

Choroby lizosomalne tworzą rodzinę ponad 45 różnych, genetycznie uwarunkowanych chorób, u podstawy, których leży specyficzny defekt funkcji lizosomu. Prowadzi to do gromadzenia w lizosomach związków (substratów lub produktów reakcji), które normalnie ulegają w nich rozkładowi. Niewydolność aparatu lizosomalnego stymuluje wiele procesów kompensacyjnych, po ich wyczerpaniu zaburzeniu ulega funkcja i struktura komórki prowadząc do jej zniszczenia a następnie do charakterystycznych objawów klinicznych.

Deficyt aktywności lizosomalnych (kwaśnych) hydrolaz i sulfataz prowadzi do zahamowania rozkładu znajdujących się w lizosomach wielkocząsteczkowych związków lipidowych. Rozkład wielkocząsteczkowych związków odbywa się kaskadowo, czyli nie zachodzi następna reakcja jeśli nie miała miejsca poprzednia. Stąd brak jednego enzymu na początku drogi przemian hamuje dalszy rozkład cząsteczki.

Przyczyną niektórych chorób lizosomalnych może być również defekt białek spełniających funkcje receptorowe czy transportowe w błonie lizosomalnej. Również przyczyną może być deficyt enzymów odpowiedzialnych za prawidłowe dojrzewanie enzymów lizosomalnych i innych białek. Przyczyną braku aktywności enzymu lub innego białka warunkującego prawidłową funkcję lizosomu jest patogenna mutacja w jego genie strukturalnym. Prawie dla wszystkich enzymów lizosomalnych znana jest lokalizacja ich genów strukturalnych. Dla każdej choroby opisano bardzo wiele mutacji w genach kodujących strukturę białek enzymatycznych czy transportowych.

Dzięki mikroskopowemu badaniu tkanek pochodzących od chorych stwierdzano w komórkach obecność licznych lizosomów zawierających depozyty o różnej budowie chemicznej:

gangliozydy, sfingolipidy, mukopolisacharydy, glikoproteiny.

Rodzaj spichrzanego substratu stał się podstawą klasyfikacji chorób lizosomalnych, którą przedstawia Tabela 1.

Dwie najliczniejsze grupy chorób lizosomalnych to mukopolisacharydozy i sfingolipidozy.

### **Tabela 1 Lizosomalne choroby spichrzeniowe**

**Mukopolisacharydozy (MPS)** MPS I (choroby Hurler, Hurler/Scheie), MPS II (choroba Hunter), MPS III A, B, C, D (choroba Sanfilippo), MPS IVA, B (choroba Morquio), MPS VI (choroba Maroteaux-Lamy), MPS VII (choroba Sly), MPS IX

**Mukolipidozy** ML I (sialidoza), ML II (I-cell), MPS III A, C, ML IV

**Sfingolipidozy** GM1 gangliozydoza, GM2 (TaySachs, choroba Sandhoffa), brak aktywatorów (SAP A, B, C), choroby Krabbe, Fabry'ego, Gauchera, Farbera, Niemann-Picka A, B

**Glikoproteinozy** ? i ? mannozydoza, fukozydoza, aspartyglukozaminuria, choroba Schindlera, glikogenowa typ II (Pompe)

**Lizosomalne spichrzenie lipidów** Choroba Niemann-Picka C (typ II), choroba Wolmana, choroba spichrzenia estrów cholesterolu

**Lizosomalne spichrzenie monosacharydów, aminokwasów i monomerów** ISSD, choroba Salla, cystynoza, Cobalamina F, choroba Danona

**Lizosomalne spichrzenie peptydów** Pyknodysostosis, ceroidlipofuscynoza 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

**Defekty wieloenzymatyczne** Choroba Austina, galaktosialidoza

### **Epidemiologia**

Choroby lizosomalne dziedziczą się w sposób autosomalny recesywny z wyjątkiem chorób Fabry'ego i Hunter'a (MPS II), które przekazywane są recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X.

Częstość występowania wszystkich chorób lizosomalnych szacuje się na 1: 7000 do 1:8000. Występowanie poszczególnych chorób lizosomalnych waha się znacznie w zależności od populacji. Wiele z chorób lizosomalnych, podobnie jak i innych chorób dziedziczących się w sposób autosomalny recesywny występuje znamiennie częściej w pewnych populacjach co jest wynikiem zaistniałego efektu założyciela i związków małżeńskich w obrębie tej samej populacji, może to być warunkowane sytuacją geograficzną, konfesyjną i obyczajową.

W praktyce klinicznej rozpoznawanie chorób lizosomalnych, w zależności od rodzaju choroby opiera się na:

- badaniu aktywności określonych enzymów lizosomalnych,
- chemicznym wykazaniu nie rozłożonego substratu
- badaniu histochemicznym na białka błonowe,
- analizie molekularnej i
- pomocniczo na badaniu mikroskopowym.

Ogromna heterogenność obrazu klinicznego sprawia, że nie zawsze jest łatwo na podstawie samych objawów klinicznych trafnie postawić diagnozę a jest to zupełnie niemożliwe w okresie przed objawowym.

Anna Tylki-Szymańska - Genetyk