

Le sfingolipidosi

Gli sfingolipidi, una classe di lipidi polari, svolgono numerose funzioni nel nostro organismo, dalla costituzione delle strutture membranose delle cellule, alla formazione delle guaine mieliniche dei neuroni, ai fenomeni di riconoscimento biologico che si determinano a livello delle superfici cellulari. Trattandosi di strutture complesse, queste molecole vanno incontro a un ricambio continuo: i processi di sintesi con cui tali molecole vengono prodotte sono bilanciati da processi degradativi che portano alla loro eliminazione. Nel complesso, le velocità con cui avvengono i due processi sono uguali e la quantità complessiva di queste sostanze si mantiene costante nel tempo.

La degradazione degli sfingolipidi prevede l'intervento di numerosi enzimi che hanno la funzione di catalizzare le reazioni di idrolisi necessarie per il distacco progressivo delle unità glicidiche dalle molecole. La **figura** a pagina seguente illustra con buon grado di completezza la sequenza di reazioni che porta alla degradazione dei diversi tipi di sfingolipidi: gangliosidi, globosidi e sfingomieline. Ognuna di queste reazioni è catalizzata da uno specifico enzima, la cui presenza nelle cellule è garantita in quantità sufficiente dai processi di trascrizione genica e biosintesi proteica. Può accadere, tuttavia, che a causa di alterazioni genetiche uno di questi enzimi non venga prodotto in quantità sufficiente o sia funzionalmente inattivo. In questi casi siamo in presenza di un errore congenito del metabolismo la cui conseguenza è l'accumulo della sostanza che non può essere degradata a causa del deficit dell'enzima idrolitico.

Il complesso delle malattie caratterizzate da un deficit enzimatico che colpisce i processi di degradazione degli sfingolipidi prende il nome di **sfingolipidosi**; si tratta, fortunatamente, di patologie piuttosto rare. Una delle sfingolipidosi più gravi è la *malattia di Tay-Sachs*, che colpisce 1 su oltre 300 000 nati vivi. Questa malattia è caratterizzata dal deficit genetico dell'enzima esosamminidasi A, la cui funzione è di rimuovere un residuo di *N*-acetilgalattosammina

dal ganglioside GM2 (vedi figura). In questa condizione, il ganglioside GM2 si accumula nel cervello e in altri organi provocando gravi danni. Esistono tre forme diverse della malattia, distinte fra loro per gravità dei sintomi ed età di insorgenza. La forma infantile, più grave, causa ritardo dello sviluppo, danni oculari, epilessia e morte nei primi anni di vita.

La *malattia di Gaucher* è la più comune delle sfingolipidosi e colpisce 1 su 50 000-200 000 nati vivi, a seconda della tipologia di esordio e della popolazione considerata (gli ebrei Ashkenaziti sono colpiti con maggiore frequenza). Nella malattia di Gaucher non si producono quantità adeguate di glucocerebrosidasi, l'enzima che distacca un residuo di glucosio dal glucosilceramide (vedi figura); ne consegue un accumulo di questa sostanza nella milza, nel fegato e nel midollo osseo. Fra i sintomi e segni della malattia sono frequenti emorragie, atrofia muscolare, splenomegalia e, nelle forme più gravi, interessamento del sistema nervoso.

Nella *malattia di Niemann-Pick*, l'enzima deficitario è la sfingomielinasi che catalizza il distacco della fosfolina dalla sfingomielina, causando l'accumulo di quest'ultima nel fegato, nella milza, nei polmoni e, nelle forme più gravi, anche nel cervello. La malattia insorge intorno al sesto mese di vita e, nel caso vi sia un interessamento del sistema nervoso con grave neurodegenerazione, porta a morte in due-tre anni. La forma che non colpisce il sistema nervoso si caratterizza per epatosplenomegalia, danni al sistema respiratorio e i soggetti colpiti possono talvolta arrivare all'età adulta.

Le sfingolipidosi possono essere diagnosticate attraverso dosaggi enzimatici specifici. Nonostante oggi siano disponibili farmaci in grado di rallentare l'evoluzione della patologia, in linea generale, non esistono cure in grado di portare a guarigione definitiva. La consulenza di un genetista può dare importanti indicazioni riguardo alla possibilità di concepire un figlio malato da parte di una coppia a rischio.

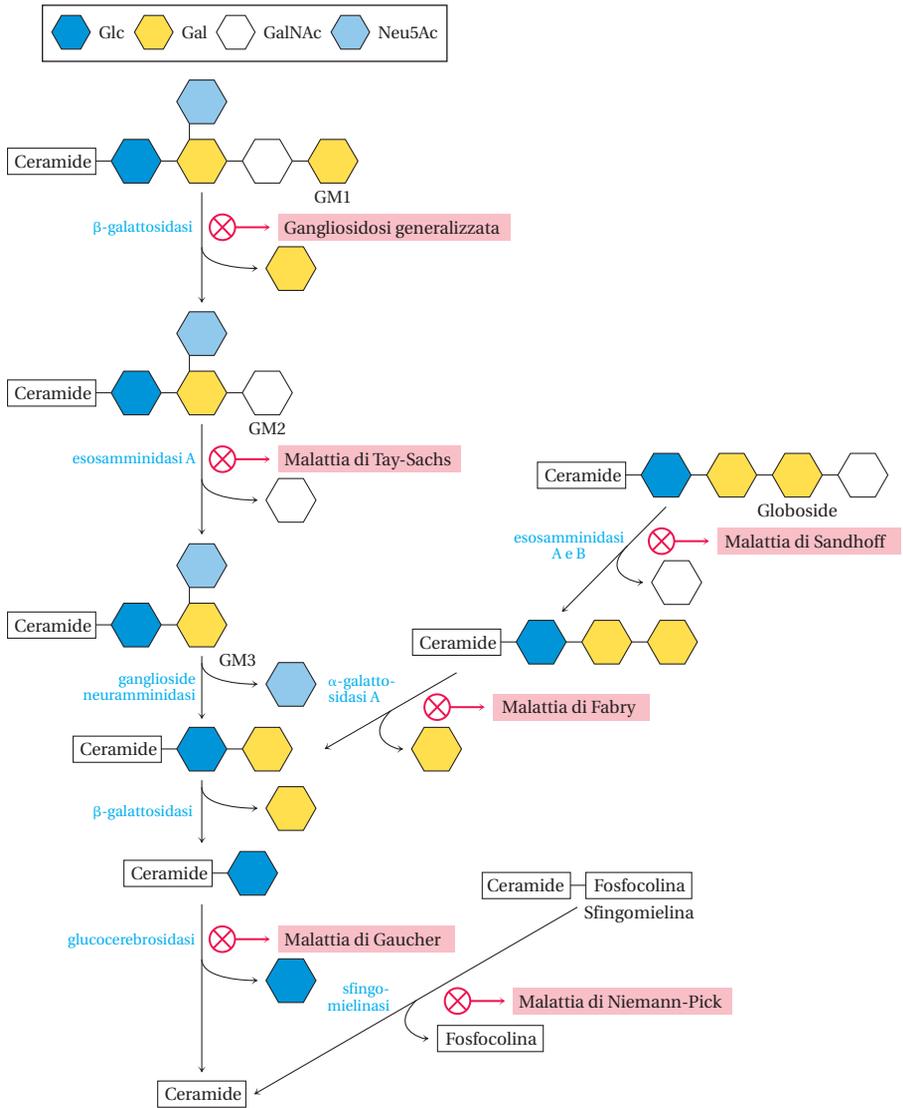


Figura Schema delle reazioni implicate nella demolizione di gangliosidi (GM1, GM2 e GM3), globosidi e sfingomielina. La croce di colore rosso indica l'enzima deficitario con a fianco il nome della relativa malattia. I simboli colorati rappresentano unità glicidiche come da legenda.