

Trójpeptydylopeptydaza 1 (TPP1) – podłoże i diagnostyka molekularna ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2)

Małgorzata Musielak i Agnieszka Ługowska

Zakład Genetyki, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie



dr n. med.
Małgorzata Musielak



dr hab n. med.
Agnieszka Ługowska

TPP1 jest egzopeptydazą aktywną we wnętrzu lizosomu; odcina trójaminokwasowe fragmenty peptydów, jeśli po stronie N wiązania peptydowego jest aminokwas hydrofobowy, fenyloalanina. *In vitro* TPP1 hydrolizuje wiele substratów (glukagon, angiotensynę II, substancję P, amyloid beta), jednak nie wiadomo, co jest jej naturalnym substratem lizosomalnym. W Pracowni Metabolicznej oznacza się aktywność TPP1 do celów diagnostycznych.

Obniżona aktywność tego enzymu lub jej brak jest przyczyną ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2. Oprócz postaci klasycznej, o początku choroby między 2 a 4 rokiem życia, klinicyści rozróżniają postać CLN2 wczesnomłodzieńczą (*juvenile*) oraz CLN2 niemowlęcą (*infantile*). Wiek dziecka, w którym choroba ujawnia się, oraz nasilenie objawów klinicznych, zależą od rodzaju mutacji genu *TPP1*. Objawy choroby widoczne są już we wczesnym dzieciństwie, gdy mutacja chorobotwórcza występuje w układzie homozygotycznym i prowadzi do znacznego skrócenia białka enzymatycznego (p.Arg208Stop) albo do przesunięcia ramki odczytu (c.509-1G>C). U pacjentów, po początkowym okresie prawidłowego rozwoju obserwuje się jego zahamowanie, a następnie utratę nabytych umiejętności. Pojawiają się

drgawki miokloniczne, zaburzenia równowagi i chodu oraz padaczka. Okulista stwierdza pogarszanie się wzroku z retinopatią oraz inne charakterystyczne zmiany. Podłożem molekularnym postaci wczesnomłodzieńczej jest najczęściej występowanie dwóch różnych mutacji – każda na innym allelu homologicznym (heterozygota złożona), przy czym jedną z nich jest zwykle w/w mutacja popularna. Druga mutacja pozwala na zachowanie niewielkiej aktywności enzymu. W takiej sytuacji choroba ujawnia się w wieku 6 – 10 lat: pierwsze objawy dotyczą raczej wzroku, drgawki pojawiają się później i towarzyszą demencji. Dodatkowe czynniki genetyczne i środowiskowe wywołują CLN2 typu niemowlęcego. Liczba poznanych mutacji ciągle się zmienia i na bieżąco aktualizowane dane można znaleźć na stronie www.ucl.ac.uk/ncl.