

**Tab. 3.** Patogenní varianty v genu *ABCD1* nalezené u čtyř českých rodin; kauzální varianta byla diagnostikována na základě klinického podezření na spastickou paraparézu u některého člena rodiny; nomenklatura variant dle NM\_000033.4

Rodina	Patogenní varianta	Typ varianty	Vliv na protein	Popsaná/nová
A	c.799del, p.(Glu267Serfs*69)	frame shift (posun čtecího rámce)	předčasné ukončení syntézy proteinu	Krasemann et al. (1996) Hum Genet
B	c.1515C>G, p.(Ile505Met)	missense	záměna aminokyseliny	uvedena v ALD Variants Database (www.adrenoleukodystrophy.info)
C	c.1552C>T, p.(Arg518Trp)	missense	záměna aminokyseliny	opakovaně popsána např. Fanen (1994) J Clin Invest
D	c.303G>C, p.(Leu101Phe)	missense	záměna aminokyseliny	nová, nepopsaná

Zatím nebyla prokázána zjevná korelace mezi typem patogenní varianty (viz dále kapitola Gen *ABCD1* a dědičnost onemocnění), stupněm kumulace a hladinami VLCFA v plazmě (viz dále kapitola Protein ATP-binding cassette sub-family D member 1 a kumulace VLCFA), závažností projevů a věku nástupu onemocnění. Míra postižení je proto těžko predikovatelná (Kemp, Berger et Aubourg, 2012).

### Spastická paraparéza jako projev nemoci

Patogenní varianty v genu *ABCD1* se jako spastická paraparéza manifestují většinou u žen, ale i určitého procenta mužů. Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol vyšetřuje od roku 2014 pacienty se suspektní hereditární spastickou paraparézou (HSP) pomocí NGS (next generation sequencing) panelu genů popsáných s HSP. Mezi celkem cca 250 vyšetřenými pacienty se suspektní HSP byli zachyceni čtyři pacienti ze čtyř rodin s patogenní variantou v genu *ABCD1* jako příčinou jejich spastické paraparézy (Tab. 2 a 3). Dvě z detekovaných variant byly již dříve popsány, varianta c.799del (rodina A) jako příčina adrenoleukodystrofie (Krasemann et al., 1996) a varianta c.1552C>T (rodina C) opakovaně ve více rodinách s fenotypem AMN, dětské formy ALD nebo adrenální insuficience (Fanen et al., 1994; Guettsches et al., 2010). Varianta c.1515C>G (rodina B) je uvedena v databázi [www.adrenoleukodystrophy.info](http://www.adrenoleukodystrophy.info) bez podrobnější informace. Varianta c.303G>C (rodina D) je dosud nepopsaná. Ani jedna z variant nemá uvedenou frekvenci v populačních databázích (GnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org>), jedná se tedy o varianty vzácné, které nebyly nalezeny u zdravých osob, tento fakt podporuje jejich kauzalitu. U pacientů byla následným vyšetřením potvrzena vysoká

hladina VLCFA, což upřesnilo diagnózu X-vázané adrenoleukodystrofie v rodině. Zpětným dohledáním v rodinné anamnéze a dovyšetřením dalších členů rodiny bylo možné vysvětlit (u některých členů rodin zpětně nebo i posmrtně) příčinu klinických obtíží, které (jak již bylo uvedeno) mohou být i v rámci jedné rodiny rozdílné. Spastická paraparéza u některého ze členů byla v těchto rodinách ve skutečnosti vodítkem ke stanovení přesné diagnózy, mnohdy byli další členové rodiny vedeni i po více let pod nesprávnou nebo nejasnou diagnózu.

Ačkoliv je spastická paraparéza de facto jen jedním z možných klinických projevů X-vázané adrenoleukodystrofie, lze naopak říct, že patogenní varianty v genu *ABCD1* jsou dle našich dat nejčastější diagnostikovanou příčinou spastické paraparézy s X-vázanou dědičností v ČR, i když se ve skutečnosti jedná o onemocnění X-ALD, manifestující se jako spastická paraparéza. Přesná prevalence X-ALD v České republice není známa. V předchozích studiích týkajících se českých pacientů s X-vázanou ALD způsobenou patogenními variantami v genu *ABCD1* bylo dosud popsáno celkem 50 rodin (viz Zemanová et al. (2021) 35 rodin a Dvořáková et al. 21 pacientů z 15 rodin (2006)).

### Protein ATP-binding cassette sub-family D member 1 a kumulace VLCFA

Gen *ABCD1* kóduje protein ATP-binding cassette sub-family D member 1, který je součástí velké rodiny transmembránových ATP-vázajících proteinů. Ty jsou nezbytné pro transport různých substrátů přes extra i intracelulární membrány. Protein ATP-binding cassette sub-family D member 1 transportuje mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem (very long-chain fatty acid, VLCFA) z cytosolu do peroxisomů, kde jsou pak VLCFA odbourávány procesem  $\beta$ -oxidace. Jen

minimum VLCFA pochází ze stravy, většina je syntetizována v organismu. Při poruše transmembránového proteinu ATP-binding cassette sub-family D member 1 způsobené mutací v genu *ABCD1* se VLCFA nedostávají do peroxisomů, nejsou odbourávány a dochází k jejich kumulaci v plazmě a v buňkách prakticky všech tkání. U pacientů s X-ALD se jedná zejména o kumulaci kyseliny cerotové (C26:0) (Kemp et al., 2001). Při biochemickém vyšetření hladin VLCFA pro potvrzení diagnózy X-vázané adrenoleukodystrofie jsou zvýšeny tyto tři parametry: 1) koncentrace kyseliny cerotové C26 : 0, 2) poměr kyselin C24 : 0 / C22 : 0 (lignocerová/ behenová) a 3) poměr kyselin C26 : 0 / C22 : 0 (cerotová/ behenová). Na rozdíl od jiných peroxisomálních onemocnění ale nejsou zvýšeny hladiny jiných mastných kyselin.

Škodlivý vliv kumulace VLCFA se pak nejvíce projevuje ve tkáni mozku, míchy, kůry nadledvin a v Leydigových buňkách. U adrenoleukodystrofie vzniká vlivem kumulovaných VLCFA oxidativní stres spouštějící proces apoptózy v neuronech mozku. Tak dochází k postupné demyelinizaci bílé hmoty, která se postupně šíří. V oblastech, kde zpravidla začíná proces demyelinizace, byla prokázána nejvyšší exprese *ABCD1* genu (Lauer et al., 2017; Powers et al., 1992). U jedinců, kteří nesou patogenní variantu v genu *ABCD1*, proběhne proces myelinizace normálně, co je spouštěčem demyelinizace, není zatím známo. U AMN způsobí kumulace VLCFA také oxidativní stres a poruchu funkce mitochondrií v míšních neuronech, což vede k poruchám axonálního transportu (Wanders, 2014; Fourcade et al., 2008). U většiny mužů a u 80 % žen s AMN jsou postiženy i periferní nervy.

Hromadění VLCFA v kůře nadledvin (konkrétně v zona fasciculata a zona glomerulosa) vede ve výsledku také k buněčné smrti