

Dědičné metabolické poruchy/Transplantace kostní dřeně a orgánů, genová terapie

Transplantace kostní dřeně

transplantace kostní dřeně (TKD) – hematopoetických kmenových bb. je terapeutickou možností při léčbě

- lysosomálních onemocnění
- peroxisomálních onemocnění

lysosomální nebo peroxisomální onemocnění postihuje minimálně krevní bb., ale většinou postihuje i jiné orgány (mnohdy multisystémové onemocnění) → nápadem bylo zkusit léčit onemocnění TKD (snaha o odstranění minimálně jednoho problému)

co TKD řeší?

1. metabolity, které se v důsledku lysosomální nebo peroxisomální DMP hromadí v krvi a působí progresi nejsou vůbec odstraňovány, po TKD jsou aspoň krevní bb. schopny koncentraci těchto metabolitů o něco snížit a zlepšovat tak stav
2. udržuje v činnosti tvorbu zdravých a neporušených krevních bb. a elementů

první porucha léčená TKD → mukopolysacharidóza I (MPS) = deficit iduronidázy, ale po odstranění jedné komplikace i nadále přetrvávají komplikace, které TKD neřeší – onemocnění kloubů, deformity páteře... (tzv. reziduální problémy, popř. nemoc) TKD musí být provedena v útlém dětství, má-li se předejít neurologickému postižení (udává se, že do 18. měsíce věku) problém s takto provedenou transplantací je, že dítě nemá dostatečně vytvořenou imunitu, a proto může TKD přinést i nepříznivé výsledky

slibné výsledky má transplantace pupečnickové krve, která obsahuje i kmenové krvetvorné bb. další nemoci u kterých TKD zlepšuje stav jsou **MPS III** (deficit heparan-N-sulfatázy), **Krabbeho choroba** (deficit galaktosylceramidázy), **X-ALD** (porucha transportu acyl-CoA do lysosomů)

Transplantace orgánů

- **transplantace jater** – Transplantace jater zlepšuje stav např. těchto onemocnění: **metabolické poruchy syntézy močoviny** (především hyperamonémie I, II a citrulinémie), **Organické acidurie, těžké poruchy glykogenózy** (GDS I), **tyrosinémie I** (deficit fumarátacetoacetylhydrolázy). Transplantace jater stav zlepšují, ale stejně jako u TKD neřeší reziduální nemoc, transplantace se provádí opět co nejdříve a je relativně vysoké riziko úmrtí (ale i tak je při určitých onemocněních lepší toto provést a zvýšit šanci na přežití, než neudělat nic a očekávat mnohdy až 100 % úmrtnost v dětském věku, nebo těžké poruchy)
- **transplantace ledvin** – Transplantace ledviny zlepšuje stav onemocnění u **cystinurie** (hromadění cystinu v tubulech ledvin, porucha resorpce) a při **hyperoxalurii I. typu**.
- **transplantace srdce** – Transplantace srdce by teoreticky mohl zlepšit stav u **Danonovy choroby** (deficit lysosomálního transmembránového proteinu LAMP2)

Farmakologická enzymová a genová terapie

- **farmakologická enzymová terapie** = enzymatická substituční léčba rekombinantním enzymem – ERT (enzym replacement therapy), terapie při léčbě lysosomálních onemocnění, nebyla dlouho úspěšná, protože se nevědělo, jak dostat enzym cíleně do lysosomů → na to se přišlo záhy – enzym se musí podávat s manósa-6-fosfátovou značkou – tj. proces obdobný tomu, jak je transportován enzym z ER do lysosomu – tj. enzym je v ER označen M-6-P a to rozpoznává M-6-P receptor (M6PR) a ten nasměruje enzym do lysosomu, M6PR se recykluje a to tak, že se vrátí po předání enzymu do lysosomy zpět do ER a je připraven na další transport, nebo zamíří a zabuduje se v cytoplazmatické membráně – po rozpoznání M6P značky, vtáhne EC se vyskytující v (našem případě rekombinantní enzym) a namíří ho do lysosomu. ERT se používá při léčbě **Gaucherovy choroby** (deficit beta-glukocerebrosidázy), Faberovy choroby (alfa-galaktosidáza), **mukopolysacharidózy I** (deficit iduronidázy), **mukopolysacharidózy IV** (galaktosa-6-sulfatáza), **Pompeho choroby** (GDSII).
- Finanční otázka enzymové terapie: např. enzymová léčba 1 pacienta s Gaucherovou chorobou (rekombinantní enzym imiglucerasa) stojí 550,000 USD ročně a měla by být doživotní.
- **Genová terapie** – hezký nápad, ale v současné době i přes všechny pokroky biologie a medicíny je jen laboratorní záležitost → problémem jak transportovat Gen do Genomu (hledání vhodného vektoru – neboli přenašeče) – uvažuje se především o virovém vektoru, dalším problémem je ovlivnění exprese genu tak, aby byla produkce v optimální míře a nepůsobila toxicky. Genovou terapií by se v budoucnu dala léčit mnohá onemocnění, především však DMP a maligní transformace bb.
- podmínky pro léčbu genovou terapií
 - musíme **znát gen**, jeho správnou sekvenci a jeho umístění a působení (význam) pokud je gen nefunkční – tedy není přepisován (tj. jeho exprese je potlačena) – pak stačí vpravit vhodným vektorem gen kamkoli do genomu
 - pokud je gen patologický a overexpresován, pak je cílem genové terapie **patologický gen utlumit a**

- vpravit nemutovaný gen do genomu, nebo **přímá oprava mutace** (otázkou je jak?)
- musí se vytipovat cílové bb. a zvolit vhodný vektor
- **Provedení genové terapie**
 - sestavení genetického materiálu (správného, nemutovaného genu), který je určen k transportu
 - vybrání **vhodného vektoru**
 - **mechanický** – mikrojehlou
 - **chemický** – interakce chemických látek s membránou, způsobující zvýšení permeability a tím usnadněný průnik DNA přes ní nebo interakce látky s DNA, která přenáší DNA do cytosolu
 - **virový** – nejslibnější, injekce DNA jako součást virového genomu
- **nevýhody:** genová terapie je drahá a málo účinná, technologicky náročná a v případě náhodného zařazení do genomu je zde riziko porušení funkce jiného normálně fungujícího genu

Odkazy

Externí odkazy

- <http://www.genetika-biologie.cz/genova-terapie>
- http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&tname=D%C4%9Bdi%C4%8Dn%C3%A9+metabolick%C3%A9+poruchy+-+l%C3%A9%C4%8Dba&termId=2611&h=transplantace+kostn%C3%AD+d%C5%99en%C4%9B#jump