

IX CURSO  
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO  
**Doenças Raras**  
- Situações Comuns -

CENTRO HOSPITALAR  
UNIVERSITÁRIO  
LISBOA NORTE, EPE



FACULDADE DE  
MEDICINA  
LISBOA



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA

Hospital  
PulidoValente



CENTRO  
ACADÉMICO  
DE MEDICINA  
DE LISBOA

# Outras Abordagens Terapêuticas nas Doenças Hereditárias do Metabolismo

Patrícia Lipari Pinto

Centro de Referência de DHM do CHULN, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Coordenadora: Ana Gaspar

Departamento de Pediatria

Diretora: Ana Isabel Lopes

IX Curso – Doenças Hereditárias do Metabolismo

18 de junho de 2021

# Sumário

- **Introdução**
- **Outras abordagens terapêuticas**
  - Terapêutica enzimática de substituição
  - Terapêutica génica
  - Terapêutica de redução de substrato
  - Terapêutica com chaperon
- **Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM**
  - Ambroxol na Doença de Gaucher
  - Ecopipam na Doença de Lesch-Nyhan
  - Acetazolamida na PMM2-CDG
  - Fenilbutirato na Deficiência de PDH
  - “Cocktail” mitocondrial
- **Conclusões**

# Introdução

CENTRO HOSPITALAR  
UNIVERSITÁRIO  
LISBOA NORTE, EPE



FACULDADE DE  
MEDICINA  
LISBOA



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA



CENTRO  
ACADÉMICO  
DE MEDICINA  
DE LISBOA

Hospital  
PulidoValente

“The opportunity for an early treatment coming from expanded newborn screening has made the need of more therapies even more urgent”

“ The era of enzyme therapy”

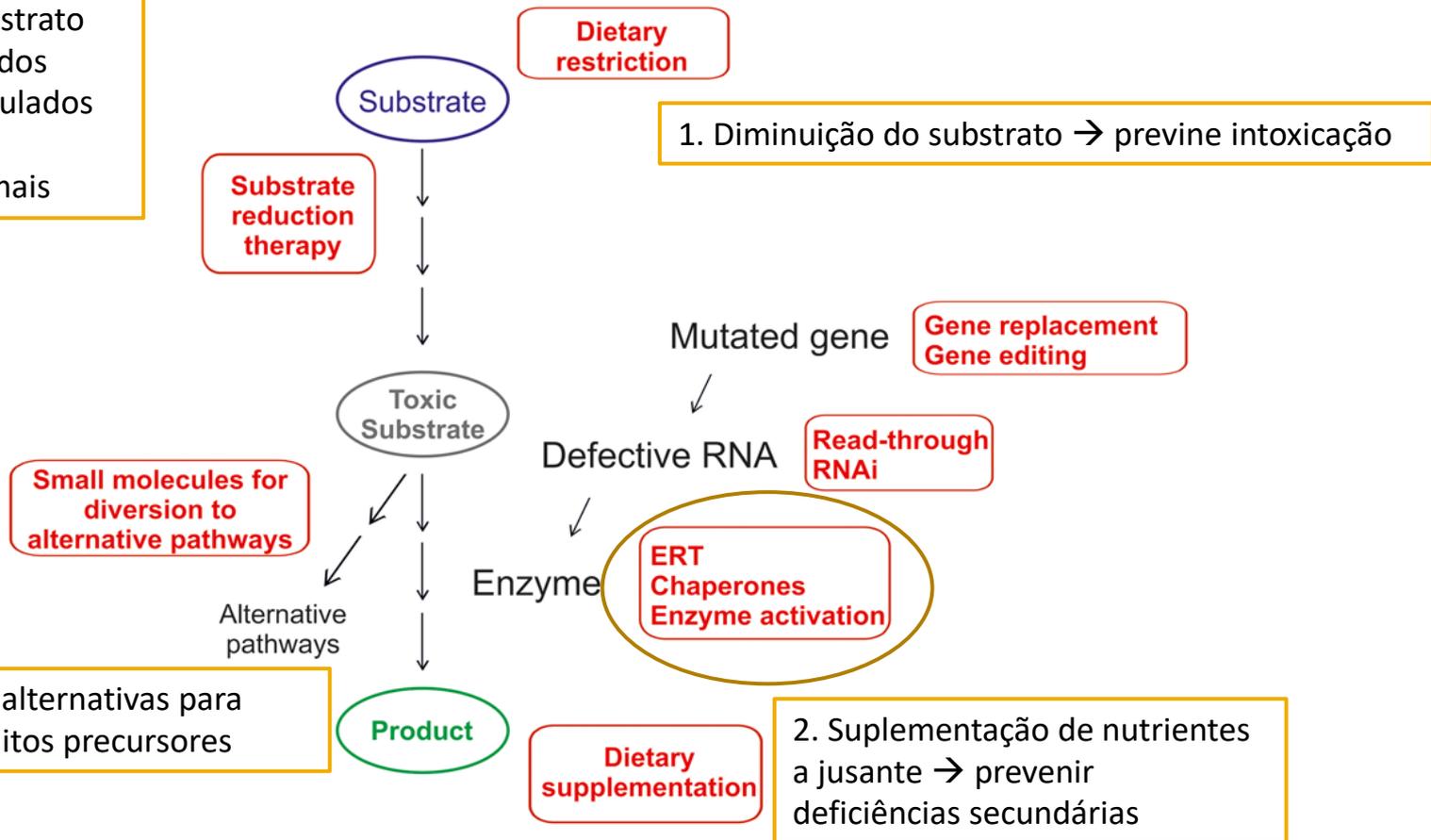
“It is likely that in the future high content screenings will provide novel applications of existing drugs”

“Gene therapies for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases are rapidly advancing”

“Treatments for mitochondrial diseases should be specifically tailored to the mutated gene.”

# Introdução

1. Deficiência de substrato
2. Efeitos deletérios dos metabolitos acumulados
3. Ativação de vias alternativas anormais



**Figure 1.** Strategies for therapies of inborn errors of metabolism.

# Introdução

Estratégias para diminuir o  
substrato



Substrate

Gene therapy

Gene

Biochemical  
Block

Enzyme

Estratégias para restaurar/substituir

Enzyme replacement

Organ/cell  
transplantation

Chaperone therapy

Cofactor replacement

Cofactor

Dietary replacement

Product

Potencialmente curativo

# Introdução

**Terapêutica  
enzimática de  
substituição**

**Terapêutica  
génica**

**Terapêutica de  
redução de  
substrato**

**Outras abordagens Terapêuticas nas Doenças  
Hereditárias do Metabolismo**

**Terapêuticas  
conhecidas  
com outra  
aplicabilidade**

**Terapêutica  
com  
chaperon**

# Terapêutica de substituição enzimática

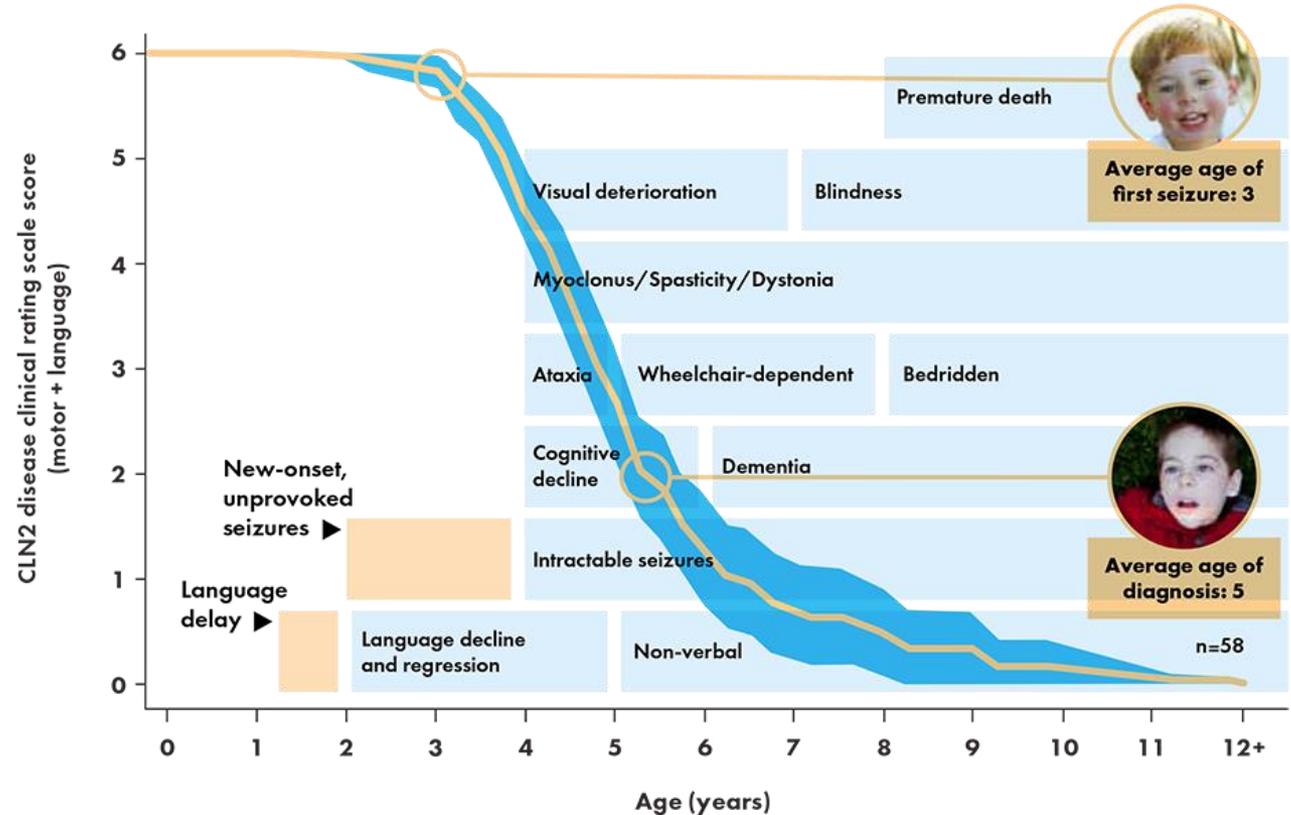
Terapêutica enzimática de substituição

TSE → administração da enzima em falta

Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2

Cerliponase alfa via intratecal

Aprovado desde 2017



# Terapêutica de substituição enzimática

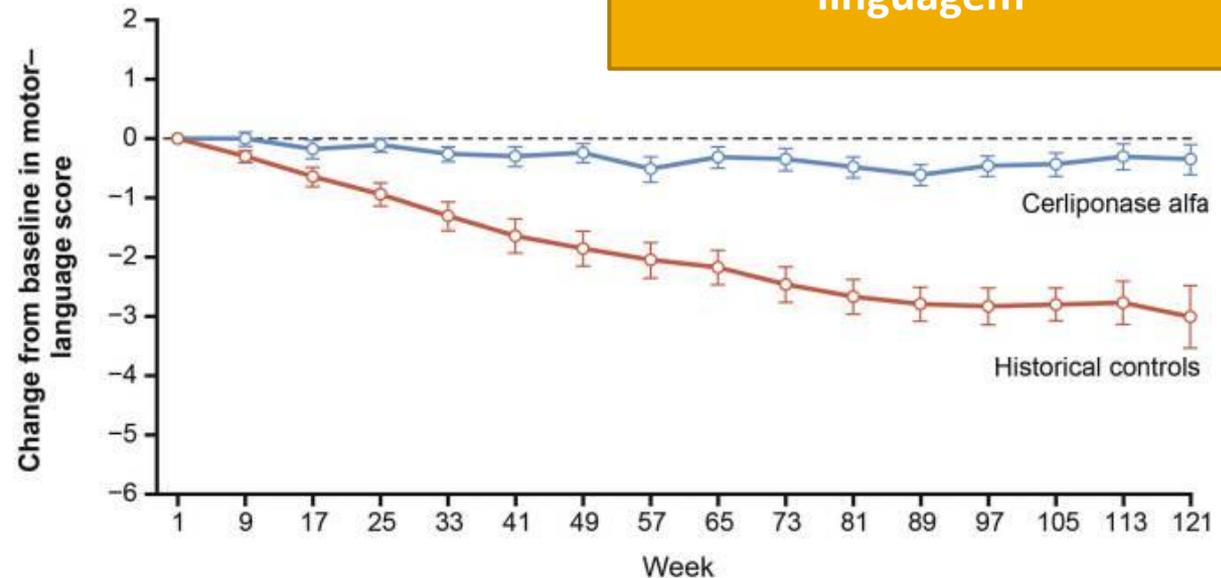
Terapêutica enzimática de substituição

Lipofuscinose ceroide neuronal tipo 2

Cerliponase alfa via intratecal

Aprovado desde 2017

Atenua o declínio motor e da linguagem



No. at Risk

Cerliponase alfa	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	14	10	2
Historical controls	17	17	17	17	17	17	17	16	16	15	15	14	13	9	7	5

Primeiro tratamento aprovado pela FDA que retarda a perda da capacidade de locomoção em pacientes pediátricos sintomáticos a partir dos 3 anos de idade.

# Terapêutica de substituição enzimática

Terapêutica  
enzimática de  
substituição

Fenilcetonúria



**Aprovado desde  
2018 pela FDA para  
adultos**

**Palyntiq®**

recombinante PEGuilado de fenilalanina liase

- Primeiro tratamento que reduz os níveis de Phe ao substituir a PAH
- Liberalização da dieta tradicional com restrição proteica → melhoria da qualidade de vida
- Terapêutica injetável
- Aprovado em idade adulta, com valores de phe não controlados (> 600micromol/L)
- Risco de anafilaxia, sintomas gastrointestinais, alterações cutâneas

# Terapêutica génica

Terapêutica  
génica

Glicogenose tipo Ia



**DTX401 gene  
therapy**

**Substituição do  
gene codificador  
da enzima glicose-  
6-fosfatase alfa**

## DTX401: Replace G6Pase to Address Life-Threatening Hypoglycemia



Well understood disease biology;  
highly predictive preclinical models

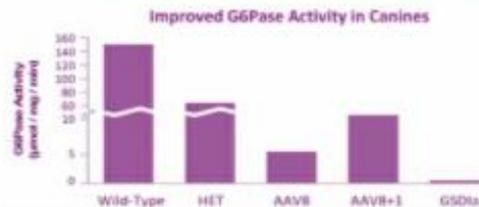


Well-described  
Biomarkers



Path to HPOC  
Defined

- Single dose AAV8 gene therapy increases G6Pase
- Corresponding reduction in hepatic glycogen



- Blood glucose
- Glycogen stores
- Glycogen build up in liver
- Inability to release glucose, raises risk of hypoglycemia

- hPOC time to hypoglycemia
- Adult males and females

# Terapêutica com chaperon

PKU



Kuvan

- Cópia sintética da BH4, cofator natural da PAH
- Estimulação da atividade residual da PHA

Terapêutica  
com  
chaperon

Induzir estabilidade  
conformacional de  
proteínas-alvo

Doença de Fabry

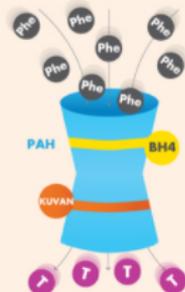


Migalastat / Galafold®

- Aprovado pela FDA desde 2018, em idade adulta
- Selecionado na presença de variantes do gene *GLA*

## People with PKU taking KUVAN

KUVAN helping  
the PAH enzyme

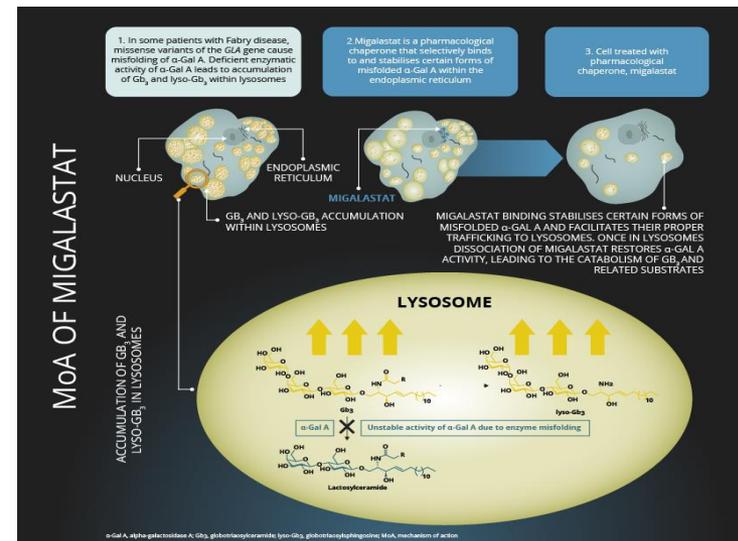


KUVAN acts like the body's own BH4 to help break down Phe in people with PAH that is missing or not working properly.

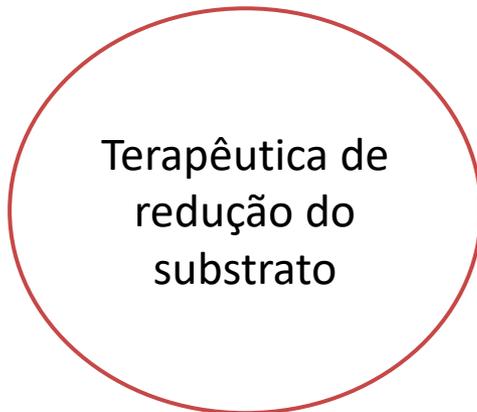
In combination with a low-Phe diet, KUVAN can help reduce blood Phe levels in those who respond.

Clinical experts recommend a trial of KUVAN for all patients with PKU.\*

\*Except for those with 2 null mutations in *trans*.



# Terapêutica de redução de substrato

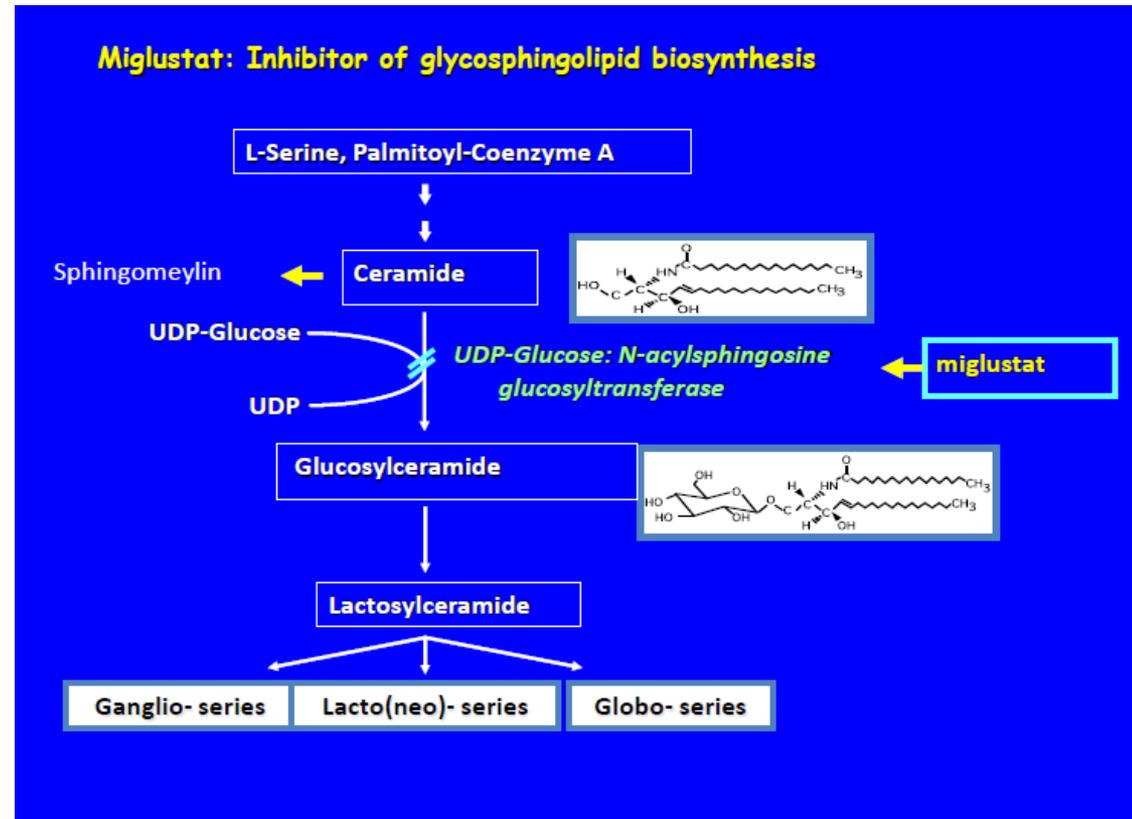


Terapêutica de  
redução do  
substrato

Niemann-Pick tipo C  
com manifestações  
neurológicas



**Miglustat**



Bloqueio parcial de produção de glicosfingolípido, impedindo a adição de glicose à ceramida.

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

CENTRO HOSPITALAR  
UNIVERSITÁRIO  
LISBOA NORTE, EPE



FACULDADE DE  
MEDICINA  
LISBOA



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA



CENTRO  
ACADÉMICO  
DE MEDICINA  
DE LISBOA

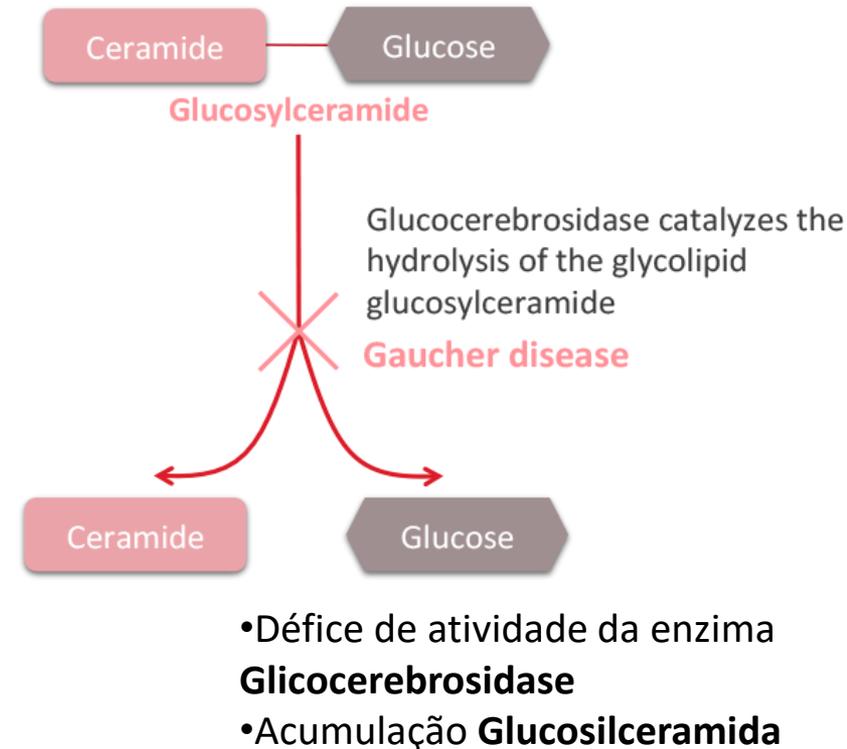
Hospital  
PulidoValente

- **Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM**
  - Ambroxol na Doença de Gaucher
  - Ecopipam na Doença de Lesch-Nyhan
  - Acetazolamida na PMM2-CDG
  - Fenilbutirato na Deficiência de PDH
  - “Cocktail” mitocondrial

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

## Ambroxol na Doença de Gaucher

- **Tratamento enzimático de substituição** viável, mas sem eficácia no tratamento das manifestações neurológicas
- Ambroxol®: bom candidato a terapêutica como **chaperon** → 10% da atividade enzimática residual é suficiente para prevenir acumulação de substrato
- Ambroxol® seletivo para a enzima mutada a nível do RE, com aumento de função enzimática



# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

## Ambroxol na Doença de Gaucher

- Resultados promissores no controlo das manifestações neurológicas (+ mioclonias, movimentos oculo gíricos, convulsões), no Gaucher tipo II e III, Gaucher tipo I com resposta parcial à TSE
- Terapêutica segura, bem tolerada e com eficácia bioquímica em conjunto com terapêutica de substituição enzimática
- Dose inicial: 1.5mg/kg/dia com aumento progressivo até 27mg/kg/dia
- Efeitos adversos: proteinúria (vigilância de função renal), aumento de produção de muco

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

- Início de seguimento aos 12 meses na UDM

- Estudo molecular: L444P/L444P GBA

## Gaucher tipo III (Forma Neuropática Crónica)

- ✓ Aos 15 meses iniciou TSE
- ✓ Diminuição da hepatoesplenomegália
- ✓ ADPM, convulsões, estrabismo, paralisia supranuclear, escoliose progressiva
- ✓ 12 anos: iniciou Ambroxol

- 6 meses depois: descida da LysoGb1 ( $452 > 196 \text{ nmol/L}$ ), redução mais marcada da hepatoesplenomegália (?), diminuição dos episódios convulsivos (?)



Com consentimento parental

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

CENTRO HOSPITALAR  
UNIVERSITÁRIO  
LISBOA NORTE, EPE



FACULDADE DE  
MEDICINA  
LISBOA



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA



CENTRO  
ACADÉMICO  
DE MEDICINA  
DE LISBOA

Hospital  
PulidoValente

## Ecopipam na Doença de Lesch-Nyhan

Distúrbio metabólico hereditário caracterizado pela superprodução de ácido úrico → **alterações comportamentais** + cognitivas + motoras

- Antagonista do receptor de Dopamina (D1)
- Avaliada eficácia e segurança no controlo dos comportamentos auto-agressivos (manifestação clínica mais desafiadora)
- Dose: 100mg id, se peso >20kg, 50mg id, se peso ≤ 20kg
- Terapêutica segura, alguns efeitos adversos
- Poucos estudos até à data, ainda não aprovado

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

## Acetazolamida na PMM2-CDG

- Eficaz no controlo das manifestações **motoras e cognitivas**, relacionado com a **repercussão cerebelosa** adjacente à patologia
- Potente **efeito anti-trombótico**
- Dose: 8 a 30mg/kg/dia dividido em 2-3 doses
- Terapêutica segura e bem tolerada
- Monitorização de pH e bicarbonato e sódio

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

## Acetazolamida na PMM2-CDG

		V0 values (mean (SD))	V25 values (mean (SD))	95% CI	Effect size	P value
<b>ICARS</b>	Total ICARS*	40.7 (24.8)	34.9 (23.2)	[-7.60 – -4.02]	-1.477	<b>&lt;0.001</b>
	Posture and gait	17.27 (12.7)	15.73 (2.6)	[-2.44 – -0.65]	-0.766	<b>&lt;0.001</b>
	Kinetic functions	18.81 (1.0)	15.00 (9.3)	[-5.57 – -2.03]	-0.985	<b>&lt;0.001</b>
	Speech	3.73 (2.0)	3.41 (2.1)	[-0.53 – -0.11]	-0.667	<b>&lt;0.001</b>
	Oculomotor function	1.64 (1.0)	1.55 (0.9)	[-0.39 – 0.21]	-0.133	0.053
<b>NPCRS</b>		16.09 (7.20)	15.13 (7.03)	[-1,61 – -0.30]	-0.629	<b>0.013</b>
<b>PATA rate</b>		18.58 (4.02)	20.34 (4.83)	[0.54 – 2.98]	0.802	<b>0.006</b>

24 pacientes com uma media de idades de 12 anos nenhum apresentou efeitos adversos significativos

ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale

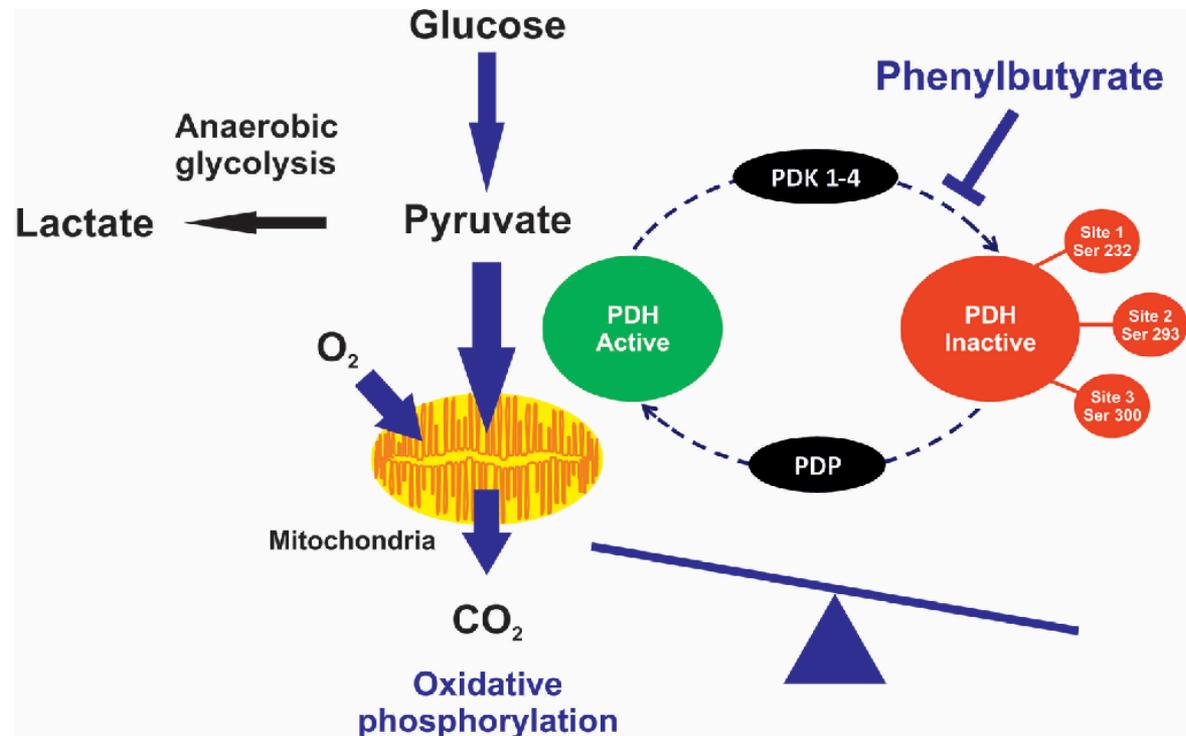
NPCRS: Nijmegen Pediatric

PATA rate: repetition of syllables (PA-TA) test

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

## Fenilbutirato na Deficiência de PDH

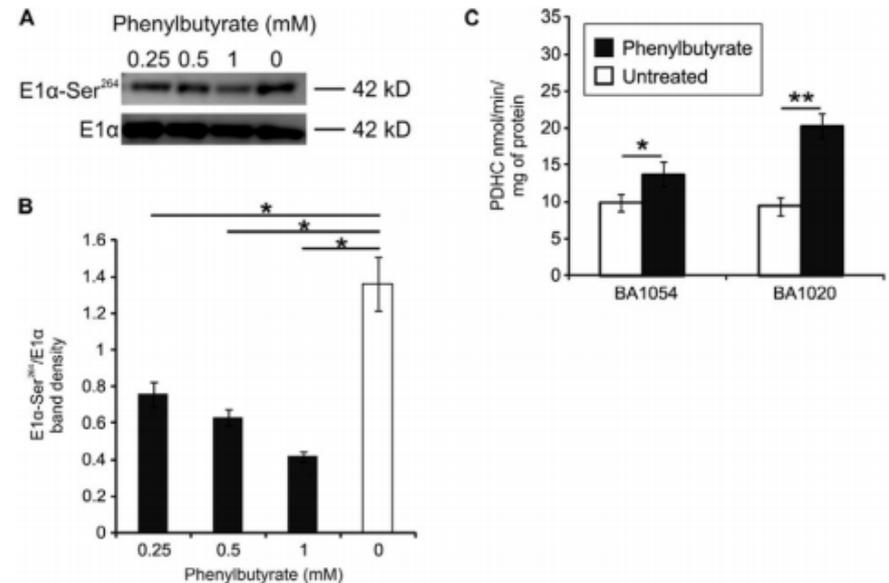
- Fenilbutirato, previne a fosforilação de E1 $\alpha$ , inibindo a PDK, aumentando atividade da PDHC na forma ativa



# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

## Fenilbutirato na Deficiência de PDH

- Dose: 250 a 500mg/kg/dia dividido em 3 doses
- Em estudo
- Atravessa a BHE
- Atualmente, não aprovado para pacientes com deficiência de deficiência de PDH.
- *PDHC enzyme activity was increased by phenylbutyrate in fibroblasts from some of the patients with impaired PDHC activity caused by various molecular defects.*



**Fig. 1. PDHC phosphorylation and activity after drug treatment of human wild-type (WT) fibroblasts**

**A.** Western blotting of BA1054 fibroblasts treated with 0.25, 0.5, or 1 mM of phenylbutyrate for 24 hours, or untreated. The images are representative of two independent experiments. **B.** The average band intensities of phosphorylated E1 normalized for total E1 from two independent experiments. **C.** Two independent fibroblast cell lines (BA1054 and BA1020) were treated with phenylbutyrate at 1 mM for 24 hours before measurement of PDH enzyme activity. \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ .

# Terapêuticas conhecidas com aplicabilidade na DHM

CENTRO HOSPITALAR  
UNIVERSITÁRIO  
LISBOA NORTE, EPE



FACULDADE DE  
MEDICINA  
LISBOA



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA



CENTRO  
ACADÉMICO  
DE MEDICINA  
DE LISBOA

Hospital  
PulidoValente

## Vitaminas e cofatores nas doenças mitocondriais

- **“Cocktail” mitocondrial:** várias vitaminas (B, C e E) + carnitina + co-fatores (coenzima Q10)
- Provável diminuição de radicais livres de oxigénio (ROS)
- Efeito antioxidante com absorção dos radicais livres que danificam as mitocondrias
- L-argina no tratamento e prevenção de episódios *AVC-like* no MELAS, ainda não universalmente aceite
- Suplementação com taurina na prevenção de episódios *AVC-like* no MELAS (pacientes com a variante m.3243A>G)?

# Conclusões

- Com a **expansão e alargamento do RNN**, e consequente identificação de cada vez mais doentes com DHM, urge a necessidade de avanços terapêuticos eficazes o mais precocemente possível.
- Devido à **prevalência e gravidade das DHM**, ao longo das últimas décadas, foram desenvolvidas novas estratégias mais eficazes para diminuir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida destes doentes.
- Tratamento com início na **fase pré-sintomática** com resultados mais promissores, com alteração do curso natural da patologia.

# Conclusões

- A **Terapêutica de Substituição Enzimática** tem limitações importantes relacionadas com os tecidos com refratariedade variável e com reações imunológicas.
- O seu efeito em tecidos como o SNC, osso ou cartilagem é limitado.
- É ainda **reduzido o número de terapêuticas** eficazes para a grande maioria destas patologias.
- Tratamento **personalizado, individualizado**, tendo em consideração as características específicas de cada doente – serão o futuro? **Ausência de tratamentos standardizados?**

# Bibliografia

- Bendikov-Bar I, Ron I, Filocamo M, Horowitz M. Characterization of the ERAD process of the L444P mutante glucocerebrosidase variant. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2011; 46:4–10.
- Gambello, M.J., Li, H., Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism, *Journal of Genetics and Genomics* 2018.
- Pawlinski L, Malecki M, Kiec-Wilk B. The additive effect on the antiepileptic treatment of ambroxol in type 3 Gaucher patient. The early observation. *Blood Cells Mol. Diseases* 2016.
- Chandler R, Venditti C. Gene therapy for metabolic diseases. *Translational Science of Rare Diseases* 1 2016; 73–89.
- Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Hum Genet.* 2019; 64(2):73-85.
- Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet.* 2019; 64(2):127-137.
- Ohashi T. Gene therapy for lysosomal storage diseases and peroxisomal diseases. *J Hum Genet.* 2019; 64(2):139-143.
- Murayama K, Shimura M, Liu Z, Okazaki Y, Ohtake A. Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases. *J Hum Genet.* 2019; 64(2):113-125.
- Kure S, Shintaku H. Tetrahydropterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Hum Genet.* 2019; 64(2):67-71.
- Ferriero R, Manco G, Lamantea E, et al. Phenylbutyrate Therapy for Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency and Lactic Acidosis. *Sci Transl Med.* 2013.
- Khasnavis T, Riner G, Sommerfeld B, Nyhan W, Chipkin R, Junnah h. A clinical trial of safety and tolerability for the selective dopamine D1 receptor antagonist ecopipam in patients with Lesch-Nyhan disease. *Mol Gen and Met* 2016; 117:401-406.
- Narita A, Shirai K, Itamura S. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2016; 3(3): 200–215.

