

# Dědičné metabolické poruchy komplexních molekul

**Dědičné metabolické poruchy komplexních molekul** <sup>[1] [2]</sup> jsou geneticky podmíněné poruchy syntézy, transportu nebo katabolismu makromolekul. Postihují buněčné organely, v nichž dochází k jejich syntéze či degradaci, jako jsou lysosomy a peroxizomy, případně transportní proteiny a manifestují se pak jako poruchy buněčného transportu a zpracování. Často se jedná o choroby **strádatvé**. Mezi makromolekuly, jejichž metabolismus může být postižen, patří<sup>[1]</sup> sfingolipidy, glykosaminoglykany (mukopolysacharidy), oligosacharidy, myelin, mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem, eterfosfolipidy (plazmalogeny), fytanát a další.

## Patogeneze

Porucha v katabolismu komplexní molekuly vede k jejímu **strádání**, typicky **v buněčné organelle**, v níž by jinak byl za nemoc zodpovědný enzym lokalizován, což se projeví zejména **abnormalitou membrán**.

*Například deficit enzymu kyselý  $\beta$ -glukosidázy u Gaucherovy choroby jako následek mutace v genu GBA vede ke strádání glukosylceramidu, což se pak projeví jako viscerální, hematologické a kostní postižení.*<sup>[1]</sup>

Porucha v syntéze komplexní molekuly vede k jejímu nedostatku, a tím k absenci její funkce.

## Příznaky

Nemoc má pomalý průběh, prodromální fáze trvá měsíce, roky až desítky let<sup>[2]</sup>. Klinické projevy těchto onemocnění se výrazně liší od příznaků dědičných metabolických poruch malých molekul; jsou trvalé, progresivní, nezávislé na stravě či souběžně probíhající nemocech (horečka a s ní související katabolické stavy nemají vliv). Postihují často více orgánů najednou, příznaky zahrnují například psychomotorickou retardaci, dysmorfii obličeje, organomegalii, poruchy skeletu, kardiovaskulárního systému, zraku a sluchu.

Do diferenciální diagnózy patří pro některé podobné příznaky například hematoonkologická či jiná nádorová onemocnění, chromozomové aberace, případně také neurodegenerativní onemocnění nejasné etiologie<sup>[2]</sup>.

## Léčba

Jako u ostatních dědičných metabolických poruch v současné době neexistuje trvalá kauzální léčba (genová terapie), nicméně pro některé v závislosti na jejich povaze existují přístupy, které alespoň dočasně odstraní příčinu, či alespoň zpomalí progresi nebo zmírní následky onemocnění<sup>[1]</sup>:

- **enzymová substituční léčba** (*enzyme replacement therapy*, ERT) – např. u Gaucherovy choroby typu I, Fabryho choroby či Pompeho choroby
- **omezení příjmu substrátu** (*substrate reduction therapy*, SRT) – např. u Gaucherovy choroby
- **orgánová transplantace** – např. alogenní transplantace kostní dřeně v některých případech u Krabbeho choroby

Ve většině případů je však léčba pouze symptomatologická (např. léčba křečí u *GM2-gangliosidózy*<sup>[1]</sup>).