

PATOGENIA MOLECULARĂ A BOLII CELULELOR I: ANALIZA DEFECTELOR DE TRAFIC AL ENZIMELOR LIZOZOMALE

Artiom Socolan

Conducător științific: Igor Cemortan

Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Mucopolidoza II (boala celulelor I/inclusion-cell) este o tulburare genetică rară cauzată de mutații în gena GNPTAB care perturbă activitatea N-acetilglucosamin-1-fosfotransferazei. Acest defect împiedică marcare corectă a enzimelor lizozomale, ducând la livrarea lor în plasmă în loc de lizozomi. **Scop.** Pentru a investiga mecanismele moleculare ale patogenezei bolii I-cell, inclusiv analiza mutațiilor genei GNPTAB, perturbarea formării M6P și acumularea substratelor nedegradate în celulele țintă. **Material și metode.** În cadrul acestui studiu, au fost analizate 25 articole științifice din bazele de date PubMed și GeneCards din ultimii 10 ani, precum și Clasificarea Internațională a Bolilor (ICD-10/11). De asemenea, au fost revizuite studii recente și descoperiri experimentale privind rolul patogenezei și manifestărilor clinice ale acestei boli. **Rezultate.** Studiul a demonstrat că patogeneza bolii celulelor I se bazează pe deficitul de GlcNAc-1-fosfotransferază, care afectează atât formarea markerului manoză-6-fosfat pe enzimele lizozomale, cât și sortarea acestora din Aparatul Golgi către lizozomi. Fără ligandul M6P, enzimele nu se pot uni de receptorii M6P din Golgi și sunt secretate extracelular. Ca urmare, lizozomii sunt lipsiți de enzime hidrolitice, iar substraturi nedigerate se acumulează intracelular, formând incluziuni caracteristice în fibroblaste - „celule I” (inclusion-cell). Astfel, hipersecreția de enzime extracelulare coexistă cu acumularea intracelulară a substraturilor. **Concluzii.** Aceste descoperiri demonstrează că mutațiile care perturbă activitatea GlcNAc-fosfotransferazei reprezintă un mecanism patogen în boala celulelor I. Aceste defecte genetice afectează traficul enzimelor lizozomale mediate de M6P, declanșând o varietate de patologii celulare. **Cuvinte-cheie:** mucopolidoza II, GNPTAB, M6P, celule I, disfuncție lizozomală.

MOLECULAR PATHOGENESIS OF I-CELL DISEASE: ANALYSIS OF LYSOSOMAL ENZYME TRAFFICKING DEFECTS

Artiom Socolan

Scientific adviser: Igor Cemortan

Department of Molecular Biology and Human Genetics, Nicolae Testemițanu University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Mucopolidosis II (I-cell/Inclusion cell diseases) is a rare genetic disorder caused by mutations in GNPTAB gene that disrupt N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase. This mutation prevents proper labeling of lysosomal enzymes, leading to their secretion into plasma rather than delivery to lysosomes. **Objective.** To investigate the molecular mechanisms of I-cell disease pathogenesis, including analysis of GNPTAB gene mutations, impaired M6P formation and accumulation of undegraded substrates in target cells. **Material and methods.** This study analyzed 25 scientific articles from PubMed and GeneCards databases over the past 10 years, alongside the International Classification of Diseases (ICD-10/11). Additionally, recent studies and experimental findings affecting the role of pathogenesis and clinical manifestations of this disease were reviewed. **Results.** The study showed that the pathogenesis of I-cell disease is based on a deficiency of GlcNAc-1-phosphotransferase, which impairs not only the formation of the manose-6-phosphate marker on lysosomal enzymes but also their sorting from the Golgi to lysosomes. Without M6P tags, enzymes cannot bind to Golgi M6P receptors and are secreted extracellularly. Consequently, lysosomes are deprived of hydrolytic enzymes, while undigested substrates accumulate intracellularly, forming characteristic fibroblast inclusions - “inclusion-cell”. Thus, hypersecretion of extracellular enzymes coexists with intracellular storage of substrates. **Conclusion.** These findings demonstrate that mutations that disrupt GlcNAc phosphotransferase activity constitute a pathogenic mechanism in I-cell disease. These genetic defects disrupt M6P-mediated lysosomal enzyme trafficking, triggering a variety of different cellular pathologies. **Keywords:** Mucopolidosis II, GNPTAB, M6P, I-cell, lysosomal dysfunction.