

Malattia di Gaucher: Highlights dall'IWGGD 2026

Dal 3 al 6 maggio 2026 si è svolto a Trieste il terzo simposio dell'International Working Group on Gaucher Disease (IWGGD), che ha riunito ricercatori, clinici e rappresentanti delle associazioni dei pazienti provenienti da numerosi Paesi per discutere i più recenti progressi nella ricerca e nella gestione della malattia di Gaucher. Il programma scientifico ha offerto una panoramica completa delle principali aree di sviluppo della disciplina, dall'innovazione diagnostica alla comprensione dei meccanismi patogenetici, dalle nuove strategie terapeutiche alle raccomandazioni condivise per la pratica clinica, fino ai temi dell'equità di accesso alle cure e del coinvolgimento attivo dei pazienti. Di seguito una selezione e sintesi dei contributi che, a giudizio dell'Autore, rappresentano gli aggiornamenti più significativi emersi dal congresso per originalità, rilevanza clinica e potenziali ricadute applicative.

Innovazione diagnostica

L'innovazione diagnostica ha rappresentato uno dei temi centrali del congresso, con particolare attenzione allo sviluppo di metodiche per la diagnosi precoce, tra cui la spettrometria di massa su dried blood spot (DBS), l'impiego di nuovi biomarcatori (Lyso-Gb1, chitotriosidasi e GDF-15) e l'utilizzo dello screening neonatale.

Il gruppo italiano di Udine ha presentato un protocollo innovativo di sequenziamento long-read mediante tecnologia Oxford Nanopore per la diagnosi molecolare della malattia di Gaucher. Il metodo, basato su un unico test per la caratterizzazione completa del gene GBA1, supera le difficoltà diagnostiche legate all'elevata omologia tra il gene GBA1 e il suo pseudogene. La metodica consente di identificare efficacemente varianti complesse, definire gli aplotipi, analizzare i profili di metilazione e distinguere eventi di fusione, conversione genica e delezione, migliorando l'accuratezza della diagnosi molecolare e la correlazione genotipo-fenotipo (Bergamin N et al, 04).

La spettrometria di massa tandem (MS/MS) applicata ai campioni di sangue essiccato su cartoncino (DBS) è stata oggetto di diversi contributi. In uno studio condotto su circa 37.000 campioni di DBS analizzati mediante MS/MS, l'analisi simultanea di sei enzimi lisosomiali, tra cui la β -glucocerebrosidasi per la malattia di Gaucher e la sfingomielinasi acida per la carenza di sfingomielinasi acida (ASMD), ha dimostrato un'elevata capacità di identificare i pazienti affetti da malattia di Gaucher e di distinguerli

dai soggetti con ASMD, patologia caratterizzata da manifestazioni cliniche in parte sovrapponibili. L'integrazione dei dati biochimici con la conferma genetica e la valutazione clinica migliora l'accuratezza diagnostica, riduce il tempo necessario alla diagnosi e favorisce l'identificazione incidentale di casi di ASMD (Pettazzoni M. et al, 026). Un altro studio ha confrontato tre differenti metodiche di spettrometria di massa su DBS, confermandone l'efficacia nello screening della malattia di Gaucher. Gli autori raccomandano la misurazione simultanea dell'attività della β -glucosidasi e dei livelli di glucosil-sfingosina nello stesso campione di DBS, al fine di ottimizzare la sensibilità e l'efficienza dello screening. Per il monitoraggio dei pazienti nel tempo, la determinazione della glucosil-sfingosina nel plasma rimane tuttavia il metodo di riferimento grazie alla sua maggiore accuratezza (Ferro M et al, P20).

Tra i biomarcatori emergenti, uno studio israeliano ha esplorato il ruolo dell'ACE2 solubile nei pazienti con malattia di Gaucher. I risultati hanno evidenziato livelli significativamente più elevati di ACE2, rispetto ai controlli sani, nei pazienti con malattia di Gaucher, soprattutto in quelli con genotipo N370S/N370S. Secondo gli autori, l'aumento dell'ACE2 solubile potrebbe agire come recettore "esca" per il SARS-CoV-2, riducendo la capacità del virus di infettare le cellule e contribuendo a spiegare la minore gravità del COVID-19 osservata in alcuni pazienti con Gaucher. Questi dati aprono prospettive di ricerca su possibili nuove strategie terapeutiche (Fokra A et al, 05).

È stata inoltre analizzata la relazione tra i livelli persistenti di glucosil-sfingosina e il profilo farmacogenetico CYP2D6 nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 trattati con eliglustat. Lo studio ha evidenziato che livelli persistentemente elevati di glucosil-sfingosina sono associati ad una minore attività enzimatica del CYP2D6, pur in presenza di una buona risposta clinica e viscerale. Questi risultati suggeriscono che l'interpretazione dei livelli di glucosil-sfingosina debba tenere conto del profilo farmacogenetico individuale e che un incremento isolato del biomarcatore non costituisca, di per sé, un'indicazione a modificare la terapia (Roca-Esteve S et al, 08).

L'andamento naturale del biomarcatore Lyso-Gb1 è stato valutato in una coorte di 40 pazienti con malattia di Gaucher non trattati. L'aumento dei livelli del biomarcatore è risultato più frequente nei pazienti con indicatori di maggiore gravità della malattia, mentre le riduzioni spontanee sono risultate rare. Nella maggior parte dei soggetti, tuttavia, i valori sono rimasti sostanzialmente stabili nel tempo, con variazioni comprese entro ± 50 ng/mL, un andamento compatibile con un fenotipo più lieve e una progressione più lenta della malattia (Dinur T et al, 010).

In uno studio è stata valutata la correlazione tra i livelli di GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15), una citochina coinvolta nella regolazione della crescita ematopoietica, metabolismo energetico e risposta allo stress, e vari parametri clinici e di laboratorio nei pazienti adulti con malattia di Gaucher tipo I in terapia enzimatica sostitutiva. Rispetto ai controlli sani, i pazienti presentavano livelli significativamente più elevati di GDF-15, correlati con diversi parametri clinici e laboratoristici indicativi della

gravità della malattia, suggerendo un potenziale ruolo di questo biomarcatore nella valutazione clinica (Komninaka V et al, Abs P17).

Anche lo screening neonatale ha ricevuto particolare attenzione. Uno studio statunitense ha evidenziato significative disparità geografiche nell'accesso allo screening per la malattia di Gaucher, poiché solo alcuni Stati lo hanno incluso nei rispettivi programmi, limitando così le possibilità di una diagnosi precoce. Le autrici sottolineano la necessità di uniformare lo screening a livello nazionale per garantire maggiore equità nell'accesso alle cure e ridurre i ritardi diagnostici (Rosenberg A & Lichtman S, P5). Di segno opposto è risultata l'esperienza della Regione Friuli-Venezia Giulia dove il programma di screening neonatale esteso per la malattia di Gaucher di tipo 1 ha dimostrato che la diagnosi precoce consente un follow-up personalizzato e permette di posticipare l'avvio della terapia nei pazienti con fenotipo meno severo, favorendo una gestione più appropriata della malattia (Pigani F et al, P74).

Complessità e gestione e delle manifestazioni cliniche

Sono stati presentati numerosi studi dedicati al coinvolgimento neurologico, alle complicanze ossee e alla variabilità fenotipica della malattia di Gaucher, mettendo in evidenza la complessità della sua espressione clinica e della sua gestione.

Tra i contributi più rilevanti della sessione figura lo sviluppo e la validazione del Disease Severity and Burden Scoring System (DSBS), una nuova scala adattata all'età per la valutazione della gravità e del burden della malattia di Gaucher neuropatica (tipo 3). Il sistema valuta separatamente le funzioni cognitive, gli aspetti comportamentali e psichiatrici e il grado di autonomia funzionale. A questo si affianca un Burden Index (BI), complementare al punteggio di gravità, che integra età di esordio, decorso clinico, dipendenza funzionale, carico assistenziale e risposta al trattamento. Il Severity Score Value (SSV) e il BI vengono interpretati congiuntamente all'impressione clinica globale del medico. Il sistema si è dimostrato efficace nel distinguere i diversi profili clinici dei pazienti pediatrici e adulti e, separando la gravità della malattia dal carico assistenziale sostenuto dai caregiver, rappresenta uno strumento efficace per il monitoraggio longitudinale, gli studi di storia naturale e i trial clinici nelle forme neuropatiche della malattia di Gaucher (Svarney L et al, 012). Lo stesso gruppo di ricerca ha presentato un modello multilivello, basato sull'intelligenza artificiale, per migliorare la comprensione del coinvolgimento polmonare nella malattia di Gaucher neuropatica. Validato su una coorte di 45 pazienti affetti da malattia di Gaucher di tipo 2 e tipo 3, il modello integra dati clinici, radiologici e immunologici, consentendo una stratificazione del rischio e una gestione personalizzata delle complicanze polmonari. L'approccio proposto comprende trattamenti specifici per la malattia di Gaucher, quali la terapia enzimatica sostitutiva, la terapia di riduzione del substrato e l'ambroxolo ad alte dosi, associati a interventi di supporto mirati al controllo della componente infiammatoria, mediante

immunomodulatori orali approvati in età pediatrica o, nei casi selezionati con fenotipi infiammatori più gravi, farmaci biologici mirati. Il modello include inoltre strategie per ridurre il rischio di aspirazione, prevenire le infezioni e monitorare e trattare l'ipertensione polmonare (Mitchell S et al, 014).

Un ampio spazio è stato dedicato alle comorbidità neurologiche, con particolare attenzione all'associazione tra malattia di Gaucher e malattia di Parkinson. Il follow-up longitudinale dei portatori di varianti GBA1 ha mostrato che la progressione verso la malattia di Parkinson è altamente eterogenea e richiede un monitoraggio individualizzato per identificare precocemente i segni prodromici, considerando che solo una parte dei soggetti sviluppa anomalie progressive e una quota ancora più limitata riceve una diagnosi clinica di Parkinson nel corso del follow-up (Becker-Cohen M et al, 020). Un altro studio ha evidenziato come i pazienti con malattia di Gaucher, i portatori di varianti GBA1 e i soggetti con Parkinson associato a GBA1 presentino differenze significative nei sintomi non motori e nel profilo neuropsicologico, con un progressivo peggioramento nel tempo (Serlin Y et al, 022). Di particolare interesse sono risultati i dati di uno studio multicentrico italiano condotto su 149 pazienti con malattia di Gaucher (136 con tipo 1 e 13 con tipo 3), che ha valutato il rischio di sviluppare malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy. I risultati indicano un rischio di sviluppare la malattia di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy nei pazienti con malattia di Gaucher portatori del genotipo N409S in eterozigosi composta rispetto agli omozigoti N409S, soprattutto prima dei 60 anni. Gli autori raccomandano pertanto un monitoraggio neurologico mirato in questa popolazione, finalizzato all'identificazione precoce dei segni di fenocconversione e all'ottimizzazione della gestione clinica e del counseling genetico (Percetti M et al, 029).

Anche gli aspetti molecolari dell'associazione tra malattia di Gaucher e Parkinson sono stati oggetto di numerosi contributi. Diversi studi suggeriscono che la neurodegenerazione sia il risultato dell'interazione tra molteplici fattori genetici e metabolici. In particolare, l'accumulo di glicofitosteroli e di altri lipidi nei neuroni dopaminergici potrebbe favorire i processi neurodegenerativi (Aerts JMFG et al, 06; Chen Y et al, 015), mentre la presenza di varianti del gene LRRK2 sembrerebbe attenuare le alterazioni cellulari indotte dalle mutazioni di GBA1, promuovendo la degradazione delle proteine lisosomiali mutate (Serebryany-Piavsky V & Horowitz M, 021). Nel loro insieme, questi risultati indicano che sia i substrati lipidici sia i geni modificatori contribuiscono alla variabilità clinica della malattia e rappresentano potenziali bersagli per future strategie terapeutiche.

Le complicanze scheletriche hanno rappresentato un ulteriore tema di rilievo, evidenziando la complessità della gestione del coinvolgimento osseo nella malattia di Gaucher e l'importanza di adottare strumenti diagnostici e di monitoraggio sempre più accurati e condivisi, insieme a strategie terapeutiche personalizzate finalizzate alla prevenzione delle complicanze irreversibili. I dati del Registro Nazionale Spagnolo hanno evidenziato che anche genotipi tradizionalmente considerati a fenotipo lieve, come N370S, possono presentare un coinvolgimento scheletrico eterogeneo, sottolineando l'importanza e la necessità di un monitoraggio individualizzato basato sul genotipo (Serrano-Gonzalo I et al, 023). In un altro studio sono stati

approfonditi i meccanismi molecolari responsabili dell'osteoporosi precoce nelle donne con malattia di Gaucher, identificando gli inibitori della via di segnalazione Wnt come possibili nuovi bersagli terapeutici (Ivanova IM et al, 024). Due studi condotti da un gruppo argentino hanno, inoltre, dimostrato che la quantificazione della frazione di grasso midollare mediante risonanza magnetica rappresenta un biomcatore affidabile sia per valutare l'infiltrazione del midollo osseo sia per stimare il rischio di osteonecrosi. Gli stessi lavori hanno confermato come una buona aderenza alla terapia enzimatica sostitutiva sia essenziale per prevenire danni scheletrici irreversibili (Drelichman GI et al, P76, P77). Infine, un consenso internazionale elaborato da un gruppo multidisciplinare di esperti ha presentato nuove raccomandazioni per la gestione della malattia ossea nella malattia di Gaucher. Le linee guida introducono definizioni standardizzate delle complicanze scheletriche, propongono la quantificazione della frazione di grasso midollare mediante risonanza magnetica come nuovo standard per la valutazione dell'infiltrazione midollare e definiscono algoritmi diagnostico-terapeutici distinti per adulti e bambini, integrando valutazione clinica, tecniche di imaging e biomcatore, tra cui il Lyso-Gbl. L'obiettivo è armonizzare la valutazione e il monitoraggio della malattia ossea, per migliorare la qualità dell'assistenza ai pazienti (Goker-Alpan O et al, P79).

Per quanto riguarda la variabilità fenotipica, due studi si sono rivelati particolarmente interessanti. Un'analisi retrospettiva di 15 casi di malattia di Gaucher perinatale letale, la forma più rara e grave della patologia, ha evidenziato come questa rappresenti una causa rara ma ben definita di idrope fetale non immune. Il riconoscimento della triade caratteristica, costituita da idrope fetale, artrogriposi ed epatosplenomegalia, associato alla determinazione dell'attività enzimatica, ai biomcatore e all'analisi genetica mirata, consente una diagnosi tempestiva, fondamentale per il counseling genetico e per la gestione delle gravidanze successive (Rochet-Capellan C et al, 09). Una revisione sistematica dei casi di malattia di Gaucher di tipo 1 diagnosticati in soggetti di età ≥ 65 anni ha evidenziato come manifestazioni quali splenomegalia, anemia e trombocitopenia possano comparire anche in età avanzata, simulando patologie ematologiche più comuni. Gli autori sottolineano, pertanto, l'importanza di includere la malattia di Gaucher nella diagnosi differenziale delle manifestazioni ematologiche dell'anziano, al fine di favorire una diagnosi meno invasiva e l'avvio tempestivo del trattamento specifico (Cordeiro Milke J et al, 011).

Ricerca di base

La ricerca di base e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche hanno rappresentato uno dei principali temi del congresso, con numerosi contributi dedicati ai meccanismi patogenetici della malattia di Gaucher, all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici e allo sviluppo di approcci innovativi, in particolare per le forme neuropatiche, ancora gravate da importanti bisogni clinici insoddisfatti.

Un'importante area di ricerca ha riguardato lo sviluppo di nuovi modelli murini di malattia di Gaucher neuropatica, utili per valutare trattamenti diretti al sistema nervoso centrale. In questi modelli, varianti ingegnerizzate della glucocerebrosidasi e approcci di terapia genica mediati da vettori AAV hanno consentito di ripristinare l'attività enzimatica, correggere le alterazioni lipidiche e migliorare il fenotipo neurologico, confermando il potenziale di queste strategie nel trattamento delle manifestazioni neurologiche della malattia (Feng A et al, 031; Han TU et al, 038).

Un lavoro sperimentale ha dimostrato che la microglia derivata da pazienti con mutazioni di GBA1 promuove l'aggregazione di alfa-sinucleina e la neurodegenerazione attraverso l'attivazione di specifici pathway infiammatori, tra cui STING e NLRP3. Questi risultati suggeriscono che il blocco di tali vie possa rappresentare una promettente strategia terapeutica per le manifestazioni neurologiche della malattia (Kumar M et al, 016).

Un gruppo di ricercatori britannici ha presentato un approccio innovativo che integra intelligenza artificiale e biologia strutturale per prevedere l'impatto delle varianti GBA1 sulla struttura e funzione della glucocerebrosidasi. Questo modello potrebbe migliorare la classificazione delle varianti genetiche e favorire lo sviluppo di strategie terapeutiche personalizzate (Atanasova M et al, 017).

Un altro studio ha utilizzato una piattaforma avanzata di trascrittomico NGS per analizzare l'RNA contenuto negli esosomi derivati da fibroblasti di pazienti con malattia di Gaucher. L'analisi ha consentito di identificare migliaia di nuovi trascritti e microRNA associati ai diversi fenotipi di malattia, aprendo nuove prospettive per l'identificazione di biomarcatori diagnostici e prognostici e per una migliore caratterizzazione dei sottotipi clinici (Hajeri P et al, 018).

Dati interessanti sono emersi anche da uno studio di biochimica strutturale che ha valutato proteine ibride ottenute combinando la glucocerebrosidasi umana con quella dello zebrafish. I dati hanno evidenziato come specifiche regioni strutturali dell'enzima influenzino l'attività catalitica e la capacità di transglucosilazione, contribuendo a una migliore comprensione della relazione tra struttura e funzione della glucocerebrosidasi (Bulterman MJ et al, 019).

Innovazione terapeutica

Numerosi contributi sono stati dedicati allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche finalizzate ad aumentare l'efficacia dei trattamenti disponibili e, soprattutto, a rispondere ai bisogni ancora insoddisfatti delle forme neuropatiche.

Diversi studi hanno esplorato strategie finalizzate a rendere la terapia enzimatica sostitutiva più sostenibile, personalizzata ed efficace. Tra questi, uno studio clinico condotto in pazienti con malattia di Gaucher di tipo I clinicamente stabili con la terapia enzimatica sostitutiva (TES), ha dimostrato che l'estensione dell'intervallo tra le infusioni della terapia

enzimatica sostitutiva, da due a tre-quattro settimane, mantiene efficacia e sicurezza clinica, migliorando la qualità di vita dei pazienti e contribuendo alla riduzione dei costi sanitari (Beydon M et al, 035).

Tra le nuove strategie farmacologiche hanno suscitato particolare interesse i nuovi inibitori della glucosilceramide sintasi, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, in particolare YH35995 e nizubaglustat. (Kim A et al, 032; Gill A & López de Frutos L, P55; López de Frutos L, P56). YH35995 ha mostrato risultati promettenti in termini di sicurezza ed efficacia negli studi preclinici e in uno studio clinico di fase I (Kim A et al, 032), mentre nizubaglustat, valutato in studi di fase I e II, ha evidenziato un potenziale effetto sia sulle manifestazioni sistemiche sia su quelle neurologiche della malattia (Gill A & López de Frutos L, P55; López de Frutos L et al, P56).

Particolarmente interessanti anche lo sviluppo di nuove formulazioni di glucocerebrosidasi ricombinante. In particolare, una nuova variante di GCase (GCase-7), prodotta in una linea cellulare umana stabile mediante un processo di purificazione multi-step, ha mostrato un incremento della resa e dell'attività enzimatica rispetto alle formulazioni attualmente disponibili (Souza Figueiredo LL, P54). Parallelamente, approcci di bioingegnerizzazione, basati sull'ottimizzazione della produzione della GCase in sistemi cellulari mammiferi e sulla nanoconiugazione con polimeri biocompatibili, hanno migliorato la stabilità, la biodistribuzione e l'internalizzazione cellulare dell'enzima, aprendo la strada a una nuova generazione di terapie enzimatiche sostitutive potenzialmente più efficaci e accessibili (Sarlé P et al, P58).

Per quanto riguarda la terapia orale, è stato presentato il trial randomizzato, a doppio cieco, di fase III, LEAP2MONO (NCT05222906) che confronta il nuovo inibitore orale della sintesi del substrato venglustat, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, con imiglucerasi in pazienti con malattia di Gaucher di tipo 3 clinicamente stabili con la terapia enzimatica sostitutiva (Mengel E et al, 036). Inoltre, sono stati presentati nuovi composti multifunzionali che associano l'attività di chaperone farmacologico della glucocerebrosidasi a proprietà antiossidanti, secondo un approccio multitarget. Nei fibroblasti derivati da pazienti con malattia di Gaucher, tali molecole hanno aumentato l'attività della GCase e ridotto lo stress ossidativo, rappresentando una promettente strategia terapeutica per il trattamento della malattia (Clemente F et al, 037).

La terapia genica per la malattia di Gaucher di tipo 1 rappresenta uno degli ambiti di ricerca più avanzati. Particolare attenzione è stata dedicata all'avigbagene parvovec (FLT201), una terapia genica che utilizza un vettore AAVS3 per veicolare una variante ingegnerizzata della glucocerebrosidasi molto stabile, consentendo un'espressione enzimatica continua dopo una singola infusione endovenosa (Schwartz I et al, 033; Sharma R et al, P53). Nei primi studi clinici (GALILEO-1 e GALILEO-2), condotti in pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 clinicamente stabili e già in trattamento, una singola infusione di FLT201 ha determinato un'espressione persistente dell'enzima, accompagnata dal miglioramento dei principali biomarcatori di malattia e dalla possibilità di sospendere la terapia enzimatica sostitutiva (Schwartz I et al, 033). E' stato, inoltre, presentato il trial multicentrico di fase 3 (GALILEO-3) che valuterà sicurezza ed efficacia di FLT201 in 45 adulti con malattia di Gaucher di tipo 1 in trattamento stabile con terapia enzimatica sostitutiva o terapia di riduzione del substrato da almeno due anni. Lo studio prevede la sospensione della terapia convenzionale quattro

settimane dopo l'infusione ed è finalizzato a supportare la registrazione della terapia genica come nuova opzione terapeutica per la malattia di Gaucher di tipo 1 (Sharma R et al, P53).

Risultati preliminari favorevoli sono stati riportati anche in un trial clinico multicentrico di fase I/II, PROCEED (NCT05487599) che valuta la sicurezza e l'efficacia di una terapia genica sistemica con vettore AAV9-GBA1 (LY3884961) a dosi scalari in pazienti con malattia di Gaucher di tipo I. I dati preliminari indicano che la terapia è sicura e ben tollerata con miglioramento dei parametri biochimici (Goker-Alpan O et al, 034).

Raccomandazioni condivise, garanzia dei diritti e coinvolgimento dei pazienti

La gestione della malattia di Gaucher sta vivendo una profonda trasformazione, con un modello sempre più centrato sulla persona, sulla collaborazione internazionale, sull'equità di accesso alle cure e sul coinvolgimento attivo dei pazienti nei processi decisionali. In questo contesto, l'International Gaucher Alliance (IGA), attraverso il Global Gaucher Connect Programme (GGCP) e specifiche iniziative rivolte ai Paesi africani, promuove la diagnosi precoce, il miglioramento dell'accesso alle terapie e lo sviluppo di reti locali di advocacy. Queste attività sono sostenute da programmi umanitari che garantiscono la disponibilità di terapie salvavita anche in contesti a risorse limitate, dalla creazione di registri nazionali e da iniziative formative rivolte a professionisti sanitari, pazienti e caregiver (Aleksavska V et al, 01; Aleksavska V et al, P1). Un altro tema di rilievo ha riguardato il ruolo delle preferenze dei pazienti nello sviluppo delle nuove opzioni terapeutiche. Uno studio olandese ha analizzato le convinzioni dei pazienti sulle terapie disponibili e la loro propensione ad accettare i potenziali rischi associati alla terapia genica in tre malattie da accumulo lisosomiale (Gaucher, Fabry, MPS III). I risultati mostrano che i pazienti con Gaucher tipo 1 sono generalmente soddisfatti delle terapie attualmente disponibili e tendono a preferire il trattamento standard, mentre i pazienti con malattia di Fabry e MPS III manifestano una maggiore disponibilità ad accettare il rischio associato a nuove strategie terapeutiche. Gli autori sottolineano, pertanto, l'importanza di integrare sistematicamente le preferenze dei pazienti nello sviluppo e valutazione di nuove terapie (Corazzola EM et al, 02).

Diversi studi qualitativi hanno, inoltre, approfondito il vissuto delle persone con malattia di Gaucher di tipo 1 attraverso l'analisi delle loro narrazioni. Le esperienze raccolte in contesti socioculturali differenti, quali Brasile e Paesi Bassi, evidenziano come la percezione della malattia e del trattamento possa variare sensibilmente tra le diverse realtà, pur confermando il valore delle narrazioni dei pazienti quale strumento per comprendere meglio l'impatto della malattia, orientare la ricerca clinica e migliorare la qualità dell'assistenza (Toneloto C & Timmerman J, P8). La terapia enzimatica sostitutiva domiciliare rappresenta oggi una pratica consolidata in numerosi Paesi. Le linee guida sviluppate congiuntamente

dall'IGA e dall'IWGGD definiscono le raccomandazioni necessarie a garantire un'erogazione sicura ed efficace delle infusioni a domicilio. Le evidenze disponibili dimostrano che questo modello assistenziale è sicuro, ben accettato dai pazienti, migliora la qualità di vita e riduce il ricorso alle strutture ospedaliere. Persistono tuttavia ostacoli di natura normativa e organizzativa che ne limitano ancora la diffusione in diversi contesti nazionali (Collin-Histed T et al, 03).

Anche le aspettative dei pazienti nei confronti della terapia genica sono state oggetto di approfondimento. Un poster dedicato ha evidenziato come la decisione di intraprendere un trattamento di questo tipo sia influenzata non solo da considerazioni cliniche, ma anche da fattori emotivi, informativi e personali, ribadendo l'importanza di un processo decisionale realmente condiviso tra paziente e team curante (Rosenberg A et al, P7).

L'empowerment del paziente e il supporto all'autogestione sono stati riconosciuti come elementi fondamentali per migliorare gli esiti clinici e la qualità della vita. Il modello proposto si basa su tre principi cardine: il riconoscimento del paziente come esperto della propria esperienza di malattia, una collaborazione bidirezionale tra pazienti e team multidisciplinare, che comprende anche l'impiego dei patient-reported outcomes e delle decisioni condivise, e un approccio olistico che integri gli aspetti clinici con quelli psicologici, sociali e le eventuali comorbidità. Questo modello mira a personalizzare la presa in carico e a ridurre il rischio di complicanze lungo tutto il percorso assistenziale (Toneloto C et al, P6).

Un esempio concreto di partecipazione attiva della comunità è rappresentato dal Community Advisory Board (CAB) per malattia di Gaucher tipo 3. Questa iniziativa coinvolge direttamente pazienti e caregiver nell'identificazione delle priorità della comunità, nell'orientamento della ricerca e nello sviluppo di strumenti educativi e di iniziative assistenziali sempre più rispondenti ai bisogni delle persone con malattia di Gaucher. L'esperienza del CAB viene proposta come modello replicabile anche in altre forme della malattia e, più in generale, nell'ambito delle patologie rare (Collin-Histed T et al, P9).

Abstract

Link to Abstract book:

<https://iwggd.com/events/symposia-conferences/symposium-2026/>

1. Aerts JMFG, Bila K, Bannink S, Istaiti M, Hollak C. Glucosylated phytosterols: a new player in Gaucher disease? 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026, Abs 06.
2. Aleksovska V, Collin-Histed T, Roselyn Kanja-Odero R et al. Expanding Global Reach: The Impact and Evolution of the International Gaucher Alliance's Global Gaucher Connect Programme (GGCP). 3rd IWGGD Symposium,

Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 01.

3. Aleksovska V, Collin-Histed T, Hendriksz C, et al Global Commitment, Local Impact: The IGA's Dedication to Gaucher Care in Africa. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P1.
4. Atanasova M, McCorvie TJ, Marsden B, Yue WW. Utilising machine learning for Gaucher disease: predicting structural defects due to mutation of beta-glucocerebrosidase. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 017.
5. Becker-Cohen M, Zimran A, Frydman D et al. Longitudinal follow-up of GBA1-carriers for prodromal features of Parkinson disease, Sidransky syndrome. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 020.
6. Bergamin N, Peruzzo P, Cattarossi S et al. Beyond Sequence Homology: Dissecting Complex Alleles and Epigenetic Landscapes at the GBA1-GBA1LP Locus via Native DNA Nanopore Long-Read Sequencing 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 04.
7. Beydon M, Stirnemann J, Yousfi K et al. Dose Spacing in Enzyme Replacement Therapy for Stable Type 1 Gaucher Disease: A Non-Inferiority Sequential Trial Emulation from the French Gaucher Disease Registry 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 035.
8. Bulterman MJ, Lelieveld LT, Atanasova M et al. Comparison of human and zebrafish glucocerebrosidase and generation of chimeric forms: importance of non-catalytic loops for catalytic activity and transglucosylation. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 019.
9. Chen Y, Chen C, Charis C, Sidransky E. Evaluation of dopaminergic neurons from isogenic iPSC lines derived from a donor with Gaucher disease and Parkinson disease reveal the role of GPNMB in GBA1-associated parkinsonism. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 015.
10. Clemente F, Morano A, Camilla Matassini C et al. Chaperone and antioxidant dual action iminosugar hybrids for Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 037.
11. Collin-Histed T, Carolina Toneloto C, Aleksovska V et al. Guidelines on Home Therapy in Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 03.
12. Collin-Histed T, Stoodley M, Shah I et al. The GD3 Community Advisory Board: Amplifying the Patient and Caregiver Voice in Neuronopathic Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P9.
13. Corazolla EM, Eskes ECB, Veldwijk J, et al. Different diseases, different needs: patient preferences for gene therapy and beliefs about prescribed medications vary in lysosomal storage diseases. In: 3rd IWGGD Symposium; 3-6 May 2026; Trieste (IT). Abs 02.
14. Corazolla EM, Eskes ECB, Veldwijk J et al. Different diseases, different needs: Patient preferences for gene therapy and beliefs about prescribed medications vary in lysosomal storage diseases. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 02.
Cordeiro Milke J, Schütz EA, Minas Alberti A et al. Gaucher Disease type 1 in Elderly Individuals: A Systematic Review. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 011.
15. Dinur T, Zimran A, Schulman E, Frydman D et al. Lyso-Gb1 Dynamics in

Untreated Patients with Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 010.

16. Drelichman GI, Soberon BC, Escobar NF et al. The role of fat fraction quantification to determine the degrees of bone marrow infiltration in patients with type 1 Gaucher Disease. A study of the Argentinian Group for the Diagnosis and Treatment of Gaucher disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P76
17. Drelichman GI, Soberon BC, Escobar NF et al. Usefulness of quantifying bone marrow infiltration as a predictor of new osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy: A study of the Argentinian Group for the Diagnosis and Treatment of Gaucher disease . 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P77
18. Feng A, Pimentel Vera LN, Colella P et al. Therapeutic efficacy of a novel glucocerebrosidase variant in a new preclinical model of neuronopathic Gaucher disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 031.
19. Ferro M, Del Piccolo S, Cattarossi S et al. Optimizing Gaucher Disease Screening: A Comparative Study of Three Mass Spectrometry Methods. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P20.
20. Fokra A, Feldman HB, Kurolap A et al. Elevated soluble ACE2 in Gaucher patients – an evolutionary advantage? 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 05.
21. Gill A, López de Frutos L. A Novel dual Mode of Action for a Glucosylceramide Synthase Inhibitor as a Treatment for Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P55.
22. Goker-Alpan O, Weaver M, Pilar Giraldo P et al. The PROCEED Study: A Phase 1/2 Dose-Escalation Investigation of Systemic AAV9-Based Gene Therapy for Peripheral Manifestations of Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 034.
23. Goker-Alpan O, Deegan P, Aguilar G et al. Consensus on Bone Disease in Gaucher Disease: Definitions, Imaging, Clinical and Laboratory Correlates, and Data Harmonization. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P79.
24. Hajeri P, Phan N, Herman AC et al. Novel High-Resolution Exosomal Transcriptomics for Biomarker Discovery in Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 018.
25. Han TU, Head PS, Kulkarni A et al. Development of a novel systemic AAV gene therapy for neuronopathic Gaucher disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 038.
26. Ivanova IM, Dao J, and Goker-Alpan O. The “Perfect Storm” of Wnt Inhibitors Drives Early Osteoporosis in Female Patients with Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 024.
27. Kim A, Yoo H, Shin W et al. Ascending Dose Study of Glucosylceramide Synthase (GCS) Inhibitor YH35995 in Healthy Adult Male Participants. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 032.
28. Komninaka V, Mantzou A, Tsagarakis N et al. Correlation of circulating Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) levels with laboratory and clinical indices in patients with Gaucher Disease type I. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P17.
29. Kumar M, Rozenfeld PA, Feldman RA. Mutant microglia from Parkinson's

disease patients with heterozygous GBA1 mutations are key determinants of alpha-synuclein aggregation and dopamine neuron pathology. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 016.

30. López de Frutos L, Gill A, Rykx A et al. A phase 2 PoC study to evaluate the efficacy of nizubaglustat on the visceral and systemic symptoms in patients with neuronopathic Gaucher Disease. Abs P56.
31. Mengel E, Derya Bulut FD, Zhang Q et al. Safety and efficacy of venglustat versus imiglucerase in patients with Gaucher Disease Type 3 (LEAP2MONO): a phase 3, randomized, double-blind multicenter trial. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 036.
32. Mitchell S, Svarny L, Sandhu B, Goker-Alpan O. An AI-Driven Multilayer Model of Lung Involvement in Neuronopathic Gaucher Disease (nGD): Validation in a 45-Patient Cohort and Implications for Management. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 014.
33. Percetti M, Monfrini E, Frattini E et al. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies in Gaucher disease: a multicenter longitudinal study. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 029.
34. Pettazzoni M, Antoine R, Nathalie G et al. Accelerating GD Diagnosis and Enabling Reliability differential detection with ASMD, thanks to MSMS analysis. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 026.
35. Pigani F, Zampieri A, del Pra S et al. Expanded Newborn Screening for Gaucher Disease: Insights from a Regional Network Experience. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P74.
36. Roca-Esteve S, Serrano-Gonzalo I, Arévalo-Vargas I et al. When glucosylsphingosine does not normalize: pharmacogenetic determinants of biochemical-clinical dissociation during eliglustat therapy. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 08
37. Rochet-Capellan C, Froissart R, Collardeau-Frachon S, Pettazzoni M. Perinatal-Lethal Gaucher Disease: Clinical, Biochemical and Pathological Insights from 15 French Cases 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 09
38. Rosenberg A, Collin-Histed T, Frank C et al. Patient considerations for potential AAV gene therapy for Gaucher Disease type 1. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P7.
39. Rosenberg A, Lichtman S. Gaucher Disease: A Case Study in Geographic Disparities of Newborn Screening in the US. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P5.
40. Sarlé P, Pradas E, Castillo-Sánchez P et al. Next-Generation Enzyme Replacement Strategies for Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P58
41. Schwartz I, Goker-Alpan O, Sharma R et al. Two-year follow up of avigbagene parvec (FLT201) investigational AAV gene therapy in adults with Gaucher Disease type 1: Results from GALILEO-1 and GALILEO-2. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 033
42. Serebryany-Piavsky V & Horowitz M. Mechanisms Underlying Mutant LRRK2's Modifying Effect on GBA1-Associated Parkinson Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 021.
43. Serlin Y, Nishimura S, Ryan E et al. Non-Motor and Neuropsychological Differences Across the GBA1 Spectrum. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 022.
44. Serrano-Gonzalo I, Arévalo-Vargas I, Roca-Esteve S et al. Not All 'Mild'

Genotypes Are Equal: Divergent Skeletal Burden in c.[1226A>G] Homozygous versus c.[1226A>G]/Mild Gaucher Disease. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 023.

45. Sharma R, Revel-Vilk S, Goker-Alpan O et al. Trial in Progress: GALILEO-3, a Phase 3 Registrational Trial of avigbagene parvec (FLT201) Gene Therapy Candidate in Patients with Gaucher Disease type 1. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P53.
46. Souza Figueiredo LL, Freitas Lobão Rodrigues Gomes FG, de Campos AC et al. Development and Multi-Step Purification of a Novel Recombinant Glucocerebrosidase (GCase-7) from a Stable Human Cell Line for Gaucher Disease Replacement Therapy. Abs P54.
47. Svarney L, Mitchell S, Sandhu B and Goker-Alpan O. Development and Validation of an Age-Adapted Disease Severity and Burden Scoring System for Neuronopathic Gaucher Disease (nGD/GD3). 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs 012.
48. Toneloto C & Timmerman J. How is to live with type 1 Gaucher disease in Brazil and the Netherlands: case studies through illness narratives. 3rd IWGGD Symposium, Trieste (IT), 3-6 May 2026. Abs P8.
49. Toneloto C, Znidar I, Abdelwahab M et al. Beyond the Clinic: Empowering Self-Management and Living Well with Gaucher Disease. Abs P6.