

Terapia de las enfermedades por depósito lisosomal: actualidad y perspectivas

Ricardo Alejandro Lara-Aguilar,^{*,**} Clara Ibet Juárez-Vázquez,^{**,***} Claudina Medina-Lozano^{*}

* División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social de Jalisco.

** División de Genética, Universidad de Guadalajara.

*** División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social de Jalisco.

Therapy of lysosomal storage diseases: update and perspectives

ABSTRACT

Lysosomal storage diseases (LSD) are caused by monogenic mutations in genes coding for multiple aberrant proteins involved in the catabolism of complex lipids, glycosaminoglycans, oligosaccharides, or nucleic acids. The pathophysiology of the LSD is due to abnormal accumulation of non-hydrolyzed substrate in the lysosomes, affecting the architecture and function of cells, tissues and organs. Due to their genic and allelic heterogeneity, the LSD present a wide clinical spectrum in severity of symptoms, evolution and age of onset. The therapeutic strategy has two goals: 1) Palliative management of symptoms (splenectomy, surgery to improve or restore joints or bones, drugs for CNS symptoms, etc.), and 2) The correction of activity of the mutant protein, the former has two approaches: A) Replacing deficient protein (bone marrow transplantation, hematopoietic stem cells or umbilical cord blood cells; replacement with recombinant enzyme and gene therapy) and B) Activate or enhanced the functionality of the mutant enzyme with therapeutic small molecules. Neither of the known treatments is able to address all aspects of these multisystemic disorders, nor cure the patients. Currently, the combination of corrective therapy (CT) with palliative therapy (PT) is the most promising strategy to solve most of the multisystem manifestations. The multidisciplinary medical care is fundamental for diagnosis, treatment and control of disease. Nanotechnology opens a promising new era in the treatment of LSD. Finally, the LSD that has CT must be included in newborn screening programs in order to implement timely treatment and prevent irreversible damage.

RESUMEN

Las enfermedades por depósito lisosomal (EDL) son producto de mutaciones monogénicas que originan diversas proteínas aberrantes que participan en el catabolismo de lípidos complejos, glucosaminoglucanos, oligosacáridos, proteínas o ácidos nucleicos. La fisiopatología es debida al acúmulo anormal en los lisosomas del sustrato no hidrolizado que afecta la arquitectura y función de células, tejidos y órganos. Debido a su gran heterogeneidad génica y alélica las EDL presentan un amplio espectro clínico en cuanto a la gravedad de los síntomas, evolución y edad de inicio. Las estrategias terapéuticas están dirigidas a: 1) Manejo paliativo (esplenectomía, cirugía en articulaciones o huesos, medicamentos para controlar síntomas del SNC, entre otros) y 2) Corrección de la actividad de la proteína mutante. Ésta tiene dos abordajes: A) Reemplazar la proteína deficiente (trasplante de médula ósea, de células troncales hematopoyéticas o células de cordón umbilical; reemplazo con enzimas recombinantes y terapia génica) y B) Reactivar la funcionalidad de la enzima mutante mediante fármacos coadyuvantes de moléculas pequeñas. A pesar de los avances terapéuticos, actualmente ninguno de los tratamientos existentes es capaz de revertir la mayoría de los signos y síntomas de estas enfermedades multisistémicas, ni curar a los pacientes. Sin embargo, la combinación de terapia correctiva (TC) y terapia paliativa (TP) es considerada como la estrategia más promisoria para resolver la mayoría de las manifestaciones multisistémicas, por lo que un equipo médico multidisciplinario es fundamental para el diagnóstico, tratamiento y control de la enfermedad. Finalmente, deben ser incluidos en los programas de pesquisa neonatal las EDL que cuentan con TC con la finalidad de implementar oportunamente el tratamiento y evitar los daños irreversibles.

Key words. Storage. Lysosome. Chaperone therapy. Enzyme replacement therapy. Gene therapy. Substrate reduction therapy. Stem cells transplantation therapy.

Palabras clave. Acúmulo. Lisosoma. Terapia con chaperones. Terapia de reemplazo enzimático. Terapia génica. Terapia de reducción de sustrato. Trasplante de células troncales.

INTRODUCCIÓN

Un proceso importante en la homeostasis bioquímica de los seres vivos es la habilidad de reciclar constitutivamente los componentes de macromoléculas complejas, las que después de realizar su función son transportadas a los lisosomas para su degradación bajo un complejo y estricto control.¹ Los defectos que alteran este proceso catabólico en los lisosomas provocan el acúmulo de la macromolécula sin hidrolizar o parcialmente hidrolizada, causando cerca de 50 patologías llamadas enfermedades por depósito lisosomal (EDL).

GENÉTICA

Las EDL son patologías monogénicas con un patrón de herencia autosómica recesiva, a excepción de las enfermedades de Fabry, Hunter y Danon que son recesivas ligadas al cromosoma X. Se han descrito una gran variedad de mutaciones causantes de EDL, las cuales afectan principalmente a genes codificadores de enzimas y en menor proporción sobre genes que producen proteínas de membrana, transportadoras y activadoras.² Algunas mutaciones originan la pérdida de la función proteica, mientras que otras presentan una actividad residual; estas últimas se asocian con formas clínicas menos graves. De esta forma, la actividad residual y el efecto de otros factores genéticos y epigenéticos modulan el fenotipo de la enfermedad; sin embargo, en general no se observa una verdadera correlación genotipo-fenotipo ni tampoco puede predecirse con precisión la evolución clínica de la enfermedad al conocerse el genotipo del paciente.³ Las EDL se agrupan de acuerdo con el nombre químico de la macromolécula alterada, por ejemplo: mucopolisacaridosis, esfingolipidosis, oligosacaridosis y glucoproteínosis.

EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de los países se desconoce la frecuencia de las EDL, debido principalmente a la complejidad de su diagnóstico o porque no cuentan con centros de referencia para su estudio.^{4,5} Las publicaciones sobre este tema provienen de los pocos países que cuentan con dichos centros para el diagnóstico de las EDL, los cuales reportan una incidencia/prevalencia combinada para todas las EDL que oscila entre los 12 a los 44 casos en 100,000 nacimientos.⁵⁻⁷ Algunas enfermedades son muy frecuentes en poblaciones específicas, por ejemplo, las enfermedades de Gaucher (1:850) y de Tay-Sachs (1:3,900) en

población judía Ashkenazi⁵ y la enfermedad de Fabry en italianos (1:3,100 varones recién nacidos);⁸ mientras que en otras poblaciones estas mismas enfermedades presentan una incidencia menor: Gaucher (1-2:100,000),⁵ Tay-Sachs (0.30:100,000)⁶ y Fabry (1:476,000)⁵. El efecto de diferentes presiones selectivas sobre la población (como deriva génica, endogamia o efecto fundador) originan las diversas y divergentes frecuencias reportadas mundialmente.⁵

CLÍNICA

Las EDL presentan un amplio espectro clínico con respecto a la gravedad de los síntomas, evolución y edad de inicio, como resultado de la heterogeneidad génica y alélica. No se conocen con precisión los mecanismos moleculares de la patogénesis; sin embargo, se señala que el acúmulo anormal del sustrato es el disparador de los defectos en la arquitectura y función de células, tejidos y órganos.⁹ La consecuencia final es la alteración funcional multisistémica, cuyas manifestaciones clínicas conducen a una elevada morbilidad y/o graves trastornos en la calidad de vida del paciente.¹⁰ Las manifestaciones clínicas principales son: visceromegalia, anomalías en tejido óseo y en líneas celulares hemáticas. Además, aproximadamente 75% de los pacientes presenta afectación del sistema nervioso central (SNC).² El compromiso neurológico progresivo puede llevar a la muerte del paciente en edades tempranas o incluso desde el nacimiento; mientras que en otras variantes de la misma enfermedad, los síntomas se restringen sólo a tejidos periféricos.⁸ La heterogeneidad clínica es un rasgo clásico de las EDL, ya que pueden observarse pacientes con manifestaciones moderadas o casi asintomáticas (enfermedad de Gaucher) hasta individuos heterocigotos con manifestaciones graves (enfermedad de Fabry), lo cual provoca confusión diagnóstica o diagnósticos fallidos.¹¹

TERAPIA DE LAS EDL

Hasta la fecha no existe tratamiento curativo para ninguna de las EDL. La mayoría de las opciones terapéuticas están enfocadas al manejo paliativo, ya que las terapias correctivas (TC) no existen para la mayoría de las EDL, pero aún las que cuentan con alguna TC no son accesibles para todos los pacientes debido a su alto costo y la necesidad de un equipo biomédico interdisciplinario para su diagnóstico preciso, aplicación del tratamiento y seguimiento.

Terapia paliativa

Está dirigida a controlar los síntomas que se presentan en los tejidos u órganos afectados, los cuales deben ser evaluados para indicar la (TP) de manera individual. Entre las TP disponibles están:

- Esplenectomía parcial o total utilizada en las EDL que presentan anemia y trombocitopenia por secuestro sanguíneo. Inicialmente fue una terapia para la enfermedad de Gaucher y actualmente es una opción controvertida e incluso dispensable.^{10,12}
- Transfusiones sanguíneas sólo en casos graves de anemia o sangrados a fin de mejorar los niveles de hemoglobina.^{10,12}
- Cirugía para mejorar o restaurar la funcionalidad de articulaciones o huesos.¹²
- Suplementos alimenticios que mejoren la función de los órganos afectados.¹²
- Medicamentos para controlar el dolor, inflamación y/o síntomas del SNC.¹²

Terapia correctiva

Está dirigida a reemplazar la enzima lisosomal deficiente o al uso de moléculas que reactivan o coadyuwan en la funcionalidad de la proteína afectada. Parte importante en la estrategia de la TC es la capacidad de introducir eficientemente la molécula terapéutica a la célula blanco o unirla a la proteína diana sin que pierda sus propiedades funcionales o desencadene reacciones inmunológicas.¹³

- **Trasplante de médula ósea (TMO).** La primera TC, cuyo objetivo fue proveer al paciente de enzimas lisosomales funcionales que son sintetizadas *de novo* en las células transplantadas. En algunos pacientes se observó mejoría de los síntomas viscerales, pero no en las lesiones esqueléticas avanzadas ni en el deterioro neurológico grave, ya que el efecto terapéutico del TMO depende del tipo y estadio de la EDL. Fue la TC más utilizada antes del surgimiento de las enzimas recombinantes.¹⁴
- **Trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH).** Utiliza células troncales hematopoyéticas (CTH) alogénicas de un donador sano, las cuales tienen la potencialidad de generar células que proporcionan la proteína funcional a los tejidos afectados con lo que se detiene y revierte el deterioro, principalmente de tejidos viscerales.¹⁵ Las células derivadas de las CTH pueden migrar o ser transplantadas directamente

en el cerebro y mejorar la función neurocognitiva, siempre y cuando el trasplante se realice en los inicios de la enfermedad. En los últimos cinco años también se han obtenidos resultados favorables utilizando células de cordón umbilical (CCU).¹⁶

- **Terapia de reemplazo enzimático (TRE).** Utiliza enzimas funcionales humanas sintetizadas mediante técnicas recombinantes, las cuales se aplican al paciente por infusión en torrente sanguíneo.¹⁷ Es la más utilizada de las TC, principalmente por la reversión de las manifestaciones viscerales y hematológicas¹⁸ observadas y evaluadas en cerca de 5,000 pacientes tratados con enfermedad de Gaucher no-neuronopática,¹ por lo que su principio terapéutico se aplica a otras EDL como las de Pompe, Fabry, Hurler/Scheie (MPS I), Hunter (MPS II) y Maroteaux-Lamy (MPS VI).¹³ Sin embargo, tiene algunos inconvenientes; por ejemplo, la enzima recombinante es incapaz de atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE), por lo que no es efectiva en las EDL asociadas a daño del SNC; también se ha reportado que entre 12-50% de los pacientes crean anticuerpos contra la enzima recombinante, además requieren infusiones programadas de por vida para el paciente, convirtiéndose en una terapia costosa.¹⁹
- **Terapia de reducción de sustrato (TRS).** Utiliza fármacos que inhiben la síntesis del sustrato acumulado; bajo esta condición, la enzima defectuosa realiza su función en proporción a su actividad residual, lo que permite un equilibrio entre la biosíntesis y catabolismo de la molécula afectada. Son fármacos de moléculas pequeñas que tienen la capacidad de atravesar la BHE, por lo que tienen la potencialidad de tratar las EDL con daño del SNC.²⁰ La TRS se usa en pacientes con Niemann Pick tipo C y en pacientes con enfermedad de Gaucher refractarios a la TRE.¹⁵
- **Terapia con chaperones farmacológicos (TCh).** También utiliza fármacos de moléculas pequeñas llamadas chaperones, las cuales en retículo endoplasmático se unen a la pro-enzima mutante para ayudarle a obtener un plegamiento correcto y en consecuencia evitar su degradación. Los fármacos chaperones promueven la estabilidad de la estructura proteica y activan o normalizan su función catalítica, y/o tráfico lisosomal, por lo que su uso está indicado exclusivamente en los pacientes que portan mutaciones que afectan el plegamiento normal de la enzima. Los chaperones farmacológicos tienen una mejor distribución y la capacidad de atravesar la BHE. En ensayos

clínicos con enfermedad de Gaucher y Fabry se demostró que los chaperones fueron seguros y bien tolerados e incrementó la actividad de la enzima defectuosa.¹⁹

- **Terapia de supresión de codones de terminación prematura (TSCTP).** Es una terapia en desarrollo que utiliza también fármacos de moléculas pequeñas. Está exclusivamente dirigida a las EDL causadas por mutaciones sin sentido, las cuales crean codones de terminación prematura (CTP) en regiones codificadoras del gen y en consecuencia originan ARNm aberrantes, que al traducirse dan lugar a proteínas truncas no funcionales.²¹ Se demostró que algunos antibióticos del tipo aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, paromomicina) tienen la capacidad de unirse a los ribosomas y suprimir la lectura de los falsos CTP, lo que permite la síntesis de proteínas íntegras y funcionales. En ensayos *invitro* y *ex vivo* se comprobó que la adición del residuo S-4-amino-2-hidroxibutanoil al N-1 de la paromomicina disminuye notablemente el efecto oto y nefrotóxico de los fármacos antes mencionados, lo cual era la limitante para el uso permanente en los pacientes candidatos a esta terapia.²²
- **Terapia génica (TG).** Representa la alternativa terapéutica más prometedora por diferentes ventajas: mejor biodistribución y fuente permanente de la proteína terapéutica de por vida; sin embargo, aún tiene retos por resolver. Entre los más importantes son evitar los efectos patológicos del vector y lograr la expresión constante del gen terapéutico manteniendo los niveles óptimos de la enzima.⁹ El gen terapéutico puede ser implantado en el torrente sanguíneo, algún órgano (principalmente hígado y pulmón) o intracranegal, utilizando diferentes vectores; recientemente se ha probado con éxito el uso de CTH para transportar los vectores del gen terapéutico.²³⁻²⁸ Aun cuando los modelos murinos han sido útiles para la evaluación de la TG, son importantes los estudios en modelos felinos y caninos con diferentes EDL para la evaluación final de la eficacia y bioseguridad de esta terapia en humanos.^{9,23}

En el cuadro 1 se presentan las EDL más frecuentes en la población general que cuentan con TC. Las enfermedades aparecen ordenadas en cinco grupos de acuerdo con la naturaleza química de la molécula acumulada; también se muestra el nombre oficial del gen, proteína afectada, características clínicas y número de entrada en *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM).²⁹ Para cada una de las enfermedades

se enlistan las diferentes terapias disponibles actualmente y otras que aún se encuentran en fases I, II, y III de ensayos clínicos. En cada tipo de terapia aparecen las siglas del fármaco, agente biológico o estrategia terapéutica utilizada y su correspondiente fase del ensayo clínico registrado en la página oficial de *Clinical Trials* de Estados Unidos.³⁰

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Individualmente la TC no revierte todas las manifestaciones multisistémicas; algunas terapias tienen ventajas sobre otras así como limitaciones,¹⁹ por lo que es fundamental para la eficacia de las TC la prevención o control del proceso inflamatorio crónico, así como las reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia observadas en el paciente antes o durante el tratamiento. La combinación de TC coadyuvada con TP tiene un efecto complementario y sinérgico que resulta en una mayor eficacia del tratamiento.¹⁵ Algunos autores proponen que la estrategia terapéutica de las EDL se debe establecer con un enfoque personalizado, considerando la causa genética y la fisiopatología de la enfermedad.^{15,18}

Para las EDL que cuentan con TC es importante la iniciación del tratamiento en las etapas presintomáticas o sintomáticas antes de presentarse los daños irreversibles, por lo que se hace trascendental su diagnóstico temprano. Algunos autores consideran relevante incluir en los programas de pesquisa neonatal las EDL de acuerdo con la disponibilidad de tratamiento y que cuenten con métodos de detección eficientes. Entre las EDL candidatas para ser incluidas en estos programas son las enfermedades de Gaucher, Fabry, Pompe, Niemann-Pick, Krabbe y mucopolisacaridosis I y II.⁴³⁻⁴⁵

Por otro lado, con la nanotecnología se visualiza una nueva era en el tratamiento de las EDL, la cual brindará nuevas posibilidades para distribuir toda clase de fármacos, biomoléculas o genes. Este abordaje terapéutico tendrá ventajas importantes sobre las TC conocidas, ya que los nanotransportadores son biocompatibles y biodegradables, no causan toxicidad, no activan procesos inflamatorios y son capaces de atravesar la BHE.^{46,47}

Finalmente, el diagnóstico clínico, bioquímico y molecular, la estrategia terapéutica y el control de la evolución de las EDL son difíciles de realizar en un solo nivel de asistencia médica, por lo que es necesario la creación de grupos de expertos que acuerden y establezcan la guía del manejo integral de los pacientes con EDL, así como participar en el Registro Internacional de las EDL.¹⁰

Cuadro 1. Algunas enfermedades por depósito lisosomal más frecuentes en la población general. Características clínicas, terapias disponibles actualmente y sus fases en los ensayos clínicos.

Enfermedad (Gen/OMIM) Proteína deficiente	Características clínicas	Terapia paliativa	Terapia correctiva ³⁰
Esfingolipidos			
• Gaucher no neuronopático <i>GBA</i> /230800 β-Glucocerebrosidasa Saposina C	Hepatoesplenomegalia, lesiones osteolíticas, pancitopenia, células de Gaucher en médula ósea.	-Esplenectomía ¹⁸ -Transfusiones -Vitamina D -Analgésicos ¹²	-TCTH/Quim: (II/III) -TRE: (Cerez/Imi)(IV), (Tali)(IV), (Vela)(III), (Cered)(II), (Lys)(I/II) -TCh: (I-fag)(III), (Amb)(I), (NNDNJ) ³¹ -TRS: (Miglu)(III), (Eliglu)(III) -TG/Itv/CTH: (I)
• Gaucher neuronopático <i>GBA</i> /230900 β-Glucocerebrosidasa	Deterioro neurológico progresivo, atrofia cerebral, hepatoesplenomegalia.	-Transfusiones -Vitamina D -Analgésicos ¹²	-TCTH/Quimi: (I/II) -TRE: (Lys)(I) -TRE/intracraneal: (I) -TRS: (OGT 918) (II) -TCh: (I-fag)(III) -TG/rv/CTH: (I)
• Fabry <i>GLA</i> /301500 α-Galactosidasa A	Angioqueratomas, cardiopatía, falla renal, acroparestesia.	-Diálisis -Cirugía renal/cardíaca -Anticonvulsivantes -Analgésicos/antiinflamatorios ³²	-TRE: (Repla) (Fabra) (IV) -TRE/TRS: (Fabra/Migal)(III) -TG/rv/CTH: (I)
• Leucodistrofia metacromática <i>ARSA</i> /250100 Aril sulfatasa A	Desmielinización progresiva, regresión mental, convulsiones, demencia.	-Antiepilépticos -Relajantes musculares -Gastrostomía -Ortopedia ³³	-TCTH/Quim: (II/III) -TCTH/IrradT/Quim/Anti-Ox/Anti-Inf: (II) -TRE: (Metaz)(III) -TiuCTFCCU: (I)
• Krabbe (leucodistrofia células globoïdes) <i>GALC</i> /245200 β-galactosilceramidasa	Deterioro psicomotor progresivo, mancha macular roja cereza.	-Control de espasticidad e irritabilidad ³⁴	-TCTH/Quim: (II/III) -TCTH/IrradT/Quim/Anti-Ox/Anti-Inf: (II) -TCCU/CALDHbr: (I) -TiuCTFCCU: (I)
• Tay-Sachs (GM2-gangliosidosis tipo I) <i>HEXA</i> /272800 β-hexosaminidasa A	Neurodegeneración progresiva, mancha macular roja cereza, muerte infantil, no visceromegalia, no displasia esquelética.	-Anticonvulsivantes -Terapia electroconvulsiva -Suplementos alimenticios ³⁵	-TCTH/Quim: (II/III) -TCTH/IrradT/Quim/Anti-Ox/Anti-Inf: (II) -TCh: (Pyri)(I/II) -TRS: (Miglu)(III) -TCCU/CALDHbr: (I) -TiuCTFCCU: (I)
• Sandhoff (GM2-Gangliosidosis tipo II) <i>HEXB</i> /268800 β-hexosaminidasa B	Neurodegeneración progresiva, mancha macular roja cereza, ataxia, visceromegalia, displasia esquelética moderada.	-Anticonvulsivantes -Terapia electroconvulsiva ³⁶ -Antiinflamatorios/antioxidantes ³⁷	-TCTH/Quim: (II/III) -TCTH/IrradT/Quim/Anti-Ox/Anti-Inf: (II) -TCh: (Pyri)(I/II) -TRS: (Miglu)(III) -TCCU/CALDHbr: (I) -TiuCTFCCU: (I)

Mucopolisacaridosis (MPS)			
• Hurler (MPS I) <i>IDUA</i> /607014 α-Iduronidasa	Hurler: Hepatosplenomegalia, opacidad corneal, cardiopatía, retraso mental, muerte en infancia. Hurler/Scheie: gravedad menor.	-Cardiocirugía -Cirugía pulmonar -Cirugía ortopédica ³²	-TCTH/Quim: (II) -TRE: (Aldu) (IV) -TRE: (Aldu)/TRE intratecal: (II) -TRE: (Aldu)/TCTH: (II)
• Hunter (MPS II) <i>IDS</i> /309900 Iduronato-2-sulfatasa	Grave: Hepatosplenomegalia, retardo mental, muerte a los 15 años. Moderado: inteligencia normal, estatura corta, sobrevida hasta adulto.	-Traqueostomía -Reemplazo de válvulas cardíacas -Cirugía hernias inguinales -Terapia física ³³	-TRE: (Elapra) (IV) -TRE: (Elapra)/TRE intratecal: (I/II) -TG: (rv/linfocitos) (II)
• Morquio A (MPS IV A) <i>GALNS</i> /253000 N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa	Displasia esquelética grave, osteoartritis, opacidad corneal, hipoplasia odontoidea, inteligencia normal.	-Cirugía ortopédica ²¹	-TRE (BMN 110): (I/II)
• Sly (MPS VII) <i>GUSB</i> /253220 β-glucuronidasa	Hidrops fetalis, hepatomegalia, displasia esquelética, deterioro mental variable.	-Control de cuadros infecciosos respiratorios y auditivos -Rehabilitación motora ²⁹	-TCTH: (II) -TRS: (Genis) ³⁹
Glucogenosis			
• Pomp (glucogenosis tipo II) <i>GAA</i> /232300 α-Glucosidasa	Hepatosplenomegalia, cardiopatía, hipotonía, pérdida de la audición, macroglosia, arreflexia.	-Ventilación asistida -β-bloqueadores -Terapia física -Alimentación nasogástrica ⁴⁰	-TCh: (DNJ) (II) -TRE: (Myoz) (IV) -TG/rAAV1: (I/II)
Lipodosis			
• Niemann-Pick tipo C <i>SMPD1</i> /257200 Esfingomielinasa	Ictericia, visceromegalia, osteoporosis, xantomas, retraso psicomotor, linfadenopatía, células vacuolares espumosas en médula ósea, histiocitos "mar azul".	-Gastrostomía -Terapia física -Antibióticos y broncodilatadores -Sedantes ⁴¹	-TCTH/Quim: (II/III) -TRE: (rhASD): (I) -TRS: (Miglu) (II)
Deficiencia enzimática múltiple			
• Células I (mucolipidosis II) <i>GNPTAB</i> /252500 N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa	Talla baja, alteraciones esqueléticas, cardiomegalia, retraso psicomotor, luxación congénita de cadera, hernias.	-Terapia física de bajo impacto -Estimulación cognitiva -Gingivectomía -Ventilación mecánica ⁴²	-TCTH/Quim: (II) -TCTH/IrradT/Quim/Anti-Ox/Anti-Inf: (II)

Fase del ensayo clínico: I, II, III, IV. Terapias correctivas. TCTH: trasplante células troncales hematopoyéticas. TRE: terapia reemplazo enzimático. TRS: terapia reducción de sustrato. TCh: terapia con chaperones farmacológicos. TG: terapia génica. TG/Itv/CTH: TG/lentivirus en células troncales hematopoyéticas. TG/rv/CTH: TG/retrovirus en CTH. TG/rv/linfocitos: TG/retrovirus en linfocitos. TG/rAAV1: TG/adenovirus adenoasociado recombinante1. *Tiu*CTF-CCU: trasplante *in utero* de células troncales fetales derivadas de células de cordón umbilical. TCCU/CALDHbr: trasplante de CCU enriquecido de células madre con expresión elevada de aldehído deshidrogenasa. TCTH/IrradT/Anti-Ox/Anti-Inf: TCTH/previa Irradiación corporal total+anti-oxidantes+anti-inflamatorios. Biológicos. rhASD: esfingomielinasa ácida humana recombinante. Aldu: aldurazyme. BMN110: GALNS no comercial. Cered: Ceredase. Cerez/Imi: Cerezyme = Imiglucerase. Elapra: Elaprase. Fabra: Fabrazyme. Lyso: Lysodase. Metaz: Metazym. Myoz: Myozyme. Repla: Replagal. Tali: Taliglucerasa. Vela: α-velaglucerasa. Farmacológicos. DGJ-Migal: 1-desoxigalactosiljirimicina = Migalastat. DNJ: 1-desoxinojirimicina. Amb: ambroxol. BCCa: bloqueadores de los canales de calcio. Eliglu: Eliglustat. Genis: Genisteina. I-fag: Isofagomina. N-butil-DNJ = Miglu: N-butil-desoxinojirimicina = Miglustat. NNDNJ: N-nonil-desoxino-jirimicina. Nagla: Naglazyme/Galsufase. OGT-918: inhibidor de glucosilceramida sintasa. Pyri: Pyrimethamina. Quim: Quimioterapia.

REFERENCIAS

- Aerts JM, van Breemen MJ, Bussink AP, Brinkman J, Hollak CEM, Langeveld M, et al. The blood-brain barrier and treatment of lysosomal storage diseases. *International Congress Series* 2005; 1277: 19-31.
- Macaulay SL, Sands M. Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Exp Neurol* 2009; 218(1): 5-8.
- Volkmar G. Cellular pathophysiology of lysosomal storage diseases. Chapter 4. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (eds.). *Fabry Disease. Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford PharmaGenesis; 2006.
- Starzec-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Siderowsky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 2009; 123: 1191.
- Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. Chapter 2. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G (eds.). *Fabry disease: Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford PharmaGenesis 2006.
- Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, Dvoráková L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(4): 387-96.
- Moammar H, Cherian G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med* 2010; 30(4): 271-7.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 31-40.
- Haskins M. Gene therapy for lysosomal storage diseases (LSDs) in large animal models. *ILAR J* 2009; 50(2): 112-21.
- Consenso Mexicano de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Enfermedades por depósito lisosomal. *Gac Med Mex* 2008; 144(Supl. 1): 1-24.
- Futerman AH, Van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nature Reviews Mol Cell Biol* 2004; 5: 554-65.
- Pastores GM, Derralynn AH. Gaucher disease. Gene reviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). Seattle (WA): University of Washington [Last update: March 13, 2008].
- Freeze HH. Genetic disorders of glycan degradation. Chapter 41. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR (eds.). *Essentials of glycobiology*. 2nd Ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
- Hoogerbrugge PM, Valerio D. Bone marrow transplantation and gene therapy for lysosomal storage diseases. *Bone Marrow Transp* 1998; Suppl 2: S34-S36.
- Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUBMB Life* 2010; 62(1): 33-40.
- Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010; 148(3): 356-72.
- Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Med* 2004; 1(2): e21.
- Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. *Therap and Clin Risk Manag* 2010; 6: 315-23.
- Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med* 2009; 1(5): 268-79.
- Platt FM, Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. *Act Paediatr* 2008; Suppl. 97(457): 88-93.
- Carraresi L, Parini R, Filoni C, Caciotti A, Sersale G, Tomatsu S, et al. GALNS gene expression profiling in Morquio A patients' fibroblasts. *Clin Chim Act* 2008; 397(1-2): 72-6.
- Nudelman I, Rebibo-Sabbah A, Cherniavsky M, Belakhov V, Hainrichson M, Chen F, et al. Development of novel aminoglycoside (NB54) with reduced toxicity and enhanced suppression of disease-causing premature stop mutations. *J Med Chem* 2009; 52(9): 2836-45.
- Gagliardi C, Bunnell BA. Large animal models of neurological disorders for gene therapy. *ILAR J* 2009; 50(2): 128-43.
- McIntyre C, Byers S, Anson DS. Correction of mucopolysaccharidosis type IIIA somatic and central nervous system pathology by lentiviral-mediated gene transfer. *J Gene Med* 2010; 12(9): 717-28.
- Shihabuddin LS, Aubert I. Stem cell transplantation for neuro-metabolic and neurodegenerative diseases. *Neuropharm* 2010; 58(6): 845-54.
- Helderman CD, Ohlemiller KK, Herzog ED, Vogler C, Qin E, Wozniak DF, et al. Therapeutic efficacy of bone marrow transplant, intracranial AAV-mediated gene therapy, or both in the mouse model of MPS IIIB. *Mol Therap* 2010; 18(5): 873-80.
- Douillard-Guilloux G, Richard E, Batista L, Caillaud C. Partial phenotypic correction and immune tolerance induction to enzyme replacement therapy after hematopoietic stem cell gene transfer of alpha-glucosidase in Pompe disease. *J Gene Med* 2009; 11(4): 279-87.
- Helderman CD, Ohlemiller KK, Herzog ED, Vogler C, Qin E, Wozniak DF, et al. Therapeutic efficacy of bone marrow transplant, intracranial AAV-mediated gene therapy, or both in the mouse model of MPS IIIB. *Mol Ther* 2010; 18(5): 873-80.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> [Consultado: junio 2011].
- ClinicalTrials.gov. A service of the US National Institutes of Health. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home> [Consultado: junio 2011].
- Luan Z, Higaki K, Aguilar Moncayo M, et al. Chaperone activity of Bicyclic Nojirimycin analogues for gaucher mutations in comparison with N(N-nonil) Deoxynojirimycin. *Chem Biochem* 2009; 10(17): 2780-92.
- Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Tech Asses* 2006; 10(20): Feedback.
- Fluharty AL. Arylsulfatase A deficiency. Metachromatic leukodystrophy. GeneReviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Last Updated: September 23, 2008.
- Wenger DA. Krabbe Disease. Gene Reviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K [eds.]. Seattle (WA): University of Washington [Last update: August 5, 2008].
- Kaback MM. Hexosaminidase A deficiency. Tay-Sachs Disease. Gene Reviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). Seattle (WA): University of Washington [Last updated: May 19, 2006].
- Tallaksen CM, Berg JE. Miglustat therapy in juvenile Sandhoff disease. *J Inher Metab Dis* 2009 [Epub ahead of print].
- Beck M. Emerging drugs for lysosomal storage diseases. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010; 15(3): 495-507.
- Martin RA. Mucopolysaccharidosis type II. Hunter syndrome. Gene Reviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (ed.). Seattle (WA): University of Washington [Last Update: November 6, 2007]
- Arfi A, Richard M, Gandolphe C, Scherman D. Storage correction in cells of patients suffering from mucopolysaccharidoses

- types IIIA and VII after treatment with genistein and other isoflavones. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(1): 61-7.
40. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004; 144(Suppl. 5): 35-43.
 41. Patterson MC, Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease type C. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1685: 77-82.
 42. Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucolipidosis II. I-Cell Disease. Gene Reviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K (eds.). Seattle (WA): University of Washington [Last Revision: July 7, 2009].
 43. Marsden D, Levy H. Newborn screening of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2010; 56(7): 1071-9.
 44. Hwu WL, Chien YH, Lee NC. Newborn screening for neuropathic lisosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(4): 381-6.
 45. Nakamura K, Hattori K, Endo F. Newborn screening for lisosomal storage disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157(1): 63-71.
 46. Bareford LM, Swaan PW. Endocytic mechanism for targeted drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59(8): 748-58.
 47. Bhaskar S, Tian F, Stoeger T, Kreyling W, de la Fuente JM, Grazú V, et al. Multifunctional Nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier: perspectives on tracking and neuroimaging. *Part and Fib Toxicol* 2010; 7: 3-27.

Reimpresos:

Dr. Ricardo Alejandro Lara-Aguilar

División de Genética

Centro de Investigación Biomédica de Occidente

Instituto Mexicano del Seguro Social

Sierra Mojada, Núm. 800

Col. Independencia

44340, Guadalajara, Jal.

Tel. (52-33) 3668-3000

Correo electrónico: qfbrichar@yahoo.com.mx

Recibido el 18 de febrero 2011.

Aceptado el 8 de julio 2011.