



Malattia di Pompe: nuovi sviluppi nel trattamento

(Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder)
Meena NK¹ and Raben N¹

¹Cell and Developmental Biology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD 20892, USA;
nareshkumar.meena@nih.gov

Biomolecules, 2020

La glicogenosi di tipo II, conosciuta anche come malattia di Pompe, è causata da un deficit dell'enzima lisosomiale alfa-glucosidasi acida (GAA), responsabile della degradazione del glicogeno, polimero del glucosio che ne rappresenta la fonte di deposito e riserva nei muscoli. I Pazienti affetti da malattia di Pompe possono non avere del tutto o in parte l'enzima GAA: ciò determina un accumulo eccessivo di glicogeno nelle cellule del corpo, in particolare nei muscoli, e di conseguenza il loro progressivo indebolimento. Esistono due forme della malattia: A esordio infantile (Infantile-onset Pompe Disease: IOPD) ed a esordio tardivo (Late-onset Pompe Disease: LOPD). Attualmente, la terapia enzimatica sostitutiva (Enzyme Replacement Therapy: ERT) con GAA è il primo e unico trattamento disponibile per la malattia di Pompe. L'enzima sostitutivo viene prodotto biotecnologicamente e somministrato per via endovenosa. La ERT con GAA ha prolungato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti con forma infantile, con netti miglioramenti della sintomatologia. Nella malattia di Pompe a esordio tardivo, invece, risulta efficace solamente nel rallentare la progressione della malattia. Di conseguenza, questo trattamento presenta un'efficacia maggiore nelle forme infantili rispetto a quelle tardive. Inoltre, la somministrazione sistemica attraverso il sangue non permette di raggiungere efficacemente tutti gli organi colpiti. È indiscusso che la ERT abbia portato numerosi benefici, aggiungendo anni e qualità di vita ai pazienti con malattia di Pompe, ma è altrettanto chiara la necessità di migliorare e ottimizzare l'attuale farmaco che presenta ancora diverse limitazioni. Negli ultimi anni, è aumentato notevolmente il numero di progetti di ricerca con l'obiettivo di migliorare il trattamento dei pazienti con malattia di Pompe, sia in vitro che in vivo in modelli murini. Diversi approcci, come la terapia genica, la terapia di riduzione del substrato (SRT), l'utilizzo di fattori di inibizione autofagica e modulazione della segnalazione di mTORC1, la terapia con chaperone farmacologico, la stimolazione dell'esocitosi lisosomiale, l'impiego di oligonucleotidi antisense, ecc., sono stati e sono tutt'oggi oggetto di numerosi studi in quanto rappresentano le potenziali terapie alternative o aggiuntive alla ERT.

Evoluzione della terapia:

Uno dei principali limiti dell'attuale trattamento standard della malattia di Pompe è l'incapacità dell'enzima alfa-glucosidasi acida di raggiungere il muscolo scheletrico in modo efficiente; infatti, in meno dell'1% delle somministrazioni per via endovenosa, l'enzima finisce nel muscolo. Come già noto nelle terapie di malattie da accumulo lisosomiale, il recettore del mannosio 6-fosfato (M6P) indipendente dal catione (CI-MPR)

viene sfruttato per migliorare il trattamento, in quanto, in grado di legarsi al complesso enzimatico enzima ricombinante- M6P. M6P viene quindi aggiunto per potenziarne l'assorbimento. Nella malattia di Pompe, una delle ragioni principali dell'efficacia subottimale della terapia con GAA nel muscolo scheletrico è la presenza di M6P nel farmaco in basse concentrazioni e la presenza di recettori CI-MPR in quantità ridotta nel tessuto muscolare.

Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)

NeoGAA è una terapia di sostituzione enzimatica (ERT) in via di sviluppo per il trattamento della malattia di Pompe. Il farmaco è a base di GAA di seconda generazione ed è progettato per ottenere una migliore affinità con i recettori M6P, presenti sulle cellule muscolari, e per avere un'azione più efficace e mirata rispetto alle formulazioni tradizionali di GAA.

Il farmaco si è dimostrato sicuro e ben tollerabile a tutti i livelli di dosaggio utilizzati. Gli eventi avversi più frequenti correlati al trattamento sono stati: dolore muscolare, mal di testa e affaticamento. Dal punto di vista dell'efficacia, la dose massima di neoGAA ha comportato diversi miglioramenti sulla capacità respiratoria e sull'attività motoria dei pazienti trattati.

Il farmaco ATB200/AT2221 è un trattamento basato sulla combinazione di due principi attivi: il primo, ATB200, è una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a base di alfa-glucosidasi acida umana ricombinante (rhGAA), con strutture ottimizzate di carboidrati, in particolare il mannosio-6 fosfato (M6P), per migliorarne l'assunzione; il secondo è AT2221, uno chaperone farmacologico. ATB200 è stato associato ad aumentati livelli di enzima tissutale e a ridotti livelli di glicogeno nel muscolo con conseguente forza muscolare migliorata. Tali risultati sono ulteriormente migliorati quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

VAL-1221 è un farmaco che unisce un frammento anticorpale all'enzima GAA, incorporando sia la regione target citoplasmatica che lisosomica. VAL-1221 bersaglia sia il citoplasma che i lisosomi della cellula e si è dimostrato efficace in modelli murini preclinici. Sono stati presentati dati molto incoraggianti dalla sperimentazione clinica terminata su VAL-1221 anche riguardo alla sicurezza ed efficacia.

Infine, in uno studio iniziato nel 2013 e oggi completato, è stato osservato come la terapia aggiuntiva con clenbuterolo (β 2-agonista selettivo) migliori l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) nei pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo (LOPD). Tale composto potrebbe potenzialmente avere lo stesso effetto sulla terapia genica.

Terapia genica

I farmaci candidati per la terapia genica come trattamento di numerose patologie, tra cui la malattia di Pompe, sono svariati.

Le diverse limitazioni della ERT attualmente disponibile, rendono allettante lo sviluppo di terapie geniche alternative o aggiuntive.

La terapia genica sembra rappresentare un trattamento promettente per la cura della malattia. Fin dalle prime fasi delle sperimentazioni cliniche, infatti, sono stati osservati risultati molto positivi. Tali risultati stanno motivando fortemente la comunità scientifica nella continua ricerca di nuove terapie di nuova generazione sempre più efficaci.

Nella terapia genica a base di rAAV2/1-CMV-hGAA vengono utilizzati 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. Nel 2006 venne avviata la prima sperimentazione clinica sull'uomo attraverso la

somministrazione di rAAV2/1-CMV-hGAA in un gruppo di pazienti pediatriche con malattia di Pompe con ventilazione spontanea e dipendenti dal ventilatore nonostante la ERT.

Al termine dello studio è stata confermata la sicurezza ed è stata osservata la tendenza al miglioramento della funzione respiratoria in alcuni dei pazienti trattati.

Una nuova sperimentazione clinica di Fase 1 e 2 sta valutando la terapia genica basata su due somministrazioni intramuscolari consecutive di rAAV9-DES-hGAA in pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo (LOPD). La strategia immunomodulatoria con Rituximab e Sirolimus prima e dopo la prima somministrazione di AAV9 è stata studiata per prevenire la risposta immunitaria contro il capsido di AAV e il transgene, consentendo quindi una seconda somministrazione di AAV9.

Lo stesso gruppo di ricerca sta per avviare una nuova sperimentazione clinica di Fase 1 e 2 in cui verrà somministrata sistematicamente la terapia genica a base di rAAV9-DES-GAA in pazienti pediatriche (3-5 anni di età) con malattia di Pompe a esordio infantile (IOPD).

Un trial clinico di Fase 1 sta testando la terapia genica diretta al fegato basata sulla somministrazione di GAA umana legata a virus adeno-associato ricombinante (rAAV) sotto il controllo di un promotore specifico per il fegato (AAV2/8-LSPH-GAA). Questa sperimentazione clinica è stata preceduta da un altro trial clinico completato (NCT03285126) progettato per determinare l'eleggibilità di studi futuri su pazienti adulti con LOPD.

In un altro trial clinico di Fase 1 e 2 (SPK-3006) si stanno reclutando pazienti adulti affetti da LOPD con lo scopo di valutare sicurezza, tollerabilità ed efficacia del livello di dosaggio di terapia genica diretta al fegato con secGAA, secreto a livello epatico, attraverso la somministrazione in coorti sequenziali.

Un limite del trasferimento genico epatico rappresentato dal fatto che, nel fegato in via di sviluppo e in crescita, i vettori episomali AAV sono destinati a subire una diluizione nel tempo, portando probabilmente alla perdita di genomi vettoriali e dell'espressione transgenica. Ciò crea un grave problema nel trattamento dei pazienti pediatriche, che avranno probabilmente bisogno di un secondo ciclo di somministrazione di vettori e di immunosoppressori per prevenire la formazione di anticorpi neutralizzanti. In generale, il successo della terapia genica diretta al fegato per la malattia di Pompe si basa sia sulla secrezione di una grossa quantità di precursore di GAA, sia sull'efficienza della sua captazione mediata dai recettori CI-MPR e del trasporto lisosomiale negli organi distanti. Come nella ERT, la stessa necessità di ottenere un elevato contenuto di M6P e un'elevata affinità per CI-MPR, si verifica per l'enzima secGAA, prodotto dal fegato, per ottenere un targeting più efficace e la correzione del difetto muscolare. Ciò solleva la possibilità di generare una cassetta di espressione del transgene "ideale" per consentire di ridurre al massimo la dose del vettore.

TRATTAMENTO	CARATTERISTICHE/ VIA DI SOMMINISTRAZIONE	COMPAGNIA/ ISTITUZIONE	FASE DI SPERIMENTAZIONE/ IDENTIFICATIVO	REFERENZE
TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA (ERT)				
neo-GAA	Alfa-glucosidasi acida di seconda generazione (avalglucosidase alfa)	Genzyme, Sanofi Company	Completato/NCT01898364 Fase 3/NCT02782741	Zhu et al. Pena et al.
AT-GAA (ATB200/ AT2221)	Alfa-glucosidasi acida umana ricombinante (rhGAA) con mannosio-6 fosfato (M6P) combinato con uno chaperone farmacologico. (miglustat)	Amicus Therapeutics	Fase 3/NCT03729362 Fase 3/NCT03911505	Khanna et al. Xu et al. Meena et al.
VAL-1221	Cniugazione chimica tra un anticorpo usato come vettore (3E10) e l'enzima alfa-glucosidasi acida	Valerion Therapeutics	Terminato/NCT02898753	Weisbart et al. Yi et al. Kishnani et al.
ERT + Clenbuterol	Alglucosidase alfa con un β 2-agonista selettivo (clenbuterolo)	Duke University	Completato/NCT01942590	Koeberl et al.

TERAPIA GENICA

rAAV2/1-CMV-hGAA	Iniezione intramuscolare	University of Florida	Completato/NCT00976352	Smith et al. Byrne et al. Corti et al.
				Salabarria et al.
rAAV9-DES-hGAA	Nuova somministrazione intramuscolare	Lacerta Therapeutics/ University of Florida	Fase 1/2/NCT02240407	
AAV2/8-LSPHGAA	Screening per eleggibilità Dose crescente Somministrazione endovenosa	Duke University Asklepios Biopharmaceutical/Duke University	Completato/NCT03285126 Fase 1/2/ NCT03533673	Kishnani et al. Han et al.
SPK-3006 (AAV liver directed secretable GAA)	Somministrazione endovenosa	Spark Therapeutics	Fase 1/2/ NCT04093349	Puzzo et al. Cagin et al
