



Giugno 2008

Cari amici,

quest'anno, all'apertura dell'EWGGD a Budapest, abbiamo pensato che fosse giusto prendere in considerazione la questione alla base della nascita dell'organizzazione e di esaminarne gli sviluppi futuri. Il nostro scopo iniziale è stato quello di radunare insieme dottori e studiosi, industriali e pazienti e di ricreare un forum di discussione aperta. EGWWD è nata come figlia della più vecchia e rinomata organizzazione, il Gruppo di Lavoro Europeo per le Malattie Lisosomiali (ESGLD). EWGGD doveva essere il forum per eccellenza dove presentare i dati scientifici non ancora pubblicati e dove discutere liberamente con i colleghi di diverse opinioni in merito alle domande ancora senza risposta e sulle questioni riguardanti le migliori pratiche cliniche da implementare.

In alcuni casi EWGGD è stata vittima del proprio successo. Molto è stato appreso in merito alla malattia di Gaucher, la pratica clinica è stata sviluppata rapidamente dal nostro primo meeting a Trieste del 1992. Inoltre, l'interesse delle aziende farmaceutiche nel Gaucher e in altre malattie lisosomiali è cresciuto rapidamente. Molte di queste aziende hanno iniziato a organizzare meeting propri (di diversa qualità scientifica e apertura) e siamo di fronte al pericolo reale che l'indipendenza della nostra già fragile comunità possa essere ulteriormente limitata.

Questi rapidi cambiamenti nell'intero settore hanno creato il bisogno di una struttura maggiormente formalizzata, un aspetto che forse ingenuamente, non abbiamo preso in considerazione quando EWGGD è stata fondata. In ogni caso, a risposta alle ampie e convinte opinioni favorevoli di tutte le persone coinvolte a Budapest, siamo determinati nel continuare l'esperienza della EGWWD e nel mantenere la sua mission di sempre anche all'interno del nuovo scenario che va delineandosi. Riteniamo che questo, richiederà maggior coinvolgimento dell'EGA - una volta solamente un piccolo seme ed ora un vero e proprio albero!

A Budapest abbiamo avuto un meeting internazionale, come sempre molto trasparente: ci siamo concentrati sulle questioni che necessitano approfondimenti e sugli aspetti della malattia per i quali la terapia non è in grado ancora di soddisfare tutti i bisogni dei pazienti. Sono state presentate alcune scoperte innovative di una certa rilevanza scientifica - ovviamente con il giusto peso e considerazione poiché non ancora pubblicate. Abbiamo evidenziato le aree che richiedono molto più lavoro e abbiamo volto lo sguardo in direzione delle nuove sfide che ci attendono in previsione del prossimo meeting EWGGD.

Una delle questioni emerse è la responsabilità sentita da quelli che tra di noi, da tempo, incoraggiano gli studiosi e i dottori più giovani a interessarsi in queste affascinanti e varieguate tematiche poiché questo ha spesso permesso di affrontare con maggior preparazione le battaglie contro altre malattie lisosomiali. Vogliamo dare loro l'opportunità di carriere migliori e di percorsi formativi stimolanti.

La nostra recente decisione di coinvolgere i pazienti nelle attività dell'EGWWD non è stata solamente corretta ma si è rivelata anche estremamente fruttuosa. I pazienti Gaucher sono, dopotutto, al centro di ogni cosa che facciamo, sia che siamo studiosi, professionisti della cura o rappresentanti delle aziende: la loro partecipazione alle attività dell'EGWWD ci ha aiutato a ha stimolato il nostro lavoro.

Siamo particolarmente lieti, inoltre, che l'EGA abbia preso l'iniziativa e si sia offerta di pubblicare le decisioni dell'EGWWD e di renderle disponibili per tutti gli interessati. Ringraziamo tutti i membri della EGA per la loro fiducia nella nostra organizzazione e per la loro disponibilità di interagire in modo propositivo nel nostro lavoro.

Professor Hans Aerts

Professor Timothy Cox

Presidente

Vice-presidente

EWGGD

EWGGD



Giugno 2008-07-23

Cari Amici,

A nome dell'Alleanza Europea Gaucher (EGA), sono onorato di presentarvi questa Pubblicazione relativa alle decisioni dell'ottavo Gruppo Europeo di Lavoro sulla Malattia di Gaucher (EWGGD) svoltosi a Budapest dal 4 al 7 Giugno 2008.

L'EWGGD è stata lo stimolo per la fondazione dell'originaria EGA. Fu iniziativa del Professor Hans Aerts e del Professor Timothy Cox di coinvolgere i gruppi di pazienti al primo incontro dell'EWGGD a Trieste e fu in quel primo incontro che i gruppi si riunirono tra di loro per formare la prima EGA. Il gruppo fu inizialmente piccolo ma il successo subito immediato. Un gruppo di membri rappresentanti si è incontrato all'inizio di quest'anno e ha deciso che era il momento giusto per la formalizzazione della nostra struttura. Come molti di voi sapranno, i 24 paesi presenti al meeting EGA precedente a quello EWGGD hanno deciso all'unanimità di incorporare EGA in una struttura formale affinché si possa parlare in maniera ufficiale di pazienti Gaucher a livello Europeo. La partecipazione ad EGA è aperta a tutte le associazioni ufficiali che rappresentano gli interessi di pazienti Gaucher. L'adesione ufficiale (che autorizza un membro a votare al meeting annuale) è aperta alle organizzazioni di pazienti di tutti i paesi europei. Associarsi (cosa ben accetta ma che non dà diritto al voto) è possibile per tutte quelle associazioni di pazienti al di fuori dal contesto europeo.

I pazienti hanno da sempre ben accolto l'opportunità di frequentare e partecipare ai meeting EWGGD. Attraverso la diffusione delle decisioni prese durante le EWGGD, EGA sta cercando di raggiungere uno dei suoi più importanti obiettivi che è quello di garantire una più ampia diffusione possibile di informazioni aggiornate sulla malattia di Gaucher. Tutte le documentazioni sono state approvate e pubblicate con l'autorizzazione dei redattori. Ringrazio particolarmente il Dr. Nicholas Smith e il Dr Robert Ayto per tutto il loro duro lavoro nel preparare le presentazioni. Speriamo che coloro che le riceveranno le troveranno utili e complete.

EGA sta cercando di porre le basi per lavorare con dottori, studiosi e industriali del farmaceutico in modo che possa favorire i bisogni medici non ancora soddisfatti, rafforzi l'efficacia del trattamento clinico ed incoraggi la ricerca scientifica, affinché raggiunga i suoi obiettivi di soddisfazione di qualunque bisogno del paziente Gaucher dovunque esso sia.

Mi sento onorato per essere stato eletto presidente della "nuova" EGA e, a nome del consiglio direttivo, metto a disposizione i nostri servizi a tutti coloro che lavorano nel campo della malattia di Gaucher. Se

saremo in grado di aiutarvi nel vostro fondamentale lavoro, significa che avremmo assolto la nostra missione.

Sinceramente vostro

JEREMY MANUEL OBE

PRESIDENTE

ALLEANZA EUROPEA GAUCHER

## INDICE DELLE PRESENTAZIONI IN ORDINE DI DISCUSSIONE

---

<b>INDICE DELLE PRESENTAZIONI IN ORDINE DI DISCUSSIONE</b>	<b>5</b>
<b>LIMP-2 È UN RECETTORE PER “LISOSOMA MANNOSE-6-PHOSPHATE INDEPENDENT TARGETING OF B - GLUCOCEREBROSIDASE “</b>	<b>10</b>
PAUL SAFTIG, CHRISTIAN-ALBRECHTS UNIVERSITY, KIEL, GERMANIA	
<b>PATOFISIOLOGIA: MANIFESTAZIONI DEL FEGATO E DEI POLMONI</b>	<b>12</b>
PRAMOD MISTRY, YALE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, NEW HAVEN, CT, USA	
<b>UN NUOVO INDICE DI MISURAZIONE DELLO STADIO DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1 PER LA CLASSIFICAZIONE FENOTIPICA E LA VALUTAZIONE DELLE RISPOSTE AL TRATTAMENTO</b>	<b>13</b>
MAJA DI ROCCO, UNIVERSITÀ DI GENOVA, ITALIA	
<b>SVILUPPO DI UN SISTEMA DI MISURAZIONE DELLO STADIO DELLA MALATTIA DI GUACHER DI TIPO 1</b>	<b>14</b>
STEPHAN VOM DAHL, ST. FRANZISKUS-HOSPITAL, ACADEMIC TEACHING HOSPITAL, UNIVERSITY OF COLOGNE, GERMANIA.	
<b>CARENZA DI SAPOSIN C</b>	<b>15</b>
ANNA TYLKI-SZMANSKA, CHILDREN’S MEMORIAL HEALTH INSTITUTE, VARSAVIA, POLONIA	
<b>LA RESISTENZA ALL’INSULINA NELLA MALATTIA DI GAUCHER</b>	<b>16</b>
MIRJAM LANGEVELD, ACADEMIC MEDICAL CENTRE AMSTERDAM, OLANDA	
<b>MALATTIA DI GAUCHER E CANCRO</b>	<b>17</b>
DERRALYNN HUGHES, ROYAL FREE AND UNIVERSITY COLLEGE MEDICAL SCHOOL, LONDRA	
<b>RELAZIONI IN RISPOSTA AL DOSAGGIO NELLA MALATTIA DI GAUCHER</b>	<b>18</b>
STEPHAN VOM DAHL, ST FRANZISKUS-HOSPITAL, ACADEMIC TEACHING HOSPITAL, UNIVERSITY OF COLOGNE, GERMANIA	
<b>MONITORAGGIO DELLA REAZIONE SCHELETRICA NELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1</b>	<b>19</b>
JACK GOLDBLATT, SCHOOL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH, UNIVERSITY OF WESTERN AUSTRALIA	

<b><u>UNO STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, CONTROLLATO NEL DOSAGGIO DELLA SICUREZZA E DELL'EFFICACIA DELLE INFUSIONI CERZYME OGNI 4 E OGNI 2 SETTIMANE NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO DEI PAZIENTI DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1</u></b>	<b>20</b>
ATUL MEHTA, ROYAL FREE HOSPITAL AND UNIVERSITY COLLEGE LONDON, LONDRA, REGNO UNITO	20
<b><u>PROPOSTE RECENTI IN MERITO ALLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 3</u></b>	<b>21</b>
ASHOK VELLODI, METABOLIC UNIT, GRAT ORMOND STREET CHILDREN'S HOSPITAL, LONDRA, REGNO UNITO	21
<b><u>APPROCI ERT ESISTENTI E NUOVI</u></b>	<b>22</b>
ARI ZIMRAN, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE	22
<b><u>OPZIONI DI TERAPIE NON ERT PER LA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>23</b>
DEBORAH ELSTEIN, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE	23
<b><u>L'ESPERIENZA CON LA SRT</u></b>	<b>24</b>
PILAR GIRALDO, UNIVERSITY OF ZARAGOZA, SARAGOZZA, SPAGNA	24
<b><u>DENSITÀ MINERALE OSSEA E TERAPIA DI RIDUZIONE DEL SUBSTRATO</u></b>	<b>25</b>
GREGORY PASTORES, NEW YORK UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, NEW YORK, USA	25
<b><u>FASE 2 DI SPERIMENTAZIONE DEL CHAPERON FARMACOLOGICO AT2101 PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>26</b>
NEIL J. WEINREB, UNIVERSITY GAUCHER TREATMENT CENTER, TAMARAC, FLORIDA, USA	26
<b><u>SVILUPPO DI NUOVE TERAPIE GENICHE NON VIRALI SOMMINISTRATE ORALMENTE PER LA MALATTIA DI GAUCHER UTILIZZANDO DNA "NANOPLEXES" INCAPSULATE NELLE PARTICELLE DELLA PARETE CELLULARE DEL LIEVITO</u></b>	<b>ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.</b>
EDWARD GINNS, UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS MEDICAL SCHOOL, MA, USA	<b>ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.</b>
<b><u>COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE NELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1</u></b>	<b>27</b>
CARLA HOLLAK, ACADEMIC MEDICAL CENTRE, UNIVERSITY OF AMSTERDAM, OLANDA	27
<b><u>LE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1: L'OSSERVATORIO FRANCESE SULLA MALATTIA DI GAUCHER (FROG)</u></b>	<b>28</b>

PATRICK CHERIN, UNIVERSITY PIERRE ET MARIE CURIE PARIS VI, PARIGI, FRANCIA	28
<b><u>IL PARKINSONISMO NEI PARENTI DEI PAZIENTI GAUCHER ETEROZIGOTI PER MUTAZIONE GBA1</u></b>	<b>29</b>
RALF HARTUNG, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MAINZ, GERMANIA	29
<b><u>MALATTIE RARE: LA PROSPETTIVA EUROPEA</u></b>	<b>30</b>
GYORGY KOSZTOLANI, UNIVERSITY OF PECS, PECS, UNGARIA.	30
<b><u>TERAPIE SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES: "DIFFERENTIAL IN VITRO RESPONSES IN INFLAMMATORY AND IMMUNE CYTOKINE PRODUCTION ELICIDE BY ENZYME REPLACEMENT TERAPE FOR GAUCHER DISEASE.</u></b>	<b>31</b>
ANDREW ONDERDONK, HARVARD MEDICAL SCHOOL, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA	31
PAOLO MARTINI, SHIRE HGT, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA	31
<b><u>UNA NUOVA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA PER LA MALATTIA DI GAUCHER: LA FASE TRE DELLA SPERIMENTAZIONE IN CORSO SUL RICOMBINANTE UMANO GLUCOCEREBROSIDASE "PRODOTTO DA CELLULE VEGETALI"</u></b>	<b>32</b>
EINAT ALMON, PROTALIX BIOTHERAPEUTICS, CARMIEL, ISRAELE	32
<b><u>AMICUS THERAPEUTICS: LOGICA SCIENTIFICA PER L'UTILIZZO FARMACOLOGICO DEL CHAPERON NELLA MALATTIA DI GAUCHER.</u></b>	<b>33</b>
BRANDOM WUSTMAN, AMICUS THERAPEUTICS, CRANBURY, NEW JERSEY, USA	33
<b><u>MATERNITÀ E PARTO NELLE DONNE CON LA MALATTIA DI GAUCHER.</u></b>	<b>34</b>
EUGEN MENGEL, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MAINZ, GERMANIA.	34
<b><u>GRAVIDANZA NELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1 E GLI EFFETTI DELLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA.</u></b>	<b>35</b>
ARI ZIMRAN, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE.	35
<b><u>PROGRESSI RECENTI NELLA TERAPIA GENICA DEL LSD CON MANIFESTAZIONI CNS</u></b>	<b>37</b>
TIMOTHY COX, DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, REGNO UNITO	37
<b><u>BIOMARKER DI NECROSI VASCOLARI NELLA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>39</b>
ELENA PAVLOVA, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, CAMBRIDGE, REGNO UNITO	39

<b><u>MONITORAGGIO DEL CHITOTRIOSIDASE DURANTE LA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON LA MALATTIA DI GAUCHER.</u></b>	<b>40</b>
VERENA LEHMANN, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MAINZ, GERMANIA	40
<b><u>ANCORA UN ALTRO GLUCOCEREBROSIDASE?</u></b>	<b>41</b>
HANS AERTS, UNIVERSITY OF AMSTERDAM, AMSTERDAM, OLANDA.	41
<b><u>DEGRADAZIONE ASSOCIATA ER E "UNFOLDED PROTEIN RESPONSE" NEI PAZIENTI DELLA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>42</b>
MIA HOROWITZ, TEL AVIV UNIVERSITY, TEL AVIV, ISRAELE	42
<b><u>UNA MUTAZIONE INSPIEGATA NEL GENE LIMP-2 ASSOCIATA CON "PROGRESSIVE MYOLONIC EPILEPSY AND NEPRHOTIC SYNDROME.</u></b>	<b>43</b>
MARIA CLARA SA MIRANDA, INSTITUTE FOR MOLECULAR AND CELL BIOLOGY, PORTO UNIVERSITY, PORTOGALLO.	43
<b><u>LE VARIANTI "IN THE GLUCOSYLCERAMIDE SYNTHASE GENE" SONO ASSOCIATE CON LA SEVERITÀ DELLA MALATTIA NEI PAZIENTI DELLA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>44</b>
PILAR ALFONSO, UNIVERSITY OF ZARAGOZA, SARAGOZZA, SPAGNA	44
<b><u>LIVELLI DI "PLAMSMALOGEN" NELLA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>45</b>
HELEN MICHELAKAKIS, INSTITUTE OF CHILD HEALTH, ATENE, GRECIA	45
<b><u>TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO PER LA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA DA DONATORI CON LA MALATTIA DI GAUCHER SEGUITA DALLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA.</u></b>	<b>46</b>
MIRANDO MRSIC, UNIVERSITY HOSPITAL ZGREB, ZAGABRIA, CROAZIA.	46
<b><u>OMOLOGAZIONE DELLA "SACCADIC LATENCY" COME BIOMARKER PER DANNI CEBRALI NELLE MALLATIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE</u></b>	<b>47</b>
JONATHAN ROOS, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, CAMBRIDGE, REGNO UNITO	47
<b><u>EFFETTI DELLO CHAPERON DI DIVERSI "IMINOSUGARS AND AMINOCYCLITOLS" SUI GLUCOCEREBROSIDASI MUTATI COME POSSIBILE APPROCCIO ALLA MALATTIA DI GAUCHER</u></b>	<b>48</b>
LLUÏSA VILAGELIU ARQUÉS, UNIVERSITY OF BARCELONA, BARCELONA, SPAGNA	48
<b><u>L'INEFFICACIA DEL "DRILLING" NELLE FASI INIZIALI DI OSTEONECROSI NELLA MALATTIA DI GAUCHER.</u></b>	<b>49</b>

<b>EHUD LABEL, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE.</b>	<b>49</b>
<b><u>MALATTIA DI GAUCHER: UN MODELLO PER STUDIARE IL RUOLO DEI GLICOSFINGOLIPIDI NELL'ARTERIOSCLEROSI</u></b>	<b>50</b>
<b>JOHANNA GROENER, DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY, ACADEMIC MEDICAL CENTER, AMSTERDAM, OLANDA</b>	<b>50</b>

## LIMP-2 È UN RECETTORE PER LA B - GLUCOCEREBROSIDASI INDIPENDENTE DAL MANNOSIO-6-FOSFATO LISOSOMIALE

---

PAUL SAFTIG, CHRISTIAN-ALBRECHTS UNIVERSITY, KIEL, GERMANIA

---



Il Professor Saftig ha aperto il programma di presentazioni dell'EWGGD con un'affascinante lettura sulla sua scoperta e con la descrizione delle modalità di trafficking, indipendente dal mannosio-6-fosfato, della glucocerebrosidasi attraverso la LIMP-2. Da quando Christian de Duve descrisse per primo i lisosomi nel 1955 (permettendogli di vincere il premio Nobel nel 1974) l'importanza metabolica del lisosoma è stata progressivamente riconosciuta e molte malattie correlate con la sua disfunzione, inclusa la malattia di Gaucher, sono state identificate. I lisosomi sono responsabili del catabolismo di carboidrati, proteine, lipidi e acidi nucleici. Gli enzimi lisosomiali devono prima essere trasportati al loro sito di azione all'interno del lisosoma; un gran numero di molecole sono responsabili di questo processo. Tra queste, di primaria importanza, è appunto il mannosio-6-fosfato; l'importanza del meccanismo di azione del mannosio-6-fosfato è dimostrata da un numero di malattie da accumulo lisosomiale nelle quali questo è carente, inclusa la grave malattia delle I-cellule. Comunque, è stato lungamente dimostrato che l'enzima carente nella malattia di Gaucher, la beta-glucocerebrosidasi, non ha bisogno del mannosio-6-fosfato e individua i lisosomi attraverso un percorso indipendente, ad oggi non ancora identificato. Questa scoperta è stata chiaramente dimostrata attraverso esperimenti sul topo privo di recettori del mannosio-6-fosfato. A discapito di un significativo malfunzionamento del trasporto degli enzimi ai lisosomi in questi topi, il trasporto del glucocerebrosidasi non è stato intaccato.

La modalità di trasporto della glucocerebrosidasi al lisosoma, descritta dal Professor Saftig e dal suo gruppo di ricerca, ha, quindi, arricchito maggiormente il nostro bagaglio di conoscenza riguardo al metabolismo della glucocerebrosidasi e ha portato a nuove intuizioni in merito alla patofisiologia della malattia di Gaucher. Parte della loro ricerca è stata la realizzazione di un modello di laboratorio caratterizzato da un topo privo di LIMP-2 che li ha aiutati molto nello studio della malattia. Questi topi hanno mostrato livelli di riduzione molto ridotti di beta-glucocerebrosidasi all'interno dei lisosomi a scapito di quello prodotto dalla cellula come conseguenza dell'inefficienza nel trasporto al lisosoma. In ogni caso, tutto ciò può essere controllato reinserendo LIMP-2 all'interno dei topi al giusto dosaggio. Un'altra caratteristica della proteina LIMP-2 suggerisce che questa si lega alla glucocerebrosidasi all'interno del reticolo endoplasmatico e di conseguenza ne facilita il trasporto attraverso l'apparato di Golgi e all'interno del lisosoma. Tutto ciò introduce la possibilità che la malattia di Gaucher non sia dovuta soltanto a un'anomalia della glucocerebrosidasi (come risultato di una mutazione nel gene GBA1); una variante potrebbe essere dovuta a una carenza del LIMP-2 che porta ad un trasporto inefficiente della glucocerebrosidasi verso il suo sito d'azione. Infatti, recentemente sono stati individuati casi clinici dovuti alla carenza di LIMP-2, caratterizzati da una

forma di epilessia mioclonica progressiva associata a malattie renali (glomerulosclerosi) e a un evidente accumulo nel sistema nervoso centrale. Sono in corso ulteriori ricerche nell'ambito di questa esaltante scoperta e sulle implicazioni che questa determina per la patogenesi della malattia di Gaucher e per la terapia; tali sperimentazioni sono presentate in tutto il panorama internazionale dal Professore Safting e i suoi collaboratori.

## PATOFISIOLOGIA: MANIFESTAZIONI DEL FEGATO E DEI POLMONI

---

PRAMOD MISTRY, YALE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, NEW HAVEN, CT, USA

---



Questa presentazione si è concentrata sulle complicazioni della malattia riguardanti il fegato e su alcune brevi considerazioni sulle manifestazioni polmonari incontrate. Una delle classiche manifestazioni patologiche della malattia di Gaucher è il malfunzionamento e l'ingrossamento del fegato. La malattia di Gaucher è dovuta a una riduzione dell'attività della glucocerebrosidasi che porta a un accumulo di glucosilceramide. Il deposito di glucosilceramide è responsabile solamente in piccola parte dell'espansione del volume del fegato osservata. L'infiammazione, l'infiltrazione delle cellule di Gaucher e la presenza di cellule immunitarie contribuiscono in maniera più significativa all'aumento delle dimensioni del fegato. Le manifestazioni della patologia a livello epatico includono ingrossamento del fegato (epatomegalia), formazione di calcoli, cirrosi, fibrosi, incidenza progressiva del carcinoma al fegato, sindrome epato-polmonare e collasso del fegato. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha mostrato di essere efficace sia nei casi avanzati che in quelli più lievi della patologia epatica, inclusi alcuni casi di fibrosi.

La splenectomia prematura, insieme a un più severo fenotipo o genotipo Gaucher, è stata collegata a una progressiva incidenza di epatomegalia. I pazienti privi di milza hanno un rischio maggiore di presentare parametri della funzione epatica anormali, così come cirrosi epatiche. La presenza di calcoli è diffusa ed è riscontrata nel 25% dei pazienti con una maggior incidenza nelle donne. I disturbi nelle frazioni lipidiche che possono essere corretti con la ERT, potrebbero contribuire all'aumento dell'incidenza della formazione di calcoli. E' stato mostrato che il livello di glucosilceramide aumenta all'interno della bile dei pazienti Gaucher. La formazione di calcoli non è ben correlata alla gravità della malattia. Le complicazioni polmonari della malattia di Gaucher includono danni al tessuto dei polmoni, ipertensione polmonare e sindrome epato-polmonare. L'ipertensione polmonare come l'epatomegalia è associata alla splenectomia precoce.

## UN NUOVO INDICE DI MISURAZIONE DELLO STADIO DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1 PER LA CLASSIFICAZIONE FENOTIPICA E LA VALUTAZIONE DELLE RISPOSTE AL TRATTAMENTO

---

MAJA DI ROCCO, UNIVERSITÀ DI GENOVA, ITALIA

---



La Dottoressa Di Rocco, dell'Università di Genova, ha fornito un'accurata e completa descrizione dello sviluppo da parte sua e dei suoi colleghi di un nuovo indice di misurazione della severità della malattia di Gaucher di tipo 1, il Gaucher Disease Severity Score Index – type 1 (GauSSI-1). I sistemi di misurazione sono strumenti importanti per i medici e i ricercatori che lavorano nel campo della malattia di Gaucher. Data la diversità clinica tra i pazienti, è importante sviluppare metodi in grado di classificare oggettivamente lo stadio della malattia e quantificare le reazioni al trattamento sia nella totalità dei pazienti Gaucher che durante il regime di trattamento di un singolo paziente. Il GauSSI-1 è stato creato grazie all'esperienza collettiva degli autori in campo medico e a un'analisi approfondita della letteratura internazionale in materia. L'indice prende in considerazione sei specifiche aree nelle quali sono registrate diverse voci a seconda del loro impatto sulla morbilità della malattia. Queste aree includono l'infiltrazione del midollo spinale, il coinvolgimento scheletrico, la disfunzione neurologica e i livelli del biomarker (i biomarker sono indicatori che misurano la progressione della malattia). La dottoressa Di Rocco e i suoi colleghi hanno applicato il loro sistema di classificazione a un campione di 53 pazienti italiani affetti da Malattia di Gaucher tipo 1 in trattamento con imiglucerasi; successivamente, il GauSSI-1 è stato confrontato con il primo sistema di punteggio sviluppato, il punteggio Zimran. Sebbene sia necessario ulteriore lavoro per confermare l'efficacia del GauSSI-1, la Dottoressa Di Rocco ed i suoi colleghi hanno dimostrato che questo è un metodo affidabile per individuare lo stadio di malattia del Gaucher di tipo 1 nei pazienti adulti e per avere una scala di classificazione più precisa rispetto a quella offerta dal punteggio di Zimran per valutare la risposta al trattamento. Il GauSSI-1 offre un utile strumento per monitorare oggettivamente i pazienti durante il corso della malattia e il suo trattamento.

## SVILUPPO DI UN SISTEMA DI MISURAZIONE DELLO STATO DELLA MALATTIA DI GUACHER TIPO 1

---

STEPHAN VOM DAHL, ST. FRANZISKUS-HOSPITAL, ACADEMIC TEACHING HOSPITAL, UNIVERSITY OF COLOGNE, GERMANIA.

---



Lo sviluppo di un solido Sistema di Misurazione dello Stato (SSS) per classificare la malattia di Gaucher e per valutare la sua risposta alla terapia è essenziale per il monitoraggio obiettivo dei pazienti. L'introduzione di nuovi sistemi di misurazione mira ad individuarne di più precisi rispetto all'attuale di Zimran, al fine di raggiungere una maggiore efficacia nella valutazione dei pazienti nel corso del tempo. Qui viene descritto un nuovo sistema di misurazione per gli adulti affetti da Malattia di Gaucher tipo 1 conosciuto come DS3. Il sistema di misurazione DS3 è composto da tre differenti categorie che misurano le complicazioni ematologiche, ossee e viscerali (milza, fegato e polmoni). Ciascuna di queste tre categorie è analizzata basandosi sulla severità e viene combinata per dare un risultato sullo stato complessivo della malattia. I parametri ossei rilevati includono la presenza di lesioni erosive, necrosi vascolari, dolori ossei, episodi di crisi ossee, densità minerale ossea e infiltrazioni del midollo osseo. I livelli di emoglobina, il numero di piastrine e la tendenza al sanguinamento sono inclusi nei componenti ematologici. Tra le valutazioni delle componenti viscerali abbiamo l'ingrossamento del fegato e/o della milza causato dalla malattia di Gaucher. La valutazione di questo sistema di misurazione ha raggiunto buoni risultati per quanto riguarda la riproducibilità tra medici. Inoltre, ciascun medico ha dimostrato di poter riprodurre il proprio risultato. Il sistema di misurazione DS3 necessita di ulteriori valutazioni per analizzare la sua sensibilità nel monitoraggio seriale dei pazienti durante il follow-up, come misura dinamica dell'efficacia della terapia e richiede un confronto con l'attuale sistema Zimran utilizzato. In questo sistema di misurazione non c'è alcun riferimento all'età.

## CARENZA DI SAPOSIN C

---

ANNA TYLKI-SZMANSKA, CHILDREN'S MEMORIAL HEALTH INSTITUTE, VARSAVIA,  
POLONIA

---



La Dottoressa Tyłki-Szmanska ha presentato un'eccellente relazione in merito alla carenza della Saposin C nella malattia di Gaucher. Nella maggior parte dei pazienti, la malattia deriva dalla carenza dell'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi, causata da una mutazione a livello genetico (GBA1). Tuttavia, un ristretto numero di pazienti presenta un'anomalia a livello della funzione della proteina di tipo C che attiva gli sfingolipidi, Sap C. Questa è una piccola glicoproteina che interviene per assistere la glucocerebrosidasi nella degradazione dei glicosfingolipidi. Essa appartiene ad una famiglia di quattro saposine, che derivano da una singola proteina precursore chiamata prosaposina.

La Dottoressa Tyłki-Szmanska ha descritto tre pazienti con mutazioni che coinvolgono il dominio della Saposina C del gene che codifica per la prosaposina. Tradizionalmente questi pazienti presentano una forma neuropatica della malattia di Gaucher. Molto interessante è stato l'intervento della Dottoressa che ha presentato il primo report di un fenotipo clinico non neuropatico dovuto a una mutazione della Sap C presente in due fratelli. Questi due pazienti sono stati individuati come portatori eterizigoti di due mutazioni : una mutazione missense, localizzata nel dominio Sap C e una seconda mutazione localizzata in una zona regolatrice del gene prosaposina. La Dottoressa Tyłki-Szmanska e i suoi colleghi hanno concluso che questa scoperta rappresenta una recente e dimostrata disfunzione del genotipo della Saposin C senza interessamento neurologico. L'ipotesi è che tale genotipo sia caratterizzato da una attività residua della glucocerebrosidasi sufficiente per permettere la degradazione della glucocerebrosidasi nel sistema nervoso centrale.

## LA RESISTENZA ALL'INSULINA NELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

MIRJAM LANGEVELD, ACADEMIC MEDICAL CENTRE AMSTERDAM, OLANDA

---



La Dottoressa Langeveld ci ha presentato un'affascinante panoramica del suo gruppo di lavoro in merito alle ricerche sulla potenziale associazione tra il diabete mellito di tipo 2 e la malattia di Gaucher. La Dottoressa ha dettagliato sorprendenti similarità tra le patofisiologie di queste due malattie, entrambe caratterizzate da anomalie nel metabolismo dei glicosfingolipidi.

Nel diabete mellito di tipo 2 vi è una grossa predisposizione all'obesità. Questo porta a incrementare i livelli di piastrine con un conseguente incremento nella sintesi di glicosfingolipide. E' stato mostrato come i glicosfingolipidi localizzati all'interno della membrana cellulare interferiscano con l'azione di ricezione dell'insulina. Questo potrebbe risultare nella resistenza all'insulina, uno stato conosciuto come sintomo di diabete di tipo 2.

Anche la malattia di Gaucher è caratterizzata da livelli elevati di glicosfingolipide, anche se dovuti al malfunzionamento del meccanismo del glucocerebrosidase non legato al meccanismo del diabete. La Dottoressa Leangeveld e collaboratori hanno evidenziato che anche questo fenomeno porta a uno stato di resistenza all'insulina. La resistenza all'insulina evidenziata nella malattia di Gaucher non trattata e l'aumento di peso legato al trattamento con terapia enzimatica sostitutiva (ERT) hanno portato ad ipotizzare che nei pazienti Gaucher vi sia un maggior rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

Studi successivi dello stesso gruppo hanno mostrato una prevalenza di obesità e di diabete mellito di tipo 2 nei pazienti trattati per diversi anni con ERT, se confrontati con la popolazione generale. In conclusione, sebbene sia provato che la terapia enzimatica sostitutiva è efficace nella parziale correzione del livello patologico di glicosfingolipide, con conseguente aumento della sensibilità all'insulina, l'ERT ha comunque delle conseguenze di aumento di peso che potrebbero limitarne gli effetti positivi. L'effetto netto sul rischio di sviluppare diabete di tipo 2 nei pazienti Gaucher è quindi difficile da pronosticare; è consigliabile monitorare il peso e, se si sviluppa obesità, i livelli di glicemia durante il trattamento con ERT.

## MALATTIA DI GAUCHER E CANCRO

---

DERRALYNN HUGHES, ROYAL FREE AND UNIVERSITY COLLEGE MEDICAL SCHOOL,  
LONDRA

---



Studi sia in Europa che in Israele hanno mostrato un aumento del rischio di cancro nei pazienti Gaucher, inclusi il Mieloma multiplo e il carcinoma al fegato. Il Mieloma multiplo è un raro cancro del midollo spinale associato alla presenza di una specifica proteina del sangue conosciuta come paraproteina e presenta caratteristiche comuni con la malattia di Gaucher, come le patologie ossee. Una ricerca su 2.742 pazienti del registro Gaucher di Rosenbloom *et al.* (2005) ha mostrato un rischio fino a sei volte maggiore di Mieloma multiplo. Molti altri studi hanno mostrato un'incidenza persino maggiore del Mieloma mentre altri non hanno mostrato alcun incremento del rischio.

La cellula maligna nel Mieloma multiplo è il plasmocita. le cellule del plasma possono presentare condizioni non cancerose come la gammopatia monoclonale di origine indeterminata (MGUS) e la gammopatia policlonale, condizioni caratterizzate da elevata incidenza anche nella malattia di Gaucher. MGUS è associato con lo stesso tipo di proteina individuata nei pazienti con il Mieloma ma senza sviluppi clinici maligni. La gammopatia policlonale, la MGUS e il mieloma potrebbero rappresentare uno spettro di patologie guidate da un processo comune nella malattia di Gaucher. L'incidenza della MGUS in alcuni campioni è risultata pari a ben il 25 % rispetto a un'incidenza attorno all'1 % nella popolazione generale. La casistica riportata in letteratura riporta di pazienti Gaucher con altre patologie ematologiche maligne inclusa la leucemia linfocitaria cronica, il linfoma non-Hodgkins e la leucemia acuta, anche se non è ancora chiaro se ci sia un maggior rischio per queste patologie. I dati del Royal Free Hospital di Londra dimostrano che molti pazienti sono caratterizzati da popolazioni di linfoidi clonali piccole nel loro sangue. Il significato clinico di questa scoperta isolata non è ancora pienamente compreso.

La diagnosi del Mieloma attraverso l'esame del midollo osseo è basata sulla percentuale dei plasmociti e questo diventa difficile da rilevare nel caso di una grossa infiltrazione di cellule Gaucher. La stimolazione cronica immune, la riduzione di alcuni sottoinsiemi di globuli bianchi, le alterazioni nei micro ambienti del midollo osseo, i profili di secrezione cellulare alterati (citochini), la presentazione non normale di glicolipide da parte delle cellule immuni e l'accumulo di glucosilceramide sono stati tutti individuati come fenomeni coinvolti nell'aumento dell'incidenza del Mieloma multiplo.

## RELAZIONI IN RISPOSTA AL DOSAGGIO NELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

STEPHAN VOM DAHL, ST FRANZISKUS-HOSPITAL, ACADEMIC TEACHING HOSPITAL, UNIVERSITY OF COLOGNE, GERMANIA

---



Il dosaggio ottimale nella terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per la malattia di Gaucher è sconosciuto e potrebbe essere diverso a seconda dei vari stadi della malattia. Diversi studi come il DD-AMC (su coorte tedesca) e le analisi da parte del Gruppo di Collaborazione Internazionale Gaucher (ICGG) hanno esaminato la relazione tra dosaggio ed efficacia clinica. Relazioni dose-dipendenti sono state dimostrate per il conteggio delle piastrine, il livello dell'emoglobina, la dimensione del fegato, il volume della milza, le infiltrazioni del midollo osseo, la densità minerale ossea e l'attività della chitotriosidase. Sebbene all'inizio del trattamento il confronto ai medesimi tempi abbia evidenziato che dosi elevate portano a un miglioramento superiore dei parametri ematologici e viscerali (volume di fegato e milza), le differenze non sono risultate molto evidenti e potrebbero non portare a un aumento del beneficio clinico. . Comunque I risultati riguardanti il carico di midollo osseo e la densità minerale ossea sono risultati migliori in coloro che hanno ricevuto alti dosaggi in precedenza.

La dose ottimale all'inizio della terapia e quella nella fase di stabilizzazione restano tuttora degli argomenti rilevanti e molto dibattuti.

## MONITORAGGIO DELLA REAZIONE SCHELETRICA NELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1

---

JACK GOLDBLATT, SCHOOL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH, UNIVERSITY OF WESTERN AUSTRALIA

---



Il Dr. Goldblatt ha presentato una completa panoramica relativa alle manifestazioni scheletriche della malattia di Gaucher di tipo 1. Il Dottore si è concentrato sugli obiettivi primari del trattamento, la normalizzazione della qualità della vita e la prevenzione di patologie scheletriche irreversibili come la necrosi vascolare. Nell'ottica di raggiungimento di questi obiettivi è importante per i medici avere strumenti efficaci per determinare lo stato di gravità della malattia e per monitorare la risposta al trattamento.

Il Dr. Goldblatt ha presentato dei dati del Programma Australiano di Trattamento del Gaucher che monitora la malattia scheletrica attraverso un processo di rilevazione centralizzato. Questo programma include scansioni MRI annuali per le quali si utilizza un protocollo standard di imaging per ottenere un indice semiquantitativo di Carico del Midollo Spinale (BMB), oltre che per fornire informazioni anatomiche dettagliate di malattie ossee localizzate. Ulteriori evidenze sono fornite anche dalla misurazione dei livelli di chitotriosidasi e della densità minerale ossea. È Grazie all'esperienza del Dr. Goldblatt e colleghi collaboratori che l'MRI è in grado di fornire il miglior metodo di rilevazione delle malattie ossee e degli effetti del trattamento su di esse. In confronto, la misura della densità minerale ossea può essere caratterizzata da bias di misurazione dovuti a patologie locali al sito.

Il protocollo di monitoraggio annuale con MRI incluso nel Programma Australiano di Trattamento del Gaucher ha permesso al Dr. Goldblatt e collaboratori di mettere in relazione la terapia enzimatica sostitutiva con i risultati confortanti tra i quali i punteggi migliori in merito al carico del midollo spinale, la riduzione nei sintomi riferiti dai pazienti e, molto importante, l'assenza di complicazioni ossee irreversibili nel campione di riferimento di pazienti australiano.

STUDIO DI FREQUENZA DELLA DOSE MULTICENTRICO,  
RANDOMIZZATO PER VALUTARE SICUREZZA E EFFICACIA DELLE  
INFUSIONI DI CEREZYME OGNI 4 SETTIMANE RISPETTO ALLE  
INFUSIONI OGNI 2 SETTIMANE NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO  
DEI PAZIENTI DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1

---

ATUL MEHTA, ROYAL FREE HOSPITAL AND UNIVERSITY COLLEGE LONDON,  
LONDRA, REGNO UNITO

---



Il Cerezyme è attualmente standard standard of care per il trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1 ed è normalmente somministrato per via endovenosa ogni due settimane. Questa frequenza di somministrazione potrebbe risultare inconveniente, specialmente quando la terapia viene somministrata esclusivamente in un presidio ospedaliero. Questo studio randomizzato multi-centrico della durata di 24 mesi ha fornito risultati sulla fattibilità e l'efficacia di somministrazione della stessa dose totale necessaria ogni 4 settimane. Sono stati inclusi nello studio i pazienti trattati con Cerezyme, stabili per un periodo di almeno due anni e trattati con lo stesso dosaggio negli ultimi sei mesi. In totale sono stati reclutati 95 pazienti. L'infusione della dose totale ogni quattro settimane è stata generalmente ben tollerata. Parametri come i livelli di emoglobina, il numero di piastrine, le dimensioni del fegato e della milza, la frequenza di crisi ossee e il carico delle complicazioni ossee nei pazienti trattati ogni quattro settimane sono risultati simili a quelli riscontrati nei pazienti trattati ogni due. Si è concluso che la somministrazione ogni quattro settimane è sicura, ben tollerata e potrebbe essere una possibilità di trattamento accettabile per selezionati pazienti Gaucher di tipo 1 che sono stabili e che hanno raggiunto i loro obiettivi terapeutici ma che trovano sconveniente la somministrazione del Cerezyme ogni due settimane.

## PROGRESSI RECENTI IN MERITO ALLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 3

---

ASHOK VELLODI, METABOLIC UNIT, GRAT ORMOND STREET CHILDREN'S HOSPITAL, LONDRA, REGNO UNITO

---



Il Dr. Vellodi ha presentato una panoramica molto interessante riguardo alcune idee e opinioni sulla possibile patofisiologia della malattia di Gaucher di tipo 3 e le implicazioni che queste possono avere per l'intervento terapeutico. Il Dottore ha incominciato evidenziando la possibilità di una plasticità neurologica alterata nella malattia di Gaucher di tipo 3 evidenziando come questa potrebbe essere migliorata. La plasticità neuronale è definita come la capacità del cervello di subire variazioni nella funzione e nell'organizzazione sia durante lo sviluppo e, in certi casi, come risposta a problemi cerebrali. Questo aspetto dello sviluppo cerebrale è molto studiato e sono stati identificati diversi geni coinvolti in questo fenomeno. E' stato scoperto che uno di questi, il gene BDNF, è caratterizzato da espressione ridotta nel cervello affetto dalla patologia di Gaucher. Questo potrebbe essere correlato con il gradiente di calcio intracellulare, dal momento che è regolato da recettori specializzati per il calcio. Il Dr. Futerman e il suo team hanno evidenziato che un recettore di questo tipo, il recettore rianodina, è danneggiato in alcuni pazienti Gaucher. Per questo motivo è possibile che i pazienti con manifestazioni neurologiche del Gaucher, possano avere una plasticità neuronale ridotta, sebbene siano necessari altri studi per valutare effettivamente quest'ipotesi. La possibilità di stimolazione della plasticità neuronale attraverso specifici programmi di esercizi è una vasta area di ricerca per molti medici e potrebbe offrire importanti spunti per il futuro per quanto riguarda diverse patologie neurologiche, inclusa la malattia di Gaucher neuropatica. Il Dr. Vellodi si è anche concentrato sul potenziale ruolo patologico della disfunzione della macchina esocitica nella malattia di Gaucher neuropatica. Questo meccanismo agisce sulla consegna di perforine e granzimi, attraverso il quale le cellule linfocitarie T e le cellule killer naturali attaccano e uccidono i loro obiettivi. I ricercatori dell' Institute of Child Health di Londra hanno scoperto che questo processo era compromesso nei pazienti con la malattia di Gaucher neuropatica. E' importante approfondire tutto ciò ulteriormente poiché potrebbe spiegare alcuni processi infiammatori che colpiscono vari organi, tra i quali il cervello.

## APPROCI ERT ESISTENTI E NUOVI

---

ARI ZIMRAN, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE

---



La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha rivoluzionato il trattamento della malattia di Gaucher. La pronta introduzione dell'ERT prima dello svilupparsi di una complicazione ossea significativa porta a un miglior risultato clinico. L'ERT è adatta per la somministrazione domiciliare riducendo così i disagi dei pazienti e la necessità di visite ospedaliere. L'ERT ha ridotto il tasso di splenectomia ed ha portato buoni risultati per quanto riguarda i parametri ematologici, la dimensione di fegato e/o milza e il livello di dolore osseo. Risulta, tuttavia, meno efficace per quel che riguarda il trattamento delle manifestazioni a lungo termine come l'ipertensione polmonare. Un elevato dosaggio di ERT comparato con un dosaggio più leggero ha mostrato, momento quando confrontati nello stesso momento, vantaggi quantitativi in molti parametri (come ad esempio il numero delle piastrine e/o il livello dell'emoglobina) ma questo potrebbe non condurre ad alcun concreto vantaggio clinico. Grossi quantitativi di ERT o di Miglustat (terapia di riduzione del substrato) non sono efficaci nel trattamento della malattia di Gaucher neuropatica. Lo sviluppo della terapia chaperonica (trasporto guidato del glucocerebrosidasi ai compartimenti lisosomiali in modo da ripristinare un livello tale da permettere l'attività enzimatica) deve essere ancora valutato per quanto riguarda la sua capacità di attraversare la barriera cervello sangue-cervello e quindi agire nella malattia di Gaucher di tipo 3. Due nuove glucocerebrosidasi ricombinanti sono attualmente in fase di studio clinico. Velaglucerasse Alfa (Shire Human Genetcs) è prodotto con cellule umane e la sua sequenza aminoacido è identica a quella naturale dell'enzima umano. prGCD (Protalix Biotherapeutics) è una glucocerebrosidasi ricombinante di origine vegetale. Lo sviluppo di nuove ERT favorisce la competizione, la scelta e la riduzione del costo con la potenziale conseguenza di migliori risultati dal punto di vista dell'efficacia clinica.

Un singolo studio Israeliano allo Shaare Zedek Medical Center di Gerusalemme con Velaglucerasse Alfa (fase I/II) coinvolge 12 pazienti da più di 9 mesi e ha mostrato delle buone tolleranze e un'efficacia clinica nei pazienti adulti (età maggiore di 18 anni) affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1. La fase 3 recluterà anche pazienti più giovani, a partire dai due anni di età. Il prodotto Protalix prGCD è di derivazione vegetale e in base al suo processo di produzione è stato anticipato che sarà più economico del prodotto ERT attualmente esistente. Questo è strutturalmente identico al Cerezyme e attualmente è in fase di sperimentazione di fase 3 con due diversi dosaggi.

I continui successi e l'introduzione di nuove terapie richiedono uno sviluppo continuo della farmaceutica, una buona volontà dei ricercatori e una partecipazione dei pazienti.

## OPZIONI TERAPEUTICHE NON ERT PER LA MALATTIA DI GAUCHER

---

DEBORAH ELSTEIN, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE

---



Questo intervento è stato presentato dal Dr. Gheona Altarescu a nome della Dottoressa Deborah Elstein che non ha potuto partecipare al convegno. Il Dr. Altarescu ha parlato delle opzioni terapeutiche tradizionali e quelle attuali per il trattamento della malattia di Gaucher, diverse dalla terapia enzimatica sostitutiva. Sebbene rivoluzionaria nel trattamento di questa malattia, la terapia enzimatica sostitutiva non è una soluzione assoluta.

In passato le opzioni terapeutiche per la malattia di Gaucher si sono limitate solamente alla splenectomia (totale o parziale), alla chirurgia ortopedica per le complicazioni ossee e ad interventi di supporto. Però le opzioni di trattamento si sono espanse, includendo l'ERT, il trapianto di midollo osseo e la promessa della terapia genica. Non di meno, anche queste opzioni hanno però i loro limiti. I trapianti di organo e midollo spinale potenzialmente possono incorrere in successioni avverse significative, la terapia genica deve ancora raggiungere l'efficacia clinica e l'ERT ha un'efficacia ridotta per quanto riguarda il trattamento delle complicazioni ossee, polmonari e soprattutto del sistema nervoso centrale.

E' stato dimostrato che la terapia orale che si basa sulla riduzione del substrato con il miglustat (Zavesca) riduce l'accumulo di glucosilceramide e quindi le dimensioni degli organi (sviluppo di splenomegalia). Inoltre, mostra effetti positivi in alcune patologie polmonari ed ossee. E' stato osservato anche che il miglustat attraversa la barriera sangue-cervello e potrebbe avere un ruolo importante nel trattamento della malattia neurologica ed inoltre c'è uno studio che ha dimostrato un miglioramento nelle funzioni viso-spaziali a seguito del trattamento con miglustat. Gli effetti collaterali del miglustat sono disturbi gastrointestinali, perdita di peso e alcune manifestazioni neurologiche come tremori e neuropatie periferiche. Va aggiunto però, che esiste un dibattito se questi sintomi siano collegabili direttamente agli effetti del farmaco o se facciano parte di manifestazioni non ben definite della malattia. un grande lavoro di ricerca è iniziato per rispondere a queste domande e per valutare l'efficacia del miglustat a lungo termine, sia come farmaco unico, che come farmaco a regime di somministrazione combinata.

## L'ESPERIENZA CON LA SRT

---

PILAR GIRALDO, UNIVERSITY OF ZARAGOZA, SARAGOZZA, SPAGNA

---



FEETEG è un'organizzazione scientifica, indipendente e non profit che ha gestito il registro spagnolo Gaucher a partire dal 1993. Essa svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio, nella diagnosi, nel trattamento, nella redazione delle linee guida e nelle sperimentazioni cliniche associate alla malattia di Gaucher.

Il registro spagnolo Gaucher include 319 pazienti (277 con la malattia di tipo 1, 25 con la malattia di tipo 2 e 17 con la malattia di tipo 3). Nel campione spagnolo sono state trovate 56 diverse mutazioni genetiche Gaucher, 21 delle quali nuove. Il Miglustat (terapia di riduzione del substrato; SRT) è stato approvato in Europa nel 2004. Alla base dell'approvazione il risultato dello Studio Zagal (Zavesca e Gaucher Leve) che ha analizzato l'utilizzo del miglustat all'interno della popolazione Gaucher spagnola. Questo studio è stato condotto tra il maggio 2004 e l'aprile 2008. La maggior parte dei pazienti reclutati è stata spostata dalla terapia enzimatica sostitutiva (ERT) a quella di riduzione del substrato, una piccola percentuale non aveva mai ricevuto trattamento (naive).

Il periodo di follow-up è stato di 36 mesi. E' stato riscontrato che, sulla base dei parametri clinici analizzati, il Miglustat ha portato a risultati comparabili con quelli della coorte trattata con ERT (livello dell'emoglobina, quantità di piastrine, attività chitotriosidase e dimensioni del fegato/milza). L'andamento era lievemente migliore nel gruppo ERT ma non in maniera significativa. La qualità di vita raggiunta a 36 mesi è risultata equiparabile tra SRT ed ERT. E' stato riscontrato anche che non ci sono state differenze nei risultati tra i pazienti naive con SRT durante il periodo di studio e quelli ERT. Quelli che sono passati dall'ERT alla SRT sono rimasti stabili nel corso dei 36 mesi. Effetti gastrointestinali sono stati registrati in 8 pazienti SRT su 37 mentre la perdita di peso (>10%) in una minoranza (n=5).

## DENSITÀ MINERALE OSSEA E TERAPIA DI RIDUZIONE DEL SUBSTRATO

---

GREGORY PASTORES, NEW YORK UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, NEW YORK,  
USA

---



Il Dr. Pastores ha presentato una panoramica informativa sulle complicazioni ossee della malattia di Gaucher e un eccellente metodo di misurazione della densità ossea nella valutazione e nel monitoraggio della patologia scheletrica e della reazione della stessa alla terapia di riduzione del substrato (SRT).

Il Dr. Pastores e i suoi colleghi hanno mostrato come il miglustat, che ora è registrato per l'uso sia in Europa che negli Stati Uniti, abbia un effetto positivo moderato, ma statisticamente significativo, sulla densità minerale ossea sia del collo femorale che della spina lombare. Sebbene incoraggianti, il Dr. Pastores ha osservato che queste rilevazioni richiedono una conferma attraverso ricerche su grandi campioni e ha enfatizzato il bisogno di ottenere risultati a lungo termine della SRT sulle complicazioni ossee dei pazienti Gaucher.

Dal momento che il mercato della SRT è in espansione, saranno studiate nuove molecole per valutare il loro potenziale nel trattamento delle complicazioni ossee e per analizzare il loro profilo di sicurezza a lungo termine. Il Dr. Pastores ha concluso sottolineando la necessità di nuove ricerche in questo campo così come di una valutazione della SRT in combinazione con l'utilizzo del bifosfonato nel trattamento delle complicazioni ossee della malattia di Gaucher.

## STUDIO CLINICO DI FASE 2 DEL CHAPERONE FARMACOLOGICO AT2101 PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

NEIL J. WEINREB, UNIVERSITY GAUCHER TREATMENT CENTER, TAMARAC, FLORIDA, USA

---



Il Dr. Weinreb ha parlato di uno studio randomizzato in aperto sull'AT2101 (tartrato del isofagomine) nel trattamento dei pazienti adulti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1. AT2101 è un chaperone farmacologico orale che fissa selettivamente sia l'enzima glucocerebrosidasi wild-type (normalmente caratterizzato da piena funzionalità) che quello mutato.

Nella maggior parte dei pazienti Gaucher l'enzima mutato non è strutturato correttamente, causando un'inibizione nel trasporto della proteina dal reticolo endoplasmatico (ER) dove viene sintetizzato al sito d'azione nei lisosomi. Il ruolo di AT2101 è quello di legarsi all'enzima mutato nel reticolo endoplasmatico, aumentandone la stabilità, quindi migliorando il trasporto del complesso enzima-chaperone al lisosoma. Il chaperone viene quindi rilasciato a causa del pH acido caratteristico del lisosoma. L'obiettivo principale dello studio presentato è stato quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'AT2101 in regimi di dosaggio variabili. Tutti i partecipanti allo studio hanno precedentemente raggiunto il controllo della patologia attraverso infusione con imiglucerasi. Obiettivo secondario dello studio era la misura del livello di glucocerebrosidasi e di altri biomarker nei pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 trattati con AT2101. Il trattamento con AT2101 è durato 4 settimane. Tutti i pazienti sono stati infusi con imiglucerasi fino a 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con AT2101. L'AT2101 è stato ben tollerato a tutti i dosaggi; non si sono verificati eventi avversi seri. L'attività del glucocerebrosidasi è aumentata nella maggior parte dei pazienti mentre i valori ematologici e di altri parametri di laboratorio, inclusi i biomarker della malattia di Gaucher, sono rimasti stabili.

Sono state programmate sperimentazioni a lungo termine per valutare ulteriormente l'efficacia clinica e la sicurezza di questa molecola nei pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1.

## COMPLICAZIONI NEUROLOGICHE NELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1

---

CARLA HOLLAK, ACADEMIC MEDICAL CENTRE, UNIVERSITY OF AMSTERDAM,  
OLANDA

---



La malattia di Gaucher di tipo 1 è definita da un'assenza di coinvolgimenti neurologici. Nonostante ciò si stanno verificando sempre più manifestazioni neurologiche nei pazienti con il classico tipo 1 della malattia. La Dottoressa Hollak ha offerto una preziosa analisi delle manifestazioni neurologiche servendosi di un'ampia revisione della letteratura e di un'analisi retrospettiva di un campione di riferimento tedesco di pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1. Con l'aumentare delle nostre conoscenze, lo spettro del grado di coinvolgimento del sistema nervoso centrale nella malattia di tipo 1 si divide in diverse ampie categorie. La prima consiste di pazienti che non vengono più classificati come pazienti di tipo 1 poiché rientrano nella categoria di tipo 3. Dei pazienti un caratterizzati dal reale tipo 1 della malattia, compaiono sempre più ampi risultati extrapiramidali caratterizzabili con il Parkinson. E' stata riscontrata anche la Demenza di Lewy di tipo corporeo ma ancora non ci sono dati disponibili che supportino la tesi di un'ampia rilevanza all'interno della popolazione Gaucher. Inoltre, sono state riconosciute malattie del sistema nervoso periferico come la mono e la polineuropatia che in molti casi sono clinicamente silenziose del tutto o in buona parte. E' stata riscontrata anche la malattia del nervo cranico. Secondary neurological involvement is also well characterised with spinal cord, Anche il coinvolgimento neurologico secondario è stato ben caratterizzato, con compressione della spina dorsale, della radice nervosa e compressione del nervo periferico come risultato della patologia scheletrica primaria. Nel campione di riferimento tedesco la Dottoressa Hollak ed i suoi colleghi hanno registrato 34 pazienti su 75 con manifestazioni neurologiche durante un monitoraggio medio di circa 11 anni. Tra queste manifestazioni vanno inclusi disturbi generali come l'emicrania. Sono stati individuati un paziente con sintomi Parkinsoniani e tre pazienti con demenza (l'eziologia di queste non è stata definita). Due pazienti presentano una compressione secondaria della spina dorsale come risultato di una patologia ossea. È molto interessante che, all'interno di un ampio studio multicentrico, la prevalenza di neuropatie periferiche notata è significativamente più alta rispetto a quella rilevata all'interno della popolazione generale (l'11% contro il 3,5%). In generale i pazienti che presentano neuropatie periferiche sono più anziani e hanno livelli di chitotriosidasi plasmatico più alti. La Dr. Hollak ha concluso sottolineando il quesito sulla classificazione della malattia di Gaucher di tipo 1 come una variante patologica non neuropatica. Se questa debba essere riclassificata come uno specifico sottotipo di coinvolgimento neurologico o, come molti credono, uno spettro continuo della malattia, rimane un contenzioso. Dovrebbe essere enfatizzato che la maggior parte dei pazienti Gaucher di tipo 1 non sviluppano mai complicazioni neurologiche serie.

## LE MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE DELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1: L'OSSERVATORIO FRANCESE SULLA MALATTIA DI GAUCHER (FROG)

---

PATRICK CHERIN, UNIVERSITY PIERRE ET MARIE CURIE PARIS VI, PARIGI, FRANCIA

---



Storicamente la malattia di Gaucher di tipo 1 è stata classificata come non neuropatica ma ultimamente questa classificazione è dibattuta. In relazione a ciò sono stati raccolti dati in merito a manifestazioni cliniche incluse le complicazioni neurologiche (da marzo 2005 a settembre 2006) in una campione di riferimento di 105 pazienti con la malattia di Gaucher di tipo 1. I pazienti erano distribuiti tra diversi centri in Francia. L'età media era di 45,6 anni (deviazione standard di 13,7 anni). 38 pazienti erano genotipizzati, il 71% dei quali avevano almeno una mutazione N370S e il 39% hanno mostrato inoltre di avere anche una mutazione L444P o D409H. L'analisi e il monitoraggio neurologico caratteristica sono stati inclusi durante il monitoraggio clinico. Approssimativamente la metà dei pazienti ha mostrato caratteristiche neurologiche anormali incluse anomalie periferiche nervose, depressione, epilessia, riflessi tendinei anormali, spasmi muscolari, sordità e parkinsonismo (non presentavano tutti i criteri clinici della malattia di Parkinson ma ne condividevano alcuni risultati). La malattia di Parkinson è stata riscontrata in 4 pazienti e in 3 di questi era affiancata da anomalie neurologiche aggiuntive. Alcune caratteristiche del Parkinson sono state rilevate nel 21% dei pazienti e questo campione di riferimento era significativamente più anziano di quelli che non hanno presentato queste caratteristiche. E' stato dichiarato che i pazienti Gaucher con il morbo di Parkinson potrebbero essere meno sensibili al trattamento con L-Dopa.

Si è concluso che la malattia di Gaucher può rappresentare un continuum di malattia e si mette in dubbio l'attuale classificazione in malattia di tipo 1, tipo 2 e tipo 3. Si è anche determinata l'importanza di un'analisi neurologica approfondita nei pazienti di tipo 1 come routine clinica. Bisogna tenere presente che sintomi neurologici potrebbero comparire più del previsto nei pazienti senza il Gaucher e che alcune delle anomalie neurologiche menzionate sopra potrebbero non avere a che fare con la malattia di Gaucher.

Il loro abstract individua solamente 3 pazienti con il morbo di Parkinson.

## IL PARKINSONISMO NEI PARENTI DEI PAZIENTI GAUCHER ETEROZIGOTI PER MUTAZIONE GBA1

---

RALF HARTUNG, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MAINZ, GERMANIA

---



Una sempre maggiore evidenza di associazione tra la malattia di Gaucher e le caratteristiche del Parkinson è presente nella letteratura medica e scientifica. Nonostante un certo numero di studi abbia evidenziato la presenza di eterozigosi della mutazione del GBA1 nei pazienti e nelle loro famiglie diagnosticate con la malattia di Parkinson, un numero minore ha analizzato l'incidenza delle caratteristiche parkinsoniane nelle famiglie dei pazienti affetti da malattia di Gaucher. Il Dr. Hartung ha presentato dei dati da una campione di riferimento di pazienti di Mainz che includeva 47 famiglie di 56 pazienti affetti da malattia di Gaucher. E' stato inviato ai pazienti un questionario per accertarsi se avessero alcuni parenti con sintomi parkinsoniani (certificati da un neurologo). E' stato portato avanti un monitoraggio dei parenti individuati ed è stata eseguita un'analisi della mutazione per il gene GBA1. Sono stati identificati 11 parenti con il parkinsonismo. Tre di questi erano genitori di pazienti affetti, quattro erano nonni ed uno era un bisnonno. Mentre i tre rimanenti erano o zii o nipoti di pazienti con la malattia di Gaucher.

Gli alleli eterozigoti individuati nei parenti identificati con il Parkinson includevano N409S (56%), L483P (13%), RecNcil (4%) e del55 (3%). Tutte le altre mutazioni erano rare mentre nel 6% dei casi non è stata identificata alcuna mutazione. Questi



## TERAPIE SHIRE HUMAN GENETIC: “RISPOSTE DIFFERENZIALI *IN VITRO* NELLA PRODUZIONE DI CITOCHINE INFIAMMATORIE E IMMUNITARIE ALLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

ANDREW ONDERDONK, HARVARD MEDICAL SCHOOL, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA

PAOLO MARTINI, SHIRE HGT, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA

---

La Shire Human Genetic Therapies ha presentato due sessioni.



Il Dr. Andrew Onderdonk ha presentato una panoramica sulla risposta immunitaria umana congenita attraverso la quale la ricognizione antigenica (l'identificazione delle molecole come carboidrati di superficie o lipo-polisaccaridi) conduce all'attivazione del sistema di difesa e al rilascio dei mediatori chimici pro-infiammatori, denominati citochine. La malattia di Gaucher è stata caratterizzata come una malattia pro-infiammatoria con caratteristiche simili all'attivazione del sistema di difesa congenito.

Il Dr. Paolo Martini di Shire HGT ha presentato il suo lavoro di gruppo che ha dimostrato come la terapia enzimatica prodotta da Shire, velaglucerasi alfa, non induce una risposta significativa di citochine alla sua somministrazione in cellule di sangue normali (PBMCs) in laboratorio. Shire sta continuando a testare questa ipotesi e ad approfondire il potenziale valore di queste scoperte per il velaglucerasi alfa nelle cellule dei pazienti Gaucher.

## UNA NUOVA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA PER LA MALATTIA DI GAUCHER: LA FASE TRE DELLA SPERIMENTAZIONE IN CORSO SUL RICOMBINANTE UMANO GLUCOCEREBROSIDASI “PRODOTTO DA CELLULE VEGETALI”

---

EINAT ALMON, PROTALIX BIOTHERAPEUTICS, CARMIEL, ISRAELE

---



Viene presentato una glucoerebrosidasi ricombinante prodotta all'interno di un sistema di espressione derivazione vegetale basato sulle cellule della carota. (ProCellEx tm). Questo permette un sistema di produzione più semplice e quindi con benefici per quanto riguarda i costi. Ci sono ulteriori differenze all'interno delle cellule vegetali che esprimono glucocerebrosidasi ricombinante che potrebbero portare ad un potenziale beneficio clinico (ad esempio un profilo di glicosilazione con le molecole di mannosio esposte che porta ad un migliore uptake cellulare). Dal momento che questo sistema è di derivazione vegetale non c'è rischio di trasmissione né di virus né di patogeni di origine mammifera. È riscontrata una piccola variabilità da lotto purificato a lotto purificato nel prodotto finale.

I presenti hanno commentato che questo prodotto prGCD ha almeno la stessa efficacia del Cerezyme in vitro ed entrambi hanno la stessa struttura tridimensionale (cristallizzazione proteica). Questo prodotto ha superato con successo la fase 1 di sperimentazione in Israele che evidenziando una buona tollerabilità insieme ad associazione assente con lo sviluppo di anticorpi o reazioni immuni. L'assimilazione del prGCD è stata protratta e si è suggerito come questa potrebbe avere benefici terapeutici addizionali. Attualmente si è aperta una fase 3 con lo scopo di reclutare 30 pazienti non trattati in precedenza in uno studio multicentrico. Tra i criteri di inclusione alla fase 3 vi sono età maggiore di 18 anni con dimensione del fegato 8 volte più grande del normale. I pazienti saranno randomizzati per 9 mesi con terapia di infusione alla dose di 30u/kg e 60u/kg durante la durata dello studio. A seguito del completamento di questo studio c'è la possibilità di continuare con un'estensione della sperimentazione. In aggiunta, presto partirà uno studio di switch sul prGCD per pazienti stabili che sono stati trattati da Cerezyme per almeno due anni e con lo stesso dosaggio per almeno sei mesi.

## AMICUS THERAPEUTICS: LOGICA SCIENTIFICA PER L'UTILIZZO FARMACOLOGICO DEL CHAPERON NELLA MALATTIA DI GAUCHER.

---

BRANDON WUSTMAN, AMICUS THERAPEUTICS, CRANBURY, NEW JERSEY, USA

---



Il Dr. Brandon Wustman dell'Amicus Therapeutics ha presentato una panoramica della terapia farmacologica con chaperoni nella gestione della malattia di Gaucher. Nella maggior parte dei pazienti Gaucher le mutazioni nel gene GBA1 portano ad una proteina glucocerebrosidasi mutata che non in grado di strutturarsi correttamente all'interno del reticolo endoplasmatico dove viene sintetizzata; il trasporto dell'enzima mutato verso il suo sito di azione all'interno del lisosoma risulta anomalo. I chaperoni sono molecole che si fissano all'enzima glucocerebrosidasi difettoso e stabilizzano il suo processo di strutturazione migliorandone il trasporto al lisosoma; tutto ciò conduce ad un miglioramento l'attività enzimatica del paziente.

Amicus attualmente sta sviluppando il proprio chaperone AT2101 (isofagomina). Delle ricerche hanno mostrato che questo agente è efficace nell'incrementare l'attività del glucocerebrosidasi. Inoltre, negli studi sui topi, si è osservato come questo farmaco sia in grado di superare la barriera emato-encefalica. Di recente si è conclusa una fase 2 di sperimentazione di questa molecola e sebbene di breve durata, lo studio non ha evidenziato nessun significativo effetto collaterale avverso e la molecola è stata ben tollerata dai pazienti.

Sono in corso ulteriori studi per sviluppare questa molecola come nuova opzione nel trattamento della malattia di Gaucher.

## MATERNITÀ E PARTO NELLE DONNE CON LA MALATTIA DI GAUCHER.

---

EUGEN MENGEL, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MAINZ, GERMANIA.

---



Vengono presentati dei dati da Mainz, in Germania, sui risultati delle gravidanze dei pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1 tra il 1961 ed il 2008 (pre e post era della terapia enzimatica sostitutiva). E' stato notato che la loro malattia di Gaucher non peggiorava durante la gravidanza nonostante la maggior parte delle pazienti non fossero in terapia enzimatica sostitutiva (ERT).

La somministrazione della ERT non era associata ad un peggioramento della situazione legata alla gravidanza e migliorava i crescenti rischi di sanguinamento post parto verificatisi nelle pazienti non sottoposte ad ERT. All'interno del campione di riferimento è stata comunque documentata un'elevata incidenza di aborti spontanei e morti intra-uterine. Non è stata riscontrata differenza nel peso dei nati in confronto alla popolazione normale. Si è quindi concluso che la ERT è stata sicura in questo gruppo di donne e quindi non deve essere interrotta. Le gravidanze non vanno scoraggiate.

## GRAVIDANZA NELLA MALATTIA DI GAUCHER DI TIPO 1 E GLI EFFETTI DELLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA.

---

ARI ZIMRAN, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE.

---



Il Professor Zimran ha presentato un'eccellente panoramica relativa alle problematiche inerenti il concepimento e la gravidanza nei pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 1. Egli ha una lunga esperienza nella gestione clinica dei pazienti Gaucher durante la gravidanza e conserva un interesse nella ricerca in questo ambito. Il Professor Zimran ha presentato diversi studi illustrati evidenziando molte delle questioni che donne e famiglie affrontano, come la gestione del concepimento, del periodo di gestazione, del parto e del periodo successivo al parto. La malattia di Gaucher è associata ad un più alto tasso di aborti spontanei che, come previsto, tende ad essere più frequente nei pazienti con malattia moderata o grave. Le donne con la malattia di Gaucher potrebbero incorrere in un rischio maggiore di complicazioni durante la gravidanza e il parto a causa del sanguinamento prima e dopo il parto. Durante questo periodo può anche verificarsi un peggioramento del loro coinvolgimento osseo (viceversa, molte donne riportano miglioramenti nei loro sintomi durante la gravidanza).

È stato dimostrato come l'imiglucerasi sia sicuro durante la gravidanza sia per le madri che per il feto (nessun effetto teratogeno è stato riscontrato) e sia di beneficio sicuro per le donne con malattie sintomatiche o complicazioni della gravidanza come i ricorrenti aborti spontanei. Il Professor Zimran ha concluso il suo intervento con alcune raccomandazioni per la gestione della gravidanza nei pazienti con malattia di Gaucher.

1. Quando è possibile, è consigliabile un concepimento pianificato e un approccio multidisciplinare dei pazienti affetti da malattia di Gaucher.
2. Dovrebbe essere garantito un monitoraggio dei parametri ematologici inclusi test di funzionalità delle piastrine.
3. Imiglucerasi è sicuro sia per la madre che per il feto e anche durante la contraccezione.
4. Imiglucerasi è consigliato per i pazienti con uno storico di complicazioni in gravidanza come ricorrenti aborti spontanei.
5. Le donne trattate con imiglucerasi prima della gravidanza devono essere incoraggiate a continuare la loro terapia enzimatica sostitutiva durante la gestazione e l'allattamento.

Il Professor Zimran ha concluso la sua presentazione sottolineando il potenziale teratogenico del miglustat nelle donne incinte.

## PROGRESSI RECENTI NELLA TERAPIA GENICA DELLE LSD CON MANIFESTAZIONI CNS

---

TIMOTHY COX, DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, REGNO  
UNITO

---



Il Professor Timothy Cox ha presentato un'appassionante panoramica dei recenti progressi e delle direttive future nell'applicazione della terapia genica per il trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale (LSD), in particolare quelle con interessamento del sistema nervoso centrale. Sono state identificate almeno 50 LSD e molte, inclusa la malattia di Gaucher, presentano manifestazioni neurologiche. Molto spesso è la malattia a livello del sistema nervoso ad essere responsabile di molte delle disabilità che i pazienti e le loro famiglie devono affrontare in queste malattie.

Lo sviluppo di mezzi appropriati di trattamento che raggiungano il sistema nervoso rimane come obiettivo primario di ricercatori, medici e di molti pazienti e delle loro famiglie affette da malattie disfunzioni neuropatiche. Scienziati e imprese farmaceutiche stanno investendo nello sviluppo di piccole molecole in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (una barriera fisiologica tra la fornitura vascolare al cervello e il cervello stesso). Di fronte ad una fiorente ricerca per nuove terapie come la terapia enzimatica sostitutiva, la terapia di riduzione del substrato e la terapia chaperonica, il trattamento per le malattie del cervello e della spina dorsale è rimasto ai margini. Il beneficio di questo approccio nelle malattie stabilizzatesi è sconosciuto e la fornitura di sufficienti farmaci per avere risultati positivi per il cervello e la spina dorsale continua ad essere una sfida.

Pare che i più promettenti progressi nel trattamento del sistema nervoso centrale risiedano nello sviluppo della tecnologia di trasferimento genico – “terapia genica”, che potrebbe essere combinata con le ultime emergenti tecniche di cellule staminali. Il valore di un approccio del genere sta nella potenziale correzione permanente e totale del fondamentale difetto enzimatico e cellulare (la glucocerebrosidasi nella malattia di Gaucher) in quei tessuti che vengono sottoposti a terapia. Uno sviluppo intensivo di una tecnica del genere richiede il superamento di numerosi ostacoli per la sua effettiva applicazione. Comunque, nell'ultima decade, sono stati compiuti progressi incoraggianti in tutto il panorama internazionale grazie agli sforzi degli scienziati coinvolti in questi studi.

Il Dr. Begoña Cachón, ricercatore senior presso la University of Cambridge, ha portato avanti la terapia genica con il Professor Cox per più di 10 anni. Il Professor Cox ha presentato una sintesi del loro lavoro in questo campo, inclusi i recenti stimolanti progressi fatti e le speranze che questi portano per il trattamento delle malattie del sistema nervoso centrale all'interno di un ampio spettro di malattie lisosomiali e disfunzioni correlate.

Gran parte della loro ricerca si è concentrata sulle gangliosidosi GM2 (conosciuto da molti come la malattia Tay-Sachs e Sandhoff) come modello rigoroso per l'intervento terapeutico. Il gruppo si è focalizzato sull'introduzione e l'espressione di copie genetiche sane dei geni mutati in queste malattie (HEXA, e HEXB, che codificano per gli isoenzimi esosaminidasi umani A e B) utilizzando un sistema di virus adeno-associato non replicante e diversi "trucchi" critici " per incrementare l'espressione del prodotto transgenico terapeutico. Il virus adeno-associato è un virus comune non portatore di malattia che è stato modificato per diventare un sistema di trasporto del gene correttivo; il sistema è privo di ogni capacità patogena.

Nel caso degli animali geneticamente modificati in maniera spontanea e severa, con neurodegenerazione rassomigliante alla malattia Tay-Sachs, con perdita estensiva delle funzioni neurali, il successo di queste tecniche è stato maggiore delle aspettative e con risultati promettenti sia nei piccoli modelli animali che in quelli grandi. Molto è stato pubblicato nel campo, ma i risultati funzionali del trasferimento genico nei modelli animali viventi con neurodegenerazione acuta nella gangliosidosi GM2 sono ad oggi i migliori, a dispetto della intimidante complessità delle esosaminidasi nel metabolismo della gangliosidosi. Topi e gatti, che hanno una malattia molto rassomigliante alla disfunzione umana, hanno mostrato un significativo miglioramento nelle funzioni neurologiche e nella longevità a seguito della terapia genica.

Il Prof. Cox e il Dr. Cachón stanno portando avanti attivamente le loro ricerche su questo trattamento e sono membri fondatori chiave del consorzio internazionale costituitosi di recente "Tay-Sachs e Allied diseases gene therapy", che ha l'obiettivo di condurre la sperimentazione sugli esseri umani nel prossimo futuro. Infine, hanno menzionato l'assistenza, la collaborazione ed il supporto di Genzyme Corporation nella produzione dei loro vettori per i test di sperimentazione e ultimamente, si spera, per la convinzione nel passaggio alla sperimentazione clinica.

Questa ricerca e quella di altri gruppi coinvolti nel campo della terapia genica offre grandi speranze nei pazienti con malattia neuropatica di Gaucher o altre malattie da accumulo lisosomiale, per le quali i bisogni clinici, ad oggi, restano non soddisfatti.

## BIOMARKER DI NECROSI VASCOLARI NELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

ELENA PAVLOVA, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, CAMBRIDGE, REGNO UNITO

---



La Dottoressa Pavlova ha presentato un'interessante panoramica della sua ricerca in merito ai potenziali biomarker per le gravi manifestazioni scheletriche di necrosi vascolari nella malattia di Gaucher come membro di un consorzio di ricerca ossea del Regno Unito. I biomarker sono indicatori identificabili dello stato di una specifica malattia o del suo progresso, come ad esempio il ben conosciuto monitoraggio dell'attività della chitotriosidasi plasmatica nei pazienti Gaucher. La Dottoressa Pavlova e i suoi colleghi hanno esaminato 100 pazienti adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 per accertare il loro profilo individuale di chemochina e citochina. Ci sono dei mediatori biochimici con particolare importanza nella reazione infiammatoria. Essi sono misurabili attraverso l'analisi del siero da campioni di sangue e sono potenzialmente utilizzabili come biomarker. La Dottoressa Pavlova ha identificato un numero di citochine come CCL 18, MIP-1 $\alpha$  e IL-8 che sono significativamente elevate nei pazienti con necrosi vascolari se comparati con pazienti senza alcuna necrosi vascolare. Queste scoperte sono incoraggianti e supportano ulteriori sviluppi nell'analisi dei profili della citochina come biomarker per la necrosi vascolare nella malattia di Gaucher. Si spera che questi strumenti aiuteranno i medici a prevenire il rischio di necrosi vascolari nei singoli pazienti e permetteranno interventi tempestivi nella prevenzione di questa grave complicazione scheletrica. Altri studi in questo campo sono programmati dalla Dottoressa Pavlova e collaboratori.

## MONITORAGGIO DEL CHITOTRIOSIDASE DURANTE LA GRAVIDANZA NELLE DONNE CON LA MALATTIA DI GAUCHER.

---

VERENA LEHMANN, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MAINZ, GERMANIA

---



La chitotriosidasi è identificatore enzimatico del siero della severità del Gaucher che solitamente è misurato per valutare l'incidenza della patologia e se ne osserva la diminuzione con una terapia enzimatica sostitutiva efficace. In questo intervento sono state presentate le alterazioni nel livello della chitotriosidasi nel corso di 5 gravidanze. È stato commentato che in tre donne in terapia enzimatica sostitutiva e in una non trattata l'attività della chitotriosidasi si è abbassata durante la gravidanza. Si è osservato un esagerato aumento dell'attività enzimatica post parto in confronto a quella del periodo pre-gravidanza. Questo è stato correlato con sintomi patologici nelle donne non in ERT; tutto ciò ha determinato l'inizio della terapia ERT subito dopo il parto. Nelle tre donne in ERT invece, nessuna variazione del dosaggio è stata necessaria durante la gestazione. Per quanto riguarda la quinta donna, la ERT è stata sospesa durante la gravidanza con conseguente un aumento della chitotriosidasi; a causa della manifestazione di sintomi legati alla patologia, le infusioni sono ricominciate con buon effetto sullo stato di salute prima del parto. Si è concluso che sintomi e malattia sono correlati con l'attività enzimatica durante la gravidanza. Si è ipotizzato che alla base dei cambiamenti dell'attività della chitotriosidasi durante la gravidanza vi siano motivi immunologici od ormonali. Durante questo studio la ERT è stata ben tollerata da tutti.

## ANCORA UN ALTRO GLUCOCEREBROSIDASE?

---

HANS AERTS, UNIVERSITY OF AMSTERDAM, AMSTERDAM, OLANDA.

---



Il Professor Aerts ha presentato un'affascinante panoramica del metabolismo della glucocerebrosidasi. Successivamente ha focalizzato il discorso sui dettagli di un alternativo ciclo metabolico della glucocerebrosidasi lisosomiale (GBA1), l'enzima carente nella malattia di Gaucher. Alcuni ricercatori hanno suggerito che questi cicli alternativi potrebbero in parte spiegare le differenze cliniche osservate tra i singoli pazienti Gaucher. Il primo ciclo enzimatico alternativo sottolineato dal Professor Aerts è stato il GBA2 o ciclo glucosilceramide non lisosomiale, A differenza del GBA1, questo enzima è localizzato vicino alla superficie della cellula e non dentro il lisosoma. Comunque, seguendo un ulteriore studio di approfondimento su questo enzima da parte del suo gruppo di ricerca, il Professor Aerts non ha riscontrato nessuna evidenza che mostrerebbe che il GBA2 gioca un ruolo fondamentale nel modificare il risultato clinico nei pazienti con carenza GBA1. Il Professor Aerts, in seguito, ha dettagliato un secondo ciclo metabolico alternativo attraverso un enzima al quale sono stati dati diversi nomi dai ricercatori incluso il più generale betaglicosidasi, proteina Klotho-associata e più propriamente GBA3. Questo enzima è stato ben descritto e generalmente si è creduto giocasse un ruolo importante nel metabolismo dei beta glucosidi derivati dalle piante (xeno biotici), piuttosto che nel metabolismo della glucoerebrosiasi. Il Professor Aerts e il suo gruppo di ricercatori hanno riesaminato questo enzima e non hanno identificato nessun ruolo di modifica nella variazione genetica del GBA3 propria della manifestazione clinica della malattia di Gaucher. In conclusione, il Professor Aerts ha confermato che, sebbene non ci sia una chiara evidenza che GBA2 o GBA3 influenzino il fenotipo clinico dei pazienti Gaucher con carenza GBA1, si sta continuando nella ricerca in questi ed altri cicli alternativi per il metabolismo della glucoerebrosiasi.

## DEGRADAZIONE ASSOCIATA AL RETICOLO ENDOPLASMATICO E RISPOSTA DELLA PROTEINA NON STRUTTURATA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI GAUCHER

---

MIA HOROWITZ, TEL AVIV UNIVERSITY, TEL AVIV, ISRAELE

---



Le mutazioni all'interno del gene responsabile del Gaucher esprimono una glucocerebrosidasi difettosa, con conseguente riduzione dell'attività enzimatica e accumulo di glucosilceramide. La glucocerebrosidasi è sintetizzata da un modello genetico in una collocazione designata: i "ribosomi", dai quali viene trasportata in un altro compartimento della cellula chiamato reticolo endoplasmatico (ER). L'ER ha la capacità di rilevare le molecole di glucocerebrosidasi non strutturata e di impedire che questa venga trasportata in un'altra parte della cellula chiamata lisosoma, suo sito di azione. Invece, la glucocerebrosidasi difettosa viene rilevata all'interno dell'ER ed inviata ad una parte della cellula chiamata proteasoma, per la degradazione. Questo processo è chiamato Degradazione Associata ER (ERAD). L'obiettivo del trattamento della malattia di Gaucher è il ripristino dell'attività enzimatica. Perciò, si presuppone che bloccare i meccanismi "di rilevazione" per la glucocerebrosidasi difettosa dell'ER o il processo di degradazione all'interno del proteasoma, possa essere utile dal punto di vista terapeutico; questo potrebbe portare, a seconda della mutazione, ad un incremento sia del livello che dell'attività dell'enzima. La funzione dell'ER risente dei cambiamenti nel livello del colesterolo. È stato riportato qui che gli inibitori della sintesi del colesterolo aumentano i livelli di glucocerebrosidasi nelle cellule cresciute in tessuti di cultura. Altri esperimenti sono stati presentati in relazione alla risposta della proteina non strutturata (UPR) nell'ER. L'accumulo di glucocerebrosidasi nelle cellule normali non ha danneggiato questo processo mentre è risultato compromesso nelle cellule Gaucher. Il lavoro in questo importante campo continua. La manipolazione di questo processo ha dei potenziali benefici terapeutici.

## UNA MUTAZIONE INSPIEGATA NEL GENE LIMP-2 ASSOCIATA CON “PROGRESSIVE MYOLONIC EPILEPSY AND NEPRHOTIC SYNDROME.

---

MARIA CLARA SA MIRANDA, INSTITUTE FOR MOLECULAR AND CELL BIOLOGY,  
PORTO UNIVERSITY, PORTOGALLO

---



La dottoressa Miranda ha presentato dei risultati ottenuti su due fratelli con la mutazione del gene LIMP-2, un “recettore da trasporto” recentemente descritto per la betaglucocerebrosidasi che facilita il suo trasferimento indipendente dal mannosio-6-fosfato dal reticolo endoplasmatico ai lisosomi. Questi pazienti presentavano una forma di epilessia mioclonica progressiva e disfunzione renali nella forma di una sindrome neuropatica. Le analisi biochimiche hanno rivelato una grave carenza di betaglucocerebrosidasi nei fibroblasti cutanei a scapito di una normale attività enzimatica dopo esame standar su leucociti. Similmente, i livelli di chitotriosidasi erano normali. Queste scoperte hanno portato la Dottoressa Miranda ed il suo gruppo a formulare l’ipotesi di essere incorsi in un difetto intracellulare nel trasporto della betaglucocerebrosidasi e questo ha portato ad individuare la carenza della proteina LIMP-2 e a monitorare la mutazione LIMP-2 in quei pazienti. Queste scoperte sono di grande interesse e pongono in primo piano la necessità di considerare la carenza di LIMP-2 nei pazienti con la malattia di Gaucher quando non è identificata alcuna mutazione in GBA1

## LE VARIANTI DEL GENE PER LA GLUCOSILCERAMIDE SINTASI SONO ASSOCIATE CON LA SEVERITÀ DELLA MALATTIA NEI PAZIENTI DELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

PILAR ALFONSO, UNIVERSITY OF ZARAGOZA, SARAGOZZA, SPAGNA

---

La Dottoressa Alfonso ha presentato una panoramica della ricerca investigativa, svolta insieme ai suoi colleghi, sulla variazione genetica nel gene per la glucosilceramide sintasi (GCS) e sul suo potenziale impatto sulla severità clinica e la progressione della malattia di Gaucher. La glucosilceramide sintasi (conosciuto anche come UDP-glucosio ceramide glucosiltransferasi) è il primo enzima nel ciclo sintetico del glicosfingolipide. Si ipotizza che la variabile genetica in questo gene possa influenzare la presentazione clinica dei pazienti con la malattia di Gaucher. La Dottoressa Alfonso ha analizzato la variazione del gene GCS in un campione spagnolo di pazienti Gaucher e ha messo in correlazione questi con la gravità della malattia dal attraverso il Gaucher disease Severity Score Index (SSI). I suoi risultati hanno dimostrato che, nel campione studiato, un certo numero di variazioni genetiche nel gene GCS sono correlate con più alti punteggi di gravità nei pazienti con specifici genotipi della malattia di Gaucher. Questo ha portato la Dottoressa Alfonso e i suoi colleghi a concludere che le varianti genetiche nel gene GCS potrebbero influenzare lo sviluppo e la progressione della gravità della malattia di Gaucher. Essi stanno continuando i loro lavori per approfondire questa associazione.

## LIVELLI DI PLASMALOGENI NELLA MALATTIA DI GAUCHER

---

HELEN MICHELAKAKIS, INSTITUTE OF CHILD HEALTH, ATENE, GRECIA

---



Questa presentazione si è focalizzata sui livelli delle molecole chiamate plasmalogeni nei globuli rossi. Queste giocano un ruolo importante nella modulazione della membrana cellulare, nel signalling intracellulare, nel trasporto del colesterolo e nella protezione contro lo stress cellulare (danno da ossidazione); tutte queste funzioni risultano essere disturbate nei soggetti con malattie da accumulo lisosomiale inclusi quelli con malattia di Gaucher. In questa sede si è riportato che nei pazienti con malattia di Gaucher non trattata, i livelli di plasmalogeni degli eritrociti sono risultati più bassi di quelli di una popolazione di controllo. Si è riscontrato come la terapia enzimatica sostitutiva innalzi significativamente il livello di questi plasmalogeni. Il livello di diminuzione nei plasmalogeni era correlato positivamente all'attività della chitotriosidasi (solitamente misurato attraverso il marker serico del carico patologico). Si è concluso che sono necessari ulteriori studi su queste molecole per capire la loro funzione e ruolo nella malattia di Gaucher.

## TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO PER LA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA DA DONATORI CON LA MALATTIA DI GAUCHER SEGUITA DALLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA.

MIRANDO MRSIC, UNIVERSITY HOSPITAL ZGREB, ZAGABRIA, CROAZIA.

---



E' stato presentato un caso interessante nel quale un paziente da poco diagnosticato con il Gaucher di tipo 1 è stato utilizzato con successo come donatore di midollo spinale per sua sorella che era in remissione di leucemia mieloide acuta rischio standard. In breve, il donatore presentava un basso livello di emoglobina; si è fallito per due volte nel tentativo di raccogliere le sue cellule staminali (il tipo di cellule utilizzato per ripopolare il midollo spinale del ricevitore); i seguenti approfondimenti hanno portato ad una nuova diagnosi della malattia di Gaucher. C'era una precedente manifestazione di splenectomia. Dati i benefici clinici del ricevere un trapianto perfettamente compatibile dal fratello (piuttosto che un trapianto da un donatore compatibile ma senza alcuna correlazione anche se i risultati sono recentemente migliorati) si è deciso di procedere. La paziente ha reagito bene grazie al midollo spinale del fratello e successivamente l'analisi dei cromosomi ha mostrato che le sue cellule ematologiche derivavano al 100% da quelle del fratello. La paziente è stata inizialmente trattata con Cerezyme tre mesi dopo il trapianto nel timore che lo sviluppo della malattia di Gaucher dal midollo osseo trapiantato del fratello minacciasse il suo trapianto. A causa di motivi amministrativi il trattamento è stato interrotto dopo due anni ma successivamente è stato ricominciato a causa dello sviluppo della sintomatologia della malattia di Gaucher. Attualmente, la paziente è ancora in trattamento con Cerezyme senza nessuna ricomparsa della sua leucemia acuta a diversi anni dal trapianto. Si è concluso che il trapianto di cellule staminali di midollo osseo con patologia di Gaucher è fattibile e può avere successo quando clinicamente indicato.

## OMOLOGAZIONE DELLA LATENZA SACCADICA COME BIOMARKER PER DANNI CELEBRALI NELLE MALLATIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE

---

JONATHAN ROOS, UNIVERSITY OF CAMBRIDGE, CAMBRIDGE, REGNO UNITO

---



Jonathan Roos ha presentato un'interessante panoramica del lavoro che lui ed i suoi colleghi hanno affrontato nei loro sforzi affinché fosse validato l'utilizzo della latenza saccadica per misurare il coinvolgimento celebrale nelle malattie da accumulo lisosomiale. I movimenti saccadici degli occhi sono le rapide correzioni simultanee che i nostri occhi fanno quando mettono a fuoco un obiettivo, mentre la latenza saccadica è il ritardo che intercorre prima che questi mettano a fuoco. Il Signor Roos ha utilizzato uno strumento oculistico ad infrarossi per misurare accuratamente attraverso il laser la latenza saccadica in cinque pazienti con la malattia di Sandhoff, una grave malattia da accumulo lisosomiale ed in un paziente con la malattia di Gaucher di tipo 3. Egli ha scoperto che nei cinque pazienti con la malattia di Sandhoff prolungate latenze sono correlate con un rating clinico inferiore; al contrario inaspettatamente, altri parametri saccaridi (utilizzati negli studi clinici del miglustat) dei pazienti non differivano da quelli dei volontari sani. Nell'unico paziente con la malattia di Gaucher, il coinvolgimento neurologico è stato solamente lieve, come provato da latenze nella parte più alta dell'intervallo di riferimento. Gli studi del Signor Roos suggeriscono che la misura delle latenze saccadiche fornisce un robusto, non invasivo e sensibile strumento di valutazione dei coinvolgimenti neurologici e delle maggiori disfunzioni corticali nei pazienti con malattie da accumulo lisosomiale. Certamente questo ha implicazioni importanti per il monitoraggio del corso della malattia di ogni singolo paziente e della risposta alla terapia e getta dei dubbi sull'utilizzo di parametri di non-latenza nelle classificazioni delle malattie da accumulo lisosomiale.

## EFFETTO CHAPERONICO DI DIVERSI IMMINOZUCCHERI E AMMINOCICLITOLI SU GLUCOCEREBROSIDASI MUTATE COME POSSIBILE APPROCCIO ALLA MALATTIA DI GAUCHER

---

LLUÏSA VILAGELIU ARQUÉS, UNIVERSITY OF BARCELONA, BARCELONA, SPAGNA

---



Il contenuto di questa presentazione è stato l'utilizzo di composti sperimentali come potenziali terapie chaperoniche per diverse mutazioni della glucocerebrosidasi che portano ad una ridotta attività enzimatica e alla malattia di Gaucher. Le mutazioni all'interno del gene glucocerebrosidasi portano ad un strutturazione difettosa che a sua volta porta alla degradazione all'interno di quella parte di cellula chiamata reticolo endoplasmatico. Di conseguenza l'enzima non viene consegnato al lisosoma, il suo obiettivo intracellulare predisposto, con il conseguente accumulo di lipide (glucosilceramide). L'idea alla base della terapia chaperonica è di generare stabilità alla glucocerebrosidasi non strutturata. Il complesso viene trasportato successivamente al lisosoma per ripristinare un grado di attività enzimatica ed invertire la malattia di Gaucher. Sono state testate sei diverse combinazioni (due imminozuccheri e quattro amminociclitoli) contro un rivestimento di cellule che rinchiudeva diverse mutazioni Gaucher del gene. Si è concluso che queste molecole sono state più efficaci nella stabilizzazione delle mutazioni clinicamente lievi alcune caratterizzate da attività residua. La terapia chaperonica, come ci si aspettava, è risultata meno efficace per le mutazioni gravi che portano ad un'attività enzimatica residua scarsa a scapito del trasporto al corretto compartimento intracellulare.

## L'INEFFICACIA DELLA TRAPANAZIONE NELLE FASI INIZIALI DI OSTEONECROSI NELLA MALATTIA DI GAUCHER.

---

EHUD LABEL, SHAARE ZEDEK MEDICAL CENTRE, GERUSALEMME, ISRAELE.

---



Il Dr. Label ha presentato una panoramica degli interventi terapeutici disponibili per le osteonecrosi (necrosi vascolari) nella malattia di Gaucher.

Egli ha approfondito in dettaglio la tecnica chirurgica ortopedica della trapanazione o della decompressione del nucleo che è ampiamente difesa nella gestione delle fasi di pre-collasso di osteonecrosi. Per valutare i risultati di questo approccio il Dr. Label ed i suoi colleghi hanno intrapreso un'analisi delle loro esperienze nell'utilizzo della trapanazione per la osteonecrosi in prossimità dell'articolazione in un gruppo di giovani adulti con malattia di Gaucher. Undici pazienti nei loro gruppi hanno subito la trapanazione in un totale di dodici punti di pre-collasso osteonecrotico. Altri tre pazienti con malattia in stadio di pre-collasso hanno rifiutato l'intervento chirurgico. Essi hanno constatato che le nove articolazioni trattate con trapanazione hanno mostrato degenerazioni progressive così come nelle articolazioni dei pazienti che hanno rifiutato la trapanazione.

Come risultato, il Dr. Label e i suoi colleghi hanno concluso che non c'è un significativo beneficio nel procedere con procedure di "decompressione del nucleo" nei pazienti con malattia di Gaucher con osteonecrosi allo stadio di pre-collasso. Essi hanno raccomandato misure conservative come il preservare la zona di movimento delle articolazioni, l'aspirazione delle effusioni delle articolazioni ed una analgesia adeguata per raggiungere un'efficacia simile nel breve termine senza il rischio della chirurgia.

Il Dr. Label ha concluso evidenziando il bisogno di ulteriori ricerche per meglio comprendere la fisiologia ossea e la patofisiologia del coinvolgimento scheletrico nella malattia di Gaucher affinché vengano implementate delle strategie efficaci di intervento.

## MALATTIA DI GAUCHER: UN MODELLO PER STUDIARE IL RUOLO DEI GLICOSFINGOLIPIDI NELL'ARTERIOSCLEROSI

---

JOHANNA GROENER, DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY, ACADEMIC MEDICAL CENTER, AMSTERDAM, OLANDA

---



La Dottoressa Groener ha presentato un'interessantissima panoramica del profilo lipidico plasmatico nei pazienti con malattia di Gaucher.

Si sa che i pazienti hanno bassi livelli di colesterolo HDL, spesso conosciuto come "colesterolo buono", alti livelli di apolipoproteina E e incremento dei livelli di glucosilceramide e del ganglioside GM3.

La Dottoressa Groener e le sue colleghe hanno intrapreso uno studio per caratterizzare ulteriormente i profili lipidici plasmatici nei pazienti Gaucher. Essi hanno determinato che, in aggiunta a bassi livelli di colesterolo HDL, i pazienti Gaucher hanno particelle HDL di piccole dimensioni e un incrementato numero di lipoproteine a bassa densità di piccola taglia (LDL) o particelle di "colesterolo cattivo", un profilo che è associato con un alto rischio di arteriosclerosi nella popolazione generale. Comunque, nonostante questo profilo, i pazienti Gaucher non hanno un maggior rischio di arteriosclerosi. Questo fenomeno indica un ruolo importante per i glicosfingolipidi nel metabolismo delle lipoproteine e nello sviluppo dell'arteriosclerosi.

Come conseguenza, la malattia di Gaucher fornisce un modello interessante per ulteriori studi all'interno dell'importantissimo settore delle arteriogenesi. La Dottoressa Groener ed i suoi colleghi stanno intraprendendo ulteriori studi per approfondire le loro scoperte.