

## STRESZCZENIE

Peroksysomy to wielofunkcyjne organelle, które spełniają kluczową rolę w licznych procesach biochemicznych dostosowując się dynamicznie do aktualnych wymogów fizjologicznych komórki. Zaburzenie struktury peroksysomów na skutek mutacji i dysfunkcji genów *PEX* lub innych genów kodujących białka biogenezy czy pojedyncze peroksysomalne białka funkcyjne stanowi podłoże patogenetyczne chorób peroksysomalnych. Proces  $\beta$ -oksydacji bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCFA) jest unikalnym szlakiem metabolicznym zlokalizowanym wyłącznie w peroksysomie. To warunkuje, że VLCFA jest głównym biomarkerem w diagnostyce chorób peroksysomalnych. Choroby peroksysomalne prezentują szerokie spektrum objawów klinicznych od neonatalnego, ciężkiego Zespołu Zellwegera z dysmorfia, dysfunkcją wielonarządową do późnoobjawowej adrenoleukodystrofii występującej u dorosłych, sprzężonej z chromosomem X. Dzięki zastosowaniu wysokospecjalistycznych technik analitycznych jest to stale powiększająca się grupa rzadkich chorób genetycznych.

## WPROWADZENIE

Peroksysomy zostały po raz pierwszy opisane w 1954r przez Rodin'a, ale ich właściwości biochemiczne zdefiniował Christian de Duve w 1965 r, odkrywając w nich enzymy generujące nadtlenek wodoru [1,2]. Peroksysomy, jednobłonowe organelle są obecne prawie we wszystkich komórkach eukariotycznych. Komórki ssaków zawierają setki peroksysomów, przy czym najliczniej występują one w wątrobie, nerkach i tkance nerwowej. Ich liczba, morfologia i wielkość są regulowane w odpowiedzi na sygnały środowiska i stopień rozwoju organizmu. Kształt i rozmiar ( $\Phi$  0,2–1 $\mu$ m) jest zależny od rodzaju tkanki [3]. Oszacowano, że czas półtrwania dla peroksysomu wynosi w przybliżeniu około dwóch dni, co sugeruje, że peroksysomalna biogeneza, aktywność biochemiczna i degradacja są procesami bardzo dynamicznymi [4]. Początkowo nie doceniano ich znaczenia i sądzono, że to mało znaczące organelle, ewentualne prekursorzy mitochondrium lub lizosomów. Badania ostatnich lat wykazały, że peroksysomy to wielozadaniowe organelle, które w różnych tkankach i organizmach spełniają kluczową rolę w licznych procesach biochemicznych w metabolizmie komórki.

## BIogeneza I Funkcje Peroksysomu

W okresie ostatnich trzech dekadach, nastąpił ogromny postęp w badaniach nad peroksysomami na poziomie biochemicznym i molekularnym. Zidentyfikowano około 30 genów *PEX* kodujących peroksyny, czynniki białkowe niezbędne w procesie biogenezy peroksysomu. Badania prowadzone przez Lazarowa i Fujiki [5], stworzyły podstawę opracowania modelu biogenezy peroksysomu. Model ten zakłada autonomiczność struktury, a proces formowania obejmuje etapy wzrostu z preperoksysomów i następnie podziału dojrzałego organellum. Wykazano, że mRNA kodujące enzymy macierzy peroksysomu oraz peroksysomalne białka błonowe są tworzone na wolnych polirybosomach i importowane z cytosolu do peroksysomalnej błony lub macierzy [5]. Zależnie od spełnianych funkcji klasyfikujemy 3 rodzaje peroksyn, które uczestniczą odpowiednio w tworzeniu błony peroksysomalnej, macierzy peroksysomu i jego morfogenezie. Białka Pex3, Pex16 i Pex19 zostały zidentyfikowane jako czynniki uczestniczące w kształtowaniu błony peroksysomalnej u drożdży. Dziesięć peroksyn Pex1, Pex2, Pex5, Pex6, Pex7, Pex10, Pex12, Pex13, Pex14, Pex26 uczestniczy w mechanizmie translokacji zszyntetyzowanych białek macierzy do wnętrza organelli [6]. Pozostałe peroksyny biorą udział w morfogenezie peroksysomów. Są to trzy izoformy białka rodziny Pex 11,  $\alpha$ -  $\beta$ -  $\gamma$ -, oraz białka DLP1 i Fis1, jak również mitochondrialny czynnik podziału (Mff, ang. *mitochondrial fission factor*) [7-9].

## Teresa J. Stradomska

Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej,  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

✉ Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” Al. Dzieci Polskich 20, 04730 Warszawa; tel.: (22) 815 16 38, e-mail: jstradomska@op.pl

Artykuł otrzymano 24 czerwca 2018 r.  
Artykuł zaakceptowano 24 września 2018 r.

**Słowa kluczowe:** peroksysomy, choroby zaburzenia biogenezy peroksysomu, deficyt pojedynczego enzymu/białka transportowego, zespół Zellwegera, adrenoleukodystrofia, VLCFA

**Wykaz skrótów:** ccALD (ang. *childhood cerebral ALD*) – dziecięca mózgowa postać ALD; DBP (ang. *D-bifunctional protein*) – białko dwufunkcyjne; DHA (ang. *docosahexaenoic acid*) – kwas dokozaheksaenowy; DPL-1 (ang. *dynamine related protein*) – białko podobne do dynaminy; ER (ang. *endoplasmic reticulum*) – siateczka endoplazmatyczna; MCS (ang. *membrane contact site*) – miejsce kontaktu błon; Mff (ang. *mitochondrial fission factor*) – mitochondrialny czynnik podziału; MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) – rezonans magnetyczny; NGS (ang. *next generation sequencing*) – sekwencjonowanie następnej generacji; LO (ang. *Lorenzo oil*) – Olej Lorenzo'a; PBD (ang. *peroxisomal biogenesis disorders*) – choroby zaburzenia biogenezy peroksysomu; PMP (ang. *peroxisomal membrane protein*) – peroksysomalne białko błonowe; PTS (ang. *peroxisome targeting signal*) – odcinki sygnałowe białek peroksysomalnych; ROS (ang. *reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu; VLCFA (ang. *very long chain fatty acids*) – bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe; WES (ang. *whole-exome sequencing*) – sekwencjonowanie całego eksomu; X-ALD (ang. *X-linked adrenoleukodystrophy*) – adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X; ZS (ang. *Zellweger Syndrome*) – zespół Zellwegera; ZSDs (ang. *Zellweger spectrum disorders*) – choroby spektrum zespołu Zellwegera

**Podziękowania:** Praca finansowana przez Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka ze środków przeznaczonych na naukę (S155/2017; S161/2017).



Tabela 1. Choroby peroksysomalne.

Grupa	Nazwa grupy	Lokalizacja defektu	Nazwa choroby
1.	choroby zaburzenia biogenezy peroksysomu	biogeneza peroksysomów defekt morfogenezy	Spektrum Zespołu Zellwegera Chondrodystrofia Rizomeliczna (RCDP typ I) Chondrodystrofia Rizomeliczna (RCDP typ V) Deficyt DLP1; PEX11β
2.	deficyt pojedynczego enzymu/białka transportowego	β-oksydacja kwasów tłuszczowych α- oksydacja kwasów tłuszczowych biosynteza eterofosfolipidu metabolizm kwasów żółciowych metabolizm nadtlenu wodoru detoksyfikacja glioksyalanu	Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X Deficyt oksydazy acylo CoA 1 Deficyt białka dwufunkcyjnego, DBP Deficyt białka X nośnika grupy sterolowej Deficyt racemazy 2-metyloacylo-CoA Deficyt ABCD5 Deficyt hydroksylazy fitanoylo-CoA (choroba Refsuma) Deficyt acyltransferazy dihydroksyacetono- fosforanowej (RCDP typ II) Deficyt syntazy alkylodihydroksyacetono- fosforanowej (RCDP typ III) Deficyt reduktazy AcyloCoA (FAR1, RCDP typ IV) Deficyt oksydazy acylo CoA 2 Deficyt ABCD3 Deficyt katalazy (akatalazemia) Deficyt aminotransferazy alaninoglioksalanu (hyperoksaluria typu I)
3	Inne choroby metaboliczne z równolegle występującym defektem peroksysomalnym		Zespół ciągłego genu Letalny defekt mitochondrialno- peroksysomalny

cja glioksalanu oraz nadtlenu wodoru. Procesy te szczególnie były opisywane we wcześniejszych opracowaniach [23,24]. Analiza powyższych szlaków biochemicznych uwidacznia liczne związki między peroksysomami a innymi kompartmentami komórki. Chociaż wcześniej uważano, że peroksysomy spełniają autonomicznie swoje funkcje metaboliczne, głównie mając na uwadze produkcję i inaktywację nadtlenu wodoru i reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*) to obecnie odkrywając coraz więcej ich właściwości wiemy, że wypełniając swoje zadania biochemiczne muszą one integralnie współdziałać z innymi organellami komórkowymi. Synteza czy rozpad wielu skomplikowanych związków chemicznych przebiega wieloetapowo, a pojedyncze etapy są umiejscowione w różnych organellach subkomórkowych [24]. Peroksysomy współpracują z mitochondrium w degradacji kwasów tłuszczowych, detoksykacji glioksalanu, a z ER w procesie syntezy eterofosfolipidów, kwasów żółciowych. W lizosomach natomiast następuje uwalnianie kwasów tłuszczowych z rozbudowanych związków lipidowych, które następnie ulegają oksydacji w peroksysomach. Z kolei pewne białka jak np. czynniki podziału DLP1 i Mff są aktywne zarówno w mitochondriach jak i peroksysomach. Podobnie wykazano podwójną lokalizację (mitochondrium/peroksysom) dla niektórych enzymów [24,25]. Drogi komunikacyjne między poszczególnymi organellami są niezbędne do optymalizacji ich funkcji metabolicznych. Ostatnie dane wykazują, że dla przeprowadzenia pewnych procesów konieczne jest spojenie peroksysomu z ER. Białka błonowe związane z ER

(VAPA i VAPB) łączą się z peroksysomalnym białkiem błonowym ACBD5 unieruchamiając peroksysom tworząc miejsce kontaktu błon (MCS, ang. *membrane contact site*), w którym błony organelli zbliżają się, ale nie ulegają fuzji. W miejscach tych zachodzi wymiana jonów i lipidów. Interakcja ta wymagana jest dla procesu wzrostu organelli i utrzymania homeostazy lipidowej [26,27]. Podobne miejsca kontaktu błon obserwowano w układzie mitochondrium – peroksysom. Wymiana cząsteczek pomiędzy peroksysomami a innymi organellami może zachodzić z udziałem różnych mechanizmów, które pozostają w fazie badań. Sugeruje się, że jednym z nich jest transport pęcherzykowy [28].

## CHOROBY PEROKSYSOMALNE

Zaburzenie struktury peroksysomu na poziomie biogenezy lub defektu pojedynczego enzymu stanowi podłoże patogenetyczne chorób peroksysomalnych. Choroby peroksysomalne obejmują dwie grupy, choroby będące skutkiem zaburzenia biogenezy peroksysomu (PBD, ang. *peroxisomal biogenesis disorders*) oraz deficyt pojedynczego białka peroksysomalnego (SED, ang. *single enzyme deficiencies*) (Tab. 1). PBD spowodowane są mutacją w co najmniej jednym z 14 genów *PEX*, najliczniej mutacje występują w genach *PEX1* – 60%, *PEX6* – 16% i *PEX12* – 7%. Pierwszą chorobą peroksysomalną opisaną przez Zellwegera był letalny zespół mózgowo-wątrobowo-nerkowy, obecnie określany jako klasyczny zespół Zellwegera (ZS, ang. *Zellweger Syndrom*). Choroby zaburzenia biogenezy

peroksysomu klasyfikowane są w dwóch podgrupach: choroby spektrum zespołu Zellwegera (ZSDs, ang. *Zellweger spectrum disorders*) i chondrodystrofia rizomeliczna (RCDP, ang. *rhizomelic chondrodysplasia punctata*) typu I. Objawy kliniczne występujące u chorych to dysmorfia twarzowoczaszkowa, nieprawidłowości w budowie szkieletu, hepatomegalia, dysfunkcja wątroby, uszkodzenie oczu i słuchu, niewydolność kory nadnerczy, wrodzone wady serca, uszkodzenie nerek. Większość procesów metabolicznych przebiegających w peroksysomach dotyczy związków lipidowych, niezbędnych w procesie tworzenia i funkcjonowania układu nerwowego stąd większości chorób towarzyszą objawy neurologiczne, w tym encefalopatia, dysmielinizacja, hipotonia mięśniowa, neuropatia, napady padaczkowe oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego [3,29].

W przeważającej większości chorzy z PBD prezentują klasyczny ZS. Obecnie, dzięki większej wiedzy klinicystów jak i łatwieszemu dostępowi do wysokospecjalistycznych technik diagnostycznych pojawiły się opisy pacjentów późno objawowych z ZSDs. Szczególnie pacjenci z postacią młodzieńczą lub występującą u dorosłych są trudni do zdiagnozowania. W tej grupie występuje duża heterogenność symptomów, chorzy mogą mieć dysmorfie lub nie, a opóźnienie rozwoju może ujawnić się w różnym stopniu lub być niezauważalnym [30].

Chondrodystrofia rizomeliczna występuje z częstością 1:100 000. Większość pacjentów ma defekt w PEX7 (RCDP1), pozostałe postaci choroby związane są z uszkodzeniem enzymów uczestniczących w syntezie plazmalogenu (GNPAT, AGPS, FAR1) [31]. Obraz kliniczny RCDP typu 1-3 jest na ogół ciężki, charakteryzuje się anomalią szkieletu, uszkodzeniem wzroku, opóźnieniem psychoruchowym. Najcięższą postacią prezentują pacjenci z niewielkim lub zerowym poziomem plazmalogenu, u których obserwowano zmiany w mielinie i atrofię mózdzku. Opisano również pacjentów o łagodnej postaci z obniżonym poziomem plazmalogenu [32].

Najczęściej występującą chorobą peroksysomalną jest adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X (X-ALD, ang. *X-linked adrenoleukodystrophy*) z częstością występowania 1:17 000 [33]. Jest to postępująca choroba neurodegeneracyjna, spowodowana defektem genu kodującego błonowe białko transportowe ABCD1 dostarczające VLCFA do peroksysomu. Uszkodzenie procesu peroksysomalnej  $\beta$ -oksydacji na etapie transportu powoduje kumulację VLCFA w tkankach i płynach ustrojowych. Choroba występuje w kilku fenotypach klasyfikowanych zależnie od wieku zachorowania, symptomatologii i szybkości progresji. Dwa najczęstsze fenotypy to najcięższa letalna postać mózgową dziecięcą (*ccALD*, ang. *childhood cerebral ALD*) z objawami pojawiającymi się we wczesnym okresie dzieciństwa (4-8 roku życia) i najłagodniejsza adrenomieloneuropatia (AMN) w której demonstracja objawów występuje głównie w 3-ciej i 4- tej dekadzie życia i obejmuje obwodowy układ nerwowy. W prowadzonych badaniach molekularnych nie wykazano korelacji genotyp-fenotyp [34,35].

Drugim najczęściej występującym zaburzeniem peroksysomalnej  $\beta$ -oksydacji jest niedobór białka dwufunkcyjnego (DBP, ang. *D-bifunctional protein deficiency*), który w formie klinicznej przypomina ZS z dysmorfia twarzowoczaszkową, migracją neuronów oraz krótkim okresem przeżycia. Białko DBP, określane również jako białko MFP2 (ang. *multifunctional protein-2*), wykazuje dwie aktywności katalityczne jako hydrataza 2-enoilo-CoA i dehydrogenaza (3R)-hydroksyacyl-CoA, co warunkuje trzy różne typy funkcji niedoboru DBP, przy czym najcięższym jest deficyt obu aktywności enzymu. Ostatnio opisano jednak postaci choroby charakteryzujące się bardzo łagodnym przebiegiem, co rozszerza perspektywę klinicznych manifestacji niedoboru DBP [29,36].

Choroby peroksysomalne należą do grupy chorób rzadkich. W oparciu o analizę wyników z badań diagnostycznych chorób peroksysomalnych prowadzonych w IPCZD dla obszaru całego kraju, oszacowano częstość występowania chorób peroksysomalnych w populacji polskiej. I tak zaburzenia biogenezy peroksysomu występują w liczbie 0,20 przypadków na 100 000 urodzeń. Natomiast częstość występowania X-ALD/AMN w Polsce wynosi 2,9 przypadków na 100 000 żywo urodzonych chłopców. Dane te pokrywają się z danymi z innych światowych ośrodków medycznych [34].

## NOWOODKRYTE CHOROBY PEROKSYSOMALNE

### NIEDOBÓR OKSYDAZY ACYLO-COA 2

Oksydaza acylo-CoA 2 jest jedną z dwóch różnych oksydaz acyloCoA związanych ze szlakiem peroksysomalnej  $\beta$ -oksydacji. W 2016 roku opisano dwóch pacjentów, u których stwierdzono deficyt oksydazy acylo-CoA 2. Chorzy wykazywali zaburzenia hepatologiczne, ataksję i upośledzenie funkcji poznawczych. Analizy biochemiczne wykazywały podwyższone poziomy transaminaz i wysokie stężenie kwasów żółciowych [37]. Oksydaza acylo-CoA 2 została zidentyfikowana w peroksysomach wątroby, uczestniczy ona specyficznie w reakcjach degradacji kwasów tłuszczowych o rozgałęzionych łańcuchach, w tym kwasu pristanowego i prekursorów kwasów żółciowych (THCA, DHCA).

### NIEDOBÓR BIAŁKA ABCD3

Białko ABCD3, znane również jako PMP70, jest błonowym białkiem transportowym należącym do rodziny białkowych transporterów błonowych ABC z kasetą wiążącą ATP zaangażowanym w transport substratów białkowych do wnętrza peroksysomu. Opisano pacjenta z hepatosplenomegalią, znaczną niewydolnością wątroby, u którego analiza biochemiczna wykazała kumulację kwasów di- i tri-hydroksycholestanowych. Przeprowadzona analiza molekularna wykazała defekt w genie kodującym ABCD3 [38].

### NIEDOBÓR BIAŁKA ACBD5

ACBD5 to peroksysomalne białko błonowe z N-końcową domeną wiążącą skierowaną do cytosolu. Wcześniej-

**Tabela 2.** Markery biochemiczne w diagnostyce chorób peroksysomalnych.

Choroba peroksysomalna	VLCFA	Kwas fitanowy	Kwas pristanowy	Plazmalogen	DHCA/THCA	Gen
ZSD	↑↑	N-↑	N-↑	↓ N	↑	<i>PEX 1,2,3,5,6,10, 12, 13,14,16,19,26</i>
RCDP I	N	N-↑	N	↓	N	<i>PEX 7</i>
X-ALD	↑	N	N	N	N	<i>ABCD1</i>
ACOX1	↑	N	N	N	N	<i>ACOX1</i>
DBP	↑	↑-N	↑-N	N	↑-N	<i>17HSDB4</i>
SCPx	N	↑-N	↑	N	↑	<i>SCP2</i>
AMACR	N	↑-N	↑	N	↑	<i>AMACR</i>
RCDP II	N	N-↑	N	↓	N	<i>GNPAT</i>
RCDP III	N	N-↑	N	↓	N	<i>AGPS</i>
Hyperoksaluria	N	N	N	N	N	<i>AGXT</i>
Alcatalazemia	N	N	N	N	N	<i>CAT</i>

ZSD – Spektrum Zespołu Zellwegera; RCDP I – chondrodystrofia rizomeliczna typ I; X-ALD – adrenoleukodystrofia; ACOX1 – deficyt oksydazy acylo CoA; DBP – deficyt białka dwufunkcyjnego; SCPx – deficyt białka X nośnika grupy sterolowej; AMACR – deficyt racemazy 2-metyloacylo-CoA; RCDP II – deficyt acylotransferazy dihydroksyacetonofosforanowej; RCDP III – deficyt syntazy alkilodihydroksyacetonofosforanowej; VLCFA – bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe; DHCA/THCA – metabolity kwasów żółciowych; N – poziomy normalne; ↑ – poziomy podwyższone; ↓ – poziomy obniżone; Tab. wg Stradomska TJ [23] zmodyfikowana.

szere analizy proteomiczne ustaliły jego lokalizację w peroksysomach wątroby szczura i człowieka. W ostatnim okresie opisano niedobór tego białka u jednego pacjenta z postępującą leukodystrofią, rozszczepieniem podniebienia, ataksją i dystrofią nerek. Z parametrów biochemicznych wykazano jedynie podwyższone poziomy VLCFA. Rola jaką spełnia w metabolizmie komórkowym ACBD5 nie jest do końca wyjaśniona, wiadomo, że działa ono jako receptor wiążący dla VLCFA-CoA, i wstępuje w interakcje z VAPB, białkiem związanym z ER uczestnicząc w powstawaniu miejsc kontaktu błon ER – peroksysom [39,40].

#### DIAGNOSTYKA CHOROÓB PEROKSYSOMALNYCH

Tak naprawdę historia chorób peroksysomalnych zaczęła się w 1973 roku, gdy Goldfisher wykazał morfologiczny brak peroksysomów w hepatocytach i komórkach kanalików nerkowych u pacjentów z ZS. Następnie w latach 80. zostały opublikowane dwie kluczowe prace, które wykazały podwyższone poziomy VLCFA i deficyt plazmalogenu u pacjentów z ZS. Te trzy odkrycia stanowiły podstawę do dalszych szczegółowych badań funkcji tych organelli w metabolizmie komórki i jednocześnie pozwoliły ukierunkować diagnostykę chorób peroksysomalnych na poziomie biochemicznym [41-43].

Diagnostyka chorób peroksysomalnych prowadzona jest na bazie detekcji związków zidentyfikowanych jako markery biochemiczne (Tab. 2). Głównym markerem biochemicznym dla tej grupy chorób rzadkich są bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe. VLCFA (> C22:0, C24:0, C26:0) są kwasami ulegającymi degradacji wyłącznie w systemie peroksysomalnej β-oksydacji. Uszkodzenie tego

procesu prowadzi do nagromadzenia VLCFA w tkankach i płynach ustrojowych. Identyfikacja podwyższonych poziomów VLCFA, jako C24:0/C22:0, C26:0/C22:0 w surowicy metodą analizy instrumentalnej wskazuje na zaburzenie procesu peroksysomalnej β-oksydacji [24]. Detekcja podwyższonych poziomów VLCFA w surowicy lub plazmie jest podstawowym kryterium diagnostycznym w diagnostyce zaburzeń biogenezy peroksysomu (zespół Zellwegera), niedoboru pojedynczego enzymu czy białka transportowego. Podstawa wiarygodnej diagnostyki biochemicznej to dobrze opracowane wartości przedziałów referencyjnych [34]. Znajomość czynników klinicznych, żywieniowych i terapeutycznych wpływających na labilność określonego biomarkera chemicznego zwiększa jego wiarygodność diagnostyczną. Bardzo częstym objawem klinicznym obserwowanym u pacjentów z chorobą peroksysomalną jest padaczka. W przypadkach postaci lekoopornej często stosowana jest dieta ketogenna. Wykazano, że dieta ketogenna nie zaburza wartości diagnostycznej parametrów VLCFA [44]. Drugim znamienym kryterium klinicznym w grupie pacjentów z zaburzeniem działania pojedynczego enzymu lub biogenezy peroksysomu są zaburzenia funkcji wątroby. Analiza poziomów VLCFA u chorych z niewydolnością wątroby o podłożu innym, niż choroba peroksysomalna, wykazała podwyższenie wartości oznaczanych parametrów co wskazuje, że zaburzenie funkcji wątroby o innej etiologii niż defekt peroksysomu może generować wyniki fałszywie dodatnie [44].

Bazując na wartościach poziomów VLCFA w grupie hemi- i heterozygot X-ALD/AMN oraz w grupie kontrolnej wykazano, że optymalne różnicowanie diagnostyczne w diagnostyce chorób peroksysomalnych uzyskujemy

analizując 5 parametrów VLCFA (C24:0/C22:0, C26:0/C22:0, C24:0, C26:0) [45].

Diagnostyka chorób peroksysomalnych prowadzona w IPCZD pozwoliła na opracowanie wartości przedziałów referencyjnych poziomów VLCFA dla chorób zaburzenia biogenezy peroksysomu, defektu pojedynczego enzymu peroksysomalnego oraz hemi- i heterozygot adrenoleukodystrofii sprzężonej z chromosomem X w populacji polskiej [34]. Analiza VLCFA może być stosowana w metodzie skinningu rodzinnego w celu identyfikacji potencjalnych chorych w rodzinie. Została ona również użyta do oceny zdolności prokreacyjnych mężczyzn z adrenomieloneuropatią, późną postacią X-ALD. Badania wykazały, że wskaźnik oceny zaburzenia zdolności prokreacyjnych mężczyzn z AMN jest niewiele wyższy od wykazywanej niepłodności par w Polsce [46].

Na obecnym etapie wiedzy szczegółowy mechanizm patogenezy chorób peroksysomalnych nie jest znany. Przyjmuje się, że VLCFA są głównym czynnikiem sprawczym odpowiedzialnym za neurodegenerację układu nerwowego. Kumulacja VLCFA w organizmie powoduje zmiany morfologiczne, głównie w błonie komórkowej oraz w strukturze mieliny. W badaniach *in vitro* wykazano toksyczny wpływ VLCFA na komórki nerwowe [47]. To jest zgodne z badaniami wykazującymi silną korelację ( $r^2=0,822$ ) poziomu kwasu cerotowego (C26:0) ze stopniem ciężkości choroby w grupie chorych z zaburzeniem biogenezy peroksysomu [34].

Drugim ważnym markerem stosowanym w diagnostyce chorób peroksysomalnych jest kwas fitanowy (PhA, ang. *phytanic acid*). PhA podlega degradacji w procesie peroksysomalnej  $\alpha$ -oksydacji. Deficyt hydroksylazy fitanoiloCoA prowadzi do akumulacji PhA w tkance nerwowej. Parametr ten jest głównym biomarkerem w diagnostyce choroby Refsuma. Związek pochodzi wyłącznie ze źródeł egzogennych i jako parametr biochemiczny jest zależny od stosowanej diety co powoduje, że jest markerem mało stabilnym.

Peroksysomy są miejscem formowania wiązania eterowego w syntezie plazmalogenu, głównego czynnika lipidowego struktury błon cytoplazmatycznych i komórek tkanki nerwowej. W diagnostyce chorób peroksysomalnych deficyt tego biomarkera stwierdzamy w ciężkich postaciach klinicznych ZSDs i RCDP.

W ostatnim okresie opracowano oznaczanie C26:0 lysosofosfatydylocholino w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas (LC-MS/MS). Umożliwiło to wprowadzenie tej nowej procedury jako metody w badaniu przesiewowym w kierunku X-ALD [48]. Dla potwierdzenia diagnozy w przypadku wyników pozytywnych konieczne jest ilościowe oznaczenie poziomów VLCFA w surowicy.

Coraz częściej jako pierwszy test w procesie diagnostycznym u pacjentów z klinicznym podejrzeniem choroby peroksysomalnej lub innych chorób z grupy wrodzonych wad metabolizmu wybierana jest analiza molekularna

polegająca na sekwencjonowaniu całego eksomu, WES (ang. *whole exome sequencing*), sekwencjonowaniu całego genomu, WGS (ang. *whole genome sequencing*) czy sekwencjonowaniu nowej generacji NGS (ang. *next-generation sequencing*). Badania przeprowadzone przez Ghosh'a wykazują, że wprowadzenie NGS do algorytmu diagnostycznego dla chorób rzadkich poprawia dokładność i szybkość procesu diagnostycznego [49]. W wypadku otrzymania pozytywnych wyników z zasady należy przeprowadzić analizę biochemiczną w celu sprawdzenia czy znalezione mutacje są przyczyną choroby [50].

## LECZENIE

Chociaż obecnie nie są znane skuteczne metody leczenia chorób peroksysomalnych, to jednak podejmowane są próby leczenia czy też opóźnienia wystąpienia pierwszych objawów, jak w wypadku X-ALD. Działanie terapeutyczne prowadzi do normalizowania parametrów biochemicznych, w tym wyrównywania niewydolności kory nadnerczy. Postępowanie dietetyczne polega na eliminacji metabolitów kumulowanych i uzupełnianiu deficytowych. Jednakże VLCFA jest głównie pochodzenia endogenne i sama dieta nie jest wystarczająca [51,52].

## CHOROBY PBD

Prowadzenie pacjenta z chorobą z grupy PBD obejmuje regularne badania neurologiczne, badania słuchu, wzroku jak również monitorowanie czynności wątroby i nadnerczy. Próby leczenia skupiają się generalnie na interwencjach dietetycznych. Jednakże raporty dotyczą często pojedynczych pacjentów lub małej grupy chorych, a prezentowane wyniki są rozbieżne odnośnie korzyści klinicznych. Pacjent z klasyczną postacią ZS był prowadzony na mieszance zawierającej GTO (oleinian trójglicerolu) z wykluczeniem VLCFA przez okres kilku miesięcy. Obserwowano obniżenie poziomu VLCFA o około 50%, pomimo tego chłopiec zmarł w wieku 12 miesięcy [53].

Suplementacja DHA u pacjentów z PBD prowadzi do niejednoznacznych wyników i opisywane są rozbieżne skutki kliniczne. Pierwsze doniesienia, badań prowadzonych przez Martinez, były bardzo optymistyczne i sugerowały poprawę neurologiczną. Jednakże Paker w przeprowadzonych badaniach randomizowanych stwierdził, że co prawda podaż DHA podnosi jego poziom w plazmie, ale nie obserwujemy poprawy funkcji klinicznych [54,55].

Ostatnie wyniki badań, w grupie pacjentów z ZSDs, u których zastosowano suplementację diety kwasem cholewym w celu zmniejszenia syntezy prekursorów kwasów żółciowych, potwierdzają obniżenie poziomów DHCA i THCA. Niestety, równocześnie wykazują, że metoda nie może być stosowana w grupie pacjentów z poważną dysfunkcją wątroby ze względu na silny efekt toksyczny, co ogranicza jej zastosowanie jedynie do łagodnych postaci ZSDs [56].

Natomiast kwas fitanowy pochodzi wyłącznie ze źródeł egzogennych, stąd zastosowanie diety eliminacyjnej

powoduje normalizację poziomu tego biomarkera w surowicy i co najważniejsze koresponduje z poprawą funkcji neurologicznych [57,58].

## ADRENOLEUKODYSTROFIA

Olej Lorenzo'a (LO) czyli mieszanina estrów glicerolu kwasu oleinowego i erukowego w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tłuszczu normalizuje poziom VLCFA w surowicy, ale nie zatrzymuje progresji choroby. Natomiast u pacjentów bezobjawowych zapobiega wystąpieniu formy mózgowej i opóźnia aktywację objawów [59]. Przeprowadzona analiza stężenia wzorca biomarkera podczas podaży LO wykazała, że wraz z obniżeniem nasyconych bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych następuje podwyższenie poziomu kwasów nienasyconych VLCFA [30].

Przeszczep szpiku (HSCT, ang. *haematopoietic stem cell transplantation*) jest stosowny jako metoda z wyboru u osób z mózgową formą X-ALD we wczesnym stadium choroby, z niewielkimi zmianami w obrazie MRI mózgu (< 8 pkt w skali Loes'a). Ostatnie opracowania wykazują pozytywne wyniki (zatrzymanie procesu demielinizacji) przy śmiertelności w granicach 5-20% [60,61]. W przypadku przyjęcia przeszczepu wykazano, że poziom VLCFA obniża się do poziomu odpowiedniego dla heterozygot X-ALD/AMN w czasie 8-12 miesięcy po transplantacji [34].

Obiecujące wyniki uzyskano stosując terapię genową. Transplantację z autologicznym szpikiem kostnym transfekowanym *in vitro* genem *ABCD1* przeprowadzono u dwóch pacjentów. Uzyskano w ten sposób stabilizację skorygowanej syntezy białka ABCDP w granulocytach po 16 miesiącach oraz cofnięcie demielinizacyjnych zmian zapalnych w mózgu. Obecnie procedura jest w fazie badań klinicznych [62]. Doświadczenia wykazują, że VLCFA jest labilnym, dynamicznym biomarkerem, którego monitorowanie pozwala na ocenę efektów stosowanej terapii zarówno podczas stosowanej terapii dietetycznej jak i HSCT [63].

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w zakresie poznania roli peroksysomów w rozwoju i zdrowiu człowieka. Łatwiejszy dostęp do wysokospecjalistycznej diagnostyki metabolicznej sprawia, że rozpoznajemy coraz więcej wrodzonych wad metabolicznych w tym, chorób peroksysomalnych, nawet o łagodnej postaci. Szybki postęp technologiczny przyspiesza diagnostykę i umożliwia identyfikację nowych biomarkerów, nowych chorób i nowych fenotypów. Stwarza to podstawy poznania szczegółowej patogenezy chorób peroksysomalnych, co powinno przyczynić się do opracowania skutecznych metod leczenia, których obecnie brak.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rhodin J (1954) Correlation of ultrastructural organization and function in normal and experimentally changed peroxisomal convoluted tubule cells of the mouse kidney. PhD-thesis, Aktiebolaget Godvil, Stockholm

- de Duve C, Baudhuin P (1966) Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiol Rev* 46: 323-357
- Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE (2013) Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev* 17: 187-196
- Anding AL, Baehrecke EH (2017) Cleaning House: Selective Autophagy of Organelles. *Dev Cell* 41: 10-22
- Lazarow PB, Fujiki Y (1985) Biogenesis of peroxisomes. *Annu Rev Cell Biol* 1: 489-530
- Fujiki Y (2000) Peroxisome biogenesis and peroxisome biogenesis disorders. *FEBS Lett* 476: 42-46
- Thoms S, Erdmann R (2005) Dynamamin-related proteins and Pex11 proteins in peroxisome division and proliferation. *FEBS J* 272: 5169-5181
- Fujiki Y, Itoyama A, Abe Y, Honsho M (2014) Molecular complex coordinating peroxisome morphogenesis in mammalian cells. W: Brocard C, Hartig A (red) *Molecular Machines Involved in Peroxisomes Maintenance*. Springer-Verlag, Berlin, 391-401
- Hua R, Kim PK (2016) Multiple paths to peroxisomes: Mechanism of peroxisome maintenance in mammals *Biochim Biophys Acta* 1863: 881-891
- Kim PK, Hettema EH (2015) Multiple pathways for protein transport to peroxisomes. *J Mol Biol* 427: 1176-1190
- Liu Y, Yagita Y, Fujiki Y (2016) Assembly of peroxisomal membrane proteins via the direct Pex19p-Pex3p pathway. *Traffic* 17: 433-455
- Hua R, Gidda SK, Aranovich A, Mullen RT, Kim PK (2015) Multiple domains in PEX16 mediate its trafficking and recruitment of peroxisomal proteins to the ER. *Traffic* 16: 832-852
- Kim PK, Mullen RT, Schumann U, Lippincott-Schwartz J (2006) The origin and maintenance of mammalian peroxisomes involves a *de novo* PEX16-dependent pathway from the ER. *J Cell Biol* 173: 521-532
- Agrawal G, Joshi S, Subramani S (2011) Cell-free sorting of peroxisomal membrane proteins from the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 9113-9118
- Yonekawa S, Furuno A, Baba T, Fujiki Y, Ogasawara Y, Yamamoto A, Tagaya M, Tani K (2011) Sec16B is involved in the endoplasmic reticulum export of the peroxisomal membrane biogenesis factor peroxin 16 (Pex16) in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 12746-12751
- Matsuzono Y, Fujiki Y (2006) In vitro transport of membrane proteins to peroxisomes by shuttling receptor Pex19p. *J Biol Chem* 281: 36-42
- Aranovich A, Hua R, Rutenberg AD, Kim PK (2014) PEX16 contributes to peroxisome maintenance by constantly trafficking PEX3 via the ER. *J Cell Sci* 127: 3675-3686
- Mayerhofer PU, Bañó-Polo M, Mingarro I, Johnson AE (2016) Human peroxin PEX3 is cotranslationally integrated into the ER and exits the ER in budding vesicles. *Traffic* 17: 117-130
- Novikoff PM, Novikoff AB (1972) Peroxisome in absorptive cells of mammalian small intestine. *J Cell Biol* 53: 532-560
- Motley AM, Hettema EH (2007) Yeast peroxisomes multiply by growth and division. *J Cell Biol* 178: 399-410
- Islinger M, Grille S, Fahimi HD, Schrader M (2012) The peroxisome: an update on mysteries. *Histochem Cell Biol* 137: 547-574
- Platta HW, Erdmann R (2007) Peroxisomal protein import machinery. *FEBS Lett* 581: 2811-2819
- Wanders RJA (2014) Metabolic functions of peroxisomes in health and disease. *Biochimie* 98: 36-44
- Stradomska TJ (2011) Peroksysomy - funkcje i zaburzenia metaboliczne. *Postepy Biochem* 57: 183-190
- Thoms S, Grønberg S, Gärtner J (2009) Organelle interplay in peroxisomal disorders. *Trends Mol Med* 15: 293-302
- Costello JL, Castro IG, Hacker C, Schrader TA, Metz J, Zeuschner D, Azadi AS, Godinho LF, Costina V, Findeisen P, Manne A, Islinger M, Schrader M (2017) ACBD5 and VAPB mediate membrane associations between peroxisomes and the ER. *J Cell Biol* 216: 331-342
- Hua R, Cheng D, Coyaud E, Freeman S, Di Pietro E, Wang Y, Vissa A, Yip CM, Fairn GD, Braverman N, Brumell JH, Trimble WS, Raught B,

- Kim PK (2017) VAPs and ACBD5 tether peroxisomes to the ER for peroxisome maintenance and lipid homeostasis. *J Cell Biol* 216: 367-377
28. Neuspiel M, Schauss AC, Braschi E, Zunino R, Rippstein P, Rachubinski RA, Andrade-Navarro MA, McBride HM (2008) Cargo-selected transport from the mitochondria to peroxisomes is mediated by vesicular carriers. *Curr Biol* 18: 102-108
  29. Stradomska TJ (2010) Choroby peroksysomalne. *Pediatr Pol* 85: 148-155
  30. Rydzanicz M, Stradomska T, Jurkiewicz E, Jamroz E, Gasperowicz P, Kostrzewa G, Ploski R, Tylki-Szymańska A (2017) Mild Zellweger syndrome due to a novel PEX6 mutation: correlation between clinical phenotype and *in silico* prediction of variant pathogenicity. *J Applied Genet* 58: 475-48
  31. Bams-Mengerink AM, Koelman JH, Waterham H, Barth PG, Poll-The BT (2013) The neurology of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Orphanet J Rare Dis* 8: 174
  32. Bams-Mengerink AM, Majoie CB, Duran M, Wanders RJ, van Hove J, Scheurer CD, Barth PG, Poll-The BT (2006) MRI of the brain and cervical spinal cord in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Neurology* 66: 798-803
  33. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW (2001) Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 49: 512-517
  34. Stradomska TJ, Tylki-Szymańska A (2009) Serum VLCFA levels determined by gas chromatography in the diagnosis of peroxisomal disorders. *Folia Neuropathol* 47: 306-313
  35. Zgorzalewicz-Stachowiak M, Stradomska TJ, Bartkowiak Z, Galas-Zgorzalewicz B (2006) Cerebral childhood and adolescent X-linked adrenoleukodystrophy. Clinical presentation, neurophysiological, neuroimaging and biochemical investigations. *Folia Neuropathol* 44: 319-326
  36. Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Stradomska TJ, Gluszkiewicz E, Grzybowska-Chlebowczyk U, Marszał E (2007) Clinical and neuropathological picture of familial encephalopathy with bifunctional protein deficiency. *Folia Neuropathol* 45: 213-219
  37. Vilarinho S, Sari S, Mazzacuva F, Bilguvar K, Esendagli-Yilmaz G, Jain D, Akyol G, Dalgic B, Gunel M, Clayton PT, Lifton RP (2016) ACOX2 deficiency: a disorder of bile acid synthesis with transaminase elevation, liver fibrosis, ataxia, and cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA* 113: 11289-11293
  38. Ferdinandusse S, Jimenez-Sanchez G, Koster J, Denis S, Van Roermund CW, Silva-Zolezzi I, Moser AB, Visser WF, Gulluoglu M, Durmaz O, Demirkol M, Waterham HR, Gokcay G, Wanders RJ, Valle D (2015) A novel bile acid biosynthesis defect due to a deficiency of peroxisomal ABCD3. *Hum Mol Genet* 24: 361-370
  39. Gronemeyer T, Wiese S, Ofman R, Bunse C, Pawlas M, Hayen H, Eisenacher M, Stephan C, Meyer HE, Waterham HR, Erdmann R, Wanders RJA, Warscheid B (2013) The proteome of human liver peroxisomes: Identification of five new peroxisomal constituents by a label-free quantitative proteomics survey. *PLoS One* 8: 1-12
  40. Ferdinandusse S, Falkenberg KD, Koster J, Mooyer PA, Jones R, van Roermund CW, Pizzino A, Schrader M, Wanders RJA, Vanderver A, Waterham HR (2017) ACBD5 deficiency causes a defect in peroxisomal very long-chain fatty acid metabolism. *J Med Genet* 54: 330-337
  41. Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, Wisniewski HK, Ritch RH, Norton WT, Rapin I, Gartner LM (1973) Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 182: 62-64
  42. Brown FR, McAdams AJ, Cummins JW, Konkol R, Singh I, Moser AB, Moser HW (1982) Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome and neonatal adrenoleukodystrophy: similarities in phenotype and accumulation of very long chain fatty acids. *Johns Hopkins Med J* 151: 344-351
  43. Heymans HSA, Schutgens RBH, Tan R, van den Bosch H, Borst P (1983) Severe plasmalogen deficiency in tissues of infants without peroxisomes (Zellweger syndrome). *Nature* 306: 69-70
  44. Stradomska TJ, Bachański M, Pawłowska J, Syczewska M, Stolarczyk A, Tylki-Szymańska A (2013) The impact of a ketogenic diet and liver dysfunction on serum Very Long-Chain Fatty Acids levels. *Lipids* 44: 405-409
  45. Stradomska TJ, Tylki-Szymańska A (2001) Decreasing serum VLCFA levels in ageing X-ALD female carriers. *J Inherit Metab Dis* 24: 851-857
  46. Stradomska TJ, Kubalska J, Janas R, Tylki-Szymańska A (2012) Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Eur J Endocrinol* 166: 291-294
  47. Hein S, Schonfeld P, Kahlert S, Reiser G (2008) Toxic effects of X-linked Adrenoleukodystrophy associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet* 17: 1750-1761
  48. Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, Jones RO, Steinberg SJ, Lorey F, Panny SR, Vogt RF Jr, Macaya D, Turgeon CT, Tortorelli S, Raymond GV (2009) Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab* 97: 212-220
  49. Ghosh A, Schlecht H, Heptinstall LE, Bassett JK, Cartwright E, Urquhart J, Broomfield A, Morris AA, Jameson E, Schwahn BC, Walter JH, Douzgou S, Murphy H, Hendriks C, Sharma R, Wilcox G, Crushell E, Monavari AA, Martin R, Doolan A, Senniappan S, Ramsden SC, Jones SA, Banka S (2017) Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. *Arch Dis Child* 102: 1019-1029
  50. Ploski R, Pollak A, Müller S, Franaszczyk M, Michalak E, Kosinska J, Stawinski P, Spiewak M, Seggewiss H, Bilinska ZT (2014) Does p.Q247X in TRIM63 cause human hypertrophic cardiomyopathy? *Circ Res* 114: e2-e5. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302662>
  51. Klouwer FC, Berendse K, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Engelen M, Poll-The BT (2015) Zellweger spectrum disorders: clinical overview and management approach. *Orphanet J Rare Dis* 10: 151
  52. Berendse K, Engelen M, Linthorst GE, van Trotsenburg AS, Poll-The BT (2014) High prevalence of primary adrenal insufficiency in Zellweger spectrum disorders. *Orphanet J Rare Dis* 9: 133
  53. Tylki - Szymańska A, Stradomska TJ (1995) Effect of glycerol trioleate oil milk formula administration on very long fatty acid levels and clinical course in a patient with Zellweger syndrome. *Eur J Pediatr* 154: 867
  54. Martinez M, Vazquez E, Garci-Sylva MT, Manzanares J, Bertran JM, Castello F (2000) Therapeutic effects of docosahexaenoic amid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am J Clin Nutr* 71: 376-385
  55. Paker AM, Sunness JS, Brereton NH, Speedie LJ, Albanna L, Dharmaraj S, Moser AB, Jones RO, Raymond GV (2010) Docosahexaenoic acid therapy in peroxisomal diseases: results of a double-blind, randomized trial. *Neurology* 75: 826-830
  56. Berendse K, Klouwer FC, Koot BG, Kemper EM, Ferdinandusse S, Koelfak KV, Lenicek M, Schaap FG, Waterham HR, Vaz FM, Engelen M, Jansen PL, Wanders RJA, Poll-The BT (2016) Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders. *J Inherit Metab Dis* 39: 859-868
  57. Sá MJ, Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, Martins E, Miranda V, Coutinho M, Ferreira R, Pacheco S, Laranjeira F, Ribeiro I, Fortuna AM, Lacerda L (2016) Infantile Refsum Disease: Influence of Dietary Treatment on Plasma Phytanic Acid Levels. *JIMD Rep* 26: 53-60
  58. Baldwin EJ, Gibberd FB, Harley C, Sidey MC, Feher MD, Wierzbicki AS (2010) The effectiveness of long-term dietary therapy in the treatment of adult Refsum disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 954-957
  59. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J (2005) Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 62: 1073-1080
  60. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, Peters C, Moser HW (2007) Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 6: 687-692
  61. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, De-For TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ, (2011)



- Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 118: 1971-1978
62. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, Vidaud M, Abel U, Dal-Cortivo L, Caccavelli L, Mahlaoui N, Kiermer V, Mittelstaedt D, Bellesme C, Lahlou N, Lefrere F, Blanche S, Audit M, Payen E, Leboulch P, l'Homme B, Bougneres P, Von KC, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Aubourg P (2009) Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 326: 818-823
63. Stradomska TJ, Drabko K, Moszczyńska E, Tylki-Szymańska A (2014) Monitoring of very long-chain fatty acids levels in X-linked adrenoleukodystrophy, treated with haematopoietic stem cell transplantation and Lorenzo's Oil. *Folia Neuropathol* 52: 159-163

## Peroxisomal disorders

Teresa J. Stradomska 

Department of Biochemistry and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, 20 Dzieci Polskich Ave., 04-730 Warsaw, Poland

 e-mail: jstradomska@op.pl

**Key words:** peroxisomes, peroxisomal biogenesis disorders, single peroxisomal enzyme/transporter deficiency, Zellweger syndrome, adrenoleukodystrophy, VLCFA

### ABSTRACT

Peroxisomes are multifunctional microorganelles that play a key role in numerous biochemical processes adapting dynamically to the current physiological requirements of the cell. The disturbance of the peroxisome structure due to mutations in different *PEX* and non-*PEX* genes coding functional peroxisomal proteins is the pathogenic basis of the peroxisomal disorders. The  $\beta$ -oxidation process of very long-chain fatty acids (VLCFA) is a unique metabolic pathway located exclusively in the peroxisome. This determines that VLCFA is the main biomarker for the diagnosis of peroxisomal diseases. Peroxisomal disorders present a broad spectrum of clinical symptoms from the neonatal, severe Zellweger syndrome with dysmorphia, multi-organ dysfunction to the late symptomatic adult form of X-linked adrenoleukodystrophy. Relatively common the use of highly specialized analytical techniques causes it is a still growing group of rare metabolic diseases.