



Progressi nella terapia genica per la cura della malattia di Pompe

(Advancements in AAV-mediated Gene Therapy for Pompe Disease)

Salabarria SM¹, Nair J¹, Clement N¹, Smith BK², Raben N³, Fuller DD², Byrne BJ¹ and Corti M¹

¹Department of Pediatrics and Powell Gene Therapy Center, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

²Department of Physical Therapy and Center for Respiratory Research and Rehabilitation, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

³Laboratory of Protein Trafficking and Organelle Biology, Cell and Developmental Biology Center, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, Bethesda, Maryland, USA

Journal of Neuromuscular Diseases, 2020

La Glicogenosi di tipo II, conosciuta anche come malattia di Pompe, è causata dal deficit di alfa-1,4- glucosidasi acida (GAA), enzima responsabile della degradazione del glicogeno in unità di glucosio. I pazienti affetti da malattia di Pompe possono non avere del tutto o avere in parte l'enzima GAA: ciò determina un eccessivo accumulo lisosomiale di glicogeno nelle cellule del corpo, in particolare nei muscoli, e di conseguenza il loro progressivo indebolimento. È possibile distinguere due forme di malattia di Pompe: a esordio infantile (Infantile-onset PD: IOPD) e a esordio tardivo (Late-onset PD: LOPD). La terapia enzimatica sostitutiva (enzyme replacement therapy: ERT), basata sulla somministrazione intravenosa di dosi di GAA umano ricombinante (rhGAA), rappresenta l'attuale trattamento standard dei pazienti affetti da malattia di Pompe. Nonostante abbia portato numerosi benefici in termini di miglioramento dell'aspettativa di vita, rallentando o bloccando la progressione della malattia, la ERT non rappresenta una soluzione definitiva alla cura della malattia. La limitata efficacia di tale terapia è stata attribuita alla sua farmacocinetica, che determina una scarsa biodistribuzione e insufficiente e/o transitoria ricarica dell'attività enzimatica nei tessuti principalmente interessati. Inoltre, si è osservata una produzione di anticorpi anti-rhGAA neutralizzanti, associata alla riduzione dell'efficacia della ERT. In questo recente articolo, è stata revisionata la letteratura scientifica e sono stati raggruppati studi preclinici e clinici condotti con lo scopo di analizzare strategie terapeutiche alternative come la terapia genica per il trattamento dei pazienti affetti da malattia di Pompe a esordio infantile e/o tardivo. Alla base della terapia genica c'è l'utilizzo di virus adeno-associati (AVV) come vettori per il

trasferimento del gene GAA, in modo da ripristinare l'attività enzimatica e contrastare l'accumulo di glicogeno. Gli autori di questa revisione hanno analizzato i punti di forza e gli aspetti critici della terapia genica suggerendo possibili strategie necessarie per ottimizzarla e migliorare gli outcome dei soggetti con malattia di Pompe. Dallo studio è emerso come la scelta di vettori e promotori e la modalità di somministrazione abbiano un forte impatto sull'efficacia della terapia e un'influenza sui possibili effetti avversi associati. Negli ultimi anni, i risultati ottenuti dagli studi preclinici sono stati molto promettenti e hanno indirizzato l'interesse di numerose case farmaceutiche verso la sperimentazione di nuovi approcci alla terapia genica. Considerando le diverse manifestazioni della malattia di Pompe, è necessario sviluppare diversi approcci alla terapia genica personalizzandoli sulla base della tipologia di disturbi dei pazienti target. Inoltre, sarebbe opportuno sviluppare strategie a sostegno della produzione di farmaci su larga scala e approfondire l'immunogenicità delle terapie per garantire una gestione di successo dell'intera comunità di pazienti con malattia di Pompe.