

Jméno: **doc. MUDr. Tomáš Honzík, PhD**

Klinika: **Klinika dětského a dorostového lékařství 1.LF UK a VFN**

Název inaugurační přednášky: **dědičné poruchy glykosylace**

Dědičné poruchy glykosylace představují heterogenní skupinu >130 onemocnění, která jsou způsobena poruchami posttranslační úpravy proteinů a lipidů s negativním dopadem na stabilitu, konformaci, lokalizaci a odolnost proteinů vůči proteázám i na buněčné interakce a signalizaci. Screeningové vyšetření poruch syntézy *N*-glykoproteinů se provádí pomocí isoelektrické fokusace (IEF) transferinu a kombinované defekty *N*-glykoproteinů a *O*-glykoproteinů pomocí IEF apolipoproteinu CIII. Diagnostiku CDG syndromů jsme zahájili před 18 lety a od té doby jsme diagnostikovali na biochemické a/nebo molekulární úrovni >100 pacientů z celé ČR s 14 různými podtypy poruch glykosylace (Honzik et al. 2003a, Honzik et al. 2003b, Vesela, Honzik et al. 2009, Ondruskova. and Honzik 2012, Ondruskova, Honzik et al. 2014, Medek, Honzik et al. 2017, Stehlikova, Honzik et al. 2017, Kousal, Honzik et al. 2018). V rámci mezinárodní studie jsme se podíleli na objevu dvou nových typů nemoci: porucha glykosylace SLC10A7-CDG (Park, Honzik et al. 2014) a porucha NUS1-CDG (Ashikov, Honzik et al. 2018).

Nejčastější porucha *N*-glykosylace je deficit fosfomanomutázy 2 (PMM2-CDG) (Jaeken et al. 1980, Cechova. and Honzik 2018), ve světě již bylo popsáno cca 1000 pacientů. Podstatou onemocnění je porucha přeměny manóza-6-fosfátu na manóza-1-fosfát v cytoplasmě. Manóza-1-fosfát je prekurzor GDP-manózy a dolichol-fosfát-manózy, které slouží jako donor manózy pro syntézu glykanů. V rámci mezinárodní spolupráce jsme připravili PMM2-CDG guidelines (Ruqaiyah, Honzik et al. 2018). S ohledem na nové možnosti terapie pomocí inkorporace Manóza-1-P do liposomu jsme naše pacienty zapojili do mezinárodní observační studie, ve které jsme zjistili úpravu jaterních testů a koagulopatie, což je třeba vzít v úvahu při hodnocení efektu terapie v dalších připravovaných terapeutických studiích (Witters, Honzik et al. 2018).

Nové léčebné možnosti se objevují i pro pacienty s poruchou glykosylace na úrovni fosfoglukomutázy 1 (PGM1-CDG), kteří byli původně mylně diagnostikováni jako glykogenóza XIV. Diagnostika je založena na charakteristickém nálezu při isoelektrické fokusaci transferinu a molekulárních analýzách (Ondruskova, Honzik et al. 2014). V rámci mezinárodní spolupráce se ukazuje terapeutický benefit D-galaktózy, který u pacientů upravuje depleci UDP-Gal. Naše pracoviště se podílelo na studii o „natural course of the disease“, ve které jsme definovali klinický fenotyp a stanovili skóre závažnosti (Wong, Honzik et al. 2016) a v dalších studiích jsme již hodnotili i první výsledky léčby D-galaktózou u pacientů s PGM1-CDG (Wong, Honzik et al. 2017, Radenkovic, Honzik et al. 2018).

Výběr z nejcitovanějších publikací:

1. Cizkova A., Stranecky V., Mayr JA., Tesarova M., Havlickova V., Paul J., Ivanek R., Kuss AW., Hansikova H., Kaplanova V., Vrbacky M., Hartmannova H., Noskova L., **Honzik T.**, Drahota Z., Magner M., Hejzlarova K., Sperl W., Zeman J., Houstek J., Kmoch S. TMEM70 mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet*, 2008 Nov;40(11):1288-90. *IF: 30.259, citováno 104x*
2. **Honzik T.**, Adamovicova M., Smolka V., Martin M., Hrubá E., Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency-What have we learned? *Eur J Paediatr Neurol*, 2010 Nov;14(6):488-95. *IF: 1.994, citováno 49x*
3. **Honzik T.**, Tesarova M., Mayr J., Hansikova H., Jesina P., Bodamer O., Koch J., Magner M., Freisinger P., Huemer M., Kostkova O., van Coster R., Kmoch S., Houstek J., Sperl W., Zeman J. Mitochondrial encephalocardiomyopathy with early neonatal onset due to TMEM70 mutation. *Arch Dis Child*, 2010 Apr;95(4):296-301. *IF: 2.616, citováno 42x*