

K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİPİT DEPO HASTALIKLARI

Salahi Burak GAZİOĞLU

Biyokimya Programı

YÜKSEK LİSANS PROJESİ

LEFKOŞA
2012

K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

LİPİT DEPO HASTALIKLARI

Salahi Burak GAZİOĞLU

Biyokimya Programı

YÜKSEK LİSANS PROJESİ

PROJE DANIŞMANI
Prof. Dr. Güldal MEHMETÇİK

LEFKOŞA
2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼'ne;

Bu alışma, j¼rimiz tarafından Biyokimya Programında Y¼ksek Lisans Projesi olarak kabul edilmiştir.

J¼ri Bařkanı:

Danıřman:

¼ye:

ONAY:

Bu proje, Yakın Doğu Üniversitesi Lisans¼st¼ Eęitim-ęretim ve Sınav Yönetmelięi'nin Maddeleri uyarınca yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun gr¼lm¼ř ve Enstit¼ Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan ALIř

Enstit¼ M¼d¼r¼

TEŐEKKÖR

Bu projeyi hazırlarken bilgisi ile bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen değerli hocam GÖldal Mehmetçik'e katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Eęitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini benden hiç esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yoęun geçen iş yaşamtılarımızın içerisinde ihtiyacım olduğu her an, gerek özel hayatımızda, gereksede projemin hazırlanma sürecinde bana destek, moral ve kılavuz olan eşim Pervin'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Gazioğlu, S. B. Lipit Depo Hastalıkları. Yakın Doğu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Programı, Yüksek Lisans Projesi, Lefkoşa, 2012.

Lipit depo hastalıkları belli genetik özelliği paylaşan populasyonlarda daha sık görülen, lipit metabolizmasında görev olan enzimlerden sorumlu genlerin mutasyonları sonucunda ortaya çıkan, genler vasıtasıyla nesilden nesile geçen, genellikle juvenil başlangıçlı, oldukça hızlı ilerleyen ve hastaların genellikle erişkin yaşlarına erişmeden ölümleri ile sonlanan ölümcül bir hastalık grubudur. Bu çalışmada anlatılan lipit depo hastalıklarının metabolik sebepleri ve etkileri ile birlikte tedavilerine yönelik yapılan çalışmalardır.

Anahtar kelimeler: Lipit, lipit depo hastalıkları, Sfingolipitler.

ABSTRACT

Gazioğlu, S. B. Lipid Storage Diseases. Near East University, Faculty of Pharmacy Biochemistry Programme, Project of Master Degree, Nicosia, 2012.

Lipid storage diseases are very lethal group of diseases, common in populations who share same genetic background and are the result of the genetic mutations of enzymes which take part in lipid metabolism. Lipid storage diseases can pass through next generations via genes, usually juvenile-onset and have very progressive ending with the death of the patients before they can reach adult ages. In this project, metabolic causes, effects of lipid storage diseases and studies to find treatment for that kind of diseases are explained.

Key words: Lipid, lipid storage diseases, sphingolipids.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	xii
1.LİPİDLER	1
1.1.Yağ Asitleri	2
1.2. Triaçilgliseroller	9
1.3. Gliserofosfolipitler	13
1.4. Sfingolipitler	22
2.Sfingolipit Yıkılımı	26
3.Lipit Depo Hastalıkları	33
3.1. Gangliosidosis	33
3.1.1. Tay-Sachs	35
3.1.2. Sandhoff	36
3.2. Fabry Hastalığı	39
3.3. Gaucher Hastalığı	41
3.4. Niemann-Pick Hastalığı	48
3.5. Farber Hastalığı	53
3.6. Krabbe Hastalığı	57
3.7. Metakromatik Lökodistropi	59
3.8.Wolman Hastalığı	62
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR DİZİNİ

ASM	Asit Sfingomiyelinaz
ASMD	Asit Sfingomiyelinaz Eksikliği
BMT	Kemik İliği Nakli
C	Karbon Atomu
EGFP	Yeşil Floresant Protein
GM1	Monosialotetraheksosilganglioizid 1
GM2	Monosialotetraheksosilganglioizid 2
H	Hidrojen Atomu
HPC	Hematopatik Progenitör Hücre
HTC	Hematopietik Hücre Transplantasyonu
IP ₃	İnozitol 1,4,5-Trifosfat
MLD	Metakromatik Lökodistropi
NB-DNJ	N-Bütildeoksinojirimisin
NIH	Nonimün Hidrop Fetalis
NPA	Niemann-Pick Tip A
NPB	Niemann-Pick Tip B
LTA ₄	Lökotrien A ₄
LTB ₄	Lökotrien B ₄

LTC ₄	Lökotrien C ₄
LTD ₄	Lökotrien D ₄
LTE ₄	Lökotrien E ₄
O	Oksijen Atomu
PIP ₂	4,5-Bifosfat Fosfatidilinozitol
PAF	Trombosit Aktifleyici Faktör
PGI ₂	Prostasiklin
SAPs	Sfingolipit Aktivatör Proteinleri
SSS	Sert Deri Sendromu
TXA ₂	Tromboksan A ₂
TB ₂	Tromboksan B ₂

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
1.1.	Adipoz doku	2
1.1.1.	Doymuş bir yağ asidi olan miristik asidin iki boyutlu ve uzay-dolgu modeli	5
1.1.2.	Doymamış bir yağ asidi olan oleik asidin iki boyutlu ve uzay-dolgu modeli	6
1.1.3.	Prostasiklin(PGI ₂)'nin iki boyutlu ve uzay dolgu modeli	7
1.1.4.	Tromboksan A ₂ (sol) ve B ₂ (sağ)'nin uzay-dolgu modelleri	8
1.1.5.	Sol üstten sırası ile LTA ₄ , LTB ₄ ve LTC ₄ 'ün; sol alttan sıra ile LTD ₄ ve LTE ₄ 'ün iki boyutlu modelleri	9
1.2.1.	Doymamış yağ asidi içeren trigliseridlere bir örnek: Palmitik asit, oleik asit ve alfa-linolenik asit ile esterlenmiş gliserol	10
1.3.1.	Gliserol-3-fosfat molekülünün yapısı. Karbon atomları numaraları ile gösterilmiştir.	13
1.3.2.	Membran yapısını oluşturan başlıca lipitler. PtdCho - <u>Fosfatidilkolin</u> ; PtdEtn - <u>Fosfatidiletanolamin</u> ; PtdIns - <u>Fosfatidilinozitol</u> ; PtdSer – <u>Fosfatidilserin</u> .	14
1.3.3.	Gliserofosfolipitin apolar kuyruk ve polar baş kısımları	14
1.3.4.	Lesitinlere bir örnek. Oleik asid ve stearik asid kuyruk kısmını oluşturmaktadır	16
1.3.5.	Sefalin'in kimyasal yapısı.	17

1.3.6.	Fosfatidilinozitol örneğinin iki boyutlu modellemesi.(Sn-1-stearoil-2-araçidonoil fosfatidilinozitol)	18
1.3.7.	Fosfatidilgliserol'ün kimyasal yapısı	19
1.3.8.	Kardiolipin'in kimyasal yapısı.	20
1.3.9.	Dipalmitoillesitin'in kimyasal yapısı	20
1.3.10.	Plazmalojen fosfatidilkolin'in kimyasal yapısı	21
1.3.11.	PAF'ın kimyasal yapısı	22
1.4.1.	Seramid molekülünün kimyasal yapısı	23
1.4.2.	Sfingomiyelin'in kimyasal yapısı.	24
1.4.3.	β -D-galaktozilseramid'in kimyasal yapısı	24
1.4.4.	Bir ganglioizid olan G_{M1} (monosialotetraheksosilganglioizid)'in kimyasal yapısı	25
1.4.5.	Lipit depo hastalıklarında önemli bir rolü olan G_{M2} ganglioizid'in kimyasal yapısı	26
2.1.	Tay-Sachs Hastalığı'ndan etkilenmiş nöron hücresi ve içerisinde depolanmış G_{M2} kitlesi.	27
3.1.1.	G_{M1} gangliosidosis hastalığından muzdarip bir yeni doğanın abdominal bölgesindeki şişlik	34
3.1.1.1.	Bir Tay-Sachs hastasının retinasında bulunan kırmızı renkli benek	36
3.2.1.	Fabry hastalığının semptomlarından olan anjiyokeratoma, genellikle hastaların bel, karın ve	40

	kalça bölgelerinde meydana gelir	
3.3.1.	Karaciğerde lokalize stoplazmik hacmi büyümüş Gaucher hücresi	41
3.3.2.	Gaucher hastası olan bir çocukta açıkça belli olan büyümüş dalak	43
3.3.3.	Gaucher hastalarında oldukça sık görülen dalak büyümesinin MRI görüntüsü	44
3.3.4.	Gaucher hastasında minimum travma sonucunda kırılmış humerus kemiği	45
3.4.1.	Niemann-Pick hastasında konsantrik mambranöz madde ve çizgili lameller ile dolu kortikal endotelial hücreler. E: eritrosit, N:endotelium çekirdeği, -: bazal lamina	51
3.5.1.	Farber hastalığının semptomlarından biri olan eklem bölgelerinde deformasyon	54
3.6.1.	Galaktoserebrosid depo ederek globoid hücrelerine dönüşen beyin makrofajları	58
3.7.1.	Koyu renkli sülfatidlerin Schwann hücrelerinde birikimi ve ince miyelin yapısı	59
3.7.2.	Periferal sinirde kahverengi metakrom	61
3.8.1.	Bilateral adrenal kalsifikasyonunun CT tarama görüntüsü. Adrenal bezler kırmızı içerisinde gösterilmektedir. L: karaciğer, S: dalak, K: böbrek	63

TABLÖLER DİZİNİ

		Sayfa
2.1.	Sfingolipit metabolizmasındaki aksamalar sonucu ortaya çıkan hastalıklar	28
2.2.	Sfingolipitlerin yıkımından sorumlu enzimler ve eksikliklerinin yol açtığı sendromlar	31

1.LİPİTLER

Lipitler Yunanca *Lipos*, yani yağ kelimesinden türemiş; kloroform, benzen, aseton ve metanol gibi organik çözücüler tarafından çözülebilen, heterojen biyolojik maddelerdirler. Fosfat, amin, sülfat veya sialik asit içeren lipitler suda da çözünebilmektedirler. Organizmada endojen olarak sentezlenen lipitler, eksojen olarak bitkisel veya hayvansal besinlerle de sağlanabilmektedirler.

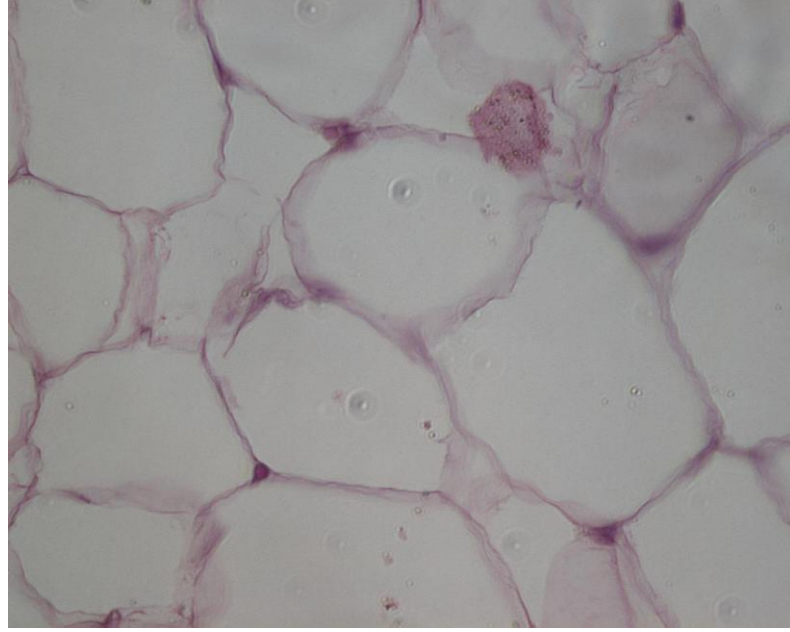
Lipitler yapılarındaki yağ asitlerinin türlerine bağlı olarak fonksiyonel olarak çeşitli roller üstlenirler. Bunlar:

- Özellikle nonpolar triaçilgliserollerin adipoz dokusunda depolanarak metabolik yakıt olarak organizmada enerji deposu(1gr yağ oksidasyonu = 9.3kCal),

- Organizmanın derisinin altında depolanarak mekanik bariyer oluşturma, ısı yalıtımı; bazı iç organların etrafında depolanarak koruyucu bariyer oluşturma,

- Miyelin kılıfı içeren sinir hücrelerinde elektrik iletkenliği sağlama ve bu hücreler boyunca depolarizasyon dalgalarının yayılması,

- Bitki ve hayvan hücrelerinde hücre zarının, reseptörlerinin yapısına katılma, kan grubu antijenleri olarak görev yapma, olarak sıralanabilirler(*Gürdöl, 2006*).



Şekil 1.1. Adipoz doku.

Yağlar, bir takım vitaminler, hormonlar ve birçok protein, ki bunlar yağ olmayan membran elemanlarıdır, dışarıda tutulduğunda hücre membranının çok büyük bir kısmını oluşturmaktadırlar. Aşağıda ise lipidlerin en büyük grupları olan Yağ Asitlerinin, Triasilgliserollerin, Gliserofosfolipitlerin ve Sfingolipitlerin yapısal ve fiziksel özellikleri verilmiştir.

1.1.YAĞ ASİTLERİ

Yağ asitleri uzun zincirli hidrokarbon grubuna bağlı karboksilik asitlerdir. Doğada çok nadir biçimde serbest formda bulunurlar ve daha çok esterifiye formdadırlar. Organizmada hücresel yapı elemanı olarak yağ açıl esterleri şeklindedirler. Yağ asitlerinde açıl grubunu karboksil karbonu ve ona bağlı olan uzun hidrokarbon kuyruğu oluşturmaktadır. Bu grupta hidroksil karbonu bir numaralı karbondur. Serbest yağ asitleri hücre ve

dokularda düşük konsantrasyonda bulunur ve plazma miktarı 35 mg/dL'dir. Plazmada albumine bağılı olarak taşınırlar ve bir çok dokuda oksitlenerek organizmanın ihtiyaç duyduğu enerjiyi karşılarlar. Gelişmiş bitkilerde ve hayvanlarda en predominant yağ asidi kalıntıları herbiri birer C₁₆ veya C₁₈ türleri olan palmitik, oleik, linoleik ve stearik asidlerdir. İhtiva ettiği karbon atomu sayısı bakımından 14'den daha az ya da 20'den daha fazla karbon atoma sahip yağ asitleri yaygın değildirler(Voet, 2004). Bir çok yağ asidi çift sayıda karbon atomu içerirler. Bunun sebebi ise yağ asitlerinin iki karbonlu yapı taşlarından sentez edilmesinden kaynaklanır. Bitkilerde ve hayvanlarda bulunan yağ asidi kalıntılarının yarısından fazlası doymamış yağ asitleridirler. Bakteriyel yağ asitleri nadiren çok doymamış yağ asidi içerirler fakat çoğunlukla dallanmış, hidroksillenmiş veya glikopropan halkası bulunanları içerirler(Voet, 2004).

Yağ açıl esterleri çok kompleks moleküllerdir ve triağılglicerollerin, fosfolipitlerin, glikolipitlerin, sfingolipitlerin, prostaglandinlerin ve kolesterol esterlerinin yapılarına katılırlar.

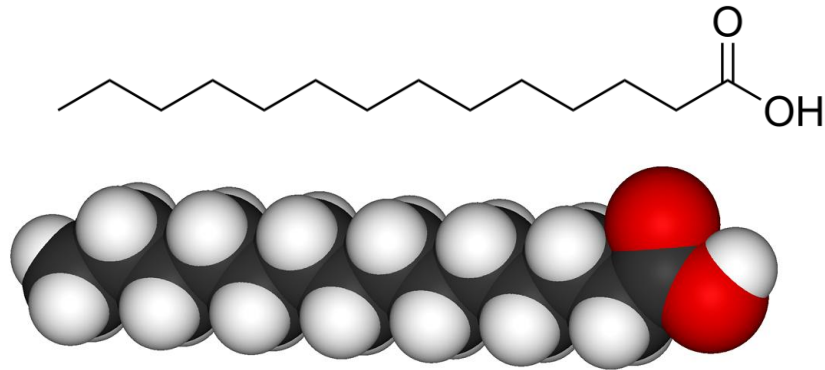
Yağ asitlerinin özelliklerini belirleyen etkenler hidrokarbon zincirlerinin uzunlukları ve doymamışlık dereceleridir. Yağ asitleri esasen birer uzun hidrokarbon zincirleri olup bir uçlarında *pKa* değeri 4.8, pH 7'de yani plazmada iyonize halde ve suya affinitesi olan bir karboksil grubu, diğer uçlarında ise metil grubu içerirler. Hidrofilik karboksil grubu ile hidrofobik hidrokarbon kuyruğu yağ asitlerine amfipatik özellik kazandırmaktadır. Nonpolar hidrokarbon kuyruğu dolayısı ile yağ asitlerinin suda çözünmesini zayıftır. Uzun hidrokarbon zinciri, yağ asidinin erime noktasını yukarıya çekerken, bu zincirde bulunan çift bağlar bu ısıyı aşağılara çeker(Nelson, 2005). Bu sebepten dolayı membran lipidlerinde doymamış yağ asitlerinin bulunması akışkanlığın sürdürülmesinde çok önemli rol oynarlar. Uzun yağ açıl zincir ve birden fazla çift bağ da suda

çözünürlüğü azaltan faktörlerdir. Kısa hidrokarbon zincirine sahip yağ asitlerinde polar karboksil grubu suda zayıf çözünürlük göstermesine yol açar. Doymamış yağlarda birinci çift bağ genellikle 9. ile 10. karbon atomu arasında bulunmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitlerinde çift bağ oluşumunda genel eğilim metil terminalinden itibaren her üç karbon atomunda bir olacak şekildedir ve neredeyse hiçbir zaman konjuge değildirler. Üçlü bağlar ise diğer biyolojik bileşenlerde olduğu gibi oluşumu çok nadir olan bir formdur.

Yağ asitleri dört gruba ayrılır:

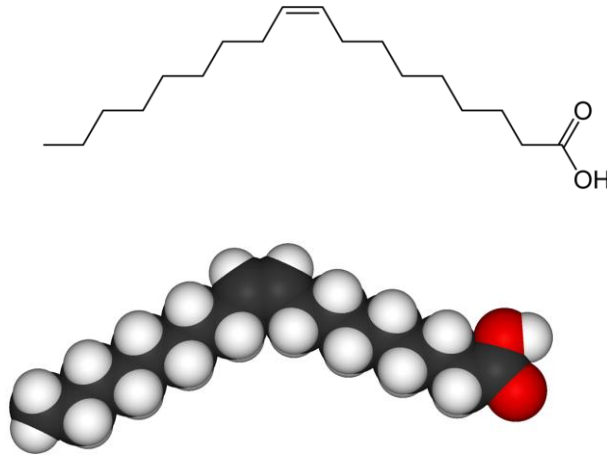
- a.Doymuş yağ asitleri
- b.Doymamış yağ asitleri
- c.Hidroksi yağ asitleri
- d.Eikozaenoidler

a.Doymuş yağ asitleri: Genel formülleri $C_nH_{2n+1}COOH$ 'dir. Yapılarında çift bağ içermezler ve karbon zincirlerindeki karbon sayısı sekizden az ise sıvı haldedirler. Beyin glikolipitlerindeki doymuş yağ asitleri tek sayılıdır. Doymuş yağ asitlerine yüksek esneklik özelliklerini kazandıran şey her bir C-C bağlarının etrafında rahatça dönme hareketini yapabilmelerinden ileri gelmektedir(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.1.1. Doymuş bir yağ asidi olan miristik asidin iki boyutlu ve uzay-dolgu modeli.

b.Doymamış yağ asitleri: Genel formülleri $C_nH_{2n+1-m}COOH$ (m molekülden ayrılan hidrojen atomu sayısını ifade eder)'dir. Bir veya birden fazla çift bağ ihtiva ederler. Doymamış yağ asitlerindeki çift bağlar her zaman cis-konformasyonunda bulunurlar ve bunun sonucunda doymamış yağ asidinin hidrokarbon zincirine rijit bir 30°'lik bariyer koyarak molekülün konformasyonunda etkili olmasını sağlar. Bunun sonucunda da van der Waals etkileşimleri azaltılmış olduğundan dolayı yağ asidinin erime noktası doymamışlık dereceleriyle birlikte düşüş gösterir(Voet, 2004).



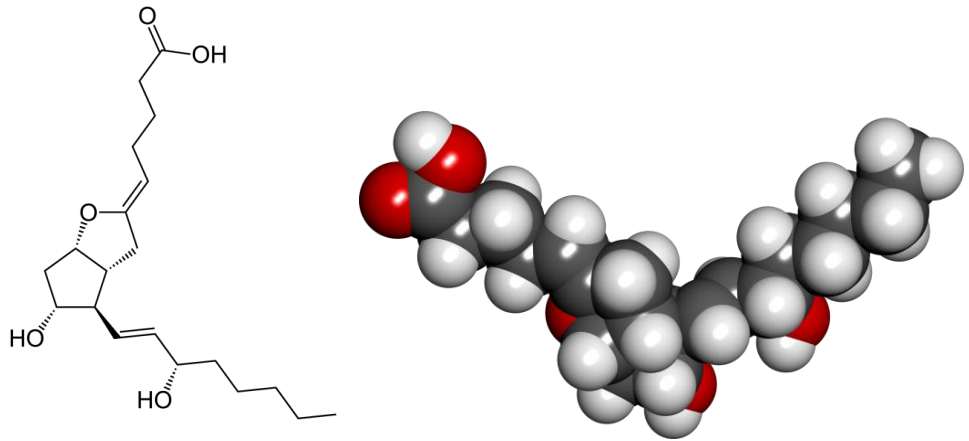
Şekil 1.1.2. Doymamış bir yağ asidi olan oleik asidin iki boyutlu ve uzay-dolgu modeli.

c.Hidroksi yağ asitleri: Beyin glikolipitlerinin yapısında bulunan bu yağ asitleri hem doymuş hemde doymamış yağ asitleridirler ve hidrokarbon

zincirlerinde hidrojen atomları yerine hidroksil grupları yer almaktadır(Gürdöl, 2006).

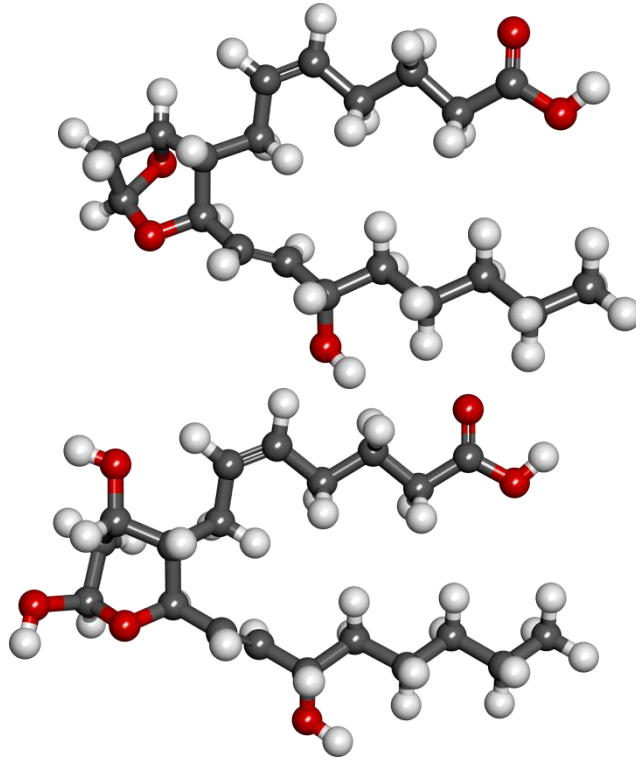
d.Eikozanoidler: Membran fosfolipitlerinin yapısında bulunan ve 20 karbon atomu içeren hidrokarbon zincirlerine sahip eikozanoidlerin genel adı araşidonik asittir(Gürdöl, 2006). Prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, bazı hidroperoksi ve hidroksi yağ asit türevleri bu gruba aittirler.

Eritrositler hariç tüm dokularda görülen ve hormon benzeri etkileri olan prostaglandinler oldukça kısa ömürlü ve depo edilemeyen, siklopentan halkasına sahip ve 20 karbon içeren doymamış yağ asitleridirler. Tıpta oldukça yaygın bir biçimde kullanılan prostaglandinlerin organizmadaki görevleri ise kan basıncını düşürme, ince kasların ve uterus kaslarının kasılmasına yol açmaktır. Bunların dışında damar endotelinde sentezlenen PGI₂(prostasiklin) ise damar düz kasını gevşetir, trombositlerin agregasyonunu ve endotel yüzeyine tutunmalarını engeller(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.1.3. Prostasiklin(PGI₂)'nin iki boyutlu ve uzay dolgu modeli.

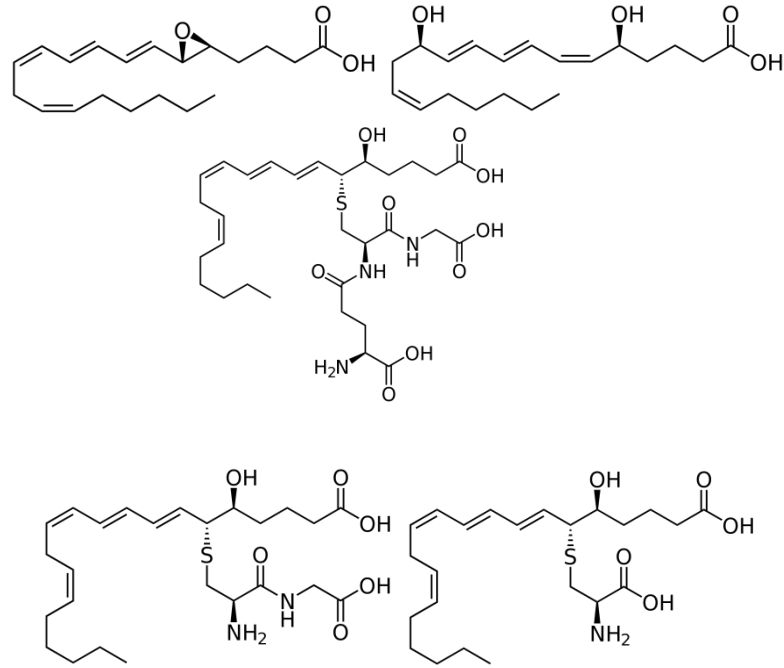
Trombositlerde sentezlenen tromboksanların organizmadaki görevleri prostaglandinlere benzerler. Tromboksan $A_2(TXA_2)$ 'nin organizmadaki görevi damar düz kaslarının ve glomerüler mezenkenin kasılmasının yanında trombosit agregasyonunu tetikleme ve tromboksanların etkisine tam olarak zıt bir etki göstermektedir. TXA_2 'nin yarı ömrü 30 saniye olup hızlı bir şekilde inaktif form olan tromboksan $B_2(TB_2)$ 'ye dönüşmektedir(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.1.4. Tromboksan $A_2(sol)$ ve $B_2(sağ)$ 'nin uzay-dolgu modelleri.

Prostaglandin ve prostasiklinlerden tek farkları halkalaşmış yapıya sahip olmamaları olan lökotrienler, lökositlerde sentezlenen birer arasıdonik asit türevidirler ve yarı ömürleri çok kısadır. Üç adet konjuge çift bağ

içermelerinden dolayı trien adını da alan lökotrien grubunu lökotrien A₄(LTA₄), lökotrien B₄(LTB₄), lökotrien C₄(LTC₄), lökotrien D₄(LTD₄) ve lökotrien E₄(LTE₄) oluşturmaktadır. Lökotrienler kemotaksis, enflamasyon ve allerjik reaksiyonlarda görev alan düz kasların ve koroner damarların kasılmasına, küçük damarların ise gevşemesine yol açan bileşiklerdir(Gürdöl, 2006).

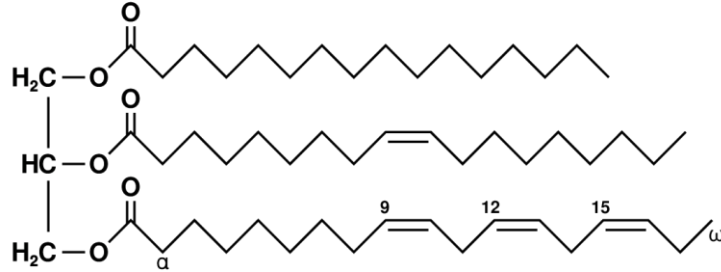


Şekil 1.1.5. Sol üstten sırası ile LTA₄, LTB₄ ve LTC₄'ün; sol alttan sıra ile LTD₄ ve LTE₄'ün iki boyutlu modelleri.

1.2. TRIAÇİLGLİSEROLLER

Bitkiler ve hayvanlar tarafından sentezlenen yağlar çok miktarda triaçilgliserol ihtiva eder ve yağ asitleri organizmada bu formda, yani ester halinde bulunurlar. Triaçilgliserollere, ki bunlar üç molekül yağ asidinin gliserol ile yaptıkları esterlerdir, verilen diğer adlar ise trigliseridler veya nötral yağlardır; nonpolar, suda çözünemeyen gliserolün yağ asidi ile oluşturduğu triesterlerdirler. Gliserolün bir yağ asidi ile esterleşmesinin

sonucunda monoağılglicerol, iki yağ asidi ile esterleşmesinden diağılglicerol ve üç yağ asidi ile esterleşmesinden ise triağılgliresol meydana gelir(Voet, 2004).



Şekil 1.2.1. Doymamış yağ asidi içeren trigliseridlere bir örnek: Palmitik asit, oleik asit ve alfa-linolenik asit ile esterlenmiş gliserol.

Triağılglicerollerin hayvanlardaki esas görevi enerji rezervi olarak kullanılmalarıdır. Bu fonksiyonlarından dolayı biyolojik membranlarda görev almamalarına rağmen organizmada en bol bulunan lipid çeşididirler(Voet, 2004).

Triağılglicerollerin organizmadaki görevleri ve bulundukları yerler onların sahip oldukları üç yağ asidi kalıntısına bağlıdır. Basit triağılgliceroller olarak adlandırılan grup sadece tek tip olarak 3 mol yağ asidi kalıntısı içerir ve isimlendirilmeleri de sahip oldukları yağ asidine göre belirlenir. Örneğin tristearoglicerol veya tristearin üç adet stearik asit kalıntısı içermektedir. Organizmada daha çok oranda bulunan triağılglicerol formu ise karışık triağılglicerollerdir ve bunların da adlandırılmasında gliserolül üçüncü hidroksil grubuna bağlanan yağ asidinin pozisyonu önemlidir. Triağılglicerollerin yapısında yer alan yağ asitleri palmitik, oleik, stearik gibi doymamış yağ asitlerinin yanında, palmitoleik, linoeik ve araşidonik asit gibi doymamış yağ asitleridirler(Gürdöl, 2006).

Yağlar organizmada basit ve karışık triaçilgliserollerin karışımı olarak bulunurlar ve organizmanın bunlardan hangisini üretilip üretilmediğine bağlı olarak kompozisyonu değişiklik gösterir. Bitkisel yağların, süt ürünlerinin ve hayvansal yağların yapısında basit ve karışım triaçilgliseroller bulunurlar ve bu yağların zincir uzunlukları ile doymuşluk dereceleri farklı yağ asitleri bakımından değişiklik gösterirler. Bitkisel yağlar genellikle doymamış yağ asitleri bakımından hayvansal yağlara kıyasla daha zengindirler ve 25 °C'ta sıvı haldedirler(Voet, 2004).

Yağlar suda erimeyen moleküllerdir ve sıvı haldeki yağlar su içerisinde şiddetli bir şekilde çalkalandıkları zaman ufak damlacıklar halinde ayrılarak emülsiyon oluştururlar(Gürdöl, 2006). Bu süspansiyon bir miktar dinlendirildiği zaman bu ayrılan yağ damlacıkları tekrar bir araya toplanırlar ve suyun yüzeyinde bir yağ tabakası oluştururlar.

Yağlara asit veya alkalilerle ya da pankreastan salgılanan lipaz enzimi ile muamele yapılması sonrasında, gliserol ve yağ asitlerine ya da yağ asidi tuzlarına hidrolize oldukları gözlemlenir ve yağların asit veya alkalilerle hidrolizlerine sabunlaşma ve meydana gelen gliserol ve yağ asidi tuzlarına da sabun denir(Gürdöl, 2006). Sabunların en büyük özellikleri yüzey gerilimini azaltarak emülsiyon yapıcı ve emülsiyon sabitleştirici olmalarıdır.

Yağların organizma için en önemli enerji kaynağı olmasının sebebi karbonhidratlara ve proteinlere kıyasla daha az okside olmaları ve bunun yanında da oksidasyonları sırasında çok daha fazla enerji açığa çıkarmalarıdır. Buna ilaveten yağlar yağ asitlerinin polar karboksilat gruplarının gliserolün polar hidroksi grupları ile esterleşmesi, ve bunun sonucunda da nonpolar özellik kazanan bileşikler olmalarından dolayı anhidroz formda depolanırlarken, örnek olarak glikojen organizmada

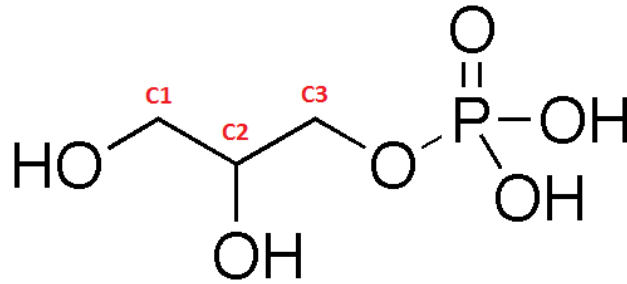
ağırlığının iki katı kadar miktarda su molekülü bağlayarak depolanır. Bu sebepten dolayı yağlar kendisiyle eşit ağırlıktaki hidrate glikojene oranla altı kat daha fazla metabolik enerji sağlayabilirler(Nelson, 2005).

Hayvanlarda adipoz doku triaçilgliserol sentezinin ve depolanmasının yapıldığı dokudur. Adipoz doku hücrelerinin içerisi neredeyse tamamen yağ globülleri ile doluyken, diğer doku hücrelerinde yağlar sadece sitozolde çok küçük birkaç yağ damlası şeklinde bulunurlar. Adipoz doku en çok abdominal boşluk ve deri altında lokalizedir. Triaçilgliserollerin ince bağırsak içerisinde nötral pH'da lipaz ile enzimatik olarak hidrolizinden sonra açığa çıkan yağ asitleri, yakıt olarak diğer dokular tarafından kullanılırlar. Hidroliz sonrası açığa çıkan gliserol ise karaciğere transfer edilerek metabolik reaksiyonlara katılır. Besinle alınan yağların ince bağırsaktan emiliminden sonra triaçilgliseroller kanda şilomikronlarla abdominal boşluk, meme bezleri ve deri altında lokalize adipoz hücrelerine taşınırlar. Normal insanlardaki yağ rezervi (erkekler için %21, bayanlar için ise %26) 2'den 3 aya kadar bir insanın aç kalarak yaşamını sürdürebilmesini sağlayabilir. Buna zıt olarak kısa dönemli enerji kaynağı olarak fonksiyon gösteren glikojen depoları organizmanın ancak bir günde ihtiyaç duyduğu enerji miktarının sadece bir kısmını karşılayabilir ve karbohidratların oksidasyonu sonucunda açığa çıkan enerji aynı miktardaki triaçilgliserolün oksidasyonu ile açığa çıkan enerjinin yarısı kadardır(Nelson, 2005). Triaçilgliseroller ayrıca birçok bitki türünün tohumlarında depolanarak enerji kaynağı ve biyosentez öncülü olarak fonksiyon gösterirler. Organizmada adipoz dokunun yanında ince bağırsak mukoza hücreleri, meme bezleri ve karaciğerde de triaçilgliseroller sentezlenir ve besinlerle alınan karbohidrat ve proteinlerin ihtiyaç fazlalıkları yağ asitlerine dönüştürülerek triaçilgliserol olarak depolanırlar. Deri altında depolanan yağ tabakası ayrıca termal bir izolasyon maddesi görevi görerek, özellikle

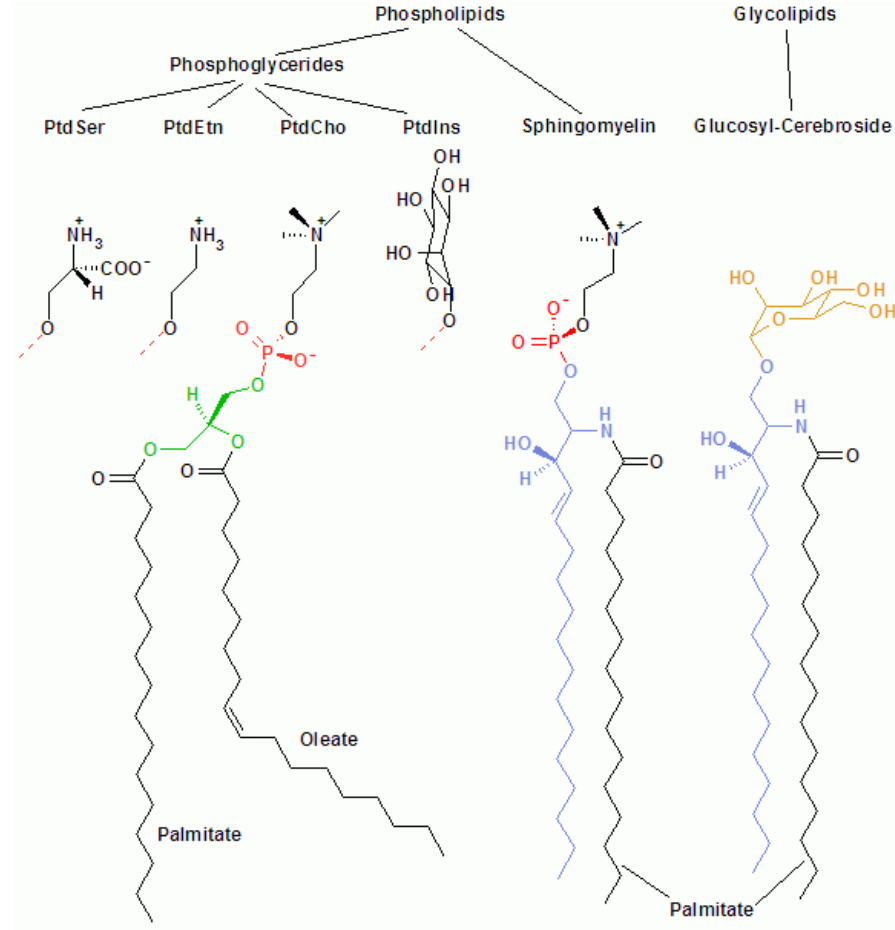
devamlı olarak soğuğa mağruz kalan balinalar, deniz aslanları, kazlar ve penguenler gibi sıcak kanlı hayvanların yaşamlarını sürdürmelerini sağlar(Voet, 2004).

1.3.GLİSEROFOSFOLİPİDLER

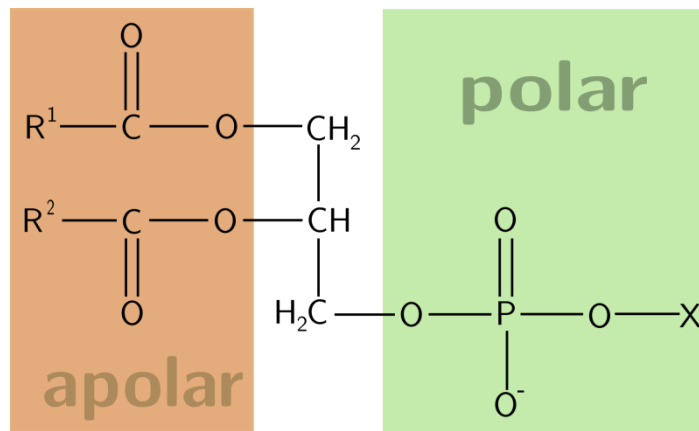
Fosfogliseridler olarak da adlandırılan bu lipit bileşikleri, safra ve plazma gibi vücut sıvılarında bulunmalarının yanı sıra biyolojik membranlardaki ana lipit yapı taşlarından biridirler ve karaciğer plazma membranının yaklaşık olarak %50'sini oluşturmaktadırlar(Gürdöl, 2006). Gliserol-3-fosfat molekülünün C1 ve C2 pozisyonlarına yağ asitlerinin(hidrokarbon kuyruklar), ve fosforil grubuna da X grubunun esterizasyonu sonucu meydana gelen gliserolfosfolipitler, apolar alifatik kuyruk bölgesi ve polar fosforil-X baş kısmı ile amfifilik moleküllerdirler. Bu polar baştaki yüklü fosfat grubuna esterleşen bazlar da bulunmaktadır. Polar baş fosfatın iyonizasyonu ve alkol gruplarının yükü nedeniyle pH 7.0'da negatif yüklüdür(Voet, 2004).



Şekil 1.3.1. Gliserol-3-fosfat molekülünün yapısı. Karbon atomları numaraları ile gösterilmiştir.



Şekil 1.3.2. Membran yapısını oluşturan başlıca lipitler. PtdCho - Fosfatidilkolin; PtdEtn - Fosfatidiletanolamin; PtdIns - Fosfatidilinozitol; PtdSer – Fosfatidilserin.



Şekil 1.3.3. Gliserofosfolipitin apolar kuyruk ve polar baş kısımları.

Memranlardaki önemli görevlerinin yanı sıra gliserfosfolipitler safranin önemli bileşiklerinden biridir. Safrada deterjan fonksiyonunu yürüten gliserfosfolipitlerden özellikle fosfatidilkolinin sentezinde veya safraya salgılanmasındaki herhangi bir aksaklık durumu safra kesesinde kolesterol taşlarının oluşumu ile sonuçlanır(*Gürdöl, 2006*).

En basit formdaki gliserofosfolipit, biyolojik membranlarda çok az bir biçimde mevcudiyet gösteren, X'in hidrojen olduğu fosfatidik asitlerdir(*Voet, 2004*). Sıklıkla biyolojik membranlar içerisinde yer alan gliserofosfolipitlerin baş kısmı polar alkollerden türetilir. Doymuş C₁₆ ve C₁₈ yağ asitleri genellikle gliserofosfolipitlerin birinci karbon pozisyonunda yer alırlar ve ikinci karbon pozisyonu da genellikle doymamış C₁₆ ile C₂₀ yağ asitleri arasından biri ile doldurulur. Gliserofosfolipitlerin adlandırılmasında da bu yağ asidi kalıntılarına bağlıdır.

Membranın mekanik yapısındaki önemli görevlerinin yanında membran sinyalizasyonunda da önemli görevleri bulunur. Bununla birlikte akciğer surfaktantlarının ve plazma lipoproteinlerinin temel bileşeni olarak da görev yapan gliserfosfolipitler, lizozomlarda fosfolipaz olarak adlandırılan spesifik hidrolitik enzimle hidrolize edilebilmektedir; A tipi fosfolipazlar gliserfosfolipite ester bağı ile bağlı bulunan yağ asitlerini ester bağından hidroliz eder(*Gürdöl, 2006*).

Fosfatidik asidin fosfat grubuna değişik alkol grupların fosfodiester bağı ile bağlanmasından çeşitli gliserfosfolipitler meydana gelir ve bunlar sekiz gruba ayrılırlar:

- a.Fosfatidilkolin(Lesitin)
- b.Sefalinler
- c.Fosfatidilinozitol
- d.Fostatidilgliserol

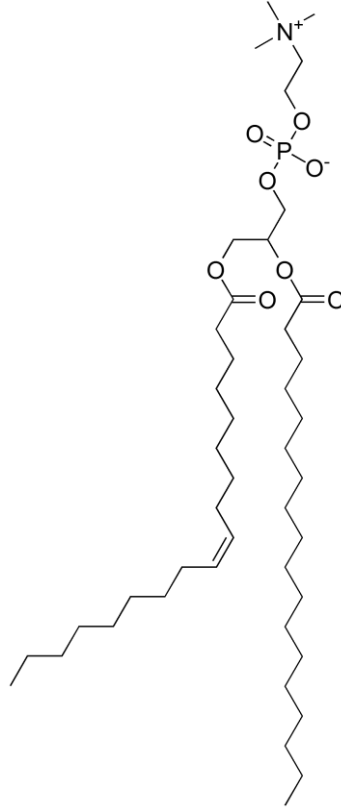
e.Kardiolipin

f.Dipalmitoillesitin

g.Plazmojenler(Eter Fosfolipitler)

h.Trombosit Aktifleyici Faktör(PAF)

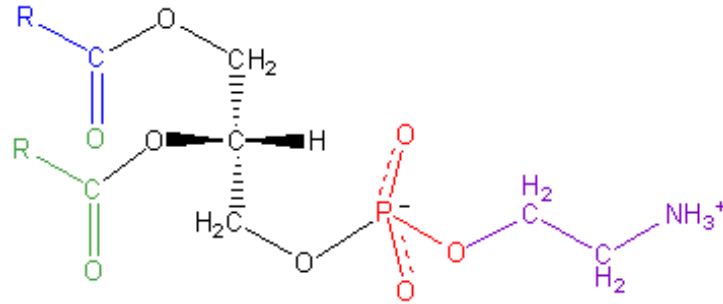
a.Fosfatidilkolin(Lesitin): Fosfatidik asidin azotlu bir baz olan kolin ile yaptığı esterlerdir. Bu molekülün yapısında yağ asidi olarak genellikle S_N1 pozisyonunda palmitik asit(16:0) veya stearik asit(18:0), S_N2 pozisyonunda ise oleik asit(18:1) veya araşidonik asit(20:4) bulunur(*Gürdöl, 2006*).



Şekil 1.3.4. Lesitinlere bir örnek. Oleik asid ve stearik asid kuyruk kısmını oluşturmaktadır.

Esas görevini hücre membranlarının büyük bir çoğunluğunu oluşturarak meydana getiren lesitin ayrıca organizma için önemli bir kolin deposudur; kolin sinir iletsinide asetilkolin formunda görev alır, ayrıca da metil gruplarının deposu olarak da fonksiyon yürütür. Kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırır.

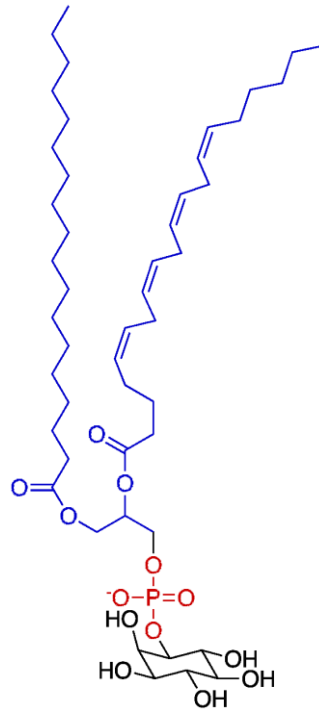
b.Sefalinler: Azotlu baz olarak serin(fosfatidilserin) veya kolamin(fosfatidiletanolamin) içeren ve beyinle periferik sinir dokularında bol miktarda bulunan gliserofosfolipitlerdir. Net yükü sıfır olan fosfatidiletanolamin(kolaminli sefalin) fosfatidik asidin etanolamin(kolamin) ile yaptığı esterlerdir ve S_N1 pozisyonunda palmitik asit(16:0) veya stearik asit(18:0), S_N2 pozisyonunda ise 18:2, 20:4 ve 22:6 karbonlu çok doymamış yağ asitleri bulunur. Fosfatidilserin(serinli sefalin) ise fosfatidik asidin serin ile yaptığı esterin oluşturduğu bileşiktir ve fizyolojik pH'da net yük sayısı serinin α -amin grubu üzerinde bir pozitif yük ve biri serinin karboksil grubu, diğeri ise fosfat grubu üzerinde olan iki negatif yüketen dolayı -1'dir(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.3.5. Sefalin'in kimyasal yapısı.

c.Fosfatidilinozitol: Diğer fosfoglisaritlerden farklı olarak fosfatidilinozitolde azotlu baz yerine halkalı bir alkol olan inozitol fostatidik asit ile esterleşmiştir. Fostatidilnozitol ve onun fosforillenmiş türevlerinin organizmadaki görevleri intraselüler habercilerin öncülleri olarak görev yapmaktır ve en önemli fosfatidilnozitol hücrede ikinci haberci olarak görev

yapan 4,5-bifosfat(PIP_2) türevidir. Aktif fosfolipazın PIP_2 ile etkileşmesi sonucu PIP_2 1,2-diaçilgliserol ve inozitol 1,4,5-trifosfata(IP_3) hidrolize edilir. İnozitol fosfatların organizmadaki görevleri ise kuvvetli sinyallerin uzaklaştırılması ve inaktive edilmesi, inozitolün korunması ve polifosfatların sentezinde görev almaktır. Bununla birlikte eikozanoidlerin sentezine de katılan fosfatidilinozitol, bazı glikoproteinlerin hücre membranının dış yüzeyine bağlanması için köprü görevi yapar(*Gürdöl, 2006*).

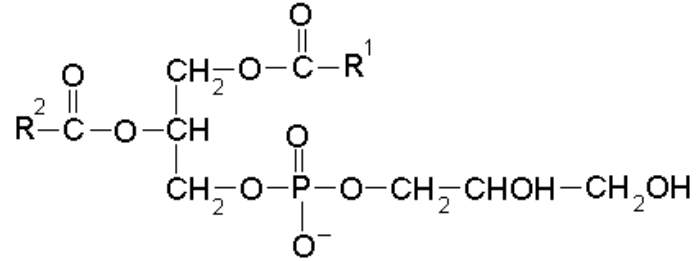


Şekil 1.3.6. Fosfatidilinozitol
örneğin iki boyutlu
modellemesi.(Sn-1-stearoil-2-
araçidonoil fosfatidilinozitol)

Fosfatidilinozitolün $\text{S}_{\text{N}}1$ pozisyonunu stearik asit, $\text{S}_{\text{N}}2$ pozisyonunu ise araşidonik asit işgal eder. Yapısındaki birden çok hidroksil grubundan dolayı nötral pH'da negatif yüke sahiptir ve birden fazla fosforik asitle esterleşebilir.

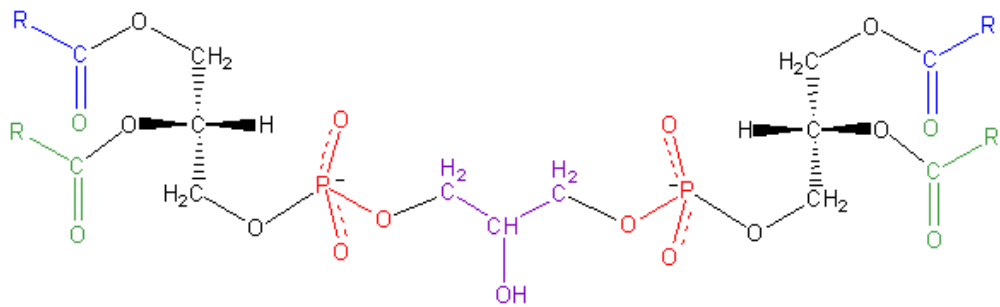
d.Fostatidilgliserol: Polar baş kısımlarında içerdikleri birden fazla hidroksil grubundan dolayı nötral pH'da negatif yük taşıyan

fostatidilgliserol, büyük oranda mitokondri membranında ve akciğer surfaktanlarında bulunur, ayrıca kardiolipinin de öncül molekülüdür(Gürdöl, 2006).



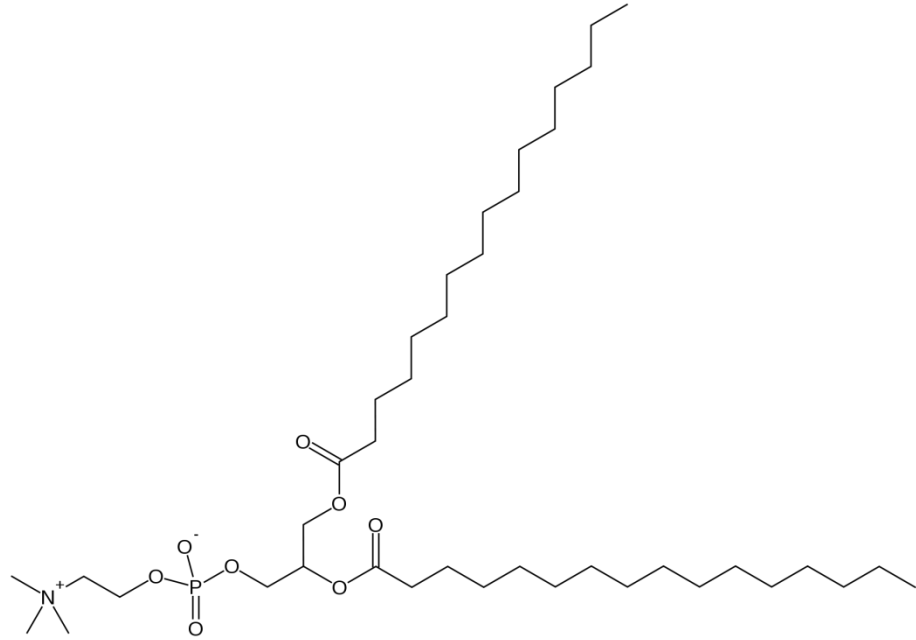
Şekil 1.3.7. Fosfatidilgliserol'ün kimyasal yapısı.

e.Kardiolipin: İlk olarak kalp kasından izole edilmiş olmasından dolayı bu ismi alan bir gliserofosfolipit olan kardiolipin, kalp kasları ile karaciğerde bol miktarda bulunurken, beyinde de az miktarda bulunmaktadır. İç mitokondriyal membranda bulunan lipidlerin %10'u kardiyolipindir ve bakterilerde de bulunur. Yapısında bulunan iki molekül fosfatidik asit bir molekül gliserol ile birleşmiştir. Antijenik özellik gösteren tek gliserofosfolipit olan kardiyolipin kuvvetli asit özelliği gösterir(Gürdöl, 2006).



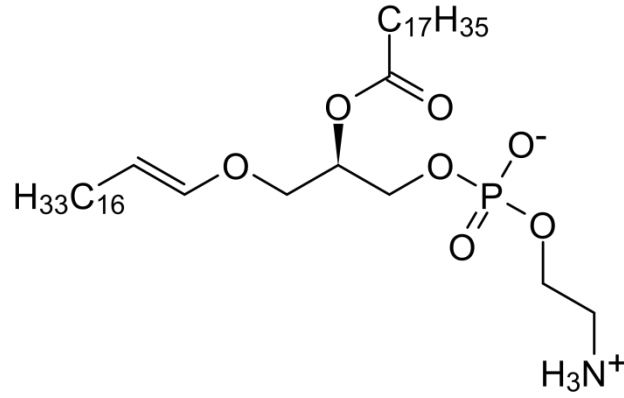
Şekil 1.3.8. Kardiolipin'in kimyasal yapısı.

f.Dipalmitoillesitin: S_N1 ve S_N2 pozisyonlarında palmitik asit(16:0) ve polar baş kısmında ise fosfat grubuna bağlı kolin bulunan dipalmitoillesitin görevi akciğer alveollerini kaplayan ekstrasellüler fosfolipit sıvısında(surfaktan) bulunarak, ki surfaktan maddenin %80'ini dipalmitoillesitin oluşturur, akciğerdeki sıvı tabakasının yüzey gerilimini azaltarak gaz transferini kolaylaştırmaktadır(Gürdöl, 2006).



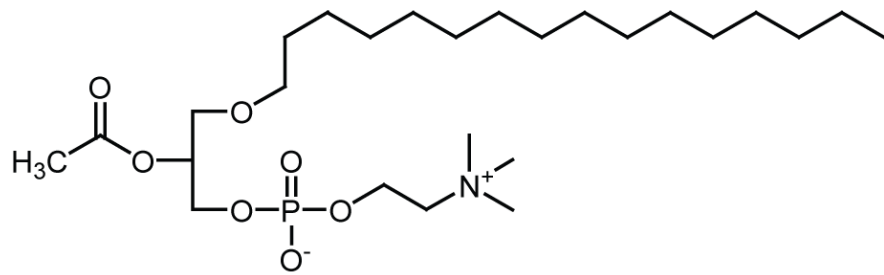
Şekil 1.3.9. Dipalmitoillesitin'in kimyasal yapısı.

g.Plazmalojenler(Eter Fosfolipitler): Gliserolünün C-1'ine yağ açıl grubunun vinil-eter bağı ile bağlandığı plazmalojenlerin bu yağ asitleri genellikle doymamışlardır ve polar kısımlarında azotlu bazları etanolamin veya kolindir. Kan basıncını düşürücü etkileri olan plazmalojenlerin etanol içeren formları beyinde, kolin içeren formları ise iskelet ve kalp kasında, eser miktarda ise karaciğerde bulunur. İlk olarak beyinden izole edilen plazmalojenlerin kanser hücrelerinin çevreye yayılmasında ve metastazında rol oynadığı da düşünülmektedir(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.3.10. Plazmalojen fosfatidilkolin'in kimyasal yapısı.

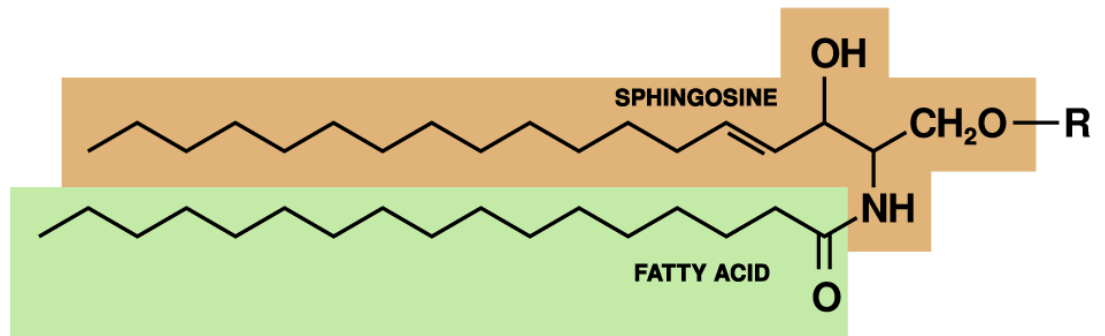
h.Trombosit Aktifleyici Faktör(PAF): Polar alkol grubu olarak kolin içeren PAF, S_N1 pozisyonunda eter bağlı uzun alkil bir zincir, S_N2 pozisyonunda ise esterli asetil kalıntısı içerir. Karaciğer, düz kas, kalp kası, uterus ve akciğer dokuları üzerinde çeşitli etkileri olan PAF, polimorfnükleer hücrelerin uyarılması ile sentezlenerek ortama salınır ve depo edilmez; trombosit kümeleşmesini uyarır ve trombositlerden serotonin salgılanmasını sağlar(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.3.11. PAF'ün kimyasal yapısı.

1.4.SFİNGOLİPİDLER

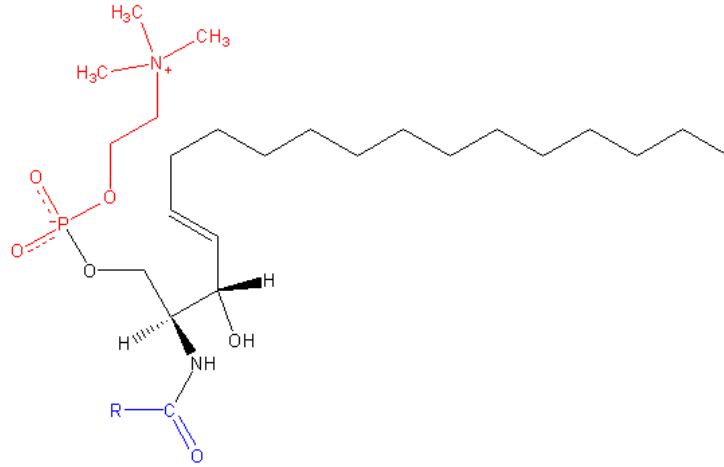
Membran yapısının önemli bileşenlerinden olan sfingolipitlerin yapısında, gliserofosfolipitlerden farklı olarak gliserol yerine sfingozin bulunur, fakat gliserofosfolipitlerde olduğu gibi bulundukları dokuya has yağ açıl gruplarını barındırırlar. İki adet apolar kuyruk ve bir polar baş içeren sfingolipitler, 18 karbonlu amino alkollerinden türeyen sfingozin, dihidrosfingozin ve onların C₁₆, C₁₇, C₁₉ ve C₂₀ homologlarından türerler. Sfingozin 18 karbonlu, bir çift bağ içeren ve iki –OH grubu olan amino alkoldür. Bir numaralı karbonu –OH, iki numaralı karbonu –NH₂ ve üç numaralı karbonu ise –OH fonksiyonel grubunu içerir. Sfingozinin –NH₂ grubuna uzun zincirli bir yağ asidinin amit bağı ile bağlanması sonucunda seramid birimi oluşur(Voet, 2004). Tüm sfingofosfolipitlerin temel yapısal birimi olan seramidler, bitki ve hayvan dokularında sadece küçük miktarlarda oluşturulabilen, yağ açıl grubu olarak genellikle 22 karbonlu bir doymuş yağ asidi olan behenik asit içeren, bununla beraber 16, 18 ve 24 karbonlu doymuş veya doymamış yağ açıl gruplarından da türeyebilen bileşiklerdir(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.4.1. Seramid molekülünün kimyasal yapısı.

Serbest seramid sadece sfingolipitlerin biyosentezinde ve katabolizmasındaki bir ara maddedir ve organizmada daha bol bulunan üst sfingolipit bileşiklerini oluştururlar. Bunlar;

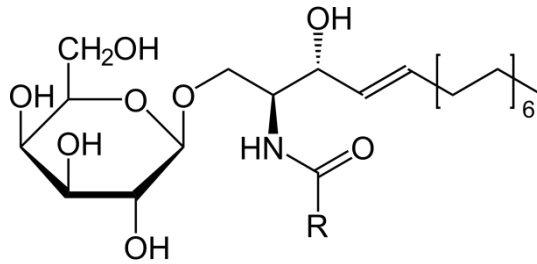
a.Sfingomiyelinler: En sık bulunan sfingolipit olan sfingomiyelinler, fosfokolin veya fosfoetanolin taşıyan seramidlerdir ve bu sebepten dolayı da sfingofosfolipitlerin altında da sınıflandırılabilirler(Voet, 2004). Sfingomiyelinler kimyasal olarak fosfatidilkolinlerden ve fosfatidilatenolinlerden farklı olsalarda, konformasyonları ve yük dağılımları bakımından azda olsa benzerlik gösterirler. Birçok sinir hücresinin aksonunu saran ve aksonu elektriksel olarak yalıtın zarsı miyelin kılıf, sfingomiyelin bakımından zengindir(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.4.2. Sfingomiyelin'in kimyasal yapısı.

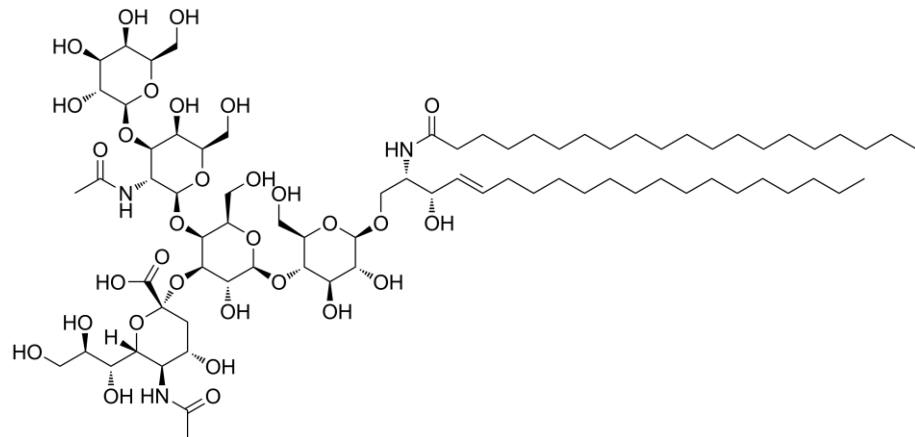
b.Serebrozidler: En basit sfingoglikolipit olan serebrozidler, baş kısımlarında tek bir şeker kalıntısı içeren seramid türevleridirler. Galaktoserebrozidler beyin sinir hücreleri membranlarında büyük miktarda bulunan ve β -D-galaktoz baş grubu içeren serebrozid türevleridirler.

Glukoserebrozidler ise diğer doku membranlarında bulunurlar ve β -D-glukoz baş grubu içerirler. Serebrozidler fosfolipitlerden farklı olarak fosfat grubu içermezler ve bu nedenle çoğunlukla noniyonik bileşiklerdirler. Bazı galaktoserebrozidler galaktoz kalıntıları C3 pozisyonundan sülfatlanarak iyonik bileşikler olan sülfatidleri oluştururlar. (Voet, 2004).



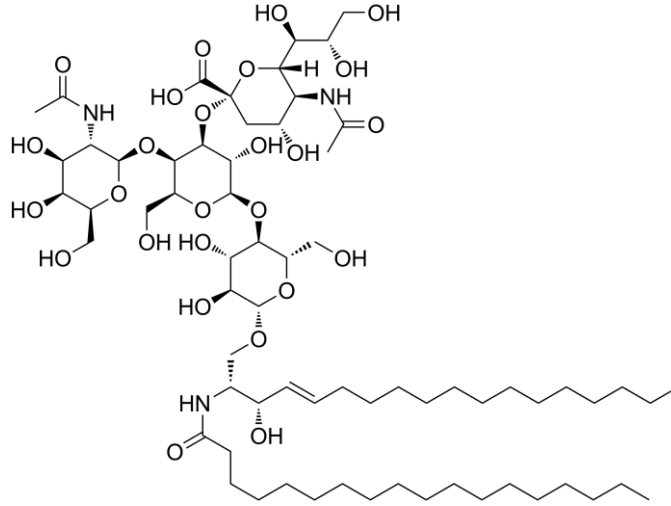
Şekil 1.4.3. β -D-galaktozilseramid'in kimyasal yapısı.

c. Gangliozidler: Sfingoglikolipitlerin en kompleks grubu olan gangliozidler, şeker gruplarında en az bir tane sialik asit kalıntısı içeren seramid oligosakkaridleridirler. Hücre yüzeyi membranlarının ana bileşenlerinden olan gangliozidler, beyin lipitlerinin önemli bir bölümünü(%6'sını) teşkil ederler. Diğer dokularda da gangliozidler bulunmaktadır fakat yüzdeleri çok daha azdır(Gürdöl, 2006).



Şekil 1.4.4. Bir gangliozid olan G_{M1}
(monosialotetraheksosilgangliozid)'in kimyasal yapısı.

Gangliozidlerin oldukça önemli fiziksel ve tıbbi önemleri vardır. Hücre membranının dışına doğru uzanan kompleks yapıdaki karbonhidrat baş grupları, çok sayıda önemli fiziksel olayı düzenleyen ve hipofiz bezinden salgılanan birçok glikoprotein hormon için spesifik reseptörler olarak görev yapar. Gangliozidler ayrıca kolera toksini gibi protein formundaki bakteriyel toksinler için de reseptördürler. Gangliozidlerin hücre-hücre tanınmasında, yani dokuların büyümesi ve başkalaşmasında ve kanser gelişimde önemli roller üstlendiklerini destekleyen bulgular mevcuttur (Voet, 2004). Gangliozid yıkımında yaşanan bozukluklar, genetik olarak taşınan sfingolipit depo hastalıklarından sorumludurlar.

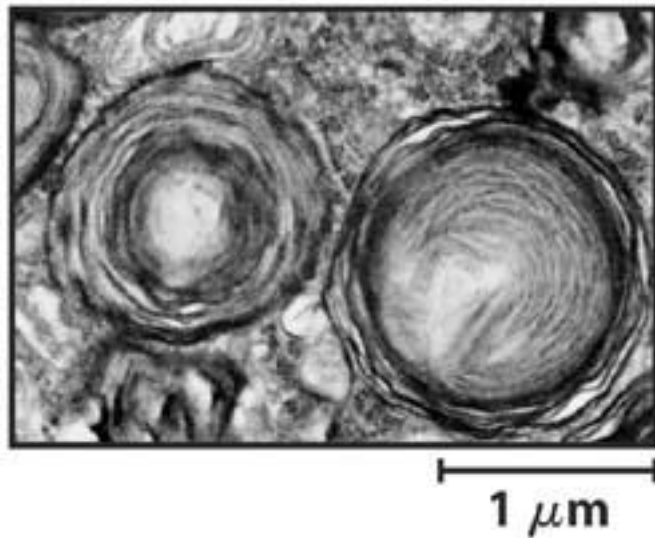


Şekil 1.4.5. Lipit depo hastalıklarında önemli bir rolü olan G_{M2}
gangliozid'in kimyasal yapısı

2.SFİNGOGLİKOLİPİD YIKILIMI

Sfingoglikolipitler, lizozomlarda bir seri enzimatik reaksiyon sonucunda yıkılıma uğrarlar. Bu reaksiyonlar çoğunlukla sfingolipit aktivatör proteinleri(sfingolipit activator proteins, SAPs), saponinler, G_{M2} -aktivatör proteinleri ve SPA-D üzerinden SPA-A'nın yardımıyla lipit-su interfazında çözünebilen enzimler tarafından katalize edilir. Bu enzim olmayan yardımcı proteinlerin sfingolipitin karbohidrat kısmının sorumlu enzime ulaşılabilirliğini artırdığı düşünülmektedir(Voet, 2004). Örnek olarak G_{M2} -aktivatör proteinleri G_{M2} 'ye bağlanarak onun membran yüzeyine bağlanmasında yardımcı görev üstlenirler. G_{M2} -aktivatör- G_{M2} kompleksi daha sonra heksoaminidaz A'ya bağlanabilir ve böylece heksoaminidaz A'nın $\alpha\beta$ dimeri, G_{M2} 'nin N-asetilgalkaltozamin'ini lipit-su interfazında hidrolize edebilir.

Sfingolipit hidrolazlarının veya SAP'nin kalıtsal olarak eksikliği, sfingolipit depo hastalıkları ile sonuçlanır. Bu tip hastalıklardan en sık karşılaşılan otozomal resesif bir hastalık olan ve heksoaminidaz A enziminin eksikliği sonucunda ortaya çıkan Tay-Sachs hastalığıdır(Voet, 2004). Heksoaminidaz A enziminin aktivitesi ortadan kalktığı zaman, G_{M2} nöral hücrelerde deniz kabuğuna benzer yapılar şeklinde depolanır(Şekil 23).



Şekil 2.1. Tay-Sachs Hastalığı'ndan etkilenmiş nöron hücresi ve içerisinde depolanmış G_{M2} kitlesi.

Tay-Sachs hastalığı ile doğan bebekler hayatlarının ilk evrelerini normal olarak geçirirler, fakat yaklaşık olarak 1 yaşında nöral fonksiyonları etkileyecek düzeye kadar meydana gelen G_{M2} birikimi sonucunda ilerleyen bir biçimde güçten düşerler, zeka geriliği oluşur ve görme kaybı yaşayarak 3 yaşlarına gelmeden hayatlarını kaybederler. Basit bir serum testi ile bebeğin bu hastalığı taşıma potansiyeli gözlemlenebilir. Ayrıca bu hastalığı cenin henüz uterus içerisindeyken de tespiti mümkündür. Amniyotik sıvının veya amniyotik hücrelerin amniyosentez ile elde edilmesiyle bu gerçekleştirilebilir. Test hidroliz sırasında flüoresent ürün oluşturan yapay heksoaminidaz substratı, 4-metilumbelliferil- β -D-N-asetilglukozamin, kullanımını içerir(Voet, 2004). Tay-Sachs hastalığından etkilenmeyen heksoaminidaz B'nin de bunu substrat olarak kullanması dolayısıyla, heksoaminidaz B, sıcağa heksoaminidaz A'dan daha dayanıklı olmasına rağmen, sıcaklığın artırılması ile ilk olarak inaktive olan enzimdir. Kütle tarama yöntemleri ile bu enzimin eksikliğine bağlı trajik sonuçlar önlenir(Voet, 2004). Daha az yaygın olan diğer tipteki sfingolipit depo hastalıklarının da benzer sonuçları vardır:

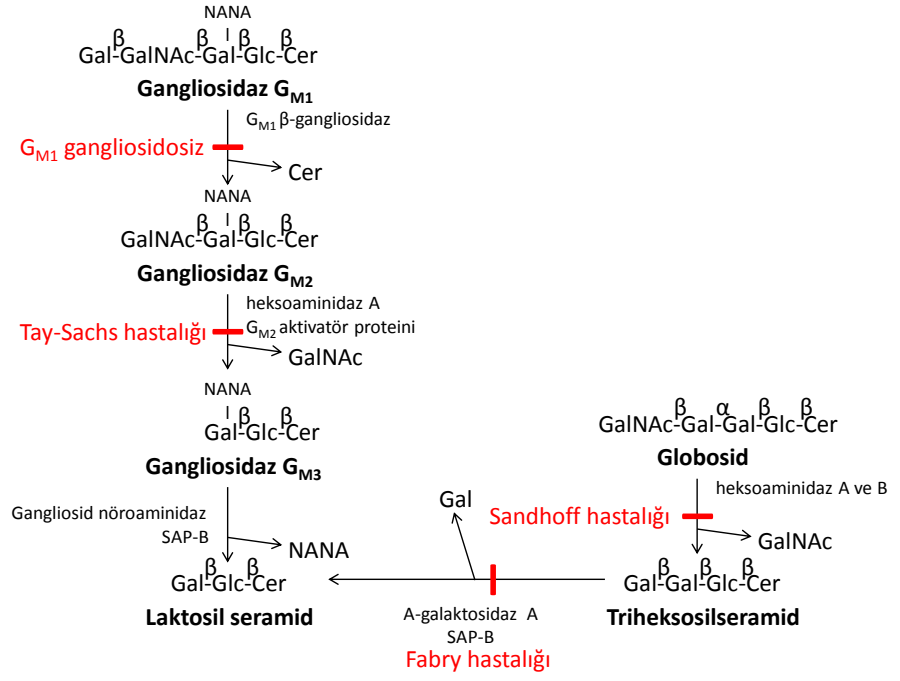
Tablo 2.1. Sfingolipit metabolizmasındaki aksamalar sonucu ortaya çıkan hastalıklar(Voet, 2004'den alınarak geliştirilmiştir).

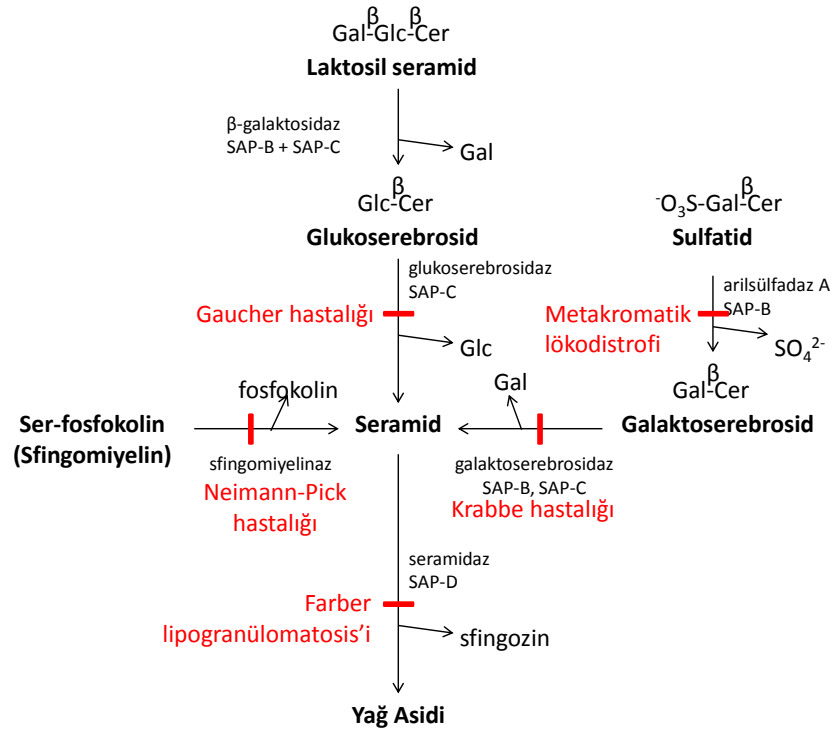
<i>Hastalık</i>	<i>Enzim Aksikliği</i>	<i>Birincil Depo Bileşiği</i>	<i>Ana Semptomlar</i>
-----------------	------------------------	-------------------------------	-----------------------

G _{M1} Gangliosidozis	G _{M1} β-galaktosidaz	Gangliosid G _{M1}	Zihin geriliği, karaciğerde büyüme, iskelet tutulumu, 2 yaşına gelmeden ölüm
Tay-Sachs hastalığı	Heksoaminidaz A	Gangliosid G _{M2}	Zihinsel Gerilik, körlük, 3 yaşına gelmeden ölüm
Sandhoff hastalığı	Heksoaminidaz A ve B	Gangliosid G _{M2} ve globosid	Tay-sachs ile aynı fakat daha hızlı gelişim
Fabry hastalığı	A-Galatosidaz A	Triheksosilseramid	Deride düküntü, böbrek yetmezliği, alt ekstremitelerde ağrı
Gaucher hastalığı	Glukoserebrosidaz	Glukoserebrosid	Karaciğer ve dalakta büyüme, uzun kemiklerde erime, zihinsel gerilik
Neimann-Pick hastalığı	Sfingomiyelinaz	Sfingomiyelin	Karaciğer ve dalakta büyüme, zihinsel gerilik
Farber	Seramidaz	Seramid	Ağrılı ve ilerleyen eklem

lipogranülo-matosisi			deformasyonları, deri nodülleri, birkaç yıl içinde ölüm
Krabbe hastalığı	Galaktoserebrosidaz	Açılsız galaktoserebrosid	Miyelin kaybı, zihinsel gerilik, 2 yaşına gelmeden ölüm
Metakromatik lökodistrofi	Arilsülfataz A	Sülfatid	Zihinsel gerilik, ilk on yıl içinde ölüm

Aşağıdaki tabloda ise sfingolipitlerin yıkılımından sorumlu lizozomal enzimler ve bu enzimlerin eksiklikleri durumunda hangi patolojik durumun ortaya çıktığı gösterilmiştir:





Tablo 2.2. Sfingolipitlerin yıkılımından sorumlu enzimler ve eksikliklerinin yol açtığı sendromlar(Voet, 2004'den alınarak geliştirilmiştir).

Sfingolipit depo hastalıkları, hücrenin sentez kapasitesinin yıkım kapasitesini geride bıraktığı ve bunun sonucundada sfingolipit birikiminin oluşması ile ortaya çıkarlar. Substrat deprivasyon terapisi, bu hastalıkların bir çoğu için umut verici bir terapi yöntemidir. Bu yöntem, globosid ve gangliosidlerin biosentezindeki ilk adımı tetikleyen glukosilseramid sentaz enziminin inhibisyonunu içerir. Bu enzimin bir çok inhibitör geliştirilmiştir ve klinik denemeler halen devam etmektedir. Tay-Sachs hastalığı için fare üzerinde yapılan deneylerde, *N*-bütildeoksinojirimisin(NB-DNJ)'in oral formda tatbiki ile, beyinde G_{M1} gangliosidaz birikiminin tedavi uygulanmamış Tay-Sachs'lı fareye göre 50% azaldığı gözlemlenmiştir(Voet, 2004). NB-DNJ ayrıca nonnöropatik Gaucher hastalığından muzdarip hastaların klinik tedavisinde de denenmektedir. Bu hastalığın

semptomlarından biri olan dalaktaki büyüme, 12 aylık tedavi sonrasında 12-19% oranında geriletilmiştir(Voet, 2004). Sfingolipit depo hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek ilacın geliştirilmesi için bir çok çalışmanın tamamlanması gerekmektedir.

3.LİPİD DEPO HASTALIKLARI

3.1.GANGLİOSİDOZİS

Gangliosidozlar iki ayrı gruptan oluşan genetik hastalıklardır ve her ikisinde çekinik otozomaldırlar.

G_{M1} gangliosidozlar β -galaktosidaz eksikliğinin sonucunda ortaya çıkarlar ve asidik yağlı materyallerin özellikle sinir hücrelerinde ve periferik sinir sisteminde anormal derecede birikmesiyle sonuçlanırlar. G_{M1} gangliosidozlar üç şekilde tanımlanmıştır. Bunlar erken bebeklik, geç bebeklik ve erişkin formlarıdır. Erken bebeklik G_{M1}, ki bu en çetin alttıptir ve doğumdan hemen sonra başlar, nörodejenerasyon, felç, karaciğer ve

dalakta büyüme, yüzün kabalaşması, iskelet sisteminde düzensizlikler, eklemlerde sertleşme, gergin abdomen bölgesi, kas zayıflığı, aşırı irkilme tepkisi ve yürümede zorlanma gibi semptomları da içerebilir. Bu hastalıktan muzdarip hastaların yarısında göz bölgesinde kırmızı renkli benekler olduğu gözlemlenmiştir. G_{M1} gangliosidozlu çocuklar genellikle 1 yaşına gelmeden görme ve duyma yetilerini, 3 yaşına gelemenden de kardiyak komplikasyonlara veya pnömoniye bağlı olarak hayatlarını kaybederler. Geç bebeklik G_{M1} gangliosidozlu bebekler hastalık semptomlarını tipik olarak 1 ile 3 yaşları arasında gösterirler. Bu hastalığın nörolojik işaretleri arasında ataksi, felç, demans ve konuşma zorluğu bulunmaktadır. Yetişkin G_{M1} gangliosidoz ise semptomlarını 3 ile 30 yaşları arasında göstermektedir ve bu semptomlar arasında kas atropisi, rahatsızlığın diğer formlarına kıyasla daha az çetin geçen ve daha yavaş ilerleyen nörolojik komplikasyonlar, bazı hastalarda korneal bulanıklık ve distoni bulunmaktadır. Vücudun alt bölgelerinde angiokeratomas gelişebilir ve çoğu hastada karaciğer ile dalak boyutunda herhangi bir büyüme gözlemlenmez.



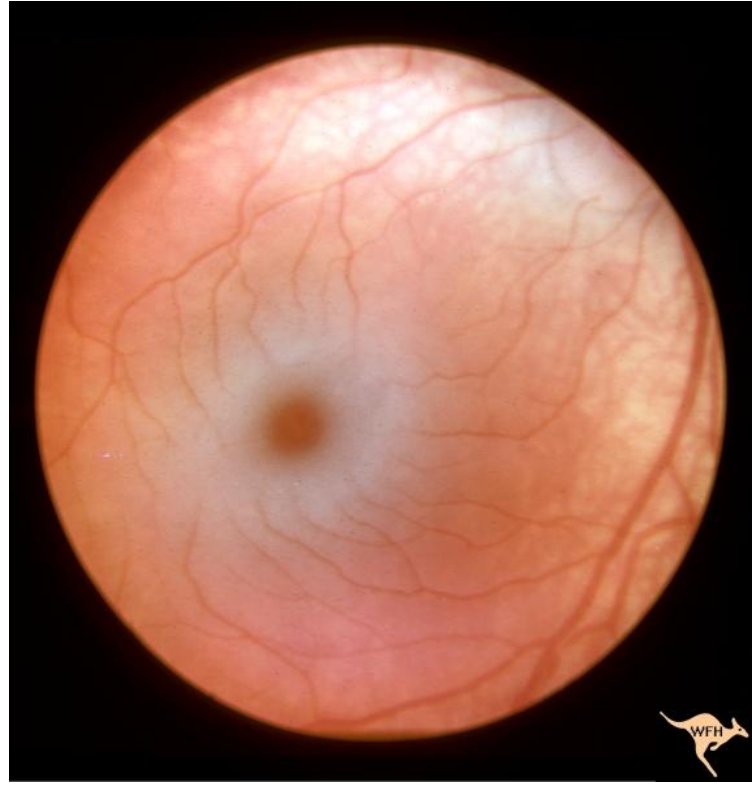
Şekil 3.1.1. G_{M1} gangliosidozis hastalığından muzdarip bir yeni doğanın abdominal bölgesindeki şişlik.

G_{M2} gangliosidosiz hastalarında da asidik yağlı materyaller dokularda ve özellikle sinir hücrelerinde depo edilirler. Bu rahatsızlıklar β -heksosaminidaz enziminin eksikliğinden dolayı kaynaklanmaktadır. Geç başlangıçlı G_{M2} gangliosidozis, HEXA(Tay-Sachs varyantı) veya HEXB(Sandhoff varyantı) genlerinin mutasyonları sonucunda β -heksoaminidaz A eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif, nörodejeneratif, lizozomal depo hastalığıdır. Doğuştan veya yetişkin başlangıç formundan muzdarip bir çok hastada meydana gelen enzim eksikliği stabil olamayan ve lizozomlara taşınımı yapılmadan granülsüz endoplazmik retikulum tarafından yıkılıma uğrayan protein üretiminin bir sonucudur.

G_{M2} hastalığı aşağıdaki varyantları içermektedir:

3.1.1. Tay-Sachs(G_{M2} gangliosidosiz-varyant B) hastalığı: Bu hastalığın ismi, hastalık belirtilerinden biri olan retinadaki kırmızı benklere ilk olarak 1881 yılında işaret eden İngiliz göz doktoru Warren Tay ve hastalık süresince hücresel düzeyde meydana gelen değişikliklerin 1887 yılında ilk kez bildirimini yapan Amerikalı nörolog Bernard Sachs'a atfen konulmuştur. Heksosaminidaz A enziminin eksikliği sonucunda ortaya çıkan Tay-Sachs hastalığı daha sık olarak Doğu Avrupa'da ve Ashkenazi Yahudileri arasında görülmekle beraber Kanada Fransızları ve Luisiana Kajun'ları popülasyonlarında da yaygındır. Bu hastalığı taşıyan çocuklar hayatlarının ilk birkaç ayını normal bir şekilde geçirirler, fakat semptomlar ilk 6 ay

sonunda başlayarak hastalık kendisini ilerleyen bir şekilde zeka kaybı, demans, göz temasından kaçınma, sese karşı artmış tepki, sağırlığa yol açan duyma kaybı, yutkunamda zorluk, körlük, retinada kırmızı benekler ve felce sebep olarak gösterir. Nöbetler çocukluğun ikinci yılında da başlayabilir ve çoğunlukla 4 yaşına gelmeden hayatlarını kaybederler. Tedavisi mümkün olmayan bu hastalığın nöbetleri antikonvülzan ilaçlarla ancak anlık olarak kontrol edilebilir. Diğer destekleyici tedaviler ise uygun beslenme ve hava yollarını açık tutabilecek teknikleri içermektedir. Daha nadir bir form olan geç başlangıçlı Tay-Sachs hastalığı hastaların yirmili veya otuzlu yaşlarının başlarında yürümede düzensizlik ve ilerleyen nörolojik bozukluklar olarak ortaya çıkar.



Şekil 3.1.1.1. Bir Tay-Sachs hastasının retinasında bulunan kırmızı renkli benek.

3.1.2. Sandhoff(G_{M2} gangliosidosiz-varyant AB) hastalığı:

Biyokimyager Konrad Sandhoff'un enzimatik çalışmaları sonrasında ilk olarak 1968 yılında biyokimyasal yapısı tarif edilen Sandhoff hastalığı Sandhoff-Jatzkewitz hastalığı olarak da bilinir. Hastalık Tay-Sachs hastalığının şiddetli formudur. Belirtiler genellikle bebek 6 aylıkken ortaya çıkar ve tüm etnik gruplarda gözlemlenebilmektedir. Nörolojik belirtiler gittikçe kötüleşen merkezi sinir sistemi tahribatını, erken dönem körlüğünü, sese karşı verilen aşırı tepkiyi, spastisiteyi, miyoklonusu, kasılma nöbetlerini, makrosefaliyi ve gözde kırmızı renkli beneklenmeyi içerir. Oluşabilecek diğer semptomlar ise sıklıkla karşılaşılan solunum yolu enfeksiyonları, kalpte üfürüm, bebek benzeri yüz özellikleri ve büyümüş karaciğer ile dalağı içerir. Sandhoff hastalığının spesifik bir tedavisi yoktur. Aynen Tay-Sachs hastalığında olduğu gibi ancak solunum yollarını açık tutarak ve uygun beslenme diyetiyle hastaya yardımcı tedaviler uygulanabilir. Antikonvülzan ilaçlar kasılma nöbetlerinin önlenmesinde yardımcı olabilir. Bu hastalığı taşıyan çocuklar genellikle 3 yaşına gelemeden solunum yollarındaki enfeksiyonlardan dolayı hayatlarını kaybederler.

Gerçekleştirilen bir çalışmada diğer lipit depo hastalıklarının tedavisinde öncelikli kullanımı olan ve glukosilseramid sentaz inhibitör ajanı olan miglustat, kontrol grubu eşliğinde Tay-Sachs hastalarına uygulanmış, fakat miglustat verilemeyen grup ile tedavinin uygulandığı grup karşılaştırıldığı zaman kullanılan bu ajanın hastalar üzerinde herhangi bir pozitif etkisi gözlemlenememiştir(*Shapiro et al, 2009*).

Primetaminin geç başlangıçlı Tay-sachs hastalarının heksoaminidaz A enzim aktivitesi artırılmasındaki etkisini konu alan bir başka çalışmada, primetaminin bu enzimin aktivitesi taban seviyesinin ortalama olarak %78 üzerine çıkarılmıştır(*Osher et al, 2011*). Optimum primetamin dozu hastadan

hastaya değişiklik göstermesi ile birlikte, optimum dozun aşılması durumunda ise heksoaminidaz a üzerindeki etkisi kaybolma göstermiştir.

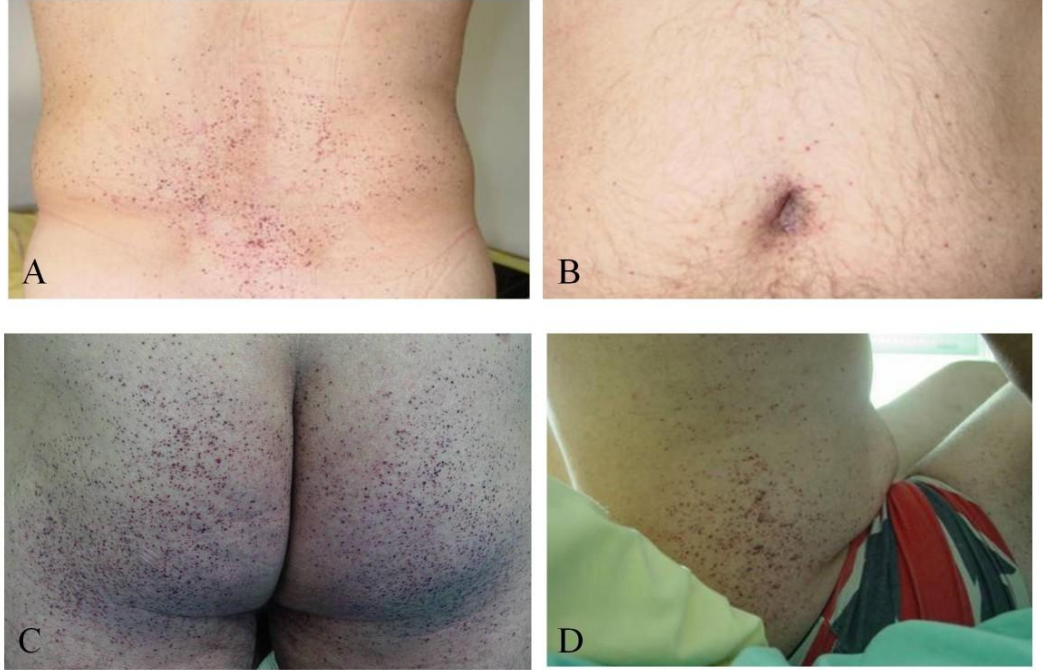
Primetamin'in Tay-Sachs ve Sandhoff hastalarında heksokinaz A aktivitesini nasıl etkilediğini irdeleyen bir başka çalışmada ise primetamin'in enzim aktivitesini dört kata kadar artırabildiğı, fakat optimum dozun üzerindeki dozların kullanımı durumunda belirgin yan etkilerinin olduğu rapor edilmiştir(*Clarke et al, 2011*).

Sandhoff hastalığının tedavisine yönelik olarak yapılan bir çalışmada, G_{M2} gangliosidozis fare modeli üzerinde gen aktarımının etkileri viral vektörler kullanılarak β -heksoaminidaz alt ünitelerinin yerleştirilmesi ile gözlenlenmiş; ve farede önceden tesbit edilmiş merkezi sinir sistemindeki nöral kayıplar azaltılabilmektedir(*Sargeant et al, 2011*).

3.2.FABRY HASTALIĞI

Fabry hastalığı α -galaktosidaz-A enziminin eksikliğinden dolayı ortaya çıkan ve buna bağlı olarak lipit metabolizmasında yaşanan aksaklıkların sonucu semptomlarını geliştiren bir lipit depo hastalığıdır. Bu hastalığı ilk olarak tanımlayan bilim insanlarından Johannes Fabry'ye ithafen bu ismi alan hastalık, α -galaktosidaz-A enziminin sentezini kontrol eden gendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkar ve bu enzimin yetersizliğinden dolayı metabolize edilemeyen yağlar gözlerde, böbreklerde, otonom sinir sisteminde ve kardiyovasküler sistemde depolanarak zararlı etki gösterirler. Fabry hastalığı birkaç X-bağılantılı lipit depo hastalıklarından biridir. Annenin X kromozomundan gelen mutant gen sonucunda erkek çocuklarında bu hastalığın görülme olasılığı ve kız çocuklarının taşıyıcı olma olasılığı %50'dir. Kadınlar arasında en sık görünen hastalığın orta derecede şiddetli geçtiği formdur, fakat bununla beraber hastalığın erkeklerdeki kadar çetin geçtiğinden bahseden belgeler nadirde olsa mevcuttur. Semptomlar genellikle çocukluk veya ergenlik dönemlerinde kendilerini belli etmeye başlarlar. Bu semptomlar arasında egzersiz sırasında ve sıcak havalarda

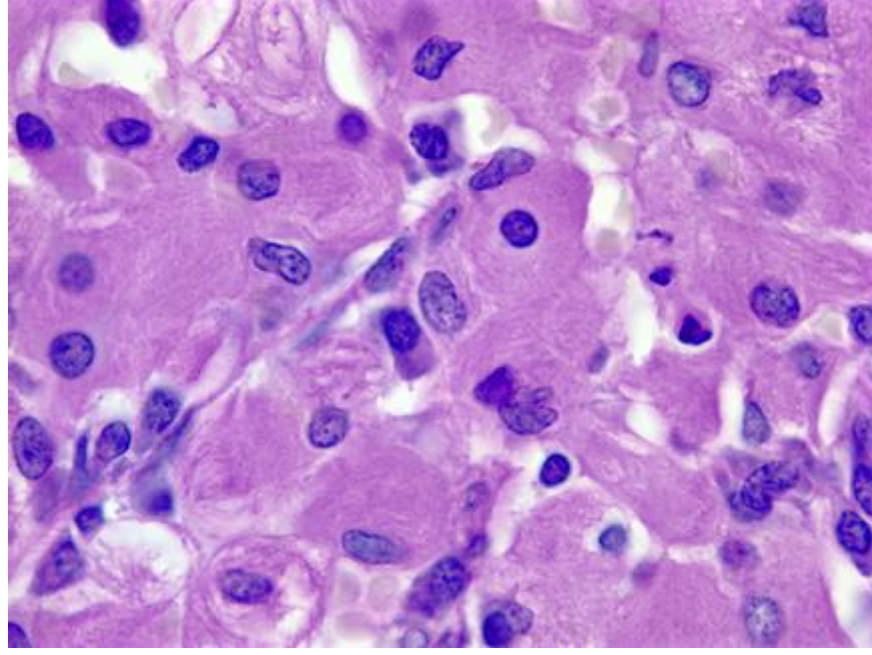
kötüleşen ellerde yanma hissi ile derideki küçük, kanser olmayan, kırmızımsı-morumsu döküntüler(anjiyokeratom) bulunur. Bazı erkek çocuklarında gözlerde hasar, özellikle korneada bulanıklık raporlar arasında bulunmaktadır. Lipit depolanması arterial sirkülasyonda düşüş ve kalp krizi riskinde artışa sebep olabilir. Kalpte ve böbreklerde büyüme de semptomlar arasında yer alabilirler. Diğer bulgular arasında terlemede azalma, ateş ve gastrointestinal hasarlar bulunabilir.



Şekil 3.2.1. Fabry hastalığının semptomlarından olan anjiyokeratoma, genellikle hastaların bel, karın ve kalça bölgelerinde meydana gelir.

3.3.GAUCHER HASTALIĞI

İlk olarak 1882 yılında Philippe Gaucher tarafından teşhis edilen Gaucher hastalığı, populasyon içerisinde en sık karşılaşılan lipit depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz enziminin eksikliğinden dolayı kaynaklanan bu hastalık yağlı materyalin dalakta, karaciğerde, böbreklerde, akciğerlerde, beyinde ve kemik iliğinde toplanması ile karakterize edilir. Semptomlar büyümüş karaciğer ve dalak, karaciğer iflası, iskelet bozuklukları ve ağrı ve kırığa sebebiyet verebilecek kemik lezyonlarını, ileri derecede nörolojik kompliasyonlar, lenf nodüllerinde ve nadir olarak eklemlerde şişiklik, gergin abdomen, deride kahverengi renk, anemi, düşük trombosit oranı ve gözlerde sarı benekleri de içerebilir. Gaucheher hastalığı olan hastaların aynı zamanda enfeksiyona yakalanma olasılıkları yüksektir.

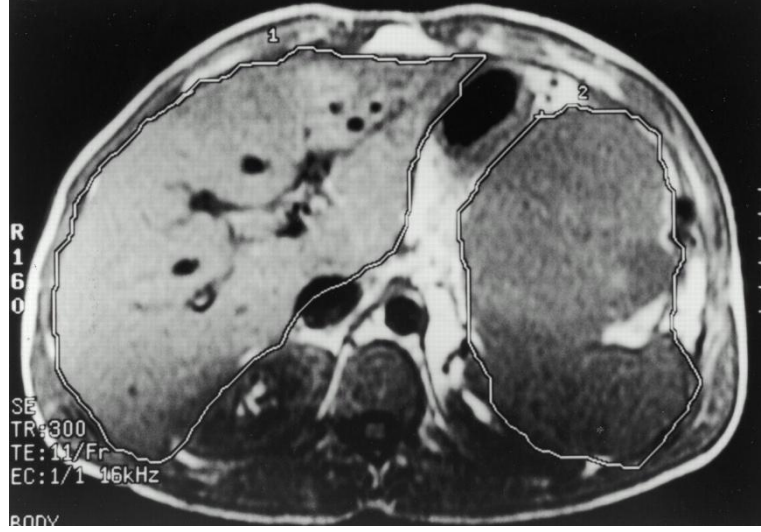


Şekil 3.3.1. Karaciğerde lokalize stoplazmik hacmi büyümüş Gaucher hücresi.

Gaucher hastalığının üç adet yaygın tipi vardır ve bunlardan Tip 1 (nonnöropatik tip) en yaygın olanıdır. Ashkenazi Yahudi ırkından olan insanlarda çok daha sık görülen bir tipdir. Semptomlar hayatın ilk evrelerinde veya yetişkinlikte başlayabilir; ve büyüyen karaciğer ile yırtılabilecek ve başka komplikasyonlara sebep olabilecek kadar derecede büyümüş dalak karakterizedir. İskelet sistemindeki zayıflıklar ve kemik hastalıkları gelişebilir. Beyin etkilenmez fakat akciğer ve nadiren de böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu grup hastalarda genellikle ciltte düşük trombosit değerlerinden dolayı kolayca berelenme oluşur ve anemiye bağlı olarak hayatlarını kaybedebilirler. Hastalığın ilerleyişi ve gelişimine bağlı olarak Tip 1 hastaları yetişkinliklerine kadar sağlıklı bir şekilde yaşamlarını sürdürebilirler. Birçok hasta hastalığın orta derecede şiddetli formundan muzdariptir veya herhangi bir semptoma sahip değildirler.



Şekil 3.3.2. Gaucher hastası olan bir çocukta açıkça belli olan büyümüş dalak.



Şekil 3.3.3. Gaucher hastalarında oldukça sık görülen dalak büyümesinin MRI görüntüsü.

Gaucher hastalığı Tip 2(akut infantil nöropatik Gaucher hastalığı) tipik olarak doğumdan sonraki ilk 3 ay içerisinde başlar ve semptomlar büyümüş karaciğer ve dalağı, anormal göz hareketlerini, geniş ve ilerleyen beyin hasarını, spastikliği, kasılma nöbetlerini ve emme ile yutkunmada zorlanmayı içerir. Hasta çocuklar genellikle 2 yaşından önce ölürlür.

Gaucher hastalığı Tip 3(kronik nöropatik tip) insanın çocukluk veya yetişkinlik evrelinin herhangi birinde ortaya çıkabilir. Akut veya Tip 2 Gaucher hastalığı ile karşılaştırıldığında zaman yavaş ilerleyen fakat orta dereceli nörolojik semptomlar ile karakterizedir. Ana semptomları büyümüş dalak ve/veya karaciğer, zayıf koordinasyon, iskelet sistemindeki düzensizlikler, göz hareketlerinde bozukluklar, anemi gibi kan komponent bozuklukları ve solunum problemleridir. Hastalar çoğu zaman on yıl kadar yaşarlar fakat bazı durumlarda yetişkinliğe kadar erişebilirler.



Şekil 3.3.4. Gaucher hastasında minimum travma sonucunda kırılmış humerus kemiği.

Tip 1 ve çoğu Tip 3 hastalarına iki haftada bir aralıklarla intravenöz olarak verile nenzim tedavisi, bu hastalarda karaciğer ve dalak boyutunu oldukça etkili bir şekilde küçültürken iskelet sistemindeki anormallikleri azaltmış ve belirtilerin gidişatını yavaşlatmıştır. Başarılı kemik iliği nakli hastalığın nonnörolojik belirtilerini iyileştirmiştir. Bununla birlikte bu prosedür yüksek derecede risklidir ve çok nadir bir biçimde Gaucher hastalarına uygulanır. Cerrahi olarak dalağın alınması bazı durumlarda(hasta anemik ise veya büyümüş organ hastayı rahatsız

ediyorsa) uygulanabilir. Kan transfüzyonu anemik hastaların yararına olabilir. Diğer hastalarda eklem protezlerinin uygulanması hareket olanaklarını ve yaşam kalitelerini artırabilir. Şuan için Gaucher hastalığı Tip2 ve Tip 3 için beyin hasarlarını gidermek açısından etkili bir yöntem bulunmamaktadır.

Tip 1 Gaucher hastalığının enzim takviyesi ile tedavi edilebileceği literatürde yer almaktadır. Kemik iliği nakli sonucunda yaşanabilecek olumsuzluklar, bu yöntemin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır ve bu yöntemin etkinliğinin artırılması için geliştirilmek zorundadır. 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada 12 Gaucher hastasının bu hastalık dolayısı ile kemik iliklerinde oluşan yağ fraksiyonları enzim takviyesi küründen önce, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında spesifik yöntemlerle ölçülmüştür. Kontrol grubu olarak ise tedavi almayan 9 Gaucher hastası programa dahil edilmiştir. Tedavi sırasında tedavi gören 11 hastada yağ fraksiyonlarının boyutları büyüme göstermiş, fakat 4 ile 5 yıl sonrasında ise bu hastaların kemik iliklerinde bulunan yağ fraksiyonları normal boyutlara dönmüştür(Holla *et al*, 2001).

Gaucher hastalığı ile beraber seyreden nörolojik semptomların bahsedildiği bir diğer raporda, çalışmaya katılan 105 hastanın 51'inde(49%'unda) en az bir adet nörolojik semptom saptandığı belirtilmektedir. 2011 yılında yayınlanmış çalışmada, 105 hastanın 4 tanesinde (4%) Parkinson, 22 tanesinde (21%) en az bir tane Parkinson hastalığına özgü belirti veya çoğu zaman Parkinson hastalığı ile birlikte ortaya çıkan bir belirti tespit edilmiştir. 5 hastada (5%) önceden tanı konulmuş bir periferik nöropati rapor edilirken, diğer merkezi sinir sistemi semptomları 20 hastada (19%) ve diğer tiplerdeki periferik sinir sistemi semptomları 39 hastada (37%) gözlemlenmiştir(Chérin *et al*, 2010).

2011 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise Gaucher hastalığı ile Parkinson hastalığı arasındaki ilişki irdelenmiş ve Tip 1 Gaucher hastalarının iki referans popülasyona göre Parkinson hastalığına yakalanma olasılığının 17 kata kadar artabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca Parkinson hastası Tip 1 Gaucher hastalarının Gaucher hastalıkları daha geç yaşlarda teşhis edilirken, yaşam sürelerinin Parkinson hastası olmayan Tip 1 Gaucher hastalarına göre daha uzun olduğu gözlemlenmiştir(*Rosenbloom et al, 2010*).

Tip 1 Gaucher hastalarında görülen safra taşlarının prevalansı hakkında yapılan ve 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, bu hastalıktan muzdarip insanların 32%'sinde safra taşı tespit edilmiştir. Kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık görüldüğü rapor edilirken, yaş artışı ile görülme sıklığının da arttığı gözlemlenmiştir. Genel popülasyona göre oranla ise Gaucher hastalarında safra taşı görülme olasılığının beş kat daha fazla olduğu; ve safra lipid kompozisyonunun normalden farklı olduğu ve glukosilseramid içerdiği yine bu raporda yer almıştır. Yine bu raporda Tip 1 Gaucher hastalarının kolesterol kökenli safra taşlarının oluşmasına meyilli, düşük plazma HDL, LDL konsantrasyonları ile vücut kitle endeksine sahip, ve bunlarla beraber anormal safra lipid salgılarına sahip olduklarına yer verilmiştir(*Taddei et al, 2010*).

3.4.NIEMANN-PICK HASTALIĞI

İlk olarak Albert Niemann tarafından 1914 yılında teşhis edilen ve 1930'larda ise Ludwig Pick tarafından patolojisinin anlatıldığı belgeler yayınlanan Niemann-Pick Hastalığı, metabolizmayı olumsuz olarak etkileyen ve genetik mutasyonlara sebebiyet veren lizozom depo hastalıklarından biridir. Bu hastalığın dört formu vardır: Niemann-Pick Tip A, B, C ve D. Fakat en fazla tanımlanan üç formu Tip A, B ve C'dir.

Niemann-Pick hastalığı yağ ve kolesterolün karaciğer, dalak, kemik iliği, akciğerler ve bazı hastalarda beyin hücrelerinde birikmesine yol açan otozomal resesif bir rahatsızlıktır. Nörolojik komplikasyonlar ataksi, göz paralizi, beyin dejenerasyonu, öğrenme problemleri, spastiklik, beslenme ve yutkunma zorlukları, konuşma bozukluğu, kas kaybı, dokunmaya aşırı hassasiyet ve korneal bulanıklığı içerebilir. Hastaların %50'sinde retina çevresinde karakteristik kırmızı renkli halka oluşumu vardır.

Niemann-Pick hastalığı dört katagoriye ayrılmıştır. En şiddetli formu olan Tip A erken bebeklik döneminde ortaya çıkar. Yeni doğanlar doğum sırasında normaldirler fakat 6 aylık sürede karaciğerleri ve dalaklarında genişleme, yutkunma lenf nodülleri, deri altında nodüller ve derin beyin hasarları gösterirler. Dalakları normalin 10 katına kadar genişleme ve yırtılma gösterebilirler. Bu çocuklar oldukça zayıftırlar ve motor fonksiyonlarını kaybetmişlerdir. Anemik olabilirler ve tekrarlayan enfeksiyonlara elverişlidirler. 18 aydan fazla yaşamaları çok nadirdir ve hastalığın bu formu en fazla Yahudi ailelerde ortaya çıkmaktadır.

Niemann-Pick Tip A ve B aynı zamanda Asit Sfingomiyelinaz Eksikliği(ASMD) olarak da adlandırılırlar ve spesifik bir enzim olan asit sfingomiyelinaz(ASM) eksikliği sonucunda ortaya çıkarlar. Lizozomlar

içerisinde yer alan bu enzim sfingomiyelin lipitinin metabolizmasında rol alırlar. ASM eksikliği veya tam anlamıyla işlevini yerine getirememesi durumunda sfingomiyelin tam olarak metabolize edilemez ve hücre içerisinde birikerek hücre ölümüne ve bunun sonucundada organ sistemlerinin çökmesine sebep olurlar.

NPA ve NPB aynı enzim eksikliğinden dolayı ortaya çıkmaktadırlar ve çalışmalar bu iki tipin farklı sonuçlarla sonlandığını desteklemektedir. NPA'lı hastalarda genellikle çok az veya hiç ASM üretimi yokken(normalin %1 altında), NPB'li hastalarda normal düzeyin yaklaşık %10'u kadar ASM üretimi vardır.

NPA ve NPB hastalıklarının seyri oldukça farklıdır. NPA birden fazla nörolojik hastalığa sebebiyet vererek hastanın 2 ile 4 yaşları arasında ölmesiyle sonuçlanırken, NPB'li hastalar genellikle çok az veya hiçbir nörolojik hastalıkla karşılaşmadan çocukluklarının sonlarına veya yetişkinliklerine kadar hayatta kalabilirler. NPB'li hastaların karaciğerleri ve dalakları genellikle büyümüş durumdadır ve solumun problemleri kardiyovasküler strese ve buna bağlı olarak hayatlarının ileriki dönemlerinde kalp hastalıklarına sebep olabilmektedir.

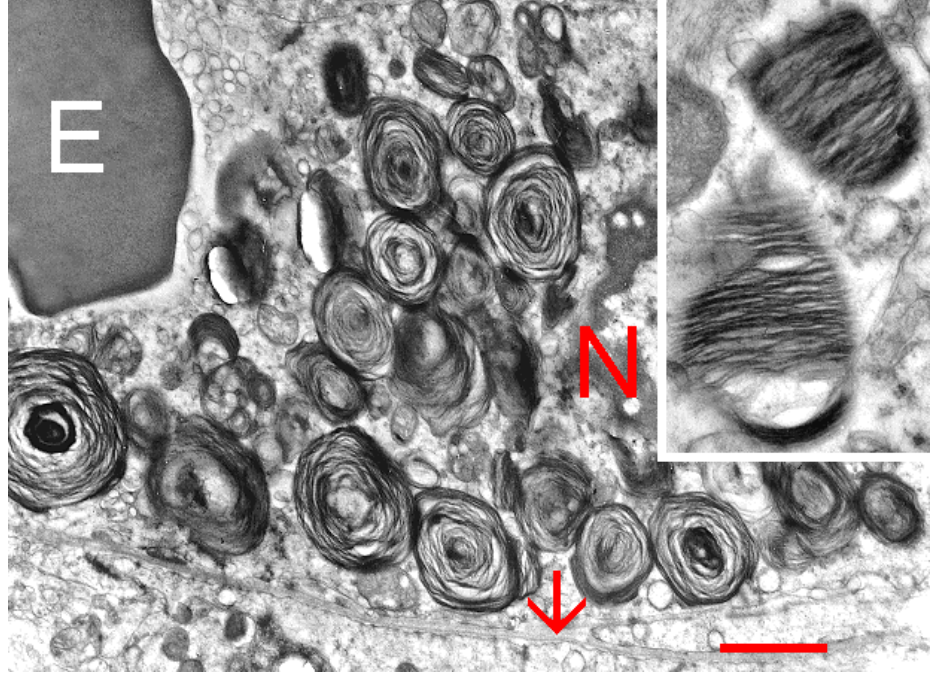
İkinci grup olan Tip B(jüvenil başlangıçlı)'de ömrün ilk on yılında karakteristik karaciğer ve dalak büyümesi görülmektedir. Birçok hasta ataksi, periferik nöropati ve pulmoner zorluklar yaşar fakat beyin genellikle etkilenmez. Tip B hastaları göreceli olarak daha fazla yaşarlar ama birçoğu akciğer hasarlarından dolayı oksijen desteğine ihtiyaç duyarlar.

Tip C ve D hayatın erken dönemlerinde veya ilk on yaşında hatta yetişkinlikte ortaya çıkabilirler. Niemann-Pick Tip C ve D, Tip A ve B'den farklı olarak sfingomiyelinaz enziminin eksikliğinden değil, NPC1 veya NPC2

proteinlerinin yokluğundan kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak birçok lipit ve bir miktar kolesterol sinir hücreleri içerisinde birikerek işlevlerini kaybetmelerine sebep olmaktadır. Tip C ve D'den muzdarip hastalarda dalak ve karaciğer büyümesi orta derecelidir. Beynin etkilenmesi geniş olabilir ve yukarı ve aşağı bakmama, yürümede ve yutkunmada zorluk ve ileri derecede görme ve duyma kaybına yol açabilir. Tip D hastaları tipik olarak Tip C hastalarına göre daha geç nörolojik semptomlar geliştirirler ve sinir fonksiyonlarının kayıp oranı çok daha düşüktür. Birçok Tip D hastası ortak bir ailesel geçmişi paylaşırlar. Tip C ve D ile hastaların yaşam beklentilerinin önemli ölçüde değişmektedir; bunun sebebi ise bir kısmının çocukluğunda hayatını kaybetmesine karşın, bir kısmı yetişkinliğine kadar çok daha az etkilenecek yaşayabilmektedir.

Dünya çapında yaklaşık olarak 1200 adet NPA ve NPB vakası bulunmaktadır ve çoğunluğunu NPB hastaları oluşturmaktadır.

Neimann-Pick Hastalığının tedavisi bulunmamaktadır, tedavi ancak destek niteliğindedir. Çocuklar genellikle enfeksiyondan veya ilerleyen nörolojik kayıp dolayısı ile hayatlarını kaybederler. Kemik iliği nakli birkaç Tip B hastasına uygulanmıştır. Tip C ve B'li hastalar sıklıkla düşük kolesterolli diyetlere sokulurlar ve/veya kolesterol düşürücü ilaçlar alırlar, fakat araştırmalar bu müdahalelerin anormal kolesterol metabolizması veya hastalığın ilerlemesini durdurduğunu göstermemiştir.



Şekil 3.4.1. Niemann-Pick hastasında konsantrik membranöz madde ve çizgili lameller ile dolu kortikal endotelial hücreler. E: eritrosit, N: endotelium çekirdeği, -: bazal lamina.

2005 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre NPD Tip A'nın fare modelleri üzerinde yapılan insan asit sifingomiyelinaz gen transferi çalışmaları sonucunda hastalığın nöropatolojisinde ve motor fonksiyonu eksikliğinde gerileme kaydedilmiştir (Dodge *et al*, 2005).

Dimetilsülfoksidin normal ve NPD Tip A, B ve C fibroblast kültürleri üzerindeki etkisinin irdelendiği bir çalışmada, bu ajanın normal ve NPD Tip C hücrelerindeki sfingomiyelinaz aktivitesini, tüm hücre kültürlerinde ise lizozomal hidrolaz aktivitesini artırdığı saptanmıştır (Sato *et al*, 1988).

NPD Tip B'nin tedavisine yönelik bir başka çalışmada NPD Tip B hastasına HLA-ikiz kız kardeşinden hematopatik progenitör hücre (HPC) transplantasyonu gerçekleştirilmiş, ve daha önce periferik lökositler ile deri

fibroblastlarında mevcut olmayan sfingomiyelinaz normal düzeye gelmiştir(*Schneiderman et al*, 2007).

3.5.FARBER HASTALIĞI

Farber lipogranülopatisi, Yayılmış Lipogranülopatisi, Seramidaz Eksiklik Hastalığı veya Farber-Uzman Sendromu olarak da bilinen Farber hastalığı, ilk olarak 1952 yılında Sidney Farber tarafından teşhis edilmiş nadir görülen bir hastalıktır. Bir grup otozomal çekinik genin mutasyonu sonucunda vücuttaki yağlı materyallerin eklemlerde, dokularda ve merkezi sinir sisteminde birikimi olarak tanımlanır. Çok büyük oranda vücut demineralizasyonu ile atrikular erozyon oluşabilir ve korpusta juvenil romatoid atriye benzer oluşumlar gözlemlenebilir. Hastalık genellikle doğumdan hemen sonra ortaya çıkar fakat ileriki dönemlerde de karşılaşılabilmektedir. Bu hastalık genellikle aşağıdaki üç semptomla teşhis edilir: Ağrı veren ve ilerleyen derecede deforme olmuş eklem yerleri, deri altı nodülleri ve ilerleyen ses kısıklığı. Klasik bir Farber hastalığına sahip çocuk, hayatının ilk haftalarında nörolojik semptomlar geliştirerek bunu belli eder ve bu semptomlar orta dereceli bir zeka geriliği ile yutkunmada zorluğu da içerebilir. Farber hastalarına görülebilecek diğer semptomlar kusma, artrit, şişmiş lenf nodülleri, şişmiş eklem yerleri, kontraktür, ses kısıklığı ve eklemler etrafında kalınlaşmış ksantomlar olarak sıralanabilir; karaciğer, kalp ve böbrekler de aynı zamanda etkilenirler. Solunum zorluğu da yaşayabilen Farber Hastaları genellikle akciğer hastalıklarından dolayı iki yaşına gelmeden hayatlarını kaybederler. Hastalığın şiddetli seyrettiği bireylerde doğumdan hemen sonra büyümüş karaciğerle dalak tanısı konulmasında yeterlidir ve bu şekilde doğan çocuklar genellikle ilk altı ay içerisinde yaşamlarını kaybederler.

Seramidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan bir rahatsızlık olan Farber hastalığının tam anlamıyla bir tedavisi bulunmamaktadır.

Kortikoseroidler acının dindirilmesi için kullanılabilir. Kemik iliği nakilleri sonucunda granuloma oluşabilir.



Şekil 3.5.1. Farber hastalığının semptomlarından biri olan eklem bölgelerinde deformasyon.

Bir grup bilim insanının Farber hastalığının tedavisine yönelik olarak, HLA-ikiz heterozigot kardeşler arasında gerçekleştirdikleri allojenik kemik iliği nakli(BMT) operasyonu sonucunda elde edilen bulgular 2000 yılında yayınlanmıştır(Yeager *et al*, 2000). Bu operasyon sırasında kemik iliği nakladilen hastaya önceden busulfan ve siklofosfamin ile müdahale edilmiş ve transplantasyondan 6 hafta sonra yapılan ölçümlerde periferel kan lökositlerinde seramidaz aktivitesinin 6%'dan 44%'e, ki bu donör heterozigot seviyesidir, çıktığı gözlemlenmiştir. Transplantasyondan 2 ay sonra hastanın deri altı lipogranülleri, eklem bölgelerindeki ağrılar ve ses kısıklığı ortadan kalkarken, algılama ve konuşmadaki iyi gelişmelere tezat olarak hipotoni ve motor yeteneklerinde gecikmeler başlamıştır. Periferel kan hücrelerindeki donör DNA'sı 8,5 ay sonunda 50% seviyelerine düşerken, bu rakam transplantasyondan 21 ay sonra ise sadece 1% seviyelerinde ölçülmüştür. Bu çalışma sonucunda elde edilen ilginç bir başka sonuç ise periferel kandaki

donör hücrelerin 1%'in altına düşmesine rağmen, lökosit seramidaz aktivitesi heterozigot seviyelerinde sürmeye devam etmiştir. Bu önemli gelişme vücuttaki dolaşıma katılmayan donör hücrelerinin halihazırda devam eden hidrolaz aktivitelerinin bir sonucudur. Bununla beraber lipogranüller ve ses kısıklığı tekrarlanmamış, fakat hastanın nörolojik durumu ciddi bir gerileme geçirmiştir. Hasta BMT uygulandıktan 28 ay sonra hayatını tekrarlayan pnömoniye bağlı solunum yetmezliğinden kaybetmiştir(Yeager *et al*, 2000).

2000 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise Farber hastalığının tedavisine yönelik hastaya *in vitro* koşullar altında kordon kanı transplantasyonu ve lentivirus enjeksiyonu vasıtasıyla asid seramidaz takviyesinden bahsetmektedir. Bu çalışmada Farber hastasının fibroblastlarını ve B hücrelerini, genetik müdahale ile asid seramidaz ko-ekspresyonu yapan vektör virüslerinin transdüke etmesi sonucunda bu hücrelerde sırası ile 90% ve 50%'lere varan oranlarda depo edilen seramidin azaldığı rapor edilmiştir(Ramsubir *et al*, 2008).

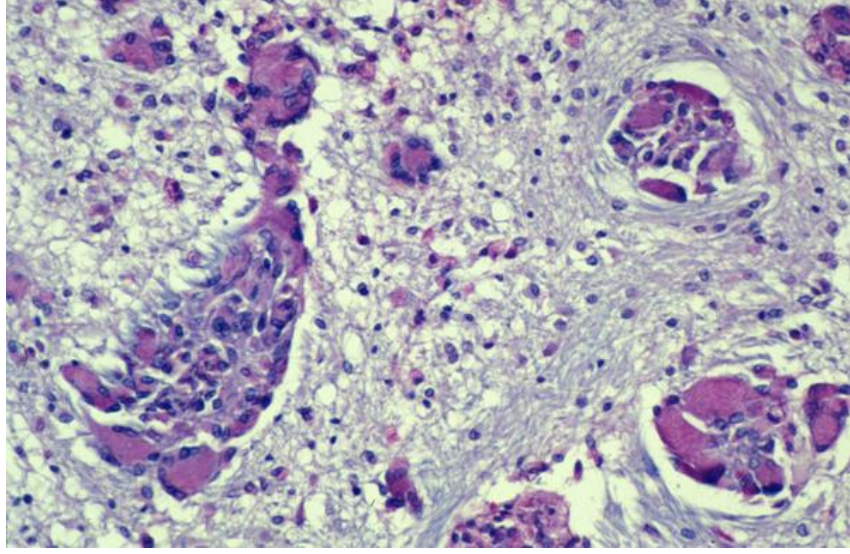
Sert deri sendromu(stiff skin syndrome)(SSS)(MIM%184900) ilk olarak Esterly ve McKusick tarafından tanımlanan ve tüm vucutta derinin kalınlaşması ve eklem hareketlerinde kısıtlanma karakterize bir hastalıktır. 2009 yılında ilk defa Farber hastası bir yeni doğanda aynı zamanda SSS rapor edilmiştir. Kalınlaşmış alveolar sırt, diş etlerinde büyüme ve kaşık şeklindeki dil rapor edilen ana anormalliklerdir. Bu sendromlar SSS'den daha çok lipit depo hastalıklarına has özelliklerdir(El-Kammah *et al*, 2009).

Nonimün hidrop fetalis(NIH)'in birçok çeşidi olmasına karşın, lipit depo hastalıklarının da içinde bulunduğu doğuştan gelen metabolik hastalıklarla beraber seyretme yüzdesi 1-2% arasında değişmektedir ve ilk olarak 1997 yılında NIH ile Farber hastalığının aynı anda seyrettiği bir vaka rapor edilmiştir. Viseromegaliye bağlı olarak venöz kan dolaşımının

engellenmesi, hidropların oluşumunda etkili olabilir ve depo materyalleri özellikle retikuloendotelial sistem organlarında birikime uğrayarak lokal dolaşım sistemlerini sekteye uğratabilir. Hidrop fetalis, hipersplenizm ve eritropoetik kemik iliği kök hücrelerinin baskılanması sonucunda oluşan anemiye de sebep olabilir. Hiperproteinamia da karaciğerin fonksiyonlarını kaybetmesi sonucunda hidrop sebebi olabilir(*Kattner et al, 1997*).

3.6.KRABBÉ HASTALIĞI

Nörolog Knud Haraldsen Krabbé'ye itafen bu ismi alan Krabbé hastalığı(globoid hücre lökodistrofisi) (galaktozilseramidin lipitosis), galaktoserebrosidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanan ve otozomal çekinik olarak taşınan bir hastalıktır. Çoğu durumda yeni doğanları etkileyen Krabbé hastalığının belirtileri ilk ay içinde kendini belli etmeye başlarken, bazı durumlarda ergenlik veya yetişkinlik dönemlerinde de ortaya çıkabilmektedir. Sindirilmemiş yağların miyelin kılıfının büyümesini etkilemesi sonucunda mental ve motor yeteneklerin ciddi şekilde hasar görmesi bu hastalığın sebebidir. Diğer semptomlar arasında kas zayıflığı, hipertoni, miyoklonik nöbetler, spastisite, asabılık, açıklanamayan ateşlenme, sağırılık, optik atrofi ve körlük, felç ve yutkunmada zorluk vardır. Uzun sürede gerçekleşen kilo kaybı da gerçekleşebilir. Krabbé hastalığının teşhisinde beyin ak maddesindeki globoid gövdelerinde gruplaşmış hücreler karakteristiktir. Sinir hücrelerinin demiyelinasyonu ve dejenerasyonu ve beyin hücrelerinde yıkım belirtileri arasındadır. Yeni doğmuşlarda bu hastalık genellikle 2 yaşından önce ölümle sonuçlanır. Hastalığın geç ortaya çıktığı hastalarda daha hafif seyreder ve bu hastaların ömürleri çok daha uzundur. Krabbé hastalığının spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte erken dönemde yapılan kemik iliği nakli hastalara yardımcı olabilmektedir.

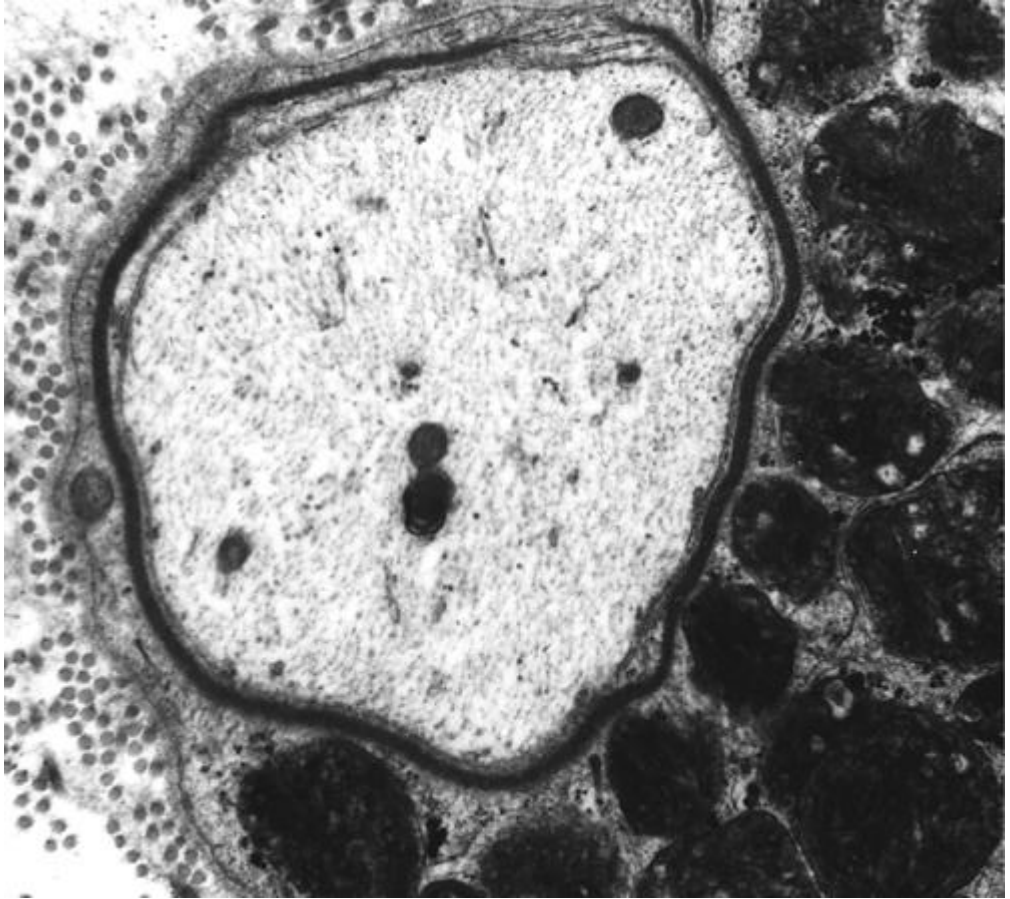


Şekil 3.6.1. Galaktoserebrosid depo ederek globoid hücrelerine dönüşen beyin makrofajları.

Krabbé hastalığının tedavisine yönelik yapılan bir çalışmada kemik iliğinden türetilen EGFP(+) mezenşimal stromal hücreler i.v. olarak hastaya enjekte edilerek kullanılmıştır. Twitcher fareler üzerinde *in vivo* olarak yapılan çalışmalarda bu yöntemin *in vitro* olarak yapıldığı çalışmalara benzer sonuçları vererek, Schwann hücre öncüllerinin sayısında artışa ve aksonal yenilenmeye sebep olduğu rapor edilmiştir(Miranda et al, 2011).

3.7.METAKROMATİK LÖKODİSTROPİ

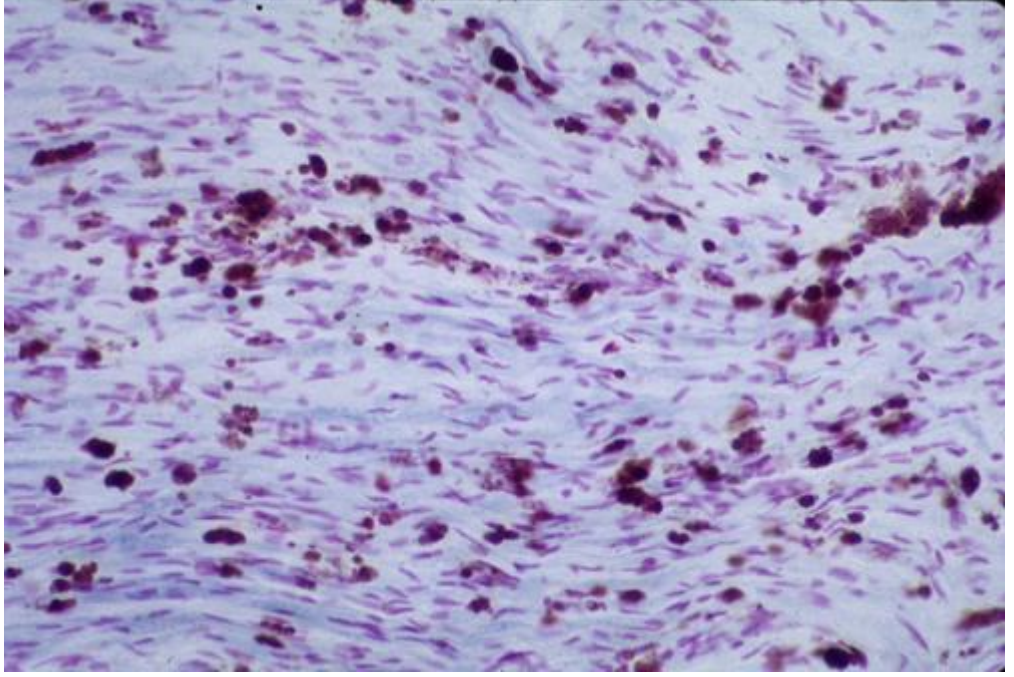
İlk olarak 1933 yılında patolog Dr. Joseph Godwin Greenfield tarafından rapor edilen Metakromatik lökodistropi (MLD), yağlı maddenin merkezi sinir sistemindeki ak maddede, periferel sinir hücrelerinde ve böbreklerde depolanmasıyla ortaya çıkan bir grup rahatsızlığa verilen addır. Krabbé hastalığı ile benzer olarak, MLD hastalığı da sinir hücrelerini koruyan miyelin kılıfa etki ederek semptomlarını gösterir. Arilsülfataz A enziminin eksikliği dolayısıyla ortaya çıkan MLD hastalığı otozomal çekinik bir rahatsızlıktır.



Şekil 3.7.1. Koyu renkli sülfatidlerin Schwann hücrelerinde birikimi ve ince miyelin yapısı.

MLD hastalığının üç adet karakteristik fenotipi mevcuttur. Bunlar: Geç yeni doğan, juvenil ve yetişkin fenotipleridirler. En sık görülen form geç yeni doğan evresi olup, semptomlar doğumdan sonraki 12. ile 20. aylar arasında ortaya çıkar. Bu hastalıkla doğan bebekler ilk başlarda normal bebekler gibi görünmelerine karşın, 2 yaşlarından önce yürümede zorluk yaşamaya başlarlar ve düşmeye eğilimleri vardır; ayrıca bunları kollarda ve bacaklarda kesik kesik gelen ağrı, körlüğe kadar ilerleyen görme yetisini kaybetme durumu, gelişimde gecikmeler, yutkunmada sıkıntılar, konvülsiyon ve demans takip eder. Çocuklar ayrıca kademeli olarak ilerleyen kas kaybı ile kas zayıflığı ve sonuç olarak yürüme yetisini kaybetme durumuyla karşılaşabilirler. MLD hastalığının bu formundan muzdarip çocuklar genellikle 5 yaşına gelmeden hayatlarını kaybederler. Juvenil formu taşıyan hastalarda semptomlar 3 ile 10 yaşları arasında görülmeye başlar. Semptomlar arasında okul performansında düşüş, zihinsel gerilik, ataksi, nöbetler ve demans vardır. Hasta 10 ile 20 yaşlarında hastalığın ilerlemesi ile hayatlarını kaybederler. Yetişkin formda ise semptomlar 16 yaşından sonra görülmeye başlar ve konsantrasyonda düşüşü, depresyonu, psikiyatrik bozuklukları, ataksiyi, nöbetleri, titremeyi ve demansı içerir. Hastalar genellikle semptomların görüldüğü andan sonraki 6 ile 14 yıl içerisinde hayatlarını kaybederler.

MLD hastalığının etkin bir tedavisi mevcut değildir; ancak semptomatik ve destek boyutundadır. Kemik iliği nakli bazı durumlarda hastalığın ilerlemesi durdurabilir. Dikkate değer ilerlemeler gen terapisi sonrasında denek hayvanlarında gerçekleştirilebilmiştir.



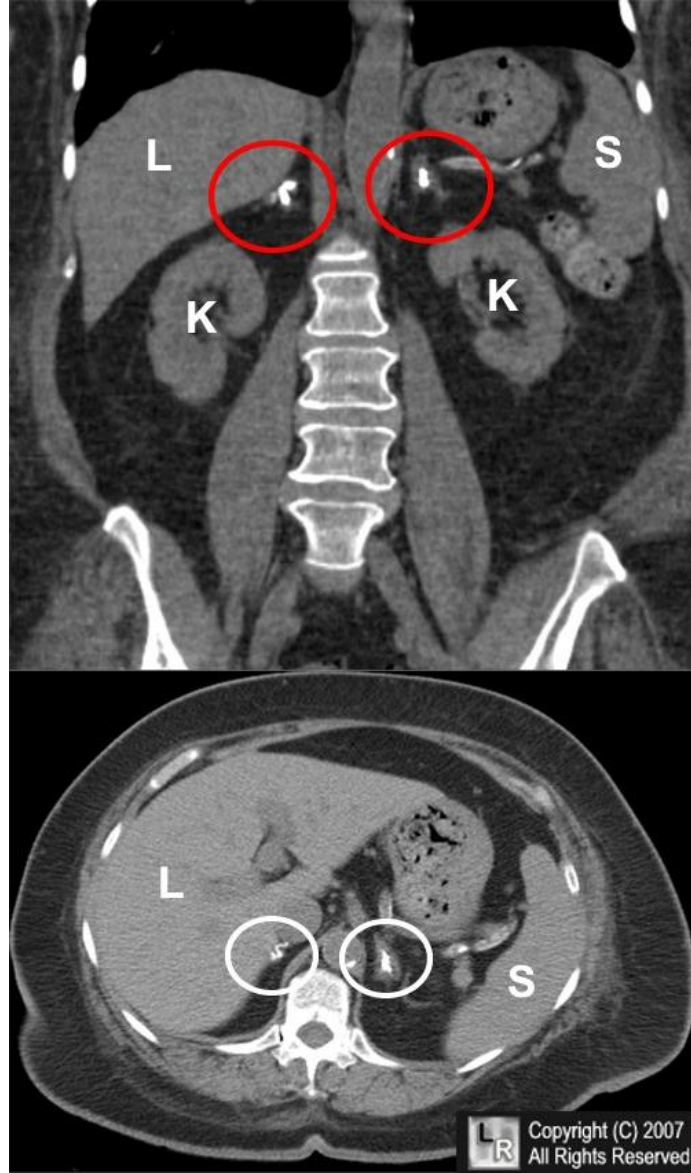
Şekil 3.7.2. Periferel sinirde kahverengi metakrom.

Yetişkin başlangıçlı MLD'nin tedavisine yönelik yapılan bir çalışmada, donörlerden alınan dokular allo-SCT ile hastalara aktarılmış fakat tatmin edici bir sonuç elde edilememiştir(*de Hosson et al, 2011*).

Bu hastalığın tedavisine yönelik yapılan bir başka çalışmada ise, arilsülfataz A enziminin intravenöz olarak transferi sonrasında kan-beyin bariyerini aşamayacağından dolayı araştırmacılar MLD fare üzerinde rekombinant arilsülfataz A enzimini serebrospinal sıvı içerisine minyatür pompalar ile infüze etmeyi başarmışlardır. Bu yöntem sonucunda hastalığın semptomlarında gerileme elde edilmesinin yanı sıra, yan etkilerde rapor edilmiştir(*Stroobants et al, 2011*).

3.8.WOLMAN HASTALIĞI

İlk olarak 1954 yılında Moshe Wolman tarafından teşhis edilen Wolman hastalığı, asit lipaz enziminin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, çetin geçen ve genellikle 1 yaşına kadar hastanın ölümüyle sonuçlanan bir lipit depo hastalığıdır. Otozomal çekinik olarak aktarılan bu hastalık, kolesterol esterlerinin ve trigliseritlerin hücre ve dokularda birikmesi sonucunda buralarda oluşturduğu hasar durumudur. Bu hastalıkla doğan bebekler en başlarda normal bir gelişme grafiğı sergilerlerken, bir anda ilerleyen zihinsel gerilik, oldukça büyümüş karaciğer ve dalak, abdomende gerginlik, steatoru da içeren gastrointestinal problemler, sarılık, anemi, kusma ve adrenal bezlerin sertleşmesiyle sonlanan kalsiyum birikimi ile hastalık kendini belli eder.



Şekil 3.8.1. Bilateral adrenal kalsifikasyonunun CT tarama görüntüsü. Adrenal bezler kırmızı içerisinde gösterilmektedir. L: karaciğer, S: dalak, K: böbrek.

Asit lipaz eksikliğinin bir diğer formu ise kolesterol ester depo hastalığıdır. Oldukça nadir görülen bu hastalıkta kolesterol esterleri ve trigliseritler kan, lenf ve lenfoid dokusunda birikimi ile sonuçlanır. Bu hastalıktan muzdarip çocuklarda karaciğerlerindeki büyüme sonucunda siroz oluşumu ve kronik karaciğer hastalıkları görülür. Ayrıca adrenal

bezlerinde kalsiyum birikimi sonucunda sarılık sonraki aşamalarda karşılaşılabilen bir durumdur. Hem Wolman hastalığı hemde kolesterol ester depo hastalığı için tedaviye yönelik enzim replasmanı bilim adamlarının son dönemlerde ilgi alanı içerisinde dir.

Wolman hastalığının hematopoietik hücre transplantasyonu(HTC) ile tedavisine yönelik sürdürülen bir çalışmanın sonuçlarına göre HTC uygulanmış dört hastanın iki tanesinde bu yöntem başarılı olmuştur. Transplantasyondan sonraki birkaç haftalık dönemde hepatik fonksiyonlar normale dönerken, sadece tek bir hastada adrenal fonksiyonlarda düzelme olmuştur. En yaşlı hastada adaptasyon süreci kolay olurken, sekonder sorunlar ortaya çıkmıştır(*Tolar et al, 2009*).

Yapılan bir başka çalışmada tütün bitkisine genetik aktarımla üretilen insan lizozomal asid lipaz enzimi, intraperitonel olarak Wolman'lı fareye enjekte edilmiştir. Üç gün süreyle hergün yapılan 10 adet enjeksiyon sonrasında farenin hepatik renginde normalleşme, hepatik kolesterol ve trigliserit düzeylerinde düşüş ve karaciğer, dalak ve intestinal villide lokalize köpüğümsü makrofaj miktarında düşüş rapor edilmiştir(*Du et al, 2008*).

KAYNAKLAR

Burtis CA, Ashwood ER (2001) Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th edn. Saunders Company.

Chérin P, Rose C, de Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, Grosbois B, Hachulla E, Jaussaud R, Javier RM, Noël E, Clerson P, Hartmann A. (2010) The neurological manifestations of Gaucher disease type 1: the French Observatoire on Gaucher disease (FROG). *J Inherit Metab Dis*; 33 (4): 331-338.

Clarke JT, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, Tropak MB. (2011) An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol Genet Metab*; 102 (1): 6-12.

de Hosson LD, van de Warrenburg BP, Preijers FW, Blijlevens NM, van der Reijden BA, Kremer HP, Lefeber DJ, Allebes WA, Al-Ali H, Niederwieser DW, Schaap NP, Schattenberg AV. (2011) Adult metachromatic leukodystrophy treated by allo-SCT and a review of literature. *Bone Marrow Transplant*; 46 (8): 1071-1079.

Dodge JC, Clarke J, Song A, Bu J, Yang W, Taksir TV, Griffiths D, Zhao MA, Schuchman EH, Cheng SH, O'Riordan CR, Shihabuddin LS, Passini MA, Stewart GR. (2005) Gene transfer of human acid sphingomyelinase corrects neuropathology and motor deficits in a mouse model of Niemann–Pick type A disease. *PNAS*; 102 (49): 17822-17827.

Du H, Cameron TL, Garger SJ, Pogue GP, Hamm LA, White E, Hanley KM, Grabowski GA. (2008) Wolman disease/cholesteryl ester storage disease:

efficacy of plant-produced human lysosomal acid lipase in mice. *J Lipid Res*; 49 (8): 1647-1657.

El-Kamah GY, El-darouti MA, Kotoury AI, Mostafa MI. (2009) Farber disease overlapping with stiff skin syndrome: Expanding the spectrum. *Egypt J Med Hum Genet*; 10 (1): 97-104.

Gürdöl F, Ademoğlu E (2006) *Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevleri*.

Holla C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. (2001) Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*; 27 (6): 1005-1012.

Kattner E, Schaäfer A, Harzer K. (1997) Hydrops fetalis: manifestation in lysosomal storage diseases including Farber disease. *Eur J Pediatr*; 156: 292-295.

Miranda CO, Teixeira CA, Liz MA, Sousa VF, Franquinho F, Forte G, Di Nardo P, Pinto-Do-Ó P, Sousa MM. (2011) Systemic Delivery of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Diminishes Neuropathology in a Mouse Model of Krabbe's Disease. *Stem Cells*; 29 (11): 1738-1751.

Nelson DL, Cox MM (2005) *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3rd edn. Worth Publishers.

Osher E, Fattal Valeski A, Sagie L, Urshanski N, Amir-Levi Y, Ktazburg S, Peleg L, Lerman-Sagie T, Zimran A, Elstein D, Navon R, Stern N, Valeski A. (2011) Pyrimethamine increases β -hexoaminidase activity in patients with late onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab*; 102 (3): 356-63.

Ramsubir S, Nonanka T, Gibrés CB, Carpentier S, Levade T, Medin JA. (2008) In vivo delivery of human acid ceramidase via cord blood transplantation and direct injection of lentivirus as novel treatment approaches for Farber disease. *Mol Genet Metab*; 95 (3): 133-141.

Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM, Kolodny E, Sathe S, Gwosdow AR, Taylor JS, Cole JA, Zimran A, Weinreb NJ. (2010) The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis*; 46 (1): 95-102.

Sargeant TJ, Wang S, Bradley J, Smith NJ, Raha AA, McNair R, Ziegler RJ, Cheng SH, Cox TM, Cachón-González MB. (2011) Adeno-associated virus-mediated expression of β -hexosaminidase prevents neural loss in the Sandhoff mouse brain. *Hum Mol Genet*; 20 (22): 4371-4380.

Sato M, Yoshida Y, Sakuragawa N, Arima M. (1988) Effects of dimethylsulfoxide on sphingomyelinase activities in normal and Niemann-Pick type A, B and C fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*; 962 (1): 59-65.

Schneiderman J, Thorman K, Charrow J, Kletzel M. (2007) Correction of enzyme levels with allogeneic hematopoietic cell transplantation in Niemann-Pick type B. *Pediatr Blood Cancer*; 49 (7): 987-989.

Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, Luzy C, Kolodny EH. (2009) Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med*; 11 (6): 435-433.

Stroobants S, Gerlach D, Matthes F, Hartmann D, Fogh J, Gieselmann V, D'Hooge R, Matzner U. (2011) Intracerebroventricular enzyme infusion corrects central nervous system pathology and dysfunction in a mouse

model of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol Genet*; 20 (14): 2760-2769.

Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, Cohen DE, Pastores G, Mistry PK. (2010) High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*; 33 (22) 291-300.

Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, Kivisto T, Charnas L, Shapiro EG, Orchard PJ. (2009) Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone Marrow Transplant*; 43: 21-27.

Voet D, Voet, JG (2004) *Biochemistry*, 3rd edn. John Wiley & Sons Inc.

Yeager AM, Uhas KA, Coles CD, Davis PC, Krause WL, Moser HW. (2000) Bone marrow transplantation for infantile ceramidase deficiency (Farber disease). *Bone Marrow Transplantation*; 26: 357–363.