



## APBD SCIENTIFIC AND COMMUNITY CONFERENCE

18 e 19 settembre 2024

### Report Italiano a cura di AIGlico – Associazione Italiana Glicogenosi

Mercoledì 18 e giovedì 19 settembre scorsi, si è tenuta online, su piattaforma Zoom, la conferenza dedicata a clinici e medici esperti, rappresentanti di associazioni, pazienti e famiglie che si occupano di o convivono con la Glicogenosi di tipo IV, nota anche come APBD (Adult Poliglucosan Body Disease) nella sua manifestazione in persone adulte.

L'evento è stato organizzato dall'organizzazione statunitense APBD Research Foundation; hanno partecipato medici e ricercatori, rappresentanti di associazioni o organizzazioni, pazienti e famiglie, alcuni anche in veste di relatori.

Per AIGlico – Associazione Italiana Glicogenosi ha partecipato Anna Paola Bianchi, durante entrambe le giornate. Di seguito, si riporta una sintesi degli interventi dell'evento, con la possibilità di approfondire o (ri)guardare le videoregistrazioni degli stessi sul canale YouTube degli organizzatori – si riporta il link a fine documento.

Ci si raccomanda di **leggere ed utilizzare le informazioni riportate di seguito esclusivamente a scopo informativo**: per qualsiasi dubbio o prima di prendere iniziative, è necessario consultare il proprio medico di riferimento, onde evitare conseguenze spiacevoli.

### Mercoledì 18 settembre

#### Welcome and opening remarks | Intervento di apertura

*dr. Jeff Levenson, Co-Presidente di APBD Research Foundation (indicata in questo documento anche come APBDRF)*

**Jeff Levenson**, dentista di lunga esperienza e co-presidente della Fondazione per la Ricerca sull'APBD, ha tenuto il discorso di apertura, tracciando un quadro dettagliato del percorso intrapreso dalla fondazione sin dalla sua nascita, nel 2005, sottolineando le principali tappe e i successi raggiunti. In particolare, si è soffermato su alcuni punti chiave, come:

- **mission della Fondazione**: trovare trattamenti per l'APBD e malattie correlate;
- **avanzamenti nella ricerca**: nel tempo sono stati fatti notevoli progressi, tra cui lo sviluppo di modelli di laboratorio, la raccolta di tessuti e studi clinici;
- **collaborazioni**: la Fondazione ha stretto partnership con istituzioni accademiche, aziende farmaceutiche e altre fondazioni che si occupano di malattie rare;
- **coinvolgimento della community** con iniziative dedicate, come la Million Dollar Bike Ride;
- **prospettive future**: la Fondazione è ottimista e determinata a proseguire con i suoi sforzi per trovare trattamenti e una cura per l'APBD e le malattie correlate.

Levenson ha sottolineato l'importanza della collaborazione e dell'impegno collettivo della comunità dell'APBD nel guidare i progressi verso un futuro migliore per le persone affette da queste malattie rare.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

## **A patient's lived experience | L'esperienza vissuta da un paziente**

*dr. Lawrence Arky, persona che convive con APBD*

**Larry Arkey**, un ginecologo-ostetrico, ha condiviso la sua esperienza personale con l'APBD. Ha descritto in dettaglio i primi sintomi, il percorso diagnostico e le sfide che ha affrontato dopo la diagnosi. In particolare, Arkey ha iniziato a notare sintomi come frequenti minzioni, affaticamento e debolezza muscolare diversi anni prima della diagnosi ufficiale. Il processo diagnostico infatti è stato complesso e ha coinvolto diversi specialisti. Sono arrivati ad una diagnosi definitiva di APBD grazie ad esami genetici.

La diagnosi ha avuto un impatto significativo sulla vita di Arkey, influenzando le sue capacità fisiche e il suo stile di vita: è stato necessario utilizzare dispositivi di assistenza, modificare il suo stile di vita e cercare supporto dalla comunità APBD.

Emerge l'utilità di una community che si dedica a questa malattia: ciò aiuta a mantenersi fiduciosi per futuri trattamenti, a scambiarsi informazioni per le sfide affrontate e, soprattutto, viene sottolineata l'importanza della diagnosi precoce, del supporto reciproco e della ricerca.

## **Panel: updates from the recent “Million dollar bike ride” pilot grant awardees |**

### **Panel: aggiornamenti sui vincitori della recente sovvenzione pilota “Million dollar bike ride”**

**Modera:** *dr.ssa Jennifer Orthmann-Murphy, Università della Pennsylvania*

#### **Intervengono:**

*dr. Or Kakhlon, Centro medico universitario di Hadassah*

*dr.ssa Rebecca L. Koch, Centro medico universitario Duke*

*dr.ssa Karra A. Jones, Centro medico universitario Duke*

Dopo una breve introduzione, il **dr. Kakhlon** presenta un progetto di ricerca in corso (e ancora non pubblicato), spiegando quali sono gli obiettivi, il tipo di ragionamento utilizzato e i risultati desiderati. L'obiettivo è valutare l'efficacia di diverse combinazioni di composti nel trattamento della glicogenosi di tipo 4 (APBD). Lo studio si concentra su tre composti: GHF-201, GHF-205 e Guaiacol. Lo studio ha due obiettivi principali:

- **valutare l'effetto di diverse combinazioni di queste sostanze e di somministrazioni effettuate in momenti diversi**, si parla quindi principalmente di tre ipotesi diverse: trattamento pre-sintomatico (a un mese di età), trattamento post-sintomatico (sei mesi di età) ed effetti delle molecole disponibili (ogni composto preso sia singolarmente che in associazione con gli altri);
- **identificare nuovi biomarcatori**: vista l'importanza di questo aspetto, si stanno effettuando vari tipi di analisi e misurazioni, anche sulla base di informazioni note per altre malattie simili, per capire quali parametri o valori possano essere indagati o monitorati per avere maggiori informazioni sulla patologia e il suo andamento.

Lo studio prevede tre strategie di trattamento, ossia: inibizione della sintesi del glicogeno (tramite l'uso di due composti sopra nominati), degradazione dei corpi di poliglucosano (tramite l'altro composto sopra nominato) e una combinazione di entrambi gli approcci appena citati.

Si prevede e ci si augura di poter raccogliere importanti informazioni, relative alle combinazioni di farmaci più efficaci, al capire il meccanismo di azione dei composti e all'identificare nuovi biomarcatori. I risultati di questo studio potrebbero portare allo sviluppo di terapie più efficaci.

Si passa poi la parola alla **dr.ssa Koch**, che sottolinea come questa malattia abbia in realtà delle manifestazioni più complesse di quanto noto fino ad ora: si è infatti visto che, anche in manifestazioni di tipo epatico, compaiono alcuni sintomi di tipo neurologico – mentre prima si riteneva che fossero due tipi di manifestazione a sé stanti. Si inizia quindi ad ipotizzare che sia più

corretto parlare di uno spettro di sintomi, che varia in base alla singola persona e alle sue caratteristiche. Parla quindi di un progetto di ricerca che mira a comprendere meglio la progressione della glicogenosi di tipo 4 (APBD) a livello tissutale e cellulare, proprio per comprendere meglio le manifestazioni della patologia. Lo studio si basa sull'analisi di campioni di tessuto umano e animale. In particolare, è stato seguito questo metodo:

- **analisi di tessuti umani:** effettuate tramite l'esame autoptico di due pazienti con APBD, l'analisi istopatologica di diversi tessuti (cervello, midollo spinale, fegato e intestino) e quantificando l'accumulo dei corpi di poliglucosano;
- **analisi di modelli animali:** sono stati effettuati studi su un modello murino, facendo anche un'analisi dell'accumulo dei corpi di poliglucosano in diversi stadi della malattia ed è stata fatta una valutazione dell'infiammazione/reattività astrocitaria.

Si hanno dei risultati preliminari, da cui è emerso che nei tessuti umani si evidenzia un ampio accumulo di corpi di poliglucosano nel cervello e nel midollo spinale ed una fibrosi epatica ritenuta significativa in un caso, ma con assenza di accumulo di corpi di poliglucosano. Nei tessuti animali si riscontra un accumulo progressivo di corpi di poliglucosano nel cervello e nel midollo spinale ed un aumento dell'infiammazione/reattività astrocitaria.

Lo studio sta quindi raccogliendo informazioni cruciali sulla progressione della malattia e sulla distribuzione dell'accumulo di corpi di poliglucosano, dati che potrebbero contribuire non solo ad una migliore comprensione della malattia, ma anche a sviluppare strategie terapeutiche mirate a rallentare o arrestare la progressione della patologia.

Si prosegue poi la sessione con delle domande poste dalla moderatrice ai medici, su questi argomenti:

- **biomarcatori:** quali sono i potenziali biomarcatori che potrebbero emergere dallo studio, sia specifici per l'APBD che, più in generale, per le neurodegenerazioni? *Potenziali biomarcatori includono metaboliti nel sangue (lipidi, neurotrasmettitori, corpi chetonici), caratteristiche cellulari (attività lisosomiale, mitocondriale, epigenetica) e biomarcatori neurodegenerativi come il neurofilamento leggero* (dr. Kakhlon);
- **effetti dei composti su altre GSD (Glycogen Storage Disease, malattie da accumulo di glicogeno):** i composti studiati hanno effetti anche su altre glicogenosi, come la malattia di Pompe (GSD 2) e la malattia di Cori (GSD 3)? *Sì, i composti studiati hanno mostrato effetti positivi in altre glicogenosi, come la malattia di Pompe e la malattia di Cori* (dr. Kakhlon);
- **confronto tra APBD infantile e adulta:** ci sono similitudini o differenze nell'coinvolgimento dei tessuti tra le forme infantile e adulta dell'APBD? *Ci sono molte similitudini nel coinvolgimento dei tessuti tra le due forme, specialmente a livello intestinale. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere le differenze a livello cerebrale* (dr.ssa Koch);
- **medicina di precisione e variabilità genetica:** come influisce la variabilità genetica sulla risposta ai trattamenti e sull'identificazione di biomarcatori? *La variabilità genetica può influenzare la risposta ai trattamenti. Un approccio di medicina di precisione, basato sull'identificazione di biomarcatori specifici, potrebbe aiutare a personalizzare le terapie* (dr. Kakhlon). *L'identificazione di biomarcatori comuni alle forme infantile e adulta dell'APBD potrebbe contribuire allo sviluppo di terapie efficaci per entrambe le condizioni* (dr.ssa Koch);
- **percorso dalla ricerca alla terapia:** quali sono i prossimi passi per tradurre i risultati della ricerca in trattamenti clinici per i pazienti con APBD? *Il prossimo passo è valutare l'efficacia delle combinazioni di farmaci in modelli animali e, successivamente, avviare studi clinici* (dr. Kakhlon).

**Panel: emerging therapies in development for APBD | Panel: nuove terapie in fase di sviluppo per APBD**

**Modera:** dr. Felix Nitschke, Centro medico UT Southwestern

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

**Intervengono:**

*dr. Matthew Gentry, Università della Florida*

*dr. Berge Minassian, Centro medico UT Southwestern*

*dr. Su Jin Choi, Centro medico Universitario Duke*

*dr. Wyatt Yue, Università di Newcastle*

Dopo una breve introduzione, parla il dr. **Berge Minassian**. Dal suo intervento emerge come l'APBD sia incentrata su due problemi principali, ossia la carenza dell'enzima ramificante del glicogeno (che causa la patologia) e come questo porti alla formazione di corpi di poliglucosano, che sono insolubili e si accumulano nelle cellule, portando alla neurodegenerazione dei tessuti. Alla luce di questo, si sta provando a studiare un approccio terapeutico basato sugli oligonucleotidi antisenso (ASO): l'obiettivo è ridurre l'attività dell'enzima adibito alla glicogeno sintasi, riequilibrando così la sintesi del glicogeno e prevenendo la formazione dei corpi di poliglucosano. Gli ASO sono delle piccole molecole che possono legarsi all'RNA messaggero della sintesi del glicogeno, diminuendo significativamente l'accumulo di corpi di poliglucosano, come visto nei modelli murini di APBD.

L'APBD è una malattia a progressione lenta, e questo può rappresentare una sfida nella progettazione di studi clinici efficaci; al contempo, è sempre più necessario trovare delle strategie innovative per accelerare lo sviluppo di terapie per questa patologia.

Concludendo, gli ASO potrebbero rappresentare una strategia terapeutica promettente per l'APBD, ed è necessario continuare a lavorare sulla ricerca preclinica e clinica per sviluppare trattamenti efficaci per questa malattia rara. È vitale la collaborazione di tutta la comunità scientifica, per affrontare le sfide legate alla progettazione di studi clinici in malattie a lenta progressione, come appunto l'APBD.

La parola passa al **dr. Su Jin Choi**, che ricorda come la glicogenosi di tipo 4 (GSD 4) sia una malattia causata da mutazioni nel gene GBE1, che codifica l'enzima ramificante del glicogeno. Nel particolare, questo implica che si accumulano i corpi di poliglucosano, che possono causare danni a diversi organi, inclusi fegato, cuore e sistema nervoso. L'APBD può essere considerata una forma neurogenerativa della GSD 4.

È stato sviluppato un modello murino di APBD che riproduce i sintomi della malattia umana, come disturbi motori, vescica neurologica e declino cognitivo: in questo modello si mostra un accumulo progressivo di corpi di poliglucosano nel cervello e nel midollo spinale. È poi stata somministrata una terapia genica con AAV (Virus Adeno Associati) in alcuni di questi modelli murini: tramite via endovenosa è stata somministrata la sostanza, che ha raggiunto il cervello, dove ha indotto l'espressione del gene GBE1 nelle cellule neuronali. Questo trattamento ha portato ad una riduzione dell'accumulo di corpi di poliglucosano e ad un miglioramento della funzione motoria nei topi con APBD. Ci sono però delle limitazioni: questo tipo di trattamento ha mostrato effetti benefici a breve termine, con un'efficacia che diminuisce nel lungo periodo. L'accumulo di corpi di poliglucosano, inoltre, persiste anche dopo il trattamento, aspetto che sottolinea ulteriormente la complessità di questa malattia.

A conclusione, si può quindi dire che la terapia genica con AAV può essere una promettente strategia terapeutica per l'APBD, ma sono necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare il trattamento e prolungarne l'efficacia; d'altro canto, è altrettanto importante comprendere meglio i meccanismi patogenetici dell'APBD per sviluppare terapie più efficaci.

Il **dr. Wyatt Yue** ha presentato un approccio innovativo e promettente per la cura dell'APBD: lo sviluppo di piccole molecole in grado di inibire l'enzima responsabile dell'accumulo di corpi di poliglucosano nel cervello. L'approccio utilizzato funziona in questo modo: immaginando l'enzima come una serratura, è come se le piccole molecole che stiamo sviluppando siano come delle chiavi molto specifiche. Una volta trovate le chiavi giuste, queste si inseriscono nella

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

serratura (l'enzima) e la bloccano, impedendo così all'enzima di funzionare e di produrre le sostanze dannose che causano la malattia. Per arrivare ad individuare queste molecole, si stanno utilizzando diverse strategie, come:

- **screening ad alto rendimento (DEL):** è un metodo complesso, perché si hanno a disposizione un enorme numero di potenziali molecole e si utilizzano dei sistemi automatici per testarle tutte e trovare quelle che si adattano perfettamente all'enzima e alle sue caratteristiche;
- **design guidato di molecole:** ha un funzionamento diverso, perché si sceglie di progettare delle molecole molto specifiche sulla base della forma dell'enzima;
- **approccio PROTAC (PROteolysis TARgeting Chimera):** è una strategia molto più complessa, che prevede di legare una molecola che blocca l'enzima a un'altra molecola che segnala alla cellula di distruggere l'intero complesso.

L'approccio delle piccole molecole potrebbe essere promettente, perché ha dei grossi vantaggi. Tra questi, la sua specificità, dal momento che queste possono essere progettate per agire in modo molto specifico sull'enzima bersaglio, minimizzando gli effetti collaterali, la flessibilità, poiché si possono modificare le molecole per migliorarne proprietà ed efficacia, e infine la velocità: i processi di sviluppo e produzione di queste molecole, infatti, sono generalmente più rapidi rispetto ad altre terapie.

Il gruppo di ricerca del dr. Yue sta lavorando intensamente per identificare le molecole più promettenti e ottimizzarne le proprietà; l'obiettivo a lungo termine è sviluppare un farmaco sicuro ed efficace per il trattamento dell'APBD.

Si prosegue poi con domande poste ai medici, su questi argomenti:

- **differenze tra APBD e altre malattie:** come si possono applicare le conoscenze acquisite da altre malattie, come la malattia di Lafora e la malattia di Pompe, all'APBD? Quali sono le sfide e le opportunità? *È importante la localizzazione dell'accumulo di corpi di poliglucosano (organo, tipo cellulare, compartimento subcellulare) per scegliere la terapia più adatta. Inoltre, le terapie di riduzione del substrato, come gli ASO e le piccole molecole, possano essere efficaci indipendentemente dalla localizzazione, a differenza delle terapie che mirano a rimuovere l'accumulo, come la terapia enzimatica sostitutiva o la terapia genica* (dr. Minassian);
- **somministrazione delle terapie:** quali sono le diverse vie di somministrazione per le diverse terapie (ASO, gene terapia, piccole molecole, terapie enzimatiche)? *Le ASO vengono somministrate per via intratecale (lombare), mentre le piccole molecole per via orale. La terapia genica per via endovenosa, mentre le terapie enzimatiche sia per via endovenosa che intratecale, a seconda del bersaglio* (dr. Minassian);
- **penetrazione della barriera emato-encefalica:** come si può superare la barriera emato-encefalica per le piccole molecole? *È evidente evidenziato l'importanza di progettare piccole molecole in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Va però notato che, ottimizzando le molecole per aumentare l'affinità per l'enzima bersaglio, si rischia di renderle troppo grandi per attraversare la barriera* (dr. Yue);
- **scelta del promotore:** quali sono le considerazioni nella scelta del promotore per la terapia genica? *È stato scelto il promotore Synapsin-1 per indurre l'espressione del gene terapeutico specificamente nei neuroni, poiché l'APBD è una malattia neurodegenerativa. È inoltre necessario studiare altri tipi cellulari coinvolti nella malattia e di valutare l'utilizzo di promotori diversi. Si può ipotizzare che la ricomparsa dell'accumulo di poliglucosano dopo sei mesi dal trattamento possa essere dovuta alla scelta del promotore o al coinvolgimento di altri tipi cellulari nella malattia* (dr. Choi);
- **sfide degli studi clinici:** come affrontare la lenta progressione della malattia nell'ambito degli studi clinici? *Si sottolinea la difficoltà di condurre studi clinici per malattie a lenta*

*progressione come l'APBD, suggerendo di ispirarsi agli studi su altre malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer e il Parkinson. Viene proposta l'idea di riutilizzare farmaci già approvati per altre malattie. Sono inoltre molto importanti i biomarcatori e un eventuale approccio combinato di diverse terapie (dr. Minassian).*

### **Panel: Developing GHF-201 for clinical trials | Panel: lo sviluppo di GHF-201 per trial clinici**

**Modera:** *dr. Felix Nitschke, Centro medico UT Southwestern*

#### **Intervengono:**

*dr. Or Kakhlon, Centro medico universitario di Hadassah*

*dr. Alexander Lossos, Centro medico universitario di Hadassah*

*Yaniv Glazer, Golden Heart Flower – casa farmaceutica*

La presentazione del **dr. Kakhlon** e del **dr. Lossos** parla di una ricerca promettente sullo sviluppo e l'applicazione clinica del composto GHF-201 come potenziale trattamento l'APBD, Questa malattia genetica rara è causata dall'accumulo di una forma anomala di glicogeno (corpi di poliglucosano) nelle cellule nervose, che porta a una serie di sintomi neurologici, come debolezza muscolare, difficoltà nel camminare e disabilità cognitive. La sostanza presentata, GHF-201, stimola un processo cellulare chiamato autofagia, che aiuta a eliminare le sostanze di scarto, inclusi i corpi di poliglucosano accumulati. Per quanto riguarda degli studi preclinici, possiamo affermare che su modelli animali è stata dimostrata l'efficacia di GHF-201 nel ridurre l'accumulo di corpi di poliglucosano e migliorare la funzione motoria. Sono in corso dei trial clinici, in cui un piccolo gruppo di pazienti con APBD è stato trattato con GHF-201 ad uso compassionevole, sono quindi stati raccolti dei primi risultati:

- **miglioramento della forza muscolare:** alcuni pazienti hanno mostrato un aumento della forza muscolare, misurata usando una scala MRC;
- **riduzione dell'accumulo dei corpi di poliglucosano,** come rilevato dalle biopsie cutanee effettuate;
- **profilo metabolico normalizzato:** l'analisi metabolica ha evidenziato che questo tipo di trattamento avvicina il profilo metabolico dei pazienti a quello di individui sani;
- **sicurezza:** la sostanza è stata ben tollerata, senza effetti collaterali significativi.

Sono dunque necessari ulteriori studi clinici, su scala più larga, per confermare efficacia e sicurezza della sostanza. L'analisi metabolica, inoltre, può aiutare a identificare biomarcatori per prevedere la risposta al trattamento e personalizzare le terapie. Inoltre, si stanno esplorando delle combinazioni con altri trattamenti per potenziare l'efficacia terapeutica. La sostanza GHF-201, quindi, rappresenta un avanzamento significativo nella ricerca per il trattamento dell'APBD, e questi risultati promettenti suggeriscono che potrebbe esserci del potenziale per migliorare le vite dei pazienti che convivono con questa patologia.

Prende poi la parola **Yaniv Glazer**, parlando della stessa sostanza, e illustra le diverse fasi tipiche dello sviluppo di un farmaco, sottolineando le sfide e le opportunità date dallo sviluppo di farmaci per malattie rare come l'APBD e le differenze rispetto al percorso "classico". A questo proposito, sappiamo che le fasi dello sviluppo di un farmaco sono usualmente così divise:

1. **ricerca di base:** identificazione di molecole potenzialmente terapeutiche;
2. **fase preclinica:** studi su cellule e animali per valutare la sicurezza e l'efficacia delle suddette molecole;
3. **fase clinica:** studi sull'uomo divisi in tre fasi per valutare sicurezza ed efficacia;
4. **approvazione regolatoria:** invio dei dati alle autorità competenti per ottenere l'approvazione e la successiva commercializzazione della sostanza/farmaco.

Le malattie rare, però, hanno caratteristiche e necessità diverse rispetto ad altre patologie o disturbi, dunque presentano delle diversità, date dall'**urgenza**, in quanto spesso mancano

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

trattamenti efficaci, da un'**approvazione accelerata**, in quanto spesso sono disponibili percorsi più rapidi per l'approvazione di questo tipo di farmaci, e dalla necessità di realizzare **studi clinici più piccoli e con tempi di revisione più brevi**, essendoci spesso pochi pazienti rispetto a quelli ritenuti necessari per l'approvazione di farmaci tradizionali.

L'obiettivo attuale è quello di trasformare la sostanza GHF-201 da scoperta scientifica a farmaco per il trattamento dell'APBD; attualmente, la casa farmaceutica si trova nella fase preclinica a livello di sviluppo e ha raccolto dei dati da un piccolo gruppo di pazienti, che mostrano risultati promettenti e potrebbero accelerare il processo di sviluppo del farmaco. Si sta inoltre cercando di garantire la produzione su larga scala di questo farmaco. Il progetto è seguito da un gruppo di esperti in diverse discipline, tra cui ricerca, sviluppo clinico e regolamentazione, e l'azienda collabora con altre istituzioni e aziende per accelerare lo sviluppo del farmaco. Ovviamente ciò comporta ingenti investimenti, dunque si è alla ricerca di investitori che sostengano le fasi successive dello sviluppo.

Si esprime ottimismo riguardo al potenziale di GHF-201 per migliorare la qualità di vita dei pazienti e rivoluzionare il trattamento dell'APBD. L'azienda è impegnata a portare il farmaco sul mercato nel più breve tempo possibile, rispettando gli standard di sicurezza e qualità richiesti.

Visti i tempi ristretti, viene posta solo una domanda ai medici, considerando che gli studi su questa sostanza sono stati svolti in Israele, si chiede: **come si può rendere GHF-201 disponibile per più di tre pazienti, soprattutto per chi vive negli Stati Uniti?** Risponde il dr. Kakhlon, *sottolineando che i programmi che si basano sull'uso compassionevole di farmaci sono una possibilità attiva, ma molto limitata e che non possono sostituirsi a dei trial clinici formali. In particolare, è necessario rispettare i criteri di inclusione per la partecipazione, relativi sia alla diagnosi di APBD che all'uso della sostanza GHF-201. In più, è necessario prestare attenzione alle potenziali interferenze di altri trial clinici in corso e, allo stesso modo, è necessario ricordare che, partecipando a questo tipo di programmi, si perde di efficacia nella raccolta dati – proprio perché non comparabili a dei protocolli tradizionali. L'azienda farmaceutica, dunque, sta cercando di dare priorità ai trial clinici, essendo questi il modo più efficace per poter immettere il farmaco sul mercato, dando beneficio ad un numero molto più alto di pazienti. Per questo, sta anche collaborando con la FDA, in modo da accelerare lo sviluppo di questo processo e minimizzare i potenziali ritardi.*

**Panel: Developing an Antisense Oligonucleotide Therapy for APBD Patients with the Intronic Mutation | Panel: Lo sviluppo di una terapia con oligonucleotidi antisense per pazienti affetti da APBD con mutazione intronica**

**Modera:** dr. Felix Nitschke, Centro medico UT Southwestern

**Intervengono:**

dr. H. Orhan Akman, Centro medico Irving dell'Università della Columbia

dr. Michio Hirano, Centro medico Irving dell'Università della Columbia

dr. Stanley Crooke, Fondazione n-Lorem

Interviene il **dr. Akman**, con un discorso che si concentra su una nuova promettente strategia terapeutica per l'APBD. In particolare, l'attenzione è focalizzata su una tipologia specifica di mutazione genetica, chiamata mutazione intronica, che in precedenza era stata sottovalutata ed è meno diffusa: si tratta di una mutazione che altera il processo di splicing dell'RNA messaggero, ossia quello che consente ad un'informazione genetica di essere trasformata in una proteina funzionale. Questa mutazione porta alla produzione di una proteina non funzionante, che causa quindi lo sviluppo della malattia.

Si vorrebbero utilizzare quindi gli oligonucleotidi antisense per correggere questo errore di splicing, proprio perché questo tipo di molecole sono in grado di legarsi a sequenze specifiche di RNA e modificare la loro funzione. Degli studi preclinici hanno dimostrato l'efficacia di questo tipo

di terapia nel correggere il difetto nello splicing e nel ripristinare la produzione della proteina corretta, quindi sono in programma degli studi clinici per poterne valutare sicurezza ed efficacia in pazienti con APBD che presentano questa specifica mutazione. A questo proposito, i ricercatori stanno collaborando con l'azienda n-Lorem Foundation per poter sviluppare degli oligonucleotidi antisenso adatti ad essere testati sull'uomo.

La scoperta di questa specifica mutazione e lo sviluppo di questa terapia rappresentano un importante passo avanti per la ricerca e tutta la comunità dei pazienti, e soprattutto per coloro che convivono con questa specifica mutazione.

Interviene poi il **dr. Hirano**, presentando la proposta di uno studio clinico volto a valutare la sicurezza e l'efficacia di una terapia con oligonucleotidi antisenso (ASO) per il trattamento dei pazienti che presentano questa specifica mutazione intronica. Di seguito i punti chiave per procedere o che sono rilevanti nel processo:

- **arruolamento dei pazienti:** la partecipazione allo studio sarà infatti riservata solo ai pazienti che presentano la mutazione genetica intronica;
- **dosaggio e somministrazione:** verranno somministrate dosi di iniezioni intratecali di ASO in dosi crescenti nel tempo;
- **obiettivo primario:** valutare sicurezza e tollerabilità di questo tipo di terapia;
- **obiettivi secondari:** valutare la potenziale efficacia della terapia e monitorare i cambiamenti nei biomarcatori e negli esami di laboratorio;
- **misurazione dei risultati:** valutazione della qualità di vita, test della funzionalità motoria (es. six minutes walking test, ten minutes walk-run test, 9-hole peg test), test delle funzioni cognitive (es. Montreal Cognitive Assessment), studi della conduzione nervosa ed elettromiografia, risonanza magnetica del cervello.

Sono presenti delle sfide nella valutazione dei risultati ottenuti: in primis, la natura cronica dell'APBD e la lenta progressione della malattia possono rendere difficile rilevare cambiamenti significativi in tempi brevi, successivamente, è possibile che ci siano variabilità nelle risposte dei pazienti o un potenziale effetto placebo, che può rendere ancora più complesso interpretare correttamente l'efficacia del trattamento. È dunque molto importante identificare dei biomarcatori affidabili, poiché questi potrebbero aiutare a valutare gli effetti di questo tipo di terapia e potenzialmente accelerare il processo di sperimentazione clinica. Si mira quindi a raccogliere dati efficaci sulla sicurezza e la potenziale efficacia di questo farmaco, per aprire la strada anche a future terapie per l'APBD.

Passa la parola al **dr. Crooke**, che presenta i progressi significativi compiuti da n-Lorem nell'utilizzo degli oligonucleotidi antisenso (ASO) per il trattamento di malattie rare. L'azienda si concentra su mutazioni genetiche estremamente rare, e offre trattamenti personalizzati e gratuiti a vita; ha inoltre trentacinque anni di esperienza nella ricerca sugli ASO. n-Lorem ha messo a punto un processo accelerato per lo sviluppo di nuovi farmaci ASO, riducendo notevolmente i tempi necessari per portare ai pazienti nuovi trattamenti; inoltre, lavora a stretto contatto con la Food and Drug Administration (FDA) per poter ottenere delle linee guida specifiche per gli ASO, semplificando così il processo di approvazione di questo tipo di farmaci.

Viene presentato un caso studio specifico di un paziente con APBD causata da mutazione intronica: si è partiti con l'identificazione della mutazione responsabile della patologia, sono poi stati sviluppati e testati numerosi tipi di ASO per correggere l'errore di splicing causato, e da studi preclinici si stanno notando risultati molto promettenti, con un aumento significativo della produzione della proteina corretta. Il passo successivo è rappresentato dall'avviare studi clinici per valutare sicurezza ed efficacia degli ASO in pazienti con APBD causata da questa mutazione. Il lavoro di questa azienda rappresenta una svolta significativa nel trattamento delle malattie rare, soprattutto grazie all'approccio personalizzato, allo sviluppo rapido di farmaci e alla

collaborazione tra pubblico (FDA) e privato (n-Lorem). Ci si augura dunque di poter aprire nuove prospettive per la cura di pazienti con bisogni medici insoddisfatti, come i pazienti con APBD.

Al termine dell'intervento, vengono poste dal moderatore due domande. A entrambe risponde il **dr. Crooke**.

- Visto che si sta sviluppando una terapia sull'RNA umano, perché viene testata la tossicità della sostanza nei topi, che potrebbero non avere gli stessi effetti collaterali degli umani? *Anche se gli esseri umani e i topi hanno sequenze genetiche diverse, c'è una lunga esperienza nell'utilizzare i roditori (come i topi) o i primati non umani per testare la sicurezza dei nuovi farmaci. Le linee guida regolatorie della FDA permettono di fare studi di tossicità su una sola specie animale, specialmente quando ci sono già molti dati che dimostrano la sicurezza di un tipo di trattamento. In questo caso, la vasta esperienza con questi farmaci chiamati ASO e la loro sicurezza negli umani giustificano l'utilizzo del topo come modello animale.*
- Qual è la dose prevista per lo studio clinico? *La dose prevista per lo studio clinico è di 100 milligrammi, somministrati per via intratecale. Questa dose è stata scelta perché studi precedenti hanno dimostrato che è sicura ed efficace. Anche se sono state testate dosi più alte in altre ricerche, questa dose è considerata più che sufficiente per ottenere i risultati desiderati e allo stesso tempo minimizzare i potenziali effetti collaterali.*

**Panel: Strategies for advancing APBD and allied disease research | Panel: strategie per l'avanzamento della ricerca su APBD e malattie correlate**

**Moderata:** *Natacha T. Pires, Direttrice esecutiva di APBRF*

**Intervengono:**

*dr. Matthew Gentry, Università della Florida*

*dr.ssa Priya Kishnani, Centro medico universitario Duke*

La **dr.ssa Kishnani** parla di come la glicogenosi di tipo 4 e l'APBD possano essere considerate due parti dello spettro di una stessa malattia, anziché come due differenti patologie. Ciò è dato dal fatto che entrambe derivano da una carenza legata all'enzima che si occupa della ramificazione del glicogeno, ma anche che le manifestazioni cliniche di entrambe le malattie variano molto, andando da forme neonatali molto gravi a forme adulte con sintomatologie neurologiche. Inoltre, molte caratteristiche dell'APBD sono sviluppate, con l'avanzare dell'età, da pazienti con glicogenosi 4 e viceversa, dunque ci sono delle sovrapposizioni tra le due: si ritiene infatti che il sistema attuale di classificazione per la glicogenosi 4 sia in realtà obsoleto e non più adatto a rendere efficacemente un'idea precisa della collocazione dei singoli casi all'interno dello spettro dei sintomi. Sarebbe dunque opportuno proporre un diverso sistema di classificazione, che consenta di avere una comprensione più accurata della malattia, comprendendone le varie sfumature. Anche per questo motivo, sono cruciali gli studi sulla storia naturale della malattia, che possono consentire di capire meglio la progressione della patologia e identificare i bisogni dei pazienti a cui ancora non si è dato risposta. Nella presentazione, viene suggerito anche che il decorso clinico di queste patologie potrebbe essere molto variabile e imprevedibile, anche per questo è molto importante che vengano effettuati controlli periodici a lungo termine.

La dottoressa ha enfatizzato l'importanza della ricerca verso lo sviluppo di terapie efficaci per la glicogenosi 4 e l'APBD: aver identificato una causa scatenante comune alle due malattie potrebbe aprire nuove strade per la ricerca e lo sviluppo di terapie specifiche.

Vengono poi fatte delle domande dalla moderatrice ai medici presenti:

- quali sono le possibili strade per la ricerca e lo sviluppo di trattamenti per l'APBD, in particolare utilizzando le nuove tecnologie di imaging per studiare il glicogeno e i glicani N-

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

linked nel cervello? *Si suggerisce di imparare dalla comunità che studia le CDG (Congenital Disorders of Glycosylation) e collaborare con ricercatori esperti in questo campo. Un'area di ricerca chiave è capire il ruolo del glicogeno anomalo, della carenza di glucosio e dell'alterazione della glicosilazione nello sviluppo della malattia. Inoltre, è fondamentale confrontare i modelli murini con i dati autoptici umani per garantire l'efficacia dei trattamenti* (dr. Gentry);

- quali fattori contribuiscono alla presentazione dell'APBD rispetto alla GSD4? Esistono modificatori genetici? *Sebbene le varianti genetiche giochino un ruolo, non sono ancora stati compresi i fattori esatti che determinano la presentazione dell'una o dell'altra. Uno studio recente sulla storia naturale epatica fornisce informazioni sulle varianti genetiche associate sia al coinvolgimento epatico infantile che allo sviluppo successivo dell'APBD* (dr. Gentry);
- Come possiamo unire i gruppi di pazienti che rappresentano malattie colpite dalle ricerche in corso, come la malattia di Lafora, la malattia di Cori e l'APBD? *Si suggerisce di sfruttare iniziative come Rare As One ed esplorare il concetto di studi clinici "a secchiello". La collaborazione tra gruppi di advocacy dei pazienti, ricercatori e industria è fondamentale per accelerare lo sviluppo di farmaci e l'accesso dei pazienti ai trattamenti* (dr. Gentry);
- come possiamo tradurre l'idea di terapie comuni per le malattie da accumulo di glicogeno in un piano di ricerca più focalizzato? *Gli studi clinici in corso e le collaborazioni industriali possono essere visti come possibili vie per portare i trattamenti ai pazienti. L'ampia popolazione di pazienti e il potenziale impatto rendono le malattie da accumulo di glicogeno un obiettivo interessante per le aziende farmaceutiche* (dr. Gentry);
- qual è il meccanismo sottostante alla riduzione dell'attività dell'enzima ramificante o alla clearance dell'enzima mutante nella GSD4? *Viene spiegato che la comune mutazione ebraica Ashkenazi destabilizza l'enzima, portando ad un aumento della degradazione. La stabilizzazione lipidica ha dimostrato di migliorare la funzione enzimatica. L'impatto specifico delle mutazioni sulla funzione e sulla stabilità enzimatica è variabile* (dr. Kakhlon);
- come possiamo capire meglio quali siano i rischi di sviluppare l'APBD in soggetti che hanno una glicogenosi 4? *Si sottolinea l'importanza di controlli a lungo termine per pazienti con glicogenosi 4, dal momento che possono sviluppare sintomi neurologici in età avanzata, ed è quindi opportuno informare i pazienti e i loro famigliari rispetto a questa casistica* (dr.ssa Kishnani).

### **Panel: The importance of genetic screening & molecular testing | L'importanza dello screening genetico e del testing molecolare**

**Modera:** *dr. Ora Karp Gordon, Centro per la genetica e genomica clinica di Providence*

**Intervengono:**

*Karen Grinzaid, JScreen*

*dr. Paul Kruszka, GeneDx*

Dopo una breve introduzione, parla il **dr. Kruszka**, specializzato in genetica clinica. Viene sottolineata l'importanza della diagnosi precoce di APBD, ammettendo però che spesso ciò è molto complesso e richiede un percorso diagnostico molto lungo. Fa l'esempio di due casi diversi, che presentavano sintomi neurologici differenti, che sono arrivati ad una diagnosi certa di APBD solo dopo vari anni, molti esami e, almeno in uno dei due casi, una prima diagnosi rivelatasi errata.

In questo contesto, dunque, possono diventare molto importanti i test genetici di nuova generazione, come il sequenziamento dell'intero genoma (Whole Genome Sequencing – WGS) o quello dell'esoma (Whole Exome Sequencing – WES), che consentono di identificare una vasta gamma di mutazioni genetiche, anche se rare o non ancora completamente studiate. Brevemente, illustra come tra i due metodi sia attualmente più utilizzato il WES, dal momento che

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

l'esoma è caratterizzato da un numero di informazioni più ristretto (dove più frequentemente si incontrano mutazioni genetiche), ma che il WGS avrebbe una maggiore efficacia, poiché sarebbe l'analisi dell'intero genoma e, dunque, di tutto il materiale genetico di un organismo. È tuttavia un esame molto costoso, quindi non sempre viene fatto, anche se recentemente si è vista una diminuzione dei costi, proprio perché se ne vedono e comprendono le potenzialità diagnostiche. Va comunque ricordato che la diagnosi di APBD è molto difficile per via della variabilità dei sintomi, che spesso si sovrappongono anche ad altre malattie neurodegenerative, ma anche perché mancano dei test specifici per questa malattia: ci si augura che i progressi nelle tecniche di sequenziamento del DNA e una crescente consapevolezza e conoscenza della malattia possano contribuire a migliorare la diagnosi, i tempi necessari ad ottenerla, e la gestione di questa patologia.

Ha successivamente parlato **Karen Grinzaid**, che ha sottolineato l'importanza dello screening genetico, soprattutto per patologie come la glicogenosi 4, dal momento che questo tipo di test consente di ottenere preziose informazioni sulla salute di un individuo, incluso il rischio di avere alcuni tipi di malattie e le eventuali scelte riproduttive da prendere in considerazione, qualora si risulti portatori sani.

Si è quindi parlato del cosiddetto "carrier screening", che è un tipo di test dedicato a persone che sono portatrici di una sola mutazione genetica associata ad una malattia genetica (ossia, solo un gene del cromosoma ne è affetto, l'altro gene no). Questo tipo di test si rivela essere molto importante, soprattutto perché usualmente i portatori sani sono persone in salute, ma che possono trasmettere la propria mutazione agli eventuali figli – se entrambi i genitori sono portatori sani, allora c'è il rischio che i figli possano contrarre la malattia, nel caso in cui vengano trasmessi entrambi i geni con mutazioni, come avviene nelle malattie autosomiche recessive, tra cui la glicogenosi 4.

A questo proposito le consulenze genetiche possono rivelarsi utili, anche per comprendere fino in fondo le proprie opzioni, come una fecondazione in vitro con test genetici preimpianto, la donazione di ovociti o sperma, l'adozione o, semplicemente, preparandosi al meglio per comprendere cosa comporti la patologia e poterla dunque gestire al meglio qualora si presentasse nel nascituro.

Tutto questo può essere di aiuto per quanto riguarda la salute riproduttiva e nel compiere scelte consapevoli: lo screening genetico potrebbe aiutare significativamente nella gestione della propria salute e di quella della propria famiglia.

Si prosegue poi con delle domande rivolte ai relatori:

- **accesso ai test genetici:** come possono le persone accedere ai test genomici completi, soprattutto in aree con servizi genetici limitati? *La telemedicina e i laboratori di analisi genetiche possono offrire accesso a questo tipo di test; ci sono inoltre figure mediche, tra cui i neurologi, che possono richiedere questo tipo di test e consultare genetisti, qualora fosse necessario. È in ogni caso molto importante promuovere un maggiore accesso ai test genetici e alle consulenze genetiche (dr. Kruszka);*
- **importanza della diagnosi genetica:** che valore ha il conoscere la propria diagnosi genetica, soprattutto quando non esistono cure immediate? *La diagnosi genetica fornisce certezze, può ridurre l'ansia e permettere agli individui di prendersi cura in modo migliore della propria salute – anche entrando in contatto con gruppi di supporto o con dei gruppi di persone dedite alla ricerca. Inoltre, può consentire di avere informazioni su opportunità e opzioni terapeutiche future, specie visto l'aumento generale di terapie disponibili. Oltre a questo, come sottolineato in precedenza, può aiutare le famiglie a prendere decisioni informate sulla pianificazione familiare (dr. Kruszka);*

- **il ruolo dell'intelligenza artificiale nell'analisi genetica:** come può l'intelligenza artificiale migliorare l'interpretazione dei dati genetici, specialmente per le malattie rare? *L'intelligenza artificiale può analizzare grandi quantità di dati e identificare dei pattern che potrebbero sfuggire all'analisi umana, in più potrebbe aiutare a migliorare l'accuratezza delle diagnosi dando priorità alle varianti genetiche. Si può quindi dire che gli strumenti basati sull'intelligenza artificiale potrebbero essere di supporto ai consulenti genetici nell'interpretazione di informazioni complesse (dr. Kruszk).*

## **Giovedì 19 settembre**

### **Welcome remarks | Intervento di apertura**

*Natacha T. Pires, Direttrice esecutiva di APBRF*

Il discorso si è concentrato sull'importanza della collaborazione nella lotta contro la APBD. È stato sottolineato come questa sia una malattia che richiede sforzi congiunti per trovare trattamenti efficaci, anche per via della sua rarità, complessità e i tempi lunghi necessari per lo sviluppo di farmaci o trattamenti. Pires ha incoraggiato a partecipare attivamente in diverse modalità:

- amplificando la voce dei pazienti, condividendo le proprie storie ed esperienze per poter portare maggiore consapevolezza e sensibilizzare;
- facendo advocacy per supportare la ricerca, le iniziative e le raccolte fondi che hanno l'obiettivo di migliorare e incrementare le informazioni disponibili;
- collaborando e facendo squadra con gli altri, in particolare con ricercatori, clinici ed altre organizzazioni, per fare in modo che i progressi possano accelerare;
- migliorando le conoscenze e sensibilizzando, educando anche le persone esterne sull'APBD e l'impatto che può avere sulla vita delle persone che ci convivono e delle loro famiglie.

Viene sottolineata l'importanza e l'urgenza del trovare dei trattamenti efficaci per l'APBD, e si ritiene che la collaborazione e il lavoro interno alla community possano fare la differenza verso il raggiungimento di questo obiettivo.

### **A caregiver's perspective on APBD | La prospettiva di un caregiver sull'APBD**

*Rob Schrier, partner, caregiver e attivista*

**Schrier**, caregiver di una paziente con APBD, ha condiviso la sua esperienza personale, soffermandosi in particolare sulle sfide emotive e fisiche, e offerto consigli pratici agli altri caregiver. Ha sottolineato l'importanza della cura di sé, soprattutto per quanto riguarda aspetti come il dormire a sufficienza, svolgere esercizio fisico e cercare supporto emotivo, tutte cose che spesso i caregiver possono trascurare, ma che impattano fortemente la propria qualità di vita. Ha inoltre incoraggiato i caregiver a coinvolgersi attivamente nella ricerca e nella comunità dell'APBD, condividendo le esperienze dei propri cari e contribuendo alla raccolta di dati. Questi ultimi, infatti, sono particolarmente utili e hanno un grande valore nel miglioramento delle informazioni disponibili su questa patologia, e tutto ciò può portare più facilmente a sviluppare nuovi trattamenti.

Schrier, infine, ha espresso la propria speranza di avere un futuro in cui l'APBD possa essere una malattia più facilmente gestibile, e ha incoraggiato tutti a lavorare insieme per raggiungere l'obiettivo: collaborare e fare attivismo, infatti, possono portare a migliorare la vita delle persone che convivono con APBD.

### **NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) funding opportunities – facilitating the advancement of rare disease research | Le**

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

## **opportunità di raccogliere fondi tramite il NINDS per facilitare l'avanzamento della ricerca sulle malattie rare**

**Moderano:** *dr.ssa Jennifer Orthmann-Murphy, Università della Pennsylvania e dr. Felix Nitschke, Centro medico UT Southwestern*

**Interviene:**

*dr.ssa Jill Morris, NIND – Istituto Nazionale delle Malattie Neurologiche e dell'Ictus*

La **dr.ssa Morris** ha presentato diverse opportunità di finanziamento offerte dal National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) per sostenere la ricerca sulle malattie neurologiche e neuromuscolari rare, tra cui l'APBD. Il fulcro della presentazione è stato sull'impegno del NINDS nel facilitare lo sviluppo di nuovi trattamenti per condizioni rare come l'APBD. I punti chiave includono:

- **preparazione agli studi clinici:** il NINDS fornisce finanziamenti per supportare la validazione di biomarcatori ed endpoint clinici necessari per condurre sperimentazioni cliniche su malattie rare;
- **programma IGNITE:** questo programma sostiene la ricerca iniziale, incluso lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e la creazione di modelli animali per studiare l'APBD;
- **programma URGENT:** specificamente progettato per le terapie geniche per malattie ultra-rare, questo programma offre finanziamenti e supporto per l'intero processo di sviluppo di una terapia, dalla fase preclinica agli studi clinici;
- **neuroNEXT:** una rete di centri clinici che facilita la conduzione di studi clinici per malattie neurologiche rare, inclusa l'APBD.

I programmi NINDS hanno vari vantaggi, come il supporto di esperti per poter avere affiancamento nei vari aspetti di sviluppo di un farmaco, un processo ottimizzato che consente di ridurre le tempistiche e gli sforzi legati al passaggio da stadio preclinico a clinico, e un approccio collaborativo, che coinvolge ricercatori, clinici e altre industrie per accelerare lo sviluppo di farmaci e l'accesso dei pazienti a tali terapie.

Fornendo finanziamenti e supporto per le varie fasi del processo di sviluppo di un farmaco, il NINDS sta quindi lavorando per migliorare la vita delle persone affette da malattie rare.

Ci si dedica poi alle domande, cui risponde la dr.ssa Morris:

- **priorità:** come fa il NINDS a stabilire la priorità per il finanziamento delle malattie rare, specialmente quelle con dati di ricerca limitati o un minor numero di sostenitori? *Il NINDS dà priorità in base al merito scientifico, valutato attraverso la peer review, e a eventuali mandati del Congresso;*
- **successo nella ricerca:** quali sono i fattori chiave che contribuiscono al successo dei progetti di ricerca sulle malattie rare? *Il successo dipende da una solida proof-of-concept, da un'analisi statistica rigorosa e dal coinvolgimento di gruppi di advocacy;*
- **collaborazioni internazionali:** come vengono considerate le collaborazioni internazionali nei programmi di finanziamento del NINDS? *Sono incoraggiate, ma richiedono molta attenzione relativamente alla sicurezza dei dati e al rispetto delle normative;*
- **navigare nel processo:** esistono consigli o risorse per aiutare i ricercatori a navigare nel complesso processo di finanziamento e migliorare le loro possibilità di successo? *Leggere attentamente le opportunità di finanziamento, chiedere consigli al personale NINDS e utilizzare risorse come NIH RePORTER possono essere azioni utili;*
- **criteri di ammissibilità al programma URGENT:** quali sono i requisiti specifici per un progetto per essere ammesso al programma URGENT? *Viene richiesta una solida proof-of-concept, così come degli studi sull'efficacia e sul dosaggio della sostanza;*
- **finanziamento per la ricerca iniziale:** quali sono i meccanismi di finanziamento adatti alla ricerca iniziale che potrebbe non essere ancora pronta per il programma URGENT? *IGNITE è*

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

*il programma adatto alla ricerca iniziale, mentre gli R01 possono essere utilizzati per altri tipi di ricerche;*

- **ricercatori non statunitensi e partner esterni:** i ricercatori non statunitensi sono ammissibili ai finanziamenti NINDS? E i partner industriali possono essere coinvolti in questi programmi? *I ricercatori non-statunitensi possono partecipare, soprattutto se in collaborazione con istituzioni statunitensi. Lo stesso vale per le aziende, anche di piccole dimensioni, che possono essere coinvolte o partecipare a questi programmi;*
- **impatto delle malattie rare:** in che modo l'impatto di un progetto di ricerca, specialmente per le malattie rare che colpiscono un numero ridotto di persone, influenza le decisioni di finanziamento? *L'impatto sul numero di pazienti non è un criterio primario nelle decisioni su come stanziare fondi per un progetto, lo sono invece il merito scientifico e il potenziale impatto.*

## **Panel: the urgent need for biomarkers for clinical trial readiness | Il bisogno urgente di individuare biomarcatori per preparare i trial clinici**

**Modera:** *dr.ssa Jennifer Orthmann-Murphy, Università della Pennsylvania*

### **Intervengono:**

*dr. Marvin Natowicz, Centro clinico di Cleveland*

*dr. Michio Hirano, Centro medico Irving dell'Università della Columbia*

*dr. Alexander Lossos, Centro medico universitario di Hadassah*

*dr. Mayank Verma, Centro medico UT Southwestern*

Il **dr. Natowicz** si dedica al concetto di biomarcatore nella glicogenosi di tipo 4, o APBD. Un biomarcatore è, in sostanza, un indicatore biologico che ci permette di monitorare lo stato di salute di una persona, l'evoluzione di una malattia o la risposta a un trattamento. Sono stati presentati diversi tipi di biomarcatori, ciascuno con un ruolo specifico:

- **biomarcatori diagnostici:** servono a confermare la presenza di una malattia e a identificarne i sottotipi. Ad esempio, l'analisi del gene GBE1 è un biomarcatore diagnostico per l'APBD;
- **biomarcatori di monitoraggio:** vengono utilizzati per seguire l'evoluzione della malattia nel tempo. Test come il six minute walking test o le risonanze magnetiche cerebrali rientrano in questa categoria;
- **biomarcatori predittivi:** servono a prevedere la risposta a un trattamento o il rischio di sviluppare complicazioni;
- **biomarcatori di sicurezza:** vengono utilizzati per monitorare gli effetti collaterali di un trattamento.

Si continua sottolineando l'importanza di sviluppare dei biomarcatori complessi, ossia delle combinazioni di più biomarcatori, per poter arrivare ad avere una visione più completa della malattia. Viene introdotto anche il concetto di biomarcatori digitali, che sfruttano dei dispositivi tecnologici per raccogliere dati sulla salute della persona. Lo sviluppo e la validazione di un biomarcatore richiedono un processo molto rigoroso, che comprende:

- **definizione chiara dello scopo**, per stabilire quale informazione si vuole ottenere;
- **selezione della popolazione** che si vuole studiare;
- **scelta del test da effettuare** (o della loro combinazione), al fine di svolgere le analisi più appropriate;
- **metodologia statistica**, così da utilizzare un approccio adeguato nella valutazione dei dati;
- **validazione analitica** per verificare l'accuratezza, la precisione e l'affidabilità del test;
- **validazione clinica**, con cui si valuta l'utilità del biomarcatore in un contesto clinico reale, includendo sensibilità, specificità e valori predetti;
- **accettabilità:** il biomarcatore scelto deve essere pratico, economico e non essere eccessivamente invasivo per i pazienti.

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

Si può dunque vedere come da questa panoramica sui biomarcatori emergano le nuove sfide ed opportunità legate allo sviluppo di questi strumenti, che possono migliorare il processo di diagnosi, monitorare la progressione della malattia e guidare lo sviluppo di nuove terapie. È comunque opportuno ricordare che lo sviluppo di nuovi biomarcatori richiede un impegno significativo da parte della comunità scientifica.

Il discorso del **dr. Lossos** si è concentrato sulle sfide legate all'individuazione e alla validazione di biomarcatori efficaci per valutare l'efficacia di una terapia sperimentale, basata su oligonucleotidi antisenso, per la glicogenosi di tipo 4 (APBD). Nel particolare, le sfide principali risiedono nella lentezza della progressione della malattia, che rende difficile osservare cambiamenti significativi in tempi brevi, e nella modalità di somministrazione del trattamento: infatti, dal momento che il farmaco viene iniettato direttamente nel sistema nervoso centrale (somministrazione intratecale), risulta difficile misurare i suoi effetti su tessuti periferici come il sangue o i muscoli. I potenziali biomarcatori esplorati includono:

- **la misurazione dei livelli di RNA messaggero e dell'attività enzimatica** nel sangue o nelle cellule;
- **l'analisi del tessuto muscolare** tramite biopsia per identificare l'accumulo di corpi di poliglucosano per raccogliere informazioni sulla progressione della patologia e la risposta a trattamenti;
- **l'osservazione di parametri clinici** come le funzioni neurocognitive o la funzionalità motoria, anche in questo caso per valutare l'efficacia di potenziali trattamenti;
- **la neuroimmagine**: le risonanze magnetiche possono infatti essere utilizzate per valutare cambiamenti nella struttura del cervello o nel suo funzionamento.

L'esperienza della ricerca clinica iniziale ha mostrato che l'analisi dei fibroblasti cutanei, cellule prelevate dalla pelle, può essere un biomarcatore promettente per valutare la riduzione degli accumuli di corpi di poliglucosano dopo il trattamento. Inoltre, i test sulla funzione autonoma, come la misurazione della variabilità della frequenza cardiaca o la misurazione della pressione sanguigna, sembrano essere particolarmente sensibili ai primi cambiamenti indotti dalla terapia. Le direzioni future della ricerca includono lo sviluppo di nuovi biomarcatori, come quelli ottenuti sulla base di tecniche avanzate come le analisi proteomiche o metaboliche, ma anche la collaborazione tra clinici e ricercatori per accelerare la scoperta e validazione di strumenti diagnostici più efficaci.

La discussione ha quindi sottolineato l'importanza di identificare biomarcatori affidabili per valutare l'efficacia delle terapie per l'APBD. Nonostante le sfide, i progressi nella ricerca offrono speranza per lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici che possano migliorare la gestione della malattia e accelerare lo sviluppo di trattamenti più efficaci.

La presentazione del **dr. Verma** si è concentrata sullo sviluppo di biomarcatori per l'APBD e sul loro potenziale utilizzo nella ricerca clinica e nella cura dei pazienti. Alcuni punti chiave sono stati:

- **biomarcatori dei glicani**: è stato sottolineato il potenziale dei glicani, in particolare del GLC4, come valido strumento per monitorare la progressione della malattia e la risposta al trattamento nell'APBD. Questo biomarcatore può essere misurato nelle urine, rendendo non invasiva la valutazione dello stato della malattia;
- **corpi di poliglucosano nelle urine**: si è discussa la presenza di corpi di poliglucosano nelle urine dei pazienti con APBD come potenziale biomarcatore. Il meccanismo esatto dietro la loro presenza nelle urine non è ancora chiaro, tuttavia si pensa che possa essere un indicatore della gravità della malattia o di risposte a eventuali trattamenti;
- **biomarcatori genetici**: si è discusso il potenziale utilizzo di varianti genetiche nel gene GBE1 come biomarcatori per prevedere la gravità della malattia e la risposta al trattamento;

- **biomarcatori clinici:** è stata sottolineata l'importanza delle valutazioni cliniche tradizionali, come i test neurocognitivi, i test della funzione motoria e i test della funzione autonoma, nel monitorare la progressione della malattia e la risposta al trattamento.

Vi sono dunque varie sfide per il futuro, come la standardizzazione, legata allo sviluppo di protocolli standardizzati per la raccolta e l'analisi dei biomarcatori, il coinvolgimento dei pazienti, per raccogliere dati preziosi e portare ad una migliore comprensione della patologia, e la collaborazione tra ricercatori e clinici, per accelerare lo sviluppo e la validazione dei biomarcatori.

Si passa poi alle domande:

- quanti dati sono stati raccolti prima del trattamento per ogni biomarcatore nello studio basato sull'uso compassionevole? *Può essere sufficiente un'unica biopsia cutanea prima del trattamento per valutare la quantità di corpi di poliglucosano presenti. Se si decide di utilizzare anche linfociti o leucociti, è sufficiente un unico campione pretrattamento* (dr. Lossos);
- quanti dati vengono raccolti prima del trattamento con terapia ASO? *Potrebbero essere utili due misurazioni prima del trattamento in questo caso* (dr. Lossos);
- qual è la frequenza ottimale con cui raccogliere dati con test clinici più soggettivi, come le scale di valutazione delle prestazioni? *Per via della variabilità di questi parametri, si concorda sulla necessità di effettuare più misurazioni, magari in giorni diversi, proprio per valutare i possibili cambiamenti già relativi alla situazione di partenza* (dr. Lossos);
- qual è il vantaggio di utilizzare GLC4 come biomarcatore rispetto ad altri tipi di glicani a catena più lunga? *Si sottolinea che sono già disponibili test commerciali per il GLC4, rendendolo quindi più facilmente accessibile ed utilizzabile ciclicamente* (dr. Verma);
- il momento in cui si effettua la raccolta delle urine può influenzare i livelli di GLC4? *Sarebbe ottimale raccogliere le urine al mattino presto, a digiuno, così da ottenere risultati più consistenti* (dr. Verma).

## **Panel: up-and-coming biomarkers for neurodegenerative diseases | Biomarcatori innovativi per malattie neurodegenerative**

**Modera:** *dr.ssa Jennifer Orthmann-Murphy, Università della Pennsylvania*

**Intervengono:**

*dr. Nirbhay Yadav, Università Johns Hopkins*

*dr. David Brenner, Università ULM*

*dr. H. Orhan Akman, Centro medico Irving dell'Università della Columbia*

Il **dr. Yadav** parla di una nuova tecnica di risonanza magnetica per la rilevazione del glicogeno, un carboidrato complesso fondamentale per l'immagazzinamento di energia. Questa tecnica offre vantaggi significativi rispetto ai metodi tradizionali, in particolare nella diagnosi e nel monitoraggio delle malattie da accumulo di glicogeno come l'APBD. In particolare, risulta che:

- la tecnica di imaging tramite risonanza magnetica è migliorata: il metodo consente di visualizzare direttamente il glicogeno nei tessuti, pur senza essere invasivo e senza necessità di utilizzare mezzi di contrasto;
- maggiore sensibilità, data dal fatto che il target sono le molecole di glicogeno: questo consente di effettuare diagnosi precoci della progressione della malattia e delle risposte a trattamenti;
- monitoraggio non invasivo, che la rende adatta a controlli ripetuti e riduce la necessità di utilizzare procedure invasive per effettuare controlli;
- favorisce la diagnosi precoce delle variazioni dei livelli di glicogeno, permettendo interventi tempestivi e potenzialmente migliorando i risultati ottenuti;

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

- monitoraggio più efficace dei risultati del trattamento, che può aiutare a valutare l'efficacia di diversi trattamenti o terapie.

Sebbene la ricerca sia ancora nelle sue fasi iniziali per l'APBD, le potenziali applicazioni sono promettenti. La nuova tecnica di imaging con risonanza magnetica, infatti, potrebbe aiutare a diagnosticare l'APBD precocemente, monitorare la progressione della malattia e valutare correttamente l'efficacia di trattamenti e terapie. I ricercatori stanno dunque lavorando per perfezionare questa tecnica, visto l'impatto che potrebbe avere per tutte le patologie da accumulo di glicogeno.

Il **dr. Brenner**, neurologo, parla dell'importanza di biomarcatori per le malattie neurodegenerative, come la malattia di Lafora. Nel particolare, questi biomarcatori possono essere utili in diverse fasi della malattia, dalla diagnosi precoce, al monitoraggio della progressione, fino alla risposta ai trattamenti. Tra i possibili biomarcatori, vengono identificati i neurofilamenti e la proteina acida fibrillare gliale (GFAP).

I neurofilamenti sono delle proteine strutturali dei neuroni, vengono rilasciati nel liquido cerebrospinale e nel sangue durante la neurodegenerazione. In questo senso, potrebbero essere dei biomarcatori promettenti, perché potrebbero consentire di aiutare ad ottenere una diagnosi corretta, differenziando le malattie neurodegenerative, come la SLA, da altre condizioni, ma anche essere correlati alla progressione della patologia in base al loro livello, così da predire anche l'evoluzione della patologia. Di conseguenza, potrebbero anche essere utili per monitorare i potenziali benefici di un trattamento, valutando la risposta del corpo in base al loro livello.

La proteina acida fibrillare gliale (GFAP) è un altro potenziale biomarcatore, ed è associata all'attivazione degli astrociti: degli elevati livelli di questa proteina possono indicare astrogliosi, ossia una risposta reattiva del cervello al danno neuronale. Potrebbe essere quindi un biomarcatore efficace, come è stato visto, per esempio, nella malattia di Lafora, che è associata ad un'attivazione degli astrociti.

Prendendo come esempio cosa avviene nella malattia di Lafora, quindi, possiamo vedere come questi due siano dei potenziali biomarcatori efficaci. Sono richiesti studi ulteriori su un campione più ampio di pazienti per poter confermare questi risultati, ma se questi primi dati venissero confermati, si potrebbero raccogliere molte informazioni utili e più complete sulla progressione della patologia e la risposta ai trattamenti.

Il **dr. Akman** parla poi di un metodo per misurare l'attività dell'enzima ramificante in vitro, che utilizza la fosforilasi per incorporare del glucosio radioattivo in una catena di glucosio. L'enzima ramificante quindi fa ramificare questa catena e la quantità di ramificazione radioattiva prodotta è correlata all'attività dell'enzima ramificante.

Questo metodo può essere utilizzato a fini diagnostici, per identificare pazienti con APBD misurando l'attività dell'enzima ramificante in campioni di sangue, e come monitoraggio di terapie sperimentali, come terapie geniche o gli oligonucleotidi antisense, che mirano ad aumentare l'attività dell'enzima ramificante. Sono necessari campioni di tessuto che contengano poco glicogeno, come i globuli bianchi, per evitare falsi positivi, e va tenuto in mente che la misurazione dell'attività dell'enzima ramificante nel liquido cerebrospinale potrebbe essere difficile per via della bassa concentrazione di cellule. Si può quindi dire che sono necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare questa tecnica e renderla più facilmente accessibile per l'uso clinico, ma potrebbe essere un potente strumento per la diagnosi e la misurazione dell'attività dell'enzima ramificante.

Si passa poi alle domande:

- **riguardo le risonanze magnetiche:** qual è la risoluzione degli scanner per la risonanza magnetica utilizzati per questa ricerca? È necessario un hardware speciale per eseguire

queste scansioni? *Gli scanner utilizzati sono standard da 3T, che offrono una buona risoluzione per gli scopi dello studio. No, non sono necessari hardware speciali, ma solo alcuni adattamenti dei software* (dr. Yadav);

- **sull'attività dell'enzima ramificante:** come influisce la variazione del numero di globuli bianchi sui risultati dell'analisi dell'attività enzimatica? L'attività dell'enzima ramificante è simile in diversi tessuti? *La variazione del numero di globuli bianchi non ha un impatto significativo sui risultati, dal momento che le misurazioni vengono rapportate alla quantità di proteine presenti nel campione. L'attività enzimatica intrinseca è simile in diversi tessuti, ma la quantità di glicogeno presente nel tessuto può influenzare le misurazioni, perché in tessuti con poco glicogeno si rischia di non poter fare una misurazione efficace, per esempio* (dr. Akman);
- **sulla combinazione di biomarcatori:** come si possono validare i nuovi metodi di imaging e come si possono confrontare i risultati ottenuti? È possibile combinare diversi biomarcatori per migliorare la valutazione della malattia? Quando si dovrebbe considerare l'uso di biomarcatori come punto finale primario di uno studio clinico? *È importante validare l'uso di imaging come il glyco-NOE tramite dei controlli HMATCH, e per poter confrontare tra loro i risultati di diversi centri andrebbero creati dei protocolli specifici relativi alla modalità di raccolta dei dati per poter verificare se i dati raccolti siano riproducibili e comparabili o meno* (dr. Yadav). *Identificare i biomarcatori e utilizzarli in modo combinato, potrebbe essere utile per identificare precocemente i pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento, tuttavia il punto finale di uno studio dovrebbe restare un risultato di tipo clinico, per il beneficio dei pazienti* (dr. Akman).

### **Panel: what do we want out of a treatment? | Cosa desidereremmo da una terapia?**

**Modera:** *dr.ssa Jennifer Orthmann-Murphy, Università della Pennsylvania*

#### **Intervengono:**

*Alan Beletz, persona che convive con APBD*

*Marla Beletz, partner, caregiver e attivista*

*dr.ssa Deberah Goldman, persona che convive con APBD e membro del Consiglio Direttivo di APBDRF*

*Harriet Saxe, moderatrice della chat di pazienti con APBD e membro del Consiglio Direttivo di APBDRF*

*Rob Schrier, partner, caregiver e attivista*

Questo panel è articolato in maniera diversa, per cui vengono poste delle domande sul tema dei desideri e aspettative che la community ha sulle nuove terapie, rivolgendosi a tutti i partecipanti a quel panel e raccogliendo le loro impressioni. Questo riassunto specificherà le domande poste e porterà alla luce i temi individuati dal gruppo, evidenziando chi ha parlato soltanto nel caso di risposte che si discostino dal parere collettivo o per punti di vista diversi. Le domande sono raggruppate per macroargomenti:

- **priorità terapeutiche: qual è il sintomo più invalidante?** *La maggior parte dei partecipanti concorda sul fatto che il sintomo più invalidante sia la perdita della capacità di camminare. Harriet, vista la sua esperienza come moderatrice delle chat con pazienti e famigliari, evidenzia come, quando si presentano sintomi che gravano sulle capacità cognitive, il recupero di queste ultime sia considerato prioritario rispetto alle capacità motorie;*
- **priorità terapeutiche: che tipo di trattamento sarebbe ideale?** *Viene espresso da tutti il desiderio di una cura definitiva, ma c'è apertura anche verso delle terapie che possano rallentare o bloccare la progressione della malattia o prevenire l'insorgenza di (nuove) disabilità;*

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

- **gestione quotidiana: quali strumenti e dispositivi utilizzate?** *Vengono suggeriti vari strumenti e dispositivi o accorgimenti, in particolare legati alle necessità motorie o ai cambiamenti che il corpo subisce nel tempo e con l'avanzare della patologia. Tra questi: scooter elettrici, deambulatori, sedie a rotelle manuali o motorizzate, sollevatori e in generale ausili per la mobilità. Vengono nominati anche l'uso di cateteri notturni o il cateterismo intermittente e in generale prodotti o ausili inerenti sintomi che riguardano la vescica. Si accenna anche alle barriere architettoniche, sottolineando la necessità di eliminare scale e mantenere accessibili le aree della casa legate all'attività quotidiana, come le docce;*
- **gestione quotidiana: come avete trovato questi strumenti o dispositivi?** *È stata sottolineata l'importanza di chiedere consiglio ai medici, ai terapisti occupazionali e altri pazienti. Viene inoltre menzionato come le associazioni di pazienti abbiano un ruolo chiave nello scambio di informazioni e consigli di questo tipo;*
- **impatto sulla vita quotidiana: come ha influito la malattia sulle vostre relazioni sociali?** *Viene espresso come l'avanzare della patologia possa comportare delle limitazioni nelle attività e interazioni sociali, date anche dalla necessità di pianificare accuratamente gli spostamenti o dalla dipendenza da altre persone per lo svolgimento di attività. Tutto questo può portare a delle situazioni di isolamento sociale, dal momento che mantenere le relazioni sociali può diventare più difficoltoso;*
- **impatto sulla vita quotidiana: come ha influito la malattia sulla vostra indipendenza?** *Si parla di come la progressiva perdita di autonomia e le limitazioni nello svolgere le attività quotidiane rendano necessario affidarsi maggiormente ai caregiver, ma anche come porti a una sensazione di incertezza sul futuro. A volte, nel pratico, può essere necessario interrompere lo svolgimento della propria professione o può incidere sulla mobilità e sulla possibilità di viaggiare;*
- **attivismo/advocacy e ricerca: come contribuite alla ricerca?** *I partecipanti hanno descritto il loro coinvolgimento in associazioni di pazienti, la partecipazione a studi clinici e le raccolte fondi per finanziare la ricerca. In particolare, ci si sofferma sulla necessità di educare i professionisti sanitari, essere parte attiva nella community, anche chiedendo ed offrendo supporto emotivo ed informazioni, ma anche il fare pressioni per ottenere risultati concreti per la ricerca;*
- **filosofia di vita: c'è un approccio a tutto questo o una filosofia di vita che vorreste condividere con gli altri?** *Si suggerisce di cercare di concentrarsi sul momento presente e di vivere la vita al massimo delle proprie abilità, in ogni momento. È necessario sapersi adattare alle circostanze, ma non porsi limiti più grandi di quelli che si hanno, mantenendo attiva la speranza che si sviluppino terapie e cure.*

## **Panel: “Next generation” researchers share | Condivisioni di ricercatori**

**Modera:** *dr. Nicolas Abreu, Università di New York*

### **Intervengono:**

*dr.ssa Rhianna Young, Università di Newcastle*

*dr. Benjamin Cocanougher, Centro medico universitario Duke*

*dr.ssa Sophia Di Cesare, Centro medico UT Southwestern*

Espone la **dr.ssa Young**, dottoranda, che sta conducendo una ricerca per identificare e caratterizzare inibitori della glicogeno sintasi 1 (GYS1), un enzima chiave coinvolto nella glicogenesi, ossia il processo attraverso cui viene sintetizzato il glicogeno. L'obiettivo è sviluppare nuovi trattamenti per le malattie da accumulo di glicogeno, come l'APBD, la malattia di Pompe e la malattia di Lafora, dal momento che inibire la GYS1 riduce la sintesi del glicogeno, portando quindi a un minore accumulo dello stesso nei tessuti. La strategia prevede di utilizzare degli screening effettuati tramite le DNA Encoded Libraries (DEL), un tipo di tecnologia che permette

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

l'analisi di un vasto numero di composti contemporaneamente e che aumenta significativamente l'efficienza degli screening. In questo modo, i composti che legano la GYS1 verrebbero identificati attraverso il sequenziamento del DNA codificato, e questo potrebbe portare a identificare dei nuovi inibitori. Questi composti verrebbero poi ulteriormente testati, e la loro struttura viene determinata tramite criomicroscopia elettronica (cryo-EM) per poter comprendere il meccanismo di inibizione.

Attualmente si sono raggiunti alcuni risultati preliminari, come l'identificazione di alcuni composti che inibiscono l'attività della GYS1, la caratterizzazione di inibitori già esistenti, e la determinazione strutturale della GYS1, identificando due potenziali siti di inibizione. I passi successivi sono l'ottimizzazione del DEL, con un miglioramento del protocollo di screening per aumentare la sensibilità, lo sviluppo di meccanismi per misurare l'affinità di legame dei composti legati alla GYS1, l'uso della cryo-EM per continuare ad approfondire la struttura tridimensionale della GYS1 e dei suoi inibitori, e lo sviluppo di protagg, ossia di molecole che inducono la degradazione della GYS1.

Questo approccio multidisciplinare, che combina chimica, biologia strutturale e biologia cellulare, offre la possibilità di identificare e caratterizzare dei nuovi inibitori della GYS1 con una elevata selettività, e potrebbe dunque rappresentare un importante passo avanti nello sviluppo di nuove terapie per le malattie da accumulo di glicogeno.

Presenta poi il **dr. Cocanougher**, che sta studiando un gruppo di malattie rare legate alla sintesi del glicogeno, tra cui la glicogenosi di tipo 4 (APBD), la glicogenosi di tipo 15 e la glicogenosi di tipo 0. L'obiettivo è comprendere meglio i meccanismi molecolari di queste malattie e sviluppare nuove terapie. Le malattie da accumulo di glicogeno sono causate da difetti genetici che compromettono la sintesi o la degradazione del glicogeno. Nel caso dell'APBD, la mancanza di un enzima chiave, l'enzima ramificante del glicogeno (GBE), porta all'accumulo di una forma anomala di glicogeno, i corpi di poliglucosano.

Nella ricerca ci sono stati nuovi sviluppi, in particolare:

- recenti studi di cristallografia a raggi X e criomicroscopia elettronica hanno permesso di determinare la struttura tridimensionale delle proteine coinvolte nella sintesi del glicogeno, come la GYS1 e la GBE. Questa conoscenza può essere utilizzata per progettare nuovi inibitori;
- sono stati identificati nuovi fenotipi clinici associati alla glicogenosi di tipo 15, che coinvolgono anche il fegato;
- ci sono stati progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari che portano all'accumulo di glicogeno anomalo nelle diverse malattie.

A fronte di questo, si stanno cercando delle possibili terapie, tra cui emergono: gli inibitori della GYS1, perché andando a ridurre la sintesi di glicogeno diminuirebbe l'accumulo di corpi di poliglucosano, la terapia genica, che potrebbe correggere il difetto genetico responsabile dell'APBD, gli oligonucleotidi antisenso, o le terapie farmacologiche, con cui si potrebbero sviluppare farmaci per ridurre l'accumulo di corpi di poliglucosano o per migliorare la funzionalità delle cellule danneggiate.

Possiamo quindi dire che la ricerca sulle malattie da accumulo di glicogeno sta facendo rapidi progressi e che una migliore comprensione dei meccanismi molecolari di queste malattie e lo sviluppo di nuove terapie offrono nuove speranze per i pazienti affetti da queste patologie rare.

Successivamente presenta la **dr.ssa Di Cesare**, dottoranda della UT Southwestern Medical Center, che sta sviluppando una terapia genica per l'APBD. Questa terapia ha l'obiettivo di ridurre l'accumulo di corpi di poliglucosano nel cervello dei pazienti con APBD; in particolare, questa strategia sperimentale si basa sull'utilizzo di un enzima, l'amilasi, che è in grado di degradare i corpi di poliglucosano. L'amilasi in questione viene modificata geneticamente, per renderla in

grado di attraversare la membrana cellulare e diffondersi nei tessuti circostanti, diffusione resa possibile grazie a dei vettori virali adeno-associati (AAV), che contengono il gene dell'amilasi modificata. Dai primi test in vitro è stata dimostrata la capacità dell'amilasi di diffondersi dalle cellule trattate a quelle vicine, dunque nei test in vivo (sui topi) si proverà ad iniettare il vettore virale nel cervello dei modelli di APBD, valutando la capacità della sostanza di ridurre l'accumulo dei corpi di poliglucosano in quei tessuti.

Si tratta di un approccio innovativo, in quanto si va a modificare l'amilasi per darle la capacità di diffondersi tra cellule: può dunque essere promettente per l'APBD e, se in test in vivo saranno positivi, potrebbe diventare una speranza concreta per i pazienti affetti da questa malattia rara.

Si passa poi alle domande e risposte, di seguito sintetizzate:

- come viene immobilizzata la GYS1 per l'analisi di legame? *La GYS1 verrà immobilizzata utilizzando lo stesso tag Strep utilizzato per l'analisi di attività enzimatica* (dr.ssa Young);
- in che modo la perdita di GYS1 può comunque comportare la formazione di corpi di poliglucosano? *La perdita di GYS1 potrebbe comunque portare alla formazione di corpi di poliglucosano in caso di mutazioni che alterano la struttura o la funzione dell'enzima, ma non in caso di delezioni complete* (dr. Cocanougher);
- quali sono i risultati attesi nei modelli murini trattati con la terapia genica? *Nei modelli murini, si prevede una riduzione dell'accumulo di corpi di poliglucosano nel cervello* (dr. Cocanougher);
- facendo un confronto tra le manifestazioni neurologiche delle diverse malattie da accumulo di glicogeno, cosa emerge per l'APBD? *L'APBD è caratterizzata da un maggiore coinvolgimento del sistema nervoso centrale e periferico rispetto alle altre malattie da accumulo di glicogeno. Per questo non abbiamo ancora una spiegazione vera e propria, ma certamente il confronto con altre patologie simili può aiutare ad individuare strategie terapeutiche efficaci per l'APBD, e ad individuare potenziali effetti collaterali, come una eccessiva inibizione della GYS1, che potrebbe portare al rischio di cardiomiopatia rispetto a quanto conosciamo sino ad ora* (dr. Cocanougher);
- come verrà valutato l'effetto bystander della terapia genica? *Verranno fatte analisi istologiche dei tessuti trattati e di quelli non trattati, per valutare se si verifichi questo effetto* (dr.ssa Di Cesare);
- come si prevede di trattare i topi più anziani, che hanno depositi di corpi di poliglucosano maggiori? *Sarà necessario ottimizzare la dose e capire quale sarà la durata del trattamento necessaria a vedere risultati* (dr.ssa Di Cesare).

## **Panel: publications to look out for | Pubblicazioni in arrivo**

**Modera:** *Rebecca Reef, Coordinatrice scientifica di APBRF*

### **Intervengono:**

*dr.ssa Rebecca L. Koch, Centro medico universitario Duke*

*dr. Felix Nitschke, Centro medico UT Southwestern*

*dr.ssa Moriel Singer-Berk, Istituto Broad di MIT e Harvard*

*dr. Andrew Dugue, NYU Langone Health*

La **dr.ssa Koch** parla degli aggiornamenti relativi allo studio sulla storia naturale della glicogenosi 4 e dell'APBD. Questo tipo di studi sono fondamentali per capire al meglio questo tipo di malattie, in quanto aiutano a identificare i bisogni specifici dei pazienti, a supportare lo sviluppo di nuove terapie e a migliorare la gestione clinica della patologia. Lo studio in questione ha alcune caratteristiche chiave: è registrato su ClinicalTrials.gov, è un progetto internazionale aperto a pazienti di tutto il mondo, e vengono raccolti dati clinici, genetici e biochimici per costruire un quadro completo della patologia. In più, con il consenso dei famigliari, vengono inclusi anche dati

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

relativi a pazienti deceduti, che comprendono la conservazione di campioni di tessuto, di sangue e urine. Lo studio è portato avanti da un team multidisciplinare di ricercatori, medici, biologi ed altri professionisti, ma non è legato ad alcuna azienda farmaceutica, ed ha l'obiettivo di poter pubblicare articoli scientifici per migliorare la conoscenza su questa patologia e diffondere i dati trovati, oltre a migliorare la gestione della malattia per i pazienti e supportare lo sviluppo di nuove terapie.

Da uno studio recentemente pubblicato, sono emersi alcuni risultati importanti per la glicogenosi 4 epatica, tra cui:

- la gravità della fibrosi epatica rilevata tramite biopsia non è necessariamente predittiva della prognosi per questa patologia;
- si propone una modifica della nomenclatura per i sottotipi di glicogenosi 4 epatica per poter descrivere meglio la variabilità della malattia e l'interessamento di organi extra-epatici;
- è stato documentato il legame tra glicogenosi 4 e APBD, con casi che sviluppano successivamente la forma neurologica, dunque è necessaria ed importante una valutazione clinica approfondita.

Inoltre, vengono utilizzati modelli murini per studiare la progressione della patologia e valutare l'efficacia di potenziali terapie: si stanno facendo passi avanti nella comprensione del ruolo giocato dal fegato nella glicogenosi 4. Essendo la forma neuromuscolare di glicogenosi 4 meno comune, ci sono meno informazioni disponibili, perciò si vogliono raccogliere dati anche su questa, identificando i bisogni specifici di questi pazienti. Delle valutazioni fatte su un gruppo di pazienti con APBD hanno evidenziato l'importanza di una valutazione multidisciplinare e dell'uso di strumenti di valutazione della qualità della vita.

Questo tipo di studi rappresentano un passo molto importante per una comprensione migliore di glicogenosi 4 e APBD, e vista l'importanza dei dati raccolti sarebbe molto importante avere una maggiore partecipazione: si invitano pertanto tutti i pazienti con glicogenosi 4 o APBD a contattarci per maggiori informazioni o partecipare a questo studio.

Prosegue il **dr. Nitschke**, parlando di come nel corso della ricerca sulle malattie da accumulo di glicogeno, i ricercatori abbiano fatto una scoperta sorprendente: nei modelli murini di APBD e malattia di Lafora è stata individuata la presenza di molecole di glucosio di piccole dimensioni, chiamate malto-oligoglucani, che si accumulano nei tessuti, insieme ai più noti corpi di poliglucosano. Si tratta di frammenti di glicogeno più piccoli e più semplici rispetto ai grandi aggregati insolubili che caratterizzano queste malattie, e si formano a causa di un difetto nel normale processo di sintesi del glicogeno, sono quindi delle molecole anomale. Questa scoperta è molto importante, perché apre nuove possibilità nella comprensione e nel trattamento di queste patologie, dal momento che potrebbero essere usati come biomarcatori per una diagnosi precoce e il monitoraggio della progressione della patologia. Sembra infatti che siano correlati alla neuro-infiammazione e neurodegenerazione presente in queste patologie: è possibile che misurando la quantità di queste molecole si possa seguire meglio la malattia. Comprendere al meglio il loro ruolo e come si formano potrebbe dunque essere un grande passo avanti nella comprensione dei meccanismi che portano alla neurodegenerazione, nonché allo sviluppo di terapie mirate, che possano inibire la produzione di queste sostanze o eliminarli dall'organismo.

Si prosegue con la presentazione della **dr.ssa Singer-Berk**, che si concentra su uno studio finalizzato a stimare il numero di persone affette da disturbi causati da mutazioni nel gene GBE1, come la glicogenosi 4 e l'APBD. Anzitutto è stato necessario identificare le mutazioni: sono quindi state raccolte tutte le varianti genetiche note del gene GBE1 associate a malattie, ed è stata utilizzata una banca dati, gnomAD, per stimare la frequenza in diverse popolazioni, applicando la formula di Hardy-Weinberg. Si sono dunque riscontrati dei dati importanti ed è stata stimata una prevalenza della malattia di circa 1 su 320mila, pur notando delle differenze significative tra

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)

diverse popolazioni, con una frequenza maggiore in alcune di queste, come per gli ebrei Ashkenazi.

Il valore di queste stime è molto alto, dal momento che sono fondamentali per pianificare studi clinici e valutare quindi l'impatto reale di nuove terapie. Inoltre, dati sull'incidenza di queste malattie possono essere utilizzati per sensibilizzare l'opinione pubblica, o raccogliere fondi per la ricerca, oltre ad avere utilità nel caso di consulenze genetiche per le famiglie e a consentire di sviluppare nuove strategie terapeutiche.

Prende poi parola il **dr. Dugue**, che si è focalizzato sulle manifestazioni oculari tipiche della APBD. Questa patologia, infatti, può influenzare sia la parte del cervello che riceve le informazioni visive (sistema visivo afferente) sia quella che controlla i movimenti oculari (sistema visivo efferente), e possono quindi esserci delle manifestazioni di sintomi comuni a livello oculari, come:

- **neuropatia ottica:** un danno al nervo ottico che può causare perdita della vista, difficoltà a distinguere i colori e restringimento del campo visivo;
- **disturbi dei movimenti oculari:** che portano a difficoltà nel seguire un oggetto con gli occhi, movimenti oculari involontari (nistagmo) e difficoltà a coordinare i movimenti oculari;
- **alterazioni della visione corticale:** che portano a problemi nella percezione visiva, nel riconoscimento degli oggetti e nell'attenzione visiva.

È dunque importante fare una diagnosi di queste manifestazioni, tramite un esame oculistico completo, test del campo visivo, tomografia a coerenza ottica (OCT) e risonanza magnetica (RM), per fare in modo di identificare e trattare questi sintomi al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti, rallentando l'avanzamento della patologia.

Viene poi posta una domanda, cui risponde la **dr.ssa Koch**: quali sono le implicazioni dei risultati relativi al legame tra le forme epatiche della glicogenosi 4 e l'APBD? *I pazienti con varianti genetiche comuni di APBD (Y329S e intronica) usualmente non presentano un interessamento epatico, ma è comunque bene monitorare regolarmente i livelli di ALT come parte degli esami di routine. Il caso studiato di un paziente che aveva interessamento epatico in età pediatrica e ha sviluppato successivamente APBD rimane per ora un caso isolato, che si sta cercando di comprendere al meglio, ma questo non significa che in automatico i pazienti con APBD sviluppino comunemente un interessamento epatico. Esiste un rischio, soprattutto per chi ha varianti genetiche meno diffuse, ma non sembra essere un fenomeno comune.*

## Closing remarks | Chiusura dell'evento

*Michael Canmann, membro del Consiglio Direttivo di APBDRF*

In chiusura, **Michael Canmann**, membro del Consiglio Direttivo di APBDRF, ha condiviso con i partecipanti un resoconto del suo percorso personale con la malattia, in cui ha sottolineato l'importanza del supporto alla comunità scientifica e dei pazienti nell'affrontare questo aspetto della sua vita. Parlando della diagnosi, per esempio, parla di come sia stato un duro colpo, ma abbia fornito una spiegazione ai suoi sintomi e lo abbia motivato a cercare un aiuto specialistico. Ha proseguito ringraziando i medici e i ricercatori per il loro impegno e sottolineato come ogni passo avanti nella ricerca sia motivo di grande speranza per i pazienti. Ha incoraggiato i partecipanti a condividere le loro storie e a collaborare con i ricercatori, per accelerare gli sviluppi di nuove scoperte e terapie. Ha inoltre sottolineato l'importanza dell'aver un approccio proattivo nell'affrontare questa patologia.

Playlist youtube di APBDRF contenente i video degli interventi:

[https://www.youtube.com/watch?v=rfoWcQ4uJsg&list=PL\\_THT0mYA5uTDASkLDgmr6XwsRpAcDi8D&index=1&ab\\_channel=AdultPolyglucosanBodyDiseaseResearchFoundation%28APBDRF%29](https://www.youtube.com/watch?v=rfoWcQ4uJsg&list=PL_THT0mYA5uTDASkLDgmr6XwsRpAcDi8D&index=1&ab_channel=AdultPolyglucosanBodyDiseaseResearchFoundation%28APBDRF%29)

Associazione Italiana Glicogenosi ODV

sede: Via Roma, 2/G – 20057 Assago (MI) | e-mail: [info@aiglico.it](mailto:info@aiglico.it) | web: [www.aiglico.it](http://www.aiglico.it)