muscoli e altre conseguenze della malattia nonostante la terapia stimolano la ricerca di una terapia di 2° generazione per miglioramenti sia nell'aspetto muscolare che neurologico. Per la malattia di Pompe ad esordio tardivo (inclusa la forma infantile atipica) attualmente si monitora regolarmente un eventuale manifestazione della malattia e si comincia la terapia solo al presentarsi dei sintomi. Un'ulteriore ricerca è garantita per decidere l'inizio della terapia soprattutto per quei pazienti con genotipi di recente scoperta.

PRIYA KISHNANI – Duke University, Medical Center

La terapia enzimatica con alfa-glucosidasi per la malattia di Pompe ha migliorato la sopravvivenza nei casi infantili ed ha migliorato la qualità della vita e la stabilizzazione dei sintomi nei pazienti ad esordio tardivo. Descriveremo i risultati clinici, i problemi emersi e il ruolo dell'aumento di dose nella forma infantile. Saranno forniti dati sull'esperienza a lungo termine del nostro centro alle risposte immuni. Saranno inoltre discusse le questioni emerse nei casi di esordio tardivo, incluse le manifestazioni sistemiche della malattia ed il ruolo degli esercizi di forza per i muscoli respiratori, il ruolo degli antagonisti beta e altre terapie di supporto.

Se si inizia la terapia prima dei 6 mesi di vita nella forma pediatrica si potrebbe evitare l'uso del ventilatore polmonare. Per i bambini sia con la forma infantile classica sia con la forma infantile non classica si raccomanda una dose maggiore poiché si tratta di una fase di crescita in cui l'attività muscolare è maggiore rispetto all'adulto. Perciò si consigliano 20/30 mg/kg/settimana oppure 40 mg/kg/2 settimane.

BENEDIKT SCHOSER – University of Monaco, Germania

Il centro di Monaco è uno dei punti di riferimento per le malattie neuromuscolari in Germania.

Il primo paziente con malattia di Pompe fu diagnosticato nel 1974 attraverso una biopsia muscolare. Dal 1974 in totale 97 pazienti di tutte le età sono stati diagnosticati con malattia di Pompe; 47 negli ultimi 10 anni. Abbiamo iniziato a somministrare ERT regolarmente dal 2006. Vengono monitorati regolarmente 26 adulti e 12 pazienti fanno infusione ogni 2 settimane. 2 bambini fanno le infusioni nel reparto pediatrico. In totale si hanno risultati su 34 pazienti, 8 di questi sono peggiorati, 10 sono stabili mentre 12 sono migliorati.

Si è deciso di iniziare la terapia sui pazienti al manifestarsi dei primi sintomi. Tutti i pazienti in ERT eseguono controlli annuali. I pazienti diagnosticati ma asintomatici eseguono controlli ogni 3 mesi per monitorare la comparsa dei primi sintomi. Il solo innalzamento del CPK non è sufficiente per iniziare la terapia.

Sono stati fissati anche criteri per fermare la terapia. Se lo vuole il paziente, se dopo 2 anni non ci sono miglioramenti o se ci sono chiari peggioramenti, ma comunque è una scelta da prendere dopo averne parlato col paziente. Fino ad ora solo un uomo di 82 anni con reazioni allergiche ha deciso di smettere.

La formazione di anticorpi negli adulti è molto rara. Se ci fossero reazioni immuni si procede con gli immunosoppressori sospendendo la terapia, passato il tempo necessario per eliminare la reazione si ricomincia assumendo anche immunoglobulina e rituximab.

Prima di aumentare le dosi si devono vedere gli studi in corso che risultati danno, non si può portare il risultato dei topi sulle persone, è necessario fare studi sugli uomini.

ANS VAN DER PLOEG – Erasmus University Medical Center, Olanda

Abbiamo fatto un lungo cammino ma la strada verso un trattamento definitivo è ancora lunga. Noi dobbiamo continuamente cercare nuove strade per assicurare un futuro migliore per i pazienti. La malattia di Pompe è diventata parte della mia vita nel 1985 quando decisi di preparare la mia tesi nel laboratorio del dr Reuser sullo sviluppo dell'ERT. A quel tempo non avevo capito che sarebbe stata una decisione per tutta la vita. Iniziammo con la purificazione dell'alfaglucosidasi da fonti naturali e la sperimentazione su cellule muscolari dei pazienti per pulirle dal glicogeno. L'esperimento ebbe successo ma fu presto evidente che la produzione da risorse naturali non sarebbe mai stata sufficiente per tutti i pazienti. Il passo successivo fu la clonazione in laboratorio del gene e la generazione di un topo modello per la malattia di Pompe. Questo passo importante aprì la strada per dimostrare l'efficacia dell'ERT su un modello animale, e una produzione su larga scala di alfa glucosidasi ricombinante umana per l'uso sui pazienti. Il momento finale venne nel 1999 quando trattammo il primo paziente con forma infantile nel mondo con l'ERT. Il momento più importante fu vedere il paziente sopravvivere e raggiungere traguardi mai sperati come camminare. Ora dopo 16 anni 3 dei primi 4 pazienti trattati sono ancora vivi come anche i 3 pazienti pediatrici con forma tardiva che parteciparono al trial.

Dopo la prima applicazione il centro di Rotterdam divenne sede di molti trial, come per esempio il trattamento con Placebo/ERT su pazienti a forma tardiva che includeva 90 pazienti adulti e bambini. Dopo l'approvazione dell'ERT nel 2006 divenne il centro di riferimento per il trattamento di bambini e adulti. Medici con diverse specialità, infermieri, farmacisti e ricercatori lavorano a stretto contatto. Negli anni il centro ha valutato circa 200 pazienti (dall'Olanda ma anche da altri paesi). Prima di iniziare la terapia i pazienti vengono analizzati da un team di esperti che decidono se è il caso o no di iniziare. I pazienti iniziano la terapia in ospedale, per poi dopo alcuni trattamenti, trasferirsi nelle loro case eseguendo i trattamenti con un'infermiera professionale a domicilio. Più dell'80% dei pazienti fanno terapia a casa. Le infermiere professionali sono formate e specializzate dall'ospedale centrale di riferimento.

Dopo l'uso dell'ERT è diventato evidente che il farmaco abbia effetti positivi su molti risultati misurati su neonati, bambini e adulti. Effetti positivi sono misurati nell'indice di sopravvivenza, sulla distanza percorsa, sulle funzioni respiratorie, sul senso di fatica e la qualità della vita. Sfortunatamente non tutti i pazienti rispondono ugualmente bene. Il monitoraggio dei pazienti con protocolli di controllo standard, incluso le sensazioni del paziente è molto importante. Usiamo questi protocolli anche per monitorare l'uso di terapie di supporto come la ginnastica, cambiamenti nella dose o immunomodulazione.

La conoscenza di domani è maggiore rispetto ad oggi. Combinando i continui sforzi verso una migliore comprensione del naturale corso della malattia e degli effetti della terapia, dei complessi meccanismi in gioco (come autofagia e rigenerazione muscolare), il ruolo degli anticorpi e della dose aumentano le prospettive per i pazienti. Allo stesso tempo dobbiamo investire nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche come terapia genica o con cellule staminali.

La ricerca è possibile grazie alla continua combinazione di esperienza, conoscenza e pratica.

Malattia di Pompe: Fisiopatologia e nuovi approcci alla terapia

Nina Raben – National Institute, Maryland

Lo spettro clinico della malattia di Pompe passa da una grave forma di cardiomiopatia ad una forma di miopatia muscolare nei bambini fino alla forma attenuata con esordio tardivo negli adulti. L'unico trattamento disponibile, sperimentato per sostituire l'enzima mancante, è risultato di successo nella forma

cardiaca ma non rigenera le anomalie nella muscolatura scheletrica. il fallimento della terapia nel raggiungere pienamente la sua promessa è dovuto non solo all'insufficiente raggiungimento del farmaco nel tessuto muscolare, ma anche alla inadeguata conoscenza della fisiopatologia della malattia: l'ingrossamento dei lisosomi riempiti di glicogeno e la rottura di questi porta alla distruzione del muscolo.

Abbiamo mostrato che gli effetti patologici nel muscolo portano ad una serie di eventi a cascata e ad una disfunzione e ad una inibizione del flusso di autofagia. Un'altra anomalia è la produzione accelerata di larghi depositi di lipofusina un segno della disfunzione mitocondriale. Infatti, i mitocondri danneggiati e la capacità alterata di respingere il calcio, un calo nel consumo di ossigeno e produzione di ATP ed una mitofagia difettosa sono spesso osservati nei muscoli con malattia di Pompe. La malattia ha le caratteristiche di una miopatia autofaga, ed un invecchiamento precoce dei muscoli.

Diversi nuovi approcci terapeutici sono stati testati in vitro e sui topi con gene mutato con successo: la soppressione dell'autofagia, la modulazione dei livelli di calcio tramite un canale di bloccaggio del Ca^{2+} e la ripresa di un normale flusso di autofagia con una sovraespressione di TFEB (stimolante dei geni dell'autofagia) e TFE3 (riduce la grandezza dei lisosomi e abbassa il livello di glicogeno) i due regolatori che codificano i fattori di trascrizione che coordinano l'espressione di idrolasi lisosomiali, proteine di membrana e geni coinvolti nella autofagia. Inoltre abbiamo recentemente identificato una disregolazione del segnale del mTORC1 che è legato ai lisosomi. mTorc1 è un regolatore della crescita delle cellule e del loro metabolismo ed è direttamente coinvolto nel controllo della massa muscolare. L'inversione di questi processi metabolici difettosi può fermare la perdita di muscolo, il sintomo principale della malattia di Pompe.

Presentazione sulle cellule staminali

Pim Pijnappel – Erasmus University Medical Center, Olanda

Il muscolo scheletrico è capace di rigenerarsi in seguito ad un trauma o ad esercizi traumatici (per esempio corsa di velocità). Questo processo è estremamente efficiente. Studi effettuati utilizzando topi da laboratorio hanno mostrato che le cellule staminali muscolari adulte, chiamate cellule satellite, sono essenziali per questo processo. Nelle malattie umane che colpiscono i muscoli scheletrici l'equilibrio fra distruzione muscolare e ricostruzione muscolare è compromesso. Nella malattia di pompe le fibre muscolari scheletriche sono progressivamente perse a causa dell'accumulo di glicogeno nei lisosomi. Come le cellule satellite rispondano nella malattia di Pompe è perlopiù sconosciuto. Abbiamo quantificato il numero di cellule satellite tramite biopsie muscolari in pazienti con forma infantile e in bambini e adulti con la forma ad esordio tardivo della malattia di Pompe. questo ha mostrato un numero di cellule satellite paragonabile a quello delle persone sane della stessa età. È stato valutato lo stato di attivazione delle cellule satellite per poter proliferare o differenziare e questo ha mostrato un livello molto basso di attivazione delle cellule staminali. La rigenerazione muscolare, come misurato dall'espressione di catene pesanti di miosina embrionale, era bassa e inosservabile, nonostante una grave patologia muscolare. Al contrario la biopsia in pazienti affetti da malattia di Duchenne mostra un'alta attività di rigenerazione muscolare. Capire come le cellule staminali rispondano nei pazienti con malattia di Pompe potrebbe offrire nuove opzioni per interventi terapeutici per modulare l'attività delle cellule staminali endogene.

Genotipi del GAA: che cosa ci raccontano?

Arnold Reuser – Erasmus University Medical Center, Olanda

I geni sono pacchetti di informazioni su come i prodotti, essenziali per la costruzione e il mantenimento delle strutture del corpo, debbano essere fatti. Gli stessi geni sono composti da singoli mattoni chiamati DNA (acido desossiribonucleico); ci sono solo 4 tipi di mattoni identificati con le lettere A, T, G e C. l'ordine con cui le lettere sono disposte nel gene (il codice genetico) decide quale prodotto verrà fatto. Gli umani hanno un codice stimato di 25.000 geni che codificano per almeno 25.000 prodotti. Il prodotto finale si chiama proteina ed è composto da catene di aminoacidi. Ci sono 21 diversi aminoacidi, e i 25.000 diversi prodotti codificati dal DNA differiscono dall'ordine in cui sono messi questi 21 aminoacidi nella catena proteica. Nel nostro DNA si verificano 1 milione di danni al giorno, che però vengono riparati, la mutazione è un danno irreparabile ma può avere anche aspetti positivi poiché è grazie alle mutazioni che ci siamo evoluti

Ci sono proteine strutturali che letteralmente costruiscono strutture come le pareti delle cellule e proteine strutturali a forma di stringa che mantengono insieme i diversi tessuti. Ma ci sono anche proteine che svolgono funzioni metaboliche come la digestione del cibo. Quest'ultimo tipo di proteine è chiamato enzima.

L'alfa-glucosidasi acida è una delle oltre 25.000 proteine prodotte dal corpo. È un enzima atto a digerire il glicogeno, un polimero di glucosio, in singole molecole di glucosio. I pazienti con malattia di Pompe hanno un errore nei loro geni (DNA) che codificano per GAA. Il risultato è la mancata produzione di GAA o una produzione molto limitata oppure un GAA che non riesce a svolgere la sua funzione molto bene. Ne consegue che la disgregazione da glicogeno a glucosio è totalmente o in parte assente, ed i pazienti accumulano glicogeno che danneggia i muscoli interferendo con le normali funzioni.

Siccome la mancanza di GAA è causata da un errore genetico (un errore nel DNA del Gene GAA) la natura dell'errore determina principalmente il suo effetto biochimico e clinico.

Ne consegue che l'analisi del DNA e del tipo di mutazione permetterà di predire il fenotipo clinico e la progressione della malattia attraverso lo spettro clinico. Capendo il difetto nel gene si può predire quando ci sarà l'esordio della malattia, la gravità che avrà e il possibile sviluppo di anticorpi. Per questo è molto importante lo screening!

Presentazione di fattori modificanti

Cesare Danesino – Università di Pavia, Italia

La glicogenosi di tipo 2 è una rara patologia genetica. L'ereditarietà è autosomica recessiva, quindi si conoscono molte famiglie nelle quali è presente più di un caso. Di certo i fratelli condividono le stesse mutazioni, ma le presentazioni cliniche possono essere piuttosto diverse. Siccome è improbabile che siano i fattori ambientali a giocare il ruolo principale devono essere presenti altri fattori genetici.

Abbiamo studiato alcuni geni (come ACE e ACTN3) nei quali sono presenti polimorfismi genetici in grado di modificare le funzioni del gene GAA, e abbiamo scoperto che questi possono agire per modificare alcuni dettagli del quadro clinico.

Abbiamo quindi iniziato a studiare gli stessi geni per vedere se lo stesso polimorfismo può cambiare la risposta alla terapia. Stiamo lavorando su alcune idee per lavori futuri basate sulla nostra esperienza nello studio di alcune rare patologie genetiche fatte nei nostri laboratori.

Utilizzo di micro-RNA come potenziale marker nella Malattia di Pompe

Giancarlo Parenti – Università di Napoli, Italia

La disponibilità di test oggettivi, affidabili e riproducibili è importante per verificare la progressione della malattia, per monitorare l'efficacia della terapia e per definire i criteri per l'inizio del trattamento enzimatico nei pazienti con malattia di pompe. un largo range di misure cliniche che richiedono la presenza di medici esperti è comunemente usato per valutare il paziente insieme a pochi marker biochimici. L'identificazione di indicatori biochimici aggiuntivi che non sono influenzati dalla variabilità di esecuzione dei test sarebbe desiderabile e potrebbe completare gli altri esami clinici.

Noi abbiamo considerato microRNA come un potenziale BioMarker per la malattia di Pompe. MiRNA è una classe crescente di un piccolo RNA endogeno non codificante che interagisce con l'RNA messaggero e regola la produzione di molti geni e dei processi cellulari. miRNA si trova anche nel sangue. il loro contenuto nel sistema circolatorio può provvedere ad una lettura dei percorsi alterati in risposta a condizioni di malattia. Inoltre finchè il miRNA regola le funzioni di molte cellule coinvolte nella progressione e nello sviluppo della malattia questi possono rappresentare il bersaglio degli interventi terapeutici. Abbiamo studiato l'espressione del miRNA nel topo malato usando un metodo di sequenza di ultima generazione, un potente strumento che permette analisi di sequenza di geni e nucleotidi su larga scala. I profili di miRNA sono stati studiati nel plasma e nei tessuti del topo malato a due stadi della malattia 3 e 9 mesi.

Abbiamo identificato un miRNA prodotto in maniera differenziale (DE-miRNA) nel plasma a 9 mesi con significanza statistica. Abbiamo inoltre trovato 219 DE-miRNA nel muscolo e 35 nel cuore. In totale 104 miRNA erano prodotti diversamente a 3 mesi, 109 a 9 mesi e 42 erano presenti in entrambi gli stadi. Alcuni dei DE-miRNA erano già conosciuti poiché modulavano la produzione del gene coinvolto in percorsi come l'autofagia, la rigenerazione muscolare e l'infiammazione che possono essere importanti per la fisiopatologia della malattia di Pompe.

Abbiamo poi analizzato il livello di DE-miRNA in circolazione in campioni di plasma di pazienti con malattia di Pompe. In 7 pazienti con forma infantile il livello di mi-RNA era significativamente più alto rispetto ai soggetti sani della stessa età. Nei 27 pazienti adulti i livelli erano ugualmente più alti ma non in maniera significativa.

Questi risultati suggeriscono che i livelli di miRNA circolante e presente in specifici tessuti può rappresentare nuovi biomarkers per la malattia di Pompe. Futuri studi su un maggior numero di pazienti potranno definire la correlazione fra i livelli di miRNA con i diversi fenotipi, genotipi, progressione della malattia, età, sesso, e risposta alle terapie.

Aggiornamenti dalle case Farmaceutiche

AMICUS TERAPEUTICS

Nita Patel, Jayne Gerskowitz, Jenny Wilson

Patient advocacy significa connettere le persone affinché nessuno si senta solo. In particolare chi se ne occupa deve mettere in relazione i pazienti e le loro famiglie con i centri di riferimento per la malattia, con le organizzazioni dei pazienti, con le associazioni pubbliche che si occupano di malattie rare, con la comunità di ricercatori e le industrie farmaceutiche. Lo scopo è creare comitati di supporto ai pazienti a livello nazionale.

A livello terapeutico stanno lavorando sulla combinazione del trattamento enzimatico sostitutivo in aggiunta ad uno chaperone, stanno già effettuando i trial clinici. Se i risultati sono buoni nel 2016 potrebbero iniziare i nuovi trattamenti clinici.

AUDENTES

Dr. Suyash Prasad

Prasad era precedentemente con Genzyme e Biomarin. Poi fonda un nuovo centro di ricerca a San Francisco "Audentes" riferendosi a pazienti "coraggiosi". Iniziata circa 2 anni fa, ha trovato finanziatori per il capitale di rischio. La ricerca si focalizza sulla terapia genica. Pianificazione di entrare studi clinici in 2016/2017. Al momento hanno in corso tre programmi di terapia genica AAV. In particolare AAV9 per Pompe.

1. Come funziona un approccio di terapia genica?

- Gli enzimi sono molecole proteiche che eseguono azioni specifiche del corpo, vale a dire ogni proteina ha una funzione specifica
- L'assenza di un enzima può causare un deficit nella capacità di un organo o tessuto o cellula di funzionare in modo appropriato nel corpo, cioè l'individuo perde alcune capacità funzionali
- Questa mancanza di un enzima è dovuto ad un difetto genetico, ossia il pezzo di DNA che è responsabile per la codifica di quella proteina è mancante

2. Come funziona un approccio di terapia genica?

Il modo di trattare questa 'mancanza di funzionalità' potrebbe essere

- Dare un farmaco che 'aiuta' l'enzima residuo presente, a funzionare in modo ottimale
- Sintetizzare l'enzima di fuori del corpo, e poi mettere l'enzima nel corpo
- Adottare un approccio di terapia genica, cioè somministrare il gene che manca, che poi viene incorporato nel DNA proprio dei pazienti, e poi comincia a produrre la proteina mancante

3. Terapia genica - come funziona?

- Una soluzione di particelle virali, che porta il gene viene iniettato nel corpo
- Le particelle del virus si diffondono attraverso il corpo e si immettono nei tessuti e organi di interesse
- Le particelle virali entrano nelle cellule e scaricano il gene all'interno della cellula
- Il gene comincia a produrre la proteina mancante all'interno della cellula.

4. Il processo per sviluppare un farmaco

Nel corso degli anni:

- scoperta del farmaco in laboratorio
- Produzione prodotto iniziale
- studi Pre-clinici (studi su animali)
- studio negli esseri umani
- Gli studi clinici più estesi nell'uomo
- Fabbricazione di maggiori quantità di prodotto
- compilazione dei dati con le agenzie di regolamentazione
- Approvazione regolamentare
- Studi dopo l'immissione in commercio.

5. Che cosa deve accadere prima che si possa verificare uno studio clinico sui pazienti?

- Dobbiamo assicurare di rispettare una maniera adeguata di fabbricazione

- Dobbiamo dimostrare che:

- Possiamo produrre abbastanza prodotto
- Il sistema di produzione è affidabile e coerente
- La zona di produzione è un ambiente completamente sterile e controllato
- Gli esperti che fanno il prodotto sono adeguatamente qualificati e preparati
- In ultima analisi, il sistema di produzione soddisfa gli standard internazionali (qualcosa chiamato 'GMP')

6. Che cosa deve accadere prima che si possa verificare uno studio clinico sui pazienti?

- Abbiamo bisogno di imparare tutto il possibile dalla fase pre-clinica (sugli animali)
- Nel caso di malattia di Pompe siamo fortunati con Pompe poiché abbiamo un modello di malattia ben caratterizzato: il topo knock-out
- I dati preliminari, suggeriscono che il prodotto di terapia genica sembra funzionare abbastanza bene in questo modello, ma ci sono ancora differenze tra animali ed esseri umani
- Ci sono ancora altri studi su animali, che devono essere completati, che ci informeranno ulteriormente

7. Che cosa deve accadere prima che si possa verificare uno studio clinico sui pazienti?

- Abbiamo bisogno di progettare la sperimentazione clinica
- Abbiamo bisogno di dare alla scienza che sta dietro lo studio una certa attenzione e prendere alcune decisioni importanti
- Dobbiamo fare in modo che noi possiamo eseguire il processo nella pratica (questo è noto come le operazioni di trial clinici)

8. Quali decisioni operative devono essere prese?

- Dove si svolgeranno i trial clinici?
- Quanti e quali paesi?
- In quali centri?
- Con quali Specialisti?
- Qual è la preparazione necessaria per ogni fase di sperimentazione clinica?
- Possono i centri eseguire studi di terapia genica?
- Qual è l'esperienza delle squadre?
- Sono abituati all'elaborazione di campioni di tessuto?
- Sono abituati all'esecuzione di studi clinici?

9. Quali decisioni scientifiche devono essere prese?

- Qual è la prima dose da selezionare?
- Quanti pazienti parteciperanno allo studio?
- Ci sarà un placebo di controllo?
- Quali saranno i criteri di inclusione per lo studio?
- Che controlli di sicurezza saranno eseguiti?
- Quali punti finali saranno selezionati e quali test saranno fatti?
- A che punto sono
- Stanno pianificando con le agenzie di regolamentazione circa i programmi in corso sia in Europa che negli Stati Uniti
- Stanno continuando le discussioni con esperti internazionali per capire le necessità non ancora soddisfatte dei pazienti e delle idee su come organizzare i trial clinici.
- Continuano anche le discussioni con le comunità di pazienti
- Stanno procedendo i trial sugli animali e la pianificazione della produzione. Continua inoltre la ricerca in laboratorio.
- Come può il paziente con malattia di Pompe od un suo familiare contribuir alla ricerca?

- Prendendo parte alla ricerca
- Confrontandosi con altri pazienti o familiari di pazienti
- Visitando il sito di supporto ai pazienti gestito da Audentes
- Supportando le organizzazioni volontarie (raccolte fondi, partecipazione)

BIOMARIN

Dr. Liron Walsh

Il diaframma è un muscolo fondamentale per la respirazione. Massima pressione inspiratoria (MIP) come prova pratica e precisa per indicizzare la forza muscolare.

La nuova generazione di farmaco studiato da BioMarin è alpha-Reveglucosidase. Si tratta di un nuovo tipo di enzima sostitutivo in cui all'enzima GAA viene legato un fattore di crescita simile all'insulina chiamato GILT progettato per indirizzare l'enzima direttamente nei lisosomi delle cellule muscolari.

Dai risultati della prima fase di studio emerge che il trattamento è sicuro e ben tollerato. L'ipoglicemia era frequente, ma potrebbe essere facilmente gestita (spuntino, infusione di glucosio). Forza dei muscoli respiratori migliorata ed è stata mantenuta nel corso 72+ settimane. Miglioramento 6MWT (resistenza). FVC mantenuta. È in corso la terza fase dello studio durante la quale pazienti in terapia con Myozyme passeranno in maniera graduale alla nuova terapia per dimostrare se ci sono miglioramenti.

GENZYME

Dr. Susan Sparks

Genzyme ha completato le fasi 1 e 2 di studio all'inizio di quest'anno e sta entrando ora nella fase 3 di sviluppo di una seconda generazione di terapia enzimatica sostitutiva per malattia di Pompe chiamata NeoGAA. Genzyme sta rivedendo i dati delle fasi precedenti e proponendo lo sviluppo della fase III clinica studiando la strategia con le agenzie per il farmaco su come iniziare i trial che inizieranno entro il 2016.

L'approccio alla ricerca per nuovi farmaci tiene conto di diversi fattori come i dati in letteratura, le interviste ai medici, le interviste ai pazienti e lo sviluppo di test necessari a validare le informazioni. Per capire le informazioni dai pazienti Genzyme collabora con il sito PatientsLikeMe che conduce studi su pazienti con la malattia di Pompe.

OXYRANE

Wouter Verwecken

Ditta registrata in UK, staff in Belgio. Si pensa di rendere l'enzima più efficace legandolo a molecole di M6P (mannosio-6- Fosfato) che permetterebbero di legarsi ai recettori specifici sulle membrane dei lisosomi permettendo l'entrata nel lisosoma riducendo così la perdita di enzima. L'enzima di Oxyrane contiene M6P al 100% al contrario degli altri prodotti in commercio che hanno livelli tra il 10 e il 50%. Si hanno risultati dello studio sui modelli di topi. Si ha il 20% in più di quantità di enzima assorbito nei fibroblasti rispetto al Myozyme. Si ha un miglior risultato nell'eliminazione del glicogeno. Sono stati fatti degli studi comparativi tra la molecola di Oxyrane e il Myozyme sui topi. I risultati sono paragonabili sul cuore e sul diaframma ma si ha un risultato 2 volte più efficace sui muscoli quadricipiti.

CONCLUSIONE: QUANDO SARANNO DISPONIBILI DIVERSE TERAPIE, LA SCELTA DEL FARMACO GIUSTO SARA' FATTA RISPETTANDO LE ESIGENZE DI OGNI SINGOLO INDIVIDUO. NON TUTTE LE TERAPIE LAVORANO ALLO STESSO MODO PER TUTTI I PAZIENTI

Nota:

Questo Report ha lo scopo di fornire informazioni generali sui temi trattati durante la conferenza, è necessario cercare conferme sulle informazioni riportate consultando altre fonti, soprattutto quelle mediche.

info: aig.pompe@libero.it



www.aig-aig.it

AIG
ASSOCIAZIONE ITALIANA GLICOGENOSI