

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626382>

Обзорная статья

Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии

В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская^{1, 2}, А.О. Вечкасова², В.С. Круглова²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзорной статье представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика лизосомных лейкодистрофий, к которым относятся метахроматическая лейкодистрофия, глобоид-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, комбинированная сапозиновая и множественная сульфатазная недостаточность. В основе патогенеза метахроматической и глобоид-клеточной лейкодистрофии лежит наследственная недостаточность двух лизосомных ферментов — арилсульфатазы А и галактоцереброзидазы, — сопровождающаяся избыточным накоплением галактосфингосульфатидов и галактозилцерамида соответственно. Следствием этого является демиелинизация центральной и периферической нервной системы и поражение белого вещества мозга. На экспериментальных моделях показана перспективность патогенетических подходов, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и генная терапия, только в случае начала лечения до развития тяжелых неврологических аномалий. В связи с этим разрабатываются методы неонатального скрининга этих двух форм лейкодистрофии, которые оказались особенно успешны при ранней диагностике болезни Краббе. Для каждой из двух лейкодистрофий (метахроматической и глобоид-клеточной) описаны редкие генетические варианты, обусловленные отсутствием активаторных белков для арилсульфатазы А и галактоцереброзидазы, сапозинов В и С соответственно, вследствие специфических мутаций в гене *PSPA* предшественника сапозинов — просапозина. Мутации в гене *PSPA*, приводящие к отсутствию всех четырех сапозинов (А, D, С и D), являются причиной развития комбинированной сапозиновой недостаточности, характеризующейся развитием грубых неврологических нарушений вскоре после рождения и летальным исходом в возрасте до 1 года. В основе патогенеза множественной сульфатазной недостаточности лежит накопление сульфатидов, сульфатированных гликозаминогликанов, сфинголипидов и стероидных сульфатов, обусловленное инактивирующими мутациями в гене *SUMF1* сульфатаз-модифицирующего фактора 1, участвующего в биосинтезе всех сульфатаз. Болезнь характеризуется комбинированным проявлением метахроматической лейкодистрофии и мукополисахаридоза в сочетании с тяжелыми неврологическими нарушениями, умственной отсталостью, нейросенсорной тугоухостью и ихтиозом. Клинические рекомендации по диагностике, ведению и терапии комбинированной сапозиновой и множественной сульфатазной недостаточности в настоящее время не разработаны. В статье представлено описание клинического случая болезни Краббе ребенка, наблюдавшегося в медико-генетическом центре Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; лейкодистрофии.

Как цитировать

Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Круглова В.С. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии // Педиатр. 2023. Т. 14. № 6. С. 89–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626382>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626382>

Review Article

Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses – leukodystrophy

Viktoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia^{1, 2},
Anastasia O. Vechkasova², Varvara S. Kruglova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Epidemiological, clinical, biochemical and molecular-genetic characteristics of lysosomal leukodystrophies are presented, which include metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy, or Krabbe disease, combined saposin and multiple sulfatase deficiency. The pathogenesis of metachromatic and globoid cell leukodystrophy is based on hereditary deficiency of two lysosomal enzymes — arylsulfatase A and galactocerebrosidase, accompanied by excessive accumulation of galactosphingosulfatides and galactosylceramide, respectively. The consequence of this is demyelination of the central and peripheral nervous system and damage to the white matter of the brain. Experimental models show effectiveness of pathogenetic approaches, such as hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy, only if treatment is started before the development of severe neurological anomalies. In this regard, neonatal screening methods for these two forms of leukodystrophy are being developed, which have been particularly successful in the early diagnosis of Krabbe disease. For each of the two leukodystrophies (metachromatic and globoid cell), rare genetic variants have been described due to the absence of activator proteins for arylsulfatase A and galactocerebrosidase (saposins B and C), respectively, due to specific mutations in the gene of the precursor of saposins, prosaposin (*PSPA*). Mutations in the *PSPA* gene resulting in the absence of all four saposins (A, D, C and D) are the cause of combined saposin deficiency, characterized by the development of severe neurological disorders soon after birth and death before the age of 1 year. The pathogenesis of multiple sulfatase deficiency is based on the accumulation of sulfatides, sulfated glycosaminoglycans, sphingolipids, and steroid sulfates, caused by inactivating mutations in the *SUMF1* gene of the sulfatase-modifying factor 1 involved in the biosynthesis of all sulfatases. The disease is characterized by a combined manifestation of metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis in combination with severe neurological disorders, mental retardation, sensorineural hearing loss and ichthyosis. Clinical guidelines for the diagnosis, management and therapy of combined saposin and multiple sulfatase deficiency have not yet been developed. The article presents a description of a clinical case of Krabbe disease in a child observed in the medical genetic center of St. Petersburg.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; leukodystrophy.

To cite this article

Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO, Kruglova VS. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses – leukodystrophy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):89–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626382>

Received: 25.10.2023

Accepted: 27.11.2023

Published: 29.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Лейкодистрофиями называют заболевания, обусловленные демиелинизацией и потерей белого вещества мозга. Это заболевания из группы лизосомных болезней накопления, связанных общим патогенетическим механизмом, в основе которого лежит дефект или дефицит лизосомного фермента и накопление нерасщепленных продуктов в лизосомах клеток [1]. К лизосомным болезням накопления также относятся мукополисахаридозы, сфинголипидозы и ганглиозидозы [1–7]. Суммарная частота наследственных лейкодистрофий составляет 1 : 8000 новорожденных [20]. Среди них к лизосомным болезням накопления относятся метахроматическая лейкодистрофия, глобод-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, комбинированная сапозинная и множественная сульфатазная недостаточность.

Метахроматическая лейкодистрофия, которая также называется метахроматической формой диффузного церебрального склероза, или сульфатидным липидозом, относится к нейродегенеративным заболеваниям [8]. Это полиморфная группа наследственных лизосомных болезней, при которых происходит избыточное накопление галактосфингосульфатидов в белом веществе центральной и периферической нервной системы, а также в ряде других органов. Болезнь получила свое название потому, что сульфидные отложения формируют метахроматические гранулы, которые при микроскопическом исследовании отличаются по цвету от окружающего клеточного материала [10]. В первую очередь поражаются миелин-продуцирующие клетки как основные компоненты центральной и периферической нервной системы. Сульфатидные накопления постепенно приводят к разрушению миелиновых оболочек и демиелинизации, снижению эффективности проведения нервных импульсов и потере белого вещества мозга. В результате у пациентов наблюдается прогрессирующее снижение интеллектуальных функций и двигательной активности, вплоть до полной потери способности к самостоятельному передвижению. Сопутствующие проявления заболевания — периферическая нейропатия, недержание (потеря контроля над тазовыми функциями), судорожный синдром, парезы и параличи, регресс речи, зрения и слуха.

В настоящее время идентифицированы две генетические формы заболевания. Наиболее частая аутосомно-рецессивная форма метахроматической лейкодистрофии обусловлена наследственной недостаточностью лизосомного фермента арилсульфатазы А [41, 84]. Вторая значительно более редкая форма заболевания связана с наследственным дефектом активатора цереброзидсульфатазы — сапозина В [61].

Глобод-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью каталитической активности лизосомного фермента

галактоцереброзидазы вследствие мутаций в соответствующем гене — *GALC* [92]. В основе патогенеза заболевания лежит демиелинизация и разрушение белого вещества центральной и периферической нервной системы в результате накопления в ней галактозилцерамида и галактозилсфингозина, или психозина. В очень редких случаях болезнь Краббе обусловлена присутствием специфических мутаций в гене просапозина (*PSAP*). Эти мутации приводят к недостаточности активатора галактоцереброзидазы — сапозина А [100].

Причиной комбинированной сапозинной недостаточности являются специфические мутации в гене *PSAP*, приводящие к недостаточности всех сапозинов и избыточному накоплению в нервной системе, костном мозге, печени и других органах глюкозилцерамида и церамида [43].

Множественная сульфатазная недостаточность, или ювенильный сульфатидоз, обусловлен присутствием рецессивных инактивирующих мутаций в гене *SUMF1* сульфатаз-модифицирующего фактора 1, участвующего в биосинтезе целого семейства сульфатаз [29, 32]. Патогенез заболевания связан с накоплением сульфатидов, сульфатированных гликозаминогликанов, сфинголипидов и стероидных сульфатов во многих органах и тканях.

МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Клиника и эпидемиология

Для аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии, обусловленной недостаточностью арилсульфатазы А, характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют 5 вариантов заболевания в зависимости от его дебюта и остаточной активности дефектного фермента: врожденный, поздний инфантильный, ювенильный, взрослый и вариант с псевдонедостаточностью арилсульфатазы А. Врожденная форма заболевания наблюдается в очень редких случаях [88]. Она проявляется в виде апноэ/диспноэ, цианоза, судорог, генерализованной мышечной слабости и гибели ребенка в неонатальном периоде.

Наиболее частый поздний младенческий вариант диагностируют у 50–60 % больных. Первые симптомы болезни обнаруживаются в возрасте 1,5–3 лет. Первыми признаками этой формы метахроматической лейкодистрофии, часто предшествующими поражению со стороны центральной нервной системы (ЦНС), является быстро прогрессирующая периферическая невропатия, характеризующаяся неуклюжестью, мышечной слабостью, нарушением чувствительности и арефлексией. Исследования нервной проводимости (электронейромиография) демонстрируют серьезное замедление моторной и сенсорной проводимости [14]. В дальнейшем развитие спастичности может маскировать симптомы периферической невропатии. Часто наблюдаются расстройства

мочеиспускания — поллакиурия, никтурия, задержка мочи, которые могут потребовать катетеризации мочевого пузыря. Следствием периферической нейропатии и спастичности может быть развитие деформации стоп. У части пациентов отмечается нейропатическая боль, поддающаяся успешной терапии габапентином или амитриптилином [14].

К ранним клиническим симптомам также относятся: дизартрия и потеря речи, нарушение походки, двигательные расстройства в виде тремора, атетозных движений, атаксии, развитие нистагма. Позже присоединяются судороги, эпизоды спастичности мышц, вплоть до мышечной ригидности, атрофия зрительных нервов. Нарастает регресс психического развития, зрения, слуха, формируется тетраплегия, бульбарные расстройства [15]. Летальный исход наступает через несколько лет от начала болезни в возрасте от 5 до 10 лет.

Юношеская форма метакхроматической лейкодистрофии у 20–30 % больных дебютирует в возрасте 4–15 лет в виде затруднений в обучении и проблем с поведением [15]. Первые симптомы — это поведенческие нарушения, изменение походки и осанки, дизартрия, трудности обучения в школе, прогрессирующая атрофия зрительных нервов, тетрапарез. При неврологическом осмотре выявляют гипо- и арефлексию, атаксию и пирамидную недостаточность [14]. При юношеской форме болезнь прогрессирует медленнее, и развернутая картина заболевания, сходная с той, которая наблюдается у пациентов с поздней инфантильной формой, может наступить после 10–20 лет.

Взрослая форма метакхроматической лейкодистрофии встречается у 15–20 % больных. Описаны два клинических фенотипа заболевания. Первый характеризуется симптоматикой со стороны ЦНС в виде пирамидной недостаточности, мозжечковой атаксии, периферической невропатии. Второй начинается с психических расстройств, таких как навязчивые идеи, бред, галлюцинации. У большинства таких пациентов в течение нескольких лет какие-либо проявления периферической невропатии, как правило, отсутствуют [15]. В этих случаях ошибочно устанавливается первоначальный диагноз шизофрении.

При данной форме заболевания избыток метакхроматического материала накапливается в большей степени в сером, а не в белом веществе мозга. Болезнь прогрессирует на протяжении 20–30 лет и часто имеет волнообразное течение — периоды относительной стабильности могут чередоваться с периодами быстрого ухудшения состояния.

Демиелинизация при метакхроматической лейкодистрофии приводит к двусторонней симметричной аномальной гиперинтенсивности T2-сигнала, начиная с мозолистого тела и затем вовлекая перивентрикулярное белое вещество. При инфантильной форме заболевание обычно начинается в валике мозолистого тела и теменно-затылочном белом веществе, при взрослой форме — в роструме и белом веществе лобных долей головного мозга [88].

Изменения в области мозолистого тела, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ), становятся характерными ранними признаками заболевания, присутствующими у 71, 94 и 100 % симптоматических пациентов с поздней младенческой, ювенильной и взрослой формами соответственно. У 47 % пациентов с поздней младенческой формой не было изменений на МРТ или были только легкие аномалии белого вещества, даже при наличии симптомов со стороны ЦНС, включая признаки поражения пирамидной системы [97].

В некоторых случаях индивидуумы, у которых активность арилсульфатазы А составляет менее 3–5 % нормы, не имеют клинических проявлений метакхроматической лейкодистрофии. Этот вариант называется псевдонедостаточностью арилсульфатазы [40, 54].

У гетерозигот по мутациям в гене арилсульфатазы А не наблюдается неврологических аномалий или изменений на электроэнцефалограмме, однако для них характерно ухудшение показателей при проведении нейропсихологических тестов, включающих пространственные или конструктивные компоненты [59].

Частота метакхроматической лейкодистрофии в разных популяциях варьирует в пределах от 1 : 40 000 до 1 : 160 000 населения. Однако в некоторых изолированных популяциях эта частота может быть значительно больше. Так, в небольшой по численности группе евреев, состоящей из 1000–1200 индивидуумов, эмигрировавших в Израиль из Йеменского города Хаббана, частота метакхроматической лейкодистрофии с поздним началом составляет 1 на 75 человек [117]. Частота гетерозиготных носителей среди женатых пар, принадлежащих этому сообществу, достигает 17 %, и в некоторых семьях оба супруга оказались гетерозиготными, что позволяет проводить пренатальную диагностику заболевания в этом генетическом изоляте. Повышенная частота метакхроматической лейкодистрофии (1 : 8000–10 000) обнаружена и у арабов, проживающих в двух районах Израиля — в районе Иерусалима и в Галилее [120]. Среди западных индейцев Навахо (Navajo Nation) также обнаружена повышенная частота заболевания [51]. Высокая частота метакхроматической лейкодистрофии (1 : 2500) зарегистрирована среди потомков небольшой группы индейцев Навайо, переселившихся на запад после конфликта с США в 1860 г. [51]. Ни одного случая заболевания на протяжении 18 лет наблюдений не найдено в восточной группе навайцев. За это время у них родилось около 60 000 детей. Это еще одно хорошо документированное подтверждение последствий «эффекта основателя» и «узкого горлышка бутылки».

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА

При всех возрастных формах заболевания наблюдается одинаково низкая активность арилсульфатазы А. Таким образом, биохимические основы различного дебюта

заболевания до сих пор неизвестны. В ряде семей у некоторых здоровых родственников пациентов также обнаруживается низкий уровень каталитической активности фермента по отношению к искусственным и естественным субстратам. В этом случае говорят о псевдонедостаточности арилсульфатазы А. Однако, несмотря на одинаково низкую активность фермента, в культивируемых фибробластах здоровых людей с псевдонедостаточностью арилсульфатазы А катаболизм цероброзидсульфата все же происходит.

Определена кристаллическая структура арилсульфатазы А с разрешением в 2,1 ангстрем [69]. Коровая часть фермента состоит из двух β -листов, соединенных несколькими водородными связями и одним дисульфидным мостиком. Большой центральный β -лист на каждой стороне ассоциирован с несколькими спиральными структурами, сходными с бактериальной щелочной фосфатазой. Четвертичная структура фермента сильно зависит от pH. При нейтральном pH она преимущественно димерная. При кислом лизосомном pH фермент находится в форме гомо-октамера, составленного из четырех расположенных в форме кольца димеров. Равновесие между двумя структурами регулируется депротонизацией остатка glu424.

Картирование и идентификация гена *ARSA*

Методом соматической гибридизации гены арилсульфатазы А и В были картированы в хромосомах 22 и 5 соответственно [31]. Обнаружение пациента с делецией цитогенетической области 22q13.31-qter позволило уточнить локализацию гена *ARSA* [80]. Клонирована и секвенирована полноразмерная кДНК гена *ARSA* [101]. Ген *ARSA* разделен на восемь экзонов [62]. Соответствующий белковый продукт состоит из 507 аминокислотных остатков, включая 18 аминокислот сигнального пептида и 3 потенциальных сайта гликозилирования. В разных тканях обнаружены три типа мРНК гена *ARSA*, размером 2,1, 3,7 и 4,8 кб соответственно, которые образуются, по-видимому, за счет использования различных сигналов полиаденилирования.

Мутации в гене *ARSA*

Большинство мутаций в гене *ARSA*, идентифицированных у пациентов с аутосомно-рецессивной формой метахроматической лейкодистрофии, миссенс-типа, хотя описаны также сплайсинговые мутации и небольшие делеции [41]. Превалирующими среди них являются 2 мутации: так называемый I-аллель — G-A-замена в донорном сайте сплайсинга экзона 2 (IVS2DS, G-A, +1) и A-аллель — C-T-транзигция, вызывающая замену пролина на лейцин в 426-м положении арилсульфатазы А (P426L) [84]. Интересно, что I-аллель включает еще две молчащие замены в кодирующей части гена *ARSA*. Гомозиготы по этому аллелю, а также гетерозиготы в компаунде с неизвестной мутацией, как правило, обнаруживаются среди пациентов с поздним началом заболевания. У гомозигот

по A-аллелю развиваются ювенильные и взрослые формы метахроматической лейкодистрофии, в то время как компаунд-гетерозиготы, сочетающие одновременно A- и I-аллели, находятся исключительно среди пациентов с ювенильными формами заболевания. Эти два аллеля — A и I — составляют более 50 % всех мутаций в гене *ARSA*. Частой среди пациентов со взрослой формой заболевания является также миссенс-мутация I179S, хотя она встречается у больных только в компаунде с другими мутациями [68]. По-видимому, в гомозиготном состоянии она ведет себя как псевдоаллель.

Все мутации в гене *ARSA* делят на два класса: нулевые аллели, при которых активность арилсульфатазы А полностью отсутствует, и R-аллели, при которых сохраняется остаточная активность фермента. Наиболее тяжелые ранние формы метахроматической лейкодистрофии, наблюдаются при сочетании двух нулевых аллелей [18]. При сочетании нулевого аллеля с R-аллелем болезнь носит сходный характер, хотя и прогрессирует медленнее. В каждом из этих двух случаев отмечается раннее вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы. Несмотря на значительную вариабельность клинических проявлений, наиболее мягкие формы заболевания наблюдаются у больных, несущих два R-аллеля.

На выборке из 42 пациентов с поздним началом была изучена ассоциация типа мутаций с клиническими особенностями метахроматической лейкодистрофии [87]. Двадцать два из них были гомозиготами по аллелю А (P426L), а остальные 20 — компаунд-гетерозиготами по миссенс-мутации I179S. У гомозигот по аллелю А остаточная активность арилсульфатазы А была меньше по сравнению с компаунд-гетерозиготами. Первым проявлением заболевания у гомозигот было прогрессирующее нарушение походки, обусловленное спастическим парепарезом и церебеллярной атаксией. Скорость периферической нервной проводимости также была снижена. Однако интеллектуальные расстройства появлялись лишь на поздних стадиях заболевания. У компаунд-гетерозигот, напротив, болезнь дебютировала шизофреническими изменениями поведения, социальной дисфункцией и снижением умственных способностей, в то время как двигательные нарушения встречались редко.

Расшифрована молекулярная природа «псевдодефицитного» аллеля — PD-аллель [40]. Оказалось, что этот аллель представляет собой сочетание двух A-G-транзигций в цис-положении. Одна из них — регуляторная мутация в 3'-нетранслируемой области гена, изменяющая первый сигнал полиаденилирования. Другая — миссенс-мутация в 6-м экзоне, приводящая к замене аргинина на серин в 352-м положении белка и к потере сайта N-гликозилирования. В опытах *in vitro* показано, что направленное введение в нормальную кДНК *ARSA* мутации, разрушающей сайт гликозилирования, не затрагивает скорость синтеза, устойчивость и каталитические свойства арилсульфатазы А в трансфицированных клетках.

В то же время, вторая регуляторная мутация в 3'-области гена приводит к потере 90 % мРНК и специфическому отсутствию одного из транскриптов размером 2,1 кб, активно экспрессирующихся в нормальных фибробластах. Гетерозиготы и гомозиготы по данному аллелю не имеют каких-либо клинических проявлений заболевания. Однако при сочетании «псевдодефицитного» аллеля с другими мутациями, инактивирующими арилсульфатазу А, такими как С-Т-транзиция в экзоне 2, сопровождающаяся заменой серина на фенилаланин в 96-м положении белка, развивается тяжелая форма лейкодистрофии.

В некоторых странах аллель «псевдонедостаточности» широко распространен. Его частота в Израиле составляет 15 % [46], в Испании — 12,7 % [24]. При этом частота компаунд-гетерозигот по «псевдоаллелю» и мутантному аллелю в гене арилсульфатазы А может достигать 0,0073 %. Предполагается, что у таких пациентов могут развиваться нейropsychические нарушения в позднем возрасте [49]. Это согласуется с данными о большей по сравнению с контрольным уровнем частоте лиц со сниженной активностью лейкоцитарной арилсульфатазы А среди пациентов с психическими расстройствами [85]. При скрининге здоровых лиц в Мексике, выявлено, что частота псевдодефицита составляет около 2 %, наиболее частые варианты: с.1055А>G (р.Asn352Ser) (rs2071421) и с.*96А>G (rs6151429) [54].

При обследовании 34 индивидуумов с низкой активностью арилсульфатазы А были идентифицированы три генотипических класса [57]. Из них 10 индивидуумов оказались гомозиготами по «псевдоаллелю», 6 — компаунд-гетерозиготами по «псевдоаллелю» и мутантному аллелю, у остальных 16 человек было по два мутантных аллеля. Эти генотипические классы отличались по уровню остаточной активности арилсульфатазы А. Наивысшая активность (10–50 % нормы) была у гомозигот по «псевдоаллелю», которые не имели никаких проявлений метахроматической лейкодистрофии. Остаточная активность арилсульфатазы А у компаунд-гетерозигот составляла около 10 %, но у них была снижена способность деградировать сульфатиды. У некоторых компаунд-гетерозигот наблюдались мягкие неврологические аномалии. У гомозиготных носителей мутантных аллелей остаточная активность фермента и способность деградировать сульфатиды были резко снижены, и они имели как ранние, так и поздние формы метахроматической лейкодистрофии.

Расшифрована молекулярная природа метахроматической лейкодистрофии у евреев-«хаббонитов» [120]. Все они оказались гомозиготами по РD-аллелю и инактивирующей миссенс-мутации Р377L. Такой же мутантный генотип часто встречается среди больных с поздним началом у евреев из Йемена, у мусульманских арабов из Иерусалима и у представителей других этнических групп [121]. Не вызывает сомнения существование общего предка у всех этих больных, но как происходило распространение данного мутантного генотипа среди представителей разных национальностей остается неясным.

Все больные из арабских семей, проживающих в районе Иерусалима, оказались гомозиготами по аллелю I и имеют сходный гаплотип по внутригенным полиморфным сайтам [120]. Такой же гаплотип найден у гомозиготных по I-аллелю больных не арабского происхождения из США и Европы. Это указывает на участие «эффекта основателя» в распространении данной мутации и возможности ее попадания в Иерусалим во время Крестового похода. У больных детей из неродственных арабских семей, проживающих в районе Галилеи, напротив, найдены пять разных мутаций в гене *ARSA*, ассоциированных с четырьмя разными гаплотипами, что указывает на их независимое происхождение [45].

Экспериментальные модели

Создана модель аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии у мышей путем направленного разрушения гена *Arsa* в эмбриональных стволовых клетках [47]. Хотя в нейрональных и других тканях мутантных животных накапливаются значительные отложения сфинголипидцереброзид-3-сульфата, до двухлетнего возраста ребенка серьезных разрушений белого вещества мозга с прогрессирующей демиелинизацией не происходит. Начиная с 1 года жизни, наблюдается астроглиоз, активация микроглиальных клеток, изменение морфологии клеток Пуркинье дендритов. В акустических ганглиях значительно снижается число нейронов и миелинизированных волокон, что указывает на потерю аудиторного потенциала. При неврологическом обследовании *Arsa*-дефицитных животных отмечается значительное ухудшение нейродвигательной координации.

Проведены испытания генотерапии аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии на трансгенной модели *Arsa*-дефицитных мышей путем внутривенного введения рекомбинантной ДНК, содержащей нормальный ген *ARSA* человека [77]. После однократной инъекции наблюдали высокую активность арилсульфатазы А в печени, умеренную — в периферической нервной системе и почках, и очень низкую — в мозге, а также время- и дозозависимое снижение избытка сульфатидов в периферической нервной системе и почках (до 70 %) и отсутствие какого-либо снижения в мозге. Однако после четырех еженедельных инъекций по 20 мг/кг веса животного снижение сульфатидных накоплений происходило также и в ЦНС. Одновременно наблюдали улучшение нейродвигательной координации и общей двигательной активности, что указывает на принципиальную возможность генотерапии и ферментная заместительная терапия аутосомно-рецессивной метахроматической лейкодистрофии.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Главными клиническими маркерами метахроматической лейкодистрофии являются прогрессирующие психомоторные расстройства с потерей ранее приобретенных

навыков после варьирующего периода нормального развития в сочетании с патологическими изменениями на КТ/МРТ головного мозга в виде участков демиелинизации и атрофии. У больных наблюдается избыточное накопление метакхроматических галактосфингосульфатов с PAS-включениями в белом веществе ЦНС, почках и моче. Содержание белка в спинномозговой жидкости обычно выше 100 мг%. Биохимическим критерием диагноза служит недостаточность каталитической активности арилсульфатазы А в лейкоцитах, плазме и других жидкостях и тканях. Значительное снижение активности арилсульфатазы А наблюдается в культивируемых фибробластах пациентов и промежуточные значения характерны для гетерозигот [55]. Подтверждением диагноза служит идентификация инактивирующих мутаций в гене *ARSA*.

В качестве одного из методов лечения метакхроматической лейкодистрофии с поздним началом предложена и апробирована трансплантация костного мозга от HLA-идентичных родственников больного [13]. После лечения пациентов отмечали улучшение нейропсихологических функций и сульфатидного метаболизма на протяжении 5 лет наблюдений [63, 64].

Во многих медицинских центрах на экспериментальных моделях и в клинических испытаниях исследуется возможность использования современных патогенетических методов лечения метакхроматической лейкодистрофии, таких как переливание пуповинной крови, пересадка клеток костного мозга, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и их предварительная генетическая модификация *ex vivo*, ферментная заместительная терапия и генная [88, 93].

При изучении механизмов терапевтического действия трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было показано, что эта процедура способна приостановить процесс демиелинизации и индуцировать ремиелинизацию, тем самым способствуя сохранению белого вещества мозга [113]. Так, иммуногистохимический анализ, выполненный на аутопсийных тканях мозга восьми пациентов с метакхроматической лейкодистрофией, двум из которых была сделана трансплантация, показал присутствие только у леченных больных метаболически компетентных донорских макрофагов, продуцирующих распределенную по всему белому веществу мозга арилсульфатазу А. Эти макрофаги экспрессируют противовоспалительные маркеры, способные поддерживать выживание и дифференцировку олигодендроцитов. Они расщепляют накопленные сульфатиды и могут играть нейропротективную роль, участвуя в процессе ремиелинизации. Подчеркивается важная роль иммуномодуляции в добавлении к метаболической коррекции в улучшении общего терапевтического эффекта, достигаемого при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Целью любого терапевтического подхода при лечении метакхроматической лейкодистрофии является устойчивое обеспечение высокого уровня экспрессии арилсульфатазы А в центральной и периферической нервной системе.

И в этом смысле генная терапия с использованием адено-ассоциированных векторов может обеспечить идеальный баланс между потенциальной эффективностью и безопасностью выбранной процедуры, что уже подтверждено в ряде преклинических испытаний [91].

Однако все эти патогенетические методы пока не нашли широкого применения в клинической практике, и требуются дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности терапевтических процедур, предлагаемых для лечения метакхроматической лейкодистрофии.

МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ САПОЗИНА В

В редких атипичных случаях у пациентов с клиническими проявлениями метакхроматической лейкодистрофии активность арилсульфатазы А сохраняется в пределах нормы, и в гене *ARSA* инактивирующих мутаций не обнаруживается. Однако присутствуют специфические мутации в гене просапозина, приводящие к инактивации сапозина В [60, 61]. Сапозин В образуется из своего предшественника путем протеолитического расщепления. Он является активаторным белком для нескольких лизосомных ферментов, в первую очередь, для арилсульфатазы А. Сапозин В участвует также в контроле транспорта липидов к внешней мембране клеток и может распознаваться иммунной системой [56, 112, 115].

Течение метакхроматической лейкодистрофии, обусловленной недостаточностью сапозина В, часто сходно с юношеской или взрослой формой заболевания [35, 102], есть единичное описание поздней инфантильной формы [60]. Однако у больных не изменена структура арилсульфатазы А и ее активность составляет не менее 50 % нормы. Тем не менее в ЦНС и ряде других тканей больных наблюдаются сульфидные отложения, формирующие метакхроматические гранулы. В культивируемых фибробластах больных снижен гидролиз цереброзидсульфатов, причем это нарушение нормализуется при добавлении сапозина В.

Недостаточность сапозина В у больных атипичной формой метакхроматической лейкодистрофии может быть обусловлена миссенс-мутациями T231, T216I, C241S в гене *PSAP*, а также inserцией 33 нуклеотидов в положении 777–778, связанной с нарушением процесса сплайсинга [50, 61, 111, 116]. Все эти мутации затрагивают участок гена, кодирующий сапозин В. К 2019 г. описано 12 мутаций в гене просапозина В, приводящие к развитию клиники метакхроматической лейкодистрофии [60].

ГЛОБОИД-КЛЕТОЧНАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ, БОЛЕЗНЬ КРАББЕ. КЛИНИКА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Глобоид-клеточная лейкодистрофия, или болезнь Краббе, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью

каталитической активности лизосомного фермента галактоцереброзидазы. Для этой формы лейкодистрофии характерно присутствие в тканях мозга «глобоидных» клеток, в которых обычно содержится несколько ядер. В основе патогенеза заболевания лежит тотальная демиелинизация и разрушение белого вещества центральной и периферической нервной системы, обусловленное накоплением галактозилцерамида, или психозина в миелиновых оболочках нервных клеток. Накопление психозина, в первую очередь, оказывает патологическое действие на олигодендроциты и ведет к инфильтрации активированных моноцит/макрофагов в ЦНС. В экспериментальных исследованиях получены доказательства того, что психозин нарушает целостность клеточных мембран [44].

Наиболее частой является ранняя инфантильная форма заболевания, при которой первые проявления в виде повышенной возбудимости, плаксивости, потери ранее приобретенных навыков обнаруживаются в грудном возрасте (от 3 до 6 мес.). Временами наблюдается пронзительный крик, судороги. Появляются мышечная слабость, затруднения в кормлении ребенка, эпизоды гипертермии и возбуждения без каких-либо признаков инфекции, позы напряжения (*stiff posture*). При неврологическом обследовании обнаруживаются спастические тетрапарезы, нередко атрофия зрительных нервов, снижение слуха. Отмечается отставание в моторном и психическом развитии. Заболевание протекает прогрессивно с появлением бульбарных симптомов, децеребрации, кахексии, судорог, потери зрения. Дети, как правило, погибают в возрасте до 4 лет [16]. Диагноз может быть подтвержден при обнаружении в тканях мозга характерных «глобоидных» клеток, производных от моноцит-макрофаговых стволовых клеток костного мозга. В «глобоидных» клетках в избыточном количестве накапливается галактозилцерамид.

При обследовании 38 пациентов с болезнью Краббе в Германии у 30 (79 %) детей болезнь дебютировала в виде раздражительности, нарушения движений, регресса психомоторного развития в первый год жизни, причем у 27 из них до 6 мес. жизни. У остальных первые симптомы отмечались позднее в большом возрастном диапазоне от 1 года до 60 лет [65]. При раннем дебюте наблюдали быстрое прогрессирование заболевания с утратой способности к фиксации взора, необходимостью зондового кормления и летальным исходом. При поздних формах первой и основной жалобой было нарушение походки, скорость прогрессирования была различной [65].

В 10–15 % случаев болезнь дебютирует позднее и прогрессирует медленнее. Выделяют поздние инфантильные (от 6 мес. до 3 лет), ювенильные (от 3 до 8 лет) и даже взрослые формы болезни, специфическим образом распространенные в различных этнических группах [72]. Тяжесть течения заболевания может значительно варьировать даже у членов одной семьи. Первыми клиническими проявлениями заболевания при поздних инфантильных и ювенильных формах могут быть мышечная

слабость, приводящая к затруднению при ходьбе, дефекты зрения и снижение интеллектуальных способностей. При взрослых формах спастические парапарезы могут быть единственными проявлениями заболевания. В соматических гибридах, полученных при слиянии культивируемых фибробластов пациентов с различными формами заболевания, комплементации генетических дефектов не наблюдается, что доказывает их аллельную природу [67].

Молекулярные механизмы патогенеза глобоид-клеточной лейкодистрофии, обусловленной недостаточностью галактоцереброзидазы, в настоящее время изучены недостаточно, и для их объяснения выдвигается, по крайней мере, две гипотезы: психозин-индуцируемая демиелинизация и вторичное нейровоспаление, обусловленное накоплением галактозилцерамида в макрофагах [109].

Описаны единичные случаи атипичной болезни Краббе, обусловленной специфическими мутациями в гене просапозина (*PSAP*), приводящими к недостаточности сапозина А [100]. Сапозин А образуется из первого домена просапозина и является активаторным белком для глюкозилцерамидазы и галактоцереброзидазы. Клинически эта генетическая форма болезни Краббе проявляется уже в первом полугодии жизни тяжелой прогрессирующей неврологической симптоматикой, обусловленной генерализованной атрофией и диффузной демиелинизацией белого вещества мозга. Летальный исход наступает через несколько месяцев после начала заболевания.

В среднем, болезнь Краббе встречается с частотой 1 : 100 000, причем в разных странах эта частота варьирует и составляет: 1,35 — в Нидерландах, 1,21 — в Португалии, 1,00 — в Турции, 0,71 — в Австралии и 0,40 — в Чехии [105]. Наибольшая частота заболевания среди европейских народов зарегистрирована в Швеции — 1 : 50 000 рождений. На Сицилии чаще встречается поздняя инфантильная форма болезни [37]. Необычно высокая частота болезни Краббе — 6 : 1000 новорожденных — зарегистрирована в одном из инбредных религиозных арабских изолятов Израиля, насчитывающих около 8000 жителей [118].

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА

Галактоцереброзидаза, или галактозилцерамидаза, — лизосомный фермент, участвующий в катаболизме предшественника галактоцереброзида — галактозилцерамида, или психозина, — основного липидного компонента миелина, почек и эпителиальных клеток кишечника [26]. Галактоцереброзидаза участвует в гидролизе терминальной галактозы от галактоцереброзида, психозина, моногалактозилдиглицирида и лактозилцерамида. При недостаточности этого фермента или белка сапозина А, который помогает ферменту «узнавать» субстрат, происходит накопление этих негидролизированных субстратов

в бимолекулярном слое миелинового волокна как центральной, так и периферической нервной системы. Психозин является токсическим веществом для нервной системы, вызывает гибель олигодендроцитов, распад миелинового волокна и образование характерных включений в глиальной ткани — «глобоидных клеток».

У пациентов с глобоид-клеточной лейкодистрофией снижена каталитическая активность галактоцереброзидазы. Однако дефектные формы этого белка иммунологически идентичны нормальному ферменту и, как правило, их содержание у больных также не отличается от контрольного уровня. У гетерозигот наблюдаются промежуточные значения активности галактоцереброзидазы в сыворотке крови, лейкоцитах и фибробластах.

Несмотря на то что первичный биохимический дефект при болезни Краббе был известен достаточно давно, попытки выделить галактоцереброзидазу и получить моноклональные антитела долгое время не удавались. Впервые этот фермент был выделен в чистом виде из лимфоцитов крови [25]. Молекулярный вес галактоцереброзидазы около 73 кД, белок состоит из 669 аминокислот, из которых 26 представляют собой N-терминальный сигнальный пептид. Белок содержит 6 потенциальных сайтов гликозилирования.

Картирование и идентификация гена *GALC*

Успешному картированию и идентификации гена галактоцереброзидазы способствовало описание генетической линии мышей *twitcher* с аутосомно-рецессивной лейкодистрофией, энзиматическая природа которой оказалась сходна с метаболической основой болезни Краббе у человека [58]. Локус, ответственный за развитие наследственной лейкодистрофии в линии *twitcher*, расположен в хромосоме 12 мыши в области, синтеной хромосоме 14 человека [104]. С использованием серии микросателлитных индексных маркеров хромосомы 14 человека ген галактоцереброзидазы (*GALC*) был картирован в области 14q21-q31 [119]. В дальнейшем с использованием метода гибридизации *in situ* удалось уточнить расположение гена *GALC* в области 14q31 [21].

Выделение галактоцереброзидазы в чистом виде из лимфоцитов крови и получение моноклональных антител к этому ферменту позволило изолировать кДНК-клоны гена *GALC* из различных тканеспецифических библиотек генов [92]. Ген состоит из 17 экзонов, распределенных на площади около 60 кб геномной ДНК и содержит два альтернативных сайта инициации транскрипции, с которых образуются два белка-предшественника, различающихся только по лидерным последовательностям [70, 71, 105].

Мутации в гене *GALC*

Обнаружение нонсенс-мутации кДНК гена *GALC* у одного из пациентов с типичной клиникой болезни Краббе стало доказательством того, что именно этот ген

ответственен за развитие заболевания [92]. Второй мутацией в гене *GALC*, найденной в гомозиготном состоянии у двух неродственных больных инфантильной формой глобоид-клеточной лейкодистрофии, оказалась делеция 30 нуклеотидов, ассоциированная с полиморфной транзицией 502C-T — аллель 502/del [70, 86]. При дополнительном обследовании 46 пациентов с началом заболевания в детском возрасте аллель 502/del в гомозиготном состоянии был найден у 8 больных и в компаунде с другими мутациями в гене *GALC* — у 5 пациентов. Оказалось, что эта делеция часто присутствует также у больных с поздним дебютом [30]. Таким образом, 502/del относится к классу мажорных мутаций [110].

При обследовании 30 неродственных итальянских больных были идентифицированы 33 различные мутации в гене *GALC*, включая 15 новых, из которых четыре были миссенс-типа и затрагивали высоко консервативные аминокислотные остатки, семь мутаций со сдвигом рамки считывания, одна сплайсинговая и три нонсенс-мутации [105]. Таким образом, более 70 % мутаций в гене *GALC* приводят к преждевременному прекращению трансляции и образованию укороченного белка.

При проведении ретроспективного анализа показано, что у итальянских пациентов около 66 % мутаций в гене *GALC* ассоциированы с поздними формами болезни Краббе [36]. Частой является миссенс-мутация G41S, и ее распространение в Италии объясняется «эффектом основателя». В этом исследовании не было найдено корреляции между возрастом начала заболевания, тяжестью его течения, генотипическими особенностями и остаточной активностью галактоцереброзидазы, которая у гомозигот по G41S варьировала в пределах от 1 до 6 %.

Иной спектр мутаций в гене *GALC* найден у японских больных глобоид-клеточной лейкодистрофией [114]. Четыре специфические мутации — 12del3ins, I66M + I289V, G270D и T652P — составляют около 57 % всех мутаций в гене *GALC* в Японии, причем мутации I66M + I289V, G270D и L618S ассоциированы с мягкими формами заболевания.

Экспериментальные модели

В соответствии с гистопатологическими данными, отобранная из природной популяции генетическая линия мышей *twitcher* является естественной моделью глобоид-клеточной лейкодистрофии, или болезни Краббе, человека [58]. Трансплантация мутантным мышам этой линии костного мозга, полученного от нормальных животных, приводит к увеличению галактоцереброзидазной активности в ЦНС до 15 % нормального уровня, появлению донорских пенстых макрофагов, способных метаболизировать накопившийся галактозилцерамид, и постепенному исчезновению «глобоидных клеток». Подобные трансплантации предотвращают развитие параличей передних конечностей, характерных для мышей данной линии, и продлевают жизнь животных с 30–40 до 100 и более дней [52].

Удивительные результаты были получены при скрещивании мышей линии twitcher с трансгенными «нокаут»-мышами с недостаточностью кислой β -галактозидазы [106]. Оказалось, что мутантные гомозиготны по двум генам (*galc*-/-, *bgal*-/-), имеют более мягкий неврологический фенотип и большую продолжительность жизни по сравнению с мышами линии twitcher. Более того, мыши, имеющие один функциональный аллель в гене *Gal* (*galc*-/-, *bgal*+/-), имели более тяжелые проявления лейкодистрофии, более короткую жизнь и более высокий уровень аномальных отложений в мозге по сравнению с мышами линии twitcher. У двойных «нокаут»-мышей были массивные накопления лактозилцерамида во всех исследованных тканях, но только вдвое сниженный по сравнению с нормой уровень галактозилцерамида в мозге. Авторы предположили, что ген кислой β -галактозидазы является модификатором фенотипической экспрессии галактозилцерамидазной недостаточности.

Глобод-клеточная лейкодистрофия неоднократно описана у кошек и собак, в последнем случае чаще всего принадлежащих к различным породам терьеров [22, 38]. Этих собак используют в качестве экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза заболевания и оценки эффективности и безопасности различных терапевтических подходов, прежде всего трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и генной терапии. У больных животных в возрасте 2–4 нед. наблюдали значительное повышение психозина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости. В дальнейшем концентрация психозина устойчиво возрастала на протяжении всей жизни больных собак и строго коррелировала с тяжестью течения заболевания.

Пресимптоматическая монотерапия болезни Краббе у собак путем интратекального введения нормально-го гена *GALC* в составе аденоассоциированного вектора AAV9 приводит к увеличению активности галактоцереброзидазы, нормализации содержания психозина, улучшению процесса миелинизации и подавлению воспаления как в центральной, так и в периферической нервной системе [17]. При этом у собак не развивались тяжелые неврологические проявления глобод-клеточной лейкодистрофии, и их продолжительность жизни увеличивалась более чем в 7 раз. Эффективность терапии существенно зависит от дозы вводимого препарата, и при высоких дозах положительный эффект может наблюдаться даже при начале лечения в постсимптоматический период.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Диагностика основана на клинической картине, инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических исследованиях.

Главные клинические проявления глобод-клеточной лейкодистрофии — прогрессирующая задержка психомоторного развития, часто очевидная уже на первом году жизни, тонико-клонические судороги, периферическая

нейропатия, пирамидные расстройства с последующим развитием децеребрационной ригидности и полной обездвиженности. При исследованиях спинномозговой жидкости выявляют повышение содержания белка.

Данные МРТ отличаются при ранних и поздних формах болезни Краббе. При ранней форме демиелинизация белого вещества отмечается в центральной части головного мозга, перивентрикулярном белом веществе, белом веществе мозжечка и зубчатом ядре. МРТ при поздней инфантильной форме показала перивентрикулярную и преимущественно центральную акцентированную демиелинизацию, аналогичную ранней инфантильной форме, но с поздними аномалиями белого вещества мозжечка. По сравнению с ранней инфантильной формой, поздние инфантильные формы никогда не обнаруживают аномалий зубчатого ядра. Что касается форм с дебютом после первого года жизни, то МРТ-признаком является вовлечение пирамидного тракта, которое может возникать изолированно во взрослой форме или сочетаться с демиелинизацией в теменно-затылочной области и валике мозолистого тела [65].

Биохимическими критериями заболевания являются недостаточность каталитической активности галактоцереброзидазы в лейкоцитах и накопление предшественника галактоцереброзида — галактозилцерамида, или психозина, который вызывает гибель олигодендроцитов и распад миелинового волокна. Диагноз может быть подтвержден при обнаружении характерных «глободных клеток», в которых обычно содержится несколько ядер и в избыточном количестве накапливается галактозилцерамид. Подтверждением диагноза считается идентификация мутаций в гене *GALC*.

Впервые патогенетическое лечение болезни Краббе было произведено путем трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на выборке из 5 детей с инфантильной (4 детей) и поздней (1 ребенок) формами заболевания [63]. Четверо из этих детей имели серьезные неврологические нарушения. После трансплантации неврологический статус этих больных значительно улучшился. Одному ребенку с инфантильной формой заболевания трансплантация была проведена в возрасте 2 мес., когда неврологические расстройства у него еще не сформировались. Нарушений функций ЦНС у этого ребенка не наблюдалось и спустя 14 мес. после трансплантации. Авторы делают вывод, что трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток может не только восстанавливать неврологические нарушения при болезни Краббе, но и предотвращать их развитие.

При сравнении двух групп пациентов с инфантильной формой болезни Краббе — (1) бессимптомных новорожденных в возрасте от 2 нед. до 1,5 мес. и (2) детей в возрасте от 4 мес. до 1 года, у которых уже были очевидны неврологические симптомы заболевания — показано, что лечение путем трансплантации клеток пуповинной крови от неродственных доноров может быть эффективно

только в том случае, если оно начато до появления первых неврологических симптомов заболевания [33]. Трансплантация сопровождалась миелоаблативной химиотерапией. Скорость приживления и выживания донорных клеток составила 100 и 100 % для бессимптомных новорожденных и 100 и 43 % для больных детей. У выживших детей наблюдали устойчивые приживления донор-производных гемопоэтических клеток с сохранением нормальных уровней галактоцереброзидазы в крови. У детей, подвергшихся трансплантации до появления симптомов заболевания, процесс миелинизации в ЦНС не был нарушен, и развитие двигательных и когнитивных функций было близко к норме, хотя в некоторых случаях наблюдалась задержка речи и двигательной активности (gross motor function). У детей при проведении трансплантации после появления первых симптомов заболевания наблюдали лишь минимальные улучшения в функционировании нервной системы.

В связи с этим актуальна разработка программ neonatalного скрининга для раннего выявления больных глобод-клеточной лейкодистрофией. Первые программы были основаны на определении активности галактоцереброзидазы в высушенных пятнах крови новорожденных. Однако этот метод не обладает достаточной специфичностью и дает много ложноположительных результатов. Более чувствительным оказался тест на психозин (PSY), экстрагируемый из высушенных пятен крови или эритроцитов новорожденных и измеряемый методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии [42, 107]. Разработанный алгоритм позволяет проводить дифференцировку инфантильных и поздних форм заболевания и выявлять носителей псевдодефицитных аллелей. Тест на психозин оказался пригодным и для мониторинга состояния больных до и в процессе их лечения методом трансплантации клеток пуповинной крови или гемопоэтических стволовых клеток.

Клинический пример болезни Краббе

Пациент мужского пола в возрасте 8 мес. впервые был направлен на консультацию к врачу-генетику в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)» (СПб ГБУЗ МГЦ).

Анамнез жизни: мальчик от 4-й беременности (1-я — замершая, 2-я — медицинский аборт, 3-я — здоровая дочь), протекавшей на фоне анемии, многоводия. Роды срочные на 41-й неделе беременности путем кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Вес при рождении — 4100 г.

Ребенок от кровнородственного брака, отец и мать пробанда — четвероюродные брат и сестра. Родители родом из Дагестана.

Анамнез заболевания: в первые дни жизни в роддоме отмечалась гипербилирубинемия, синдром угнетения нервной системы. С первых месяцев жизни наблюдался неврологом с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС»,

отмечалась задержка психомоторного развития. В возрасте 6 мес. проведено обследование. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена гепатомегалия и паренхиматозные изменения печени (гепатоз). На электроэнцефалограмме: признаки выраженной дезорганизации регуляторного характера коркового ритма на фоне признаков дисфункции подкорково-диэнцефальных структур. Типичная эпилептиформная активность не зарегистрирована. Нейросонография: диффузные атрофические изменения головного мозга. Изменения в паренхиме мозга могут соответствовать метаболическим нарушениям. Проведено МРТ головного мозга МР-признаки поражения белого вещества головного мозга, вероятнее всего заболевание из группы метаболических энцефалопатий. Наружная заместительная гидроцефалия. *Mega cisterna magna*.

К 8 мес. по результатам обследования неврологом установлен диагноз: «Детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма. По системе Gross Motor Function Classification System (GMFCS) уровень IV. Задержка психомоторного развития».

Мальчик осмотрен офтальмологом: офтальмопарез обоих глаз.

В связи с подозрением на заболевание из группы наследственных болезней обмена направлен в СПб ГБУЗ МГЦ.

При объективном осмотре врачом-генетиком в возрасте 8 мес. в СПб ГБУЗ МГЦ: телосложение правильное, задержка физического развития. Рост 68,5 см (–2 стандартных отклонения — SDS), вес 7,75 кг (–1,65 SDS), окружность головы 44,6 см (10-й перцентиль), окружность грудной клетки 44 см (менее 3-го перцентиль). Грубая задержка психомоторного развития — голову удерживает с трудом, не переворачивается, не сидит. Микроаномалий развития не обнаружено. Отмечалась очаговая неврологическая симптоматика — изменения по пирамидному типу и мышечная дистония — тонус в нижних конечностях повышен. Живот правильной формы, печень +2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Суставы интактны.

Результаты обследования в СПб ГБУЗ МГЦ:

- исследование лактата, пирувата в крови и их соотношения — повышение лактата до 3435 (560–2250 мкмоль/л) и пирувата до 289 (29–113 мкмоль/л), соотношение в пределах нормы — 12 (до 20) — данные о наличии митохондриального заболевания сомнительные;
- тандемная масс-спектрометрия (ТМС) — выявлены нарушения в аминокислотном обмене и в окислении длинноцепочечных жирных кислот, вероятно вторичного характера;
- органические кислоты мочи — данных о наличии наследственных ацидурий не получено.

По клиническим данным заподозрено заболевание из группы лизосомных болезней накопления с ранним дебютом.

Для дообследования сухие пятна крови направлены в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ МГНЦ): скрининг на лизосомные болезни накопления, выявлено снижение активности галактоцереброзидазы до 0,06 (0,7–10,0 мкмоль/(л × ч)). При повторном исследовании снижение до 0,1 (0,7–10,0 мкмоль/ч). Установлен диагноз болезни Краббе, инфантильная форма.

Для подтверждения диагноза болезни Краббе в ФГБНУ МГНЦ было проведено молекулярно-генетическое исследование: обнаружена делеция 30 тыс. п. н. в гомозиготном состоянии гена *GALC*. Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ 5-го экзона. Предшествующий делеции полиморфный вариант с.550C>T (p.Arg184Cys), обнаружен в гомозиготном состоянии. Диагноз болезни Краббе подтвержден на молекулярно-генетическом уровне.

Таким образом, к возрасту 9 мес. ребенку был установлен диагноз наследственного заболевания. Прогноз при инфантильной форме болезни Краббе неблагоприятный, ребенок умер не достигнув возраста 3 лет.

По литературным данным, делеция размером 30 тыс. п. н. (с.1161+6532_polyA+9kdel) описана одной из первых и является наиболее распространенной мутацией среди пациентов европейского происхождения. Эта делеция начинается около середины интрона 10 и распространяется до экзона 17 плюс дополнительные 9 тыс. п. н. Следовательно, это приводит к удалению кодирующей области для субъединицы 30 кДа и 15 % кодирующей области для субъединицы 50 кДа. Делеция размером 30 тыс. п. н. неизменно связана с полиморфным доброкачественным вариантом с.550C>T на той же аллели. Почти у всех людей с болезнью Краббе активность фермента галактоцереброзидазы снижена до 0–5 % от нормальной активности в лейкоцитах, выделенных из цельной гепаринизированной крови, или в культивированных фибробластах кожи [73].

БОЛЕЗНЬ КРАББЕ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ САПОЗИНА С

В очень редких случаях у пациентов с глобоид-клеточной лейкодистрофией активность галактоцереброзидазы сохраняется в пределах нормы и мутаций в гене *GALC* не обнаруживается, но присутствуют специфические мутации в гене просапозина (*PSAP*). Эти мутации приводят к недостаточности активатора галактоцереброзидазы — сапозина А [100]. Сапозин А — термоустойчивый 16-кД-гликопротеин, образующийся из первого домена просапозина, является вторым активаторным белком для глюкозилцерамидазы и бета-галактозилцерамидазы.

В одной из родственных арабских семей у ребенка с атипичной формой болезни Краббе идентифицирована гомозиготная делеция трех нуклеотидов в гене *PSAP*,

приводящая к отсутствию консервативного валина в 11-м положении зрелого сапозина А [100]. У этого больного была снижена активность галактоцереброзидазы в лейкоцитах, в то время как в фибробластах она сохранялась в пределах нормы. В возрасте 3,5 мес. у девочки развились тяжелые быстро прогрессирующие неврологические нарушения. Спустя 5 мес. ребенок умер от тяжелой энцефалопатии.

Создана трансгенная линия мышей с недостаточностью сапозина А [76]. У нулевых по сапозину А мутантов в возрасте 2,5 мес. начинает развиваться медленно прогрессирующий паралич передних конечностей, гибель наступает через 2–3 мес. Тремор и другие симптомы демиелинизации появляются лишь на конечной стадии заболевания. Качественно патологические и биохимические аномалии идентичны тем, которые наблюдаются при глобоид-клеточной лейкодистрофии, однако у мутантных мышей они выражены в гораздо более мягкой форме. Полученные результаты указывают на то, что сапозин А необходим для деградации галактозилцерамида.

Нулевые мутанты по сапозину А способны размножаться, при этом у самок во время беременности наблюдается улучшение многих неврологических показателей, и в частности, резко снижается уровень демиелинизации и инфильтрации «глобоидных» клеток [75]. Предполагается, что эти улучшения связаны с повышением уровня эстрогена, происходящим во время беременности. Исходя из этих данных, предполагается, что дополнительное назначение эстрогена пациентам с наследственными лейкодистрофиями может в определенной степени способствовать улучшению их состояния.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРОСАПОЗИНА — SAP-ПРЕДШЕСТВЕННИКА АКТИВАТОРОВ СФИНГОЛИПИДОВ

Просапозин — полифункциональный белок, роль которого особенно важна при развитии двух систем — нервной и репродуктивной. После синтеза просапозин расщепляется с образованием четырех небольших белков А, В, С и D, которые называются сапозинами — сфингомиелин-активаторными протеинами [82]. Сапозины являются активаторами лизосомных ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов. Сапозины А и D принимают участие в процессинге сфинголипидов, а сапозин С служит активатором для бета-глюкоцереброзидазы — фермента деградации глюкоцереброзида.

Мутации в гене просапозина (*PSAP*), затрагивающие функции различных сапозин, могут приводить к четырем нозологически самостоятельным формам лизосомных болезней и одной из аутосомно-доминантных форм болезни Паркинсона [83]. В редких случаях мутации нарушают функции всех сапозин и становятся причиной комбинированной сапозинной недостаточности [43]. Чаще всего мутации в гене *PSAP* приводят к недостаточности

сапозина В и обнаруживаются у больных с вариантами формами метахроматической лейкодистрофии [61]. Недостаточность сапозина А обнаруживается также у некоторых пациентов с атипичной формой болезни Краббе [100]. Сапозин С отсутствует у пациентов с тяжелой атипичной формой болезни Гоше [5, 27, 103, 108]. Мутации в гене *PSAP*, сопровождающиеся инактивацией сапозина D, ассоциированы с одним из наследственных вариантов болезни Паркинсона [83].

Клиника и эпидемиология

Комбинированная сапозиновая недостаточность проявляется вскоре после рождения ребенка в виде грубых неврологических нарушений — гиперкинезов, клонических судорог, фасцикуляций языка и пераукрикулярных мышц — в сочетании с респираторной недостаточностью и гепатоспленомегалией [43, 66]. Характерен «лошадиный» крик. При гистологическом обследовании в костном мозге больных обнаруживаются крупные, лишенные вакуолей клетки, подобные клеткам Гоше, а в клетках печени видны отложения глюкозилцерамида и церамида. В культивируемых фибробластах и лейкоцитах больных снижена активность глюкозилцерамидазы, галактозилцерамидазы и церамидазы. Витальный прогноз неблагоприятный.

Биохимические основы патогенеза

Просапозин — гликопротеин с молекулярным весом 70 кД, состоящий из 511 аминокислот, является предшественником для четырех сапозинов, обозначаемых А, В, С и D [79]. Каждый из доменов просапозина размером примерно 80 аминокислот фланкирован протеолитическими сайтами расщепления и имеет сходное расположение цистеиновых остатков, сайтов гликозилирования и спиралевидных (хеликсных) участков. Просапозин может существовать в двух формах — как секреторный и как интегральный мембранный белок. *In vivo* он действует как ганглиозид-связывающий и транспортирующий белок, а также как нейротропный фактор [48, 81]. Просапозин и сапозины способны формировать устойчивые комплексы с 13 различными ганглиозидами, трансфецируя их от донорских липосом к мембранам теней эритроцитов. При этом просапозин в большей степени, чем зрелые сапозины, активирует GM1-бета-галактозидазу.

Сапозин В образуется из второго домена просапозина. Это термоустойчивый неэнзиматический активатор арилсульфатазы А, а также α - и β -галактозидазы [82]. Производным третьего домена является сапозин С — активатор β -галактозидазы и β -глюкоцереброзидазы. Предполагается, что сапозины В и С участвуют в транспортировке липидных антигенов от лизосомных мембран к CD1В и облегчают их ассоциацию с CD1D [56, 112, 115]. Высокий процент гомологии между сапозинами А и С позволяет предполагать их происхождение от общего предкового сегмента, дублированного в гене просапозина. Сапозин D образуется из четвертого домена проса-

позина и является активатором для кислой церамидазы и специфической сфингомиелинфосфодиэстеразы [11, 78].

Картирование и идентификация гена *PSAP*

Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* ген *PSAP* был картирован в области 10q22.1 [12]. Он состоит из 13 экзонов размером от 57 до 120 нуклеотидов, распределенных на площади около 20 кб [90]. Величина интронов варьирует от 91 до 3812 нуклеотидов. Районы, кодирующие сапозины А, В и D, содержат по три экзона, в то время как сапозин С кодируется двумя экзонами. Анализ положения интронов указывает на то, что ген просапозина до инсерции интронных областей эволюционировал от предкового ДНК-сегмента путем двух дупликаций и, по крайней мере, одной структурной перестройки, включающей двойной кроссингвер.

Мутации в гене *PSAP*

Мы уже писали о мутациях в гене *PSAP*, обнаруживаемых у пациентов с атипичными вариантами болезни Гоше, метахроматической лейкодистрофии и болезни Краббе. К комбинированной сапозиновой недостаточности приводят такие мутации в гене *PSAP*, которые приводят к недостаточности всех сапозинов. Примером может служить гомозиготная делеция одного нуклеотида 803delG в области В домена, сопровождающаяся сдвигом рамки считывания, идентифицированная в одной из словацких семей у пациента с комбинированной сапозиновой недостаточностью [53]. Иммуногистохимический анализ подтвердил отсутствие у него всех четырех сапозинов. В трех семьях с аутосомно-доминантной формой болезни Паркинсона идентифицированы три разных патогенных варианта в гене *PSAP*, затрагивающие сапозин D [83]. Экзомное секвенирование не выявило никаких других мутаций, ассоциированных с наследственными вариантами болезни Паркинсона или лизосомными болезнями накопления. У всех пациентов был нарушен процесс аутофагии, изменена внутриклеточная локализация просапозина и наблюдалась агрегация альфа-синуклеина в культуре кожных фибробластов или в допаминергических нейронах, дифференцировка которых была индуцирована из плюрипотентных стволовых клеток.

Экспериментальные модели

С использованием техники гомологичной рекомбинации создана модельная «нокаут»-линия мышей с инактивированным геном *Psap* сфинголипидного активаторного белка просапозина [39]. Значительный процент мутантных животных линии Sap(–/–) погибает в период внутриутробного развития или вскоре после рождения. У выживших мышей наблюдается комплекс фенотипических и биохимических аномалий, сходных с теми, которые характерны для больных с комбинированной сапозиновой недостаточностью. К 18–20 дням у них развивается тремор головы, мышечная слабость и атаксия передних конечностей, которые с возрастом прогрессируют до постоянного

тонического статуса и эпилепсии. Гибель животных наступает в 35–38-дневном возрасте на фоне полного истощения. При патологоанатомическом обследовании выявлены тяжелая гипомиелинизация, увеличение общего содержания ганглиозидов и, особенно, моносиалоганглиозидов в мозге и кислые Schiff-положительные включения в нервной системе, а также в аномальных клетках печени и селезенки. В тканях мозга, печени и почек мутантных мышей резко увеличено содержание лактозилцерамида, а также церамида, глюкозилцерамида, галактозилцерамида, сульфатида и глоботриаозилцерамида. В культивируемых фибробластах мутантных животных катаболизм этих веществ был значительно замедлен. Сконструированная модельная линия мышей может быть использована для уточнения функций индивидуальных сапозинов и просапозина, а также для разработки методов терапии соответствующих наследственных заболеваний человека.

У нулевых по сапозину D мутантных мышей в возрасте 2 мес. развивается прогрессирующая полиурия, а в 4 мес. появляются признаки атаксии и почечной тубулярной дегенерации с последующим гидронефрозом [74]. В мозжечке сапозин D-дефицитных мышей происходит прогрессирующая селективная потеря клеток Пуркинье, и к 12 мес. они почти полностью исчезают. В клетках почек, мозга и особенно мозжечка происходит массивное накопление церамидов, что подтверждает роль сапозина D в церамидном метаболизме. В дополнение к этому у мутантных мышей с недостаточностью сапозина D наблюдается прогрессирующая двигательная дисфункция и дегенерация допаминергических нейронов. Эти данные указывают на участие сапозина D в генетическом контроле некоторых аутосомно-доминантных форм болезни Паркинсона.

Лабораторная диагностика и лечение

У детей с тяжелой прогрессирующей неврологической симптоматикой, очевидной уже в неонатальном периоде, в лейкоцитах снижена активность глюкозилцерамидазы, галактозилцерамидазы и церамидазы. Отсутствуют иммунологические формы просапозина. На КТ/МРТ головного мозга выявляются области пониженной плотности белого вещества. Подтверждающим тестом является идентификация в гене *PSAP* мутаций с преждевременной терминацией трансляции.

Методы патогенетической терапии не описаны.

МНОЖЕСТВЕННАЯ СУЛЬФАТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, МУКОСУЛЬФАТИДОЗ ИЛИ ЮВЕНИЛЬНЫЙ СУЛЬФАТИДОЗ, БОЛЕЗНЬ ОСТИНА

Клиника и эпидемиология

Множественная сульфатазная недостаточность — это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением сульфатидов, сульфатированных

гликозаминогликанов, сфинголипидов и стероидных сульфатов. В основе патогенеза лежит недостаточность модифицирующего сульфатазу фактора 1, участвующего в биосинтезе целого семейства сульфатаз, обусловленная присутствием инактивирующих мутаций в гене *SUMF1* [28, 32].

Клинически болезнь характеризуется комбинированными проявлениями метахроматической лейкодистрофии и мукополисахаридоза [23]. У ребенка наблюдаются тяжелые неврологические нарушения с развитием гидроцефалии, задержкой психомоторного и психоречевого развития вплоть до умственной отсталости, судорожным синдромом, атаксией, сочетающиеся со скелетными аномалиями, рисками стеноза позвоночного канала, низкорослостью, органомегалией, кардиомиопатией, грубыми чертами лица, нейросенсорной тугоухостью, снижением зрения (помутнение роговицы и дегенерация сетчатки) и ихтиозом. На МРТ можно увидеть лейкодистрофию, атрофию коры больших полушарий и мозжечка, вентрикуломегалию, атрофию мозолистого тела, признаки сдавления спинного мозга в шейном отделе позвоночника. Средняя продолжительность жизни детей с множественной сульфатазной недостаточностью составляет по данным метаанализа 13 лет (9,8–16,2 года) [96].

В зависимости от начала заболевания выделяют неонатальные, поздние инфантильные и ювенильные формы.

Наиболее тяжелая форма — неонатальная, с широким спектром проявлений мукополисахаридоза и летальным исходом в первые 2 года жизни. В часть симптомов входят скелетные деформации и гепатоспленомегалия, которые могут возникнуть пренатально [95].

Чаще всего встречается поздняя инфантильная форма с дебютом до 2 лет. Клинически она сходна с поздней инфантильной метахроматической лейкодистрофией, но сопровождается прогрессирующей потерей умственных и двигательных способностей и развитием скелетных аномалий. Потеря большинства навыков происходит к 5 годам.

При редких ювенильных формах болезнь дебютирует позднее — до 4 лет и развивается медленнее [19].

Частота заболевания 1 : 2 000 000, частота гетерозиготного носительства мутаций в гене — 1 : 700.

Биохимические основы патогенеза

Модифицирующий сульфатазу фактор 1, или формилглицин (FGly)-производящий фермент — FGE, участвует в посттрансляционной модификации и каталитической активации целого семейства сульфатаз, основной функцией которых является гидролиз сульфатных эфиров, таких как гликозаминогликаны, сульфолипиды и стероидные сульфаты. Эта модификация, происходящая в эндоплазматическом ретикулуме, заключается в превращении цистеинового остатка в C-α-формилглицин (FGly) — каталитический остаток в активном сайте эукариотических сульфатаз [89]. По крайней мере, 9 сульфатаз не имеют

каталитической активности у больных множественной сульфатазной недостаточностью [34].

Коэкспрессия модифицирующего сульфатазу фактора 1 с сульфатазами приводит к потенцированному увеличению их каталитической активности, что указывает на то, что это необходимый и лимитирующий фактор для сульфатаз [28]. Каталитическая активность самого FGE зависит от положения двух аминокислот — cys336 и cys341 — в активном сайте фермента [89]. Эволюционный консерватизм модифицирующего сульфатазу фактора 1, который прослеживается от прокариот до эукариот, свидетельствует о важной биологической функции этого фермента. Идентичность по аминокислотным последовательностям между FGE человека и ортологичными белками мыши и крысы составляет 87 и 94 % соответственно.

Картирование гена *SUMF1*

Анализ секвенированных геномных ДНК человека показал, что ген *SUMF1* расположен в области 3p26 [32]. Это подтверждается также данными по картированию гена *Sumf1* в синтенной области генома мыши. Выделение очищенного бычьего FGE позволило изолировать кДНК гена *SUMF1* человека, которая кодирует белок протяженностью 374 аминокислоты, 33 из которых являются сигнальной последовательностью. Молекулярный вес этого белка 42–44 кД, он имеет сайт гликозилирования и тройственную доменную структуру. Ген *SUMF1* экспрессируется во всех исследованных тканях с образованием мРНК размером в 2,1 кб [28, 32]. Ген разделен на 9 экзонов, распределенных на площади в 105 кб геномной ДНК.

Мутации в гене *SUMF1*

Идентификация гомозиготных и компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *SUMF1* у больных множественной сульфатазной недостаточностью стала доказательством его причастности к развитию заболевания [28, 32]. В опытах *in vitro* показано, что трансдукция нормальной кДНК гена *SUMF1* частично восстанавливает сульфатазную активность в культуре фибробластов больных, и этого не происходит, если вводится мутантная кДНК. Спектр мутаций в гене *SUMF1* достаточно разнообразен [29]. Это миссенс-, нонсенс-, сплайсинговые мутации и микроделеции. В большинстве случаев идентифицированные мутации полностью разрушают активность всех девяти исследованных сульфатаз. Для двух миссенс-мутаций было показано, что у некоторых сульфатаз сохраняется достаточно высокая остаточная активность. Таким образом, некоторые мутации могут оказывать переменный эффект на активность различных сульфатаз.

Анализ взаимодействия между генотипом и фенотипом показал, что пациенты с тяжелыми неонатальными формами множественной сульфатазной недостаточности и нарушением стабильности и каталитической активности модифицирующего сульфатазу фактора 1 чаще всего

являются компаунд-гетерозиготами по сплайсинговым и нонсенс-мутациям [94]. Двое больных в этом исследовании с поздним началом и мягким течением заболевания оказались гомозиготами по миссенс-мутации G263V, для которой в опытах *in vitro* была показана самая высокая остаточная активность некоторых сульфатаз.

Экспериментальные модели

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с нулевой активностью FGE [99]. Мутантные животные рано умирали и имели фенотипические особенности, сходные с клиническими проявлениями множественной сульфатазной недостаточности, включая врожденную задержку роста, неврологические и скелетные аномалии. Во всех тканях наблюдали массивные лизосомные накопления гликозаминогликанов, коррелирующие с воспалительными процессами, апоптозом и нейродегенерацией. Активность всех сульфатаз у *Sumf1*-нулевых мышей полностью отсутствовала. В клетках мутантных мышей наблюдали увеличенное количество аутофагосом, обусловленное нарушением их слияния с лизосомами, а также накопления убиквитин-положительных включений и большое число нефункциональных митохондрий [98]. Сходный характер нарушений выявлен также у трансгенных мышей, моделирующих мукополисахаридоз III типа. Авторы предполагают, что нарушение аутофагии может быть общим механизмом, лежащим в основе нейродегенеративных процессов при многих лизосомных болезнях.

Лабораторная диагностика и лечение

У детей с клиническими симптомами мукополисахаридоза и постепенной задержкой и регрессом психомоторных функций в моче повышено содержание сульфатидов, дерматансульфата, гепарансульфата и холестерилсульфата, а в плазме — холестерилсульфата. В лейкоцитах и культуре фибробластов резко снижена активность сульфатаз А, В и С, идуронатсульфатазы, гепаран-N-сульфамидазы и других сульфатаз. Подтверждением диагноза является идентификация мутаций в гене *SUMF1*.

Хотя предпринимаются попытки производства рекомбинантного модифицирующего сульфатазу фактора 1 с использованием микроРНК-технологии, никакой патогенетической терапии множественной сульфатазной недостаточности в настоящее время не описано [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель нашего обзора состояла в обобщении современных знаний по лейкодистрофиям как отдельной нозологической группе в структуре лизосомных болезней накопления. К сожалению, в настоящее время для большинства лейкодистрофий не разработано патогенетической терапии, но расширение знаний и выявление пациентов с некурабельными заболеваниями несомненно приведет к актуализации поиска подходов к терапии. Для тех форм,

где есть возможность трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, важным аспектом эффективности терапии является ранняя диагностика заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли одинаковый равный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы // Педиатр. 2023. Т. 14, № 4. С. 93–111. EDN: RCEJRI doi: 10.17816/PED14493-111
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. EDN: QPKGRK doi: 10.17816/PED12369-83
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–82. EDN: RNUPLG doi: 10.17816/PED12469-81
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов — синдромы Моркио, Марото — Лами и Слая // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 107–125. EDN: DAIBKU doi: 10.17816/PED126107-125
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костик М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. 2022. Т. 13, № 2. С. 61–88. EDN: GCZIQQ doi: 10.17816/PED13261-88
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна — Пика, болезнь Вольмана // Педиатр. 2022. Т. 13, № 4. С. 5–27. EDN: EWBFUJ doi: 10.17816/PED1345-27
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю. Клиника и эпидемиология лизосомных болезней накопления // Медицинская генетика. 2022; Т. 21, № 6. С. 3–15. EDN: WFARHF doi: 10.25557/2073-7998.2022.06.3-15
- Неврология. Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 872–873.
- Amadi I.M., Agrawal V., Christianson T., et al. Inhibition of endogenous miR-23a/miR-377 in CHO cells enhances difficult-to-express recombinant lysosomal sulfatase activity // Biotechnol Prog. 2020. Vol. 36, N. 3. P. e2974. doi: 10.1002/btpr.2974
- Austin J., McAfee D., Armstrong D., et al. Abnormal sulphatase activities in two human diseases (metachromatic leukodystrophy and gargoylism) // Biochem J. 1964. Vol. 93, N. 2. P. 15C–17C. doi: 10.1042/bj0930015c
- Azuma N., O'Brien J.S., Moser H.W., Kishimoto Y. Stimulation of acid ceramidase activity by saposin D // Arch Biochem Biophys. 1994. Vol. 311, N. 2. P. 354–357. doi: 10.1006/abbi.1994.1248
- Bar-Am I., Avivi L., Horowitz M. Assignment of the human prosaposin gene (PSAP) to 10q22.1 by fluorescence *in situ* hybridization // Cytogenet Cell Genet. 1996. Vol. 72, N. 4. P. 316–318. doi: 10.1159/000134212
- Bayever E., Ladisch S., Philippart M., et al. Bone-marrow transplantation for metachromatic leukodystrophy // Lancet. 1985. Vol. 2, N. 8453. P. 471–473. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90402-7
- Beerepoot S., Nierkens S., Boelens J.J., et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14, N. 1. P. 240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4
- Borges F.M., Costa M.J.G.D., Carneiro Z.A., Lourenço C.M. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis // Rev Assoc Med Bras (1992). 2020. Vol. 66, N. 10. P. 1344–1350. doi: 10.1590/1806-9282.66.10.1344
- Bradbury A.M., Bongarzone E.R., Sands M.S. Krabbe disease: New hope for an old disease // Neurosci Lett. 2021. Vol. 752. P. 135841. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135841
- Bradbury A.M., Bagel J.H., Nguyen D., et al. Krabbe disease successfully treated via monotherapy of intrathecal gene therapy // J Clin Invest. 2020. Vol. 130, N. 9. P. 4906–4920. doi: 10.1172/JCI133953
- Biffi A., Cesani M., Fumagalli F., et al. Metachromatic leukodystrophy-mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation // Clin Genet. 2008. Vol. 74, N. 4. P. 349–357. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x
- Blanco-Aguirre M.E., Kofman-Alfaro S.H., Rivera-Vega M.R., et al. Unusual clinical presentation in two cases of multiple sulfatase deficiency // Pediatr Derm. 2001. Vol. 18, N. 5. P. 388–392. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.01959.x
- Bonkowsky J.L., Nelson C., Kingston J.L., et al. The burden of inherited leukodystrophies in children // Neurology. 2010. Vol. 75, N. 8. P. 718–725. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee46b
- Cannizzaro L.A., Chen Y.Q., Rafi M.A., Wenger D.A. Regional mapping of the human galactocerebrosidase gene (GALC) to 14q31 by *in situ* hybridization // Cytogenet Cell Genet. 1994. Vol. 66, N. 4. P. 244–245. doi: 10.1159/000133703
- Capucchio M.T., Prunotto M., Lotti D., et al. Krabbe's disease in two West Highland White terriers // Clin Neuropathol. 2008. Vol. 27, N. 5. P. 295–301. doi: 10.5414/npp27295
- Cappuccio G., Alagia M., Brunetti-Pierri N. A systematic cross-sectional survey of multiple sulfatase deficiency // Mol Genet Metab. 2020. Vol. 130, N. 4. P. 283–288. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.06.005

24. Chabas A., Castellvi S., Bayes M., et al. Frequency of the arylsulfatase A pseudodeficiency allele in Spanish population // *Clin Genet*. 1993. Vol. 44, N. 6. P. 320–323. doi: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03908.x
25. Chen Y.Q., Rafi M.A., de Gala G., Wenger D.A. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy // *Hum Molec Genet*. 1993. Vol. 2, N. 11. P. 1841–1845. doi: 10.1093/hmg/2.11.1841
26. Chen Y.Q., Wenger D.A. Galactocerebrosidase from human urine: purification and partial characterization // *Biochim Biophys Acta*. 1993. Vol. 1170, N. 1. P. 53–61. doi: 10.1016/0005-2760(93)90175-9
27. Christomanou H., Chabas A., Pampols T., Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder // *Klin Wochenschr*. 1989. Vol. 67, N. 19. P. 999–1003. doi: 10.1007/BF01716064
28. Cosma M.P., Pepe S., Annunziata I., et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases // *Cell*. 2003. Vol. 113, N. 4. P. 445–456. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00348-9
29. Cosma M.P., Pepe S., Parenti G., et al. Molecular and functional analysis of SUMF1 mutations in multiple sulfatase deficiency // *Hum Mutat*. 2004. Vol. 23, N. 6. P. 576–581. doi: 10.1002/humu.20040
30. De Gasperi R., Sosa M.A.G., Sartorato E.L., et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy // *Am J Hum Genet*. 1996. Vol. 59, N. 6. P. 1233–1242.
31. DeLuca C., Brown J.A., Shows T.B. Lysosomal arylsulfatase deficiencies in humans: chromosome assignment arylsulfatase A and B // *Proc Nat Acad Sci*. 1979. Vol. 76, N. 4. P. 1957–1961. doi: 10.1073/pnas.76.4.1957
32. Dierks T., Schmidt B., Borissenko L.V., et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C-alpha-formylglycine generating enzyme // *Cell*. 2003. Vol. 113, N. 4. P. 435–444. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00347-7
33. Escolar M.L., Poe M.D., Provenzale J.M., et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease // *New Eng J Med*. 2005. Vol. 352, N. 20. P. 2069–2081. doi: 10.1056/NEJMoa042604
34. Fedde K., Horwitz A.L. Complementation of multiple sulfatase deficiency in somatic cell hybrids // *Am J Hum Genet*. 1984. Vol. 36, N. 3. P. 623–633.
35. Fenu S., Castellotti B., Farina L., et al. B deficiency as a cause of adult-onset metachromatic leukodystrophy // *Neurology*. 2019. Vol. 93, N. 7. P. 310–312. doi: 10.1212/WNL.0000000000007951
36. Fiumara A., Barone R., Arena A., et al. Krabbe leukodystrophy in a selected population with high rate of late onset forms: longer survival linked to c.121G-A (p.gly41ser) mutation // *Clin Genet*. 2011. Vol. 80, N. 5. P. 452–458. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01572.x
37. Fiumara A., Pavone L., Siciliano L., et al. Late-onset globoid cell leukodystrophy: report on 7 new patients // *Child's Nerv Syst*. 1990. Vol. 6, N. 4. P. 194–197. doi: 10.1007/BF01850970
38. Fletcher T.F., Kurtz H.J. Animal model: globoid cell leukodystrophy in the dog // *Am J Pathol*. 1972. Vol. 66, N. 2. P. 375–378.
39. Fujita N., Suzuki K., Vanier M.T., et al. Targeted disruption of the mouse sphingolipid activator protein gene: a complex phenotype, including severe leukodystrophy and wide-spread storage of multiple sphingolipids // *Hum Mol Genet*. 1996. Vol. 5, N. 6. P. 711–725. doi: 10.1093/hmg/5.6.711
40. Gieselmann V., Polten A., Kreysing J., von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of polyadenylation signal and N-glycosylation site // *Proc Nat Acad Sci*. 1989. Vol. 86, N. 23. P. 9436–9440. doi: 10.1073/pnas.86.23.9436
41. Gieselmann V., Zlotogora J., Harris A., et al. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy // *Hum Mutat*. 1994. Vol. 4. P. 233–242. doi: 10.1002/humu.1380040402
42. Guenzel A.J., Turgeon C.T., Nickander K.K., et al. The critical role of psychosine in screening, diagnosis, and monitoring of Krabbe disease // *Genet Med*. 2020. Vol. 22, N. 6. P. 1108–1118. doi: 10.1038/s41436-020-0764-y
43. Harzer K., Paton B.C., Poulos A., et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses // *Europ J Pediatr*. 1989. Vol. 149, N. 1. P. 31–39. doi: 10.1007/BF02024331
44. Hawkins-Salsbury J.A., Parameswar A.R., Jiang X., et al. Psychosine, the cytotoxic sphingolipid that accumulates in globoid cell leukodystrophy, alters membrane architecture // *J Lipid Res*. 2013. Vol. 54, N. 12. P. 3303–3311. doi: 10.1194/jlr.M039610
45. Heinisch U., Zlotogora J., Kafert S., Gieselmann V. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area // *Am J Hum Genet*. 1995. Vol. 56, N. 1. P. 51–57.
46. Herz B., Bach G. Arylsulfatase A in pseudodeficiency // *Hum Genet*. 1984. Vol. 66, N. 2–3. P. 147–150. doi: 10.1007/BF00286589
47. Hess B., Saftig P., Hartmann D., et al. Phenotype of arylsulfatase A-deficient mice: relationship to human metachromatic leukodystrophy // *Proc Nat Acad Sci*. 1996. Vol. 93, N. 25. P. 14821–14826. doi: 10.1073/pnas.93.25.14821
48. Hiraiwa M., Soeda S., Kishimoto Y., O'Brien J.S. Binding and transport of gangliosides by prosaposin // *Proc Nat Acad Sci*. 1992. Vol. 89, N. 23. P. 11254–11258. doi: 10.1073/pnas.89.23.11254
49. Hohenschutz C., Eich P., Friedl W., et al. Pseudodeficiency of arylsulfatase A: a common genetic polymorphism with possible disease implications // *Hum Genet*. 1989. Vol. 82, N. 1. P. 45–48. doi: 10.1007/BF00288270
50. Holdschmidt H., Sandhoff K., Kwon H.Y., et al. Sulfatide activator protein: alternative splicing that generates three mRNA and a newly found mutation responsible for a clinical disease // *J Biol Chem*. 1991. Vol. 266. P. 7556–7560.
51. Holve S., Hu D., McCandless S.E. Metachromatic leukodystrophy in the Navajo: fallout of the American-Indian Wars of the nineteenth century // *Am J Med Genet*. 2001. Vol. 101, N. 3. P. 203–208. doi: 10.1002/ajmg.1362
52. Hoogerbrugge P.M., Poorthuis B.J.H.M., Romme A.E., et al. Effect of bone marrow transplantation on enzyme levels and clinical course in the neurologically affected twitcher mouse // *J Clin Invest*. 1988. Vol. 81, N. 6. P. 1790–1794. doi: 10.1172/JCI113521
53. Hulkova H., Cervenkova M., Ledvinova J., et al. A novel mutation in the coding region of the prosaposin gene leads to a complete deficiency of prosaposin and saposins, and is associated with a complex sphingolipidosis dominated by lactosylceramide accumulation // *Hum Molec Genet*. 2001. Vol. 10, N. 9. P. 927–940. doi: 10.1093/hmg/10.9.927
54. Juárez-Osuna J.A., Mendoza-Ruvalcaba S.C., Porras-Dorantes A., et al. Arylsulfatase A pseudodeficiency in Mexico: Enzymatic activity and haplotype analysis // *Mol Genet Genomic Med*. 2020. Vol. 8, N. 8. P. e1305. doi: 10.1002/mgg3.1305
55. Kaback M.M., Howell R.R. Infantile metachromatic leukodystrophy: heterozygote detection in skin fibroblast and possible applica-

- tions to intrauterine diagnosis // *New Eng J Med*. 1970. Vol. 282, N. 24. P. 1336–1340. doi: 10.1056/NEJM197006112822403
- 56.** Kang S.J., Cresswell P. Saposins facilitate CD1d-restricted presentation of an exogenous lipid antigen to T cells // *Nature Immun*. 2004. Vol. 5, N. 2. P. 175–181. doi: 10.1038/ni1034
- 57.** Kappler J., Leinekugel P., Conzelmann E., et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency // *Hum Genet*. 1991. Vol. 86, N. 5. P. 463–470. doi: 10.1007/BF00194634
- 58.** Kobayashi T., Yamanaka T., Jacobs J.M., et al. The twitcher mouse: an enzymatically authentic model of human globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease) // *Brain Res*. 1980. Vol. 202, N. 2. P. 479–483. doi: 10.1016/0006-8993(80)90159-6
- 59.** Kohn H., Manowitz P., Miller M., Kling A. Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy // *Hum Genet*. 1988. Vol. 79, N. 1. P. 8–12. doi: 10.1007/BF00291701
- 60.** Kolnikova M., Jungova P., Skopkova M., et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy due to novel pathogenic variants in the *PSAP* gene // *J Mol Neurosci*. 2019. Vol. 67, N. 4. P. 559–563. doi: 10.1007/s12031-019-1259-7
- 61.** Kretz K.A., Carson G.S., Morimoto S., et al. Characterization of a mutation in a family with saposin B deficiency: a glycosylation site defect // *Proc Nat Acad Sci*. 1990. Vol. 87, N. 7. P. 2541–2544. doi: 10.1073/pnas.87.7.2541
- 62.** Kreysing J., von Figura K., Gieselmann V. Structure of the arylsulfatase A gene // *Europ J Biochem*. 1990. Vol. 191, N. 3. P. 627–631. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19167.x
- 63.** Krivit W., Shapiro E., Kennedy W., et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation // *New Eng J Med*. 1990. Vol. 322, N. 1. P. 28–32. doi: 10.1056/NEJM199001043220106
- 64.** Krivit W., Shapiro E.G., Peters C., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy // *New Eng J Med*. 1998. Vol. 338, N. 16. P. 1119–1126. doi: 10.1056/NEJM199804163381605
- 65.** Krieg S.I., Krägeloh-Mann I., Groeschel S., et al. Natural history of Krabbe disease — a nationwide study in Germany using clinical and MRI data // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N. 1. P. 243. doi: 10.1186/s13023-020-01489-3
- 66.** Kuchar L., Ledvinova J., Hrebicek M., et al. Prosaposin deficiency and saposin B deficiency (activator-deficient metachromatic leukodystrophy): report on two patients detected by analysis of urinary sphingolipids and carrying novel *PSAP* gene mutations // *Am J Med Genet*. 2009. Vol. 149A, N. 4. P. 613–621. doi: 10.1002/ajmg.a.32712
- 67.** Loonen M.C.B., Van Diggelen O.P., Janse H.C., et al. Late-onset globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): clinical and genetic delineation of two forms and their relation to the early-infantile form // *Neuropediatrics*. 1985. Vol. 16. P. 137–142. doi: 10.1055/s-2008-1052558
- 68.** Lugowska A., Berger J., Tylki-Szymanska A., et al. High prevalence of I179S mutation in patients with late-onset metachromatic leukodystrophy // *Clin Genet*. 2002. Vol. 61, N. 5. P. 389–390. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610514.x
- 69.** Lukatela G., Krauss N., Theis K., et al. Crystal structure of human arylsulfatase A: the aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis // *Biochemistry*. 1998. Vol. 37, N. 11. P. 3654–3664. doi: 10.1021/bi9714924
- 70.** Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Characterization of the large deletion in the *GALC* gene found in patients with Krabbe disease // *Hum Molec Genet*. 1995. Vol. 4, N. 12. P. 2335–2338. doi: 10.1093/hmg/4.12.2335
- 71.** Luzi P., Rafi M.A., Wenger D.A. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (*GALC*) gene // *Genomics*. 1995. Vol. 26, N. 2. P. 407–409. doi: 10.1016/0888-7543(95)80230-j
- 72.** Lyon G., Hargberg B., Evrard P., et al. Symptomatology of the late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience // *Dev Neurosci*. 1991. Vol. 13, N. 4–5. P. 240–244. doi: 10.1159/000112167
- 73.** Madsen A.M.H., Wibrand F., Lund A.M., et al. Genotype and phenotype classification of 29 patients affected by Krabbe disease // *JIMD Rep*. 2019. Vol. 46, N. 1. P. 35–45. doi: 10.1002/jmd.12007
- 74.** Matsuda J., Kido M., Tadano-Aritomi K., et al. Mutation in saposin D domain of sphingolipid activator protein gene causes urinary system defects and cerebellar Purkinje cell degeneration with accumulation of hydroxy fatty acid-containing ceramide in mouse // *Hum Molec Genet*. 2004. Vol. 13, N. 21. P. 2709–2723. doi: 10.1093/hmg/ddh281
- 75.** Matsuda J., Vanier M.T., Saito Y., et al. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor // *Hum Molec Genet*. 2001. Vol. 10, N. 23. P. 2709–2715. doi: 10.1093/hmg/10.23.2709
- 76.** Matsuda J., Vanier M.T., Saito Y., et al. A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene results in a late-onset, chronic form of globoid cell leukodystrophy in the mouse // *Hum Molec Genet*. 2001. Vol. 10, N. 11. P. 1191–1199. doi: 10.1093/hmg/10.11.1191
- 77.** Matzner U., Herbst E., Hedayati K.K., et al. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy // *Hum Molec Genet*. 2005. Vol. 14, N. 9. P. 1139–1152. doi: 10.1093/hmg/ddi126
- 78.** Morimoto S., Martin B.M., Kishimoto Y., O'Brien J.S. Saposin D: a sphingomyelinase activator // *Biochem Biophys Res Commun*. 1988. Vol. 156, N. 1. P. 403–410. doi: 10.1016/s0006-291x(88)80855-6
- 79.** Morimoto S., Martin B.M., Yamamoto Y., et al. Saposin A: second cerebroside activator protein // *Proc Nat Acad Sci*. 1989. Vol. 86, N. 9. P. 3389–3393. doi: 10.1073/pnas.86.9.3389
- 80.** Narahara K., Takahashi Y., Murakami M., et al. Terminal 22q deletion associated with a partial deficiency of arylsulfatase A // *J Med Genet*. 1992. Vol. 29, N. 6. P. 432–433. doi: 10.1136/jmg.29.6.432
- 81.** O'Brien J.S., Carson G.S., Seo H.S., et al. Identification of prosaposin as a neurotrophic factor // *Proc Natl Acad Sci*. 1994. Vol. 91, N. 20. P. 9593–9596. doi: 10.1073/pnas.91.20.9593
- 82.** O'Brien J.S., Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders // *FASEB J*. 1991. Vol. 5, N. 3. P. 301–308. doi: 10.1096/fasebj.5.3.2001789
- 83.** Oji Y., Hatano T., Ueno S.I., et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease // *Brain*. 2020. Vol. 143, N. 4. P. 1190–1205. doi: 10.1093/brain/awaa064
- 84.** Polten A., Fluharty A.L., Fluharty C.B., et al. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy // *New Eng J Med*. 1991. Vol. 324, N. 1. P. 18–22. doi: 10.1056/NEJM199101033240104
- 85.** Propping P., Friedl W., Huschka M., et al. The influence of low arylsulfatase A activity on neuropsychiatric morbidity: large-scale screening in patients // *Hum Genet*. 1986. Vol. 74, N. 3. P. 244–248. doi: 10.1007/BF00282542
- 86.** Rafi M.A., Luzi P., Chen Y.Q., Wenger D.A. A large deletion together with a point mutation in the *GALC* gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease // *Hum Molec Genet*. 1995. Vol. 4, N. 8. P. 1285–1289. doi: 10.1007/BF00282542
- 87.** Rauschka H., Colsch B., Baumann N., et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influenc-

- es phenotype // *Neurology*. 2006. Vol. 67, N. 5. P. 859–863. doi: 10.1212/01.wnl.0000234129.97727.4d
- 88.** van Rappard D.F., Boelens J.J., Wolf N.I. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 29, N. 2. P. 261–273. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001
- 89.** Roeser D., Preusser-Kunze A., Schmidt B., et al. A general binding mechanism for all human sulfatases by the formylglycine-generating enzyme // *Proc Nat Acad Sci*. 2006. Vol. 103, N. 1. P. 81–86. doi: 10.1073/pnas.0507592102
- 90.** Rorman E.G., Scheinker V., Grabovsky G.A. Structure and evolution of the human prosaposin chromosomal gene // *Genomics*. 1992. Vol. 13, N. 2. P. 312–318. doi: 10.1016/0888-7543(92)90247-p
- 91.** Rosenberg J.B., Kaminsky S.M., Aubourg P., et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy // *J Neurosci Res*. 2016. Vol. 94, N. 11. P. 1169–1179. doi: 10.1002/jnr.23792
- 92.** Sakai N., Inui K., Fujii N., et al. Krabbe disease: isolation and characterization of the full-length cDNA for human galactocerebrosidase // *Biochem Biophys Res Commun*. 1994. Vol. 198, N. 2. P. 485–491. doi: 10.1006/bbrc.1994.1071
- 93.** Shaimardanova A.A., Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches // *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. P. 576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221
- 94.** Schlotawa L., Ennemann E.C., Radhakrishnan K., et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency // *Eur J Hum Genet*. 2011. Vol. 19. P. 253–261. doi: 10.1038/ejhg.2010.219
- 95.** Schlotawa L., Adang L., De Castro M., Ahrens-Nicklas R. Multiple sulfatase deficiency. 2019. In: *GeneReviews*® [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, editors. Seattle (WA): University of Washington. Vol. 1993–2023.
- 96.** Schlotawa L., Preiskorn J., Ahrens-Nicklas R., et al. A systematic review and meta-analysis of published cases reveals the natural disease history in multiple sulfatase deficiency // *J Inher Metab Dis*. 2020. Vol. 43, N. 6. P. 1288–1297. doi: 10.1002/jimd.12282
- 97.** Schoenmakers D.H., Beerepoot S., Krägeloh-Mann I., et al. Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy // *Ann Clin Transl Neurol*. 2022. Vol. 9, N. 12. P. 1999–2009. doi: 10.1002/actn.3.51692
- 98.** Settembre C., Fraldi A., Jahreiss L., et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders // *Hum Molec Genet*. 2008. Vol. 17, N. 1. P. 119–129. doi: 10.1093/hmg/ddm289
- 99.** Settembre C., Annunziata I., Spanpanato C., et al. Systemic inflammation and neurodegeneration in a mouse model of multiple sulfatase deficiency // *Proc Nat Acad Sci*. 2007. Vol. 104. P. 4506–4511. doi: 10.1073/pnas.0700382104
- 100.** Spiegel R., Bach G., Sury V., et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: report of saposin A deficiency in humans // *Molec Genet Metab*. 2005. Vol. 84, N. 2. P. 160–166. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.10.004
- 101.** Stein C., Gieselmann V., Kreysing J., et al. Cloning and expression of human arylsulfatase // *J Biol Chem*. 1989. Vol. 264, N. 2. P. 1252–1259.
- 102.** Stevens R.L., Fluharty A.L., Kihara H., et al. Cerebroside sulfatase activator deficiency induced metachromatic leukodystrophy // *Am J Hum Genet*. 1981. Vol. 33, N. 6. P. 900–906.
- 103.** Sun Y., Ran H., Zamzow M., et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse // *Hum Molec Genet*. 2010. Vol. 19, N. 4. P. 634–647. doi: 10.1093/hmg/ddp531
- 104.** Sweet H.O. Twitcher (*twi*) is on chromosome 12 // *Mouse News Letter*. 1986. Vol. 75. P. 30.
- 105.** Tappino B., Biancheri R., Mort M., et al. Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutations causing Krabbe disease // *Hum Mutat*. 2010. Vol. 31. P. E1894–1914. doi: 10.1002/humu.21367
- 106.** Tohyama J., Vanier M.T., Suzuki K., et al. Paradoxical influence of acid beta-galactosidase gene dosage on phenotype of the twitcher mouse (genetic galactosylceramidase deficiency) // *Hum Molec Genet*. 2000. Vol. 9, N. 11. P. 1699–1707. doi: 10.1093/hmg/9.11.1699
- 107.** Turgeon C.T., Orsini J.J., Sanders K.A., et al. Measurement of psychosine in dried blood spots — a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease // *J Inher Metab Dis*. 2015. Vol. 38, N. 5. P. 923–929. doi: 10.1007/s10545-015-9822-z
- 108.** Tyłki-Szymanska A., Czartoryska B., Vanier M.T., et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency // *Clin Genet*. 2007. Vol. 72, N. 6. P. 538–542. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
- 109.** Weinstock N.I., Shin D., Dhimal N., et al. Macrophages expressing GALC improve peripheral Krabbe disease by a mechanism independent of cross-correction // *Neuron*. 2020. Vol. 107, N. 1. P. 65–81. e9. doi: 10.1016/j.neuron.2020.03.031
- 110.** Wenger D.A., Rafi M.A., Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications // *Hum Mutat*. 1997. Vol. 10, N. 4. P. 268–279. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:4<268::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D
- 111.** Wenger D.A., Zhang X.L., Rafi M., DeGala G. Molecular basis for SAP-1 (sulfatide G(M1) activator protein) deficiency // *Am J Hum Genet*. 1989. Vol. 45, N. suppl. P. A13.
- 112.** Winau F., Schwierzeck V., Hurwitz R., et al. Saposin C is required for lipid presentation by human CD1b // *Nature Immun*. 2004. Vol. 5, N. 2. P. 169–174. doi: 10.1038/ni1035
- 113.** Wolf N.I., Breur M., Plug B., et al. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction // *Ann Clin Transl Neurol*. 2020. Vol. 7, N. 2. P. 169–180. doi: 10.1002/actn.3.50975
- 114.** Xu C., Saka N., Taniike M., et al. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation // *J Hum Genet*. 2006. Vol. 51, N. 6. P. 548–554. doi: 10.1007/s10038-006-0396-3
- 115.** Yuan W., Qi X., Tsang P., et al. Saposin B is the dominant saposin that facilitates lipid binding to human CD1d molecules // *Proc Nat Acad Sci*. 2007. Vol. 104, N. 13. P. 5551–5556. doi: 10.1073/pnas.0700617104
- 116.** Zhang X.L., Rafi M.A., DeGala G., Wenger D.A. Insertion in the mRNA of a metachromatic leukodystrophy patient with sphingolipid activator protein-1 deficiency // *Proc Nat Acad Sci USA*. 1990. Vol. 87, N. 4. P. 1426–1430. doi: 10.1073/pnas.87.4.1426
- 117.** Zlotogora J., Bach G., Barak Y., Elian E. Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes // *Am J Hum Genet*. 1980. Vol. 32, N. 5. P. 663–669.
- 118.** Zlotogora J., Regev R., Zeigler M., et al. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community // *Am J Med Genet*. 1985. Vol. 21. P. 765–770. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
- 119.** Zlotogora J., Chakraborty C., Knowlton R.J., Wenger D.A. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage // *Am J Hum Genet*. 1990. Vol. 47, N. 1. P. 37–44.

120. Zlotogora J., Gieselmann V., von Figura K., et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel // *Biomed Pharmacother.* 1994. Vol. 48. P. 347–350. doi: 10.1016/0753-3322(94)90049-3

121. Zlotogora J., Bach G., Bösenberg C., et al. Molecular basis of late infantile metachromatic leukodystrophy in the Habbanite Jews // *Hum Mutat.* 1995. Vol. 5, N. 2. P. 137–143. doi: 10.1002/humu.13800502077

REFERENCES

- Gorbunova VN. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — gangliosidoses. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(4): 93–111. EDN: RCEJRI doi: 10.17816/PED14493-111
- Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):69–83. EDN: QPKGRK doi: 10.17816/PED12369-83
- Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):69–82. EDN: RNUPLG doi: 10.17816/PED12469-81
- Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII — Morquio, Maroto–Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;12(6):107–125. EDN: DAIBKU doi: 10.17816/PED126107-125
- Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kostik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):61–88. EDN: GCZIQQ doi: 10.17816/PED13261-88
- Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — sphingomyelin lipidosis, or Niemann–Pick disease, Wolman disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):5–27. EDN: EWBFUJ doi: 10.17816/PED1345-27
- Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Zakharova EY. Clinical characteristics and epidemiology of lysosomal storage diseases. *Medical Genetics*. 2022;21(6):3–15. EDN: WFAHRF doi: 10.25557/2073-7998.2022.06.3-15
- Neurology. National guide. Vol 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 872–873. (In Russ.)
- Amadi IM, Agrawal V, Christianson T, et al. Inhibition of endogenous miR-23a/miR-377 in CHO cells enhances difficult-to-express recombinant lysosomal sulfatase activity. *Biotechnol Prog.* 2020;36(3):e2974. doi: 10.1002/btpr.2974
- Austin J, McAfee D, Armstrong D, et al. Abnormal sulphatase activities in two human diseases (metachromatic leukodystrophy and gargoylism). *Biochem J.* 1964;93(2):15C–17C. doi: 10.1042/bj0930015c
- Azuma N, O'Brien JS, Moser HW, Kishimoto Y. Stimulation of acid ceramidase activity by saposin D *Arch Biochem Biophys.* 1994;311(2):354–357. doi: 10.1006/abbi.1994.1248
- Bar-Am I, Avivi L, Horowitz M. Assignment of the human prosaposin gene (PSAP) to 10q22.1 by fluorescence *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;72(4):316–318. doi: 10.1159/000134212
- Bayever E, Ladisch S, Philippart M, et al. Bone-marrow transplantation for metachromatic leukodystrophy. *Lancet.* 1985;2(8453): 471–473. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90402-7
- Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):240. doi: 10.1186/s13023-019-1220-4
- Borges FM, Costa MJGD, Carneiro ZA, Lourenço CM. Metachromatic leukodystrophy: pediatric presentation and the challenges of early diagnosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(10):1344–1350. doi: 10.1590/1806-9282.66.10.1344
- Bradbury AM, Bongarzone ER, Sands MS. Krabbe disease: New hope for an old disease. *Neurosci Lett.* 2021;752:135841. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135841
- Bradbury AM, Bagel JH, Nguyen D, et al. Krabbe disease successfully treated via monotherapy of intrathecal gene therapy. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4906–4920. doi: 10.1172/JCI133953
- Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, et al. Metachromatic leukodystrophy-mutation analysis provides further evidence of genotype-phenotype correlation. *Clin Genet.* 2008;74(4):349–357. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01058.x
- Blanco-Aguirre ME, Kofman-Alfaro SH, Rivera-Vega MR, et al. Unusual clinical presentation in two cases of multiple sulfatase deficiency. *Pediatr Derm.* 2001;18(5):388–392. doi: 10.1046/j.1525-1470.2001.01959.x
- Bonkowsky JL, Nelson C, Kingston JL, et al. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology.* 2010;75(8):718–725. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee46b
- Cannizzaro LA, Chen YQ, Rafi MA, Wenger DA. Regional mapping of the human galactocerebrosidase gene (GALC) to 14q31 by *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet.* 1994;66(4):244–245. doi: 10.1159/000133703
- Capucchio MT, Prunotto M, Lotti D, et al. Krabbe's disease in two West Highland White terriers. *Clin Neuropathol.* 2008;27(5):295–301. doi: 10.5414/npp27295
- Cappuccio G, Alagia M, Brunetti-Pierri N. A systematic cross-sectional survey of multiple sulfatase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2020;130(4):283–288. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.06.005
- Chabas A, Castellvi S, Bayes M, et al. Frequency of the arylsulfatase A pseudodeficiency allele in Spanish population. *Clin Genet.* 1993;44(6):320–323. doi: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03908.x
- Chen YQ, Rafi MA, de Gala G, Wenger DA. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy. *Hum Molec Genet.* 1993;2(11): 1841–1845. doi: 10.1093/hmg/2.11.1841
- Chen YQ, Wenger DA. Galactocerebrosidase from human urine: purification and partial characterization. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1170(1):53–61. doi: 10.1016/0005-2760(93)90175-9
- Christomanou H, Chabas A, Pampols T, Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder. *Klin Wochenschr.* 1989;67(19): 999–1003. doi: 10.1007/BF01716064
- Cosma MP, Pepe S, Annunziata I, et al. The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases. *Cell.* 2003;113(4):445–456. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00348-9
- Cosma MP, Pepe S, Parenti G, et al. Molecular and functional analysis of SUMF1 mutations in multiple sulfatase deficiency. *Hum Mutat.* 2004;23(6):576–581. doi: 10.1002/humu.20040
- De Gasperi R, Sosa MAG, Sartorato EL, et al. Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 1996;59(6):1233–1242.

31. DeLuca C, Brown JA, Shows TB. Lysosomal arylsulfatase deficiencies in humans: chromosome assignment arylsulfatase A and B. *Proc Nat Acad Sci*. 1979;76(4):1957–1961. doi: 10.1073/pnas.76.4.1957
32. Dierks T, Schmidt B, Borissenko LV, et al. Multiple sulfatase deficiency is caused by mutations in the gene encoding the human C-alpha-formylglycine generating enzyme. *Cell*. 2003;113(4):435–444. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00347-7
33. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *New Eng J Med*. 2005;352(20):2069–2081. doi: 10.1056/NEJMoa042604
34. Fedde K, Horwitz AL. Complementation of multiple sulfatase deficiency in somatic cell hybrids. *Am J Hum Genet*. 1984;36(3):623–633.
35. Fenu S, Castellotti B, Farina L, et al. B deficiency as a cause of adult-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology*. 2019;93(7):310–312. doi: 10.1212/WNL.0000000000007951
36. Fiumara A, Barone R, Arena A, et al. Krabbe leukodystrophy in a selected population with high rate of late onset forms: longer survival linked to c.121G-A(p.gly41ser) mutation. *Clin Genet*. 2011;80(5):452–458. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01572.x
37. Fiumara A, Pavone L, Siciliano L, et al. Late-onset globoid cell leukodystrophy: report on 7 new patients. *Child's Nerv Syst*. 1990;6(4):194–197. doi: 10.1007/BF01850970
38. Fletcher TF, Kurtz HJ. Animal model: globoid cell leukodystrophy in the dog. *Am J Pathol*. 1972;66(2):375–378.
39. Fujita N, Suzuki K, Vanier MT, et al. Targeted disruption of the mouse sphingolipid activator protein gene: a complex phenotype, including severe leukodystrophy and wide-spread storage of multiple sphingolipids. *Hum Mol Genet*. 1996;5(6):711–725. doi: 10.1093/hmg/5.6.711
40. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Nat Acad Sci*. 1989;86(23):9436–9440. doi: 10.1073/pnas.86.23.9436
41. Gieselmann V, Zlotogora J, Harris A, et al. Molecular genetics of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat*. 1994;4:233–242. doi: 10.1002/humu.1380040402
42. Guenzel AJ, Turgeon CT, Nickander KK, et al. The critical role of psychosine in screening, diagnosis, and monitoring of Krabbe disease. *Genet Med*. 2020;22(6):1108–1118. doi: 10.1038/s41436-020-0764-y
43. Harzer K, Paton BC, Poulos A, et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses. *Europ J Pediatr*. 1989;149(1):31–39. doi: 10.1007/BF02024331
44. Hawkins-Salsbury JA, Parameswar AR, Jiang X, et al. Psychosine, the cytotoxic sphingolipid that accumulates in globoid cell leukodystrophy, alters membrane architecture. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3303–3311. doi: 10.1194/jlr.M039610
45. Heinisch U, Zlotogora J, Kafert S, Gieselmann V. Multiple mutations are responsible for the high frequency of metachromatic leukodystrophy in a small geographic area. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):51–57.
46. Herz B, Bach G. Arylsulfatase A in pseudodeficiency. *Hum Genet*. 1984;66(2–3):147–150. doi: 10.1007/BF00286589
47. Hess B, Saftig P, Hartmann D, et al. Phenotype of arylsulfatase A-deficient mice: relationship to human metachromatic leukodystrophy. *Proc Nat Acad Sci*. 1996;93(25):14821–14826. doi: 10.1073/pnas.93.25.14821
48. Hiraiwa M, Soeda S, Kishimoto Y, O'Brien JS. Binding and transport of gangliosides by prosaposin. *Proc Nat Acad Sci*. 1992;89(23):11254–11258. doi: 10.1073/pnas.89.23.11254
49. Hohenschutz C, Eich P, Friedl W, et al. Pseudodeficiency of arylsulfatase A: a common genetic polymorphism with possible disease implications. *Hum Genet*. 1989;82(1):45–48. doi: 10.1007/BF00288270
50. Holdschmidt H, Sandhoff K, Kwon HY, et al. Sulfatide activator protein: alternative splicing that generates three mRNA and a newly found mutation responsible for a clinical disease. *J Biol Chem*. 1991;266:7556–7560.
51. Holve S, Hu D, McCandless SE. Metachromatic leukodystrophy in the Navajo: fallout of the American-Indian Wars of the nineteenth century. *Am J Med Genet*. 2001;101(3):203–208. doi: 10.1002/ajmg.1362
52. Hoogerbrugge PM, Poorthuis BJHM, Romme AE, et al. Effect of bone marrow transplantation on enzyme levels and clinical course in the neurologically affected twitcher mouse. *J Clin Invest*. 1988;81(6):1790–1794. doi: 10.1172/JCI113521
53. Hulkova H, Cervenková M, Ledvinova J, et al. A novel mutation in the coding region of the prosaposin gene leads to a complete deficiency of prosaposin and saposins, and is associated with a complex sphingolipidosis dominated by lactosylceramide accumulation. *Hum Molec Genet*. 2001;10(9):927–940. doi: 10.1093/hmg/10.9.927
54. Juárez-Osuna JA, Mendoza-Ruvalcaba SC, Porras-Dorantes A, et al. Arylsulfatase A pseudodeficiency in Mexico: Enzymatic activity and haplotype analysis. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(8):e1305. doi: 10.1002/mgg3.1305
55. Kaback MM, Howell RR. Infantile metachromatic leukodystrophy: heterozygote detection in skin fibroblast and possible applications to intrauterine diagnosis. *New Eng J Med*. 1970;282(24):1336–1340. doi: 10.1056/NEJM197006112822403
56. Kang SJ, Cresswell P. Saposins facilitate CD1d-restricted presentation of an exogenous lipid antigen to T cells. *Nature Immun*. 2004;5(2):175–181. doi: 10.1038/ni1034
57. Kappler J, Leinekugel P, Conzelmann E, et al. Genotype-phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency. *Hum Genet*. 1991;86(5):463–470. doi: 10.1007/BF00194634
58. Kobayashi T, Yamanaka T, Jacobs JM, et al. The twitcher mouse: an enzymatically authentic model of human globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). *Brain Res*. 1980;202(2):479–483. doi: 10.1016/0006-8993(80)90159-6
59. Kohn H, Manowitz P, Miller M, Kling A. Neuropsychological deficits in obligatory heterozygotes for metachromatic leukodystrophy. *Hum Genet*. 1988;79(1):8–12. doi: 10.1007/BF00291701
60. Kolnikova M, Jungova P, Skopkova M, et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy due to novel pathogenic variants in the PSAP Gene. *J Mol Neurosci*. 2019;67(4):559–563. doi: 10.1007/s12031-019-1259-7
61. Kretz KA, Carson GS, Morimoto S, et al. Characterization of a mutation in a family with saposin B deficiency: a glycosylation site defect. *Proc Nat Acad Sci*. 1990;87(7):2541–2544. doi: 10.1073/pnas.87.7.2541
62. Kreysing J, von Figura K, Gieselmann V. Structure of the arylsulfatase A gene. *Europ J Biochem*. 1990;191(3):627–631. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19167.x
63. Krivit W, Shapiro E, Kennedy W, et al. Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. *New Eng J Med*. 1990;322(1):28–32. doi: 10.1056/NEJM199001043220106

64. Krivit W, Shapiro EG, Peters C, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *New Eng J Med*. 1998;338(16):1119–1126. doi: 10.1056/NEJM199804163381605
65. Krieg SI, Krägeloh-Mann I, Groeschel S, et al. Natural history of Krabbe disease — a nationwide study in Germany using clinical and MRI data. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):243. doi: 10.1186/s13023-020-01489-3
66. Kuchar L, Ledvinova J, Hrebicek M, et al. Prosaposin deficiency and saposin B deficiency (activator-deficient metachromatic leukodystrophy): report on two patients detected by analysis of urinary sphingolipids and carrying novel PSAP gene mutations. *Am J Med Genet*. 2009;149A(4):613–621. doi: 10.1002/ajmg.a.32712
67. Loonen MCB, Van Diggelen OP, Janse HC, et al. Late-onset globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): clinical and genetic delineation of two forms and their relation to the early-infantile form. *Neuropediatrics*. 1985;16:137–142. doi: 10.1055/s-2008-1052558
68. Lugowska A, Berger J, Tytki-Szymanska A, et al. High prevalence of I179S mutation in patients with late-onset metachromatic leukodystrophy. *Clin Genet*. 2002;61(5):389–390. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610514.x
69. Lukatela G, Krauss N, Theis K, et al. Crystal structure of human arylsulfatase A: the aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis. *Biochemistry*. 1998;37(11):3654–3664. doi: 10.1021/bi9714924
70. Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Characterization of the large deletion in the *GALC* gene found in patients with Krabbe disease. *Hum Molec Genet*. 1995;4(12):2335–2338. doi: 10.1093/hmg/4.12.2335
71. Luzi P, Rafi MA, Wenger DA. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (*GALC*) gene. *Genomics*. 1995;26(2):407–409. doi: 10.1016/0888-7543(95)80230-j
72. Lyon G, Hargberg B, Evrard P, et al. Symptomatology of the late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience. *Dev Neurosci*. 1991;13(4–5):240–244. doi: 10.1159/000112167
73. Madsen AMH, Wibrand F, Lund AM, et al. Genotype and phenotype classification of 29 patients affected by Krabbe disease. *JIMD Rep*. 2019;46(1):35–45. doi: 10.1002/jmd2.12007
74. Matsuda J, Kido M, Tadano-Aritomi K, et al. Mutation in saposin D domain of sphingolipid activator protein gene causes urinary system defects and cerebellar Purkinje cell degeneration with accumulation of hydroxy fatty acid-containing ceramide in mouse. *Hum Molec Genet*. 2004;13(21):2709–2723. doi: 10.1093/hmg/ddh281
75. Matsuda J, Vanier MT, Saito Y, et al. Dramatic phenotypic improvement during pregnancy in a genetic leukodystrophy: estrogen appears to be a critical factor. *Hum Molec Genet*. 2001;10(23):2709–2715. doi: 10.1093/hmg/10.23.2709
76. Matsuda J, Vanier M. T, Saito Y, et al. A mutation in the saposin A domain of the sphingolipid activator protein (prosaposin) gene results in a late-onset, chronic form of globoid cell leukodystrophy in the mouse. *Hum Molec Genet*. 2001;10(11):1191–1199. doi: 10.1093/hmg/10.11.1191
77. Matzner U, Herbst E, Hedayati KK, et al. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy. *Hum Molec Genet*. 2005;14(9):1139–1152. doi: 10.1093/hmg/ddi126
78. Morimoto S, Martin BM, Kishimoto Y, O'Brien J.S. Saposin D: a sphingomyelinase activator. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;156(1):403–410. doi: 10.1016/s0006-291x(88)80855-6
79. Morimoto S, Martin BM, Yamamoto Y, et al. Saposin A: second cerebroside activator protein. *Proc Nat Acad Sci*. 1989;86(9):3389–3393. doi: 10.1073/pnas.86.9.3389
80. Narahara K, Takahashi Y, Murakami M, et al. Terminal 22q deletion associated with a partial deficiency of arylsulfatase A. *J Med Genet*. 1992;29(6):432–433. doi: 10.1136/jmg.29.6.432
81. O'Brien JS, Carson GS, Seo HS, et al. Identification of prosaposin as a neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(20):9593–9596. doi: 10.1073/pnas.91.20.9593
82. O'Brien JS, Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. *FASEB J*. 1991;5(3):301–308. doi: 10.1096/fasebj.5.3.2001789
83. Oji Y, Hatano T, Ueno SI, et al. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain*. 2020;143(4):1190–1205. doi: 10.1093/brain/awaa064
84. Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, et al. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *New Eng J Med*. 1991;324(1):18–22. doi: 10.1056/NEJM199101033240104
85. Propping P, Friedl W, Huschka M, et al. The influence of low arylsulfatase A activity on neuropsychiatric morbidity: large-scale screening in patients. *Hum Genet*. 1986;74(3):244–248. doi: 10.1007/BF00282542
86. Rafi MA, Luzi P, Chen YQ, Wenger DA. A large deletion together with a point mutation in the *GALC* gene is a common mutant allele in patients with infantile Krabbe disease. *Hum Molec Genet*. 1995;4(8):1285–1289. doi: 10.1007/BF00282542
87. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology*. 2006;67(5):859–863. doi: 10.1212/01.wnl.0000234129.97727.4d
88. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):261–273. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001
89. Roeser D, Preusser-Kunze A, Schmidt B, et al. A general binding mechanism for all human sulfatases by the formylglycine-generating enzyme. *Proc Nat Acad Sci*. 2006;103(1):81–86. doi: 10.1073/pnas.0507592102
90. Rorman EG, Scheinker V, Grabovsky GA. Structure and evolution of the human prosapsin chromosomal gene. *Genomics*. 1992;13(2):312–318. doi: 10.1016/0888-7543(92)90247-p
91. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res*. 2016;94(11):1169–1179. doi: 10.1002/jnr.23792
92. Sakai N, Inui K, Fujii N, et al. Krabbe disease: isolation and characterization of the full-length cDNA for human galactocerebrosidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;198(2):485–491. doi: 10.1006/bbrc.1994.1071
93. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic leukodystrophy: diagnosis, modeling, and treatment approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221
94. Schlotawa L, Ennemann EC, Radhakrishnan K, et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency. *Europ J Hum Genet*. 2011;19:253–261. doi: 10.1038/ejhg.2010.219
95. Schlotawa L, Adang L, De Castro M, Ahrens-Nicklas R. Multiple sulfatase deficiency. 2019. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, editors. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023.

96. Schlotawa L, Preiskorn J, Ahrens-Nicklas R, et al. A systematic review and meta-analysis of published cases reveals the natural disease history in multiple sulfatase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(6):1288–1297. doi: 10.1002/jimd.12282
97. Schoenmakers DH, Beerepoot S, Krägeloh-Mann I, et al. Recognizing early MRI signs (or their absence) is crucial in diagnosing metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(12):1999–2009. doi: 10.1002/acn3.51692
98. Settembre C, Fraldi A, Jahreiss L, et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders. *Hum Molec Genet*. 2008;17(1):119–129. doi: 10.1093/hmg/ddm289
99. Settembre C, Annunziata I, Spanpanato C, Et al. Systemic inflammation and neurodegeneration in a mouse model of multiple sulfatase deficiency. *Proc Nat Acad Sci*. 2007;(104):4506–4511. doi: 10.1073/pnas.0700382104
100. Spiegel R, Bach G, Sury V, et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: report of saposin A deficiency in humans. *Molec Genet Metab*. 2005;84(2):160–166. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.10.004
101. Stein C, Gieselmann V, Kreysing J, et al. Cloning and expression of human arylsulfatase. *J Biol Chem*. 1989;264(2):1252–1259.
102. Stevens RL, Fluharty AL, Kihara H, et al. Cerebroside sulfatase activator deficiency induced metachromatic leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 1981;33(6):900–906.
103. Sun Y, Ran H, Zamzow M, et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse. *Hum Molec Genet*. 2010;19(4):634–647. doi: 10.1093/hmg/ddp531
104. Sweet H.O. Twitcher (*twi*) is on chromosome 12. *Mouse News Letter*. 1986;75:30.
105. Tappino B, Biancheri R, Mort M, et al. Identification and characterization of 15 novel GALC gene mutations causing Krabbe disease. *Hum Mutat*. 2010;31:E1894–1914. doi: 10.1002/humu.21367
106. Tohyama J, Vanier MT, Suzuki K, et al. Paradoxical influence of acid beta-galactosidase gene dosage on phenotype of the twitcher mouse (genetic galactosylceramidase deficiency). *Hum Molec Genet*. 2000;9(11):1699–1707. doi: 10.1093/hmg/9.11.1699
107. Turgeon CT, Orsini JJ, Sanders KA, et al. Measurement of psychosine in dried blood spots — a possible improvement to newborn screening programs for Krabbe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(5):923–929. doi: 10.1007/s10545-015-9822-z
108. Tyłki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier MT, et al. Non-neuropathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet*. 2007;72(6):538–542. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
109. Weinstock NI, Shin D, Dhimal N, et al. Macrophages expressing galc improve peripheral krabbe disease by a mechanism independent of cross-correction. *Neuron*. 2020;107(1):65–81.e9. doi: 10.1016/j.neuron.2020.03.031
110. Wenger DA, Rafi MA, Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum Mutat*. 1997;10(4):268–279. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:4<268::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D
111. Wenger DA, Zhang XL, Rafi M, DeGala G. Molecular basis for SAP-1 (sulfatide G(M1) activator protein) deficiency. *Am J Hum Genet*. 1989;45(suppl.):A13.
112. Winau F, Schwierzeck V, Hurwitz R, et al. Saposin C is required for lipid presentation by human CD1b. *Nature Immun*. 2004;5(2):169–174. doi: 10.1038/ni1035
113. Wolf NI, Breur M, Plug B, et al. Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no cross-correction. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(2):169–180. doi: 10.1002/acn3.50975
114. Xu C, Saka, N, Taniike M, et al. Six novel mutations detected in the GALC gene in 17 Japanese patients with Krabbe disease, and new genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet*. 2006;51(6):548–554. doi: 10.1007/s10038-006-0396-3
115. Yuan W, Qi X, Tsang P, et al. Saposin B is the dominant saposin that facilitates lipid binding to human CD1d molecules. *Proc Nat Acad Sci*. 2007;104(13):5551–5556. doi: 10.1073/pnas.0700617104
116. Zhang XL, Rafi MA, DeGala G, Wenger DA. Insertion in the mRNA of a metachromatic leukodystrophy patient with sphingolipid activator protein-1 deficiency. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1990;87(4):1426–1430. doi: 10.1073/pnas.87.4.1426
117. Zlotogora J, Bach G, Barak Y, Elian E. Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes. *Am J Hum Genet*. 1980;32(5):663–669.
118. Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, et al. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet*. 1985;21:765–770. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
119. Zlotogora J, Chakraborty C, Knowlton RJ, Wenger DA. Krabbe disease locus mapped to chromosome 14 by genetic linkage. *Am J Hum Genet*. 1990;47(1):37–44.
120. Zlotogora J, Gieselmann V, von Figura K, et al. Late infantile metachromatic leukodystrophy in Israel. *Biomed Pharmacother*. 1994;48:347–350. doi: 10.1016/0753-3322(94)90049-3
121. Zlotogora J, Bach G, Bösenberg C, et al. Molecular basis of late infantile metachromatic leukodystrophy in the Habbani Jews. *Hum Mutat*. 1995;5(2):137–143. doi: 10.1002/humu.1380050207

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова**, д-р биол. наук, профессор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; Author ID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Viktoria N. Gorbunova**, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Department of General and molecular medical genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; Author ID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-терапевт, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Варвара Сергеевна Круглова, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2648-3772; e-mail: varvara-kruglova@mail.ru

AUTHORS' INFO

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD pediatrician, Assistant at the Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Anastasia O. Vechkasova, General Practitioner, Geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Varvara S. Kruglova, Geneticist, Consulting Department of Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2648-3772; e-mail: varvara-kruglova@mail.ru