

AIG attualmente è impegnata a sostenere economicamente alcuni settori di ricerca clinica attraverso borse di studio mirate alla clinica e alla fisiopatologia di alcune glicogenosi sia epatiche sia muscolari.

Per documentare questa priorità, che AIG ha individuato nelle proprie attività, oltre all'impegno di sostenere i pazienti in tutti i loro bisogni nel quotidiano, l'associazione ha organizzato a Milano (il 17 novembre scorso) l'evento che abbiamo chiamato

UN ACCENNO ALLA RICERCA PER LE GLICOGENOSI EPATICHE

COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE IN PAZIENTI CON GLICOGENOSI: il ruolo della dietoterapia

Dott.ssa Sabrina Paci, Dott.ssa Chiara Montanari

Lo studio della biodiversità del microbiota intestinale umano può essere uno strumento innovativo; i risultati di questo studio potrebbero infatti identificare potenziali interventi preventivi e terapeutici in grado di favorire la salute del paziente.

Attraverso la manipolazione del microbiota, mediante l'utilizzo di probiotici e prebiotici, si potrebbe modificare il profilo microbico, apportando un miglioramento nella qualità di vita del paziente.

UN ACCENNO ALLA RICERCA PER LE GLICOGENOSI EPATICHE

È possibile ottimizzare l'uso dei substrati energetici nelle GSD Tipo III, V e VII?

Rossella Parini¹, Francesca Lanfranconi¹, Mauro Marzorati²

Nella letteratura scientifica, si trovano alcune segnalazioni aneddotiche di pazienti GSD V che hanno avuto importanti miglioramenti clinici (migliore tolleranza all'esercizio) e biochimici (riduzione molto significativa delle CPK) in seguito al trattamento con dieta iperlipidica/chetogenica (con dieta iperlipidica si intende una dieta con circa il 60% dei lipidi, mentre la chetogenica ne ha circa il 70%). Ancora più segnalazioni, riguardano la GSD III, dove si è osservato un miglioramento importante della cardiomiopatia e della tolleranza all'esercizio, insieme ad una riduzione molto netta dei parametri biochimici muscolari.

Lo studio è supportato economicamente anche da AIG ed ha lo scopo di verificare:

1. l'efficacia della dieta sulla tolleranza all'esercizio e sul metabolismo ossidativo del muscolo scheletrico
2. il grado di soddisfazione della dieta rispetto alla dieta convenzionale;
3. gli indici ematochimici di danno muscolare.
4. eventuali effetti cardiaci
5. l'assenza di effetti collaterali

Vogliamo anche ricordare che il paziente in dieta iperlipidica /chetogenica deve essere seguito da un dietista e da un centro metabolico

GLICOGENOSI MUSCOLARI

Problematiche associate alla malattia di Pompe: come affrontarle?

Giancarlo Parenti, Antonietta Tarallo, Carla Damiano, Nadia Minopoli, Barbara Rossi, Caterina Porto, Simona Fecarotta

Diversi studi clinici documentano l'emergenza di un fenotipo "residuo" della malattia, dovuto soprattutto alla refrattarietà alla terapia di alcuni tessuti ed organi (come i muscoli scheletrici). È quindi necessario sviluppare terapie più efficaci, basate su nuovi approcci e strategie.

- Alcuni anni fa abbiamo ideato e messo a punto un approccio basato sulla combinazione dei cosiddetti farmaci "chaperone" e la terapia enzimatica sostitutiva.
- Un altro promettente approccio su cui stiamo lavorando è basato su una migliore conoscenza dei meccanismi alla base della malattia di Pompe. La fisiopatologia della malattia è ancora in parte sconosciuta. L'accumulo di glicogeno nei lisosomi è solo il "primum movens" della patologia muscolare. L'accumulo, infatti, innesca una serie di alterazioni secondarie (ad esempio le alterazioni dell'autofagia) che sono verosimilmente le vere responsabili del danno muscolare. Attualmente stiamo valutando la possibilità di utilizzare farmaci in grado di modulare tali alterazioni secondarie al fine di migliorare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva.
- stiamo lavorando sulla ricerca di nuovi marcatori biochimici che aiutino a caratterizzare lo stato clinico dei pazienti, seguire l'andamento della malattia e monitorare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva o di eventuali nuove terapie. La necessità di indicatori di malattia affidabili, misurabili e oggettivi che non siano influenzati dall'investigatore e dalla collaborazione del paziente particolarmente sentita nella malattia di Pompe.
- Di recente abbiamo esplorato la possibilità di utilizzare microRNA (miRNA) come marcatori nella malattia di Pompe. I miRNA sono piccoli RNA non codificanti che modulando l'espressione genica inibendo l'espressione di RNA messaggeri. Abbiamo identificato 55 miRNA che appaiono disregolati nel plasma di pazienti Pompe e che rappresentano potenziali biomarcatori della malattia. Uno di questi, miR-133a, correlava con il fenotipo e con gli effetti della terapia enzimatica sostitutiva.

GLICOGENOSI MUSCOLARI

Glicogenosi tipo 2: estensione delle analisi molecolari alla famiglia per la valutazione della variabilità clinica.

Dott.ssa Paola De Filippi, Dipartimento di Medicina Molecolare Università degli Studi di Pavia

La malattia di Pompe è caratterizzata da una notevole variabilità del quadro clinico e della risposta alla terapia enzimatica sostitutiva anche all'interno dello stesso gruppo familiare. Ne consegue che in alcune famiglie è possibile osservare persone che sono portatrici di due mutazioni, e quindi geneticamente affette, anche se la espressione clinica può essere tanto lieve da non essere immediatamente riconoscibile.

Quello che abbiamo proposto, con la collaborazione di tutti i colleghi e della Associazione, è di offrire alle famiglie di soggetti affetti da Malattia di Pompe, la possibilità di estendere e completare la analisi di mutazione in tutti i soggetti a rischio e di fornire poi loro una esauriente consulenza genetica.

Per quanto riguarda le "popolazioni" dei genitori e dei figli dei soggetti affetti, sono risultati tutti eterozigoti: presenza di una sola mutazione, condizione di portatore sano, assenza di malattia.

Per quanto riguarda, invece, la popolazione dei fratelli/ sorelle, abbiamo identificato:

- soggetti che non portavano alcuna mutazione: assenza di malattia e rischio di figli affetti da glicogenosi II uguale o inferiore alla popolazione in generale
- soggetti portatori di una sola mutazione: assenza di malattia e rischio di figli affetti da glicogenosi II superiore a quello della popolazione in generale.
- soggetti in cui erano presenti entrambe le mutazioni: presenza di malattia e

GLICOGENOSI MUSCOLARI

Malattia di Pompe: valutazione dell'autofagia nel muscolo di pazienti prima e dopo ERT, in cellule muscolari e nel modello Zebrafish

Cinzia Bragato, Lorenzo Maggi, Marina Mora Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta

Nei casi a insorgenza tardiva, nonostante i benefici clinici per la maggior parte dei pazienti, non tutti rispondono ugualmente bene al trattamento, e diversi studi suggeriscono che la correzione del difetto nel muscolo scheletrico sia particolarmente difficile, probabilmente a causa di una concomitante disfunzione dell'autofagia. Tuttavia, anche l'analisi dell'autofagia nel muscolo dei pazienti ha mostrato dati contrastanti.

Per questo motivo, abbiamo deciso di studiare gli effetti di una particolare molecola, un inibitore dell'enzima esochinasi (HK), che ha effetti anche sull'autofagia, per cercare di ottenere benefici, soprattutto a livello muscolare. L'esochinasi è quell'enzima deputato all'attacco di un fosfato ad ogni singola molecola di glucosio che entra nelle cellule. Questo è necessario per permettere al glucosio di intraprendere il percorso di formazione del glicogeno, che successivamente andrà accumularsi nei muscoli. Il composto di nostro interesse, avendo la capacità di inibire l'azione dell'enzima esochinasi dovrebbe ridurre l'entrata di glucosio nelle cellule, e quindi una conseguente diminuzione di glicogeno accumulato.

Per valutare gli effetti di questa particolare molecola, ci stiamo servendo di due sistemi, uno in vitro ed uno in vivo. Il sistema in vitro è rappresentato da cellule muscolari di pazienti affetti da malattia di Pompe, presenti nella biobanca del nostro Istituto.

GLICOGENOSI MUSCOLARI

Progetto "AIGkit": sviluppo di un'applicazione per smartphone per i pazienti con malattia di Pompe

Professor Siciliano, Neurologia, Pisa

AIGkit è un'applicazione per smartphone, realizzata con l'obiettivo di utilizzare le nuove tecnologie come supporto per i pazienti e i medici nella gestione e monitoraggio delle condizioni cliniche associate alla malattia di Pompe.

Il progetto che ha portato alla realizzazione di AIGkit è stato promosso dalla Associazione Italiana Glicogenosi (AIG) in collaborazione con l'Associazione Italiana di Miologia (AIM).

AIGkit comprende quattro sezioni principali:

- a) la sezione "Tutorial", che contiene dettagli utili per i pazienti riguardo le caratteristiche cliniche della malattia di Pompe, diagnosi e gestione terapeutica;
- b) la sezione "Notizie" fornisce aggiornamenti/ novità attraverso la sincronizzazione con i siti AIM e AIG;
- c) la sezione "Dati clinici" contiene un diario in cui il paziente può programmare le infusioni terapeutiche e raccogliere diversi dati relativi al stato di salute. Al fine di semplificare la raccolta dei dati della vita di tutti i giorni, alcune informazioni come il numero di passi effettuati o la distanza percorsa possono essere registrate automaticamente consentendo ad AIGkit di sincronizzare i dati dal sistema operativo del telefono. Allo stesso modo i parametri respiratori possono essere raccolti sincronizzando un pulsossimetro bluetooth. Questa sezione contiene inoltre un breve questionario finalizzato al monitoraggio dello stato di benessere psicofisico dei pazienti;
- d) la sezione "Training motorio" è pensata per creare protocolli di allenamento; in considerazione della possibile ampia variabilità clinica e della necessità di personalizzare il programma di allenamento motorio, ogni paziente può impostare protocolli di esercizio muscolare in accordo con i propri medici e fisioterapisti.

La pagina di accesso di AIGkit include infine due ulteriori funzioni: Voce amica, che contiene i contatti dell'associazione AIG e indirizzo email per domande e supporto, e Emergenze, con la quale, attraverso un unico pulsante, l'utente può chiamare il numero di telefono che ha precedentemente impostato o inviare un messaggio che mostra automaticamente la propria posizione geografica sulla mappa di Google. Mediante AigKit vengono periodicamente inviati allo specialista di riferimento, per ciascun paziente, attraverso un semplice questionario presente sull'applicazione, informazioni sulla distanza quotidiana percorsa e il numero dei passi, eventuali disturbi associati ad attività di vita quotidiana, lo stato emotivo giornaliero del paziente e alcuni parametri vitali quali esempio frequenza cardiaca o respiratoria, pressione arteriosa, ed il quantitativo calorico assunto giornalmente. Una ulteriore necessità, acquisire dati relativi al sistema respiratorio, verrà risolta mediante l'acquisto di appositi misuratori di flusso respiratorio. È attualmente in corso la seconda fase del progetto che ha come obiettivo quello di attivare l'utilizzo di una piattaforma informatica che possa permettere di raccogliere e centralizzare per le analisi off line da parte del personale medico, i dati che ogni paziente registra nella propria applicazione, al fine di favorire l'interazione tra pazienti e medici di riferimento.

GLICOGENOSI MUSCOLARI

DIETA CHETOGENICA - Glicogenosi V

Dr.ssa Marinela Vavla, IRCCS E. Medea, Conegliano Veneto

Il gruppo veneto, diretto dal Prof. Andrea Martinuzzi, è pronto ad iniziare uno studio clinico multicentrico randomizzato in doppio cieco con l'obiettivo di indagare l'efficacia della dieta chetogenica nei pazienti con Glicogenosi di tipo V.

Questo studio nasce dalla necessità di monitorare con le norme di buona pratica clinica e verificare la sicurezza e l'efficacia della dieta a basso contenuto di carboidrati e alto contenuto di lipidi (chetogenica) che in modo spontaneo si sta diffondendo tra pazienti con GSD-V. Questo studio ha portato ad una collaborazione con altri due centri italiani che si occupano di GSD-V: Pisa e Messina.

Verranno reclutati pazienti con diagnosi genetica confermata e disponibili a sottoporsi ad un regime dietetico in cui prevale la componente lipidica. I pazienti verranno monitorati con valutazioni clinico-funzionali durante il periodo del trattamento e durante il successivo periodo di follow-up di 6 mesi. Da questo studio si aspetta di reclutare un campione adeguato per rilevare l'efficacia della dieta chetogenica e ulteriormente poter fornire delle indicazioni futuri per i pazienti.