

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