

## DEFICYT AKTYWNOŚCI LIZOSOMALNEJ KWAŚNEJ LIPAZY – OBRAZ KLINICZNY, PODŁOŻE BIOCHEMICZNE I MOLEKULARNE ORAZ DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA



dr Ługowska Agnieszka

AGNIESZKA ŁUGOWSKA<sup>1</sup>, ANNA TYLKI-SZYMAŃSKA<sup>2</sup>

1) INSTYTUT PSYCHIATRII I NEUROLOGII W WARSZAWIE, ZAKŁAD GENETYKI

2) INSTYTUT POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA, KLINIKA CHOROÓB METABOLICZNYCH

Lizosomalna kwaśna lipaza (LAL) zwana jest również kwaśną esterazą lub hydrolazą estrów cholesterolu [EC 3.1.1.13]. Deficyt jej aktywności prowadzi do dwóch fenotypów:

- **choroby Wolmana** (całkowita lub prawie całkowita utrata aktywności LAL *in vivo*)
- **choroby spichrzania estrów cholesterolu** (cholesteryl ester storage disease, CESD; zachowana pewna resztkowa aktywność LAL *in vivo*).

LAL katalizuje przebieg reakcji odszczepiania kwasów tłuszczowych od triglicerydów i estrów cholesterolu. Uwolnione kwasy tłuszczowe są wiązane przez białko wiążące kwasy tłuszczowe FAB (fatty-acid-binding protein) i kierowane do różnych organelli komórkowych. Wolny cholesterol jest kierowany do błony komórkowej lub do retikulum endoplazmatycznego, gdzie redukuje syntezę cholesterolu i LDL oraz stymuluje syntezę estrów cholesterolu.

Na skutek braku aktywności LAL następuje spichrzanie nie rozłożonych estrów cholesterolu i triglicerydów w tkankach pacjentów z chorobą Wolmana lub CESD. Brak uwalniania wolnego cholesterolu z jego estrów powoduje zwiększenie syntezy endogennego cholesterolu, a ponadto wzrost transportu LDL do wnętrza komórki i wytwarzania apoB.

Białko LAL jest kodowane przez gen *LIPA* zlokalizowany na chromosomie 10q23.2. Mutacje w genie *LIPA*, które pozwalają na zachowanie resztkowej aktywności LAL prowadzą do fenotypu CESD. Wśród nich najczęściej spotyka się mutację  $\Delta 254-277_1$  w eksonie 8. Mutacje, które odpowiadają za drastyczną utratę aktywności LAL prowadzą do fenotypu choroby Wolmana.

Deficyt aktywności LAL jest chorobą rzadką i dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. W Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki IPIN, w latach 1999-2012 deficyt LAL stwierdzono u 10 pacjentów z CESD oraz 2 pacjentów z chorobą Wolmana.