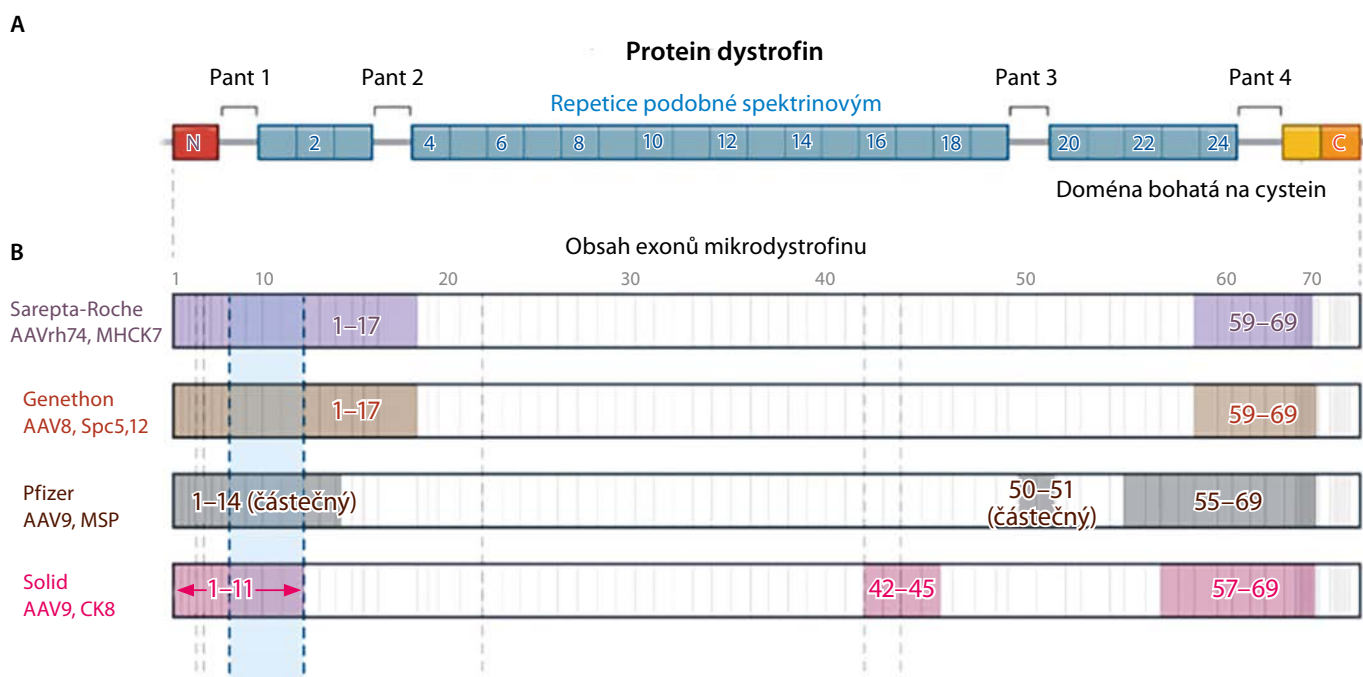


Obr. 4. Struktura minidystrofinu v klinickém vývoji. Vývoj genové léčby firmy Pfizer byl v roce 2024 pro neprokázání efektivity v klinických studiích zastaven (adaptováno dle (Bönnemann et al., 2023))



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 fenylketonurií (*PAH*).