

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI,

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

KATEDRA OPTIKY

VYBRANÉ DĚDIČNÉ DYSTROFIE SÍTNICE

Bakalářská práce

VYPRACOVALA:

Daniela Kotasová

obor 5345R008 OPTOMETRIE

Studijní rok 2023/2024

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

Mgr. Lenka Musilová, DiS., Ph.D.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením Mgr. Lenky Musilové, DiS., Ph.D. za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne

.....

Daniela Kotasová

Poděkování

Tímto chci poděkovat Mgr. Lence Musilové, DiS., Ph.D. za všechny konzultace, rady a poznámky poskytnuté během psaní bakalářské práce.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektů IGA PřF UP v Olomouci s názvem “Optometrie a její aplikace“, č. IGA_PrF_2023_004 a IGA_PrF_2024_019.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	1
ÚVOD	2
1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY DĚDIČNÝCH DYSTROFIÍ SÍTNICE.....	1
1.1 Klasifikace	1
1.2 Prevalence a dědičnost	1
1.2.1 Základní genetické pojmy a typy dědičnosti	2
1.3 Charakteristika nejčastějších dědičných dystrofií.....	3
1.3.1 Retinitis pigmentosa.....	3
1.3.2 Leberova kongenitální amauróza.....	7
1.3.3 Usherův syndrom	8
1.3.4 Čípková dystrofie.....	9
1.3.5 Stardgardtova choroba.....	9
1.3.6 Kongenitální stacionární noční slepota	10
1.3.7 Achromatopsie	10
1.3.8 Choroideremie.....	11
2 LEBEROVA KONGENITÁLNÍ AMAURÓZA A RETINITIS PIGMENTOSA.....	12
2.1 Etiologie	12
2.1.1 Geny způsobující LCA, jejich mutace a biochemické procesy	13
2.1.2 Geny způsobující RP, jejich mutace a biochemické procesy	14
2.2 Diagnostické metody	15
2.2.1 Klinická diagnostika	15
2.2.2 Molekulární genetické testování.....	18
2.2.3 Rehabilitace a psychologické poradenství	18
3 AKTUÁLNÍ TRENDY A MOŽNOSTI LÉČBY	20
3.1 Genová terapie.....	20
3.2 Konvenční terapie RP	23
3.3 Výzkum v oblasti léčby RP	26
ZÁVĚR	1
ZDROJE.....	1
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	7

SEZNAM ZKRATEK

IRDS – dědičné dystrofie sítnice

RP – retinitis pigmentosa

LCA – Leberova kongenitální amauroza

CSNB – Kongenitální stacionární noční slepota

RPE – pigmentový epitel sítnice

ERG – elektroretinograf

OCT – optická koherentní tomografie

FAF – autofluorescence fundu

ESC – embryonální kmenové buňky

iPSC – indukované pluripotentní kmenové buňky

MSC – mezenchymální kmenové buňky

RPC – retinální progenitorové buňky

CNTF – ciliární neurotrofický faktor

ÚVOD

Dědičné dystrofie sítnice jsou souborem vzácných geneticky podmíněných očních nemocí, které mají za následek závažné poškození zraku či slepotu. Dědičnými dystrofiemi sítnice je postihnuto až 5,5 miliónů osob na celém světě nejčastěji ve věku mezi 15. až 45. rokem, ale mohou se projevit i u dětí. Rozlišuje se několik typů dědičných retinálních dystrofií, z nichž nejběžnější jsou retinitis pigmentosa, Usherův syndrom a Stargardtova choroba. Soudě dle poškození zraku, nejzávažnější je Leberova kongenitální amauróza. Příčinou těchto chorob je zmutování genu, který má významný podíl na funkci sítnice, nebo se podílí na jejím vývoji. Bylo rozpoznáno více než 260 genů, jež po zmutování vedou k progresivnímu zužování zorného pole, které někdy směřuje až ke slepotě, což znesnadňuje každodenní fungování takto postižených osob.

V této práci se pojednává o dědičných dystrofiích sítnice zvláště se zaměřením na retinitis pigmentosa a Leberovu vrozenou amaurózu, což jsou nejčastější dědičné retinální dystrofie mající podobné klinické vlastnosti. Jedincům s onemocněním retinitis pigmentosa mnohdy zůstává tunelové vidění, kdežto osoby s Leberovou kongenitální amaurózou většinou nevidí vůbec. Cílem práce je ukázat, že slepotu způsobenou již zmíněnými dystrofiemi s použitím moderních způsobů léčby lze zvrátit, popřípadě lze zpomalit progresi nebo zmírnit symptomy těchto onemocnění.

První kapitola je zaměřena na charakteristiku dědičných dystrofií, kde je nastíněna klasifikace, prevalence a způsob dědičnosti. V závěru této části jsou stručně popsány nejčastější geneticky podmíněné retinální dystrofie. Následující kapitoly jsou orientovány výhradně na onemocnění retinitis pigmentosa a Leberova kongenitální amauróza. Druhá kapitola se zabývá jejich etiologií, především mutacemi genů, také diagnostickými metodami a rehabilitací zrakově postižených a slepých osob. Ve třetí kapitole jsou rozebrány jednotlivé současné i budoucí způsoby léčby.

1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY DĚDIČNÝCH DYSTROFIÍ SÍTNICE

Dědičné dystrofie sítnice (IRDS) jsou skupinou progresivních geneticky různorodých onemocnění postihujících zejména fotoreceptory, pigmentový epitel sítnice a choriokapilaris. IRDS jsou jednou z častých příčin značného poškození či ztráty zraku v dětském věku až po dospělost v důsledku abnormálního vývoje, dysfunkce nebo předčasného odumírání fotoreceptorů. [4,13]

1.1 Klasifikace

Většina IRDS je nesyndromových, tzn. postihují pouze zrakový orgán, a to v důsledku mutace genů specifických pro sítnici. Pokud je postiženo více orgánů například centrální nervový systém, oční extraretinální tkáň, ucho, kostra, ledviny a kardiovaskulární systém, jedná se o syndromové dystrofie, z nichž většina je vzácná. [4]

IRDS je možno klasifikovat na základě několika hledisek. Na bázi fenotypu IRDS dělíme podle primárního zasažení světločivých buněk sítnice nebo zasažení makuly. Také se dělí na stacionární nebo progresivní a podle místa na sítnici, kde se nachází patologie. Pokud porucha tyčinek začne dříve, než u čípků anebo je závažnější, nastává nyktalopie a narušení periferního vidění, centrální vidění je relativně zachováno. Dystrofie čípků se projevuje problémovým viděním za denního světla a vnímáním barev, ztrátou centrálního vidění, periferní není významně ovlivněno, pokud nejsou zasaženy tyčinky. V případě makulárních dystrofií je postižena žlutá skvrna, čípků a tyčinek zůstávají neporušené. Klasifikace IRDS na bázi genotypu může být vhodnější, jelikož málo IRDS je geneticky stejných. Z toho důvodu se provádí genetické testování (viz podkapitola 2.2.2), které doplňuje klinické nálezy a slouží pro snazší diagnostiku a léčbu. [1,2,4,13]

1.2 Prevalence a dědičnost

IRDS jsou nejčastější dědičné formy poruch, které postihují oko. Prevalence je odhadována na 1 jednotlivce z 3000, přičemž se odhaduje, že celosvětově těmito chorobami trpí přibližně 5,5 miliónů lidí. Nejčastěji jsou tyto dystrofie projeveny ve věku 15 až 45 let. Nejčastější formou IRDS je retinitis pigmentosa. [1,6,7]

Existuje více než 260 známých genů, které při mutaci způsobují IRDS. Navzdory značnému pokroku zůstává vysoký počet genů neobjeven. Mutace mohou způsobovat

u mnoha genů stejný fenotyp, a naopak rozličné fenotypy mohou být způsobené jedním genem, proto se pacientům s IRDS doporučuje genetické testování, aby byl zjištěn gen, který onemocnění zapříčinil. To slouží k usnadnění stanovení diagnózy a identifikaci pacientů, kteří mají vhodné předpoklady pro léčbu pomocí genové terapie (viz kapitola 3.1). [8,13]

Převážná část IRDS je dědičná. Někdy může nastat i taková situace, kdy se objeví nová mutace, která se přenáší na následující generace. Dědičnost IRDS může být autozomálně recesivní, autozomálně dominantní, nebo X-vázaná. Mohou se také projevovat digenické a mitochondriální vzorce dědičnosti. [13]

1.2.1 Základní genetické pojmy a typy dědičnosti

Pro přiblížení dědičnosti u IRDS budou nejprve popsány základní pojmy genetiky. Gen je úsek DNA mající specifickou funkci. Rovněž jej lze definovat jako úsek na chromozomu, který umožňuje vznik znaku nebo vlastnosti, kterou kóduje. Souhrn veškerých genů, tedy genetická výbava se nazývá genotyp. Vnější projevem genotypu je fenotyp, ten určuje, jakou má organismus podobu. Gen se vyskytuje v určitých formách – alelách, ty jsou odpovědné za odlišné projevy genu. Chromozom je útvar v jádru buňky, jenž nese DNA. DNA slouží k předávání genetické informace. Člověk má za normálního stavu v jedné nepohlavní buňce 46 chromozomů, pohlavní buňka nese 23 chromozomů. Mutace jsou náhlé nepříznivé dědičné změny, které mohou vzniknout změnou v DNA anebo mohou být uměle vyvolané některými mutageny. [5]

Dědičnost nemoci nebo rysu závisí na typu zasaženého chromozomu a také závisí na tom, zda je znak dominantní nebo recesivní. Jednotlivé typy dědičnosti určují vlastnosti očí, jaká bude progresse nemoci, v jakém věku a rozsahu se může nemoc projevit. Autozomální porucha může nastat v případě, že je zasažen jediný gen z 22 nepohlavních chromozomů. Geny se vyskytují v párech, jeden je od matky, druhý od otce. U autozomálně recesivní dědičnosti musí být přítomny mutace obou genů, jak od matky, tak od otce, aby došlo k projevení nemoci. Pokud je mutace pouze jednoho genu z páru, tak se člověk stává přenašečem, nemoc se u něj neobjeví, ale může ji přenést na své potomky. Pravděpodobnost, že se narodí postižené dítě, je 25 % bez ohledu na pohlaví. Autozomálně dominantní dědičnost znamená, že mutovaný gen od jednoho rodiče může způsobit onemocnění. Nemoc se může manifestovat i přes to, že žádný z rodičů nemá abnormální gen, protože se abnormality většinou vyskytují v každé generaci daného rodu. Pravděpodobnost, že se narodí postižený jedinec, činí 50 %. Nástup a průběh onemocnění

je daleko mírnější než u autozomálně recesivních poruch. X – vázaná dědičnost může být recesivní nebo dominantní. X – vázaná recesivní dědičnost se projevuje výhradně u mužů. Muži však nemohou přenést poruchu na své syny, avšak jejich všechny dcery budou přenašečky. Přenašečky převádějí poruchu na syny. U X – vázané dominantní dědičnosti mohou být postiženy obě pohlaví s větší pravděpodobností u žen, přičemž jejich průběh onemocnění není nikterak závažný. Naopak u mužů je větší smrtelnost. Digenická dědičnost je nejjednodušší forma dědičnosti. Nemoc děděná tímto způsobem se manifestuje v takovém případě, že jsou zděděny 2 odlišné mutace v různých genech. Mitochondriální dědičnost je vázaná na mitochondrie. Tyto poruchy se dědí od matky, jelikož mitochondrie jsou původem ze samičího vajíčka. Dystrofie s mitochondriální dědičností se většinou vyskytují jako součást systémových onemocnění. [13,14,15,16]

1.3 Charakteristika nejčastějších dědičných dystrofií

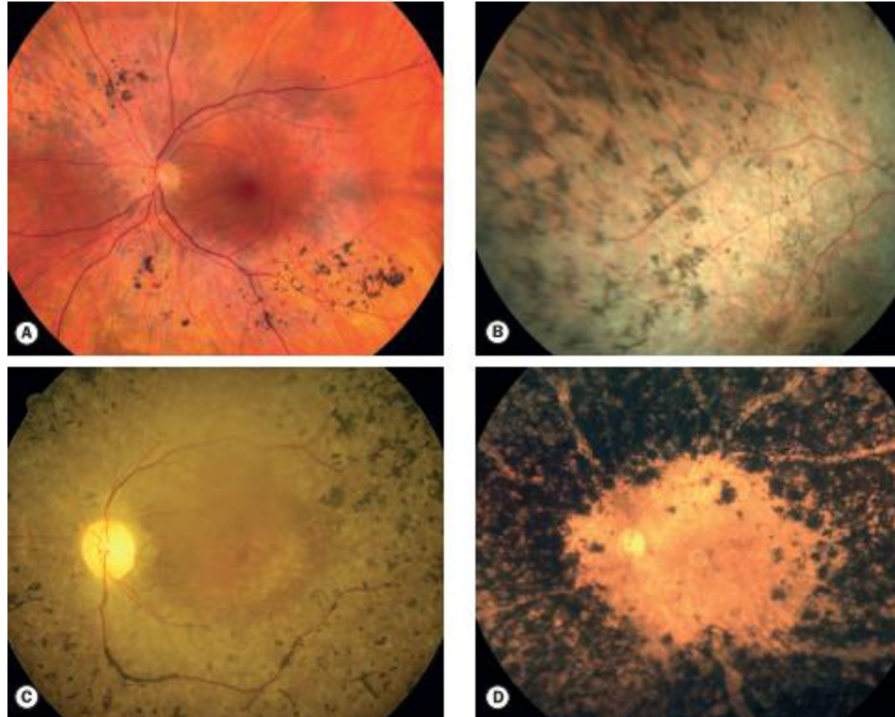
Existuje mnoho druhů IRDS, v této kapitole budou charakterizovány nejčastější z nich. Jednotlivé typy dystrofií se navzájem odlišují obdobím počátku, rozdílnými způsoby dědičnosti a působením na různá místa sítnice.

1.3.1 Retinitis pigmentosa

Retinitis pigmentosa, (RP) jiným označením retinopathia pigmentosa, je skupina dědičných dystrofií sítnice, kdy postupně dochází ke ztrátě zraku, což může značně ovlivnit kvalitu života. Jejím typickým znakem je triáda sítnicových nálezů zahrnující pigmentová depozita ve tvaru kosti, bledý terč zrakového nervu a zúžené cévy. RP je zapříčiněná ztrátou fotoreceptorů. U RP dochází k primární degeneraci fotoreceptorových tyčinek se sekundární degenerací čípků. Tyčinky bývají postiženy ve větší míře než čípky, to znamená, že pacienti nejprve vnímají potíže za šera a později i za denního světla. Prvotní známkou RP je nyktalopie a postupně dochází k pravidelnému zužování zorného pole. Myopie u pacientů s RP je také velmi častá. Dědičnost u RP může být autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, X-vázaná, digenní anebo mitochondriální. RP je nejběžnější retinální dystrofie, trpí jí 1 osoba z 5000. RP má několik podob – nesyndromová, syndromová, jež patří do kategorie atypických RP spolu s dalšími vadami a X-vázaná. Rozdíly mezi těmito typy spočívají ve věku nástupu, rychlosti progresu a druhotných klinických projevech. [10,13,26,30]

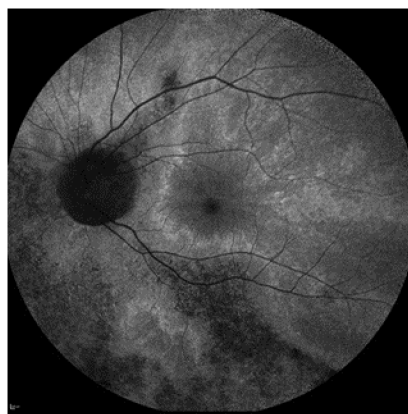
Typická neboli nesyndromová RP se může vyvíjet velmi dlouhou dobu, obvykle to trvá i několik desítek let. Na sítnici je patologie v podobě atrofie, zrnitého pigmentu

(retinopatie soli a pepře) a kovového reflexu. Viditelnost choroidálních cév se s progresí zvyšuje. Je možno rozlišit 3 etapy. V raném stadiu je typická šeroslepost. Při slabém osvětlení pacienti mohou vnímat defekty v periferním zorném poli. Za denního světla se však tyto problémy nevyskytují nebo jsou minimální. Makula není zpočátku postižena, proto je vize normální nebo lehce pod normou. Fundus je normální, pigmentové léze ve tvaru kosti se vyskytují zřídka nebo vůbec. Retinální arterioly jsou mírně zesláblé a optický terč zrakového nervu je normální, papila je často obklopena „zlatým“ kruhem. Skotomy lze pozorovat výhradně ve skotopických podmínkách, kdežto test se zpravidla provádí v podmínkách mezopických. Barevné vidění je v pořádku. Ve střední fázi typické RP nastává výraznější hemeralopie, potíže se manifestují zejména při chůzi a řízení ve večerních hodinách. Problémy s periferním viděním se postupně začínají projevovat i za denního světla. Vnímání barev je obtížnější, mnohdy se zdají být bledé, především žlutá a modrá. Může se objevit fotofobie. Zraková ostrost je zhoršená, vyskytují se i problémy s viděním na blízko zapříčiněné makulárním edémem. V periférii zorného pole jsou drobné výpadky. Sítnice je atrofická. V periferní oblasti sítnice jsou pigmentová depozita připomínající tvar kosti. Cévy jsou zřetelně oslabeny a optický terč zrakového nervu je pobledlý. Za skotopických podmínek většinou ERG nelze změřit. V konečném stádiu bývá tunelové vidění, jenž může postupovat ke slepotě. Z tohoto důvodu je znemožněn pohyb bez pomoci ostatních. Světloplachost je intenzivní. V celém rozsahu sítnice se nacházejí pigmentová depozita. Cévy jsou slabé a optický terč zrakového nervu má voskovou barvu. Odpovědi ERG jsou vyhaslé. Na obrázku 1 lze vidět vzhled sítnice u jednotlivých stádií. U pacientů s typickou formou RP mohou nastat komplikace jako zadní subkapsulární katarakta, cystoidní makulární edém, drúzy zrakového nervu, keratokonus, ablace či kondenzace sklivce a glaukom s otevřeným úhlem, které mohou přivodit další poruchy zraku. Dědičnost může být autozomálně dominantní, autozomálně recesivní. Autozomálně dominantní RP se mnohdy manifestuje během druhé dekády života. Progrese je pomalá, přičemž zraková ostrost je relativně dlouho zachovaná. O mnoho častější je autozomálně recesivní RP, která se vyznačuje rychlou progresí. Nesyndromová RP je zapříčiněna mutacemi v 90 genech. Prevalence je 1:5000. [10,13,26]



Obr. 1 - Širokoúhlé snímky sítnice jednotlivých stádií typické RP. A počáteční stádium, B středně těžké změny, C pokročilá degenerace, D konečná fáze [13]

X-vázaná RP je závažné onemocnění s brzkým nástupem, jež se nejprve projevuje nyktalopií, poté rychle postupující ztrátou zraku, v nejzávažších případech dochází i ke slepotě. V periferní části sítnice se nacházejí pigmentová depozita, která s progresí postupují k zadnímu pólu sítnice a k makulární oblasti, optický terč zrakového nervu je voskově bledý, zúžení cév může anebo nemusí být přítomno. U poloviny pacientů (včetně přenašeček) se objevuje prstenec obklopující oblast makuly, jež je vidět pomocí zobrazovací techniky FAF. Tato nemoc se projevuje většinou u mužů, ženy bývají přenašečky. Přenašečky i přesto mohou být klinicky postiženy a mohou pociťovat příznaky. Na fundu přenašeček lze vidět v periférii pigmentové skvrny ve tvaru kostí a také tapetový reflex (viz obr. 2), což je oblast na sítnici prokazující se vysokou reflexivitou používající se k jejich identifikaci. Přenašečky lze rovněž rozpoznat sníženou odpovědí na ERG. Nejčastější forma X-vázané RP je zapříčiněná mutacemi v genu regulátoru GTPázy, méně časté formy jsou způsobeny mutacemi genu RP2 a OFD1. X-vázaná RP utváří 5-15 % z celkového počtu RP. [11,26]



Obr. 2 - Tapetový reflex v oblasti fovey na snímku přenašečky [11]

RP se může vyskytovat jako součást systémových, metabolických či dědičných syndromů a chorob. Mezi tyto syndromy patří Usherův syndrom (viz podkapitola 1.3.3.), Kearns-Saire syndrom, Bassen–Kornzweig syndrom, Refsumova nemoc, Bardet-Biedlův syndrom a LCA (viz podkapitola 1.3.2). Kearns-Sayre syndrom je typický ochrnutím okoohybných svalů, ptózou a kardiomyopatií. Retinální cévy a zrakové funkce jsou většinou normální. Fundus vykazuje retinopatii soli a pepře s nejvyšším výskytem v blízkosti makuly. Bassen-Kornzweigův syndrom je onemocnění, při kterém není funkční vstřebávání tuků a vitamínů rozpustných v tucích. Na sítnici se vyskytují roztroušené bílé tečky se změnami podobajícími se RP, které nemusí být v počátcích zřetelné. Mezi další příznaky patří oftalmoplegie, ptóza, nystagmus a strabismus. Léčba se realizuje podáním vitamínu A, což má za následek zlepšení skotopického vidění. V případě Refsumovy nemoci dochází k hromadění fytanové kyseliny po celém těle. Patologie sítnice je podobná RP, někdy je přítomna retinopatie soli a pepře. K očním projevům se řadí nystagmus, katarakta a atrofie optiku. Ke zpomalení progresu vede dieta s nízkým obsahem kyseliny fytranové. Bardetův–Biedlův syndrom je charakterizován polydaktylií, obezitou a mentální retardací. V pozdějších stádiích lze na očním pozadí sledovat makulopatii býčího oka, atrofii RPE nebo choriokapilaris. Více jak 70 % pacientů s Bardet – Biedlovým syndromem oslepne do 20. roku života. Syndromová RP činí 20–30 % všech RP. [13,26]

Pojem atypická RP se používá pro poruchy, které mají společné rysy jako RP. Mezi takové poruchy lze řadit inverzní RP, kdy jsou čípky zasaženy dříve a více než tyčinky. Příznakem je slabá centrální zraková ostrost s přítomností skotomů v zorném

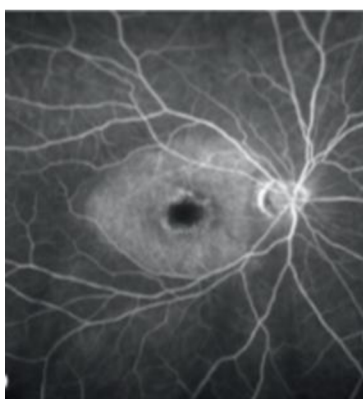
poli. Retinopathia sine pigmento se dříve označovala jako podtyp RP, dnes je chápána jako stádium předcházející RP. Tímto stádiem prochází většina lidí trpících RP a může trvat mnoho let, než se RP projeví. Retinopathia punctata albicans je varianta typické RP, jež se vyznačuje velkým počtem bílých ložisek, které často doplňují shluky pigmentu ve tvaru kostí. Existuje také sektorová RP s pigmentovými shluky nacházejícími se pouze v jednom nebo ve dvou kvadrantech sítnice. Shluky pigmentu jsou převážně ve tvaru oblouku a většinou se vyskytují pod žlutou skvrnou. Sektorová RP může být předchůdcem typické RP. [13,26,30]

1.3.2 Leberova kongenitální amauroza

Leberova kongenitální amauroza (LCA) je nejzávažnější a vzácná retinální dystrofie tyčinek a čípků, která zapříčiňuje těžkou slepotu novorozenců a dětí. LCA je typická 3 nálezy, těžkou slepotou (praktická nebo absolutní), chybějícími nebo sníženými reakcemi zornic na světlo a nedetekovatelným testem na ERG. LCA je doprovázena vysokou hypermetropií, nystagmem, fotofobií, někdy i nyktalopií. Oči většinou nemají schopnost fixace. Pro LCA je rovněž typický okulodigitální syndrom (viz obr. 3), tedy frekventované mnutí očí, které zapříčiňuje enoftalmus. Fundus může být v raném věku prakticky normální s lehce zúženými cévami. Klinický obraz se vyvíjí později, přičemž v počátečních stádiích lze na sítnici pozorovat slabou pigmentární retinopatii a retinopatii soli a pepře. V pozdních fázích se na sítnici vyskytuje makulární kolobom, pigmentární neuropatie, atrofie zřetivého nervu, zúžené retinální cévy, popřípadě makulopatie ve tvaru býčího oka (viz obr. 4). Zřetivá ostřost se pohybuje v rozmezí od 6/60 až po světelnou projekci, kdy buď světlo vnímá anebo nevnímá. V některých případech jsou s LCA spojeny strabismus, katarakta, ale také keratokonus či keratoglobus. S LCA mohou být provázány i jiné potíže než oftalmologické, kupříkladu mentální retardace, epilepsie, hluchota, čichová dysfunkce, kosterní malformace nebo potíže s ledvinami. LCA je způsobena mutacemi v nejméně 23 genech, zejména v genu RPE65. U 50 % LCA není genetický původ. Dědičnost je autozomálně recesivní. I když se jedná o nejčastější příčinu slepoty u dětí, výskyt onemocnění je relativně vzácný, je postižen jeden jedinec z 50 až 100 tisíc. Nicméně v incestních nebo izolovaných rodinách může být častější přítomnost tohoto onemocnění. LCA představuje 5 % z celkového počtu RP a asi 20 % dětí ve školkách pro nevidomé. [3,9,12,13,26]



Obr. 3 - Okulodigitální syndrom [13]



Obr. 4 - Makulopatie ve tvaru býčího oka zobrazená pomocí fluoresceinového angiogramu [13]

1.3.3 Usherův syndrom

Usherův syndrom je autozomálně recesivní onemocnění způsobující těžkou ztrátu sluchu u dětí, někdy může nastat kombinace hluchoty a slepoty nebo poruchy vestibulárního aparátu. Příznaky jsou stejné jako u RP, protože u všech osob trpících Usherovým syndromem se projevuje RP. Z klinického hlediska se Usherův syndrom dělí na 3 typy. Typ 1 je nejtěžší forma vyznačující se těžkou RP, ztrátou sluchu a nepřítomností vestibulárních reflexů. U typu 2 je sluch středně poškozen nebo zcela chybí, později se objevují degenerace na sítnici, vestibulární soustava je v pořádku. Typ 3 má relativně pozdní nástup, ztráta sluchu je postupná, vestibulární dysfunkce je přítomna. U všech typů se vyskytují pigmentové skvrny na sítnici a atrofie zrakového nervu. Celkové příznaky jsou velmi různorodé a mohou zahrnovat kosterní anomálie,

mentální poruchy, poruchy pohybového aparátu, mentální poruchy, předčasné stárnutí a předčasné úmrtí. Usherův syndrom způsobují mutace ve 3 genech a to USH2A, GPR98 a DFNB31. Usherův syndrom má celosvětově více než 400 000 lidí. [13,17,58]

1.3.4 Čípková dystrofie

Dystrofie čípků představuje velké množství dědičných onemocnění, kdy jsou postiženy převážně čípky. Mohou být postiženy i tyčinky, ale čípky jsou zasaženy závažněji nebo dříve. Většinou se projeví v rané dospělosti postupnými poruchami centrálního vidění obou očí a fotofobií, popřípadě hemeralopií. Časem se může vytrácet i periferní vidění. U některých pacientů může být vada barevného vidění. Zraková ostrost je většinou okolo 6/60, někdy dojde i na počítání prstů. Makula může být normální nebo atrofická, rovněž může nastat makulopatie býčího oka. Na sítnici jsou viditelné pigmentové skvrny. Dědičnost je buď autozomálně dominantní nebo vázaná na chromozom X. Čípkovou dystrofií trpí je přibližně 1 člověk z 30 000 – 40 000. [13,19]

1.3.5 Stardgardtova choroba

Stardgardtova choroba je autozomálně recesivní makulární dystrofie s velmi pomalou progresí, kdy postupně dochází k bilaterální ztrátě centrálního nebo pericentrálního vidění s centrálními prstencovými skotomy a dyschromatopsií. Adaptace na tmou je také zhoršená. Typickým projevem je atrofie žluté skvrny, nebo lipofuscin na pigmentovém epitelu sítnice – při vyšetření jsou na sítnici viděny žlutobílé kulaté, oválné znaky, někdy mají tvar ryby (viz obr. 5). V malé míře může být i neovaskularizace cévnatky. Onemocnění se vyskytuje většinou u dětí, jestliže se objeví v rané dospělosti, bývá obvykle lepší prognóza. Stardgardtova choroba je vyvolána mutacemi v genu ABCA4. Stardgardtova nemoc postihuje 1 jedince z 8 000 – 10 000. [13,18]



Obr. 5 - Lipofuscin na pigmentovém epitelu sítnice [13]

1.3.6 Kongenitální stacionární noční slepota

Kongenitální stacionární noční slepota (CSNB) je onemocnění sítnice, jež se vyznačuje šeroslepostí a nulovou progresí. Vzhled sítnice může být normální anebo abnormální. U normálního vzhledu se navíc rozlišuje typ 1 (úplná CSNB) a typ 2 (neúplná CSNB). U úplné CSNB jsou příznaky jako závažné poruchy nočního vidění, nystagmus, vysoká myopie a strabismus a snížený vízus. Navíc se vyznačuje úplnou absencí funkce tyčinkové dráhy a v podstatně normální funkcí čípků. Neúplná CSNB se vyznačuje fotofobií spolu s nystagmem, šilháním a slabou zrakovou ostrostí. V tomto případě jsou postiženy tyčinky i čípky. U abnormálního vzhledu existují 2 formy tohoto onemocnění, a to Oguchiho nemoc a fundus albipunctatus. U Oguchiho nemoci je na sítnici zlatožlutý tapetový reflex, po delší adaptaci na tmou však dochází k standardnímu zabarvení fundu. Tyčinky ztrácí funkci po půl hodině adaptace na světlo, avšak při ještě delším působení světla dochází k návratu na téměř normální úroveň. V případě nemoci fundus albipunctatus se vyskytuje množství jemných, malých žlutobílých skvrn na zadním pólu sítnice (mimo foveu, někdy i makulu) rozšiřující se do periferie. Cévy sítnice, optický terč zrakového nervu a zraková ostrost jsou normální. Existuje více než 300 známých mutací v genech, které způsobují CSNB. Dědičnost je autozomálně dominantní, autozomálně recesivní a X – vázaná. Prevalenci nelze přesně určit, jelikož se málokdy testuje skotopické vidění. Porucha nočního vidění je velmi subjektivní, osoby žijící ve městě anebo dostatečně osvětleném prostředí nemusí vnímat problém, z toho důvodu je většina CSNB poddiagnostikována. [13,22,40,46]

1.3.7 Achromatopsie

Achromatopsie je vzácná kongenitální porucha čípků, kdy je zcela znemožněna schopnost vnímat barvy a zraková ostrost je nízká, zejména v jasném prostředí. Mezi příznaky se řadí nystagmus a fotofobie od raného dětství a hypermetropie. Achromatopsie může být úplná, kdy fungují pouze tyčinky, nebo jen částečná, kdy jsou zčásti zasaženy čípky. U úplné achromatopsie je slabý vízus obvykle nepřesahující 6/60. Pacient vidí pouze v odstínech černé a bílé. Žlutá skvrna může být normální, v některých případech se jeví jako hypoplastická. Částečná achromatopsie se také vyznačuje černobílým viděním, ale zraková ostrost je v rozmezí 6/6 až 6/9. Příznaky jsou stejné jako u úplné achromatopsie, jen v menší míře. Makula je v tomto případě rovněž abnormální. Dědičnost je autozomálně recesivní. Prozatím je známých 6 genů způsobujících

achromatopsii v 90 % a to CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H, ATF6. Celosvětový výskyt této poruchy je v poměru 1:30 000 – 50 000. [13,20]

1.3.8 Choroideremie

Choroideremie je progresivní onemocnění s difúzní degenerací cévnatky, pigmentového epitelu sítnice a fotoreceptorů, což vede k poškození nebo úplné ztrátě zraku. V důsledku X – vázané dědičnosti jsou především postiženi muži a ženy jsou přenašečky. U 50 % mužských potomků přenašeček se nemoc rozvine a 50 % ženských potomků se stane přenašečkami. Mezi první příznaky patří šeroslepost, o několik let později dochází k ústupu periferního vidění, zatímco centrální vidění zůstává zachováno déle. Po 50. roce života se ztrácí i centrální vidění, což vede k závažnému poškození zraku anebo k absolutní slepotě. Muži mohou mít abnormality v cévnatce a ve střední periférii pigmentového epitelu sítnice, jako jsou zrnitost pigmentu, kovové reflexy a nahromadění pigmentu ve tvaru připomínající kosti. V konečném stádiu přechází choroidální cévy přes bělimu, na sítnici jsou zúžené cévy a optický terč zrakového nervu je atrofický. U přenašeček je mírná nepravidelná atrofie RPE, také se na sítnici objevují pigmentové skvrny. Vízus a zorné pole jsou normální. Diagnostika může být obtížná, protože choroideremie může mít ve svých počátcích stejné rysy jako RP. Choroideremie je způsobena mutacemi v genu CHM. Touto poruchou je postižený 1 muž z 50 000. [13,21,26]

2 LEBEROVA KONGENTÁLNÍ AMAURÓZA A RETINITIS PIGMENTOSA

Tato kapitola a zbylá část práce bude zaměřena na LCA a RP, protože jsou ze všech IRDS nejvíce běžné a mají obdobné klinické rysy.

2.1 Etiologie

LCA i RP jsou způsobeny mutací genů, které jsou zásadní při vývoji a funkci sítnicových buněk, především tyčinek a čípků. Zmutované geny mají za následek funkční a morfologické poškození sítnicových buněk včetně apoptózy a změny struktury tkáně. Bylo prokázáno, že velké množství genů, které se podílejí na vizuální fototransdukci, vedou po zmutování k IRDS. Vizuální fototransdukce je biologický proces probíhající ve fotoreceptorech a RPE, kdy se mění světelné signály na elektrické. Na fototransdukci se podílí řada enzymů, například RPE65 (protein o velikosti 65 kDa specifický pro RPE), který se uplatňuje při přeměně all-trans-retinyl esteru na 11-cis-retinol. V případě že protein RPE65 zmutuje, dojde k narušení pravidelného retinoidního cyklu, to zapříčiňuje dysfunkci fotoreceptorů a slepotu. Na fototransdukci se taktéž podílí protein rodopsin. Světlo dopadající na sítnici aktivuje rodopsin, který spustí signály k vytvoření elektrických impulzů. Mutace rodopsinu činí asi 30 % autozomálně dominantní RP. Tyčinky a čípky jsou speciálním typem neuronů. Tyto buňky se skládají z těla, vnitřního segmentu, vnějšího segmentu a synaptické části. Vnitřní segment je spojen s vnějším pomocí cilia. Molekulární aparát je uložen ve vnitřním segmentu a má podíl na biosyntéze, membránovém transportu a na energetickém metabolismu. Vnější segment tvoří membránové disky, okolo kterých je obklopena plazmatická membrána. Tyčinky a čípky mají rozdílné disky. Jakákoliv změna v morfologii disků může zapříčinit RP či LCA. Cilia neboli řasinky jsou malé vyčnívající orgány potřebné k přežití buňky. Hlavní funkcí řasinek je transport fototransdukčních proteinů do vnějšího segmentu fotoreceptoru. Abnormalita v tvorbě řasinek vede k poruše funkce tyčinek nebo čípků a následnému vzniku RP a LCA. RPE je vrstva buněk nacházející se mezi fotoreceptory a choriokapilaris. Její funkcí je udržování fotoreceptorů při životě, jednak jim poskytuje živiny z cévnatky a jednak umožňuje transport odpadních látek ven z fotoreceptorů. RPE fagocytuje 10 % disků vnějších segmentů fotoreceptorů každý den, což vede k celkové obnově vnějších segmentů v průběhu 10-15 dní. Pokud nastane chybná regulace tohoto obratu, může dojít k poškození fotoreceptorů a eventuálně i k různým zrakovým dysfunkcím. Mutace genů obsažených v RPE taktéž mohou vést k RP i LCA. Sítnice je

ze všech tkání v těle jedním z nejvyšších konzumentů kyslíku a ATP. Mutace v genech majících glykolytickou nebo mitochondriální funkci by mohly vést k RP nebo LCA. Zánět sítnice, oxidační stres, apoptóza a imunitní reakce mohou také výrazně přispět k vzniku těchto dystrofií. [24,25,27,45]

Symptomy a klinický obraz jsou popsány v kapitolách 1.3.1 a 1.3.2

2.1.1 Geny způsobující LCA, jejich mutace a biochemické procesy

Většina LCA je dědičných, avšak značná část z těchto onemocnění nemá žádnou genetickou příčinu. Dle studie [12] bylo zjištěno nejméně 22 genů podílejících se na patogenezi LCA. Tyto geny kódují proteiny, jež jsou nezbytné pro správný vývoj a funkci sítnice. Geny spojené s LCA vedou k poruše funkcí jako je morfogeneze fotoreceptorů, diferenciaci sítnice, ciliární transport, retinoidní cyklus a fototransdukce. LCA je klinicky heterogenní. V některých případech lze z retinálního fenotypu sítnice odhadnout, jaký bude odpovědný gen. [12,35]

Mezi nejčastěji mutované geny LCA se řadí GUCY2D, RPE65, AIPL1, CRB1, CEP290 a RDH12. Gen GUCY2D kóduje protein guanylyl cykláza 1, jež je exprimován v sítnici a nachází se ve vnějším segmentu fotoreceptorů. Tento enzym se podílí na procesu, který je klíčový pro obnovu fototransdukce. Mutace GUCY2D vyvolá zkrácení proteinu nebo ztrátu jeho funkce. Tato mutace utváří 6–21 % z celkového počtu LCA. Gen RPE65 kóduje 65-kd protein nezbytný pro obnovu zrakového pigmentu. RPE65 je exprimován v retinálním pigmentovém epitelu a je koncentrován v centrální části sítnice. Mutace RPE65 brání tvorbě proteinu potřebného k vidění a vedou ke ztrátě zraku až slepotě. RPE65 tvoří 6–16 % z LCA a 2 % recesivní RP. Gen AIPL1 je exprimován v tyčinkách dospělých jedinců. Mutace AIPL1 vede k těžké ztrátě zraku a způsobuje 5–10 % recesivních LCA. Gen CRB1 kóduje protein crumbs homolog 1 exprimovaný v mozku a sítnici. Tento protein má roli při embryonálním vývoji. LCA spojená s mutacemi CRB1 je způsobena chybou při vývoji sítnice. Pacienti s touto mutací mají tlustší sítnici a chybí membrána limitans externa, což připomíná nedovyvinutou sítnici. Četnost tohoto onemocnění je 17 % a méně ze všech LCA. Gen CEP290 kóduje protein 290 mající ciliární funkci a je exprimován v řasinkách fotoreceptorů. Tato mutace činí přibližně 15 % všech nesyndromových LCA, v závislosti na tom, jaká populace je zkoumána. Gen RHD12 kóduje protein RDH12, který je specifický pro fotoreceptory a je v nich také exprimován. Tento protein se účastní transformace all-trans a cis-retinolu.

Mutace genu RDH12 způsobují narušení syntézy chromoforu. Mutace činí 4-5 % recesivní LCA. [12,28,29]

2.1.2 Geny způsobující RP, jejich mutace a biochemické procesy

Zjišťování příčinných genů u RP je značně složité, jelikož z vnějších projevů sítnice nelze odhadnout, jaký bude odpovědný gen. Fakt, že různé poruchy mohou být způsobeny různými mutacemi ve stejném genu a stejné mutace mohou mít odlišný fenotyp, identifikaci také neusnadňuje. S RP je spojeno více než 90 genů. Většina genů RP je exprimována ve fotoreceptorech (tyčinky) nebo buňkách RPE. Každý gen nese vlastní funkci. Mutace genů způsobují biochemické změny na sítnici, které způsobují degeneraci fotoreceptorů a RPE buněk. [23,24,30]

Autozomálně dominantní nesyndromová RP je spojena s mutacemi v 24 genech, přičemž pouze několik genů je relevantních. Mezi ně patří geny RHO, RPRH2, PRPF31 a RP1. Gen RHO kóduje rodopsin nacházející se v tyčinkách a je žádoucí pro udržení životaschopnosti fotoreceptorů po narození. Mutace genu RHO tvoří 20–30 % autozomálně dominantní RP a 10 % veškerých RP. Gen PRPH2 kóduje glykoprotein periferin 2 potřebný pro tvorbu tyčinek a čípků. Jestliže gen PRPH2 zmutuje, nastávají defekty tyčinek a čípků. Mutace genu PRPH2 tvoří 5-10 % případů autozomálně dominantní RP. Gen RP1 je exprimován ve fotoreceptorech a je základní součástí řasinek fotoreceptorů. RP1 je zodpovědný za zachycení disků vnějších segmentů fotoreceptorů ve správné pozici. Mutace genu RP1 mohou způsobit dysfunkci fotoreceptorů tím, že indukují jejich nesprávné postavení. Následkem je zužování zorného pole. Mutace genu RP1 odpovídají za 3–4 % všech autozomálně dominantních RP a méně než 1 % autozomálně recesivních RP. Pro gen PRPF31 je typická neúplná penetrace, to znamená, že se symptomy projeví pouze u některých jedinců. Mutace genu PRPF31 tvoří 5–10 % případů autozomálně dominantní RP. [23,24]

Autozomálně recesivní RP jsou poměrně vzácné. Přes 40 genů je spojeno s tímto onemocněním, avšak geny RP25, PDE6A a PDE6B a RPE65 (viz podkapitola 2.1.1) způsobují tento typ RP nejčastěji. Geny PDE6A a PDE6B kódují protein PDE6, jež je zásadní pro funkci a údržbu fotoreceptorů a hraje významnou roli při fototransdukci tyčinek. Mutace genů PDE6A a PDE6B vedou k přísunu vápníku do tyčinek a tím indukují jejich apoptózu. Prevalence mutace genu RP25 se může lišit podle zkoumané oblasti. [23,24]

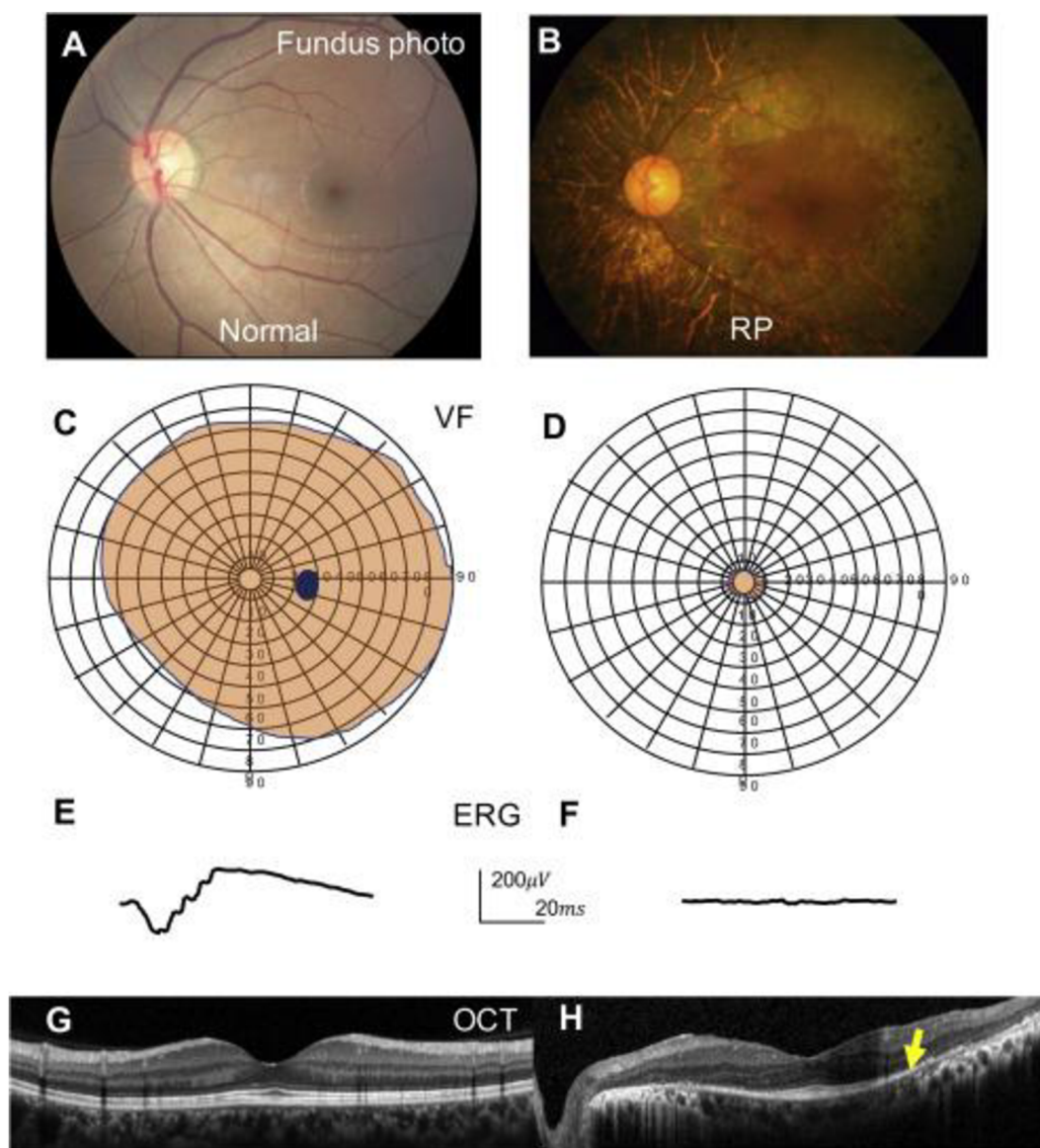
2.2 Diagnostické metody

Zjištění dané příčiny RP nebo LCA obvykle zahrnuje anamnézu, klinické vyšetření, rodinnou anamnézu, laboratorní testy a genetické testování. Pokud je nemoc diagnostikována zavčas, je umožněna včasná prevence a léčba, sledování průběhu onemocnění a genetické poradenství. Existuje řada syndromových a nesyndromových onemocnění, které se projevují podobným způsobem jako RP a LCA, k jejich odlišení je důležitá přesná a rychlá diagnostika. [12,28,30]

2.2.1 Klinická diagnostika

Klinická diagnóza pacientů se stanovuje na podkladě komplexního vyšetření očí, které zahrnuje vyšetření zrakové ostrosti a korekce refrakce, měření nitroočního tlaku, biomikroskopii, zkontrolování očního pozadí, perimetr, retinální zobrazení, vyšetření na elektroretinografu (ERG) a multimodální zobrazovací techniky jako jsou širokoúhlé zobrazení očního pozadí, optická koherentní tomografie (OCT) a zobrazení autofluorescence fundu (FAF). Při vyšetření na ERG se zaznamenávají elektrické potenciály sítnice vznikající v reakci na světlo. V případě oka adaptovaného na tmou vyvolá jednorázový záblesk tlumeného bílého světla odezvu tyčinek. Zatímco v oku adaptovaném na světlo vyvolá mihotavé bílé světlo odpověď čípků. V případě RP je výrazný pokles amplitud vlny *a* i vlny *b*. Vlna *a* je reakce odvozená od fotoreceptorů, vlna *b* je reakce vyvozená od bipolárních buněk. Reakce se snižují s progresí a v konečném stádiu RP většinou ERG nelze změřit. U LCA je vyšetření na ERG nedetekovatelné, což nutně nemusí znamenat absenci fotoreceptorů. Vyšetření na perimetru a multimodální zobrazovací techniky lze oproti ERG provést i v pozdních stádiích. Ke zjištění progresu zužování zorného pole u RP se běžně užívá Goldmannova kinetická perimetrie, kdy má pacient hlavu v opěrce a dívá se do polokoule. Světelný podnět je orientovaný směrem ven a vyšetřující jej postupně posouvá dovnitř, do doby až je podnět pro pacienta viditelný. Tento postup se opakuje několikrát s použitím různých stimulů, tím se získá hrubý přehled o rozsahu zorného pole. V některých případech se používá počítačová a poloautomatická perimetrie (mikroperimetrie). Mikroperimetrie funguje tak, že vyšetřovaný sleduje centrální bod, přičemž se na různých místech objevují různé stimuly. Pacient zaznamená každý stimul, který vidí a tím se vytvoří mapa citlivosti centrální části sítnice. Multimodální zobrazovací techniky se uplatňují při mapování rozsahu degenerace sítnice. Komplexní přehled o sítnici poskytne širokoúhlé zobrazení fundu. V případě RP lze na OCT rozpoznat sekundární komplikace jako je edém makuly.

V případě LCA se zobrazení na OCT u jednotlivých mutací liší. U mutace genu GUCY2D je vidět ztenčení perifoveální oblasti, u mutace genu RPE65 je ztenčená navíc i centrální oblast. Mutace genů AIPL1 a RDH12 se na OCT projevují ztenčením makuly. Zmutování genu CRB1 se projevuje větší tloušťkou sítnice, mutace genu CEP290 se naopak projevuje menší sítnicovou tloušťkou. FAF je neinvazivní zobrazovací metoda měřící míru lipofuscinových složek ve fotoreceptorech a RPE. V počátcích RP lze pomocí FAF pozorovat hyperautofluorescenční makulární prstenec, v pozdních stádiích dochází k jeho konstrikci směrem do centra, také lze pozorovat rozsáhlé hypo-autofluorescenční oblasti v důsledku nedostatku hladin lipofuscinu. U LCA způsobených mutací v RPE65 autofluorescence při zobrazení FAF chybí anebo je minimální, což značí nízký anebo žádný výskyt lipofuscinu v RPE. Měření prahu stimulace plného pole se uplatňuje při určení míry sítnicové citlivosti u pacientů s IRDS v konečném stadiu. Účelem je změřit retinální práh (definován jako intenzita stimulu), přičemž pacient jej vidí pouze v polovině případů. Používají se stimuly v modré, bílé a červené barvě. Podle barvy se rozliší buď tyčinková, čípková nebo smíšená reakce. Aby byl test spolehlivý, stimuly musí být prezentovány vícekrát. Měření prahu světelné citlivosti se využívá ke zhodnocení léčby genovou terapií (viz kapitola 3.1), přičemž v několika studiích tato metoda prokázala účinnost léčby. Rozměr sítnicových arteriol indikuje celkový metabolický stav sítnice. U pokročilé degenerace sítnice jsou velmi tenké retinální arterioly. Může být provedena obrazová analýza průměru retinálních arteriol z fotografií očního pozadí, což může být prospěšné pro vyhodnocení účinků léčby. Doplňujícím testem je vyšetření adaptace na tmu, který se používá k zjištění přítomnosti nyktalopie. Nejprve jsou oči vystaveny světlu (v řádu minut). To utlumí citlivost tyčinek na světlo, tudíž reagují pouze čípky. Samotné vyšetření probíhá ve tmě. Pacientovi jsou ukazovány v pravidelných intervalech světelné podněty o různé intenzitě. Pokud proband vnímá světelný záblesk, sdělí to vyšetřujícímu, který to zaznamená. Výstupem vyšetření je křivka citlivosti, která podává informace o adaptaci na tmu. [12,13,30-33]



Obr. 6 - Porovnání klinických nálezů zdravého oka a pozdního stádia typické RP pomocí různých diagnostických metod. Na obrázcích A, C, E, G jsou zobrazeny klinické nálezy na zdravém oku. Na snímku fundu s RP (obrázek B) lze vidět degeneraci periferní sítnice, pigmentaci a zúžení arterioli. Test zorného pole u RP (obrázek D) zobrazuje silně zúžené zorné pole (tunelové vidění). Test na ERG u očí s RP (obrázek F) ukazuje vyhaslou odpověď fotoreceptorů. Na OCT (obrázek H) v případě RP lze pozorovat ztrátu vnějších buněk sítnice – fotoreceptorů (značí šipka). [24]

2.2.2 Molekulární genetické testování

Molekulární diagnostika je velmi důležitá pro doplnění klinické diagnózy a genetického poradenství u pacientů, ale také je podstatná pro zjištění způsobilosti pacientů k nastávající léčbě genovou terapií (viz kapitola 3.1). Při molekulárním genetickém testování se doporučují metody jako je genově cílené testování anebo komplexní genomické testování. Genově cílené testování prováděné s použitím multigenových panelových testů tzv. technologie mikročipu, je relativně levná a rychlá metoda, ale nedokáže identifikovat novou mutaci, takže je nutné znát kauzativní gen. Mikročip je technologie, kdy se současně porovnávají biomolekuly mezi různorodými vzorky. Sonda (molekula navržená pro reakci se zkoumanou molekulou) se nanese na pevný povrch do tisíců drobných oblastí nazývaných spoty. Spoty jsou na povrchu pravidelně utříděny do řádků a sloupců. Každý spot obsahuje důkladně fixované sondy navržené tak, aby se vázaly se zkoumanou molekulou. Sondy reagují se zkoumanými molekulami, vytvoří se komplexy, tím jsou molekuly navázány na povrch čipu. Nejprve se molekuly obarví fluorescenčním barvivem, a po navázání jsou komplexy detekovány speciálními skenery za použití UV záření. Zachytí se síla fluorescenčního signálu, která je poté speciálními algoritmy transformována na číselnou hodnotu. Další metodou fungující na principu mikročipu je mapování homozygotnosti, jež slouží ke zjištění homozygotních mutací (identická mutace v obou alelách). Komplexní genomické testování jako je sekvenování exomů nebo genomů umožňuje probádat geny, o kterých se dříve nevědělo, že zapříčiňují retinální dystrofii. Tato metoda je také cenově dostupná. Kvůli velkému počtu genů zapojených do patogeneze RP a LCA se nejprve provádí genetické testování pomocí technologie mikročipu, pokud není příčina zjištěna tímto způsobem, následuje zjišťování genů prostřednictvím sekvenování exomů/genomů. Před a po genetickém testování probíhá genetické poradenství, jehož účelem je poučovat pacienty o eventuálních fyzických, psychosociálních a rodinných následcích IRDS. [12,28-30,34]

2.2.3 Rehabilitace a psychologické poradenství

Narušení či ztráta zraku vlivem IRDS mohou mít špatný vliv na fyzický a psychický stav pacientů, jejich nezávislost, vzdělávání a pracovní výkonnost. To se může podepsat na kvalitě jejich života i jejich opatrovníků. Míra ovlivnění pacientů s IRDS je různá. Lékaři by měli důkladně vyšetřit pacienty a případně je odkázat do zrakových rehabilitačních center v jejich blízkém okolí, které poskytují služby, jako je

rehabilitace pro slabozraké, psychologické poradenství a nácvik mobility, manipulace s optickými a kompenzačními pomůckami. Záměrem takových služeb je pomoc zrakově postiženým osobám, zvládat důsledky nemoci a zlepšit kvalitu jejich života. Rehabilitační služby jsou přizpůsobeny jednotlivým pacientům, kdy se zohledňují současné zrakové funkce pacienta a jeho vlastní požadavky. Zjištění nevyléčitelného onemocnění vedoucího k poškození nebo ke ztrátě zraku může mít neblahý vliv na psychiku pacienta. Ztrátu zraku tak mohou provázet deprese, sociální odloučení, zármutek, strach a úzkosti. Zkoumal se dopad nevidomosti na psychologický stav [51] a prokázalo se, že pacienti jsou více duševně vyrovnaní po rehabilitaci. Pro osoby s rozsáhlým omezením zorného pole může být obtížné cestování, obzvláště v cizím prostředí a špatnými světelnými podmínkami. Trénink orientace v prostoru a mobility může být velmi prospěšný, jeho účelem je vycvičit zrakově postižené k bezpečnému a samostatnému chzení po známém i neznámém prostředí. Ke snadnější orientaci v prostoru se navrhuje přizpůsobit prostředí, ve kterém se pacient běžně pohybuje. Mezi tyto úpravy patří dobré osvětlení, odstranění hrozby zakopnutí a vytvoření kontrastů mezi předměty pro snazší rozlišení. Pro děti s LCA mající opožděný vývoj nebo mentální retardaci je navržen speciální rehabilitační program. Rehabilitační centra by měla být součástí léčby anebo péče dědičných dystrofií sítnice, jež vedou ke slabozrakosti či k amauróze, především u těžce zrakově postižených osob. Zrakově postižení by měli mít adekvátní přístup ke vzdělávání a pracovním možnostem. [28,30,53]

3 AKTUÁLNÍ TRENDY A MOŽNOSTI LÉČBY

Na základě stanovení hlavní příčiny, času nástupu a stádia onemocnění se stanovuje vhodný způsob léčby. S progresí RP se snižuje množství funkčních fotoreceptorů na sítnici. V raných stádiích RP by se měly zvážít strategie záchrany světločivých buněk, zatímco v pozdních stádiích RP by se mělo přistupovat k léčbě za účelem nahrazení fotoreceptorů. Léčebné modalita RP i LCA mohou přímo cílit na příčinu dystrofie (viz podkapitola 3.1) anebo se zaměřují na zpomalení degenerace, zmírnění příznaků nebo maximální využití zbytkového vidění (viz podkapitola 3.2).

3.1 Genová terapie

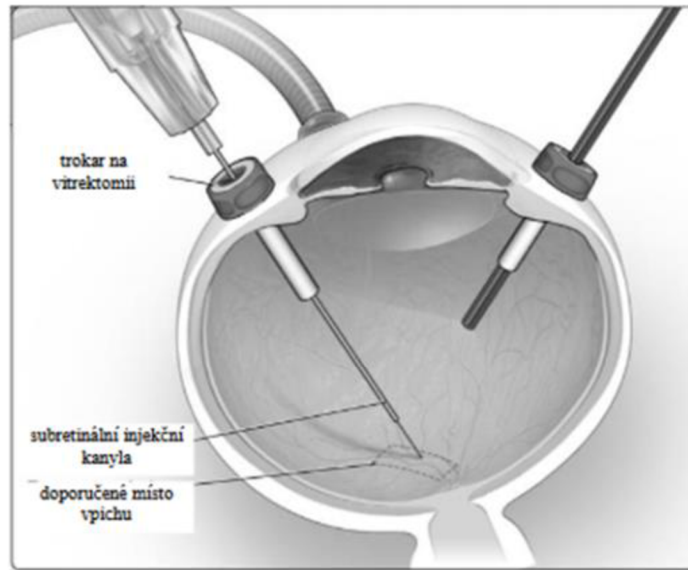
Lidské oko má v porovnání s jinými orgány větší potenciál pro léčbu genovou terapií, a to kvůli tomu, že je malé a snadno dostupné jak pro chirurgické zákroky, tak pro aplikaci injekcí a také je imunitně privilegované. Pro aplikaci genové terapie je nutno znát molekulární příčinu geneticky podmíněného onemocnění, tedy je nezbytné stanovit gen zodpovědný za vznik onemocnění. Informace o takových genech jsou přístupné v databázi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Díky neinvazivním technikám pro zobrazení sítnice je umožněno snadné posouzení výsledků léčby. Léčba genovou terapií nesmí negativně působit na funkce organismu důležité pro život. [3,35]

Genová terapie probíhá tak, že je do genomu buněk vložen genetický materiál, který ovlivňuje nebo nahrazuje expresi proteinu, jež se podílí na patogenezi určité nemoci. Léčba genovou terapií je nejvíce účinná v počátečních stádiích onemocnění, jejím cílem je zpomalit degeneraci cílových buněk, zatímco není schopna obnovy již degenerovaných buněk. Postup genové terapie se vyhodnocuje po stanovení příčiny určité dystrofie. Pokud je příčinou nedostatečné množství mutovaného genu, stačí začlenit normální sekvenci genu do genomu odpovídajících buněk nebo přidat terapeutický gen za účelem zmírnění projevů onemocnění. Jestliže působí zmutovaný gen patologicky, je potřebné zablokování nebo oprava mutovaného genu. Provedení genové terapie může být *in vivo*, kdy jsou cílové buňky součástí organismu po celou dobu léčebného procesu, nebo *in vitro*, kdy jsou cílové buňky odebrány z těla organismu a po uskutečnění léčby jsou navráceny na původní místo. Genetická informace se vnáší do cílových buněk prostřednictvím nosičů, které se nazývají vektory. Ideální vektor má za úkol vstupovat do velkého množství cílových buněk. Expresí vneseného genu v cílové buňce by měla trvat patřičně dlouho, z důvodu dosažení požadovaného terapeutického účinku. Vektor nesmí být toxický pro cílové buňky a neměl by příjemcům vyvolávat nežádoucí účinky, jako

jsou autoimunitní reakce nebo virové infekce. Vektory se klasifikují na virové a nevirové. V současnosti se nejvíce používají virové vektory, protože fyzikální a chemické vektory vykazují mnoho nevýhod. Použití virových vektorů je rizikové v tom, že genetická informace je do genomu příjemce dávana do určité míry náhodně. Tím pádem může dojít k porušení sekvence jiného genu, což způsobí jeho funkční změny. Problémová je také nestabilní exprese genu zapříčiněná možnou imunitní odpovědí virových vektorů, které způsobují zánětlivé reakce. V takovém případě je snížena účinnost následující aplikace virového vektoru, poněvadž jsou proti němu vytvořeny protilátky. Vymezení terapeutické dávky a množství aplikovaných virových částic je také obtížné. V případě léčby sítnicových onemocnění se k aplikaci vektorů nejvíce používají intravitreální a subretinální injekce. Aplikace do sklivce je méně invazivní, ale jejím nedostatkem je, že terapeutika nelze dostat do větší hloubky sítnice, než je vnitřní limitující membrána. Subretinální aplikace virových vektorů, kdy je vektor injikován mezi vrstvu fotoreceptorů a RPE je vhodnější, jelikož transdukce probíhá zejména ve vnitřních vrstvách sítnice. Opětovná aplikace terapeutika do subretinálního okolí s sebou nese možnost poškození sítnice nebo její amoci. V rozmezí 14 hodin od aplikace buňky RPE tekutinu s virovým vektorem zcela absorbují. Účinek subretinální léčby je 5–10krát větší než od podání do sklivce. Nevýhodou je ale vyšší riziko komplikací v důsledku chirurgického úkonu. [3,30]

Každý gen RP i LCA se mimo jiných faktorů odlišuje klinickým průběhem, velikostí a ovlivněnými typy buněk. Každý gen se může lišit v čase zahájení léčby a způsobu aplikace. Proto nelze univerzálně použít jeden léčebný přípravek pro všechny IRDS. V současnosti existuje genová terapie pouze pro RP a LCA zapříčiněné mutacemi genu RPE65. K této terapii se používá přípravek Voretigene neparvovek, jenž byl po 10 a více letech výzkumu schválen americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration) pod obchodním názvem Luxturna. Kritérium pro aplikaci tohoto přípravku je, aby pacienti měli na sítnici dostatečné množství funkčních fotoreceptorů. Voretigene neparvovek je modifikovaný virus obsahující funkční kopii genu RPE65. Princip léčby je takový, že se subretinálně aplikuje adenovirový vektor obsahující gen RPE65, kdy po vstříknutí do oka dojde k přenosu genu do světločivých buněk sítnice, a to jim umožňuje produkovat chybějící bílkovinu nezbytnou pro vidění. Tím dochází ke zlepšení funkce sítnicových buněk a zpomalení progresu dystrofie. Virus v tomto léčivém přípravku

nezpůsobuje onemocnění u lidí. Přípravek Luxturna může předepsat pouze lékař a zákrok by měl provádět zkušený chirurg v oblasti očních operací. Aplikace probíhá na chirurgickém sále v celkové anestezii. Zornice ošetřovaného oka musí být v mydriáze. Před zákrokem je nutno aplikovat lokální širokospektrá antibiotika. Před injekčním podáním Luxturny je nejprve provedena vitrektomie. Poté se přes pars plana aplikuje injekce o objemu 0,3 mililitry pod sítnici obou očí (viz obr. 7). Nejdříve se injikuje jedno oko a nejméně po 6 dnech i to druhé. Doporučená oblast vpichu se nachází okolo horního cévního oblouku, minimálně 2 mm distálně od fovey (viz obr. 7). Následuje vyplnění oka tekutinou. Po zákroku musí být pacient polohován na zádech alespoň 24 hodin. Aby došlo ke snížení rizika odmítnutí léku tělem, pacienti dostávají imunosupresiva 3 dny před injekcí do prvního oka a také 14 dní po injekci. Nejobvyklejšími nežádoucími účinky přípravku Luxturna, jsou hyperémie spojivky, katarakta a zvýšený nitrooční tlak. Tento léčivý preparát nesmí být podán pacientům s oční infekcí nebo zánětem. Méně časté nežádoucí účinky jsou trhлина nebo amoce sítnice a usazeniny na sítnici. V nedávném výzkumu [55] bylo zjištěno, že léčebné účinky přípravku Luxturna trvají zhruba 7 a půl roku od aplikace, to znamená, že je nezbytné aplikovat více dávek během života, aby došlo ke stabilizaci nemoci, přičemž jedna dávka přípravku Luxturna schváleného FDA stojí cca 425 000 USD (cca 10 000 000 CZK) na jedno oko a jeho následné ošetření. Výsledky studií fáze 1 a 3 [56] prokázaly, že přípravek Luxturna zlepšuje vizi a pohyb pacientů v prostoru, rovněž dokázaly bezpečnost přípravku v případě subretinální aplikace. Momentálně také probíhají preklinické studie genové terapie RP a LCA se zaměřením na jiné geny, než je RPE65. [29,30,36,37]



Obr. 7 - Injekční kanyla zavedená přes pars plana [37]

3.2 Konvenční terapie

Existuje několik možností konvenční terapie, jako jsou nutriční terapie, ochrana před slunečním zářením, sítnicový implantát, které se využívají se ke zpomalení progresu nemoci a zmírnění symptomů RP. Optické a kompenzační pomůcky podporují využití zbytkového zraku, což vede k samostatnosti a zlepšení kvality života zrakově postižených osob.

Vitaminoterapie

U pacientů trpících RP bylo v rámci léčby zkoumáno podávání doplňků stravy, jako je vitamin A, vitamin E, lutein a DHA kyselina a bylo prokázáno, že tyto doplňky působí na funkci sítnice. Ve studii od Bersona [50] z roku 1993 došlo k malému zlepšení ERG testu při dávce 15 000 IU/den vitaminu A, ale nenastalo zlepšení zrakové ostrosti a nedošlo k výrazné změně zorného pole. Podávání vitaminu A je velmi sporné. Aktuálně existuje málo [57] důkazů svědčících o tom, že vitamin A je prospěšný, spíše naopak může i uškodit. Vitamin A se nesmí podávat pacientům s RP s mutacemi v genu ABCA4 z důvodu zrychlování progresu. Dlouhodobé vystavení vitaminu A může mít za následek krátkodobé následky, jako jsou nauzea, nechut' k jídlu, hemikranie, únava, závratě a suchá kůže. Dlouhotrvajícími komplikacemi jsou jaterní toxicita, zvýšené riziko osteoporózy, vrozené vady a poruchy CNS. Pacientům užívajícím velké dávky vitaminu A je

doporučeno před zahájením léčby podstoupit laboratorní vyšetření. Suplementace DHA kyseliny v kombinaci s vitamínem A nevedla ke značným výsledkům v léčbě, ale podání samotné DHA kyseliny prokázalo zpomalení ubývání zorného pole. Lutein se nachází ve žluté skvrně v místech okolo fovey a spolu s dalšími karotenoidy utváří žlutý makulární pigment, jež slouží k částečné ochraně fotoreceptorů před oxidačním poškozením. Doplnování luteinu prostřednictvím stravy vede k zpomalení ústupu zorného pole a k slabému zlepšení vizu. Také byl zkoumán vliv přípravků taurin a vitamínu E na progresi ztráty zorného pole u RP a bylo zjištěno, že jejich užívání vede k poklesu zužování zorného pole. V současnosti většina oftalmologů běžně nepředepisuje pacientům s RP doplňky výživy. [26,30,38,39]

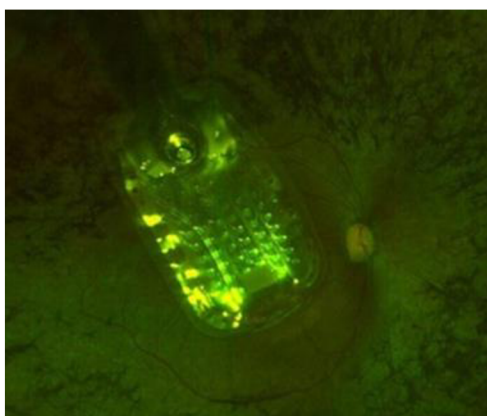
Ochrana před oslněním

Fotoreceptory jsou permanentně vystaveny světlu a oxidačnímu stresu, což může způsobovat vznik zánětu a degeneraci u RP. Výsledky klinických studií [54] na zvířecích modelech dokazují spojitost mezi světelnou ochranou a zpomalením degenerace světločivých buněk. Zvýšená intenzita světla vedla k degeneraci sítnice způsobenou apoptózou, oxidačním stresem a zánětlivými buňkami. U některých osob s RP může být ochrana před světlem pomocí barevných filtrů případným řešením ke zpomalení progresu, zlepšení zrakové pohody a optimalizaci kontrastu. Pacientům s RP je doporučeno nosit při pobytu venku brýle s tmavým filtrem. Nošení brýlí se žlutooranžovým filtrem snižuje přidruženou fotofobii. K ochraně před oslněním lze využívat i pokrývky hlavy, jako jsou klobouky, kšiltovky či čepice. [10,39,53]

Sítnicový implantát

Pro pacienty s RP, kteří vnímají pouze světlo, může být řešením elektronická retinální protéza, která napomáhá ke snadnější orientaci v prostoru. Sítnicové protézy využívají dvojí princip, jednak lze použít přímou elektrickou stimulaci, kdy externí procesorová jednotka nahrává obrazy, které jsou následně převáděny do elektrodového čipu zabudovaného v sítnici. Druhou možností je použití fotodiodových polí, jež jsou přímo zabudovány v sítnici a mění promítané světelné předlohy v místní elektrické impulzy. Aby byl zajištěn správný přenos vzruchů, musí mít pacienti nedotčenou zrakovou dráhu. Pomocí retinálních implantátů je umožněno vidět obrysy okolních předmětů. Retinální protézy se zavádí do subretinální, epiretinální či suprachoroidální oblasti. V posledních 20 letech byly schváleny 3 implantáty, které byly vpraveny na

sítnici více než 500 lidem s RP. Argus II je epiretinální implantát spojený s brýlemi s digitální kamerou (viz obr. 8). Retina Implant Alpha-AMS a Retina Implant Alpha-IMS jsou subretinální implantáty využívající elektrodové pole. Pacienti mající protézu Argus II téměř dosáhli vízu 20/1260 a pomocí sítnicového implantátu Alpha-AMS dosáhli zrakovou ostrost 20/546. S implantací protézy ARGUS II jsou spojeny pooperační komplikace jako eroze spojivky, dehiscence spojivky, hypotonie a endoftalmitida. Nedávný výzkum [47] však potvrdil znatelné zlepšení bezpečnosti implantátu v porovnání před jeho schválením. Implantace protézy Alpha-IMS měla cca u 5 % pacientů za následek zvýšený nitrooční tlak v důsledku krvácení pod sítnici. Společnosti, které vyvinuly implantáty Alpha-AMS a Alpha-IMS, je momentálně stáhly z trhu a testují nové kortikální protézy. [30,39]



Obr. 8 - Implantát Argus-II zavedený na sítnici [41]

Pomůcky pro zrakově postižené

Pomůcky pro osoby s těžce postiženým anebo slabým zrakem se klasifikují na optické a kompenzační. Zvětšovací neboli optické pomůcky pomáhají osobám se slabým zrakem pozorovat detaily, které za normálních okolností nevidí. To umožňuje zlepšit kvalitu života a nezávislost na ostatních. Nicméně zvětšovací pomůcky nejsou 100 %. Proto je potřebné se pacientovi důkladně věnovat a vybrat příslušnou pomůcku podle aktivit, které běžně koná, dle zrakového stavu, dle požadovaného zvětšení určeného na základě pozorovací vzdálenosti a také podle osobních potřeb. Před zkoušením zrakových pomůcek je nutné posouzení zrakových funkcí a nejlepší korekce nynější refrakční vady. Zraková ostrost na blízko se určuje s korekcí do dálky a přídavkem do blízka pomocí speciální testové tabulky umístěné do potřebné vzdálenosti. Hodnota zvětšení optické pomůcky se vypočítá jako požadovaná zraková ostrost děleno vizus s korekcí. Zvětšení

by nemělo být větší, než je třeba, protože čím větší zvětšení, tím je menší zorné pole. Nejčastěji používané optické pomůcky jsou různé typy lup, hyperokulární brýle, předsádky a dalekohledové systémy. Aby bylo používání těchto pomůcek efektivní, pacient se musí naučit s nimi správně manipulovat. Zdravotní pojišťovna je hradí pouze v případech středního a těžších stupňů slabozrakosti, tedy od zrakové ostrosti 0,3 a méně. Kompenzační pomůcka je nástroj, nebo zařízení, specificky vytvořený a modifikovaný tak, aby sloužil ke zlepšení samostatnosti pacienta, která je omezená těžkým zrakovým postižením. Optoelektronické kompenzační pomůcky nabízí větší zvětšení oproti optickým pomůckám, tvoří reálný obraz a umožňují větší rozlišení. Mezi ně se řadí například televizní, kamerové a ruční elektronické lupy, čtečky obrazovky a mobilní elektronická zařízení. Kvalita života zrakově postižených lze rovněž zlepšit pomocí různých holi sloužících pro lehčí orientaci v prostoru, zařízení s hmatovým a hlasovým výstupem, mezi které patří chytré telefony, audioknihy, mluvicí teploměry, hodinky a různé domácí spotřebiče. Mezi kompenzační pomůcky se řadí i terapeutický pes, který nevidomým pomáhá ke snazší pohyblivosti v terénu. Uchazeči však musí být schopni cestovat samostatně, aby na terapeutického psa měli nárok. Kompenzační pomůcky jsou velmi nákladné, pacient však může zažádat o příspěvek od úřadu práce, který může být až ve výši 90 % z celkové ceny a vymezuje se dle diagnózy. [42,43,44,45]

3.3 Výzkum v oblasti léčby RP

Léčba RP se neustále vyvíjí, cílem výzkumu je přijít na to, jaká terapeutická metoda je nejvýhodnější pro konkrétní variantu onemocnění. [30]

Optogenetika

V případech, kdy není možná léčba genovou terapií, například kvůli degeneraci fotoreceptorů nebo když není znám příčinný gen, je vhodná optogenická terapie. Podstatou optogenetiky je transport a následná exprimace geneticky kódovaných opsinů do gangliových a bipolárních buněk prostřednictvím virových vektorů (viz kapitola 3.1). Opsiny jsou proteiny citlivé na světlo, kdežto gangliové a bipolární buňky nejsou fotosenzitivní. Po exprimaci opsinů v cílových buňkách, může nastat jejich světelná stimulace a dojde k vyvolání vizuální reakce. Stručně řečeno, necitlivé buňky na světlo se převádí na umělé fotoreceptory. Optogenetická léčba se používá v konečném stádiu RP nehledě na příčinný gen. Momentálně se provádí několik preklinických studií na lidech. Veškeré studie používají adenoasociovaný virový vektor, jež se injekcí aplikuje

do sklivce. Ve studii od Sahely a kolektivu [48] došlo k částečné regeneraci zrakových funkcí u pacienta, který dříve vnímal pouze světlo. Po světelné stimulaci byl pacient schopen určovat umístění různých předmětů v daném prostředí. [30,39]

Terapie kmenovými buňkami

Transplantace kmenových buněk probíhá tak, že se pacientovi na sítnici se zavedou kmenové buňky, které mohou vytvářet zdravé buňky sítnice, jež jsou schopny nahradit anebo obnovit již nefunkční buňky. Kmenová terapie může být uplatněna u osob s RP v konečné fázi bez znalosti příčinného genu. Léčba je klasifikována dle působení buněk, tedy nahrazení nebo nápravy buněk a podle typu kmenových buněk. Používají se embryonální kmenové buňky (ESC); indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSC) produkované ze somatické buněčné linie a mohou se přeměnit v kteroukoliv somatickou buňku; mezenchymální kmenové buňky (MSC) získávané z kostní dřeně; a retinální progenitorové buňky (RPC) jež se nacházejí se ve fetální sítnici a získávají se z lidských plodů mezi 16. až 20. gestačním týdnem. Kmenové buňky ESC a iPSC mají diferenciační vlastnosti a jsou vhodné k nahrazení sítnicových buněk, jejich nevýhodou je vyšší riziko tumorigeneze a nekontrolovatelného přemístování buněk. U ESC buněk je navíc vyšší riziko imunitního odmítnutí, proto se místo nich používají iPSC buňky. Náhrada postižených světločivých buněk a RPE nepoškozenými iPSC buňkami může vést k oddálení nemoci a k obnovení vidění. Aplikace RPC buněk se rovněž zdála být nadějná, hlavně kvůli výsledkům vykazujícím zvýšení vízu s nejlepší možnou korekcí, jenže po transplantaci je vyšší riziko komplikací. MSC buňky jsou spolehlivější, co se bezpečnosti týče, navíc existují dlouhodobé informace o riziku tumorigeneze. U pacientů, kterým byly aplikovány MSC buňky, došlo zprvu k vylepšení zrakové ostrosti s nejlepší možnou korekcí, ale po 1 roce sledování došlo k navrácení vízu k původním hodnotám. Aktuálně probíhají preklinické studie a vyplývá z nich, že terapie pomocí kmenových buněk má schopnost ustálit anebo zastavit postupnou ztrátu zraku. Momentálně se pracuje na zlepšení techniky aplikace a na prokázání bezpečnosti a účinnosti léčby. Největšími problémy terapie kmenovými buňkami je možné odmítnutí imunitním systémem, komplikace způsobené při chirurgickém zákroku a tumorigenicita. [24,30,39]

Neurotrofické faktory

Neurotrofické faktory jsou bílkoviny podporující přežití, růst a diferenciaci neuronů. Zkoumal se [52] ciliární neurotrofický faktor (CNTF), kdy se pacientům s RP zavedl implantát na sítnici, který uvolňuje neurotrofické faktory postupně. Po jeho aplikaci došlo ke zlepšení zrakové ostrosti. Bylo prokázáno, že CNTF je všeobecně dobře snášen a může mít pozitivní efekt na vizuální funkce u pacientů s RP. V současnosti nejsou povoleny regulačními orgány žádné neurotrofické medikamenty. [30]

Neuroprotektivní látky

Jestliže u RP dojde k degeneraci značného počtu tyčinek, na sítnici klesne spotřeba kyslíku, což má za následek tvorbu sloučenin, které způsobují oxidační stres čípků. Proto jsou receptory čípků náchylnější k degeneraci. N-acetylcystein (NAC) je silný antioxidant. Byl studován jeho terapeutický účinek [53] na probandech s RP při perorálním podání a zjistilo se, že vede k nepatrnému zlepšení zrakové ostrosti, taktéž se prokázala jeho bezpečnost. Aktuálně se na potkaních očích zkoumá nanočástice oxidu ceru (CeO_2 -NP), což je neuroprotektivní nanokrystalická látka s antioxidantními účinky. Výsledky ukázaly [49], že pomáhá udržet funkci a zbrzdí ztrátu fotoreceptorů. Neuroprotektivní látky mají schopnost zpomalit progresi RP v časných stádiích onemocnění. Spojení neuroprotektivních látek s jinými terapiemi, jako je genová a optogenetická terapie nebo transplantace kmenových buněk, může vést lepším výsledkům léčby. [30,39,53]

Exozomy

Exozomy jsou nanorozměrné struktury produkované buňkami obsažené ve všech tělních tekutinách. Podílejí se na procesech, jako jsou imunitní odpověď, kardiovaskulární choroby, onemocnění CNS a nádorová onemocnění. Rovněž jsou velmi stabilní, a to za fyziologických podmínek, i v případě zánětu. Kvůli své schopnosti transportu aktivních molekul do specifických buněk a tkání mají nadějný potenciál k léčbě RP, přičemž jejich velmi malý rozměr jim umožňuje bezprostředně směřovat k fotoreceptorům. Bylo zjištěno, že poškozený RPE uvolňuje exozomy ke kontrole nepoškozených fotoreceptorů. Vědci se domnívají, že exozomy mají vícero působení včetně přenášení růstových faktorů a jiných biologicky činných molekul do cílových buněk. To vede k podnícení změn v genové expresi a funkci buněk, potlačení apoptózy a změně imunitních reakcí. Momentálně se na zvířatech zkoumají exozomy odvozené od

MSC buněk a od RPE, které se aplikují subretinálně pomocí injekce. Léčba pomocí exozomů s sebou nese menší nebezpečí vzniku nádoru a embolie, narozdíl od terapie kmenovými buňkami. K určení účinnosti, bezpečnosti a optimálního dávkování exozomů při terapii RP jsou zapotřebí další klinické studie. [39]

ZÁVĚR

Dědičné dystrofie sítnice jsou velmi vzácná onemocnění s progresivním ústupem zorného pole, někdy způsobují i amaurozu. V případě dědičných retinálních dystrofií je klíčová včasná diagnostika, která umožňuje stanovení vhodného terapeutického řešení. Zrak je pokládán za nejdůležitější smysl, pomocí něj je vnímáno více než 80 % informací. Proto osoby po zjištění této diagnózy často provází psychické a fyzické potíže, které mají dopad na jejich začlenění do běžného života, ale také na jejich okolí. Těmto lidem je doporučeno navštívit rehabilitační zrková centra, kde se trénuje mobilita, ale třeba i zacházení s optickými či kompenzačními pomůckami, rovněž zde probíhá psychologická poradna. Zrkově postižené osoby by měly mít optimální možnosti vzdělávání a zaměstnání.

Bakalářská práce je rozvržena do 3 kapitol. V první kapitole je rozebrána charakteristika dědičných dystrofií, včetně klasifikace, prevalence a typů dědičnosti. Na konci tohoto oddílu jsou představeny a popsány nejběžnější dědičné dystrofie sítnice. Další kapitoly jsou zaměřeny pouze na nemoci retinitis pigmentosa a Leberova kongenitální amauroza s tím, že v druhé kapitole jsou vysvětleny jejich etiologie, diagnostické metody a rehabilitace osob s těžce poškozeným zrakem a nevidomých. Ve třetí kapitole jsou uvedené aktuální i budoucí léčebné metody, přičemž vhodná terapie se stanovuje na základě určení hlavní příčiny, času nástupu a fáze nemoci. Existuje několik možností léčby retinitis pigmentosa i Leberovy kongenitální amaurozy, přičemž genová terapie bezprostředně cílí na příčinu těchto dystrofií, kdežto konvenční terapie jsou zaměřeny na zpomalení degenerace, zmírnění symptomů nebo maximální využití zbytkového zraku. Jedinou schválenou genovou terapií k léčbě Leberovy kongenitální amaurozy a retinitis pigmentosa způsobených mutací genu RPE65 je v současnosti přípravek Luxturna a bylo prokázáno, že vede ke zlepšení zrkové ostrosti. Leberova kongenitální amauroza lze v současné době léčit pouze s použitím genové terapie, přičemž ke zkvalitnění života pacientů majících toto onemocnění se používají pomůcky pro zrkově postižené. K léčbě retinitis pigmentosa se mimo genové terapie využívají i konvenční terapie. Vitaminová terapie se v současnosti nedoporučuje z důvodu málo průkazů svědčících o její účinnosti. Sluneční brýle či různé barevné filtry napomáhají snížit degeneraci světločivých buněk sítnice. Sítnicové protézy pomáhají vidět osobám v pozdních stádiích hrubé obrysy předmětů, jenže způsobují nespočet komplikací, proto

je potřeba další výzkum k jejich zlepšení. Optické pomůcky slouží pacientům se zbylým zrakem rozpoznat detaily, které za normálních podmínek nevidí, tudíž se jim umožněna celá řada aktivit, které nemohou obvykle vykonávat. Kompenzační pomůcky pomáhají slabozrakým a nevidomým k jejich nezávislosti a k usnadnění běžného života, tato náhrada však nikdy není plnohodnotná. Momentálně se pracuje na nových terapeutických možnostech retinitis pigmentosa, kdy se většina z nich zaměřuje na příčinu onemocnění. K stanovení jejich bezpečnosti, účinnosti a dlouhodobého přínosu je zapotřebí další klinické testování.

Tato práce by měla být přínosná v zjištění, že jedinci, kterým jsou diagnostikovány dědičné dystrofie sítnice, nemusí zcela přijít o svůj zrak díky pokročilým metodám léčby. Což zrakově postiženým umožňuje kvalitnější život spolu s inovativními kompenzačními pomůckami.

ZDROJE

1. Bessant DAR, Ali RR, Bhattacharya SS. Molecular genetics and prospects for therapy of the inherited retinal dystrophies, *Current Opinion in Genetics & Development*. 2001; 307-316. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(00\)00195-7](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(00)00195-7).
2. Henderson RH. Inherited retinal dystrophies. *Science Direct*. 2020; 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.10.004>.
3. Ďudřáková L, Kousal B, Kolářová H, Hlavatá L, Lišková P. Genová terapie dědičných onemocnění sítnice a zrkového nervu: současný stav poznání. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2016; 72(4): 128–136.
4. Tatour Y, Ben-Yosef T. Syndromic Inherited Retinal Diseases: Genetic, Clinical and Diagnostic Aspects. *Diagnostics*. 2020; 10(10):779. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100779>.
5. Kokaisl P. *Základy antropologie*. Česká zemědělská univerzita v Praze, Provozně ekonomická fakulta. 2007.
6. Schneider N, Sundaresan Y, Gopalakrishnan P et al. Inherited retinal diseases: Linking genes, disease-causing variants, and relevant therapeutic modalities. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.101029>.
7. Cremers FPM, Boon CJF, Bujakowska K et al. Special Issue Introduction: Inherited Retinal Disease: Novel Candidate Genes, Genotype–Phenotype Correlations, and Inheritance Models. *Genes*. 2018; 9(4):215. <https://doi.org/10.3390/genes9040215>.
8. Bujakowska KM, Fernandez-Godino R, Place E, et al. Copy-number variation is an important contributor to the genetic causality of inherited retinal degenerations. *Springer Nature*. 2016; 643-651. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.158>.
9. Nuzbrokh Y, Ragi SD, Tsang SH. Gene therapy for inherited retinal diseases. *Ann Transl Med*. PubMed. 2021. doi:[10.21037/atm-20-4726](https://doi.org/10.21037/atm-20-4726).
10. Pierrottet CO, Zuntini M, Digiuni M, et al. Syndromic and non-syndromic forms of retinitis pigmentosa: a comprehensive Italian clinical and molecular study reveals new mutations. *Genet. Mol. Res*. 2014; 13 (4): 8815-8833. <http://dx.doi.org/10.4238/2014.October.27.23>.

11. Ferrari S, Iorio D, Barbaro E, et al. Current Genomics. Bentham Science Publishers. 2011. strana 238-249.
12. Chacon-Camacho OF, Zenteno JC. Review and update on the molecular basis of Leber congenital amaurosis. World J Clin Cases. 2015; 3(2):112-124. doi: <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v3.i2.112>.
13. Salmon J, Kanski J.J, Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology 9. vydání. Elsevier Health Sciences. Spojené království Velké Británie. 2019
14. Basta M, Pandya AM. Genetics, X-Linked Inheritance. StatPearls Publishing, Florida, Treasure Island. 2020.
15. Deltas C. Digenic inheritance and genetic modifiers. Wiley Online Library. 2017; 429-438. <https://doi.org/10.1111/cge.13150>.
16. MedlinePlus. National Library of Medicine. Genetics. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/ency/article/002048.htm>
17. Millán JM, Aller E, Jaijo T, et al. An Update on the Genetics of Usher Syndrome. Hindawi. 2010. <https://doi.org/10.1155/2011/417217>.
18. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, et al. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. British Journal of Ophthalmology. 2017; 101:25-30. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308823>.
19. Tsang SH, Sharma T. Progressive Cone Dystrophy and Cone-Rod Dystrophy (XL, AD, and AR). Springer Nature. 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-95046-4_12.
20. Eshel YM, Abaev O, Yahalom C, et al. Achromatopsia: Long term visual performance and clinical characteristics. Sage journals. 2023. <https://doi.org/10.1177/11206721231212768>.
21. Pennesi ME, Birch DG, Duncan JL, Bennett J, Girach A. CHOROIDEREMIA: Retinal Degeneration With an Unmet Need. Retina. 2019; 39(11): 2059-2069. doi: [10.1097/IAE.0000000000002553](https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002553).
22. Sahel JA, Marazova K, Audo I. Clinical characteristics and current therapies for inherited retinal degenerations. PubMed. 2014. doi: [10.1101/cshperspect.a017111](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a017111).
23. Ali MU, Rahman MSU, Cao J, Yuan PX. Genetic characterization and disease mechanism of retinitis pigmentosa; current scenario. PubMed. 2017. doi: [10.1007/s13205-017-0878-3](https://doi.org/10.1007/s13205-017-0878-3).

24. Dias MF, Joo K, Kemp JA, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018; 107-131. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.10.004>.
25. Manley A, Meshkat BI, Jablonski MM, Hollingsworth TJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Pathogenesis Underlying Inherited Retinal Dystrophies. *Biomolecules*. 2023; 13(2):271. <https://doi.org/10.3390/biom13020271>.
26. Kuchynka P. et al. *Oční lékařství*. Praha: Grada Publishing, a.s. 2007
27. Chiu W, Lin T-Y, Chang Y-C, Isahwan-Ahmad Mulyadi Lai H, et al. An Update on Gene Therapy for Inherited Retinal Dystrophy: Experience in Leber Congenital Amaurosis Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(9):4534. <https://doi.org/10.3390/ijms22094534>.
28. Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, et al. Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy Overview. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531510/>.
29. Kondkar AA, Abu-Amero KK. Leber congenital amaurosis: Current genetic basis, scope for genetic testing and personalized medicine. *Experimental Eye Research*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107834>.
30. Nguyen X-T-A, Moekotte L, Plomp AS, Bergen AA, et al. Retinitis Pigmentosa: Current Clinical Management and Emerging Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(8):7481. <https://doi.org/10.3390/ijms24087481>.
31. Takkar B, Bansal P, Venkatesh P. Leber's Congenital Amaurosis and Gene Therapy. *Indian J Pediatr* 2017; 85:237–242. doi: [10.1007/s12098-017-2394-1](https://doi.org/10.1007/s12098-017-2394-1).
32. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK, et al. Leber congenital amaurosis: Genes, proteins and disease mechanisms. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008; 391-419. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.05.003>.
33. Georgiou M, Robson AG, Fujinami K, et al. Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: Molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101244>.
34. Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. *Matematická biologie. Mikročipy*. Dostupné z:

<https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analiza-genomickyh-a-proteomickyh-dat--analiza-genomickyh-a-proteomickyh-dat--soucasne-vyzvy-a-technologie-genomiky-a-proteomiky--moderni-technologie-analyzy-genomu-a-proteomu-a-jejich-datove-vystupy--mikrocipy>.

35. Dhurandhar D, Sahoo NK, Mariappan I, Narayanan R. Gene therapy in retinal diseases: A review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(9): 2257-2265. doi: [10.4103/ijo.IJO_3117_20](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3117_20).
36. European Medicines Agency. Luxturna Voretigene neparvovec Overview. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>.
37. Luxturna Voretigene Neparvovec [Příbalový leták]. Dublin. Irsko. Novartis Europharm Limited. 2018. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122142655/anx_142655_cs.pdf.
38. Zhao Y, Feng K, Liu R, et al. Vitamins and Mineral Supplements for Retinitis Pigmentosa. *Hindawi*. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8524607>.
39. Wu KY, Kulbay M, Toameh D, et al. Retinitis Pigmentosa: Novel Therapeutic Targets and Drug Development. *Pharmaceutics*. 2023; 15(2):685. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020685>.
40. Zeitz C, Robson, Audo I. Congenital stationary night blindness: An analysis and update of genotype–phenotype correlations and pathogenic mechanisms. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015;58-110. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.09.001>.
41. Farvardin M, Afarid M, Attarzadeh A, et al. The Argus-II Retinal Prosthesis Implantation; From the Global to Local Successful Experience. *Frontiers*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00584>.
42. Essilor academy Europe. *Praktická příručka o slabozrakosti*. Paříž, Francie. 2013.
43. Sagitta. *Katalog Kompenzační pomůcky pro slabozraké a nevidomé*. 2023
44. Grein H.J. Low Vision – Versorgung Sehbehinderter mit vergrößernden Sehhilfen. *Ophthalmologie*. 2002, 99(10):794-808. doi: [10.1007/s00347-002-0703-0](https://doi.org/10.1007/s00347-002-0703-0).
45. Bubeníčková H, Karásek P, Pavlíček R. *Kompenzační pomůcky pro uživatele se zrakovým postižením*. 2. vydání. Brno. 2019.
46. Godara P, Cooper RF, Sergouniotis PI, et al. Assessing Retinal Structure in Complete Congenital Stationary Night Blindness and Oguchi Disease. *American*

Journal of Ophthalmology. 2012; 987-1001.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.06.003>.

47. Schaffrath K, Schellhase H, Walter P, et al. One-Year Safety and Performance Assessment of the Argus II Retinal Prosthesis: A Postapproval Study. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(8):896–902.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1476>
48. Sahel JA, Boulanger-Scemama, E, Pagot C. et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med* 27, 2021. 1223-1229. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01351-4>
49. Maccarone R, Tisi A, Passacantando M., et al. Ophthalmic Applications of Cerium Oxide Nanoparticles. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2019. <https://doi.org/10.1089/jop.2019.0105>
50. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, et al. A Randomized Trial of Vitamin A and Vitamin E Supplementation for Retinitis Pigmentosa. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):761–772. <https://doi.org/10.1001/archopht.1993.01090060049022>
51. Rees G, Ponczek E, Hassell J, et al. Psychological outcomes following interventions for people with low vision: A systematic review. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2010, 5, 385–403. <https://doi.org/10.1586/eop.10.32>
52. Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: Phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006;103, 3896–3901. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600236103>
53. Campochiaro PA, Iftikhar M, Hafiz G, et al. Oral N-acetylcysteine improves cone function in retinitis pigmentosa patients in phase I trial. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 1527–1541. <https://doi.org/10.1172/JCI132990>
54. Naash ML, Peachey NS, Li ZY, Gryczan CC, Goto Y, Blanks J, Milam AH, Ripps H. Light-induced acceleration of photoreceptor degeneration in transgenic mice expressing mutant rhodopsin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996. 37(5):775-82.
55. Chung DC, Lee K, Reape KZ, et al. Long-term Effect of Voretigene Neparvovec on the Full-Field Light Sensitivity Threshold Test of Patients with RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy – Post Hoc Analysis of Phase I trial data. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(9):3398.

56. Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation–Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. *Ophthalmology*. 2019:1273-1285.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.06.017>
57. Schwartz SG, Wang X, Chavis P, et al. Vitamin A and fish oils for preventing the progression of retinitis pigmentosa. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008428.pub3>
58. Nisenbaum E, Thielhelm T Nourbakhsh A, et al. Review of Genotype-Phenotype Correlations in Usher Syndrome. *EAR and HEARING, The Official Journal of the American Auditory Society*. 2022. 43(1):1-8.
<https://doi.10.1097/AUD.0000000000001066>

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 – Širokoúhlé snímky sítnice jednotlivých stádií typické RP

Obr. 2 – Tapetový reflex v oblasti fovey na snímku přenašečky

Obr. 3 – Okulodigitální syndrom

Obr. 4 – Makulopatie ve tvaru býčího oka zobrazená pomocí fluoresceinového angiogramu

Obr. 5 – Lipofuscin na pigmentovém epitelu sítnice

Obr. 6 – Porovnání klinických nálezů zdravého oka a typické RP pomocí různých diagnostických metod

Obr. 7 – Injekční kanyla zavedená přes pars plana

Obr. 8 – Implantát Argus-II zavedený na sítnici