

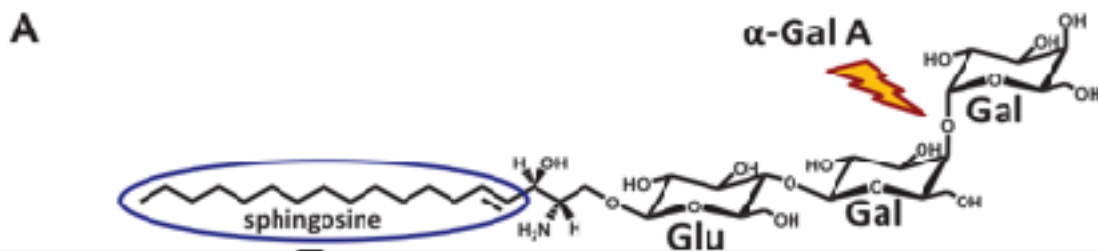
Il Dosaggio del Lyso-Gb3 è utile nella gestione clinica del paziente Fabry

Minireview 2017 di **Walter Borsini**

Alcune sostanze complesse (glicosfingolipidi) si accumulano nel sangue e nei tessuti delle persone con Malattia di Fabry, a causa del deficit dell'enzima alfa-galattosidasi A tipico di questa patologia.

Due di queste sostanze sono state particolarmente studiate finora, e cioè il globotriaosilceramide (Gb3) e il lyso-Gb3 (vedi FIG). Quest'ultima molecola si sta rivelando sempre più interessante anche sul piano clinico. Nel corso di quest'anno sono uscite diverse pubblicazioni su questa importante molecola, che aumenta nel sangue e nelle urine dei pazienti Fabry, il cui dosaggio può offrire un significativo aiuto alla diagnosi, in particolare nei casi con quadro clinico atipico, e svelare almeno in parte i meccanismi patogenetici della malattia stessa.

Struttura della globotriaosilfingosina (LysoGb3).



Si vede il punto dove agisce l'*alfa-galattosidasi A* (treccia gialla), staccando l'ultima molecola di galattosio, e consentendo così il normale metabolismo della molecola all'interno della cellula. Questo passaggio è impossibile nei soggetti con deficit di *alfa-galattosidasi A*, come avviene nella Malattia di Fabry

Curr Protoc Hum Genet, 2016 Jul 1;90:17.23.1-8. doi: 10.1002/cphg.4.

Tandem Mass Spectrometry Quantitation of Lyso-Gb3 and Six Related Analogs in Plasma for Fabry Disease Patients.

South M¹, Layton P¹, Alsaouli M¹, Austy-Blass C¹. PMID 27361163 DOI: 10.3929/ethz-b-000173444

Dopo il lavoro pionieristico italiano di Polo G e Burlina AP e al (1), due autori europei (Nowak A, Mechtler TP, il primo che lavora in Svizzera e il secondo in Austria, con l' aiuto di molti altri) hanno pubblicato tre ricerche (2-4) che hanno :

1. confermato l' utilità del dosaggio della molecola Lyso-Gb3 (biomarker) per confermare o provare la diagnosi di malattia di Fabry, anche nelle donne e persino in quelle donne, affette e sintomatiche, che per il noto fenomeno del mosaicismo genetico, hanno un' attività alfa-galattosidasi leucocitaria nella norma.
2. I livelli di LysoGb3 correlano con la severità di malattia, distinguendo anche tra le forme classiche e quelle atipiche della malattia, sia nei maschi che nelle femmine.
3. Le determinazioni su goccia di sangue e cartoncino sono così affidabili come quelle su siero

Ma se utilità per la diagnosi e correlazione con la severità della malattia possono considerarsi nozioni acquisite con molta evidenza di prova e con forte consensus tra gli esperti, altri lavori pionieristici incoraggiano a guardare anche in altre direzioni, come ad es a considerare la possibilità che i livelli di LysoGb3 siano markers dell' efficacia terapeutica nel tempo.

I lavori su questo argomento vanno considerati solo preliminari e necessitano di conferme in altri centri e in altre casistiche.

In passato alcuni lavori hanno già mostrato che I livelli serici di Lyso-Gb3 si abbassano in corso di ERT, almeno nel breve termine. Mancano però studi a più lungo termine.

Uno studio (6) di quest' anno, ha documentato che, a parità di carico metabolico (cioè di livelli serici di Lyso-Gb3), la probabilità di raggiungere una riduzione significativa di questi livelli con la ERT dopo un certo tempo, in soggetti maschi con Fabry classico, è molto più alta in coloro che iniziano il trattamento ad un' età precoce (prima dei 25 anni) rispetto a coloro che iniziano il trattamento più tardi dei 25 anni .

Nello studio erano inclusi 85 pazienti, 21 nel gruppo trattamento precoce, e 64 nel gruppo trattamento tardivo. IL lyso-Gb3 alla partenza era analogo tra i due gruppi , tra 112 e 114nmol/L. La probabilità di raggiungere un livello inferiore a 20nmol/L con il trattamento enzimatico sostitutivo era molto più alta per il gruppo precoce che per quello tardivo (7.8 volte). Già dopo un anno di ERT il livello di LysoGb3 era di circa 13 nmol/L più basso nel gruppo di trattamento precoce.

Tutto questo è sembrato così entusiasmante che altri autori hanno addirittura proposto di dosare questo biomarker almeno una volta l'anno, nei soggetti in follow up o in ERT (5).

Infine sono già comparsi i primi lavori (7) che mostrano come anche le future terapie orali (per la precisione Lucerastat, un imino-zucchero che è un inibitore della glucosilceramide-sintasi, e che è stato testato per il profilo di sicurezza nell'uomo) riducano il LysoGb3 nel siero di pazienti Fabry. Questi farmaci agiscono riducendo la sintesi di glucosilceramidi, cioè di quelle molecole complesse (glicosfingolipidi) che i pazienti Fabry hanno difficoltà a metabolizzare a causa del deficit di alfa-galattosidasi A.

In questo scenario acquista ancor più interesse l'iniziativa di AIAF che sostiene un progetto di studio per la "**Determinazione del LysoGb3 su campioni di plasma e DBS di pazienti affetti da Malattia di Fabry**", presso l'*UO Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia, Az Ospedaliera-Universitaria Meyer, Firenze*, progetto di studio che dovrebbe entrare a breve nella fase operativa, con l'esame di 100 pazienti provenienti da vari Centri italiani

BIBLIOGRAFIA

1. [Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS](#). Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB, Zampieri M, Dionisi-Vici C, Strisciuglio P, Zaninotto M, Plebani M, Burlina AB. Clin Chem Lab Med. 2017 Mar 1;55(3):403-414. doi: 10.1515/cclm-2016-0340. PMID: 27533120
2. [Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease](#). Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ, Kasper DC. Mol Genet Metab. 2017 Jul 5. pii: S1096-7192(17)30328-1. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.07.002. [Epub ahead of print]
3. [Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes](#). Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Mol Genet Metab. 2017 Jan - Feb; 120(1-2):57-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.10.006. Epub 2016 Oct 19.
4. [Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease](#). Nowak A, Mechtler T, Kasper DC, Desnick RJ. Mol Genet Metab. 2017 Aug;121(4):320-324. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.06.006. Epub 2017 Jun 17.
5. [Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease](#). Krämer J1, Weidemann F1. Curr Med Chem. 2017 Jun 16. doi: 10.2174/0929867324666170616102112. [Epub ahead of print] PMID: 28618999 DOI: 10.2174/0929867324666170616102112
6. [Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease](#). Arends M1, Wijburg FA2.

Wanner C3, Vaz FM4, van Kuilenburg ABP5, Hughes DA6, Biegstraaten M7, Mehta A8, Hollak CEM9, Langeveld M10. Mol Genet Metab. 2017 Jun;121(2):157-161. PMID: 28495078 DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.001

7. **Lucerastat, an Iminosugar for Substrate Reduction Therapy: Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics in Patients With Fabry Disease on Enzyme Replacement.** Guérard N1, Oder D2, Nordbeck P2, Zwingelstein C3, Morand O4, Welford RW5, Dingemanse J1, Wanner C2. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul 12. PMID: 28699267 DOI: 10.1002/cpt.790