

Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments.

Cox TM.

Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK.

Abstract

Gaucher disease is a rare inborn error of glycosphingolipid metabolism due to deficiency of lysosomal acid β -glucocerebrosidase; the condition has totemic significance for the development of orphan drugs. A designer therapy, which harnesses the mannose receptor to complement the functional defect in macrophages, ameliorates the principal clinical manifestations in hematopoietic bone marrow and viscera. While several aspects of Gaucher disease (particularly those affecting the skeleton and brain) are refractory to treatment, enzyme (replacement) therapy has become a pharmaceutical blockbuster. Human β -glucocerebrosidase was originally obtained from placenta and the Genzyme Corporation (Allston, MA) subsequently developed a recombinant product. After purification, the enzyme is modified to reveal terminal mannose residues which facilitate selective uptake of the protein, imiglucerase (Cerezyme®), in macrophage-rich tissues. The unprecedented success of Cerezyme has attracted fierce competition: two biosimilar agents, velaglucerase-alfa, VPRIV® (Shire Human Genetic Therapies, Dublin, Ireland) and taliglucerase-alfa (Protalix, Carmiel, Israel), are now approved or in late-phase clinical development as potential 'niche busters'. Oral treatments have advantages over biological agents for disorders requiring lifelong therapy and additional stratagems which utilize small, orally active molecules have been introduced; these include two chemically distinct compounds which inhibit uridinediphosphate glucose: N-acylsphingosineglucosyltransferase, the first step in the biosynthesis of glucosylceramide - a key molecular target in Gaucher disease and other glycosphingolipidoses. Academic and commercial enterprises in biotechnology have combined strategically to expand the therapeutic repertoire in Gaucher disease. The innovative potential of orphan drug legislation has been realized - with prodigious rewards for companies embracing its humanitarian precepts. In the era before enzyme therapy, bone marrow transplantation was shown to correct systemic disease in Gaucher patients by supplying a source of competent donor macrophages. As a radical advance on cell- or protein-replacement techniques, contemporary methods for transferring genes to autologous hematopoietic stem cells, and to the brain, merit further exploration. At present, the inflated pharmaceutical niche of Gaucher disease appears to be resilient, but if the remaining unmet needs of patients are to be convincingly addressed and commercial development sustained, courageous scientific investment and clinical experimentation will be needed.

PMID:21209725 [PubMed - in process] PMCID: PMC3010821

La enfermedad de Gaucher: perfil clínico y la evolución terapéutica.

Cox TM.

Departamento de Medicina de la Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.

Resumen

La enfermedad de Gaucher es un raro error innato del metabolismo de los glicoesfingolípidos debido a la deficiencia de ácido lisosomal β -glucocerebrosidasa, la condición tiene un significado totémico para el desarrollo de medicamentos huérfanos. Una terapia de diseño, que aprovecha el receptor de manosa para complementar el defecto funcional en los macrófagos, mejora las principales manifestaciones clínicas de la médula ósea hematopoyética y vísceras. Mientras que varios aspectos de la enfermedad de Gaucher (en particular las que afectan el esqueleto y el cerebro) son refractarios al tratamiento con enzimas (de reemplazo) la terapia se ha convertido en un éxito de taquilla farmacéutica. Humanos β -glucocerebrosidasa se obtuvo originalmente de la placenta y la Corporación Genzyme (Allston, MA), posteriormente desarrollado un producto recombinante. Después de la purificación, la enzima se ha modificado para revelar los residuos terminales de manosa, que facilitan la absorción selectiva de la proteína, imiglucerasa (Cerezyme®), en tejidos ricos en macrófagos. El éxito sin precedentes de Cerezyme ha atraído la feroz competencia: dos agentes biosimilares, velaglucerasa-alfa, VPRIV® (Comarca Genéticos Humanos terapias, Dublín, Irlanda) y taliglucerasa-alfa (Protalix, Carmiel, Israel), son aprobados o en fines de fase de desarrollo clínico como "destruidores de nicho" potencial. Los tratamientos orales tienen ventajas sobre los agentes biológicos de los trastornos que requieren tratamiento de por vida y estrategias adicionales que utilizan pequeñas moléculas activas por vía oral se han introducido, los cuales incluyen dos compuestos químicamente distintas que inhiben la glucosa uridinediphosphate: N-acylsphingosineglucosyltransferase, el primer paso en la biosíntesis de glucosilceramida - un blanco molecular clave en la enfermedad de Gaucher y glycosphingolipidoses otros. Académicas y las empresas comerciales de la biotecnología se han combinado de manera estratégica para ampliar el repertorio terapéutico en la enfermedad de Gaucher. El potencial innovador de la legislación sobre medicamentos huérfanos se ha realizado - con premios prodigiosos para las empresas que abarcan sus preceptos humanitarios. En la era antes de la terapia enzimática, trasplante de médula ósea se demostró correcta enfermedad sistémica en pacientes de Gaucher, proporcionando una fuente de macrófagos donantes competente. Como un avance radical en las técnicas de la célula-o el reemplazo de proteínas, los métodos actuales para la transferencia de genes a las células madre autólogas hematopoyéticas, y la exploración del cerebro mérito, más allá. En la actualidad, el nicho de inflado farmacéutica de la enfermedad de Gaucher parece ser resistente, pero si el resto de necesidades no satisfechas de los pacientes se van a abordar de manera convincente y el desarrollo comercial sostenido, la inversión científica valiente y experimentación clínica será necesario.

PMID: 21209725 [PubMed - en proceso] PMCID: PMC3010821