

14 dicembre 2018
SIN CAMPANIA SALERNO

:

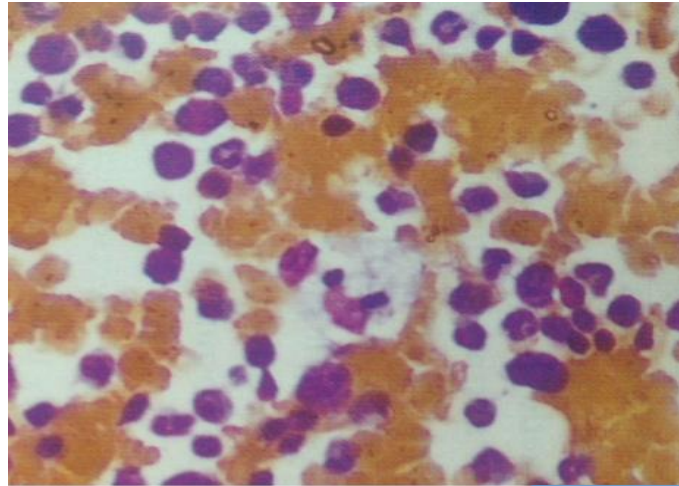
Terapia delle forme adulte e
giovanili di Malattia di Niemann
Pick tipo C

Alessandro Filla
Napoli



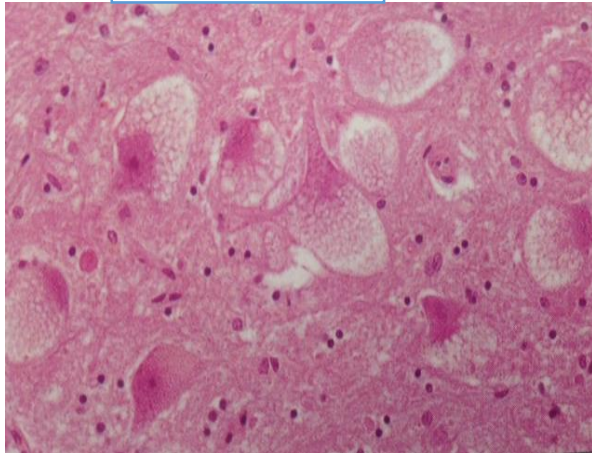
NPC: malattia neuroviscerale

Blue hystiocytes

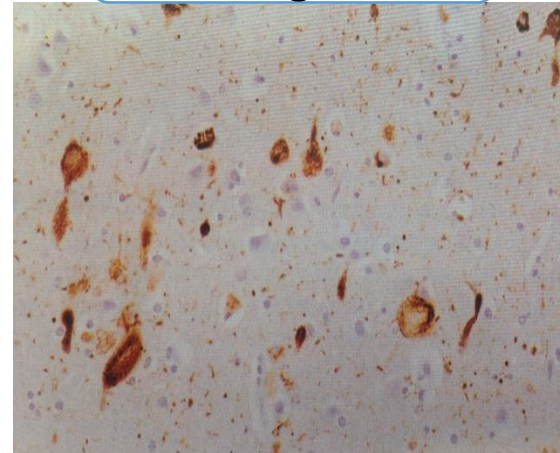


periferia

Baloon cells



Neurofibrillary tangles



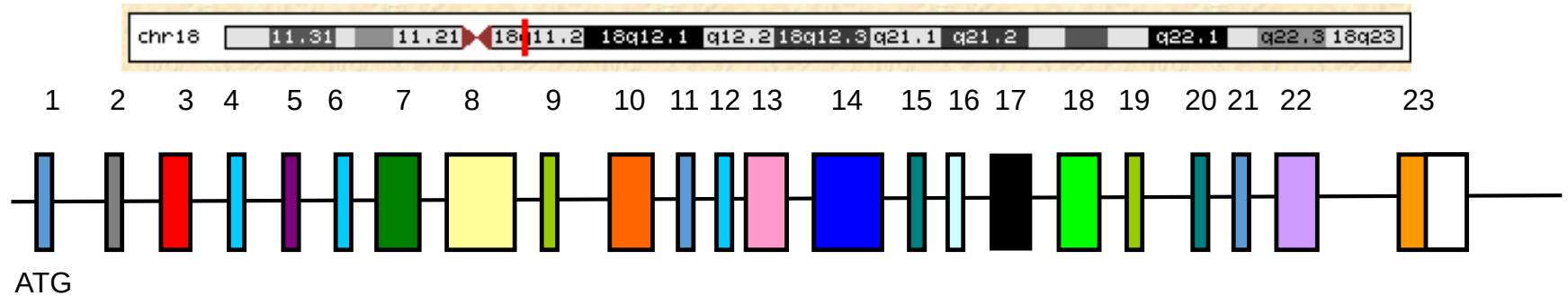
SNC

Malattia di Niemann-Pick tipo C

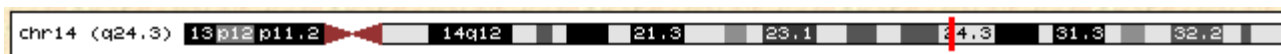
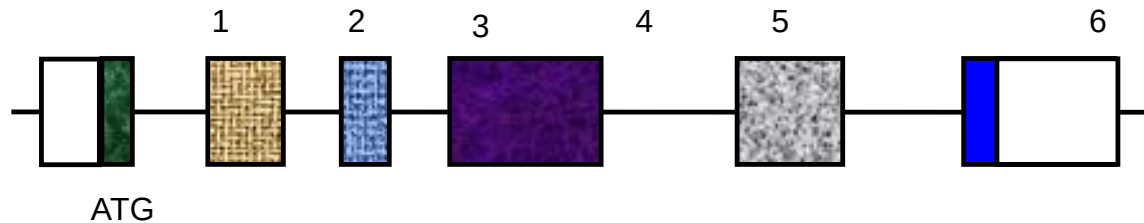
- Quali geni e proteine
- Quali lipidi si accumulano
- Chi è il colpevole?
- Quali segni
- Quali terapie

NPC: quali geni

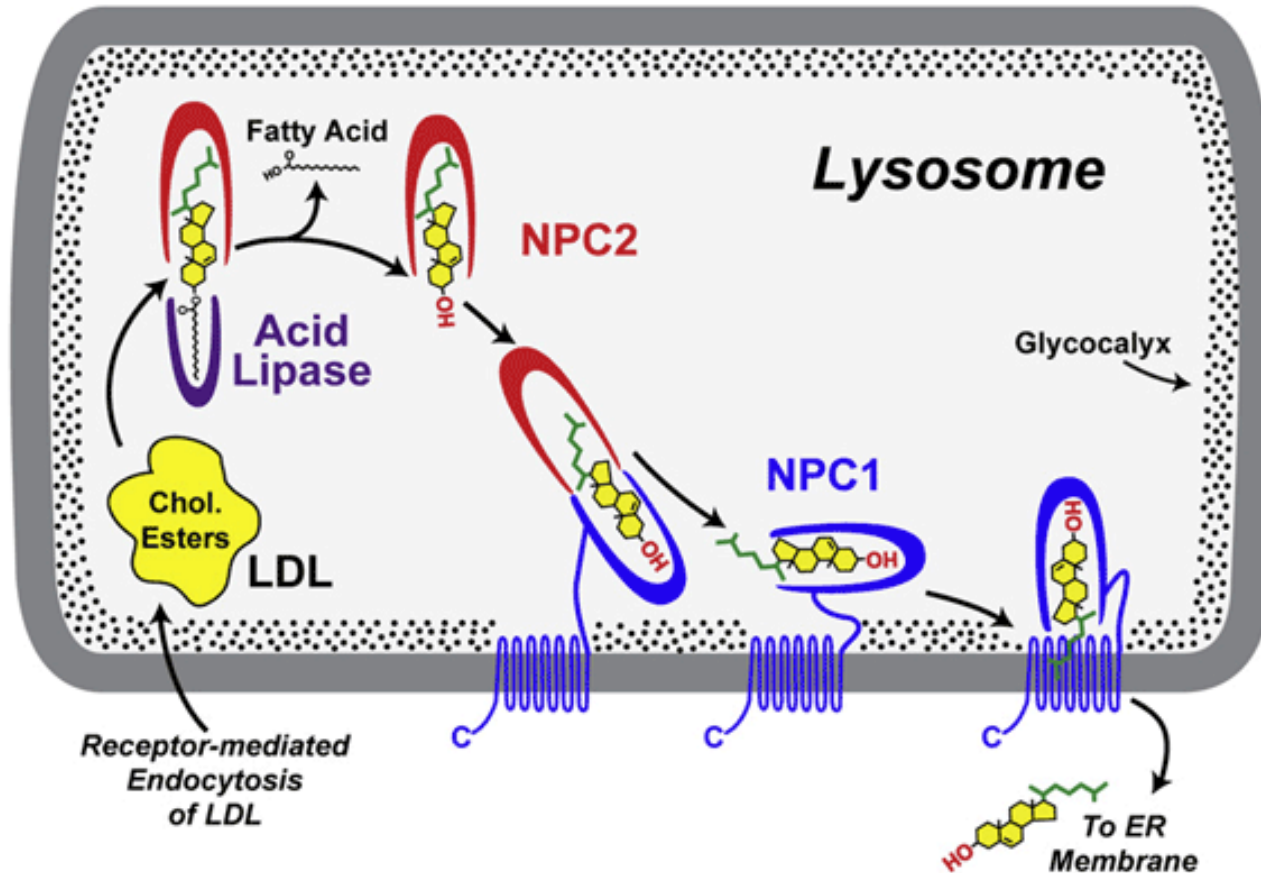
NPC1



NPC2



NPC: quali proteine



L'esatta funzione della proteina NPC1 e NPC2 è ignota
Entrambe necessarie per l'egresso del colesterolo dai lisosomi

NPC: quali lipidi

Nei tessuti extracerebrali

Colesterolo
Sfingomielina
Sfingosina

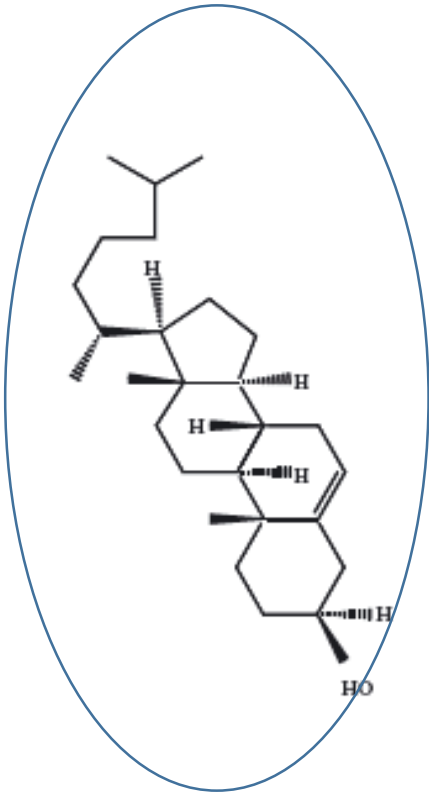
Nel tessuto cerebrale

Cerebrosidi
Glucosilceramide
Lattosilceramide

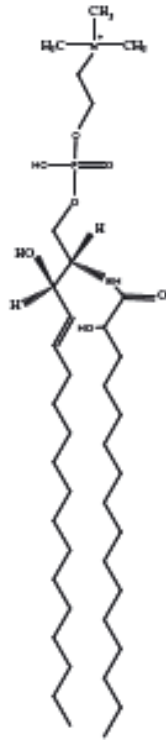
Gangliosidi
GM2
GM3

Sfingosina

NPC: chi è il colpevole



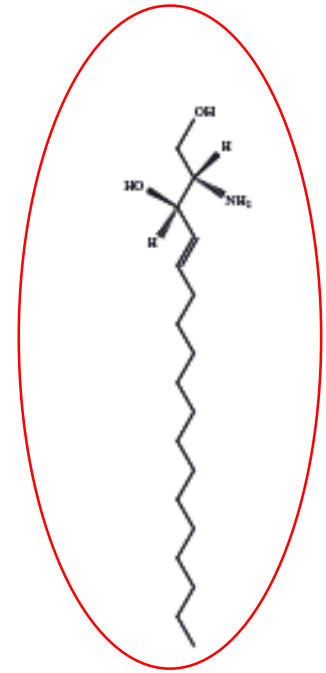
Cholesterol



Sphingomyelin



Glucosylceramide
(GSLs)



Sphingosine

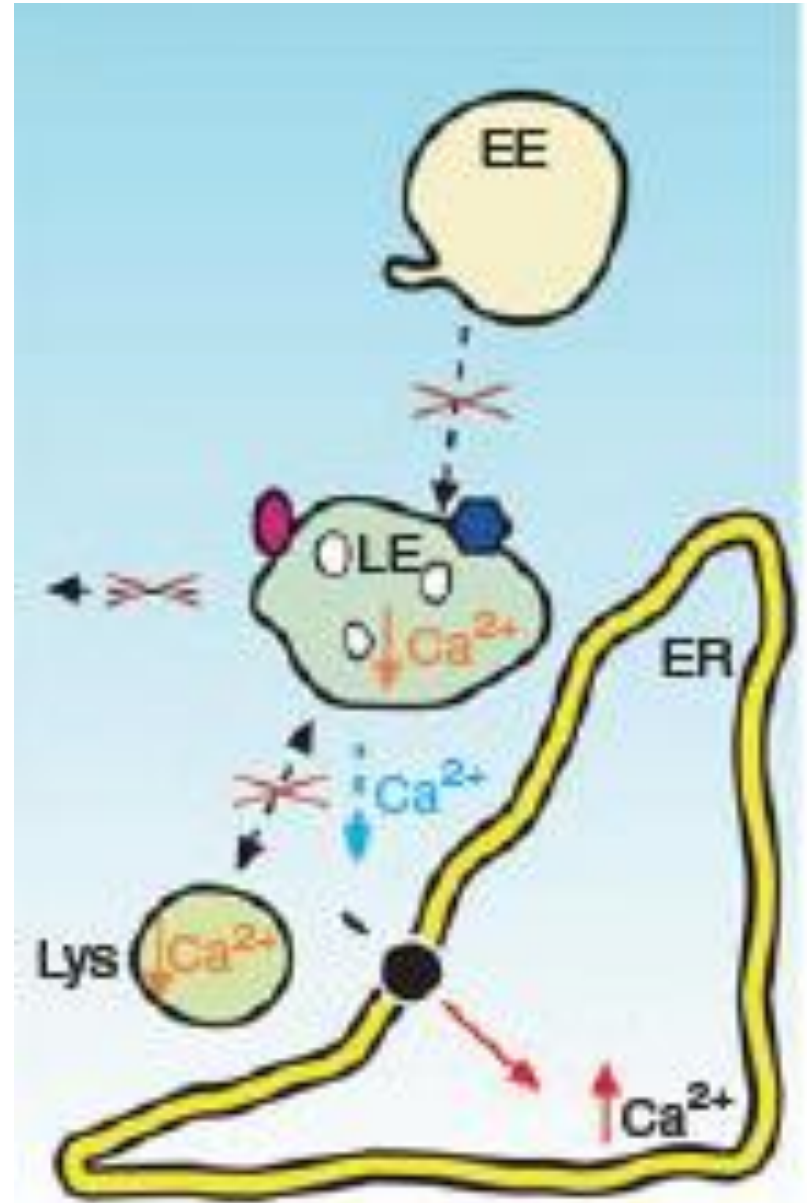
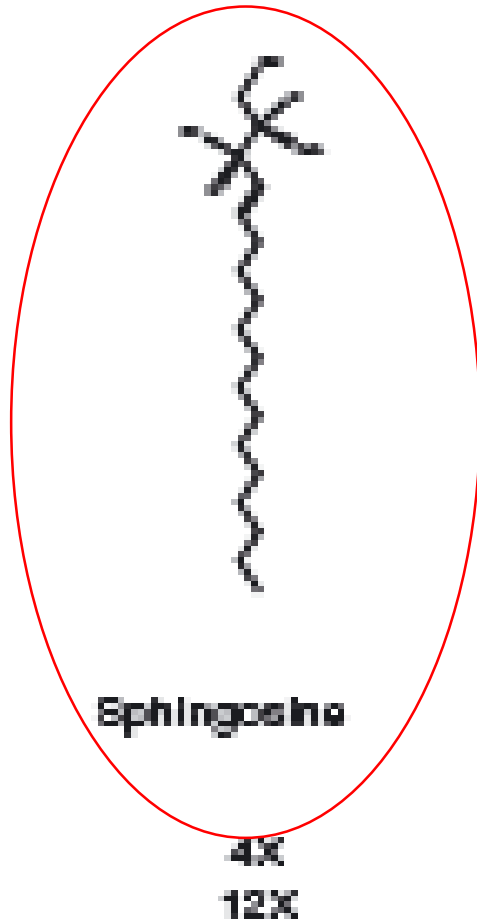
Brain 0X
Liver 4X

0X
4X

3X
2X

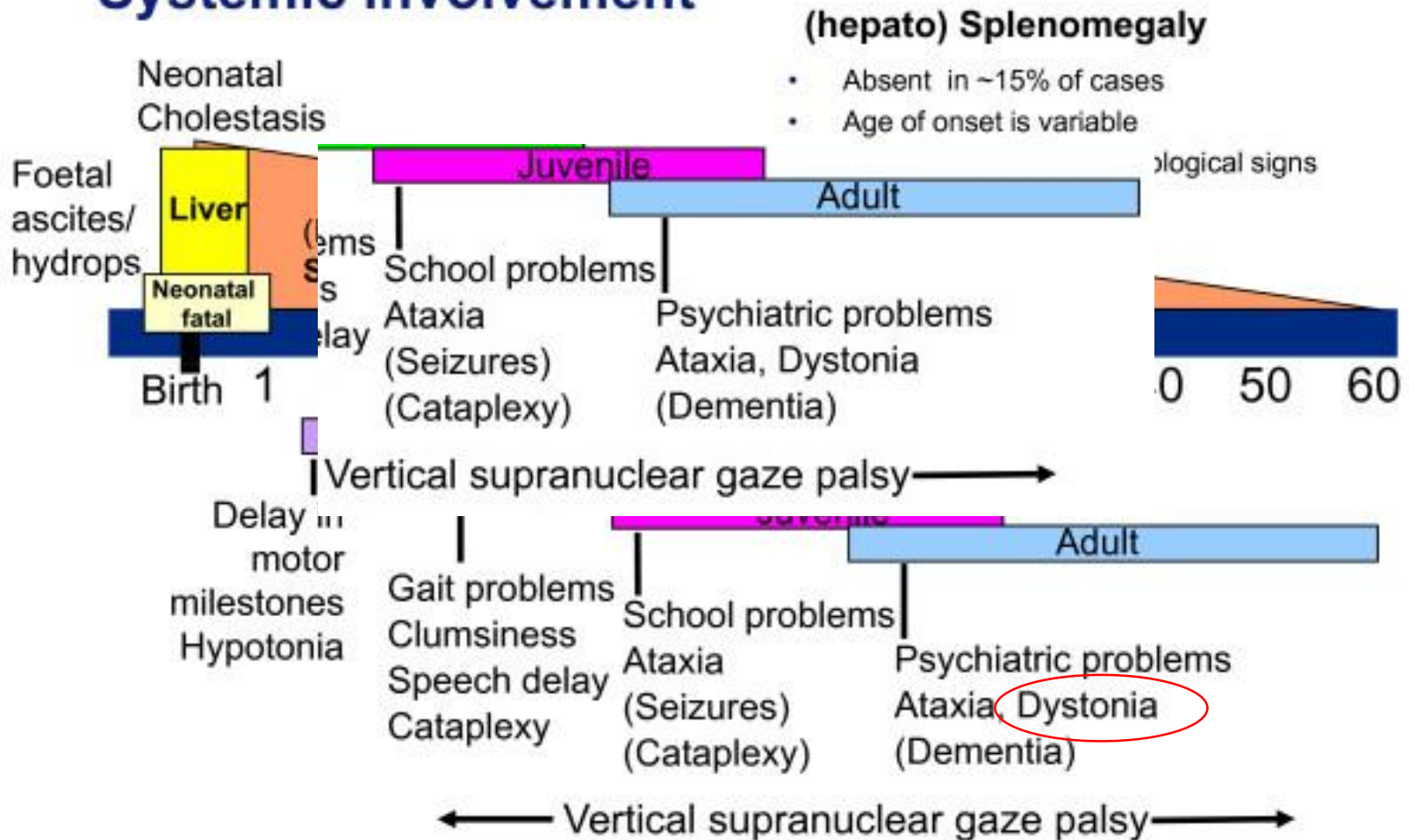
4X
12X

Sfingosina e calcio



NPC: quali forme

Systemic involvement



Neurological involvement

NPC: quali segni



> 15 y

Viscerali 54%
epatosplenomegalia
(polmoni)

Corticali 62%
psichiatrici
cognitivi
(epilessia)

Deep brain 96%
Cervelletto
Tronco
Nuclei della base

96%
Deep brain

58%
Gangli della base
Corea, parkin

76%
Cervelletto
atassia

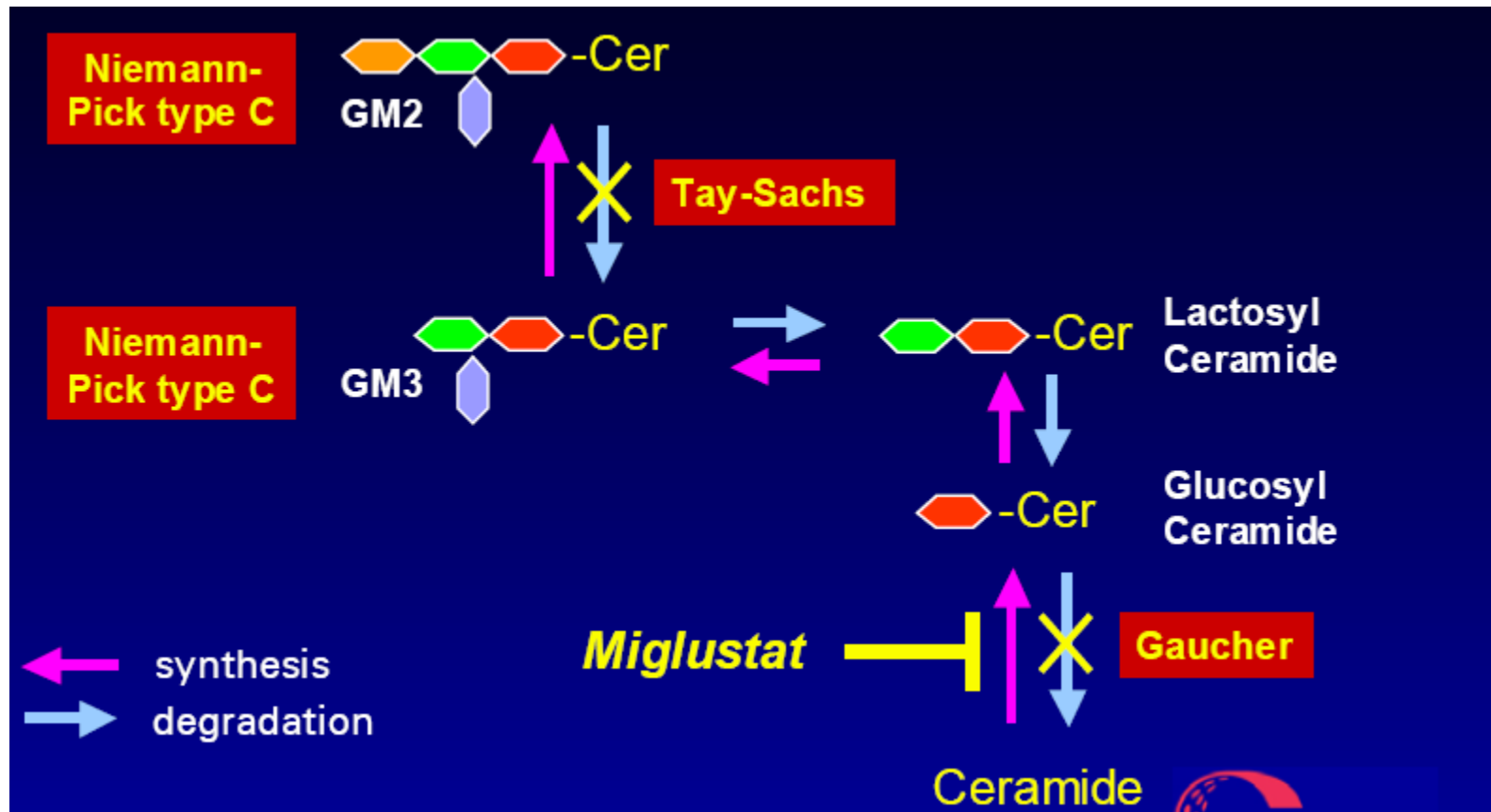
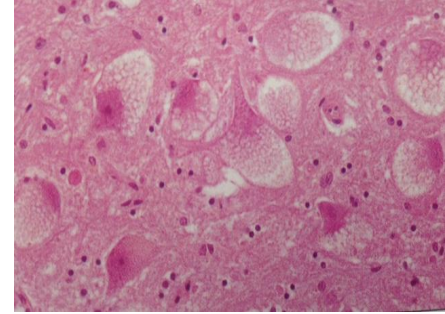
75%
Tronco
↓sguardo,
disfagia, ipoacusia

Quali terapie

- Riduzione del substrato
- Agenti su colesterolo
- Agenti sul calcio
- Heat shock protein «upregulation»
- Aumentata espressione proteina
- Stabilizzante potenziale di membrana
- Antiossidanti
- Genica
- Miglustat
- Statine, HPB ciclodestrina
- Curcumina
- Arimoclomol
- Vorinostat (HDACi)
- Acetil-DL- leucina
- Allopregnanolone

Riduzione substrato

Miglustat



Non modifica colesterolo

	Patterson, 2007	Patterson, 2015	Fecarotta, 2015
Tipo di Studio	Randomizzato e controllato	Osservazionale	Retrospettivo/osservazionale
N° pazienti	41	92/84	25
Pt adulti – giovani	29	48	15
Dosaggio	600 mg/die (o per sup. corporea)		600 mg/die (o per sup. corporea)
Durata	22 mesi	24 mesi	48-96 mesi
End point	Velocità saccadici		
End point secondari	Deglutizione, deambulazione, cognitivo, uditivo		
Scala	4 item (deglutizione, deambulazione,cognitivo, uditivo)	4 item (deambulazione, destrezza, linguaggio, deglutizione)	6 Item (deambulazione, distonia, cognitivo, dismetria, disartria, disfagia)
Esito	↑ saccadici e disfagia	=/↑ Totali 69% Adulti 94% Giovani 79% Infantili 50/30%	A 24 mesi =/↑ nel 70% A 48-96 mesi =/↑ nel 50% (escluso cognitivo)

Miglustat: Eventi avversi

	Patterson, 2007	Patterson, 2015 (nuovi casi)	Fecarotta, 2015
Diarrea	75%	11%	++
Flatulenza	70%		
Perdita di peso	65%		++
Piastrinopenia		54%	+
Leucopenia			+
Tremore	40%	2%	+
↑ transaminasi			+
Neuropatia	5%	1%	
Epilessia	33%	33%	
Insonnia	30%		+

NPC: Altri farmaci

Farmaco	cellule	topo	gatto	uomo	trial
Agenti su colesterolo					
Statine/a. nicotinico/dieta				neg	
Hydroxylpropyl-beta-cyclodextrin	pos	pos	pos	pos	Fase I/II (intratecale)
Agenti su calcio					
Curcumina	pos	pos/neg			
Heat shock protein upregulation					
Arimoclomol	pos				Fase II/III
↑espressione proteina					
Vorinostat (HDACi)	pos				Fase I/II
Antioss/stabilizzanti					
Allopregnanolone		pos			
Acetyl-DL-leucina				pos	

NPC: altri segni

Terapie sintomatiche

Segni	Trattamento
Psichiatrici	Antipsicotici atipici/ acido valproico/ SSRI
Cognitivi	
Epilessia	FAE
Distonia/Tremore	Anticolinergici/ Botox
Disfagia	Addensanti
Scialorrea	Amitriptilina/ Botox
Cataplessia	Triciclici
Sonno	Melatonina
Diarrea	Loperamide



Grazie