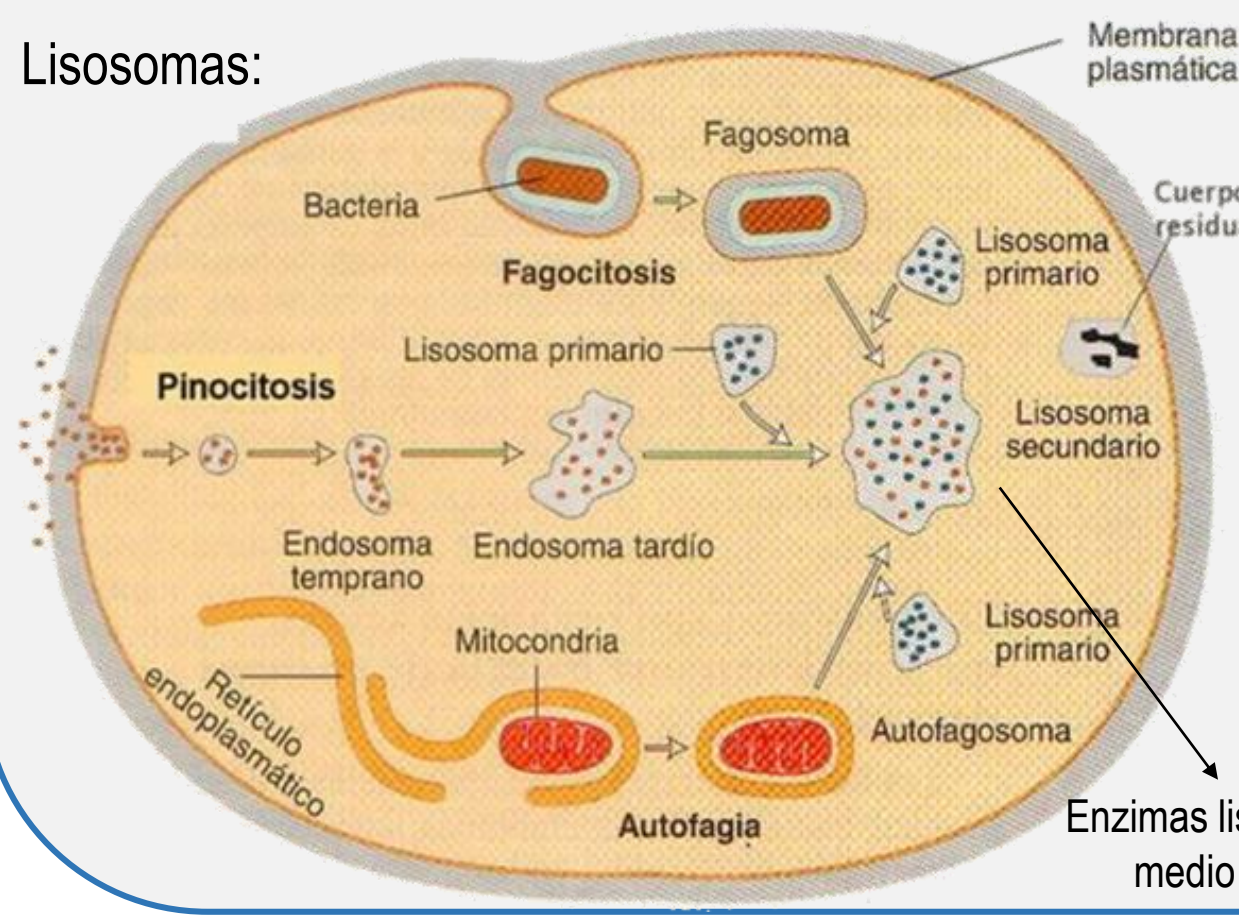




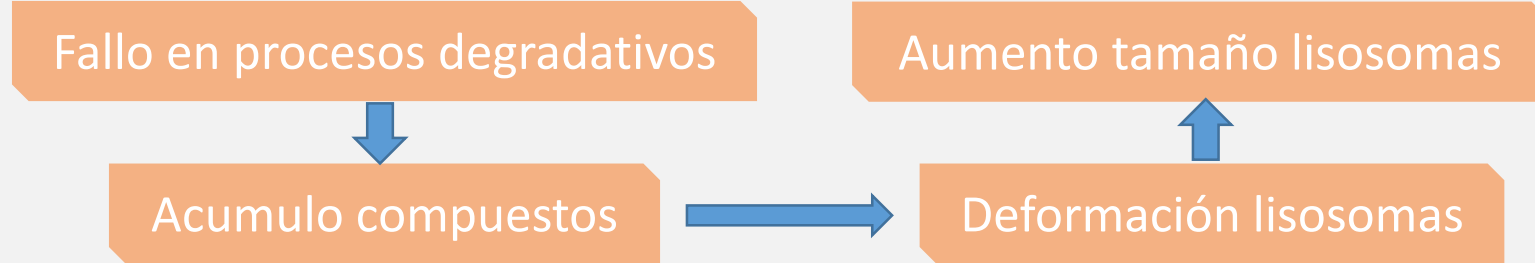
INTRODUCCIÓN

Enfermedades raras: Baja prevalencia individual: 1/2000 nacimientos (UE)
Repercusión global importante: 6-8%
Más de 7000 enfermedades descritas

Enfermedades de almacenamiento lisosomal: Más de 40 enfermedades genéticas raras



Mecanismo:



Causas:

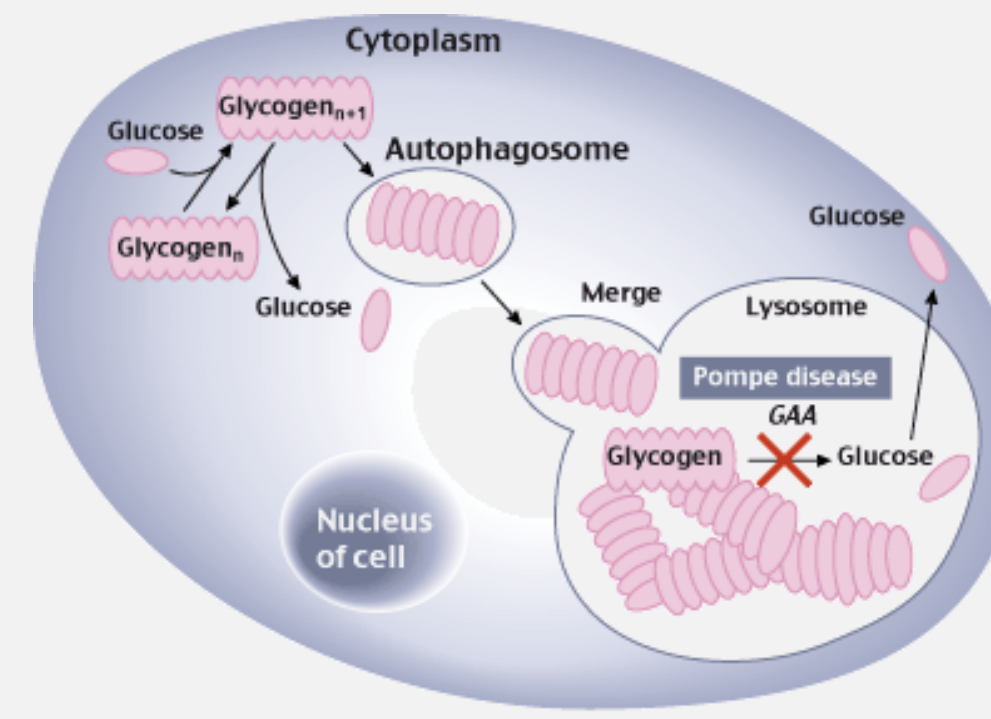
- Déficit de enzimas lisosomales → **Enfermedad de Pompe**
- Mutaciones de proteínas activadoras de enzimas lisosomales
- Transportadores de moléculas fuera del lisosoma deficientes
- Fármacos: forma adquirida

Enzimas lisosomales en un medio ácido (pH 5)

ENFERMEDAD DE POMPE,

“enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II”
o “deficiencia de maltasa ácida”

Mutaciones en el gen que codifica la enzima α -glucosidasa ácida lisosomal (GAA)



Acumulación lisosomal de glucógeno en múltiples tejidos:

- Músculo cardíaco
- Músculo esquelético
- Músculo respiratorio
- Motoneuronas (sistema nervioso)

Miopatía metabólica rara, progresiva y letal

OBJETIVOS

Estudio de las **enfermedades raras**, en particular de las **enfermedades de almacenamiento lisosomal** y concretamente de la **enfermedad de Pompe** (conocimiento actual y posibilidades y opciones de tratamiento).

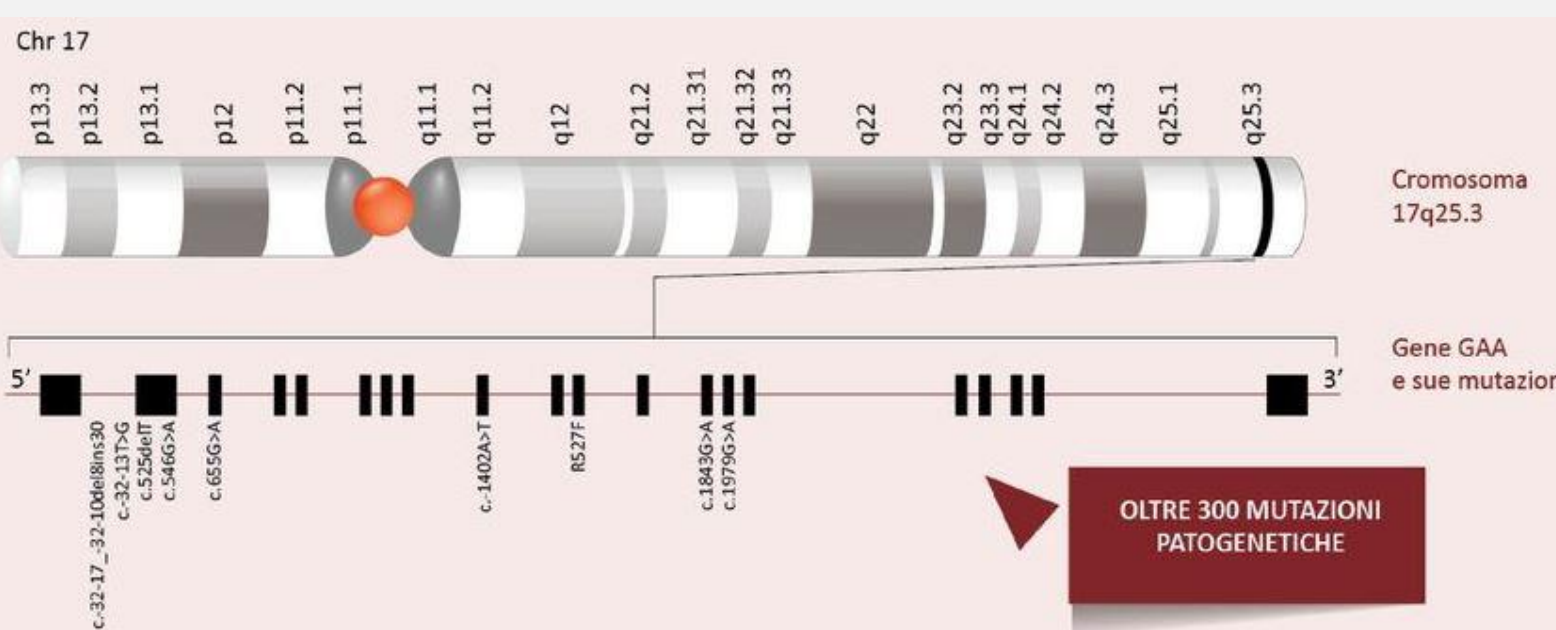
METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica. Fuentes: bases de datos PubMed y OMIM, revista Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular y portal web Orphanet.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Incidencia global: 1 de cada 40.000 nacimientos
Prevalencia global: 5000 a 10.000 personas
Incidenia forma infantil: 1/138.000
Incidenia forma tardía: 1/57.000

Enfermedad genética autosómica recesiva



Mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas

Orígenes étnicos:

- Caucásicos: c.-32-13T>G (IVS1)
- Países Bajos: c.del525, deleción del exon18 y c.925G>A
- Taiwán: c.1935C>A
- Afroamericanos: c.2560C>T
- Asiáticos: c.1726G>A y c.2065G>A → pseudodeficiencia

Correlación genotipo-fenotipo + factores modificadores secundarios

PATOGENIA

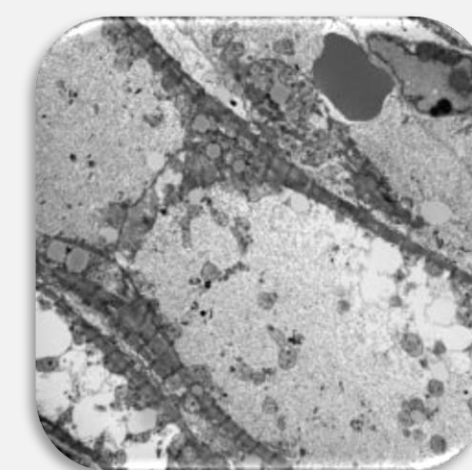
PATOGENIA CARDÍACA



Marcada cardiomegalia

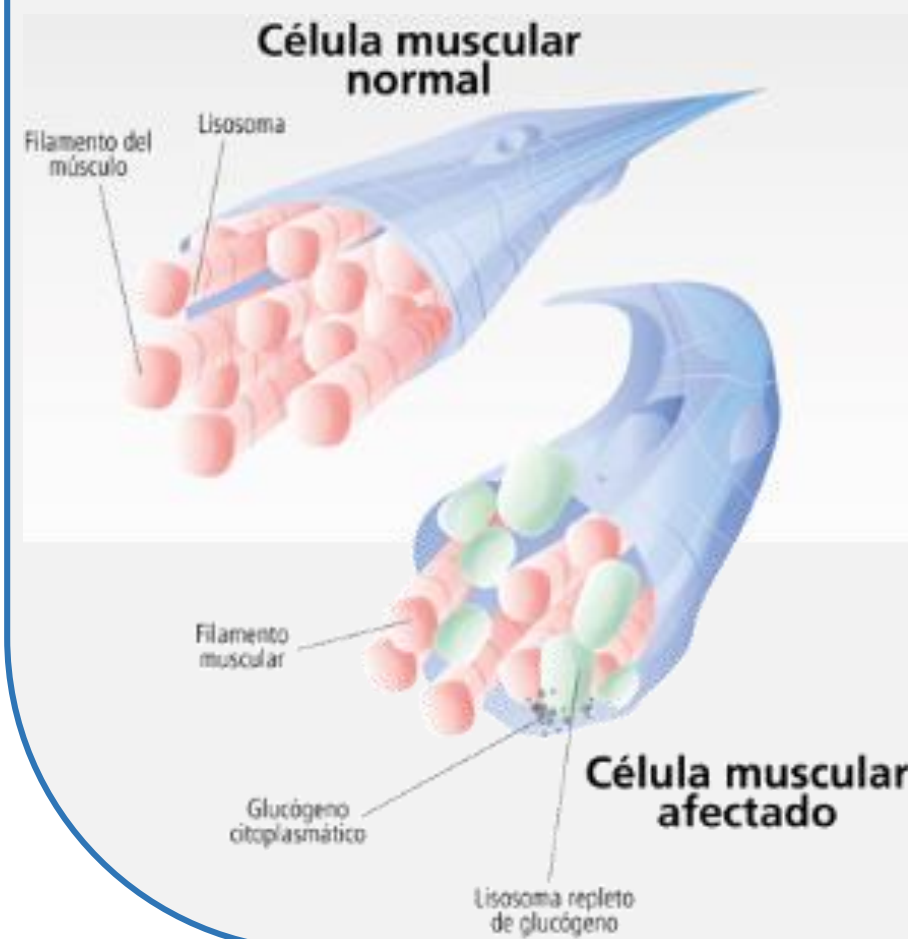


Ventrículo izquierdo: hipertrofia concéntrica con fibrosis endocárdica leve



Depósitos masivos de glucógeno en los mioцитos que desplazan las miofibrillas

PATOGENIA MUSCULOESQUELÉTICA



Causas secundarias:

- Autofagia defectuosa
- Anomalías mitocondriales
- Desregulación de la homeostasis del Ca^{2+}
- Estrés oxidativo
- Inclusiones de lipofuscina
- Desregulación de la vía de señalización de mTOR

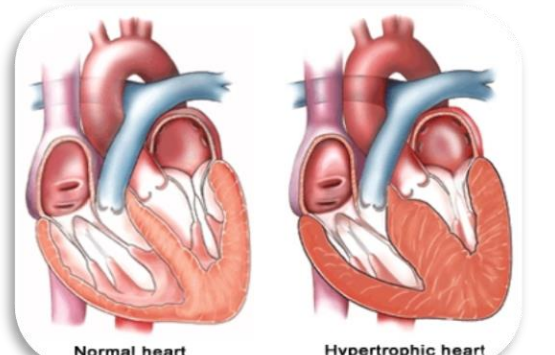
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Forma infantil clásica

Actividad enzimática ausente o casi ausente (<1%)

Más grave

Antes de los 12 meses
Supervivencia menor a 1 año



Forma infantil no clásica: cardiomiopatía menos grave



Forma inicio tardío

Actividad enzimática 2-40%

Menos devastadora
Después de los 12 meses



Heterogeneidad:
dificultad diagnóstica

DIAGNÓSTICO



Alteraciones bioquímicas



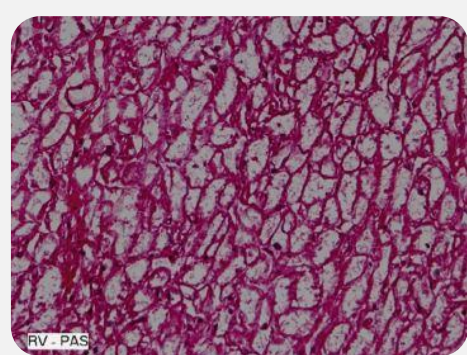
Evaluación cardíaca



Evaluación función pulmonar



Resonancia magnética



Histología de biopsias musculares



Diagnóstico de certeza: demostración de la deficiencia de actividad enzimática GAA



Diagnóstico genético

RECIÉN NACIDOS

- + Diagnóstico más temprano
- + Inicio temprano de la terapia
- Daño psicológico en LOPD

Países: Taiwán, EE.UU., Austria, Italia, Hungría, Japón

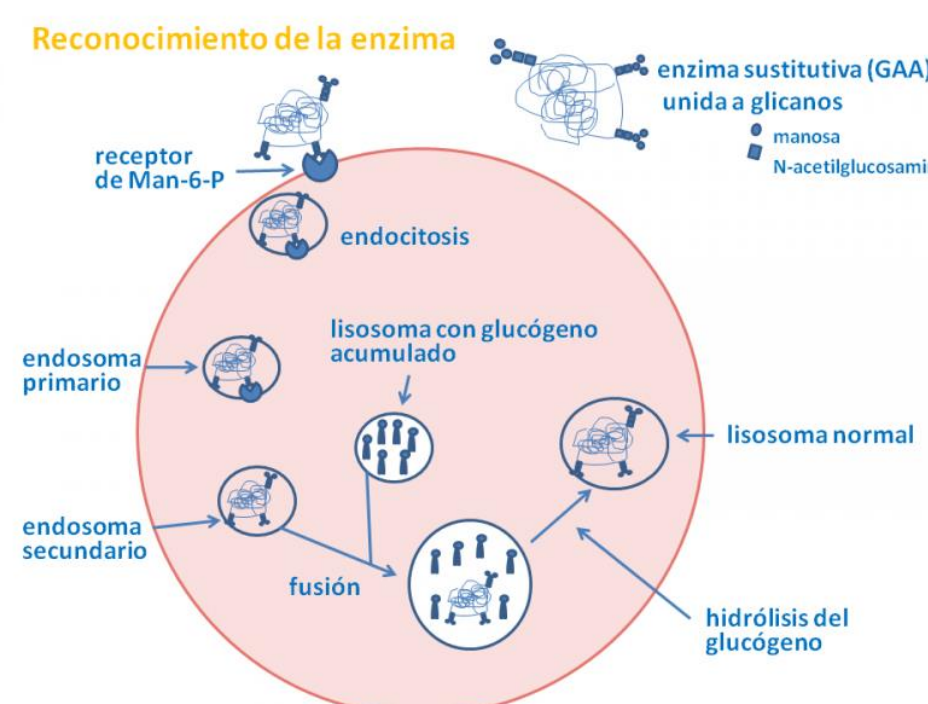
- 1º Prueba detección: enzima GAA
- 2º Prueba confirmatoria: gen GAA

TERAPIA

TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

α -glucosidasa ácida recombinante humana (alglucosidasa alfa) (Myozyme®)

Tratamiento estándar



Dosis autorizada:
20 mg/kg/ 2 semanas

Momento de inicio:
Temprano

- + Reversión de anomalías cardíacas en IOPD clásica
- + Efecto beneficioso a nivel grupal en LOPD

- Incapacidad para atravesar BHE
- Reactividad inmunitaria: especialmente CRIM-
- Respuesta del músculo esquelético moderada
- Respuesta variable
- Fenotipo emergente

Terapias experimentales diseñadas para mejorar el efecto de la ERT

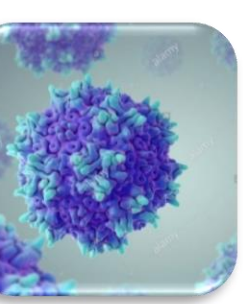
- Aumento número de residuos M6P
- Direccionamiento lisosomal independiente de glicosilación (IGFII)
- Enzimas de ingeniería glucoquímica: análogo sintético de M6P
- Agonistas de CI-MPR
- Chaperonas farmacológicas

OTROS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

- Terapia de reducción de sustrato
- Supresión genética de la autofagia
- Estimulación de la exocitosis lisosomal

TERAPIA GÉNICA

Entrega de transgén dentro de vector viral: virus adenoasociados



- + Un solo tratamiento
- + Algunos serotipos de AAV atraviesan BHE
- Reactividad inmunitaria
- Ensayos en humanos: resultados clínicos mínimos

Edición del genoma: sistema CRISPR/Cas: reparación dirigida por homología

CONCLUSIONES

- **Grandes avances** en el conocimiento de la enfermedad PERO aún **sin tratamiento eficaz**.
- **Terapia de reemplazo enzimático:** logro importante, cambio en la historia natural de la enfermedad, extensión significativa de la vida útil.
- **Limitaciones** de la terapia de reemplazo enzimático → mejora de su eficacia y **nuevos enfoques:** terapia génica o reexaminación de la patogenia.
- **Implementación** mundial del **screening** en recién nacidos aconsejable.
- Futuro: **dilución** de la **frontera** entre enfermedades mayoritarias y enfermedades raras.

BIBLIOGRAFÍA

- Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. Transl Sci Rare Dis. 2017;2(1-2):1-71.
- Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurotherapeutics. 2018;15(4):928-42.
- Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. Front Aging Neurosci. 2014;6:177.
- FILNEMUS et G2M FdSMR. Protocole National de Diagnostic et de Soins: Maladie de Pompe. Orphanet.