

Riassunto in linguaggio semplice della pubblicazione

Riassunto in linguaggio semplice di uno studio che ha analizzato lo spessore del muscolo cardiaco e la funzione renale nelle donne affette da malattia di Fabry in trattamento con agalsidasi beta

Christoph Wanner¹, Ulla Feldt-Rasmussen² e Alberto Ortiz³

¹Dipartimento di Medicina, Divisione di Nefrologia, Ospedale universitario di Würzburg, Würzburg, Germania; ²Dipartimento di endocrinologia medica, Rigshospitalet, Ospedale universitario di Copenaghen, Copenaghen, Danimarca; ³Unità di Dialisi, IIS-Fundación Jiménez Díaz, UAM, IRSIN, REDINREN, Madrid, Spagna

Prima bozza inviata il: 13 maggio 2022; accettata per la pubblicazione: 8 agosto 2022; pubblicata online: 8 settembre 2022

Riassunto

Che cos'è la malattia di Fabry e di cosa tratta questo studio?

La **malattia di Fabry** è una malattia genetica rara che colpisce varie cellule e organi del corpo. Le persone affette dalla malattia di Fabry ereditano un gene quando si eredita un gene *GLA* contenente una mutazione (un "errore") da un genitore o da entrambi i genitori. Questa mutazione fa sì che un enzima nel corpo, chiamato **alfa-galattosidasi** (in breve **α-Gal**), non funzioni correttamente.

Nelle persone che non hanno la malattia di Fabry, l'α-Gal scompone dei grassi che si chiamano **glicolipidi**. Nelle persone affette dalla malattia di Fabry, poiché l'α-Gal non funziona correttamente, i glicolipidi si accumulano nel corpo, soprattutto nelle cellule di reni, cuore, nervi e in quelle che rivestono i vasi sanguigni. Le persone affette da malattia di Fabry possono assumere una terapia enzimatica sostitutiva, chiamata in breve ERT (dall'inglese *enzyme replacement therapy*), che integra l'**agalsidasi beta**, che funge da sostituto dell'α-Gal.

Sebbene sia uomini che donne possano essere affetti dalla malattia di Fabry, generalmente gli uomini sono colpiti in forma più grave rispetto alle donne, le quali presentano sintomi che possono variare in modo significativo. Ad oggi, diversi ricercatori hanno studiato gli effetti nel lungo termine della terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi beta maggiormente negli uomini rispetto alle donne. Per questo motivo, il presente studio ha voluto esaminare principalmente le donne affette da malattia di Fabry che hanno iniziato a ricevere il trattamento con agalsidasi beta quando avevano almeno 18 anni utilizzando i dati del Registro della malattia di Fabry (il database più grande al mondo che raccoglie e conserva informazioni sulle persone affette dalla malattia di Fabry). I ricercatori hanno valutato lo spessore del muscolo cardiaco (l'ispessimento può essere segno di una cattiva salute del cuore) e la funzione renale in un periodo compreso tra 5 anni prima che le donne affette da malattia di Fabry iniziassero la terapia a base di agalsidasi beta e 5 anni dopo l'inizio del trattamento.

Quali sono stati i risultati dello studio?

Prima di ricevere la terapia, il muscolo cardiaco delle donne affette da malattia di Fabry tendeva ad ispessirsi con il tempo. Dopo l'inizio del trattamento, l'ispessimento del loro muscolo cardiaco ha rallentato. La funzione renale era simile a quella dei soggetti non affetti sia prima che dopo il trattamento.

Che cosa ci dicono i risultati dello studio?

Questo studio ha fornito informazioni utili sugli effetti dell'agalsidasi beta nelle donne affette da malattia di Fabry. I risultati suggeriscono che l'agalsidasi beta potrebbe rallentare l'ispessimento del muscolo cardiaco e mantenere una funzione renale normale nelle donne affette da malattia di Fabry.

Come si dice

- **Agalsidasi beta**
- **Alfa-galattosidasi** (detta anche **α-Gal**)
- **Cardiomiopatia**
- **Fabry**
- **Globotriaosilceramide** (detta anche **GL-3** o **Gb₃**)
- **Globotriaosilsfingosina** (detta anche **liso-GL-3** o **liso-Gb₃**)
- **Glomerulare**
- **Glicolipidi**
- **Interventricolare**
- **Lisosomi**

Dove posso trovare l'articolo originale dal quale è stato tratto questo riassunto?

È possibile leggere l'articolo originale pubblicato sulla rivista *ESC Heart Failure* gratuitamente nel sito: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.12647>

A chi è destinato questo articolo?

Questo riassunto può aiutare le persone affette dalla malattia di Fabry e i loro caregiver, le associazioni di pazienti e i professionisti sanitari a conoscere gli effetti della terapia enzimatica sostitutiva con agalsidasi beta nelle donne affette da malattia di Fabry.

Chi ha sponsorizzato il Registro della malattia di Fabry e questo studio?

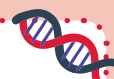
Sia il Registro della malattia di Fabry (NCT00196742) che questo studio sono stati sponsorizzati da Sanofi.

Che cos'è la malattia di Fabry?

La malattia di Fabry è una malattia genetica rara che può colpire molte parti del corpo. Può verificarsi tanto nei maschi quanto nelle femmine. I sintomi delle persone affette da malattia di Fabry tendono a peggiorare con il tempo.

Che cos'è un gene?

Una parte del DNA che contiene le istruzioni necessarie affinché le cellule producano una determinata proteina.



Che cosa sono le cellule?

I "mattoni" che costituiscono la struttura del nostro corpo e sono responsabili di una serie di funzioni.



Le persone sviluppano la malattia di Fabry quando ereditano almeno un **gene** di Fabry chiamato "GLA" contenente una mutazione (un "errore"). Il gene *GLA* contiene le istruzioni di cui le **cellule** hanno bisogno per produrre un **enzima** chiamato alfa-galattosidasi (in breve, α -Gal).

L' α -Gal scompone certi tipi di grassi che si chiamano **glicolipidi**, come la **globotriaosilceramide (GL-3)**, che si trovano all'interno dei **lisosomi** nelle cellule.

Che cosa sono gli enzimi?

Proteine che fanno avvenire reazioni chimiche nel corpo, come la scomposizione delle sostanze.



Che cosa sono i lisosomi?

Piccoli centri di riciclaggio all'interno delle cellule, in cui gli enzimi scompongono le sostanze di cui il corpo non ha bisogno.



Le persone che ereditano una mutazione nel gene *GLA* hanno un'attività α -Gal ridotta o assente (il che significa che non funziona correttamente). Questo determina un accumulo di GL-3 e di **globotriaosilfosfingosina (liso-GL-3)** all'interno delle cellule e degli organi del corpo, soprattutto nelle cellule di reni, cuore, nervi e in quelle che rivestono i vasi sanguigni.

Le persone affette da malattia di Fabry di solito hanno elevate quantità di GL-3 e di liso-GL-3 nel sangue e nelle urine.

Esistono due tipi di malattia di Fabry:

- La malattia di Fabry "classica", in cui i sintomi iniziano nell'infanzia o nell'adolescenza;
- La malattia di Fabry "tardiva", in cui i sintomi iniziano più tardi nella vita (tra i 30 e i 70 anni) e, in genere, sono meno gravi che nella forma classica in entrambi i sessi.

Sebbene sia gli uomini che le donne possano essere affetti dalla malattia di Fabry, in genere gli uomini manifestano una forma più grave della malattia e le donne presentano sintomi variabili in modo significativo.

Perché la malattia di Fabry colpisce i maschi e le femmine in modo diverso?

- Il gene *GLA* è posto sul **cromosoma X**, che è un cromosoma sessuale. Esistono due tipi di cromosomi sessuali: X e Y.
- I maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y (XY). Le femmine hanno due cromosomi X (XX).
- Se un maschio eredita un cromosoma X con una mutazione nel gene *GLA*, tutte le sue cellule avranno una bassa attività α -Gal e quel soggetto svilupperà la malattia di Fabry. Se una femmina eredita un cromosoma X con una mutazione nel gene *GLA*, ogni cellula avrà un gene *GLA* funzionante e un gene *GLA* con la mutazione.
- Sebbene le femmine abbiano due cromosomi X, solo un gene *GLA* produce α -Gal perché uno dei due cromosomi X viene "spento" in modo casuale quando la femmina è ancora allo stadio embrionale (ossia nelle prime settimane di gestazione). Questo processo si chiama inattivazione del cromosoma X.
- Un cromosoma X con una mutazione nel gene *GLA* può essere "spento" in alcune cellule e restare "acceso" in altre. Ciò può determinare livelli diversi nei sintomi della malattia di Fabry, che possono interessare cellule e organi diversi nella stessa persona. Poiché questo "spegnimento" del cromosoma X è casuale, la mutazione nel gene può colpire cellule e organi diversi nei diversi soggetti femminili.

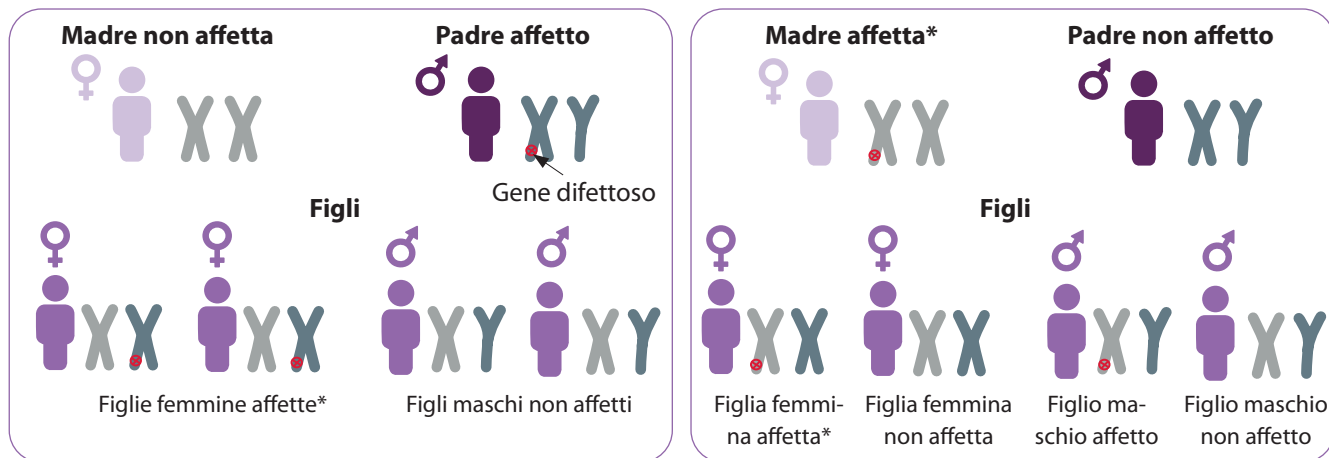
XY XX

Che cosa sono i cromosomi?

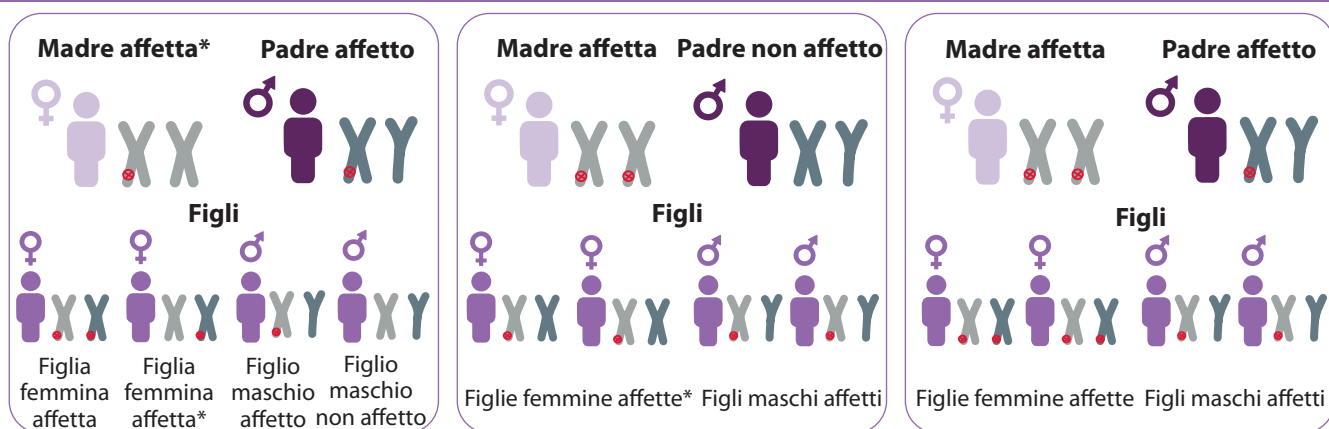
Un cromosoma è una struttura della cellula che contiene i geni. Nell'essere umano i cromosomi sono organizzati in 23 paia. Il 23° paio comprende due cromosomi sessuali. I maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y, mentre le femmine hanno due cromosomi X.

Come si contrae la malattia di Fabry?

♀ Femmina ♂ Maschio



Modalità meno frequenti di manifestazione della malattia di Fabry

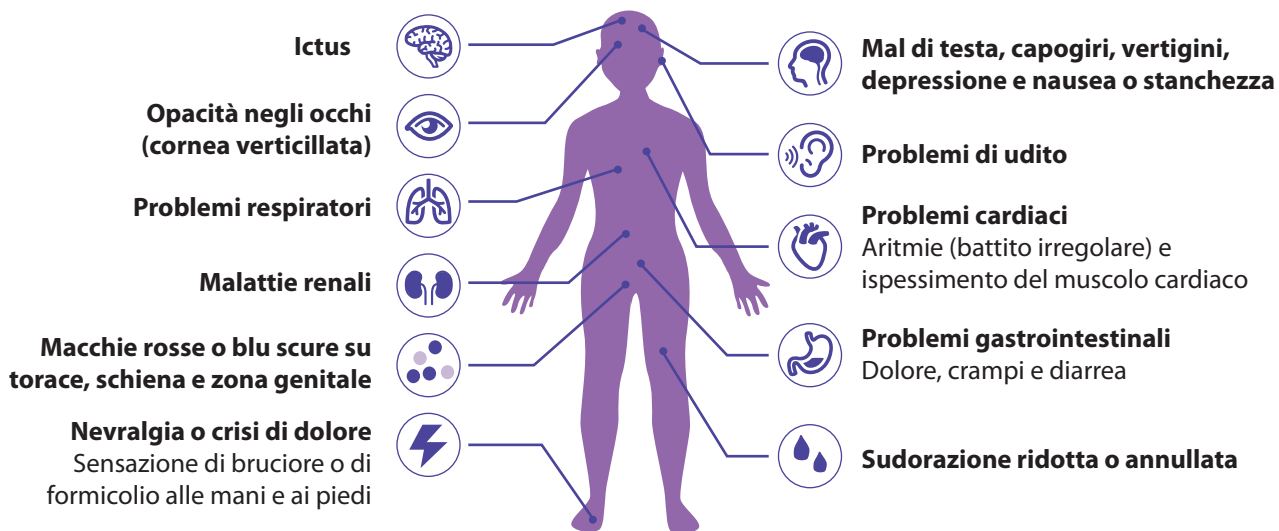


* I sintomi della malattia di Fabry possono variare a seconda della disattivazione del cromosoma X.

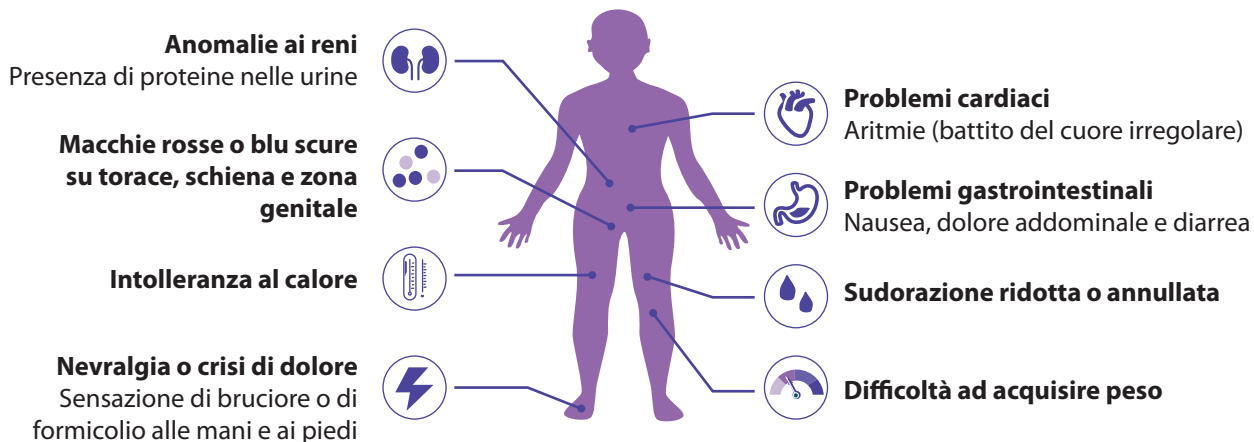
Quali sono i sintomi della malattia di Fabry?

- I sintomi della malattia di Fabry possono comparire prima o dopo la diagnosi e, di solito, peggiorano con il tempo.
- Tra le persone affette da malattia di Fabry che hanno la stessa mutazione nel gene *GLA*, i sintomi nelle donne possono comparire ad un'età più avanzata rispetto agli uomini.
- Il tipo e il livello di gravità dei sintomi variano più nelle donne che negli uomini.

I sintomi della malattia di Fabry negli adulti



Sintomi della malattia di Fabry nei bambini



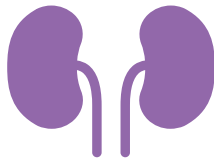
Sintomi della malattia di Fabry nelle donne

Salute del muscolo cardiaco



Circa 1 donna su 5 che non viene trattata per la malattia di Fabry ha **un ispessimento del muscolo cardiaco**, che può essere un segno di scarsa salute del cuore.

Funzione renale



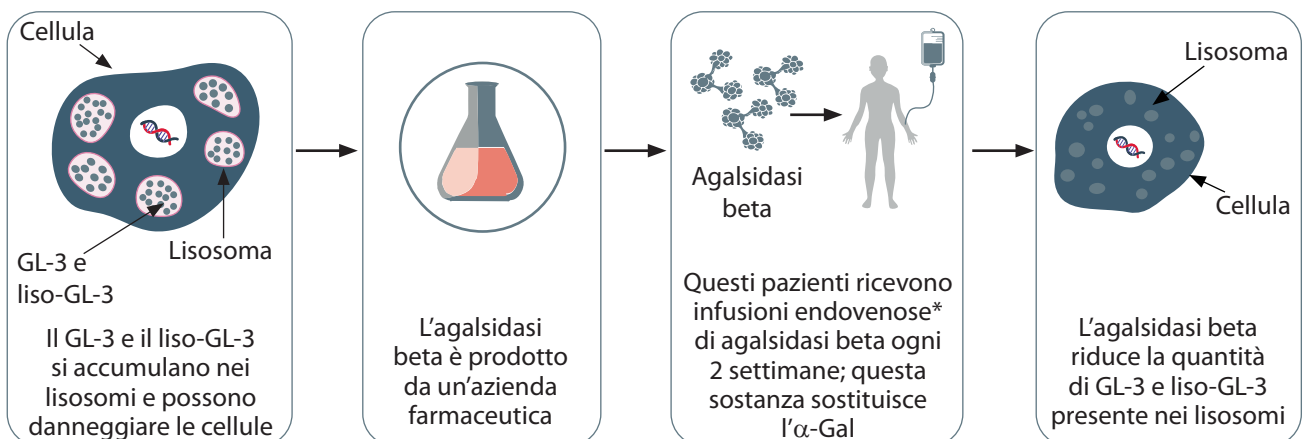
I problemi renali variano nelle donne ma in genere non raggiungono livelli elevati di gravità.

Come viene trattata la malattia di Fabry?

Attualmente non esiste una cura per la malattia di Fabry. Le persone affette da malattia di Fabry in genere assumono una terapia enzimatica sostitutiva (ERT), che viene somministrata da più di due decenni, oppure un nuovo trattamento chiamato terapia chaperonica orale, per ridurre i sintomi.

- Le persone affette da malattia di Fabry possono essere trattate con una terapia enzimatica sostitutiva a base di agalsidasi beta, una sostanza che funge da sostituto per l'enzima α -Gal che è carente o assente.
- Le persone affette da certi tipi di malattia di Fabry possono anche assumere la terapia chaperonica orale, a base di un composto chimico che migliora l'attività dell' α -Gal.

Che cosa è la ERT?



* Un'infusione endovenosa è la somministrazione di un farmaco o di un liquido mediante un ago direttamente in una vena.

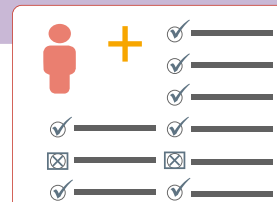
Che cosa hanno studiato i ricercatori?

Sono stati condotti vari studi sugli effetti dell'agalsidasi beta nei soggetti maschili con malattia di Fabry, ma ci sono stati meno studi sugli effetti a lungo termine nei soggetti femminili. Ciò è dovuto al fatto che è più difficile studiare la malattia di Fabry nelle donne perché i sintomi sono più variabili che negli uomini.

Usando un vasto database chiamato **Registro Fabry**, i ricercatori hanno cercato informazioni sulle donne affette da malattia di Fabry che avevano almeno 18 anni all'inizio della terapia a base di agalsidasi beta.

Che cosa è il Registro Fabry?

- Il Registro Fabry è un grosso database costituito su base volontaria che dal 2001 raccoglie e conserva informazioni protette sulle persone affette da malattia di Fabry. Le informazioni contenute nel Registro Fabry vengono utilizzate negli studi per migliorare la conoscenza della malattia di Fabry e conoscere meglio gli effetti dei trattamenti.
- Tutte le persone affette da malattia di Fabry che sono iscritte nel registro hanno dato un consenso scritto al proprio medico per far includere le informazioni che le riguardano nel Registro Fabry e permettere il loro utilizzo negli studi.

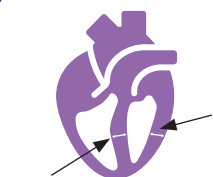


I ricercatori hanno poi confrontato queste informazioni da 5 anni prima a 5 anni dopo che queste donne avevano ricevuto il trattamento a base di agalsidasi beta per scoprire se:

- la salute del loro muscolo cardiaco fosse cambiata dopo l'inizio della terapia; e
- se la loro funzione renale fosse cambiata dopo l'inizio della terapia.

In che modo i ricercatori hanno valutato la salute del muscolo cardiaco e la funzione renale?

Salute del muscolo cardiaco



Ispezzimento del setto ventricolare (in breve **IVST**)

Ispezzimento della parete ventricolare posteriore sinistra (in breve **LVPWT**)

- La salute del muscolo cardiaco può essere misurata mediante lo spessore del cuore quando è a riposo tra un battito e l'altro.
- Questa misurazione viene effettuata da un medico con un tipo di ecografia chiamata ecocardiogramma ed è utile per osservare varie parti del cuore.
- Se il muscolo cardiaco si ispessisce (o se l'IVST o l'LVPWT aumentano), il cuore fatica a pompare sangue sufficiente in tutto il corpo.

Che cos'è il setto ventricolare?

La parete che separa le camere inferiori del cuore (detti anche i ventricoli).



Che cos'è la parete posteriore del ventricolo sinistro?

La parete del muscolo che si trova sul retro della camera cardiaca che pompa sangue ricco di ossigeno in tutto il corpo.



Funzione renale



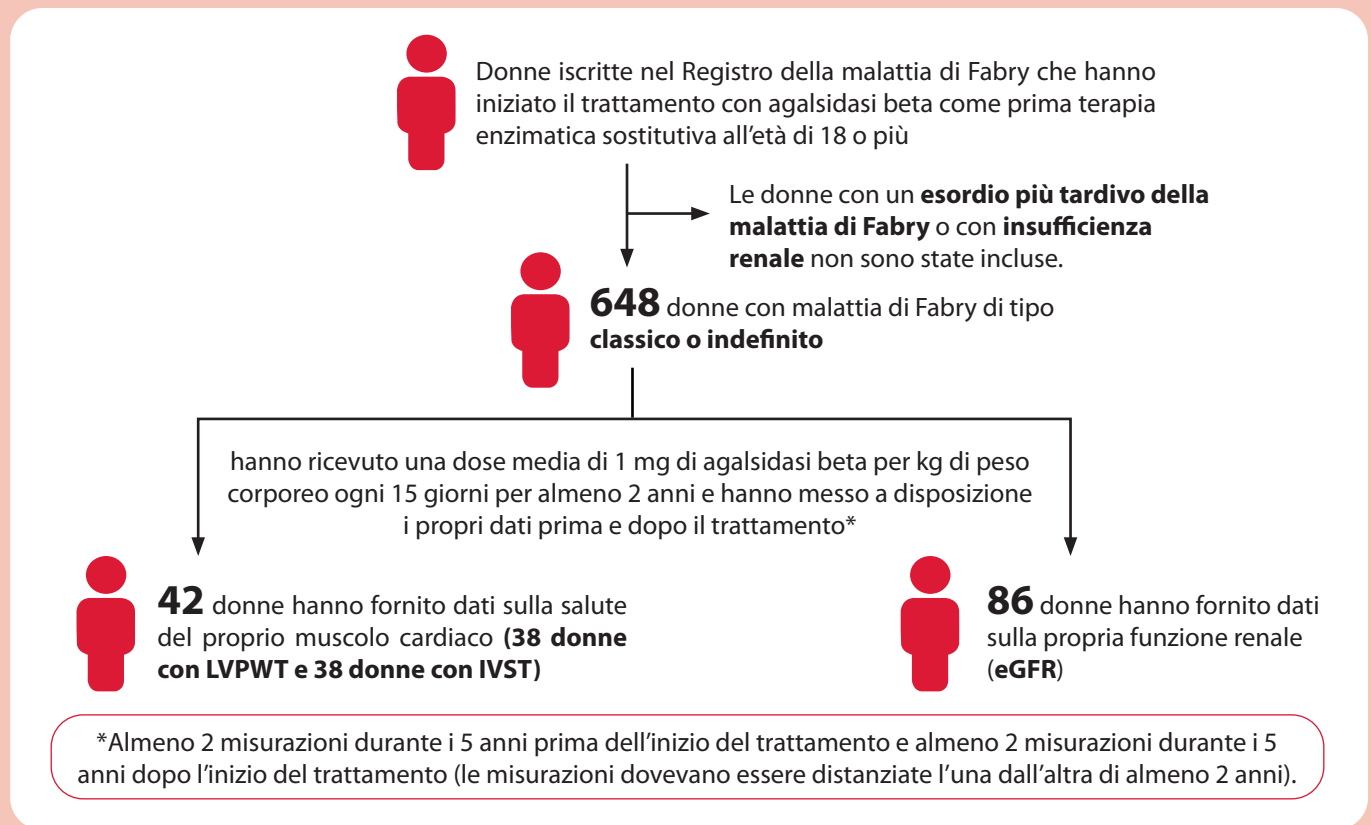
Il tasso di filtrazione glomerulare stimato (in breve, eGFR) mostra la capacità dei reni di filtrare il sangue.

Viene misurato tramite una analisi del sangue per la ricerca di alcuni marcatori che indicano il funzionamento dei reni.



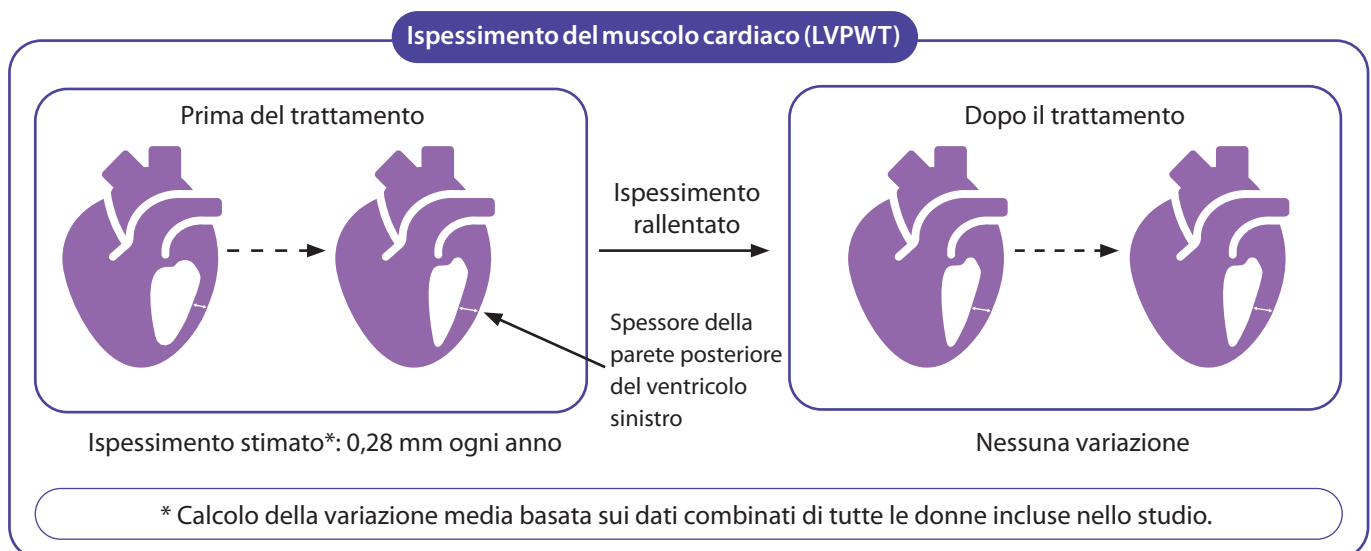
I ricercatori hanno valutato LVPWT, IVST e eGFR nel tempo e calcolato la variazione di questi parametri negli anni.

Chi ha preso parte a questo studio?

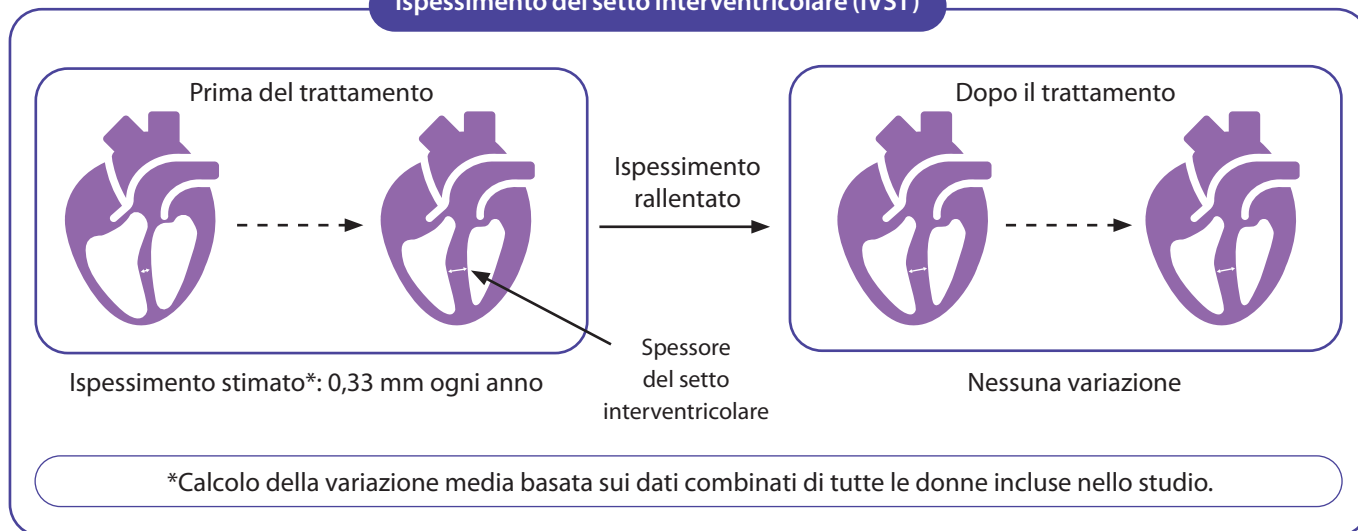


Quali sono stati i principali risultati di questo studio?

1 Lo spessore del muscolo cardiaco nelle donne affette da malattia di Fabry era aumentato nel tempo prima dell'inizio del trattamento con agalsidasi beta, ma dopo l'inizio del trattamento è rimasto invariato.

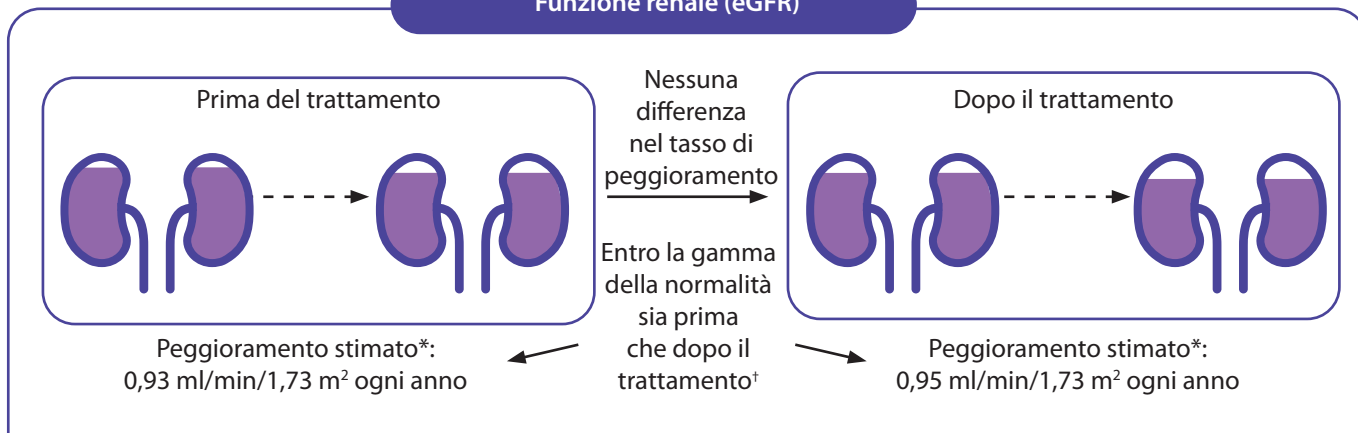


Ispessimento del setto interventricolare (IVST)



2 Il tasso di peggioramento della funzione renale è stato simile e rientrava nella gamma della normalità sia prima che dopo l'inizio del trattamento con agalsidasi beta nelle donne con malattia di Fabry.

Funzione renale (eGFR)



Il tasso di peggioramento della funzione renale è stato lo stesso sia prima che dopo l'inizio del trattamento con agalsidasi beta sia nelle donne che avevano segni di malattia renale che in quelle che non ne avevano.

Le donne con segni di malattia renale hanno avuto un maggior peggioramento dell'eGFR sia prima che dopo il trattamento rispetto a quelle che non avevano segni di malattia renale.

*Calcolo della variazione media basata sui dati combinati di tutte le donne incluse nello studio.
†È normale per tutti i soggetti (con e senza malattia di Fabry) avere un peggioramento dell'eGFR di circa 1 ml/min/1,73 m² ogni anno a partire dai 30 anni di età.

Che cosa significano i risultati?

- Questo studio ha permesso di trovare informazioni utili sul trattamento a lungo termine con agalsidasi beta nelle donne adulte affette da malattia di Fabry di 18 anni di età o più quando hanno iniziato la terapia.
- I risultati di questo studio dimostrano che la terapia a base di agalsidasi beta può rallentare l'ispessimento del muscolo cardiaco e contribuire a mantenere una funzione renale normale nelle donne affette da malattia di Fabry.
- Questi risultati possono aiutare le donne affette da malattia di Fabry e i loro medici a prendere decisioni terapeutiche.

Dove si possono trovare altre informazioni su questo studio?

Articolo originale

L'articolo originale si chiama "Cardiomyopathy and kidney function in agalsidase beta-treated female Fabry patients: a pre-treatment vs. post-treatment analysis" [Cardiomiopatia e funzione renale nelle pazienti donne con malattia di Fabry trattate con agalsidasi beta: una analisi pre e post trattamento] ed è stato pubblicato su *ESC Heart Failure*.

È possibile accedere all'articolo completo gratuitamente qui: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.12647>

Centro di registrazione sperimentazioni cliniche

Per ulteriori informazioni sul Registro della malattia di Fabry consultare il sito: www.registrynxt.com/ oppure digitare il numero dello studio, NCT00196742, nel campo della ricerca del sito ClinicalTrials.gov all'indirizzo: www.clinicaltrials.gov

Per altre informazioni sugli studi clinici in genere, consultare il sito: www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn

Ulteriori informazioni e risorse didattiche

Per ulteriori informazioni sui trattamenti disponibili e su altro che riguarda la malattia di Fabry, consultare il sito:

- <https://www.fabrydisease.org>
- <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease>
- <https://www.thinkgenetic.com/diseases/fabry-disease>
- <https://fabry.org/>
- <https://www.fabrynetwork.org/>

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare i pazienti, i medici e il personale dei centri addetti al registro che hanno preso parte alla redazione del Registro della malattia di Fabry, Julie Batista e Hans Ebels per la revisione critica delle analisi dei dati e dei contenuti, Danielle Dong ed Elvira Ponce (Sanofi) per la revisione critica e per l'editing del manoscritto e gli autori dell'articolo originale (Ana Jovanovic, Aleš Linhart, Meng Yang, Elvira Ponce, Eva Brand, Dominique P. Germain, Derralynn A. Hughes, John L. Jefferies, Ana Maria Martins, Albina Nowak, Bojan Vujkovic, Frank Weidemann, e Michael L. West). L'assistenza alla redazione, finanziata da Sanofi, è stata fornita da Nikita Vekaria, PhD di Elevate Scientific Solutions.

Informativa sugli interessi finanziari e sui conflitti di interessi

L'informativa completa sugli autori e sugli aspetti etici è consultabile nell'articolo originale.