Associazione Italiana Glicogenosi

Via Roma 2/G, 20090 Assago (Mi)
Tel: 02 4570 3334
Email: info@aig-aig.it
Web: www.aig-aig.it

AIG NOTIZIE

Numero 22 - Aprile 2020

INDICE

3 la ricerca

11 i convegni

33 alle famiglie

41 le nostre esperienze

44 raccolta fondi 2019

46 libri

EDITORIALE

Cari amici, quest'anno sono molto emozionata, perché tocca a me, nel ruolo di presidente di AIG, accendere la luce del nostro faro. Un faro capace di emettere potenti segnali luminosi di aiuto e riferimento alla navigazione. Un faro acceso per i pazienti, soci e per i benefattori che ci sostengono, per conoscere un po' di più la nostra associazione e le iniziative svolte nel 2019 e quelle che svolgeremo nel 2020.

Su AIG NOTIZIE troverete le attività svolte, le nostre partecipazioni ai Convegni nazionali, internazionali e mondiali, oltre alle cooperazioni recentemente attivate con altre Associazioni.

L'organizzazione del convegno del 2019 e quella dell'anno in corso, con uno sguardo sempre rivolto ad informare le famiglie sulla ricerca e su tutto ciò che c'è di nuovo da un punto di vista dietetico e terapeutico. La nostra attenzione è centrata sulla creazione di nuovi servizi utili alla gestione della malattia. Dalla consulenza psicologica PsicolAIG, alla carta emergenza, all'attivazione della terapia a domicilio.

Per concludere vorrei sottolineare che A.I.G. sta crescendo come numero di pazienti, soprattutto bambini, grazie alla capacità da parte dei medici di fare diagnosi.

Ho pensato a lungo a quale messaggio trasmettervi con questo editoriale. Mi piace collezionare belle frasi che leggo un po' ovunque. Frasi che possano rappresentare me stessa, ma anche AIG.

Una associazione composta da persone che, come i ragni, giorno dopo giorno intrecciano i fili della loro ragnatela. Fili come relazioni umane.

"le nostre differenze si rivelano una ricchezza. – ha scritto Abiy Ahmed Alì, primo ministro Etiope. Premio Nobel per la Pace 2019. - È nella battaglia delle idee che si forgiano le soluzioni ai problemi.

La forza è nella cooperazione. Insieme diventiamo più forti. Non c'è problema che non si possa risolvere restando uniti."

La differenza come ricchezza è la "Mission" che A.I.G. porta avanti da anni. Penso ai nostri figli, ai nostri cari che quotidianamente vivono nella differenza e a quanto questa differenza possa essere valorizzata, riconosciuta e rispettata come valore aggiunto e non come limite. I nostri figli e le nostre famiglie sono da considerarsi "unici e preziosi" perché portatori di valori quali la solidarietà, la tolleranza, l'amicizia, il dialogo costruttivo, la comprensione atte a costruire un futuro migliore.

Quante lotte sta portando avanti A.I.G. per fare valere i propri diritti nel mondo della scuola, del lavoro. Diritti a volte negati. La cooperazione è la condizione fondamentale per affrontare e risolvere i problemi. Entrate a fare parte operativamente di A.I.G. c'è tanto bisogno della vostra partecipazione. Nel mese di ottobre si svolgerà a Bari il Convegno annuale durante il quale eleggeremo il nuovo Direttivo.

"Una vita si può dire bella - afferma lo scrittore–insegnante Alessandro D'Avenia - solo se migliora il mondo con la propria presenza, attraverso ciò che facciamo, mettendoci a disposizione degli altri anche se questo richiede studio, lotta, impegno, generosità e… a volte anche fallimenti."

Ognuno di noi ha una missione da compiere… e tu?

A.I.G. deve continuare ad esistere come faro e ancora di salvezza per famiglie e pazienti. A.I.G. SIAMO TUTTI NOI!!!

Buona Pasqua!

La Presidente
Angela Tritto Mazzotti

LA RICERCA

Gentile lettore,

come mi è già capitato di affermare in numerosi convegni scientifici, mai come in questo momento, alcune discipline scientifiche apparentemente distanti tra loro (la fisica quantistica, la biologia molecolare, la chimica, l'intelligenza artificiale , l'epidemiologia) sono in grado di fornire ai ricercatori le migliori conoscenze scientifiche per raggiungere risultati molto interessanti e assolutamente innovativi.
Questo è un momento storico per la medicina, in quanto riusciamo a ipotizzare e immaginare cose assolutamente inimmaginabili solo vent'anni fa.
Pensiamo alla nuova disciplina l'epidemiologia digitale che consente, attraverso la raccolta di numerosi dati clinici dei pazienti (Big data), utilizzando un dispositivo elettronico, (tablet, smartphone ,ecc) come ad esempio la nostra applicazione Aigkit per malattia di pompe, di raccogliere una quantità enorme di dati. Dati che, se ben organizzati, analizzati, studiati attraverso un sistema epidemiologico digitale, possono farci comprendere la storia naturale di una malattia e quindi pensare anche una cura più appropriata e personalizzata.
Altro esempio è la ricerca di terapie alternative alla terapia genica. Meno costose, più sostenibili e più sicure grazie alle nozioni della fisica quantistica applicate alla biologia molecolare quali la elettroporazione e l'utilizzo di campi elettromagnetici per trasportare (in assenza di vettori virali) il DNA danneggiato all'interno della cellula .
Questa metodica è quello che attualmente stanno studiando i nostri ricercatori per la terapia della glicogenosi di tipo 3.

Tutto ciò è possibile perché, mai come in questo momento, il fermento culturale e scientifico ha permesso il contatto tra competenze apparentemente distanti per contribuire a una ricerca multidisciplinare.

Il filosofo Friedrich Nietzsche, nel suo famoso saggio "Così parlò Zarathustra" afferma che dal caos nascono stelle danzanti. È solo attraverso un fermento ideativo, magari caotico, ma vivo e speculativo, possono nascere intuizioni innovative per la salute umana.

Mai come in questo momento storico le terapie innovative non devono essere interpretate come terapie definitive, ma semplicemente come un punto di partenza per terapie sempre più efficaci e mirate sui bisogni dei singoli pazienti.

Dobbiamo avere tutti fiducia...

Di seguito troverete gli aggiornamenti dei borsisti da noi finanziati per gli studi dei vari tipi di glicogenosi

Buona Lettura!

Dr. Fabrizio Seidita

Istituto Gaslini di Genova

Dott.ssa Eva, Dott.ssa Resaz, Dott.ssa Segalerba

Il laboratorio di Biologia Molecolare svolge da diversi anni attività di ricerca sulle Glicogenosi 1a e 1b. Gli studi sono indirizzati a ottenere informazioni sia sull'utilizzo di farmaci specifici sia sullo sviluppo di nuove terapie per la cura e la prevenzione dei sintomi e delle complicanze della Glicogenosi 1a e 1b. Per questi studi utilizziamo dei modelli animali da noi generati, cioè dei topi che abbiamo modificato in laboratorio in modo che sviluppino la stessa malattia che colpisce gli esseri umani. Lavoriamo anche con campioni di sangue di pazienti affetti da Glicogenosi 1a, per poter convalidare nei pazienti le informazioni ottenute dagli studi sui topi.
Il gruppo di ricerca è attualmente costituito da tre ricercatori, Alessandra Eva, Roberta Resaz e Daniela Segalerba, e da una studentessa che sta facendo il tirocinio presso di noi.
Tutti questi progetti e tutto questo lavoro sono stati possibili grazie al sostegno dell'Associazione Italiana Glicogenosi che ha anche favorito incontri nazionali e internazionali e ci ha, quindi, permesso di sviluppare diverse collaborazioni, sia per lo scambio di materiale biologico, sia per lo sviluppo di alcuni progetti di ricerca.

Glicogenosi 1b.
Stiamo studiando le caratteristiche della malattia negli organi e nelle cellule, del modello animale da noi generato, colpite utilizzando diversi approcci sperimentali. In particolare, stiamo studiando le caratteristiche del fegato malato, i possibili approcci terapeutici per migliorare la funzione dei neutrofili, cellule del sangue necessarie al controllo delle infezioni, gli effetti di un nuovo farmaco sulla disfunzione renale e le caratteristiche dello stato infiammatorio dell'intestino. Alcuni di questi studi sono fatti in collaborazione con altri laboratori italiani e con alcuni laboratori stranieri. Lo scopo finale è l'intervento farmacologico/terapeutico per il controllo e, possibilmente, per la cura della malattia.

Glicogenosi 1a
Così come per la Glicogenosi 1b, anche per la Glicogenosi 1a utilizziamo un modello animale da noi generato. Inoltre, lavoriamo anche con il sangue di pazienti. A questo scopo abbiamo stabilito una collaborazione con il Dr. David Weinstein del Connecticut Children's Medical Center per ottenere un numero elevato di campioni di sangue di pazienti affetti da Glicogenosi 1a.
Stiamo studiando la malattia con diversi approcci sperimentali. Utilizzando il modello animale, ci proponiamo di trovare informazioni per l'utilizzo o lo sviluppo di farmaci specifici per trattare la malattia nel fegato, mentre gli studi che svolgiamo con il sangue dei pazienti affetti da Glicogenosi 1a hanno lo scopo di valutare le similitudini con i topi per poter applicare ai pazienti gli approcci farmacologici identificati con lo studio sugli animali. Gli studi sui topi sono in gran parte terminati e i risultati ottenuti saranno ora oggetto di confronto coi risultati che man mano otterremo dagli studi sui pazienti.
Roberta Resaz ha fatto finora tre viaggi negli Stati Uniti dove ha potuto analizzare il sangue di pazienti e caratterizzarlo. Questi studi saranno terminati quest'anno nel laboratorio di Biologia Molecolare utilizzando anche i campioni di sangue raccolti da pazienti italiani. Possiamo attualmente contare su circa 160 pazienti, tra italiani e americani, un numero sufficiente per eseguire significative analisi statistiche.

ENEA

Dott.ssa Franconi

La glicogenosi di tipo III (GSDIII) è una malattia autosomica recessiva dovuta alla mancanza o al deficit dell'enzima deramificante il glicogeno (GDE). Ne consegue che glicogeno anomalo si accumula progressivamente in alcuni organi (soprattutto nel fegato e nei muscoli), con alterazione del metabolismo epatico e della funzionalità muscolare e conseguenti sintomi di gravità molto variabile.
Attualmente non è disponibile alcuna cura e si applica solo una terapia sintomatica basata su una dieta mirata al controllo della glicemia.

I primi studi sulla Glicogenosi di tipo 3 (GSDIII) sono cominciati nel 2013 in ENEA e dal 2015 sono proseguiti in stretta collaborazione con AIG. In particolare, durante l'ultimo anno le attività di ricerca si sono focalizzate sul veicolamento di un gene sintetico Agl codificante l'enzima GDE (oggetto di una domanda di brevetto a titolarità ENEA e AIG) all'interno di cellule provenienti da pazienti affetti da GSDIII allo scopo di ripristinare la funzione enzimatica mancante utilizzando sia metodi di trasfezione chimica (es. lipofectamina) che fisica ('Electro-gene transfer' o elettroporazione).

Per quanto riguarda la trasfezione di tipo chimico, è stata dimostrata in vitro la capacità del gene sintetico Agl di entrare nelle linee cellulari difettive ed esprimere un enzima GDE attivo. Tale espressione è stata verificata mediante immunofluorescenza, immunoblotting e test di attività specifico.
Attualmente gli studi sono maggiormente concentrati sul metodo di trasfezione di tipo fisico, ossia l'elettroporazione. In generale, questa tecnica permette di aprire reversibilmente pori sulla membrana cellulare per introdurre nelle cellule DNA o altre sostanze chimiche (es. chemioterapici) mediante l'applicazione di Campi Elettrici Pulsati e specifici protocolli di somministrazione degli impulsi elettrici. L'elettroporazione potrebbe rappresentare un'alternativa "non-virale" rispetto alla terapia genica mediata dai vettori virali, con alcuni vantaggi, quali una maggiore sicurezza, un minor costo, una minore immunogenicità e trattamenti ripetibili nel tempo.

Al momento questa metodologia è alla base del progetto "Nuove Strategie Terapeutiche per la Glicogenosi di tipo 3" finanziato nell'ambito di un Bando 'Proof of Concept' 2018 (PoC) dell'ENEA, in collaborazione con IGEA SpA, società leader mondiale nell'uso, commercializzazione e sviluppo di strumentazione per l'elettrochemioterapia e l'"Electro-gene transfer" in ambito clinico. Nel corso del 2020, infatti, gli studi proseguiranno con lo sviluppo di protocolli per l'elettrotrasferimento del gene sintetico codificante GDE sia nelle linee cellulari umane derivanti da pazienti GSDIII che in colture cellulari tridimensionali (sferoidi). Successivamente, saranno effettuate prove di veicolamento del gene codificante GDE in animali di laboratorio per verificare l'espressione dell'enzima GDE guidata dal gene sintetico anche in vivo, con l'idea di apportare un avanzamento verso una possibile applicazione clinica con un approccio di terapia genica "non-virale" a livello del tessuto muscolare.

Infine, nel mese di Novembre 2019, in occasione del "5th International GSD Conference" (IGSD2019) che si è svolta a Porto Alegre (Brasile) sono stati presentati un i nostri risultati e sono stati presi nuovi contatti per possibili future collaborazioni.

Zebrafish come modello per testare nuove strategie terapeutiche nella malattia di Pompe.

Dott.ssa Mora

La malattia di Pompe è un disordine metabolico caratterizzato da eccessivo deposito di glicogeno (uno zucchero complesso che serve per immagazzinare energia da utilizzare in caso di bisogno) nei muscoli e nel cuore delle persone. Questa malattia è dovuta al malfunzionamento dell'alfa-glucosidasi acida, un enzima che serve per degradare il glicogeno quando ai muscoli serve energia per la contrazione.

Ad oggi, la terapia enzimatica sostitutiva, che consiste nella reintroduzione periodica di questo enzima, risulta essere lo standard di cura della malattia di Pompe. Questo tipo di terapia, migliorando soprattutto lo stato del cuore, funziona abbastanza bene in bimbi molto piccoli nei quali lo scompenso cardiaco è la principale causa di morte. Essa ha tuttavia mostrato un'efficacia limitata e variabile nel ridurre l'accumulo di glicogeno nel muscolo, molto probabilmente a causa di un malfunzionamento del processo autofagico. L'autofagia è un meccanismo cellulare molto importante per il nostro organismo attraverso il quale le nostre cellule rimuovono parti danneggiate, oppure degradano materiali di riserva in modo che questi vengano riutilizzati dal nostro corpo, come avviene, ad esempio, per il glicogeno.

Per questo, si ipotizza che la terapia del futuro dovrà tenere conto di trattamenti efficaci non solo sugli aspetti legati alla causa della malattia, ma anche su tutti quei meccanismi che risentono degli effetti della malattia stessa.

Principalmente allo scopo di valutare trattamenti alternativi, è stato messo a punto un modello animale transiente di malattia di Pompe nel pesce zebra (zebrafish). Questo modello è stato ottenuto ingegnerizzando geneticamente l'uovo fecondato in modo da alterare l'efficienza dell'alfa-glucosidasi acida per i primi giorni di vita allo stadio di embrione. In questi embrioni di pesce, dopo aver dimostrato l'effettiva presenza delle caratteristiche tipiche della malattia di Pompe, quali accumulo di glicogeno nel muscolo, alterazione nella motilità e modificazioni nell'autofagia, è stato testato, per un suo possibile ruolo terapeutico, l'acido 3-bromo piruvico. Trattasi di un composto che, agendo sull'enzima esochinasi 2, riduce l'entrata nella cellula muscolare del glucosio e conseguentemente riduce il glicogeno che da questi si forma attraverso un processo complicato.

Dallo studio è emerso che nel modello embrionale di zebrafish l'acido 3-bromo piruvico è in effetti efficace in quanto riduce il deposito di glicogeno nel muscolo, migliora il movimento e modifica alcune componenti dell'autofagia. Pertanto, questa molecola è da considerarsi promettente come coadiuvante della terapia enzimatica sostitutiva, o come terapia a sé stante.

Lo studio rappresenta un primo passo: infatti, per validare gli effetti che il 3-BrPA potrebbe avere a lungo termine, è necessario generare un modello zebrafish stabile di malattia di Pompe che raggiunga lo stadio adulto. Il modello transiente si è comunque dimostrato uno strumento utile, poco costoso e veloce per selezionare altri composti con possibile azione terapeutica.

Dieta chetogenica nella malattia di McArdle: Trial multicentrico randomizzato.

Dott. Martinuzzi

Centri coinvolti:
IRCCS Medea Polo Regionale di Conegliano-Pieve di Soligo
Dipartimento di Neuroscienze Università di Pisa (Prof. Gabriele Siciliano)
Dipartimento di Neuroscienze Università di Messina (Prof Antonio Toscano)
La ricerca è sostenuta dal Ministero della Salute e dal contributo della Associazione Italiana Glicogenosi (AIG).

Presso l'IRCCS E. Medea, Polo di Conegliano e Pieve di Soligo, è partita nel marzo 2019 una ricerca medico-scientifica che si pone l'obiettivo di testare la tollerabilità e l'efficacia di una dieta chetogenica (bassa quantità di zuccheri, elevata quantità di grassi, con quantità minima garantita di proteine) su un gruppo di soggetti con diagnosi di miopatia di McArdle (Glicogenosi tipo 5, GSD5).
L'obiettivo di questa ricerca è individuare indicazioni dietetiche mirate e basate sulla evidenza per questa tipologia di pazienti così da poter migliorarne la tolleranza all'esercizio e il benessere nella vita quotidiana.
L'esclusione degli zuccheri impostata dalla dieta chetogenica la rende una condizione potenzialmente in grado di garantire il completo aggiramento del blocco metabolico tipico della GSD5 e quindi in grado di migliorare sensibilmente il quadro funzionale ad essa associato.
Il programma previsto per il paziente ha una durata di 6 mesi (a partire dall'inizio della dieta chetogenica), con 3 valutazioni, ad inizio, a 3 mesi e al termine dei 6 mesi, attraverso:

- esame neurologico e raccolta anamnestica
- prova da sforzo su cicloergometro e misurazione della capacità aerobia
- 12 MWT (test del cammino di 12')
- Esami ematici
- somministrazione dei questionari autosomministrati "WHO-DAS 2.0" e "SF36", che vanno ad indagare la qualità della vita.

Inoltre i pazienti sono intervistati da una dietologa per determinare la composizione della dieta chetogenica personalizzata sui bisogni della persona.

Stato di avanzamento.
La sperimentazione ha avuto l'approvazione del CdE della provincia TV-BL il 25/9/2018 ed ha visto l'avvio con reclutamento del primo soggetto il 25/3/2019 presso il centro di Conegliano-Pieve di Soligo.

Centro di Messina: approvazione del CdE nell'Agosto 2019. In via di acquisizione il macchinario necessario per le valutazioni del consumo di ossigeno con il contributo già ricevuto da AIG.

Centro di Pisa: attesa approvazione del CdE nella seduta di ottobre 2019. Programmato avvio della sperimentazione entro l'anno.

Ad oggi reclutati 11 soggetti (4 dieta, 5 controlli). Hanno portato a termine lo studio 2 soggetti.

Nessun evento avverso segnalato ad oggi. I soggetti che sono stati allocati alla dieta stanno seguendo le indicazioni della dietista senza particolari problemi a parte occasionali modificazioni minori disturbi gastrointestinali (alvo, nausea).

I pazienti che hanno terminato lo studio o che sono già nella seconda fase hanno riscontrato una difficoltà ad attenersi rigorosamente alla dieta a causa della limitata scelta dei cibi a disposizione e della difficoltà a reperire gli alimenti indicati, ma allo stesso tempo hanno constatato un miglioramento nelle performance fisiche. Hanno trovato un beneficio sia nelle attività aerobiche, come camminate o attività con la bici, aumentando la velocità, riducendo il dolore e la fatica e raggiungendo prima il second wind, sia nelle attività della vita quotidiana come ad esempio portare le borse della spesa, spostare le pentole, aprire i barattoli, riscontrando un aumento della forza muscolare.

STRESS OSSIDATIVO NELLA MALATTIA DI POMPE. UN NUOVO BERSAGLIO DELLA TERAPIA?

Dott.ssa Damiano, Dott.ssa Tarallo, Dott. Parenti

Centri coinvolti:
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Universita' Federico II, Napoli
Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli

Lo stress ossidativo è uno disequilibrio tra la produzione di sostanze di scarto e la capacità di eliminarle. Quando la capacità di eliminare le sostanze di scarto viene meno, si verifica un sovraccarico di tossine che provoca un danno al nostro organismo. Dunque, è una condizione di malessere che favorisce l'insorgere di patologie nel lungo periodo, le cosiddette patologie cronico-degenerative, oltre a favorire il già ricordato invecchiamento precoce.
L'accumulo di glicogeno nella malattia di Pompe è solo il "primum movens" della patologia muscolare, innescando una serie di alterazioni secondarie (ad esempio le alterazioni dell'autofagia) che sono verosimilmente le vere responsabili del danno muscolare. Questo impedisce anche il corretto arrivo dell'enzima utilizzato per la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) all'interno delle cellule, che non riesce a raggiungere la sede di destinazione, ovvero il lisosoma, restando intrappolato nell'area autofagica.
Lo scopo degli studi effettuati presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Universita' Federico II di Napoli ed il Telethon Institute of Genetics and Medicine di Pozzuoli è stato quello di valutare la presenza di stress ossidativo nella malattia di Pompe, come conseguenza dell'alterazione dell'autofagia, e gli effetti sull'efficacia della ERT. Attualmente stiamo valutando la possibilità di utilizzare farmaci in grado di modulare alterazioni secondarie al fine di migliorare l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) nella malattia di Pompe.
Abbiamo osservato una presenza di stress ossidativo sia in linee di fibroblasti di pazienti sia nei vari tessuti del modello murino con malattia di Pompe. Inoltre, abbiamo ottenuto una correlazione tra i livelli di stress e l'efficacia dimostrando che lo stress ossidativo impatta negativamente sull'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva. A tale scopo abbiamo

utilizzato gli antiossidanti, molecole che prevengono o rallentano il fenomeno dell'ossidazione neutralizzando i radicali liberi e quindi proteggendo le cellule. Abbiamo dimostrato che la co-incubazione della ERT con farmaci antiossidanti si traduce in un miglioramento nel traffico della ERT verso i lisosomi.
Questo dato è particolarmente interessante perché apre la strada ad una possibile traduzione clinica basata sulla combinazione di terapia enzimatica sostitutiva e antiossidanti. Pertanto, la traduzione dei nostri risultati in studi clinici potrebbe essere immediata.
Il nostro obbiettivo futuro sarà quindi identificare nuove molecole, attivatori dell'autofagia e modulatori dello stress ossidativo, per la combinazione con la terapia enzimatica sostitutiva e la sperimentazione nel modello murino della malattia di Pompe.

Ottimizzazione di farmaci approvati dal FDA per il trattamento della forma late onset della malattia di Pompe dovuta alla mutazione comune c.-32-13T>G del gene GAA

Dott.ssa Andrea Dardi - Centro di coordinamento regionale per le Malattie Rare, Ospedale Universitario di Udine

Tutte le cellule del nostro organismo per sopravvivere, hanno bisogno di sintetizzare una serie di proteine che compiono diverse funzioni. L'informazione per fabbricare queste proteine è presente nel DNA all'interno del nucleo delle cellule, mentre la sintesi delle proteine avviene nel citoplasma. L'informazione deve quindi essere copiata e trasportata dal nucleo al citoplasma da una molecola particolare: il pre-mRNA.
Il pre-mRNA è caratterizzato dall'alternanza di sequenze non-codificanti (chiamate introni) e di sequenze codificanti per le proteine (dette esoni). Tuttavia, per poter essere utilizzato dalla cellula per sintetizzare le proteine, tale pre-mRNA deve essere processato attraverso un meccanismo finemente regolato chiamato splicing, attraverso il quale si ha la rimozione degli introni e di conseguenza l'unione degli esoni.

Questo processo di taglia-e-cuci è operato, da un complesso proteico estremamente accurato chiamato spliceosoma, il quale riconosce delle sequenze specifiche del pre-mRNA che indicano i punti esatti in cui deve essere effettuato il taglio per la rimozione degli introni e la successiva unione delle porzioni esoniche rimanenti.
Può accadere però che mutazioni inducano l'alterazione di queste sequenze specifiche rendendole irriconoscibili per lo spliceosoma o creino dei siti di splicing anomalo. Ciò risulta nella mancata o incorretta rimozione degli introni con conseguente formazione di un mRNA maturo errato, che inficia la sintesi di una proteina funzionale. Per tale motivo, queste mutazioni legate allo splicing sono tra le cause dell'insorgenza di malattie genetiche.

Infatti, la mutazione più frequente nei pazienti affetti dalla forma tardiva di malattia di Pompe è la c.-32-13T>G, presente nell'introne 1 del gene GAA umano e riscontrata in circa il 90% dei pazienti affetti da questo fenotipo clinico. Questa mutazione altera il corretto riconoscimento e assemblaggio dello spliceosoma portando ad una diminuzione dell'efficienza di splicing con la conseguente eliminazione parziale o totale dell'esone 2 della GAA dall'mRNA

maturo, determinando una produzione insufficiente dell'enzima alfa-glucosidasi acida con conseguente accumulo di glicogeno nei lisosomi.

La nostra ricerca è indirizzata a identificare nuove approcci terapeutici che consentano di migliorare l'efficienza dello splicing in presenza di questa mutazione.
Con questo obbiettivo, abbiamo sviluppato un sistema che consente di testare simultaneamente in vitro la capacità di aumentare l'efficienza dello splicing della GAA in presenza della mutazione c.-32-13T>G di migliaia di molecole. Utilizzando questo sistema abbiamo valutato 1280 composti già approvati dalla FDA per il trattamento di altre malattie diverse dalla malattia di Pompe. I risultati di questo screening hanno mostrato che la deferoxamina, un chelante del ferro attualmente utilizzato per il trattamento della emocromatosi, è in grado di aumentare l'efficienza dello splicing di circa il 100%.
Questo incremento dell'efficienza dello splicing a seguito di trattamento con deferoxamina si traduce anche in un incremento del 40-50% dell'attività residua della GAA, misurata in fibroblasti di pazienti che presentano questa mutazione.
Questi dati sono estremamente incoraggianti e potrebbero fornire delle basi per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. Tuttavia, questi promettenti risultati dovranno essere ulteriormente validati in cellule muscolari per valutare se l'incremento d'attività osservato sia in grado di ridurre l'accumulo di glicogeno.

Chiariamo qualche termine... con parole nostre

Terapia sintomatica: terapia che mira solamente a rimuovere o curare i sintomi di una malattia.

Trasfezione: processo di introduzione di materiale biologico nel corpo di un mammifero.

Elettroporazione: tecnica che permette, attraverso impulsi di corrente, di aprire dei pori nella membrana cellulare per introdurre nelle cellule il DNA o alcune sostanze chimiche.

In vitro: riprodotto in laboratorio, al di fuori dell'organismo.

Immunogenicità: capacità di indurre una risposta immunitaria.

Second wind: ritorno di forza o di energia che permette di continuare un'attività che richiede parecchio sforzo.

Primum movens: causa prima.

Stress ossidativo: squilibrio tra sostanze ossidanti e antiossidanti che danneggia l'organismo.

I CONVEGNI

Convegno Associazione Glicogenosi Romania

di Patrizia Ferrario

Domenica 29 settembre 2019, con la Dott.ssa Rossella Parini dell'Ospedale San Gerardo di Monza, ho partecipato al primo convegno della neonata Associazione Glicogenosi Romania.

L'incontro con la super mamma Mirela Borhan è avvenuto al nostro convegno di Rimini nel 2017, dopo esserci sentite telefonicamente e con messaggi. Il piccolo Pavel aveva allora quasi 2 anni, paziente con glicogenosi 1A, purtroppo non ancora ben compensato con la dieta e le glicemie.

Durante il nostro primo incontro Mirela ha potuto approfondire, grazie ai nostri ricercatori e medici, come approcciarsi al meglio per permettere a Pavel di crescere senza grandi problemi.

E' tornata in Romania e si è data molto da fare. E' riuscita a superare i momenti difficili e, senza perdersi d'animo, ha fatto ricerche e contattato medici sia in Romania sia altrove per fare in modo che anche altri piccoli pazienti potessero migliorare la loro condizione.

E' stata una grande emozione rivederla e soprattutto rivedere Pavel in ottima forma, insieme alla sorellina più grande e ad altri bambini giocare e ridere serenamente.

Al convegno in Romania hanno partecipato, oltre alla Dott.ssa Rossella Parini, anche il Dott. David Weinstein (Direttore Programma per le Glicogenosi in Connecticut) e la Dott.ssa Kathy Ross (nutrizionista metabolica in Connecticut), oltre al Dott. Tudor L.Pop (Pediatra dell'Università di Medicina di Cluj Napoca).

Sono intervenuti dietisti, responsabili sociali e di Eurordis per la Romania.

La giornata si è svolta perfettamente grazie allo scambio continuo di informazioni ed esperienze, oltre alle relazioni dei medici, ricercatori e nutrizionisti.

Il Dott. Weinstein ha illustrato la storia della ricerca americana sulle glicogenosi, partendo da quando ancora non si conosceva la possibilità di utilizzare l'amido di mais fino agli studi genetici sui topi, poi sui cani e finalmente la terapia genica per la 1A attualmente in corso.

La Dott.ssa Parini ha parlato delle caratteristiche relative alle glicogenosi di tipo 1 e 3 correlate alle diete e alle attuali ricerche nella dieta chetogenica.

La Dott.ssa Ross ha esposto il nuovo programma

dietetico attuato in America che sta dando ottimi risultati nelle glicogenosi di tipo 1.
Erano presenti le famiglie di 10 pazienti con glicogenosi di tipo 1A, 1B, 3 e 9.
Sia la rappresentante di Eurordis sia il Dott.Weinstein hanno auspicato che tutte le associazioni internazionali, i ricercatori ed i vari centri possano collaborare tra loro, mettendo al primo posto la salute fisica e sociale dei pazienti.
AIG sarà sempre al fianco dell'Associazione Romania e nel corso del prossimo convegno saranno nostri ospiti il Dott. Pop ed una nutrizionista.
La gioia più grande è stata vedere queste famiglie e questi bimbi sorridere per il fatto di non sentirsi più soli e aver dato loro una speranza che forse non avevano ancora accesa.
Grazie a tutti e soprattutto a Mirela per i suoi sforzi che hanno dato degli ottimi risultati.

Convegno Associazione Glicogenosi Tedesca

di Niccolò Seidita

In qualità di referente internazionale per le glicogenosi epatiche, ho partecipato al Convegno Tedesco (Duderstadt), svoltosi il 24 Maggio 2019.
Obiettivo principale del convegno, oltre che fornire le ultime notizie collegate alla ricerca applicata alle Glicogenosi, è stato da fungere come momento in cui presentare i risultati di una collaborazione internazionale, iniziata nel 2015 a Groningen (durante il convegno internazionale delle Glicogenosi) dedicato alle glicogenosi epatiche. Il documento, al momento in fase di valutazione per essere poi pubblicato sul Journal of Inherited Metabolic Disease, ha l'obiettivo di porre delle linee di indirizzo per la ricerca globale che voglia proporre delle soluzioni terapeutiche per le Glicogenosi epatiche.
Il lavoro, attraverso una indagine globale rivolta a pazienti, caregivers e medici, ha raccolto 1388 quesiti incentrati sul trattamento, le prospettive e dubbi sulla patologia. L'indagine ha coinvolto persone provenienti da 58 paesi diversi e ha permesso di identificare 72 quesiti preliminari, ridotti poi a 11 quesiti finali, utili per indirizzare la ricerca scientifica verso una loro risoluzione.
I materiali e le news riguardanti il progetto sono riportati nel sito https://igsdpsp.com/.
Poiché l'articolo è ancora in fase di approvazione, non mi è permesso mostrare le 11 domande finali. Appena sarà approvato, sarà mia premura divulgare la notizia.
I contenuti più interessanti della ricerca sono già stati presentati dal Dottor Weinstein durante lo scorso convegno a Rimini.

Convegno Internazionale Associazione Brasile- Glicogenosi epatiche

di Niccolò Seidita

Tra i tanti ospiti, intervenuti al Convegno, il dott. Weinstein ha presentato le ultime novità collegate alla terapia genica, dando informazioni terapeutiche essenziali per poter indirizzare al meglio le cure per i pazienti delle glicogenosi epatiche. Ha consigliato che il Glycosade venga utilizzato solamente per pazienti che abbiano superato i 5 anni di vita, perché prima l'intestino non è ancora abbastanza sviluppato per riuscire a gestire questo tipo di prodotto, ma lo ha sconsigliato durante la pubertà, per gli alti livelli di energia richiesti per sostenere le alte richieste ormonali. In ogni caso l'utilizzo del glycosade è vivamente sconsigliato durante il giorno perché i livelli di energia richiesti, a meno che non si faccia una vita completamente sedentaria, non riuscirebbero ad essere soddisfatti.

Per quanto invece concerne più nello specifico la terapia genica collegata alla glicogenosi di tipo 1A, il medico ha illustrato i risultati del secondo round di sperimentazione. Un round che ha visto coinvolti dei pazienti sottoposti a dosaggi di agente virale superiori a quelli precedenti.

Il quantitativo utilizzato ha prodotto un tale livello di infiammazione all'interno del fegato, da richiedere l'utilizzo di steroidi per poter placare l'irritazione. Dopo questo avvenimento, si è deciso che per gli esperimenti futuri non si proverà ad aumentare il dosaggio.

Le persone coinvolte nella sperimentazione hanno effettuato una riduzione progressiva dell'amido di mais (in modo che il pancreas potesse man mano adattarsi alle nuove esigenze dell'organismo). Un altro aspetto interessante, riscontrato durante la sperimentazione, è stato quello di scoprire che dopo qualche ora di digiuno, talvolta le curve glicemiche arrivavano ad avere una risalita. Questa si può associare alla liberazione di glicogeno nel sangue, quindi al corretto funzionamento della terapia genica.

Nella seconda fase sperimentale, la riduzione della maizena ha toccato un valore minimo del 16% fino ad un valore massimo del 80%, la dimensione del fegato si è ridotta raggiungendo un valore massimo del 40%.

Tra gli effetti secondari registrati, vi è stata un sostanziale aumento dell'infiammazione iniziale epatica, trattata poi con gli steroidi, una riduzione del peso generale dei pazienti, un piccolo aumento del mal di testa nelle fasi iniziali, un aumento della sensazione di libido e un piccolo aumento di ansia, collegata soprattutto alla nuova vita e quindi a nuove esigenze vitali. Ovviamente la terapia genica non può essere considerata una terapia definitiva, perché dopo qualche anno l'effetto replicativo genetico viene a ridursi. Inoltre il 30% della popolazione possiede degli anticorpi contro il vettore virale utilizzato e quindi questo può inficiare il risultato finale terapeutico. Questa sperimentazione è, quindi, da considerarsi come un passo molto importante e fondamentale per il raggiungimento di una terapia più stabile nel tempo.

All'interno del Convegno è stato presentato, inoltre, uno studio sulla tapioca e, come questa sostanza, possa essere comparabile all'amido di mais. Con una maggiore copertura glicemica (circa 30 minuti in più, rispetto alla maizena, a parità di grammi assunti) ma si è anche visto un piccolo aumento dei valori del lattato facendo pensare che, all'interno del prodotto, ci possano essere degli zuccheri che possano interferire su questo valore. Zuccheri, però, che non sono intervenuti sulla glicemia. Per dare una risposta corretta ai vari interrogativi sorti, il prodotto verrà studiato ulteriormente.

Convegno internazionale Associazione Brasile-Glicogenosi muscolari

di Martina Moro

Dal 14 al 16 novembre 2019 si è svolta a Porto Alegre, in Brasile, la quinta conferenza internazionale sulle Glicogenosi.

Dopo la cerimonia di apertura, il Dott. Roberto Giugliani (Brasile) ha fornito una panoramica sull'attuale situazione delle malattie rare nel mondo, riguardo le quali c'è ancora scarsa consapevolezza, oltre alla mancanza in molti casi di test diagnostici specifici. Mancano inoltre centri specializzati di riferimento per la diagnosi e la gestione di queste malattie, le quali comportano ingenti costi per il sistema sanitario, che potranno essere ammortizzati soltanto attraverso la collaborazione tra i vari attori coinvolti: le famiglie, l'industria farmaceutica e le autorità sanitarie.

Successivamente la Dott.ssa Ans Van Der Ploeg (Olanda) ha illustrato i risultati di un'analisi condotta dall'EPOC (European Pompe Consortium) sugli effetti della terapia enzimatica sostitutiva negli adulti con malattia di Pompe. Sono stati presi in esame 44 studi su 26 popolazioni di pazienti trattati con terapia enzimatica, dai quali risulta un miglioramento superiore al 95% per quanto riguarda test del cammino, forza, stabilizzazione della capacità respiratoria e qualità di vita. Anche se alcuni pazienti sono soggetti ad un secondo peggioramento dopo 10 anni di terapia enzimatica, vi è comunque un miglioramento del 30% rispetto al naturale decorso della malattia.

La Dott.ssa Van Der Ploeg ha poi illustrato il funzionamento del database www.pompevariantdatabase.nl che raccoglie le oltre 600 mutazioni (patogene e non) del gene GAA attualmente conosciute. L'analisi delle mutazioni può essere utile per determinare il fenotipo atteso e predire l'esordio dei sintomi e la prognosi della malattia di Pompe, fornendo un valido supporto nelle decisioni terapeutiche. Il database è accessibile a tutti.

La Dott.ssa Priya Kishnani (Stati Uniti) ha presentato nel corso del convegno i risultati di tre studi da lei condotti, il primo dei quali riguarda lo sviluppo di un protocollo di induzione di immunotolleranza alla terapia enzimatica in pazienti con malattia di Pompe ad esordio infantile. Nei pazienti che sviluppano un alto titolo di anticorpi avversi alla terapia enzimatica è stato osservato un rapido peggioramento delle condizioni cliniche ed un alto tasso di mortalità. Risulta inoltre un aumento delle reazioni avverse alla terapia enzimatica e dei biomarcatori della malattia di Pompe. Lo studio è stato portato avanti nel corso di 12 anni in 25 stati (US) e 16 paesi su pazienti che non erano mai stati sottoposti a terapia

enzimatica. Nella quasi totalità dei pazienti sottoposti ad immunomodulazione con rituximab, metotrexato e IVIG è stato osservato un miglioramento delle condizioni cliniche e del tasso di sopravvivenza, oltre al mantenimento di un basso titolo di anticorpi e ad una buona tolleranza del trattamento di induzione di immunotolleranza. Questo

protocollo è attualmente adottato a livello globale.
Il secondo studio presentato dalla Dott.ssa Kishnani è invece uno studio di fase 1/2 volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia enzimatica sostitutiva di nuova generazione (ATB200) somministrata in combinazione con un farmaco chaperone (AT2221) negli adulti con malattia di Pompe. Lo studio è stato condotto su 4 coorti di pazienti, sia deambulanti che non deambulanti, trattati per periodi variabili con la precedente terapia enzimatica sostitutiva o che non hanno mai ricevuto il trattamento con ERT. Dal punto di vista della sicurezza, gli eventi avversi sono stati generalmente moderati e transitori, con un bassissimo tasso di reazioni associate all'infusione (1,8% su oltre 1500 infusioni). In oltre 40 mesi di trattamento con ATB200/AT2221 i pazienti hanno riportato una diminuzione del senso di affaticamento. Dal punto di vista clinico è stato osservato un miglioramento delle condizioni generali, del test del cammino, della funzionalità polmonare e motoria e della forza muscolare. I biomarcatori della malattia appaiono diminuiti in tutte e 4 le coorti.
Il terzo ed ultimo studio riguarda invece la terapia genica per la malattia di Pompe. Dai dati preclinici emerge che la terapia genica con AAV8-LSPhGAA stimola la secrezione dell'enzima nel fegato, correggendo così il deficit enzimatico e riducendo la risposta immunitaria. È attualmente in corso uno studio di fase I per determinare sicurezza ed efficacia della terapia genica, durante le prime 24 settimane dello studio non sono stati riportati eventi avversi di grado 3 o superiore. La sicurezza della terapia genica appare quindi al momento dimostrata.
Un ulteriore studio di fase 1/2 ha inoltre dimostrato che la terapia aggiuntiva con clenbuterolo migliora l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva nei pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo, e potrebbe potenzialmente avere lo stesso effetto sulla terapia genica.
Il Dott. Marrone (Brasile) ha brevemente illustrato le principali caratteristiche della malattia di McArdle, concentrandosi poi su quali sono le possibili strategie per migliorare la tolleranza dell'esercizio. È stato infatti dimostrato da alcuni studi che l'assunzione di saccarosio prima dell'esercizio ne migliora la tolleranza, inoltre l'esercizio moderato è efficace nel migliorare le condizioni cliniche generali dei pazienti con malattia di McArdle.
Gli interventi destinati alle famiglie si sono concentrati invece sul supporto alla respirazione, la fisioterapia e l'alimentazione, tuttavia in questi ambiti non ci sono novità degne di nota.
Al termine della cerimonia di chiusura è stata annunciata la prossima conferenza internazionale sulle Glicogenosi, che si svolgerà in Florida nel 2022.

Convegno Associazione Gran Bretagna

di Marialaura Caiaffa

Aggiornamenti sulla Terapia Genica per Glicogenosi Ia - Dr. Helen Mundy

La Glicogenosi di tipo 1a è la più comune delle malattie ereditaria di accumulo del glicogeno. L'ipoglicemia nei pazienti affetti, può essere potenzialmente letale, mentre l'accumulo del complesso glicogeno in alcuni organi e tessuti può compromettere la funzionalità di questi. Se non trattati cronicamente, i pazienti sviluppano una grave acidosi lattica, che può progredire fino all'insufficienza renale e alla morte. Attualmente non esistono terapie farmacologiche approvate e si stima che in tutto il mondo i pazienti siano 6.000.

La terapia genica si trova attualmente alla fase 2 e le prime misurazioni dovrebbero avvenire nel settembre 2020. Lo scopo principale della sperimentazione è quello di capire se un'infusione somministrata per via endovenosa con soluzione di DTX401 (AAV8G6PC) sia prima di tutti sicura e in secondo luogo efficace per il paziente.

I criteri di inclusione sono:

- Maschi e femmine di età maggiore ai18 anni;
- GSD Ia documentata tramite test molecolari;
- Storia documentata con più di un evento ipoglicemico con glucosio nel sangue inferiore a 60 mg/dL (<3.33 mmol/L);
- La malattia GSD Ia del paziente deve essere stabile, come dimostrato dal mancato ricovero ospedaliero per ipoglicemia grave durante le 4 settimane precedenti la visita di screening.

Criteri di esclusione sono invece:

- Avere anticorpi neutralizzante anti-AAV8 ≥1:5;
- Screening o Baseline (giorno 0) con livello di glucosio nel sangue inferiore a 60 mg/dL (<3.33 mmol/L);
- Trapianto di fegato, compresa la terapia cellulare epatociti;
- Presenza di adenoma epatico con dimensioni superiori a 5 cm;
- Presenza di adenoma epatico di dimensioni tra i 3 ed i 5 cm che ha un tasso di crescita annuale documentato di circa 0,5 cm all'anno.
- Infiammazione, cirrosi epatica significativa o una delle seguenti anomalie di laboratorio: alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) maggiore al limite superiore della norma (ULN), bilirubina totale maggiore a 1,5 × ULN, fosfatasi alcalina maggiore di 2,5 × ULN.

Il virus innocuo adeno-associato è il vettore AAV-8 con DNA 4,8kb. Tale virus è di sierotipo 8, caratteristica che ne determina il target verso il fegato. Inoltre, non deve ovviamente essere somministrato a chi lo ha già contratto ed ha quindi sviluppato immunità.

Nell'esecuzione del protocollo però è stato notato che non in tutte le cellule avveniva la giusta replicazione del DNA e che il DNA del virus stesso non era presente in tutte le cellule bersaglio.
La dose somministrata equivale a 2.0×10^{12} GC/Kg; i risultati raggiunti variano da paziente a paziente, in quanto le ore di digiuno che si sono riuscite a raggiungere hanno durata differente, tra i migliori esiti troviamo un periodo lungo circa 9 ore.
Altri risultati ottenuti, nonostante i dati limitati, sono stati un incremento della funzionalità e quantità delle proteine epatiche, un aumento della tolleranza al digiuno e di conseguenza, una diminuzione della dose di maizena assunta.

Anche la risposta immunitaria è soggettiva così come la tolleranza al digiuno. Tuttavia il miglioramento glicemico anche di poche ore è vantaggioso, sia per i piccoli che potrebbero passare da un'autonomia di 90 minuti a 3 ore sia per gli adulti che potrebbero avere la possibilità di dormire continuativamente durante la notte. Per il momento la dose attualmente somministrata non ha avuto una significativa ripercussione immunitaria.

Gestire la Neutropenia nella Glicogenosi 1b (Dr Saikat Santra)

La GSD 1b ha come caratteristica principale la disfunzione o assenza dell'enzima glucosio-6-fosfato traslocasi (G6PT) a livello di diversi organi. Nel fegato, intestino e reni le risultanti sono accelerazione dell'ipoglicemia in caso di digiuno e acidosi lattica. Negli altri organi, invece, porta alla disfunzione dei neutrofili, apoptosi e malattia infiammatoria intestinale. Fattori che possono persistere dopo il trapianto di fegato.
La differenza con la 1a sta nella maggiore incidenza di ascessi, gengiviti e ulcere nel cavo orale, infezioni batteriche diffuse, anche di tipo respiratorio, infiammazione gastrointestinale e conta dei neutrofili molto bassa. Al fine di tamponare questi disturbi, come noto, negli ultimi 30 anni è stato usato il fattore di crescita Granulocitico. Quest'ultimo promuove la naturale stimolazione e produzione di neutrofili nel midollo osseo. È somministrato tramite iniezione sottocutanea ed il suo effetto è temporaneo, infatti necessita di essere ripetuto dopo un determinato numero di ore.
Nonostante sia efficace nel migliorare la qualità della vita e nel ridurre la gravità o la frequenza delle infezioni batteriche, Granulocyte comporta costi elevati che lo rendono poco accessibile in quanto non coperto dal piano sanitario in alcune aree.

Il campione analizzato proviene da un gruppo di 54 pazienti con la GSD 1b appartenenti al Registro Internazionale della Neutropenia Cronica Severa (SCNIR). Tra questi anche alcuni pazienti con GSD 1b che hanno sviluppato leucemia mieloide. Il trattamento a lungo termine con Granulocyte infatti, comporta l'insorgere di questa complicazione oltre a dolore addominale, ingrossamento della milza e diminuzione piastrinica.

Lo scompenso metabolico ed un ricambio così rapido delle cellule nel sangue, comporta anche un'ossidazione cellulare e quindi una maggiore quantità di radicali liberi.
Alcuni meccanismi vengono mal interpretati, ma sono chiaro sintomo di apoptosi (un processo di morte cellulare programmata):

- La tendenza delle cellule morte o loro frammenti a circolare insieme ai neutrofili;
- L'attivazione di enzimi apoptotici come la Caspasi;
- Il raggruppamento perinucleare di mitocondri;
- Il G6P non viene usato come esclusivo carburante per il glucosio, viene utilizzato inoltre l'NADPH prodotto dalla via del pentoso-fosfato nel reticolo endoplasmatico.
- La disfunzione dei neutrofili potrebbe portare ad uno squilibrio delle reazioni REDOX ed aumentare la quantità di radicali liberi in circolo.

Si suppone che se questo dovesse essere il principale meccanismo della neutropenia, forse la somministrazione di antiossidanti potrebbe ridurre la severità della stessa nella GSD 1b. Alcuni antiossidanti facilmente reperibili si possono trovare nella vitamina E e nella vitamina C.

Lo studio condotto in Italia, tra i centri di Napoli, Monza, Roma e Milano ha analizzato la terapia condotta da 7 pazienti tra i 5 ed i 29 anni (media 12 anni) già in trattamento con Granulocyte. È stato monitorato il primo anno e successivamente, nel secondo, il fattore di crescita è stato sostituito con dosi di vitamina E adeguate all'età.

Il confronto tra il 1° e il 2° anno è stato fatto guardando soprattutto tre diverse variabili:

- Conta dei neutrofili ogni

3 settimane + Test di funzionalità dei neutrofili;
- Segni di malattie infiammatorie intestinali, afte, infezioni;
- Endoscopia per malattie infiammatorie intestinali + ecografia per splenomegalia.

Numero e severità delle infezioni sono risultate inferiori con l'assunzione di Vitamina E, non si notano differenze invece, nella funzionalità dei neutrofili.

Le endoscopie sono risultate anomale in 5 pazienti prima del trattamento: 3 avevano ulcere che sono migliorate con l'assunzione di Vitamina E e 2 non hanno registrato migliorie sulle lesioni ulcerose già presenti.

Sembra che l'assunzione di GCSF sia stata fermata in 6 pazienti e nel settimo ridotta. Inoltre 4 presentavano splenomegalia a causa di GCSF.

Nella seconda sperimentazione della durata di 3 anni, hanno partecipato un gruppo maggiore di persone (18, ovvero tutti i pazienti italiani dei centri sopracitati) tra i 6 mesi ed i 42 anni di vita. Ancora una volta, i risultati dei test sono migliorati durante l'assunzione di vitamina E, soprattutto nel corso del secondo e del terzo anno. Durante il primo, invece, in cui era somministrato solo il fattore di crescita granulocitario, le infezioni risultavano più frequenti e più severe.

Tra i vantaggi della terapia a base di vitamina E ci sono sicuramente i costi, molto ridotti, rispetto a quelli del Granulocyte che porta anche gravi effetti collaterali a lungo termine come la splenomegalia e la leucemia mieloide acuta. Oltre tutto, la somministrazione per via orale è molto più semplice rispetto a quella per iniezione,

Nel 2018 alcuni ricercatori dal Belgio hanno pubblicato uno studio sui risultati di una ricerca sul ruolo di "riparatore metabolico" che la G6PC3 sembra operare a carico dei neutrofili.
Il complesso G6PC3/G6PT agisce su altre cellule carenti di questi enzimi che accumulano zuccheri simili al Glc-6-PO4 chiamati 1,5-AG6P, questi riescono a bloccare alcune reazioni.
Topi con carenza di G6PC3 mostrano che, somministrando 1,5-AG6P, si incorre in neutropenia.
Se invece si abbassano i livelli di questi zuccheri usando l'EMPAGLIFLOZIN, vengono ripristinati i normali valori di neutrofili.

L'empagliflozin è un inibitore del SGLT2 (co-trasportatore del sodio e del glucosio).
Porta ad una perdita del glucosio a livello dei reni/urine, quindi viene utilizzato nel diabete di tipo 2 e può causare un eccesso di 1,5-AG. Potrebbe funzionare nei pazienti con GSD Ib, con rischio di ipoglicemia a causa della perdita di glucosio a livello dei reni.
Quattro pazienti dal Belgio, in seguito a somministrazione di 5-20mg giornalieri di empagliflozin hanno riportato lesioni perineali, iniezioni dolorose e accentuata malattia infiammatoria intestinale. I livelli di 1,5AG6P sono stati abbassati del 70%, non ci sono state ipoglicemie significative e sebbene la conta dei neutrofili sia rimasta bassa, la loro funzionalità ne è risultata migliorata.

In conclusione, ciò che causa la neutropenia nel tipo Ib è ancora sconosciuto, potrebbe essere un difetto nel riparatore metabolico 1,5-AG6P. L'attuale trattamento prevede ancora l'uso del fattore di crescita granulocitario, ma ci sono molti dubbi sui suoi utilizzi a lungo termine. Potrebbero esserci nuovi farmaci (per via orale) che siano inibitori di SGLT o antiossidanti.

Chetoni ed esercizio fisico nella Glicogenosi IIIa – Irene Hoogeeven

La miopatia caratteristica della glicogenosi tipo III potrebbe essere causata dall'eccesso

di carboidrati, che causa una produzione maggiore di chetoni.
I muscoli producono energia dallo zucchero presente nel sangue, ricavato dall'assorbimento dei nutrienti ingeriti con l'alimentazione.

Il Monoestere Chetone (KE) rappresenta un substrato di energia alternativa, che può risparmiare il glicogeno intramuscolare e le proteine muscolari.
Per questo, la Glicogenosi IIIa potrebbe usare i chetoni come risorsa energetica.
Per stabilire se questa può essere una soluzione efficace, vengono fatte delle misurazioni caloriche indirette: in base all'ossigeno e all'anidride carbonica esalata

si può capire che tipo di carburante metabolico viene utilizzato dall'organismo.

Alcuni usano i chetoni e con i monoesteri l'energia risulta più efficace e duratura. Solo alcuni fenotipi però reagiscono bene, alcuni purtroppo non rispondono positivamente all'utilizzo di questo carburante alternativo.
I monoesteri chetonici inducono la chetosi entro 1 ora dall'ingestione e potrebbero essere più efficaci a lungo termine, queste però sono solo supposizioni a cui si è arrivato tramite alcuni studi.
Non sono i chetoni in sè a risolvere il problema o aiutare la situazione, ma il fatto di produrli.

Terapia Genica per la Glicogenosi III – Dr Giuseppe Ronzitti.

Le glicogenosi muscolari sono rare condizioni ereditarie che presentano sintomi muscolari talvolta associati ad altri organi coinvolti. La malattia da accumulo di glicogeno di tipo III (GSDIII) è causata da mutazioni autosomiche recessive nel gene AGL che codifica l'enzima che scompone il glicogeno. La GDE è un enzima con due siti catalitici coinvolti nella conversione del glicogeno citosolico in glucosio.
Clinicamente, la GSDIII è un disturbo bifasico. Durante l'infanzia, i pazienti presentano un disturbo metabolico del fegato con epatomegalia e grave ipoglicemia a digiuno, iperlipidemia e iperchetonemia. Durante l'adolescenza e l'età adulta, i pazienti sviluppano una miopatia progressiva che può essere accompagnata da debolezza muscolare e intolleranza all'esercizio fisico. Questa sintomatologia è dovuta all'accumulazione di glicogeno che, non essendo smaltito, porta ad una progressiva disgregazione dell'architettura miofibrillare. In questa fase, il deficit metabolico è meno evidente e i pazienti sono indirizzati a specialisti muscolari. Una percentuale minore (15%) dei pazienti sviluppa cardiomiopatia e altre complicazioni epatiche come cirrosi, adenomi epatocellulare (HCA) e carcinomi (HCC).

Recentemente, è stato creato un nuovo modello murino di GSDIII che riproduce fedelmente la condizione umana ed è stato trattato con successo utilizzando vettori derivati dal virus adeno-associato doppio sovrapposto (AAV) che portano al ripristino dell'attività dell'enzima GDE a livello corporeo. Questo proof-of-concept potrebbe supportare un futuro trial di terapia genica basata sull'AAV per la GSDIII.

Nel presente studio è stata eseguita un'ampia analisi della morfologia e dell'ultrastruttura di 30 biopsie muscolari GSDIII raccolte attraverso una grande collaborazione internazionale multicentrica. Da questa analisi è stato possibile descrivere il fenotipo morfologico del muscolo umano del GSDIII, ed evidenziare il processo ultrastrutturale e proteico che

comporta l'aumentata ma disfunzionale autofagia sia nei muscoli scheletrici umani sia murini affetti da GSDIII.

Studi immunoistochimici sono stati eseguiti in 13 biopsie muscolari. In 10 campioni erano presenti fibre muscolari sparse, spesso atrofiche, che mostravano materiale immunoreattivo puntiforme all'interno di piccoli vacuoli.

Il deposito del glicogeno ha portato alla progressiva dissociazione delle miofibrille che tendevano a biforcarsi e, a volte, sembravano affogare nella massa di glicogeno stesso. All'interno di quest'ultimo, si trovano spesso mitocondri di dimensioni e forma normali. La struttura sarcomerica complessiva era normale e senza segni di degenerazione miofibrillare; le fibre atrofiche sono state osservate in prossimità di fibre più grandi distrutte.

I vacuoli carichi di glicogeno sembravano avere una doppia membrana con uno strato esterno più denso e uno strato interno irregolare. Al di fuori di questi vacuoli erano presenti glicogeno granulare normale e miofibrille normali. Queste strutture, che ospitano due membrane e uno spazio intermembrana chiaro, corrispondevano a strutture autofagosomiali a diversi stadi di maturazione, chiaramente diverse dai lisosomi che solitamente mostrano uno spazio intermembrana denso. Il contenuto degli autofagosomi aveva densità variabile, probabilmente legata allo stadio di digestione autofagica. Nelle fibre molto atrofiche, gli autofagosomi erano associati a gruppi di nuclei o mescolati con diverse strutture autofagiche. Gli autofagosomi sono stati anche associati a mitocondri di dimensioni normali e sono stati trovati vicino ai resti di miofibrille annegate in vasche di glicogeno. In 6 campioni, si è osservato materiale autofagico di dimensioni e forma variabile, come strutture pseudo mieliniche e resti di organelli.

In conclusione: Lo studio descrive il fenotipo morfologico muscolare di GSDIII, identifica l'aumento autofagia come possibile meccanismo compensativo per contrastare la carica di glicogeno supplementare. Sostenendo la logica che la modulazione autofagica è associata ad un'attenta dieta, questa può essere un'opzione terapeutica per i pazienti con GSDIII. Naturalmente la sperimentazione sull'uomo deve ancora essere fatta, tuttavia il modello murino ha dato ottimi risultati con questo trattamento.

Pre-Albumina e gestione dietetica per le Glicogenosi Chetotiche – Dr Helen Mundy

Usare le proteine nella dieta delle glicogenosi chetotiche è importante perché:

- Rappresentano un carburante alternativo in quanto previene l'accumulo di glicogeno nel fegato e nel muscolo riducendo anche la risposta dell'insulina;
- Promuovono la produzione di fibre muscolari tramite enzimi differentemente localizzati a seconda della tipologia (III, IX e VI).

Un carburante è composto di carbonio che può essere ossidato (perdendo elettroni): gli elettroni sono utilizzati nei mitocondri per produrre ATP ed il modo in cui il composto viene ossidato dipende dal tipo di carburante.

L'aumento della sintesi muscolare dipende da:

- Lo stato di fissaggio del muscolo, permette ai muscoli di avere gli amminoacidi per produrre il glucosio nel fegato;
- Tipo di proteine: Siero a confronto con la Caseina sulla base di quanto velocemente vengono assorbite;
- Se si verifica un qualsiasi esercizio fisico, ritarda la "risposta completa" del muscolo.

Ma come regolarsi sulla terapia proteica? Per la Glicogenosi III il 25% dell'energia viene ricavata dalle proteine. Per le Glicogenosi VI e IX invece dovrebbero essere somministrati 2-3 g per ogni kg del paziente. Dall'università del Connecticut suggeriscono di aumentare l'apporto finché i valori di pre-albumina non saranno normali. L'assunzione di proteine permette di mantenere costante il livello di zuccheri nel sangue ed evitare picchi.

La Transtiretina (chiamata anche pre-albumina per la sua maggiore velocità rispetto all'albumina sul tracciato elettroforetico) è una proteina carrier secreta dal fegato che trasporta ormoni tiroidei. Ha il più alto rapporto di amminoacidi essenziali rispetto ai non essenziali, inoltre è marker di proteine di sintesi. Riesce a diminuire ipertiroidismo, stato infiammatorio, infezioni e carenza di zinco. Ha anche alcuni aspetti negativi, poiché determina l'aumento di steroidi e gravi malattie epatiche.

Viene ridotta la quantità di carboidrati nella dieta, con minore assunzione di maizena per mantenere la stabilità biochimica. Il calcolo è fatto in rapporto a peso ed altezza del paziente.
Un sovraccarico di carboidrati fornisce zuccheri che non possono essere fonte di energia a lungo termine e l'esercizio fisico è fondamentale.

Glyde – Glycosade Study update (Dr. Hellen Mundy)

La prassi per l'amido di mais crudo in UK, prevede per il paziente un'autonomia media tra le 3 e le 6 ore a seconda della concentrazione (3-4 mmol/l).
A Shanghai nel 1908 venne scoperto un amido di mais "ceroso" (WMH20) ricco in amilopectina e con difetto di sintesi dell'amilosio, che permetteva una produzione inferiore di lattato.

Glyde è uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco, crossover per confrontare gli effetti di due diversi amidi utilizzati nella gestione alimentare della Glicogenosi epatica: Glycosade e Maizena (amido di mais crudo = UCCS). Prevede la collaborazione internazionale tra sei centri nel Regno Unito, Stati Uniti, Francia e Paesi Bassi ed il reclutamento di 64 pazienti. La durata prevista per ogni partecipante è di 2 anni.

I partecipanti sono randomizzati in due gruppi di uguali dimensioni:
Nel primo gruppo, veniva somministrato Glycosade data per prima, seguita da Maizena 1-6 settimane dopo. Nel secondo gruppo invece, la Maizena era data per prima, seguita da Glycosade 1-6 settimane dopo.

L'obiettivo di questo studio è quello di stabilire se Glycosade migliora i risultati per i pazienti con GSD rispetto alla terapia con Maizena, confrontando la durata dei normali livelli di zuccheri nel sangue, lattato e chetoni dei pazienti con GSD epatico (tipi I, III, VI e IX) dopo l'assunzione di Maizena e Glycosade.

La **prima parte** dell'esperimento consiste in due test di carico di amido (in cieco) da 12 ore, somministrato a caso in un periodo massimo di 6 settimane. I partecipanti vengono randomizzati per ricevere Maizena o Glycosade per il periodo di intervento iniziale, passando all'altro prodotto per il secondo periodo di intervento.

La **seconda parte** (non cieco) è un follow-up aperto di 24 mesi in cui il partecipante continuerà sul prodotto ritenuto più adatto dal medico e dal paziente, con controllo metabolico e di diversi parametri come variazioni nella dieta, nelle dimensioni del fegato o presenza di adenomi.

All'inizio dei primi studi vennero considerati un numero limitato di dati: bambini con meno di 5 anni e un uso esclusivamente diurno dell'amido.
Successivamente si è cercato di ottenere efficacia su tutti i tipi di GSD epatica e su bambini più piccoli, o comunque, dei dati più a lungo termine così da accertare l'impatto di Glycosade in confronto a quello dell'amido di mais su: crescita, qualità alimentare e qualità della vita.

Alcuni criteri di inclusione per lo studio:
- La GSD deve essere stata diagnosticata da un'analisi delle mutazioni genetiche o da uno studio di enzimologia (questo include pazienti con una sola mutazione ma che hanno anche un'enzimologia di supporto coerente con la condizione). Per coloro che non hanno completato l'analisi delle mutazioni, questa sarà valutata durante lo studio;
- Pazienti con età pari o superiore ai 2 anni (5 anni o più negli Stati Uniti);
- Con precedente terapia di assunzione di amido di mais non cotto per almeno 6 mesi.

Criteri di esclusione:
- Sono escluse le donne incinte o che allattano all'inizio dello studio o che prevedono di rimanere incinte durante lo studio.
- Esclusi bambini di età inferiore a 2 anni

Per stabilire se Glycosade può migliorare le condizioni, rispetto all'assunzione di Maizena, si sono guardati gli esiti ottenuti. I primi hanno dimostrato un incremento della durata del normale livello di glucosio nel sangue di 60 minuti per la GSD I. Per la tipo III, VI e IX si è osservato un ritardo di 30 minuti nello sviluppo di chetosi.

Si è visto che una risposta migliore viene data dai pazienti con età inferiore ai 17 anni per le GSD di tipo III, VI e IX. Mentre il tipo I ha avuto migliore risposta nei pazienti maggiorenni che hanno assunto Glycosade. È stato visto inoltre che l'assunzione di Glycosade, al posto della maizena, abbassa la produzione del lattato e dei chetoni.

Altro aspetto importante è stata la valutazione dell'accettabilità da parte del paziente ad assumere il Glycosade. Si è tenuto conto di: facilità d'uso, gusto, odore ed eventuali effetti collaterali sull'apparato gastro intestinale dopo l'assunzione. Questi ultimi, in particolare, sono risultati essere inferiori a quelli intercorsi dopo l'assunzione di maizena.
Per concludere, Glycosade pare fornire un miglioramento significativo del profilo metabolico sul carico di amido per la Glicogenosi epatica (sia per pazienti chetotici sia non chetotici).

Sono stati evidenziati i seguenti limiti di studio:
- Nessun dato significativo su GSD 1b;
- Difficoltà di reclutamento dei giovanissimi;
- Beneficio a breve termine contro beneficio a lungo termine (considerato nella prossima fase dello studio);
- Qualità della vita e sicurezza;
- Tasso di complicazione ed implicazioni dietetiche;
- Accettabilità e tassi di abbandono a lungo termine;
- Implicazioni di costo.

XX Convention Scientifica dal 28 al 30 ottobre a Riva del Garda, Fondazione Telethon

di Angela Tritto

La nostra associazione anche quest'anno è stata presente al Convegno per conoscere, capire ed essere informati sulla ricerca scientifica che Telethon seleziona, secondo criteri condivisi a livello internazionale.

La missione della Fondazione Telethon è quella di arrivare alla cura delle malattie genetiche rare partendo dai bisogni e restando a fianco dei pazienti.

In questa edizione la Fondazione Telethon, partendo dall'esigenza di proseguire consapevolmente nel percorso di **una ricerca scientifica partecipata, innovativa e responsabile**, e coerentemente con le direttive europee che mirano alla partecipazione attiva dei portatori di interesse, ha scelto di portare avanti **tre progetti**:

Progetto AIR, con l'obiettivo di condividere i progetti di successo realizzati dalle Associazioni per fare "rete" e mettere in comune idee e processi vincenti, da cui trarre ispirazione e nuovo entusiasmo come linfa per continuare il proprio percorso. L' Home Therapy: un diritto anche per i pazienti lisosomiali, un progetto che ci riguarda in prima persona e che è stato condiviso sugli spazi web della Fondazione Telethon

Progetto SEED GRANT (buona semina)

l'iniziativa ha l'obiettivo di guidare le associazioni dei pazienti nella scelta del miglior progetto di ricerca su cui investire.

Seed Grant è un progetto che ha l'obiettivo di mettere a disposizione delle associazioni di pazienti tutte le proprie competenze nella valutazione rigorosa e meritocratica dei progetti di ricerca, affinché possano utilizzare al meglio le loro risorse economiche.

Manuela Battaglia della Direzione Scientifica di Fondazione Telethon ha sottolineato quanto le piccole associazioni di pazienti con malattie rare riescano con fatica a raccogliere fondi che vorrebbero investire in ricerca scientifica e non hanno le competenze e le risorse per investirli al meglio. La Fondazione Telethon viene loro incontro mettendo a disposizione la propria esperienza trentennale.

"Poter aiutare le associazioni pazienti a piantare il primo seme attraverso la costruzione di un bando, che consenta loro di sviluppare la migliore ricerca possibile è per noi un motivo di grande orgoglio, - dichiara Manuela Battaglia- nella speranza e nella certezza che attraverso processi con elevati standard di qualità e di eccellenza sarà possibile raccoglierne i frutti in termini di risultati "

Progetto PIACERE DI CONOSCERTI

Con l'intento di:

- per la comunità dei pazienti poter entrare in contatto con i ricercatori, per informarsi in merito ai progressi della ricerca in merito alla propria patologia e per formarsi sulle logiche del finanziamento della ricerca stessa

- per i ricercatori poter entrare in diretto contatto con la patologia che stanno studiando e conoscere meglio il supporto che Telethon può dare
- per i donatori poter informarsi sul destino della propria donazione

Dai nuovi progetti finanziati nell'ultimo bando di Fondazione Telethon, una occasione per fare incontrare i Ricercatori, le Associazione dei pazienti e i donatori in un circolo virtuoso che potrebbe consentire alle associazioni dei pazienti (interessate alla malattia oggetto del progetto finanziato), di saperne di più sullo stato della ricerca e dunque essere aggiornati sugli avanzamenti della stessa (i tempi, gli imprevisti, i successi, le difficoltà).

Per A.I.G. Telethon porta avanti tre ricerche:

- Terapia genica e valutazione del lungo termine di diversi tipi di diete in un modello murino di Glicogenosi di tipo 2 (G. Comi e F. Mingozzi)
- L'aumento del rischio di sviluppare malattie autoimmunitarie nella Glicogenosi 1b, associato con l'alterazione delle cellule T regolatorie (G. Matarese).
- La malattia di Pompe, nuovi approcci per le problematiche irrisolte associate alla malattia (G. Parenti)

Convegno USA

di Elisabetta Conti

Dal 25 al 27 ottobre 2019 si è tenuta a San Antonio (USA) la conferenza scientifica internazionale per la malattia di pompe, organizzata da Acid Maltase Deficiency Association (AMDA) e International Pompe Association (IPA), erano presenti più di 200 partecipanti da 15 diversi stati.

La conferenza è iniziata con una breve introduzione alla malattia tenuta dal dottor Arnold Reuser, biochimico e ricercatore presso l'Erasmus University di Rotterdam, la ricerca condotta dai membri del suo team ha portato alla clonazione del gene GAA, alla realizzazione dei primi modelli murini di

Malattia di Pompe, alla produzione di GAA umano ricombinante in cellule CHO e latte di topi e conigli transgenici e infine alla terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Pompe.

La dr.ssa Priya Kishnani (Duke University) ha analizzato come il naturale decorso della malattia per la tipologia infantile sia cambiata dall'inizio del trattamento con ERT. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per la malattia infantile di Pompe (IPD) ha notevolmente migliorato l'indice di sopravvivenza, ma ha anche portato a una serie di domande senza risposta riguardanti il decorso clinico della malattia. I pazienti mostrano miglioramenti nei parametri cardiaci, ma i risultati comunemente osservati includono debolezza nei muscoli residui, perdita dell'udito, rischio di aritmie cardiache, linguaggio ipernasale, disfagia con rischio di aspirazione e osteopenia.
Inoltre, ci sono osservazioni frequenti sul coinvolgimento della sostanza bianca (WM) nel cervello dei bambini con malattia di Pompe. È necessaria un'osservazione sistematica e continua per migliorare la caratterizzazione di questo fenotipo emergente per consentire una migliore gestione del paziente, nonché lo sviluppo di terapie che abbiano come bersaglio il muscolo e il sistema nervoso centrale. Sarebbe comunque utile, dopo la consulenza di un neuropsichiatra infantile ed in caso di necessità un approccio precoce alle terapie di psicomotricità e logopedia che andrebbero associate alla classica fisioterapia.

La Prof.ssa Ans Van Der Ploeg della Erasmus University di Rotterdam ha invece analizzato il decorso della malattia di Pompe ad esordio tardivo dopo il trattamento con ERT. La malattia di Pompe si presenta come uno spettro clinico. Ciò significa che la malattia di Pompe può presentarsi a qualsiasi età dall'infanzia fino alla tarda età adulta. Le mutazioni nel gene possono essere molto gravi e portare a completa carenza di attività GAA. Le cellule dei pazienti con la classica forma infantile possono produrre un po' di proteina alfa glucosidasi, ma questa proteina GAA è inattiva. Questi pazienti sono (i cosiddetti) CRIM positivi. Ci sono anche pazienti con la classica forma infantile che non producono alcuna proteina, questi pazienti sono chiamati CRIM negativi. Tutti i malati che non presentano la classica forma infantile (non classica o ad esordio tardivo) sono per definizione CRIM positivi. Questo significa che le cellule dei pazienti producono una certa attività GAA residua e livelli residui di proteina GAA. Questo spiega i sintomi meno gravi. Detto questo, i problemi clinici riscontrati da bambini e adulti con la malattia di Pompe sono altrettanto significativi, ma si verificano a un ritmo più lento. Nella stragrande maggioranza di questi pazienti il cuore è risparmiato.
Il trattamento enzimatico nella forma non infantile ha mostrato un migliore decorso dei sintomi rispetto al naturale decorso senza trattamento. Il miglioramento si osserva maggiormente nel 6 minute walking test (test del cammino dei sei minuti) rispetto alle prove respiratorie. Tuttavia nonostante la terapia è comunque osservabile in molti pazienti un peggioramento dei sintomi ed una diversa risposta al trattamento. Questo delinea la necessità di una terapia personalizzabile e adattabile al singolo paziente e lo studio di nuovi trattamenti.

La dott.ssa Yin-Hsiu Chien (National Taiwan University Hospital) ha mostrato come lo screening neonatale (NBS), che mira a diagnosticare i pazienti con malattia di Pompe in anticipo in modo da poter applicare un trattamento tempestivo, abbia notevolmente migliorato la sopravvivenza e ridotto l'insorgenza dei sintomi. Dopo aver rivisto e aggiornato i risultati dei pazienti che hanno iniziato il trattamento in seguito allo screening, è necessario discutere i limiti della terapia attuale. Dovrebbero essere svolte nuove ricerche e modifiche dell'attuale trattamento e sarebbe necessario esplorare migliori biomarcatori predittivi per poter prevedere il decorso della malattia.

La dott.ssa Hannerieke Van Den Haut (erasmus University) ha osservato come sempre più si apprenda che la malattia di Pompe non è solo muscolare, ma è anche una malattia multisistemica. Sia i pazienti ad esordio infantile classico sia tardivo possono presentare problemi a molti organi e sistemi di organi diversi; per esempio le vie aeree superiori e inferiori, il cuore, le orecchie e gli occhi, i denti, il sistema gastrointestinale, il sistema urinario, la colonna vertebrale e le altre ossa e articolazioni. I pazienti possono inoltre avere un forte dolore diffuso. La malattia non ha solo un impatto somatico, ma anche psicologico sul paziente, il partner, figli e genitori. Il trattamento ottimale del paziente richiede un approccio multidisciplinare che integri la cura, non solo oltre i confini delle diverse specialità, ma anche fuori dagli ospedali.

Il Dr Dwight Koeberl (Duke University) ha illustrato l'efficacia e la sicurezza dimostrate in uno studio sull'uso dell'Albuterolo per 24 settimane, Fase I / II, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Lo studio è stato eseguito su 13 pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo trattati stabilmente con terapia enzimatica sostitutiva alla dose standard e senza controindicazioni all'assunzione di albuterolo. Dodici dei 13 partecipanti hanno completato lo studio. Non è stato registrato nessun grave evento avverso durante l'assunzione del farmaco, gli eventi avversi minori transitori includevano spasmi muscolari e tremori. Per il gruppo sottoposto alla cura di albuterolo, la capacità vitale forzata in posizione supina è aumentata del 10 percento mentre il volume espiratorio forzato in un secondo è aumentato dell'8 percento; il test del cammino di sei minuti è aumentato di 25 metri. Questi dati dimostrano un potenziale beneficio dell'albuterolo a rilascio prolungato, come terapia aggiuntiva in pazienti accuratamente selezionati con esordio tardivo della Malattia di Pompe, basandosi sulla capacità di assumere albuterolo in concomitanza alla terapia sostitutiva enzimatica.

Il Dott. Mark Tarnopolsky (McMaster University) ha sottolineato come parecchi studi abbiano dimostrato che l'allenamento della resistenza muscolare aggiunto alla terapia possa migliorare il test del cammino e la qualità della vita. Inoltre l'aggiunta di una dieta ricca di proteine e alanina all'allenamento può migliorare ulteriormente i benefici dell'esercizio. In teoria, l'aggiunta di leucina e / o arginina potrebbe modulare ulteriormente i benefici della nutrizione sulla funzione muscolare. L'esercizio fisico è noto per modulare molte delle caratteristiche fisiopatologiche della malattia di Pompe, tra cui lo stress ossidativo, il blocco autofagico, la disfunzione mitocondriale e atrofia muscolare. Molti pazienti sono obesi e questo può compromettere ulteriormente le funzioni motorie, tuttavia, è noto che la perdita di peso porta anche a una perdita di massa magra e ciò potrebbe ulteriormente compromettere la funzione muscolare. Di conseguenza, promuovere la perdita di grasso corporeo mantenendo la massa muscolare è un obiettivo importante per le

terapie di nutrizione ed esercizio fisico nei pazienti ad esordio tardivo. La combinazione di un potenziatore metabolico, un'assunzione ottimale di proteine, esercizio fisico e ERT è probabilmente la migliore terapia a lungo termine per i pazienti ad esordio tardivo.

Il Dr. Harrison Jones (Duke University) ha sottolineato come la debolezza persistente e progressiva dei muscoli respiratori rimanga un ostacolo primario al miglioramento dei risultati nei pazienti con Malattia di Pompe ad esordio tardivo. L'allenamento dei muscoli respiratori (RMT) è un utile approccio per il miglioramento della resistenza a livello inspiratorio ed espiratorio. Riportiamo i risultati di uno studio clinico randomizzato esplorativo, in doppio cieco controllato durato 12 settimane su 22 adulti in trattamento enzimatico. 12 pazienti hanno allenato i muscoli respiratori e 10 no. La MIP ha avuto un incremento medio di 7.6 nel primo gruppo e 2,7 nel secondo. La MEP è migliorata mediamente di 14 nel primo gruppo e 0 nel secondo. Differenze statisticamente significative tra i due gruppi non sono state identificate nelle misure di outcome secondarie tra cui picco del flusso di tosse, misure di mobilità fisica e spessore del diaframma. È significativamente

migliorata
nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo la sensazione di sonnolenza diurna riferita dal paziente. I progetti di una ricerca futura includono uno studio più ampio, collaborazioni con altri centri per lo studio e la considerazione di progetti di studio alternativi.

Il Dr. John Bach (Rutgers University) ritiene sia necessario sensibilizzare sia i pazienti Pompe sia i medici all'uso di un supporto ventilatorio a pressione positiva non invasiva "NIV": rispetto alla ventilazione tracheotomica. Quando i pazienti devono essere intubati per una polmonite o per un'anestesia generale, una volta estubati devono essere ricondotti al CNVS (continuous noninvasive ventilatory support) e insufflazione meccanica (MIE) senza sottoporli a tracheotomie. Includendo i pazienti troppo deboli per respirare per poter preservare il collo e la qualità di vita dei pazienti. Per conoscere meglio i dettagli e le differenze tra "NIV" e NVS si può consultare il sito: www.breatheNVS.com.

Nonostante notevoli progressi, l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva è piuttosto limitata; i problemi principali includono la consegna inefficiente dell'enzima agli organi bersaglio, la risposta immunitaria e l'incapacità dell'enzima di attraversare la barriera emato-encefalica. Inoltre, il trattamento è solitamente somministrato a pazienti che hanno manifestazioni cliniche evidenti, quando ormai il danno agli organi si è già verificato.
Per questo motivo stanno proseguendo le ricerche e gli studi per delle terapie alternative.

Amicus: Terapia enzimatica associata ad una molecola Chaperone.

L'approccio di AMICUS consiste nella modifica dell'enzima ricombinante aumentando il contenuto di residui di M6P (mannosio-6-fosfato) accoppiato all'uso di adiuvanti farmacologici per migliorare l'efficacia dell'enzima. Gli chaperones sono piccole molecole conosciute perché in grado di promuovere la compattezza e migliorare la stabilità delle proteine e degli enzimi.

Genzyme: Neo-GAA

Genzyme ha sviluppato una nuova molecola enzimatica la quale, rispetto alla precedente, avrebbe una miglior capacità di penetrare le pareti cellulari.

JME Group: studi preclinici per terapia enzimatica orale con derivati del seme di tabacco.

L'obiettivo è quello di sviluppare un approccio innovativo e conveniente per ERT attraverso la somministrazione orale giornaliera per mantenere un livello terapeutico prolungato di enzima, per migliorare l'efficacia del trattamento e la qualità della vita per i pazienti con malattia di Pompe. Abbiamo dimostrato che il tobrhGAA si può esprimere nei semi del tabacco transgenico,le piante sono enzimaticamente attive e possono correggere la carenza di enzimi nelle cellule carenti di GAA e in vivo nei tessuti rilevanti per la malattia. Il trattamento orale giornaliero a lungo termine con semi di tobrhGAA interi o lisati ha mostrato sui topi un aumento della forza muscolare e di conseguenza, tollerabilità allo sforzo, titoli anticorpali trascurabili, diminuzione dei livelli di glicogeno, aumento della GAA nei tessuti. Oral-ERT è un approccio innovativo e potrebbe fornire un trattamento più efficace, sicuro e meno costoso.

VALERION: studi sulla molecola VAL-1221

La progressione della malattia nella malattia di Pompe, spesso associata all'accumulo citosolico di glicogeno, è comune nonostante la ERT con enzimi mirati al lisosomiale.

VAL-1221 è una proteina di fusione che comprende la porzione Fab di un anticorpo in grado di penetrare la cellula che utilizza il trasportatore nucleosidico ENT-2 per accedere al citosol e GAA umano ricombinante che promuove l'assorbimento lisosomiale attraverso i recettori del mannosio-6-fosfato. Pertanto, VAL-1221 si rivolge sia al glicogeno citosolico che a quello lisosomiale. In uno studio di 3 mesi abbiamo dimostrato che VAL-1221 era sicuro e ben tollerato e che rispetto a Myozyme ha fornito miglioramenti in gran parte dose-dipendenti in test motori, polmonari e riferiti dai pazienti.

Terapie di nuova generazione: la terapia genica

Studio di fase 1 sulla sicurezza di AAV8-LSPhGAA (ACTUS-101) nella malattia di Pompe ad esordio tardivo

I limiti della terapia ERT hanno spinto lo sviluppo preclinico della terapia genica per la malattia di Pompe che corregge più efficacemente la carenza di GAA nei muscoli. La nostra strategia per la terapia genica converte il fegato in un deposito per la secrezione continua di GAA. Inoltre, questa espressione specifica del fegato di GAA induce una tolleranza immunitaria specifica. La traduzione clinica dell"efficacia della terapia genica farà avanzare notevolmente il trattamento per la malattia di Pompe correggendo la carenza di GAA e sopprimendo le risposte immunitarie contro rhGAA.

Terapia Genica Lentivirale

Utilizzando un modello murino, abbiamo sviluppato la terapia genica lentivirale per la malattia di Pompe. In questo approccio, le cellule staminali del midollo osseo autologhe

(cioè derivate dal paziente) sono trattate in laboratorio con lentivirus esprimendo una versione ottimizzata del gene GAA. Il

lentivirus si integra in modo permanente nelle cellule staminali del midollo osseo e pertanto questo approccio potrebbe formare una terapia permanente con un singolo intervento. È importante sottolineare che questa terapia può anche raggiungere il sistema nervoso centrale. Nei topi con la malattia di Pompe, il nostro vettore lentivirale ottimizzato è stato in grado di correggere completamente la patologia del cuore, muscolo-scheletrica e al cervello. Inoltre, ha mostrato tolleranza immunitaria a lungo termine prevenendo la formazione di anticorpi anti-GAA. Miriamo a preparare questa terapia per i test clinici in uno studio di fase I / II incentrato sui pazienti infantili classici.

Oligonucleotidi Antisenso

La maggior parte dei pazienti a esordio tardivo presenta la variante -32-13G> T (IVS1), che provoca un difetto nella produzione di proteine GAA. Consente inoltre un basso livello di normale produzione di proteine GAA, il che spiega l'insorgenza di sintomi sia nell'infanzia che nell'età adulta. Abbiamo identificato una potenziale nuova terapia per questi pazienti. Questa terapia si basa su piccole molecole chiamate oligonucleotidi antisenso (AON). Questi ripristinavano la produzione di proteine dai livelli di allele IVS1 e GAA nelle cellule muscoloscheletriche derivate dal paziente. Abbiamo anche identificato il meccanismo con cui questi AON hanno ripristinato la produzione di proteine e abbiamo sviluppato strumenti per analisi, progettazione di AON e sistemi modello in vitro utilizzando cellule staminali muscolari umane. Per preparare gli AON per l'implementazione clinica, stiamo sviluppando metodi per un assorbimento efficace da parte delle cellule muscolari scheletriche. Miriamo a sviluppare ulteriormente AON per il trattamento della malattia di Pompe.

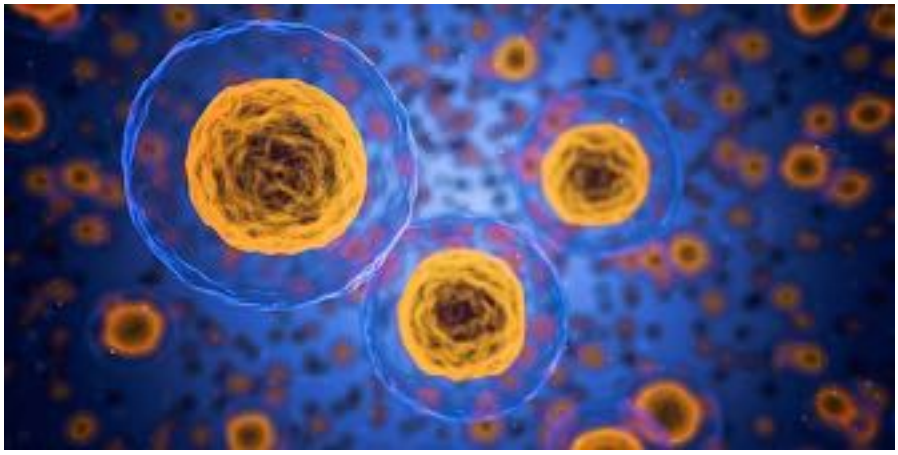
Terapia genica AAV-Mediata: Considerazioni clinico-immunologiche

La malattia di Pompe è dovuta a carenza o assenza dell'acido enzimatico lisosomiale alfa glucosidasi (GAA), con conseguente accumulo di glicogeno lisosomiale che colpisce il muscolo striato e il sistema nervoso centrale, compresi i difetti della giunzione neuromuscolare (NMJ).
L'insufficienza respiratoria è la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti di Pompe. I vettori AAV che esprimono GAA sono stati valutati in uno studio di fase I / II su pazienti pediatrici di Pompe con ventilazione spontanea e dipendenti dal ventilatore. Questi studi sono basati sulla constatazione che l'accumulo di glicogeno nei motoneuroni spinali contribuisce alla debolezza e alla disfunzione del diaframma osservata nella malattia di Pompe. In una serie di studi preclinici, abbiamo scoperto che il ripristino dell'attività GAA nei muscoli e nel tessuto neurale è in grado di invertire l'insufficienza ventilatoria invertendo la disfunzione dei motoneuroni e ripristinando l'integrità del NMJ. Il difetto principale nell'unità motore è legato alla carenza della struttura e della funzione del NMJ. Nuove prove indicano anche la necessità di un intervento precoce correlato alla disfunzione neurale poiché i motoneuroni mostrano evidenza di apoptosi nel modello murino di Pompe. Questi deficit sono presenti nelle prime fasi del modello murino ma con il ripristino dell'attività GAA nel muscolo e nei

neuroni prima dei 6 mesi portano al miglioramento della produzione di forza in situ. Dopo i 18 mesi di età (nel topo), la perdita del motoneuroni porta a deficit permanenti nella produzione di forza del tibiale anteriore.
Sono stati condotti studi clinici sulla terapia genica mediata da AAV per affrontare gli aspetti fondamentali della terapia su pazienti identificati da grave esordio precoce o screening neonatale. La perdita della formazione della giunzione neuromuscolare contribuisce in modo determinante alla debolezza e all'insufficienza ventilatoria e questi deficit possono essere prevenuti con la somministrazione precoce di AAV-GAA. Gli studi che utilizzano i vettori AAV di prossima generazione per l'amministrazione sistemica hanno portato a un targeting efficiente di neuroni muscolari e motori per il trattamento precoce della malattia di Pompe.

Cellule Staminali e rigenerazione del muscolo nella malattia di Pompe
Dr. Pim Pijnappel (Erasmus University)

Il muscolo ha una grande capacità di rigenerarsi dopo un infortunio. Questo processo è mediato dalle cellule staminali muscolari. Una domanda chiave è perché non siano in grado di ripristinare i muscoli nelle malattie umane. Abbiamo scoperto che nella malattia di Pompe, la rigenerazione muscolare è compromessa a causa di un fallimento nell'attivazione delle cellule staminali muscolari. Tuttavia, quando la causa è una lesione esterna, le cellule staminali muscolari nei topi con malattia di Pompe sono perfettamente in grado di rigenerare i muscoli. Ciò suggerisce che nella malattia di Pompe, manca il segnale di attivazione o il blocco della rigenerazione muscolare. Suggerisce anche che è possibile ripristinare i muscoli promuovendo l'attivazione delle cellule staminali muscolari. Stiamo studiando questa possibilità analizzando il meccanismo con cui sono regolate le cellule staminali muscolari nella malattia di Pompe al fine di trovare obiettivi per una possibile terapia.
Un altro modo per ripristinare i muscoli nella malattia di Pompe è fornire esternamente cellule staminali muscolari con correzione genetica che possano formare nuovi muscoli sani. A tal fine, abbiamo generato cellule staminali (chiamate cellule iPS) da cellule della pelle del paziente e fornito il gene GAA corretto usando la tecnologia CRISPR-cas9. Abbiamo sviluppato un protocollo per sviluppare cellule staminali muscolari da cellule iPS e generare grandi quantità di cellule muscolari pure, necessarie per il trapianto. Quando trapiantati nel muscolo del topo, le cellule staminali muscolari hanno contribuito alla generazione di nuovi muscoli. Per ottimizzare ulteriormente questo approccio, abbiamo sviluppato mini-muscoli umani su un chip. Sono costituiti da piccoli muscoli che crescono in 3D e che possono contrarsi. Il chip serve per misurare la forza di contrazione. Stiamo utilizzando questo sistema avanzato per esaminare le condizioni necessarie per rendere efficiente il trapianto di cellule staminali muscolari umane nel muscolo con malattia di Pompe.



Studi clinici in corso per la malattia di Pompe al 5 gennaio 2020. È possibile verificare eventuali aggiornamenti sul sito clinicaltrials.gov inserendo il codice di rif.

Studio		**Siti in Italia**
COMET, Sanofi Genzyme *ERT* Rif clinicaltrials.gov: NCT02782741	Confrontare l'efficacia e la sicurezza delle terapie enzimatiche con Avalglucosidase Alfa (NeoGAA) e Alglucosidase Alfa (Myozyme) nei pazienti con malattia di Pompe a insorgenza tardiva non precedentemente trattati. Fase 3. Data inizio: ottobre 2016.	Brescia, Messina, Milano, Napoli, Torino.
Mini-COMET, Sanofi Genzyme *ERT* Rif clinicaltrials.gov: NCT03019406	Valutare la sicurezza e l'efficacia di Avalglucosidase Alfa (NeoGAA) in pazienti pediatrici con malattia di Pompe a esordio infantile precedentemente trattati con alglucosidase Alfa (Myozyme). Fase 2. Data inizio: ottobre 2017.	No.
VAL-1221, Valerion Therapeutic *ERT* Rif clinicaltrials.gov: NCT02898753	VAL-1221 somministrato EV in pazienti deambulanti e senza ventilatore con m. di Pompe forma tardiva. Fase 1, 2. Data inizio: giugno 2017.	No.
PROPEL, Amicus Therapeutics *ERT + chaperone* Rif clinicaltrials.gov: NCT03729362	Confrontare ATB200/AT2221 con Alglucosidase (Myozyme)/Placebo in adulti con m. di Pompe forma tardiva. Fase 3. Data inizio: dicembre 2018.	Messina, Napoli.
SPK-3006, Spark Therapeutics *Terapia genica con AAV* Rif clinicaltrials.gov: NCT04093349	Studio di terapia genica in adulti con m. di Pompe forma tardiva. Fase 1, 2. Data inizio: dicembre 2019.	Si, arruolamento non ancora iniziato.
Fortis, Audentes Therapeutics *Terapia genica con AAV* Rif clinicaltrials.gov: NCT04174105	Studio di terapia genica in adulti con m. di Pompe forma tardiva. Fase 1, 2. Data inizio: marzo 2020.	No, arruolamento non ancora iniziato.
Asklepios Biopharmaceutical, AskBio *Terapia genica con AAV* Rif clinicaltrials.gov: NCT03533673	Studio di terapia genica con AAV2/8-LSPhGAA in adulti con m. di Pompe forma tardiva. Fase 1, 2. Data inizio: novembre 2018.	No. solo USA

Community Advisory Board (CAB) istituito da IPA

di Fabio Di Pietro

IPA, International Pompe Association, ha istituito nel 2019 un proprio Community Advisory Board (CAB). Il CAB IPA è un comitato consultivo per la malattia di Pompe composto da 24 persone appartenenti alla comunità pazienti Pompe internazionale, tra cui pazienti stessi, familiari e rappresentanti delle associazioni provenienti da diversi paesi e continenti di tutto il mondo. La differenza sostanziale con i comitati consultivi finora realizzati, è che questo è gestito direttamente dalla comunità pazienti e non dalle case farmaceutiche. Il CAB ha lo scopo di offrire le proprie competenze e esperienze a sponsor e case farmaceutiche che hanno interesse nello sviluppo di terapie per la malattia di Pompe, e di fornire il proprio input su studi clinici e altri aspetti della ricerca, in un contesto neutrale. Con il suo operato, il CAB permetterà di **garantire che ricerca e studi clinici siano progettati considerando le reali esigenze dei pazienti**, portando a **una ricerca di qualità superiore**.

Il primo incontro del CAB IPA si è tenuto il 27 e 28 ottobre 2019 a San Antonio, in Texas, sotto forma di una tavola rotonda. Oltre ai 24 membri del CAB IPA hanno accolto l'invito a partecipare **5 sponsor e case farmaceutiche** che attualmente lavorano allo sviluppo di terapie per la malattia di Pompe. I due membri italiani del CAB siamo io ed Elisabetta Conti, io sono membro del direttivo di IPA e mi sono direttamente occupato degli aspetti logistici del primo incontro in Texas, e dei rapporti coi 24 membri del CAB e le 5 case farmaceutiche. La riunione si è concentrata su aspetti quali il percorso diagnostico, vivere con la malattia di Pompe, bisogni non soddisfatti, e terapie future. Il riscontro da parte delle case farmaceutiche è stato positivo e si prevede pertanto un secondo incontro alla fine del 2020. Il CAB inoltre è a disposizione su richiesta degli sponsor. Un report del primo incontro è disponibile sul sito IPA, www.worldpompe.org.

European Pompe Academy Symposium

di Fabio Di Pietro

Nel mese di novembre 2019 ho partecipato in qualità di oratore al terzo *European Pompe Academy Symposium* ad Amsterdam. Al simposio, organizzato da Sanofi Genzyme, hanno partecipato 109 medici specialisti in malattia di Pompe provenienti da 31 paesi diversi. Ho parlato della mia esperienza con la malattia di Pompe, delle sfide quotidiane, dell'odissea diagnostica, di screening neonatale, del ruolo delle associazioni, e delle aspettative rispetto a terapie attuali e future.

ALLE FAMIGLIE

DALLO SCORSO CONVEGNO

A giugno 2019 si è tenuto a Rimini il nostro convegno annuale.
Siamo molto soddisfatti di come la nostra associazione stia crescendo: hanno partecipato 48 famiglie per un totale di 128 persone, gli ospiti invece sono stati circa 35 tra ricercatori, clinici e rappresentanti di aziende farmaceutiche e dietetiche.
Pensiamo che il convegno sia un evento importante non solo per apprendere i progressi della ricerca, ma anche come momento di incontro tra pazienti e loro famigliari per scambiarsi esperienze, gioie e timori. Nelle prossime due pagine troverete qualche riferimento ad alcune delle attività proposte.
Leggendo i questionari di gradimento che sono stati compilati dai partecipanti, notiamo che le tematiche affrontate e le attività svolte sono state apprezzate, ringraziamo tutti per i preziosi suggerimenti che ci hanno fornito, in particolare è stata segnalato il guasto agli ascensori che hanno reso disagevole l'accesso alle sale delle conferenze, cercheremo di assicurarci che nella sede del prossimo convegno, che si terrà ad ottobre a Bari, non ci siano tali inconvenienti.
Durante il convegno è stata chiesta anche la compilazione di un questionario on line, per fotografare la situazione dei pazienti affetti da glicogenosi: vogliamo ringraziare i 42 pazienti che hanno risposto e ci hanno permesso di avere una idea più chiara sia sulla reale situazione dei pazienti riguardo lo stile di vita e l'assistenza (vedi riquadri a fondo pagina) sia sulle loro necessità. Grazie alle risposte è stato avviato il servizio di supporto psicologico denominato PSICOLAIG (vedi pag 36) e abbiamo individuato le richieste da presentare al Ministero della Salute per l'inserimento nei LEA (livelli essenziali di assistenza).
Attualmente abbiamo già inoltrato la richiesta di fornitura dell'amido di mais per tutte le glicogenosi epatiche, a breve faremo richiesta anche delle cure odontoiatriche per quelle glicogenosi che lo richiedono (per esempio la 1b e la 2). Penseremo poi agli integratori per tutti e alla fisioterapia per le glicogenosi muscolari.

risultati del questionario AIG on line

LEGGE 104
Il 69% di chi ha risposto ha chiesto la legge 104 e di questi solo il 79% l'ha ottenuta, la maggior parte al primo tentativo mentre alcuni hanno dovuto fare un ricorso o una richiesta di aggravamento. il 57% ha presentato solo le relazioni cliniche mentre il 39% anche una perizia medico legale. Solo il 47% non ha la revisione.
il 48% percepisce un'indennità di frequenza, il 26% di accompagnamento, mentre il 22% non riceve indennità.

DIETA
Solo il 20% dei pazienti della tipo 2, 3 e 5 segue una dieta chetogenica con la guida di un centro specializzato, il restante 80% non segue nessuna dieta specifica.

LAVORO
Il 44% di chi ha risposto ha usufruito della legge 68 per il collocamento al lavoro e il 50% lavora a tempo pieno.

CONTRASSEGNO INVALIDI
Il 53% dei pazienti della tipo 2, 3 e 5 ha ottenuto un contrassegno invalidi, il 13% no, mentre il 34% non ne ha fatto richiesta.

ATTIVITÀ FISICA
Il 57% di chi ha risposto fa regolarmente attività fisica, il 29% per 1 ora settimanale, il 21% per 2 ore settimanali, il 29% per 3 ore settimanali e il 21% per più di 3 ore settimanali.

Laboratorio Make-up con AIG

di Marialaura Caiaffa

Alcuni potrebbero pensare che una cosa frivola come il trucco sia poco attinente ad un convegno come quello annuale AIG. Ma lasciate che vi spieghi meglio, invece, quanto la cura di sé e la bellezza siano collegate al mondo delle malattie genetiche rare come la Glicogenosi.

Il make-up permette di creare l'immagine che vogliamo mostrare agli altri: se quest'ultima corrisponde a ciò che ci piace, allora risulteremo più sicuri nell'affrontare il mondo esterno. Sentirsi belli non è così oggettivo come la società vuole farci credere. È uno stato psicofisico nel quale ci sentiamo bene con noi stessi e che, di conseguenza, ci permette di mostrare il meglio di noi agli altri. La bellezza autentica non viene da un colore di ombretto, da una particolare e costosa crema o da un rossetto. La bellezza è un percorso personale, intimo, dove tutte le insicurezze, le sofferenze e il dolore, vengono trasformate in consapevolezza ed autostima. Essere belli sta anche nella forza di affrontare una vita piena di difficoltà, acquisendo la capacità di trasmettere un messaggio che, partendo dall'aspetto esteriore, racconta molto di più.

Questo è importante anche per chi convive quotidianamente con una malattia genetica rara come la Glicogenosi, che non permette di avere il pieno controllo sul proprio corpo. Ma le emozioni ci sono tutte, proprio come quelle provate dagli altri. Mettersi davanti allo specchio e dedicare qualche minuto a sé stessi, al proprio aspetto esteriore, può essere terapeutico e, in alcuni casi, risollevare l'anima.

Ognuno con il suo trucco!

Una persona affetta da una patologia non è la sua malattia e può permettersi di mettere in risalto la propria bellezza, quando ne sente la necessità.

Durante il laboratorio, pazienti e genitori si sono fatti coccolare dai nostri pennelli e dai nostri consigli, dalle chiacchiere e dalla leggerezza che uno spazio del genere poteva regalargli. Era anche questo uno degli obiettivi più importanti di questa iniziativa: dimenticare per un attimo il motivo per cui si stava partecipando al convegno e pensare solo al proprio benessere. Ed è stato proprio questo lo spirito di tutti coloro che vi hanno preso parte, trasformando una semplice attività laboratoriale in un momento di crescita e di confronto utile a costruire un'idea differente di sé stessi.

Oltre a ringraziare il Dott. Maggi per la presentazione dal punto di vista scientifico, tutti i partecipanti che con il loro entusiasmo hanno reso esaltante questa splendida iniziativa, vorrei concludere con un ringraziamento speciale al Maestro Diego Dalla Palma per la sensibilità e la disponibilità nei nostri confronti. Grazie a lui ci siamo sentite tutte più belle quel pomeriggio.

Serata

A marzo Alessia Curcio ha compiuto 17 anni. Si sta specializzando nella vendita nel settore alimentare, ma nel tempo libero la sua grande passione rimane il canto.
La ricordo ancora quando è arrivata la prima volta, con la sua splendida famiglia, a un nostro Convegno. Timida, di poche parole, ma di grandi sorrisi. Gli stessi sorrisi che ha sfoderato alla sera della nostra cena sociale all'ultimo Convegno, incantando il pubblico presente grazie alla sua bellezza e alla sua bravura. Una voce che ha accarezzato e graffiato i presenti, regalando a tutti una grande emozione.
Alessia è cresciuta insieme con AIG, la sua famiglia è stata presente a tutti i nostri Convegni, condividendo con noi sofferenze e gioie, dimostrandoci l'importanza dei legami e dei sentimenti.

PRONTI PER IL PROSSIMO CONVEGNO!

Pronti…via per Bari sabato 17 e domenica 18 ottobre 2020 Hotel Parco dei Principi per lo svolgimento del nostro XXII Convegno annuale rivolto alle famiglie e alle comunità scientifiche.
Incontrarsi, conoscere, confrontarsi per condividere traguardi raggiunti e altri ancora da raggiungere. Partecipare è una opportunità per tutti noi per proporre idee, progetti che nascono dai bisogni dei pazienti e dalle loro famiglie. È un'occasione d'incontro tra il mondo accademico, i professionisti sanitari, i pazienti e le famiglie.
Il programma del Convegno è in fase di stesura. Saranno sempre previste due sessioni, una epatica ed una muscolare. Avremo la partecipazione di luminari da tutto il mondo che ci illustreranno sui loro studi e ricerche. Il programma prevede anche una parte ricreativa e d'intrattenimento oltre alla riunione dei soci. Quest'anno decadono i componenti del Direttivo eletto a novembre del 2017.
In una successiva comunicazione cartacea, riceverete la scheda di candidatura con tutte le indicazioni per candidarsi e sulle elezioni che si svolgeranno nell'ambito del Convegno.

Siete tutti invitati a partecipare alla vita attiva dell'A.IG. .
A.I.G. potrà continuare a esistere solo se ognuno di noi potrà dare un suo contributo attivo alla vita e alla vitalità dell'associazione stessa. Solo chi è coinvolto potrà farsi ascoltare a tutti i livelli.
Se si è in una Associazione è meglio!!!
Per essere candidabili dovete essere in regola con la Q.A. 2020, da versare entro aprile.
Essere in regola con la Q.A., inoltre, vi permetterà di accedere ai servizi che A.I.G. sta approntando per voi.

Per quanto riguarda informazioni più dettagliate sul Convegno 2020 vi preghiamo di verificare periodicamente il nostro sito www.aig-aig.it e le mail che vi arriveranno. Preghiamo coloro che hanno cambiato indirizzo mail e coloro che l'hanno attivato da poco di comunicarcelo. Sarà comunque nostra premura informarvi anche in assenza di contatti web.

PSICOLAIG

PSICOLAIG un servizio che AIG dal 13 gennaio ha messo a disposizione dei propri soci, per aiutare ad affrontare l'ansia e le difficoltà che si incontrano tutti i giorni nella gestione della malattia, superando i momenti di disagio e di sofferenza. Sia per pazienti sia per genitori di ragazzi affetti dalla patologia.

PSICOLAIG è gestito dalla psicologa Francesca Ferri che risponderà telefonicamente a tutti i quesiti per poter indirizzare l'utente al meglio in un percorso di elaborazione e di superamento delle difficoltà.

La dottoressa è reperibile al numero di telefono 375 6260458 tutti i lunedì dalle 18 alle 20.

Perché chiamare?

- Perché nessuno rimanga solo ad affrontare la malattia
- Per ritrovare serenità e felicità
- Per favorire una crescita interiore personale
- Per superare una crisi temporanea
- Per uscire da situazioni di stallo e/o blocco
- Quando i sintomi (es. ansia, depressione, stress…) aumentano progressivamente di intensità e frequenza, persistendo troppo a lungo nel tempo e incidendo negativamente nella propria vita
- In caso di lutti ed eventi traumatici

Come PSICOLAIG può essere d'aiuto?

La dottoressa Ferri ha maturato una grande esperienza nell'ambito delle malattie croniche, ed è quindi in grado di aiutare chiunque ne avesse bisogno a comprendere, riattivare e rinsaldare le proprie energie e capacità.

FRANCESCA FERRI, psicologa psicoterapeuta

Dopo aver lavorato presso L'IRRCS Eugenio Medea (sede di Bosisio Parini), istituto di eccellenza dedicato alla ricerca, alla cura e alla formazione nell'ambito delle patologie neurologiche e neuropsichiche dell'età evolutiva, attualmente lavora alla Fondazione IRRCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, occupandosi di pazienti affetti da patologia oncologica e di pazienti che devono affrontare il trapianto di organo.

Esperta di practitioner EMDR. L'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) è un metodo psicoterapico strutturato che facilita il trattamento di diverse psicopatologie e problemi legati sia ad eventi traumatici, sia a esperienze più comuni, ma emotivamente stressanti.

La partecipazione a diversi Congressi, unitamente alla sua esperienza con pazienti affetti da patologie organiche importanti, l'ha fatta avvicinare al tema della cronicità. Ha accolto, quindi, con estremo interesse la richiesta dell'Associazione Italiana Glicogenosi di iniziare una collaborazione specifica per le questioni psicologiche. Lo sportello psicologico è pensato come un primo approccio per aiutare familiari e pazienti in un momento di difficoltà, senza volersi sostituire a una terapia vera e propria. I vissuti emotivi e affettivi sono un correlato importante di tutte le malattie organiche, soprattutto di quelle croniche. La speranza è di poter rappresentare una possibilità di confronto, senza giudizi né pregiudizi.

VOCE AMICA

di Alessandra Sala

Quando rispondo al telefono, più della voce di una persona, percepisco la sua ansia, la sua paura.
Sento la sua anima. Un'anima che ha bisogno del nostro aiuto. Per questo, anni fa, è nata voce amica. Per rispondere ai bisogni delle persone e per aiutare la loro anima.
Le telefonate a cui ogni giorno rispondo chiedono aiuto per avere un supporto legale, scolastico, per capire sei i loro sintomi possono essere collegati a una glicogenosi, e per "accettare" la nascita di un bimbo "raro".
Raro come mio figlio e come i figli di tutti noi, volontari del direttivo.
Ogni voce ha una propria vibrazione, alcune sono note stonate che vogliono solo farmi perdere tempo. Purtroppo c'è anche questo, si sa. Ma, credetemi, rispondere alla voce amica è una bella esperienza, che consiglio a tutti voi. È un modo per mettersi a disposizione degli altri, di dare una parte di sé in dono, ma è anche un modo per arricchirsi. In questi anni ho imparato che le persone possono dimenticare ciò che gli hai detto e ciò che hai fatto per loro, ma tu non lo dimenticherai mai.
Cos'è voce amica?
È la voce dell'Associazione che vuole esserti vicino e ti permette di chiedere informazioni, inerenti la gestione della Glicogenosi: quando si incontra la malattia, molte sono le fatiche di ordine concreto ed emotivo che potrai affrontare, telefona al
331 9485440
Questo numero è operativo dal lunedì al venerdì, negli orari compresi 10:00 – 13:00 e 15:00 – 18:00 , saranno gestite solo chiamate telefoniche NO SMS. Oppure scrivi una e-mail a

info@aig-aig.it

Potrai chiedere informazioni riguardanti:

- aspetti sanitari, questioni mediche
- supporto e gestione socio/emotiva della malattia
- problematiche varie connesse alla gestione della malattia
- contatti con famiglie residenti nella propria regione
- aspetti amministrativi, fiscali
- aspetti legali
- progetti di ricerca
- attività dell'Associazione

Chiamaci, troverai una voce amica!

COSA FINANZIAMO

"Dieta chetogenica nella malattia di McArdle: Trial multicentrico randomizzato"
Studio effettuato nei centri di Pisa e Messina, che potrà dare indicazioni chiare nei confronti di un trattamento che alcuni soggetti con malattia di McArdle hanno intrapreso in modo autonomi, fornendo risposte in relazione alla sua efficacia, sicurezza e tollerabilità.

Stipendio dei ricercatori dell'Istituto Gaslini di Genova, parziale mantenimento dei topi, costi dei reagenti e partecipazione ai convegni per la ricerca sulla glicogenosi 1a e 1b.

"Zebrafish come modello per testare nuove strategie terapeutiche nella malattia di Pompe"
Studio che si svolge all'Istituto Basta di Milano

Stipendio per i ricercatori dell'Università di Napoli sulla malattia di Pompe

"Biofarmaci di nuova generazione per il trattamento della glicogenosi 3".
Studio che si svolge all'Agenzia Nazionale per le Nuove tecnologie, l'Energia e lo Sviluppo Economico Sostenibile (ENEA).

"AIG Kit". Il progetto sviluppa un'app che aiuta sia i pazienti con la malattia di Pompe a gestire la propria malattia e monitorare il proprio stato di salute sia i clinici a controllare i progressi dei propri pazienti attraverso i dati reali.

Studio presso l'ospedale San Gerardo di Monza sulle diete ipoglucidica, iperproteica e iperlipidica per i pazienti con glicogenosi 3. Lo scopo è verificare, da un punto di vista funzionale, in vivo, l'efficacia di tali diete.

NON SOLO RICERCA: S.O.S Bangladesh

AIG quest'anno si è impegnata anche sul fronte internazionale.
Una famiglia del Bangladesh ci ha chiesto aiuto per poter effettuare degli esami, impossibili da eseguire nel loro Paese, al figlio diciassettenne.

Grazie all'intermediazione dell'associazione indiana ORDI la nostra associazione ha finanziato il soggiorno del ragazzo in India, per una settimana, per poter fare gli esami necessari e somministrare le prime cure. La diagnosi, effettuata nell'ospedale indiano, è stata quella di GLICOGENOSI 3.
La scoperta di essere affetto da glicogenosi, avvenuta a 17 anni, ha causato al ragazzo parecchi problemi tra cui la perdita dell'udito.
Per questo motivo, come ultimo aiuto, AIG ha scelto di aiutare la famiglia, che versa in gravi difficoltà economiche, pagando anche una parte degli apparecchi acustici.

CARTA EMERGENZA

Le glicogenosi sono delle malattie rare, e molto spesso non immediatamente riconoscibili, dal momento che i sintomi possono essere facilmente confusi con quelli di patologie più comuni. Proprio per questo, spesso per giungere ad una diagnosi corretta servono molto tempo e molte analisi; eppure, in una situazione di emergenza, quasi sempre, questo tempo non c'è.

Riteniamo quindi essenziale poter mettere il paziente nelle condizioni di poter comunicare tempestivamente con i soccorritori, informandoli su quale sia la patologia e su come agire correttamente in relazione ad essa, anche qualora non si sia in grado di farlo personalmente o adeguatamente.

Le Carte Emergenza nascono perciò da questa esigenza, e sono state realizzate grazie alla collaborazione di pazienti, caregiver e medici specialistici. Il formato tascabile le rende adatte ad essere tenute in un qualsiasi portafogli o portadocumenti, così da poterle portare sempre con sé, e verranno compilate con i dati personali dei pazienti; gli interessati potranno farne richiesta riempiendo il form disponibile sul sito dell'Associazione. Attualmente sono disponibili i modelli per le glicogenosi di tipo I e II; non appena sarà possibile verranno aggiunte anche quelle per gli altri tipi.

UNA SCUOLA PER NOEMI a Piazzola sul Brenta

Per ricordare Noemi Scarso, la bimba affetta da malattia di Pompe che è diventata un angelo un anno fa, è nata la Scuola di Musica Noemi Scarso. Il progetto musicale è scaturito dalla sinergia fra la Band Orchestra Marco Contarini di Piazzola, il Circolo NOI don Bosco e la Parrocchia di Piazzola sul Brenta, a novembre del 2018. La scelta di dedicare la scuola a Noemi nasce dal desiderio di ricordare quanto fosse grande l'amore alla vita della bambina. il progetto ha lo scopo di creare aggregazione e unione tramite l'insegnamento della musica, in un ambiente che è quello del patronato in cui famiglia, amicizia e accoglienza sono i valori fondanti. Il logo del progetto raffigura l'albero della vita e fra i sui rami sono state collocate le chiavi di violino e di basso. La scuola è aperta a tutte le persone che desiderano approcciarsi alla musica. Non c'è un limite di età. A garanzia della serietà del progetto è stato formato un direttivo della scuola di musica, composto da rappresentanze dei gruppi fondatori.

Dalla nascita del progetto, avvenuto nel 2018, alla sua prima presentazione, in occasione del concerto della banda e all'attivazione dei primi corsi, è passato parecchio tempo. Questo perché le procedure per approntare le pratiche per la scuola e la ricerca di validi insegnanti che potessero dare valore, qualità e serietà alla scuola hanno comportato un grande lavoro. La scuola non ha scopo di lucro e sia il rapporto economico, sia gli orari delle lezioni verranno gestiti in maniera diretta tra insegnante e studente.

La famiglia spera che il progetto possa piacere a tante persone nel ricordo della piccola Noemi.

HOME THERAPY MALATTIA DI POMPE

di Fabrizio Seidita

Cari soci, cari amici

come già vi è stato anticipato via mail l'anno scorso, l'incontro avuto il giorno 9 luglio 2019 presso la sede della AIFA Agenzia Italiana del Farmaco a Roma con i rappresentanti dell'azienda farmaceutica Genzyme finalizzato alla richiesta di potere somministrare il farmaco Miozyme presso il domicilio dei pazienti (HOMETERAPY) non ha avuto un esito positivo in quanto Aifa, pur dimostrando sensibilità al problema della Home Therapy, per acconsentire all'utilizzo del farmaco al domicilio dei pazienti ha richiesto come supporto alla nostra richiesta una documentazione scientifica (attualmente non esistente) che documenti la sicurezza dell'infusione del farmaco in un luogo che non sia l'ospedale.

Inutile è stato anche il patto di Intesa siglato dalle quattro Associazioni che rappresentano i pazienti affetti da malattie lisosomiali.

Il testo del Patto era stato presentato in anteprima al convegno "Home Therapy per una migliore qualità di vita" svoltosi a Roma al Senato il 24 ottobre 2018, e in quella sede era stato firmato dalla Senatrice Paola Binetti, presidente dell'Intergruppo parlamentare Malattie Rare e dai Presidenti delle quattro Associazioni di riferimento per i pazienti lisosomiali promotrici dell'incontro: AIAF (Associazione Italiana Anderson – Fabry Onlus), AIG (Associazione Italiana Gaucher Onlus), AIG (Associazione Italiana Glicogenosi Onlus) e AIMPS (Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi Onlus.

Nonostante la terapia domiciliare sia un diritto del paziente qualora le condizioni cliniche lo consentano, previsto dai decreti autorizzativi alla messa in commercio, nessun paziente affetto da malattia di Pompe beneficia dell'infusione domiciliare del farmaco, ad esclusione di un piccolo paziente lombardo che ha potuto beneficiare del farmaco dopo una battaglia legale, durata due anni, con la Direzione Sanitaria dell'Ospedale che lo aveva in cura.

Per questo motivo abbiamo pensato insieme ai responsabili della azienda Genzyme di proporre uno studio osservazionale con un numero limitato di pazienti, previa autorizzazione del comitato etico dell'ospedale, individuando 2 centri italiani che possano eseguire la raccolta dati per dimostrare la sicurezza della Hometerapy.

È comunque nostra intenzione richiedere un ulteriore incontro per riesaminare la nostra richiesta, supportata dai numerosi questionari che ci avete inviato, per non lasciare nulla di intentato perché riteniamo che la Hometerapy sia innanzitutto un atto di civiltà sanitaria

che si deve allineare con quanto già sta avvenendo in USA e in alcuni paesi della comunità europea.

Sarà comunque nostra premura tenervi aggiornati

PER MANUEL

Di Alessandra Sala

Ci sono persone che vivono al centro della vita e non ai margini
Ci sono persone che passano la loro vita a trasmettere sentimenti
Ci sono persone che ci illuminano,
che ci fanno scoprire strade
che non avremmo mai immaginato di percorrere.
Ci sono persone che non muoiono mai
perché vivono nel cuore di tutti.
Manuel, tu sei una di queste persone.
Tu non ci hai mai abbandonato,
Hai solo iniziato a percorrere i sentieri
che prima o poi percorreremo anche noi

LE NOSTRE ESPERIENZE

Due soci ci raccontano la loro esperienza: Elia, che non si lascia frenare dalla glicogenosi e insegue i suoi sogni e Francesca, che pensava che la glicogenosi le precludesse esperienze importanti, ma che, passo dopo passo, è riuscita a raggiungere grandi traguardi.

Elia

Mi chiamo Elia Ceci, ho diciotto anni, vivo a Cupramontana in provincia di Ancona e frequento l'ultimo anno del liceo Scientifico a Jesi.

Molti di voi già mi conoscono di persona, visto che fin da quando avevo circa sei mesi, insieme con i miei genitori ho sempre partecipato ai convegni AIG. Molti dei soci, quindi, mi hanno visto crescere.
Ricordo ancora quando un signore mi chiese: "*Ma cosa ti dà tua madre da mangiare per essere così alto?*" Ed io ingenuamente risposi: "*La maizena!!!*"

Ebbene sì! Come avrete già capito ho la glicogenosi, tipo 1A.
Una bella compagna di vita direi e anche se a lei non piacciono i numeri alti, per quanto riguarda l'altezza, ho vinto io con il mio metro e 88!

Devo invece lavorare ancora un po' per avere i numeri giusti della glicemia.

Credo che il tempo sia dalla nostra parte, dobbiamo essere speranzosi e fiduciosi. Facciamo parte di un'associazione che ci segue moltissimo e ci permette di incontrare ogni anno medici importanti che studiano la nostra malattia. Inoltre, l'associazione ci dà l'opportunità di farci conoscere, facendo nascere delle amicizie durante i nostri convegni.

Quando ero piccolo non riuscivo a mangiare, avevo il sondino e in viaggio spesso vomitavo. Per i miei genitori era quindi angoscioso spostarsi anche di pochi chilometri, ma la voglia di sapere e di conoscere altre famiglie li ha sempre spinti ad andare ad ogni convegno e, quando tornavamo a casa, erano felici di aver partecipato per le informazioni raccolte. Quando ero piccolo i miei genitori hanno vissuto dei periodi veramente faticosi, mi ammalavo frequentemente e spesso mi dovevano portare in ospedale per evitare le ipoglicemie.
Fin dalla scuola materna la mia famiglia ha trovato quasi sempre collaborazione sia da parte dei miei docenti sia dai dirigenti scolastici.

Nonostante tutto, ho vissuto la mia infanzia circondato da tanti amici e compagni di gioco. Ogni giorno erano a casa mia, insieme si andava a fare gite, cene, scampagnate e gite al mare.

Durante la mia infanzia mi sono appassionato alla scienza grazie ai miei genitori che spesso mi regalavano scatole gioco scientifiche e libri. In seguito questa passione si è indirizzata verso il mondo dell'astronomia e dell'osservazione del cielo notturno, grazie anche al mio bel telescopio.

Gli anni sono passati, la passione per l'astronomia è rimasta, e nonostante gli impegni trovo sempre il modo per dedicarmi allo studio di questa scienza.

Recentemente, ho partecipato al concorso internazionale Name Exo Worlds aperto a 112 paesi nel mondo, indetto dalla IAU (Unione Astronomica Internazionale) per il centesimo anniversario della sua fondazione.

Lo scopo del concorso era quello di dare un nome a una stella e al suo rispettivo pianeta scoperto solo di recente.

Per l'Italia sono arrivate più di 600 proposte e la commissione scientifica nazionale ne ha selezionate tre di cui una è stata la mia.

Successivamente sono state messe al giudizio popolare e tra circa 2000 voti online la mia idea è risultata la vincente.

Ora la stella prenderà il nome di Flegetonte e il suo pianeta sarà nominato Lete.

I due nomi fanno riferimento ai fiumi e a divinità infernali della mitologia greca, ripresi poi nella Divina Commedia di Dante, Flegetonte è il fiume di fuoco e Lete è il fiume dell'oblio.

Come premio di questo concorso ho la possibilità di partecipare a uno stage di 6 giorni al Telescopio Nazionale Galileo che si trova a ben 2400 m. d'altitudine in un'isola delle Canarie, per me è veramente un sogno poter ammirare il cielo, le infinite stelle, i pianeti con uno strumento così importante.

Mi rendo conto che la maizena, che dovrò portarmi dietro per fare spuntini nei momenti meno opportuni, susciterà qualche curiosità, ma ho imparato che nella vita è meglio spiegare ogni cosa, per non dare adito a dubbi e pettegolezzi. Una volta spiegato a cosa serva la mia magica polvere bianca, potrò concentrarmi su quello che dovrò fare in quei giorni, dedicandomi alla mia passione che, quasi sicuramente, sarà argomento dei miei studi universitari.

Io vado avanti per la mia strada e con i miei studi, puntando gli occhi al cielo, pensando che nell'universo c'è anche la mia stella...

Al prossimo convegno.

Un caro saluto a tutti.

Elia Ceci

Francesca

Sono una paziente di 31 anni affetta da Glicogenosi IB. Questa malattia rara mi è stata diagnosticata all'età di tre mesi, e dalla nascita io e la mia famiglia abbiamo dovuto "rapportarci" con questa "particolarità".

In passato ho avuto non pochi problemi, purtroppo frequenti ed anche di una certa entità, in particolar modo a livello fisico: svariati ricoveri ospedalieri a causa della grave carenza di difese immunitarie.

Non dimentichiamoci poi i normalissimi incidenti di percorso che capitano a qualsiasi ragazza. Caratterialmente ho quasi sempre vissuto bene la mia malattia, grazie anche all' immenso amore dei miei genitori e di mia sorella.

Dentro di me però, nel periodo dell'adolescenza e fino a non molto tempo fa, ho sempre pensato che il futuro mi riservasse una vita

solitaria, senza un compagno con cui condividere la vita.
Nove anni fa ho preso comunque la decisione di sostenere un mutuo per acquistare un piccolo appartamento, non lontano dai miei genitori, ma che sarebbe stato utile per il mio domani. Gradualmente sono riuscita a trasferirmi e anche se un po' a fatica a conquistare la mia autonomia.

Sette anni fa ho incontrato la persona che sarebbe poi diventata il mio ragazzo, il mio compagno e, da otto mesi, mio marito. In quel periodo Jonathan era in ferie a fine stagione (lavorava come cuoco in sud Tirolo).
Purtroppo avrebbe dovuto riprendere il lavoro dopo qualche settimana, ed allora, per poterci rivedere, coinvolsi la mia famiglia. Abbiamo trascorso alcuni weekend nel Sud-Tirolo e qualche volta lui riusciva a tornare qualche giorno a casa. Non fu facile per me accettare questa situazione: era un altro ostacolo, una grande prova anche per le mie paure e le mie debolezze…

Nonostante alcuni "inciampi" lungo il percorso, Jonathan è riuscito a trovare lavoro in un ristorante nella zona in cui abito e così abbiamo iniziato a convivere. Passo dopo passo anch'io sono riuscita a cambiare, ad avere più fiducia in me stessa, a comprendere meglio i miei limiti e ad osare un po' di più.

Dopo circa un anno Jonathan ha trovato lavoro in un'azienda. Anche per lui la vita era stata, fino a quel momento molto pesante, con il nuovo lavoro possiamo finalmente trascorrere insieme i weekend e i giorni festivi.

La malattia, purtroppo, mi ha sempre portato ad autoconvincermi che sarebbe stato impossibile ottenere dei risultati oltre le mie aspettative.

Invece la vita mi ha dimostrato che si possono avere anche delle meravigliose sorprese e dei momenti di felicità immensa.

È vero che ci sono molte giornate "no", ma la glicogenosi ormai è diventata mia compagna di vita, conosco i suoi risvolti: talvolta morde, ma noi possiamo morderla più forte.

Francesca

RACCOLTA FONDI 2019

Quest'anno come negli anni passati i nostri Soci hanno organizzato parecchie iniziative per la raccolta di fondi da destinare alle attività di AIG e ai progetti di ricerca scientifica.

Chiunque voglia organizzare qualche raccolta fondi può chiedere informazioni:
Telefono: AIG VOCE AMICA 02 4570 3334
E-mail: info@aig-aig.it

"Il mistero di Tamarindi", uno spettacolo teatrale basato sull'omonimo libro scritto da Alessandra Sala che ha come tema i diritti dei bambini

Truck team in the valley

La nostra socia Mara Albini ha allestito un banchetto al Truck team in the valley dove ha venduto torte, marmellate, liquori, miele e altre cibarie tutto Made in family. Per l'occasione ha creato anche delle magliette. L'ammontare complessivo della vendita è stato di 4000€!!!!

Pizzata con tombola natalizia a Buccinasco

RACCOLTA FONDI DI NATALE 2019

Anche lo scorso Natale l'Associazione Italiana Glicogenosi ha proposto:

- una confezione regalo composta da una bottiglia di olio extravergine di oliva 100% italiano ottenuto a freddo da 0.5 lt e da 500 gr di pasta di semola prodotta da F.lli Turri.
- una confezione regalo composta da ½ Kg di Parmigiano Reggiano "63 essenze dei prati stabili" stagionatura 24 mesi, prodotto da Armonie Alimentari.

CONTRIBUTO ASSOCIAZIONE AGUSTA

Domenica 8 dicembre mi sono recata a Cascina Costa di Samarate (Va) in Villa Agusta, per ritirare il contributo che ogni anno l'Associazione Gruppo Lavoratori Agusta Seniores (GLA) dona a Natale alla nostra associazione, grazie alle innumerevoli iniziative di solidarietà che organizza durante l'anno.

La giornata è stata caratterizzata dall'arrivo in elicottero di Babbo Natale e le sue renne che hanno salutato tutti i bimbi presenti, dalla presenza degli allegri clown di corsia "I Pressappoco di Vippolona" e dei volontari della Protezione Civile, che hanno preparato un buonissimo rinfresco a base di panettone, biscotti e vin brulè.

In Villa è stato allestito il mercatino di Natale con tante decorazioni natalizie, bellissimi manufatti artigianali e originali idee-regalo.

Dopo la lotteria finale, vi è stata la tradizionale distribuzione dei contributi a varie associazioni e gruppi che sostengono i più bisognosi. La nostra associazione ha ricevuto la cifra di € 300,00, donata per poter contribuire ad aiutare la Ricerca Genetica sulle glicogenosi.

È sempre bello e anche emozionante vedere persone che si danno da fare per raccogliere fondi da devolvere a scopo benefico. Allestire manifestazioni di questo genere richiede molto tempo e disponibilità, ma sicuramente permette ai numerosi volontari che hanno dato il proprio contributo, di vedere con soddisfazione il risultato del loro lavoro e l'apprezzamento da parte di tutte le persone presenti.

Un ringraziamento particolare va al Dott. Mauro Boschetti e alla Sig.ra Bianca Brotto che hanno sempre a cuore la nostra Associazione e sono sempre in prima linea per l'organizzazione di questa manifestazione.

Con il contributo erogato abbiamo potuto aggiungere un altro "mattoncino" alla costruzione dei nostri progetti per finanziare la ricerca medica.

Grazie!

Giovanna Binda

5 X 1000

Alle raccolte fondi si aggiungono le donazioni tra cui una grossa parte è rappresentata del 5X1000. Grazie a tutti coloro che, anche attraverso i social, diffondono il nostro codice fiscale.

LIBRI

IL VALORE DELLA DIVERSITÀ

"Mi chiamo Leonardo Genovese, e ho deciso di scrivere questo libro per poter esternare tutti i pensieri che da anni mi porto dentro, e che ruotano intorno alla mia malattia.

Ho poco più di ventidue anni, ma nella mia vita ho pensato più volte che l'essere malato potesse rappresentare un grosso ostacolo al poter vivere appieno la mia vita, e questo pensiero era ricorrente in diverse altre persone, anch'esse aventi patologie o altri problemi.
Grazie ai miei genitori, la mia visione riguardo a ciò è notevolmente cambiata, adesso la vedo quasi come un'opportunità che mi è stata data, e senza la quale, non avrei potuto vedere quello che ho visto; e qui torniamo allo scopo per cui mi sono messo a scrivere questo libro, e cioè quella di poter far vedere le cose da un altro punto di vista, perché spesso quando si è soli a dover affrontare tante cose, si pensa che il tutto sia troppo grande per noi, ma in realtà ci sono state persone prima di noi, che si sono trovate nella stessa situazione"

Dall'introduzione al libro "Il valore della diversità"

DUE LIBRI

Due libri diversi, ma che parlano entrambi di diritti. Diritti non rispettati. Diritti negati.
Per entrambi i libri l'autrice, Alessandra Sala, ha studiato uno spettacolo da portare nelle scuole o a teatro
Per parlare di diritti, ma anche di AIG.
Chi fosse interessato la può contattare e organizzare un evento per raccogliere fondi per la nostra associazione.

IL MISTERO DI TAMARINDI

Due bambini ,un cane e una tigre possono cambiare il mondo…

EVVAI COI DIRITTI

Per presentare la Dichiarazione dei Diritti dell'Uomo, che il 10 dicembre compie 70 anni di vita, la professoressa Agnese Parsi della classe Seconda C, invita all'interno della scuola Francesca Grillo, madre dell'alunno Marco Sereni, attivista di Amnesty International e alcuni testimoni che racconteranno la loro storia attraverso un giro del mondo virtuale.

SOSTIENICI!

Caro amico, ecco tutti i modi per sostenere la nostra missione: trovare una cura per le glicogenosi

Diventare socio permette di usufruire dei servizi che AIG mette a disposizione:

- **consulenza legale**
- **consulenza psicologica**

DIVENTA SOCIO AIG con un contributo annuale a partire da 30 € entro la fine di aprile:
Inviare CC Postale N° 3818 8207 specificando nella causale "Quota associativa 2020"
Inviare CC Bancario utilizzando il Codice IBAN: IT72C0503433542000000031210 specificando nella causale "Quota associativa 2020" e inviare una mail a info@aig-aig.it indicando il proprio nominativo e il proprio domicilio.

DONAZIONI

Fare un versamento sul C/C Postale N° 3818 8207
Intestato a: Associazione Italiana Glicogenosi Via Roma, 2/G 20090 Assago (MI)
Fare un versamento sul Conto Corrente Bancario utilizzando il Codice IBAN:
IT72C0503433542000000031210
Quando riceviamo dei bonifici bancari, abbiamo solo visibilità dell'intestatario e non del suo indirizzo, inviaci una mail a info@aig-aig.it indicando il tuo domicilio.
Tutte le Donazioni fatte all'Associazione sono detraibili dalla dichiarazione dei redditi in base all'Art.13 del D.L. 460/97.

DONAZIONI 5 X 1000
Il codice da indicare, nella dichiarazione dei redditi è: 97187130154

NOVITÀ
da quest'anno è possibile fare donazioni dal nostro sito con PayPal o tramite carta di credito

BUONA PASQUA DA A.I.G.