

Seminarski rad:

Tay-Sachsova boleest I Sanhoffijeva boleest

Sadržaj:

1.Uvod.....	1
2.1 GM2-Gangliozidaze.....	2
2.2 Tipovi GM2-Gangliozidaza.....	2
2.3 Struktura heksozaminidaza.....	3,4
3.1 Tay-Sachsova bolest.....	5
3.1.1 O bolesti.....	5
3.1.2 Klasifikacija.....	6
3.2 Simptomi.....	6
3.3 Patologija.....	7
3.4 Prevenција.....	7
4.1 Sandhoffova bolest.....	9
4.2 Simptomi.....	10
4.3Dijagnoza.....	10
4.4 Terapija.....	10
5.Prilozi.....	11,12,13
6.Reference.....	14,15

1. UVOD:

Lizozomi su citoplazmične organele koje sadrže različite hidrolaze kao što su glikozidaze, sulfataze, fosfataze, lipaze, fosfolipaze, proteaze i nukleaze (lizozomalni enzimi). Većina lizozomskih enzima ulaze u lizozom pomoću signala prepoznavanja (obično manoze-6-fosfata) i odgovarajućih receptora. Lizozomski enzimi razgrađuju makromolekule (iz same ćelije ili van nje). Genetski nedostatak enzimske aktivnosti jedne od ovih hidrolaza dovedešće do akumulacije materijala namenjenog lizozomskoj degradaciji.

Primeri uključuju glikogen u slučaju Pompe bolesti, glikozaminoglikane u slučajevima mukopolisaharidoza, glikoproteina u slučajevima oligosaharidoza i sfingolipida u slučajevima tipa Niemann-Pick bolesti tipa A i B, Gaucherove bolesti, Tay-Sachsove bolesti, Krabbe bolesti i metahromatske leukodistrofije. Ponekad lizozomsko skladištenje može izazvati neenzimski nedostatak jedne od hidrolaza, već nedostatak aktivatorskog proteina, što se dešava u AB varijanti GM2 gangliozidoze.

GM2 je tip gangliozida. G označava gangliozid, M monosijalinsku kiselinu a 2 da je ovo bio drugi monosijalinski ganliozid po redu otkrića. On je vezan za GM2 gangliozdozu kao sto je Tay-Sachs-ova i Sandhoff-ova bolest.

2.1 GM2-gangliozidoze

GM2 gangliosidoze su autozmalni recesivni poremećaji uzrokovani nedostatkom β -heksosaminidaze i, posledično, prekomerne intralizosomske akumulacije gangliozida GM2 i srodnih glikolipida, naročito u nervnim ćelijama. Enzimatska hidroliza gangliozida GM2 pomoću β -heksosaminidaze zahteva da se GM2 složi sa kofaktorom specifičnim za supstrat, GM2 aktivatorom. Postoje 2 izoenzima β -heksosaminidaze: Heks A, sastoji se od dvije podjedinice α i β i Heks B, homodimer β podjedinica. Samo Heks A može delovati na gangliozidnom kompleksu aktivatora GM2-GM2. Defekti u bilo kom od 3 gena mogu dovesti do GM2 gangliosidoze: HEKSA (na hromozomu 15), koji kodira a podjedinicu heksa A; HEKSB (na hromozomu 5), koji kodira b podjedinice Hek A i Hek B; ili GM2A (na hromozomu 5), koji kodira GM2 aktivator.

2.2 Tipovi GM2 gangliozidaze

Postoje 3 forme GM2 gangliosidoze:

1. Tay-Sachsova bolest i varijante, nastale mutacijom HEKSA gena i povezane sa deficijntnom aktivnošću Heksa A ali normalne Heks B (varijanta B);

2. Sandhoffova bolest i varijante, nastale mutacijama HEKSB gena i povezane sa deficijntnom aktivnošću oba Heks A i Heks B (varijanta O);

3. Deficit GM2 aktivatora, usled mutacije GM2A gena i karakteriše ga normalni Heks A i Heks B, ali nemogućnost formiranja funkcionalnog kompleksa aktivatora gangliozida GM2-GM2 (varijanta AB).

Postoje takođe pseudodeficientne ili klinički benigne mutacije koje karakteriše heksa enzim koji pokazuje biokemijske defekte, ali ima funkcionalnu aktivnost prema gangliozidu GM2. Grube patološke promene su slične kod Tay-Sachsove bolesti, Sandhoffove bolesti i deficijencije GM2 aktivatora, osim što je uključivanje visceralnih organa evidentno kod Sandhoffove bolesti. Najizraženija ćelijska promjena je prisustvo čitavog nervnog sistema okućanih neurona sa masovnom akumulacijom materijala za čuvanje u lizozama. Ovo su karakteristične inkluzije, tzv. Membranozne citoplazme tela.

2.3 Struktura heksozaminidaza

Heksozaminidaze i GM2 aktivatori su glikoproteini koji se sintetišu u lumenu endoplazmatičnog retikuluma i obrađuju se preko Golgi aparata. Oni se transportiraju preko receptora manozna-6-fosfata do lizozoma, gde se dalje prerađuju do njihovih finalnih zrelih formi. Heks A i Heks B hidrolizuju širok spektar supstrata sa terminalnim N-acetilglukozaminskim ostacima. Dok samo heksozaminidaza A hidrolizuje GM2, oba izoenzima hidrolizuju glikoproteine, glikozaminoglikane i glikolipide. Oba takođe hidrolizuju sintetičke supstrate, od kojih je najosetljivija i najčešće korišćena fluorogeni supstrat, derivat b-GlcNAc 4-metilumbeliferona (4MUG). 4MUG je prepoznao i Heks A i Heks B i ne zahteva aktivator GM2. Heks A i Heks B se mogu razlikovati po različitim termičkim, pH ili elektroforetskim karakteristikama izoenzima. (prilog1) Konkretno, heksozaminidaza A je toplotabilna na 50 ° C, dok je heksozaminidaza B toplotabilna na toj temperaturi. Pored 4MUG, povezano jedinjenje koje cijepa Heks A, ali ne Heks B, je 4-metilumbeliferil-GlcNAc-6-sulfat (4MUGS). Podloge kao što su 4MUG ili 4MUGS se koriste za rutinsko dijagnostičko testiranje i skrining za nosače HEKSA ili HEKSB mutacija. Ukupna aktivnost serumske heksozaminidaze se meri pomoću 4MUG kao supstrata. Drugi serumni alikvot je izložen toploti, čime se inaktivira heksozaminidaza A i reflektuje samo aktivnost heksozaminidaze B. Aktivnost heksozaminidaze A se zatim izračunava depresijom aktivnosti heksozaminidaze B od ukupne aktivnosti heksozaminidaze. Jedno ograničenje ove tehnike je da određene HEKSA mutacije prave heksozaminidazu A termostabilno, što uzrokuje B1 varijantu Tai-Sachsove bolesti, u kojoj je aktivnost heksozaminidaze A normalna kada se meri standardnom tehnikom za inaktivaciju toplote, ali se smanjuje kada se koristi 4MUGS kao supstrat. Varijanta B1 (poznata i kao pseudo-AB ili AMB varijanta) je češća kod pacijenata portugalskog porekla. Konverzan takođe može biti tačan; mutacija u HEKSB-u

Klinički fenotipovi u GM2 gangliosidozama variraju široko. Infantilna pojava, brzo progresivna neurodegenerativna bolest kulminira u smrti pre 4 godine starosti (klasična Tai-Sachsova bolest i Sandhoffova bolest, kao i deficit GM2 aktivatora). Kasnije, subakutne ili hronične forme pokazuju sporiju neurološku progresiju, kompatibilnu sa preživljavanjem u detinjstvu ili adolescenciji (subakutnom obliku) ili u odraslo doba (hronični ili odrasli oblici). Najčešći simptomi prezentacije u slučajevima kasnijeg početka su problemi sa balansom i teškoće penjanja stepenicama. Veoma karakterističan obrazac dominantne triceps, iliopsoas i kvadriceps slabosti se vidi kod bolesti sa kasnim početkom. Hronični oblici uključuju nekoliko različitih kliničkih fenotipova, od kojih svaka dominiraju simptomi koji se odnose na jedan ili drugi dio CNS-a, uključujući progresivnu distoniju, spinocerebelarnu degeneraciju, bolest motornih neurona, atrofiju spinalne mišića i psihozu

Pacijenti sa Sandhoffovom bolešću kasnog porijekla mogu imati autonomnu neuropatiju što može dovesti do akroparestezija.

Postoji više od 175 poznatih mutacija koje su raštrkane preko 14 ekzona HEKSA-a, uključujući mutacije osnivača među francuskim Kanadjancima, Ircima i Brazilcima. Najčešći među aškenazskim Jevrejima, koji čine više od 90% Tai-Sachsove bolesti u toj zajednici, su oni su povezani sa teškom, infantilnom bolešću. Mutacija je povezana sa teškom oboljenjem među ne-jevrejskim individualima, a mutacija rezultira bolešću odraslih. Mutacije koje izazivaju subakutne ili hronične forme dozvoljavaju nizak nivo preostale aktivnosti prema gangliozidu GM2. Nivo aktivnosti korelira se obratno sa težinom bolesti. Heks Pseudodeficijenca je izazvana tačkastim mutacijama koje ostavljaju Heks A izozim sa smanjenom, ali promenljivom aktivnošću prema sintetičkim supstratima, ali sa funkcionalnom gangliosidnom GM2-hidrolizacijom aktivnosti.

Heterozigoti za bilo koji od defekata su potpuno asimptomatski. U neevropskoj populaciji, frekvencije heterozigota se procenjuju na 0.006 za HEKSA mutacije i 0.0036 za HEKSB mutacije. Među aškenazskim jevrejskim populacijama u Severnoj Americi i Izraelu, frekvencija heterozigota od 0,033 je pronađena za HEKSA mutacije. Genetsko savetovanje i praćenje rizičnih trudnoća doveli su do smanjenja incidencije bolesti Tai-Sachsa u aškenazijskom jevrejskom stanovništvu za 90%.(prilog 2)

3.1. GM2 gangliosidoza tipa I (Tay-Sachsova bolest)

3.1.1 O bolesti

Tay-Sachs bolest (TSB) je autozomni recesivni neurodegenerativni poremećaj koji je fatalan u prve dvije ili tri godine života. Njegova incidencija je najviša među Askenazi Jevrejima (Jevreji istočnoevropskog porijekla) približno sto puta veća nego u opštoj populaciji. Bolest se može javiti u juvenilnom period kod odraslih osoba ali je mnogo rjeđe u poređenju sa neonatalnim tipom bolesti.

Tay-Sachs bolest je prvi put opisao britanski oftalmolog, Varen Tay 1881. Prvobitni pacijent umro je ubrzo nakon toga, dok je Dr. Tay prijavio 18 godina kasnije 1884. godine potpuni klinički opis bolesti kod drugog pacijenta iz iste porodice. Američki neurolog Bernard Sachs prvi put je objavio moždanu patologiju bolesti 1887. Ernst Klenk, u Kelnu, prvi je otkrio novi glikosfonolid u mozgu pacijenata sa Tay-Sachsovom bolešću i Niemann-Pick bolešću, a kasnije je skovao termin gangliozid, pošto je isti lipid pronađen u obilju normalnih ćelija ganglije. Nedostatak heksosaminidazne enzimske aktivnosti nije otkriven sve do 1969. godine, iako je godinu dana ranije Sandhoff, Andreae i Jatzkevitz opisao više generalizovan oblik defekta heksosaminidaze, uz dodatni nalaz o skladištenju globusa u visceralnim organima.

Tay-Sachs-ova bolest je najčešća GM2 gangliozidioza (grupa poremećaja izazvana nagomilavanjem GM2 gangliozida u lizozomima nervnih ćelija)

GM2 gangliosidoza tip I ima tri oblika, tj. varijante B i B1 sa mutacijama α -podjedinice β -heksosaminidaze i AB varijantom koja nastaje zbog mutacija u proteinu aktivatoru heksosaminidaze.

Prototip tipa B ima incidenciju pojave kod Aškenazijskim Jevrejima od 1 na 4.000. Upravo je visoka prevalencija i smrtnost bolesti dovela do rasprostranjenog testiranja i preventivnog otkrivanja nosioca mutiranog gena zahvaljujući prenatalnoj dijagnozi, što je smanjilo učestalost bolesti za oko 90% populacije Jevreja u posljednje tri decenije. Pošto α , ali ne i β podjedinica, mutira, ukupna količina β -heksosaminidaze je normalna, ali aktivnost heksosaminidaze A u odnosu na ukupnu heksosaminidaznu aktivnost je smanjena.

3.1.2 Klasifikacija

Bolest se klasifikuje na nekoliko oblika, koji se razlikuju na osnovu starosne dobi u kojoj se javljaju neurološki simptoma

*Infantilna Tay-Sachsova bolest-Deca sa bolestima Tay-Sachs-a izgledaju kao da se razvijaju normalno tokom prvih šest meseci nakon porođaja. Zatim, pošto neuroni rastu sa gangliozidima, započinje naglo pogoršanje mentalnih i fizičkih sposobnosti. Dijete postaje slijepo, gluvo, ne može da guta. Smrt se obično javlja prije četvrte godine.

*Juvenilna Tai-Sachsova bolest- Juvenilna Tay-Sachsova bolest je rjedja od drugih oblika Tay-Sachsa, a obično se inicijalno javlja kod dece između druge i desete godina. Kod ljudi sa Tay-Sachsovom bolešću razvijaju se kognitivno i motorno veštačko stanje, dizartrija, disfagiju, ataksiju i spastičnost. Smrt se obično javlja između pete i petnaeste godine starosti.

*Adult / late-onset Tai-Sachs bolest(kasno otkrivena). Retki oblik ove bolesti, poznat kao Adult-Onset ili late-onset Tay-Sachs bolest, obično ispoljava svoje prve simptome tokom 30-ih ili 40-ih. Za razliku od drugih oblika, bolest Tai-Sachs-a obično nije fatalna jer efekti mogu zaustaviti napredovanje. Često se pogrešno dijagnostikuje. Karakteriše ga nestabilnost hoda i progresivno neurološko pogoršanje. Simptomi kasnog početka Tai-Sachsa - koji se obično pojavljuju u adolescenciji ili ranom odraslom dobu - uključuju teškoće u govoru i gutanje, nestabilnost hoda, spastičnost, i psihijatrijske bolesti, naročito psihoze poput šizofrenije.

3.2 Simptomi

Ugrožene bebe su normalne po rođenju, ali u prvoj godini života razvijaju se brzo progresivno psihomotorno pogoršanje, makrocefalija, napadi, hipotonija, slepilo, smanjena snaga mišića, demencija i smrt za 3 do 5 godina (prilog 3). Tipična karakteristika je crvena tačka (cherry-red spot) koja se javlja na mrežnjači (prilog 4). Atrofija ramenih i nožnih mišića je uočljiva i gubi se mogućnost hodanja.

3.3 Patologija:

Patološke promene su slične GM1 gangliosidozama, osim što u GM2 tipu (Tay-Sachs) promjene su ograničene na CNS. Akumulacija gangliozida rezultira masnom gliozom i intralizosomnom akumulacijom lipofilnih membranskih tela (prilog 5). Mozak se uvećava rano usled akumulacije materijala za skladištenje u neuronima, ali kasnije postaje atrofičan

Jedno od kliničkih isptivanja o GM2 – gangliozidoza je pokazalo patološke proces koji prate Tay-Sachs-ovu bolest. Neuropatološke promjene uključuju gubitak neurona sa izrazitim smanjenjem u cerebralnog tkiva Purkinjevih i granularnih ćelija. Gubitak bijele mase i intenzivna gliozna sa proliferacijom protoplazmatičnih astrocita i mikroglia.

Neuroni su rastegnuti sa finom izgranuliranom i vezikularnom citoplazmom. Jedro je izmješteno. U okviru nervne ćelije i njihovih proksimalnih aksona, brojni koncentrični sastavi prouzrokuju guste lamelarne strukture poznate kao membrane citoplazme. Oni su otkriveni u mijelinskim i nemijelinskim nervima biopsije kože u astrocitima i kultiviranim fibroblastima kože. Autofluorescentni pigmenti bili su prisutni u svim neuronima i lamelarna inkluzija je bila više pleomorfna, uključeni su profili otisaka prstiju, šipkaste strukture i filamentozni snopovi naročito u substanciji nigri. (prilog 5)

Mozak se uvećava rano usled akumulacije materijala za skladištenje u neuronima, ali kasnije postaje atrofičan. Uspostavljeni su pregledi nosača i prenatalna dijagnoza

3.4 Prevencija:

Za prevenciju ili smanjenje incidencije Tay-Sachsa koriste se tri osnovna pristupa:

Prenatalna dijagnoza. Ako su oba roditelja identifikovana kao nosioci, prenatalno genetsko testiranje može utvrditi da li je fetus nasledio neispravnu kopiju gena od oba roditelja. Uzimanje uzoraka horionskih ćelija (CVS), najčešći oblik prenatalne dijagnoze, može se izvesti između 10 i 14 nedelja gestacije. Amniocenteza se obično izvodi 15-18 nedelje. Ove procedure imaju rizik od pobačaja od 1% ili manje.

Preimplantacijska genetička dijagnoza. Uzimanjem majčinih jaja za in vitro fertilizaciju, moguće je testirati embrion na poremećaj pre implantacije. Zdravi embrioni se zatim biraju i prenose u matericu majke, dok se nezdravi embrioni odbacuju. Pored Tay-Sachsove bolesti, genetska dijagnoza preimplantacije se koristi za sprječavanje cistične fibroze i anemije srpskih ćelija među drugim genetskim poremećajima.

Selekcija. U pravoslavnim jevrejskim krugovima, organizacija Dor Ieshorim (akođe nazvan Odbor za prevenciju jevrejskih genetskih bolesti, organizacija koja nudi genetski pregled

članovima Jevreja) sprovodi anonimni program za skrining, tako da paralelni parovi za Tay-Sachs i druge genetske poremećaje mogu izbjeći brak.

3.4 Kliničko ispitivanje

Studije koje su radjenje 1999.godine pratile su stanje brata i dvije sestre aškenaziskog porijekla kojima je dijagnostikovan Tay-Sachs. U ranom djetinjstvu djeca su izgubila sposobnost da hodaju i održavaju ravnotežu. Pored toga pokazala su i gubitak mišićne mase, javio se pad stopala, grčevi mišića kao i gubitak kordinacije u ekstremitetima. Iako je atrofija mišića počela u donjim ekstremitetima uskoro se proširila i u gornjim ekstremitetima i bila praćena osjećajem mučnine zbog lose inervacije mišića. Kasnije je otkrivena i karakteristična "trešnja-crvena tračka" na zadnjoj strani mreznjače što je bio znak da je doslo i do neuronske degeneracije u CNS-u. Iako su imali mnoge karakteristične znake klasičnog TSB-a ova djeca nijesu pokazala karakterističan gubitak optičke oštrine i inteligencije nakon što je jedno od djece umrlo, biohemiske i genetičke studije su pokazale da je porodica stvarno imala alelsku varijantu bolesti.

4.1. GM2 gangliosidoza tip II (bolest Sandhoff)

U ovoj grupi se javljaju različiti fenotipovi, koji karakterišu ukupni nedostatak β -heksozaminidaze koji dovodi do ekstenzivnog neuronskog i visceralnog skladištenja GM2-gangliozida, glikolipida, glikoproteina i oligosaharida. Uzorak nasleđivanja je autosomni recesivan, sa predviđenom učestalošću od oko 1 od 1.000.000 i bez jevrejske dominacije.

Sandhoffova bolest obično se javlja klinički u 3 do 6 meseci. Klinički znaci obuhvataju mentalne i motoričke poremećaje, karakterističnu -crvenu tačku na mrežnjači, iznenadni odgovor na zvuk, makrocefaliju, napade, rano slepilo i hipotoniju. Smrt se obično javlja nakon 2 do 5 godina. Postoji i varijanta sa kasnim početkom, sa produženim preživljavanjem.

Sandhoffova bolest je prouzrokovana nedostatkom enzima Heks A i Heks B. Heksosaminidaza A razlaže GM2, GA2, heksosamin i oligosaharide. Sve ove supstance se akumuliraju u Sandhoffovoj bolesti. Cerebralni nivoi gangliozida GM2 povećavaju se 100 do 300 puta kod Tay-Sachs i Sandhoff bolesti. (prilog 6) Derivat gangliozida GM2 i GA2 se akumuliraju 1 do 20 puta u odnosu na normalnu vrijednost. Mnogo veće količine GA2 se akumuliraju u mozgu u Sandhoffovoj bolesti nego kod Tay-Sachsove bolesti. Gangliozidi se akumuliraju u velikim količinama u unutrašnjosti, posebno kod bubrega i slezine kod Sandhoffove bolesti, a oligosaharidi se akumuliraju u tkivima i izlučuju se. Izgleda da oligosaharidi potiču od degradacije glikoproteina, koji se akumuliraju zbog odsustva oba heksa A i heksa B.

4.2 Simptomi

Deca sa klasičnim oblikom Sandhoff-ove bolesti obično žive normalno od 3 do 6 meseci, kada se njihov razvoj usporava, a mišići koji se koriste za kretanje slabe. Djeca koja imaju ovu bolest obično gube motoričke veštine poput okretanja, sedenja i puzanja. Oni takođe mogu razviti preteranu reakciju iznenađenja na glasne buke. Kako bolest napreduje, deca sa Sandhoffovom bolešću mogu doživeti napade, gubitak vida i gubitak sluha, intelektualnu onesposobljenost i paralizu. Nenormalnost oka nazvana je crvenoom tačkom koja se može identifikovati pomoću pregleda oka, i karakteristična je za ovaj poremećaj. Pojedina bolesna djeca takođe imaju uvećanu jetru i slezinu, česte respiratorne infekcije ili abnormalnosti kostiju. Deca sa teškom infantilnom formom Sandhoffove bolesti obično žive samo u ranom detinjstvu.

Oblici Sandhoffove bolesti u kojima se simptomi razvijaju nakon detinjstva su veoma retki. Znaci i simptomi mogu započeti u detinjstvu, adolescenciji ili odrasloj dobi i obično su

blaži od onih koji se vide u infantilnom obliku. Karakteristične karakteristike uključuju slabost mišića, gubitak koordinacije mišića (ataksija) i drugi problemi sa pokretom, problemi sa govorima i mentalne bolesti. Ovi znaci i simptomi znatno variraju među ljudima sa late-onset oblicima Sandhoffove bolesti.

4.3Dijagnoza

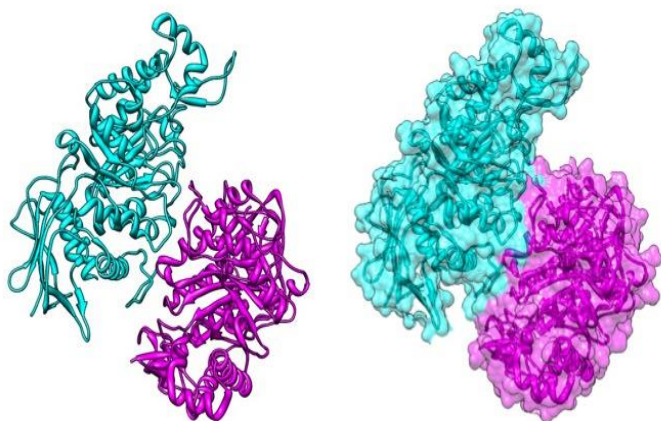
Dijagnoza GM2 gangliosidoze se zasniva na analizi heksosaminidaze u serumu ili kultivisanim fibroblastima. Heterozigoti se mogu detektovati pomoću seruma. Niska ukupna količina heksosaminidaza sa niskim procentom HekB-a čini dijagnozu GM2 ili GM2 nosača .Sve gangliosidoze i njihove varijante mogu se dijagnostikovati prenatalno iz kultivisanih ćelija amnionske tečnosti ili biopsija horionske čupica.

4.4Terapija

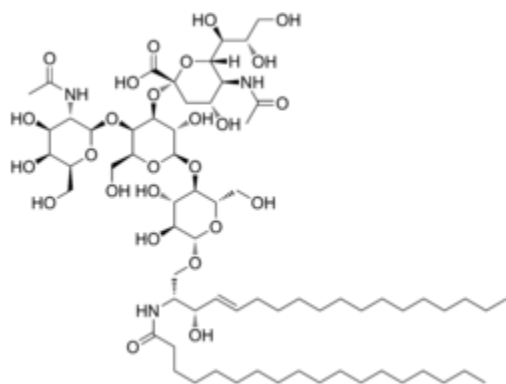
U posljednjih nekoliko godina su napravljeni nekoliko pokušaja zamjene enzima za pacijente sa GM2 gangliosidozom, uključujući i intracerebroventrikularnu rutu. Druge terapije koje su pokušale uključivati su pirimetamin i redukciju supstrata sa miglustatom, ali ni jedan nije pokazao kliničke koristi. Istraživačka terapija koja se razmatra uključuje terapiju genom i terapiju heparinomom. Podržani tretmani uključuju antiepileptike za kontrolu napada, anti-psihotike, održavanje ishrane i upravljanje zaraznim bolestima.

Patološke promene u GM2 gangliosidozi su slične onima GM1 gangliosidoze. Cerebralne hemisfere se pojavljuju simetrično sa atrofičnim giriima Pons, medulla, cerebellum i kičmena moždina su atrofični i gusto u doslednosti. Jetra, slezina i limfni čvorovi su normalno grubo i mikroskopski pokazuju minimalni materijal za čuvanje. Koštana srž sadrži povećan broj penastih makrofaga materijala koji se nosi lipidom na mikroskopskom pregledu. U gastrointestinalnom traktu, ganglija su izuzetno otečene i sadrže materijal za čuvanje . ispitivanje mozga, kičmene moždine, mrežnjače, jetre i slezine dokumentuje mnoge intracelularne i ekstracelularne koncentrične laminacije unutar neurona, mikroglije, ćelija ganglija i makrofaga.

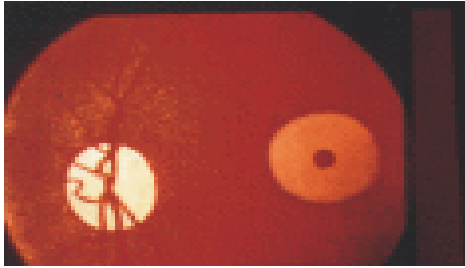
5. Prilozi



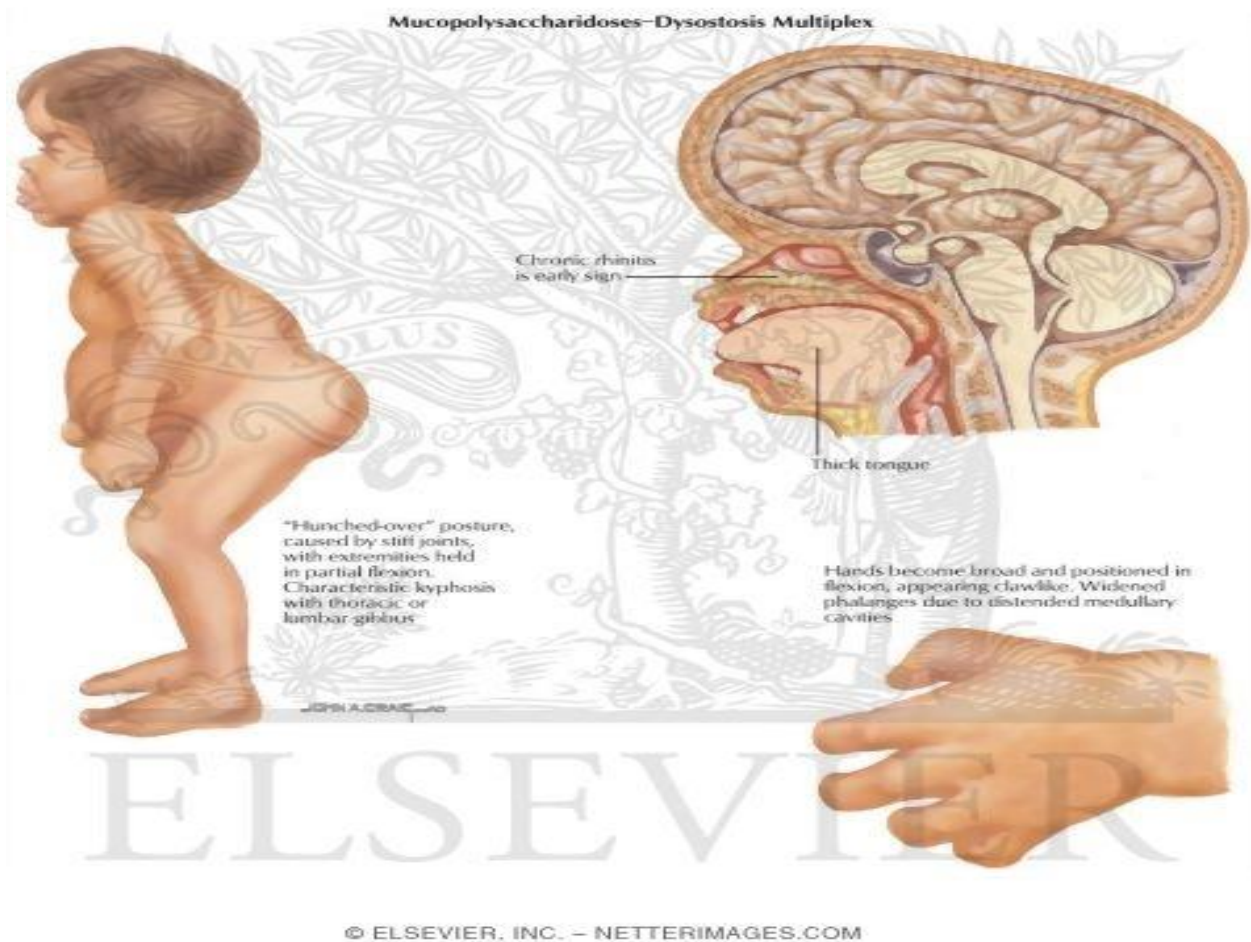
Prilog 1. Struktura heksozamina



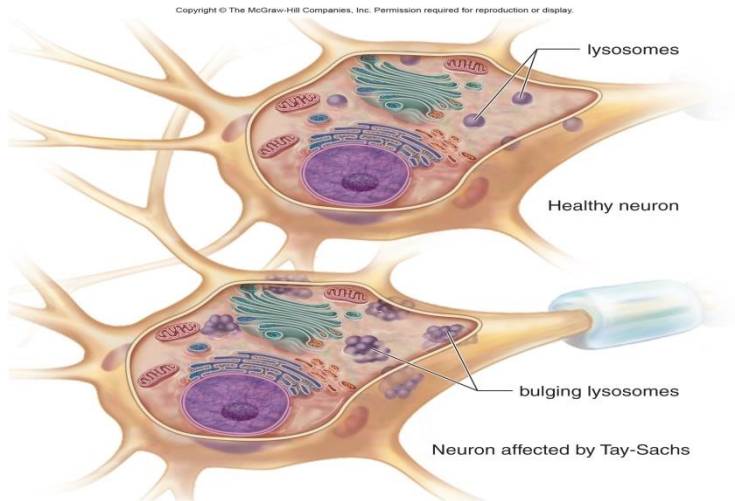
Prilog 1. Struktura GM2 gangliozida



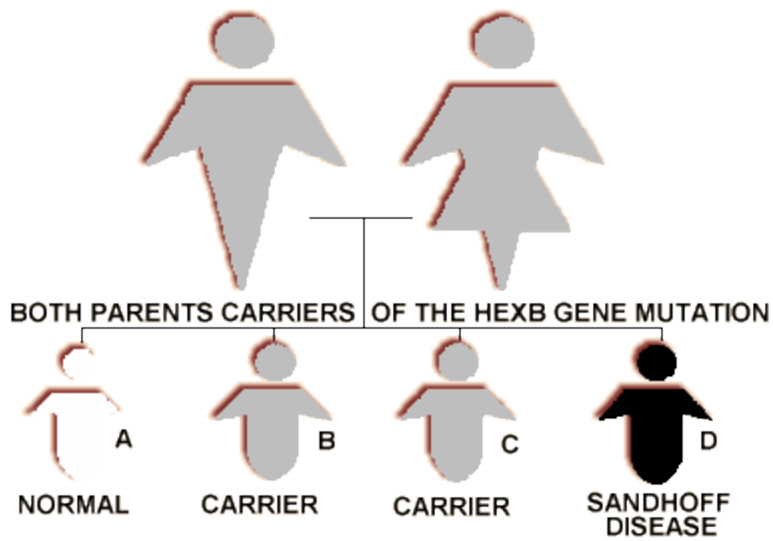
Prilog3. Retina pokazuje crvenu mrlju(cherry-red spot)



Prilog4. Karakterističan izgled djeteta oboljelog od Tay-Sachs-ove bolesti



Prilog5. Razlike u gradnji normalne ćelije i ćelije osobe oboljele od Tay-Sachs-ove bolesti



Prilog6. Prenosenje mutiranog gena sa roditelja na potomke

6.1 Reference:

1. Ferera C.R, William A., Lysosomal storage disease. Translaton Scince of rare diseases. 2017;2(1-2):1-10
2. Zhang R, Zhua J, Song Z, Huang Z. Enzymatic propereries of N-acetylglkosaminidase. Appl Micobi Biotechnol. 2017;(10):3-5
3. Zarouki M, Azennoud S, Hachaki S, El Meroni S, Begaa I. Cherry red spot maculA in context of Tay-Sachs disease. Jurnal France Ophtamolgis 2013;40(9):7-8
4. Clayton T. Ethical issues with genetic testing for Tay-Sachs. Christ Nurs. 2017;34(4)7-9
5. Jernes Ulz, Kim S, King K, Zeingler R. Infantile gangliosidoses mapping a timein of chlinical changes. Molecular Genetic Metaboism. 2017;121(2):4-6
6. Britt AW, Anderson SJ, Leigh PN, Pidha BH. Late onset Tay-Sachs diseases. Practical Neurology 2017;17(5):5-7
7. Patterson MC. Gangliosidioses. Hand book of clinixcal Nwueology. 2013;113(1):2-3
8. Sargeant TJ, Drage DJ, Wang S, Cox RM, - Characterizaion of inducible models of Tay-Sachs and relaed Disease. Public jurna of medical neurology-8(9):4-6
9. Cong NV, Weil D, Rebourant R, Pangalos C- Tay-Sachs and Sandhoff diaseas hypotetics about the prymary lessions bases on the heksosaminidases. IMJA 2001 14(13-6):5-8
11. Karaback MM, Denick RJ. Hwxosaminidase a deficiency. Gene reviews ; 2013 13(7): 56 57
12. Highlui A, Razezalah J, Shadmehri A, KornerichR, Desnick RJ. Identification of two HEXA mutatio causing infantile-onset Tay-Sachs disease. Jurnal of Human Genetic; 2011, 59(9):682-4 : 6-9
13. Pralone J, Geunocc AM, Sedd F, Andres CM, Sead F, Andreas Cn, Late onset Tay-Sachs disease may mimic cadult. Practical Naurology BMJ. 2011. 167(6-7):49-50
14. Wang P, Henthair PS, Galb, Lin G. Canine Gm-2-Gangliosidoses Sandhoff Diseses aociaed with HEXB gene. Wile Online Lybary. 2017 65(9): 6-8

15. Abdull B, Hammind M, Bereiden, Shvazomol L. Lipids regulate membrane bound glucosylceramide by lysosomal B-glucocerebrosidase. *Journal of lipid research*. 2017;58(3):563-577

16. Murahidran D, Tomaa RP. Infantile Sandhoff Disease: Unusual presentation. *Medical Journal Armed Forces India*. 2017(Suppl):s91-s93

17. Bradbury AS, Peterson TA, Gross AL, Bunson J. Mediated gene delivery alternatives neuroinflammation in feline Sandhoff disease. *Journal of genetic medicine* 2009;8(7) 5-6