

Poruchy metabolismu lyzozomů/Léčba

Lyzosom

- lyzosomy jsou váčky s jednoduchou membránou o průměru 0,8 µm, obsahující kyselé hydrolázy (fosfatázy, nukleázy, proteázy, enzymy hydrolyzující polysacharidy, mukopolysacharidy, lipidy)
- lyzozomální enzymy jsou syntetizovány v GER → váčky – primární lyzosomy, ty fúzí s membránou vakuol obsahujících degradovaný materiál (= fagosomy) → fagolizosomy = sekundární lyzosomy – centrum intracelulární digesce makromolekul + odstranění poškozených organel
- enzymy působí při pH 5,0 a jsou inaktivovány neutrálním pH cytosolu (ochrana před poškozením v případě, že membrána lyzozomu pukne)

Dědičný deficit některých lyzozomálních hydroláz – choroby ze strádání v lyzosomech

- = Lysosomal storage disorders
- skupina více než 40 dědičně podmíněných stavů, příčinou je deficit některého lyzozomálního enzymu/kofaktoru/transporteru/proteinu potřebného pro funkci lyzozomu, důsledkem je nahromadění substrátu, který je obvykle v lyzosomech degradován, tím se mohou zvětšit celé orgány – postiženy jsou především 3 systémy: pojivová tkáň, nervová tkáň, parenchymatózní orgány, ne všechny lyzozomální strádavé poruchy způsobí zvětšení orgánů, většina poruch postihuje především CNS a způsobuje chronickou progresivní poruchu neurologických a psychických funkcí
- diagnostika těchto poruch začíná detekcí částečně degradovaných GAG/oligosacharidů v moči a je potvrzena speciálním vyšetřením enzymů v séru/leukocytech/kožních fibroblastech
- u většiny poruch je léčba paliativní, ale u některých poruch bylo dosaženo velkých pokroků při použití strategie s enzymovou substituční léčbou, navíc transplantace hemopoetických kmenových buněk může zlepšit prognózu u pečlivě vybraných pacientů, přenos genu použitím různých vektorů bylo úspěšné zatím u kultivovaných buněk a zvířecích modelech, ale dosud nebyl úspěšně proveden u lidských pacientů
- u všech poruch je možná prenatální diagnostika
- klinický obraz: velmi pestrý, většinou mentální retardace, poruchy skeletu, organomegalie, zákal rohovky, hrubý vzhled obličeje

I – Cell disease

- lyzozomální enzymy jsou syntetizovány, ale nedostanou se na správné místo určení, aktivita lyzozomálních enzymů ve vzorcích plasmy mimořádně vzroste, buňkám téměř všechny lyzozomální enzymy chybí – v lyzosomech se hromadí mnoho různých druhů nerozložených molekul, tvořících inkluzní tělíčka
- buňky obsahují normální receptor pro příjem lyzozomálních enzymů, chybné je adresování enzymů do lyzozomů (to se normálně uskutečňuje manosou-6-P, zde chybí enzym fosforylující manósu)
- neurologické poruchy, kostní deformity, většina pacientů zemře v první dekádě života

Tay-Sachsonova choroba

- deficit β-N-acetyl-hexosaminidázy – štěpí gangliosid Gm2 na Gm3 v mozkových buňkách → hromadění Gm2 s následnými těžkými neurologickými poruchami
- vyšší incidence u aškenázkých židů
- léčba: klinická studie NB – DNJ (miglustat)

Cystinóza

- volný cystin se hromadí v lyzosomech buněk celého těla, zejména v RES, kostech, ledvinách, sítnici → tubulární atrofie ledvin, postižení kostí
- terapie: podávání cysteaminu, který účinně snižuje hromadění cystinu

Gaucherova choroba

- hromadění glukosylceramidu pro deficit β-glukosidasy
- léčba: substituční enzymová terapie (důležitá je včasná diagnóza – možnost neonatálního screeningu lyzozomálního membránového proteinu-1 – pozitivní u 72% lyzozomálních poruch ze strádání, zbytek jsou choroby ze strádání sfingolipidů – zde lze vyšetřit saponiny – podporují aktivitu lyzozomálních hydroláz)

Poruchy metabolismu sfingolipidů

- sfingolipidy – fyziologicky jsou během degradace po transportu cestou endosomů do lyzozomu postupně hydrolyzovány specifickými sfingohydrolázami, z nichž některé potřebují pro svou aktivitu kofaktory zvané sfingolipidové aktivační proteiny
- **sfingolipidózy** jsou podskupinou lyzozomálních strádavých poruch, kdy se hromadí sfingolipidy v jednom nebo více orgánech jako důsledek primárního deficitu enzymu nebo jeho kofaktoru

- **Gaucherova choroba**
 - blok lyzozomální degradace glukosylceramidu (glukocerebrosidu) (masivně se hromadí v játrech a slezině) a glukosylsingosinu – deficit kyselý β -glukosidázy
 - léčba
 - enzymová substituční terapie pomalými infuzemi rekombinantního enzymu s přidavkem manózových zbytků pro optimalizaci vstupu do makrofágů
 - omezení substrátu
- **Niemann-Pickova choroba typu A,B**
 - deficit kyselý sfingomyelinázy – hromadění sfingomyelinu (masivně v játrech, slezině, hromadění ve všech orgánech u všech typů choroby a hromadění v mozku u neuropat. forem)
 - nedostupná specifická léčba
- **Niemann-Pickova choroba typu C**
 - komplexní porucha celulárního transportu lipidů – hromadění neesterifikovaného cholesterolu v lyzozomálním aparátu
 - léčba
 - zatím není dostupná žádná specifická léčba
 - pokusy s NB-DNJ (miglustat) – inhibitor syntézy glykosfingolipidů vede k opoždění začátku neurologických symptomů a prodloužení délky života
- **GM1-Gangliosidóza**
 - deficit kyselý lyzozomální β -glukosidázy, která katabolizuje štěpení glykokonjugátů obsahujících terminální β -galaktosidovou vazbu, a je nutná nejen pro degradaci GM1 gangliosidu a dalších glykosfingolipidů, ale také oligosacharidů obsahujících galaktózu a keratansulfáty
 - dosud není žádná účinná léčba
- **Krabeho choroba**
 - demyelinizace centrálního a periferního nervového systému
 - deficit galaktosylceramidázy nebo galaktocerebrosidázy, cerebrosid- β -galaktosidázy – lyzozomální enzym, který katabolizuje galaktosylceramid – hl. lipid myelinu)
 - deficit vede ke hromadění galaktosylceramidu v patognomických „globoidních buňkách“ (multinukleární makrofágy), které jsou přítomny v demyelinizovaných lézích bílé hmoty, a toxického metabolitu galaktosylsingosinu (psychosinu) v oligodendrocytech a Schwannových buňkách
 - léčba
 - u pokročilé choroby – podpůrná analgetická léčba, kvůli častým bolestem
 - alogenní transplantace kostní dřeně/transplantace pupečnickové krve – účinné v prevenci začátku/zastavení progresu choroby u případů s pozdním začátkem
- **Metachromatická leukodystrofie**
 - blok v lyzozomální degradaci sulfatidu (nebo galaktosylceramidsulfátu nebo jiných sulfátových glykolipidů)
 - léčba: symptomatická léčba spasticity a bolesti z radikulopatie
- **Fabryho choroba**
 - X vázaná multiorgánová dysfunkce – postižení hl.ledvin a srdce, významně snižuje délku života
 - deficit α -galaktosidázy A
 - léčba: enzymová substituční terapie s rekombinantní α -galaktosidázou A – snižuje bolest, stabilizuje renální funkce
- **Farberova choroba - Farberova lipogranulomatóza**
 - deficit kyselý ceramidázy – strádání ceramidu v různých orgánech
 - žádná specifická léčba, symptomatická léčba: analgetika

Mukopolysacharidózy, oligosacharidózy

- AR dědičné (kromě Hunterovy choroby – X vázaná)
- mukopolysacharidy – glykosaminoglykany – GAG – základní složky pojivové tkáně, včetně chrupavky a cévních stěn, skládají se z dlouhých sacharidových řetězců, které obsahují střídavě kyselinu uronovou a hexosaminová rezidua spojená do opakovaných jednotek a jsou vysoce sulfatována, polysacharidové řetězce jsou navázány na specifické proteiny prostřednictvím komplexních makromolekul – proteoglykanů, jejich degradace probíhá v lyzosomech a vyžaduje řadu kyselých hydroláz – deficit vede ke strádavým poruchám – mukopolysacharidózy – obecné symptomy mohou být: faciální dysmorfie, kostní dysplazie, hepatosplenomegalie, neurologické odchylky, regrese vývoje a krácení předpokládané délky života
- **Syndrom Hurlerově (MPS IH) a Scheieův syndrom (MPS IS) - MPS I**
 - deficit iduronidázy – strádá se dermatansulfát a heparatsulfát
- **Hunterova nemoc - MPS II**
 - deficit iduronát-2-sulfatázy – strádá se dermatansulfát a heparatsulfát
- **Sanfilipův syndrom - MPS III**
 - porucha katabolismu heparansulfátu
- **Morquioův syndrom - MPS IV**
 - porucha degradace keratansulfátu
- **Maroteaux-Lamyho syndrom - MPS VI**
 - porucha N-acetylglaktosamin-4-sulfatázy
- **Slyův syndrom - MPS VIII**
 - deficit β -glukuronidázy
- **Natowitzův syndrom - MPS IX**
 - deficit hyaluronidázy – hromadění kyseliny hyaluronové

Odkazy

Použitá literatura

- FERNANDES, John, et al. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 4. vydání. Praha : Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-096-6.
- HOFFMANN, G. F., et al. *Dědičné metabolické poruchy*. 1. vydání. Praha : Grada, 2006. ISBN 80-247-0831-0.