

LYSO JOURNAL

Malattia di Gaucher

La rassegna selezionata
per te

Preclinical pharmacology of glucosylceramide synthase inhibitor venglustat in a GBA-related synucleinopathy model

Viel C, Clarke J, Kayatekin C et al. Preclinical pharmacology of
glucosylceramide synthase inhibitor venglustat in a GBA-related
synucleinopathy model. Sci Rep. 2021 Oct 22;11(1):20945.

sanofi

ABSTRACT

Le mutazioni del **GBA**, il gene codificante l'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (GCCase), rappresenta il più grande **fattore di rischio per lo sviluppo di sinucleinopatie** come la **malattia di Parkinson (PD)**. Inoltre, i pazienti PD che presentano una mutazione dell'allele *GBA* sono caratterizzati da un esordio precoce della malattia e una progressione accelerata della stessa sia dal punto di vista motorio che non-motorio. Studi preclinici in modelli di topo affetti da sinucleinopatie suggeriscono che la **modulazione del metabolismo degli sfingolipidi attraverso l'inibizione della glucosilceramide sintetasi (GCS)** con una **piccola molecola in grado di penetrare il sistema nervoso centrale**, potrebbe essere un **potenziale trattamento per le sinucleinopatie**. Lo scopo dello studio è stato quello di alleggerire il carico dell'accumulo lipidico inibendo la sintesi de novo del substrato primario della GCCase, la glucosilceramide (GlcCer). In precedenza, è stato mostrato che l'**inibizione sistematica della GCS** riduce l'accumulo della GlcCer e della glucosilsfingosina (GlcSph), rallenta l'accumulo di α -sinucleina nell'ippocampo e migliora il *deficit* cognitivo. Qui, è stata studiata l'**efficacia di venglustat**, inibitore della GCS in grado di penetrare il sistema nervoso centrale, in modelli di topo con sinucleinopatia GBA relata, incluso un eterozigote per *GBA* che più si avvicinava al genotipo tipico del paziente GBA-PD. Nell'insieme, questi dati supportano il rationale che la **modulazione del metabolismo degli**

sfingolipidi è una strategia terapeutica per il trattamento delle sinucleinopatie GBA relate.

CONCLUSIONI

Nonostante la forza di questo e altri dati preclinici, il venglustat somministrato in pazienti GBA-PD in fase precoce, non altera la progressione di malattia dopo 1 anno di trattamento. Lo sviluppo clinico per questa indicazione è stato interrotto, ma **venglustat è ancora in studio come potenziale trattamento di altre malattie rare.**

Per maggiori informazioni chiedi a MedInfo