

Lysozomální střádavá onemocnění u dětí

Doc. MUDr. Martin Magner, PhD., MBA

Lysozomální střádavá onemocnění jsou skupinou cca 70 dědičných nemocí, jejíž nejčastější příčinou je nedostatečná aktivita některého z lysozomálních hydrolytických enzymů. Následné střádání vede k progresivní multisystémové klinické manifestaci závislé na typu a místě střádané molekuly. Z léčebných modalit se využívá zejména enzymová substituční terapie, substrát-redukující terapie a transplantace hematopoietických kmenových buněk.

Mukopolysacharidóza II. typu je vzácné lysozomální onemocnění s incidencí cca 1:200000. Zcela zásadní pro rozhodování o léčebném postupu je predikce fenotypu dítěte. V mezinárodní studii ze čtyř center střední a východní Evropy (1) se podařilo sestavit unikátní soubor 44 pacientů s tímto vzácným onemocněním a analyzovat jejich genetické varianty ve vztahu k fenotypu. Dokázali jsme vysledovat souvislost se závažným fenotypem nejenom u velkých přestaveb *IDS2* genu, ale také u malých přestaveb a vybraných bodových variant. Podařilo se tak navýšit predikci fenotypu až z 20 až na 50 % mutací. Díky publikacím v oblasti MPS II se podařilo naše pracoviště etablovat v mezinárodním výzkumu a získat pro naše pacienty novou klinickou studii se zcela převratným léčebným přípravkem fúzního rekombinantního enzymu s protilátkou proti transferinovému receptoru přecházejícím přes hematoencefalickou bariéru (EudraCT 2021-005200-35).

U Tay-Sachsovy nemoci je tradičně popisována její infantilní forma s časným úmrtím. V publikaci (2) se podařilo ukázat, že v našich podmínkách je daleko častější adultní forma s pozdní manifestací. Hlavními příznaky jsou setřelá řeč, proximální svalová slabost, mozečkové příznaky a psychiatrická manifestace. V době publikace se jednalo o největší evropskou kohortu pacientů. Kromě popisu klinického fenotypu a popisu genetických variant, odstartovala tato publikace další výzkum věnující se charakteristice neuroradiologických nálezů. Atrofie mozečkových lobulů V a VI dokumentuje podklad klinických příznaků – třesu rukou a dysartrie (*Májovská 2022, 2024*). Díky uvedené práci bylo rovněž možné získat pro pacienty na našem pracovišti novou klinickou studii se substrát redukující terapií (EudraCT 2019-002375-34).

Alpha-mannosidóza je ultravzácné metabolické onemocnění s odhadovanou incidencí 1:1000000. Do jeho výzkumu se autor poprvé zapojil v letech 2006 díky evropskému projektu popisu přirozeného onemocnění HUEMANN. Dalším výsledkem badání u tohoto onemocnění je popis souboru 14 pacientů s touto nemocí. Kromě klinické manifestace byly charakterizované neuroradiologické příznaky změn v bílé hmotě a atrofie mozečku, a vyvrácena dřívější hypotéza o ukládání železa v bazálních gangliích. Kromě mezinárodního konsenzu stran diagnózy a managementu (*Guffon 2024*) se nyní věnujeme zhodnocení výsledků transplantace hematopoietických kmenových buněk v souboru 19 pacientů (*Šáhó submitted*).

1. Dvorakova L, Vlaskova H, Sarajlija A, ...*et Magner M*. Genotype-phenotype correlation in 44 Czech, Slovak, Croatian and Serbian patients with mucopolysaccharidosis type II. Clin Genet 2017;91(5):787-796. **IF 3,892, Q2, cit. 21x, korespondující autor**
2. Jahnová H, Poupětová H, Jirečková J, ...*et Magner M*. Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay–Sachs disease. J Neurol. 2019;266(8):1953-1959. **IF 3,783, Q1, cit. 17x, korespondující autor**
3. Májovska M, Nestrasil I, ...*et Magner M*, Dusek P. White matter alteration and cerebellar atrophy are hallmarks of brain MRI in alpha-mannosidosis. Molecular genetics and Metabolism 2021. **IF 4,170, Q1, cit. 7x, sdílený korespondující autor**