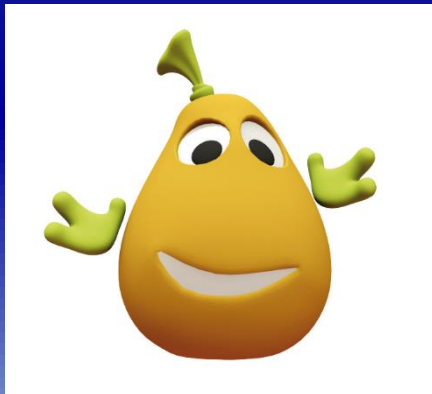
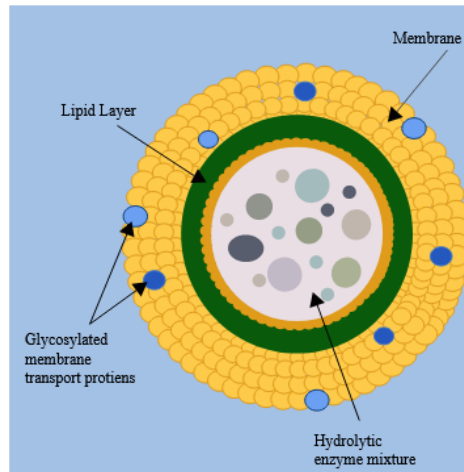


Bases moléculaires des Maladies Lysosomales



Depuis 1990, Association Vaincre les Maladies Lysosomales (www.vml-asso.org)

Lysosomes



4 CYTOSKELETON: supports organelles and cell shape and plays a role in cell motion:

Microtubule: tube of protein molecules present in cytoplasm, centrioles, cilia, and flagella

Intermediate filament: intertwined protein fibers that provide support and strength

Actin filament: twisted protein fibers that are responsible for cell movement

12 Centriole: complex assembly of microtubules that occurs in pairs

2 Cytoplasm: semifluid matrix that contains the nucleus and other organelles

3 Mitochondrion: organelle in which energy is extracted from food during oxidative metabolism

Secretory vesicle: vesicle fusing with the plasma membrane releasing materials to be secreted from the cell

6 Smooth endoplasmic reticulum: system of internal membranes that aids in the manufacture of carbohydrates and lipids

6 Rough endoplasmic reticulum: internal membranes studded with ribosomes that carry out protein synthesis

5 NUCLEUS: command center of cell

Nucleolus: site where ribosomes are produced

Nuclear envelope: double membrane between the nucleus and the cytoplasm

Nuclear pore: opening embedded with proteins that regulates passage into and out of the nucleus

Ribosomes: small complexes of RNA and protein that are the sites of protein synthesis

7 Peroxisome: vesicle that contains enzymes that carry out particular reactions, such as detoxifying potentially harmful molecules

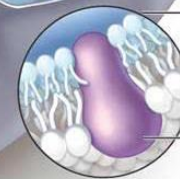
7 Lysosome: vesicle that breaks down macromolecules and digests worn out cell components

($\approx 1\%$ du volume cellulaire total)

6 Golgi complex: collects, packages, and distributes molecules manufactured in the cell

1 Plasma membrane: lipid bilayer in which proteins are embedded

Lipid bilayer
Membrane protein

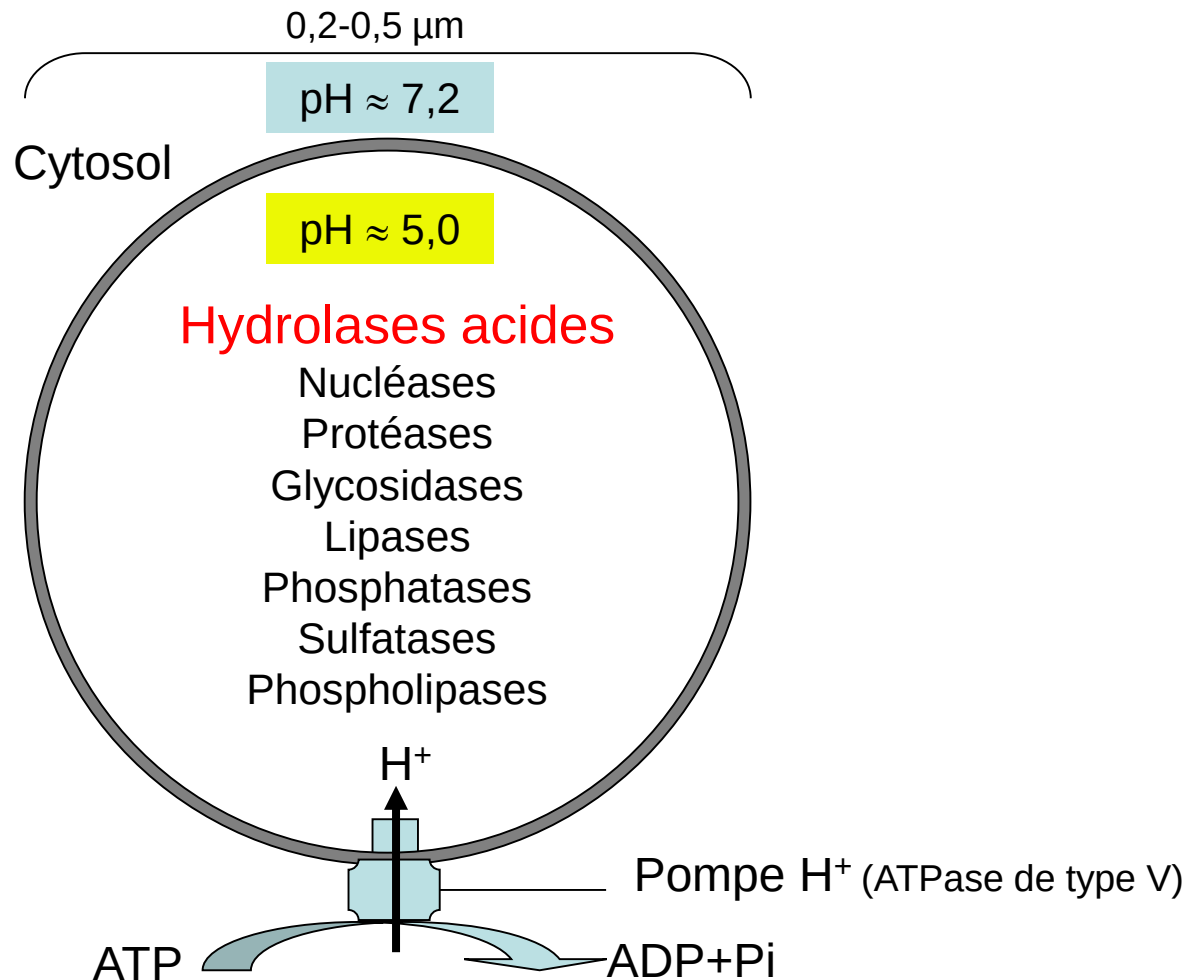


❑ Organite subcellulaire du système endo-lysosomal

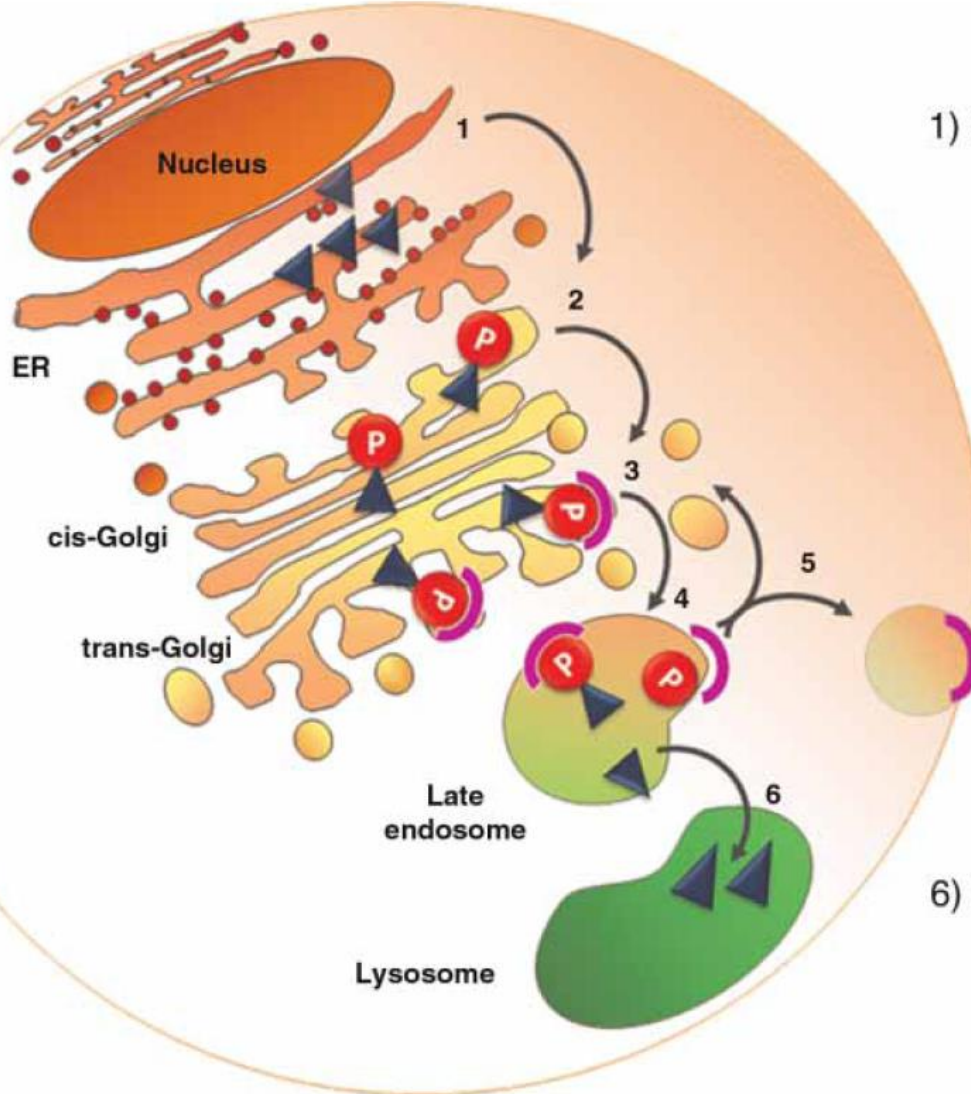
- Présence dans tous les types cellulaires sauf érythrocytes

❑ Compartiment acide

❑ Rôle fonctionnel des protéines lysosomales, plus particulièrement des hydrolases



❑ Adressage lysosomal de la plupart de ces protéines via la voie du M6P



1) Synthesis in endoplasmic reticulum (ER)

2) Enzymes requiring M6P ligand move to *cis*-Golgi, where M6P acquisition occurs

3) Interaction enzymes with M6P receptors (budding from *trans*-Golgi)

4) Receptor-protein complex moves to late endosome, where dissociation occurs

5) Receptors are recycled to plasma membrane or back to Golgi

6) Delivery to lysosome

- ❑ Trois voies de dégradation : Endocytose, Phagocytose, Autophagie
- ❑ Dégradation macromolécules (endocytose), débris intra- et extracellulaires
- ❑ Destruction micro-organismes (phagocytose)

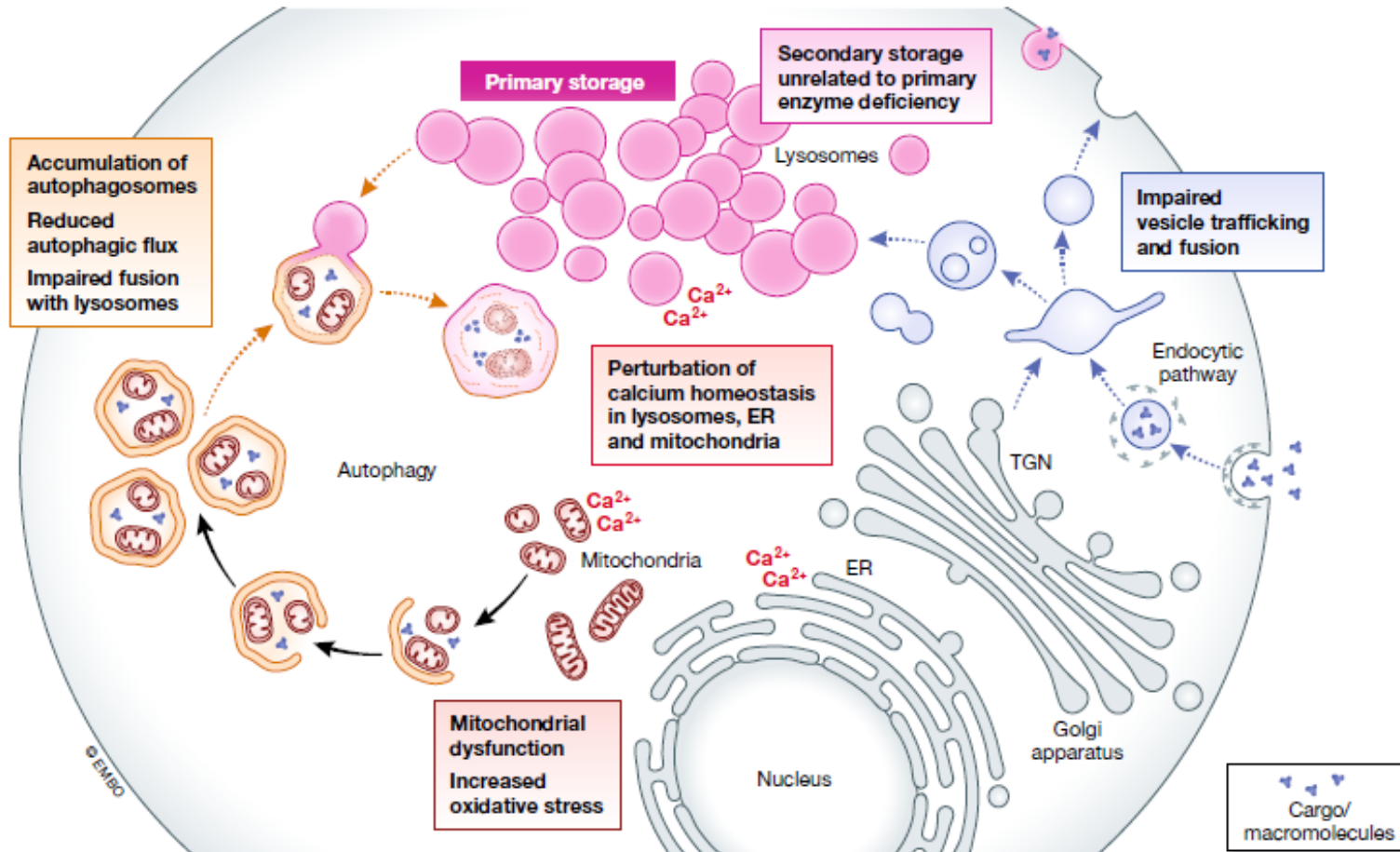


Figure 3. The mechanisms involved in the pathophysiology of LSD.

The accumulation of undegraded substrates triggers multiple events that are currently emerging as important players in the pathogenesis of LSDs. These events include storage of secondary substrates unrelated to the defective enzyme; abnormal composition of membranes and aberrant fusion and intracellular trafficking of vesicles; impairment of autophagy; perturbation of calcium homeostasis; and mitochondrial dysfunction and oxidative stress. In addition to the events shown in the figure, in several LSDs storage triggers dysregulation of signaling pathways and activation of inflammation.

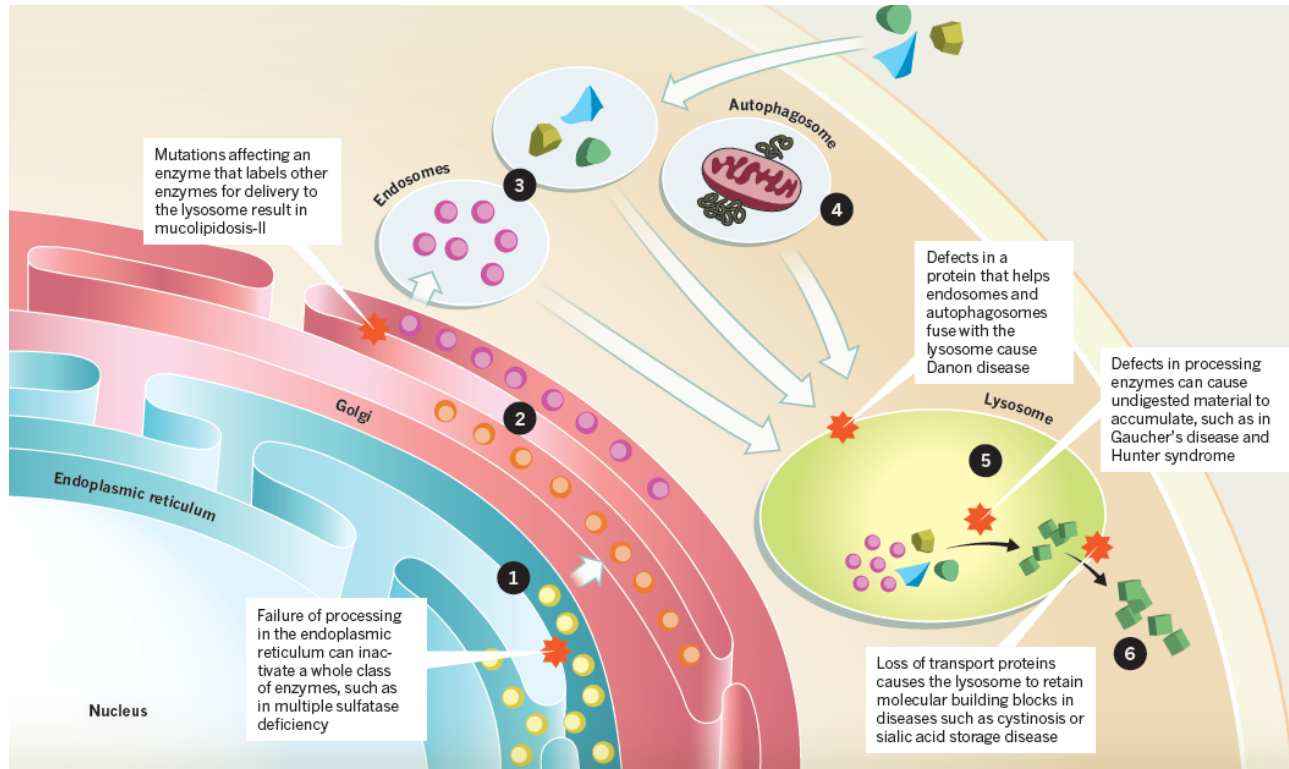
Parenti et al. The rapidly evolving view of lysosomal storage diseases.
EMBO Mol Med.
2021;13(2):e12836.
PMID: 33459519.

Maladies Lysosomales

(Lysosomal Storage Disorders)

❑ Plus de 50 maladies

- ↪ Dysfonction enzymes lysosomales (plupart des cas)
- ↪ Dysfonction protéines lysosomales qui ne sont pas des enzymes
- ↪ Protéines non-lysosomales impliquées dans biogénèse des lysosomes



MANY MOVING PARTS

The lysosome uses specialized enzymes to help cells to digest external biological materials and recycle defective proteins and damaged cellular machinery. Many LSDs arise from mutations in the genes that encode those enzymes, but there are numerous other ways in which this process can break down (red stars).

- 1** The endoplasmic reticulum performs the initial processing of newly synthesized lysosomal enzymes
- 2** The Golgi apparatus further processes and labels specific enzymes for delivery to the lysosome
- 3** Endosomes transport enzymes from the Golgi and materials from outside the cell to the lysosome
- 4** The autophagosome delivers damaged organelles and misfolded proteins to the lysosome for recycling
- 5** Within the lysosome, enzymes convert molecules such as sugars, proteins and lipids into simpler building blocks
- 6** Molecular building blocks are released into cell for reuse

❑ Expression phénotypique très hétérogène

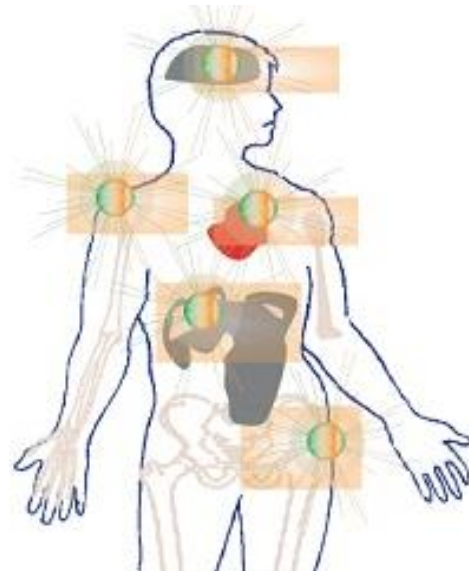
- ↪ Le plus souvent, large spectre phénotypique: phénotypes cliniques infantile, juvénile, adulte,...
- ↪ 2/3 des LSD provoquent une dysfonction du SNC

❑ Autosomiques récessives

(sauf Fabry, MPSII et Danon (lié à l'X))

❑ Prévalence combinée : $\approx 1/7000$

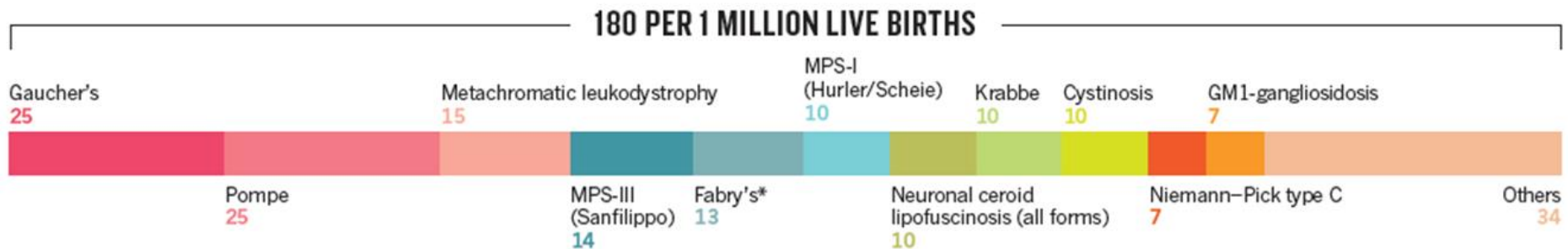
- env 3 000 personnes sont atteintes par une maladie lysosomale en France
- env 150 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année



COLLECTIVELY COMMON, INDIVIDUALLY RARE

LSDs are not especially rare; estimates suggest that 1 in just over 5,000 newborns will be affected. However, each individual disease occurs with much lower frequency — the most common, Gaucher's disease, affects only 1 in 40,000

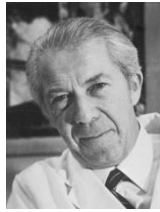
newborns worldwide, and the rarest have been described only a handful of times. The diseases shown are those for which there are most data. Numbers have been estimated and are approximate.



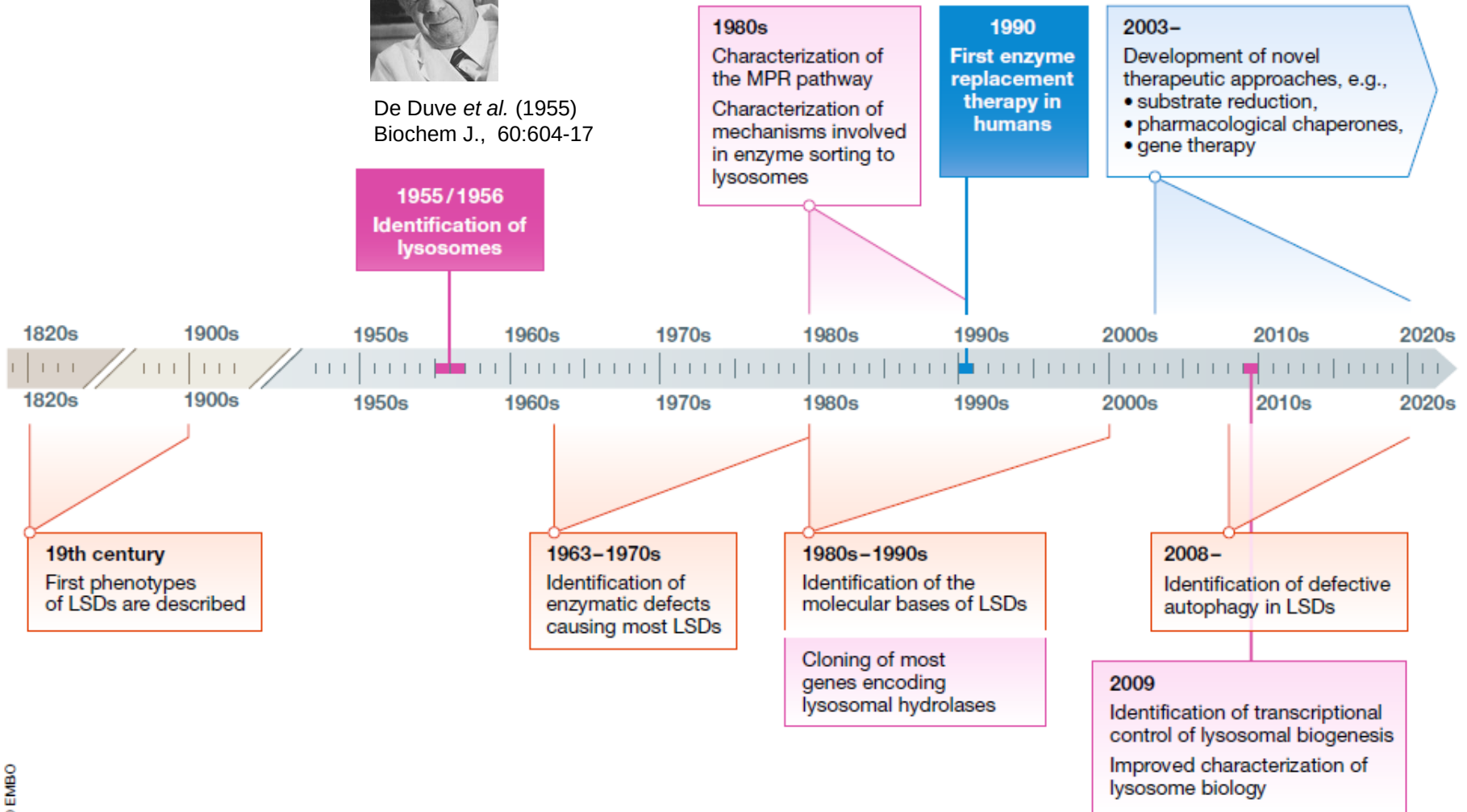
Others: Mucopolysaccharidosis (MPS)-IV, 5.0; MPS-VII, 4.0; Niemann-Pick type A/B, 4.0; MPS-II (Hunter)*, 3.8; Sandhoff, 3.2; Wolman, 2.9; Tay-Sachs, 2.9; MPS-VI, 2.5; alpha-mannosidosis, 2.0; pycnodysostosis, 1.3; Danon, 0.3; Schindler, 0.3; beta-mannosidosis, 0.3; fucosidosis, 0.3; aspartylglucosaminuria, 0.3; Farber, 0.3; multiple sulfatase deficiency, 0.3; galactosialidosis, 0.3; sialic acid storage, 0.3.

*Almost exclusively in males.

* www.vml-asso.org (présentation de toutes les maladies, Atlas Médical des maladies lysosomales)



De Duve *et al.* (1955)
Biochem J., 60:604-17



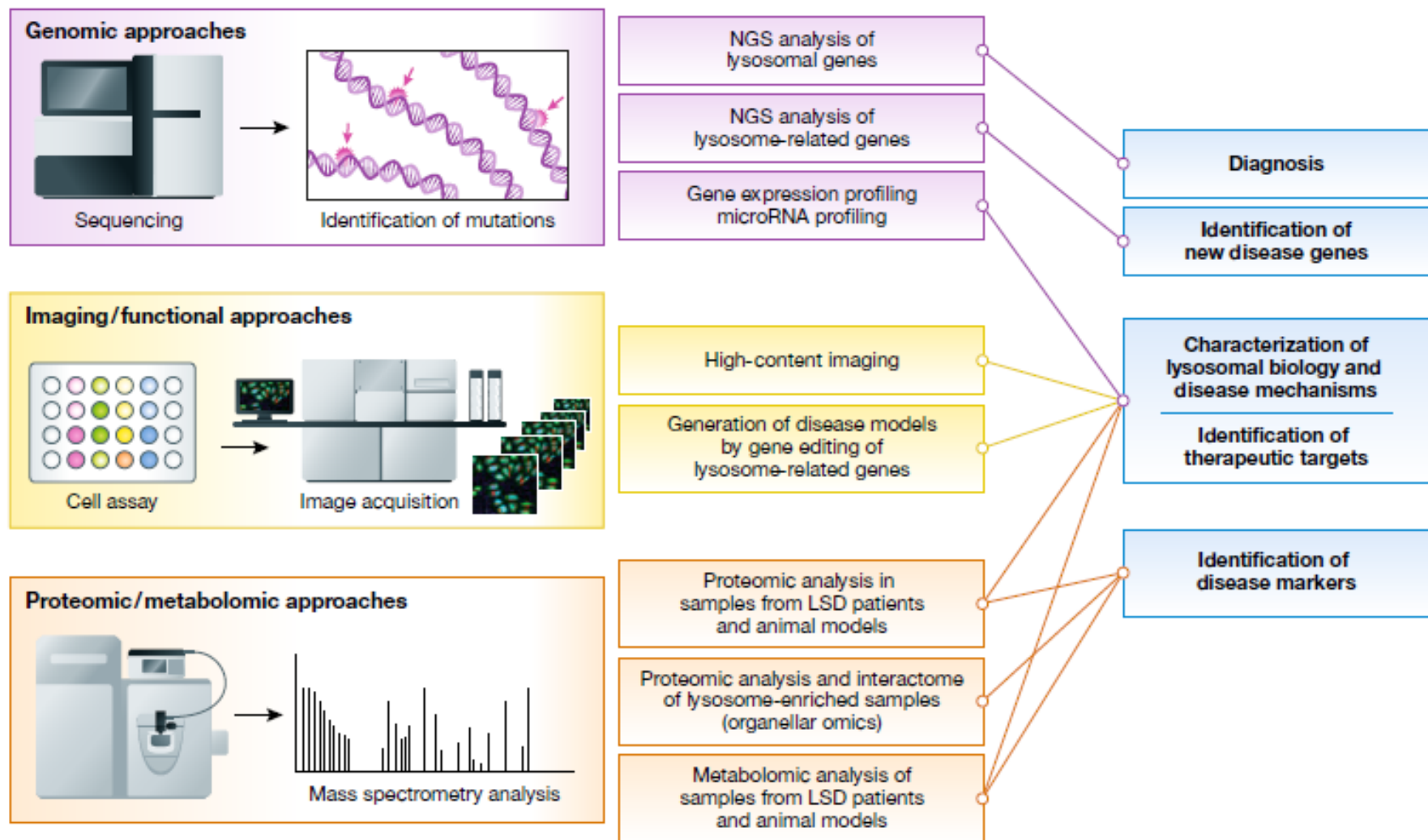


Figure 2. New technologies to study lysosomal function and biology.

New technologies, in most cases based on high-throughput techniques combined with bioinformatic analysis, have been exploited for the diagnostic work-up in patients with a suspected LSD, for the identification of new disease genes, for the search of disease biomarkers, for the characterization of lysosome biology and disease mechanisms, and for the identification and validation of new therapeutic targets.

2022 UE20 BASES moléculaires des maladies lysosomales

Classification des maladies lysosomales

❑ Classification selon la nature du substrat accumulé

- ↳ Mucopolysaccharidoses (MPS) [hydrolases impliquées dans dégradation séquentielle des MPS (GAG)]
- ↳ Sphingolipidoses [déficit enzymatique ou en activateur]
- ↳ Oligosaccharidoses
- ↳ Glycogénoses
- ↳ Lipidoses

❑ Classification selon la nature du défaut moléculaire

- ↳ Déficit protéine lysosomale non-enzymatique (ex: sphingolipidoses par déficit en activateur)
- ↳ Déficit protéine transmembranaire (ex: transporteurs, protéines de structure)
- ↳ Déficit en enzyme lysosomale de protection (galactosialidose)
- ↳ Défaut de maturation post-traductionnelle des enzymes lysosomales (déficit multiple en sulfatases)
- ↳ Défaut d'adressage des enzymes lysosomales (ex: mucopolipidoses)
- ↳ Défaut de dégradation des polypeptides (pseudotumor cerebri)

❑ Céroïde-lipofuscinoses *neuronales* (CLNs)

- ↳ 14 formes connues à ce jour

❑ Autres Maladies lysosomales (Pseudotumor cerebri, Syndrome de Papillon-Lefèvre, Syndrome de Chediak-Higashi)

Diagnostic biologique des maladies lysosomales

❑ Diagnostic initial

↳ Évaluation clinique

❑ Choix du test biologique dépend de la maladie à analyser

↳ Dosage enzymatique (☹️ : pseudodéficit, activateurs)

↳ Exploration moléculaire (☹️ : pseudogène)

↳ Autres tests préliminaires simples parfois envisageables

(☹️ : risques de faux positifs ou faux négatifs ⇒ nécessité test enzymatique et/ou moléculaire pour confirmation)

- ✓ Mucopolysaccharidoses : ⚡ excrétion GAG urinaires
- ✓ Oligosaccharidoses : excrétion anormale d'oligosaccharides urinaires
- ✓ Leuco. Métachromatique : Accumulation de sulfatides urinaires
- ✓ Maladie de surcharge en Acide Sialique: ⚡ excrétion Acide sialique libre urinaire
- ✓ Maladie de Pompe : ⚡ CK sérique, ⚡ Glc₄ urinaires
- ✓ Maladie de Gaucher (mais aussi à un degré moindre NPC) : ⚡ chitotriosidase sérique
- ✓ .../...

❑ Dosages enzymatiques

✓ 75% des LSD sont dues à un déficit enzymatique

✓ Matériel biologique :

- Plasma, Sérum
- Leucocytes (MLII : pas utilisable)
- **Fibroblastes (gold standard)** (problème : nécessité biopsie cutanée)
- Lymphoblastes (☛: pas d'expression ARSA)

✓ ☛ : Pseudodéficit enzymatique

☞ Cause : variants génomiques

☞ Enzyme concernés :

- **Arylsulfatase A** (gène *ARSA*; allèle pseudodéficit : 7,3 à 15%) [**Leucodystrophie métachromatique**]
- β -hexosaminidase (gène *HEXA*) [Maladie de Tay-Sachs]
- α -iduronidase (gène *IDUA*) [MPS I]
- α -glucosidase (gène *GAA*) [Maladie de Pompe]
- α -galactosidase (gène *GLA*) [Maladie de Fabry]
- β -galactosidase (gène *GLB1*) [Gangliosidose GM1]
- α -fucosidase (gène *FUCA1*) [Fucosidose]
- β -glucuronidase (gène *GUSB*) [MPSVII]

❑ Exploration moléculaire (recherche des mutations causales)

✓ Intérêt

- Confirmation diagnostic enzymatique de certaines LSD
- Diagnostic des LSD non enzymatiques
- Diagnostic post-mortem
- Corrélation G/P et identification des porteurs
- Choix stratégies thérapeutiques (ERT (enzyme replacement therapy) ou SRT (substrate reduction therapy))

✓ Matériel biologique

- ADN génomique
- ARN (épissage, réarrangement, perte d'expression, défaut transcription)

✓ Pièges

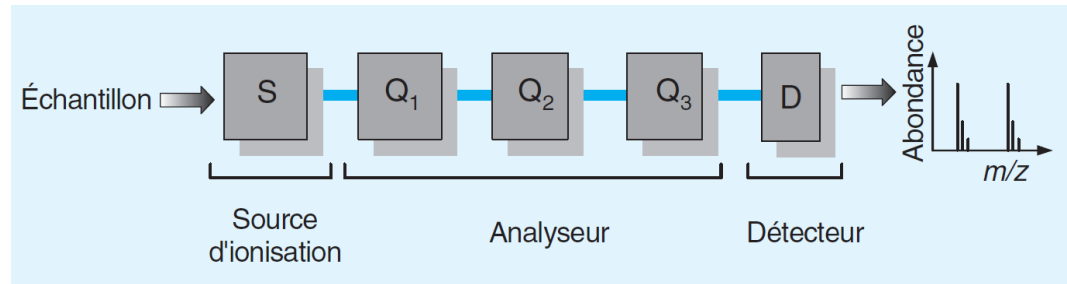
- Présence de pseudogène
- Interprétation difficile des variants faux-sens (**mutations**, **variants modificateurs**, **polymorphismes** ?)

Exemple 1 (MPSVI, *ARSB*) : p.Ser384Asn mutation devenue polymorphisme (études de ségrégation) !!!

Exemple 2 (GM1 Gangliosidose, *GLB1*) : impact phénotypique **p.R201C** + **p.L436F** >> **p.R201C**

❑ Spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)

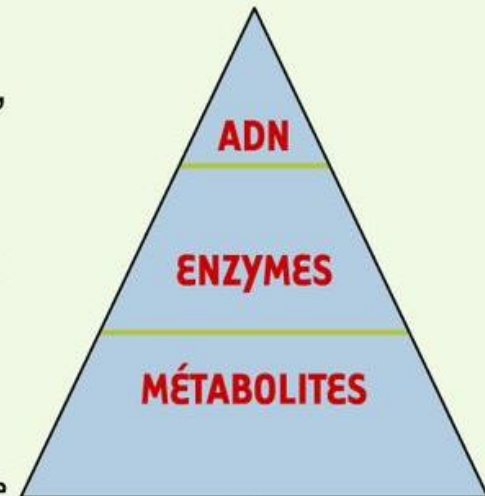
- Technique analytique permettant de dépister rapidement et simultanément **en une seule étape et sur un même échantillon (en l'occurrence la goutte de sang conservée sur papier buvard)** de nombreuses maladies génétiques



ADN : analyses indispensables, assez rares

Enzymes : en nombre limité et sélectionné

Métabolites : dosages couvrant une gamme très large (GC, AnalAA, GC-MS, tMS, HPLC...)



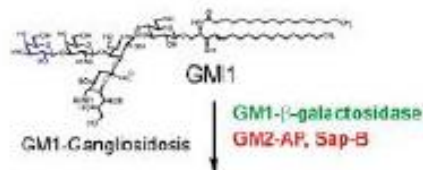
Clinique de pédiatrie, consultation de génétique

Technique
Très sensible
Très spécifique

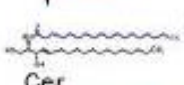
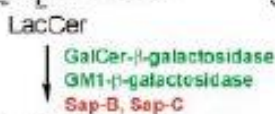
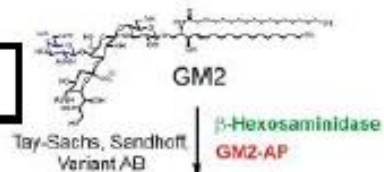


Sphingolipidoses

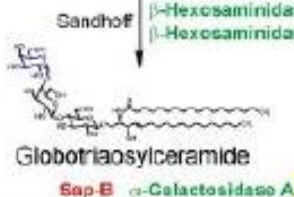
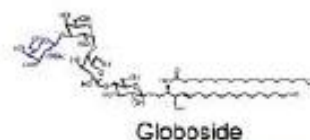
GM1 gangliosidosis



GM2 gangliosidosis

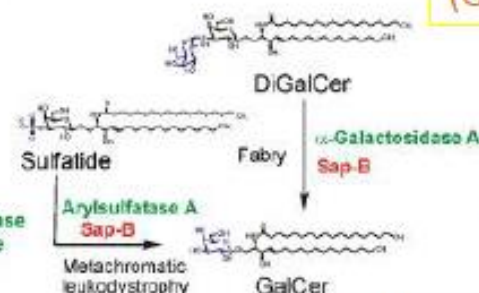


Sphingosine



Fabry

Globotriaosylceramide
(Gb3) (U)



LDM

Sulfatides (U)

Krabbe

Gaucher

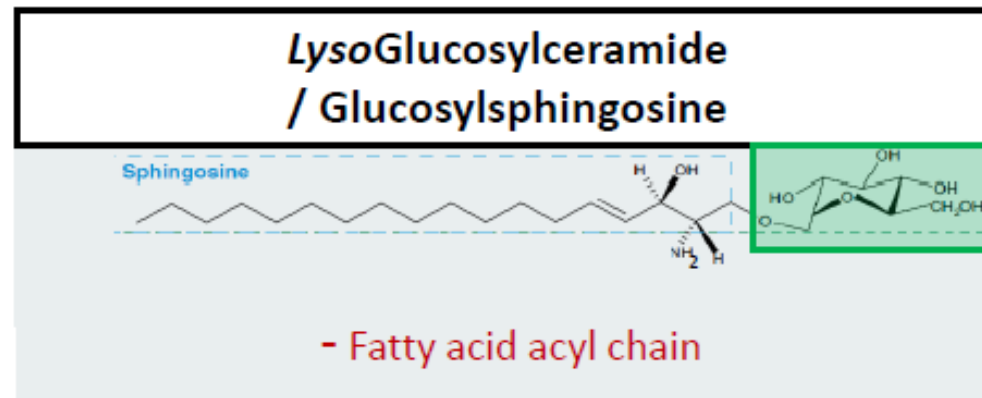
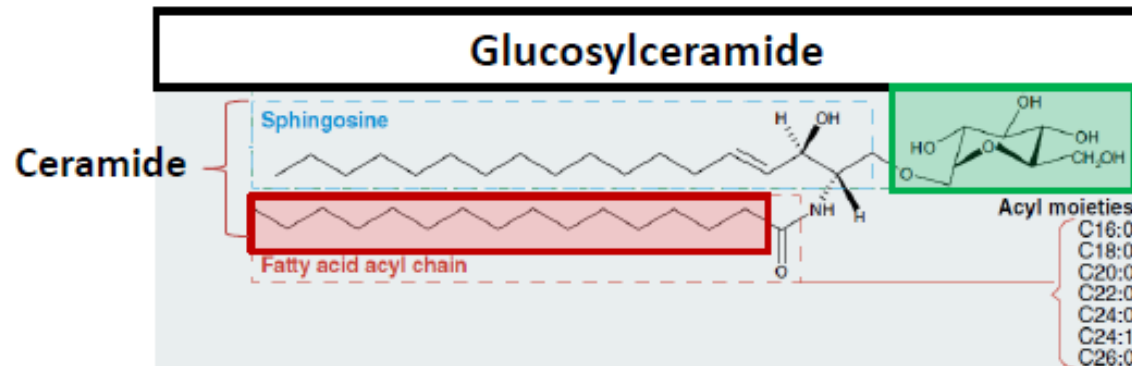
Chitotriosidase, (CCL18) (S)

NPA/B

Sphingomyelinase

Sphingomyelin

Sphingolipides / LysoSphingolipides



- Sphingolipides : élévation très modérée dans le plasma
- Lysosphingolipides (LysoSL) = forme déacylée des sphingolipides, marqueurs émergents pour le diagnostic et le suivi des sphingolipidoses

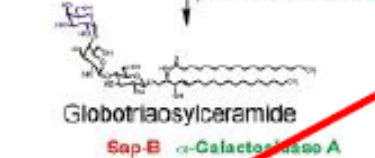
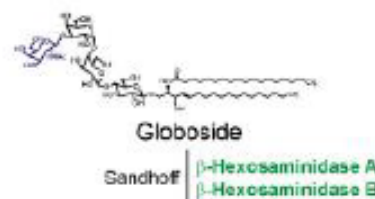
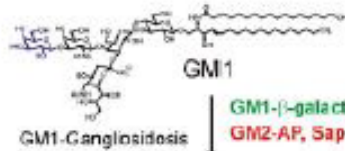
LysoSphingolipides dans le plasma

GM1 gangliosidosis

LysoGM1
ganglioside
(LysoGM1)

GM2 gangliosidosis

LysoGM2
ganglioside
(LysoGM2)



Fabry

LysoGb3

Aerts JM, et al.
Proc Natl Acad Sci
USA, 2008

Plasma sur EDTA
LC-MS/MS en une seule analyse

LDM

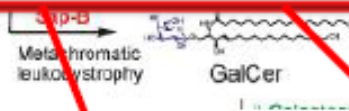
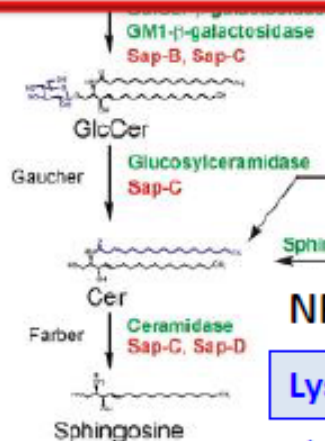
~~Lysoulfatide
(LysoSulf)~~

Mirzaian, et al.
Blood cell Mol Dis 2015

Gaucher

Lysoglucosyl-
céramide
(LysoGlcCer)

Rolfs A, et al.
PLoS One 2013



Krabbe

Lysogalactosyl-
céramide
(LysoGalCer)

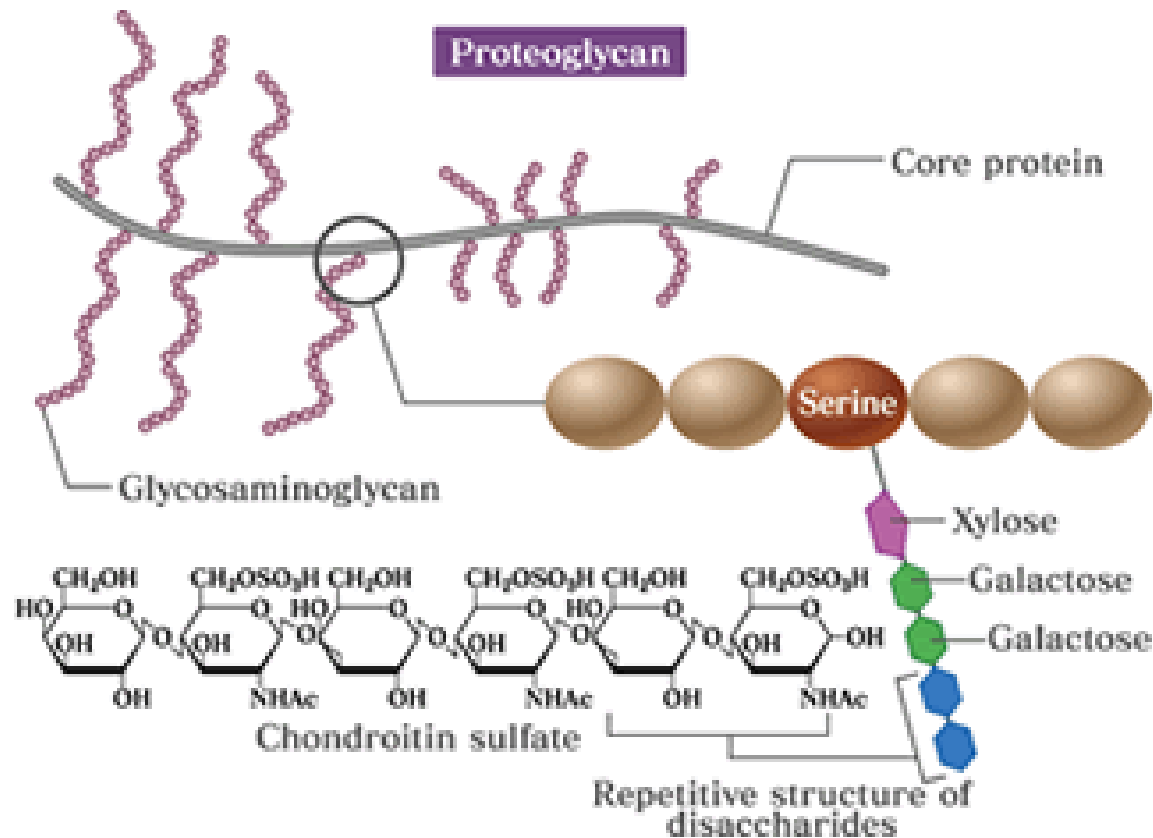
Chuang WL et al. Clin
Chim Acta 2013

NPA/B

LysoSphingomyéline (LysoSM)

Chuang WL, et al.
Mol Genet Metab 2014

Mucopolysaccharidoses



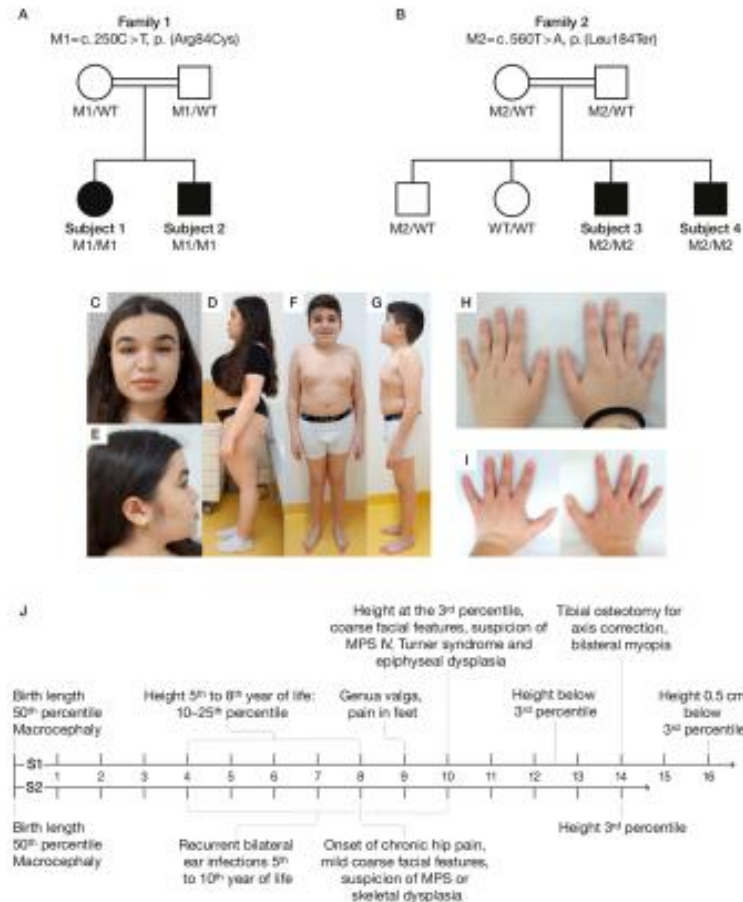
Glycosaminoglycanes

- Polysaccharide non ramifié composé d'unités disaccharidiques répétitives
ose aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) + acide uronique (acide glucuronique, acide iduronique) ou galactose
- Principaux GAG : acide hyaluronique, chondroïtine-sulfate, dermatane-sulfate, héparane-sulfate, héparine, kératane-sulfate
- Association avec protéine $\Rightarrow$ protéoglycane (sauf l'acide hyaluronique).
- Principaux polysaccharides de la MEC

- ❑ Maladies Rares (1/25000 à 1/30000)
 - 7 types cliniques
 - 11 déficits mono-enzymatiques
- ❑ Transmission autosomique récessive
 - sauf maladie de Hunter (MPS II) : transmission liée à l'X
- ❑ Accumulation GAG dans les compartiments endo-lysosomaux

Lipidoses	
Glycogénose - maladie de Pompe	
Mucopolysaccharidoses (MPS)	MPS I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie) MPS II (Hunter) MPS III (Sanfilippo A,B,C et D) MPS IV (Morquio A et B) MPS VI (Maroteaux-Lamy) MPS VII (Sly) MPS IX
Oligosaccharidoses et glycoprotéinoses	
Anomalies du transfert lysosomal	
Céroïdes lipofuscinoses (CLN)	
Autres maladies lysosomales	

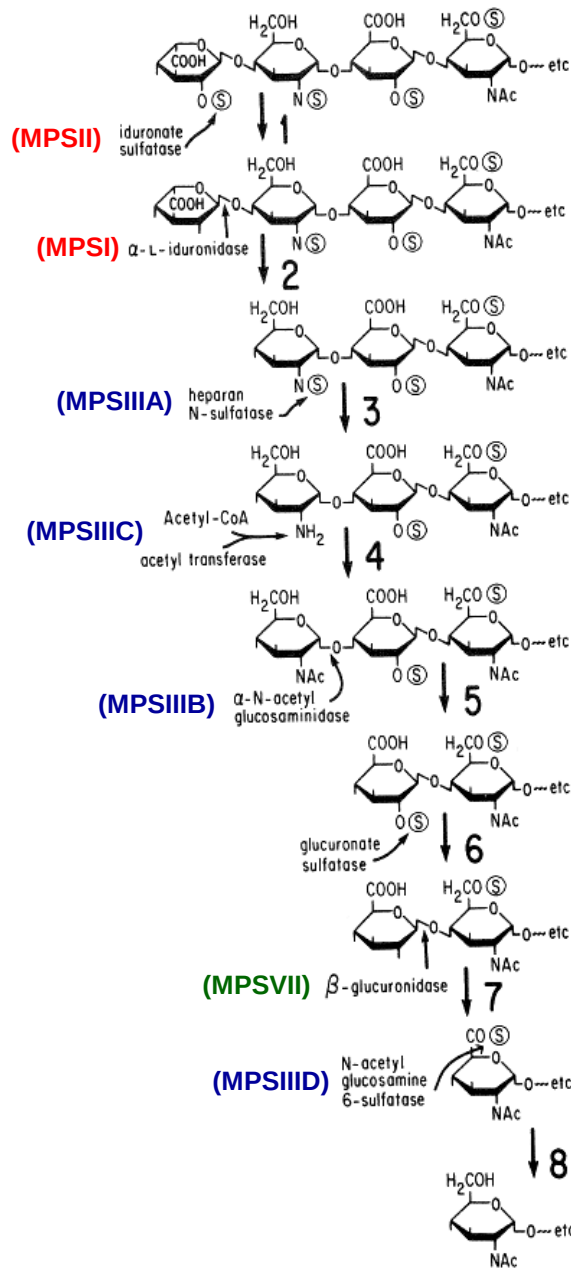
Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency MPS X ?



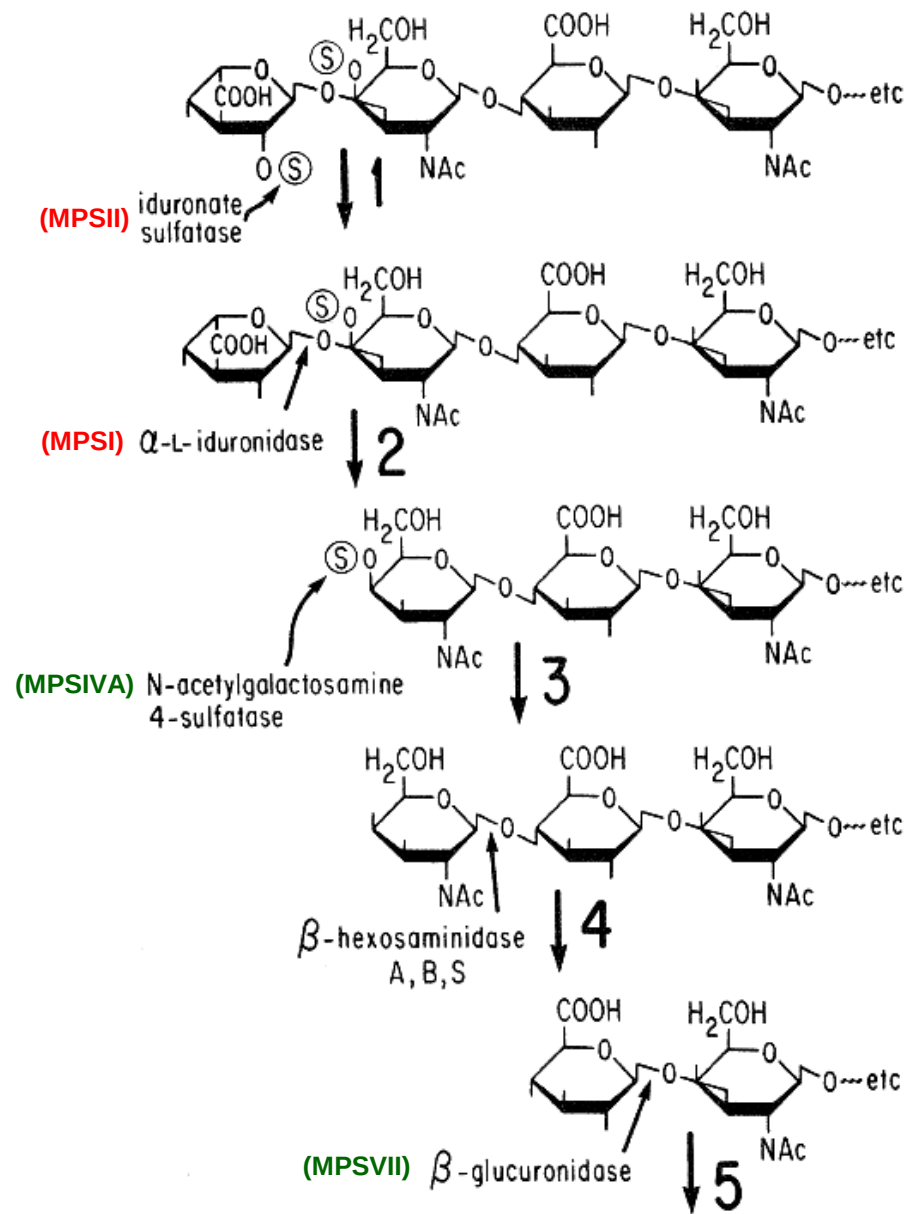
❑ Symptomatologie commune à la plupart des MPS

- Expression clinique peut également être différente au sein du même type de MPS
 - forme très sévère (anténatale) ⇒ forme très modérée (adulte)
- Atteinte généralement multisystémique et progressive
 - ↳ Altération de la croissance
 - ↳ Atteintes osseuses (signes précoces)
 - ↳ Atteinte cutanée
 - ↳ Atteinte morphologique (dysmorphie faciale)
 - ↳ Atteinte ORL et pulmonaire
 - ↳ Atteinte ophtalmologique (opacités cornéennes fréquentes)
 - ↳ Atteinte viscérale et digestive (hépatosplénomégalie présente dans la majorité des MPS).
 - ↳ Atteinte stomatologique et dentaire
 - ↳ Atteinte cardiaque (valvulopathie, cardiomyopathie)
 - ↳ Atteinte neurologique (présente de façon variable selon le type de MPS)
 - retard des acquisitions psychomotrices, pouvant évoluer vers une déficience intellectuelle de degré divers associant dans certains cas une perte progressive des fonctions cognitives et motrices.
 - Possibilité de troubles du comportement (hyperactivité, agressivité), de troubles du spectre autistique, de troubles du sommeil

OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Mucopolysaccharidoses (MPSs)							
607014 607015 607016	MPS I (Hurler, Scheie, Hurler/Scheie)	α -Iduronidase	Dermatan sulphate, heparan sulphate	GAGs (U)	IDUA	252800	BGT, MGT
309900	MPS II (Hunter)	Iduronate <u>sulphatase</u>	Dermatan sulphate, heparan sulphate	GAGs (U)	IDS	309900	BGT, MGT
252900	MPS III A (Sanfilippo A)	Heparan <u>sulphamidase</u>	Heparan sulphate	GAGs (U)	SGSH	605270	BGT, MGT
252920	MPS III B (Sanfilippo B)	Acetyl α -glucosaminidase	Heparan sulphate	GAGs (U)	NAGLU	609701	BGT, MGT
252930	MPS III C (Sanfilippo C)	Acetyl CoA: α -glucosaminide N-acetyltransferase	Heparan sulphate	GAGs (U)	HGSNAT	610453	BGT, MGT
252940	MPS III D (Sanfilippo D)	N-acetyl glucosamine- <u>6-sulphatase</u>	Heparan sulphate	GAGs (U)	GNS	607664	BGT, MGT
253000	MPS IV A (Morquio A)	Acetyl galactosamine- <u>6-sulphatase</u>	Keratan sulphate, chondroitin 6-sulphate	GAGs (U)	GALNS	612222	BGT, MGT
253010	MPS IV B (Morquio B)	β -Galactosidase	Keratan sulphate	GAGs (U)	GLB1	611458	BGT, MGT
253200	MPS VI (Maroteaux–Lamy)	Acetyl galactosamine 4-sulphatase (<u>arylsulphatase B</u>)	Dermatan sulphate	GAGs (U)	ARSB	611542	BGT, MGT
253220	MPS VII (Sly)	β -Glucuronidase	Dermatan sulphate, heparan sulphate, chondroitin 6-sulphate	GAGs (U)	GUSB	611499	BGT, MGT
601492	MPS IX (Natowicz)	Hyaluronidase	Hyaluronan	–	HYAL1	607071	BGT, MGT



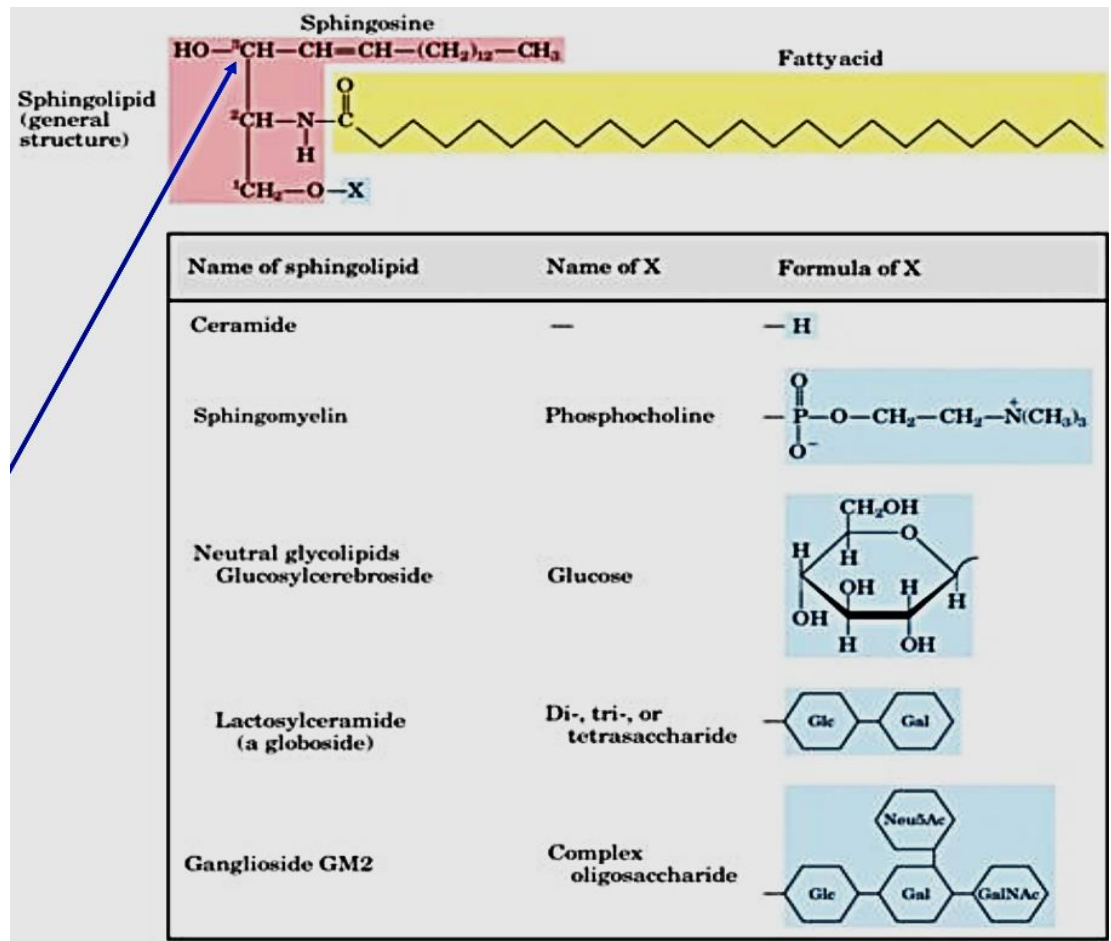
Catabolisme de l'héparane sulfate

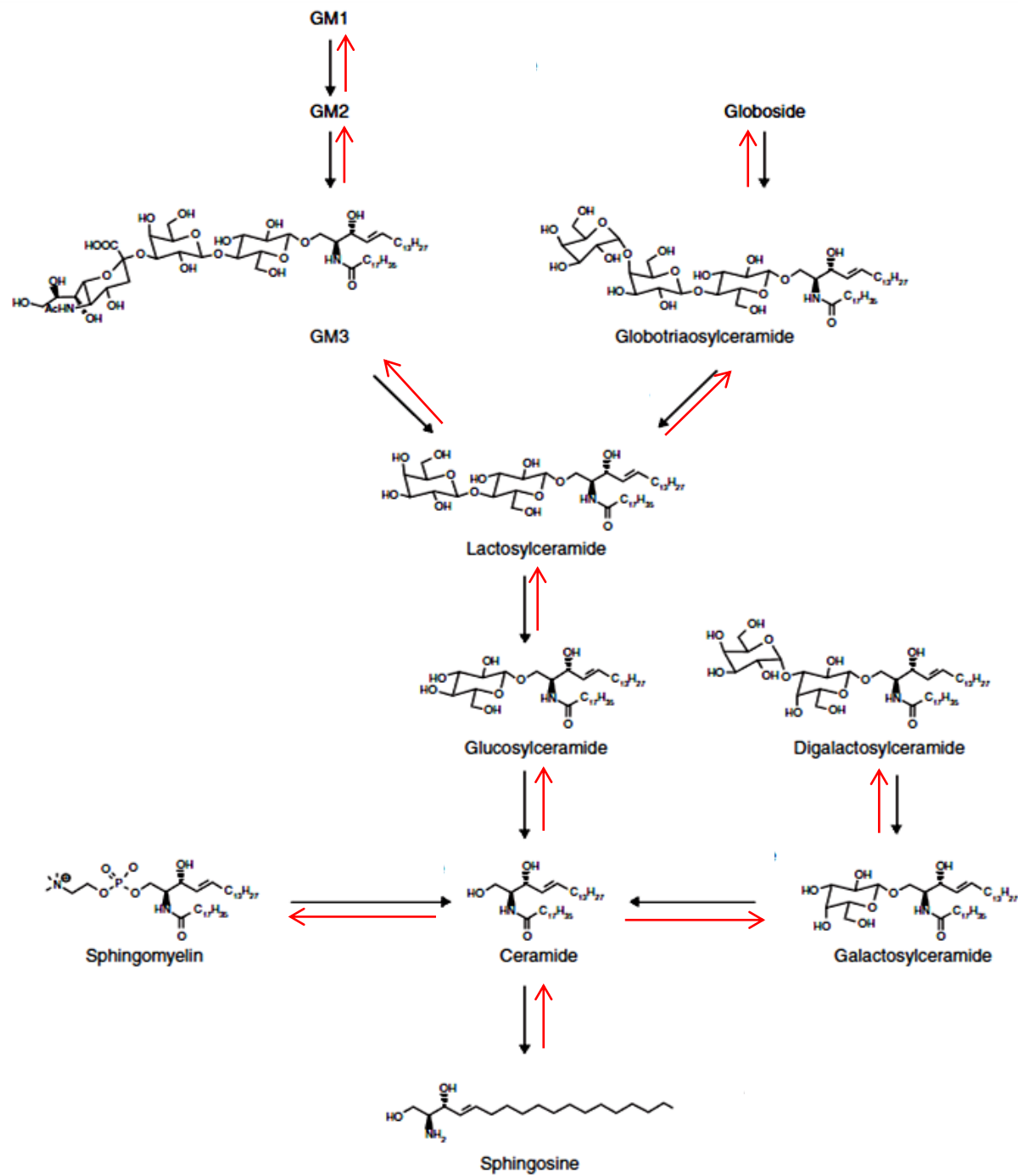


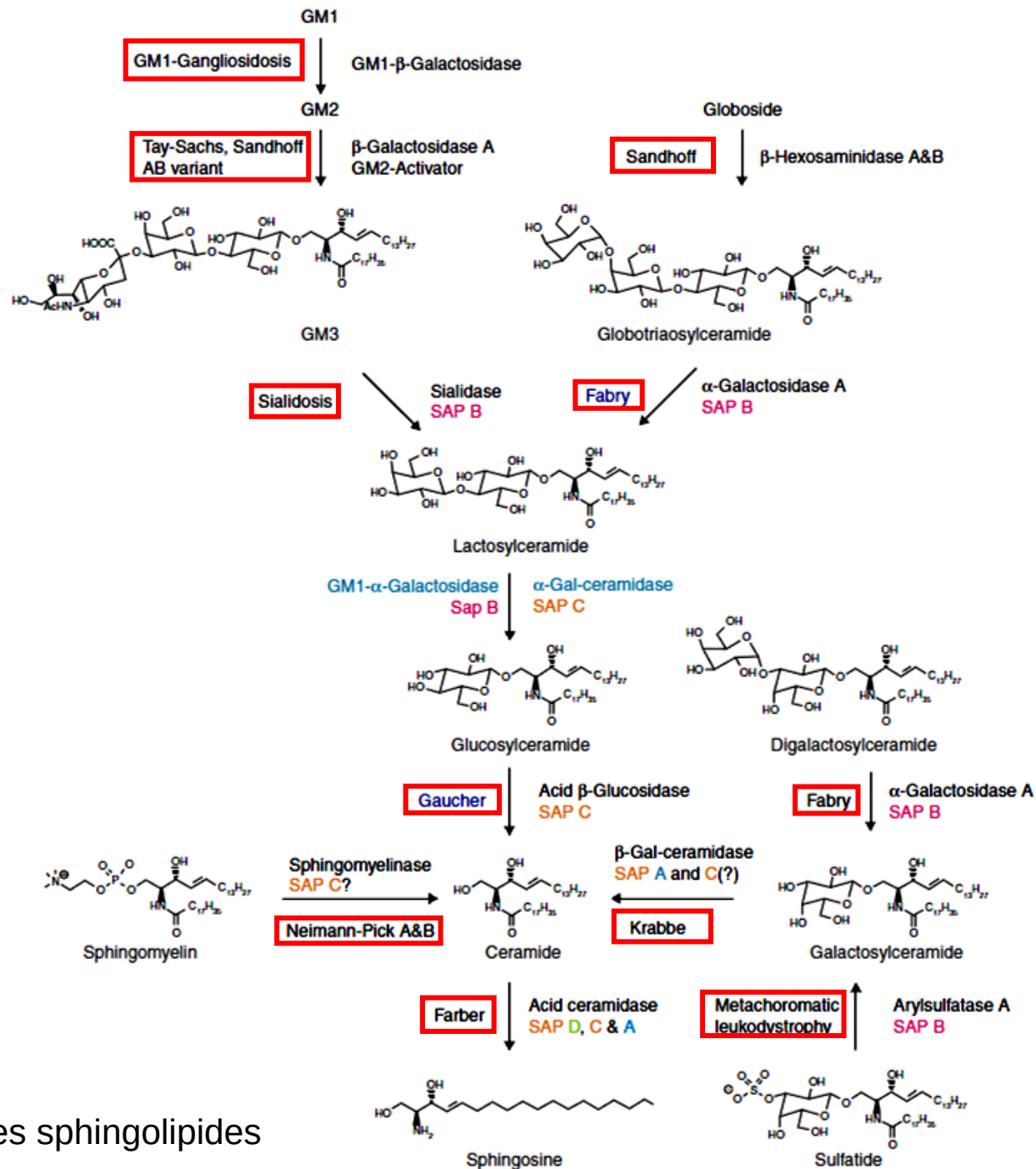
Catabolisme du dermatane sulfate

Sphingolipidoses

- Sphingolipides : lipides complexes présents dans toutes les membranes cellulaires
- Molécule de base : céramide (amidification acide gras sur sphingosine).
- Rôles multiples : structure membrane, 2nd messagers,...
- Pathologies dues soit à des défauts de synthèse des SGL ou des défauts du catabolisme





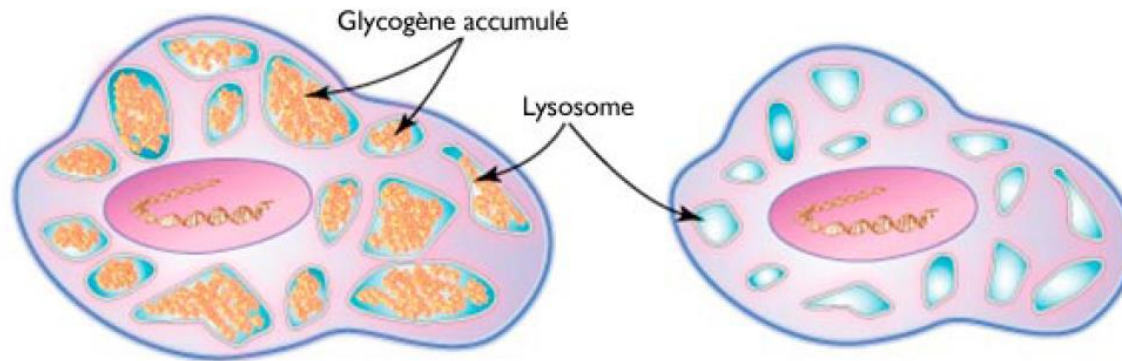


Catabolisme des sphingolipides

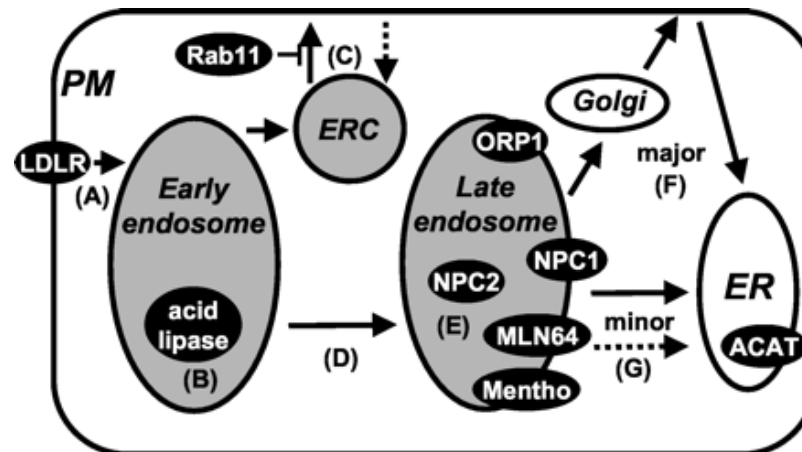
OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Sphingolipidoses							
301500	Fabry	α -Galactosidase A	Globotriasylceramide	–	GLA	300644	BGT, MGT
228000	Farber	Acid ceramidase	Ceramide	–	ASAH1	613468	BGT, MGT
230500 230600 230650	Gangliosidosis GM1 (Types I, II, III)	GM1- β -galactosidase	GM1 ganglioside, Keratan sulphate, oligos, glycolipids	Oligos (U)	GLB1	611458	BGT, MGT
272800	Gangliosidosis GM2, Tay-Sachs	β -Hexosaminidase A	GM2 ganglioside, oligos, glycolipids	–	HEXA	606869	BGT, MGT
268800	Gangliosidosis GM2, Sandhoff	β -Hexosaminidase A + B	GM2 ganglioside, oligos	–	HEXAB	606873	BGT, MGT
230800 230900 231000	Gaucher (Types I, II, III)	Glucosylceramidase	Glucosylceramide	Chito ⁺ (S)	GBA	606463	BGT, MGT
245200	Krabbe	β -Galactosylceramidase	Galactosylceramide	–	GALC	606890	BGT, MGT
250100	Metachromatic leucodystrophy	<u>Arylsulphatase A</u>	Sulphatides	Sulphatides (U)	ARSA	607574	BGT, MGT
257200 607616	Niemann–Pick (type A, type B)	Sphingomyelinase	Sphingomyelin	–	SMPD1	607608	BGT, MGT

Autres maladies de surcharge lysosomale

OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Glycogenoses							
232300	Glycogenosis II/ Pompe	α 1,4-glucosidase (acid maltase)	Glycogen	CK (S)	GAA	606800	BGT, MGT

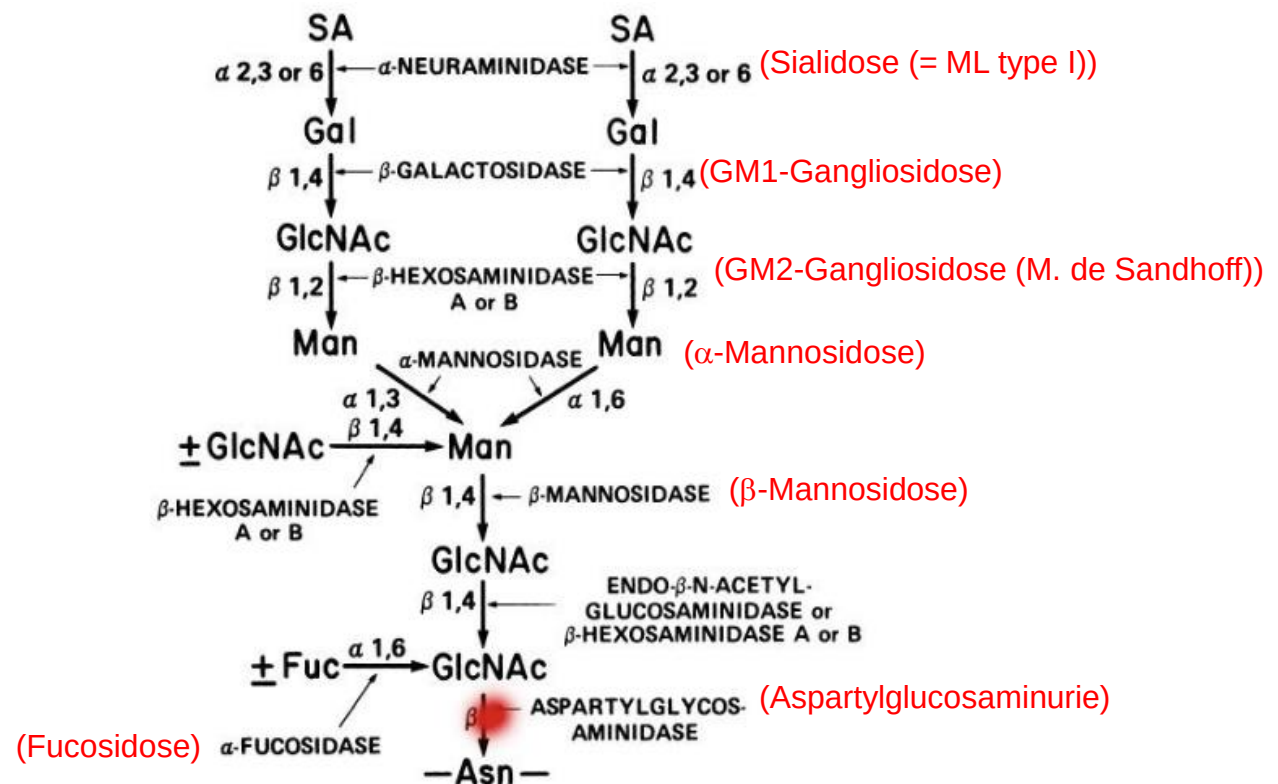


OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Lipidoses							
278000	Wolman/CESD	Acid lipase	Cholesterol esters	–	LIPA	613497	BGT, MGT



OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Oligosaccharidoses (glycoproteinoses)							
208400	Aspartylglucosaminuria	Glycosylasparaginase	Aspartylglucosamine	Oligos (U)	AGA	613228	BGT, MGT
230000	Fucosidosis	α -Fucosidase	Glycoproteins, glycolipids, Fucoside-rich oligos	Oligos (U)	FUCA1	612280	BGT, MGT
248500	α -Mannosidosis	α -Mannosidase	Mannose-rich oligos	Oligos (U)	MAN2B1	609458	BGT, MGT
248510	β -Mannosidosis	β -Mannosidase	Man(β 1 $\rightarrow$ 4)GlnNAc	Oligos (U)	MANBA	609489	BGT, MGT
609241	Schindler	N-acetylgalactosaminidase	Sialylated/ asialoglycopeptides, glycolipids	Oligos (U)	NAGA	104170	BGT, MGT
256550	Sialidosis	Neuraminidase	Oligos, glycopeptides	Bound SA (U), Oligos (U)	NEU1	608272	BGT, MGT

Catabolisme des glycoprotéines

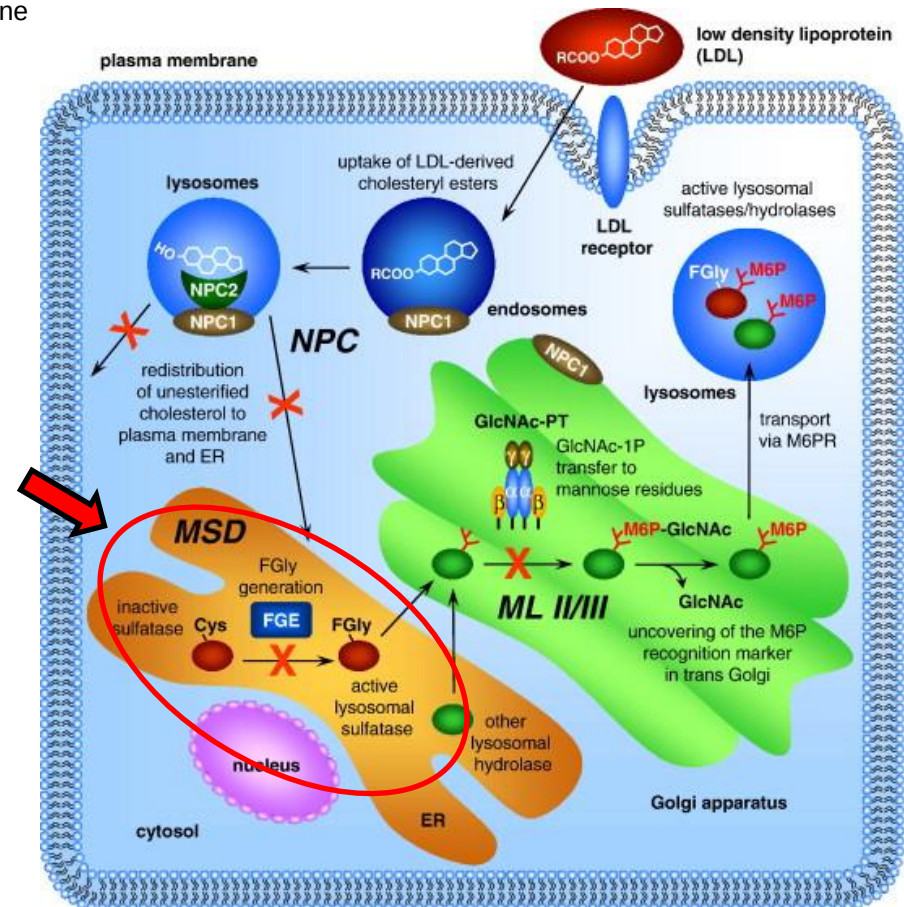


OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Non-enzymatic lysosomal protein defect							
272750	Gangliosidosis GM2, activator defect	GM2 activator protein	GM2 ganglioside, oligos	–	GM2A	613109	MGT
249900	Metachromatic leucodystrophy	Saposin B	Sulphatides	Sulphatides (U)	PSAP	176801	MGT
611722	Krabbe	Saposin A	Galactosylceramide	–	PSAP	176801	MGT
610539	Gaucher	Saposin C	Glucosylceramide	–	PSAP	176801	MGT
Transmembrane protein defect							
Transporters							
269920 604369	Sialic acid storage disease; infantile form (ISSD) and adult form (Salla)	Sialin	Sialic acid	Free SA (U)	SLC17A5	604322	MGT
219800	Cystinosis	Cystinosin	Cystine	–	CTNS	606272	MGT
257220	Niemann–Pick Type C1	Niemann–Pick type 1 (NPC1)	Cholesterol and sphingolipids	Chito ⁺ (S)	NPC1	607623	Filipin test, MGT
607625	Niemann–Pick, Type C2	Niemann–Pick type 2 (NPC2)	Cholesterol and sphingolipids	Chito ⁺ (S)	NPC2	601015	Filipin test, MGT
Structural Proteins							
300257	Danon	Lysosome-associated membrane protein 2	Cytoplasmatic debris and glycogen	–	LAMP2	309060	MGT
252650	Mucopolidosis IV	Mucolipin	Lipids	–	MCOLN1	605248	MGT
Lysosomal enzyme protection defect							
256540	Galactosialidosis	Protective protein cathepsin A (PPCA)	Sialyloligosaccharides	Bound SA (U), Oligos (U)	CTSA	613111	BGT ^a , MGT

OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Post-translational processing defect							
272200	Multiple sulphatase deficiency	Multiple sulphatase	Sulphatides, glycolipids, GAGs	Sulphatides (U), GAGs (U)	SUMF1	607939	BGT ^b , MGT

❑ Déficit multiple en sulfatases (maladie d'Austin)

- ✓ Extrêmement rare
- ✓ Déficit de toutes les sulfatases en raison du déficit de l'enzyme FGE (Formylglycine Generating Enzyme)
 - Conversion d'un résidu cystéine du site actif en C- α -formylglycine
- ✓ Transmission : mode autosomique récessif
- ✓ Clinique :
 - Association en proportions variables des signes de *leucodystrophie métachromatique* (déficit en arylsulfatase A), de *mucopolysaccharidoses* (II, IIIA, IIID et VI dus à des déficits en sulfatases) et une ichtyose
 - Forme la plus classique : début entre 1 et 2 ans
- ✓ Biologie :
 - Mucopolysaccharidurie et sulfatidurie associées
 - Résultat à confirmer par mesure activité plusieurs sulfatases dans leucocytes.



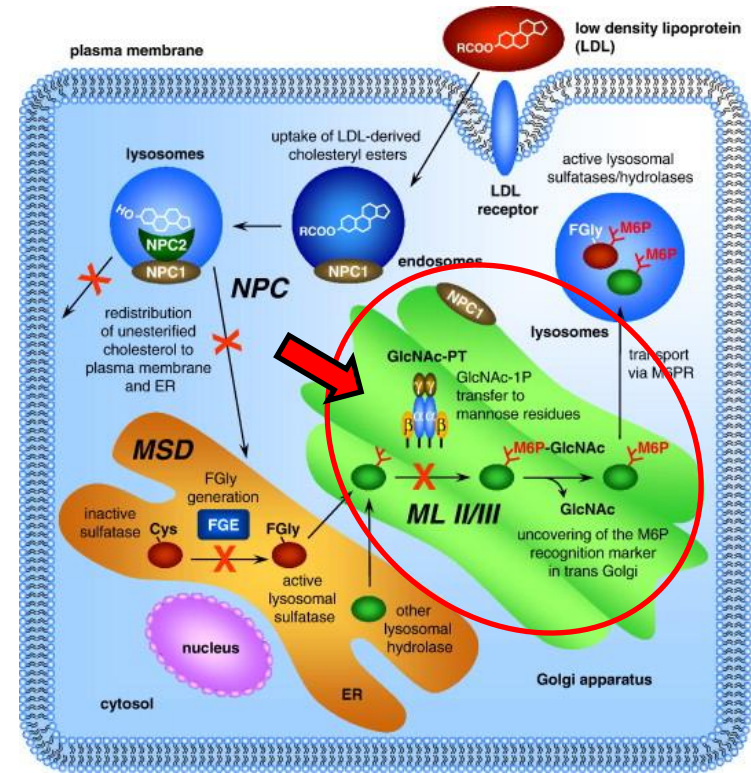
OMIM	Disease	Defective protein	Main storage materials	Preliminary test	Gene symbol	MIM ID	Diagnostic test
Trafficking defect in lysosomal enzymes							
252500 252600	Mucopolipidosis II α / β , III α / β	GlcNAc-I-P transferase	Oligos, GAGs, lipids	Oligos (U)	GNPTAB	607840	BGT ^c , MGT
232605	Mucopolipidosis III γ	GlcNAc-I-P transferase	Oligos, GAGs, lipids	Oligos (U)	GNPTG	607838	BGT ^c , MGT

❑ Mucopolipidose de type II (ou I-cell disease)

- ✓ Rare
- ✓ Déficit en UDP-N-acétylglucosamine: lysosomal enzyme N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase
⇒ défaut d'adressage de nombreuses enzymes lysosomales.
- ✓ Clinique : proche maladie de Hürler mais plus précoces (dès les premiers mois de vie, voire *in utero*)

❑ Mucopolipidose de type III (MLIII)

- ✓ Polydystrophie pseudo-hürlérienne
(proche des formes modérées de la maladie de Hürler)
- ✓ Déficit en UDP-N-acétylglucosamine : lysosomal enzyme N-acétylglucosaminyl-1-phosphotransférase
⇒ défaut d'adressage de nombreuses enzymes lysosomales.



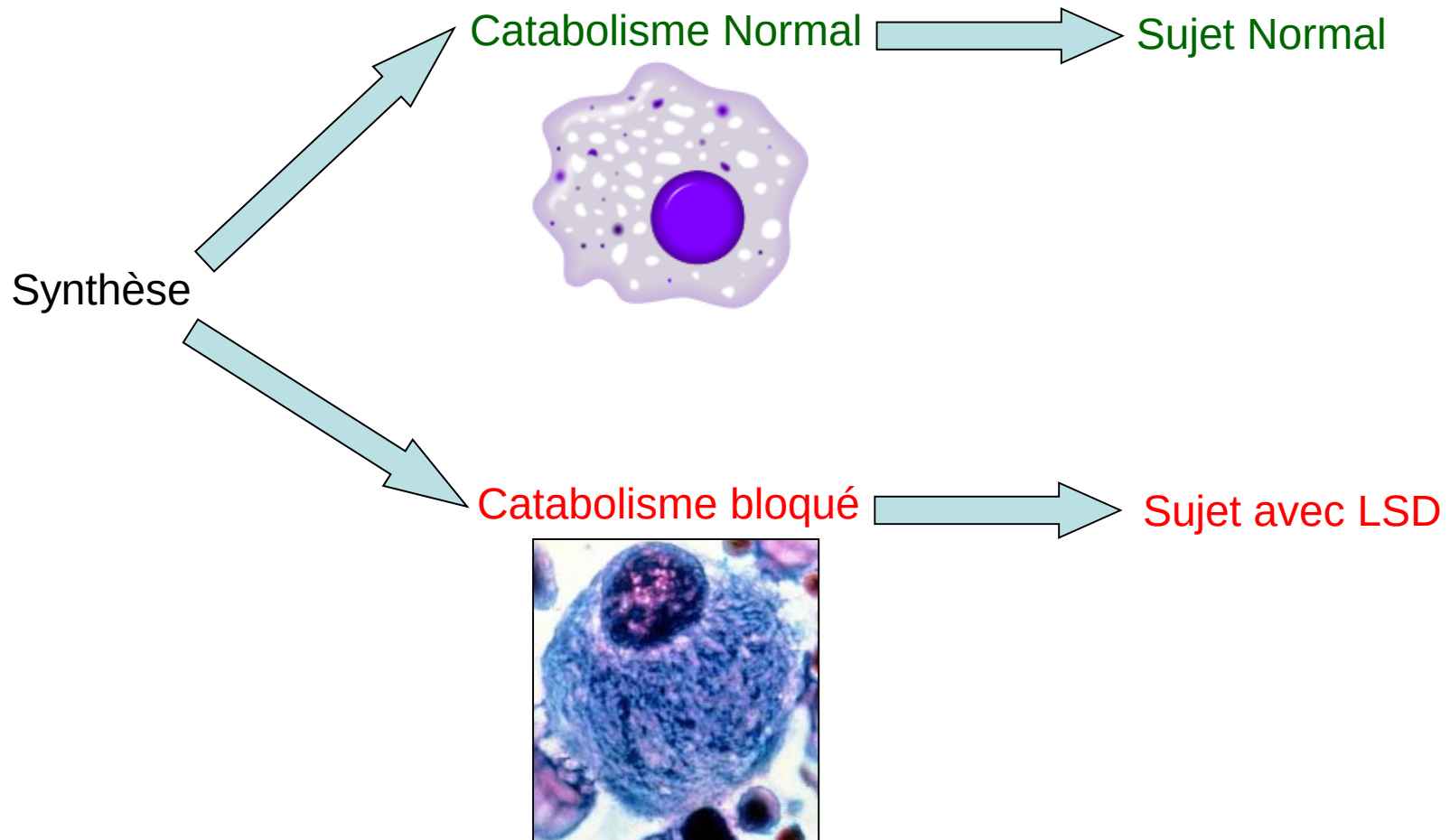
❑ Céroïde-lipofuscinose neuronale

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (NCLS)

CLN1 (Haltia-Santavuori disease and INCL, palmitoyl protein thioesterase PPT1 deficiency)	infantile, late infantile, juvenile, and adult
CLN2 (Jansky-Bielschowsky disease, tripeptidyl peptidase TPP1 deficiency)	late infantile, and juvenile
CLN3 (Batten-Spielmeyer-Sjogren disease)	juvenile
CLN4 (Parry disease and Kufs type A and B)	adult
CLN5 (Finnish variant late infantile)	late infantile, juvenile, and adult
CLN6 (Lake-Cavanagh or Indian variant)	late infantile, and adult
CLN7 (Turkish variant)	late infantile, and juvenile
CLN8 (northern epilepsy, epilepsy mental retardation)	late infantile, and juvenile
CLN10 (Cathepsin D)	congenital, juvenile, and adult
CLN11 (Granulin)	adult
CLN12 (Kufor-Rakeb syndrome)	juvenile
CLN13 (Cathepsin F)	adult
CLN14 (Potassium channel tetramerization domain containing 7)	infantile, and late infantile

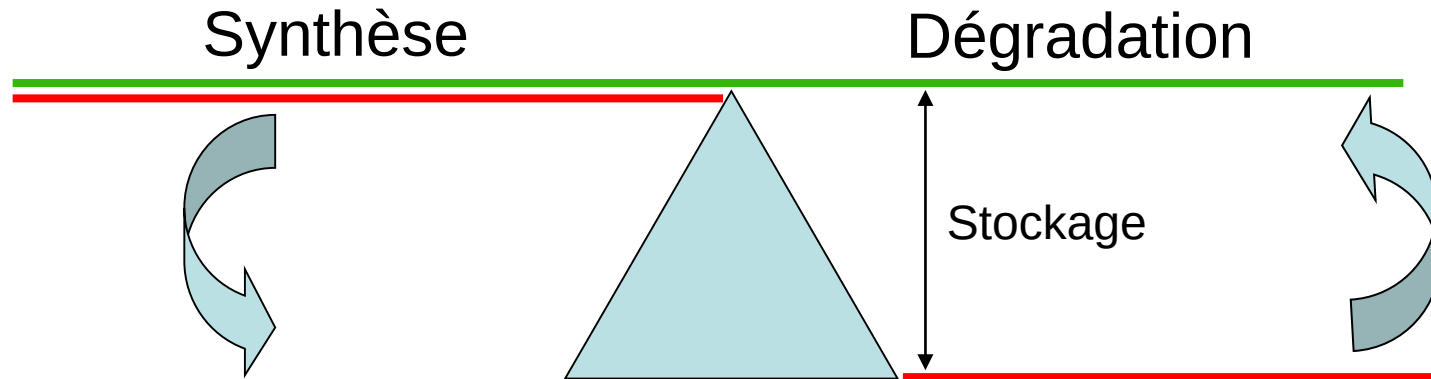
- ✓ Ensemble de maladies génétiques neurodégénératives progressives caractérisées par :
 - Au niveau clinique : déficit intellectuel, épilepsie, et perte de la vision avec dégénérescence rétinienne,
 - Au niveau histologique : accumulation intracellulaire d'un lipopigment autofluorescent (lipofuscine céroïde) dans les neurones du cerveau et de la rétine.
- ✓ Manifestation généralement pendant l'enfance et l'adolescence, très rarement chez le jeune adulte.
- ✓ Toutes les formes de CLN sont toutes invalidantes et sans traitement à ce jour.
- ✓ Pronostic variable : espérance de vie de quelques heures ou jours après la naissance dans la forme congénitale et la survie peut atteindre la cinquième décennie dans la forme adulte.

Stratégies Thérapeutiques



- **Existence du CETL** (Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales)
 - Maladies de Fabry, Gaucher, Pompe, MPS et Niemann-Pick

Stratégies Thérapeutiques



- ☐ Thérapie génique
- ☐ Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques
- ☐ ERT (Enzyme Replacement Therapy)
 - ↳ Enzymothérapie substitutive (perfusion de la protéine recombinante)
- ☐ SRT (Substrat Reduction Therapy)
 - ↳ Limiter la surcharge en freinant biosynthèse
- ☐ EET (Enzyme Enhancement Therapy)
 - ↳ «Réparer» l'enzyme défectueuse (approche mutation spécifique)
- ☐ Translecture des codons stops
- ☐ .../...

Stratégies Thérapeutiques

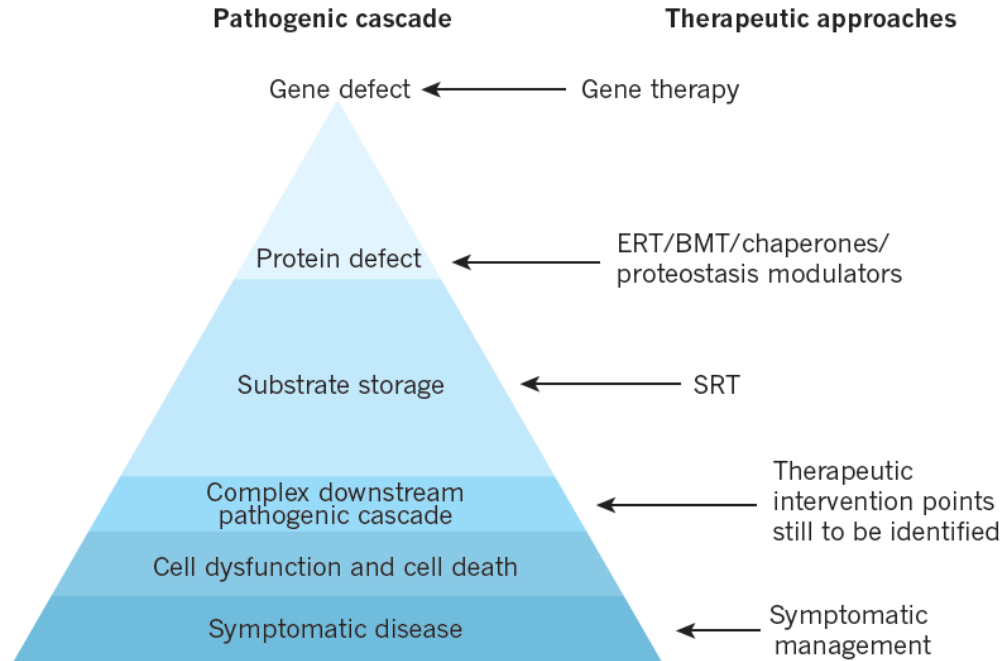
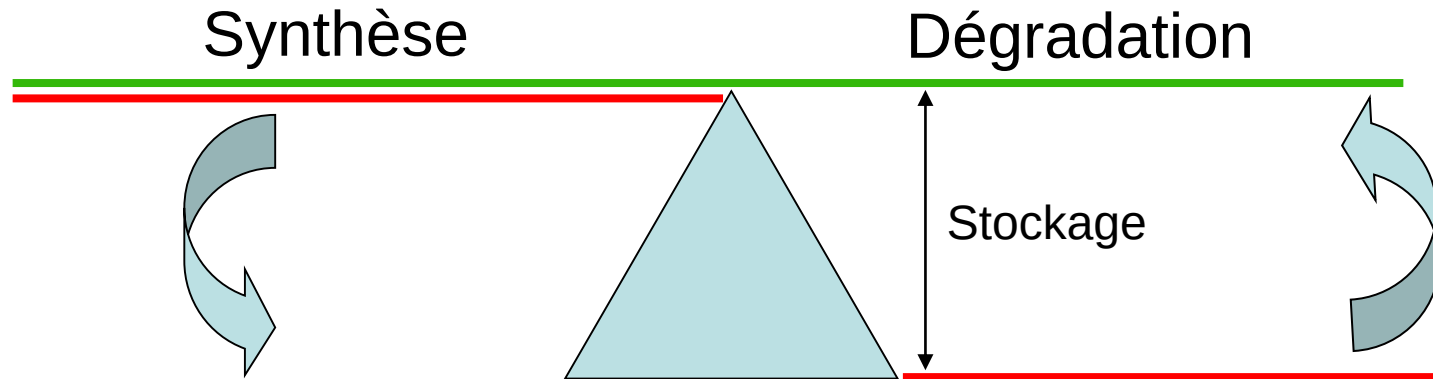
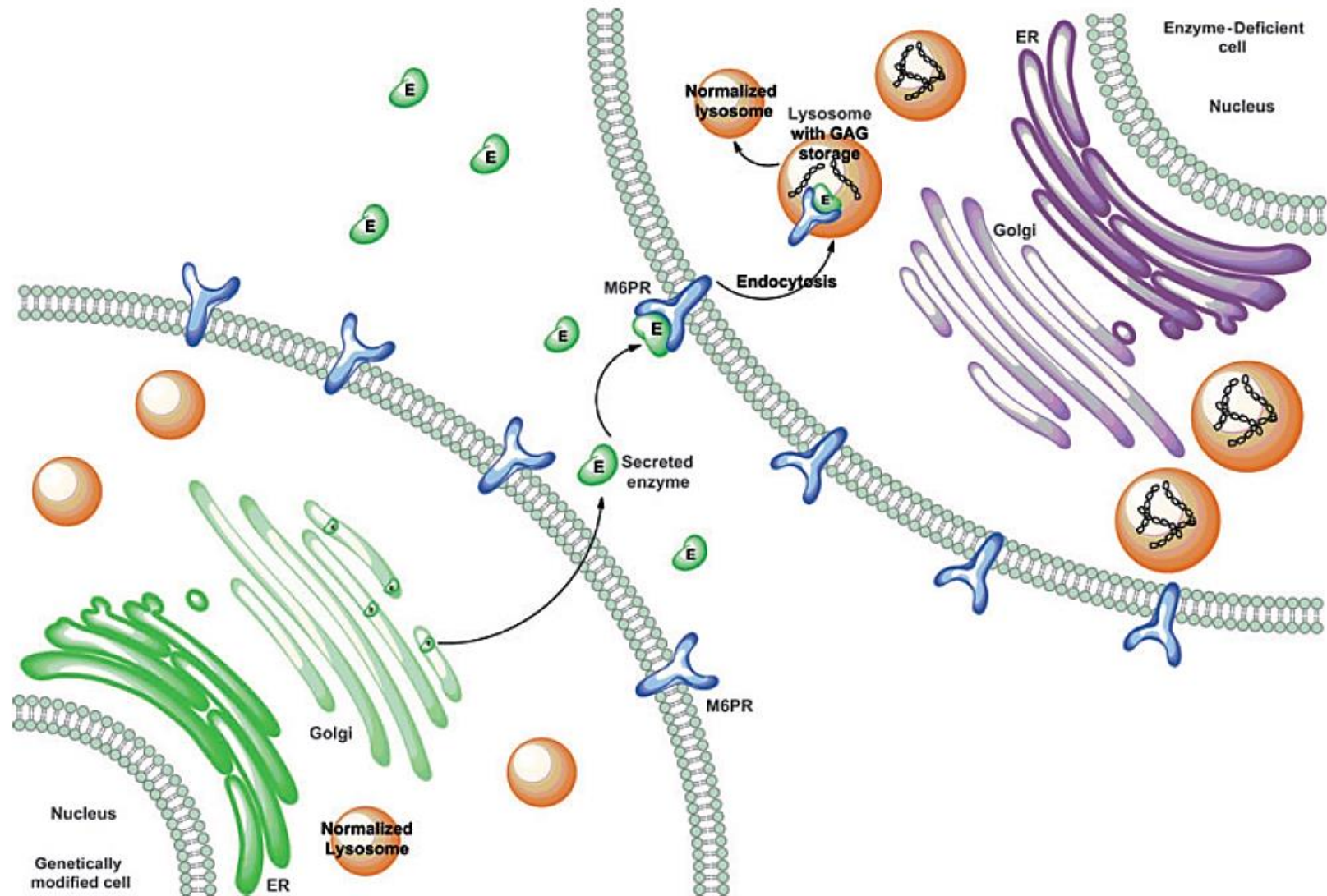
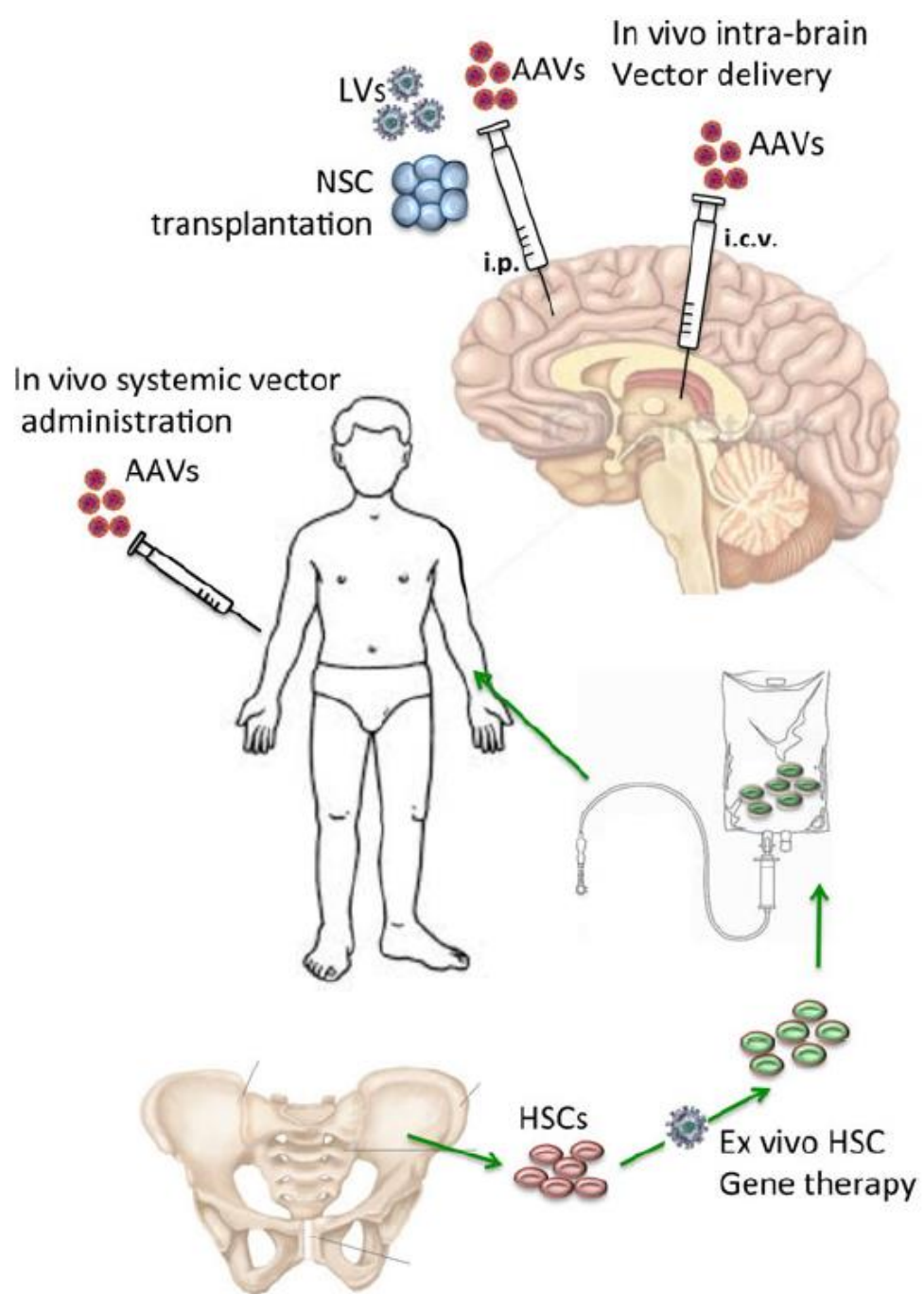


Figure 3 | The pathogenic cascade and therapeutic approaches. Defects in individual genes and proteins lead to the storage of substrates. Through a complex downstream pathogenic cascade, the steps of which are still to be determined, this storage leads to dysfunction and death at the cellular level, and to symptomatic disease. Treating disease requires an understanding of these downstream steps and the points at which therapeutic intervention is possible. Only bone marrow transplantation (BMT), enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy (SRT) and symptomatic management are approved or in routine clinical practice.

Thérapie Génique





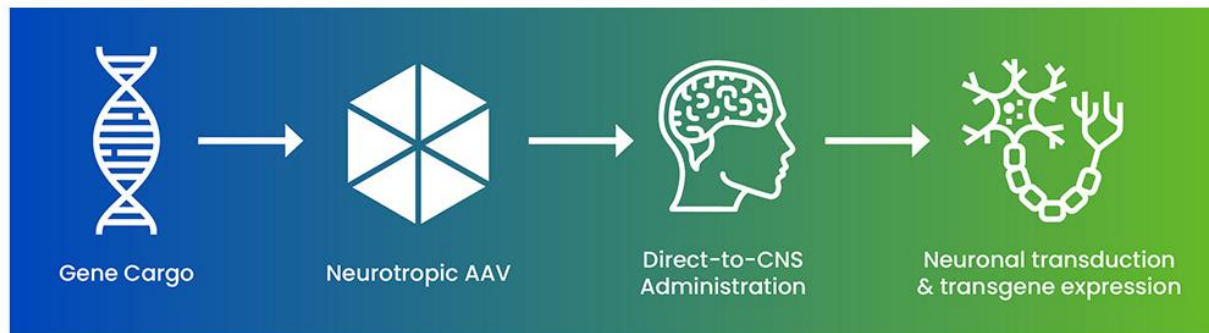
NCT Number	Status	Conditions	Vector	Administration	Phases	Nb of patients	Completion Date
NCT04273269	Not yet recruiting	GM1 gangliosidosis	AAVrh10	Intracisternal	Phase 1 phase 2	16	June 2025
NCT03952637	Recruiting	GM1 gangliosidosis	AAV9	Intravenous	Phase 1 phase 2	45	April 2024
NCT04713475	Not yet recruiting	GM1 gangliosidosis	AAV Hu68	Intracisternal	Phase 1 phase 2	20	February 2029
NCT04693598	Recruiting	Krabbe disease	AAVrh10 (combined with allo-HSCT)	Intravenous	Phase 1 phase 2	6	April 2023
NCT04771416	Not yet recruiting	Krabbe disease	AAV Hu68	Intracisternal	Phase 1 phase 2	24	January 2030
NCT01560182	Active, not recruiting	Metachromatic leucodystrophy (LI/EJ)	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo	Phase 1 phase 2	20	April 2023
NCT04283227	Recruiting	Metachromatic leucodystrophy (LJ)	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo	Phase 3	6	January 2032
NCT03392987	Active, not recruiting	Metachromatic leucodystrophy (LI/EJ)	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo	Phase 2	10	August 2028
NCT03725670	Recruiting	Metachromatic leucodystrophy	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo		10	November 2020
NCT02559830	Recruiting	Metachromatic leucodystrophy	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo	Phase 1 phase 2	50	October 2025
NCT01801709	Active, not recruiting	Metachromatic leucodystrophy (LI/EJ)	AAVrh10	Intracerebral	Phase 1 phase 2	5	April 2019
NCT03580083	Recruiting	MPS I	AAV9	Intracisternal	Phase 1 phase 2	5	July 2023
NCT03488394	Active, not recruiting	MPS I	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo	Phase 1 phase 2	8	January 2023
NCT02702115	Active, not recruiting	MPS I	AAV- ZFN-mediated genome editing delivery	Intravenous	Phase 1 phase 2	3	January 2022
NCT03566043	Recruiting	MPS II	AAV9	Intracisternal	Phase 1 phase 2	12	December 2023
NCT04571970	Recruiting	MPS II	AAV9	Intracisternal	Phase 1 phase 2	6	June 2023
NCT00004454	Completed	MPS II	T-lymphocytes, transduced with retrovirus L2SN	Ex vivo	Phase 1 phase 2	2	
NCT03041324	Active, not recruiting	MPS II	AAV- ZFN-mediated genome editing delivery	Intravenous	Phase 1 phase 2	9	February 2022
NCT03300453	Completed	MPS IIIB	AAV5	Intracerebral	Phase 1 phase 2	4	November 2019
NCT03315182	Recruiting	MPS IIIB	AAV9	Intravenous	Phase 1 phase 2	15	October 2022
NCT03612869	Active, not recruiting	MPS IIIA	AAVrh10	Intracerebral	Phase 2 phase 3	20	March 2022
NCT04201405	Recruiting	MPS IIIA	Lentiviral HSC-GT	Ex vivo	Phase 1 phase 2	5	October 2024
NCT04088734	Recruiting	MPS IIIA	AAV9	Intravenous	Phase 1 phase 2	12	December 2023
NCT02716246	Recruiting	MPS IIIA	AAV9	Intravenous	Phase 1 phase 2	22	December 2022
NCT01474343	Completed	MPS IIIA	AAVrh10	Intracerebral	Phase 1 phase 2	4	May 2013
NCT02053064	Completed	MPS IIIA	AAVrh10	Intracerebral	Phase 1 phase 2	4	June 2017
NCT04669535	Recruiting	Tay-sachs/Sandhoff	AAV9	IC + icis + IT	Phase 1	18	June 2028
NCT04798235	Recruiting	Tay-sachs/Sandhoff	AAV9	Intrathecal	Phase 1 phase 2	6	March 2027
NCT01161576	Completed	LINCL (CLN2)	AAVrh10	Intracerebral	Phase 1	12	December 2020
NCT01414985	Completed	LINCL (CLN2)	AAVrh10	Intracerebral	Phase 1 phase 2	8	February 2017
NCT02725580	Active, not recruiting	LINCL (CLN6)	AAV9	Intrathecal	Phase 1 phase 2	13	November 2021
NCT03770572	Active, not recruiting	NCL (CLN3)	AAV9	Intrathecal	Phase 1 phase 2	7	September 2023
NCT04737460	Recruiting	NCL (CLN7)	AAV9	Intrathecal	Phase 1	4	February 2029



Karen AIACH
Présidente Directrice Générale et Administrateur
Fondatrice et Présidente Directrice Générale de
LYSOGENE,

Karen Aiach est aussi la mère d'un enfant atteint
de MPS IIIA.

Date de création : 01/01/2009



Technologie d'administration
directe au SNC



Une procédure unique



Large gamme d'applications
thérapeutiques

A diversified and differentiated early to late-stage pipeline

	Program	Discovery	IND-Enabling	Phase 1/2	Phase 2/3	Innovation/Differentiation	Designations
Neuro degenerative disease	LYS-SAF302 MPS IIIA Sanfilippo syndrome					▪ Direct to CNS	▪ ODD (FDA) ▪ ODD (EC) ▪ RPDD (FDA) ▪ Fast Track (FDA)
	LYS-GM101 GMI Gangliosidosis					▪ Direct to CNS	▪ ODD (FDA+EC) ▪ MHRA Innovation Passport (UK) ▪ RPDD (FDA) ▪ Fast Track (FDA)
	LYS-PDG01 Parkinson-Gaucher					▪ Direct to CNS ▪ Improved transgene	
	LYS-ALS01 ALS					▪ Direct to CNS ▪ Novel approach	
Neuro developmental disease	LYS-FXS01 Fragile X Syndrome					▪ Direct to CNS ▪ Novel target	

Lysogène se voit accorder un prêt européen de 15 millions d'euros

INVESTIR.FR | LE 24/12/21 À 10:25

La société biopharmaceutique a signé un accord de prêt avec la Banque européenne d'investissement. Les fonds vont permettre à Lysogène de financer ses travaux, en particulier dans le traitement de la maladie de Landau et du syndrome de l'X fragile. L'action a grimpé de près de 15% dès le début de la matinée.



Lysogène obtient un financement non dilutif de 4,3 millions d'euros de Bpifrance pour accompagner son développement

Publié le lundi 29 novembre 2021

LYSOGENE

Lysogene, société biopharmaceutique de phase 3 s'appuyant sur une plateforme technologique de thérapie génique ciblant les maladies du système nerveux central (SNC), a annoncé avoir obtenu un financement non dilutif de 4,3 millions d'euros de la

part de Bpifrance.

Ce financement est constitué d'un prêt Innovation R&D de 3,0 millions d'euros destiné à financer l'étude clinique du candidat médicament LYS-GM101 dans le traitement de la gangliosidose à GM1, et d'une avance récupérable de 1,3 million d'euros pour préparer les études précliniques de LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X fragile.

Le prêt innovation R&D est intégralement débloqué à la signature du contrat et amorti sur 5 ans à partir de 2024. L'avance récupérable est versée en deux tranches, dont 0,9 million d'euros à la signature du contrat et 0,4 million d'euros en 2024, et remboursable sur 5 ans à partir de 2025.

Stéphane Durant des Aulnois, Directeur Administratif et Financier de Lysogene a déclaré : « Ce financement non dilutif est un accélérateur essentiel pour le développement des nouveaux programmes de Lysogene avec le recrutement en cours des patients dans l'étude clinique avec LYS-GM101 dans la gangliosidose à GM1, et le démarrage des études précliniques avec LYS-FXS01 dans le syndrome de l'X fragile. Nous sommes très heureux du soutien et de la confiance témoignés par Bpifrance qui continue d'accompagner la Société dans son développement ».



Enzyme Replacement Therapy

- Apport enzyme (protéine) qui manque ou qui fait défaut
- Mode administration : perfusions intraveineuses régulièrement
(toutes les semaines ou tous les 15 jours)
- Enzyme perfusée est produite *in vitro*
- Efficacité ERT variable selon le type et le stade de la maladie mais aussi selon l'organe atteint (troubles neurologiques non accessibles)
- Traitement à vie

Gaucher disease	Imiglucerase (Cerezyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Velaglucerase (Vpriv, enzyme preparation, produced in human cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Taliglucerase (Elelyso, enzyme preparation, produced in plant cells)	Approved USA, Brazil and Canada
	Miglustat (Zavesca, substrate reduction)	Approved Europe
	Eliglustat (Cerdelga, substrate reduction)	Approved EU, USA, and other countries
Fabry disease	Agalsidase beta (Fabrazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Agalsidase alfa (Replagal, enzyme preparation, produced in human cells)	Approved Europe, Brazil, and Canada
	Migalastat (Galafold, Chaperone)	Approved Europe for patients with amenable mutations
MPS I	Laronidase (Aldulrazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS II (Hunter syndrome)	Idursulfase (Elaprase, enzyme preparation, produced in human cells, for intravenous application)	Approved EU, USA, and other countries
	Idursulfase (for intrathecal application)	Orphan drug designation
MPS IIIA (Sanfilippo A)	Sulfamidase (for intrathecal application)	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
MPS IIIB (Sanfilippo B)	Insulin growth factor II fusion protein for intravenous application	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
MPS IVA (Morquio A)	Elosulfase (Vimizim, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS VI (Maroteaux–Lamy)	Galsulfase (Naglazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS VII	Recombinant enzyme preparation	Orphan drug designation
Pompe disease	Alglucosidase alfa (Myozyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved in Europe and other countries
	Alglucosidase alfa (Lumizyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved in USA
	Enzyme plus chaperone	Orphan drug designation
Metachromatic leukodystrophy	Enzyme preparation, intrathecal application	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
Lysosomal acid lipase deficiency	Sebelipase (Kanuma, enzyme preparation, produced in egg white from genetically modified chicken)	Approved in Europe and USA
Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	Cerliponase (Brineura, enzyme preparation for intrathecal application)	Approved in USA, positive opinion for marketing authorization in Europe
Niemann–Pick disease type B	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
Niemann–Pick disease type C	Miglustat (Zavesca, substrate reduction)	Approved in Europe
	Heat shock protein 70	Orphan drug designation
	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
α -Mannosidosis	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
Farber disease	Recombinant enzyme	Orphan drug designation

✓ Limites de l'ERT

❑ Réponse immunitaire

❑ Traitement des atteintes **neurologiques et osseuses**

Disease	Subtype(s)	Easy to reach	Hard to reach
Gaucher disease	Type 1	Spleen, liver, bone marrow	Bone
	Types 2 and 3	Spleen, liver, bone marrow	Bone, brain
Fabry disease	Both classic and later onset	Vascular endothelium	Kidney, heart
Mucopolysaccharidoses	All	Spleen, liver, bone marrow	Bone, brain, cartilage
α -Mannosidosis	—	Spleen, liver, bone marrow	Bone, brain
Niemann-Pick disease	Type B	Spleen, liver, bone marrow	Alveolar macrophages
Pompe disease	Infantile onset	—	Heart, smooth muscle, skeletal muscle
	Later onset	—	Smooth muscle, respiratory skeletal muscle

Desnick et Schuchman (2012) Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.13:307–35

❑ Coût élevé !

Costs per patient of managing selected disorders

These approximate estimates are drawn from references (10–13). CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

DISEASE ENTITY	MANAGEMENT PLAN	~COST/YEAR (\$)	~COST/LIFETIME (\$)
Cystic fibrosis	General support	25,000	750,000
	Drug to enhance CFTR function (Kalydeco)	300,000	5,000,000
Gaucher disease	Regular enzyme replacement	200,000	5,000,000

Stuart H. Science May 2016

TOP 10 DES MÉDICAMENTS LES PLUS CHERS SELON LE REMBOURSEMENT PAR PATIENT EN 2018

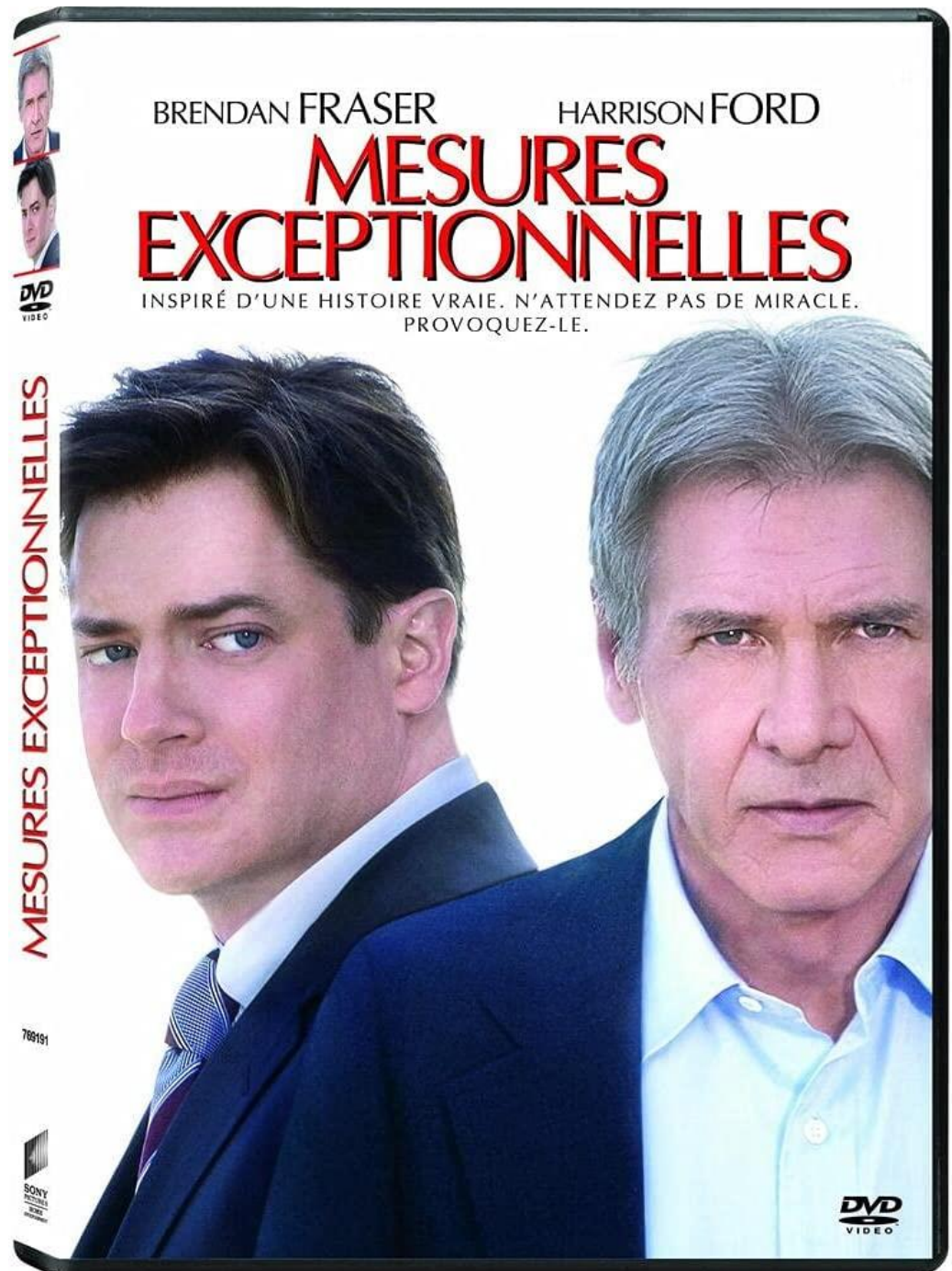
Molécule	Nom commercial	Maladie	Nombre de patients	Prix du traitement (par patient/an, en €)	
Galsulfase	Naglazyme	Mucopolysaccharidose	1	636.250	
Alglucosidase alfa	Myozyme	Maladie de Pompe	9	375.438	
Imiglucerase	Cerezyme	Maladie Gaucher	5	335.658	
Eculizumab	Soliris	Traitement SHU atypique	12	291.984	
Ivacaftor	Kalydeco	Mucoviscidose	4	228.865	
Factor VIII inhibitor bypassing activity	Feiba	Hémophilie A	2	202.252	
Coagulation factor IX	Octanine	Hémophilie B	8	188.883	
Agalsidase alfa	Replagal	Maladie de Fabry	4	185.083	
Migalastat	Galafold	Maladie de Fabry	2	146.980	
Coagulation factor VIII	Factane	Hémophilie A	91	135.125	

Source: Mutualités libres

Produit et interprété par Harrison Ford, "Mesures Exceptionnelles" repose sur un récit de l'histoire de la découverte du traitement de la maladie de Pompe par enzymothérapie substitutive.

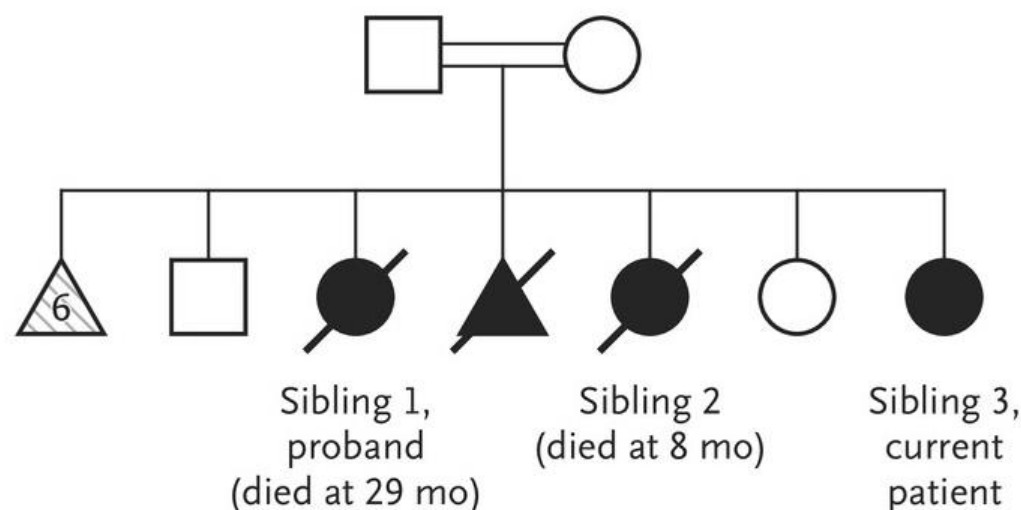
Adaptation du livre de Geeta Anand "The Cure".

Sortie en France : 17 mars 2010



In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe's Disease

Jennifer L Cohen¹, Pranesh Chakraborty¹, Karen Fung-Kee-Fung¹, Marisa E Schwab¹,
Deeksha Bali¹, Sarah P Young¹, Michael H Gelb¹, Hamid Khaledi¹, Alicia DiBattista¹,
Stacey Smallshaw¹, Felipe Moretti¹, Derek Wong¹, Catherine Lacroix¹, Dina El Demellawy¹,
Kyle C Strickland¹, Jane Loughheed¹, Anita Moon-Grady¹, Billie R Lianoglou¹, Paul Harmatz¹,
Priya S Kishnani¹, Tippi C MacKenzie¹



Substrat Reduction Therapy

- Principe du traitement par inhibition de substrat
 - empêcher partiellement la production du substrat
- Peut-être utilisée dans le cas de maladies lysosomales qui touchent le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) ou en complément d'autres traitements (n'est efficace que dans certains cas)
- Mode administration : voie orale

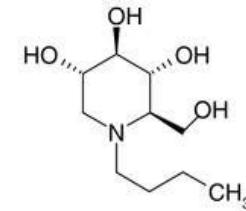
Gaucher disease	Imiglucerase (Cerezyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Velaglucerase (Vpriv, enzyme preparation, produced in human cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Taliglucerase (Elelyso, enzyme preparation, produced in plant cells)	Approved USA, Brazil and Canada
	Miglustat (Zavesca, substrate reduction) ←	Approved Europe
	Eliglustat (Cerdelga, substrate reduction) ←	Approved EU, USA, and other countries
Fabry disease	Agalsidase beta (Fabrazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Agalsidase alfa (Replagal, enzyme preparation, produced in human cells)	Approved Europe, Brazil, and Canada
	Migalastat (Galafold, Chaperone); Lucerestat (substrate reduction) ←	Approved Europe for patients with amenable mutations
MPS I	Laronidase (Aldulrazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS II (Hunter syndrome)	Idursulfase (Elaprase, enzyme preparation, produced in human cells, for intravenous application)	Approved EU, USA, and other countries
	Idursulfase (for intrathecal application)	Orphan drug designation
	HIRMAb fusion protein	Orphan drug designation
MPS IIIA (Sanfilippo A)	Sulfamidase for intrathecal application	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
MPS IIIB (Sanfilippo B)	Insulin growth factor II fusion protein for intravenous application	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
MPS IVA (Morquio A)	Elosulfase (Vimizim, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS VI (Maroteaux–Lamy)	Galsulfase (Naglazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS VII	Recombinant enzyme preparation	Orphan drug designation
Pompe disease	Alglucosidase alfa (Myozyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved in Europe and other countries
	Alglucosidase alfa (Lumizyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved in USA
	Enzyme plus chaperone	Orphan drug designation
Metachromatic leukodystrophy	Enzyme preparation, intrathecal application	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
Lysosomal acid lipase deficiency	Sebelipase (Kanuma, enzyme preparation, produced in egg white from genetically modified chicken)	Approved in Europe and USA
Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	Cerliponase (Brineura, enzyme preparation for intrathecal application)	Approved in USA, positive opinion for marketing authorization in Europe
Niemann–Pick disease type B	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
Niemann–Pick disease type C	Miglustat (Zavesca, substrate reduction) ←	Approved in Europe
	Heat shock protein 70	Orphan drug designation
α-Mannosidosis	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
Farber disease	Recombinant enzyme	Orphan drug designation

❑ Sucres iminés

- Analogues Glucose ou galactose
- Zavesca = NB-DNJ (N-butyldeoxynojirimycin), OGT 918, Miglustat

(inhibiteur glucosylcéramide synthase)

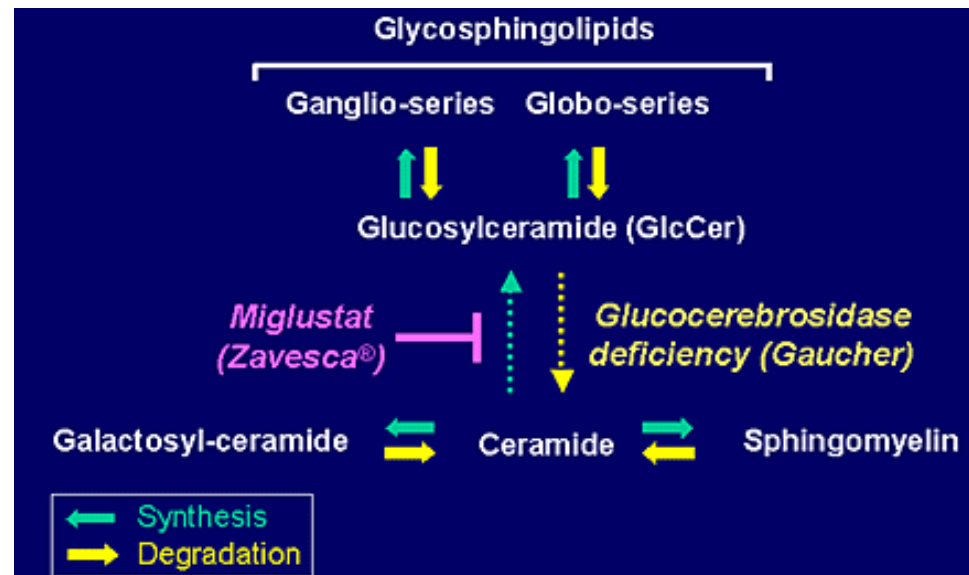
- NB-DGJ (N-butyldeoxygalactonojirimycin), OGT923, Lucerastat



Miglustat

❑ Applications avec AMM

- Maladie de Gaucher,
- Maladie de Niemann-Pick C
- Maladie de Fabry



❑ Avantages

- ✓ Administration Orale
- ✓ Franchissement barrière hémato-méningée
- ✓ Coût élevé !

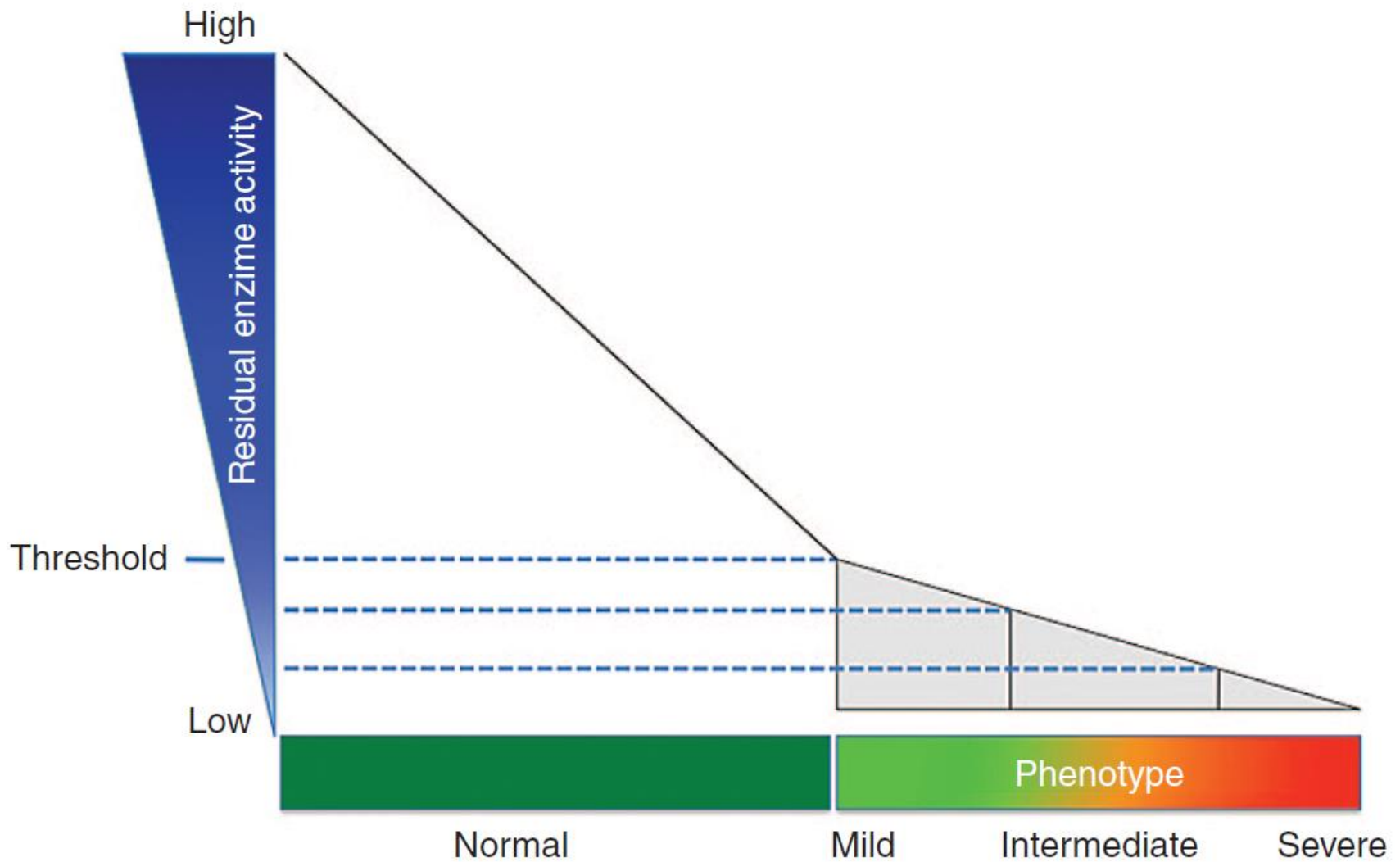
Pathologie	Traitement	Coût annuel/patient	
		Adultes	Enfants
NPC	Miglustat	108 k€	56 k€
Gaucher	Miglustat	63 k€	

Wyatt *et al.* (2012) Health Technology Assessment

❑ Inconvénients

- ✓ Spécificité
- ✓ Effets indésirables

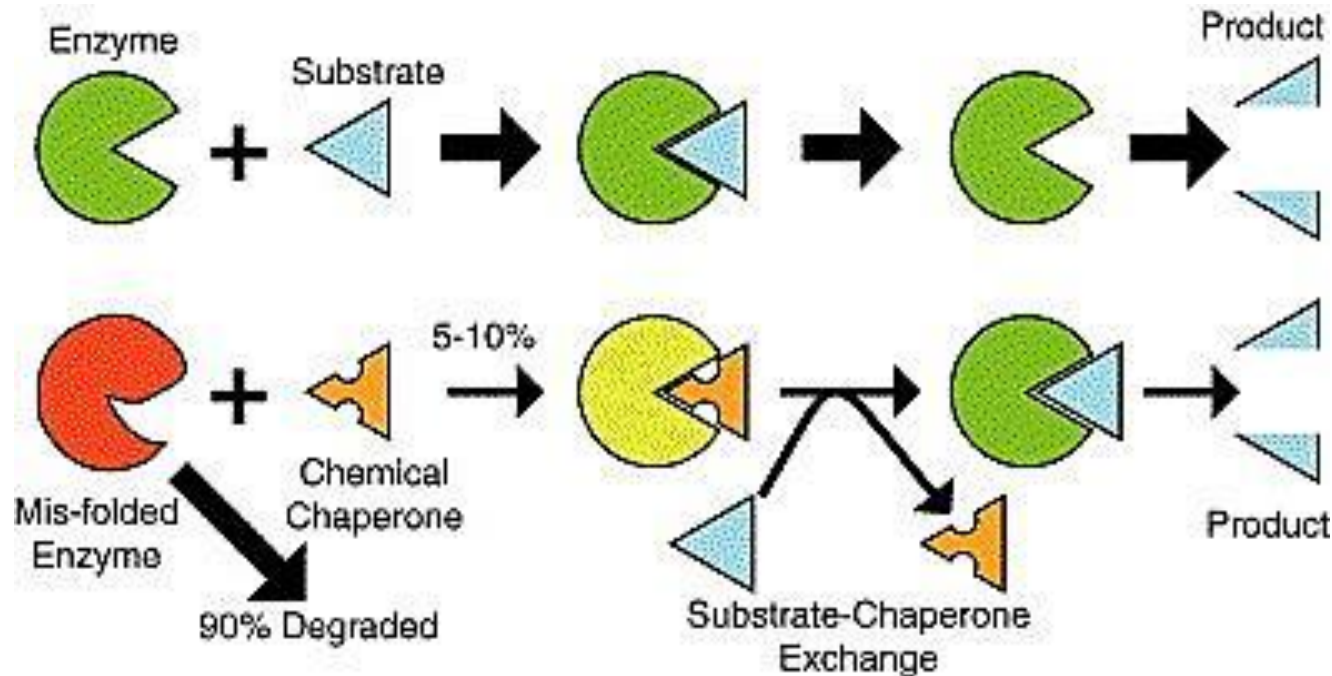
Enzyme Enhancement Therapy



Gaucher disease	Imiglucerase (Cerezyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Velaglucerase (Vpriv, enzyme preparation, produced in human cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Taliglucerase (Elelyso, enzyme preparation, produced in plant cells)	Approved USA, Brazil and Canada
	Miglustat (Zavesca, substrate reduction)	Approved Europe
	Eliglustat (Cerdelga, substrate reduction)	Approved EU, USA, and other countries
Fabry disease	Agalsidase beta (Fabrazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
	Agalsidase alfa (Replagal, enzyme preparation, produced in human cells)	Approved Europe, Brazil, and Canada
	Migalastat (Galafold, Chaperone) ←	Approved Europe for patients with amenable mutations
MPS I	Laronidase (Aldulrazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS II (Hunter syndrome)	Idursulfase (Elaprase, enzyme preparation, produced in human cells, for intravenous application)	Approved EU, USA, and other countries
	Idursulfase (for intrathecal application)	Orphan drug designation
	HIRMAb fusion protein	Orphan drug designation
	Sulfamidase (for intrathecal application)	Orphan drug designation
MPS IIIA (Sanfilippo A)	Gene therapy	Orphan drug designation
MPS IIIB (Sanfilippo B)	Insulin growth factor II fusion protein for intravenous application	Orphan drug designation
	Gene therapy	Orphan drug designation
MPS IVA (Morquio A)	Elosulfase (Vimizim, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS VI (Maroteaux–Lamy)	Galsulfase (Naglazyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved EU, USA, and other countries
MPS VII	Recombinant enzyme preparation	Orphan drug designation
Pompe disease	Alglucosidase alfa (Myozyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved in Europe and other countries
	Alglucosidase alfa (Lumizyme, enzyme preparation, produced in CHO cells)	Approved in USA
	Enzyme plus chaperone	Orphan drug designation
	Enzyme preparation, intrathecal application	Orphan drug designation
Metachromatic leukodystrophy	Gene therapy	Orphan drug designation
Lysosomal acid lipase deficiency	Sebelipase (Kanuma, enzyme preparation, produced in egg white from genetically modified chicken)	Approved in Europe and USA
Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2	Cerliponase (Brineura, enzyme preparation for intrathecal application)	Approved in USA, positive opinion for marketing authorization in Europe
Niemann–Pick disease type B	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
Niemann–Pick disease type C	Miglustat (Zavesca, substrate reduction)	Approved in Europe
	Heat shock protein 70	Orphan drug designation
α-Mannosidosis	Recombinant enzyme	Orphan drug designation
Farber disease	Recombinant enzyme	Orphan drug designation

❑ Principe

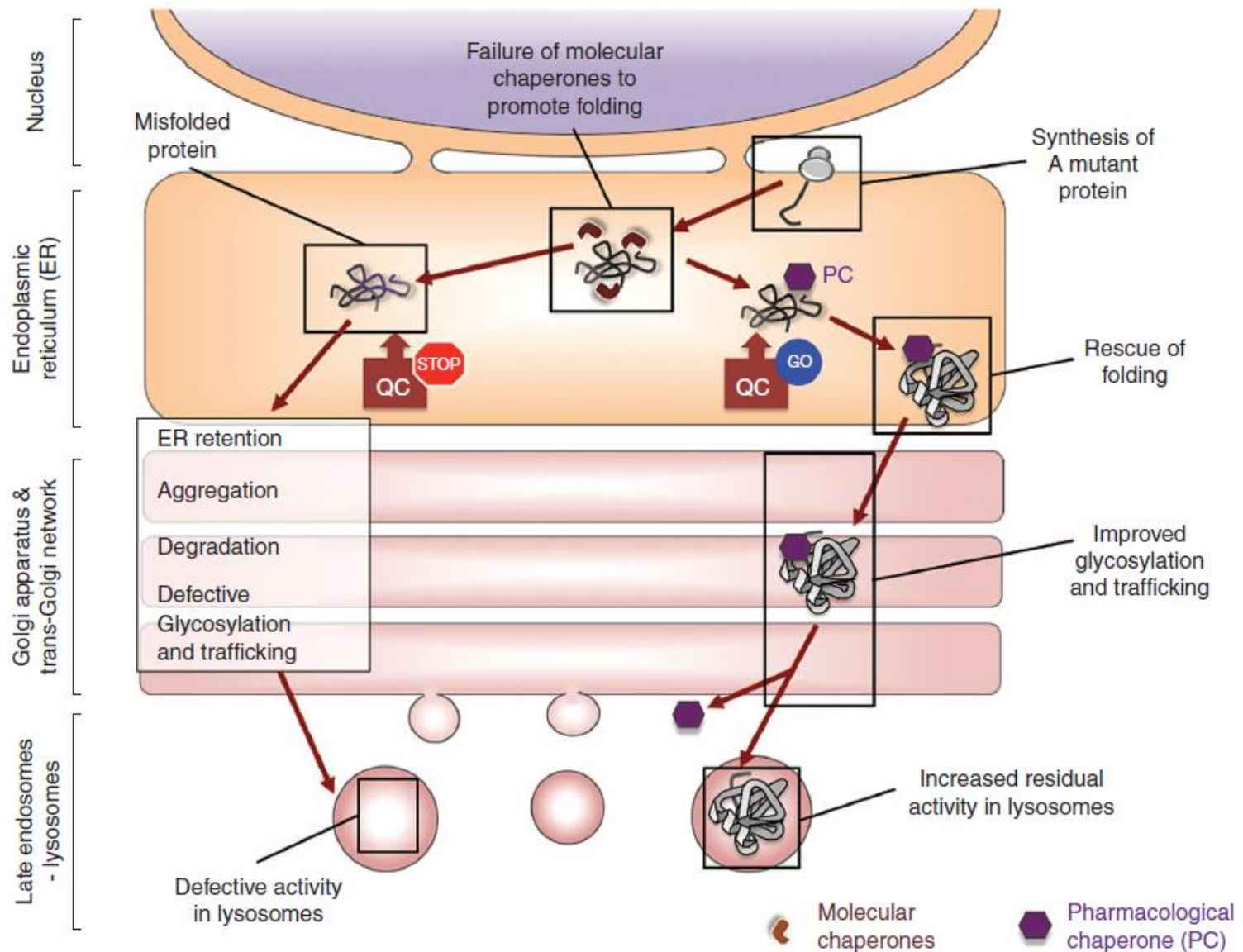
Utilisation de molécules de faible poids moléculaires (= chaperones), à **concentration très faible**, pouvant rétablir une conformation «correcte» de la protéine et permettre ainsi son transport au lysosome rétablissant ainsi un certain degré d'activité.



❑ Importance du dosage (agir sur conformation sans inhiber la fonction catalytique)

❑ Application au cas par cas; «mutation-spécifique» 😞

❑ Franchissement barrière hémato-méningée 😊



Parenti et al. Mol Ther. 2015 23:1138-48

Les chaperons pharmacologiques sont spécifiques du site actif de différentes enzymes lysosomales. Elles sont initialement des inhibiteurs enzymatiques qui, à concentrations sub-inhibitrices, aident à stabiliser la conformation de la protéine naissante mutée, favorisant son transport du réticulum endoplasmique, via l'appareil de Golgi, jusqu'au lysosome où elle peut exercer sa fonction catalytique.

Thérapie de la maladie de Fabry par molécule chaperon (migalastat)

La maladie de Fabry est une maladie génétique liée à l'X due à un déficit en α -galactosidase lysosomale

- ↪ accumulation de globotriaosylceramide (Gb3)
- ↪ développement d'une affection multisystémique avec insuffisance rénale, cardiomyopathie et accidents cérébrovasculaires.

Patients	2-0103	2-0104	2-0202	3-0301	3RF01	3RF03	2-0102	3-0302	3-0303
Mutation	p.P259R	p.P259R	p.R301Q	p.F295C	p.N215S	p.P205T	p.L415P	p.C94S	p.R112C
HEK-293	R	R	R	R*	R	R	NR	NR	NR
α -GalA CMSP (au moins + 50 %)	+	+	+	+	+	+	-	-	+
α -GalA rein (au moins + 50 %)	+	+	+	+	+	+	-	-	-
α -GalA peau (au moins + 50 %)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gb ₃ urinaire	+ (- 60 %)	+ (- 75 %)	+ (- 38 %)	-	+ (- 20 %)	+ (- 52 %)	-	-	-
Gb ₃ biopsie peau (LC/MS)	+ (- 31 %)	+ (- 11 %)	-	-	-	+ (- 57 %)	-	-	-
Gb ₃ biopsie rein (LC/MS)	+ (- 41 %)	+ (- 6 %)	+ (- 21 %)	-	-	+ (- 36 %)	+ (- 22 %)	-	-
Gb ₃ biopsie rein (- 50 % d'inclusions)	+	+	-	+	+	NA	-	-	-
Résultat combiné	+	+	+	+/-	+	+	-	-	-

[Recherche des mutations](#)[Consulter les tableaux](#)

Rechercher les mutations GLA

Vous pouvez utiliser cet outil de recherche pour savoir si une mutation spécifique du gène GLA a été classée comme sensible (« amenable ») au traitement par GALAFOLD[®] conformément à l'indication thérapeutique approuvée.

GALAFOLD[®] est indiqué dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible.

Les patients de sexe féminin ont deux gènes GLA sur deux chromosomes différents. La patiente est considérée comme sensible si les mutations GLA sur l'un ou l'autre des chromosomes sont sensibles. Veuillez à bien utiliser la fonction de recherche appropriée pour déterminer si la ou les mutations sur chaque chromosome sont sensibles.

LE PATIENT A UNE MUTATION INIQUE

LE PATIENT A DES MUTATIONS MULTIPLES*

Saisissez un changement de nucléotide ou un changement d'acide aminé.

Pour un changement de nucléotide

Veuillez utiliser le format c.#A>B ou c.A#B pour les changements de séquence nucléotidique, où « c. » est optionnel ; # indique un nombre ; A et B sont des lettres. Exemples : c.8T>C ou c.T8C

Pour un changement d'acide aminé

Veuillez utiliser le format p.A#B pour les changements de séquence protéique, où « p. » est optionnel ; # indique un nombre ; A et B sont des lettres. Exemple : p.L3P

[Chercher](#)

[Voir le résumé des caractéristiques du produit](#)

Date de dernière mise à jour: 29 Mai 2020

Cette dernière mise à jour comprend l'ajout de l'ensemble des mutations missense dans le gène GLA qui n'étaient pas déjà répertoriées

☞ Migalastat = exemple de chaperon pharmacologique et d'une médecine personnalisée pour le traitement d'une maladie de surcharge lysosomale.



Galafold 123 mg, gélule, boîte de 1 plaquette de 14



Galafold est un médicament sous forme de gélule (14) à base de Migalastat (123 mg).

Autorisation de mise sur le marché le 26/05/2016 par AMICUS THERAPEUTICS au prix de 16 081,41€.

TOP 10 DES MÉDICAMENTS LES PLUS CHERS SELON LE REMBOURSEMENT PAR PATIENT EN 2018

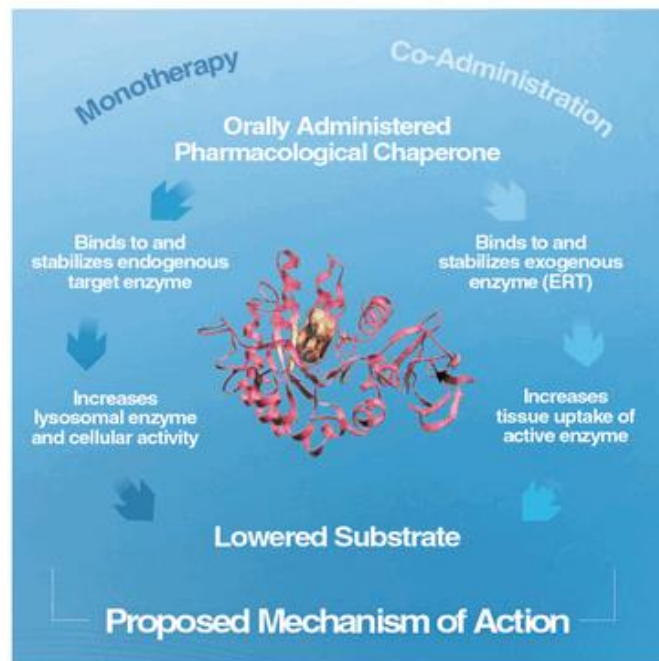
Molécule	Nom commercial	Maladie	Nombre de patients	Prix du traitement (par patient/an, en €)
Galsulfase	Naglazyme	Mucopolysaccharidose	1	636.250
Alglucosidase alfa	Myozyme	Maladie de Pompe	9	375.438
Imiglucerase	Cerezyme	Maladie Gaucher	5	335.658
Eculizumab	Soliris	Traitement SHU atypique	12	291.984
Ivacaftor	Kalydeco	Mucoviscidose	4	228.865
Factor VIII inhibitor bypassing activity	Feiba	Hémophilie A	2	202.252
Coagulation factor IX	Octanine	Hémophilie B	8	188.883
Aqalsidase alfa	Replagal	Maladie de Fabry	4	185.083
Migalastat	Galafold	Maladie de Fabry	2	146.980
Coagulation factor VIII	Factane	Hémophilie A	91	135.125

Source: Mutualités libres

Pharmacological Chaperones

One Technology, Two Novel Applications

- Based on patient's own mutated enzyme
- Potential alternative to Enzyme Replacement Therapies (ERTs)



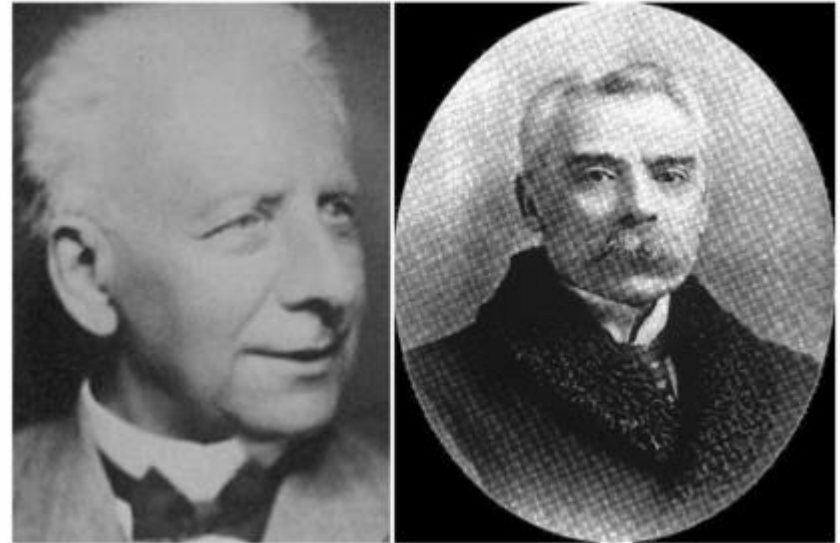
- Potential to improve ERT stability, uptake and activity & lower immunogenicity

INDICATION	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE 1/2	PHASE 3	REGULATORY	COMMERCIAL
FABRY FRANCHISE						
Galafold® (migalastat)	ODD					
Fabry Gene Therapy						
POMPE FRANCHISE						
AT-GAA (cipaglucosidase alfa + miglustat)	BTD ODD					
Pompe Gene Therapy						
NEXT-GENERATION RESEARCH PROGRAMS						
Multiple programs*						

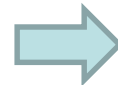
ODD - Orphan Drug Designation

BTD - Breakthrough Therapy Designation

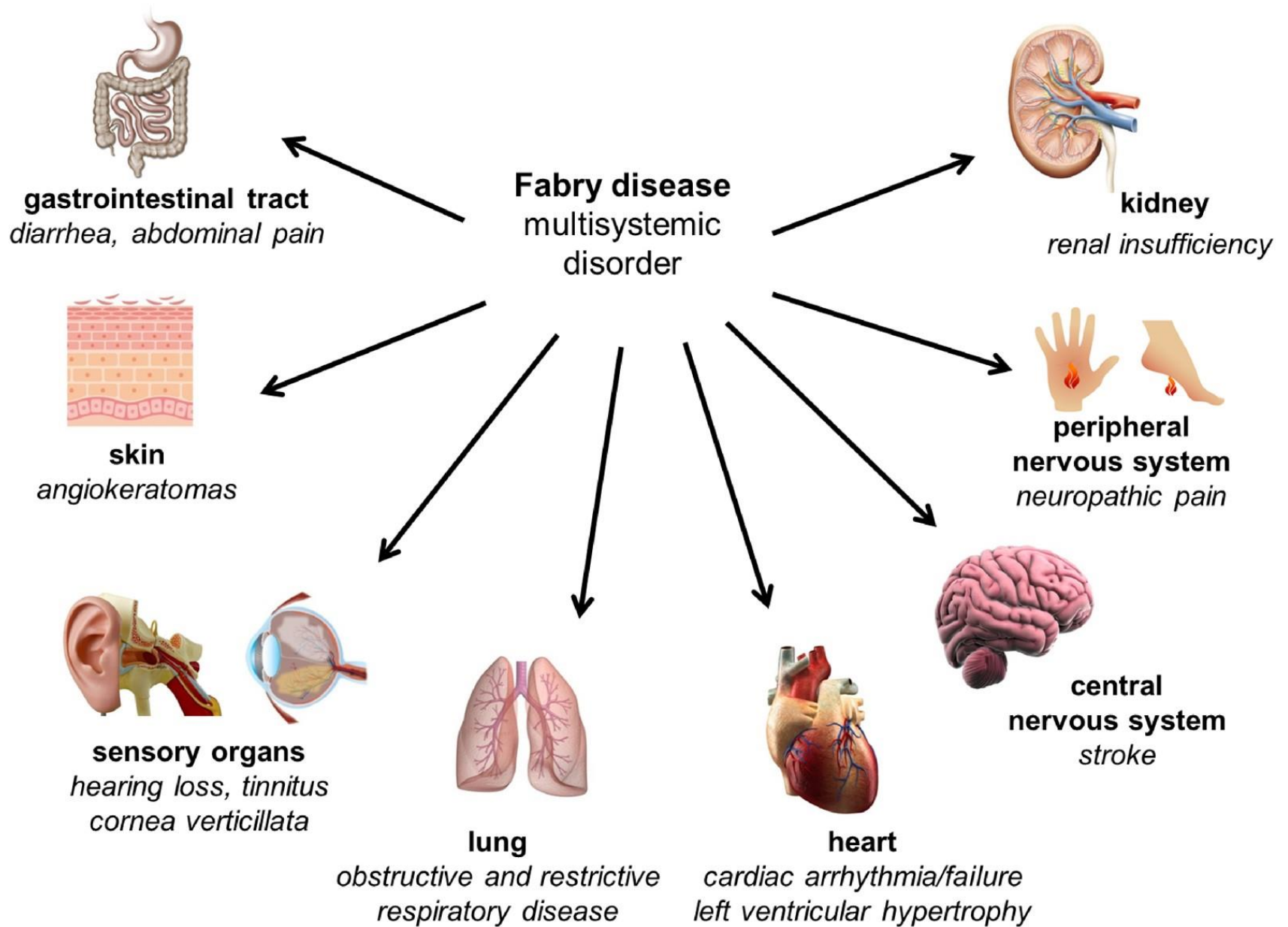
La maladie de Fabry



Johannes Fabry, William Anderson



Premières descriptions
faites en 1898

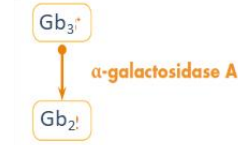
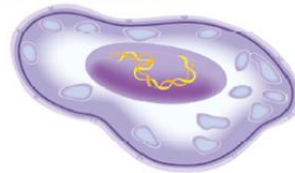


❑ Maladie héréditaire de transmission liée à l'X

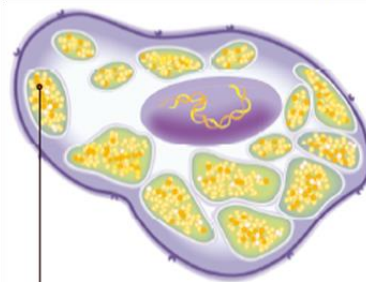
Décrite pour la première fois en 1898 par William Anderson et Johannes Fabry, la maladie de Fabry est une sphingolipidose d'origine génétique liée à une mutation du gène *GLA* (chr Xq21.3 - q22)

- ❑ Maladie de surcharge lysosomale due à un déficit enzymatique en α -galactosidase A (Accumulation de son substrat (Gb₃) au sein des lysosomes)

Cellule saine



Cellule d'un patient atteint de la maladie de Fabry



Lysosomes
surchargés
en Gb₃

❑ Aspects Cliniques

Organ Involvement %

% Manifestations

Heart 68%

Left ventricular hypertrophy
Right ventricular hypertrophy
Congestive heart failure
Arrhythmias
Myocardial ischemia

Kidney 45%

Microalbuminuria
Proteinuria
Progressive renal failure
Peripheral Nervous System 45%
Neuropathic pain
Acroparaesthesias
Acute pain crisis
Thermal sensation deficits
Dysautonomia
Perspiration disorders
Gastrointestinal dysmotility
Median nerve entrapment
Cramp-Fasciculation Syndrome

Eye 38%

Cornea verticillata
Cataract

Central Nervous System 34%

Ischemic Stroke
Transient Ischemic Attack
Vascular Dementia
Hemorrhagic Stroke
Vertebrobasilar Dolichoectasia

Skin 34%

Angiokeratomas
Lymphedema
Coarse facial features

Ear 19%

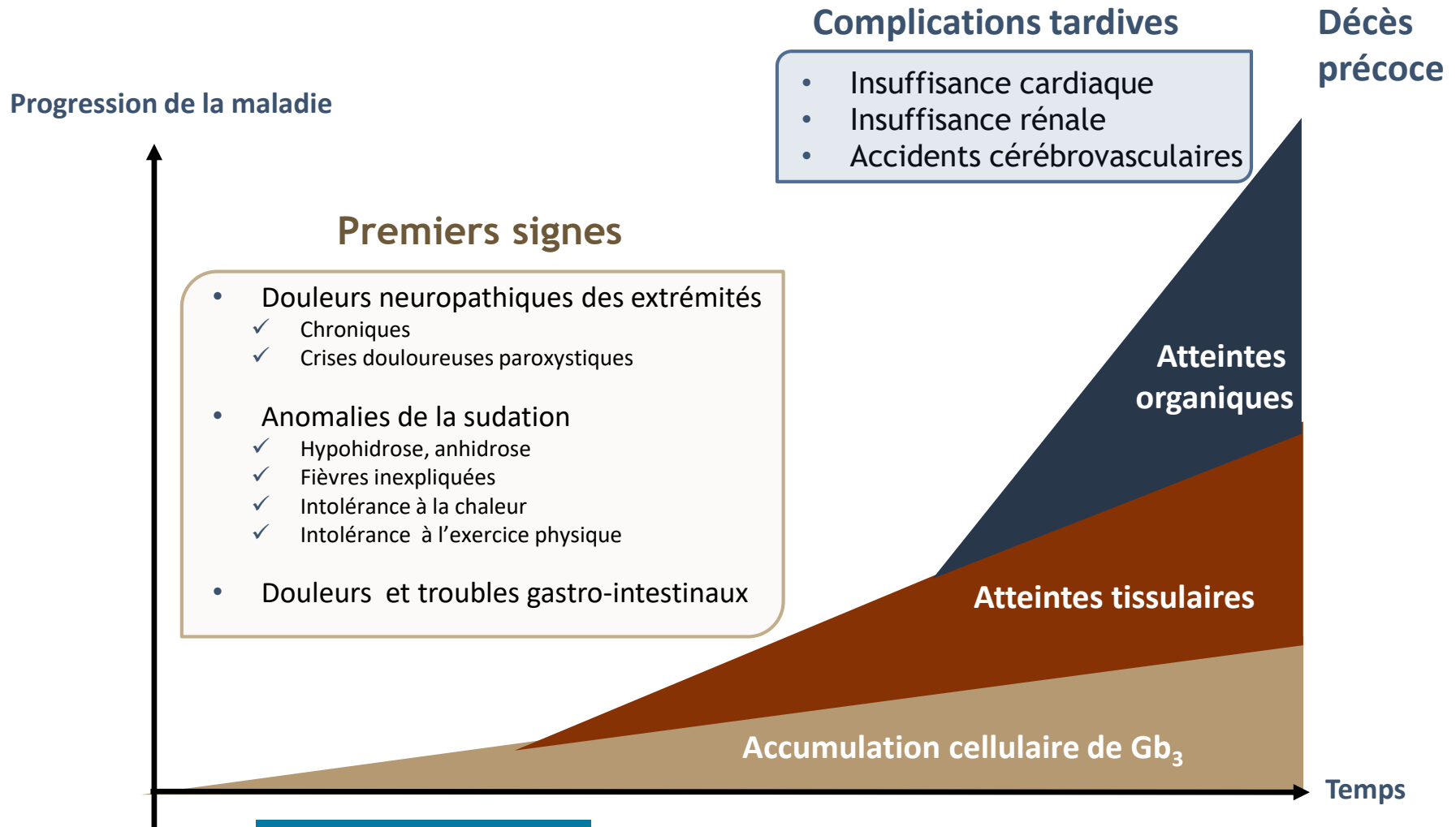
Hearing loss
Vestibular disturbances

Miscellaneous

Chronic cough
Osteopenia
Anemia
Azoospermia
Hypothyroidism

Une maladie progressant à bas bruit

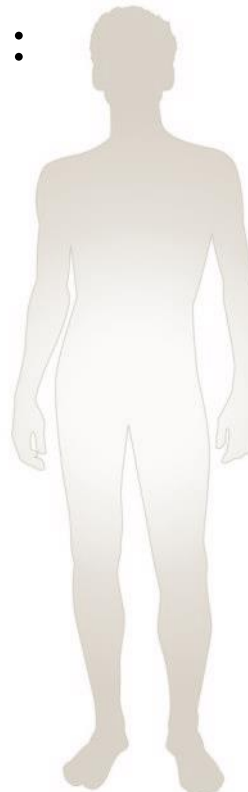
A diagnostiquer avant la dégradation de l'état général



Une maladie impactant l'espérance de vie

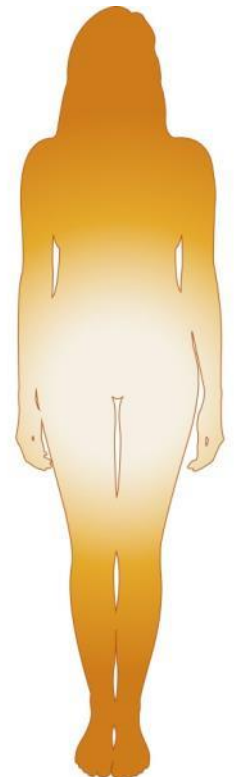
Réduction de l'espérance de vie moyenne :

- Seul un diagnostic précoce permet :
 - Un suivi optimal des patients
 - Une prise en charge adaptée
- avant l'apparition de lésions sévères irréversibles



Homme

20
ans



Femme

15
ans

Atteintes cardiaques ⁽²¹⁾

Spectre de la cardiopathie

**Atteintes cardiaques :
1^{ère} cause de décès
chez les patients atteints
de maladie de Fabry**

- Dépôt
- Epaissement des feuillets valvulaires
- Régurgitation

Valve

Cardiomyocyte

- Hypertrophie
- Changements de la fonction
- Mort des cardiomyocytes

**Accumulation
de sphingolipides dans les
lysosomes du tissu cardiaque**

Endothélium

- Altération de la fonction endothéliale
- Vasorégulation anormale
- Occlusion accrue des petits vaisseaux

- Dépôt
- Toxicité directe
- Fibrose associée à des modifications de la MEC*

**Système de
conduction**

* MEC: matrice extracellulaire

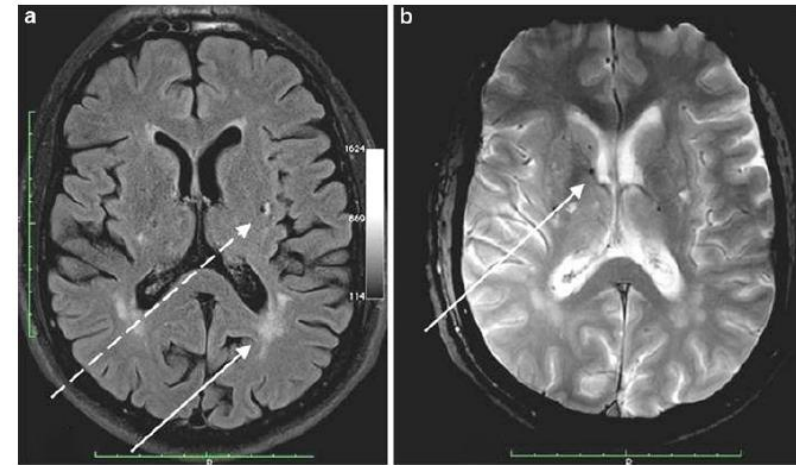
Atteintes du système nerveux central (23-26)

Complications cérébro-vasculaires

- Prévalence et sévérité augmentant avec l'âge
- **2^{ème} cause de décès chez ces patients**
- Complications fréquentes de la maladie (20-25%)
- Principales caractéristiques des AVC :
 - **Majoritairement ischémiques** (87% des cas)
 - Chez le **sujet jeune** ; âge médian au 1er AVC : 39 ans ♂, 45,7 ans ♀
 - **Fréquemment récidivants**

D'après Viana-Baptista.

Stroke and Fabry disease. J Neurol 2012; 259: 1019–28



Homme de 53 ans atteint de maladie de Fabry. Le diagnostic a été posé après un AVC (atteintes cardiaques et rénales peu sévères).

Lésions de la substance blanche (flèche blanche) et infarctus lacunaires (flèche en pointillé)

Atteintes cutanées (6, 7, 33-35)

Angiokératomes diffus - 71% des hommes et 35% des femmes

Télangiectasies - 23% des hommes et 9% des femmes

- **Dilatation de petits vaisseaux cutanés** formant de fines lignes rouges, parfois violettes

Œdèmes, Lymphœdèmes - 16% des hommes et 6 % des femmes

- Conséquence des modifications structurelles et fonctionnelles des microvaisseaux lymphatiques cutanés



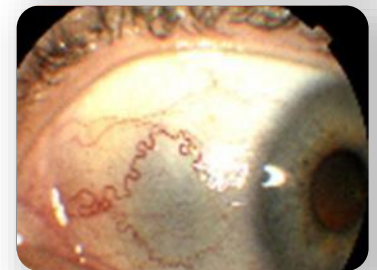
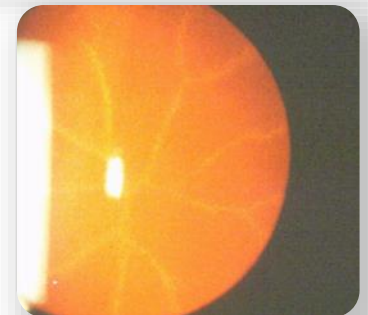
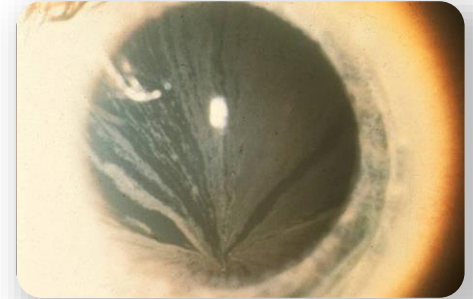
D'après Orteu et al. Br. J. Dermatol. 2007; 157;



Atteinte oculaire (37, 38)

90 % des cas

- Généralement **asymptomatique**
- Sans perte d'acuité visuelle
- Signes typiques de la maladie :
 - **Opacités** liées aux dépôts de Gb₃
 - Cornée verticillée
 - Cataractes
 - **Anomalies des vaisseaux rétiniens et conjonctivaux**
 - Télangiectasies
 - Tortuosités

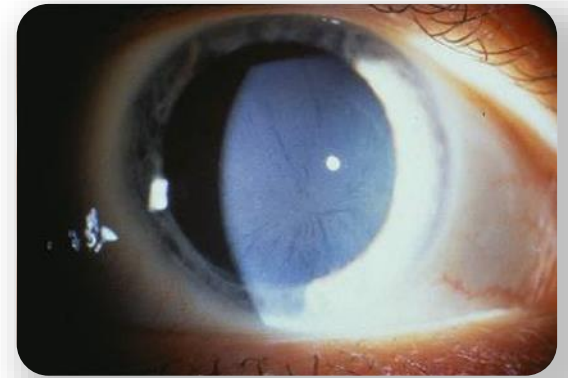


D'après Samiy. Survey of Ophthalmology 2008

Atteinte oculaire (37, 38)

Cornée verticillée

- Manifestation oculaire **la plus fréquente** et **la plus caractéristique de la maladie de Fabry**
- Présente chez la majorité des patients
- **Dépôts cornéens**, au niveau des couches épithéliales ou sous-épithéliales de la cornée ou proches de la membrane de Bowman :
 - Visibles lors d'un **examen à la lampe à fente** selon un axe tangentiel
 - Dès l'enfance, sous forme d'un halo diffus et, progressivement, sous forme de cornée verticillée
 - **Bilatéraux**



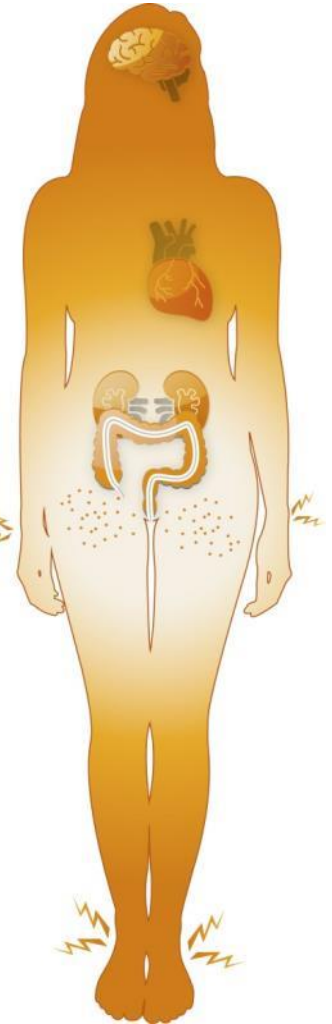
D'après Samiy. Survey of Ophthalmology 2008

Expression de la maladie de Fabry⁽³⁹⁾

Cas des femmes

Les femmes :

- Ont longtemps été considérées comme porteuses saines
- En réalité :
 - La plupart développent des symptômes
 - Une forte proportion d'entre elles :
 - Présente des atteintes au niveau de leurs organes vitaux (cœur, reins, cerveau)
 - **Retard d'expression par rapport aux hommes d'environ 10 ans**
 - **Expression de la maladie très hétérogène** (probablement en lien avec l'inactivation aléatoire d'un chromosome X)



Symptômes de la maladie de Fabry chez l'adulte ^(6,7,37)

Ne passez pas à côté !

Motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

Atteinte cardiaque

- CMH*
- Troubles du rythme et de la conduction

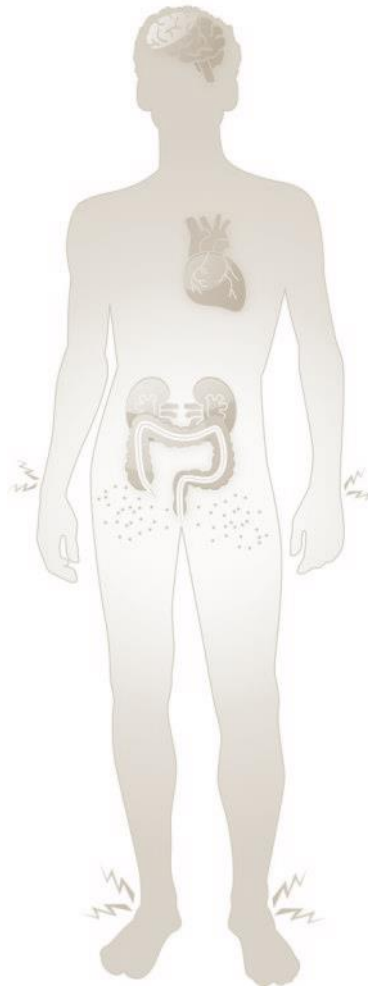
Atteinte rénale d'origine vasculaire

- Microalbuminurie, protéinurie
- Insuffisance rénale : Dialyse, Transplantation

Atteinte cérébrovasculaire

- AVC** et AIT*** précoces

Antécédents familiaux



Autres éléments de diagnostic

Douleurs neuropathiques des extrémités

- Chroniques +/- crises douloureuses paroxystiques actuelles ou passées

Troubles de la sudation

- Intolérance à la chaleur
- Intolérance à l'exercice physique

Troubles digestifs inexpliqués

Atteinte oculaire

- Cornée verticillée

Autres atteintes

- Angiokératomes
- Asthénie
- Atteinte cochléo-vestibulaire

*CMH : CardioMyopathie Hypertrophique ** AVC : Accident Vasculaire Cérébral *** AIT : Accident Ischémique Transitoire

Modalités du diagnostic (5, 43)

Un diagnostic possible grâce à une simple prise de sang

Modalités pratiques

- Libeller une **ordonnance** mentionnant :
 - Age et sexe du patient
 - Résumé du tableau clinique
 - Recherche de la maladie de Fabry
- **Formulaire de consentement éclairé du patient nécessaire à toute recherche génétique**



Chez l'homme

Mise en évidence d'un déficit de l'activité en α -galactosidase A dans les leucocytes et/ou sur goutte de sang séché

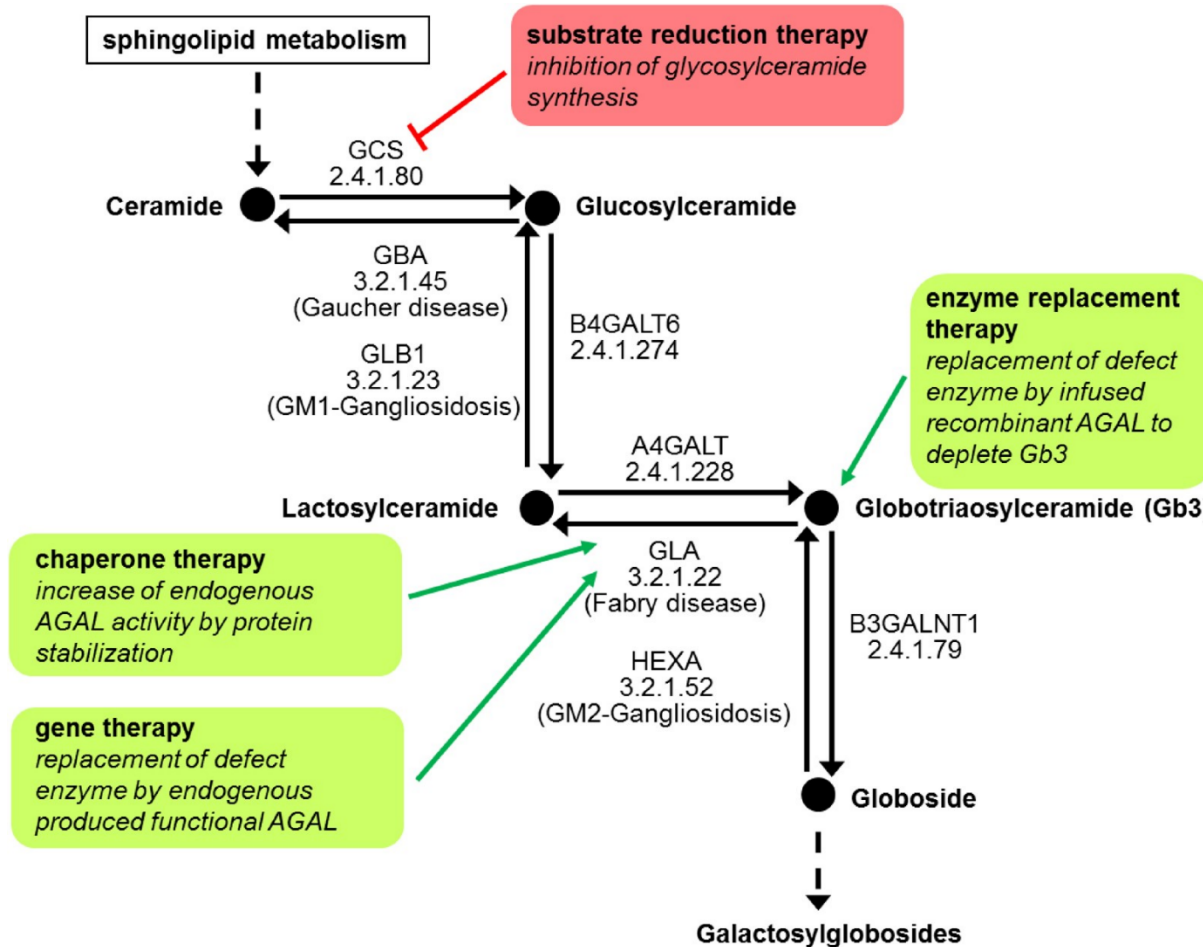


Chez la femme

Mesure de l'activité en α -galactosidase A + éventuellement dosage du lysoGB3 plasmatique peuvent orienter le diagnostic de manière préliminaire .

Confirmation du diagnostic par la recherche d'une mutation du gène GLA

Stratégies Thérapeutiques



En synthèse



**Un diagnostic
biologique simple**

**Une prise en
charge
spécifique à
débuter le plus
tôt possible**

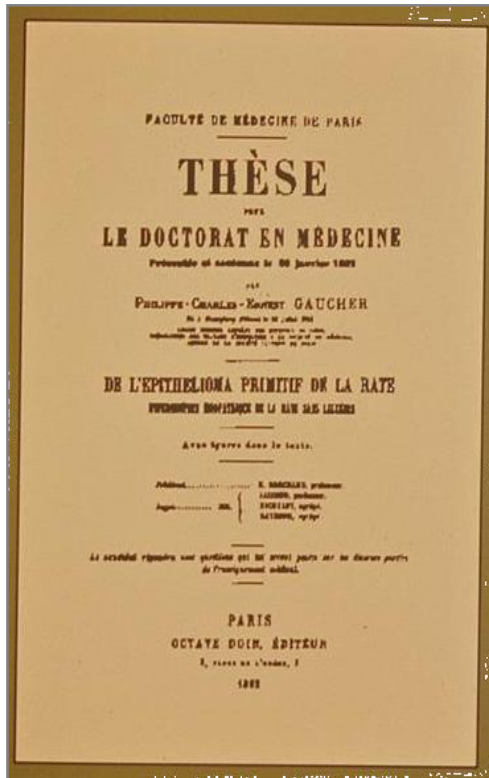
**Des signes cliniques
à ne pas manquer**

**Un important
retard au diagnostic**

**Une maladie évolutive
pouvant conduire
au décès précoce**

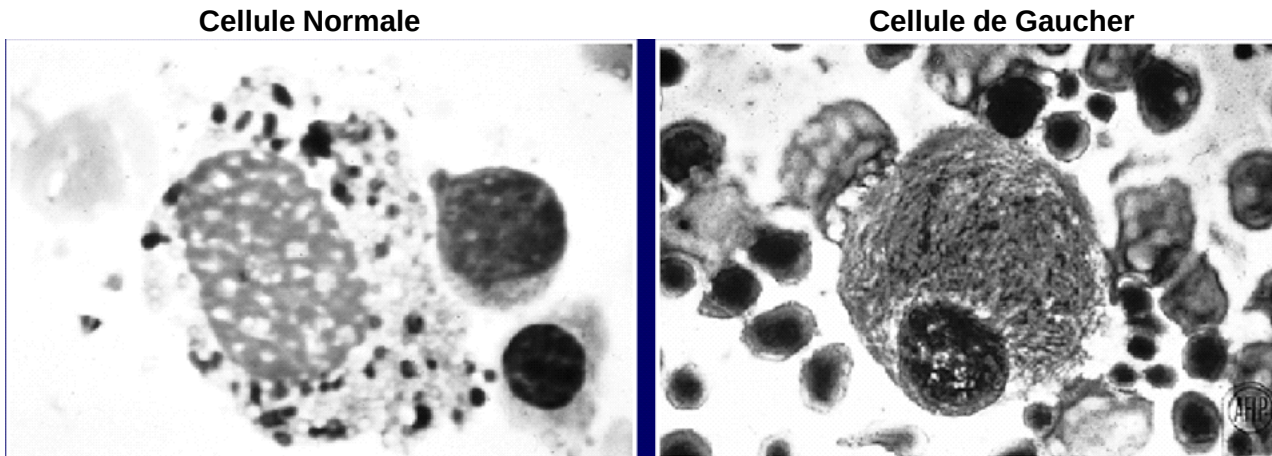
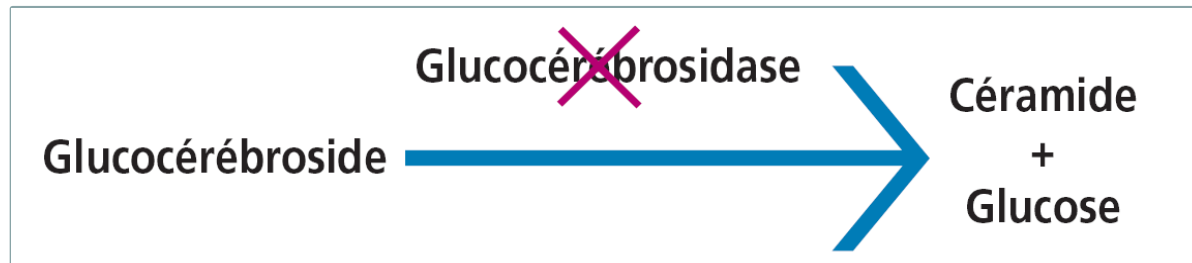


La maladie de Gaucher



Ernest GAUCHER (1854-1919)

- ❑ Déficit **Glucocérébrosidase** :
 - Accumulation de glucocérébrosides dans les macrophages tissulaires.
- ❑ Atteinte multisystémique d'évolution imprévisible
- ❑ Degrés de gravité et des vitesses d'évolution extrêmement variables



*Accumulation de glucocérébroside
dans lysosome des macrophages*

Maladie de Gaucher, des atteintes multisystémiques

Atteintes viscérales

- Splénomégalie (*présente chez tous les patients, (5 à 20 x > normale)*)
- Hépatomégalie (*2 à 4 X > normale*)

Les symptômes peuvent apparaître chez l'enfant comme chez l'adulte

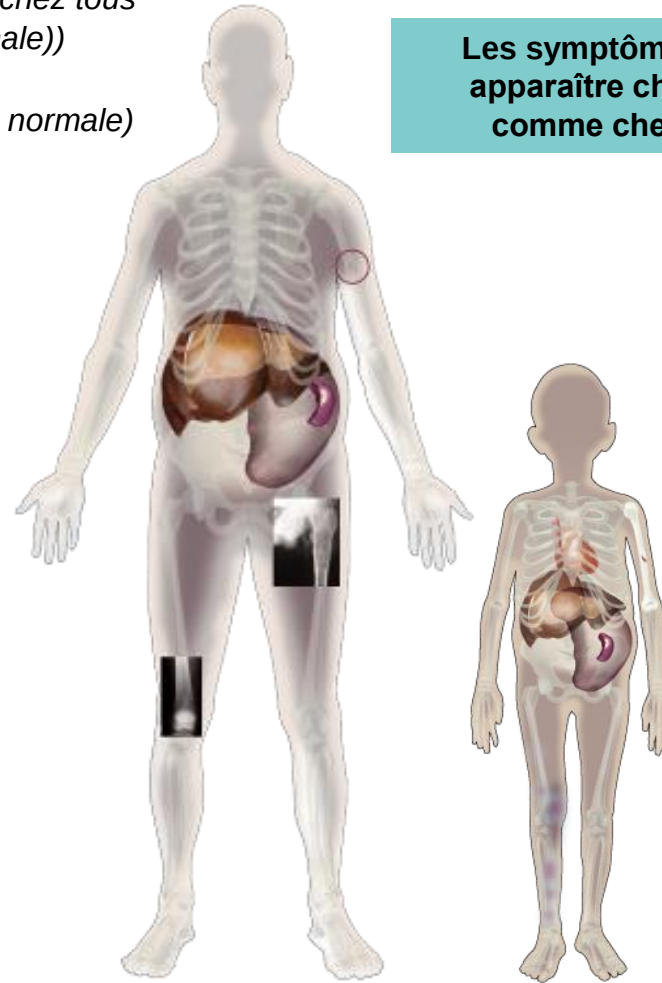
Atteintes hématologiques

- Thrombopénie
- Anémie
- Asthénie

Atteintes osseuses

- Douleurs osseuses
- Crises osseuses
- Ostéopénie
- Ostéoporose
- Ostéonécrose
- Infarctus osseux
- Lyse osseuse
- Fractures pathologiques

Retard de croissance

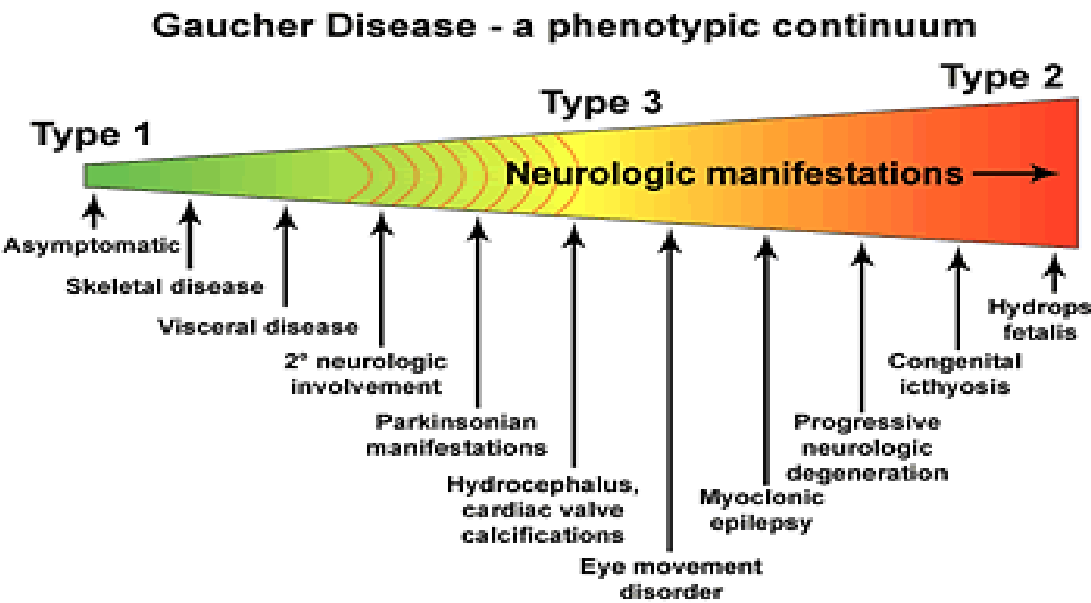


L'évolution de cette maladie chronique peut entraîner des atteintes irréversibles, en particulier osseuses

❑ Phénotypes de la maladie de Gaucher

	Type 1 Non neuronopathique	Type 2 Neuronopathique aigu	Type 3 Neuronopathique chronique
Age d'apparition	Enfance et adulte	Dès la première année de vie	Enfance
Prévalence	1/50000 (1/500 dans pop. Juive Ashkénaze)	1/150000	1/100000
Atteinte système nerveux central	Non	Sévère	Modérée à sévère
Évolution de la maladie	Progressive	Rapide	Progressive
Fréquence	95%	1%	4%

Forte propension à développer maladie de Parkinson !!



❑ La plus fréquente des maladies lysosomales

❑ Transmission autosomique récessive

❑ Prévalence estimé à 1/50 000

– Fréquence porteurs chez Juifs Ashkenazes : 1:15

❑ Age moyen du diagnostic $\approx$ 20 ans (Type 1)

❑ Génétique

✓ Mutations sur gène *GBA* (bras long chro. 1, locus q22)

➦ 🔴 : présence pseudogène 16 kb en aval du gène *GBA*

➦ Plus de 200 mutations: p.Asn370Ser, p.Leu444Pro, 84insG, p.Arg463Cys, IVS2+1G>A,....

➦ Type 1 ~ p.Asn370Ser

➦ Type 3 ~ p.Leu444Pro

➦ p.Asp409His ~ calcifications cardiaques

➦ Allèles recombinants gène/pseudogène (allèle RecNcil)

➦ Globalement peu de corrélations phénotype / génotype

✓ Mutations sur gène *PSAP* (rare) $\Rightarrow$ déficit en SAP-C

❑ Diagnostic biologique

- Dosage enzymatique de la glucocérébrosidase
 - ❖ Confirmation du diagnostic si taux enzymatiques < à 20 – 25% des taux normaux
 - ❖ Activité résiduelle non prédictive du degré de sévérité de la maladie
- Rôle du génotypage et de l'enquête familiale
 - ❖ Le génotypage peut être prédictif de certaines atteintes, notamment neurologiques
 - ❖ Systématiquement réalisé chez l'enfant

❑ Traitement

- o Enzymothérapie substitutive : traitement de référence (Type 1 et 3)
 - ❖ 1991 : alglucérase, extraite de placenta humain
 - ❖ Maintenant enzymes recombinantes
 - Imiglucérase (Cerezyme, Genzyme) (cellules CHO)
 - Velaglucérase alfa (VPRIV, Shire) (fibroblastes humains)
 - Taliglucérase alfa (Elelyso, Pfizer) (cellules de carottes transgéniques !!)
- o Traitement par réduction de substrat
 - ❖ Miglustat (Zavesca)
 - ❖ Eliglustat (Cerdelga)
 - ↳ Limite accumulation glucosylcéramide
 - ↳ Alternative pour les patients de type 1 (forme légère à modérée) et pour lesquels ERT non envisageable

Table 2. Therapies for Gaucher Disease

Modality	Generic and trade names		Properties	Indications	Significant adverse effects allergic reactions and antibodies
Enzyme replacement therapy (intravenous)	Alglucerase (Ceredase [®])	A placentally derived glucocerebrosidase; the first enzyme to receive approval for Gaucher disease	Type 1 Gaucher disease (children and adults) with one or more signs of anemia, thrombocytopenia, bone disease, hepatomegaly, or splenomegaly	Incidence of hypersensitivity and antibodies is not provided in the label; 12.8% IgG antibodies	
	Imiglucerase (Cerezyme [®])	Recombinant monomeric glycoprotein human β -glucocerebrosidase; 497 amino acids; His not Arg at pos 495 of placental enzyme; oligosaccharide chains modified to expose terminal mannose residues	Long-term therapy for patients with type 1 Gaucher disease (children and adults) with one or more signs of anemia, thrombocytopenia, bone disease, hepatomegaly, or splenomegaly; (in Europe) also for chronic neuronopathic (type 3) Gaucher disease who exhibit clinically significant non-neurological manifestations of the disease. Pregnancy category C	Symptoms suggestive of hypersensitivity in 6.6% (FDA) or 3% (EMA) of patients	
	Velaglucerase alfa (VPRIV [®])	Recombinant human β -glucocerebrosidase; 497 amino acids; same sequence as natural enzyme but added mannose N-linked glycans for target cell recognition	Long-term therapy for patients with type 1 Gaucher disease (children and adults) with one or more signs of anemia, thrombocytopenia, bone disease, hepatomegaly, or splenomegaly; pregnancy category B	15% IgG antibodies Incidence of hypersensitivity not provided in the label; one of 94 patients had an allergic reaction. 1% (one of 94) IgG neutralizing antibodies	
	Taliglucerase alfa (Elelyso [®])	Recombinant human β -glucocerebrosidase; plant-based expression system; primary structure differs from the natural human enzyme by 10 amino acid residues; alternative glycosylation profile	Long-term therapy for patients with Gaucher disease (type 1 children and adults) with anemia, thrombocytopenia, bone disease, hepatomegaly, or splenomegaly; and in Canada, also for pediatric patients with a confirmed diagnosis of type 3 Gaucher disease. Pregnancy category B	Incidence of anaphylaxis (hypersensitivity) is not provided in the label; Two of 32 patients (6%) were reported to have hypersensitivity reactions. 53% (17 of 32 treatment-naïve) and 14% (four of 28 switch); three patients (two naïve) had IgG neutralizing antibodies (negative on cell-based assay)	
Substrate reduction therapy (oral)	Miglustat (Zavesca [®])	Specific glucose analogue reversibly inhibits the critical step in glycosphingolipid synthesis, glucosylceramide synthase; an iminosugar N-(n-Nonyl) 1-deoxynojirimycin	Treatment of adult patients with mild-to-moderate type 1 Gaucher disease. Zavesca may be used only in the treatment of patients for whom enzyme replacement therapy is unsuitable (EMA) or not a therapeutic option (FDA)	Peripheral neuropathy tremor; weight loss; diarrhea; abdominal pain; flatulence; cramps; headache; memory loss; visual disturbances	
	Eliglustat (Cerdelga [®])	Highly specific ceramide analogue inhibitor of glucosylceramide synthase with broad tissue distribution including bone marrow; reduces production of glucosylceramide	Treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1), who are CYP2D6 poor metabolizers (PMs), intermediate metabolizers (IMs) or extensive metabolizers (EMS)	Fatigue, headache, nausea, diarrhea, back pain, pain in extremities, upper abdominal pain; palpitations 3.8% cardiac adverse effects	
Pharmacological chaperones (oral)	Isfagomine, ambroxol	Small molecules, orally administered, that bind and stabilize misfolded glucocerebrosidase resulting in increased ER to lysosome trafficking trafficking and cellular activity	None approved for Gaucher disease: isophagomine failed phase 2, and ambroxol in trial (IIR) for phase 3 in Japan		

The table specifies existing and future therapies for Gaucher disease, including their properties, approved indications, mechanisms, and adverse effects.

Réponse d'un patient à l'enzymothérapie substitutive



Avant traitement
Fille de 8 ans et 8 mois



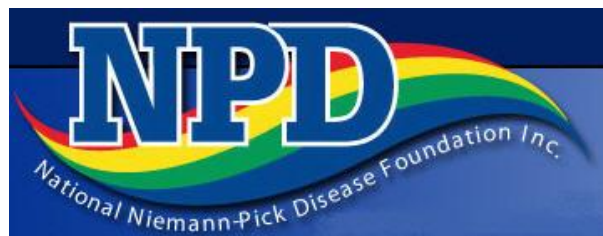
Après traitement
Fille de 10 ans et 10 mois



Gauchers
ASSOCIATION



... / ...



... / ...

