

M. di Fabry:

Monitoraggio del LysoGb3 e degli anticorpi anti- farmaco in corso di trattamento enzimatico sostitutivo (ERT).

Un argomento da esplorare e da comprendere meglio

Minireview di Walter Borsini

*Nel 2018 sono stati pubblicati diversi lavori, che si sono concentrati sulla comparsa di **anticorpi anti-farmaco** durante la terapia enzimatica sostitutiva nella M. di Fabry (1-3) e sul loro significato clinico.*

***Gli anticorpi anti-farmaco sono più frequenti nelle persone con forma classica di malattia** (pazienti in cui ci può essere anche un' assenza completa dell' enzima naturale nei tessuti e in circolo, e che, quindi, reagiscono all' enzima infuso come a un agente estraneo), e tanto più quanto la malattia è severa.*

Sono invece molto rari nelle forme cliniche atipiche di M. di Fabry, con attività enzimatica residua nei tessuti e in circolo, e probabilmente presentano frequenze intermedie nelle donne.

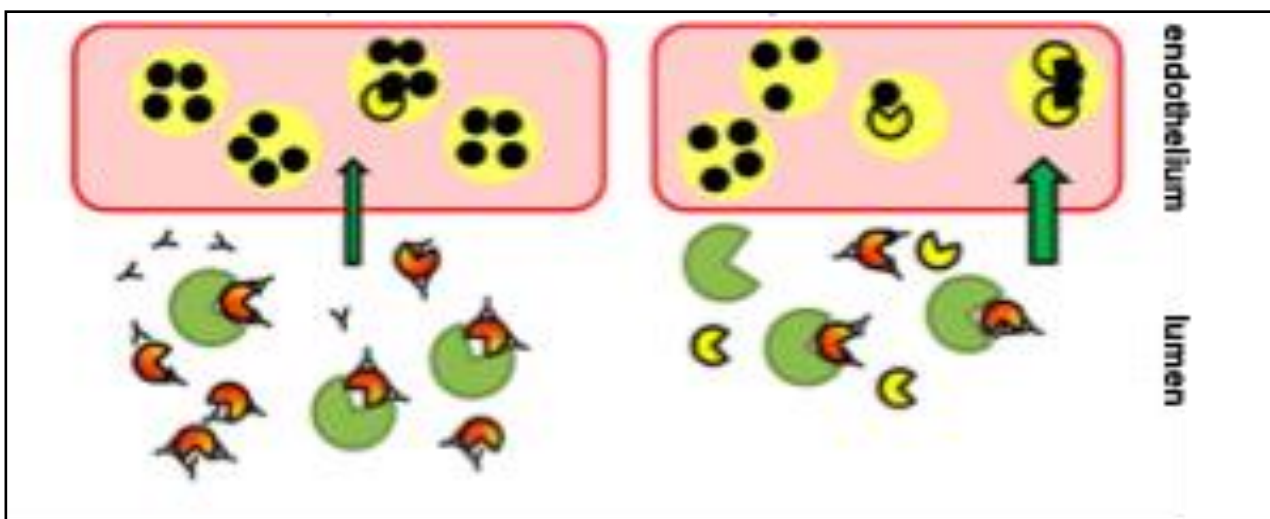
*La forma classica di malattia (e anche la severità) sono solo alcune delle determinanti della comparsa di anticorpi anti-farmaco, perché non tutti i pazienti con forma classica sviluppano anticorpi (lo fa **circa il 40%**).*


Altri fattori meno conosciuti (la dose totale del farmaco, la dose iniziale del farmaco, fattori costituzionali) possono intervenire in questo processo generando a seconda dei casi maggior rischio o protezione .

*Alcuni lavori usciti tra settembre e dicembre 2018 (4-5) chiariscono meglio come gli anticorpi anti-farmaco circolanti possano inibire l' enzima infuso. Quello che conta è il **rapporto quantitativo nel sangue tra Enzima infuso e anticorpi anti-farmaco**. E' importante sapere se nel sangue di un singolo paziente sono in eccesso le molecole dell' enzima infuso (in questo caso è probabile che se ne possano vedere ancora gli effetti benefici) oppure se sono in eccesso le molecole dell' anticorpo anti-farmaco (in questo caso è probabile che l' inibizione dell' enzima infuso sia completa). **Fig 1***

E' noto anche che, così come fanno gli anticorpi anti-farmaco, anche il LysoGb3, un marker importante dei processi patologici nella M. di Fabry, raggiunge livelli più alti nelle persone con quadro classico e in generale nelle forme più severe della malattia

Ci dobbiamo perciò chiedere se non sia proprio la presenza di alti livelli di anticorpi anti-farmaco, inibendo l' azione terapeutica dell'enzima infuso, che mantiene più alti i livelli di LysoGb3



Enzima infuso libero non inibito dagli anticorpi che può entrare nelle cellule e svolgere la propria attività 


Enzima infuso legato e inibito dagli anticorpi e catturato dai macrofagi, che non può entrare nelle cellule e non può così svolgere la propria attività 

Fig 1 da Lenders, 2018 (5)

Nello studio già citato di Lenders (5) su un piccolo numero di pazienti in trattamento enzimatico sostitutivo con Agalsidase alfa e beta, dopo 8 anni di trattamento si è osservata una riduzione media del LysoGb3, ad indicare che il trattamento stesso è stato in grado di ridurre il LysoGb3 in maniera persistente nel tempo.

Ma, nello stesso studio, ci sono state delle differenze, nella riduzione del LysoGb3, che correlavano con la presenza o meno di inibizione dell' enzima infuso da parte degli anticorpi anti-farmaco.

Infatti la riduzione del LysoGb3 è stata del 25% nei pazienti con minore inibizione anticorpale dell' enzima (cioè con più enzima che anticorpi), e solo dell' 8% nei pazienti con maggiore inibizione enzimatica da parte degli anticorpi anti-farmaco (cioè con più anticorpi che enzima).

Un altro studio (6) ha confermato dati simili, sempre su un piccolo numero di pazienti, in cui, dopo oltre 5 aa di terapia enzimatica sostitutiva , si è osservata una riduzione del LysoGb3 in tutti pazienti con % di riduzione che variavano da 80% a 45%. Anche in questo caso la riduzione del LysoGb3 è stata maggiore nei pazienti con minore inibizione anticorpale dell' enzima (cioè con più enzima che anticorpi)

*Si tratta di piccole casistiche, che non ci danno conoscenze certe, ma suggeriscono strade da percorrere. **E' importante che queste conoscenze siano approfondite in studi più ampi e nel real world**, per quanto possibile, cioè nella gestione dei pazienti seguiti di fatto nei vari Centri Clinici.*

*E penso che questo **valga anche nelle popolazioni pediatriche**, visto che il LysoGb3 aumenta precocemente nella M. di Fabry, già nei bambini (7), e che le nostre conoscenze sulla risposta anticorpale al farmaco nei bambini sono ancora insufficienti (8).*

BIBLIOGRAFIA

1. Arends M1, Biegstraaten M1, Wanner C2, Sirrs S3, Mehta A4, Elliott PM5,6, Oder D2, Watkinson OT5,6, Bichet DG7, Khan A8, Iwanochko M9, Vaz FM10, van Kuilenburg ABP10, West ML11, Hughes DA4, Hollak CEM1. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* 2018 May;55(5):351-358. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104863. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29437868 PMCID: PMC5931248 DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104863 Free PMC Article
2. Lenders M1, Schmitz B2, Brand SM2, Foell D3, Brand E4. Characterization of drug-neutralizing antibodies in patients with Fabry disease during infusion. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):2289-2292.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1001. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29421273 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.1001
3. Mauhin W1, Lidove O2,3, Amelin D2, Lamari F4,5, Caillaud C6,7, Mingozzi F2, Dzangué-Tchoupou G2, Arouche-Delaperche L2, Douillard C8, Dussol B9, Leguy-Seguin V10, D'Halluin P11, Noel E12, Zenone T13, Matignon M14,15, Maillot F16, Ly KH17, Besson G18, Willems M19, Labombarda F20, Masseau A21, Lavigne C22, Froissart R23, Lacombe D24, Ziza JM3, Hachulla E25, Benveniste O2,26. Deep characterization of the anti-drug antibodies developed in Fabry disease patients, a prospective analysis from the French multicenter cohort FFABRY. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jul 31;13(1):127. doi: 10.1186/s13023-018-0877-4. PMID: 30064518 PMCID: PMC6069887 DOI: 10.1186/s13023-018-0877-4 Free PMC Article
4. Lenders M1, Schmitz B2, Brand SM2, Brand E3. Neutralizing anti-drug antibodies in Fabry disease have no obvious clinical impact? *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 29;13(1):171. doi: 10.1186/s13023-018-0916-1. PMID: 30268124 PMCID: PMC6162957 DOI: 10.1186/s13023-018-0916-1 Free PMC Article
5. Lenders M1, Neußer LP2, Rudnicki M3, Nordbeck P4, Canaan-Kühl S5, Nowak A6, Cybulla M7, Schmitz B8, Lukas J9, Wanner C4, Brand SM8, Brand E2. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Nov 1. pii: ASN.2018070740. doi: 10.1681/ASN.2018070740. [Epub ahead of print] PMID: 30385651 DOI: 10.1681/ASN.2018070740
6. van der Veen SJ1, van Kuilenburg ABP2, Hollak CEM1, Kaijen PHP3, Voorberg J4, Langeveld M5. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab.* 2018 Nov 17. pii: S1096-7192(18)30509-2. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.008. [Epub ahead of print] PMID: 30473480 DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.11.008
7. Politei J1, Alberton V2, Amoreo O2, Antongiovanni N3, Arán MN2, Barán M2, Cabrera G4, Di Pietrantonio S2, Durand C5, Fainboim A6, Frabasil J5, Pizarro FG7, Iotti R8, Liern M6, Perretta F3, Ripeau D9, Toniolo F10, Trimarchi H11, Rivas DV5, Wallace E12, Schenone AB5. Clinical parameters, LysoGb3, podocyturia, and kidney biopsy in children with Fabry disease: is a correlation possible? *Pediatr Nephrol.* 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s00467-018-4006-3. [Epub ahead of print] PMID: 29987457 DOI: 10.1007/s00467-018-4006-3
8. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar SP, Schiffmann R, Chang P, Shen Y, Pano A. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naive to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016 May 25;10:1771-81. doi: 10.2147/DDDT.S102761. eCollection 2016. PMID: 27307708 Free PMC Article