

Settimo Incontro dell'EWGGD – European Working Group on Gaucher Disease

Si è svolto al St.John's College, di Cambridge, U.K., dal 18 al 22 Luglio 2006 il settimo incontro di lavoro dell'EWGGD. Sono intervenuti oltre 250 partecipanti, inclusi medici, specialisti, operatori sanitari, rappresentanti delle compagnie farmaceutiche e delegati delle Associazioni di pazienti provenienti da 18 Associazioni Europee Gaucher. Ecco un breve riassunto di alcuni degli argomenti trattati.

Il VII° meeting dell'EWGGD ha dato l'opportunità a tutti quelli che sono intervenuti di aggiornarsi sulle ultime scoperte scientifiche e di discuterne le implicazioni in relazione alla pratica clinica. Il convegno ha permesso agli specialisti internazionali ed ai professionisti che operano nel "settore" Gaucher di scambiarsi reciprocamente le informazioni e di condividerle con i rappresentanti dei pazienti.

Per la prima volta ben 4 compagnie farmaceutiche hanno presentato, all'assemblea dei delegati, le proprie iniziative ed i nuovi preparati per la terapia della Malattia di Gaucher.

La mattina prima dell'inizio ufficiale del Convegno si sono riuniti i rappresentanti dell'EGA (European Gaucher Alliance) per ridelinearne i compiti e i campi di intervento o di interesse : la collaborazione tra le organizzazioni di pazienti, il trattamento domiciliare, gli studi clinici, la situazione nell'Europa dell'Est, il trattamento e management della M. di G. neuropatica, il costo umano ed emotivo dell'avere una malattia cronica.

Il benvenuto è stato dato dal Prof. **Hans Aerts** dell'Università di Amsterdam e Presidente Moderatore dell'EWGGD. Ha puntualizzato l'importanza sia della ricerca clinica che della ricerca di base portata avanti nei laboratori. Ha ribadito l'importanza della collaborazione tra medici, scienziati, industria farmaceutica e associazioni di pazienti; la meta comune e condivisa deve essere la conoscenza, lo sviluppo e l'utilizzo di trattamenti che soddisfino l'esigenza, i bisogni dei pazienti e delle loro famiglie.

Il Convegno è stato organizzato dal Prof. **Timothy Cox** dell'Università di Cambridge – UK - (vicepresidente dell'EWGGD) in collaborazione con i suoi colleghi **Sig.ra Joan Grantham** e **Dr Patrick Deegan**.

Il **Prof Konrad Sandhoff**, docente all'Università di Bonn (Germania), ha descritto nella prima lettura magistrale il metabolismo dei glicosfingolipidi (o glicolipidi al passaggio della membrana lisosomiale). Ha spiegato il ruolo dei lisosomi nel metabolismo e catabolismo delle membrane cellulari e intracellulari. Comunque, spesso dimentichiamo che anche i lisosomi e gli endosomi stessi hanno una loro membrana.

I glicolipidi sono componenti importanti delle membrane e contribuiscono alla loro stabilità. Chiaramente è importante che queste rimangano intatte, ma i glicolipidi presenti sono a stretto contatto con gli enzimi acidi lisosomiali (...)

chiamati saposine A-D. Questi entrano nella membrana, si "attaccano" al loro glicolipide e lo "portano" fuori. Qui ogni glicolipide viene raggiunto dal suo rispettivo enzima lisosomiale da cui viene degradato. Per il metabolismo dei lipidi sono necessari anche dei giusti livelli di colesterolo e di BMT.

Il **Dr Neil Weinreb** del Centro per il trattamento Gaucher e Fabry in Florida (USA) ha enfatizzato l'importanza di un Tavolo Internazionale di Lavoro sulla M. di G. Ha descritto con una tabella obiettivi e risultati terapeutici nei pazienti di Tipo I (337 persone registrate nell'ICGG, International Collaborative Gaucher Group, in terapia enzimatica sostitutiva da almeno 4 anni).

Sono stati usati 6 parametri clinici; emoglobina, piastrine, volume di fegato e milza, dolore osseo, crisi ossee. Il miglioramento è stato ottenuto dal 98,8% dei pazienti per quanto riguarda le crisi ossee, dal 90,8% per l'emoglobina, diminuzione del volume epatico nel 89,9%, riduzione del dolore osseo nel 74,8%, aumento delle piastrine nel 72,7%, riduzione del volume della milza nel 69,4%.

Pauline Campbell dell'Università di Plymouth (UK) ha parlato dei deficit uditivi nei bambini di Tipo III. I potenziali evocati uditivi bulbari (ABR) vengono registrati usando stimoli semplici (fischi o click). Si sono dimostrati un mezzo valido e sensibile nel misurare il deficit neurologico nella M.di G. neuropatica.

Alla luce di questo, è stato fatto uno studio sui potenziali uditivi registrati in 5 bambine di Tipo III e messi a confronto con le registrazioni effettuate in altrettante bambine, senza fattori predisponenti conosciuti, che fungevano da gruppo di controllo. I dati preliminari indicano un chiaro deficit di decodificazione dei suoni nei bambini di Tipo III. I risultati hanno fatto sorgere una domanda: "Potrebbe essere utile una riabilitazione uditiva per queste persone?". Lo studio è ancora in corso, verranno sottoposti all'esame altri bambini e giovani con M.di G. neuropatica, con la speranza di ottenere ulteriori risultati a sostegno di questa possibilità.

Il **Dr Mario Maas**, da Amsterdam, ha parlato del monitoraggio radiografico dei problemi ossei nella M.di G. Le immagini RX vengono usate sia come valutazione del danno osseo e delle complicanze ossee presenti, sia come mezzo per monitorare l'efficacia della terapia. Ha affermato: "La mia opinione è che la RMN sia attualmente la tecnica

migliore per valutare il coinvolgimento del midollo osseo. Inoltre con la RMN si può valutare la presenza di edema (per infarcimento osseo acuto), di infezioni, di necrosi ossea avascolare, di

fratture patologiche e di compressione o cedimento vertebrale”.

La Società ha il “dovere” di fornire i “farmaci orfani”?

*Si è tenuto durante l'EWGGD un dibattito, presentato da **Hanna Hyry** dell'Università di Cambridge, sul rapporto efficacia-equità della spesa per i cosiddetti “farmaci orfani”*

In molti Sistemi Sanitari Pubblici la spesa è strettamente legata a parole come “efficacia” ed “efficienza”. L'obiettivo è quello di far rientrare in un dato budget finanziario il massimo di “salute” fornita al più alto numero di utenti.

Molti professionisti sono d'accordo nell'affermare che non sempre efficacia e giustizia vanno di pari passo: è ingiusto non curare qualcuno solo perché la malattia di cui soffre è una sindrome rara. Le malattie rare non soddisfano il termine di efficienza perché i costi di trattamento sono molto alti e gli effetti delle terapie molto spesso riguardano solo un miglioramento della qualità di vita e non la guarigione.

Quindi non dobbiamo ragionare in termini di “efficacia” ma di “equità”. Piuttosto dell'approccio utilitaristico di J.S.Mill “il bene maggiore al maggior numero di persone”, la filosofia moderna propone la teoria della “società equa” in cui ognuno ha la possibilità e l'opportunità di ottenere il massimo livello di salute possibile.

Hanna applica il concetto di giustizia sociale ai farmaci orfani usando la teoria espressa dal filosofo John Rawls: “Il problema del costo dell'efficacia di un trattamento non esiste se l'alternativa è quella di non avere alcun trattamento. La Società ha degli obblighi verso l'individuo e lo stato di salute individuale”.

Il costo della Malattia di Gaucher

Susan Lewis**, co-fondatrice dell'EGA e Presidente onorario dell'Associazione Inglese Gaucher, non è stata in grado purtroppo di presentare il suo intervento sui “costi umani” della Malattia di Gaucher: la relazione è stata letta da **Jeremy Manuel

Il costo della Malattia di Gaucher non riguarda solo la Società ma anche il paziente. Per i pazienti di Tipo I e le loro famiglie, la sofferenza fisica e psicologica di con-vivere con una malattia cronica, a volte molto invalidante, rimane comunque un pesante fardello, nonostante la disponibilità della terapia enzimatica sostitutiva e l'esperienza decennale dei medici specialisti. I problemi sono continui, le infusioni durano tutta la vita.

Per i pazienti di Tipo III è ancora più difficile, per non parlare delle famiglie in cui è presente il Tipo II della malattia. Il futuro rimane incerto e i costi personali aumentano sempre più.

I pazienti e le famiglie Gaucher conoscono bene il costo della ERT o della terapia orale: molti pazienti con altre malattie rare non sanno quanto il loro benessere costi alla comunità e allo Stato. Anche questo crea ulteriore stress; a tutti i problemi si aggiungono la preoccupazione per un “taglio della spesa” e la paura per la possibile interruzione della fornitura della terapia.

A volte si aggiunge anche il senso di colpa verso “gli altri”, o la paura per l'opinione pubblica, per quello che la Società o i Media possono pensare di noi.

Il trial clinico con miglustat (Zavesca^R) nei pazienti di Tipo III

Nel 2004 Actelion ha preso in carico uno studio clinico nella Malattia di Gaucher di Tipo III (GD3). Questo è stato condotto presso due Centri specializzati; il primo a Londra (UK) sotto la supervisione del Dr Ashok Vellodi, il secondo all'Ospedale di Bethesda (USA) guidato dal Dr Raphael Schiffmann. Ce ne parla brevemente la Dr.sa Helene Peyro-Saint Paul, della Actelion Pharmaceuticals

Sono stati arruolati 30 pazienti, tra i 2 e i 20 anni, con GD3. Un paziente era già stato sottoposto a trapianto di midollo osseo.

Nei primi 12 mesi, 20 pazienti hanno ricevuto una combinazione di ERT (alla dose abitualmente infusa) e di miglustat, mentre gli altri 10 hanno

continuato ad assumere solo la loro ERT e hanno rappresentato il gruppo di controllo.

Nei successivi 12 mesi tutti i pazienti hanno assunto una combinazione di ERT e di miglustat (200 mg, 3 volte al giorno). Naturalmente per i bambini la dose è stata modificata in base al peso corporeo.

Lo scopo dello studio era di valutare se il farmaco potesse influire sulla sintomatologia neurologica e polmonare, data la capacità del miglustat di distribuirsi in tutti i tessuti, inclusi quello polmonare e cerebrale. Dato che la GD3 è caratterizzata da problemi respiratori e neurologici (oltre che dall'organomegalia e dalla coagulopatia), sono stati presi in esame proprio questi aspetti chiave.

Alla fine di Ottobre 2006 in concomitanza con la pubblicazione dei risultati preliminari a 24 mesi, è stato però deciso, unanimemente dai medici e da Actelion, di interrompere il trial. Non era stata raggiunta la prima meta, cioè dimostrare gli effetti positivi del miglustat nel migliorare il deficit dei movimenti oculari (sintomo chiave della GD3).

Il Dr Vellodi, principale ricercatore coinvolto nello studio al Great Ormond Street Hospital ha detto: "Siamo dispiaciuti ma i risultati non sono quelli

sperati. Gli studi pediatrici hanno coinvolto più i genitori che i bambini stessi e siamo grati a tutti per la costanza dimostrata. E' stato particolarmente frustrante il lungo periodo di arruolamento; il trial è durato il doppio di quanto programmato all'inizio".

Un genitore di un bambino partecipante a questo studio ha raccontato all'Associazione Gaucher : "L'interruzione dello studio mi ha deluso un po'. Certamente capisco che lo scopo era quello di valutare l'efficacia del farmaco e che c'era il rischio che non funzionasse come speravamo... Comunque mio figlio ha provato per 2 anni ed è stata dura; ci sono stati continui problemi; per fargli ingoiare le pillole, per affrontare la diarrea, per completare tutti gli esami e i controlli... è stata una sfida. Ora dobbiamo guardare avanti e sperare che presto siano disponibili altri farmaci".

I nuovi farmaci e il conflitto di interesse

Relazione ai rappresentanti dell'EGA (European Gaucher Alliance) del Prof Ari Zimran. Cambridge, 18/07/2006. Presenti per l'AIG Fernanda Torquati e Ivana Cicognani

Gli argomenti della discussione sono stati: 1) traguardi e limiti dell' ERT e della SRT 2) studi 2006/2007 su ERT, SRT, nuovi farmaci 3) studi e conflitto di interesse. I traguardi raggiunti sono importanti; i farmaci sono efficaci e sicuri, più di 4000 pazienti in tutto il mondo hanno avuto un miglioramento della qualità di vita. Si è creato un modello di ricerca per altre malattie lisosomiali e la ricerca ha avuto nuovi mezzi a disposizione. E' stato creato un Registro Internazionale Gaucher (ICGG) aggiornato al 2005/2006 in cui sono riportati i dati mondiali su: incidenza della malattia, risposta alla terapia, trattamento della patologia ossea (secondo la rivista BLOOD migliora solo ad alte dosi), malignità e mortalità della NGD, linee guida terapeutiche.

La grande sconfitta rimane la NGD di Tipo II: si dovrebbe evitare comunque di far del male al bambino (accanimento terapeutico) e cercare di evitare la nascita di un bambino con NGD di Tipo II (diagnosi pre-impianto).

Ci sono almeno 4 studi in corso, paralleli; il primo problema è che non è più facile come qualche anno fa trovare pazienti con segni e sintomi gravi, importanti. E' più difficile dimostrare che un

farmaco funziona se i miglioramenti che si possono ottenere sono ridotti in partenza.

Come fa un paziente a decidere a quale studio partecipare? Con quale farmaco nuovo? Chi decide per lui? A volte la scelta del paziente per entrare in uno studio dipende dalle "regalie" al medico o all'associazione da parte dell'Industria Farmaceutica (sovvenzioni, donazioni, borse di studio).

Per più di 10 anni per i malati Gaucher c'è stata una sola terapia prodotta da una sola Compagnia Farmaceutica (questo significa nessuna concorrenza e prezzi altissimi). Per anni non si è cercata una terapia di 2° generazione o biosimile. Perché spendere tempo e denaro per la ricerca e i trials con un farmaco di 2° generazione se quello di 1° generazione è così buono ed efficace e si guadagnano così tanti soldi?

(Il Prof Zimran ci ha descritto poi i 4 nuovi preparati e gli studi in corso; vedi relazioni seguenti). Come comportarci con le compagnie farmaceutiche? "Just say NO". E' come ballare con un porcospino: può portare dei vantaggi ma... niente legami stretti!

Una nuova Terapia per la Riduzione del Substrato

La Genzyme Therapeutics sta sviluppando una potenziale nuova Terapia orale per i pazienti Gaucher di Tipo I. Ce ne parla David Meeker, Presidente della LSD Therapeutics, Genzyme Therapeutics.

Il GENZ-112638 è un inibitore dell'enzima Glucosylceramide sintase (GS). Il GS è responsabile della formazione del

glucosilceramide (GSC), il lipide che si accumula nei tessuti dei malati Gaucher e che è causa dei sintomi.

Il GENZ-112638 è un analogo (ha una struttura simile a quella) del lipide (ceramide), e ciò lo rende diverso dal miglustat (Zavesca^R) che è invece un analogo dello zucchero (glucosyl). Negli studi pre-clinici (su topi modello Gaucher) il GENZ-112638 ha un accettabile profilo di sicurezza e di efficacia nel ridurre l'accumulo di GSC. Il modello animale è stato sviluppato dal Dr Gregory Grabowski presso il Children's Hospital Research Foundation di Cincinnati, Ohio, USA.

Gli studi in vitro dimostrano che il GENZ-112638 è molto efficace nell'inibire il GS: inoltre ha una ridotta capacità (parziale e reversibile) nell'inibire altri enzimi che non sono correlati ai sintomi

Gaucher, ma la cellula diventa più sensibile verso altri farmaci. La Genzyme pensa che il GENZ-112638 sia molto più efficace ed abbia molti meno effetti collaterali della terapia orale attualmente in commercio. Per confermare questa ipotesi, la Genzyme ha iniziato i test clinici: diverse Fasi I coinvolgono oltre 120 volontari sani. Il farmaco sta dimostrando un accettabile livello di sicurezza alla dose (ipotetica) efficace. E' attualmente in corso, e durerà un anno, un trial clinico in Fase II con pazienti Gaucher di Tipo I, in Europa, Israele, USA e America latina : lo scopo è quello di valutare sicurezza ed efficacia del GENZ-112638 nei malati di Gaucher di Tipo I.

Una nuova Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT) dalla Shire Human Genetic Therapies Inc's

Il Prof. Ari Zimran descrive i risultati preliminari a 24 mesi dello studio clinico in Fase I e Fase II con pazienti Gaucher di Tipo I, di una nuova ERT, conosciuta come TKT GA-GCB

Il preparato enzimatico TKT GA-GCB è glucocerebrosidase umano prodotto con tecnologia gene-attivata (ricombinante). Il TKT GA-GCB ha una sequenza di aminoacidi identica a quella del naturale enzima umano (il Cerezyme se ne discosta lievissimamente per un aminoacido).

I risultati preliminari mostrano un aumento significativo dell'emoglobina (aumento medio di 2,44g = 21,5% dal livello di partenza) e della conta piastrinica (aumento medio di $69,9 \times 10^3 / \text{mm}^3 = 119,8\%$ del valore di base). Abbiamo osservato una diminuzione del volume della milza (media del 70,9%) e del fegato (media del 26,9%). Abbiamo potuto registrare anche un'importante riduzione dei biomarkers chitotriosidase e CCL18 (rispettivamente del 79,7% e del 51,2%). I primi

miglioramenti si sono osservati già dopo 3 mesi di terapia e tutt'ora tutti i parametri sono in miglioramento.

Per quanto riguarda la sicurezza per la tossicità, dopo 24 mesi di somministrazione del farmaco, non c'è stata nessuna intolleranza o complicanza o effetto collaterale grave ricollegabile alla terapia. Non si è osservato alcuno sviluppo di anticorpi anti GA-GCB.

Grazie a questi risultati saranno presto avviati due trials clinici in Fase III con bambini e adulti; uno studio arruola pazienti che non hanno mai fatto terapia e l'altro pazienti che sono già in trattamento con ERT. Gli studi si effettueranno in Europa a partire dalla primavera 2007.

La nuova Terapia Enzimatica Sostitutiva (ERT) da cellule vegetali, messa a punto dalla Protalix Biotherapeutics

La Dr.ssa Einat Almon descrive la nuova ERT prodotta da cellule vegetali (carota) per i pazienti con Malattia di Gaucher di Tipo I

La Protalix Biotherapeutics ha sviluppato un nuovo sistema di coltura cellulare per la produzione di proteine attive biofarmaceutiche.

Il glucocerebrosidase per la ERT (prGCD) della Malattia di Gaucher è il primo prodotto Protalix entrato in Fase III di studio clinico all'inizio del 2007. Il prGCD è un glucocerebrosidase umano ricombinante, puro al 99,9%, estratto e purificato mediante un sistema di bioreattori, derivato dalla trasformazione di una linea cellulare vegetale (della carota); è privo quindi di ogni elemento di derivazione animale.

A Luglio 2006 il Prof Zimran ha presentato i risultati dello studio in Fase I attuato per verificare la sicurezza e il profilo farmacocinetico del prGCD. Il trial si è svolto in accordo con i requisiti richiesti dal FDA su volontari sani. Il prGCD è ben tollerato, non ci sono state reazioni allergiche o autoimmuni, la sicurezza e il profilo farmacocinetico sono promettenti (ha dimostrato un'emivita di 10,5-15,5 minuti; l'emivita del Cerezyme è di 6,8-8 minuti).

Il Prof Futerman del Weizmann Institute of Science, ha presentato i dati che dimostrano che le strutture tridimensionali del prGCD e del

Cerezyme sono praticamente identiche, così come gli altri parametri biochimici.

All'inizio del 2007 è iniziato il trial clinico in Fase III, secondo le linee guida del FDA, multicentrico in Europa e negli USA, coordinato dal Prof Ari Zimran dello Shaare Zedek Medical Center di Gerusalemme, Israele. Si svolge in doppio cieco, per la dose somministrata, con pazienti adulti sopra i 18 anni.

Il Dr Raul Chertkoff, già presidente dell'Associazione Gaucher Israeliana ed ora

Direttore Medico della Protalix, avrà un ruolo chiave nella conduzione di questo studio. I vantaggi della produzione del prGCD sono a livello di sicurezza, efficacia e di bassi costi. Non avendo nessuna origine animale non c'è alcun rischio di trasmissione di infezioni. Il processo è totalmente sicuro e non impiega, in nessun stadio di produzione, forme vegetali transgeniche. I costi della materia prima (carote) sono chiaramente bassi. Dato che i bioreattori non sono in acciaio inossidabile anche le spese di manutenzione sono contenute.

Amicus Therapeutics continua ad esplorare un nuovo modo per trattare la Malattia di Gaucher

Amicus Therapeutics sta sviluppando una nuova linea di farmaci orali molecolari chaperon per il trattamento di malattie genetiche dismetaboliche da accumulo. Attualmente sono in corso trials clinici con Amigal™ (migalastat) nella Malattia di Fabry, con l'AT2220 nella Malattia di Pompe e con l'AT2101 nella Malattia di Gaucher

Le proteine sono strisce di aminoacidi che si legano e si intrecciano tra loro in una forma tridimensionale. In alcune malattie genetiche queste proteine non funzionano a dovere perché un loro aminoacido non è legato correttamente al suo corrispettivo o è sostituito da uno diverso. Questo avviene in genere in una zona della cellula chiamato reticolo endoplasmatico (RE). Se una proteina ha una struttura tridimensionale corretta può abbandonare il RE e muoversi verso la sua zona di funzione. Le proteine imperfette, mutate, vengono eliminate da un sistema di controllo di qualità (e quindi ne è ridotto il numero in circolo) o, come succede anche nel Gaucher, si accumulano nel RE portando a malfunzionamento della cellula stessa e alla comparsa dei sintomi della malattia.

Il farmaco chaperon (letteralmente autista, trasportatore) è una piccola molecola che si lega ad una proteina bersaglio e ne aumenta la stabilità cellulare. Questo legame permette alla proteina di riformare la sua corretta struttura tridimensionale e di uscire dal RE. Il chaperon per la Malattia di Gaucher è l'AT2101, ideato per legarsi al glucocerebrosidase (GC). Il legame aiuta l'enzima a stabilizzarsi e ad assumere una sua corretta forma tridimensionale, lo rende in

grado di uscire dal RE e di andare verso i lisosomi dove si esprime la sua funzione biologica.

In uno studio più recente i ricercatori hanno eseguito diversi esperimenti con l' AT2101 sui fibroblasti dei pazienti Gaucher con una delle mutazioni più frequenti, la N370S. Dopo 5 giorni di trattamento si è osservato l'aumento dell'attività enzimatica del GC.

- AT2101 aiuta il GCN370S a ristrutturarsi correttamente e ne impedisce la prematura degradazione
- AT2101 aiuta il GCN370S risintetizzato ad essere trasportato verso i lisosomi e ne aumenta la quantità totale in circolo
- la terapia con AT2101 porta all'aumento dell'attività del GC circolante e alla stabilità nei lisosomi.

Fino a Dicembre 2007 sarà attuato uno studio clinico con pazienti adulti Gaucher di Tipo I che sono in trattamento ERT. Gli scopi sono di valutare la sicurezza dell'AT2101 e di quantificare gli effetti farmacodinamici su glucocerebrosidase, beta-glucocerebrosidase, chitotriosidase e PARC (pulmonary and activation regulated chemokine).

L'esperienza personale di un trial clinico

Tanya Collin-Histed dell'Associazione Gaucher Inglese ha dato il suo contributo personale nel descrivere il "costo" di essere la madre di un bambino arruolato in un trial clinico

Ha sottolineato l'importanza dei trials clinici incentrati sul paziente e sul suo benessere. Ha però anche descritto le ansie e i cambiamenti che avvengono in famiglia, nella vita normale di tutti i giorni.

In ogni studio clinico vengono coinvolte tre parti: la compagnia farmaceutica, i ricercatori (medici e infermieri) e i pazienti. Tutte e tre le parti hanno un obiettivo comune; quello di poter ottenere informazioni sull'efficacia di una terapia. Ma ognuna ha le proprie diverse priorità. Il paziente

deve essere visto sia come individuo che come rappresentante di un gruppo di individui con lo stesso problema. E' fondamentale considerare sempre l'impatto che le azioni hanno sull'individuo, non solo i possibili o probabili benefici. Bisogna pensare come i diversi aspetti dello studio possono essere invasivi, intrusivi e stressanti; bisogna far di tutto per rendere più sopportabile la "tortura" dei test e degli esami, senza creare altri motivi di inutile disagio.

Devono sempre essere prese in considerazione le aspettative, le speranze e le ansie del paziente e della famiglia per tutta la durata del trial. Le persone vanno sempre informate *prima* dell'inizio del trial su quali saranno i possibili risultati e sulle probabilità di insuccesso.

Il bisogno di abbattere gli ostacoli alla conoscenza umana va sempre bilanciato e confrontato con l'impatto che un lungo studio può avere sull'individuo.

Le malattie lisosomiali e il Sistema Nervoso Centrale

La Fondazione per la Ricerca in Pediatria, in collaborazione con il NIH (Istituto Nazionale per la Salute), ha organizzato a Sacramento (USA) una Conferenza di due giorni sui deficit neurologici nelle malattie lisosomiali.

Questo resoconto delinea solo alcune delle presentazioni alla Conferenza; la registrazione completa è a cura del GOLD (Global Organisation Lysosomal Disease); è visitabile su www.goldinfo.org selezionando "Education and Information"

Gregory e Deborah Macres hanno fondato il Children's Research Fund dopo la morte del figlio di 4 anni nel 1997, per le complicanze dopo un trapianto di midollo osseo. Hanno deciso di onorarne la memoria raccogliendo fondi per la ricerca sulla Malattia di Gaucher Neuropatica (NGD).

Meccanismi patologici

Il Prof Anthony Futermann (dell'Istituto Weizmann di Rehovot, Israele) ha aperto la conferenza parlando dei meccanismi patologici nei disordini degli sfingolipidi. Bisogna capire cosa accade nelle cellule dei pazienti con malattie lisosomiali. Per esempio nella M. di G. sappiamo che è alterata una proteina, un enzima, e che questo causa un accumulo di glucocerebroside. Ma come mai questo causa danni alle cellule nervose nella NGD? Una ricerca effettuata dal team del Prof Futermann ha evidenziato un'alterazione del calcio intracellulare in alcune malattie da accumulo come la M. di G., la Malattia di Sandhoff e la Niemann-Pick di Tipo A (ma i deficit non sono gli stessi in tutte le malattie).

Infiammazione sistemica

Il Prof Hugh Perry è Direttore del SoNG (Southampton Neuroscience Group) che conduce ricerche cliniche e scientifiche sulle grandi patologie neurologiche. L'ipotesi dell'infiammazione sistemica nelle malattie croniche neurodegenerative è focalizzata sulle possibili vie e meccanismi di trasmissione; se cioè un'infiammazione periferica possa interessare o innescare un'infiammazione cerebrale.

Abbiamo tutti almeno una volta sperimentato di sentirci male per un'infezione. Il nostro sistema immunitario produce citochine (messaggeri chimici) che cono in collegamento, informano il nostro cervello sulla nostra condizione. Si genera la febbre e tutto uno spettro di cambiamenti fisiologici conosciuto come "stato di malessere

generale". Nelle malattie croniche neurodegenerative c'è una risposta infiammatoria atipica, caratterizzata dalla presenza di un gran numero di microglia attivate (macrofagi) localizzati attorno ai vasi sanguigni cerebrali. Il ruolo di questa microglia nella patogenesi della malattia è stato studiato in diversi modelli animali, incluso quello dell'Alzheimer, delle malattie lisosomiali e della malattia da prione BSE (mucca pazza). Nel topo modello BSE i microglia attivate sembrano giocare un ruolo minore, dato che la rimozione del gene delle citochine o il trattamento con antinfiammatori non influiscono nella progressione della malattia.

Un altro studio fatto dal Dr Perry sulla demenza senile ha evidenziato che le infezioni ripetute predispongono a questa malattia; i pazienti che hanno più di tre infezioni all'anno hanno molte più probabilità degli altri di andare incontro a demenza senile.

Questi dati suggeriscono che un'infiammazione sistemica generata da un trauma o da un virus possa aumentare la degenerazione delle cellule nervose, soprattutto quando il cervello è già "indebolito" dalla malattia cronica neurodegenerativa inclusa, forse, la malattia da accumulo lisosomiale.

Parkinsonismo

Il Dr Matt Farrer della Mayo Clinic ed Ellen Sidransky, Dr.ssa al NIH in neurogenetica molecolare, hanno discusso delle possibili correlazioni tra Malattia di Gaucher e Morbo di Parkinson. La Dr.ssa Sidransky ha presentato dei dati che supportano la tesi a favore della relazione tra Parkinson e mutazione del glucocerebrosidase (GC). Manifestazioni di Parkinsonismo si sono viste in alcuni pazienti con M. di G. e anche in portatori eterozigoti. Il termine Parkinsonismo si riferisce a disordini neurologici derivanti da cause diverse dal Parkinson ma che hanno sintomi simili come tremore, rigidità, passo strascicato. Il gene

del GC è stato analizzato in 75 campioni di tessuto cerebrale autoptico. La diagnosi post mortem ha identificato 35 casi di demenza, 29 di Parkinson e 12 di atrofia multiinfartuale. Dei 75 soggetti 9 (12%) erano eterozigoti per la mutazione del GC (23% dei casi di demenza e 4% dei Parkinson).

Il Dr Farrer, esperto del Morbo di Parkinson, afferma che l'evidenza non è così chiara e che bisogna ancora indagare molto in questo campo. In alcuni Centri sono in corso degli studi specifici in cui si cerca di determinare che frequenza esista di mutazione del GC nei malati di Parkinson nelle diverse etnie. Altri stanno studiando in che modo l'alterazione del GC possa colpire le cellule cerebrali e provocare la sintomatologia del Parkinson. I ricercatori sperano che la conoscenza di questi meccanismi possa portare allo sviluppo di farmaci più efficaci per entrambe le malattie.

Novità nel trattamento

La Dr.ssa Beverly Davidson dell'Università dell'Iowa ha parlato delle nuove terapie usate nei deficit del Sistema Nervoso Centrale nelle malattie da accumulo lisosomiale. Particolarmente

interessante è stato il lavoro del suo team di ricerca sul virus AAV-4. Viene usato come chaperon per portare un prodotto genetico (in questo caso un enzima lisosomiale) dentro le cellule endoteliali cerebrali (presenti nei vasi sanguigni). Da qui l'enzima può diffondersi nelle altre aree cerebrali. Il virus è stato introdotto mediante un'iniezione endovenosa; rappresenta un enorme successo in quanto tutti i precedenti tentativi avevano comportato un'iniezione direttamente nel cervello.

Terapia con i chaperon

Il Dr Jeffrey Kelly (Scripps Research Institute, California) ha parlato delle "Strategie terapeutiche nelle malattie da disfunzione enzimatica", inclusa la nuova area delle terapie con chaperon. Il Dr Kelly ha spiegato che quella con i chaperon, pur essendo una terapia molto promettente e innovativa, sembra essere molto più efficace contro certe mutazioni rispetto ad altre. Comunque, le ragioni di queste differenze si stanno chiarendo sempre più e si spera che in un futuro molto prossimo sia possibile utilizzarne al meglio ogni sfumatura.

L'European Task Force per la Malattia di Gaucher Neuropatica

Durante lo scorso EWGGD il Dr Ashok Vellodi, del Great Ormond Street Hospital di Londra, ha parlato dell'aggiornamento delle linee guida del trattamento della NGD (pubblicate in precedenza nel 2000 dall'EWGGD Task Force).

Il follow-up su 95 pazienti con NGD di Tipo III, in terapia con ERT alla dose di 120 U/kg, non ha rilevato purtroppo alcun dato statistico comprovante l'efficacia del trattamento.

Sentivamo quindi il bisogno di rivedere e aggiornare le linee guida. La Task Force si è riunita una prima volta a Londra nel Luglio 2005 per valutare i dati del follow-up a lungo termine dei pazienti con NGD seguiti nei Centri di Svezia, Polonia, Germania e Inghilterra. Ci sono state comunque molte difficoltà nel riportare i dati delle valutazioni, misurati e quantificati in maniera diversa all'interno di ogni Centro. La qualità dei dati poteva essere considerevolmente migliorata solo da una "raccolta dati" centralizzata, a cui far affluire le registrazioni individuali provenienti da ogni paese. E' stato deciso così che Elin Haf-Davies (infermiera al Great Ormond) visitasse tutti i Centri. Tra Novembre 2005 e Febbraio 2006 sono stati rivalutati 45 pazienti e di altri 10 si sono raccolte le notizie anamnestiche dalle cartelle dei ricoveri (tutti con NGD di Tipo III). Per la maggioranza erano omozigoti per la mutazione

L444P/L444P. Lo scopo principale era quello di accertare lo stato neurologico dei pazienti di Tipo III trattati con ERT alla dose di 120 U/kg/ogni 2 settimane. Si è visto che le dosi più alte venivano date ai pazienti più giovani, ai bambini. Gruppi della stessa età includevano pazienti con diversa severità, diversi genotipi e diversi fenotipi; i dati risultavano quindi tutti mescolati. Solo un piccolo numero di bambini, trattato alla dose indicata per più di 5 anni, era adatto al nostro studio sul follow-up. Alcuni bambini sembravano essere stabili neurologicamente anche se, data la giovane età, non era possibile definire se ciò dipendesse dalla ERT ad alte dosi o non semplicemente dal fatto che le complicanze neurologiche più gravi di solito insorgono in età più avanzata. La maggioranza degli adulti (molti di loro della Svezia) sembravano essere abbastanza stabili anche a basse dosi di ERT, anche chi l'aveva iniziata in età adulta, ma avevano forme lievi di NGD. I dati raccolti ora verranno esaminati e preparati per poter fare una revisione delle linee guida.

Un nuovo metodo di valutazione della NGD

La Malattia di Gaucher Neuropatica (NGD) di Tipo III è una dei 3 sottotipi riconosciuti della Malattia di Gaucher ed è caratterizzata da un ampio spettro di segni e sintomi che interessano gli organi viscerali e il Sistema Nervoso Centrale (SNC). La ERT è molto efficace nel curare le manifestazioni viscerali mentre il

deficit neurologico rimane un ostacolo insormontabile. Attualmente non esiste un metodo standardizzato per monitorare lo stato neurologico del paziente e la sua risposta alla terapia. Elin Haf-Davies (infermiera al Great Ormond Street Hospital) e la neurologa Catherine De Ville hanno sviluppato una Tabella di Severità della NGD (SST)

La prima tappa è consistita nell'identificare le principali aree di interessamento della NGD. Per poter fare questo abbiamo utilizzato uno studio retrospettivo sulle cartelle cliniche e le anamnesi dei vari Centri in Europa e le numerose pubblicazioni esistenti su questo argomento. Sono stati identificati 13 differenti aspetti/sintomi, neurologici (tremore, epilessia, atassia, disfagia, deficit dei movimenti oculari, spasticità ecc.); abbiamo fatto una breve descrizione dei vari items e abbiamo dato loro un punteggio da 0 a 3 a secondo della gravità della manifestazione. E' stato possibile eseguire così una prima stesura della Tabella di Valutazione. Abbiamo usato la SST con 45 pazienti con NGD provenienti da 4 Centri europei per valutarne l'applicabilità, la facilità di somministrazione, l'effettiva capacità di fornire indicazioni cliniche e statistiche su ogni item neurologico individuato. La compilazione ha richiesto 20-30 minuti per paziente. La validità del

contenuto della SST è stata giudicata da 5 esperti; ora stiamo procedendo alle modifiche e alle correzioni e speriamo di poter pubblicare presto la versione definitiva. Potrebbe essere un mezzo codificato e standardizzato per rendere la valutazione del paziente con NGD più veloce, immediata e oggettiva. Inoltre, risulterebbe più facile per il medico valutare i progressi del paziente, la progressione della malattia e la risposta alla terapia.

Rimane del lavoro da fare: individuare quali aspetti neurologici siano più invalidanti di altri, quale sia l'impatto di ogni sintomo sul vissuto del paziente e sulla sua autonomia nella vita quotidiana (intervistando i pazienti, le loro famiglie, i medici curanti). Dobbiamo anche capire quali variazioni di punteggio siano clinicamente importanti. Anche per questo abbiamo bisogno del parere e dell'aiuto degli esperti nel settore.

Notizie dal Mondo Gaucher **Un nuovo libro sulla Malattia di Gaucher**

La Malattia di Gaucher si è dimostrata un paradigma per tanti altri disordini lisosomiali da accumulo. La ricerca scientifica e il trattamento della M.di G. hanno aperto una nuova prospettiva anche ai pazienti portatori di altre malattie simili.

La M. di Gaucher. è stata la prima patologia dismetabolica ad avere una terapia enzimatica sostitutiva e sono stati i malati Gaucher a sperimentare per primi la terapia per la riduzione del substrato.

Edito dal **Prof Anthony Futermann** del Weizmann Institute of Science e dal **Prof Ari**

Zimran dello Shaare Zedek Medical Centre di Gerusalemme, il libro *Gaucher Disease* è la prima pubblicazione veramente completa sulla Malattia di Gaucher. Non solo tratta fin nei minimi particolari le varie modalità di terapia e trattamento, ma analizza ogni aspetto della diagnosi, della sintomatologia, della cura del paziente, senza tralasciare le considerazioni etiche.

Vi sono inclusi contributi forniti dagli esperti, dalle Associazioni dei pazienti, dalle Compagnie Farmaceutiche, dai responsabili per la Salute Pubblica.

European Cerezyme Access Programme (ECAP)

Il Dr Carlo Incerti, Presidente dell'ECAP, della Genzyme Co., ha riferito ai rappresentanti dell'EGA sullo stato attuale del programma di terapia umanitaria.

L'accesso alla ERT dei pazienti Gaucher nell'Europa dell'Est e nei Paesi balcanici è tutt'ora limitato dal mancato pagamento o rimborso delle spese mediche. Incoraggiata dall'EGA, la Genzyme ha istituito nel Febbraio 2004 l'ECAP, per fornire in questi Paesi, su base umanitaria (uso compassionevole), il Cerezyme ai malati più gravi o a rischio di vita. I criteri di ammissione al Programma sono la diagnosi certa di Malattia di Gaucher e l'urgenza del trattamento salvavita. Il farmaco viene fornito appena il Governo o il

Sistema Sanitario assicurano una corretta e sicura somministrazione e un adeguato monitoraggio della progressione della malattia. Un medico indipendente decide la dose iniziale in base al quadro clinico; il paziente viene rivalutato una volta all'anno per "riaggiustare" la terapia e rinnovare l'inserimento nel Programma. Finora hanno usufruito dell'ECAP 100 pazienti; i bambini sono 47, di cui 9 di Tipo III.

Jeremy Manuel, co-fondatore dell'EGA, ha ricordato a Henri Termeer, Capo Esecutivo della

Genzyme Corporation, che: "Una volta che un paziente viene messo in trattamento, con o senza

ECAP, è per tutta la vita".

La Terapia Domiciliare in Europa

Dagma Bartosikova dell'Associazione Gaucher Repubblica Ceca, e **Mariana Popovici** dell'Associazione Gaucher della Romania, hanno raccontato la loro vicenda personale, la loro esperienza positiva di riuscire ad avere la possibilità di assumere la ERT a casa propria, a differenza di tanti altri pazienti in tutta Europa che non hanno questa opportunità. Mariana ha ricordato che all'inizio, per poter avere la ERT, era costretta a fare un viaggio in treno di 12 ore fino all'Ospedale di Cluj, 2 volte al mese.

Linda Richfield, infermiera al Free Hospital di Londra, ha descritto le esperienze e i pareri dei pazienti che, in Inghilterra, ormai da anni fanno terapia domiciliare. Il trattamento a casa risulta più conveniente e meno stressante di quello ospedaliero. L'infusione viene integrata nella normale routine quotidiana e non interferisce col lavoro o lo studio.

Nascita dell'Alleanza Nordica

Anne-Grethe Lauridsen, presidente dell'Associazione Gaucher Danese, ha descritto la collaborazione con Norvegia, Finlandia e Svezia e la creazione di un'Alleanza Nordica come supporto ai pazienti Gaucher. Nei paesi nordici c'è una lunga tradizione di collaborazione tra Stati confinanti. "Anche se si parlano lingue diverse riusciamo a capirci bene. La densità di popolazione è molto bassa, i malati Gaucher ancora meno, distanti fra loro centinaia di km.

In Svezia l'Associazione, per oltre 30 anni, è stata formata dai soli genitori dei malati Gaucher di Norbotten. Quando i pazienti danesi e norvegesi si sono incontrati per la prima volta, erano solo 7. Abbiamo deciso così di unire le nostre "forze" in un'unica associazione. L'anno scorso abbiamo tenuto il nostro primo meeting; vi hanno partecipato i pazienti provenienti da tutte e quattro le Nazioni dell'Alleanza (Danimarca, Finlandia, Norvegia e Svezia)".

Le Associazioni nell'Europa dell'Est

La **Dr.sa Maja Djordjevic**, dalla Serbia Montenegro ha parlato della situazione dei malati Gaucher nel suo Paese. "Da Giugno 2002 23 pazienti, su 30 diagnosticati, ricevono la ERT. Solo il 79% di loro però afferma di sentirsi meglio o che la qualità di vita è migliorata dall'inizio del trattamento".

Olena Martynenko ha descritto i problemi che ancora devono affrontare in Ucraina. "L'Associazione Gaucher Ucraina è stata fondata nel Novembre 2002. L'Ucraina è formata da 11 Regioni tra cui la Crimea e la città di Kiev. Finora sono stati diagnosticati 20 pazienti (13 bambini e 7 adulti). Il primo ha ricevuto l'ERT tramite l'ECAP nel 2002; nel 2004 sono stati inseriti nel programma altri 4 bambini; oggi sono 16 i pazienti che ricevono la terapia umanitaria. Abbiamo chiesto per anni al Ministero della Salute, al Presidente, al Primo Ministro e al Soviet Supremo di trovare il denaro per finanziare la ERT; nel frattempo sono morti 3 bambini. Solo quest'anno siamo riusciti ad ottenere un finanziamento per riuscire a fare avere la ERT a 3 bambini che sono ancora senza trattamento".

Marina Terekhova dalla Russia racconta: "Su oltre 150 pazienti con diagnosi certa di Gaucher

solo 57 sono in trattamento con ERT (29 bambini e 28 adulti). Quattro di loro ricevono la terapia umanitaria tramite l'ECAP. Da Gennaio 2006 il Cerezyme è stato inserito nel programma statale DLO (fornitura di farmaci speciali salvavita): in teoria chiunque abbia un certificato di malattia può ottenere il farmaco gratuitamente dallo Stato. Il problema è che in Russia c'è ancora molta ignoranza, non solo sulla Malattia di Gaucher ma anche sul suo trattamento. Molti medici, infermieri e farmacisti non sanno nemmeno che il Cerezyme è in DLO".

Dalla Romania è intervenuto il **Dr Sinca George**, dell'Associazione Rumena Gaucher e malato Gaucher. "Ogni anno vengono diagnosticati nuovi malati Gaucher. Attualmente sono 41, di cui solo 29 in trattamento (13 tramite ECAP). Quasi tutti fanno terapia domiciliare o nell'ospedale più vicino a casa ma, per i controlli periodici, devono recarsi tutti presso la Clinica Pediatrica 1 di Cluj – Napoca. Ci sono gravi problemi di fornitura del farmaco. Il protocollo stipulato con la Genzyme e le compagnie assicurative non è stato rispettato, per cui il Cerezyme non viene fornito continuativamente".

Il profilo cognitivo nei bambini con NGD

Studio condotto da: A.Vellodi, E.Durling, N.Dale, E.Davies, Great Ormond Street Hospital for Children – Londra – U.K.

Allo scopo di capire meglio lo sviluppo cognitivo e i problemi educativi dei bambini con NGD, è stato condotto uno studio su 8 bambini (tra i 7 e i 13 anni), somministrando loro due Test: il WISC (Scala di Intelligenza Wechsler per Bambini) e il CMS (Scala di Memoria per Bambini). Il WISC valuta abilità verbali e non verbali, coordinazione motoria, orientamento spaziale.

Nonostante l'esiguo numero di soggetti è risultato che:

- 1) la maggioranza dei bambini ha un QI (Quoziente Intellettivo) ai limiti inferiori

- 2) gli schemi cognitivi che implicano ragionamento e soluzione dei problemi sono molto più deficitari della memoria
- 3) mentre la memoria risulta pressoché intatta ai test, ci sono aree specifiche di "debolezza" cognitiva nella NGD.
- 4) Ulteriori studi e approfondimenti potranno aiutare a capire meglio i bisogni educativi ed educazionali di questi bambini.

Complicanze della Malattia di Gaucher nell'adulto

Studio condotto da: TM Cox, NR.Evans, PB Deegan, E Morris, Dip. di Medicina, Università di Cambridge, Addenbrooke Hospital – Cambridge (UK)

Abbiamo osservato la co-evoluzione della Malattia di Gaucher e della Terapia Enzimatica Sostitutiva per 15 anni. Ormai, la morte per complicanze Gaucher sembra essere relegata all'era pre ERT.

Lo studio ha riguardato 131 pazienti di Tipo I e Tipo III tra il 1991 e il 2006. L'indice di severità medio è 10 (range 1 – 33); la maggioranza di mutazione presente è N370S (43%) seguita dall'allele L444P (17%). Nel 2006 i pazienti in vita erano 116, di cui 54 splenectomizzati.

Le complicanze gravi sono soprattutto a carico delle ossa (protesi articolare per osteonecrosi, fratture patologiche, osteomieliti), dei polmoni (ipertensione, infiltrazione polmonare), del fegato (cirrosi, varici, ipertensione portale). Dei 15 pazienti deceduti solo 8 cause di morte possono essere messe in relazione alla Malattia di Gaucher (quasi tutte prima del 1998).

La splenectomia, che ora con la ERT può essere evitata, è associata alla maggior parte delle complicanze più gravi (60 su 67).

Quanto sono "flessibili" i globuli rossi nei malati Gaucher?

Un gruppo di ricercatori al St.George's Hospital di Londra sta lavorando al Royal Free Hospital per indagare sulla fisiologia e le proprietà della membrana cellulare dei globuli rossi nei pazienti con Malattia di Gaucher. Il Dr Atul Mehta, Primario Ematologo al Royal Free Hospital descrive questi studi.

I globuli rossi trasportano ossigeno in tutto il corpo, anche attraverso i più piccoli capillari, alcuni dei quali hanno un diametro inferiore a quello degli stessi eritrociti. I globuli sono capaci di schiacciarsi e deformarsi attraversando i piccoli capillari, e rilasciano comunque ossigeno ai tessuti. I globuli consumano energia per mantenere le loro membrane così flessibili. Non conosciamo alla perfezione tutte le funzioni della milza, ma uno dei suoi compiti è sicuramente quello di mantenere la flessibilità della membrana cellulare. La deformabilità è resa possibile anche per la composizione lipidica della membrana. La Malattia di Gaucher è causata dal deficit di un enzima coinvolto nel metabolismo dei lipidi. Alcuni di questi derivano proprio dalle membrane dei globuli rossi. Inoltre, nella M. di G. la composizione lipidica di membrana è alterata, anormale.

La **Dr.sa Bridget Bax**, del St.George's Hospital e i suoi colleghi hanno studiato 4 gruppi di soggetti: 1) pazienti Gaucher con milza intatta e in trattamento con ERT 2) pazienti Gaucher con milza intatta non in terapia con ERT 3) pazienti Gaucher splenectomizzati in terapia con ERT 4) pazienti non Gaucher splenectomizzati. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti fumatori in quanto è provato che il fumo di sigaretta altera la capacità di deformazione dei globuli rossi.

Risultati

La capacità dei globuli rossi di legarsi insieme (aggregazione eritrocitaria) era aumentata in tutti i pazienti splenectomizzati (Gaucher e non Gaucher), ma solo in quelli Gaucher la capacità di deformarsi era ridotta. Questo è da imputarsi alla diversa composizione lipidica della membrana cellulare nei malati Gaucher. Queste variazioni possono portare a problemi per la fluidità sanguigna; molti pazienti Gaucher soffrono di

Dettagli dello studio

ostruzione dei piccoli capillari, cosa che aggrava i problemi ossei e polmonari.

La ERT non sembra influire in alcun modo sulle proprietà intrinseche dei globuli. Sarebbe interessante vedere se invece il miglustat (Zavesca) abbia qualche interazione con la flessibilità di membrana, dato che sembra in grado di modificare la sintesi dei lipidi di membrana.

Studi in corso

Un'ambiziosa meta a lungo termine del gruppo di studio del St. George è quella di riuscire ad utilizzare i globuli rossi propri del paziente per trasportare in circolo la Terapia enzimatica sostitutiva. Questa tecnica viene già utilizzata per altri enzimi in pazienti con immunodeficienze. In pratica, i globuli rossi vengono prelevati dal paziente e messi in incubazione. Vi viene inoculato l'enzima prescelto e in seguito vengono

reimmessi nel sistema circolatorio del paziente. I globuli rossi rilasciano così gradualmente l'enzima in circolo per un periodo più o meno lungo.

Studio sulla sopravvivenza dei globuli rossi

Un altro ramo dello studio mira a quantificare la durata di vita del globulo rosso nella circolazione sistemica. Verranno arruolati pazienti Gaucher splenectomizzati e non. Verranno prelevati 20ml di sangue; i globuli rossi vengono poi marcati con un colorante (Cromo 51) e reinfusi. Sono previsti dei microprelievi (4ml) dopo 5, 7, 10 e 14 giorni e, in seguito, ogni settimana per 5 – 8 settimane. Delle infermiere sono incaricate di recarsi al domicilio del paziente (o al luogo di lavoro) per i prelievi, in modo che lo studio non interferisca troppo con la vita quotidiana dei volontari.

Tutti risultati verranno presto pubblicati (come lo studio sulla flessibilità) sull'European Journal of Haematology.