

Odborno-informačný časopis Slovenskej lekárnickej komory

LEKARNICKE LISTY®

DECEMBER
2013



12

Posvietme si na germicídne žiariče
Nedostatkové lieky
Práva pacientov pri cezhraničnej ZS



ROČNÍK XV., DECEMBER 2013

917713351582004

12

ALKAPTONÚRIA

choroba čiernych kostí na Slo

Alkaptonúria (AKU, OMIM, No. 203500) je prvá choroba u človeka, ktorú Sir Archibald Garrod už v roku 1902¹ popísal ako „vrodená porucha metabolizmu“ s mendelistickou autozomálne recesívnou dedičnosťou.

AKU je zriedkavá choroba, ktorej incidencia je celosvetovo 1:250 000 až 1:500 000, avšak na Slovensku sa choroba vyskytuje častejšie – 1:19 000.² Celkovo máme na Slovensku evidovaných 208 AKU pacientov, čo je doteraz celosvetovo najvyšší počet.³ Prispieva k tomu hlavne zvýšený výskyt choroby v horských oblastiach horných Kysúc, ktoré boli do 50. rokov minulého storočia geneticky pomerne izolované.

Metabolický blok pri AKU je deficiencia homogentizát-1,2-dioxygenázy (HGD), enzýmu zodpovedného za štiepenie kyseliny homogentizovej (HGA).⁴ Hromadená HGA je už od narodenia čiastočne vylučovaná močom, čo spôsobuje jeho tmavnutie (homogentizúria), pričom zvyšok sa oxidáciou mení na hnedočerný pigment, ktorý sa ukladá v tele, čo sa už medzi 20. – 30. rokom života začne prejavovať ako ochronóza – tmavé sfarbenie spojivových tkanív, hlavne chrupavky a v menšom rozsahu aj kože a očných bielkov.

Akumulácia ochronotického pigmentu vedie postupne k bolestivej degeneratívnej ochronotickej artropatii, poškodzujúcej najmä chrbticu, bedrové, ramenné a kolenné kĺby. Vážnou komplikáciou je tiež degenerácia srdcových chlopní. Klinické príznaky sú prehľadne sumarizované v práci,⁵ kde je popísaný aj spôsob určenia skóre AKUSSI používaného na popísanie závažnosti príznakov AKU a jej napredovania.

Nick Sireau, prezident AKU spoločnosti Anglicko, sám otec dvoch detí s AKU, Dr. Lakshminarayan Ranganath z Centra Roberta Gregoryho pre AKU v Liverpoole, jeden z hlavných odborníkov pre AKU, prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc z NÚRCH v Piešťanoch, Ing. Anna Antalová



ovensku

Funkčnosť HGD enzýmu je pri AKU narušená v dôsledku mutácií HGD génu lokalizovaného na chromozóme 3q13.33.^{6,7} Gén pozostáva zo 14 exónov a doposiaľ v ňom bolo identifikovaných 122 rôznych mutácií spôsobujúcich alkaptonúriu, ktoré sú sumarizované v celosvetovej HGD mutačnej databáze (<http://hgddatabase.cvtisr.sk>), spravovanej Laboratóriom Genetiky ÚMFG SAV v Bratislave.

Výskum genetiky AKU a aj dôvodov jej zvýšenej frekvencie na Slovensku má v našom laboratóriu dlhoročnú tradíciu. Venujeme sa mu už od roku 1998, hlavne v spolupráci s NÚRCH v Piešťanoch, ktorý je neformálnym centrom starostlivosti o AKU pacientov u nás. Zistili sme, že nakoľko doteraz bolo na Slovensku popísaných už 12 rôznych HGD mutácií, zvýšenú frekvenciu AKU u nás nemožno vysvetliť klasickým efektom zakladateľa v oblasti Kysúc, ako sa predpokladalo (sumarizované v samostatnej práci⁹).

Ďalšie analýzy naznačujú, že časť mutácií bola na Slovensko importovaná počas niekoľkých migrácií európskej populácie, ktoré sa rozšírili do západnej Európy, pričom druhú skupinu tvoria mutácie, ktoré majú pôvod u nás. Sú pravdepodobne výsledkom zvýšenej mutačnej intenzity HGD génu v jeho mutačných „hot spot“ miestach.¹⁰ K udržaniu a rozšíreniu týchto mutácií na Slovensku prispela následná genetická izolácia a genetický drift.

V súčasnosti nie je známa terapia AKU, zvažuje sa však používanie rôznych kombinácií antioxidantov, prípadne nízko proteínová diéta, s cieľom znížiť hladinu HGA a jej oxidácie na ochronotický pigment, chýbajú však dáta potvrdzujúce efektívnosť týchto postupov.

V poslednej dobe sa nádeje vkladajú do liečiva nitizinón, ktorý je inhibítorom enzýmu p-hydroxyfenylpyruvát dioxigenázy, zodpovedného za premenu hydroxyfenylpyruvát na HGA. Nitizinón bol vyvinutý firmou Swedish Orphan Biovitrum International ako liek Orfadin(R) na liečbu Hereditárnej Tyrozinémie Typ 1. Orfadin nie je kategorizovaný v SR.

Pre AKU nie je zatiaľ v Európe registrovaný. Bolo však už dokázané, že nitizinón znižuje

žuje hladinu HGA v moči až o 95 %.¹¹ V súčasnosti za podpory 7. rámcového programu Európskej komisie prebieha klinická štúdia nitizinónu pre AKU v Európe, aj za účasti slovenských pacientov. NÚRCH v Piešťanoch je jedným z centier klinického skúšania a laboratórium genetiky ÚMFG SAV je zodpovedné za mutačnú analýzu u všetkých pacientov zapojených do štúdie.

Viac informácií o štúdiu získate na stránke <http://www.developakure.eu/>, ktorá je k dispozícii aj v slovenčine. Ohľadom klinickej štúdie na Slovensku možno tiež kontaktovať prof. Jozefa Rovenského na adrese jozef.rovensky@nur.ch.sk.

Hoci AKU patrí medzi zriedkavé choroby, na Slovensku sa dotýka života rodín minimálne 208 pacientov. Významným krokom smerom napomôcť starostlivosti práve o nich, bolo založenie občianskeho združenia AKU pacientov a ich blízkych s názvom AKU Spoločnosť Slovensko a Česko (AKUSSaC).

Členkami prípravného výboru AKUSSaC, o.z. sú Mgr. Katarína a Iveta Kožkové, Ing. Anna Antalová a Mgr. Andrea Zatková, PhD. Prípravné stretnutie AKUSSaC, o.z. s AKU pacientmi sa uskutočnilo 5. októbra 2013 v Žiline a okrem nich sa na ňom zúčastnili aj Dr. Nicolas Sireau, prezident AKU spoločnosti Anglicko, sám otec dvoch detí s AKU, ďalej Dr. Lakshminarayan Ranganath z Centra Roberta Gregoryho pre AKU v Liverpoole, kde je hlavným odborníkom pre AKU, ako aj Ing. Beata Ramljaková a PharmDr. Tatiana Foltnánová, PhD. zo Slovenskej aliancie zriedkavých chorôb.

Cieľom združenia je vzdelávanie verejnosti o všetkých záležitostiach týkajúcich sa choroby, jej príčin a prejavov, ako aj zdravotnej starostlivosti a liečby o pacientov s AKU, používajúc dostupné prostriedky, vrátane vytvorenia internetovej webovej stránky, organizovania prezentácií, osvetových podujatí a stretnutí, vydávania publikácií a informačného materiálu.

AKUSSaC chce tiež vyvíjať aktivity s cieľom zmierniť utrpenie osôb s AKU poskytovaním informácií a poradenstva, organizovania stretnutí pacientov medzi sebou aj s odborníkmi venujúcimi sa AKU. Prioritou je aj propagácia výskumu príčin, efektov, liečby a zvládania AKU a šírenie informovanosti a publicity o užitočných výsledkoch tohto výskumu pre pacientov aj širšiu verejnosť.

Združenie už aktívne spolupracuje s ostatnými organizáciami na Slovensku a v zahraničí venujúcimi sa alkaptonúrii i ďalším zriedkavým genetickým chorobám, ako sú AKU Society z Anglicka, ktoré významne pomohlo aj pri zakladaní AKUSSaC, ďalej AIMAKU z Talianska, či Slovenská aliancia pre zriedkavé choroby.

V prípade záujmu môžete kontaktovať AKUSSaC, o.z. na emailovej adrese slovakaku@akusociety.org a telefónnych číslach 0917482086, 0911466599.

Mgr. Andrea Zatková, PhD.

Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
andrea.zatkova@savba.sk

AKU Spoločnosť Slovensko a Česko, o.z.

Trnavská 28, 821 08 Bratislava
slovakaku@akusociety.org

Literatúra:

- 1 Garrod, A.E. (1902) *The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality*. 1902. *Lancet*, 2, 1616-1620.
- 2 Srsen, S., Koska, L. & Kapralik, I. (1978) [Alkaptonuria in the Upper Hron Region in Slovakia (author's transl)]. *Cas Lek Cesk*, 117, 1517-22.
- 3 Srsen, S., Muller, C.R., Fregin, A. & Srsnova, K. (2002) Alkaptonuria in Slovakia: thirty-two years of research on phenotype and genotype. *Mol Genet Metab*, 75, 353-9.
- 4 La Du, B.N. (1958) Alkaptonuria. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. C.R. Scriver, A.L. Beauder, W. Sly & D. Valle (eds.) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw Hill.
- 5 Ranganath, L.R. & Cox, T.F. (2011) Natural history of alkaptonuria revisited: analyses based on scoring systems. *J Inherit Metab Dis*, 34, 1141-51.
- 6 Pollak, M.R., Chou, Y.H., Cerda, J.J., Steinmann, B., La Du, B.N., Seidman, J.G. & Seidman, C.E. (1993) Homozygosity mapping of the gene for alkaptonuria to chromosome 3q2. *Nat Genet*, 5, 201-4.
- 7 Janocha, S., Wolz, W., Srsen, S., Srsnova, K., Montagutelli, X., Guenet, J.L., Grimm, T., Kress, W. & Muller, C.R. (1994) The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. *Genomics*, 19, 5-8.
- 8 Zatkova, A., Sedlackova, T., Radvansky, J., Polakova, H., Nemethova, M., Aquaron, R., Dursun, I., Usher, J.L. & Kadasi, L. (2012) Identification of 11 Novel Homogentisate 1,2 Dioxigenase Variants in Alkaptonuria Patients and Establishment of a Novel LOVD-Based HGD Mutation Database. *JIMD Reports*, 4, 55-65.
- 9 Zatkova, A. (2011) An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *J Inherit Metab Dis*, 34, 1127-36.
- 10 Zatkova, A., Beltrán-Valero De Bernabé, D., Polakova, H., Zvarik, M., Ferakova, E., Bosak, V., Ferak, V., Kadasi, L. & Rodríguez De Córdoba, S. (2000) High frequency of alkaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots. *Am J Hum Genet*, 67, 1333-9.
- 11 Inrone, W.J., Perry, M.B., Troendle, J., Tsilou, E., Kayser, M.A., Suwannarat, P., O'Brien, K.E., Bryant, J., Sachdev, V., Reynolds, J.C., Moylan, E., Bernardini, I. & Gahl, W.A. (2011) A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab*, 103, 307-14.