

НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ТРАНСПОРТА ПРИ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИП С

Оськина А. С.

Научный руководитель: к.б.н., доцент Куражова Анна Вадимовна
Кафедра медицинской биологии
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Контактная информация: Оськина Алеся Сергеевна — студентка 1 курса педиатрического факультета.
E-mail: alesiaoskina4@gmail.com

Ключевые слова: болезнь Ниманна-Пика тип С, лизосомные болезни накопления, генетические заболевания, орфанные заболевания.

Актуальность исследования: болезнь Ниманна-Пика типа С (БНП-С) — аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, вызванное мутациями генов NPC1 (в 95% случаев) или NPC2 (в 5% случаев). Ген NPC1 кодирует стерол-чувствительный транспортный белок поздних эндосом и лизосом, а ген NPC2 — растворимый лизосомальный белок, связывающий холестерин с высокой аффинностью [2]. При БНП-С нарушается внутриклеточный транспорт липидов, что приводит к накоплению в лизосомах холестерина, сфингомиелина и фосфолипидов в печени и селезенке, а также ганглиозидов в головном мозге. Частота встречаемости этого заболевания в мире — 1:120000 живорожденных. По данным Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям на 25.03.2019 в регистре состояло 37 пациентов с диагнозом болезнь Ниманна-Пика тип С, 12 из них — дети. Согласно данным СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» в 2019 году в Санкт-Петербурге на учете состояло 2 ребенка с БНП-С.

Цель исследования: рассмотреть нарушения механизмов внутриклеточного транспорта при БНП-С.

Материалы и методы: анализ и систематизация научной литературы.

Результаты: на клеточном уровне БНП-С характеризуется нарушением транспорта холестерина путем эндоцитоза. В норме липопротеины низкой плотности (ЛПНП) доставляются в лизосомы, где они гидролизуются и образуется свободный холестерин, который быстро транспортируется из лизосом к плазматической мембране и различным частям клетки. В клетках пациентов с БНП-С (NPC1 или NPC2) неэстерифицированный холестерин накапливается в лизосомах, в связи с этим в клетках больных БНП-С замедляются реакции фагоцитоза, рецептор-опосредованного катаболизма, клатрин-опосредованного эндоцитоза ЛПНП, апоптоза [1]. Накопление избыточного холестерина нарушает перенос белков лизосом — Rab 9 и маннозо-6-фосфатных белков-рецепторов, отвечающих за нормальное функционирование лизосомальной системы. Нарушение транспорта липидов при БНП-С приводит также к замедлению процесса аутофагии и в конечном счете к клеточной гибели. Увеличение концентрации сфингомиелина провоцирует повышение проницаемости лизосомальной мембраны и приводит к выходу протеаз катепсинов из лизосом в цитозоль, что оказывает повреждающее действие на митохондрии, вызывает окислительный стресс и апоптоз [3].

Выводы: нарушение обработки и утилизации эндоцитозированного холестерина играет ключевую роль в патогенезе БНП-С и может фактически объяснить общую дисфункцию внутриклеточного метаболизма липидов. В фибробластах пациентов с БНП-С снижена активность сфингомиелиназы, из-за чего в них происходит накопление сфингомиелина, что является основным диагностическим критерием. При окрашивании филипином фибробласты приобретают цвет морской волны из-за отложения липо пигмента цероида, который образуется при связывании неэстерифицированного холестерина и филипина. В качестве терапии БНП-С используется препарат, подавляющий синтез глико сфинголипидов.

Литература

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна-Пика тип С // Метод. Пособ. М.: ГЭО-ТАР-Медиа. 2014. 2е изд., испр. и доп. 48 с.
2. Newton, J., Milstien, S., & Spiegel, S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. // *Advances in biological regulation*. 2018. V. 70. P. 82–88.
3. Wheeler, S., & Sillence, D. J. Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy // *Journal of neurochemistry*. 2020. V. 153 (6). P. 674–692.