

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 neurotransmiterů 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