

# HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA

*Treviso, 17-18 Novembre 2017*

## LA MALATTIA DI GAUCHER: LO STATO DELL'ARTE

**Silvia Linari**

*SODc Malattie Emorragiche e della Coagulazione*

*CRR Malattia di Gaucher dell'adulto*

*AOU Careggi, Firenze*



# MALATTIA DI GAUCHER

## La più frequente tra le malattie da accumulo lisosomiale

- Eterogenea famiglia di oltre 50 patologie dovute a diversi difetti genetici, responsabili di disfunzioni lisosomiali da carenza di singolo enzima necessario per il metabolismo di lipidi, glicoproteine o mucopolisaccaridi
- Patologie accomunate dalla caratteristica di determinare un accumulo di metaboliti o sostanze nei lisosomi con conseguente perdita di funzionalità cellulare
- La trasmissione autosomica recessiva o di tipo X-linked recessivo
- L'incidenza di ciascuna patologia, presa singolarmente, è  $< 1:100000$ ; complessivamente, invece, questo gruppo di malattie ha un'incidenza di 1:5000-1:10000

# Malattie Lisosomiali (LSD)

Le LSD sono classificate in base al materiale accumulato

## MUCOPOLISACCARIDOSI (MPS):

MPS tipo I (Hurler, Scleie)  
MPS tipo II (Hunter)  
MPS tipo III (Sanfilippo)  
MPS tipo IV (Morquio)  
MPS tipo VI (Maroteaux-Lamy)  
MPS tipo VII (Sly)

## GLICOPROTEINOSI

Fucosidosi  
Alfa-e-beta mannosidosi  
Aspartilglicosaminuria  
Malattia di Schindler  
Sialidosi, Galattosialidosi  
Mucopolidosi I, II, III

## SFINGOLIPIDOSI:

Malattia di Niemann-Pick (tipo A, B)  
 **Malattia di Gaucher**  
Malattia di Fabry  
Malattia di Faber  
Gangliosidosi (GM1, GM2)  
Galattosialidosi  
Malattia di Krabbe  
Leucodistrofia metacromatica

## ALTRO:

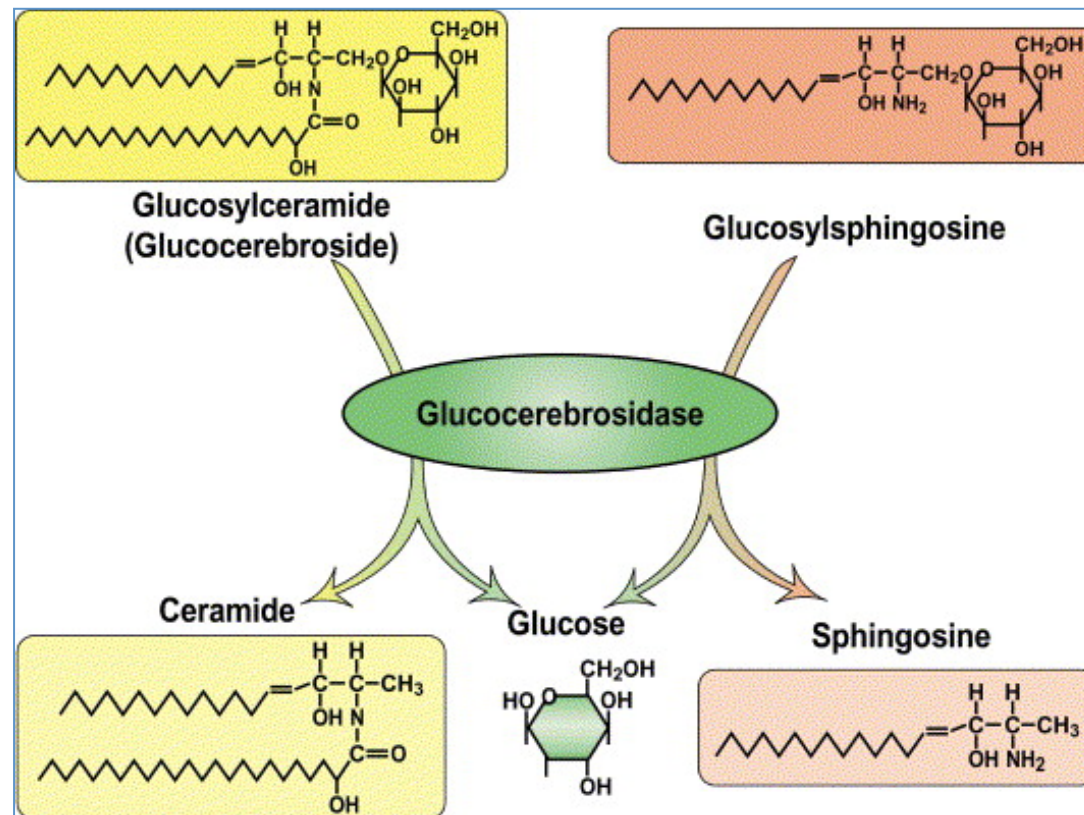
M. di Pompe  
M. di Danon  
Ceroidolipofuscinosi  
MMACbIF  
M. da accumulo acido sialico  
Malattia di Niemann-Pick C

**Le LSD sono caratterizzate da un decorso progressivo, manifestazioni cliniche gravi e spesso morte precoce.**

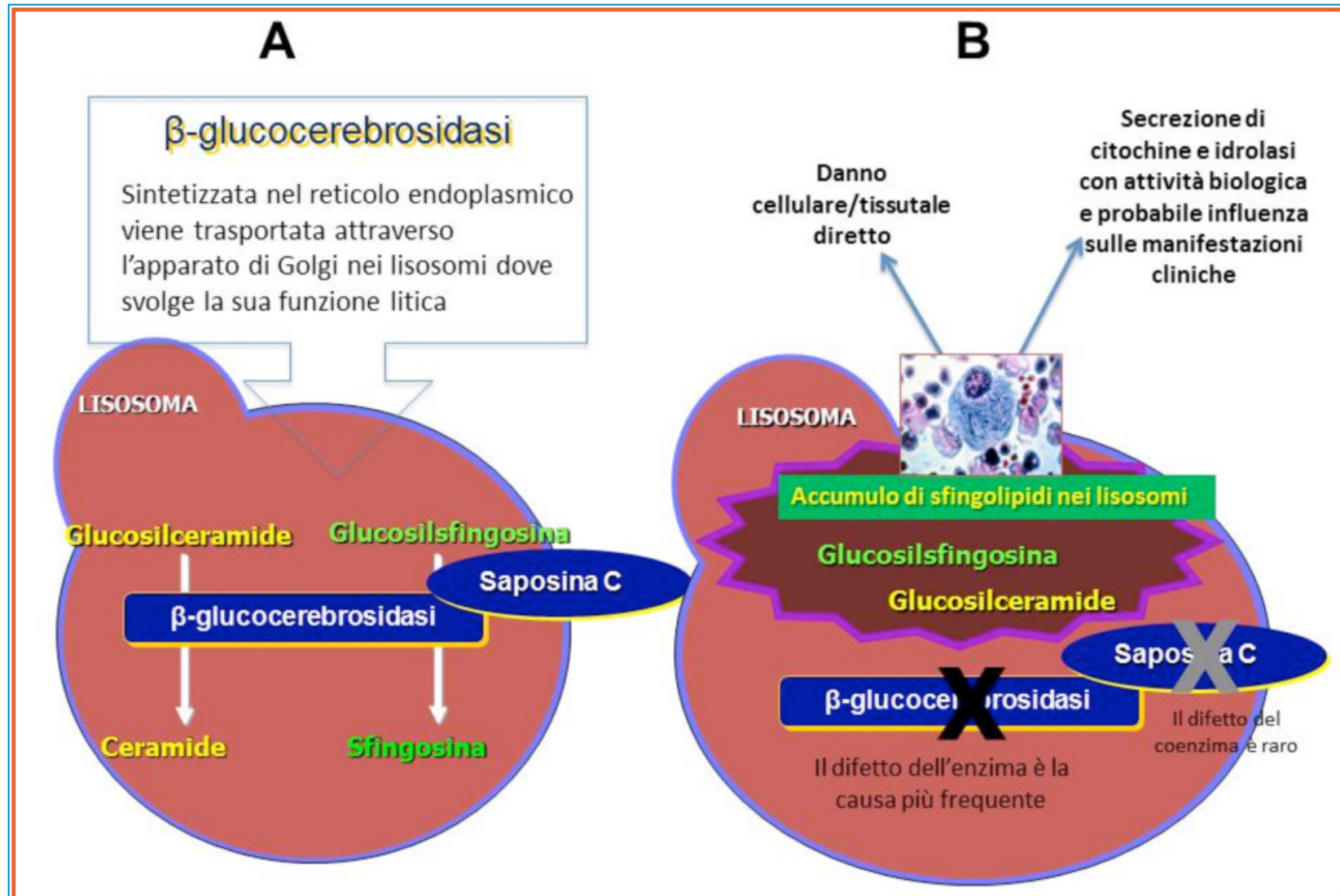
# MALATTIA DI GAUCHER

Prevalenza in Italia: 1:40.000 - 1:86.0000 abitanti

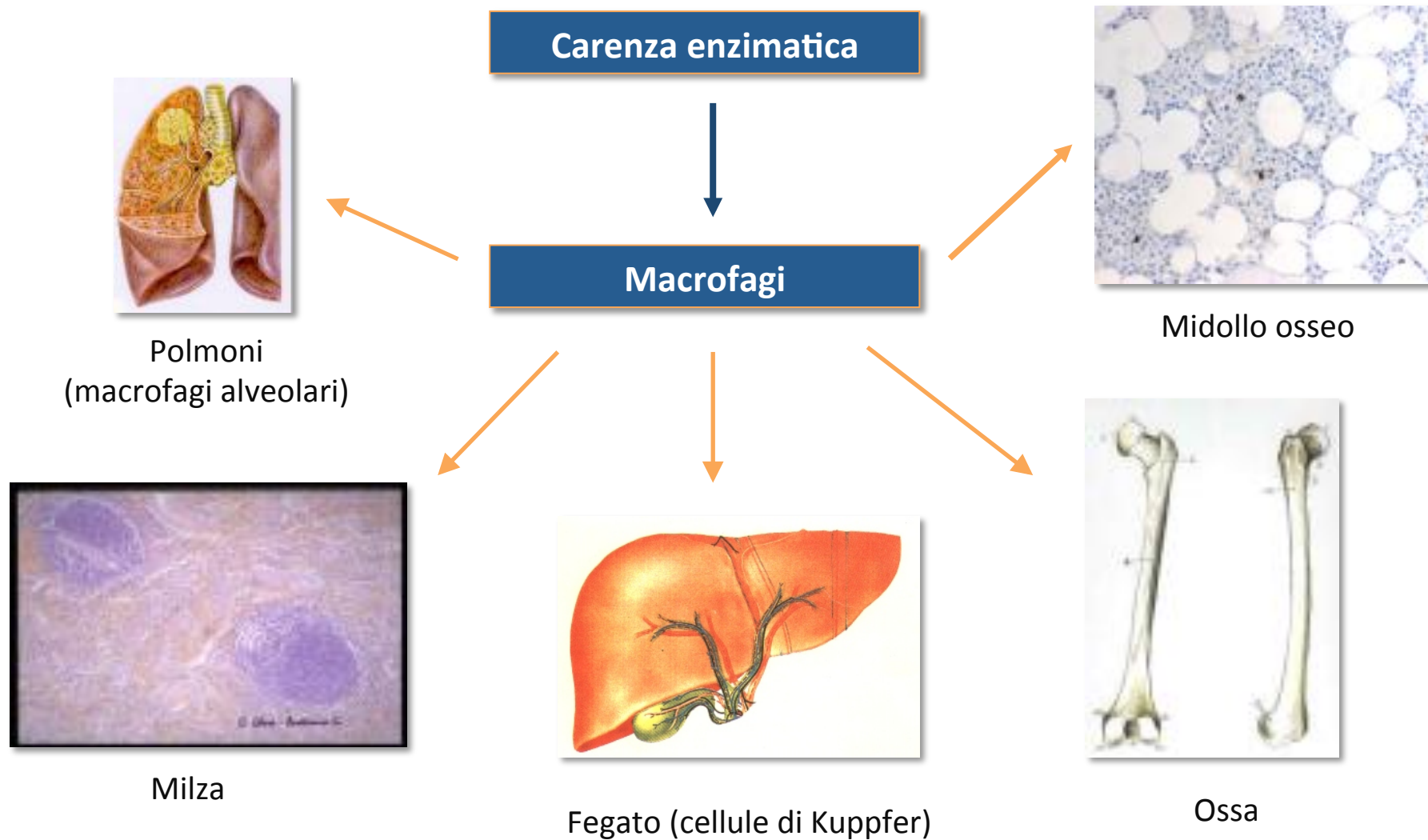
La glucocerebrosidasi o  $\beta$ -glucosidasi acida metabolizza nei macrofagi la glucosilceramide e la glucosilsfingosina, glicolipidi che originano dalle membrane degli eritrociti e dei leucociti degradati



# MALATTIA DI GAUCHER

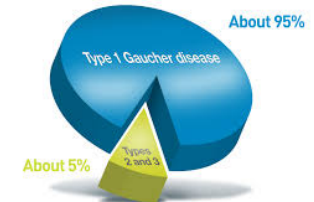


# Disfunzione progressiva, multisistemica, multiorgano



**La Malattia di Gaucher è caratterizzata da un ampio spettro di variabilità fenotipica, da forme lievi a forme ad esordio più precoce e sintomatologia più grave**

## **Sottotipi della Malattia di Gaucher**



### **Tipo 1 (94%)**

- Splenomegalia
- Epatomegalia
- Malattia ossea
- Trombocitopenia
- Anemia
- Ritardo di crescita
- Ecchimosi/emorragie
- Affaticamento
- Crisi/dolori ossei
- Dolore addominale

### **Tipo 3 (5%)**

- Grave insorgenza precoce
- Progressivo ritardo nello sviluppo
- Aprassia oculomotoria
- Anemia
- Trombocitopenia
- Visceromegalia grave
- Malattia ossea

### **Tipo 2 (1%)**

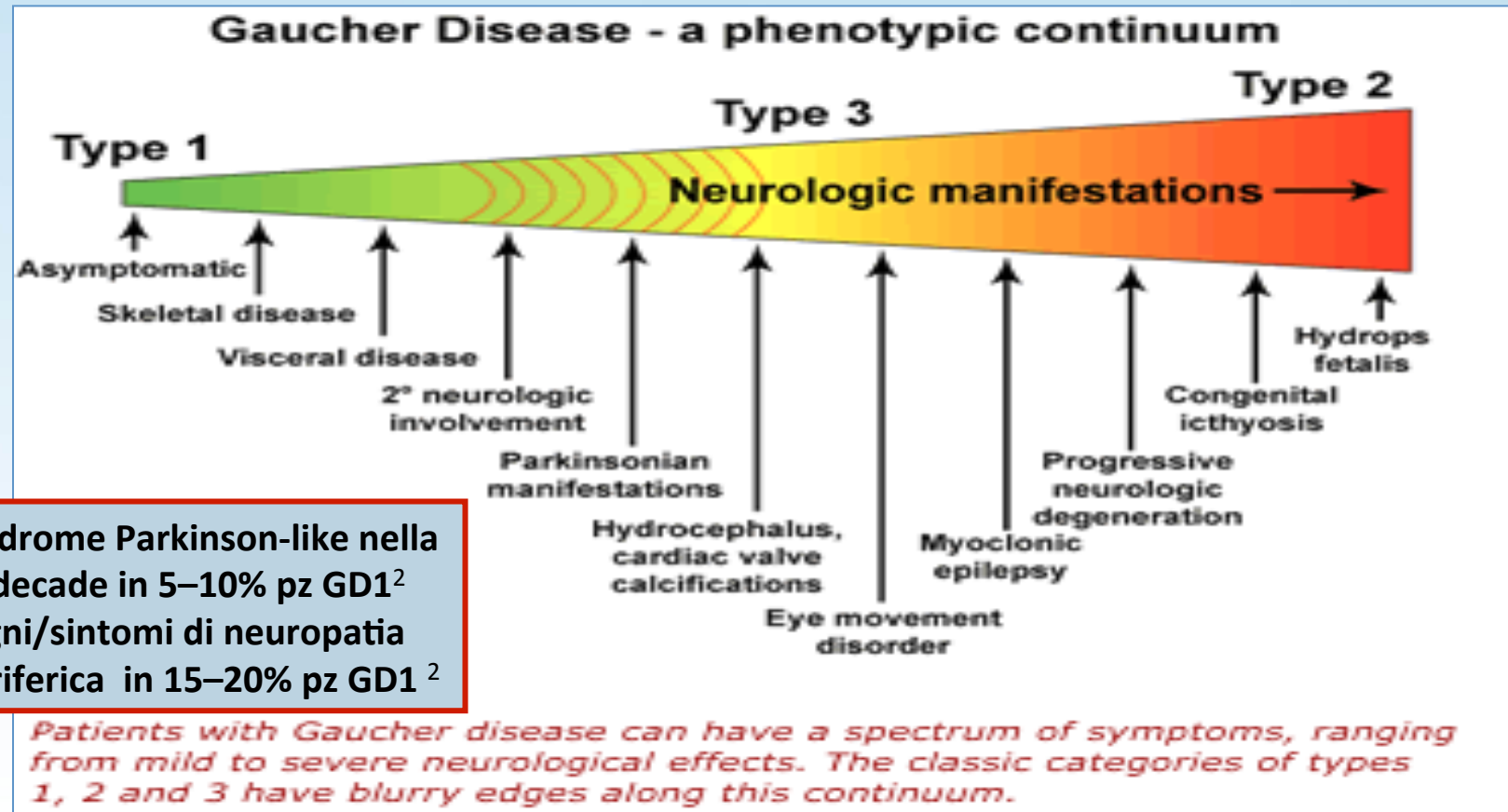
- Strabismo
- Retroflessione del collo
- Visceromegalia
- Ritardo di crescita
- Cachessia

# Sottotipi della Malattia di Gaucher

| Caratteristica                  | Tipo 1 (94%)                                                                                                 | Tipo 2 (1%)                                                                                                     | Tipo 3 (5%)                                                                                                       |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <b>NON NEUROPATICA</b><br> | <b>NEUROPATICA ACUTA</b><br> | <b>NEUROPATICA CRONICA</b><br> |
| <b>Prevalenza</b>               | 1/50.000 (Panetnica)<br>1/450 (Ebrei Ashkenazi)                                                              | 1/100.000 (Panetnica)                                                                                           | 1/100.000 (Panetnica)                                                                                             |
| <b>Età all'insorgenza</b>       | Qualunque                                                                                                    | Prima infanzia                                                                                                  | Infanzia                                                                                                          |
| <b>Aspettativa di vita</b>      | Da 6 a 80 anni                                                                                               | ~ 2 anni                                                                                                        | Da 2 a 60 anni                                                                                                    |
| <b>CNS</b>                      | –                                                                                                            | + 3                                                                                                             | Da + 1 a + 3                                                                                                      |
| <b>Epatoesplenomegalia</b>      | Da + 1 a + 3                                                                                                 | + 2                                                                                                             | Da + 1 a + 3                                                                                                      |
| <b>Anomalie ematologiche</b>    | Da + 1 a + 3                                                                                                 | + 3                                                                                                             | Da + 1 a + 3                                                                                                      |
| <b>Alterazioni scheletriche</b> | Da – a + 3                                                                                                   | –                                                                                                               | Da – a + 3                                                                                                        |

CNS = sistema nervoso centrale; – = assente; + 1 = leggera; + 2 = moderata; + 3 = grave

# Malattia di Gaucher – un continuum fenotipico



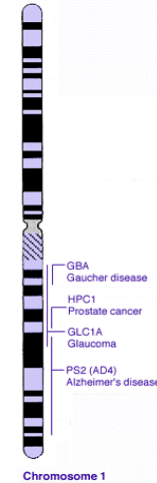
1. Sidransky E. Mol Gen Met 2004;83:6–15.  
2. Rosenbloom 2013

# GENETICA

**Malattia autosomica recessiva**

***GBA1* : braccio corto del cr. 1**

**> 350 mutazioni descritte**



**6 mutazioni coprono il 95% delle diagnosi  
c.84dupG , IVS2+1G>A, N370S, L444P, R496H and V394L**

**L444P omozigote : forma neuronopatica  
N 370S anche in eterozigosi: protettiva vs interessamento SNC**

**Enzima assente o ridotto**

**Enzima con funzionalità alterata**

**Saposina C (attivatore dell'enzima) alterata**

# DIAGNOSI



## ENZIMATICA

### Dosaggio della $\beta$ -glucosidasi

sui leucociti (sangue periferico) o sui fibroblasti (biopsia cutanea)

Livelli di attività enzimatica

- Adulti: solitamente dal 10% al 30% rispetto al normale
- Bambini (casi gravi): < 10% rispetto al normale

### Test su DBS

Il test enzimatico che utilizza una macchia di sangue essiccata su carta da filtro (DBS) può essere utilizzato per diagnosticare la Malattia di Gaucher

- Si è dimostrato sufficientemente sensibile nel differenziare i pazienti Gaucher dagli individui sani
- E' indicato per programmi di screening sui neonati o sui gruppi ad alto rischio su larga scala

The image shows a form for DBS testing. It includes fields for 'Initials and Family Name', 'Date of Birth', 'Sex', 'Date of Collection', 'Patient Identification Number', 'Requesting Physician', 'Hospital Name', 'Contact Details', 'Telephone', 'E-mail', and 'Country'. There are also checkboxes for 'Test Requested' and 'Refused'. The form is labeled 'Gaucher Disease' and 'DBS II'.



## GENETICA

Metodo efficace per individuare i portatori fra i parenti a rischio  
Il genotipo non è predittivo del fenotipo clinico

## ASPIRATO MIDOLLARE *(Green 2011)*

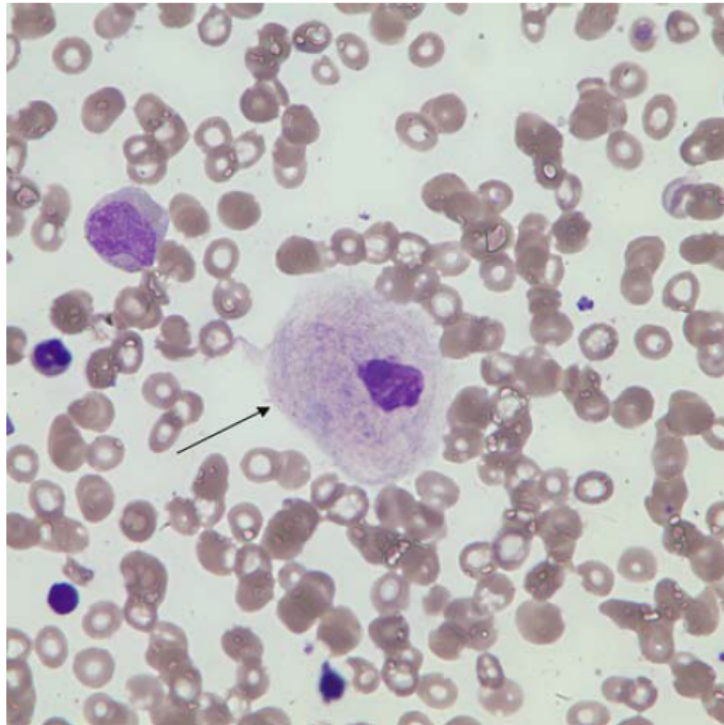


FIGURE 1. A Gaucher cell (arrow) in bone marrow aspirate (Wright-Giemsa, X1000). Gaucher cells are histiocytes with striated “wrinkled tissue paper” cytoplasm that is pale blue-gray.

## STRISCIO e BIOPSIA *(Mistry 2011)*

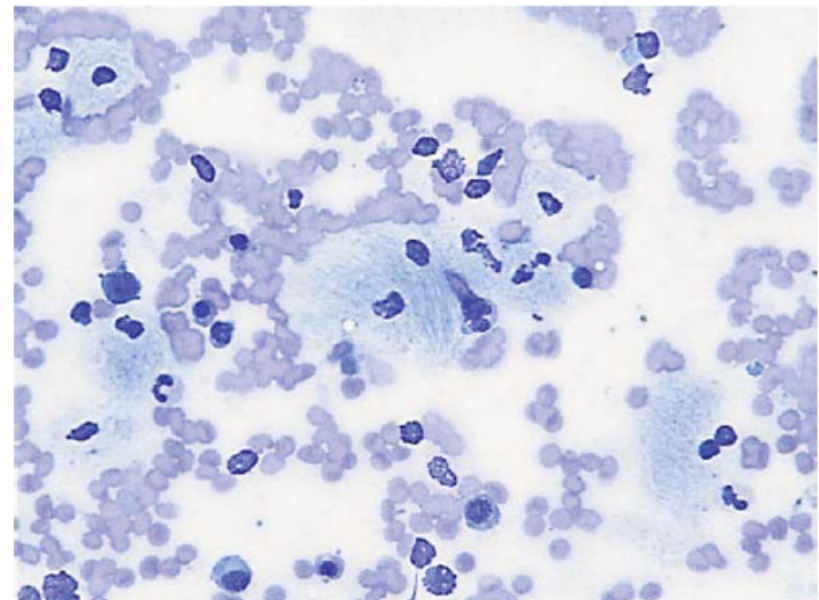
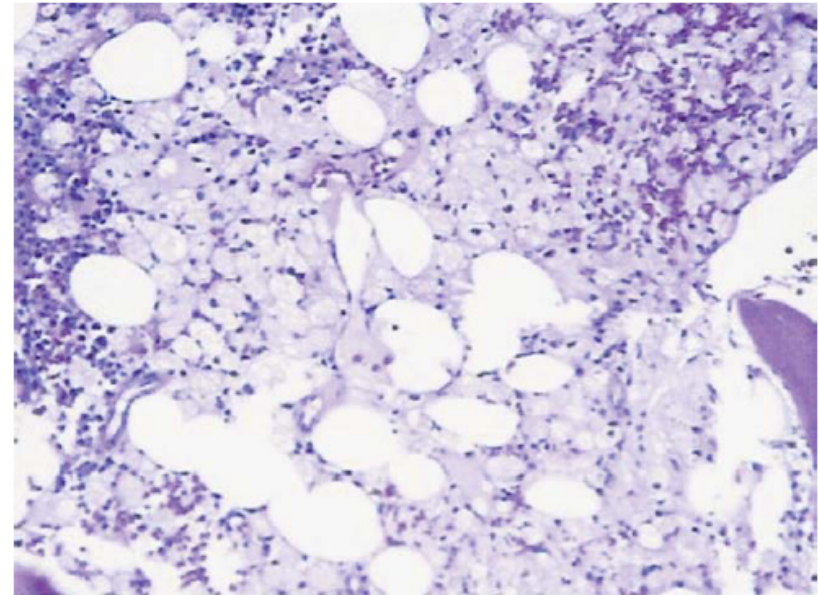


Figure 1. Bone marrow smear and biopsy from a patient with N370S homozygous Gaucher disease showing classical striated macrophages and marrow replacement. Smear: Gaucher cells ( $\times 100$ ). Core: bone marrow replacement by Gaucher cells ( $\times 20$ ).

## Marcatori di laboratorio

| Marcatori elevati                          | Marcatori ridotti                          |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Glucosilceramide                           | Colesterolo totale e Colesterolo HDL e LDL |
| Chitotriosidasi                            | Fattori della coagulazione                 |
| TRAP (fosfatasi acida tartrato-resistente) | Vitamina B <sub>12</sub>                   |
| Angiotensin-converting enzyme (ACE)        |                                            |
| Ferritina                                  |                                            |
| Gammaglobuline                             |                                            |

### CHITOTRIOSSIDASI

Enzima prodotto dall'attivazione macrofagica, attività in soggetti Gaucher >100-4000 volte v.n.

Diminuisce con la ERT ma il 5-6% della popolazione presenta una duplicazione di 24 bp del gene, responsabile di un deficit di attività enzimatica

### CCL18/PARC (pulmonary activated-related chemokine)

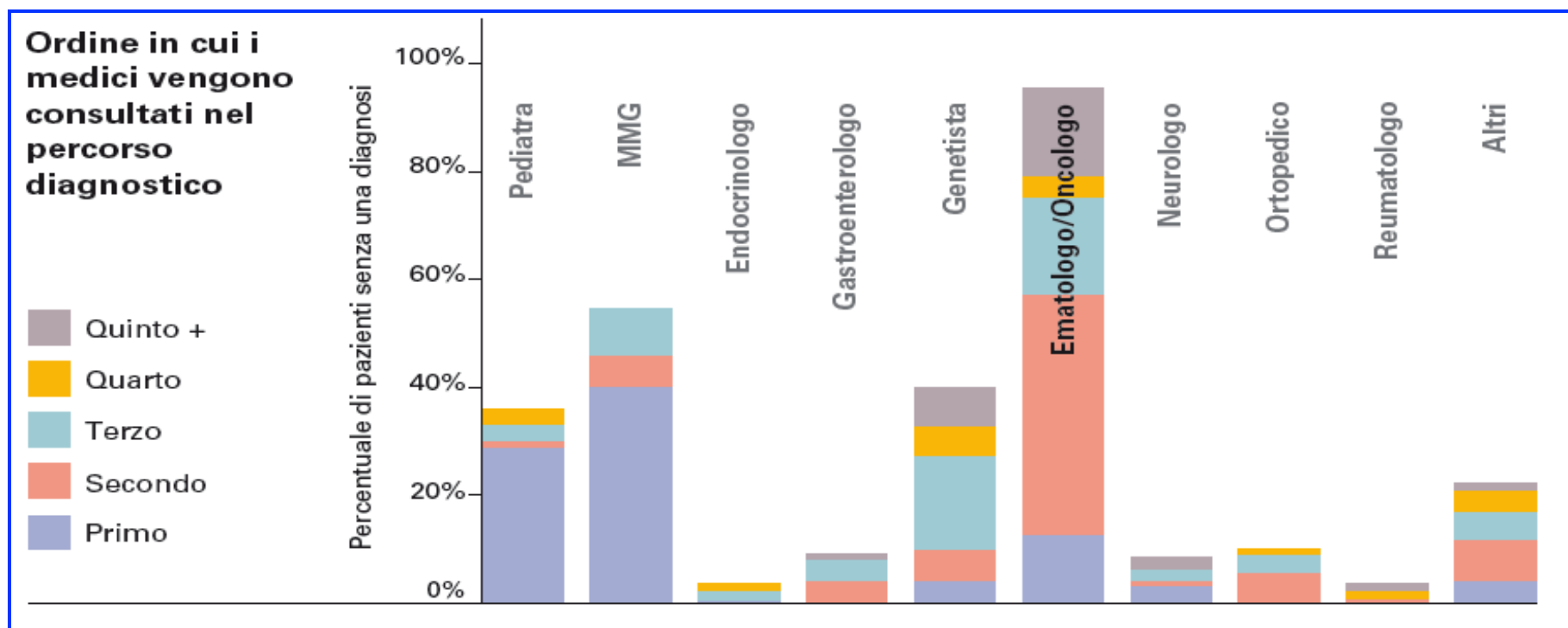
Chemochina con aumentata attività in soggetti Gaucher (10-40 volte) , dosabile in tutti i soggetti, indice del volume splenico, epatico e della conta piastrinica

# L'importanza della diagnosi nella Malattia di Gaucher

- Se non trattata, la Malattia di Gaucher è più frequentemente associata a **progressiva morbidità** e ad una **ridotta aspettativa di vita**
- E' disponibile una **terapia efficace**
- Una maggior conoscenza della malattia e una diagnosi precoce favoriscono l'inizio di un trattamento appropriato per **prevenire o diminuire** la morbidità e **lo sviluppo di complicanze irreversibili** che includono (ma non si limitano a):
  - **Complicanze ossee**
  - **Complicanze ematologiche**

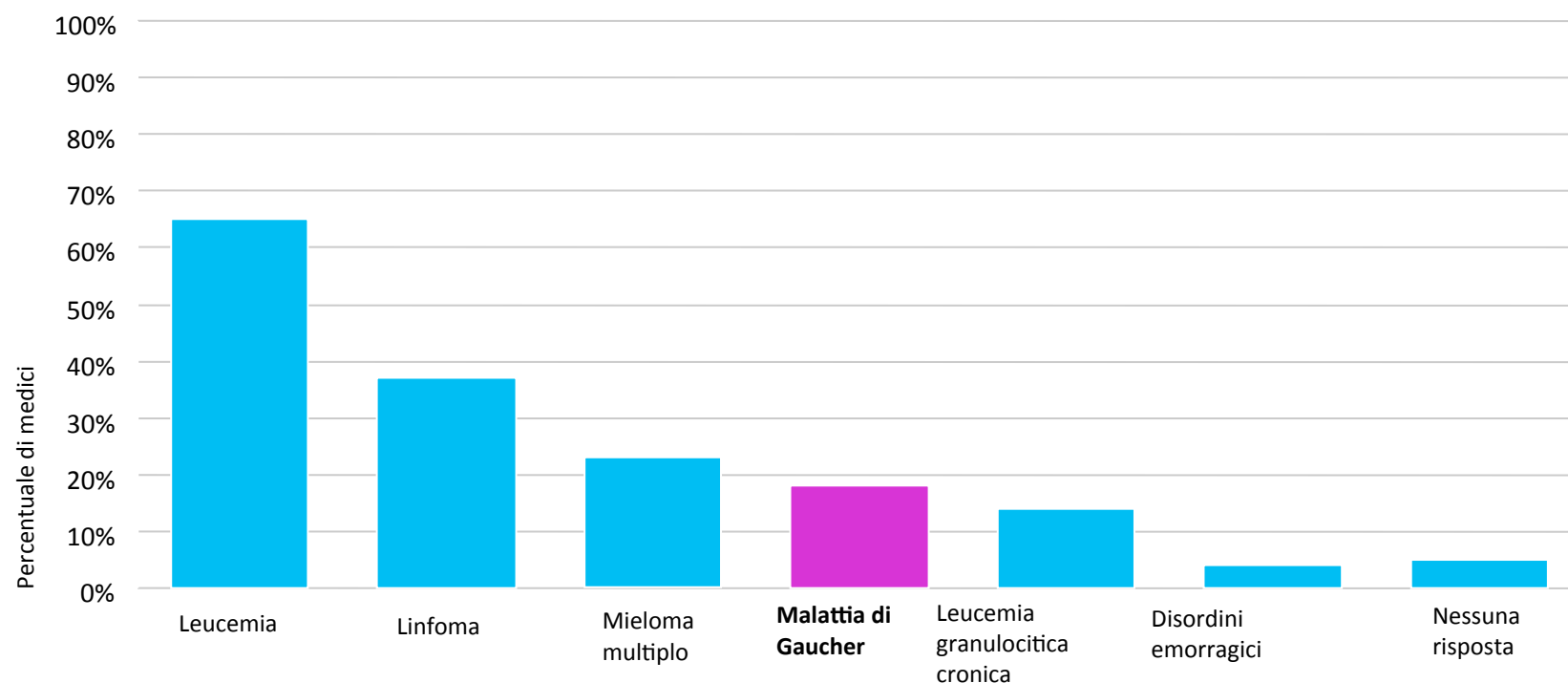
## 9 pazienti su 10 con la Malattia di Gaucher vengono visitati da un ematologo

- ♦ I pazienti Gaucher che ricercano un consulto medico per il proprio stato di salute con alta probabilità si rivolgono a, o sono gestiti, da un onco-ematologo
- ♦ Un'accresciuta conoscenza e consapevolezza fra gli onco-ematologi può migliorare la precoce identificazione e una gestione accurata della Malattia di Gaucher portando a risultati migliori



## Solo 1 Ematologo su 5 sospetta la Malattia di Gaucher in un paziente con sei segni e sintomi comuni

**Patologie a cui pensa il medico nel caso di un paziente maschio di 42 anni con anemia, piastrinopenia, epatomegalia, splenomegalia, dolore osseo acuto e dolore osseo cronico\***



\* Intervista a 406 onco-ematologi in USA, Argentina, Brasile, Canada, Giappone, Spagna e Australia



## **Nell'adulto è spesso una diagnosi inattesa e molto raramente posta in diagnosi differenziale**

### **SINTOMI**

#### **SEMPRE PRESENTI**

- Astenia
- Adinamia
- Dolori ossei

#### **FREQUENTI**

- Diatesi emorragica muco-cutanea
- Sanguinamenti post-traumatici e/o chirurgici
- Ingombro addominale, difficoltà digestive
- Aumentata suscettibilità alle infezioni
- Necessità di frequenti terapie odontoiatriche
- Complicazioni ostetriche

#### **RARI**

- Sintomi oculari:  
sensazione di corpo estraneo, perdita del visus
- Dispnea da sforzo

#### **NEI BAMBINI**

- Ingombro addominale, difficoltà digestive
- Ritardo di crescita
- Dolori ossei

### **SEGNI**

#### **FREQUENTI**

- Splenomegalia
- Epatomegalia
- Infarti ossei
- Fratture patologiche
- Necrosi avascolare
- Osteolisi, osteopenia, osteoporosi
- Anemia
- Piastrinopenia
- Leucopenia
- Pseudotumori
- Petecchie, ecchimosi, ematomi, porpora
- Infarto splenico

#### **RARI**

- Ipertensione polmonare
- Cirrosi epatica
- Infiltrazione del corpo vitreo
- Insufficienza cardiaca e pericardite
- Glomerulopatia
- Colite

# La malattia di Gaucher

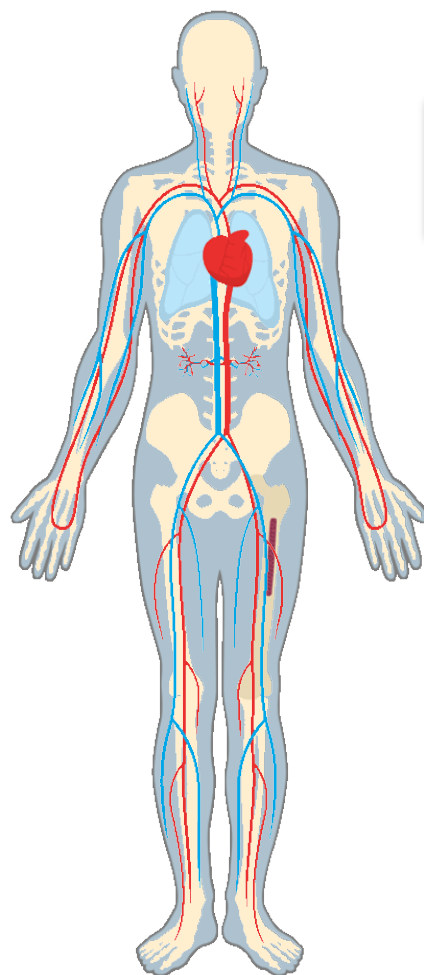
## Presentazione clinica negli adulti

Presentazione molto variabile, andamento progressivo<sup>1</sup>

**Anemia (37%)<sup>2</sup>**  
**Trombocitopenia**  
**moderata-severa (60%)<sup>2</sup>**

**Epatomegalia moderata-severa (65%)<sup>2</sup>**

**Coinvolgimento renale e gastrointestinale<sup>1</sup>**



**Coinvolgimento polmonare e cardiaco<sup>1</sup>**

**Splenomegalia moderata-severa (86%)<sup>2</sup>**

**Ridotta BMD moderata-severa (48%)<sup>3</sup>**

**Ritardo nella crescita (37%)<sup>3</sup>**

**Dolore osseo (37%)<sup>3</sup>**

**Crisi ossee (7%)<sup>2</sup>**

**Referti radiologici ossei patologici (83%)<sup>2</sup>**

1. Martins AM. *The Journal of Pediatrics* 2009, 155,4,2
2. International Collaborative Gaucher Group. *Gaucher Registry Annual Report 2008*; Cambridge, MA:ICGP.
3. International Collaborative Gaucher Group. *Gaucher Registry Annual Report 2010*; Cambridge, MA:ICGP

# Ipergammaglobulinemie, gammopatie poli- e monoclonali

La cronica stimolazione del sistema immunitario da parte del glucocerebroside accumulato causerebbe una **cronica stimolazione dei B linfociti**, infatti:

I soggetti Gaucher hanno livelli aumentati di immunoglobuline ed i livelli incrementano con l'età

La cronica stimolazione del sistema immunitario conduce ad una iniziale ipergammaglobulinemia (incidenza di gammopatie policlonali: 20% → pazienti trattati: 14% / pazienti non trattati: 25%)  
→ popolazioni monoclonali di linfociti o plasmacellule possono emergere con maggiore facilità

Anormale profilo citochinico (incremento di IL-6, IL-8, IL-10, TNF-  $\alpha$ )



## **Difetto funzionale dei T linfociti**

Aumentata espressione di molecole MHC-II e CD1d sui monociti dei pazienti → alterazione del subset NK

## Probabilità di sviluppare nel corso della vita una neoplasia in base all'età raggiunta per i pazienti (N=2742) con Malattia di Gaucher

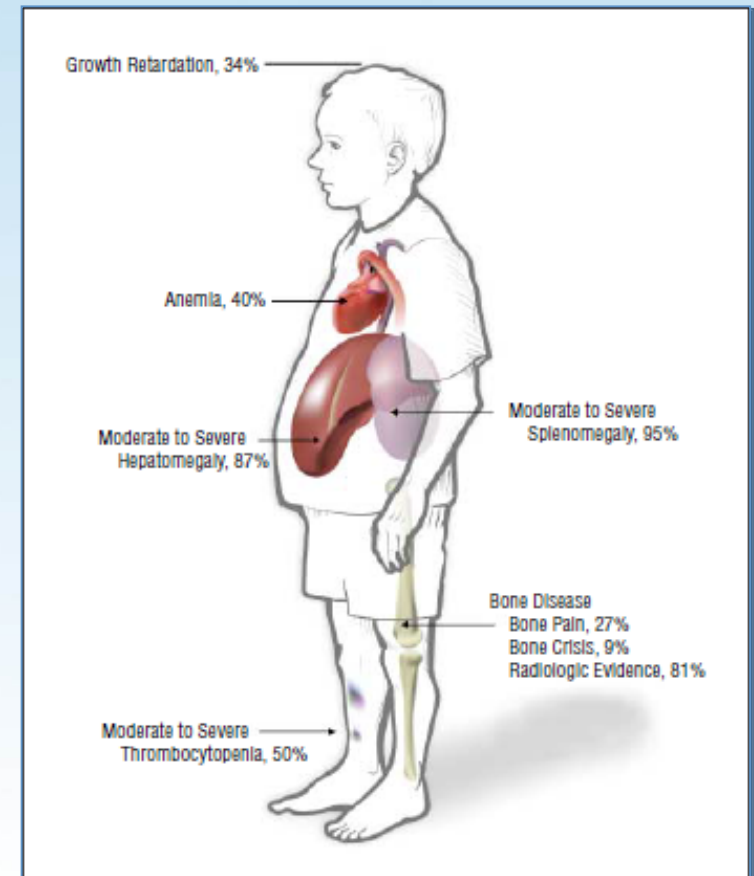
|                         | N°di osservati | N° di previsti | RR (95% CI)       |
|-------------------------|----------------|----------------|-------------------|
| Tutte le neoplasie      | 126            | 159            | 0.79 (0.67, 0.94) |
| Mieloma multiplo        | 10             | 1.7            | 5.9 (2.82, 10.82) |
| Adenocarcinoma del seno | 15             | 33.2           | 0.45 (0.25, 0.75) |
| Tumore alla prostata    | 10             | 30.4           | 0.33 (0.16, 0.60) |
| Tumore colonrettale     | 6              | 15.5           | 0.39 (0.14, 0.84) |
| Tumore al polmone       | 6              | 19.9           | 0.30 (0.11, 0.66) |
| Neoplasie ematologiche† | 19             | 15.6           | 1.23 (0.73, 1.90) |

†Include il Linfoma non-Hodgkin (5), il morbo di Hodgkin (1), leucemia mieloide acuta (AML; 3), leucemia linfoblastica acuta (ALL; 1), leucemia linfocitica cronica (CLL; 1), macroglobulinemia di Waldenstrom (1), e non specificato (7).

# La malattia di Gaucher in età pediatrica

Due terzi dei pazienti GD ha manifestazioni cliniche durante l'infanzia<sup>1</sup>

- Splenomegalia moderata o severa (95%) (mediana 20X)
- Epatomegalia moderata o severa (87%) (mediana 2X)
- Evidenze radiologiche di danno osseo (81%)
- Anemia (40%)
- Trombocitopenia (50%),
- Ritardo della crescita (34%) o della pubertà (60%)
- Dolore osseo (27%)
- Osteopenia e fratture
- Crisi ossee (9%)



The Clinical and Demographic Characteristics of Nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 Children at Diagnosis

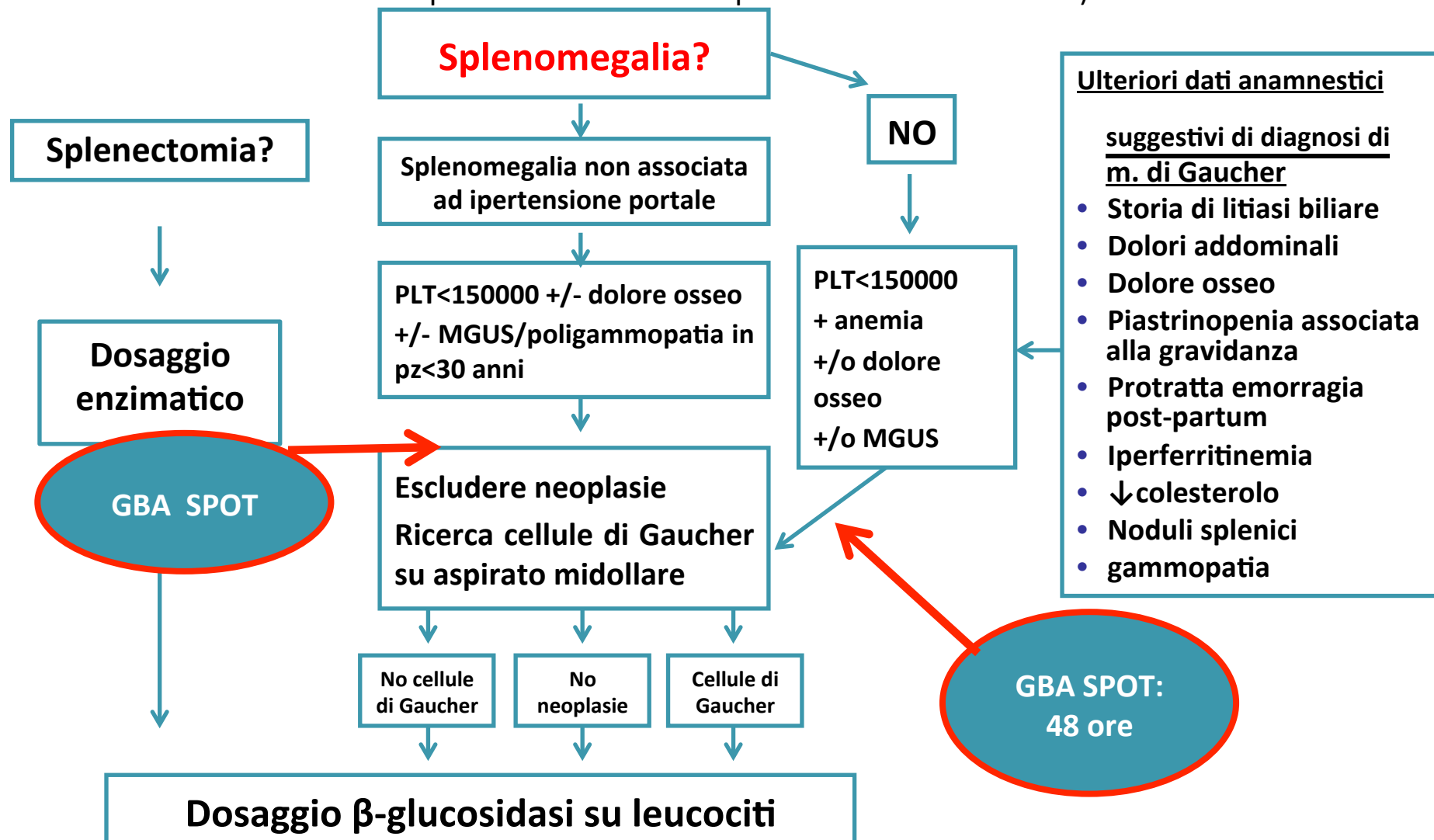
Paige Kaplan, MBBCh; Hans C. Andersson, MD; Katherine A. Kacena, PhD; John D. Yee, MD, MPH

# Background per lo sviluppo di algoritmo diagnostico

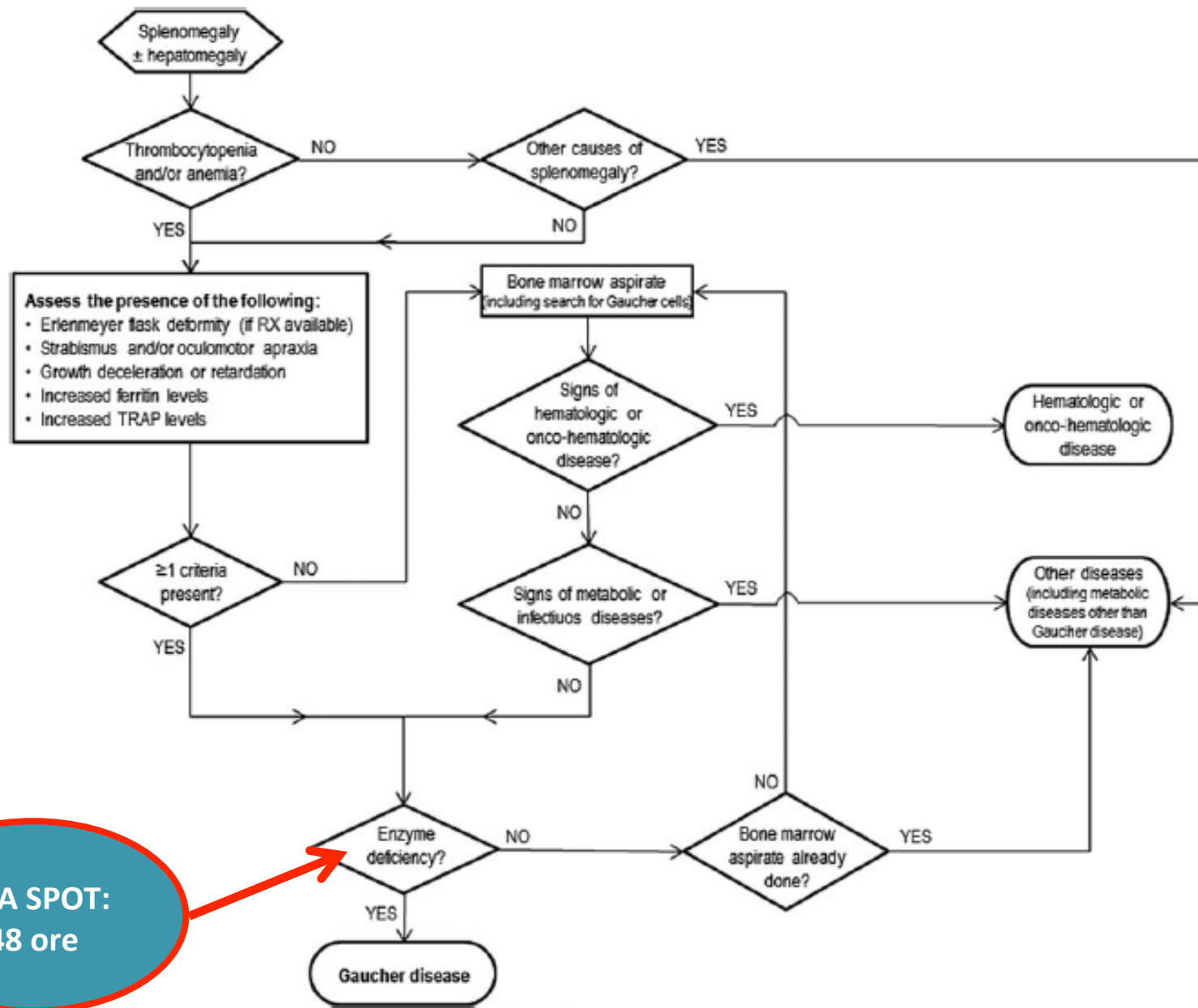
- Identificare precocemente i segni/sintomi  
più frequenti in popolazione pediatrica  
*(Kaplan P. et al Arch Pediatr Adolesc Med 2006)*
- Evitare procedure ed esami non necessari e/o  
invasivi (es aspirato / biopsia del midollo d'osso)
- Possibilità di misurare - in ogni ambiente clinico - i vari segni/sintomi e i parametri  
di laboratorio individuati

# Algoritmo diagnostico in soggetti non Ashkenazi

(frequenza della malattia di Gaucher 1:40000-100000;  
neoplasie del sistema emopoietico 1: 40000-100000)



# Algoritmo diagnostico popolazione pediatrica

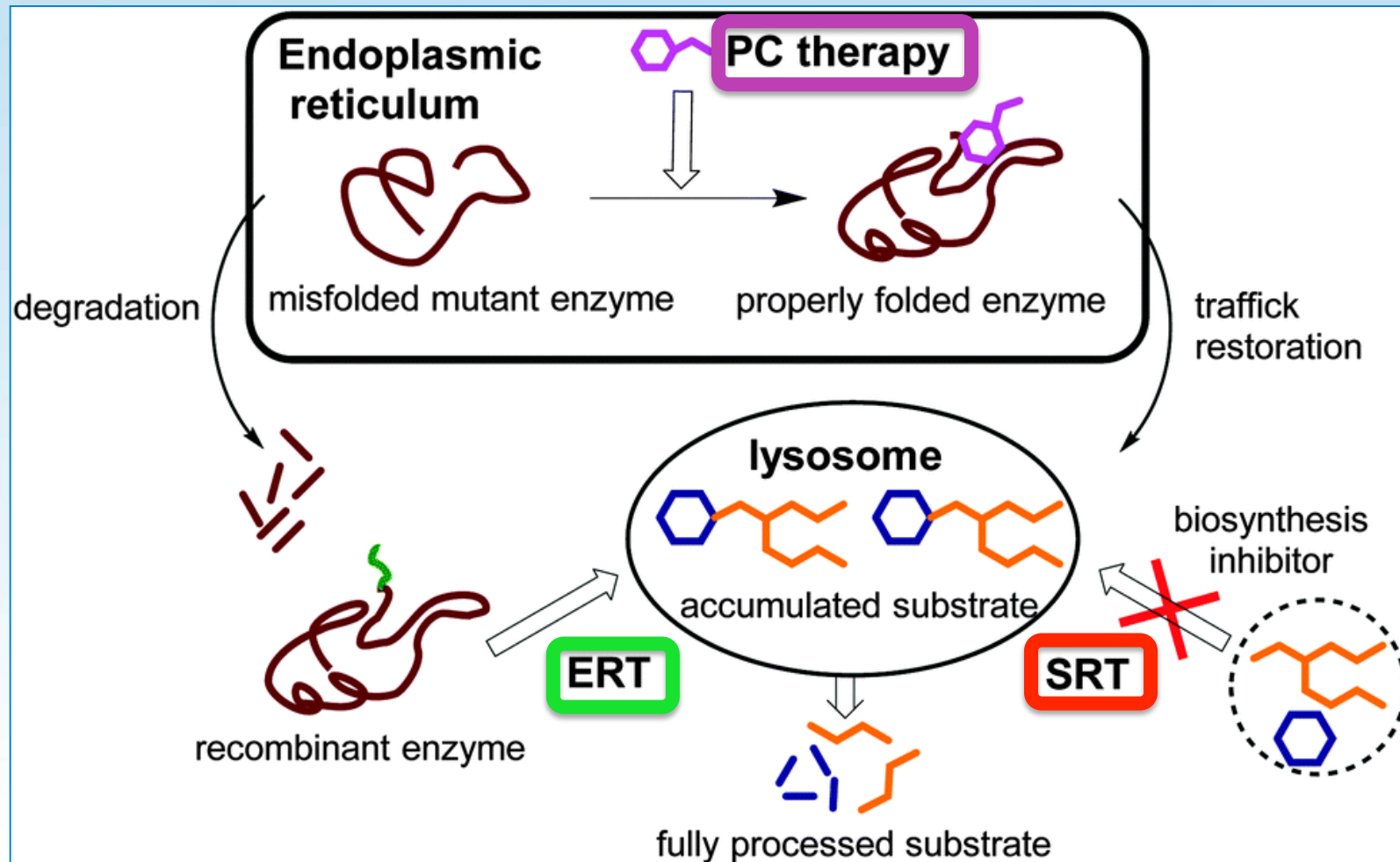


GBA SPOT:  
48 ore

# **OBIETTIVI DELLA TERAPIA NELLA MALATTIA DI GAUCHER**

- **Correzione dell'epatosplenomegalia**
- **Normalizzazione dei parametri ematologici**
- **Normalizzazione dello sviluppo mentale e fisico**
- **Miglioramento/normalizzazione della qualità di vita**
- **Recupero dell'abilità e del movimento**
- **Prevenzione della disabilità**
- **Prevenzione delle complicanze ossee**
- **Miglioramento delle manifestazioni d'organo (polmone, occhio...)**
- **Risoluzione del dolore**

# OPPORTUNITA' TERAPEUTICHE



**BMT**

**GENE THERAPY**

# MILESTONES IN GAUCHER DISEASE

## Historical Timelines



PCE Gaucher: Clinical Case

Aghion: Glucocerebroside Accumulation

DeDuve: Lysosome

Brady: Glucocerebrosidase Deficiency

Beutler; Ginns: Glucocerebrosidase Gene

Barton; Brady: Placental ERT—

Ceredase® (alglucerase injection)

Grabowski, Barton, Pastores, Brady:

Recombinant ERT—

Cerezyme® (imiglucerase for injection)

SRT

Miglustat

VPRIV

Cerdelga

1882

1932

1955

1965

1985

1991

1994

2002

2010

2017-18

### **IMIGLUCERASI (CEREZYME)**

Enzima ricombinante prodotto da colture di cellule di ovaio di criceto cinese

Sequenza aa: sostituzione in posizione 495 (istidina→arginina)

Anticorpi anti-imiglucerase non-neutralizzanti nel 15% dei pazienti

Reazioni allergiche nel 6.6% dei pazienti

Impiego in gravidanza e allattamento

Home therapy

**Dosaggio 30-60U/kg ogni 14 giorni**

**NON OLTREPASSANO LA BEE,  
NEPPURE AD ALTE DOSI**

### **VELAGLUCERASE ALFA (VPRIV)**

Enzima ricombinante prodotto da colture di fibroblasti umani

Sequenza aa: wild-type

Minor produzione di anticorpi non-neutralizzanti e reazioni di ipersensibilità

#### **EFFETTO BOOSTER-LIKE**

in vitro

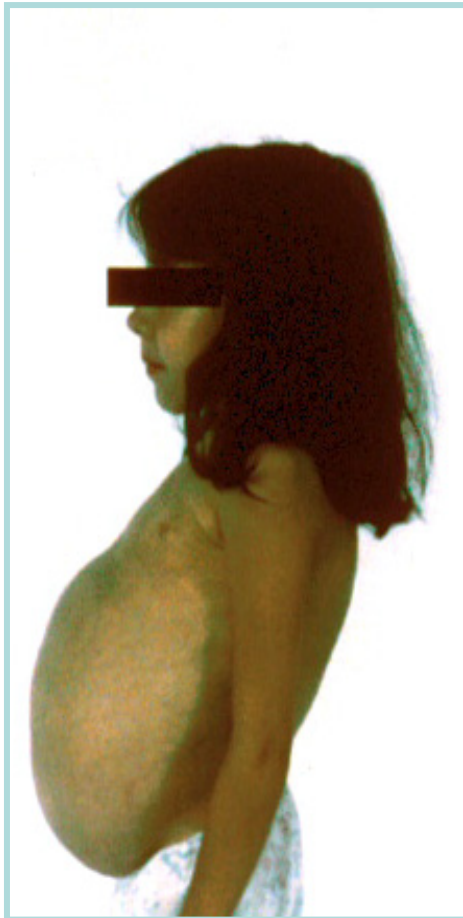
attività >40% imiglucerase per la sequenza wild-type

Capacità >2 volte di internalizzazione nei macrofagi per la maggior presenza di glicani mannose-type

Home therapy

# Risposta terapia enzimatica sostitutiva (ERT)

## Malattia di Gaucher



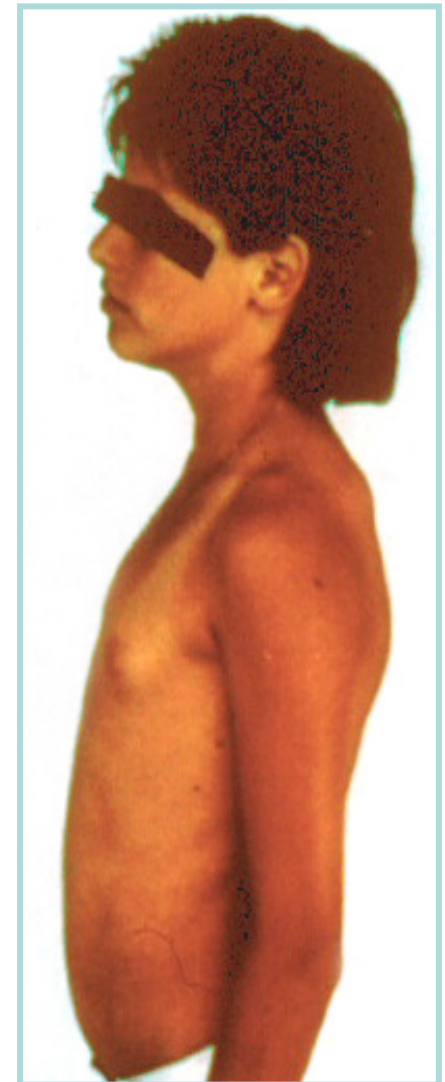
Pretrattamento  
8 anni e 8 mesi



Post-trattamento  
dopo 2 anni

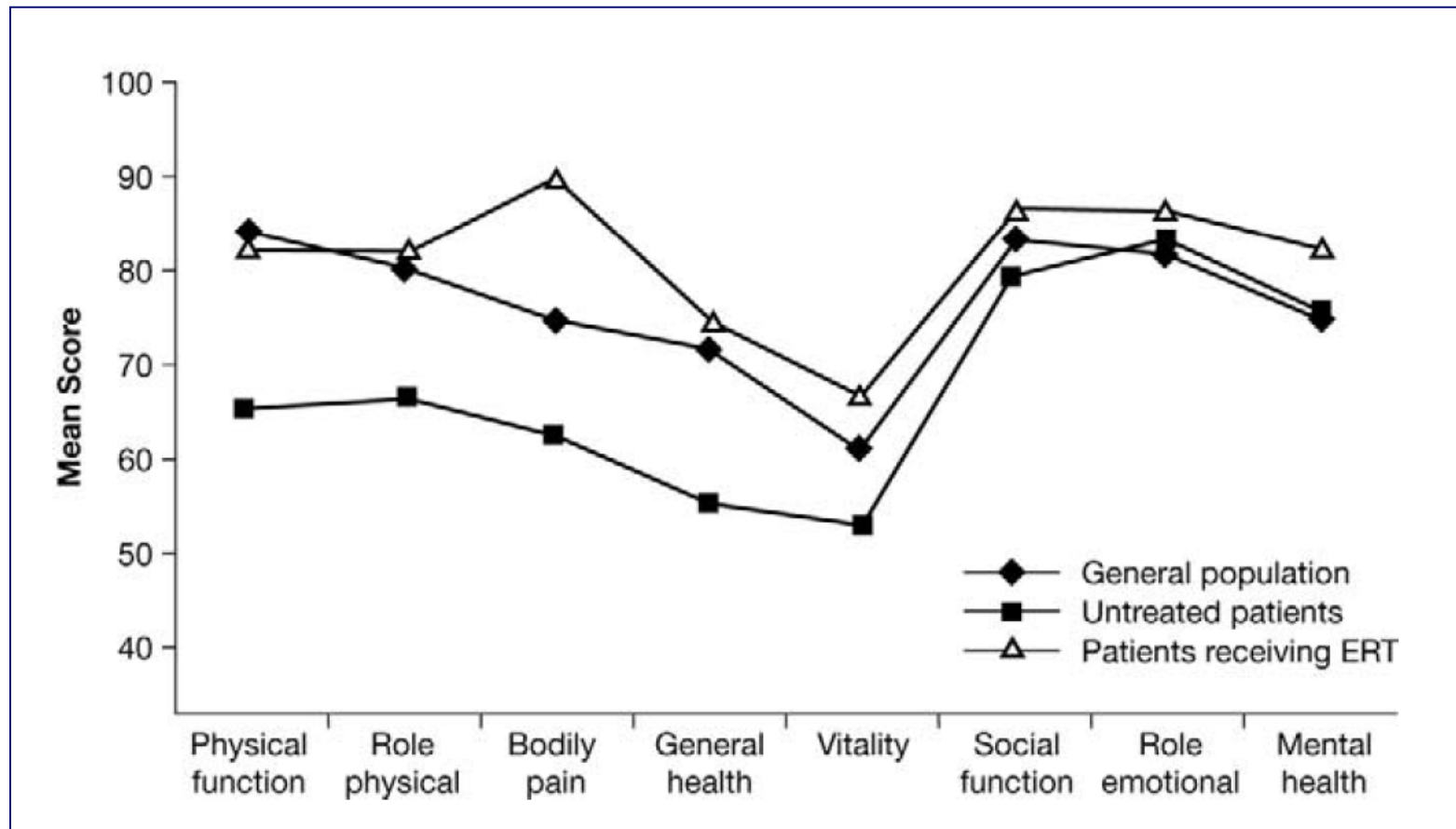


Pretrattamento  
14 anni



Post-trattamento  
dopo 13 mesi

# Impatto sulla qualità di vita

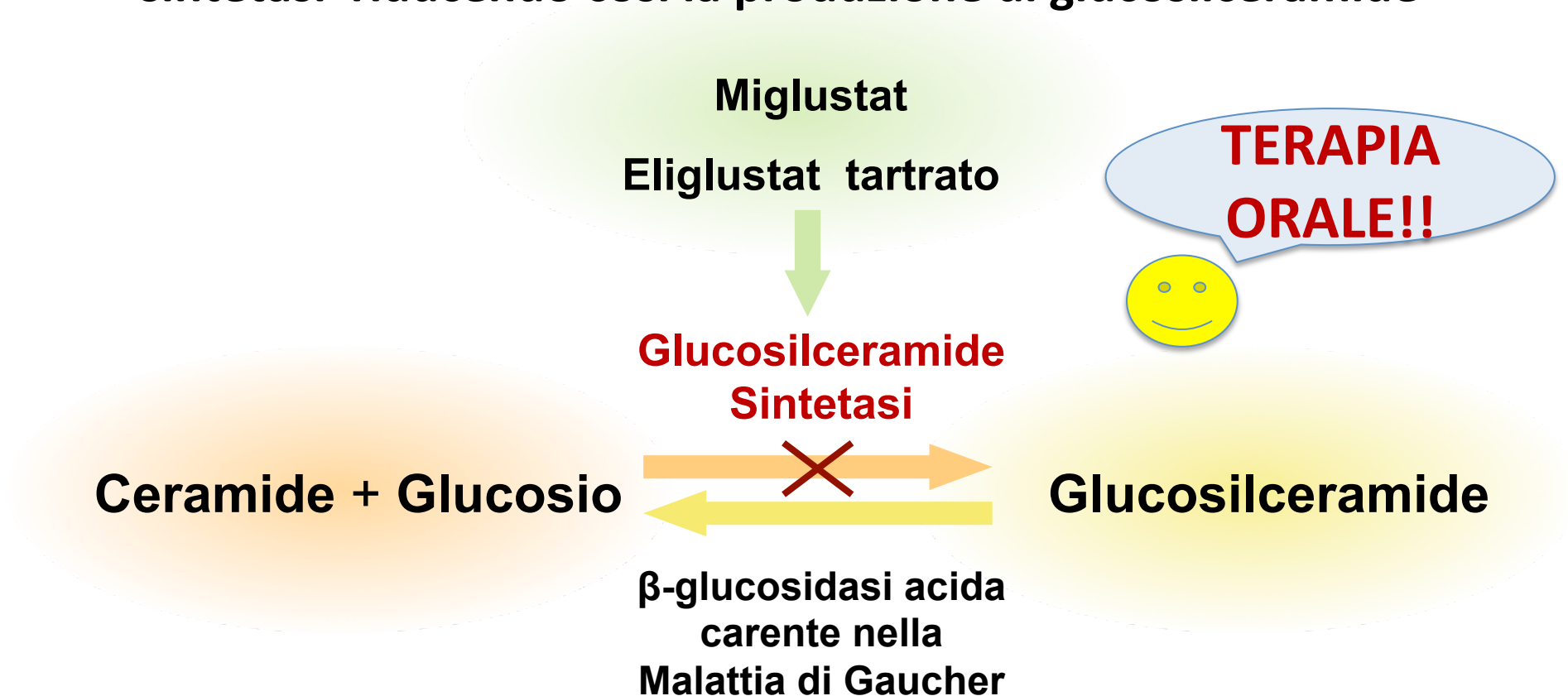


Pastores *et al.* Therapeutic goals in the treatment of Gaucher Disease. *Seminars in Hematology*, 2004; 41(supplement 5):4–14. Copyright Elsevier. Image reproduced with permission.

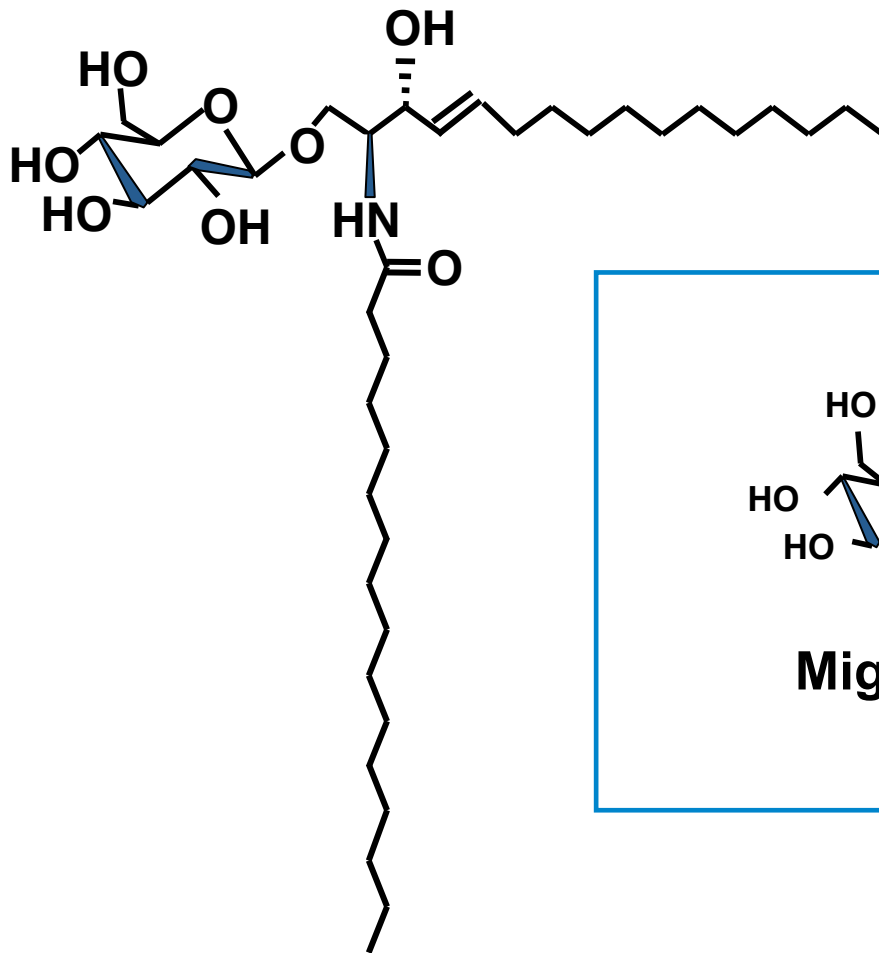
# Gold standard terapeutico: ERT

## Terapia di Riduzione del Substrato

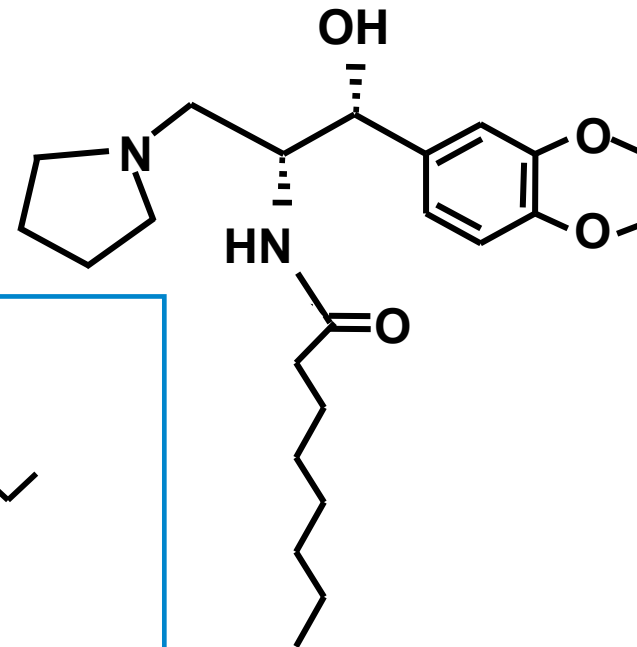
I farmaci inibitori del substrato inibiscono la glucosilceramide sintetasi riducendo così la produzione di glucosilceramide



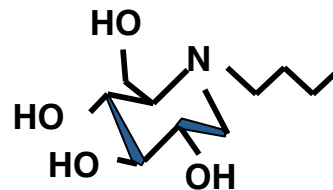
**Eliglustat tartrato è un analogo di glucosilceramide**  
**Miglustat è un analogo del glucosio**



**Glucosilceramide**



**Genz-112638**



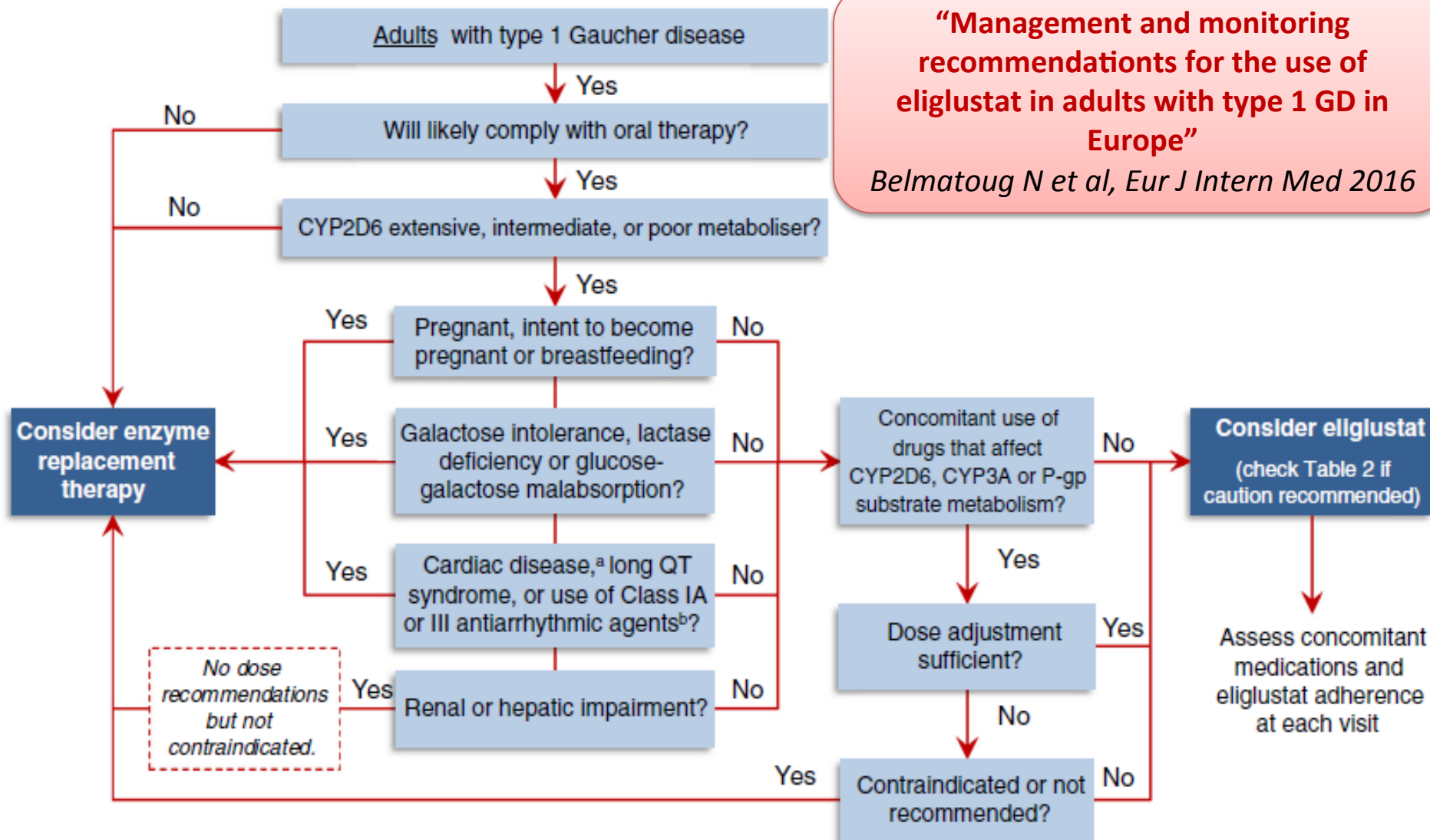
**Miglustat**

# Cerdelga<sup>®</sup> (eliglustat) capsules

## **A First-line Oral Treatment for Certain People with Gaucher Disease Type 1**

CERDELGA is a glucosylceramide synthase inhibitor indicated for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 who are CYP2D6 extensive metabolizers (EMs), intermediate metabolizers (IMs), or poor metabolizers (PMs) as detected by an FDA-cleared test.





<sup>a</sup> Congestive heart failure, recent acute myocardial infarction, bradycardia, heart block, ventricular arrhythmia.

<sup>b</sup> Class IA (e.g. quinidine) and Class III (e.g. amiodarone, sotalol)

**Fig. 1.** Algorithm for eliglustat eligibility in adults with type 1 Gaucher disease.

**Table 2**

Eliglustat dosing with concomitant use of CYP2D6 and/or CYP3A inhibitors and inducers based on predicted CYP2D6 metaboliser status (tabulated version of SmPC guidance).

| Potential interacting substances |                                                                             |                                                                                                                                                                                                | Extensive or intermediate metabolisers                                                                                 |                                      | Poor metabolisers                                                             |                                                                        |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| CYP450 inhibitors                |                                                                             | Examples<br>(list is not exhaustive)                                                                                                                                                           | Effect on eliglustat exposure                                                                                          | Recommendation                       | Effect on eliglustat exposure                                                 | Recommendation                                                         |
| CYP2D6 inhibitors                | Strong CYP2D6 inhibitor                                                     | Paroxetine, fluoxetine, bupropion, quinidine                                                                                                                                                   | $C_{max}$ : 7.3-fold ↑<br>$AUC_{0-12}$ : 8.9-fold ↑<br>(eliglustat 84 mg twice daily + paroxetine 30 mg once daily)    | Consider eliglustat 84 mg once daily | No data                                                                       | Standard dose*<br>(84 mg once daily)                                   |
|                                  | Moderate CYP2D6 inhibitor                                                   | Duloxetine, terbinafine, moclobemide, mirabegron, cinacalcet, dronedarone                                                                                                                      | Predicted up to 4-fold ↑                                                                                               | Caution                              | No data                                                                       | Standard dose*<br>(84 mg once daily)                                   |
| CYP3A inhibitors                 | Strong CYP3A inhibitor                                                      | Clarithromycin, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, tipranavir, boceprevir, conivaptan, cobicistat | $C_{max}$ : 3.8-fold ↑<br>$AUC_{0-12}$ : 4.3-fold ↑<br>(eliglustat 84 mg twice daily + ketoconazole 400 mg once daily) | Caution                              | Predicted:<br>$C_{max}$ : 4.3-fold ↑<br>$AUC_{0-24}$ : 6.2 fold ↑             | Contraindicated                                                        |
|                                  | Moderate CYP3A inhibitor                                                    | Erythromycin, ciprofloxacin, fluconazole, diltiazem, verapamil, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidine                                                         | Predicted up to 3-fold ↑                                                                                               | Caution                              | Predicted:<br>$C_{max}$ : 2.4-fold ↑<br>$AUC_{0-24}$ : 3-fold ↑               | Not recommended                                                        |
|                                  | Weak CYP3A inhibitors                                                       | Amlodipine, cilostazol, fluvoxamine, goldenseal, isoniazid, ranitidine, ranolazine                                                                                                             | No data                                                                                                                | Standard dose<br>(84 mg twice daily) | No data                                                                       | Caution                                                                |
|                                  |                                                                             | Grapefruit products                                                                                                                                                                            | Can increase levels                                                                                                    | Avoid                                | Can increase levels                                                           | Avoid                                                                  |
| CYP2D6 + CYP3A inhibitors        | Strong or moderate CYP2D6 inhibitor PLUS Strong or moderate CYP3A inhibitor | See above                                                                                                                                                                                      | Predicted:<br>$C_{max}$ : up to 17-fold ↑<br>$AUC_{0-12}$ : up to 25-fold ↑                                            | Contraindicated                      | No data                                                                       | See above for strong or moderate CYP3A inhibitors in poor metabolisers |
| CYP3A inducers                   | Strong CYP3A inducer                                                        | Rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St. John's wort                                                                                                                | 85% decrease<br>(127 mg twice daily eliglustat + 600 mg once daily rifampicin)                                         | Not recommended                      | 95% decrease<br>(84 mg twice daily eliglustat + 600 mg once daily rifampicin) | Not recommended                                                        |

\*The Summary of Product Characteristics (SmPC) does not provide specific guidance on the eliglustat dose for poor metabolisers taking a strong or moderate CYP2D6 inhibitor. The guidance only identifies when the standard dose should be modified due to potential interaction. Thus, the standard dose for poor metabolisers (84 mg once daily) is recommended. Since the CYP2D6 pathway is already non-functional in poor metabolisers and they are entirely dependent upon the CYP3A pathway for eliglustat metabolism, taking a CYP2D6 inhibitor is of no consequence in these patients. AUC: area under the curve.

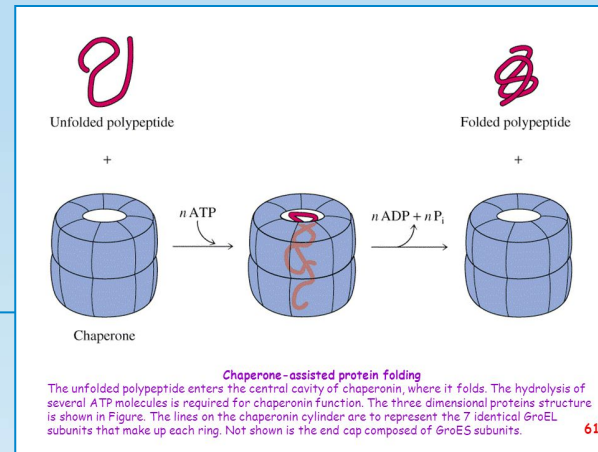
# CHAPERONS

## Nuova strategia terapeutica

**I chaperons sono piccole molecole in grado di incrementare l'attività enzimatica residua stabilizzando proteine mutanti mal strutturate e prevenendo la loro degradazione in proteosomi nel reticolo endoplasmatico**

**La malattia di Gaucher si presta bene a questo approccio terapeutico perché spesso è sufficiente un modesto incremento dell'attività enzimatica della glucocerebrosidasi per ottenere significativi miglioramenti sul piano fenotipico**

**Inoltre, queste piccole molecole potrebbero riuscire a passare la barriera emato-encefalica**



# Conclusioni

---

- La malattia di Gaucher è verosimilmente sotto-diagnosticata nell'adulto, spesso non viene posta in diagnosi differenziale e la diagnosi è generalmente casuale e inattesa
- E' una patologia progressiva, multisistemica, multiorgano, caratterizzata da un ampio spettro di variabilità fenotipica
- Se non trattata, è frequentemente associata a progressiva morbidità e ridotta aspettativa di vita
- La terapia enzimatica sostitutiva è il gold standard terapeutico, con efficacia certa sulle manifestazioni viscerali ed ematologiche, non costante sulle manifestazioni ossee, inesistente sulle manifestazioni neurologiche
- La terapia di inibizione del substrato e soprattutto l'impiego di chaperon rappresenteranno verosimilmente degli approcci terapeutici utili per i "santuari"

**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE!**