

Glykoproteinózy

Glykoproteiny

 Podrobnější informace naleznete na stránce Glykoproteiny.

- jsou **bílkoviny**, které mají na centrální řetězec kovalentně navázané **oligosacharidy**
- váhový podíl sacharidů v molekule je 1% až 85%
- sacharidové jednotky se na rozdíl od glykosaminoglykanů nestřídají pravidelně
- mají převážně neutrální charakter
- velmi častými sacharidy jsou fukóza a sialová kyselina
- mají různé funkce - například jako antigeny, enzymy
- jsou standardní součástí membrán, mají katalytické funkce, jsou nositeli imunologické specifity, jsou součástí hleny a taky extracelulární matrix
- proteinový nosič je syntetizován na drsném ER, v GA jsou na něj navazovány sacharidy dvojím způsobem:
 1. **O-glykosidovou vazbou** na OH skupinu Serinu nebo Threoninu proteinu pomocí N-acetylglukosaminu sacharidového řetězce
 2. **N-glykosidovou vazbou** na NH₂ skupinu Asparaginu proteinu pomocí N-acetylglukosaminu, na který byl sacharidový řetězec přenesen z dolicholpyrofosfátového nosiče
- degradace v lysosomech **endoglykosidasami** (fukosidasa, aspartylglukosaminidasa) a **exoglykosidasami** (galaktosidasa, neuraminidasa, hexosaminidasa, mannosidasa)

Glykoproteinózy

- zpravidla **AR dědičnost**
- *příznaky jsou podobné jako u mukopolysacharidos, avšak nedochází ke střeďování mukopolysacharidů ani k mukopolysacharidurii*
- v moči jsou přítomny fragmenty glykoproteinů
- dochází k lysosomální distenzi a sekundárně indukované zvýšené aktivitě lysosomálních enzymů

Mukolipidosa I (Sialidosa)

- **Defekt:** deficit aktivity **alfa-N-acetyl-neuraminidázy** (deficit **sialidasy**)
- **Klinické projevy:** podle nástupu a tíže příznaků existuje několik klinických typů - **těžká infantilní forma a lehčí pozdně infantilní a adultní formy**
 - mezi základní znaky u **těžkých forem** patří dysmorfie "hurleroidního" typu, dysostosis multiplex, mentální retardace, třesňová skvrna na očním pozadí a zákal rohovky; může být i hepatosplenomegalie, event. postižení ledvin (nefrosialidosa)
 - průvodními projevy **dospělé formy** jsou myoklonie indukované emocí a pohybem, červená skvrna na očním pozadí a neporušený intelekt; mohou být další neurologické příznaky včetně mírné senzomotorické periferní neuropatie
- v moči je zvýšené množství sialyloligosacharidů, které nemusí být detekovatelné u mírnějších forem nemoci s pozdním nástupem
- **Léčba:** terapie není dostupná
- **Diagnóza:** ML I je potvrzena stanovením deficitu aktivity a-N-acetyl-neuraminidázy v kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýza nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícím vyšetřením je analýza ultrastruktury choriových klků

Mukolipidosa II (Inklusní choroba, I-cell disease)

- **Defekt:** mutace lysozomálního enzymu **N-acetylglukózaminyl-1-fosfotransferázy** vedoucí k sekundárnímu mnohočetnému deficitu lysozomálních enzymů v důsledku jejich chybného transportu (defekt v genu kódujícím enzymový protein)
 - snížení aktivity mnoha lysozomálních enzymů ve tkáních
 - zvýšení aktivity lysozomálních proteinů v extracelulární tekutině (a v plasmě)
- **Klinické projevy:** klinicky se rozlišuje **typ II s rychlejší progresí** a **typ III, který je mírnější formou**
 - mezi základní znaky **typu III** patří:
 - pozdně infantilní forma, převažují kostní změny, dalšími charakteristikami jsou trpaslictví, dysmorfie, postižení kloubů a jejich ztuhnutí
 - mozkové funkce bývají postiženy mírně
 - progres je pomalá a postižení se mohou dožít dospělosti
 - mezi základní znaky **typu II** patří:
 - hurleroidní vzhled, hrubé obličejové rysy, kostní deformity a mírné ztuhnutí kloubů
 - onemocnění vzniká časně a rychle progreduje, časté jsou chlopenní vady - nejčastější příčinou smrti je srdeční selhání (před 4. rokem života)

- v lysosomech chybí hydrolasy, hromadí se v nich materiál, což dává vznik inkusním tělískům
- **Léčba:** terapie není dostupná
- **Diagnóza:** mukolipidóza II a III je potvrzena stanovením deficitu aktivity fosfotransferázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech, nebo nepřímo stanovením několikanásobného zvýšení aktivit lysosomálních hydroláz v séru a současného stanovení deficitu těchto hydroláz v kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou supernatantu plodové vody a kultivovaných amniocytů nebo kultivovaných choriových klků

Mannosidosa

- **Defekt:** deficit kyselý α -mannosidasy
- **Klinické projevy:** výrazná dysmorfie obličeje, psychomotorická retardace, hepatosplenomegalie, korneální opacita, zákal čočky, skeletální dysplazie, porucha sluchu
 - existuje spektrum klinických příznaků, obvyklé je však dělení na *dětskou formu α -mannozidózy (infantilní, typ I)* a *formu s pozdějším nástupem klinických příznaků (juvenilní - adultní, typ II)*
- v tkáních se akumuluje oligosacharidy bohaté na mannózu, které jsou zvýšeně vylučovány močí v charakteristickém spektru
- **Léčba:** terapie není dostupná
- **Diagnóza:** je potvrzena stanovením deficitu aktivity α -mannozidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícím vyšetřením je analýza ultrastruktury choriových klků

Fukosidosa

- **Defekt:** deficit α -L-fukosidasy
- **Klinické projevy:** mezi základní znaky patří neurologická symptomatologie počínající po prvním roce života, hypotonie, psychomotorická retardace, později spasticita, záchvaty a decerebrační rigidita
 - může být i mírná dysmorfie, abnormality skeletu a další známky postižení mezenchymu
 - u mírnějších forem s pozdním nástupem klinických příznaků jsou angiokeratomy
 - tradičně se rozlišují dva klinické fenotypy, **těžký infantilní typ I** a **mírnější typ II**
- ve tkáních se hromadí nízkomolekulární fukokonjugáty, event. i fukoglykolipidy, v moči je oligosacharidurie s charakteristickým spektrem
- **Léčba:** terapie není dostupná
- **Diagnostika:** fukosidosa je potvrzena stanovením deficitu aktivity α -fukozidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech