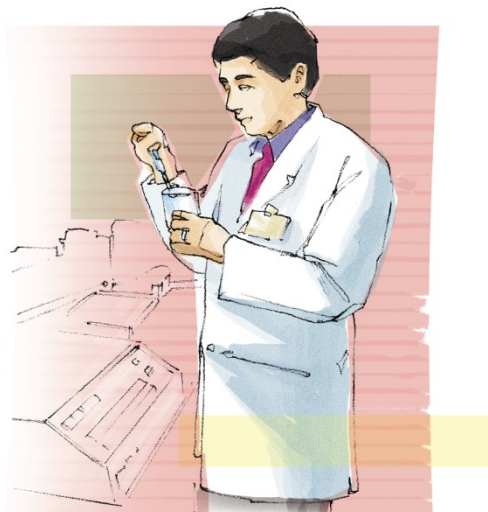


I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE

Nel 1932 JC Pompe, un patologo olandese, descrisse un neonato di 7 mesi con un considerevole ingrossamento del cuore che morì pochi giorni dopo il ricovero in ospedale. Questo fu il primo accenno a quella che in seguito venne conosciuta come Malattia di Pompe (per saperne di più sul dott. Pompe, fare riferimento all'Allegato 1). Trent'anni più tardi, in Belgio, uno scienziato scoprì che le persone affette da Malattia di Pompe erano prive di un enzima chiamato **alfa-glucosidase acida** o **maltase acida**. Questo enzima normalmente si trova all'interno di un compartimento della cellula chiamato **lisosoma**.



Come tutti gli enzimi, l'alfa-glucosidase ha uno specifico lavoro da svolgere: aiuta a rompere il glicogeno, un tipo di zucchero presente nelle cellule dei muscoli che viene rilasciato quando il corpo ha bisogno di energia. Senza questo enzima, il glicogeno si accumula nelle cellule e indebolisce i muscoli del corpo. Da quando è stato scoperto il legame tra l'alfa-glucosidase e la Malattia di Pompe, i ricercatori di tutto il mondo hanno cercato in tutti i modi di rimpiazzare l'enzima mancante. Nonostante non si abbia ancora una cura per la Malattia di Pompe, la terapia enzimatica sostitutiva (enzyme replacement therapy, ERT) fornisce ai pazienti quell'enzima (alfa-glucosidase) di cui sono deficitari. L'enzima sostitutivo aiuta a rompere il glicogeno e impedisce che si accumuli in modo anomalo nelle cellule.

La ERT è un trattamento inteso a sostituire un enzima non presente o marcatamente carente in persone alle quali è stata diagnosticata la Malattia di Pompe. Il trattamento ERT non è una cura per la Malattia di Pompe, poiché non corregge il difetto genetico che sta alla base della malattia.

D: Che cos'è la terapia enzimatica sostitutiva? Come può aiutare le persone affette da Malattia di Pompe?

R: Le persone affette da Malattia di Pompe non dispongono, in tutto o in parte, di un enzima lisosomiale chiamato alfa-glucosidase acida (acid alpha-glucosidase, GAA). La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) serve a rimpiazzare l'enzima GAA mancante o carente. Il trattamento basato sulla sostituzione dell'enzima è stato utilizzato anche nella cura di altre malattie da accumulo lisosomiale, come il Gaucher di tipo 1 e la malattia di

I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE

Fabry.

La ERT si basa sull'utilizzo della tecnologia genetica ricombinante, un processo che permette agli scienziati di alterare il patrimonio genetico di un organismo per la produzione delle proteine umane, compresi gli enzimi. Questo processo avviene in tre fasi:

Fase 1 – Cultura di cellule per la produzione di enzima umano:

La ERT comincia con l'immissione del gene umano per l'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA) (l'enzima che è carente nelle persone affette da Malattia di Pompe) in una linea cellulare.

Una volta che le cellule hanno ricevuto il gene, cominciano a riprodurre l'enzima umano GAA. Per far sì che questo accada, le cellule vengono tenute, in condizioni speciali, all'interno di grandi serbatoi chiamati bioreattori. Ogni giorno, il liquido viene rimosso dal bioreattore e l'enzima che le cellule hanno prodotto viene raccolto per la depurazione.

Fase 2 – Depurazione dell'enzima:

La ERT deve soddisfare standard altissimi di purezza e sicurezza. L'enzima viene purificato attraverso un processo chiamato cromatografia su colonna, un metodo che serve a separare e isolare le parti di una miscela per rimuovere le sostanze indesiderate. Maggiore è il numero di colonne cromatografiche che attraversa, maggiore sarà la purezza dell'enzima.

Fase 3 – Riempimento e rifinitura:

Dopo la depurazione, l'enzima viene messo in fiale di vetro sterili, a loro volta conservate per 48h in un liofilizzatore, all'interno del quale l'acqua evapora lasciando una sostanza polverosa. In questa forma, l'enzima risulta essere più stabile. Durante il processo di produzione vengono condotti numerosi test volti a garantire che il trattamento soddisfi gli standard più elevati. Ogni fiala viene poi ispezionata prima di essere consegnata e resa disponibile ai pazienti.

La ERT è un processo complesso che richiede diversi mesi e che è stato reso possibile solo dopo molti anni di sviluppo e test.

La ERT viene somministrata per **via endovenosa** (iniettata direttamente nel sistema circolatorio) per consentirle di raggiungere i muscoli e rompere il glicogeno che causa danni quando si accumula nelle cellule. Nonostante la ERT non sia una cura per la Malattia di Pompe, essa permette di rallentare il progredire della debolezza muscolare e può favorire il miglioramento della funzione dei muscoli. La ERT è un trattamento a lungo

I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE

termine, somministrato a intervalli regolari. La dose viene calcolata in base al peso o all'età del paziente.

Numerosi trattamenti di nuova generazione sono disponibili e in fase di studio. Per ulteriori informazioni consultare "Pompe Connections: sezione informativa", il sito Web dell'IPA o contattare le organizzazioni nazionali di pazienti.

D: In che cosa consiste il processo per lo sviluppo di nuovi trattamenti?

R: Il processo di sviluppo, sperimentazione e approvazione di nuovi trattamenti implica molti passaggi critici e occorrono circa dieci anni per passare dalla fase preclinica all'approvazione del farmaco. Di seguito una descrizione generale dei vari passaggi per l'approvazione di un farmaco negli Stati Uniti:

Test preclinici:

I test preclinici vengono effettuati per valutare la sicurezza di un trattamento sperimentale prima della somministrazione nell'uomo e per accertare il potenziale del trattamento nella cura della malattia. In questa fase, gli scienziati testano il trattamento in laboratorio attraverso esperimenti su animali, così da raccogliere dati sulla sicurezza e valutare l'attività biologica nei confronti della malattia target.

Sperimentazioni cliniche:

Le sperimentazioni cliniche sono degli studi di ricerca che testano l'efficacia del nuovo trattamento nell'uomo. Ogni studio risponde a domande scientifiche e cerca di trovare il modo migliore per prevenire, "screenare", diagnosticare e trattare una malattia. Le sperimentazioni cliniche permettono inoltre di confrontare un nuovo trattamento con uno già in corso.

Ogni sperimentazione clinica ha un protocollo, o piano d'azione, da rispettare durante il suo svolgimento. Questo protocollo descrive quello che verrà fatto durante lo studio, il modo in cui questo verrà condotto e il motivo per cui ogni sua fase è necessaria. Ogni studio ha le sue regole relative a chi può partecipare. Alcuni studi necessitano di volontari affetti da una certa malattia, altri persone sane, altri ancora includono solo uomini o donne.

Negli Stati Uniti, una commissione indipendente di specialisti, statisti e membri della comunità hanno il compito di approvare e monitorare il protocollo. Assicurano che i rischi siano bassi e che valga la pena in vista dei potenziali benefici.

Le sperimentazioni cliniche sono suddivise in 4 fasi:

I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE

Sperimentazione clinica di Fase I

Le sperimentazioni cliniche di Fase I vengono condotte al fine di testare per la prima volta un nuovo farmaco biomedico in un piccolo gruppo di persone (ad es. 20-80 persone) e valutarne la sicurezza (ad es. per determinare un intervallo di dosaggio sicuro e identificare gli effetti collaterali).²

Sperimentazione clinica di Fase II

Le sperimentazioni cliniche di Fase II vengono condotte al fine di studiare un farmaco in un gruppo più numeroso di persone (varie centinaia), determinarne l'efficacia (ovvero se funziona come programmato) e valutarne ulteriormente la sicurezza.²

Sperimentazione clinica di Fase III

Le sperimentazioni cliniche di Fase III vengono condotte al fine di studiare l'efficacia di un farmaco in vasti gruppi di partecipanti (da varie centinaia a varie migliaia), comparandolo con altri farmaci sperimentali o standard (o con lo standard di cura non interventistico). Le sperimentazioni di Fase III vengono utilizzate anche per monitorare gli effetti avversi e raccogliere informazioni che consentiranno di utilizzare il farmaco in maniera sicura.²

Sperimentazione clinica di Fase IV

Le sperimentazioni cliniche di Fase IV vengono condotte dopo che un farmaco è stato immesso in commercio. Questi studi sono intesi a monitorare l'efficacia del farmaco approvato nella popolazione generale e raccogliere informazioni su eventuali effetti avversi associati all'utilizzo diffuso per lunghi periodi di tempo.²

Una volta che il trattamento è stato immesso sul mercato, potrebbero essere condotti ulteriori studi volti a valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento durante l'uso di routine, oppure valutarlo in nuovi segmenti della popolazione di pazienti.¹

D: Quali sono i rischi e i benefici che si hanno partecipando a una sperimentazione clinica?

R: Per malattie rare come la Malattia di Pompe, prendere parte a uno studio di ricerca

¹ Comprendere le sperimentazioni cliniche: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

I PROGRESSI MEDICI NELLA MALATTIA DI POMPE

può dare ai pazienti l'accesso a trattamenti sperimentali che potrebbero migliorare, salvare o allungare la loro vita. Un programma di accesso espanso potrebbe fornire un trattamento a pazienti con forme più gravi della malattia che altrimenti non avrebbero i requisiti per essere inseriti nella sperimentazione clinica. Studi randomizzati che arruolano un grande numero di pazienti (assegnati a gruppi differenti per poter effettuare un raffronto dei vari trattamenti) potrebbero dare a persone con una forma meno grave di malattia l'occasione per iniziare il trattamento prima che la debolezza muscolare progredisca verso una leggera disabilità. Visto che la tua salute è fortemente monitorata, l'arruolamento in una sperimentazione clinica ti dà la possibilità di avere accesso a cure mediche sotto la supervisione di esperti della malattia di Pompe.

Prima di decidere di partecipare a una sperimentazione clinica, è importante soppesare tutti i rischi e i benefici che ne potrebbero derivare. Leggi il protocollo e consultati con il tuo operatore sanitario (o di tuo figlio) per farti un'idea migliore delle possibilità di essere accettati nella sperimentazione clinica e quanto tempo potrebbe passare prima di iniziare il trattamento. Fai le opportune considerazioni sull'impatto che il partecipare alla sperimentazione clinica potrebbe avere sulla tua salute, la tua famiglia, il tuo lavoro e tutto ciò che potrebbe riguardarti. Prima di decidere di arruolarti, assicurati di chiedere che tipo di supporto avresti a disposizione e se eventuali spese per raggiungere il centro dello studio sarebbero coperte.

D: Come posso trovare le sperimentazioni cliniche in corso nella mia zona?

R: Consultare la sezione “Per saperne di più” e l’opuscolo “Pompe Connections: terapia genica”.

La presente pubblicazione si prefigge di fornire informazioni generali sul tema trattato. Viene distribuita come servizio pubblico erogato dall'IPA - International Pompe Association, fermo restando che l'IPA 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 da quella medica.