



APPROCCI TERAPEUTICI PER UN GRUPPO DI MALATTIE GENETICHE RARE: LE MALATTIE LISOSOMIALI

R. SALVIOLI

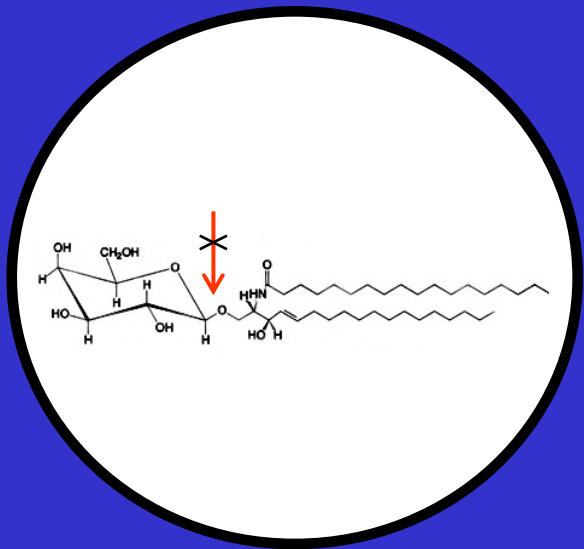
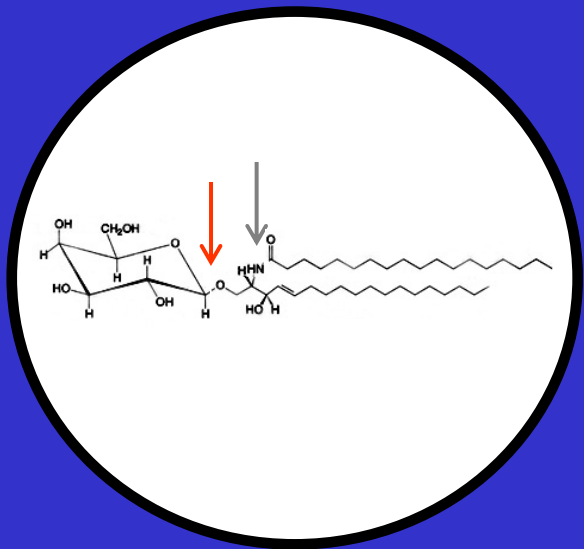
*Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
Istituto Superiore di Sanità - Roma*

Malattie Lisosomiali

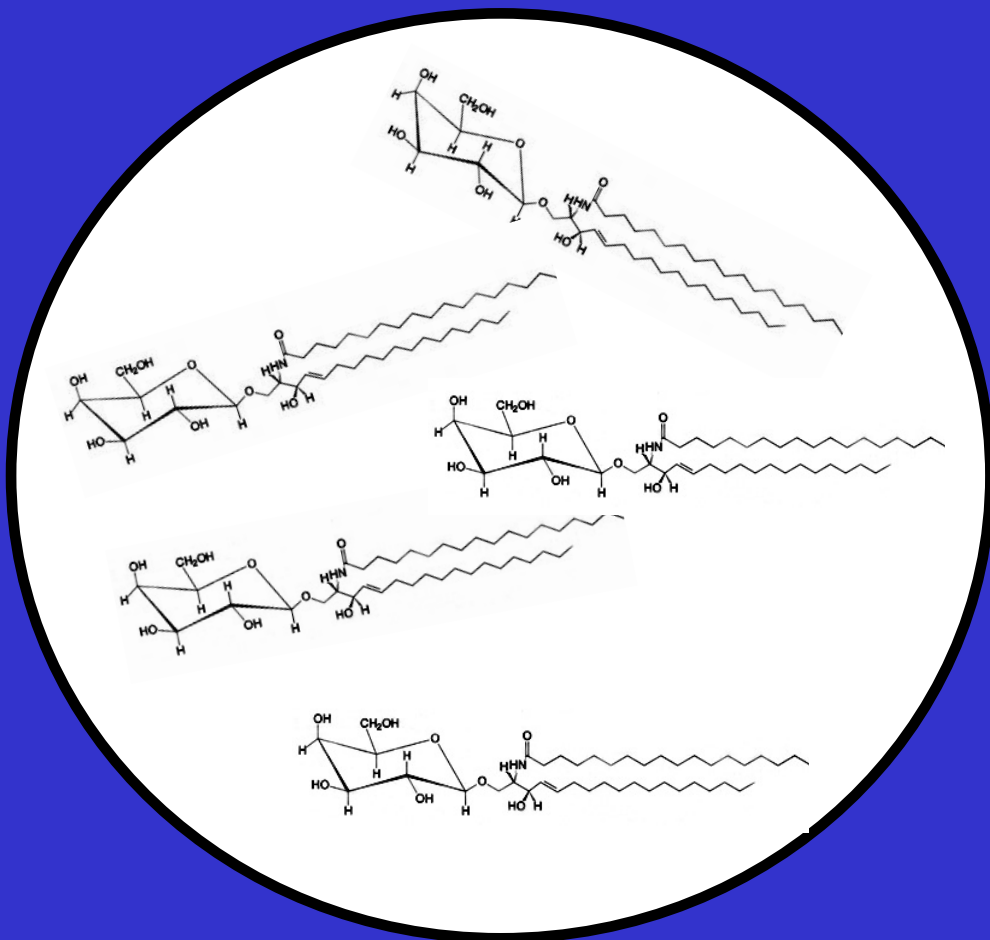
- **Sfingolipidosi**
- **Mucopolisaccaridosi**
- **Glicogenosi**
- **Oligosaccaridosi**

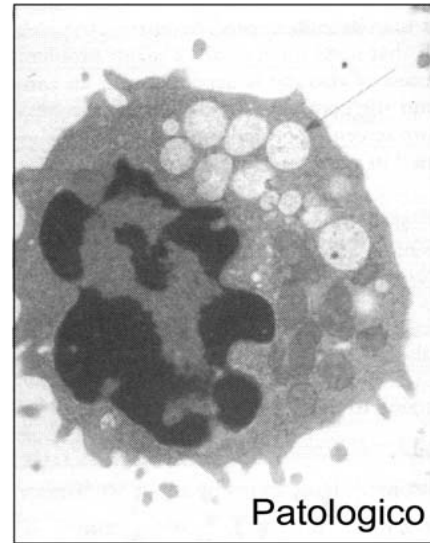
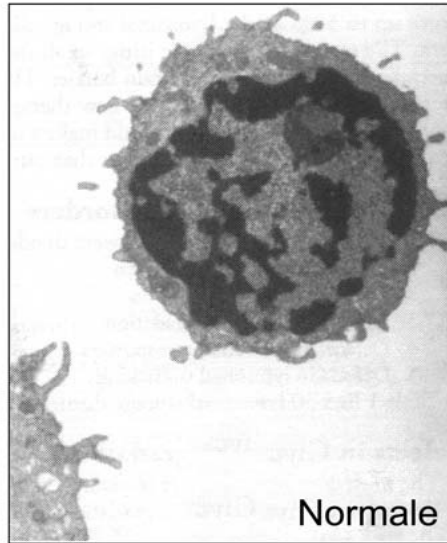
Che cosa sono i lisosomi?

I lisosomi sono organelli presenti in tutte le cellule dell'organismo, tranne nei globuli rossi. Essi hanno la funzione di degradare svariate sostanze (proteine, lipidi, zuccheri, acidi nucleici, ecc.) ad opera di specifiche proteine (enzimi, attivatori o trasportatori).



=





SINTOMI CLINICI DELLE MALATTIE LISOMIALI

- **Organomegalia**
- **Alterazioni scheletriche**
- **Problemi respiratori**
- **Danni al sistema nervoso**

Identificazione del gene



Caratterizzazione della proteina



Funzione della proteina



Mutazioni della proteina



Alterazione della funzione della proteina

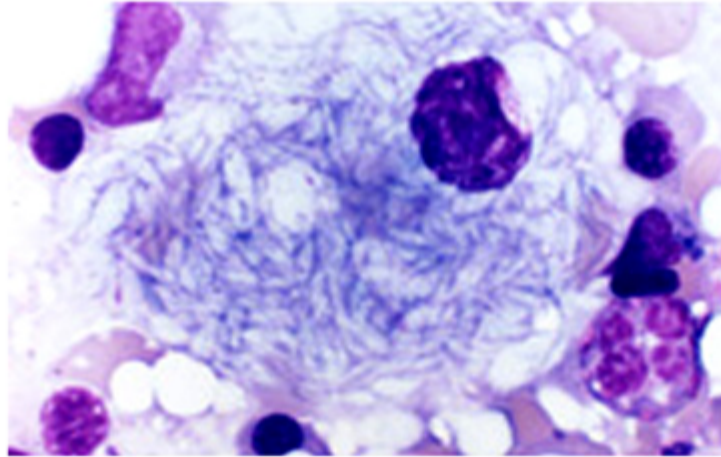
IDROLISI DEL GLUCOSILCERAMIDE

Glucosilceramide



Ceramide + Glucosio

CELLULA “GAUCHER”



SINTOMI DELLA MALATTIA DI GAUCHER

- Epatosplenomegalia
- Problemi alle ossa con fratture
- Anemia e spossatezza
- Trombocitopenia
- Danni al sistema nervoso

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA

Effetti positivi:

- riduzione del volume della milza e del fegato
- miglioramento dei parametri ematologici

Limiti:

- scarsa risposta per il danno osseo
- nessun miglioramento del danno neurologico
- elevato costo

TERAPIA DI RIDUZIONE DEL SUBSTRATO

Glucosilceramide



**Ceramide glucosil
transferasi**

+ N- deoxynojirimycin

Ceramide

TERAPIA DI RIDUZIONE DEL SUBSTRATO

Effetti positivi:

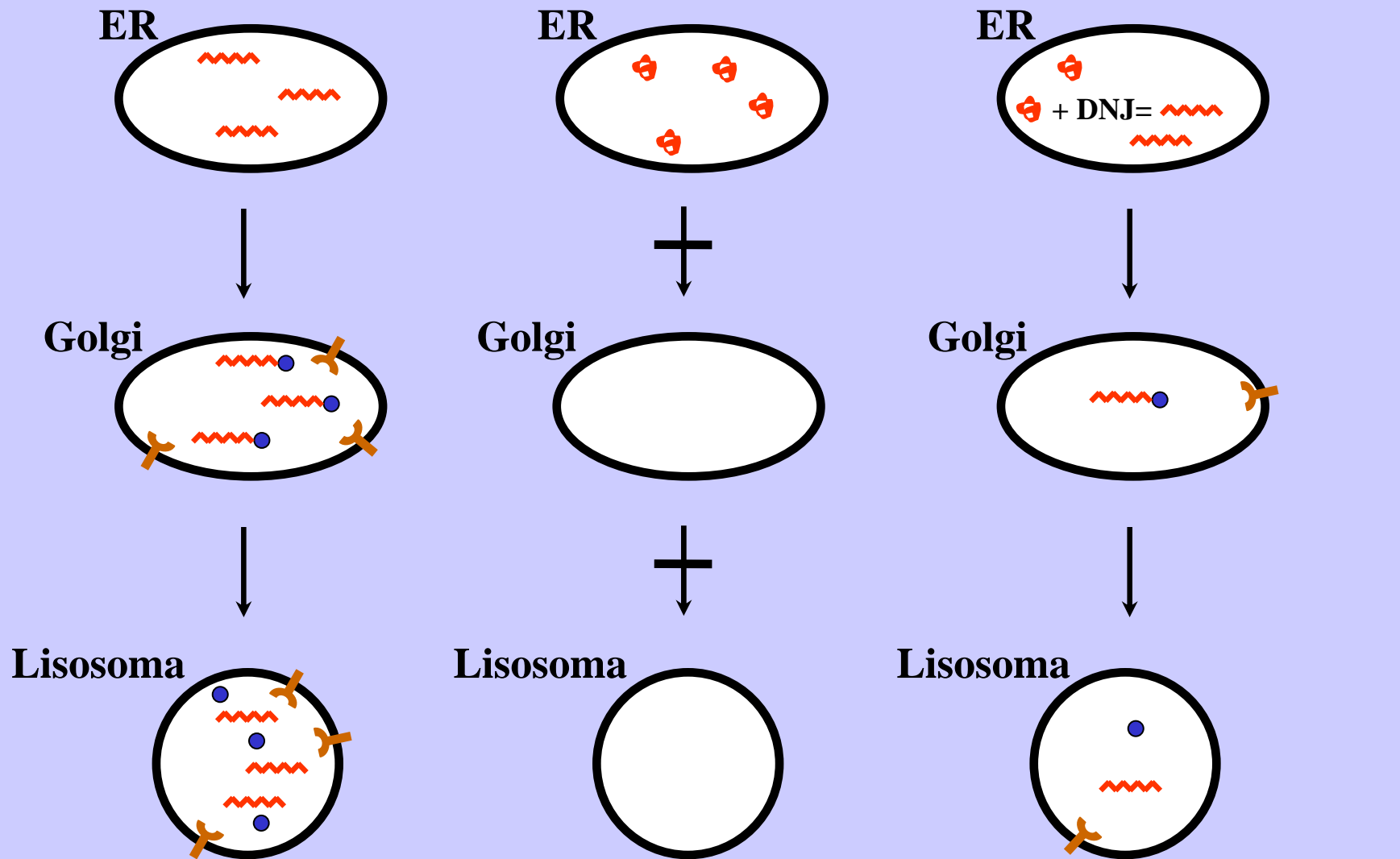
- riduzione del volume del fegato e della milza
- miglioramento dei parametri ematologici

Vantaggi:

- somministrazione orale

Svantaggi:

- effetti collaterali



~~~~~ Enzima lisosomiale

● Mannosio-6-fosfato

⊕ Enzima lisosomiale mutato

# SELETTIVITA' DELLE MOLECOLE CHAPERONES

Lo chaperon NN-DNJ si è dimostrato efficace per i casi di malattia di Gaucher causati dalla mutazione N370S, mentre non è efficace nei casi causati da mutazione L444P

# CHAPERON-MEDIATED THERAPY

## Effetti positivi:

- aumento significativo dell'attività enzimatica

## Vantaggi:

- somministrazione orale
- possibile utilizzo nelle forme neurologiche

# TRATTAMENTI TERAPEUTICI PER LE MALATTIE LISOSOMIALI

- **Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)**
- **Terapia di riduzione del substrato (RST)**
- **Chaperon-mediated therapy (CMT)**

# PROSPETTIVE FUTURE

**Migliorare le terapie già disponibili**

**Sviluppare nuovi approcci terapeutici per la cura delle malattie lisosomiali, in particolare per quelle che presentano coinvolgimento nervoso.**