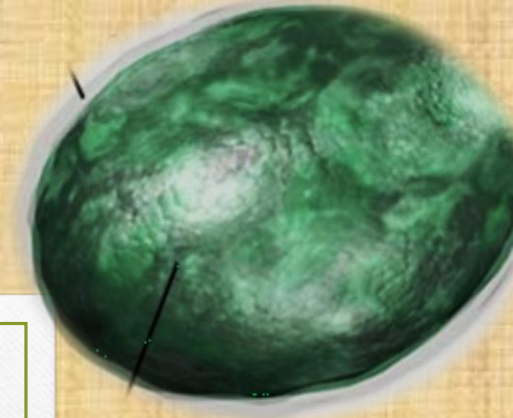


LİZOZOMLAR VE LİZOZOM DEPO HASTALIKLARI II

Prof. Dr. Ayşe CAN

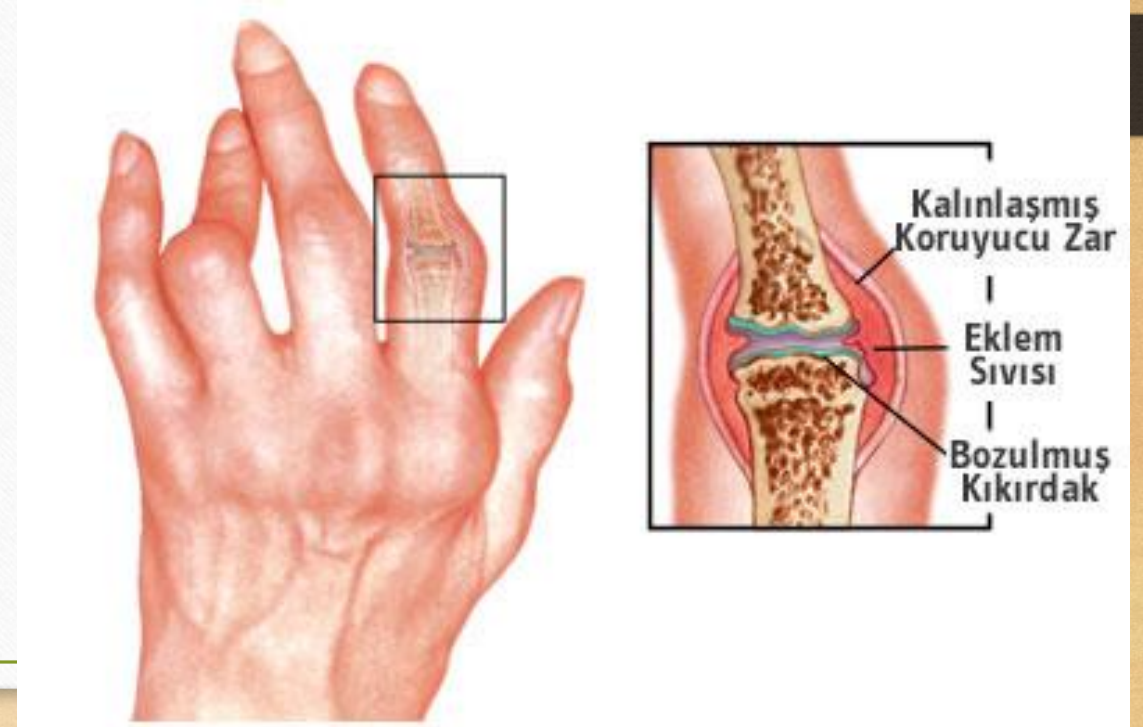
23.11.2016



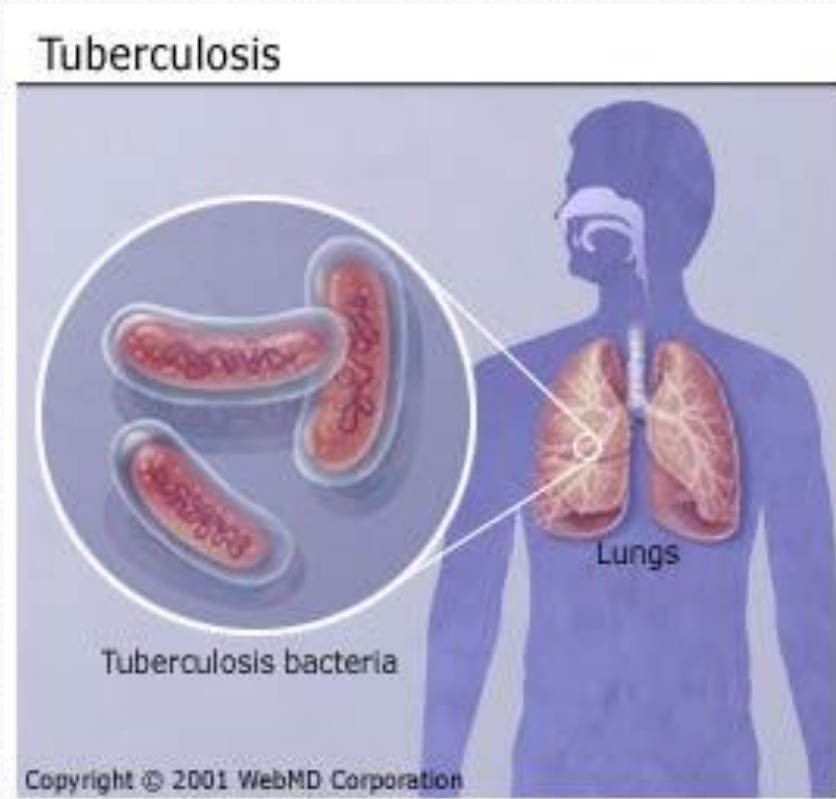
LİZOZOMAL HASTALIKLAR

- Hücre içi sindiriminde önemli görevleri olan lizozomların çeşitli nedenlerle aktivitelerini gösterememeleri sonucunda doğrudan veya dolaylı olarak lizozomlara bağlı hastalıklar ortaya çıkar.
- Bakteriyel veya viral enfeksiyonlar sonucunda lizozomal membran yırtılarak veya eriyerek lizozomal enzimlerin dışarı çıkması veya bakteri saldırılarına karşı savunma yapan fagositik hücrelerden lizozomal enzimlerin kaçması lizozomal hastalıkları oluşturur.

- Örneğin kronik romatoid artiritis hastalığında eklem aralığına boşalan lizozomal enzimler kıkırdaki harap eder.
- Kortizon gibi maddeler lizozom membranının sağlamlığını arttırır ve tedavide antienflamatuvar olarak kullanılırlar.

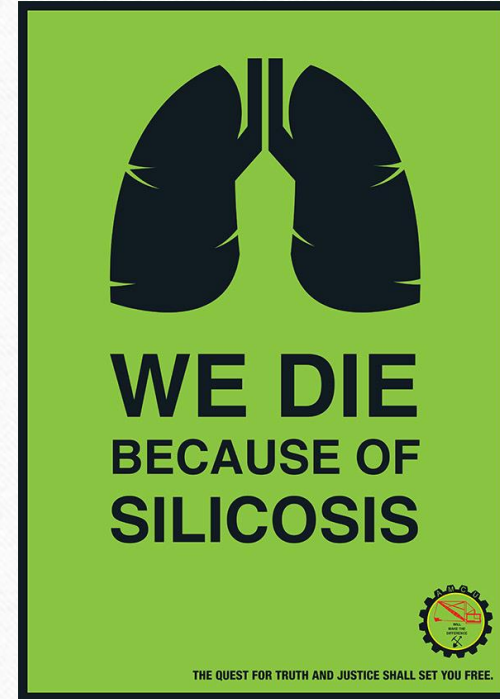


- Tüberkülozda, Tüberküloz bakterileri lizozomlara dirençli hücre duvarı içerirler ve akciğerlerde fagositozla alındıkları makrofajları parçalayıp dokuya yayılırlar.

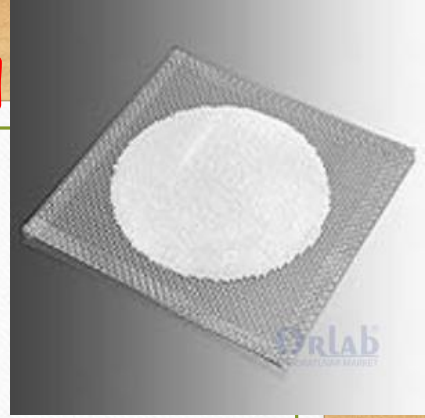


- Silikoziste silisyum kristalleri (SiO_2), makrofajlar tarafından fagositoz yolu ile hücre içine alındıklarında lizozom zarını parçalarlar ve lizozom içeriği dışarı çıkar, otoliz gerçekleşir. Akciğer dokusunda fibroblastların çoğalmasını sağlayan büyüme faktörlerini salgırlar ve fibröz yapı oluşumundan sorumlu olurlar.

- Maden işçileri, kot taşlama işçileri, oto boya çalışanları, çimento fabrikası çalışanları, cam endüstrisi çalışanları başlıca risk grubunu oluşturur.



Asbestozise neden olan asbest tozları da silikozisteki olaylar gibi davranır.



- Asbest ya da amyant, ısıya, aşınmaya ve kimyasal maddelere çok dayanıklı lifli yapıda kanserojen bir mineral. Halk arasında ak toprak, çorak toprak, gök toprak gibi isimlerle de bilinir.
- Halk arasında evleri badana yapmak için kullanılır. Diyarbakır, Eskişehir, Denizli, Kütahya, Konya, Karaman, Sivas, Elazığ, Şanlıurfa'nın bazı ilçeleri asbeste bağlı hastalıkların sık görüldüğü yerlerdir. Kapadokya bölgesinde kanser vakalarının asbestten olduğu düşünülmüş ama daha sonra nedenin bu olmadığı bulunmuştur. Zeolit (erionit)

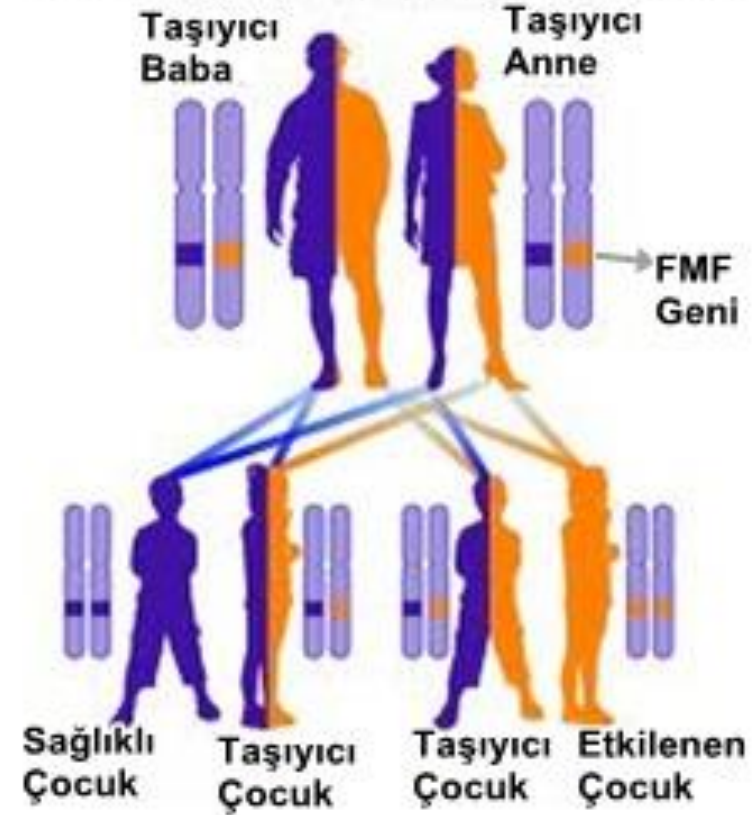


LİZOM DEPO HASTALIKLARI

- ❖ Lizozomlar; hücre içinde mukopolisakkaritler, sfingolipidler, glikoproteinler gibi ürünlerin yıkımını sağlayan hidrolitik enzimleri içeren organellerdir.
- ❖ Bir lizozomal enzimin eksikliği o enzimin substratının birikimine yol açar. Sonuçta hücre zarar görür ve fonksiyonları bozulur.
- ❖ Hidrolazların aktivitesindeki azalma sıklıkla bu enzimleri kodlayan gen lokusları üzerinde mutasyonlara bağlıdır.

- ❖ Lizozomal hidrolaz enzimlerinin eksikliği kadar bu enzimler arasındaki ilişkiyi sağlayan aktivatör proteinlerin yokluğu veya enzimlerin stabilitesini sağlayan proteinlerin eksikliği de lizozom depo hastalıklarının nedenleridir.
- ❖ Ayrıca lizozomlarda küçük moleküllerin organel dışına taşınmasını sağlayan aktif taşıma sistemlerindeki bozukluğa bağlı olarak da patolojik depolanmalar gelişebilir.
- ❖ Lizozom depo hastalıkları otozomal resesif geçiş gösteren kalıtsal hastalıklar grubunda yer alır.

OTOZOMAL RESESİF KALITIM



- Lizozomal depo hastalıklarında sfingolipid, glikozaminoglikan, glikoprotein ve glikojen gibi birçok substratın parçalanma ve uzaklaştırılma mekanizmasında hasar vardır ve bu substratlar, bir kompleks halinde lizozom içerisinde depolanmaktadır.
- Hastalıklar **mukopolisakkaridozlar**, **lipidozlar** ve **mukolipidozlar** olarak biriken maddenin cinsine göre sınıflandırılmaktadır.
- Sistinozis ve Salla hastalığı da bunlardan farklı olarak lizozomal proteinlerin lizozomdan sitoplazmaya taşınmasında meydana gelen bir bozukluk sonucu gelişen ve benzer şekilde depolanmayla karakterize durumlardır.

Biriken bu bileşiklerin kimyasal özelliklerine göre 60'tan fazla **Lizozom Depo Hastalığı** bilinmektedir.

- ❖ Eritrosit hariç bütün hücrelerde lizozom bulunduğundan, bu hastalık tüm organları etkileyen, ilerleyici bozukluklardır ve yaşla birlikte patolojik semptomları artar.
- ❖ Hastalık sekonder lizozomlarda eksik olan enzime ait substratın sindirilememesi ve hücre içinde aşırı birikimiyle ortaya çıkar.

- ❖ Bu hastalıkların teşhisi, hastaların lökositlerinde veya fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesinin tespitine dayanır.
- ❖ Lizozomal Depo Hastalıklarının diğer bir özelliği klinik ve genetik heterojenite göstermeleridir.
- ❖ Bir gendeki farklı bozukluklar (allelik heterojenite) farklı fenotipler ortaya çıkarır.
- ❖ Bu hastalıklar farklı bozulmuş lizozomal enzim için substrat olan ve hücre içinde biriken ürünlere bağlı olarak çeşitli gruplara ayrılır.

YAYGIN OLARAK GÖRÜLEN LİZOZOM DEPO HASTALIKLARI

Sfingolipid yıkım bozukluklarının görüldüğü hastalıklar

Hastalık	Eksik Olan Enzim
Gaucher hastalığı	β -D-glukozidaz
Nieman-Pick hastalığı A,B	Sfingomiyelinaz
Tay-Sachs hastalığı	Heksozaminidaz A
Sandhoff hastalığı	Heksozaminidaz A ve B,
Krabbe hastalığı	Galaktozilseramidaz

Mukopolisakkaridoz (glikozaminoglikanlar) yıkım bozukluklarının görüldüğü durumlar

Sanfilippo A

Heparan N-sülfataz

Sanfilippo B

α -N-asetilglukozaminidaz

Hurler sendromu

α - L-iduronidaz

Hunter sendromu

Iduronat sülfataz

Glukoprotein yıkım bozukluklarının görüldüğü durumlar

α - Mannozydosis

α -mannozidaz

Tek enzim eksikliğinde görülen diğer hastalıklar

Pompe hastalığı	α -1-4-glukozidaz
-----------------	--------------------------

Wolman hastalığı	Asit lipaz
------------------	------------

Lizozomal biyojenez bozuklukları

İnklüzyon hücre hastalığı (I-Cell)	Fosfotransferaz
--	-----------------

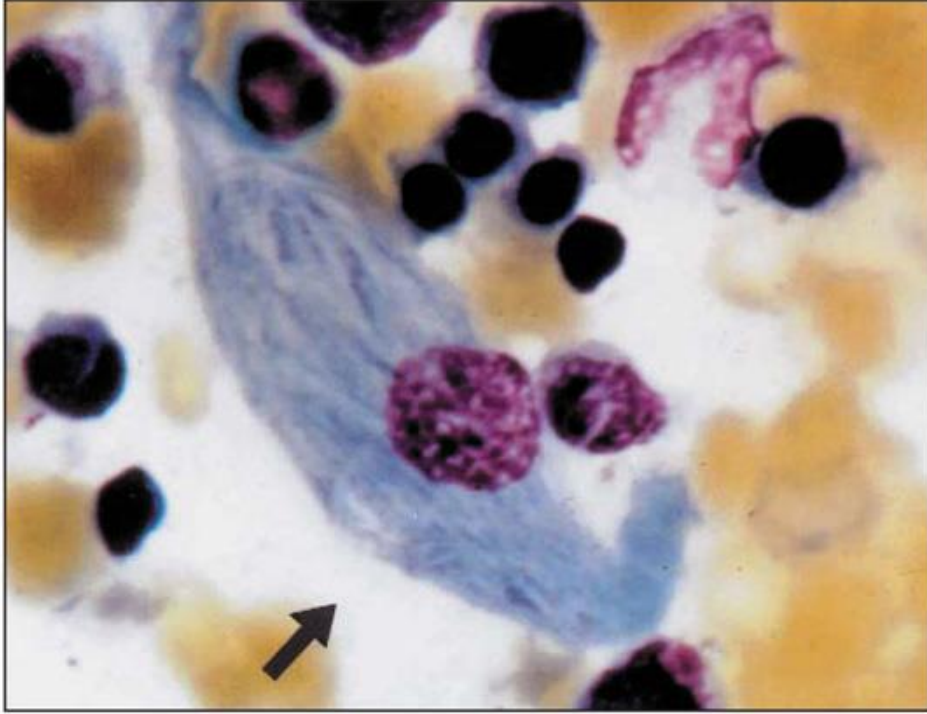
Lizozomal membran hastalıkları

Danon hastalığı	LAMP2 (lizozom ilişkili membran proteini 2)
-----------------	---

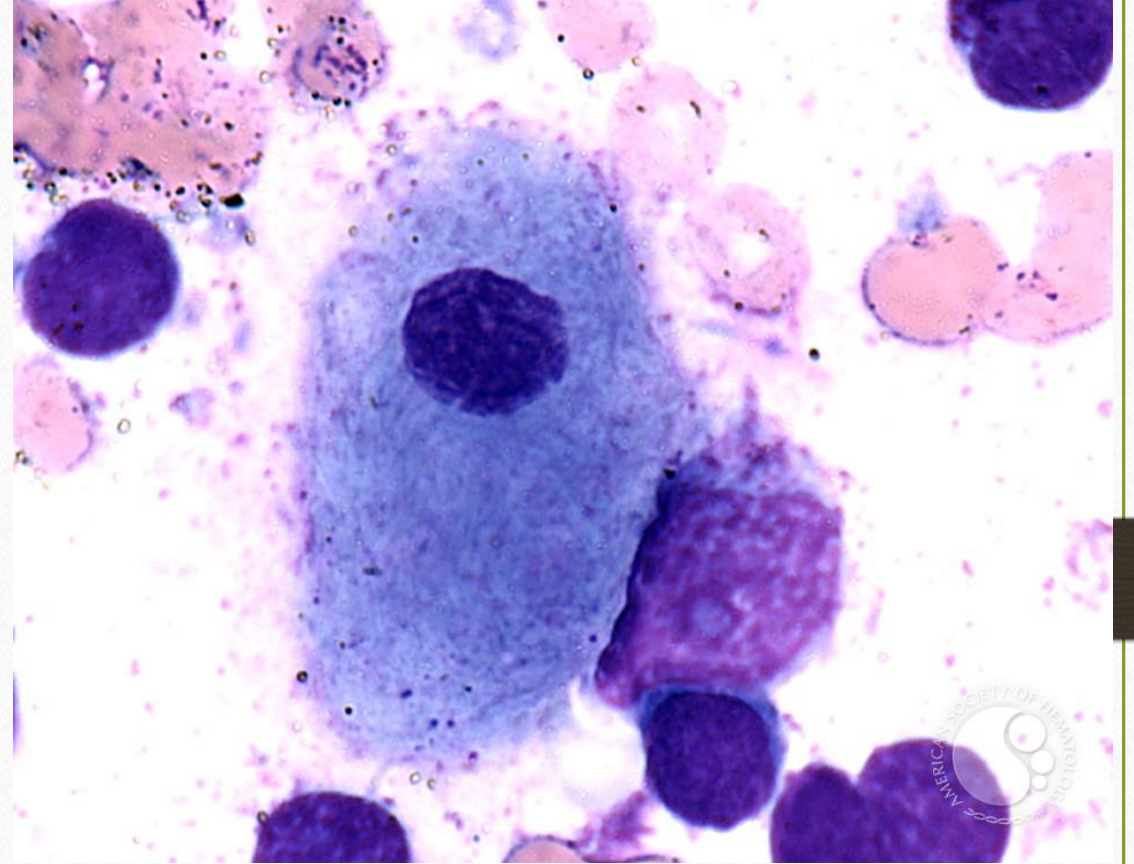
Sistinozis	Sistonisin (sistin taşıyıcısı)
------------	--------------------------------

GAUCHER HASTALIĞI

- **B-D-glukozidaz (β -glukoserebrozidaz)** denilen bir lizozomal enzim eksikliğine bağlı olduğu bulunmuştur .
- Gaucher hastalığı en sık görülen sfingolipid depo hastalığıdır.
- Glukoserebrozidlerin retikülo endotelial hücrelerde birikimi ile karakterizedir ve bu hücrelerin karakteristik görünümü **Gaucher hücresi** olarak isimlendirilirler.
- Gaucher hastalığı, tipik organomegali ve çoklu organ tutulumu ile seyreder.



Resim 1. Gaucher hücresi (kemik iliği aspirasyon preparatı).



- Gaucher hastalığı hastanın yaşına, enzim eksikliğinin derecesine, bulgulara göre üç tipe ayrılmaktadır.
- Tip 1: hepatosplenomegali (karaciğer ve dalak büyümesi), kemik kırıkları görülür, fakat sinir sistemi tutulumu görülmez. İlk tanı 6 yaş ile 90 yaş arasında konabilir.
- Tip 2: hepatosplenomegali, sinir sistemi tutulumu olur, fakat kemik kırıkları olmaz. Yaşam beklentisi 2 yıldan azdır. En ağır tiptir.
- Tip 3: hepatosplenomegali, kemik kırıkları ve sinir sistemi tutulumu görülür. Yaşam süresi 20-40 yıldır.

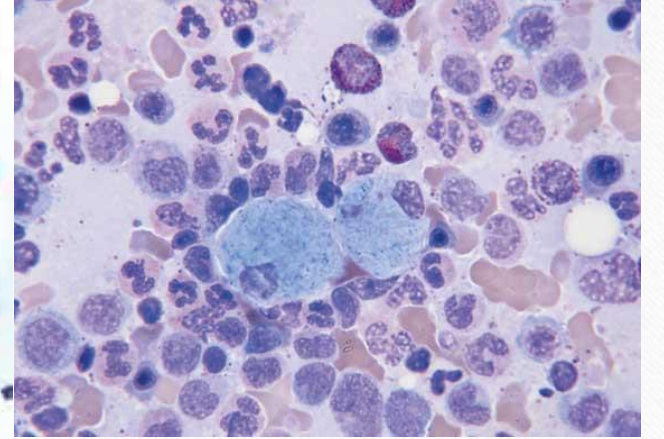
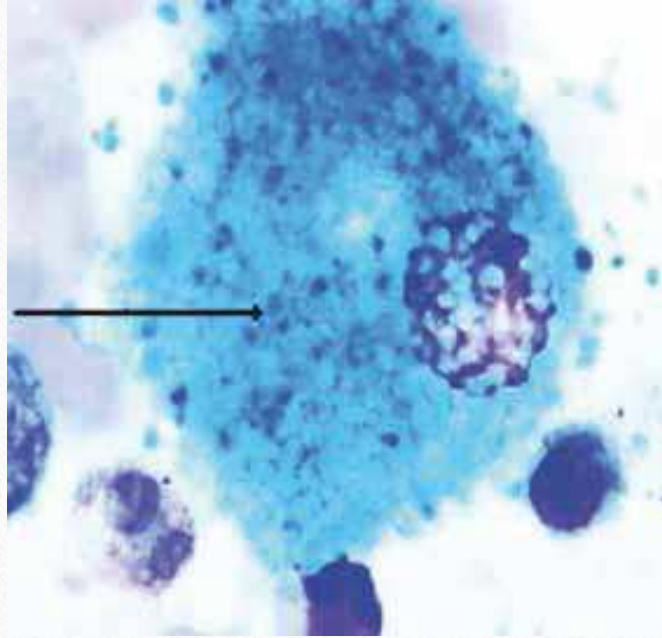
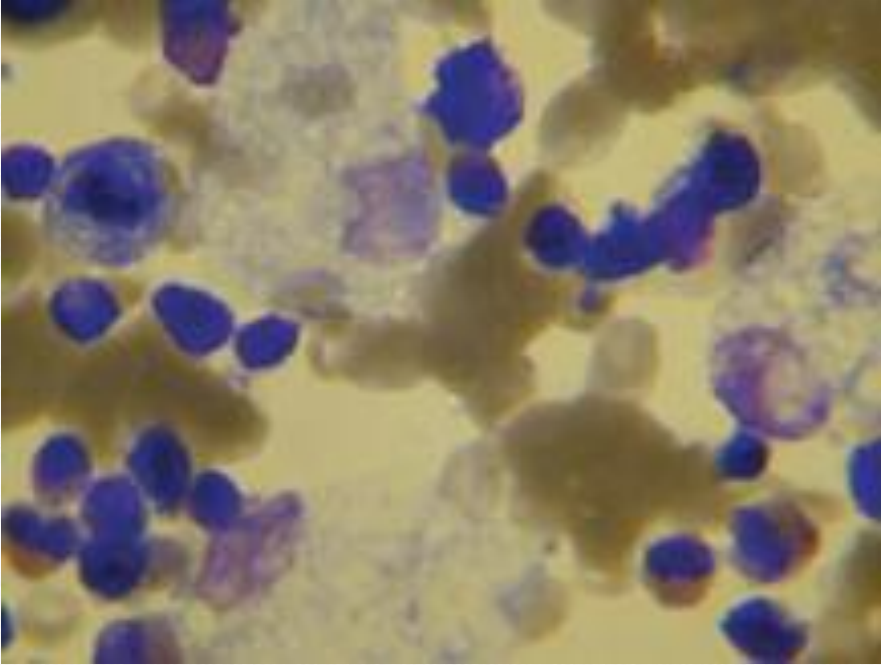


- Gaucher hastalığının tanısı genellikle anemi, trombositopeni, kemik iliği, karaciğer, dalak biyopsilerinde Gaucher hücrelerinin saptanması ile konulmaktadır .
- Tedavide hipersplenizm varlığında parsiyel veya total splenektomi (dalak alınması) uygulanabilir. Kemik problemleri için aktivite sınırlandırılması, analjezikler ve ağır durumlarda protez uygulanır. Kemik iliği transplantasyonunda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen **imigluseraz** enzim replasman tedavisi tip I ve III olan hastalarda uygulanmaktadır.



Niemann Pick Hastalığı

- Niemann-Pick hastalığı dokularda özellikle karaciğer, retiküloendotelial sistem ve santral sinir sisteminde **kolesterol** ve **sphingomyelin** birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır .
- Niemann-Pick hastalığı, **sphingomyelinaz** enzim eksikliği sonucu görülür.
- Sphingomyelinaz aktivite değerlendirilmesi ve kemik iliği biyopsisinde lipid yüklü makrofajların (deniz mavisi histiyosit) görülmesi ile tanı konur.



**Deniz Mavisi Histiyoositler
(monositlerden gelişen makrofajlar)**

- Niemann Pick hastalığının A, B ve C tipleri en sık görülmektedir .
- Tip A varyantı ciddi formdur. Bu formda, gerek nöron gerekse visserlerde sfingomyelinin progressif birikimi, yaşamın ilk üç yılda sonlanmasına neden olur.
- Tip B'li hastalarda çocukluktan beri bilinen hepatosplenomegali mevcuttur ve erişkin yaşa kadar sağ kalım sıktır. Bu tipte nöronlar tutulmaz.
- Tip C çocukluktan itibaren progressif nörolojik kötüleşme ile karakterizedir .
- Tedavide sıklıkla karaciğer transplantasyonu, enzim replasmanı (miglustat) ve gen tedavisi uygulanmaktadır.



14951 TL

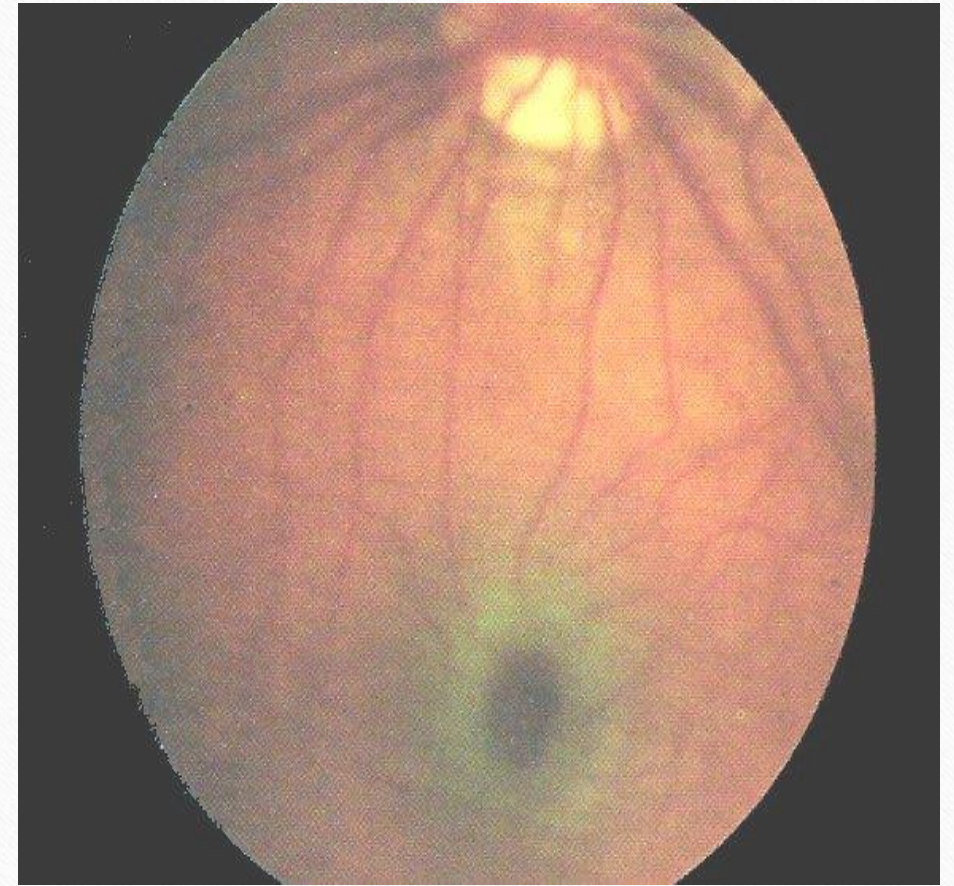
Tay-Sachs ve Sandhoff Hastalığı

- Tay Sachs'da heksozaminidaz A aktivitesinde eksiklik.
- Sandhoff hastalığında total heksozaminidaz A ve B aktivitesinde eksiklik.
- Tay-Sachs hastalığında nöronal hücre kaybı ve beyaz cevherde dejenerasyon gelişir; biriken lipid yıkım ürünleri serebral atrofiye neden olur.

- Sandhoff hastalığı yaşamın ilk yılında görülür ve genellikle 3 yaşa kadar ölümlle sonuçlanır.
- Sandhoff hastalığı ile Tay-Sachs hastalığı karşılaştırıldığında birkaç özellik dışında neredeyse aynı klinik bulgularla seyrettiği belirlenmiştir.
- Retinal gangliyon hücrelerinde sfingolipid birikimi bu hücrelerin şeffaflığını yitirmesine ve makulada tipik "**Japon bayrağı**" görüntüsünün oluşmasına neden olur.
- Makrosefali görülür.



Tay Sachs hastaları



Sandhoff hastası

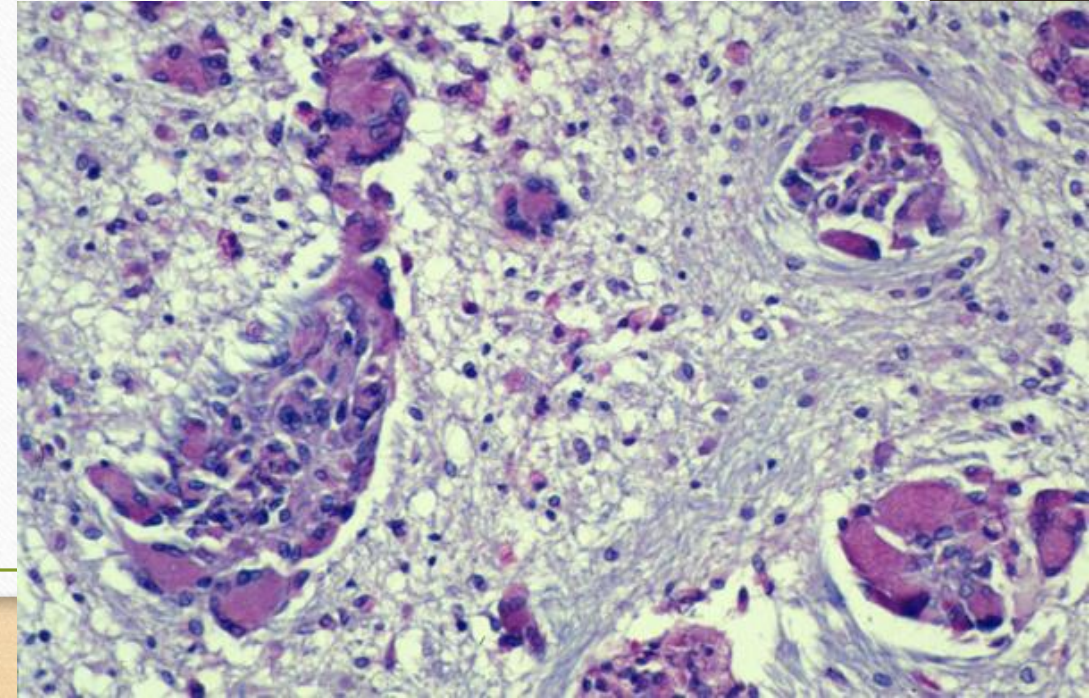
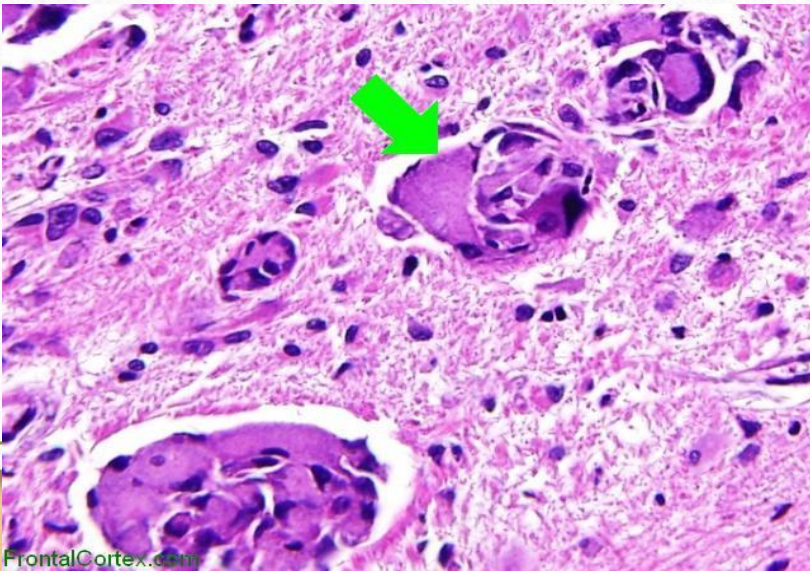


- Sandhoff hastalığı çoğu zaman organomegali ve kemik deformiteleri varlığıyla Tay-Sachs hastalığından ayrılabilir. Ancak, kesin tanı enzim düzeyleriyle doğrulanır.

- Bu hastalıkların tedavisi için henüz bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.
- Diğer sfingolipidozlarda olduğu gibi enzim replasman tedavisi, gen tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.
- Tay-Sachs hastalığında Niemann-Pick hastalığında kullanılan miglustat ilacı bu hastalıkta da kullanılmaktadır.

Krabbe hastalığı

- Beta Galaktozidaz enzim eksikliği sonucu ortaya çıkar.
- Krabbe hastalığında galaktozilserebrozid birikir.
- Krabbe hastalığının özel hücresi olan globoid hücresi oluşumuna neden olmaktadır.



Hastalarda,

Tonik spazmlar, sinirlilik, psikomotor gerileme, sağırlık, körlük, periferik nöropati ortaya çıkabilir.



- Krabbe hastalığında lökosit ve fibroblast kültüründe enzim aktivitesinin ölçümü ile kesin tanı konulmaktadır.
- Krabbe hastalığının doğal seyrini değiştirecek hiçbir ilaçlar günümüzde mevcut değildir. Erken hematopoietik kök hücre transplantasyonu önemli ölçüde hastalığın ilerlemesini değiştirmeye gösterilmiştir, tek tedavidir.

Mukopolisakkaridozlar

- Mukopolisakkaridozlar (MPS) glukozaminoglikanların (GAG) yıkımı için gerekli olan lizozomal enzimlerin eksikliği sonucu oluşan bir kalıtsal hastalıklar grubudur ve GAG birikimi olur.
- Belirtiler arasında gelişme geriliği, hareket bozuklukları, havale nöbetleri, bunama, sağırılık, körlük, karaciğer ve dalak büyümesi, akciğer ve kalp sorunları, kemik gelişme bozuklukları incelenebilir.
- Eksik olan enzime göre yedi tip mukopolisakkaridoz bulunmaktadır. Bu hastalıklar hastalığı belirleyen araştırmacıların adıyla da anılmaktadır. Biz bunların üçünü inceleyeceğiz.

Tip	Hastalık	Eksik/bozuk enzim
MPS I	Hurler Sendromu	α -L-iduronidaz
MPS II	Hunter Sendromu	İduronat sülfataz
MPS III	Sanfilippo Sendromu A	Heparan sülfamidaz
	Sanfilippo Sendromu B	N-asetilglukozaminidaz
	Sanfilippo Sendromu C	N-asetilglukozamin6-sülfataz

Hurler Sendromu

- Hurler sendromunda mukopolisakkarit metabolizmasında rol alan α -L-iduronidaz enzim eksikliği nedeni ile dermatan sülfat ve heparan sülfat glikozaminoglikanları dokularda birikir.
- Mental retardasyon, görme azlığı, kılınma, eklemlerde sertlik, hareket kısıtlılığı, hepatosplenomegali, göğüs enfeksiyonları ve koroner arterde kalınlaşma nedeni ile angina pectoris görülebilmektedir.
- Baş büyür, alın daralır, gözler birbirinden uzaklaşmıştır, burun kökü yassılaşmıştır ve kronik rinit vardır.
- Belirtilerin ortaya çıkması 6 -12 ay içerisinde olmakta ve ortalama yaşam süresi 5-10 yıl arasında bildirilmektedir.

- Tedavide anatomik sorunlar giderilmeye çalışılmaktadır ayrıca enzim replasmanı, kemik iliği nakli ve gen transferi semptomların giderilmesinde başarılı sonuçlar vermektedir.



Hunter sendromu

- İduronat-2-sulfataz eksikliği görülen bir hastalıktır
- Öncelikle erkekleri etkileyen (X'e bağlı resesif) ciddi bir genetik bozukluktur.
- En belirgin bulgu zeka geriliğidir, diğer semptomlar; Yüz değişiklikleri: kalın kaşlar, düz, basık burun kökü, etli ve geniş dudaklar, büyük dil, kardiyak tutulum, sağırılık, optik atrofidir.
- Hastalık için enzim replasman tedavisi 2006 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Elaprese vücudun doğal iduronat sülfataz enziminin versiyonudur ve uzun süreli kullanım gerekmektedir.



2925 E



Beytullah Hakyeri

Sanfilippo Sendromu

- Sanfilippo sendromu Heparan sülfat metabolizmasının bozukluğuyla ortaya çıkar.
- İlk klinik belirtiler genellikle hayatın ikinci yılında davranış problemleri, uyku bozuklukları, dikkatini toplayamama, atılganlık şeklinde ortaya çıkar. Daha sonra hiperaktivite, saldırganlık, psikomotor yeteneklerde giderek gerileme olur. Konuşma geriler ve durur . Somatik belirtilerin ardından ilerleyen mental reterdasyon görülür ve yaşamın ikinci üçüncü dekadında ölüm görülmektedir.
- A tipi en ağır, B tipi orta şiddette, C ve D değişken orta şiddette olmak üzere 4 farklı klinik seyir göstermektedir.
- Tedavi amaçlı kemik iliği transplantasyonu etkin bulunmamıştır Farklı tipleri için farklı aşamalarda enzim yerine koyma tedavileri klinik öncesi deneme aşamasındadır.



manda - Sanfilippo Syndrome

α -Mannozidosis

- α -D-mannozidaz enzim eksikliğine bağlı olarak görülen bir hastalık. Mannoz yıkımında eksiklik olmaktadır.
- Büyük bir kafa, belirgin alın, düşük saç çizgisi, yuvarlak kaşlar, büyük kulaklar, basık bir burun, çıkık çene, geniş aralıklı dişler, büyük diş eti ve büyük bir dil gibi karakteristik bir görünüme sahiptirler.

İskelet anomalileri görülmektedir. Motor becerilerde gerileme, gözde katarakt, karaciğer ve dalak büyümesi görülmektedir.

α -Mannozidozisin konjenital olan formu için bir tedavi yoktur. Tedavi semptomları gidermeye yönelik yapılmaktadır.

A



B

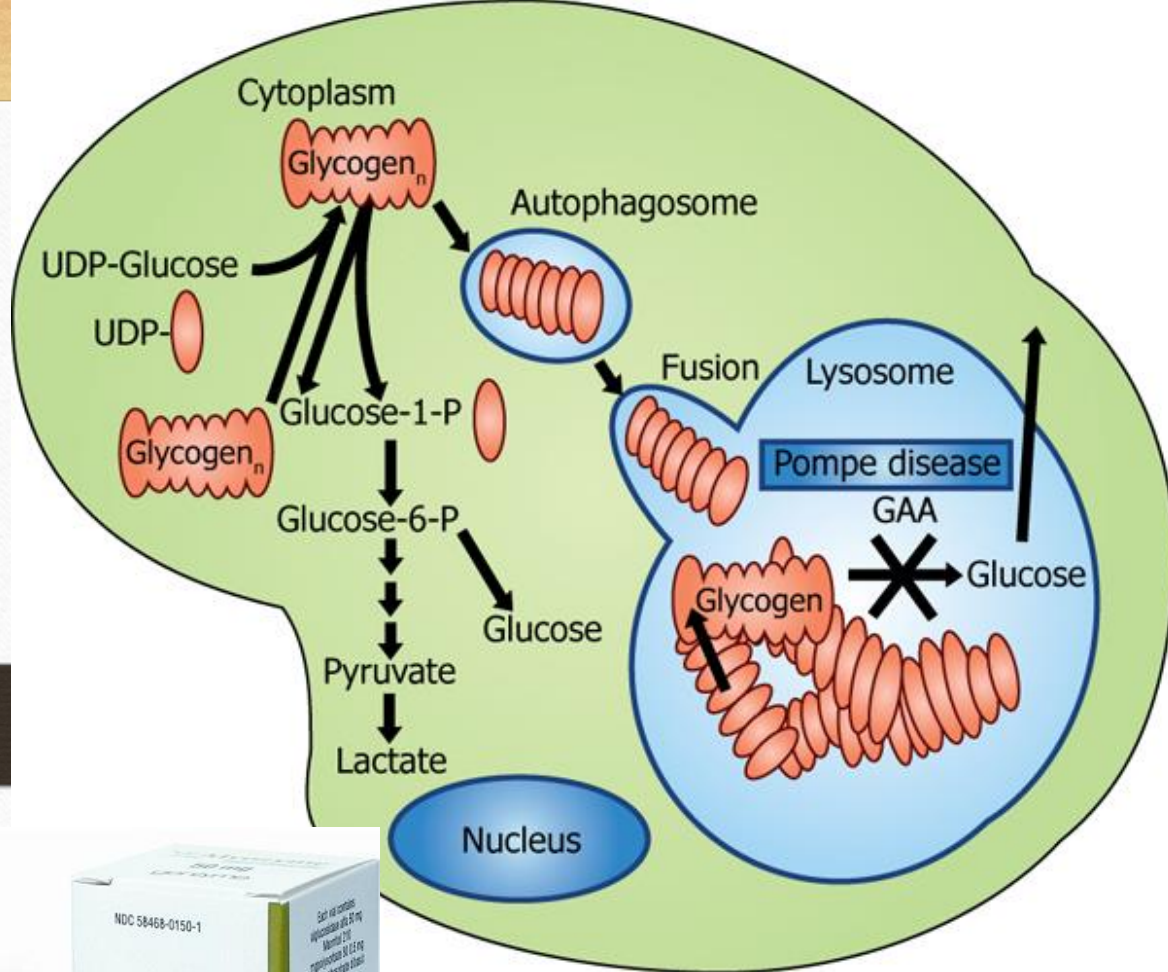


C



Pompe hastalığı

- Pompe hastalığı, asit alfa glukozidaz-1,4, diğer adı ile asit maltaz enzimi genindeki mutasyonlar sonucu gelişen bir hastalıktır.
- Glikojenin aşırı birikimi birçok hücrede olmasına rağmen klinik bulgular başlıca iskelet ve kalp kası tutulumuna sınırlıdır.
- İnfantil ve juvenil/erişkin başlangıçlı formları olan Pompe hastalığının en ağır formu infantil olandır ve ilk 2 yaş içinde ölümlle sonuçlanır.
- İnsan rekombinant alfa glukozidaz enzimi, replasman tedavisi olarak hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.



Myozyme 550 Euro

Wolman Hastalığı

- Lizozomal asit lipaz lizozomlarda endositoz yolu ile alınan lipoproteinlerle alınan kolesterol esterleri ve trigliseritleri hidrolize etmek için gerekli bir enzimdir, eksikliğinde çeşitli organlarda trigliserit ve kolesterol esterleri birikimi olmaktadır.
- Wolman hastalığının belirtileri: yetersiz beslenme, sık sık kusma, büyümüş karaciğer ve dalak, ishal, anemi, sarılık, karın şişliği, gelişim bozukluğu ve anormal kilo alma/kaybıdır.
- Kemik iliği transplasyonunun bazı hastalarda etkili olduğu görülmüştür. Enzim replasman tedavisi geliştirilme aşamasındadır. Kolesterol düşürücü ilaçların kullanımının hastalığın seyrinde kısmen etkili olduğu gözlenilmiştir.

İnklüzyon Hücre Hastalığı (I-Cell)

- I-Cell hastalığı lizozomal depo hastalığının ciddi bir tipidir.
- I-Cell hastalığı Golgi cisimciğindeki hatalı enzim olan bir fosfotransferaz nedeni ile oluşmaktadır.
- Fibroblastlarında inklüzyon hücreleri (I-Cell) oluşur.
- Lizozomal enzimlerin Golgi cisimciğinde özel olarak paketlenmesinde ayrıca mannoz 6 fosfatı lizozomal enzimlere ekleyen N-asetilglukozamin fosfotransferaz enziminin yokluğunda lizozomal enzimler mannoz-6-fosfatları olmadığı için lizozomlarda toplanamaz.

- Yanlış paketler içinde hücre dışına gönderilir.
- Lizozomlarda olmayan bu enzimler kanda saptanır.
- Bu kişilerde hücrelerde lizozomal enzimlerin eksikliği nedeniyle oldukça fazla yıkılmamış depo maddeleri gözlenir.



- En çok etkilenen sistem iskelet sistemidir. Klinik bulgular Hurler sendromuna benzer.
- Kaba yüz özellikleri görülmektedir, yüksek dar alın, şişkin göz kapakları, düz burun köprüsü, büyük dil, korneada bulanıklık, umbikal herni mevcuttur.
- Nörolojik olarak işitmede azalma, sağırılık, gelişimsel gecikme, hızlı ilerleyici psikomotor bozulma oluşmaktadır.
- Hastalar genellikle yaşamlarını 6-7 yaşlarında kaybetmektedirler.
- Solunum yolu enfeksiyonları için antibiyotik tedavisi kullanılmaktadır. I-Cell hastalığının spesifik bir ilaç tedavisi yoktur.



- I-Cell hastasının bulanık korneası.



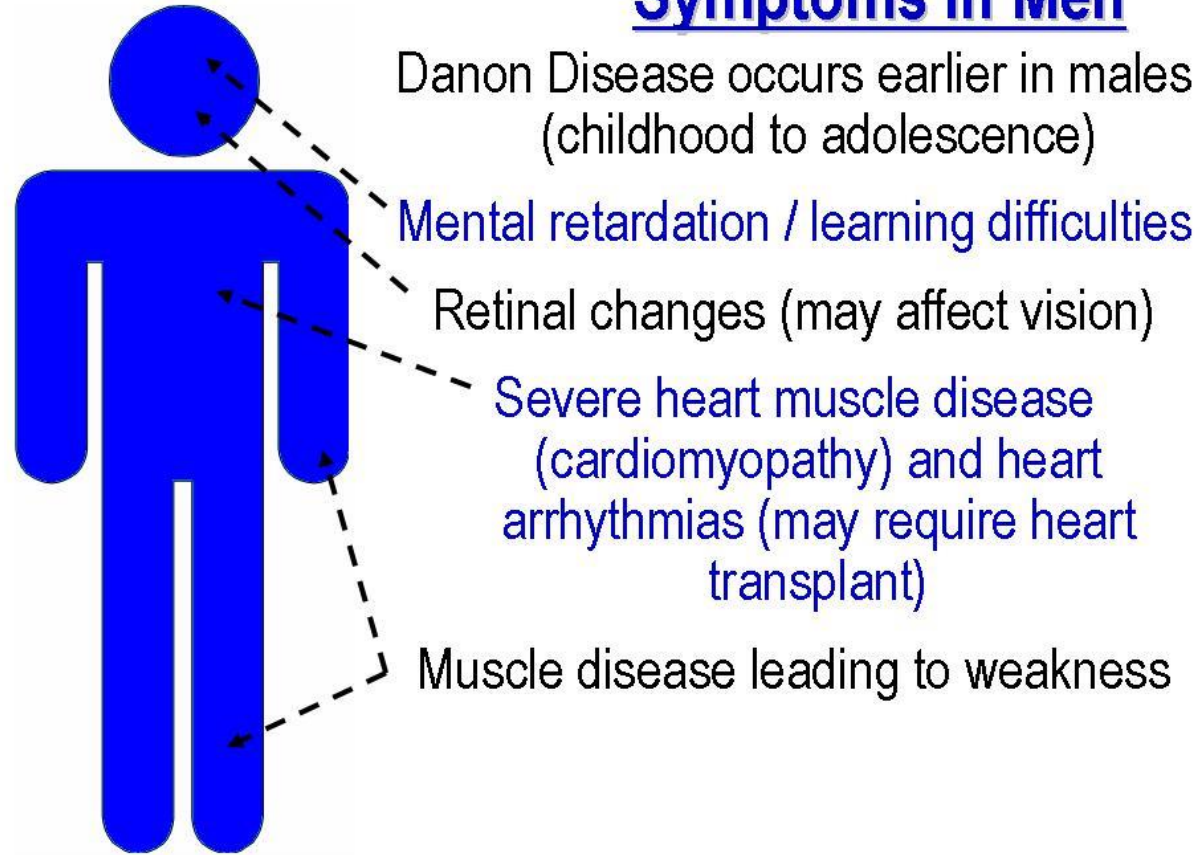
- I-Cell hastasında umblikal herni (göbek fıtığı).

Danon Hastalığı

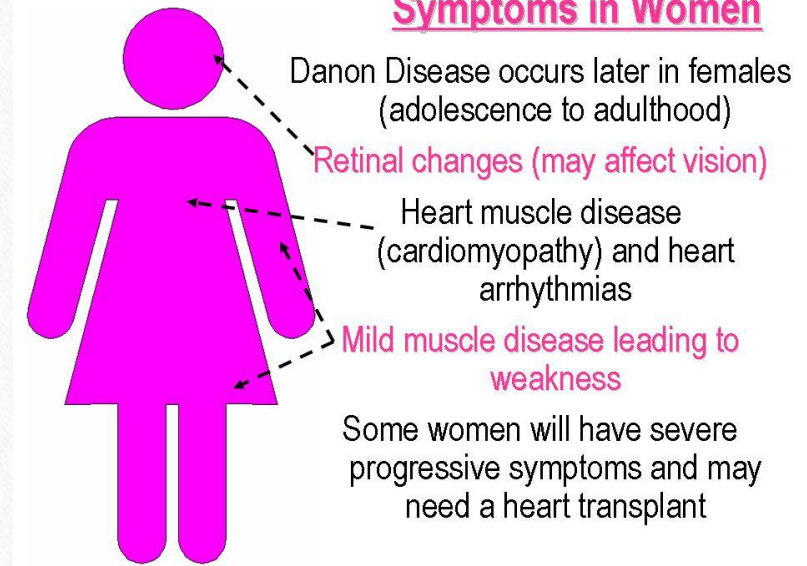
1981 yılında Danon ve arkadaşlarının bulduğu nadir hastalıklardandır (Orhanet). Danon hastalığına, lizozomal ilişkili membran proteini-2 (LAMP-2) genindeki mutasyonlar neden olur. LAMP-2 proteinin lizozom içinde oynadığı rol belirsizdir.

- Kas güçsüzlüğü, kalp hastalıkları, zeka geriliği, görmede problemler oluşabilir.
- Erkeklerde Danon Hastalığı belirtileri kadınlara göre daha ağır seyretmektedir.
- Şu anda Danon hastalığının başlangıcını hiçbir tedavi önleyememektedir.
- Nadir hastalık Avrupada 2.000 kişide 1 görülen hastalık.

Symptoms in Men



Symptoms in Women



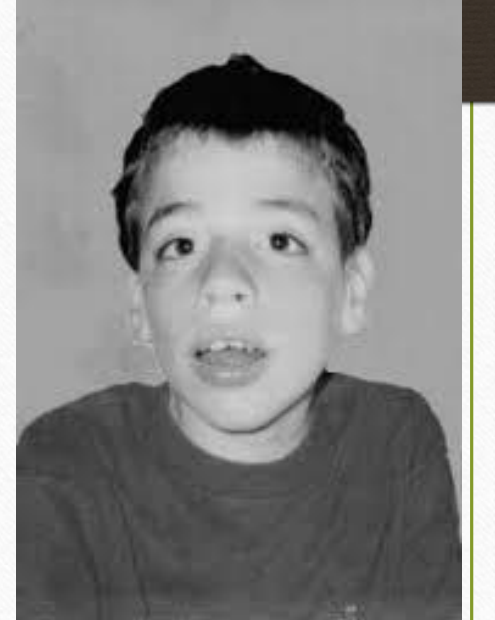


Sistinozis

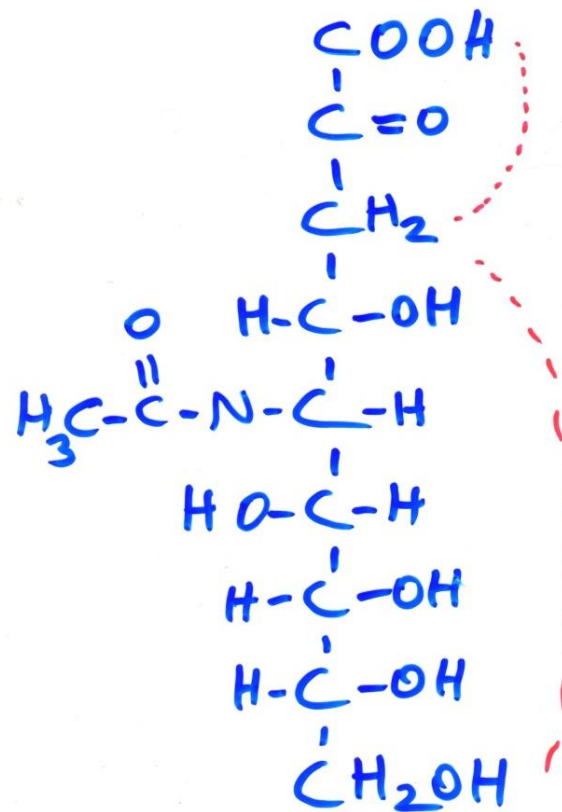
- Sistinozis geninde oluşan mutasyon nedeniyle sistinozis hastalığı oluşmaktadır. Hücrede intralizozomal sistin kristalleri oluşmaktadır.
- Hücre içi lizozomlarda birikim sıklıkla karaciğer, tiroid, kas dokusu, beyin, böbrek, pankreas ve göz başta olmak üzere birçok dokuda görülmektedir.
- Sistinozis tedavisinde sistin birikimini önlemek için sisteamin uygulanır. ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)

Salla Hastalığı

- "Fin tipi sialüri" veya "sialik asid depo hastalığı" olarak da bilinir. 1979'da Finlandiya Lapland'da 130 kişide görülmüştür.
- Otozomal resesif nörodejenaratif bir hastalıktır.
- Mental gerilik, idrarda sialik asid artışı görülür. 50-60 yaşına kadar yaşarlar.



Sialik asidler musinlerde ve kan grubu maddelerinde bulunur.



Sialik asid =
N-asetil nöraminik
asid

||
Piruvik asid
+
Nasetil mannozamin