

JEDNA MAŁA MUTACJA, A TYLE PROBLEMÓW – KILKA SŁÓW O WYBRANYCH CHOROBYCH METABOLICZNYCH

Joanna Strzép (Kraków)

Streszczenie

Choroby metaboliczne są to choroby o podłożu genetycznym, będące wynikiem mutacji w pojedynczych genach kodujących enzymy szlaków metabolicznych. W poniższym artykule omówiono trzy choroby metaboliczne: fenyloketonurię, alkaptonurię oraz chorobę Gauchera. Fenyloketonuria została opisana w latach 30. XX wieku, spowodowana jest mutacją enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej (PAH) przekształcającej fenyloalaninę w tyrozynę. Brak tego enzymu prowadzi do szeregu zaburzeń w układzie nerwowym. Kolejną chorobą jest opisana na początku XX wieku alkaptonuria, wywołana brakiem enzymu 1,2-dioksygenazy homogentyzynianowej (HGD). Jej objawy są łatwe do zaobserwowania już u noworodków, ponieważ ich mocz ciemnieje przy dostępie powietrza. Choroba Gauchera (GD) to jedna z najczęstszych chorób lizosomalnych, spichrzeniowych. Jest powodowana mutacjami w genie *GBA* kodującym enzym beta-glukocerebrozydazę, który odpowiada za odszczepianie substancji cukrowych od cerebrozydu. Nerozłożony cerebrozyd gromadzi się w makrofagach (komórki Gauchera). Występują dwie formy tej choroby – neuropatyczna (typ 2 i 3 choroby) i nie-neuropatyczna (1 typ GD). Osoby z GD1 stanowią 90% pacjentów z tą chorobą. W chwili obecnej nie ma skutecznej metody leczenia żadnej z tych chorób. Niemniej jednak można je zdiagnozować zaraz na początku życia dzieci i dzięki diecie lub enzymatycznej terapii zastępczej wyeliminować występowanie niektórych objawów lub przynajmniej je opóźnić.

Abstract

Congenital metabolic diseases belong to a group of disorders caused by defects in single genes encoding enzymes, leading to disruption of metabolic pathway. In the present article the most common inborn errors of metabolism: phenylketonuria (PKU), alkaptonuria and Gaucher disease are described. Phenylketonuria was first mentioned in 1930s. It is caused by a mutation in gene encoding phenylalanine hydroxylase enzyme that metabolized phenylalanine. The lack of this enzyme causes severe changes in the nervous system. Next described disease is alkaptonuria, that was first characterized at the beginning of 20th century. Alkaptonuria is also called the black urine disease, because urine of newborns is black. This is the most common symptom for this disorder, which is caused by the lack of homogentisate 1,2-dioxygenase enzyme. Gaucher disease (GD) is one of the most common lysosomal storage disorder caused by a mutation in glucocerebrosidase gene *GBA*. Gaucher disease is classified into 3 types: type 1 is non-neuropathic and types 2 and 3 are neuropathic. 90% of patients with GD have the first type of this disease. Until now the above mentioned diseases are incurable. Nevertheless they can be diagnosed early in life and there is also available enzyme replacement therapy to minimize their symptoms.

Choroby o zaburzeniach w szlakach metabolicznych zaczęto opisywać na przełomie XIX i XX wieku. Są to choroby o podłożu genetycznym i są wynikiem mutacji w pojedynczym genie, co skutkuje brakiem lub nieaktywną formą enzymu w szlakach metabolicznych. Choroby te nazwano wrodzonymi błędami metabolizmu (IEM, *inborn errors of metabolism*) lub inaczej chorobami metabolicznymi [10].

Wszystkie te choroby są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny i są zaliczane do chorób rzadkich. Szacuje się, że wrodzone błędy metabolizmu występują u 1/500 noworodków [13]. Przykładem takiej choroby jest opisana w 1902 roku alkaptonuria, a także fenyloketonuria, o której pierwsze zapisy pojawiły się 30 lat później. Jednym z najwcześniej zaobserwowanych zaburzeń szlaku metabolicznego

była opisana w 1882 roku choroba Gauchera.

Choroby metaboliczne w zależności od rodzaju charakteryzują się różnymi objawami, nasileniem oraz występowaniem typów lub podtypów. Dlatego też w jednym rodzaju choroby można zaobserwować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takie jak zaburzenia psychoruchowe czy padaczka. Z kolei w innym mogą występować tylko objawy ze strony układu pokarmowego (powiększenie śledziony, dysfunkcja wątroby) lub układu krwiotwórczego (małopłytkowość). Jak już wspomniano, każda z tych chorób charakteryzuje się brakiem enzymu metabolizującego konkretną substancję [10]. W przypadku alkaptonurii brakującym enzymem jest 1,2 – dioksygenaza homogentyzynianowa (HGD) [16], w fenyloketonurii – hydroksylaza fenyloalaninowa (PAH) [9], natomiast w przypadku choroby Gauchera jest to beta-glukocerebrozydaza [4]. Obecnie pierwsze objawy chorób metabolicznych wykrywane są w pierwszych latach życia. Jednakże warto pamiętać, że wszystkie te choroby, jeśli są nieleczone, są niebezpieczne dla zdrowia i życia.

Fenyloketonuria (PKU)

Choroba ta została opisana po raz pierwszy w 1934 roku przez norweskiego lekarza i biochemika Asbjørna Føllinga, który leczył rodzeństwo opóźnione umysłowo [3]. Dzięki jego szerokiej wiedzy udało mu się zidentyfikować metabolity fenyloalaniny w moczu. Wykonał w tym celu prosty test z użyciem chlorku żelaza. Dodanie do moczu tej substancji spowodowało, że zabarwił się on na kolor zielono-oliwkowy. Dalsze badania doprowadziły norweskiego uczonego do stwierdzenia, że substancją barwiącą mocz był kwas fenylopirogronowy. Początkowo zaburzenie to nazywano oligofrenią fenylopirogronową, dopiero w następnych latach ustalono, co jest przyczyną tej choroby i zmieniono jej nazwę na fenyloketonurię [9].

Znajdujący się w moczu kwas fenylopirogronowy jest metabolitem aminokwasu – fenyloalaniny. To właśnie brak enzymu umożliwiającego przekształcenie fenyloalaniny w tyrozynę powoduje jej gromadzenie się w organizmie chorego i powstawanie toksycznych produktów [9].

Fenyloalanina jest aminokwasem egzogennym, czyli pobieranym z pokarmu. Źródłem tego aminokwasu są białka powszechnie występujące w diecie człowieka. Szczególnie dużo zawierają jej tak zwane produkty wysokobiałkowe, takie jak: mięso, ryby, jaja, mleko i przetwory mleczne, produkty zbożowe, orzechy, kakao i czekolada oraz soja, groch i fasola.

Fenyloalanina jest aminokwasem niezwykle potrzebnym nie tylko do tworzenia nowych białek, ale także jest substratem do produkcji niektórych hormonów (hormony tarczycy), neuroprzekaźników (dopamina, adrenalina, noradrenalina, 5-hydroksytryptamina) oraz barwników (melanina) [8].

Jak już wspomniano, enzymem rozkładającym fenyloalaninę jest **hydroksylaza fenyloalaninowa (PAH)**, która odpowiedzialna jest za jej przekształcenie do tyrozyny, innego aminokwasu, przez dołączenie grupy hydroksylowej OH. Hydroksylacja ta ma miejsce w hepatocytach, czyli komórkach wątroby. Przyczyną choroby jest mutacja genu hydroksylazy fenyloalaninowej (PAH), znajdującego się na długim ramieniu 12 chromosomu. Jak dotąd zdiagnozowano 420 mutacji w genie PAH. Około 60% z nich to mutacje punktowe, które powodują obniżenie aktywności enzymu. Natomiast pozostałe 40% to mutacje innego typu, które prowadzą do powstania nieaktywnych form enzymu. W przypadku braku PAH nie dochodzi do rozkładu fenyloalaniny, co prowadzi do wzrostu jej stężenia we krwi i częściowego przechodzenia do ośrodkowego układu nerwowego. Zbyt duże stężenie fenyloalaniny w mózgu człowieka wywołuje jego nieodwracalne uszkodzenia. Prowadzi to do opóźnienia umysłowego oraz do różnego rodzaju niepełnosprawności ruchowej i innych, licznych zaburzeń neurologicznych (oporna na leczenie padaczka, zachowania agresywne). Do innych występujących objawów w PKU należą wymioty, stęchły „mysi” zapach, małogłowie, jasna skóra i niebieskie oczy będące skutkiem niskiego poziomu barwnika oraz zaburzenia mowy i chodu. U osób niezdiagnozowanych lub nie przestrzegających zaleceń lekarza występuje też szereg zaburzeń takich jak: zaburzenia snu, zachowania destrukcyjne, napady agresji wobec siebie i innych, zachowania autystyczne (Ryc. 1) [8,9].



Ryc. 1. Mechanizm fenyloketonurii. Na zielono przedstawiono naturalny rozkład fenyloalaniny. Na czerwono zobrażowano efekt mutacji. Rycina własnego autorstwa.

Fenyloketonuria jest chorobą występującą dość często, 1 na 10 000 noworodków. Bardzo ważne jest,

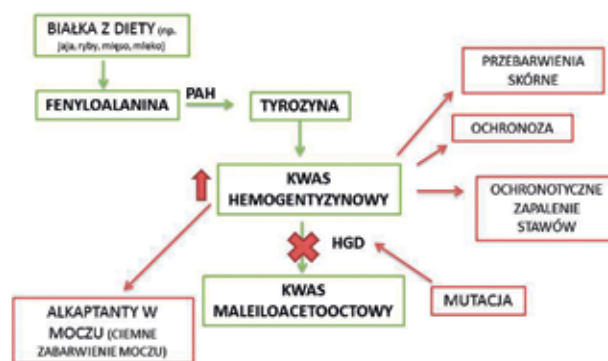
aby choroba była zdiagnozowana we wczesnym dzieciństwie i od razu leczona. Odkryto, że im później fenyloketonuria zostaje zdiagnozowana, tym większe powstają deficyty intelektualne u dzieci. Obecnie wykonuje się badania przesiewowe noworodków w 72 godzinie życia. Badanie polega na pobraniu kropli krwi z pięty i oznaczeniu stężenia fenyloalaniny. Warunkiem prawidłowego przeprowadzenia testu jest wcześniejsze karmienie dziecka mlekiem matki lub mlekiem zmodyfikowanym. Istotą leczenia PKU polega na wyeliminowaniu fenyloalaniny z diety, czyli zastosowanie tak zwanej diety niskofenyloalaninowej [8,9]. Polega ona na podziale produktów spożywczych na trzy grupy:

- **Niedozwolone** (muszą całkowicie zostać wykluczone z diety): jaja, ryby, mięso i przetwory, drób i przetwory, produkty zbożowe, rośliny strączkowe, nasiona, orzechy, mleko i przetwory, żelatyna, aspartam (słodzik).
- **Dozwolone w określonych ilościach** (trzeba bardzo dokładnie kontrolować ich ilość): jarzyny, ziemniaki, owoce, ryż, sorbety, pieczywo niskofenyloalaninowe, makarony i wypieki wyprodukowane z mąki o małej zawartości fenyloalaniny, tapioka, sago.
- **Dozwolone w nieograniczonych ilościach** (są bezpieczne, można jeść bez ograniczeń): cukier, woda, oleje roślinne, margaryny bezbiałkowe, herbata, cukierki owocowe, lizaki owocowe, zagęstniki węglowodanowe, dżem, konfitury.

Alkaptonuria (AKU)

Nazwa choroby wywodzi się od słowa „alkapton” używanego do określenia substancji znajdującej w moczu chorych, będącej metabolitem przemian fenyloalaniny i tyrozyny. Alkaptonuria pierwszy raz została opisana w 1902 roku przez sir Archibalda Edwarda Garroda, który powiązał niebieskawo-czarne zabarwienie tkani łącznej, takiej jak chrząstka (ochronozę) z gromadzeniem się alkaptonów w ciele człowieka [16]. Choć już wtedy została opisana jako choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, to dopiero w 1952 roku zdiagnozowano, że objawy takie jak ochronoza, ochronotyczne zapalenie stawów oraz kwasica homogentyzynianowa związane są z brakiem enzymu, jakim jest **1,2-dioksygenaza homogentyzynianowa (HGD)** [11] (Ryc. 2). Enzym ten kodowany jest przez gen *HGD* zlokalizowany na chromosomie 3. Ulega on ekspresji głównie w wątrobie, nerkach, jelicie cienkim i grubym oraz w gruczole krokowym. Dodatkowo wykazano, że gen *HGD* wykazuje ekspresję w chondrocytach (komórkach

tkanki chrzęstnej), synowiocytach (komórkach błony maziowej torebki stawowej) i osteoblastach (komórkach tkanki kostnej), co skutkuje gromadzeniem się barwnika ochronotycznego w chrząstkach, kościach i stawach [16].



Ryc. 2. Schemat przedstawiający mechanizm powstawania alkaptonurii. Na zielono zaznaczono naturalny proces metabolizmu fenyloalaniny i tyrozyny, natomiast na czerwono jest przedstawiony efekt mutacji. Rycina własnego autorstwa.

Do tej pory zidentyfikowano 117 mutacji i 33 polimorfizmy genu *HGD*, które powodują występowanie alkaptonurii. Genetyczne rozpoznanie alkaptonurii polega na zsekwencjonowaniu całego kodującego regionu genu *HGD* na obu allelach i zidentyfikowaniu jego mutacji. Alkaptonuria w większości krajów występuje z małą częstością 1:100 000–250 000, jednakże w niektórych krajach, jak np. Słowacja czy Dominikana, choroba ta występuje częściej (1:19000) [16].

Alkaptonuria, podobnie jak fenyloketonuria, związana jest z zaburzeniem metabolizmu aminokwasów aromatycznych, jakimi są fenyloalanina i tyrozyna. Brak enzymu HGD powoduje, że kwas homogentyzynowy, metabolit rozkładu tyrozyny, nie ulega przekształceniu do kwasu maleiloacetoocetowego, co powoduje wzrost tego pierwszego w organizmie człowieka i występowanie objawów charakterystycznych dla alkaptonurii. Nadmiar kwasu homogentyzynowego oraz produktów jego nieprawidłowego metabolizmu gromadzi się w osoczu krwi i płynach pozakomórkowych, co wywiera szkodliwy wpływ na tkankę łączną, zwłaszcza tę związaną z układem ruchu [11].

Pierwsze objawy choroby można zaobserwować u noworodków, ponieważ ich mocz pod wpływem powietrza ciemnieje. Innym przykładem prostym do zaobserwowania jest ciemne zabarwienie woskowiny. Te dwa przykłady są jedynymi objawami w pierwszych latach życia. Dopiero w późniejszym wieku (około 30. roku życia) pojawiają się zabarwienia tkanek o niskim metabolizmie, np. przebarwienia oka (występujące w twardówce, spojówce oraz

rogówce). Zmiany ochronotyczne mogą występować także w obrębie narządu słuchu (zabarwienie małżowiny usznej, Ryc. 3). Kanał zewnętrzny ucha pozostaje niezmieniony, ale zabarwieniu ulega błona bębenkowa oraz woskowina. Dodatkowo błona bębenkowa jest matowa, wycieniona, mogą występować złogi wapniowe. Ponadto stwierdzono gromadzenie się barwnika ochronotycznego w kościach i ich strukturach błoniastych [11].



Ryc. 3. Plamy barwnikowe na twardówce i małżowinie usznej. Zdjęcia dzięki uprzejmości autorów. Źródło: Rovensky J., Urbanek T., Stancikova M., *Obraz kliniczny alkaptonurii i ochronozy, Reumatologia* 2012;50/4.

W alkaptonurii występują także inne zmiany ochronotyczne – zmiany skórne, które charakteryzują się brązowymi lub niebieskawymi zabarwieniami skóry pod pachami, na twarzy, szyi i dłoniach, a także, rzadziej występują przebarwienia paznokci. Zaobserwowano także odkładanie się barwnika ochronotycznego w narządach wewnętrznych, takich jak serce czy naczynia krwionośne. Zmiany w sercu nie powodują zaburzeń w jego działaniu, natomiast odkładanie się tego barwnika w naczyniach krwionośnych prowadzi do wcześniejszego występowania zmian miażdżycowych w aorcie [11].

Najpoważniejszym objawem jest występowanie zmian w obrębie stawów, tak zwanej **artropatii ochronotycznej**. Schorzenie to dotyczy głównie kręgosłupa, ale u niektórych pacjentów występują zmiany także w stawach obwodowych. Zmiany te pojawiają się głównie w większych stawach, takich jak: staw kolanowy, barkowy oraz biodrowy, przy czym zmiany w obrębie stawu kolanowego mają charakter zwyrodnienia, a w stawie barkowym prowadzą do ograniczenia zakresu ruchu. Podobnie jest ze zmianami w stawie biodrowym. Pojawiają się one w późniejszym wieku u 1/3 chorych osób, niemniej jednak prowadzą one do niemal całkowitego ograniczenia ruchów. Pierwsze objawy artropatii ochronotycznej pojawiają się około 40. roku życia i polegają na spłyceniu fizjologicznych krzywizn kręgosłupa (kifozy piersiowej i lordozy lędźwiowej) oraz na sztywnieniu kręgosłupa, co pogarsza się wraz z wiekiem. Na

późniejszym etapie choroby zmiany te pogłębiają się aż do ograniczenia zakresu zginania pleców i wykonywania obrotów, a dodatkowo pojawiają się nieregularne wyrośla kostne. Występowanie tych objawów na przestrzeni lat powoduje ubytek wzrostu nawet do 8 centymetrów [11].

Alkaptonurię można stosunkowo łatwo zdiagnozować. Wystarczy dodać roztwór Fehlinga (powszechnie stosowany w diagnostyce cukrzycy) do moczu osoby chorej, aby zaobserwować zmianę zabarwienia próbki na szaroczną. Inną metodą diagnostyczną jest dodanie do moczu 10% roztworu NaOH. Powoduje to powstanie ciemnego pierścienia i ściemnienie całej próbki. Ponadto zastosowanie znalazły takie metody jak chromatografia cieczowa oraz elektroforeza kapilarna. Mają one na celu oznaczenie ilościowe kwasu homogentyzynowego, co jest decydujące w przypadku występowania wątpliwości w diagnozie [11].

W chwili obecnej nie występuje tak zwane leczenie przyczynowe, czyli dotarcie do sedna problemu. Leczenie ukierunkowane jest na zmniejszenie wydalania kwasu homogentyzynowego w moczu, ograniczenie występowania ochronozy oraz na leczeniu artropatii ochronotycznej. W związku z powyższym terapia opiera się głównie na obserwacji wszystkich nowonarodzonych dzieci z rozpoznaną alkaptonurią i ich stałe monitorowanie. Szczególnie ważne jest utrzymanie diety – ograniczenie przyjmowania białek bogatych w fenyloalaninę i tyrozynę i przyjmowanie preparatów kwasu askorbinowego z dawkami witaminy A i E oraz selenem. Dodatkowo istotne jest dobranie odpowiedniego rodzaju sportu dla dziecka, a w przyszłości uprawianego zawodu, tak by nie obciążać stawów, które będą objęte procesem chorobotwórczym [11, 16].

Choroba Gauchera (GD)

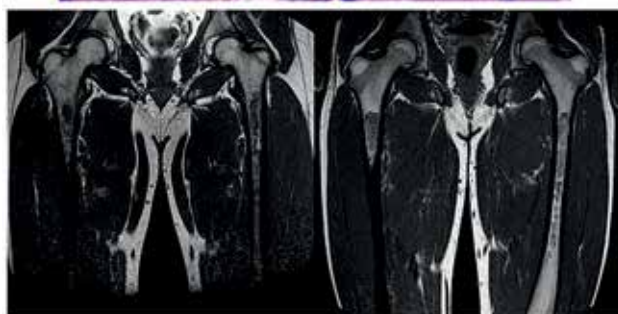
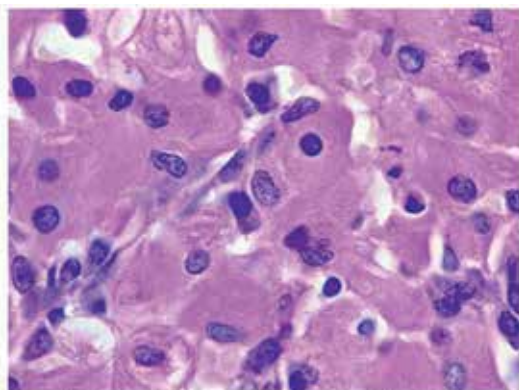
Choroba Gauchera po raz pierwszy została opisana przez Filipa Gauchera w 1882 roku. Jest nazywana chorobą lizosomalną, spichrzeniową ze względu na brak aktywności **enzymu beta-glukocerebrozydazy**, co powoduje, że w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego odkłada się nierozłożony glukocerebrozyd [12]. Komórki te nazywane są **komórkami Gauchera** lub komórkami piankowatymi i są charakterystyczną cechą tej choroby. Choroba Gauchera, podobnie jak fenyloketonuria oraz alkaptonuria, jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny i wywołuje go mutacja w genie glukocerebrozydazy (*GBA*). Gen ten zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 1 [4,6,12]. Pomimo że

choroba ta dotyczy jednego genu, ma ona szerokie spektrum fenotypowe – od przypadków bezobjawowych, gdzie mutacja jest wykrywalna tylko przez analizę DNA lub niedostatecznej ilości enzymu, aż po formy letalne. Obecnie jest opisanych około 300 mutacji w genie *GBA* powodujących chorobę Gauchera [7].

Choroba Gauchera występuje z częstością 1:50 000, ale wśród Żydów aszkenazyjskich, etnicznej grupy zamieszkującej Środkową i Wschodnią Europę, może występować częściej, bo nawet 1:1000 żywych urodzeń [2,15].

W chorobie tej występują trzy typy. Podział ten oparty jest na obecności lub braku objawów neurologicznych oraz na stopniu ich zaawansowania. Można zatem wyróżnić typ 1 – formę nie-neuropatyczną choroby, typ 2 – formę neuropatyczną ostrą oraz typ 3 – formę neuropatyczną nieostrą, przewlekłą [4, 6].

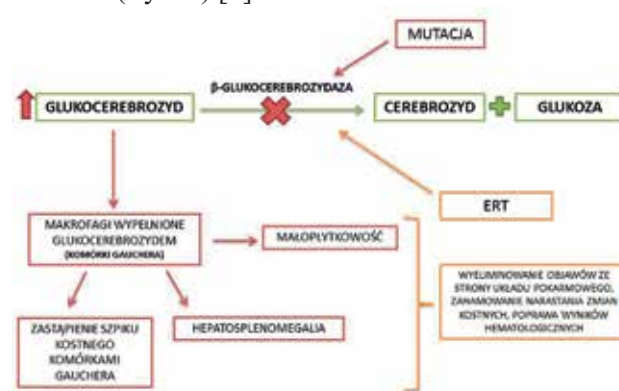
Pierwszy typ (GD1) występuje u więcej niż 90% pacjentów z chorobą Gauchera. Najczęstszymi objawami występującymi w postaci nie-neuropatycznej są: hepatosplenomegalia – powiększenie wątroby oraz śledziony, małopłytkowość, niedokrwistość, częste występowanie krwotoków oraz osteopenia, czyli zbyt mała gęstość kości (Ryc. 4). Ponadto mogą



Ryc. 4. Komórki Gauchera w śledzionie (powyżej). Komórki Gauchera występują we wszystkich typach choroby w takich organach jak: wątroba, śledziona, szpik kostny (zdjęcie poniżej) czy węzły chłonne. Owalne ogniska w zdjęciu RTG wskazują naciekanie szpiku kostnego komórkami Gauchera. Dzięki uprzejmości autorów. Zdjęcie zostało wykonane w Zakładzie Radiologii Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Źródło: <http://neuropathology-web.org/chapter10/chapter10bLSDs.html> oraz http://symposium.pl/plakaty/show_poster.php?poster_id=151&chapter=3

występować opóźnienia w rozwoju oraz w mniejszej liczbie przypadków – częste choroby płuc [4,6,12]. Pomimo iż typ I choroby Gauchera jest uważany za formę nie-neuropatyczną, coraz więcej jest doniesień na temat powiązań mutacji genu *GBA* z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby Parkinsona i innych neuropatii, takich jak otępienie z występowaniem ciał Lewy'ego (ang. Dementia with Lewy bodies DLB) [5].

Pacjenci z typem I choroby Gauchera są skutecznie leczeni enzymatyczną terapią zastępczą (ERT – ang. Enzyme Replacement Therapy). ERT polega na dożylnym podaniu pacjentom enzymu, którego brak lub niedobór powoduje występowanie choroby. W przypadku choroby Gauchera jest to zrekombinowana ludzka glukocerebrozydaza. Niemniej jednak enzymatyczna terapia zastępcza nie powoduje zahamowania objawów parkinsonizmu i nie pomaga w ich leczeniu (Ryc. 5) [2].



Ryc. 5. Schemat przedstawiający mechanizm powstawania I typu choroby Gauchera. Na zielono zaznaczono naturalny przebieg rozkładu glukocerebrozydu. Na czerwono obrazowano efekt mutacji, natomiast na pomarańczowo przedstawiono leczenie pacjentów za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej (ERT). Rycina własnego autorstwa.

Typ II choroby Gauchera jest ostrą formą neuropatyczną (GD2). Występuje z częstością 1: 100 000. Objawy tego typu pojawiają się już w trakcie ciąży lub w trakcie okresu niemowlęctwa i powodują śmierć pomiędzy 2. a 3. rokiem życia. Wystąpienie objawów w trakcie ciąży prowadzi do jej przedwczesnego zakończenia z powodu obumierania płodu w trakcie ciąży albo z powodu przedterminowego porodu i śmierci dziecka tuż po narodzinach. Z kolei dzieci urodzone bez wcześniejszych, prenatalnych objawów GD wykazują zmiany naczyniowe i neurologiczne przed 9. miesiącem życia [4,6].

Do najczęstszych objawów tego typu należą hepatosplenomegalia (powiększenie śledziony i wątroby), trombocytopenia, anemia, spastyczność mięśni oraz szereg innych objawów ze strony układu nerwowego, takie jak nienaturalne odgięcie karku (ang. *hyperextension of the neck*), nienormalne poruszanie oczami (porażenie nadjądrowe, ang. *supranuclear gaze*

palsy), zez, szczykościsk, problemy z połykaniem itp. Rzadko występującymi objawami jest epilepsja miokloniczna i zaburzenia dermatologiczne. W tym przypadku skóra wygląda jakby była pokryta celofanem lub rybimi łuskami. Te dermatologiczne objawy ustępują zwykle po kilku tygodniach życia [7].

Jednym z patologicznych objawów, charakterystycznym dla osób cierpiących na II lub III typ choroby, jest akumulacja nierozłożonego glukocerobrozydu w mózgu. Znaczący zanik neuronów zauważono w jądrach podstawnych, jądrach śródmózgowia, moście, rdzeniu przedłużonym, mózdzku, w zawoju zębatym i w podwzgórzu [7].

W chwili obecnej enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) w leczeniu II typu choroby Gauchera nie ma zastosowania. Pomimo iż terapia ta ma pozytywny wpływ na objawy związane z układem pokarmowym, nie wpływa ona pozytywnie na objawy neurologiczne, ponieważ zrekombinowany enzym nie jest w stanie przekroczyć bariery krew – mózg. Ponadto badania wykazały, że podawanie pacjentom enzymu jest nieefektywne. Mimo podania go w wysokiej dawce i zwiększeniu jego poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym, efekt ten jest krótkotrwały, ponieważ wraca on do stanu sprzed podania w ciągu 24 godzin [6].

Trzeci typ choroby jest typem neuropatycznym, chronicznym (GD3) i występuje z częstotliwością 1 na 100 000 urodzeń. Ma podobne objawy jak te występujące w typie II, jednakże pojawiają się one później i nie są tak dotkliwe. GD3 jest nazywany typem młodzieńczym, a przewidywana długość życia to 20 do 30 lat [4,12,14].

Do najczęstszych objawów można zaliczyć dysfunkcję zdolności motorycznych, epilepsję miokloniczną, problem z poruszaniem gałkami ocznymi (powolne, horyzontalne ruchy), problemy z uczeniem się, a z czasem pogarszające się zdolności intelektualne oraz choroby płucne [1].

Podobnie jak w przypadku II typu choroby Gauchera, w GD3 nierozłożony glukocerobrozyd gromadzi się w przynaczyniowych makrofagach oraz w neuronach i komórkach glejowych mózgu, szczególnie w astrocytach [1].

W GD3 często stosuje się enzymatyczną terapię zastępczą, mimo iż, tak jak w przypadku typu II, nie daje ona pozytywnych efektów w łagodzeniu objawów neurologicznych, ale wpływa korzystnie na objawy ze strony układu pokarmowego. W chwili obecnej Narodowy Fundusz Zdrowia refunduje leczenie pacjentom z I i III typem choroby Gauchera.

Podsumowanie

Jak już wspomniano, wszystkie te trzy choroby należą do grupy chorób metabolicznych i każda z nich charakteryzuje się innymi objawami i innym natężeniem występowania. W chwili obecnej nie ma skutecznego leczenia przyczynowego żadnej z tych chorób. Niemniej jednak można je zdiagnozować zaraz na początku życia dzieci i dzięki diecie lub enzymatycznej terapii zastępczej wyeliminować występowanie niektórych objawów lub przynajmniej je opóźnić. Dlatego ważne jest, aby podnosić świadomość społeczeństwa na temat tych chorób.

Bibliografia

1. Benko W., Ries M., Wiggs E.A., Brady R.O., Schiffmann R., FitzGibbon E.J., (2011) The Saccadic and Neurological Deficits in Type 3 Gaucher Disease, PLoS ONE 6(7):e22410 doi:10.1371/journal.pone.0022410
 2. DePaolo J., Goker-Alpan O., Samaddar T., Lopez G., Sidransky E., (2009), The association between mutations in the lysosomal protein glucocerebrosidase and parkinsonism, Mov Disord., 24(11): 1571–1578 doi:10.1002/mds.22538.
 3. Didycz B., Domagała L., Pietrzyk J.J., (2009), Zespół fenylketonurii matczynej - problem nadal aktualny, Przegląd lekarski 66: 4–10
 4. Farfel – Becker T., Vitner E.B., Futerman A.H., (2011), Animal models of Gaucher disease research, Disease Models & Mechanisms 1, 716 – 752 doi:10.1242/dmm.008185
 5. Goker – Alpan O., Stubblefield B. K., Giasson B.I., Sidransky E., (2010) Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusion in Lewy body disorders, Acta Neuropathol., 120(5): 641–649, doi:10.1007/s00401-010-0741-7.
 6. Gupta N., Oppenheim I.M., Kauvar E.F., Taybei N., Sidransky E., (2011), Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity, Blood Cells Mol Dis., 46: 75 – 84 doi: 10.1016/j.bcmd.2010.08.012
 7. Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R., Sidarsky E., (2008) Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA) Hum Mutat. 29(5):567-83. doi: 10.1002/humu.20676.
 8. Kaczor M. (2011) Fenylketonuria oraz jej wpływa na rozwój psychospołeczny dziecka Sztuka leczenia 3–4: 69–77
 9. Jarochołowicz S., Mazur A., (2007), Fenylketonuria – choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, Przegląd Medycyny Uniwersytetu Rzeszowskiego, 1: 76–90
-

10. Mazurkiewicz-Beldzińska M., Matheisel A., (2008) Padaczka we wrodzonych chorobach metabolicznych, *Polski Przegląd Neurologiczny*, t. 4, supl. A, 36–37
11. Rovenský J., Urbánek T., Stančíková M., (2012), Obraz kliniczny alkaptonurii i ochronozy, *Reumatologia* 50, 4:324–335
12. Tyłki – Szymańska A., (2010), Choroba Gauchera, *Acta Haematologica Polonica* 2: 167–172
13. Tyłki – Szymańska A., Stradowska T.J., (2011), Nowo opisane choroby metaboliczne związane z błędami metabolicznymi na szlakach przemiany pentoz, *Postępy Biochemii* 57 (2): 168–171
14. Vairo F., Netto C., Dorneles A., Mittelstad S., Wilke M., Doneda D., Michelin K., Blos Riberio C., Quevedo A., Vieira T., Nalin T., Lueska S., Schwartz I.V.D., (2013) Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Gaucher Disease Type III: A Paradigmatic Case Showing Severe Adverse Reactions Started a Long Time After the Beginning of Treatment, *JIMD Reports* doi: 10.1007/8904_2013_214
15. Weinreb N.J., Deegan P., Kacena K.A., Mistry P., Pastores G.M., Velentgas P., vom Dahl S., (2008), Life expectancy in Gaucher disease type 1, *Am J Hematol.*, 83: 896–900. doi:10.1002/ajh.21305.
16. Zatkova A., Radvanszky J., Kadasi Z., (2012), Genetyczne podstawy alkaptonurii, prototypowego wrodzonego błędu metabolizmu wpływającego na tkankę łączną, *Reumatologia* 50, 4:307–315

■ **Mgr Joanna Strzép** jest doktorantką w Instytucie Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. E-mail: joanna.strzep@doctoral.uj.edu.pl

ZNACZENIE RYB W ROZPRZESTRZENIANIU WIELU GATUNKÓW TROPIKALNYCH ROŚLIN

Lukasz Dylewski (Poznań)

Streszczenie

Ważnym elementem ekologii i ewolucji roślin jest możliwość rozprzestrzeniania wyprodukowanych nasion. Najbardziej skutecznym sposobem rozprzestrzeniania nasion jest zoochoria. Choć zoochoria, a w szczególności endozoochoria jest kojarzona z ptakami i ssakami, to duże znaczenie w rozprzestrzenianiu nasion drzew i krzewów tropikalnych mają ryby. Rozprzestrzenianie nasion przez ryby określa się terminem ichtiochoria (ang. ichthyochory). Ryby prawdopodobnie jako pierwsze z kręgowców uczestniczyły w rozsiewaniu nasion. Najwięcej gatunków ryb kostnoszkieletowych biorących udział w dyspersji nasion występuje w krainie neotropikalnej, a ogólną liczbę gatunków owocożernych ryb szacuje się na ponad 230. Połowy ryb, budowa zapór rzecznych, wycinka lasów oraz zmiany klimatyczne są głównymi czynnikami mającymi negatywny wpływ na różnorodność i liczebność gatunków owocożernych ryb.

Abstract

The most important elements of plant ecology and evolution is seed dispersal. Seed dispersal by animals is the most effective way to spread the seeds. Although zoochory and especially endozoochory is associated with birds and mammals, the tropical fish are important vectors to spread of tropical trees and shrubs. Seed dispersal by fish are called ichthyochory. Fish probably was the first of vertebrates involved in the dispersal of seeds. Most of species of osteichthyes taking part on the seed dispersion are in neotropic ecozone. The total number of frugivorous fish is estimated to be over 230 species. Overfishing, construction of river dams, deforestation and climate changes are the main factors having a negative impact on the diversity and abundance of frugivorous fish species.