

Pokroky v léčbě dědičných metabolických poruch s neurologickou symptomatologií

doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D., MUDr. Hana Kolářová, doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

V poslední době byl učiněn výrazný pokrok v léčbě dědičných metabolických poruch s primárním biochemickým defektem lokalizovaným v CNS. Článek přináší stručný přehled současných možností terapie této skupiny onemocnění zahrnující intratékálně podávanou enzymovou substituční terapii, terapii malými molekulami, transplantaci krvetvorných kmenových buněk a genové terapie. Pro úspěch terapie je zásadní časná diagnostika a nasazení léčby.

Klíčová slova: dědičné metabolické poruchy, enzymová substituční terapie, transplantace krvetvorných kmenových buněk, genová terapie.

Advances in treatment of inherited metabolic disorders with neurological symptomatology

The treatment of the inherited metabolic disorders with primary biochemical defects in the CNS has undergone a considerable progress, recently. Our work brings a brief summary of currently available therapeutic possibilities including intrathecal application of enzyme replacement therapy, small molecules treatment, hematopoietic stem cells transplantation and the gene therapy. The early diagnosis and introduction to the therapy are crucial for the therapeutic success.

Key words: inherited metabolic disorders, enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cells transplantation, gene therapy.

Úvod

Skupina dědičných metabolických poruch (DMP) zahrnuje více než 1000 definovaných onemocnění, z nichž více než tři čtvrtiny postihují i centrální nervový systém (CNS). U části DMP dochází k neurologickému postižení sekundárně, v důsledku metabolické poruchy probíhající mimo CNS, nejčastěji v játrech. Příkladem je vysoká hladina fenylalaninu při neléčené klasické fenylketonurii, hyperamonémie při dekompenzaci některé z poruch cyklu močoviny nebo hypoglykémie u jaterních glykogenóz. Mnoho z těchto onemocnění již dokážeme úspěšně terapeuticky ovlivnit. Jedná se zejména o nutriční opatření: 1) snížením nabídky nedostatečně metabolizovatelných látek (např. nízkobílkovinná dieta u poruchy cyklu močoviny nebo fenylketonurie); 2) náhradou chybějících substrátů (suplementace argininu k biochemické regeneraci cyklu močoviny) nebo naopak 3) odstraněním toxických produktů (podávání benzoátu sodného a fenylbutyrátu, který vyvazuje molekuly amoniaku). Nutné je frekventní podávání stravy, často s přidavkem škrobových preparátů, jakožto prevence hypoglykémie a katabolického stavu s rizikem metabolického rozvratu. Kromě diety se uplatňuje podávání kofaktorů enzymových reakcí, např. podávání pyridoxinu

u deficitu cystathionin- β -syntázy způsobující klasickou homocystinurii nebo tetrahydrobiopterinu u maligní formy fenylketonurie. Důležitá je úprava vnitřního prostředí (např. alkalizace bikarbonátem sodným u metabolické acidózy) a terapie přidružených příznaků (terapeutické ovlivnění sekundární epilepsie). V poslední době se ve vybraných indikacích stále častěji provádí transplantace jater nebo méně často i jiného orgánu.

Dědičné metabolické poruchy, které svým primárním metabolickým defektem postihují metabolismus nervové tkáně, ať už izolovaně nebo v rámci systémové manifestace, jsou oproti tomu terapeuticky ovlivnitelné mnohem hůře. Poškození CNS je navíc umocněno celou řadou sekundárních patofyziologických procesů, které vznikají na podkladě primárního defektu. Velkou překážku pro aplikaci terapie představuje hematoencefalická bariéra (HEB). K horší prognóze pacientů přispívají také minimální možnosti dietního ovlivnění a rychlá progresse onemocnění. I na tomto poli však dochází zejména v průběhu posledních let k výraznému pokroku. Cílem tohoto stručného přehledu je nastínit současné terapeutické možnosti u vybraných zástupců primárních neurometabolických poruch.

Lysosomální strádavá onemocnění

Léčebné možnosti lysosomálních strádavých onemocnění (LSD – lysosomal storage disorders) se poslední dobou výrazně rozrůstají. Jedná se především o náhradu nedostatečné aktivity enzymu rekombinantním preparátem při tzv. enzymové substituční terapii (ERT – enzyme replacement therapy), transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT – hematopoietic stem cells transplantation) nebo nejnověji genovou terapii vektorovým vektorem nesoucím funkční kopii genu. Do terapie malými molekulami můžeme zařadit substrát redukující terapii (SRT) nebo terapii chaperony.

Enzymová substituční terapie

Principem ERT je náhrada deficitního enzymu jeho rekombinantně připravenou formou vyrobenou v bioreaktorech tkáňových kultur. I když se intravenózní ERT uplatňuje v léčbě LSD již skoro 30 let, jejímu účinku na CNS brání především velikost molekuly podávaného enzymu, který neprostupuje HEB. Uvedený problém lze vyřešit intratékálním podáváním enzymu, nejčastěji cestou míšního kanálu. Bezpečnost takového postupu byla ověřena v I. fázi klinických zkoušek u mukopolysacharidózy (MPS) typ II (Muenzer et al., 2016). V so-

učasnosti probíhá fáze I klinického výzkumu u MPS typ I a fáze II/III u MPS typ II. První nemocí, u které byla nedávno schválená intratékální ERT agenturami EMA a FDA, je pozdně-infantilní forma neuronální ceroidlipofuscinózy typ 2 (NCL2). Výsledky klinických zkoušek ve fázi I/II prokazující stabilizaci progresu onemocnění byly publikované zatím pouze formou přednášky (Markham, 2017). Podobný efekt měla terapie i u MPS typ II (Prof. J. Muenzer, osobní komunikace). Jiným způsobem, jak dostat velkou molekulu enzymu přes HEB, je jeho navázání na ligand některého z receptorových přenašečů lokalizovaných na nefenestrováném endotelu HEB s následným receptorem zprostředkovaným endosomálním transportem. Příkladem jsou rekombinantními enzymy fúzované s monoklonální IgG protilátkou proti lidskému inzulinovému receptoru u MPS typ I a II (fáze I/II).

U aplikace intratékální léčby se nemusí vždy jednat pouze o ERT. Příkladem je intratékálně podávaný 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HBC), který v nedávno publikované studii u pacientů s Niemann-Pickovou nemocí typu C (NPC) významně zpomalil progresi onemocnění (Ory et al., 2017). Mechanismem účinku HBC je snížení hromadění cholesterolu v lysosomech pomocí AMP-aktivované proteinkinázy indukující autofagii těchto organel (Dai et al., 2017).

Transplantace krvetvorných kmenových buněk

Transplantace hematopoetických kmenových buněk je v současnosti vyhrazena pouze pro terapii asymptomatických stadií Krabbeho nemoci, infantilní, juvenilní či adultní metachromatické leukodystrofie v časném stadiu a neuronopatických forem MPS I, VI a VII. Principem této terapie je produkce chybějícího enzymu mikroglií, která se diferencuje z kmenových buněk štěpu. Ke stabilizaci postižení CNS dochází za 6–24 měsíců po provedení transplantace. Zásadní z hlediska prognózy onemocnění je brzké načasování terapie, dosažená hladina chimerizmu a výsledná enzymová aktivita. U řady onemocnění je přínos HSCT stále nejistý (např. MPS typ II).

Nutno uvést, že i když je HSCT léčbou volby i u metachromatické leukodystrofie (MLD), přehledné zhodnocení 30 let po zavedení této terapie stále chybí (Boucher et al., 2015).

Terapie malými molekulami

Lysosomální strádání lze do jisté míry zmírnit inhibicí syntézy nedegradovatelné molekuly. Na tomto principu funguje SRT. Výhodou SRT je, že se jedná o malé molekuly, které prostupují hematoencefalickou bariérou. Příkladem je miglustat (N-butyldeoxynojirimycin), který kompetitivně inhibuje syntézu glukosylceramidu a glykosfingolipidů. Využívá se např. v léčbě Gaucherovy nemoci nebo Niemannovy-Pickovy nemoci typ C, u které zpomaluje progresi onemocnění (Wraith et al., 2010). Stabilizace na miglustatu byla pozorována i u některých pacientů s pozdní formou GM2 gangliosidózy. Mezi nežádoucí účinky patří průjemy s možnou ztrátou hmotnosti a třes končetin. Nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt jsou mírnější u nového preparátu eliglustat. Syntézu glykosaminoglykanů inhibuje preparát genistein. Při podávání této látky byl pozorován pozitivní efekt na kognitivní funkce a zejména na chování u dětí s MPS typ III (Piotrowska et al., 2008).

Potenciál malých molekul v léčbě LSD je extrémně široký. Tyto látky mohou působit jako kofaktory chemických reakcí, chaperony enzymů nebo mohou ovlivňovat metabolismus vápníku (kurkumin u NPC) či zmírňovat zánět vyvolaný primárním lysosomálním strádáním (L-cykloserin u Krabbeho nemoci, N-acetylcystein u NPC). V širším smyslu lze do této skupiny zařadit i běžnou farmakoterapii užívanou k ovlivnění přidružených příznaků onemocnění. Příkladem je opět NPC: tricyklická antidepressiva na kataplexii, melatonin na poruchy spánku, anticholinergní beta-blokátory či spasmolytika na dystonie a kyselina valproová na křečemi-indukované psychotické příznaky (Klein, Alvarez et Zanolungo, 2014).

Genová terapie

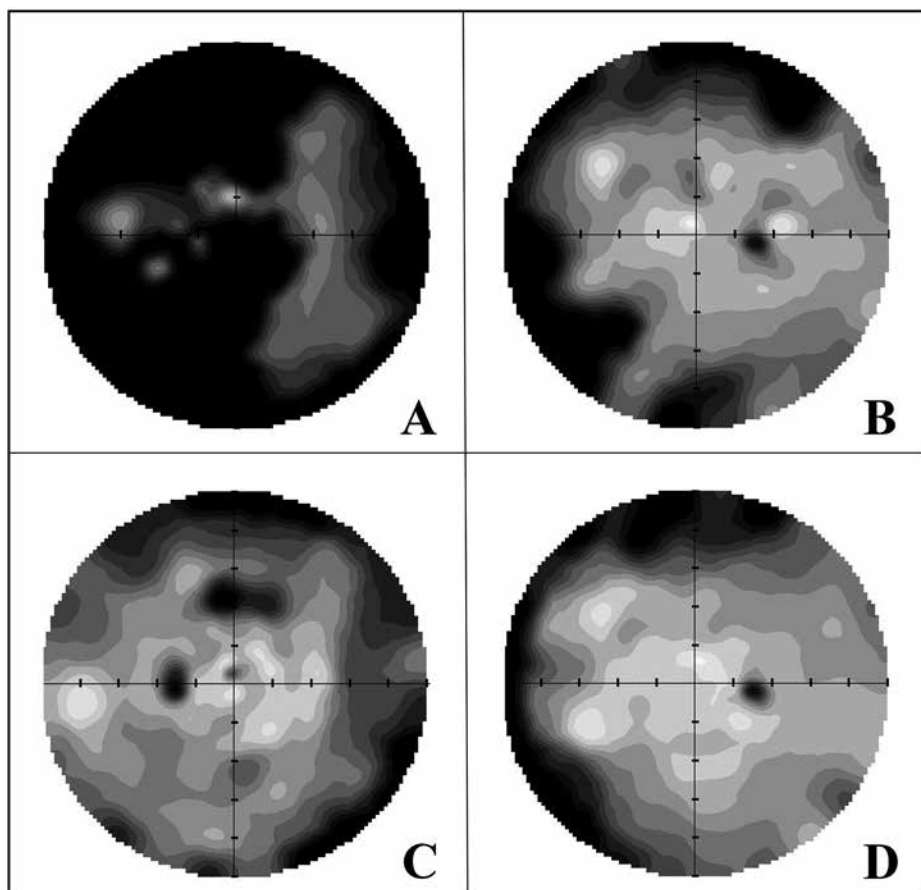
Princip velké většiny v současnosti aplikovaných postupů genové terapie spočívá v dodání funkční genové

kopie do postižené tkáně pomocí virového vektoru (např. adenoasociovaný virus-AAV, lentivirus-LV). U LSD s neurologickou manifestací probíhá aplikace nejčastěji intratékálně nebo intracerebrálně. Z celé řady zatím publikovaných výsledků zmiňme např. fázi I/II klinických zkoušek u MPS typ IIIA s mírným zlepšením chování, spánku a pozornosti nebo zpomalení progresu onemocnění u MPS typ IIIB (Tardieu et al., 2017). Genová terapie u MPS typ I a II jsou v preklinických fázích; probíhá nábor do studie s genovou terapií u NCL2. I u genové terapie se časně provedení terapie jeví jako zásadní. Dokládá to např. studie devíti dětí s metachromatickou leukodystrofií, u kterých genová terapie stabilizovala progresi onemocnění, pomohla předejít demyelinizaci CNS a její efekt se odvíjel od časového intervalu mezi předpokládaným nástupem onemocnění a provedením terapie (Sessa et al., 2016). Přes výrazný pokrok v této oblasti nebyla genová terapie dosud schválena pro žádné z lysosomálních onemocnění.

Výzvy v léčbě neurologických projevů u lysosomálních strádavých onemocnění

V důsledku primárního lysosomálního strádání dochází k poruše celé řady buněčných funkcí, např. energetického metabolismu buňky, intra- a extracelulárních signálních cest, endocytózy a autofagie, endosomální sítě, zánětlivé odpovědi, apod. I když se podaří ovlivnit strádání nedegradovatelné makromolekuly některým z výše uvedených postupů, dopady sekundárních patofyziologických procesů bývají nezvratné. Příkladem je Krabbeho nemoc, kde významnou roli v patofyziologii onemocnění sehrává významná zánětlivá reakce neuronální tkáně vyvolaná primárním strádáním. Zásadním předpokladem pro úspěch terapie je proto časně nasazení terapie, ideálně ještě v preklinickém stadiu onemocnění. I pokud by se však podařilo diagnózu stanovit na základě výsledků novorozeneckého screeningu nebo výskytu onemocnění v rodině, problémem zůstane omezená možnost predikce fenotypu onemocnění. Příkladem může být genotypově-fenotypová korelace u MPS typ II, při

Obr. Vyšetření zorného pole u 29letého muže s Leberovou hereditární neuropatií optiku na podkladě m.14484G>A mutace. Rozsáhlé absolutní centrální skotomy levého oka (OL, A) a absolutní centrální skotom oka pravého (OP, B) čtyři týdny po manifestaci onemocnění. Nejlepší korigovaná zraková ostrost OL v tomto období byla 0,03 a OP 1,0. Pacient tomto období rovněž vykazoval těžkou poruchu barvocitu. Zobrazení zorného pole po 5měsíční terapii idebenonem v dávce 900 mg/den. Drobný centrální a paracentrální skotom OL (C) a stacionární stav OP (D). Zraková ostrost OL odpovídá v tomto období 0,12 a OP 1,0; barvocit je v normě. Nález dokumentují významné zlepšení při časném zahájení terapie u pacienta s LHON. Zraková ostrost byla vyšetřena na Snellenových optotypech a převedena na desetinné hodnoty; barvocit byl vyhodnocen Lanthonyho D-15 testem.



kteří lze postižení CNS odhadnout asi v polovině případů, přičemž spolehlivé biomarkery pro většinu LSD stále chybí.

Otázkou je rovněž postupné zavádění kombinace několika různých terapií (např. ERT a HSCT), které se zatím v praxi uplatňují např. u MPS typ I. Slibným přístupem je aplikace virového vektoru do hematopoetických kmenových buněk pacienta, které jsou mu následně transplantovány (přístup HSC-GT). U tří pacientů s MLD došlo ke stabilizaci klinických příznaků a normalizaci enzymové aktivity v likvoru (fáze I/II) (Biffi et al., 2013).

X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD)

Transplantace krevetvorných kmenových buněk je metodou volby při snaze předejít rozvoji cerebrální formy

X-ALD. Podmínkou úspěšnosti je opět včasné provedení HSCT před nástupem příznaků organického postižení CNS, protože ke stabilizaci stavu dochází až za půl roku po transplantaci. Rozhodující pro indikaci je sledování tzv. Loesova skóre, které se vyhodnocuje pomocí pravidelných kontrol magnetické rezonance CNS, a které musí být pod 4 body. U všech pacientů s X-ALD je nutno monitorovat hladiny ACTH a kortisolu pro vysoké riziko rozvoje adrenální insuficience (Engelen Kemp et Poll The, 2014).

Hereditární neuropatie optiku

Dvěma nejčastějšími zástupci heterogenní skupiny onemocnění postihujících oční nerv jsou maternálně dědičná Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON) a Dominantní optická atrofie (DOA) způsobená mutacemi v genu

OPA1. Jedinou v současnosti v České republice schválenou léčbou pro LHON je idebenone (obrázek). Jedná se o derivát koenzymu Q_{10} , který přenosem elektronů obchází dysfunkční komplex I, snižuje produkci kyslíkových radikálů, a snad i reaktivuje neaktivní retinální gangliové buňky (Lyseng-Williamson, 2016). Ve studii došlo k prokazatelnému zlepšení nejlepší korigované zrakové ostrosti, barvocitu a návratu zrakových funkcí, přičemž žádnému z pacientů se zrakové funkce nezhoršily do pásma praktické slepoty. Efekt terapie byl opět nejvíce u časného nasazení terapie krátce po manifestaci onemocnění (Klopstock et al., 2011). Zlepšení barvocitu a centrální zrakové ostrosti na léčbě idebenonem bylo také pozorováno ve studii pacientů s DOA (Barboni et al., 2013). V ČR však nebyla tato indikace ještě schválena. Slibné výsledky se zlepšením zrakových funkcí přináší rovněž genová terapie pacientů s LHON založená na jednorázové intravitreální injekci rekombinantního AAV2 nesoucího gen kódující ND4 podjednotku komplexu I (rAAV2-ND4) (Yang et al., 2016). V současnosti probíhá klinická studie fáze III. Na experimentální úrovni je studována celá řada dalších látek ze skupiny aktivátorů biogeneze, modulatorů estrogenových receptorů a $\alpha 2$ -agonistů. Terapie hereditárních neuropatií optiku je zajišťována Centrem pro pacienty s mitochondriálními neuropatiemi optiku založeném při Všeobecné fakultní nemocnici v roce 2013 (Kolarova et al., 2017).

Syndrom mitochondriální myopatie, encefalopatie a iktu podobných příhod (MELAS)

Syndrom MELAS je nejčastěji (v 80 % případů) způsoben patogenní heteroplasmickou mutací 3243A>G v genu *MTTL1* v mitochondriální DNA kódující tRNA^{Leu}. Iktu podobné příhody (Stroke-Like Episodes) se objevují u 42 % pacientů (Dvorakova et al., 2016). Mezi nejdůležitější patofyziologické aspekty vzniku SLE patří energetické vyčerpání vedoucí k proliferaci mitochondrií v hladkých svalech a v endotelu cév. Vzniklá mikroangiopatie má za následek lokální poruchu prokrvení a nedostatečnou produkci oxidu dusnatého (NO) s poru-

chou vasodilatace. Oxid dusnatý vzniká z argininu enzymem NO syntázou (NOS) za vzniku citrulinu a tento se následně v cyklu močoviny recykluje na arginin. Aktivita NOS v enterocytech je u MELAS snižena, a to nejen kvůli snížené funkci enzymů dýchacího řetězce a z ní vyplývající nadprodukce kyslíkových radikálů, které inhibují NOS, ale i z důvodu snížené syntézy citrulinu. Navíc, buněčný stres dále způsobuje i zvýšení dalšího endogenního inhibitoru NOS – dimethylargininu (ADMA) (El-Hattab et al., 2017). Studie s podáváním prekurzorů NO (argininu a citrulinu) prokázaly až trojnásobné zvýšení produkce NO u pacientů s MELAS syndromem (El-Hattab et al., 2016). Intravenózní infuze argininu a perorální podávání citrulinu v interiktálním období vedly k zmírnění klinických projevů a snížení frekvence a tíže následných atak (Koga et al., 2007).

Závěr

I když se terapeutické možnosti DMP s neurologickou symptomatologií rozšiřují, zcela zásadním pro úspěch zůstává časná diagnostika. Řadě pacientů s dříve neléčitelným onemocněním lze významně ulevit od jejich potíží a zlepšit jejich kvalitu života. U každého nově diagnostikovaného pacienta je nutno ověřit aktuální možnosti terapie včetně možnosti zařazení do probíhajících klinických studií. Na druhou stranu je u jednotlivých případů vždy nutno zvážit etické aspekty zahájení mnohdy extrémně náročné léčby. Ta může u pacientů s těžkými nebo rychle progredujícími formami onemocnění vést, namísto požadovaného zlepšení stavu, spíše k dlouhodobému přežívání v závažném stavu s nevratným neurologickým postižením.

Práce byla podpořena grantem AZV 16-32341A a výzkumnými záměry UNCE 204011, RVO-VFN 64165 a PROGRESS Q26/LF1.

Literatura

1. Barboni P, Valentino ML, La Morgia C, Carbonelli M, Savini G, De Negri A, Simonelli F, Sadun F, Caporali L, Maresca A, Li-guori R, Baruzzi A, Zeviani M, Carelli V. Idebenone treatment in patients with OPA1-mutant dominant optic atrophy. *Bra-*in 2013; 136: e231.
2. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, Baldoli C, Martino S, Calabria A, Canale S, Benedicenti F, Vallanti G, Biasco L, Leo S, Kabbara N, Zanetti G, Rizzo WB, Mehta NA, Cicalese MP, Casiraghi M, Boelens JJ, Del Car-ro U, Dow DJ, Schmidt M, Assanelli A, Neduva V, Di Serio C, Stupka E, Gardner J, von Kalle C, Bordignon C, Ciceri F, Ro-velli A, Roncarolo MG, Aiuti A, Sessa M, Naldini L. *Science* 2013; 341: 1233158.
3. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Ray-mond G, Orchard PJ. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 94.
4. Dai S, Dulcey AE, Hu X, Wassif CA, Porter FD, Austin CP, Ory DS, Marugan J1, Zheng W. Methyl- β -cyclodextrin resto-res impaired autophagy flux in Niemann-Pick C1-deficient cells through activation of AMPK. *Autophagy* 2017: 1-17.
5. Dvorakova V, Kolarova H, Magner M, Tesarova M, Hansikova H, Zeman J, Honzik T. The phenotypic spectrum of fifty Czech m.3243A>G carriers. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 288-95.
6. El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, Chanprasert S, Almani-nai M, Craigen WJ, Jahoor F, Scaglia F. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Me-tab*. 2016; 117: 407-12.
7. Engelen M, Kemp S, Poll-The BT. X-linked adrenoleuko-dystrophy: pathogenesis and treatment. *Curr Neurol Neuro-sci Rep* 2014; 14: 486.
8. Klein AD, Alvarez A, Zanolungo S. The unique case of the Niemann-Pick type C cholesterol storage disorder. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014; 12 Suppl 1: 166-75.
9. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, Atawan A, Chattopadhyay S, Schubert M, Garip A, Kernt M, Petraki D, Rummey C, Leinonen M, Metz G, Griffiths PG, Meier T, Chinnery PF. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Bra-*in 2011; 134: 2677-86.
10. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Kataya-ma K, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochon-drion*. 2007; 7: 133-9.
11. Kolarova H, Honzik T, Dudakova L, Kousal B, Kulhanek J, Diblík P, Tesarova M, Havrankova P, Forgac M, Zeman J, Liskova P. Leberova hereditární neuropatie optiku (LHON). *Česká a slo-venská neurologie a neurochirurgie* 2017; 80/113(5): 534-544.
12. Lyseng-Williamson KA. Idebenone: a Review in Leber's he-reditary optic neuropathy. *Drugs* 2016; 76: 805-13.
13. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77: 1247-1249.
14. Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z, Vijayaraghavan S, Perry V, Santra S, Solanki GA, Mascelli MA, Pan L, Wang N, Sciarapa K, Barbier AJ. A phase I/II study of intrathecal idursulfa-se-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med*. 2016; 18: 73-81.
15. Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY, King KA, Jiang X, We-issfeld L, Berry-Kravis E, Davidson CD, Bianconi S, Keener

- LA, Rao R, Soldatos A, Sidhu R, Walters KA, Xu X, Thurm A, Solomon B, Pavan WJ, Machielse BN, Kao M, Silber SA, Mc-Kew JC, Brewer CC, Vite CH, Walkley SU, Austin CP, Porter FD. Intrathecal 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lan-cet* 2017; S0140-6736: 31465-4.
16. Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tylki-Szymanska A, Liberek A, Maryniak A, Malinowska M, Czartoryska B, Puk E, Kloska A, Liberek T, Baranska S, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Ge-nistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction the-rapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008; 69: 166-79.
17. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Bal-doli C, Canale S, Lopez ID, Morena F, Calabria A, Fiori R, Sil-vani P, Rancoita PM, Gabaldo M, Benedicenti F, Antonioli G, Assanelli A, Cicalese MP, Del Carro U, Sora MG, Martino S, Quattrini A, Montini E, Di Serio C, Ciceri F, Roncarolo MG, Ai-uti A, Naldini L, Biffi A. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2016; 388: 476-87.
18. Tardieu M, Zerah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournon-ville S, Husson B, Zafeiriou D, Parenti G, Bourget P, Poirier B, Furlan V, Artaud C, Baugnon T, Roujeau T, Crystal RG, Meyer C, Deiva K, Heard JM. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 712-720.
19. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC. Miglustat in adult and ju-venile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 351-7
20. Yang S, Ma SQ, Wan X, He H, Pei H, Zhao MJ, Chen C, Wang DW, Yuan JJ, Li B. Long-term outcomes of gene thera-py for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *EBioMedicine* 2016; 10: 258-68.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2018; 19(2): 100-103

doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

