

Le malattie da accumulo lisosomiale (*lysosomal storage diseases*, LSD) sono un gruppo di disordini ereditari del metabolismo causati da mutazioni in geni che codificano per enzimi, proteine integrali di membrana e proteine di trasporto a localizzazione lisosomiale. I lisosomi sono organelli subcellulari deputati al *turnover* e riciclo di una serie di molecole complesse, quali sfingolipidi, glicosaminoglicani, glicoproteine e glicogeno. Caratteristica principale delle LSD è pertanto l'accumulo di questi substrati all'interno dei lisosomi.

Il quadro clinico è determinato dal coinvolgimento di diversi tessuti e organi con associazione variabile di manifestazioni viscerali, oculari, ematologiche, scheletriche e neurologiche. L'alterata degradazione di uno specifico substrato, che quindi si accumula nei lisosomi è soltanto il *primum movens* di una serie di risposte cellulari secondarie il cui risultato finale è la morte cellulare e il danno di tessuti e organi. L'accumulo dei substrati non degradati interferisce, infatti, con diverse funzioni cellulari.

Ad oggi sono note circa 50 LSD, classificate tradizionalmente secondo le caratteristiche chimiche del substrato accumulato: sfingolipidosi, mucopolisaccaridosi, ecc. Ciascuna di queste patologie considerata singolarmente è rara, ma la loro prevalenza globale è relativamente elevata rispetto ad altri gruppi di malattie rare, con stime di circa 1 su 8.000 nati vivi.

Il trattamento dei soggetti affetti da LSD era basato esclusivamente su terapie palliative o di supporto fino ai primi anni '90 quando sono state introdotte le prime strategie terapeutiche dirette verso la correzione del difetto di base di queste malattie.

Il ripristino di una attività enzimatica adeguata è l'obiettivo terapeutico principale della maggior parte dei metodi finora sviluppati per trattare le LSD. Nelle LSD si assume infatti che i sintomi clinici si presentino quando il livello dell'enzima residuo risulti inferiore ad una soglia critica e che attività residue superiori a circa il 10% del livello normale possano essere sufficienti per impedire l'accumulo.

Gli approcci terapeutici attuali pertanto si basano sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), sulla terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy*, ERT), sulla terapia farmacologica con molecole *chaperone* (*pharmacological chaperone therapy*, PCT), sulla terapia genica (*gene therapy*, GT) e sull'approccio alternativo di riduzione del substrato (SRT).

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è stato il primo approccio terapeutico introdotto per il trattamento delle LSD: l'agente terapeutico sono le cellule staminali ematopoietiche derivate da un donatore sano. Questa procedura ha la possibilità di migliorare le funzioni neurocognitive e la qualità della vita, in particolare, quando eseguita precocemente nel corso della malattia. La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha rappresentato la più importante acquisizione degli ultimi decenni nel trattamento delle LSD. Questo approccio terapeutico si basa su infusioni endovenose periodiche di enzimi lisosomiali ricombinanti umani, prodotti e purificati su larga scala con tecniche di DNA ricombinante, da fonti differenti. I primi tentativi di ERT sono stati effettuati nella malattia di Gaucher causata dal deficit di beta-glucosidasi e caratterizzata clinicamente da segni ematologici (piastrinopenia, anemia), visceromegalia e coinvolgimento osseo. In oltre vent'anni di esperienza clinica il successo della ERT è stato chiaramente documentato. La ERT risulta efficace nel migliorare le manifestazioni viscerali, ematologiche e biochimiche nella malattia di Gaucher e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Il successo della ERT nella malattia di Gaucher ha stimolato lo sviluppo di questo approccio per il trattamento delle altre LSD e attualmente la ERT è considerata la terapia standard anche nella malattia di Fabry, nella malattia di Pompe e nelle mucopolisaccaridosi I, II e VI. La riduzione dei livelli plasmatici e/o urinari del substrato accumulato avvalorano l'efficacia della ERT.

Alla luce dei successi della ERT in queste patologie l'uso di questo approccio è stato proposto ed in corso di studio anche per il trattamento anche di altre LSD, tra cui la MPS

IVA (malattia di Morquio A), la MPS VII (malattia di Sly), la MPSIIIA (malattia di Sanfilippo A), la leucodistrofia metacromatica, la mannosidosi, ed il deficit di lipasi acida.

I limiti della ERT sono principalmente legati alla biodisponibilità degli enzimi ricombinanti: si tratta infatti di grandi molecole che non diffondono liberamente attraverso le membrane e non sono in grado di raggiungere concentrazioni terapeutiche in alcuni dei tessuti bersaglio (ad esempio ossa, cartilagini). Alcuni pazienti in trattamento di conseguenza, mostrano un beneficio clinico limitato o continuano a mostrare segni di progressione della malattia. L'incapacità degli enzimi ricombinanti di attraversare la barriera ematoencefalica e di raggiungere il sistema nervoso centrale rende impossibile ottenere livelli correttivi di enzimi nel cervello con importante limitazione alla efficacia terapeutica della ERT. Sono in corso di studio diverse strategie terapeutiche che permettano di aumentare i livelli terapeutici della ERT a livello dei tessuti bersaglio.

Un altro fattore che può rappresentare un'ulteriore limitazione per la ERT, è rappresentato dagli elevati costi degli enzimi ricombinanti. Il trattamento di un singolo paziente affetto da LSD può richiedere fino a diverse centinaia di migliaia di euro all'anno. Tali costi elevati, che sono accettabili nei paesi occidentali, sono difficilmente accessibili nei paesi del terzo mondo o nei paesi emergenti, e limitano quindi l'accesso dei pazienti alla ERT.

Un approccio più recente è la stimolazione enzimatica con *chaperones* farmacologici con il risultato di un parziale recupero di attività enzimatica della proteina mutata. Molecole chaperoniche sono state somministrate in associazione con ERT migliorando l'efficacia degli enzimi ricombinanti. *La terapia genica* infine è la strategia terapeutica che ha le maggiori potenzialità per la correzione completa e prolungata del difetto enzimatico. La terapia genica è finalizzata ad aumentare o ripristinare l'attività dell'enzima carente nelle cellule dei pazienti. Questo risultato viene ottenuto fornendo la copia normale del gene mutato. *La terapia di riduzione del substrato* infine si basa sul concetto che l'inibizione di specifiche tappe delle vie biosintetiche dei substrati possono ridurre il loro flusso ai lisosomi. Si ristabilisce in questo modo un equilibrio tra la loro sintesi e il catabolismo.

Negli ultimi due decenni il progresso nel trattamento delle LSD è stato notevole. Le opzioni terapeutiche sono diverse, con possibilità di combinare diversi approcci e personalizzare i protocolli di trattamento per ogni patologia e per ogni singolo paziente.