



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Hereditary Metabolic
Disorders (MetabERN)

Member
Oslo
universitetssykehus –
Norge



Nyfødtscreening

Nyfødtscreeningen har nasjonal behandlingstjeneste for screening av alle nyfødte for alvorlige medfødte sykdommer og for oppfølging av pasienter med fenyktonuri.

Galaktosemiforeningen-oppdatering på forskning

04.11.2023

Trine Tangeraas, overlege nyfødtscreeningen
Barne og ungdomsklinikken OUS



NASJONAL KOMPETANSETJENESTE
for medfødte stoffskiftesykdommer



Metabolsk team på OUS-barn og voksen



Voksen team:

Ernæringsfysiolog Linn Helene Stølen

Endokrinolog Kiarsh Tazmini



Internasjonalt nettverk for Galactosemi-GalNet



2012



Research

Collaborative research

The existence of a network allows a **better sharing of resources and a minimization of redundancy**, which significantly improves the conditions for research in galactosemia. The **GalNet research** focuses on the **improvement of patients outcome** through different interactive research approaches, aiming for:


1. better understanding of the **disease mechanisms**;
2. development of **new therapeutic strategies**;
3. identification and implementation of **accurate disease biomarkers** enabling improved treatment and validation of new therapeutic options.

The GalNet **key aims** include:

- 1) development and implementation of a **patient registry**;
- 2) elaboration of evidence-based **guidelines** for diagnosis, treatment and follow-up;
- 3) outlining a transnational **research** approach based on international collaboration and coordination.

Afternoon program (13:30 –18:00):

| | | |
|---------------|---|--|
| 13:30 – 14:15 | Potential new therapies in classic Galactosemia: the evolving rules of engagement | Prof. Gerard Berry Biochemical Genetics, Boston Childrens Hospital USA |
| 14:15 – 14:45 | Q and A session | Jeroen van Bruggen |
| 14:45 – 15:45 | GalNet Work session Brainstorm GalNet members | Prof. Estela Rubio-Gozalbo, GalNet chair, MUMC+ Maastricht, The Netherlands |
| 14:45 – 15:45 | EGS session 5 year experience with European Galactosemia treatment guidelines; what works well, where can we improve? | Jeroen and Maaïke van Kempen, Chair and co-chair EGS |
| 16:30 – 17:00 | Ovary preservation recent research results, do we need to update the guidelines? | Dr. Veronica Gomez-Lobo (Zoom) Obstetrician Gynaecologist, NICHD, Bethesda, USA |



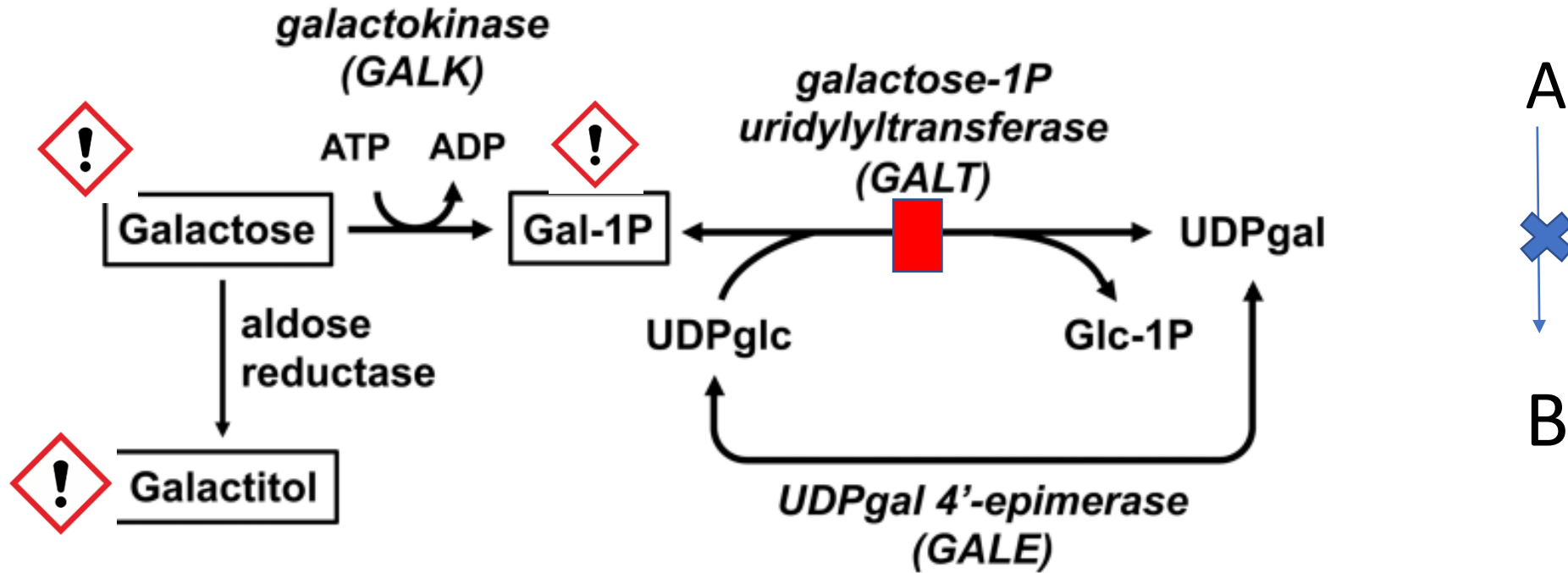
Gerard Berry
MD
Professor of Pediatrics, Harvard Medical School
[View Clinician Profile](#)



MARIA ESTELA RUBIO-GOZALBO
Maastricht University Medical Center



Galaktosemi = GALT defekt



GALT må være <10-15% før man får symptomer

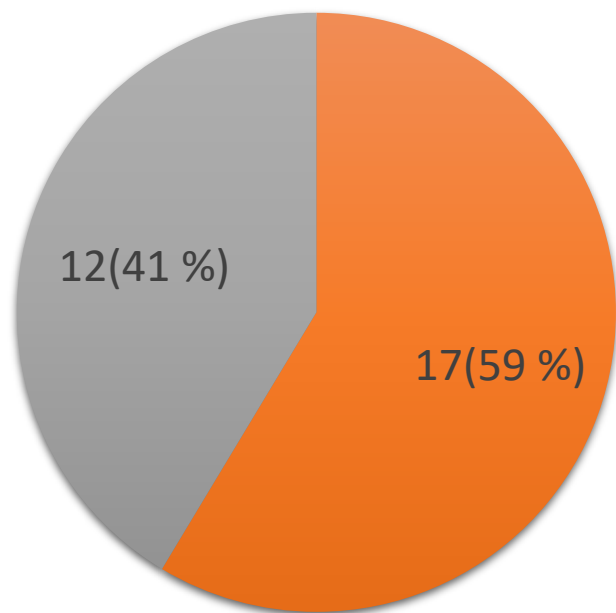
Galaktosemi i Norge

Internasjonalt angitt ca 1 barn pr 20.000- 50.000 fødte

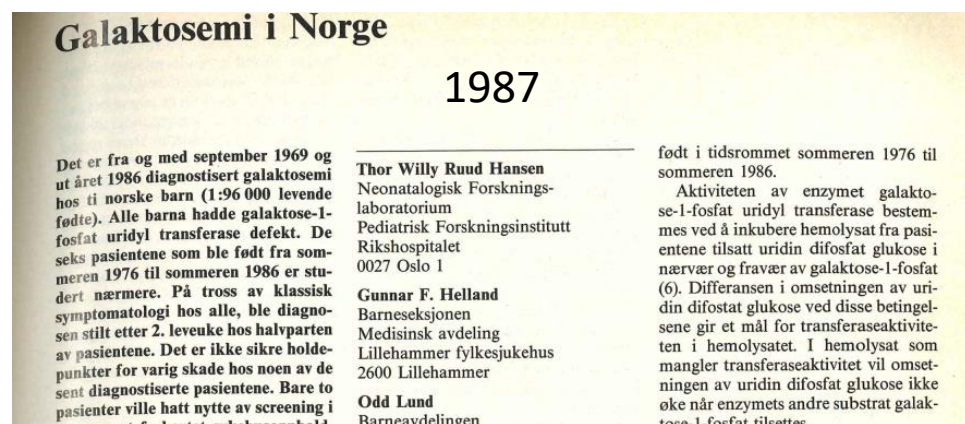
Dvs skulle vært minst 1/år i Norge i gjennomsnitt

Kanskje vi ikke har nøyaktige tall, dem som er mildere former « viser seg ikke frem», eller kanskje vi har færre

29 med galaktosemi i Norge: 1959--2019



■ Galaktosemi Norge ■ Voksne >18 år ■ Barn <18



1976-1986 (6 stk): 1:86 000

2013- 2023 (7 stk): 1: 81.000

Ingen endring...



European
Reference
Network

MetabERN European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders

[HOME](#) [THE NETWORK](#) [FOR PATIENTS](#) [FOR PROFESSIONALS](#) [ACTIVITIES](#) [NEWS & EVENTS](#) [EDUCATION PROGRAMME](#) [CONTACT US](#)



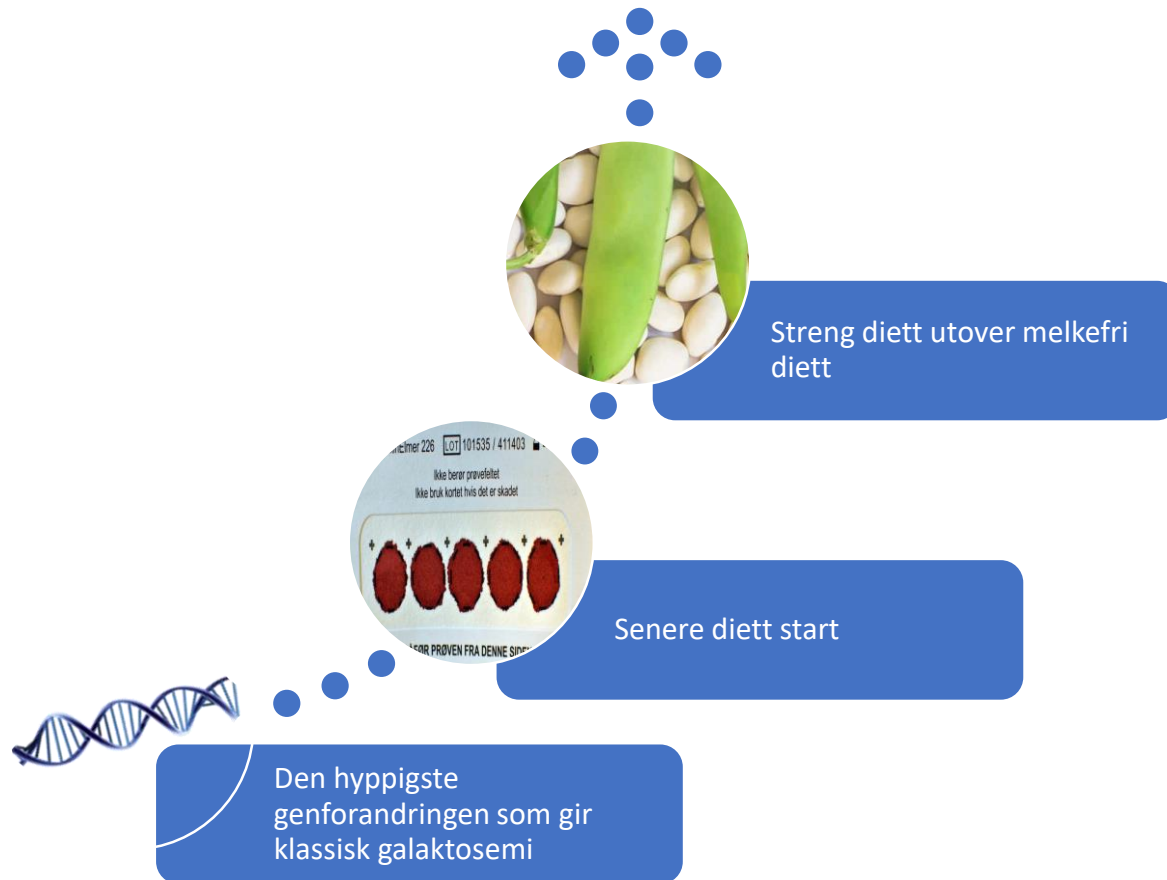
MARIA ESTELA RUBIO-GOZALBO

Maastricht University Medical Center

The natural history of classic galactosemia: Lessons from the GalNet registry, Orphanet J of Rare Disease 2019

GalNet register: 15 land, 509 pasienter deltok

Større risiko for langtidskomplikasjoner i form av nevrologi og primær ovariesvikt



Økende holdepunkter for
At nyfødtscreening = tidlig
behandling og en melkefri
diett som tillater små mengder
galaktose fra ikke-melke kilder
bedrer langtidsutfallet

GalNet register fra 2014: 15 land deltok, 509 pasienter

- Redusert bentetthet hos 26%
 - De fleste tok kalsium og vitamin D som anbefalt men hadde likevel lavere beinmasse
 - Benmasse bedres med vitamin D og kalsium men normaliseres ikke
- Ikke økt bruddfrekvens sml med friske
 - Men gjennomsnittsalder var 18 år
- Annen studie av voksne: 24% redusert bentetthet**
- Man vet ikke årsaken til redusert bentetthet v/galaktosemi

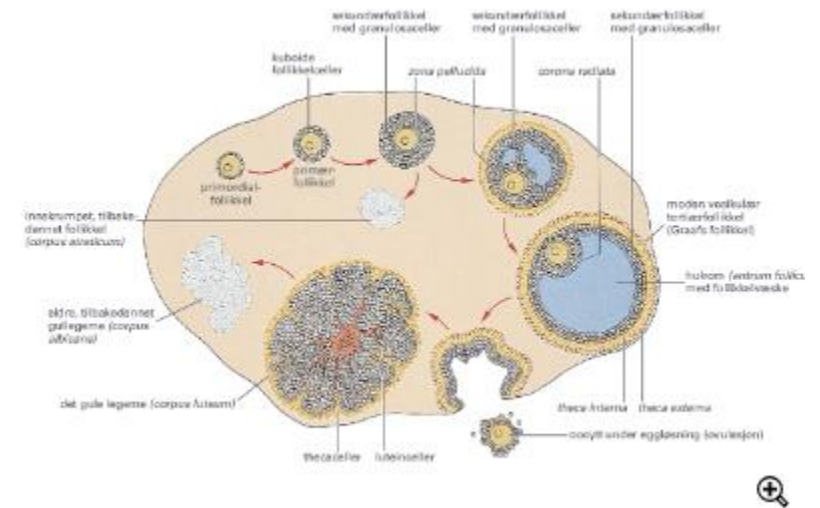
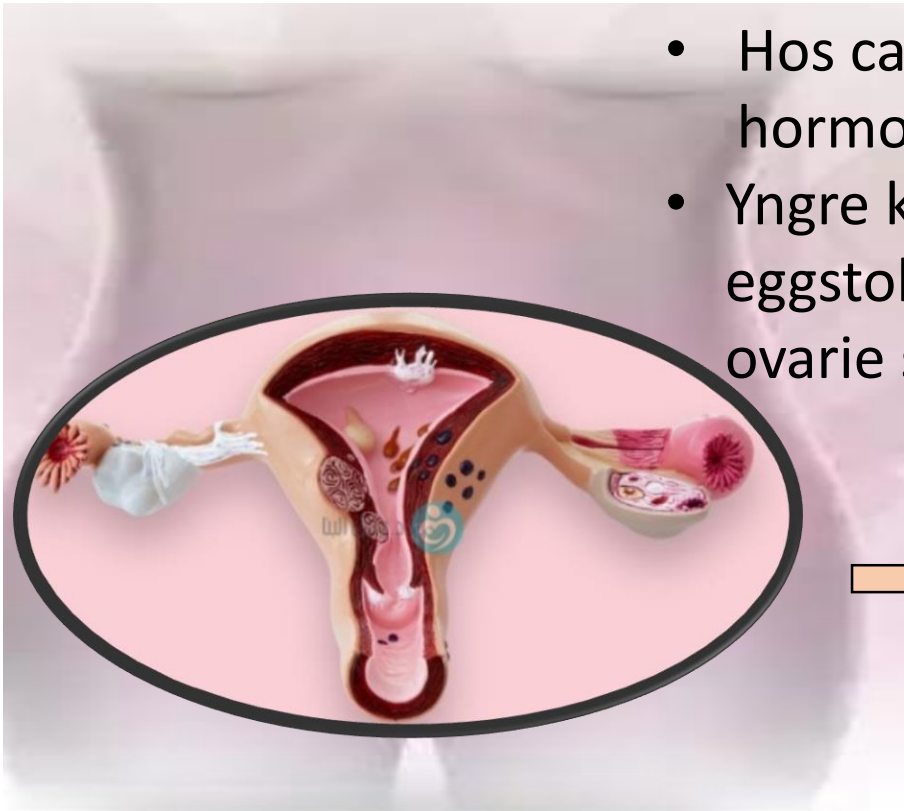


Norge er på verdenstoppen over beinskjørhet/brudd

Galaktosemi: Kan påvirke pubertet og eggstokker

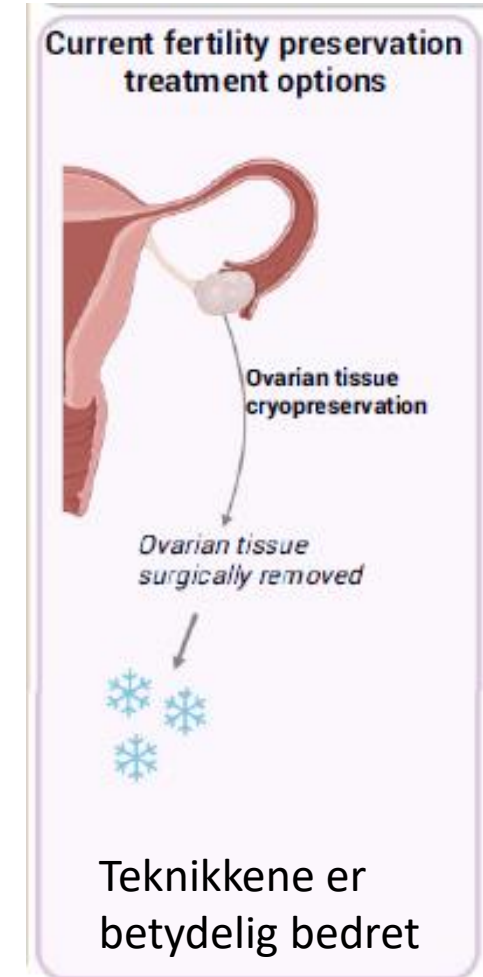
Ca 50% av jenter med galaktosemi får spontan pubertet

- Hos ca 50% er pubertet forsinket og må hjelpes i gang med hormoner
- Yngre kvinner med galaktosemi utvikler tidlig tap av eggstokkfunksjon = Primær eggstokksvikt (POI = Primær ovarie svikt)

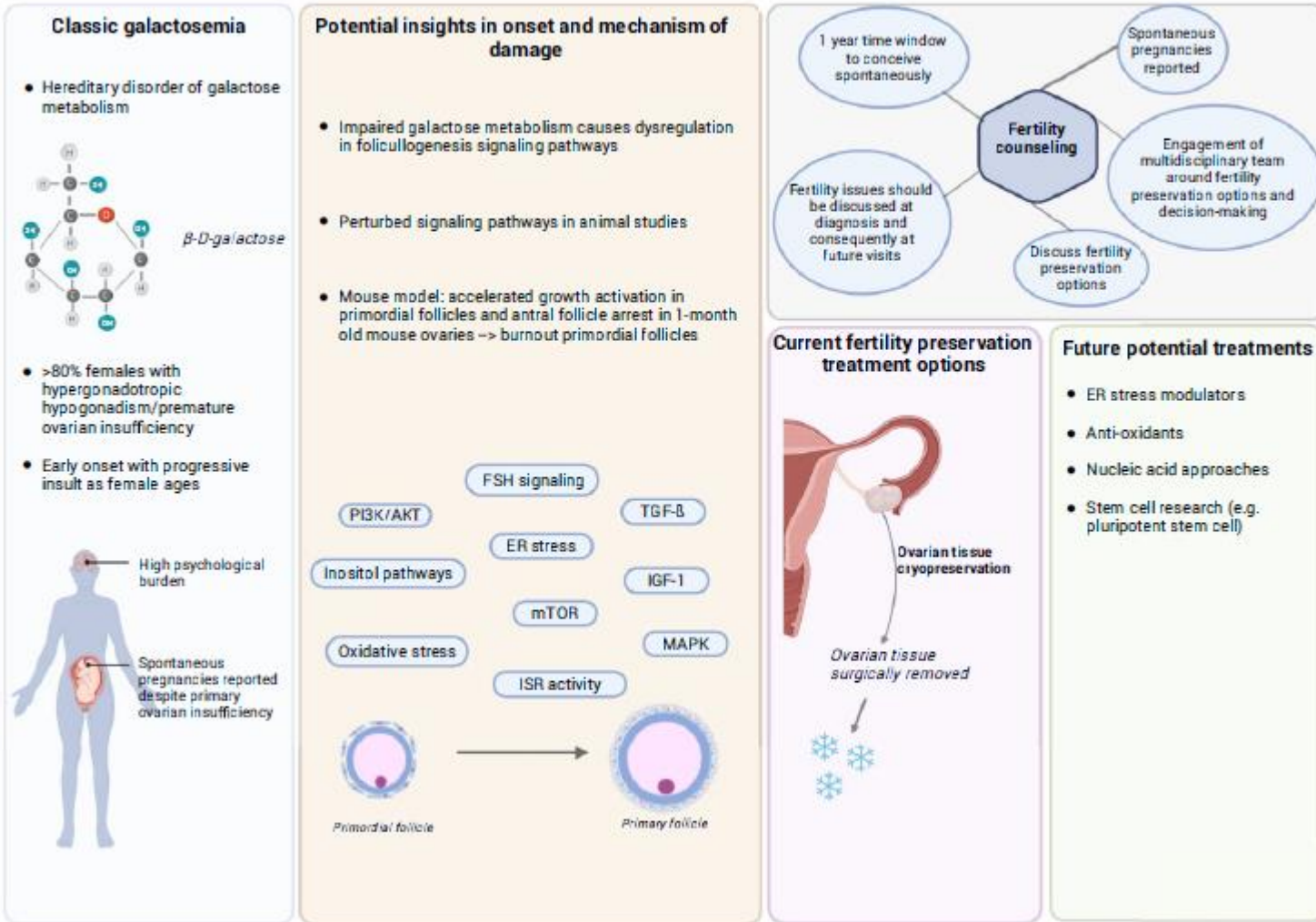


Primær ovarialsvikt (POI) hos jenter med galaktosemi

- 80-85% av jenter med galaktosemi får eggstokksvikt (POI), og de fleste (3/4) starter med hormonbehandling i ungdomsalder (median 16år)
- Hos de 17 % av kvinnene med POI som forsøkte, ble 25% spontant gravide
- Fertilitetsbevarende muligheter:
- Kryopreservasjon tidlig i livet
- (Eggcelle donasjon)



GRAPHICAL ABSTRACT



Derks et al, Human reproduction Update, 2023

ClinGov: 4-12 år jenter: Studie på nedfrysning av eggstokk vev

Målet er

- å finne ut om det å fryse ned* eggstokk vev kan bevare fertiliteten hos ungdommer som har fått menstruasjon opptil 21 år og som har fått primær ovariesvikt
- -mekanismene bak eggstokksvikt hos galaktosemipasienter



NCT04948658

Gonadal Tissue Freezing for Fertility Preservation in Individuals at Risk for Ovarian Dysfunction, Premature Ovarian Insufficiency and Clinically Indicated Gonadectomy

Conditions

Galactosemia

Differences in Sex Development

Ovarian Dysfunction

Post-menarcheal Adolescents

[Show 2 more conditions](#)

Locations

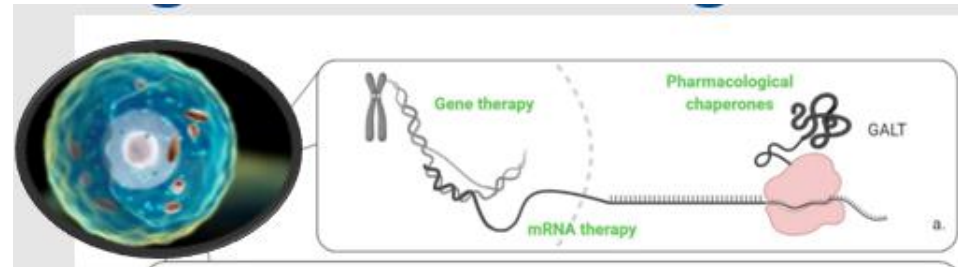
Bethesda, Maryland, United States

Veien til nye behandlinger for klassisk galaktosemi

- Til tross for pågående forskning, er ikke sykdomsmekanismene bak galaktosemi helt klarlagt, men kunnskapen øker ved hjelp av dyreforsøk (bananflue, zebrafisk, mus, rotte)-dvs lages modeller som etterliknes det i mennesket
- Dels er det vist at sykdomsmekanismene varierer noe fra vev til vev,
- Dels endres galaktose metabolittene seg med alder

Strategier for behandling

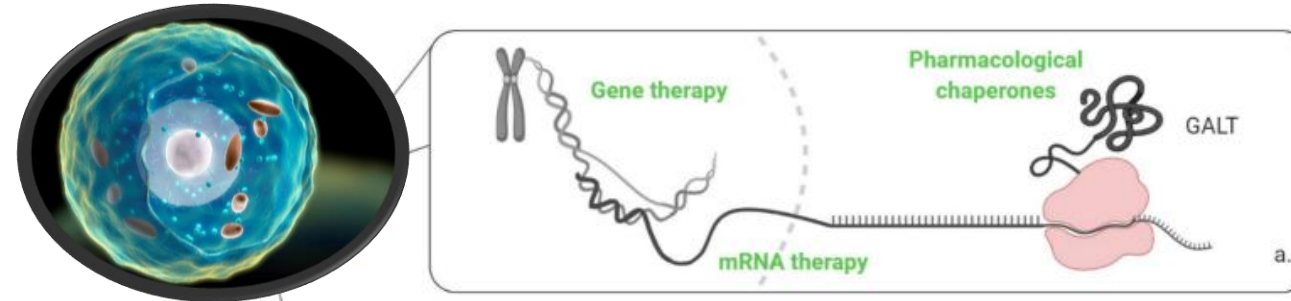
- 1) Påvirke/stoppe deler av «kaskadereaksjonen»: Eks AT-007
- 2) Gjenopprette funksjonen til reaksjonen som ikke virker (GALT enzymet), man vet at personer som har 10-15 % restfunksjon av GALT er friske og kan spise normal diett



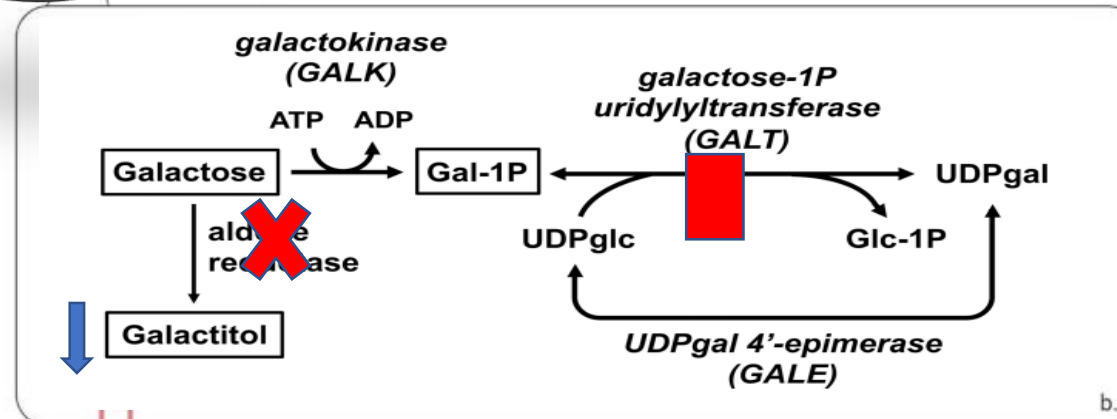
- 3) Avhjelpe kliniske konsekvenser av sykdommen (tidlig språkbehandling, kryopreservasjon av eggstokker)

Nye behandlinger for klassisk galaktosemi

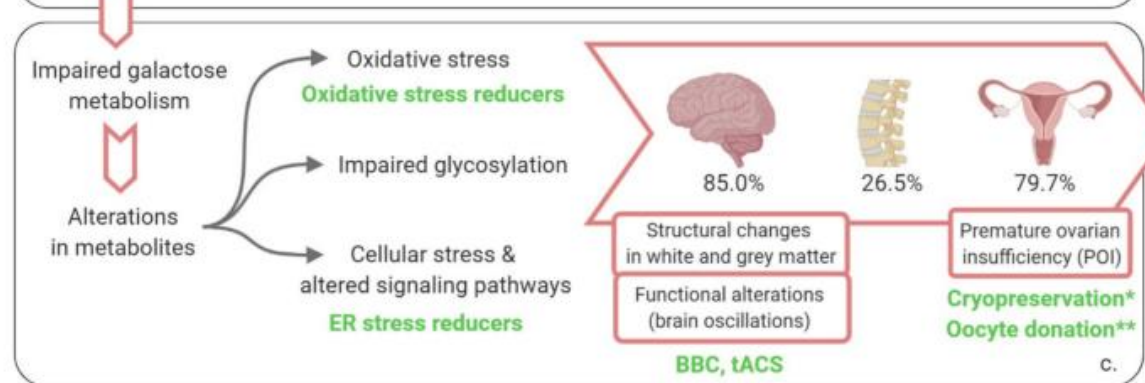
2. Genterapi og mRNA terapi



1. Aldose reductase inhibitor **X**
AT-007: Govorestat

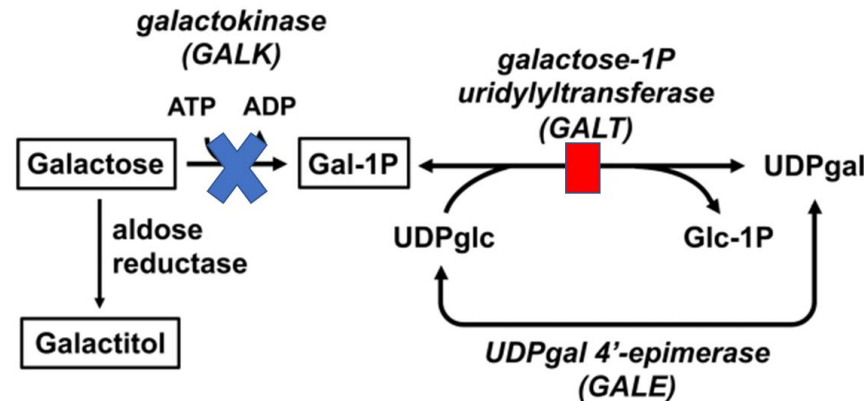


Nedfrysning av eggceller

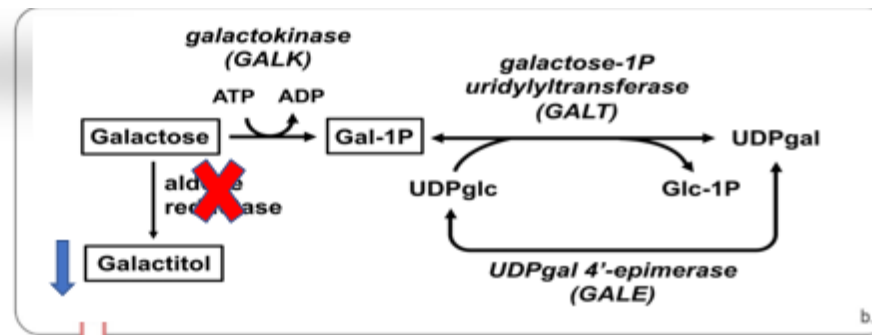


1. Påvirke deler av kaskaden-sykdomsmodifiserende

Galaktokinase
hemmer (GALK)
Er vist i hudceller
at kan redusere
Gal -1P som er
giftif



Aldose reductase inhibitor X
AT-007: Govorestat



Firmaet Applied Therapeutics har de siste 7-10 årene jobbet med en medisin først ble kalt AT-007 som de nå kaller Govorestat. Den virker ved å redusere et av de giftige stoffene ved galaktosemi, nemlig galaktitol som man vet er giftig-grå stær hos ubehandlede personer med galaktosemi. Dyreforsøk har vist at grå stær kan hindres I tillegg antas det at Galacitol spiller en rolle for nevrologiske symptomer

Clinical Benefit, Safety, PK and PD Study of AT-007* in Pediatric Subjects With Classic Galactosemia: ClinGov

ACTIVE, NOT RECRUITING ⓘ

Clinical Benefit, Safety, PK and PD Study of AT-007 in Pediatric Subjects With **Classic Galactosemia**

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT04902781

Sponsor ⓘ Applied Therapeutics, Inc.

Information provided by ⓘ Applied Therapeutics,

Last Update Posted ⓘ 2023-02-24

ACTIVE, NOT RECRUITING ⓘ

AT-007 in Adult Subjects With **Classic Galactosemia (CG)**

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05418829

Sponsor ⓘ Applied Therapeutics, Inc.

Information provided by ⓘ Applied Therapeutics, Inc. (Responsible Party)

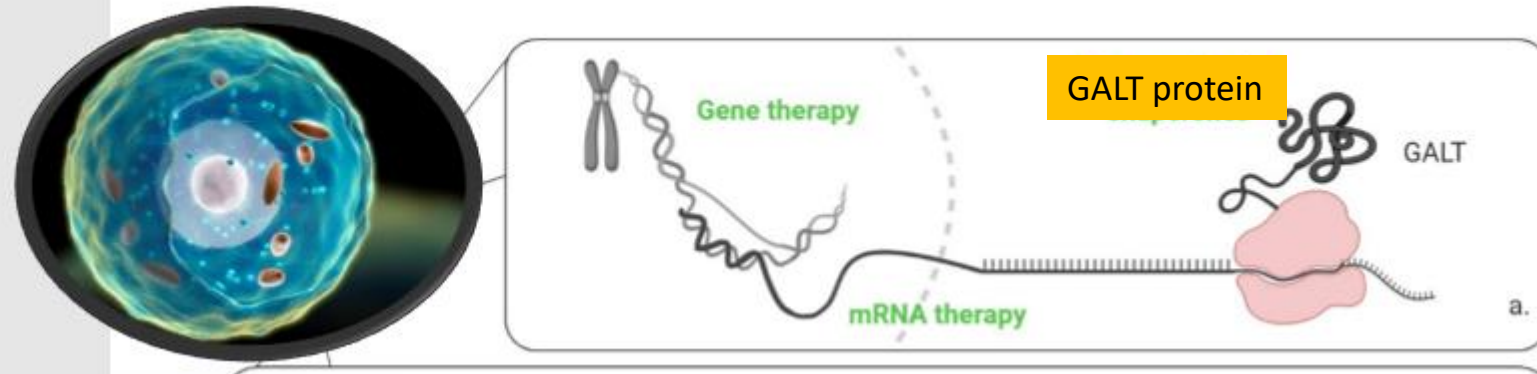
Last Update Posted ⓘ 2022-06-14

AT-007: Govorestat-Applied Therapeutics

- «Action-Galactosemia-Kids Phase 3 studie»: Pressemelding 24. april 2023
- 47 barn 2-17 år deltok i studien: Effekten ble målt med kombinasjonsskår av ulike tester:
- Hørselsforståelse, adferd, dagliglivsoppgaver, ansiktsuttrykk og mental funksjon ble testet hver 6 mnd.
- *Bedring hos de barna som fikk AT-007, men forskjellen var ikke signifikant. Ingen effekt på språk,*
- *Adferd og «activity of daily living» viste signifikant bedring,*
- *Etter 18 mnd behandling var det signifikant mindre tremor(skjelvinger) hos dem som fikk medisinen*

Genterapi og mRNA

2. Genterapi og mRNA terapi

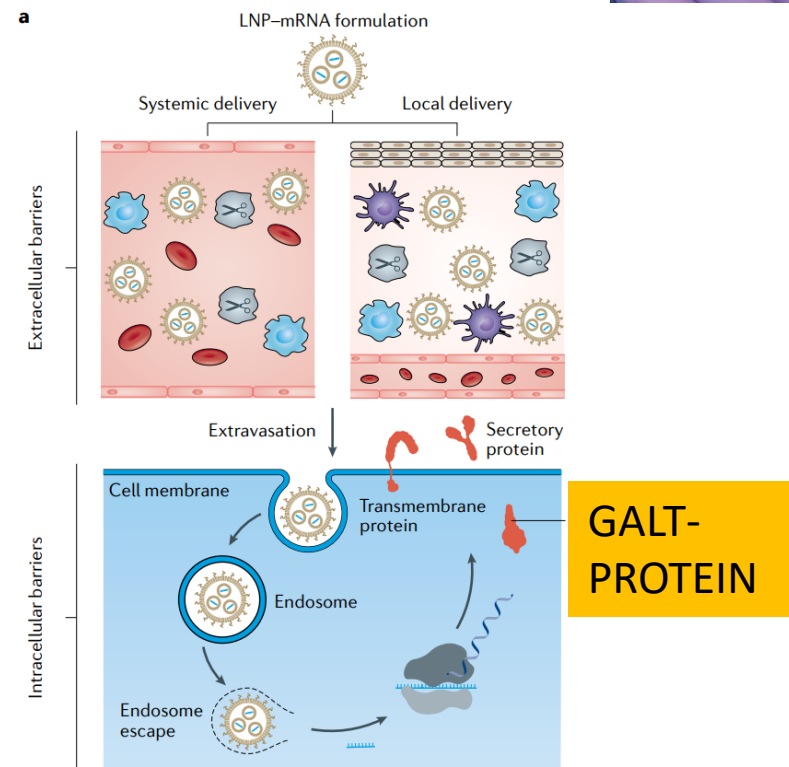
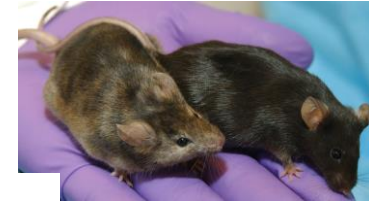


1. Messenger RNA er et «produkt» som ligger mellom genet og proteinet som genet koder for (mRNA) behandling som krever gjentatte behandlinger
2. Genterapi er en engangsbehandling som optimalt gir en varig endring i årsaken til sykdommen

mRNA behandling i mus som har galaktosemi

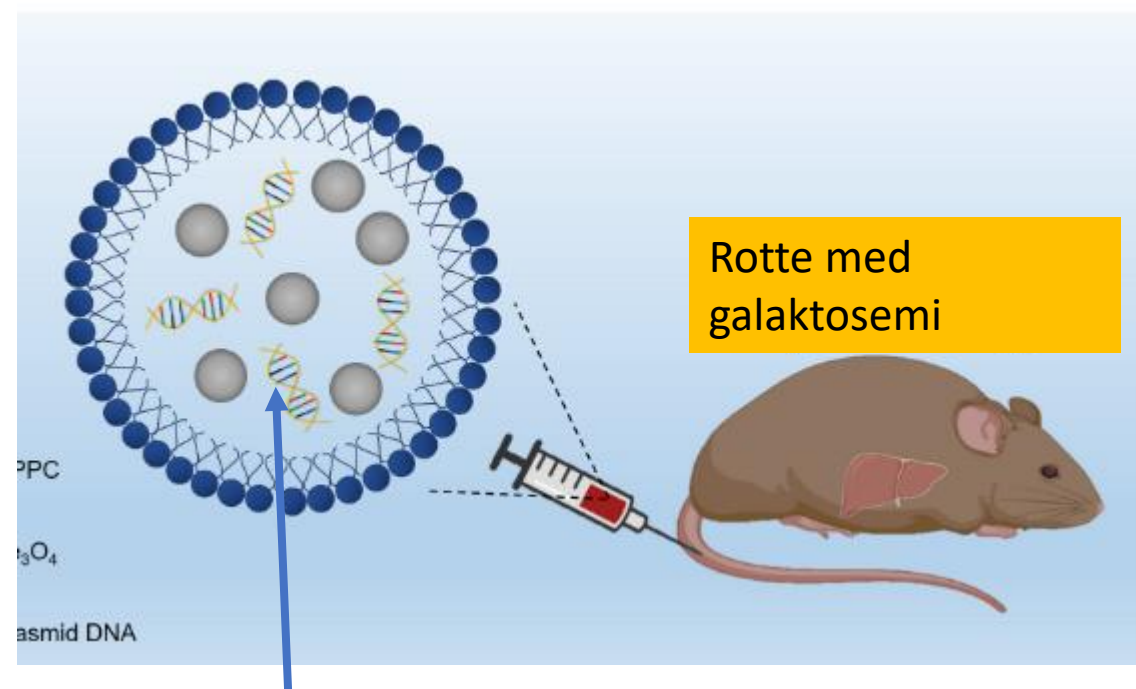
- mRNA, som er en kode for proteinet, trenger en måte å bli levert på inn i cellene til musen, pakkes inn i fettpartikler
- Fettpartikler med GALT-mRNA ble satt intravenøst i mus, tas opp i cellen og GALT proteinet ble produsert og reduserte blant annet Galaktose -1 fosfat og andre galaktosemi metabolitter
- Ulempe: mRNA må gjentas og man vet ikke enda immunresponsen på sikt

1. Knockout mus for GALT = mus hvor genet er endret, forskerne laget Knock-out galaktosemi mus



Genterapi hos Galaktosemi-rotter

- Genterapien gitt til nyfødte rotter
 - Dramatisk nedgang i galaktosemetabolitter i hjerne, lever og blod 2 uker etter behandlingen
 - Effekten varte til rottene var voksne (2mnd)
 - Prepubertal vekst og katarakt ble bedret
 - Effekten fortok seg i lever(pga leverceller deler seg hele tiden og da følger ikke genet med i alle cellene



GALT genet leveres via et svekket Adenovirus (AAV9) settes inn i hale-blodåren hos nyfødte rotter

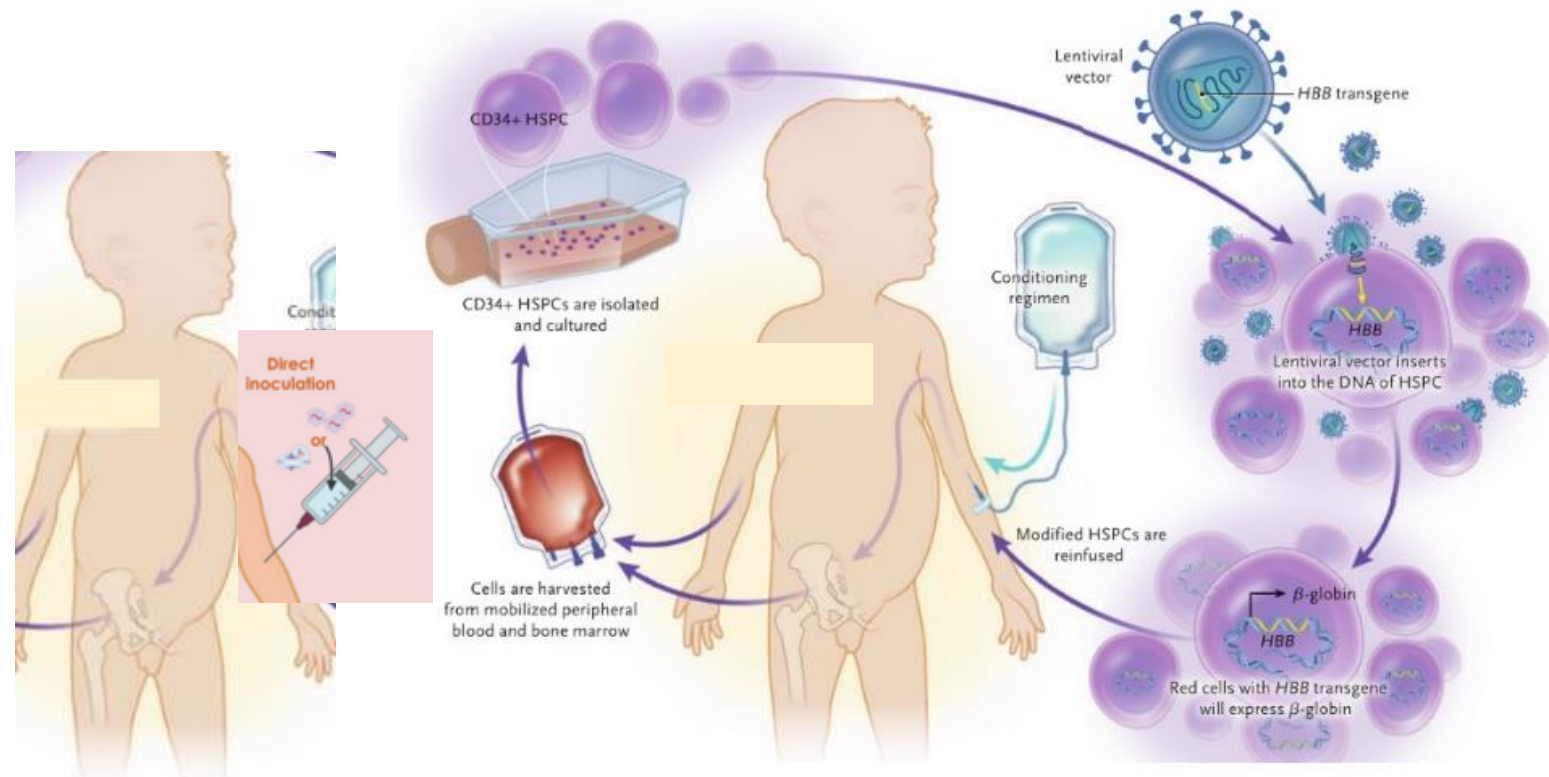
Genterapi

1. Direkte genterapi:

Et svekket virus (adenovirus) med frisk genkode injiseres intravenøst. Noen virus « setter seg i lever mens andre typer virker best på hjerneceller

Et eksempel er behandling for spinal muskel atrofi I Norge fra 2021: Barna oppdages på nyfødtscreeningen og får genterapi på Rikshospitalet

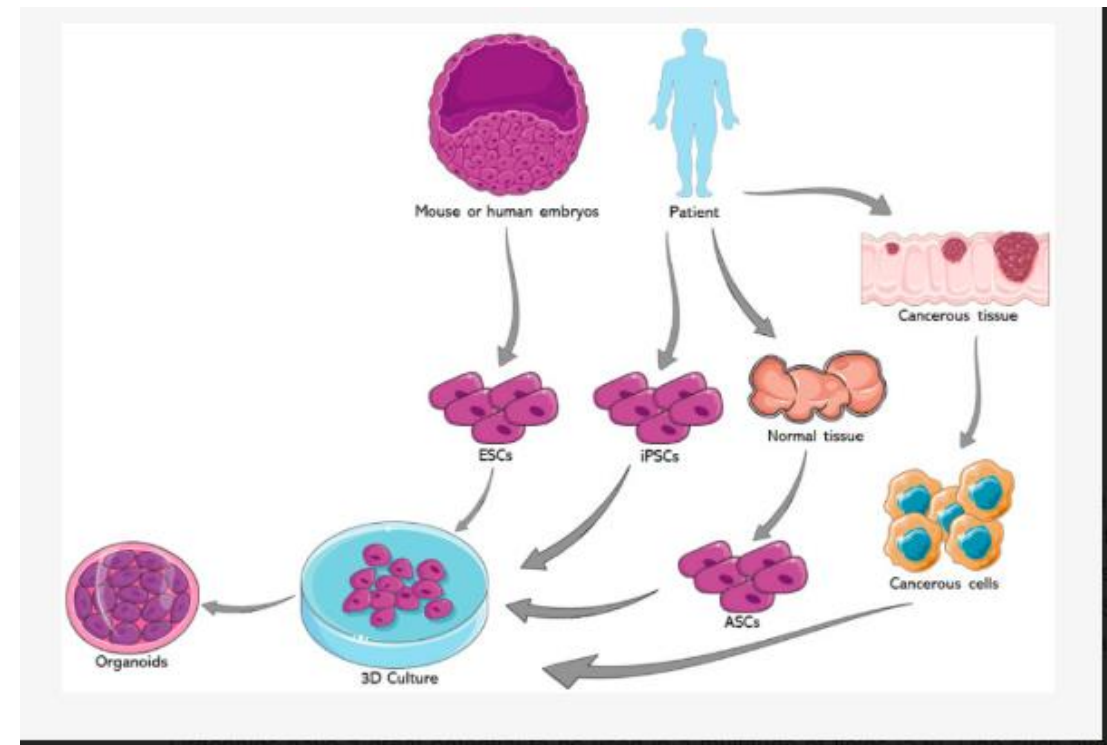
2. Indirekte genterapi: Først høstes blodceller fra barnet, cellene «behandles» Ved at et virus overfører korrekt gen til blodcellene. Barnet får så cellegift for å Klargjøre kroppen for å ta i mot de nye gamle cellene, de nye cellene går til hjernen Og lager nytt enzym som genet koder for. I Norge er en slik genterapi godkjent i 2023 For en sjelden neurologisk progredierende sykdom hos barn som heter metakromatisk leukodystrofi og vi har søkt om å få sykdommen på nyfødtscreening



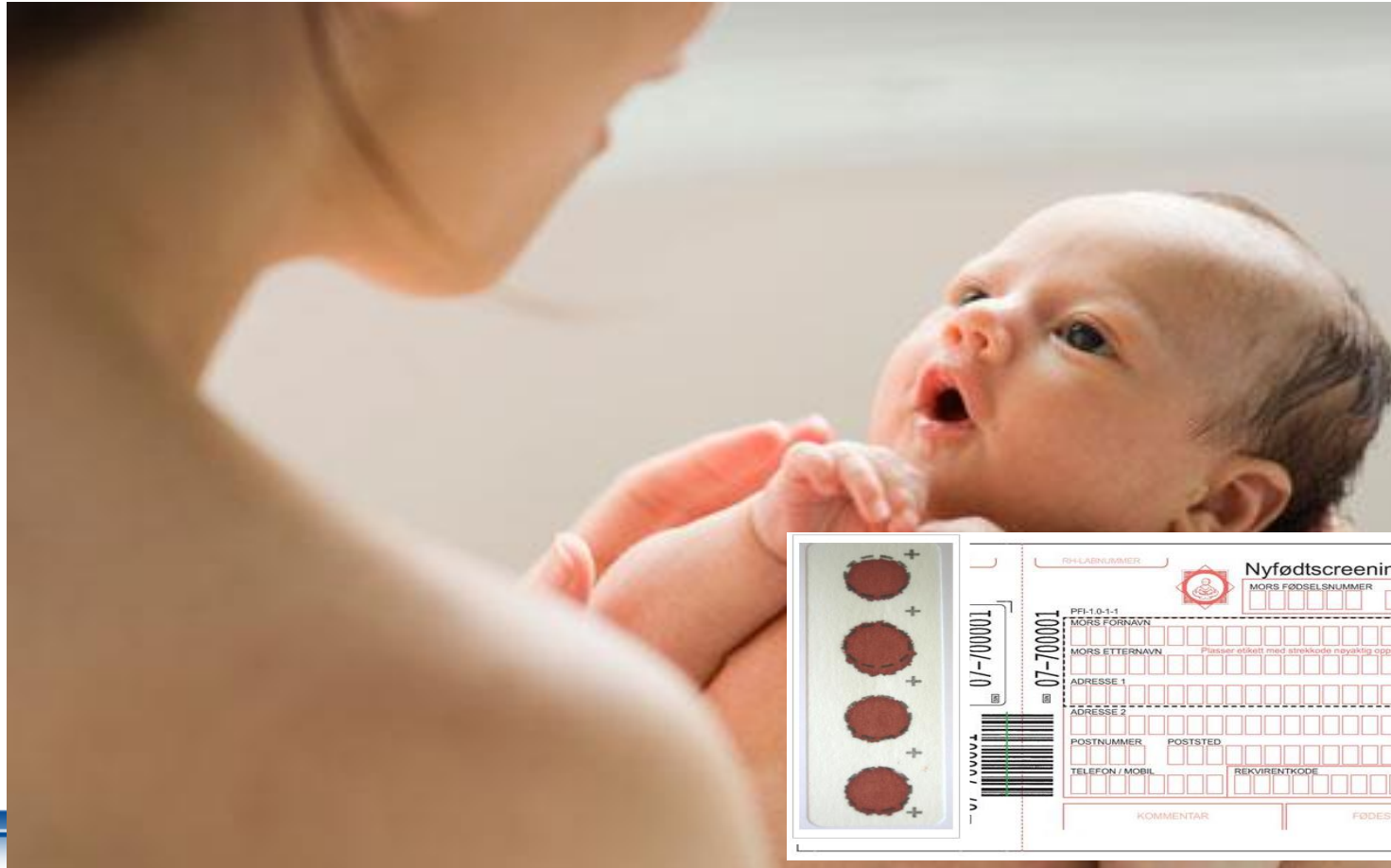
Hvordan kan vi lære hvordan en sykdom virker på hjernen? Jo ved å lage organoider



Hudbiopsi av en person med galaktosemi → hudcellene kan dyrkes og gjøres om til pluripotente stamceller som kan differensieres (målrettes) til å bli hjerneceller (nevroner). Så kan man lage en mini-hjerne i laboratoriet og studere sykdomsmekanismer man ellers ikke får fatt på (kan redusere behovet for dyreforsøk)



I Norge screenes nyfødte for 26 sykdommer ved 48-(72) timers alder... men ikke galaktosemi



44% av land i verden har nyfødtscreening for galaktosemi, Norge og Danmark har, men ikke Norge...



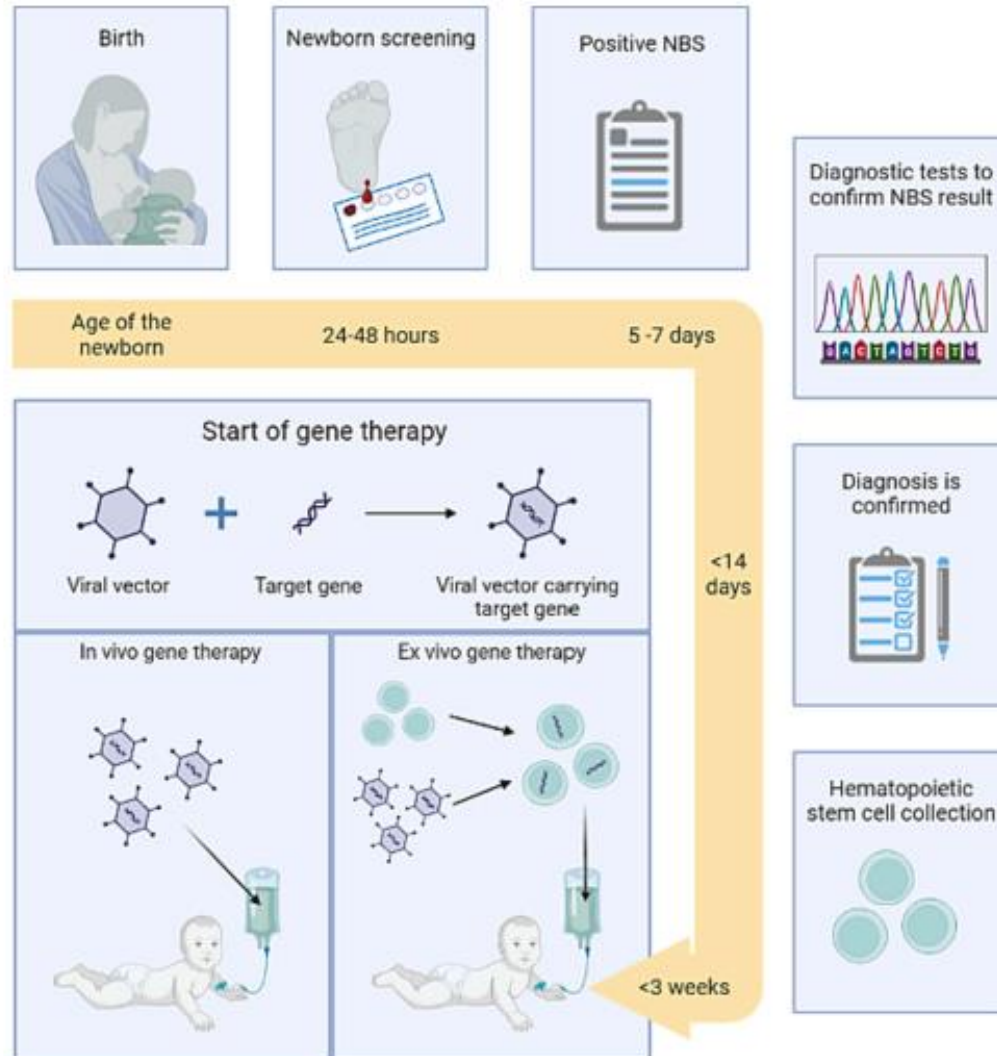
• Argument mot nyfødtscreening

- Barna er ofte allerede syke når screeningresultat er klart
- Tidligere studier viste ingen bedring i lang-tidsresultater
- Nyfødtscreening kan finne milde tilfeller som ikke trenger behandling

• Argument for nyfødtscreening

- Man «samler» gruppen som vil inngå i et register og kan raskt identifiseres når/om ny behandling kommer
- Systematisk oppfølging
- Familier med barn kan danne nettverk
- 50% hadde ikke symptomer når nyfødtscreeningresultat var klart
- Nyere studier viser bedre nevrologisk utvikling når barna blir funnet på screening*

Fremtiden for behandling av galaktosemi



I Norge:

1. Vi må søke om å få med galaktosemi i nyfødtscreeningen

..i påvente av mer effektiv behandling

Klassisk galaktosemi

Melkefri kost

Tidlig diagnose viktig

Oppfølging og tilrettelegging

Oppfølging og tilrettelegging



Neuropsychological assessment for executive function

As you get older, your neurologist may occasionally want to test how your brain processes information, solves problems, makes decisions, and regulates your thoughts and feelings to monitor for any signs of change.

Additional psychological and neurological testing

Your neurologist and other similar specialists may want to assess and monitor for signs of anxiety, depression, ADHD, tremor, and seizures.

Bone density screening

Every 5 years, your doctor will likely want to continue to monitor the amount of important minerals in your bones.

Hormone testing (for females)

If you are a female with Galactosemia, your doctor may do blood tests that check your levels of estrogen hormones.

Eye testing

Cataract screening is done when/if patients are non-compliant with their diets.