



associazione italiana glicogenosi presenta

convegno nazionale glicogenosi
ventiseiesima edizione
5 - 6 ottobre 2024 **Bologna**



*Ascoltare, accogliere,
accompagnare le persone
con glicogenosi oggi
per progettare insieme
il **domani***

Terapia con mRNA per la Glicogenosi 1B

Dott.ssa Lucia De Stefano
Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM) - Pozzuoli



Bologna, 05-06 Ottobre 2024



Terapia con mRNA per la Glicogenosi 1b

LUCIA DE STEFANO, PhD.

Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)

Unità di Terapia Molecolare

Via Campi Flegrei 34

80078 Pozzuoli (Naples), Italy

E-mail: l.destefano@tigem.it

Deficit del trasportatore del glucosio-6-fosfato
(G6PT)

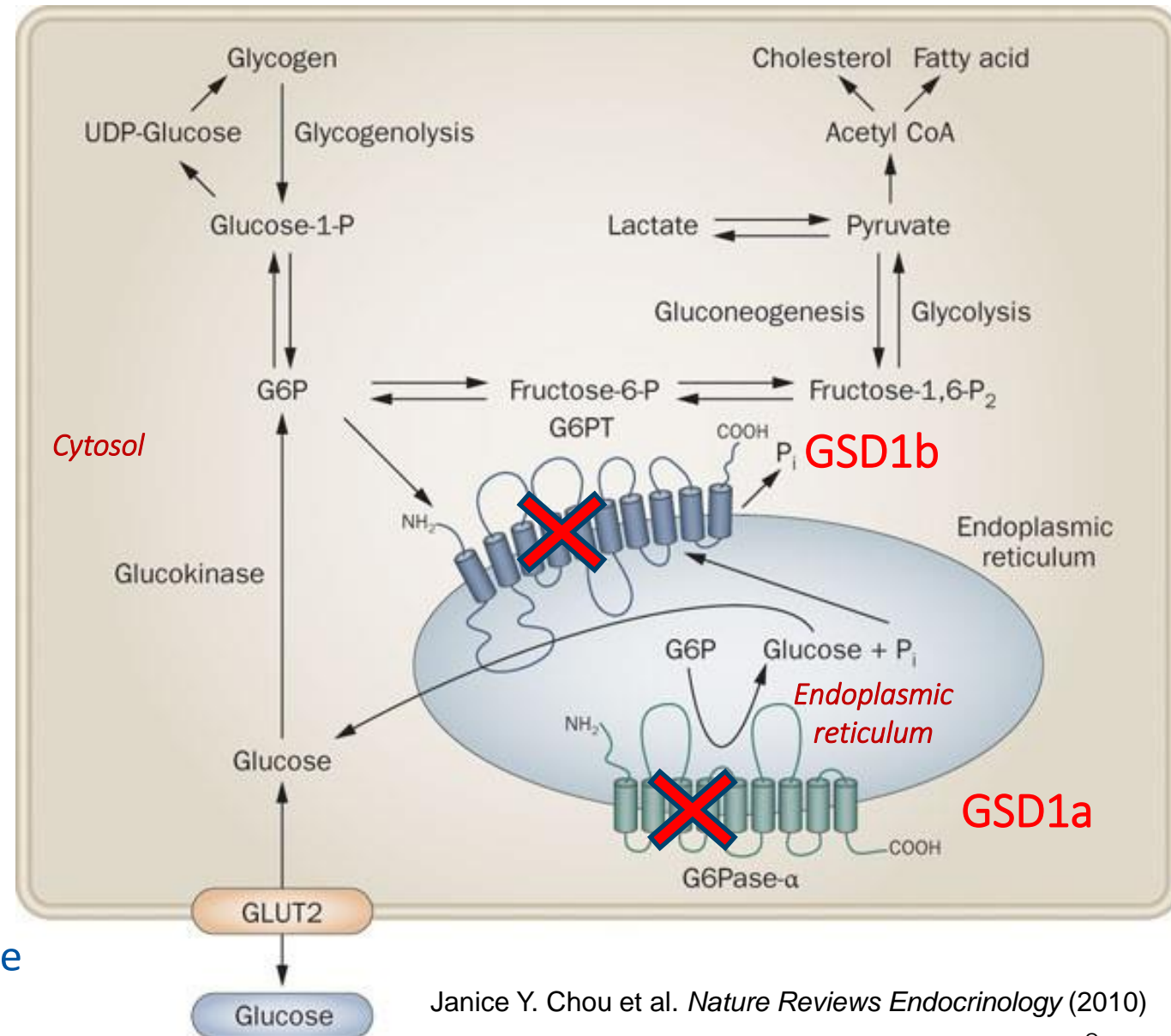
Manifestazioni cliniche:

Alterazione dell'omeostasi glicidica

- Ipoglicemia
- Ritardo di crescita
- Acidosi lattica
- Iperuricemia
- Iperlipidemia
- Epatomegalia
- Nefromegalia
- Osteoporosi

Difetti immunologici

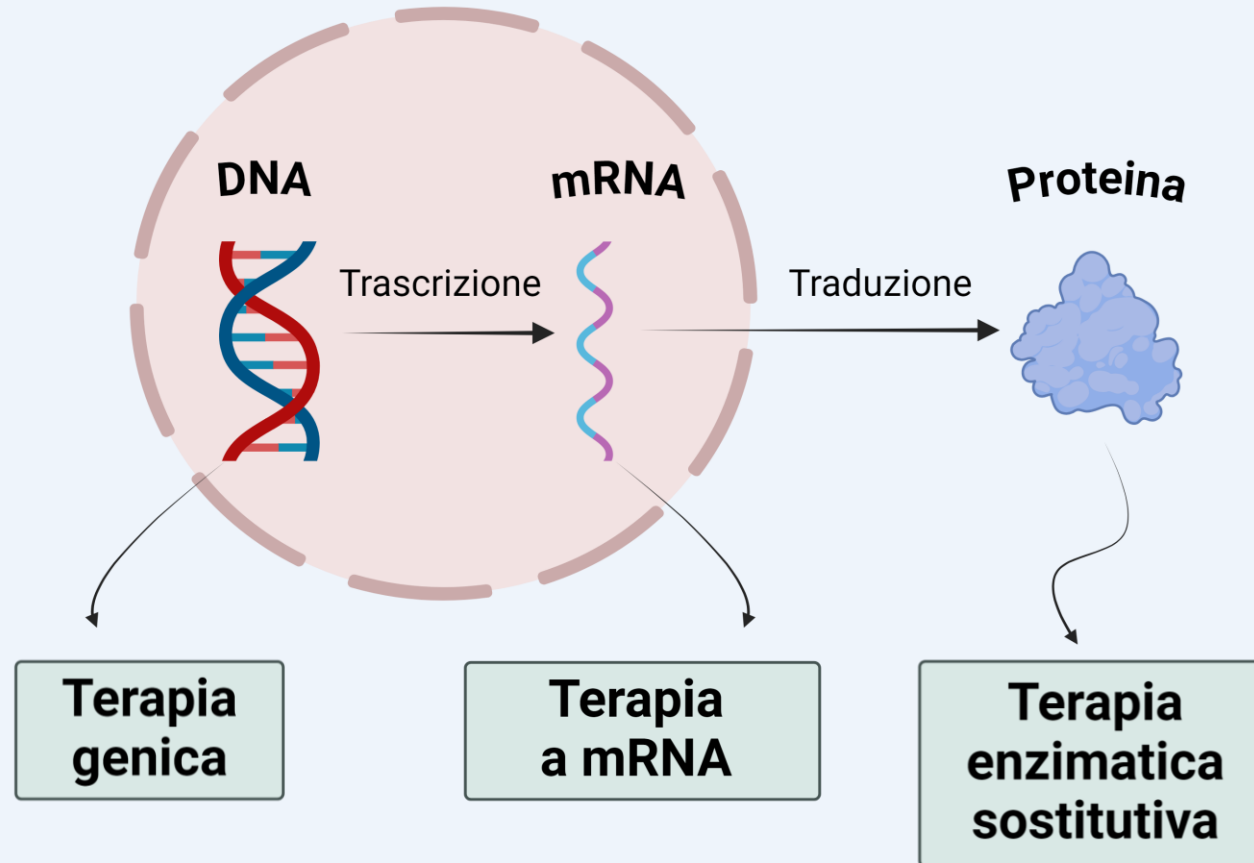
- Neutropenia e disfunzione dei neutrofili
- Malattia infiammatoria cronica intestinale



- Evitare digiuno
- Pasti frequenti (amido di mais)
- Fattore di crescita G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor)
- Inibitore di SGLT2: Empagliflozin

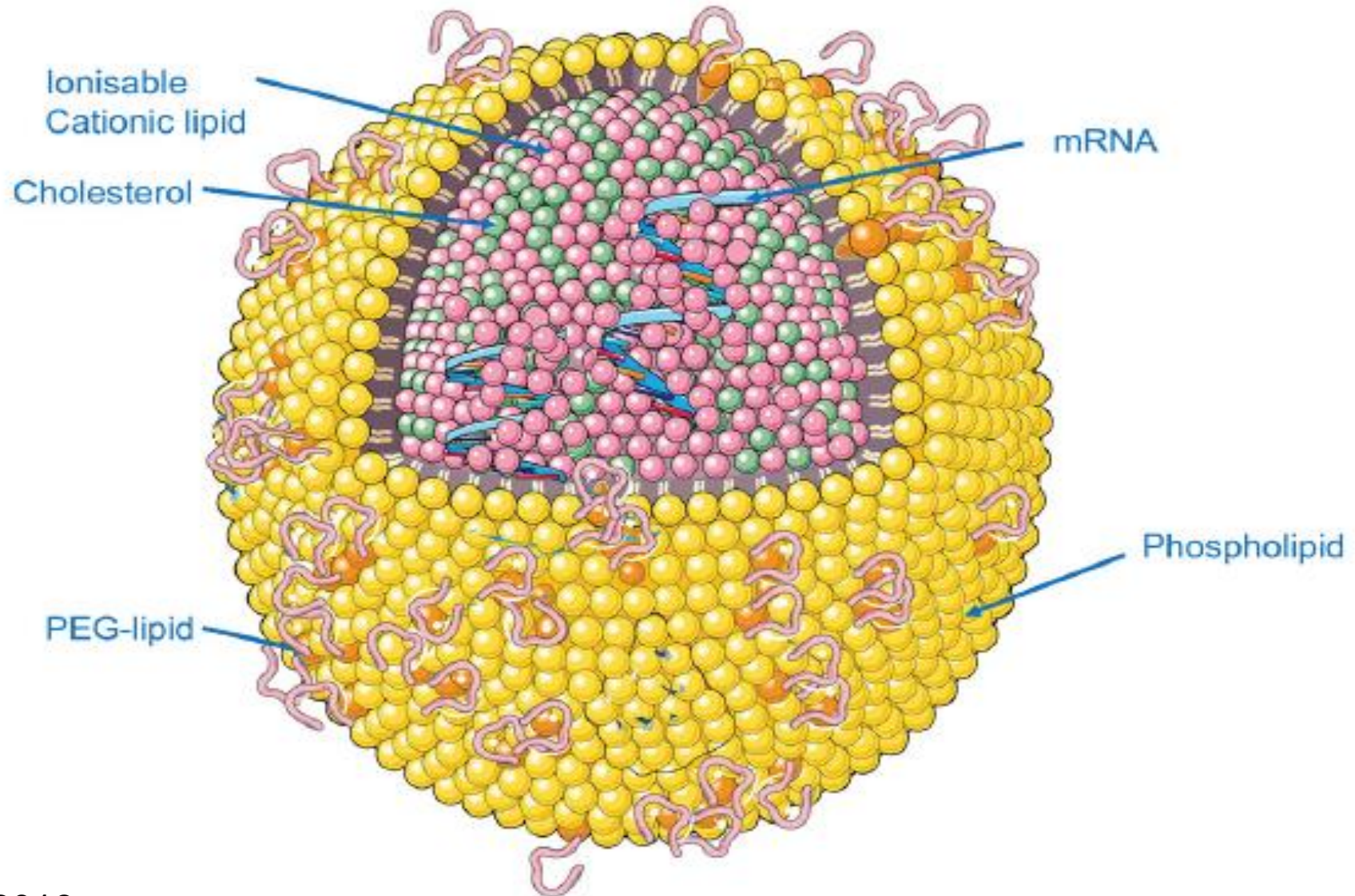


- La terapia genica del fegato non corregge i difetti renali e mieloidi
- Aumento dei livelli sierici di AST/ALT
- Diluizione del vettore e perdita del transgene a causa della proliferazione delle cellule del fegato
- Esistenza o sviluppo di anticorpi neutralizzanti contro il vettore virale
- Rischio di tumori

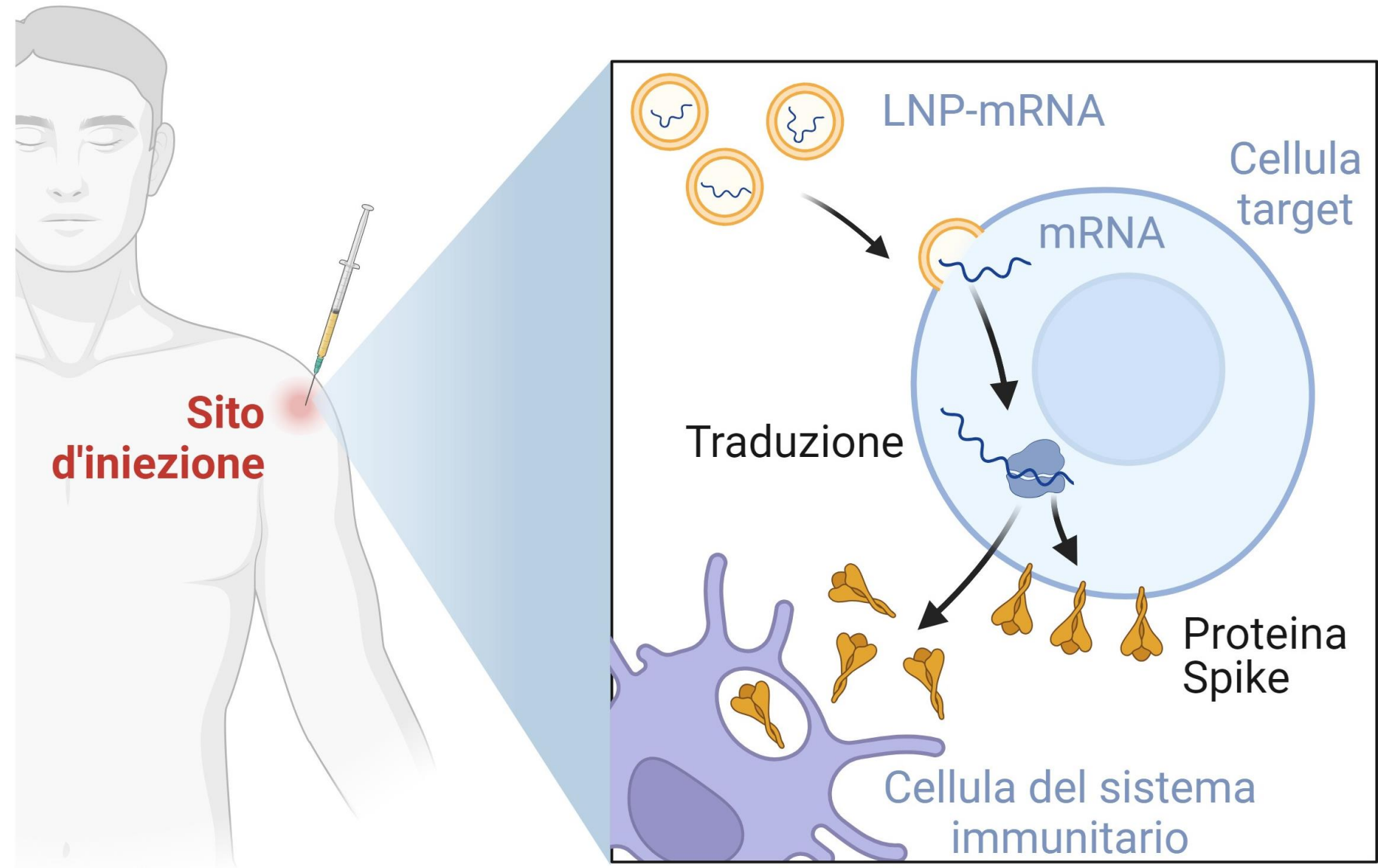


Estremamente difficile:
G6PT è una proteina transmembrana molto idrofobica

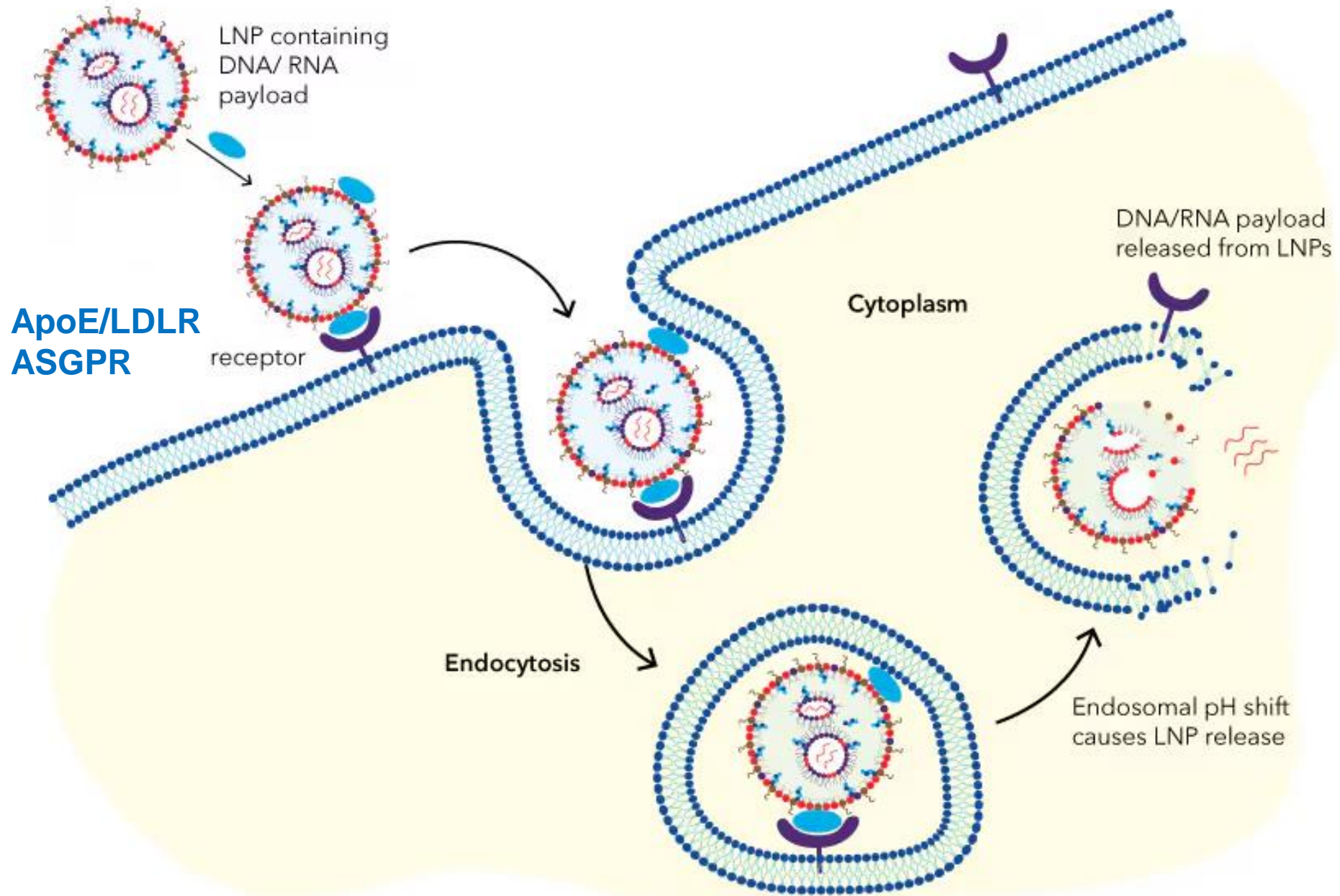
mRNA di G6PT incapsulato in nanoparticelle lipidiche (LNP)



Vaccini ad mRNA per COVID-19



LNP internalizzazione negli epatociti



Formulazione	Patologia	mRNA	Somministrazione	Trial ID	Fase di studio
mRNA-3704	Acidemia metilmalonica	Metilmalonil-CoA mutasi	Intravenosa	NCT03810690	I/II
mRNA-3927	Acidemia propionica	Propionil-CoA carbossilasi	Intravenosa	NCT04159103 NCT05130437	I/II
MRT5201	Deficit di ornitina transcarbamilasi	Ornitina transcarbamilasi	Intravenosa	NCT03767270	I/II
MRT5005	Fibrosi cistica	CFTR	Inalatoria	NCT03375047	I/II
mRNA-3210	Fenilchetonuria	Fenilalanina idrossilasi	Intravenosa	NCT06147856	I/II
mRNA-3745	Glicogenosi di tipo IA	Subunità catalitica 1 della Glucosio-6-fosfatasi	Intravenosa	NCT05095727	I/II
UX053	Glicogenosi di tipo III	Enzima deramificante il glicogeno	Intravenosa	NCT04990388	I/II

Article

Interim analyses of a first-in-human phase 1/2 mRNA trial for propionic acidaemia

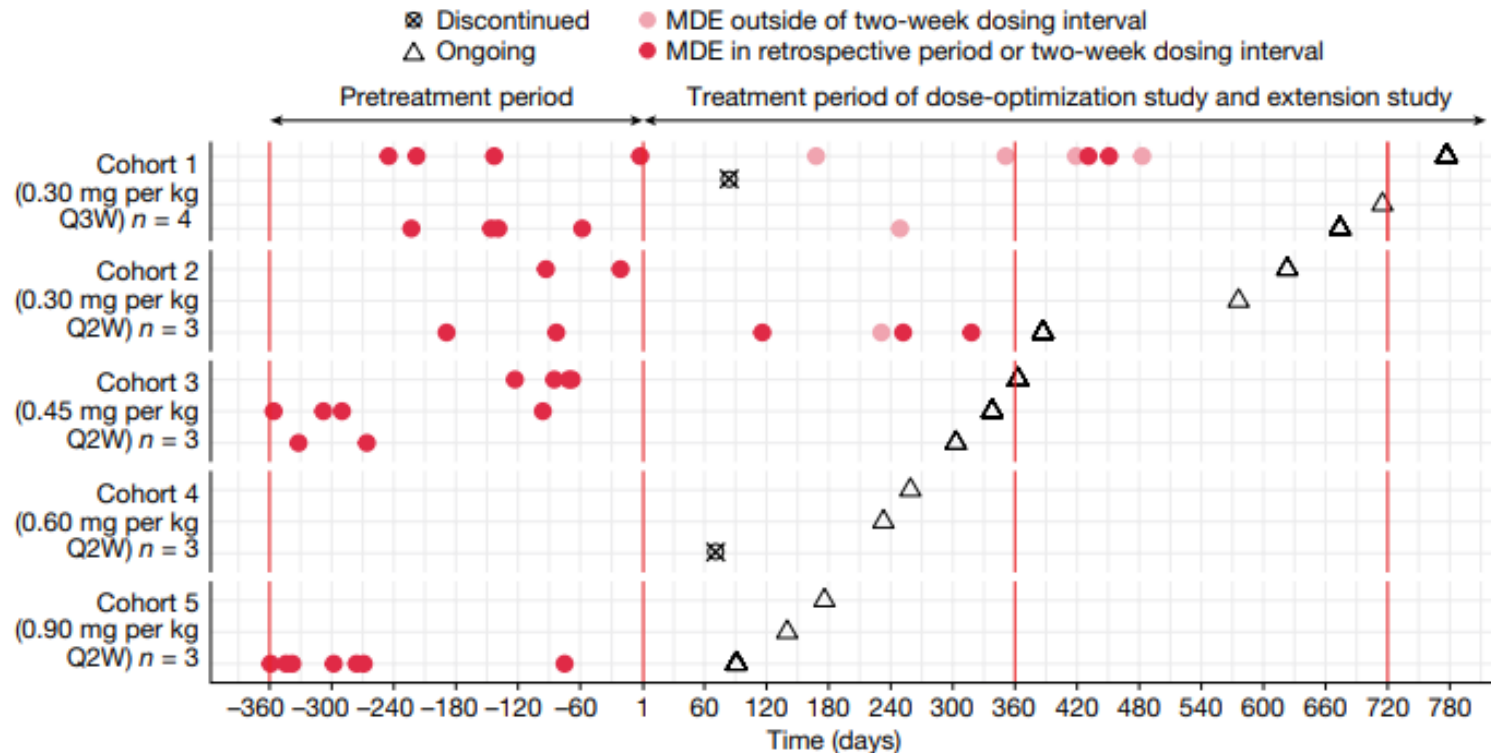
<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07266-7>

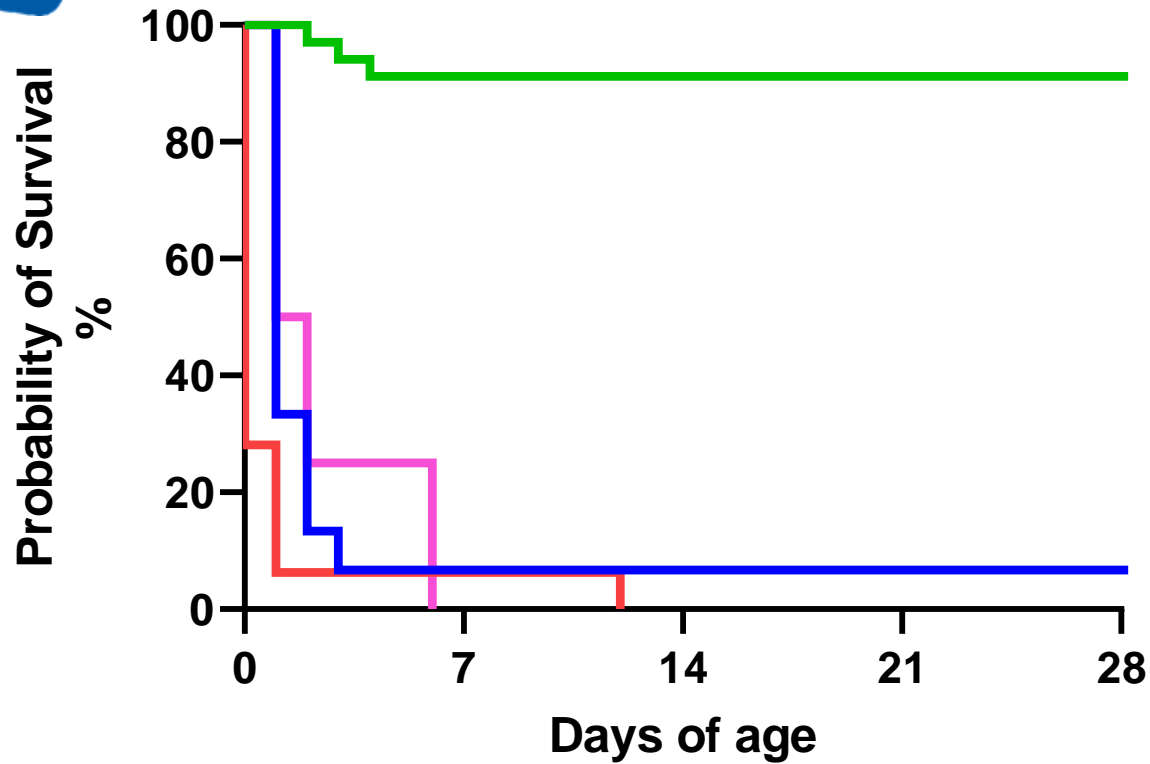
Received: 9 August 2023

Accepted: 1 March 2024

Published online: 3 April 2024

Dwight Koeberl¹, Andreas Schulze², Neal Sondheimer², Gerald S. Lipshutz³, Tarekegn Geberhiwot⁴, Lerong Li⁵, Rajnish Saini⁵, Junxiang Luo⁵, Vanja Sikirica⁵, Ling Jin⁵, Min Liang⁵, Mary Leuchars⁵ & Stephanie Grunewald⁶✉





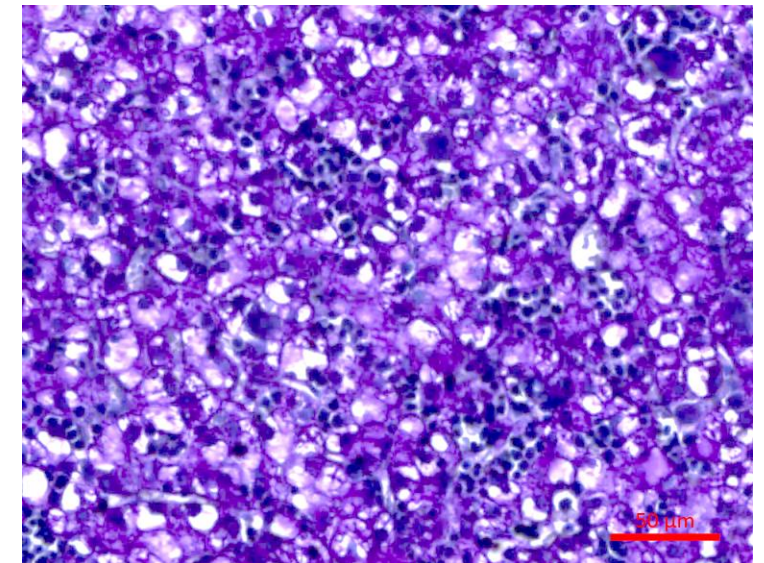
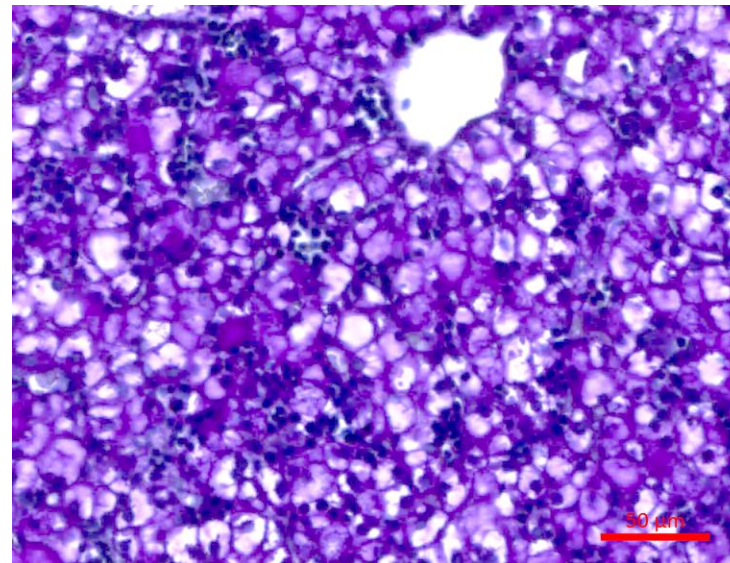
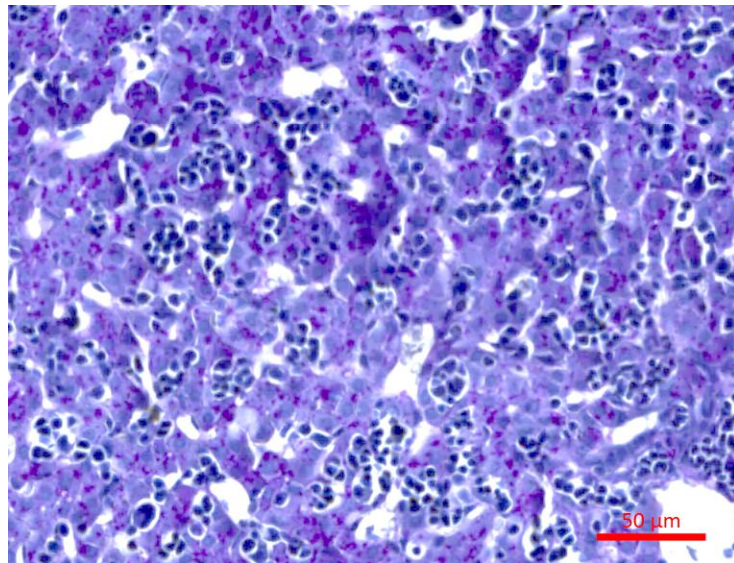
- WT (N=34)
- G6PT^{-/-} Glucose IP q12 hrs (N=15)
- G6PT^{-/-} Glucose IP q4 hrs (N=4)
- Untreated G6PT^{-/-} (N=32)



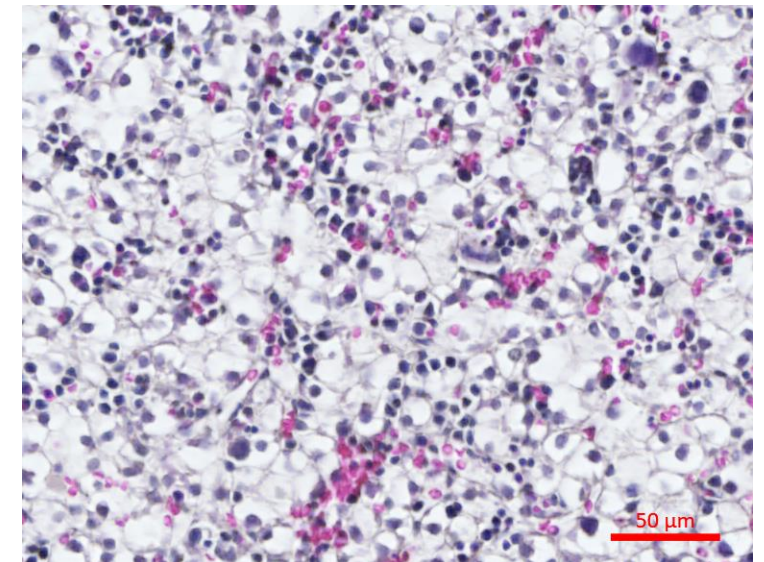
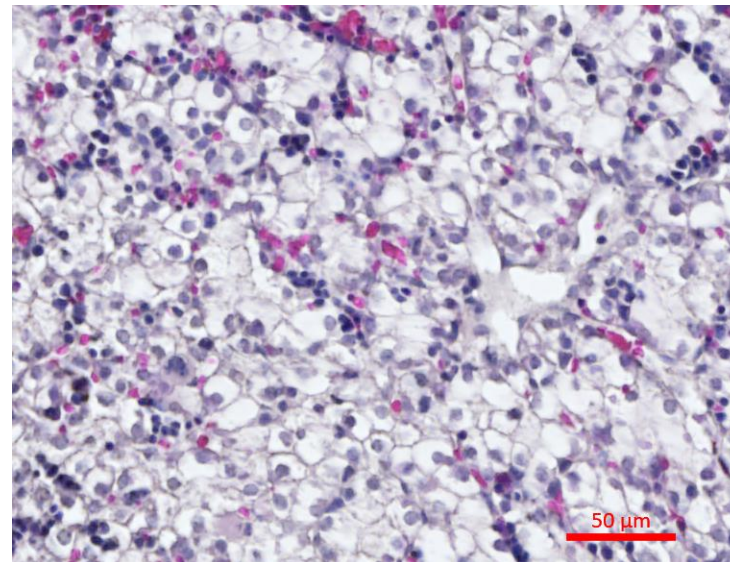
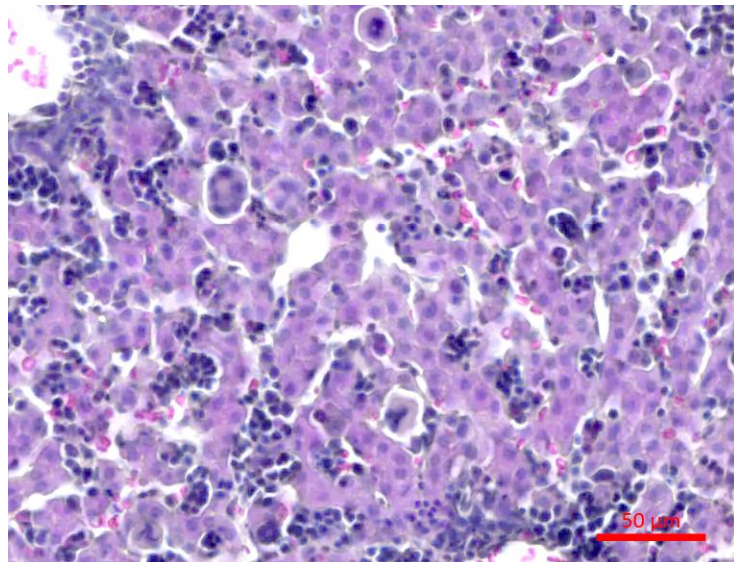
WT

G6PT^{-/-}

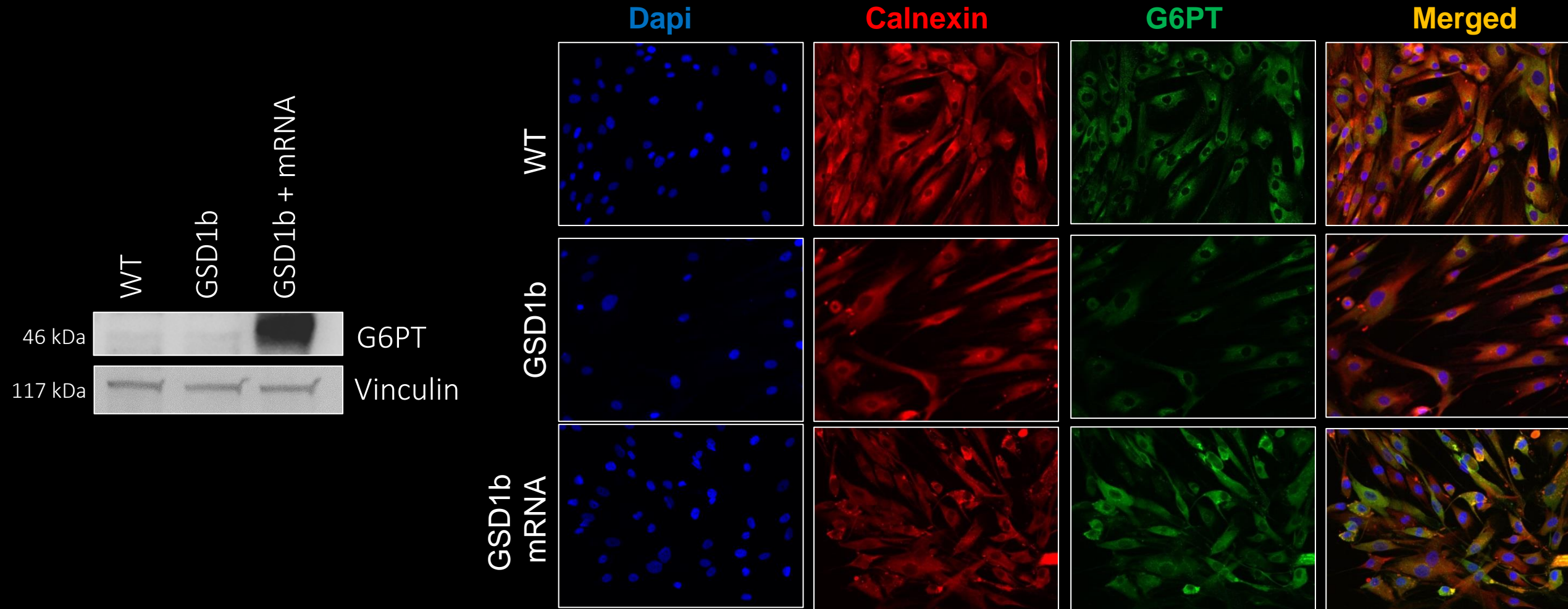
PAS



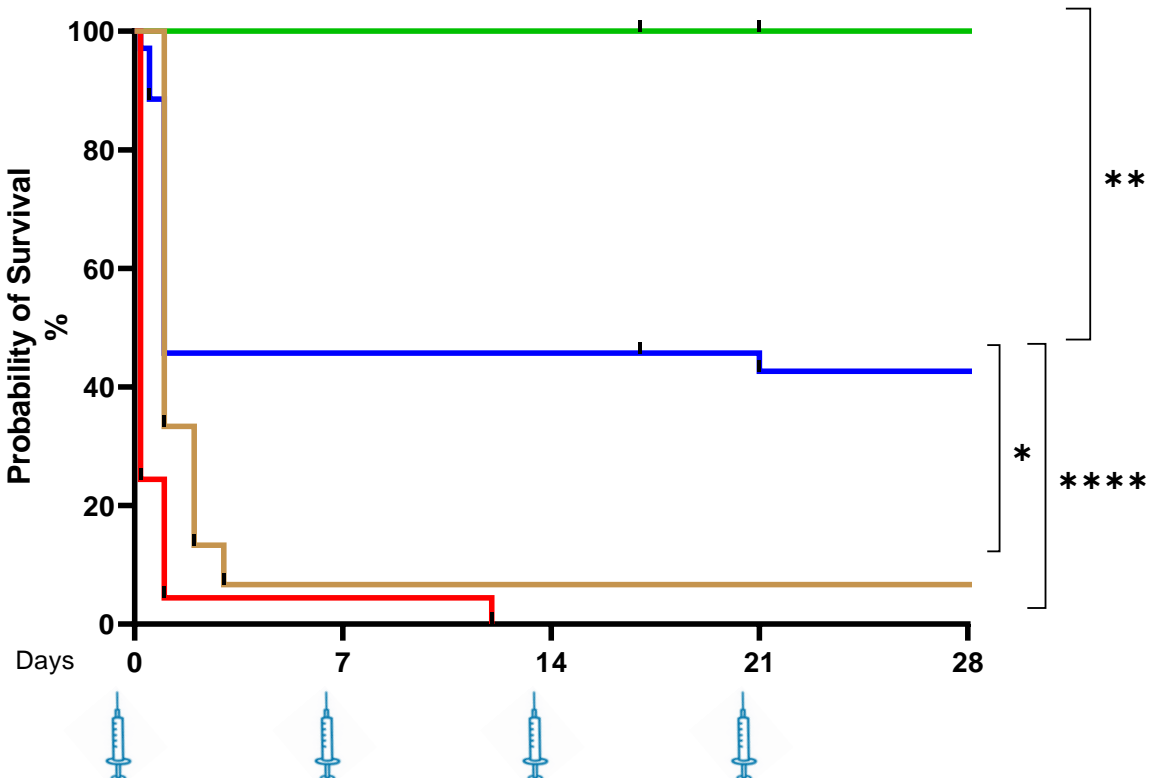
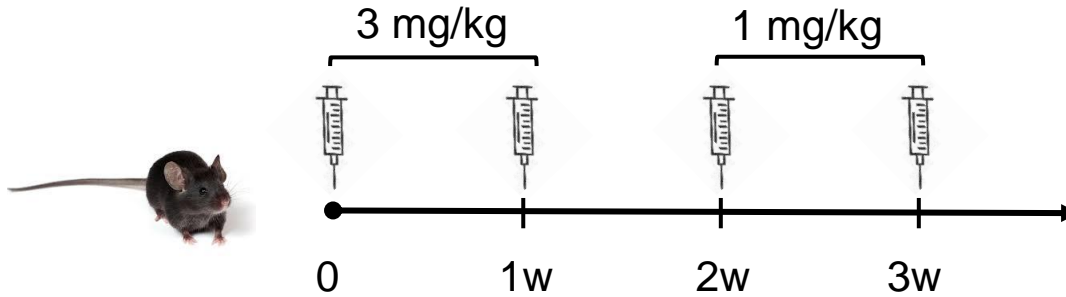
H&E



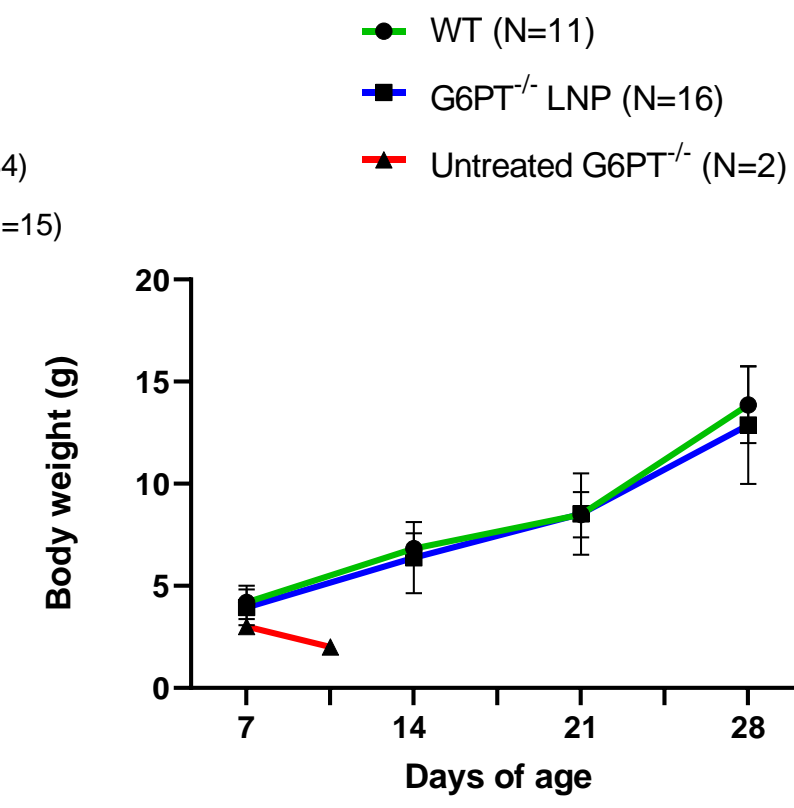
L' mRNA esprime la proteina G6PT umana nei fibroblasti



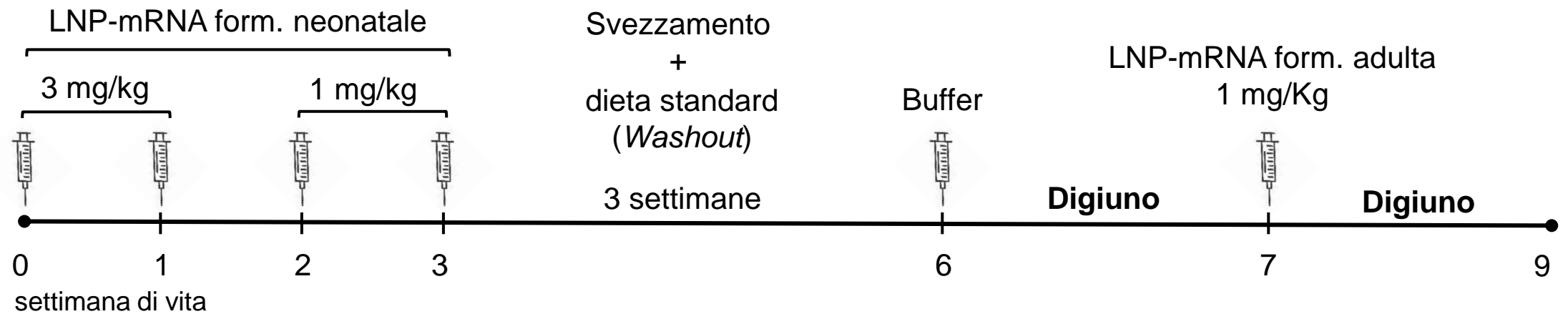
Terapia a LNP-mRNA in topi neonati G6pt^{-/-}



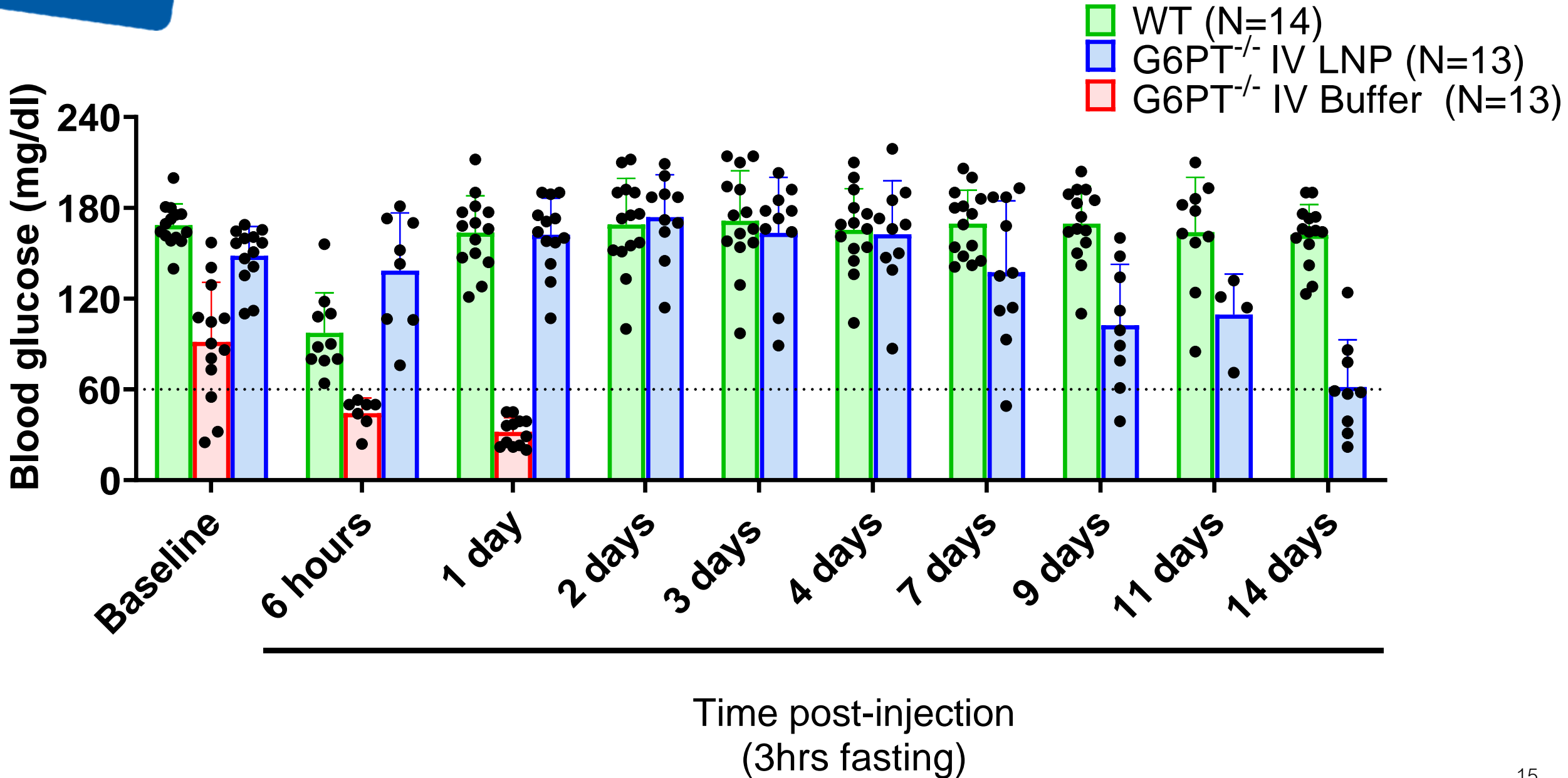
- WT (N=11)
- G6PT^{-/-} LNP IV q1week (N=34)
- ▲— G6PT^{-/-} Glucose IP q12hrs (N=15)
- ▲— Untreated G6PT^{-/-} (N=42)



Terapia a LNP-mRNA in topi adulti G6pt^{-/-}



La terapia a mRNA migliora la tolleranza al digiuno in topi adulti G6PT^{-/-}

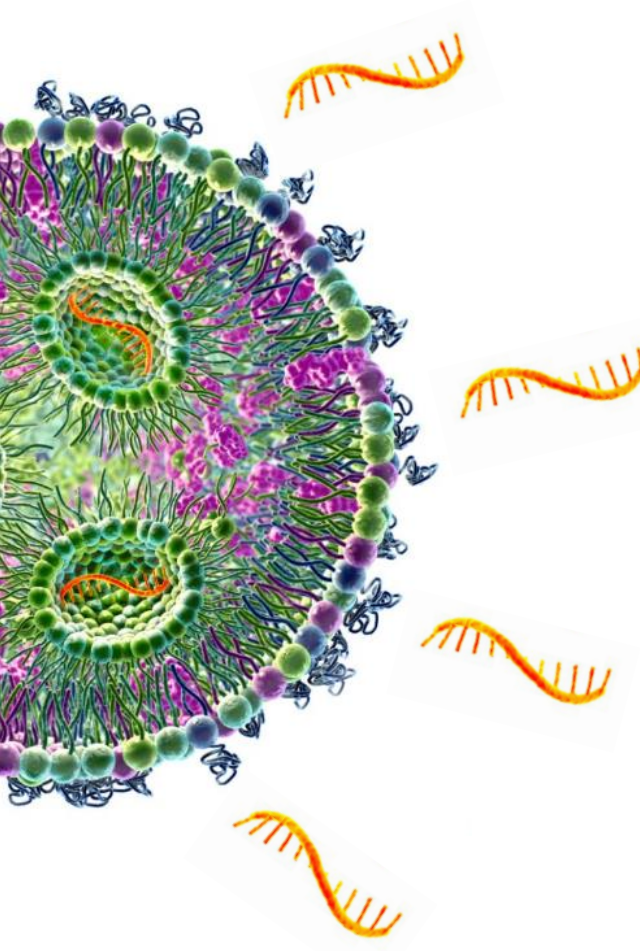


I topi $G6pt^{-/-}$ presentano alta mortalità perinatale parzialmente corretta dalla somministrazione di glucosio

Iniezioni intravenose dell'mRNA di G6PT incapsulato in nanoparticelle lipidiche aumenta significativamente la sopravvivenza dei topi $G6pt^{-/-}$

La terapia a mRNA migliora la tolleranza al digiuno in topi $G6pt^{-/-}$

La terapia a mRNA potrebbe essere una potenziale cura per la GSD1b



Grazie!

Nicola Brunetti Pierri

TIGEM Animal Facility
Edoardo Nusco

Laboratorio Brunetti:

Alfonso Manuel D'Alessio
Iolanda Boffa
Claudia Perna



moderna

Patrick Finn
Paolo Martini
Uma Rajarajacholan

TIGEM Advanced Histopathology Facility
Pasquale Piccolo ed il suo gruppo di ricerca

Enrique Landelino "Lande" Contreras, Marta D'Agosto and Nina



FONDAZIONE
Telethon

AiGlico
ASSOCIAZIONE • ITALIANA • GLICOGENOSI

Grazie!

Per la partecipazione al Convegno e il loro supporto all'Associazione, ringraziamo: **Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, Dr. Scharr (Kanso), Vitaflo (Mevalia) e SSIEM - Society for the study of inborn errors of metabolism.**



Per aver sostenuto l'operato dell'Associazione e aver patrocinato l'iniziativa, ringraziamo: **Cittadinanzattiva Emilia Romagna** e il suo **CrAMC - Coordinamento regionale delle Associazioni di Malattie Croniche, Consulta delle Malattie Neuromuscolari e Consulta delle Malattie Neuromuscolari dell'Emilia Romagna.**



**CITTADINANZA
ATTIVA
EMILIA-ROMAGNA**



Per la loro collaborazione e per essere al nostro fianco, ringraziamo:
TuVaiChePuoi e AIHC - Associazione Italiana Health Coaching.



convegno nazionale glicogenosi

ventiseiesima edizione • **Bologna** • 5-6 ottobre 2024

