

Genová terapie (vybraných) neurologických onemocnění

doc. MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.², prof. MUDr. Přemysl Jiruška, Ph.D.³

¹Klinika dětské neurologie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

³Ústav fyziologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Genová terapie dle definice Evropské lékové agentury je léčba na principu vložení rekombinantního genu do těla pacienta za účelem léčby, profylaxe či diagnostiky. V posledních letech narůstá počet klinických studií i počet registrovaných genových terapií, a to zejména u monogenně podmíněných vzácných nemocí. Prvními příklady na poli neurologie je genová terapie pro spinální svalovou atrofii, dále genová terapie pro primární poruchu syntézy biogenních aminů (deficit dekarboxylázy aromatických L aminokyselin – AADC) a genová terapie pro metachromatickou leukodystrofii. V USA je i registrována genová terapie pro Duchennovu svalovou dystrofii a pro X-vázanou adrenoleukodystrofii. V klinických studiích je již genová terapie syndromu Dravetové, Leberovy hereditární optické neuropatie a některých typů mukopolysacharidóz, dále i genová terapie u některých typů pletencových svalových dystrofií a u amyotrofické laterální sklerózy s vazbou na *SOD1* gen. Efektivita ale i profil nežádoucích účinků genové terapie jsou vždy specifické k dané diagnóze i léčivému přípravku. Vysoká finanční nákladnost a etické otázky genové terapie čekají na celospolečenskou diskuzi.

Klíčová slova: genová terapie, virový vektor, efektivita léčby, nežádoucí účinky.

Gene therapy of (selected) neurological diseases

According to the definition of the European Medicines Agency, gene therapy is a treatment based on the insertion of a recombinant gene into a patient's body for therapeutic, prophylactic, or diagnostic purposes. In recent years, there has been a growing number of clinical studies as well as an increasing number of approved gene therapies, particularly for rare monogenic diseases. The first examples in the field of neurology include gene therapy for spinal muscular atrophy, gene therapy for primary disorders of biogenic amine synthesis (aromatic L-amino acid decarboxylase [AADC] deficiency), and gene therapy for metachromatic leukodystrophy. In the United States, gene therapy has also been approved for Duchenne muscular dystrophy and X-linked adrenoleukodystrophy. Clinical studies are already underway for gene therapy targeting Dravet syndrome, Leber's hereditary optic neuropathy, and certain types of mucopolysaccharidoses. Additionally, gene therapy is being investigated for some forms of limb-girdle muscular dystrophies and for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) linked to the *SOD1* gene. The effectiveness and side effect profile of gene therapy are always specific to the particular diagnosis and therapeutic product. The high financial cost and ethical considerations surrounding gene therapy remain subjects for broader societal discussion.

Key words: gene therapy, viral vector, treatment effectiveness, side effects.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi*. 2025;26(4):302-309

<https://doi.org/10.36290/neu.2025.004>

Článek přijat redakcí: 27. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2025

Jana Haberlová

jana.haberlova@gmail.com

Úvod

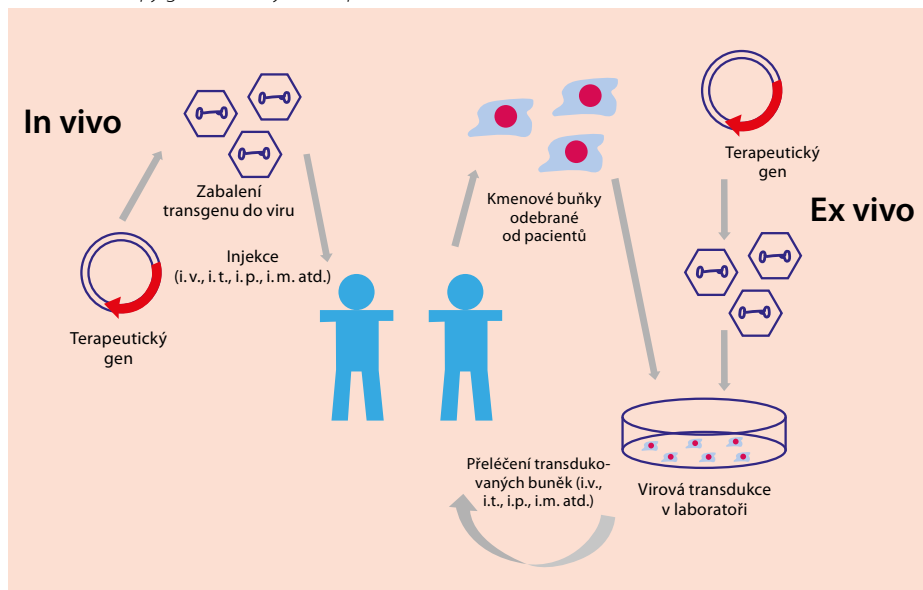
Genová terapie je v posledních letech významně se rozvíjející metoda léčby, a to zejména u monogenně podmíněných nemocí (Vockley et al., 2023). Genová terapie dle definice Evropské lékové agentury je léčba na principu vložení rekombinantního genu do těla pacienta za účelem léčby, profylaxe či diagnostiky (Nařízení Evropského parlamentu, 2007). V literatuře se můžeme potkat i s širší definicí genové léčby včetně modulace přepisu RNA či editace genomu, této léčbě však publikace věnována není.

Neurologie je jedním z oborů medicíny, kde genová terapie je již k dispozici. Prozatím se jedná o jednotlivé diagnózy, přesto probíhající klinický výzkum dává naději i širšímu okruhu nemocí. U některých diagnóz genová terapie již způsobila naprostý převrat. Příkladem je onemocnění spinální svalová atrofie (SMA). Před 7 lety se jednalo o kauzálně neléčitelné onemocnění s časnou letalitou v prvních letech života, dnes je v případě zachytu v presymptomatické fázi, v rámci programu novorozeneckého screeningu, onemocněním s šancí na normální život bez klinických příznaků (Hoon Leen et al., 2022). Tento fakt však nikterak neplatí pro genovou terapii obecně, efektivita genové léčby je vždy specifická k dané diagnóze a léčivému přípravku (LP), nelze tedy standardně předpokládat stejnou efektivitu, jakou má genová terapie u SMA. Kromě efektivity je nutné vždy zvažovat i bezpečnost léčby. Profil nežádoucích účinků má u jednotlivých typů genové terapie společné rysy, přesto má u jednotlivých LP a diagnóz vždy svá specifika. Zejména u systémové genové léčby jsou popsány fatální nežádoucí účinky, léčba proto vyžaduje erudované vedení a multioborový přístup s vysokou obezřetností (www.ema.europa.eu).

Historie genové terapie v medicíně

Genová terapie má v medicíně více než 30letou historii. Jednou z prvních diagnóz, u které byla genová terapie použita, je diagnóza melanomu a léčby modifikovanými T lymfocyty (Rosenberg et al., 1990). Následovaly další diagnózy, jako například těžká kombinovaná imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID) či vzácné poruchy metabolismu (Wadbudhe et al., 2023). Pro vývoj genové terapie byl zásadní rok 1999, kdy při klinické studii

Obr. 1. Principy genové léčby (volně převzato dle (Tomatsu et al., 2018))



genové terapie vzácné metabolické poruchy (deficitu ornitinttranskarbamylázy, OTC) umírá 19letý chlapec (Stolberg, 1999). Důvodem úmrtí byla imunitní reakce na virový vektor. Tento incident zbrzdil vývoj. V průběhu let se jako nežádoucí účinek genové terapie SCID objevuje i možnost rozvoje leukemie, opět komplikace z důvodu užití virového vektoru (Kohn et al., 2003). Prozatím se stále dominantně v medicíně využívají vektory virové, a to zejména lentiviry, adenoviry či adeno-asociované viry. Důvodem preference virových vektorů je ve srovnání s chemickými vektory vysoká afinita k cílovým buňkám. Vlastnosti virových vektorů jsou specifické pro daný virový druh. Adenoviry a adeno-asociované viry mají na rozdíl od lentivirů výhodu – nezabudovávají se do DNA pacienta, v jádře tvoří samostatnou jednotku, tzv. epizom. Při dělení buněk se již do dceřiných buněk nepřepisují, neboť nejsou součástí DNA. Mají proto ve srovnání s lentiviry nižší riziko onkogenicity. Renesanci genové terapie po roce 2010 přinesl právě pokrok v bioinženýrství, lépe strukturované virové vektory a tím snížení rizika nežádoucích účinků i zvýšení efektivity léčby. Hlavním oborem medicíny využívající genovou terapii je zejména onkologie, v posledních letech se přidávají i jiné oblasti, např. oftalmologie, a právě i neurologie.

Možné principy genové terapie

Dle principu léčby lze genovou terapii rozdělit na dvě hlavní kategorie. *Ex vivo* genová terapie, kdy je cílová buňka vyjmuta z těla

pacienta, do cílové buňky je mimo tělo pacienta vložen rekombinantní gen a následně je buňka opět vpravena do pacienta. Tato metoda se zejména používá v hematologii, v neurologii se například užívá u léčby leukodystrofií, podrobně viz níže. Druhou možností je genová terapie *in vivo*, tzn. genetická informace je pomocí vektoru vpravena přímo do těla pacienta. U *in vivo* metody je možnost vpravení rekombinantního genu pomocí vektoru cíleně do daného orgánu, např. do oblasti basálních ganglií u deficitu AADC (dekarboxyláza aromatických L aminokyselin) LP Upstaza (eladokagen exuparvovek). Druhou *in vivo* možností je systémové podání, např. do žilního řečiště formou infuze – LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) u SMA (Obr. 1).

Neurologická onemocnění s již registrovanou genovou terapií v Evropské unii

Spinální svalová atrofie a LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek)

SMA je vzácné, geneticky podmíněné neurodegenerativní onemocnění motoneuronů předních rohů míšních, které se projevuje progresivní svalovou slabostí. Onemocnění má autozomálně recesivní typ dědičnosti s vazbou na *SMN1* gen. Frekvence přenašečů vloh pro SMA je v evropské populaci 1 : 40 (Verhaart et al., 2017). V 95 % případů je onemocnění způsobeno homozygotní delecí 7. nebo i 8. exonu

Obr. 2. Sourozenci se stejnou genetickou vlohou pro SMA, homozygotní delece *SMN1* genu a 3 kopie *SMN2* genu. Starší sestra léčena až po rozvoji klinických obtíží, bratr 19. den života přeléčen LP Zolgensma a je klinicky zcela asymptomatický; foto použito s laskavým svolením rodiny i pacientky



SMN1 genu. V ostatních případech jsou pacienti složeni heterozygoti s bodovou mutací a delecí *SMN1* genu. Onemocnění je klinicky variabilní, jedním z hlavních faktorů ovlivňujících tíži nemoci je počet kopií *SMN2* genu, standardně u pacientů se SMA je tento počet mezi 2–4 kopiemi. Dokud neexistovala léčba, onemocnění vedlo ve většině případů k dechové nedostatečnosti a předčasnému úmrtí. V dnešní době však již máme dostupné tři kauzální léky. Dva léky fungují na principu modulace transkripce RNA, LP Spinraza (nusinersen) a Evrysdi (risdiplam). Třetím dostupným lékem je léčba genová, LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek). Jedná se o první systémovou genovou terapii v medicíně vůbec. V Evropské unii (EU) je tato léčba registrována od května 2020 pro SMA pacienty s geneticky potvrzenou kauzální odchylkou v *SMN1* genu s maximálním počtem 3 kopií *SMN2* genu. Princip léčby je jednoduchý. Formou hodinové nitrožilní infuze je do těla pacienta pomoci virového vektoru vpraven rekombinantní lidský *SMN1* gen, čím se kompenzuje genetická příčina nemoci. Jako virový vektor se zde užívá adeno-asociovaný virus typ 9, který prochází hematoencefalickou bariérou a má vysokou afinitu k nervovým buňkám, dále i k buňkám jater a srdce. Množství virových partikulí je řádově 10^{14} . Právě afinita k buňkám jater a množství virových partikulí je příčinou

možné hepatopatie po podání. Druhým nejčastějším nežádoucím účinkem LP Zolgensma je trombotická mikroangiopatie. Nežádoucí účinky se objevují zejména v období dvou až třech měsíců po podání, v tomto intervalu musí být pacienti pravidelně kontrolováni, neboť jsou již popsány i fatální následky, incidence fatálních následků je v řádech jednotek promile (Philippidis, 2022). Jako prevence nežádoucích účinků se u všech pacientů používá kortikoterapie. Právě profil nežádoucích účinků je limitem pro indikační kritéria, prozatím jsou léčeni pouze dětské pacienti, a to zejména děti do 2 let věku (Kirschner et al., 2020). V České republice aktuálně platí indikační kritéria: věk méně jak 3 roky a váha méně jak 13,5 kg. S dobou užívání však přibývá i zkušeností, a proto lze diskutovat rozšíření indikačních kritérií (Kirschner et al., 2024). LP Zolgensma je v EU registrována od května 2020, doposud byla celosvětově podána u více jak 4 000 dětí, v České republice (ČR) bylo léčeno okolo 60 dětí (data z registru REaDY – www.readyregistr.cz). Kauzální léčba již příznakového SMA pacienta vede k zastavení progresu nemoci, příznaky nemoci však již vyléčit neumí. Zásadním milníkem prognózy SMA je proto časnost nasazení léčby, nejvyšší efektivita je u léčby presymptomatické. Z tohoto důvodu byl v roce 2022 spuštěn 2letý pilotní projekt a od ledna 2024 je již SMA zařazena do standardního programu novorozeneckého screeningu. Novorozenecký screeningový test je založen na genetickém testování homozygotní delece exonu 7 *SMN1* genu, tzn. tento test nezachytí složené heterozygoty. Existuje tedy možnost, že bude negativní novorozenecký screeningový test pro SMA, a přesto se u pacienta rozvine onemocnění SMA (5 % případů SMA). V případech pozitivního novorozeneckého screeningu, kdy je zde pravděpodobnost rozvoje nemoci SMA (homozygotní delece 7. exonu *SMN1* genu v kombinaci do 4 kopií *SMN2* genu), je zahájena presymptomatická kauzální léčba. Pravděpodobnosti rozvoje příznaků SMA se odvíjí od počtu kopií *SMN2* genu. Počet kopií tohoto genu je v populaci variabilní. Jedna kopie *SMN2* genu ve srovnání s genem *SMN1* tvoří okolo 10 % SMN proteinu. U pacientů, kteří mají 3 a 4 kopie *SMN2* genu a zahájí léčbu ihned po potvrzení genetické odchylky, je vysoká pravděpodobnost zcela normálního vývoje (Obr. 2). Část pacientů se

2 kopiemi *SMN2* genu má i přes časnou léčbu mírné příznaky. Dle dat z literatury očekáváme v ČR pozitivní záchyt SMA v novorozeneckém screeningu u okolo 10 novorozenců za rok (incidence 1 : 10 000 nově narozených dětí) (Verhaart et al., 2017). V rámci dvouletého pilotního projektu novorozeneckého screeningu SMA bylo v ČR zachyceno 21 pacientů s vlohou pro SMA při účasti 185 355 novorozenců, incidence 1 : 8 800. Klinická zkušenost s léčbou LP Zolgensma (onasemnogen abeparvovek) je nyní již 10letá, efekt terapie je konstantní, nové dlouhodobé nežádoucí účinky pozorovány nejsou (Mendell et al., 2021).

Deficit dekarboxylázy aromatických L aminokyselin (AADC) a LP Upstaza (eladokagen exuparvovek)

AADC je geneticky podmíněné neurotransmitterové onemocnění, kdy je pro nedostatek enzymu porušena tvorba biogenních aminů (dopaminu, serotoninu, noradrenalinu a adrenalinu). Onemocnění má autozomálně recesivní typ dědičnosti. Incidence není známa, je však předpoklad vyššího výskytu v asijských zemích (Yin-Hsiu et al., 2017). Klinicky se onemocnění projevuje opožděním psychomotorického vývoje, hypotonií, dystonií a autonomní dysfunkcí. Onemocnění se typicky projevuje již v prvních měsících života, často pacienti svým vývojem nepřekročí první trimenon (Wassenberg et al., 2017). Diagnóza AADC je stanovena dle charakteristiky profilu metabolitů neurotransmitterů v mozkomíšním moku, zjištěním elevace 3-O-methyldopa v suché krevní kapce. Diagnózu je však nutné potvrdit nízkou hladinou AADC enzymu v séru, což je možné provést například v laboratoři v Zurichu, a na molekulární úrovni vyšetření genu *DDC* (Wassenberg et al., 2017; Brennenstuhl et al., 2020). LP Upstaza je aplikována formou krátké infuze neurochirurgem lokálně při stereotaktickém výkonu do oblasti obou putamen (Obr. 3). Jako virový vektor je zde použit adeno-asociovaný virus typ 2. LP Upstaza je schválena pro AADC pacienty od 18. měsíce věku. Limitem je zde možnost zavedení stereotaktického rámu. V případě léčby symptomatických pacientů i zde platí, že tato kauzální léčba pacienta nevyléčí, ale umožní zmírnění či úplné vymizení dystonií a příznaků autonomní dysfunkce, s odstupem měsíců vede

INZERCE

Obr. 3. Trajektorie stereotaktické aplikace LP Upstaza; použito s laskavým svolením Univerzitní nemocnice Montpellier



ke zlepšení motorických dovedností. LP Upstaza je v EU registrována, prozatím však v ČR není pacientům hrazena. Jednomu českému pacientovi byla LP Upstaza v lednu 2024 aplikována v zahraničí, ve francouzském centru v Univerzitní nemocnici v Montpellier. Pacientovi bylo v daný čas 30 měsíců. Výkon byl bez komplikací, pacient jednoznačně z léčby profituje. Po 7 měsících od aplikace nemá před aplikací patrné denní projevy dystonií či autonomní dysfunkce, motoricky se pomalu zlepšuje, je nově schopen pást koně, naznačuje vzpor na dlaně a kolena, začíná aktivně uchopovat a slabikovat. Profil nežádoucích účinků Upstazy je zcela odlišný od profilu systémové genové léčby. Nežádoucí účinky jsou dány cestou podání, je zde riziko intrakraniálního krvácení při výkonu, u některých pacientů se po léčbě dočasně objevují dyskineze.

Metachromatická leukodystrofie a LP Libmeldy (atidarsagen autotemcel)

Metachromatická leukodystrofie (MLD) je vzácné, geneticky podmíněné lysosomální onemocnění, jehož nejčastější příčinou je deficit arylsulfatázy A (ARSA), enzymu štěpícího sulfoglykolipidy. V důsledku toho dochází k akumulaci sulfatidů v lysosomech buněk tvořících myelin v centrálním i periferním nervovém systému a v menší míře i v lysosomech buněk jiných orgánů. Onemocnění má autozomálně recesivní typ dědičnosti s prevalencí 1 : 40 až 100 000 (Lugowska et al., 2011). Nástup obtíží a rychlost progresu je variabilní. Důsledkem je porucha centrální i periferní myelinizace. Klinicky dochází

k postupnému rozvoji kvarduspasticity, ataxie, poruchy visu a poruchy kognice. Pacienti mohou mít v terminálních stadiích farmakorezistentní epileptické záchvaty (Shaimardanova et al., 2020). Onemocnění je progresivní, u časných forem pacienti umírají do 5–6 let od objevení se prvních příznaků. Diagnostika je založena na detekci nízké hladiny enzymu ARSA v izolovaných leukocytech, zvýšené hodnotě sulfamidů v moči, finálně je diagnózu nutné potvrdit na molekulární úrovni vyšetřením genu *ARSA*. Libmeldy (atidarsagen autotemcel) je přípravek na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk obohacených o CD34+ populaci, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* pomocí lentivirového vektoru, který exprimuje gen lidské *ARSA*. Transdukce je přenos genetické informace do buňky pomocí virového vektoru. Léčba je v EU registrována od prosince 2020 pro děti s pozdně infantilní nebo časně juvenilní formou bez klinických projevů onemocnění či pro děti s časně juvenilní formou s časnými klinickými projevy onemocnění, které jsou stále schopny samostatné chůze a nedošlo u nich dosud k poklesu kognitivních funkcí (European Medicines Agency (EMA) (europa.eu)). Včasná terapie vede k zachování kognitivních funkcí a motorického vývoje a zabrání progresi demyelinizace a atrofie mozku (Biffi et al., 2013; Fumagalli et al., 2022; Sessa et al., 2016). Rozbíhají se i první studie s genovou terapií u pacientů s pokročilejší symptomatologií juvenilní MLD (Zhang et al., 2024). Dva čeští pacienti již podstoupili léčbu v zahraničí.

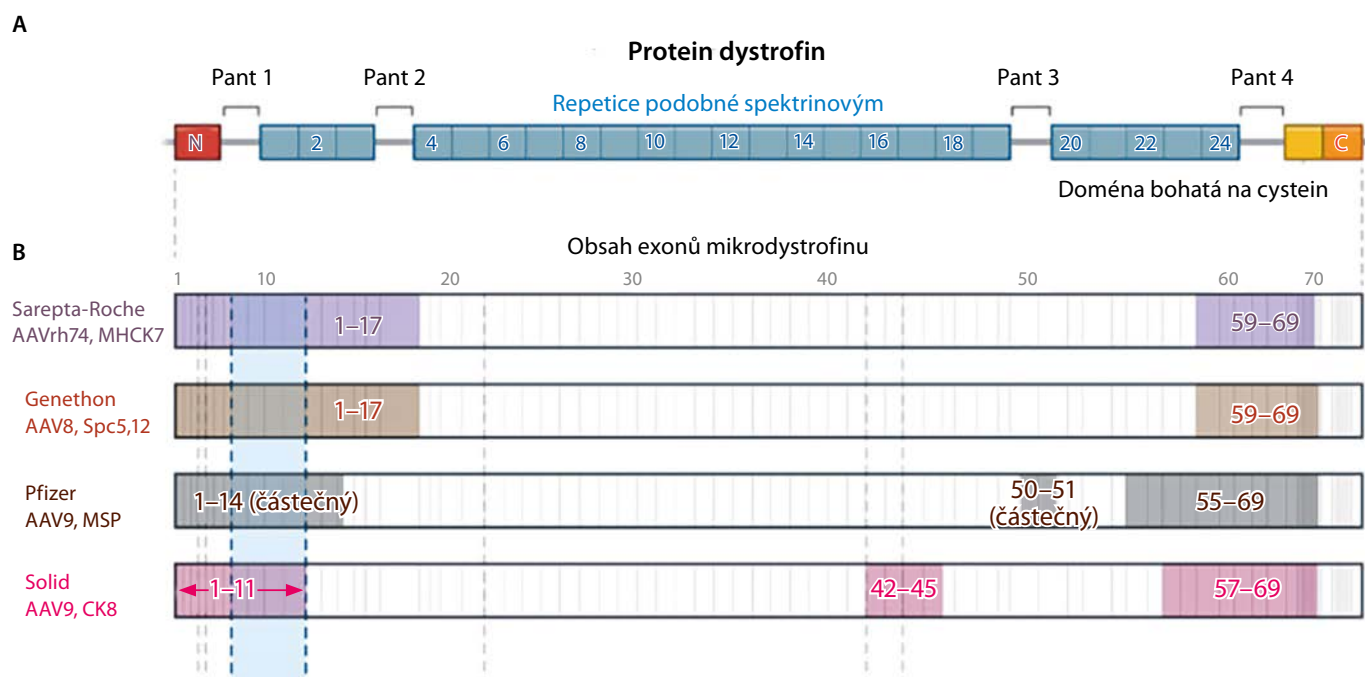
Vybraná neurologická onemocnění s již registrovanou genovou terapií ve Spojených státech amerických (USA)

Genová terapie pro svalovou dystrofii typ Duchenne a LP Elevidys (delandistrogen moxeparvovec)

Svalová dystrofie typ Duchenne (DMD) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění s na chromozom X vázaným typem dědičnosti, incidencí 1 : 5 000 u nově narozených chlapců (Aartsma-Rus et al., 2016). Příčinou nemoci je mutace v genu pro dystrofin, která vede k absenci tvorby dystrofinu, membránového proteinu

svalového vlákna. V důsledku absence dystrofinu dochází k postupnému rozpadu svalových vláken, které jsou nahrazovány vazivem a tukem. Klinicky je hlavním příznakem progresivní svalová slabost. První známky slabosti se typicky objevují okolo 2. roku věku. Při řádně vedené příznakové léčbě (kortikoidy, fyzioterapie, prevence kontraktu a další (Birnkranz et al., 2018)) okolo 12. až 14. roku věku dochází ke ztrátě schopnosti chůze. Věk dožití je zkrácen, průměrný věk dožití je současně okolo 35 let (Landfeldt et al., 2020). Od června 2023 je i u této diagnózy v některých zemích světa včetně USA dostupná genová terapie, LP Elevidys (delandistrogen moxeparvovec). Z počátku byla léčba schválena pouze pro věkovou kategorii 4–5 let, v červnu 2024 byla rozšířena nad 4 roky věku (fda.gov). Jedná se o systémovou genovou terapii s využitím ade-no-asociovaného virového vektoru (AAVrh74). Výsledky genové terapie LP Zolgensma vyvolaly na poli nervosvalových nemocí velká očekávání, realita u DMD je však odlišná. Výsledek 3. fáze klinické studie Embark v hlavních kritériích fyziškál (škála North Star Ambulatory Assessment) neprokázal vyšší efektivitu ve srovnání s placebem, efekt byl však patrný v druhotných kritériích (čas vstávání ze země, chůze na čas na 10 metrů, čas nutný k vyjití 4 schodů a další). Dalším pozoruhodným faktem léčby je vysoká variabilita efektivy mezi pacienty hodnocena průkazem exprese dystrofinu ve svalové biopsii, od jednotlivých procent až po desítky procent. Mezi známé důvody odlišné efektivy ve srovnání s LP Zolgensma patří například velikost *DMD* genu. Z důvodu limitu kapacity virového vektoru je do těla pacienta vpraven zkrácený gen pro dystrofin tzv. minidystrofin (cca 32 % dystrofinu) (Obr. 4). Tzn. i teoretická plná efektivita genové terapie DMD by nevedla k úpravě fenotypu, změnila by však fenotyp DMD na fenotyp Beckerovy svalové dystrofie. Dalším faktorem odlišné účinnosti je postupná regenerace svalových vláken a tím pouze dočasná efektivita léčby (episom se při dělení buněk do dceřiných buněk nedostává). Druhým podstatným faktem u LP Elevidys je profil nežádoucích účinků včetně fatálních nežádoucích účinků. Kromě rizik obdobných jako u LP Zolgensma (hepatopatie, trombotická mikroangiopatie) byly u této léčby popsány i fatální myositidy a kardiomyositidy. Nežádoucí účinky genové léčby u DMD prošly revizí expertní skupiny, ze které vyplynulo, že

Obr. 4. Struktura minidystrofinu v klinickém vývoji. Vývoj genové léčby firmy Pfizer byl v roce 2024 pro neprokázání efektivity v klinických studiích zastaven (adaptováno dle (Bönnemann et al., 2023))



pacienti, kteří mají kauzální mutaci *DMD* genu ve vazebném místě transgenu jsou ve zvýšeném riziku negativních účinků NÚ a do budoucna je vhodné, je jak z léčby, tak klinických studií prozatím vyloučit, zejména se to týká oblasti exonu 8 a 9 (Bönnemann et al., 2023). V EU prozatím probíhá jednání o registraci, předběžně výsledek lze očekávat v příštím roce. Do doby registrace je zde snaha firmy otevřít v ČR specifický léčebný program pro DMD chlapce ve věku mezi 4.–5. rokem. Kromě již registrovaného přípravku Elevidys jsou v klinickém vývoji další dva LP genové léčby pro DMD, program firmy Pfizer byl zastaven (Obr. 4).

X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) a LP Skysona (elivaldogen autotemcel)

X-ACD je geneticky podmíněné, vzácné neurometabolické onemocnění s poruchou peroxisomální β -oxidace mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (C_{24} a C_{26} – VLCFA), postižující nervový systém a kůru nadledvin. Toto onemocnění má na chromozom X vázaný typ dědičnosti, proto jsou závažněji postiženi chlapci. Onemocnění je podmíněno mutací v genu pro *ABCD1* (ATP binding cassette, subfamily D, member 1) protein, který slouží jako přenašeč VLCFA do peroxisomu. Akumulace toxických VLCFA spouští komplex patofyziologických

pochodů (porucha myelin-axonové interakce, ztráta myelinu, oxidační stres a mitochondriální dysfunkce). U cerebrální formy X-ADL se vyznačuje i progresivní zánětlivou složkou v CNS. Cerebrální forma X-ALD se vyskytuje u cca 40 % chlapců a rozvíjí se nejčastěji mezi 4. až 12. rokem věku. Klinicky se tato forma projevuje poruchami chování, kognice, poruchami motorických funkcí, mozečkovou ataxií a adrenální insuficiencí. Postupně se rozvíjí senzorické poruchy vedoucí až ke ztrátě sluchu a visu. Mohou být přítomny epileptické záchvaty. V posledních fázích nemoci je pacient plně imobilní s nutností 24hodinové péče. Onemocnění je rychle progredující, u časných forem až 40 % pacientů umírá do 5 let od prvních příznaků. Diagnosticky je zvýšená hladina VLCFA v séru, na MR mozku jsou patrné signálové změny v bílé hmotě mozku s maximem okcipitálně, potvrzením je průkaz patogenní mutace v *ABCD1* genu (<https://rarediseases.org/>). LP Skysona obsahuje syntetický *ABCD1* gen. Jako virový vektor je zde použit lentivirus. U použití tohoto virového vektoru se rekombinantní gen zabudovává do DNA pacienta, je zde zvýšené riziko vzniku malignity. Skysona je aplikována *ex vivo* do hematopoetických kmenových buněk pacienta. Léčba nevede k uzdravení, dle dat z klinických studií zpomaluje progresi nemoci. Tato léčba není registrována v EU, je však registrována v USA (schválení od

září 2022) pro časnou cerebrální formu ve věku od 4 do 17 let (fda.gov).

Příklady neurologických nemocí s probíhajícími klinickými studiemi genové terapie

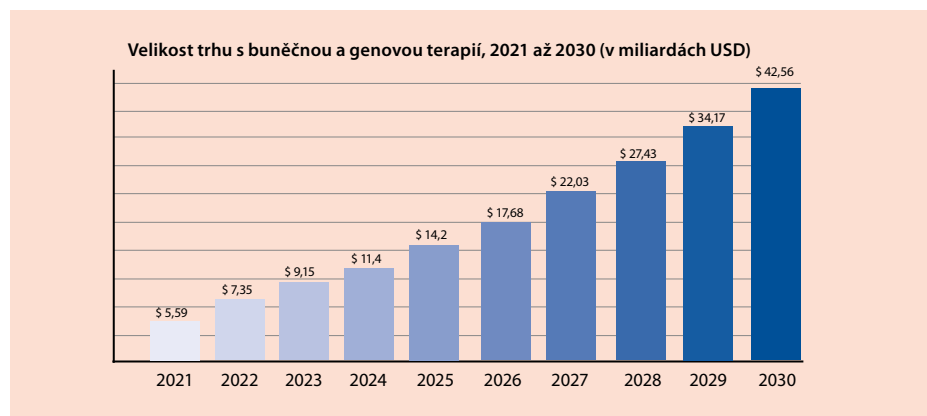
Oblast geneticky podmíněných svalových dystrofií

Aktuálně například probíhají klinické studie genové léčby u svalových dystrofií s vazbou na gen *SGCA*, *SGCB*, *SGCG* a *SGCD*, dle aktuální nomenklatury LGMDR3, 4, 5, 6. Dále svalové dystrofie s vazbou na gen pro dysferlin, LGMDR2, dále s vazbou na *FKRP* gen, LGMDR9.

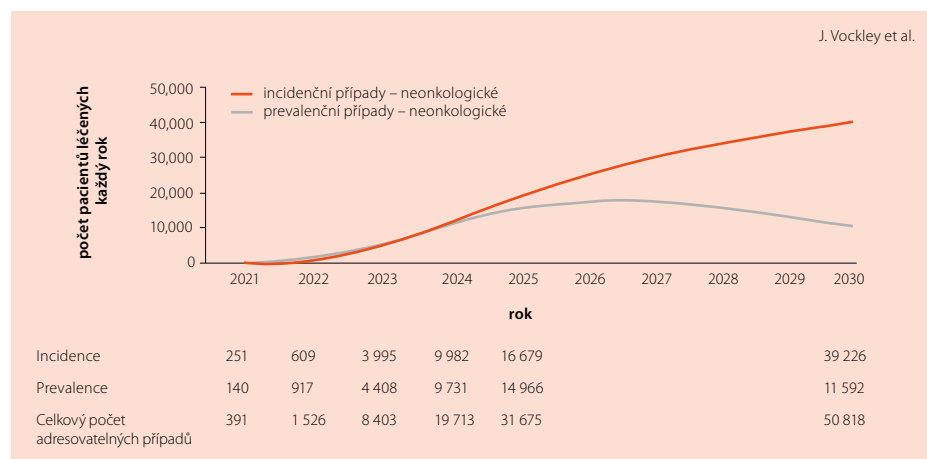
Oblast neurometabolických nemocí

Aktuálně například probíhající klinické studie genové terapie u Leberovy hereditární optické neuropatie s poruchou genu *MT-ND4* (Battista et al., 2024), v mitochondriální DNA kódující podjednotku 4 komplexu I dýchacího řetězce a mukopolysacharidózy typ I (*IDUA*), II (*IDS*), IIIA (*SGSH*) a VI (*ARSB*) (Rossi et Brunetti-Pierri, 2024). V očekávání je iniciace studie s genovou terapií u pacientů s Tay-Sachsovou nemocí (*HEXA*) a fenylylketonurií (*PAH*).

Obr. 5. Velikost trhu s buněčnou a genovou terapií byla v roce 2021 oceněna na 5,9 miliard amerických dolarů a očekává se, že do roku 2030 dosáhne okolo 42,56 miliard USD, přičemž během prognózovaného období 2022 až 2030 poroste podle ukazatele CAGR tempem 39,42 %. (převzato z Vision research, 2022)



Obr. 6. Odhadovaný počet pacientů ve Spojených státech amerických léčených každý rok trvalou ne-onkologickou genovou a buněčnou terapií. Tento údaj předpokládá, že nabídka genové terapie nebude v průběhu času doplňována (Převzato od Younga et al., 2022)



Genová léčba geneticky podmíněných epilepsií

Genová léčba epilepsií představuje komplexní problematiku v důsledku vysoké heterogenity epilepsií, jejich genetických příčin a rozdílech v patofyziologických procesech vedoucích k endogenní epileptogenitě neuronálních okruhů. V současnosti probíhají první tři klinické studie (ClinicalTrials.gov; <https://clinicaltrials.gov/>). První studie je zaměřena na pacienty se syndromem Dravetové na podkladě mutace v *SCN1A* genu, kdy cílem léčby je zvýšení exprese *SCN1A* genu v inhibičních neuronech. Druhá klinická studie je zaměřena na využití lokálního zvýšení modifikovaného draselného kanálu v léčbě farmakorezistentní fokální epilepsie. Poslední klinická studie je zaměřená na léčbu temporální epilepsie cestou genetického potlačení exprese genu *GRIK2* a snížení exprese kainátových receptorů obsahující GluK2 podjednotku.

Genová terapie u amyotrofické laterální sklerózy

Aktuálně od roku 2024 probíhá 1./2. fáze klinické studie genové terapie u pacientů s diagnózou amyotrofické laterální sklerózy s vazbou na gen *SOD1*. Jedná se o intratékální podání transgenu, který svou microRNA moduluje expresi *SOD1* genu.

Genová terapie a její finanční nákladnost

Genová terapie je vysoce inovativní léčba pro vzácné nemoci, což přináší extrémní finanční nákladnost léčby. Ceny jednotlivých LP se pohybují v řádech desítek milionů Kč. Prozatím nejdražší cena je dle znalostí autorů u LP Upstaza, cca 100 mil. Kč. Z pohledu jednotlivých pacientů proto nelze očekávat návratnost nákladů. Z pohledu pacientů se však jedná o jedinou možnost léčby u závažné progresivní a často fatální nemoci. Je tedy zce-

la pochopitelná potřeba společenské diskuze, jaká léčba a zejména v jaké fázi nemoci má být hrazena z veřejného pojištění.

Genová terapie a její etické otázky

Genová terapie přináší četné etické otázky. Zásadní otázka je možnost modulační DNA a přenos změny DNA na budoucí generace. Prozatímni genová terapie v klinických studiích i léčba registrovaná nikterak nemodifikuje pohlavní buňky, tzn. i léčení, a dokonce u SMA bezpříznakoví pacienti, mají stále riziko přenosu genetické abnormality na potomky. Probíhá však již celosvětová diskuze nad možnostmi editace genomu pohlavních buněk či embryí u závažných monogenně podmíněných nemocí (International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing, 2020).

Výhled do budoucna

Genová terapie v medicíně je již realitou a obrovskou nadějí zejména pro monogenně podmíněné vzácné nemoci. Každým rokem přibývá počet klinických studií ale i registrovaných LP na principu genové terapie. Od roku 1994 do současnosti je registrováno více než 350 studií s genovou terapií s cílovým orgánem játra, mozek či oko. Tento vývoj a jeho finanční nákladnost dokresluje zpráva kanadsko-indické marketingové společnosti Vision (Obr. 5) (Vision research report, 2022). Postupně jsou však již publikována i data o změně trajektorie exponenciálního růstu (Obr. 6) (Vockley et al., 2023). Tento budoucí vývoj má přesah i celospolečenský. Je třeba veřejné diskuze na téma financování zdravotní péče a diskuze etických otázek genové léčby. Aktuálně nelze předpokládat, že by se vývoj genové léčby zastavil, a proto nelze očekávat, že se problém financování, a i etické otázky genové terapie bez veřejné diskuze vyřeší. Z pohledu pacientů a rodin je aktuálně zásadní absence jasných pravidel úhrady této vysoce finančně nákladné léčby, což přináší zdoluhavé diskuze a nejistoty, někdy i soudní jednání, která často vedou nejen k frustraci rodin a pacientů, ale také k neobdobné a často i zavádějící společenské diskuzi.

LITERATURA

1. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *Med Genet*. 2016;53:145-151.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurology*. 2018.
3. Bönnemann CG, Belluscio BA, Braun S, et al. Dystrophin Immunity after Gene Therapy for Duchenne's Muscular Dystrophy. *N Engl J Med*. 2023;388(24):2294-2296.
4. European Medicines Agency (EMA) (online) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_en.pdf.
5. European Medicines Agency (EMA) (online) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_en.pdf.
6. Hoon Lee B, Deng S, Chiriboga CA, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in New York State: Clinical Outcomes From the First 3 Years. *Neurology*. 2022;99(14):e1527-e1537.
7. International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing. Heritable Human Genome Editing. Kniha. 2020.
8. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;28:38-43.
9. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, et al. Update: European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;51:73-78.
10. Kohn DB, Sadelain M, Glorioso JC. Occurrence of leukemia following gene therapy of X-linked SCID. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(7):477-88.
11. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35:643-653.
12. Lugowska A, Poninska J, Krajewski P, et al. Population carrier rates of pathogenic ARSA gene mutations: is metachromatic leukodystrophy underdiagnosed? *PLoS One*. 2011;6(6):e20218.
13. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Aporvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834-841.
14. Nařízení Evropského parlamentu a rady (ES) č. 1394/2007. Úřední věstník Evropské unie. 2007.
15. Palfi S, Gurruchaga JM, Ralph GS, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*. 2014;383(9923):1138-1146.
16. Philippidis A. Novartis Confirms Deaths of 2 Patients Treated with Gene Therapy Zolgensma. Genetic Engineering & Biotechnology News August 12, 2022.
17. Rare Disease Database. X-linked adrenoleukodystrophy. National Organization for Rare Diseases. <https://rarediseases.org/rare-diseases/adrenoleukodystrophy/>. Published 2019. Accessed October 26, 2022.
18. Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, et al. Gene Transfer into Humans – Immunotherapy of Patients with Advanced Melanoma, Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes Modified by Retroviral Gene Transduction. *N Engl J Med*. 2003;349:1205-1214.
19. Sehara Y, Fujimoto KI, Ikeguchi K. Persistent Expression of Dopamine-Synthesizing Enzymes 15 Years After Gene Transfer in a Primate Model of Parkinson's Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017;28(2):74-79.
20. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front. Med.*, 2020.
21. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Mulagovova AL, et al. Gene and Cell Therapy for Epilepsy: A Mini Review. *Front. Mol. Neurosci.*, 11 May 2022.
22. Stolberg, Sheryl Gay (November 28, 1999). "The Biotech Death of Jesse Gelsinger". *The New York Times Magazine*.
23. Turner TJ, Zourray C, Schorge S, et al. Recent advances in gene therapy for neurodevelopmental disorders with epilepsy. *J Neurochem*. 2021;157(2):229-262.
24. US Food and Drug Administration (online) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/skysona>.
25. US Food and Drug Administration (online) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-children-metachromatic-leukodystrophy>.
26. US Food and Drug Administration (online) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevydys>.
27. Verhaart ECI, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12:124.
28. Vision research report(online) <https://www.visionresearchreports.com/cell-and-gene-therapy-market/39387>.
29. Vockley J, Brunetti-Pierri N, Chung WK, et al. The evolving role of medical geneticists in the era of gene therapy: An urgency to prepare. *Genetics in Medicine*. 2023;25:100022.
30. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017).
31. Wadbudhe AM, Meshram RJ, Tidke SC. Severe Combined Immunodeficiency (SCID) and Its New Treatment Modalities. *Cureus*. 2023 Oct;15(10): e47759.
32. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12:1229.
33. Yin-Hsiu Ch, Ni-Chung L, Sheng-Hong T, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Dec;1(4):265-273.
34. Young CM, Quinn C, Trusheim MR. Durable cell and gene therapy potential patient and financial impact: US projections of product approvals, patients treated, and product revenues. *Drug Discov Today*. 2022;27(1):17-30.