



Progressi medici nella Malattia di Pompe

*Nel 1932 J.C. Pompe, un patologo olandese, riferì il caso di un bambino di 7 mesi con il cuore notevolmente ingrossato morto poco dopo essere stato ricoverato in ospedale. Questo fu il primo caso documentato della malattia che, successivamente, divenne nota come Malattia di Pompe. Trent'anni più tardi, uno scienziato belga scoprì che le persone affette dalla Malattia di Pompe mancavano di un enzima chiamato **alfa-glucosidasi acida** o **maltasi acida**. Questo enzima si trova normalmente in un comparto della cellula chiamato **lisosoma**. Come tutti gli enzimi, l'alfa-glucosidasi acida deve svolgere una funzione molto particolare. Permette infatti la scomposizione del glicogeno, una forma di zucchero che si accumula nelle cellule muscolari e che viene rilasciata quando il corpo necessita di energia. Senza questo enzima, si verifica un eccessivo accumulo di glicogeno nelle cellule e il conseguente indebolimento di tutti i muscoli del corpo.*



Da quando è stato scoperto il legame fra l'alfa-glucosidasi acida e la Malattia di Pompe, i ricercatori di tutto il mondo si sono impegnati nella ricerca di una tecnica per sostituire l'enzima mancante.

D Che cos'è la terapia enzimatica sostitutiva? In che modo può aiutare chi soffre della Malattia di Pompe?

R Attraverso la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) alle persone con la Malattia di Pompe viene somministrata una forma speciale di alfa-glucosidasi acida per sostituire l'enzima mancante. Questa forma speciale di enzima, chiamata *rhGAA*, viene prodotta nelle cellule di mammiferi geneticamente modificate (tecnica per produrre enzimi della massima qualità in grandi quantità necessarie per l'ERT). La

terapia viene somministrata **per via endovenosa** (iniezione diretta nel flusso sanguigno) in modo che possa raggiungere i muscoli e scomporre il glicogeno, causa dei danni muscolari quando si accumula in quantità eccessiva nelle cellule. Sebbene l'ERT non sia una vera e propria cura per la Malattia di Pompe, contribuisce comunque a rallentare il progressivo indebolimento muscolare e a migliorare la funzionalità muscolare. L'ERT è una terapia a lungo termine, somministrata ad intervalli regolari (due volte al mese). La dose somministrata dipende dal peso del paziente.



Altre definizioni della Malattia di Pompe

Deficit di alfa-glucosidase acida, deficit di maltasi acida, malattia da accumulo di glicogeno di Tipo II.

Le sperimentazioni cliniche per studiare la sicurezza e l'efficacia dell'ERT sono cominciate nel 1999 con un ridotto numero di neonati gravemente affetti dalla malattia, adolescenti e adulti. Queste sperimentazioni hanno mostrato che l'ERT può avere importanti benefici, soprattutto se la terapia viene iniziata in stadio precoce della malattia. In queste prime sperimentazioni i pazienti affetti dalla malattia ad insorgenza infantile hanno mostrato sostanziali miglioramenti della funzionalità del muscolo cardiaco. Numerosi pazienti hanno inoltre riacquisito una certa funzionalità del muscolo scheletrico. Alcuni dei pazienti neonati a cui è stata somministrata l'ERT hanno addirittura cominciato a camminare autonomamente. È importante aggiungere, tuttavia, che quando il danno muscolare è molto avanzato, difficilmente è possibile ripristinare una completa funzionalità dei muscoli.

D Che cos'è la terapia genica? In che modo può aiutare chi soffre della Malattia di Pompe?

R L'obiettivo della terapia genica è sostituire il gene difettoso che produce l'alfa-glucosidasi acida, fornendo al corpo le informazioni genetiche di cui necessita per avviare la normale produzione dell'enzima. Ciò potrebbe portare ad una cura per la Malattia di Pompe, tuttavia la ricerca sulla terapia genica è ancora in fase iniziale. Uno dei maggiori ostacoli da superare è trovare il modo di trasferire il gene nelle cellule muscolari. I ricercatori hanno ottenuto qualche successo utilizzando diversi ceppi di un comune virus del raffreddore per

trasferire il gene nei topi e nelle quaglie. In entrambi i modelli animali, il virus ha raggiunto il fegato, dove ha cominciato a produrre l'enzima e ad inviarlo alle cellule muscolari attraverso il flusso sanguigno. Nel giro di qualche giorno l'enzima ha cominciato ad eliminare il glicogeno, migliorando la funzionalità muscolare. Sono necessari, tuttavia, ulteriori studi per valutare la sicurezza e l'efficacia di questo approccio prima che possa essere testato negli esseri umani.

D Il trapianto di midollo osseo è un'opzione per il trattamento della Malattia di Pompe?

R Il midollo osseo è il tessuto molle all'interno delle ossa, dove si producono nuove cellule staminali. Le cellule staminali normali sono in grado di creare nuove cellule contenenti l'enzima mancante nelle persone con la Malattia di Pompe. Il trapianto di midollo osseo, o BMT, è una tecnica per sostituire le cellule staminali del midollo osseo che non possiedono una sufficiente quantità dell'enzima con cellule staminali normali in grado di fornire alfa-glucosidasi acida ai muscoli. Questo approccio è stato provato, ma non ha ancora avuto successo.

D Qual è il processo per sviluppare nuove terapie?

R Il processo per sviluppare nuove terapie inizia in laboratorio, dove i ricercatori cominciano a testare le loro teorie. Seguono studi su animali e, se tali studi hanno successo, studi di ricerca sugli

esseri umani, chiamati *sperimentazioni cliniche*. Lo scopo di questi studi è raccogliere informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia della terapia. Occorrono diversi anni di rigorosi e accurati test prima che una terapia sperimentale venga autorizzata per l'uso sugli esseri umani.

Fasi di sperimentazione clinica:

Le sperimentazioni cliniche si suddividono in 4 stadi o fasi. Un programma di studio, chiamato protocollo, specifica gli obiettivi di ogni fase della sperimentazione.

- Nella **fase 1** la terapia sperimentale viene somministrata ad un piccolo gruppo di volontari per testare gli aspetti legati alla sicurezza, come gli effetti collaterali e il dosaggio.
- Nella **fase 2** la terapia viene somministrata ad un gruppo più vasto di soggetti interessati per verificare l'efficacia della terapia e ottenere maggiori informazioni sulla sicurezza. Se le sperimentazioni di fase 2 sono soddisfacenti, lo studio viene esteso ad un maggior numero di centri medici nella fase 3.
- Nella **fase 3** la sperimentazione di un numero ancora maggiore di pazienti e fornire un quadro molto più ampio di come la terapia influenza i soggetti malati.
- Gli studi di **fase 4** vengono effettuati di norma dopo che la terapia è stata autorizzata, per ottenere maggiori informazioni sui rischi, i benefici e l'efficacia rispetto ad altre terapie.

D Quali benefici e rischi ci sono per chi aderisce allo studio clinico?

R Per le malattie rare come la Malattia di Pompe aderire ad uno studio di terapia sperimentale potrebbe migliorare, salvare e prolungare la vita dei pazienti. L'estensione dell'accesso al programma ERT (Trattamento enzimatico sostitutivo) potrebbe dare agli ammalati con grave manifestazione della patologia una possibilità di cura, altrimenti preclusa per loro. Gli studi randomizzati che chiedono larga partecipazione dei pazienti (ma assegnati ai differenti gruppi per confrontare i trattamenti) possono dare alle persone con la forma meno severa della patologia un'opportunità di iniziare ERT prima che la loro debolezza muscolare provochi disabilità.

L'adesione al programma ERT dà inoltre la possibilità di essere monitorati e controllati dai medici specializzati nel trattamento della Malattia di Pompe.

Prima di partecipare allo studio sperimentale sarebbe importante valutare i benefici e i rischi. Leggi il protocollo e parla con il medico di fiducia per farti una corretta idea delle possibilità di essere accettato nello studio sperimentale e quanto dura il trattamento a cui decidi di aderire. Pensa come partecipare allo studio sperimentale potrà interferire nella tua quotidianità, ad esempio sulla tua salute, famiglia, lavoro e qualsiasi altro elemento che è legato alla tua vita. Accertati di quale supporto puoi usufruire quando aderisci allo studio clinico (ad esempio se le spese di viaggio sono rimborsabili) Se hai delle domande sull'ERT o sulla Malattia di Pompe, contatta il Dipartimento Medico a Genzyme, la società che sponsorizza la ricerca. Vedi Fonti d'informazione.

Progressi medici nella Malattia di Pompe (continua)

D Come posso trovare le informazioni sugli studi clinici che si svolgono nel mondo?

R Per conoscere o informarsi sugli studi sperimentali in atto in tutto il mondo che reclutano pazienti con la Malattia di Pompe, visita www.clinicaltrial.gov (un servizio

dell'US National Institutes of Health) e metti la parola "Pompe" nell'area ricerca. Puoi avere più informazioni contattando l'Associazione Internazionale Pompe (IPA) o altri gruppi elencati nelle Fonti d'informazione.

Fonti d'informazione

Attraverso le fonti di informazione sotto indicate potete tenervi aggiornati sui progressi della ricerca e del trattamento della Malattia di Pompe

- **L'Associazione Internazionale Pompe (IPA)** pubblica spesso informazioni aggiornate sugli Studi clinici sulla Malattia di Pompe. Visitate il sito web www.worldpompe.org e cicate su "Latest News" (Ultime Notizie). Potete trovare anche i link a notizie circa la ricerca attraverso terapia genica, terapia enzimatica sostitutiva, protocolli delle conferenze IPA e notizie di prima mano di pazienti e genitori di pazienti che hanno partecipato a studi clinici con la ERT.
- Il **Dipartimento di Informazione Medica** della Genzyme può rispondere a specifiche domande riguardo l'arruolamento dei pazienti nei test clinici per la terapia enzimatica sostitutiva. Negli Stati Uniti puoi contattare il numero 1-800-745-4447 o l'indirizzo di posta elettronica medinfo@genzyme.com. In Europa chiama il numero in Olanda 31-35-699-1499 o scrivi a euromedinfo@genzyme.com. Per gli altri paesi chiama il numero 1-617-768-9000.
- Il **Pompe Center** dell'università Erasmo in Olanda offre sul suo sito www.pompecenter.nl informazioni sui progressi della ricerca e del trattamento per una migliore comprensione della Malattia di Pompe. Sul sito web trovate anche i link ad altri gruppi Pompe e a Centri di ricerca per malattie neuromuscolari a livello mondiale.
- Il sito web **Pompe Community** www.pompe.com (in inglese) sponsorizzato dalla ditta Genzyme, offre informazioni sulla ERT e sulla Malattia di Pompe.

La presente pubblicazione si prefigge di fornire informazioni generali sul tema trattato. Viene distribuita come servizio pubblico erogato dall'International Pompe Association, fermo restando che l'International Pompe Association non si impegna a fornire prestazioni mediche o altri servizi professionali. La medicina è una scienza in costante evoluzione. L'errore umano e i cambiamenti della prassi medica non consentono di garantire la precisione di materiali che trattano una materia così complessa. Le presenti informazioni devono essere pertanto confermate da altre fonti, in particolare fonti mediche.