

Úvod

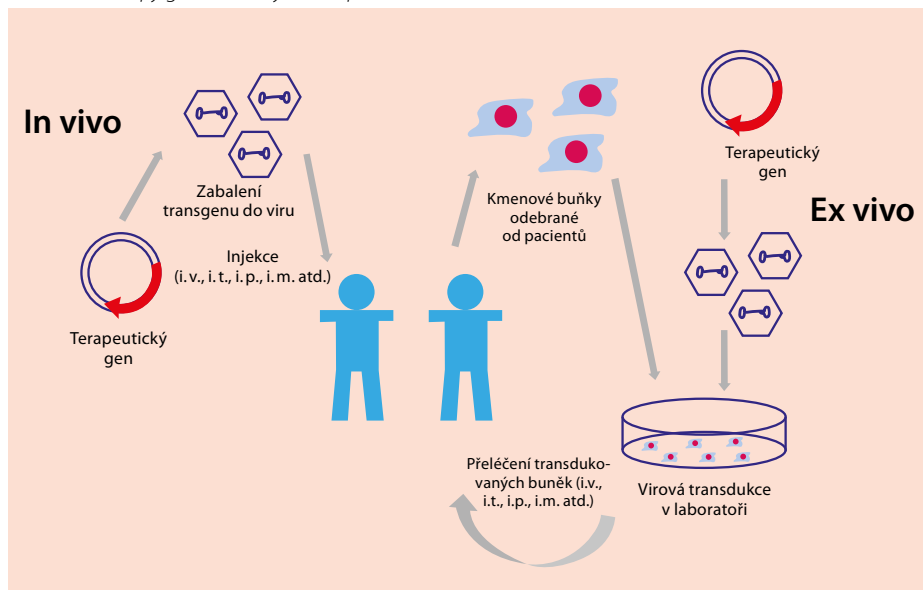
Genová terapie je v posledních letech významně se rozvíjející metoda léčby, a to zejména u monogenně podmíněných nemocí (Vockley et al., 2023). Genová terapie dle definice Evropské lékové agentury je léčba na principu vložení rekombinantního genu do těla pacienta za účelem léčby, profylaxe či diagnostiky (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 efektivit 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 ornitintranskarbamylázy, 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 z 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 efektivit 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