

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Adéla Hrancová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko – technologická

Tay-Sachova choroba

Bakalářská práce

2023

Adéla Hrancová

THE UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL-TECHNOLOGY

Department of Biological and Biochemical Sciences

Tay –Sachs Disease

Bachelor thesis

2023

Adéla Hrancová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Adéla Hrancová**
Osobní číslo: **C20222**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Tay – Sachsova choroba**
Téma práce anglicky: **Tay – Sachs disease**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o Tay – Sachsově chorobě.
- 2) Definujte téma z hlediska genetického, lékařského a kulturně – sociálního.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Tay – Sachsova choroba**“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6. 2023

Adéla Hrancová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za ochotu, přátelský přístup a cenné rady, které mi poskytovala v průběhu psaní této práce. Nadále mé poděkování patří mé rodině, a příteli za podporu v průběhu mého studia.

ANOTACE

Předložená bakalářská práce se zabývá geneticky dědičnou Tay-Sachovou chorobou. Popisovaná choroba se projevuje v oblasti HEXA genu na 15. chromozómu. Pokud je v těle nedostatek enzymu beta-hexosaminidáza A, nedochází k metabolismu gangliosid GM2 a dochází k hromadění v mozkových buňkách, což časem vede k zániku neuronů. Tato genetická choroba se vyskytuje především u Aškenázské populace Židů. Práce se věnuje popisu příčiny onemocnění, sleduje jednotlivá stádia příznaků u dětí, dospívajících a u dospělých. Dále je v práci zahrnuta diagnostika, léčba a prevence Tay-Sachsovy choroby.

KLÍČOVÁ SLOVA

Tay – Sachova choroba, autosomálně recesivní onemocnění, Aškenázští Židé, GM2 gangliosidóza

TITLE

Tay – Sach's disease

ANNOTATION

The Bachelor thesis deal with genetically inherited Tay-Sach's disease. The described disease is manifested in the HEXA gene region on chromosome 15. If there is a deficiency of the enzyme beta-hexosaminidase A in the body, ganglioside GM2 is not metabolized and it accumulates in brain cells, leading to neuronal death over time. .This genetic disease occurs mainly in the Ashkenazi Jewish population. The thesis is devoted to the description of the disease, the different stages of symptoms in children, adolescents and adults. Furthermore, the thesis covers diagnosis, treatment and prevention of Tay-Sachs disease.

KEYWORDS

Tay - Sach's disease, autosomal recessive disease, Ashkenazi Jews, GM2 gangliosidosis

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	12
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	13
TERMINOLOGIE.....	15
ÚVOD.....	16
1 HISTORIE VZNIKU ONEMOCNĚNÍ	17
1.1 Historický kontext vzniku	17
1.2 Pravidla sňatkové politiky u Židů typu Aškenázi	18
2 GENETICKÉ PORUCHY	20
2.1 Autozomálně dominantní dědičnost.....	20
2.2 Autozomálně recesivní dědičnost	21
3 TAY-SACHSOVA CHOROBA.....	22
3.1.1 Infantilní TSD.....	23
3.1.2 Juvenilní TSD.....	24
3.1.3 Adultní (pozdní) TSD.....	24
3.2 Prognóza TSD	24
4 SYMPTOMY ONEMOCNĚNÍ	26
4.1 Klinické projevy	26
4.1.1 Třešňově červená skvrna na sítnici	26
4.1.2 Hromadění gangliosidů v mozku.....	27
4.2 Psychiatrické projevy	28
4.3 Kognitivní projevy	28
4.4 Neurologické projevy	28
5 DIAGNOSTIKA TSD	30
5.1 Molekulárně genetické testování	30
5.1.1 Polymerázová řetězová reakce (PCR).....	30

5.1.2	Gelová elektroforéza.....	30
5.1.3	Sekvenční analýza.....	31
5.2	Prenatální vyšetření.....	31
5.2.1	Aminocentéza	32
5.2.2	Odběr chloriových klků (CVS).....	32
5.2.3	Kordocentéza	33
5.3	Oftalmologické vyšetření sítnice.....	34
5.4	Barvení membránových cytoplazmatických tělísek.....	34
6	MOŽNOSTI LÉČBY A TERAPIE	35
6.1	Enzymová substituční terapie (ERT) a transplantace buněk.....	35
6.2	Enzymová posilující terapie	36
6.3	Substrátová redukční terapie (SRT).....	36
6.4	Genová terapie	37
6.5	Pyrimethamin	37
7	PREVENCE A MINIMALIZOVÁNÍ VÝSKYTU	39
7.1	Testování nosičství zmutované alely	39
8	ZÁVĚR	40
9	SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY	41

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1: Typický rodokmen autozomálně dominantní dědičnosti	21
Obr. 2: Typický rodokmen pro autosomálně recesivní dědičnost	21
Obr. 3: Porovnání zdravého a postiženého neuronu Tay-Sachovou chorobou.....	22
Obr. 4: Makulární třešňově červená skvrna na sítnici. (Převzato z Chen, 2014)	26
Obr. 5: Patologické rysy GM2 gangliosidózy (Převzato z (Cachon-Gonzalez, 2018).....	27
Obr. 6: Schéma provedení aminocentézy.	32
Obr. 7: Schéma odběru chloriových klků (CVS).....	33
Obr. 8: Schéma provedení kordocentézy	33

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

A	adenin
A	alela
AJ	Ashkenazi Jews (aškenázský původ)
ART	Assisted Reproductive Technology (asistovaná reprodukce)
C	cytosin
CT	Computer tomography (počítačová tomografie)
CVS	Chorionic villus sampling (odběr choriových klků)
DNA	Deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)
ERT	Enzyme Replacement Therapy (Enzymová substituční terapie)
FDA	Food and Drug Administration (Úřad pro výživu a léky)
G	guanin
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GARD	Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (Organizace genetických a vzácných onemocnění)
GLS	gangliosidy
GM2	gangliosidóza
Hex A	enzym beta-hexosaminidáza A
HEXA	mutovaný gen
HSP70	protein tepelného šoku
IQ	intelligenční kvocient
IVF	<i>In vitro</i> fertilizace
MCB	Membránová cytoplazmatická tělíska
NORD	National Organization for Rare Disorders (Národní organizace pro vzácná onemocnění)

NTSAD	National Tay-Sachs and Allied Diseases Association Inc (Národní organizace Tay-Sachovy choroby)
OCT	Optical coherence tomography (Optická koherentní tomografie)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerázová řetězová reakce)
SRT	Substrátová redukční terapie
T	Thymin
TSD	Tay-Sachs disease (Tay-Sachova choroba)
UV	Ultrafialové světlo

TERMINOLOGIE

Amplifikace	příprava mnoha kopií určitého úseku DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR)
Axonogeneze	vznik nový axonů nervových buněk
Genetický drift	náhodný posun ve frekvenci jednotlivých alel v rámci genofondu dané populace
Chromozóm	vláknitá struktura buněčného jádra, v níž je v podobě DNA obsažena dědičná informace
Neuritogeneze	proces vzniku nových neuronů
Replikace	proces tvorby kopií molekuly DNA
Sekvenování	proces, při němž se určuje primární struktura (pořadí chemických jednotek) daného biopolymeru
Synaptogeneze	proces, při kterém jsou vytvářeny synapse, tj. spojení mezi jedním neuronem a jinou buňkou nervového systému nebo mezi dvěma neurony
Wechslenova paměťová stupnice	Neuropsychologický test, který hodnotí schopnosti verbální a neverbální paměti u dospělých

(Vokurka, 2009)

ÚVOD

Tay-Sachova choroba je autosomálně recesivní genetické onemocnění, které postihuje především dětskou populaci. Onemocnění postihuje ve stejném poměru ženy i muže. Dříve se nejvíce vyskytovalo především u obyvatel Aškenázského původu, kteří formovali více než 80 % světové Židovské populace.

V důsledku jedinečné demografické situace mají dnešní jedinci Aškenázské populace homogennější genetický původ. Vysoká frekvence některých genetických poruch u Židů Aškenázského původu dokazuje, že zakladatelský chromozóm nesoucí alelu onemocnění byl přítomen původně ve velmi malé populaci, předpokládá se, že v řádu asi u 100 nepříbuzných jedinců. Vlivem masivní migrace populací po řadu století se genetické poruchy rozšiřovaly a počet Aškenázských Židů narostl až na dnešní odhadované číslo 10 milionů příslušníků této populace.

V dnešní době se pomocí screeningu nosičství podařilo snížit výskyt onemocnění na hodnoty, které odpovídají výskytu u populací nežidovského původu. Bakalářská práce nabízí především pohled na chorobu u Aškenázského židovského obyvatelstva. Zabývá se rozlišením příznaků u infantilní, juvenilní a adultní formy Tay-Sachsovy choroby. Také jsou shrnuty možnosti prenatální a postnatální diagnostiky a dále možnosti léčby.

1 HISTORIE VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Největší zásluhu na vymezení onemocnění, které je dnes známo jako Tay-Sachova choroba má oftalmolog Warren Tay a neurolog Barney Sachs židovského původu. Neurolog Barney Sach poprvé popsal v roce 1887 u dvouleté holčičky průběh onemocnění s charakteristickými oftalmologickými příznaky. Článek zakončil podrobným popisem posmrtného vyšetření dítěte a poznatkem, že převážná většina neuronů v mozku byla zakulacená a zduřelá v podobě balonků, které jsou pro Tay-Sachovu chorobu typické. Také uvedl popis očního pozadí, výrazné třešňové skvrny v místě nejostřejšího vidění fovea a pozdější slepotu. Zrakové nervy dítěte byly normálního vzhledu, a proto došel k závěru, že slepota musela být způsobena buď změnami na sítnici, nebo nedostatečnou funkcí kortizolu. Došel k závěru, že se jedná o neurodegenerativní onemocnění. Sach při psaní publikace nevěděl o již publikované práci oftalmologa Warrena Taye z roku 1881. Tay pozoroval změny sítnice u kojence a přizval další dva konzultanty pro zhodnocení neoftalmologické aspekty jeho případu. Ani jeden z konzultantů nepřinesl pro studii žádný důkaz, že by se jednalo o mozkové postižení, které by vysvětloval tento příznak onemocnění. Po smrti kojence bylo při vyšetření objevena mozková abnormalita, a to velká dutina obsahující sraženou krev přiléhající k postranní komoře. Teprve v roce 1896 si Kindon a Russel všimli podobnosti publikovaných prací a dospěli k závěru, že studie obou lékařů jsou popisem stejné poruchy. Od té doby se připisuje objevení a název oběma lékařům. (Perl, 2001)

Tay-Sachova choroba postihuje ve stejné míře ženy i muže. Dříve byla choroba nejvíce přítomna u židovských obyvatel Aškenázského původu (AJ). V těchto komunitách se ale v dnešních dobách díky screeningu nosičství podařilo snížit prevalenci na hodnoty, které odpovídají nežidovskému původu. V běžné populaci je přenašečství přibližně 1 z 150-300 osob. (National Organization for Rare Disorders (NORD), 1983)

1.1 Historický kontext vzniku

Podle písemných záznamů pocházejí Židé ze semitských kmenů, které žily na Blízkém východě přibližně před 4000 lety. Po porážce Judského království v roce 587 př. n. l. byli Židé vyhnáni do Babylonie a dalších oblastí. Aškenázští Židé, tedy Židé východoevropského původu, formují více než 80 % všech světových Židů. První zakladatelé Aškenázské komunity se dostali do Evropy v době římské nadvlády, ale většina zakladatelů této populace přišla z oblasti Izraele, a přesunula se do Španělska, Francie, Itálie a poté v 10. století do Porýnského údolí v Německu. Odhaduje se, že v 10. století v Německu pobývalo 20 000 osob židovského původu. (Steele, 2018)

V průběhu 13. století po udělení ochranné listiny Židům za účelem obnovení polských měst podnítily migraci mnoha Židů do Polska a Litvy. V 15. století už byla populace v Polsku a Litvě navýšena na deset až třicet tisíc. V polovině 16. století vedlo kozácké povstání k vyvraždění mnoha polských a ukrajinských Židů. (Zlotogora *et al.*, 2009)

V 18. a 19. století docházelo k výraznému nárůstu aškenázských Židů. V roce 1765 je doložený záznam o 750 000 osob a na konci dalšího století dosahoval počet 6 milionů Židů. Pronásledování a ekonomické potíže v 19. století vedlo u mnoha aškenázských Židů k emigraci do Spojených států a Izraele. Během holocaustu zahynulo 6 milionů evropských Židů. Počet dnešních aškenázských Židů se dnes odhaduje na více než 10 milionů, z toho 2,8 milionů žije v Izraeli. (Behar *et al.*, 2006)

Aškenázská židovská populace je jedinečná z hlediska své demografické historie a genetické struktury. Jedinečná demografická historie zahrnuje vznik Aškenázské populace z omezeného počtu zakladatelů, výjimečné rozšiřování a zmenšování velikosti populace a dlouhou historii sňatků v rámci komunity a víry. (Zlotogora *et al.*, 2009)

V důsledku jedinečné demografické populace mají dnešní jedinci Aškenázské populace homogennější genetický původ. Existuje několik vzácných genetických poruch, které se u aškenázských Židů vyskytují ve vyšší míře. Mezi tato onemocnění řadíme Tay-Sachovu chorobu, Gaucherovu chorobu, Bloomův syndrom, Idiopatická torzní dystrofii, Familiární dysautomii, deficit faktoru XI a další. U těchto chorob se zjištěným příčinným genem bylo identifikováno, že příčinou většiny případů onemocnění je specifická mutace vyskytující se u Aškenázské populace. Každá z těchto mutací se vyskytuje zejména v rámci jednoho haplotypu, což je zjištění odpovídající jedinému zakladateli každé mutace. Původ onemocnění lze datovat do období mezi 9. a 14. století a odpovídá časté migraci Židů do Evropy a vznik židovské komunity ve východní Evropě. Vysoká frekvence některých genetických poruch Židů Aškenázského původu dokazuje, že zakladatelský chromozóm nesoucí alelu onemocnění byl původně ve velmi malé populaci, předpokládá se, že v řádu asi 100 nepříbuzných jedinců. Ranná migrace udržela vysokou frekvenci těchto alel a byla také pravděpodobně ovlivněna genetickým driftem. (Zlotogora *et al.*, 2009), (Waldman *et al.*, 2022)

1.2 Pravidla sňatkové politiky u Židů typu Aškenázi

Židovská svatba je jedním z předělových životních rituálů Židů. Vychází z biblických tradic a odehrává se podle přesně stanovených zásad. Svatbu uzavírá muž se ženou smlouvu o společném soužití, zplození a vychovávání potomků. Naplňují tak ideál o judaismu, který považuje manželství za jediný správný stav pro muže i ženu a primárním přikázáním.

Šiduch je systém domlouvání, ve kterém jsou nezadaní v ortodoxních židovských komunitách představováni jiným, za účelem sňatku. Domlouvání sňatku provádí profesionální šandchan neboli dohazovač častokrát za poplatek. Práce šadchana se uplatňovala hlavně v minulosti převážně ve východní Evropě. (Newman *et al.*, 1992)

Dohodnutých svazků využívaly často rodiny pro domluvení příbuzenských vztahů. Příbuzenské vztahy měli za účel udržení majetku, mírové soužití s okolím a zachování čistoty rodu. K dohodnutí mezi příbuznými docházelo u izolovaných a uzavřených komunit. Poté ovšem docházelo k narušení Hardy-Weinbergovy rovnováhy. Hardy-Weinbergova rovnováha vyjadřuje rovnovážné rozložení alel v populaci dle náhodného párování. Příbuzenské sňatky rovnováhu rozložení alel v dané populaci narušují a navozují tak vyšší riziko výskytu poškozených mutací recesivních alel v populaci. (Kandert, 2014)

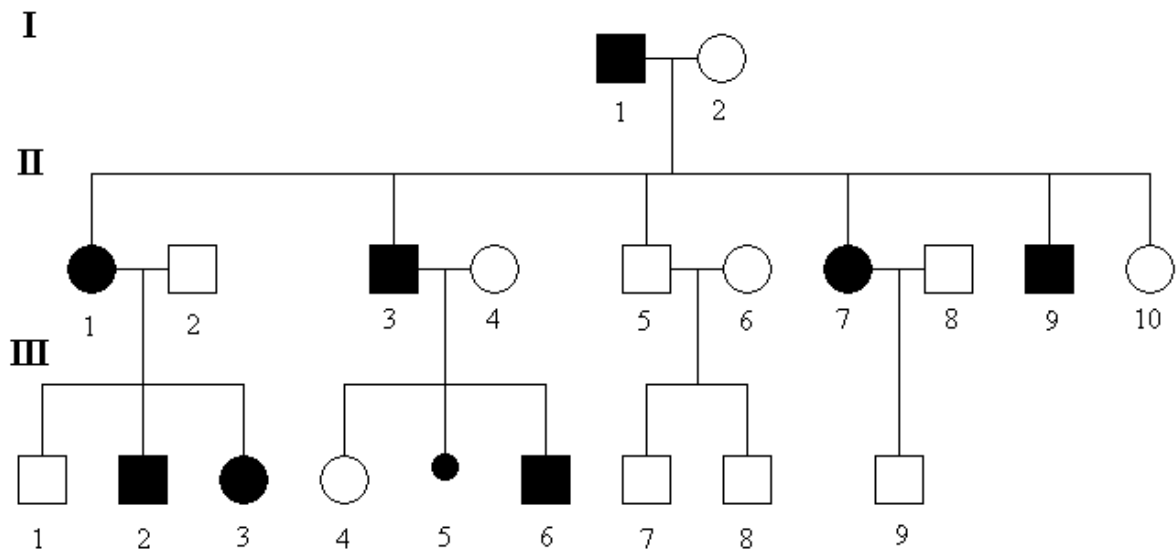
2 GENETICKÉ PORUCHY

Genetické poruchy jsou poruchy genetického materiálu DNA, které zapříčiňují atypické fyzické a mentální vlastnosti. Přenášejí se abnormálními geny z rodiče na dítě, u kterého se projeví genetická porucha. Ta může být různého typu. Dítě zdědí většinou genetickou poruchu od jednoho nebo obou rodičů. Někdy však dochází k mutaci genu při dělení buněk nebo se vlivem prostředí změní a vyvolává genetickou poruchu, která ovšem není dědičná. Zmutovaný gen pak může jedinec předat v dospělosti svým dětem. Další kategorií genetických poruch jsou chromozomální anomálie. Existují dva typy chromozómů pohlavní neboli gonozómy a nepohlavní neboli autozómy. Na základě tohoto rozdělení můžeme dědičnost rozdělit na autozomální a gonozomální. Vztah mezi geny, resp. mezi alelami není zcela rovnocenný. Uplatňuje se zpravidla vztah dominantní a recesivní. (Snustand *et al.*, 2009), (Hatina *et al.*, 1993)

2.1 Autozomálně dominantní dědičnost

Poruchy při autozomálně dominantní dědičnosti se projeví, když jedinec zdědí alespoň jednu dominantní alelu (A). Podle Mendelova zákona je pro autozomální dominantní dědičnost potřebná pouze jedna dominantní alela genu, aby byl jedinec postižen nebo vykazoval fenotyp. (Lewis *et al.*, 2022)

Jedinec s autozomálně dominantní poruchou má alespoň jednoho rodiče s podobným postižením, (viz Obr. 1). Dědičnost přechází s 50 % pravděpodobností na každou další generaci, a to nezávisle na pohlaví. Autozomálně dominantní poruchy jsou způsobené, buď získáním funkce což v tomto případě znamená, že přítomnost normálního genu alely na autozómu nemůže kompenzovat funkci zmutovaného genu. Pokud není 50 % exprese normálního genu z normálních alel dostačující, projeví se druhým způsobem, a to ztrátou funkce. To se nazývá haploinsuficience. (Jackson *et al.*, 2018)

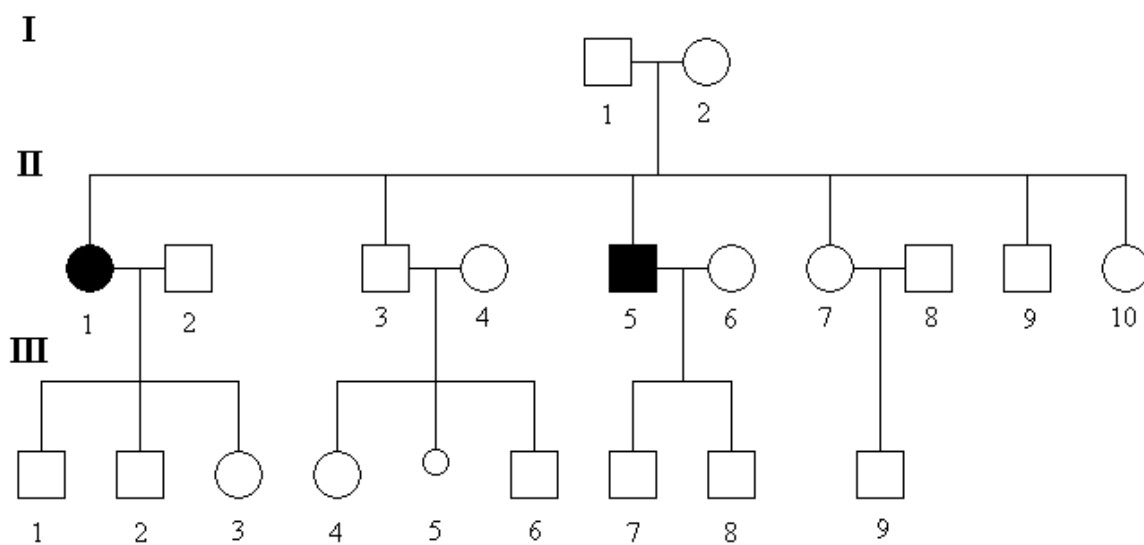


Obr. 1: Typický rodokmen autozomálně dominantní dědičnosti

(Převzato z *genetika-biologie* <http://www.genetika-biologie.cz/typy-dedicnosti-v-rodokmenu>)

2.2 Autozomálně recesivní dědičnost

Autosomálně recesivní onemocnění je způsobeno vyskytující se mutací obou alel genu. Rodiče jedince jsou obvykle bezpříznakový přenašeči, (viz Obr. 2). Zvýšená přítomnost autozomálně recesivních onemocnění je u jedinců s příbuznými rodiči. Když jsou oba rodiče přenašeči potomek má 25% pravděpodobnost genetické poruchy nezávisle na svém pohlaví. (Jackson *et al.*, 2018).

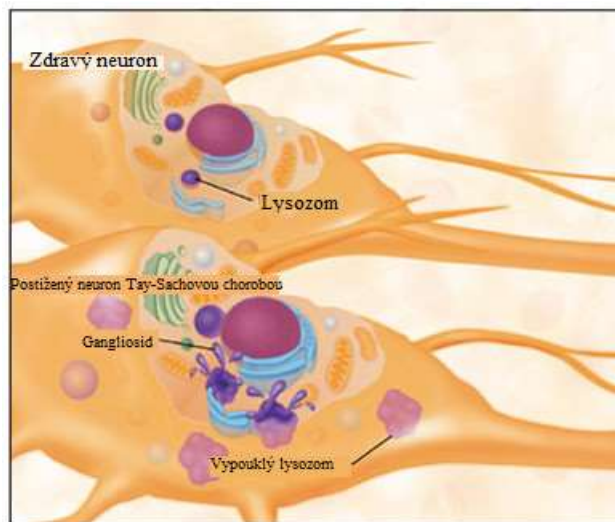


Obr. 2: Typický rodokmen pro autosomálně recesivní dědičnost

(Převzato z *genetika-biologie* <http://www.genetika-biologie.cz/typy-dedicnosti-v-rodokmenu>)

3 TAY-SACHSOVA CHOROBA

Tay-Sachsova choroba neboli TSD se řadí mezi autozomálně recesivní neurodegenerativní onemocnění, které postihuje zejména děti. Je způsobeno mutací HEXA genu na 15. lidském chromozómu (15q23 do q24). Tento gen je zodpovědný za produkci enzymu β -hexosaminidáza A, který se skládá z jedné α -podjednotky a jedné β -podjednotky. Každý z těchto peptidů je kódován samostatným genem, α -podjednotka na 15. chromozómu a β -podjednotka HEXB na 5. chromozómu. Příbuzným enzymem je Hex B, který se skládá z dvou β -podjednotek a mutace genu HEXB kódující β -podjednotku vede k Sandhokově chorobě. HEXA gen je potřebný pro štěpení lipidu gangliosidu GM2, který se vyskytuje převážně v neuronech. Pokud je v těle nedostatek enzymu, nedochází k metabolismu gangliosid GM2 a dochází k hromadění v mozkových buňkách, což časem vede k zániku, (viz Obr.3). (Genetics and Genomics in nursing and health care, 2018)



Obr. 3: Porovnání zdravého a postiženého neuronu Tay-Sachovou chorobou

(Převzato z: <https://www.allhealthsite.com/tay-sachs-disease.html>)

Objasnění struktury genu umožnilo další identifikaci mutací v genu HEXA. Nejvíce byla pozornost věnována sledování mutací v genu HEXA na aškenázskou židovskou a francouzsko-kanadskou populaci, kde byl výskyt tohoto onemocnění zvýšený. Výskyt Tay-Sachsovy choroby u aškenázských Židů je přibližně 1 na 3 000 narozených dětí, což je téměř 100krát více než u jiných etnických skupin. U aškenázských Židů byly nalezeny tři mutace, které představují všechny běžné mutace způsobující onemocnění. První mutace je jednobázová záměna na spojnici exonů 12/IVS-12, další mutace je čtyřnukleotidová inverze v exonu 11 a poslední je jednobázová substituce na exonu 7. U francouzsko-kanadských jedinců byla identifikována delece 7,6 kb na 5' konci HEXA genu, která představuje přibližně 70% mutací zkoumaných v této skupině. Několik dalších

mutací HEXA genu bylo identifikováno u jedinců různých etnických skupin a většina mutací byla jedinečná pro jednotlivé rodiny. (Triggs-Raine *et al.*, 1991)

TSD je tedy způsobeno totálním nedostatkem enzymu HEXA nebo defektivní syntézou HEXA genu, což má za následek totální nedostatek, který ovlivňuje aktivitu enzymu nebo různé stupně enzymové aktivity závislosti na pacientovi a čase. Podle počátku projevení příznaků se TSD rozděluje do tří skupin. První skupina je označena jako infantilní s počátkem 3 až 6 měsíců. Druhá skupina je značena jako juvenilní s nástupem příznaků mezi 2. a 5. rokem života. Třetí skupinou je chronická skupina s nástupem mezi 1. a 2. dekadou života. (National Organization for Rare Disorders (NORD), 1983)

3.1.1 Infantilní TSD

Infantilní forma nemoci je způsobená úplným nebo téměř úplným nedostatkem aktivity enzymu HEXA A. Mozek se neúměrně zvětšuje vlivem ukládání gangliosidu v neuronech. Porucha rychle postupuje a vede k výraznému zhoršení kognitivních a fyzických funkcí.

Tento typ TSD se projevuje u kojenců mezi 3. a 6. měsícem života, do té doby mohou jevit zcela bez příznaků. Počáteční příznaky mohou obsahovat svalovou slabost, záškuby nebo trhání svalů neboli myoklonické záškuby a také přehnané reakce na leknutí při náhlém nebo neočekávaném hluku. Přehnané reakce na hluk jsou částečně způsobené zvýšenou citlivostí na zvuk (akustickou přecitlivělostí). Kojenec se tváří "vyděšeně" a ruce mrští do stran s dlaněmi nahoru a ohnutými palci. Přítomnost reakce leknutí u dětí starších několika měsíců je abnormální a je spojena s neurologickým poškozením. (National Tay-Sachs & Allied Diseases Association (NTSAD), 1957)

Mezi 6. a 10. měsícem dítě přestane získávat nové motorické dovednosti. Začne docházet k neobvyklým pohybům očí a vymizení očního kontaktu. S přibývajícím věkem může docházet ke zpomalování růstu, svalovému ochabnutí a snížení svalového tonusu (hypotonie). Dále dochází k samovolným svalovým křečím (myoklonus), strnulým, pomalým pohybům (spasticita) a ztrátě dříve získaných dovedností jako například plazení a sezení.

Pro Tay-Sachovu chorobu je nejvíce typický příznak vziku třešňově červené skvrny na oku. Tento oftalmologický příznak vzniká abnormálním nahromaděním GM2 v makule, který kontrastuje s tenkým jamkovitým průhledným pozadím odhalujícím krevní řečiště. Tento charakteristický příznak se projevuje přibližně u 90 % jedinců s infantilní TSD. (National Organization for Rare Disorders (NORD), 1983)

Ve věku 3 až 5 let se začínají objevovat závažnější komplikace jako záchvaty, potíže s polykáním, ztráta zraku a postupná ztráta sluchu. Z projevujících se kognitivních příznaků se může projevit zmatenost, dezorientace a zhoršení mentálních schopností a poté přestanou reagovat

na své okolí. Nakonec se začnou objevovat život ohrožující komplikace, např. aspirační pneumonie, které vedou k respiračnímu selhání. (Genetic and Rare Diseases (GARD), 2002)

3.1.2 Juvenilní TSD

Juvenilní forma nemoci nastává mezi 2. a 10. rokem života. Dítě může být problém s ovládním pohybů svého těla (ataxie). Ataxie dále způsobuje nekoordinovanost a celkovou nemotornost. U dětí také dochází k postupné ztrátě řeči, intelektuálních a životních dovedností. Může, ale nemusí se objevit také červeně zbarvená skvrna v očích a k degradaci zrakových nervů (atrofie zrakového nervu). U některých dětí může docházet k postupné ztrátě a degradaci buněk sítnice, což má za následek progredující ztrátu periferního vidění až slepotu. Postižené dítě tedy reaguje hůře na okolí. Život ohrožující komplikace se začínají objevovat kolem 15. roka života. (National Organization for Rare Disorders (NORD), 1983)

3.1.3 Adultní (pozdní) TSD

Pozdní nástup onemocnění se může pohybovat mezi druhou a třetí dekádou života. Příznaky a projevy onemocnění se od předešlých značně odlišují. Porucha postupuje mnohem pomaleji a mnohokrát s mírnějšími příznaky. Mezi počáteční příznaky může patřit ochabování, progresivní svalová slabost (neurogení atrofie), také nekoordinovanost a neobratnost způsobená dysfunkcí mozečku. Mohou se projevit také psychiatrické projevy. S postupem času dochází k progresi svalových záškubů (fascikulacím), křečím, slabosti a ochabnutí svalů. Nejvíce postihují čtyřhlavý sval stehenní a ohybače kyčelního kloubu a později i svaly tricepsu. Pacienti mají problémy se stáním a udržením se na místě. Často se při onemocnění schyluje k potřebě podpůrného zařízení, aby nedocházelo k pádům a dalším úrazům. V pozdní fázi onemocnění se projevuje postupná ztráta řeči a potíže s polykáním. U některých pacientů se mohou projevit akutní psychiatrické projevy, například mánie, akutní deprese nebo psychóza, a poté je zapotřebí psychiatrické péče. Mohou nastat také kognitivní obtíže včetně exekutivních funkcí a některých paměťových obtíží. (Genetic and Rare Diseases (GARD), 2002), (National Tay-Sachs & Allied Diseases Association (NTSAD), 1957)

3.2 Prognóza TSD

TSD je progresivní neurodegenerativní onemocnění. S přibývajícím věkem dítěte dochází ke zhoršování a záchvaty jsou často refrakterní na léčbu. I s nejlepší péčí pacient postižený infantilním druhem TSD umírá ve věku 4 až 5 let. Smrt bývá nejčastěji způsobena opakujícími se infekcemi. U pozdní formy onemocnění dochází k progresivním potížím s chůzí a motorickým postižením, což má za následek nutné využití adaptačních pomůcek a asistenci při pohybu. Psychiatrické příznaky přetrvávají rezistentní na léčbu. Progresivní neurologické

zhoršování často vede k vegetativnímu stavu a smrt nastává do 10 až 15 let věku. (Ramani *et al.*, 2023)

4 SYMPTOMY ONEMOCNĚNÍ

4.1 Klinické projevy

4.1.1 Třešňově červená skvrna na sítnici

Kromě motorických a kognitivních příznaků nemoci je jedním z příznaků u dětí oční abnormalita zvaná třešňová skvrna na sítnici, (viz Obr. 4). Tento stav, který se vyznačuje oválným červeným zbarvením na sítnici, lze snadno odhalit při běžném očním vyšetření. Sítnice oka (*retina*) je tenká vrstva tkáně, která lemuje zadní část vnitřní strany oční bulvy. Obsahuje milióny buněk, které vnímají světlo, barvy a jemné detaily. Pokud dojde k postižení kterékoliv části sítnice, může dojít k postižení zraku.

Tento oftalmologický příznak onemocnění je způsoben abnormálním nahromaděním GM2 v makule, který kontrastuje s tenkým jamkovitým průhledným pozadím odhalující krevní řečiště. Makula je malá oblast v samotném středu sítnice. Umožňuje nejlépe zaostřit drobné detaily na předmětech. Nahromaděný GM2 v makule může s přibývajícím časem způsobit zeslabování zraku až slepotu.

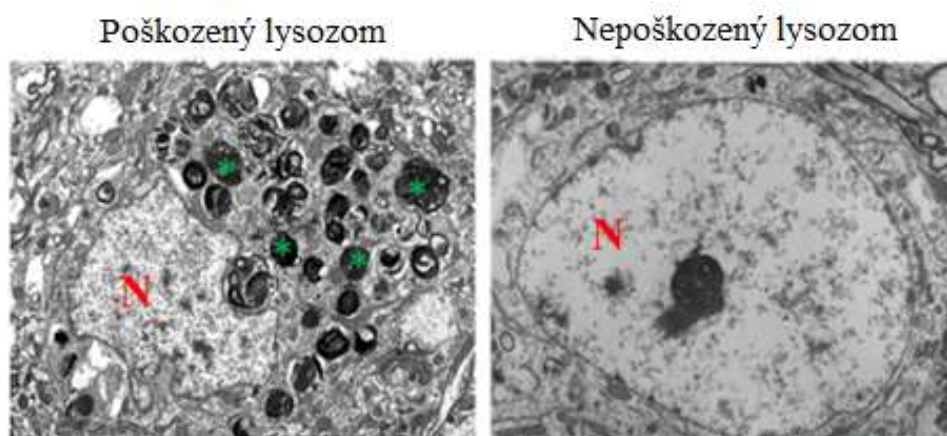
Třešňová skvrna se vyskytuje u všech kojenců s Tay-Sachsovou chorobou i u některých dětí. U dospělých se nevyskytuje. (Soleimani *et al.*, 2021), (Franceschetti *et al.*, 1980)



Obr. 4: Makulární třešňově červená skvrna na sítnici. (Převzato z Chen *et al.*, 2014)

4.1.2 Hromadění gangliosidů v mozku

Genetická změna, která způsobuje Tay-Sachsovu chorobu, má za následek nedostatek enzymu beta-hexosaminidázy A. Tento enzym je nutný k rozkladu tukové látky GM2 gangliosidu. Hromadění tukových látek poškozuje nervové buňky v mozku a míše. Nejnápadnější histologickou změnou je rozsáhlá přítomnost rozšířených neuronů obsahujících četné modifikované lyzozomy (membránová cytoplazmatická tělíska) u GM2 gangliosidózy, (viz Obr. 5). Tato tělíska jsou v podstatě patologické lyzozomy obsahující GM2 gangliosid a příbuzné glykosfingolipidy.



Obr. 5: Patologické rysy GM2 gangliosidózy (Převzato z (Cachon-Gonzalez *et al.*, 2018))

Gangliosidy (GSL) jsou velkou skupinou komplexních molekul zahrnující mnoho tisíc biologických variant, které se lokalizují především na plazmatické membráně. Na povrchu buňky se glykosfingolipidy shlukují do mikrodomén, přičemž jejich funkce se podílí na rozpoznávání buněk a přenosu signálu. GLS se podílejí na rozvoji dynamických neurologických procesů včetně neuritogeneze, axonogeneze a synaptogeneze. (Cachon-Gonzalez *et al.*, 2018), (Harwood *et al.*, 2020)

U infantilních případů TSD je většina neuronů abnormálních, ale u pozdějších forem, zejména u adultní formy se viditelnost abnormality objevuje přednostně na určitých anatomických místech. Výsledkem je jedinečný vzor a vývoj projevů onemocnění, který se zpočátku může povrchně podobat jiným onemocněním, a často vede k chybné diagnóze. (Nakamura *et al.*, 2015)

4.2 Psychiatrické projevy

Přibližně u 54 % pacientů proběhne vyšetření psychického stavu. Psychóza se vyskytuje u jedné třetiny až jedné poloviny pacientů. Z rozvinuté psychózy může dojít až k diagnostice schizofrenie, obvykle hebefrenického typu. Příznaky zahrnují vizuální a sluchové halucinace, grimasy, paranoiu, držení a regresi v dětském chování. V některých případech mohou doprovázet psychózu poruchy vědomí, poruchy paměti a neschopnost péče o sebe.

Mezi další psychiatrické příznaky lze řadit poruchy nálady. Přibližně u 27 % pacientů lze popsat změny nálady s prominentním a časovým projevem nemoci. Nejčastěji je u pacientů zaznamenána euforie a mánie. Také se může projevit unipolární deprese, ze které se může vyvinout psychóza. Může také nastat emoční labilita, atypická maniodepresivní psychóza a agitovaná deprese. (Hurowitz *et al.*, 1993)

4.3 Kognitivní projevy

Kognitivní centrum je uložené v různých částech mozku a je jednou z hlavních oblastí lidské psychiky. Prostřednictvím kognitivních funkcí je člověk schopen rozpoznávat svět kolem sebe, jednat, reagovat a zvládat různé úkoly. Myšlenkové procesy umožňují člověku učit se, zapamatovat si a přizpůsobit se neustále se měnícím podmínkám okolí. Kognitivní funkce zahrnují kromě paměti také koncentraci, pozornost, rychlost myšlení, řečové funkce, schopnost pochopení informace. Jednotlivé kognitivní funkce na sebe navazují a jsou vzájemně propojeny. Jedna bez druhé nemohou samostatně fungovat. (Foroughi *et al.*, 2016)

Kognitivní funkce byly prověřeny u 55 % pacientů a u 60 % z těchto případů byly označeny za normální. U pacientů s potvrzenou abnormální kognitivní funkcí, se závažnost poruch pohybuje od mírného deficitu paměti až k vysokému globálnímu kognitivnímu poklesu a demenci. Při neuropsychologickém testování je nejtypičtější nízké skóre na Wechslerově paměťové stupnici. Pacienti s poklesem IQ nemusí vykazovat žádnou změnu. V některých případech s nízkým poklesem IQ je příznakem porucha řeči. U pacientů s výraznějším poklesem IQ, kdy jsou zařazeny do mentálně defektivního rozmezí poklesu, přetrvávají závažné kognitivní omezení používání jazykových a slovních znalostí, vizuopoprostorových schopností, psychomotorické koordinace a paměti. Mohou být prokázány významné dysfunkce čelního laloku, s perseverací, konfabulací, špatným úsudkem a vzhledem až úplnou neschopností provést Wisconsin Card Sorting test, který se často používá k měření kognitivních procesů vyšší úrovně, jako je pozornost, vytrvalost, abstraktní myšlení. (MacQueen *et al.*, 1998)

4.4 Neurologické projevy

Neurologické příznaky se odrážejí od zapojení horních a dolních motorických neuronů, bazálních ganglií a mozečku. V rámci vyšetření se zahrnuje prozkoumání smyslových systémů

a kraniálních nervů. Rámec postižených systémů se mezi jednotlivci značně liší, což je způsobeno tím, v jakém smyslu je každý systém ovlivněn. Některé případy se projeví jako Friedreichova ataxie a jiné jako spinální svalová atrofie. Dystrofie a dyskineze se vyskytuje téměř u 50 % všech pacientů. Vyskytuje se také velmi vysoká míra pohybových poruch a to až 75 % pacientů. (Rosebush *et al.*, 1995)

Test retropulze je považován za zlatý standard pro hodnocení stupně posturální nestability. Samotné provedení testu zahrnuje rychlé narušení rovnováhy směrem dozadu a počet kroků korigujících rovnováhu nebo jejich úplnou absenci. Zdravé osoby korigují tyto poruchy buď jedním nebo dvěma kroky, nebo bez jakéhokoli kroku, přičemž se rychle zavěsí v kyčlích a zároveň kývají rukama dopředu jako protizávaží. U pacientů s poruchou rovnováhy jsou kroky korigující rovnováhu často příliš malé a nutí pacienty udělat více než dva kroky. Udělat tři anebo více kroků se obecně považuje za abnormální. Výrazně postižení pacienti pokračují v krocích vzad, aniž by získali rovnováhu a musí být zachyceni vyšetřujícím personálem. Ještě silnější postižení pacienti se nedokážou zcela koordinovat a padají dozadu, aniž by udělali jakýkoliv korekční krok. (National Organization for Rare Disorders (NORD), 1983)

5 DIAGNOSTIKA TSD

Diagnózu TSD lze stanovit pomocí důkladných klinických vyšetření a specializovanými krevními testy. Při diagnóze krevními testy se měří hladina aktivity enzymu hexosaminidáza A v séru, lymfocytech nebo kožních fibroblastech. Choroba se dále stanovuje pomocí molekulárně genetického vyšetření mutací v genu HEXA. Pro jednoznačné stanovení se provádí enzymatické potvrzení. (Zhang *et al.*, 2019)

5.1 Molekulárně genetické testování

Genetické testování zahrnuje získání DNA ze vzorku buněk těla za účelem identifikace specifických genů, chromozómů nebo proteinů, včetně těch, které jsou zmutované. Testy mohou být použity k určení genetických linií, k potvrzení nebo vyloučení genetické poruchy, k posouzení rizika vzniku nebo přenosu genetické poruchy a k výrobě léků, které mohou být nejúčinnější na základě specifického genetického profilu. Testy lze provádět z krve, moči, slin, tělesných tkání, kostí nebo vlasů. Pro diagnostiku mutace v HEXA genu můžeme využít tři související metody. (Rosen, 2003)

5.1.1 Polymerázová řetězová reakce (PCR)

PCR je metoda, která užívá stejný princip, na jakém je založena syntéza DNA během replikace DNA v buňce. Provádí se za účelem amplifikace (zmnožení) určitého úseku chromozómu, jako je gen HEXA nebo dokonce určitý úsek genu HEXA. Amplifikovaný úsek DNA je ohraničen tzv. primery, což jsou fragmenty DNA o 20 – 25 nukleotidech. Nukleotidy díky své komplementaritě přisedají ke koncům vybraného úseku. Od těchto přisedlých úseků probíhá syntéza DNA.

Samotnou syntézu provádí termostabilní DNA polymeráza, izolovaná nejčastěji z bakterie *Thermus aquaticus*. Polymeráza se přidává, aby se připojily primery a zahájila se replikace. Cyklické změny teplot umožní denuraci DNA (rozvolnění na jednotlivé řetězce) a přisedání primerů a syntézu DNA. Postup se opakuje, dokud se nedosáhne požadované amplifikace. (Protokol: Polymerázová řetězová reakce (PCR), 2022)

5.1.2 Gelová elektroforéza

Elektroforézou lze rozdělit fragmenty nukleových kyselin dle jejich velikostí. Principem je využívání rozdílné pohyblivosti jednotlivých fragmentů v elektroforetickém gelu způsobené jejich rozdílnou velikostí. Obvykle platí, že kratší fragmenty migrují rychleji než delší. Nejvyužívanější je elektroforéza, kdy se molekuly nukleových kyselin separují buď na agarosovém či polyakrylamidovém gelu.

Amplifikovaná DNA se umístí na gel při zapojení elektrického proudu. Poté se objeví na gelu a po něm se pohybuje proti záporné elektrodě. Nukleová kyselina nese díky záporně nabitým fosfátům záporný náboj. Proto se v elektrickém poli pohybuje od záporného pólu (katody) ke kladnému (anodě). Pohyb v gelu je kontrolován pomocí barviva přítomného v nanášecím pufru, se kterým se roztok DNA před nanesením na gel smíchá. Nejčastěji se využívají fluorescenční barviva, která jsou pak viditelná pod UV lampou. (Protokol: Elektroforetická separace nukleových kyselin, 2022)

5.1.3 Sekvenční analýza

Sekvenování je biochemická metoda, která má za cíl stanovit primární struktury nukleových bází (A, C, G, T). Znalost Sekvence DNA se používá k odvození informace o aminokyselinové sekvenci kódovaných proteinů, o regulaci jejich tvorby a umožní stanovit charakter mutací. Protože TSD je způsobené mutacemi, může se zjistit změna DNA porovnáním genu HEXA normálního jedince a postiženého. To se provádí Sangerovým sekvenováním pomocí primerů. (Cytogenetika — Cytogenetická laboratoř Brno, 2000)

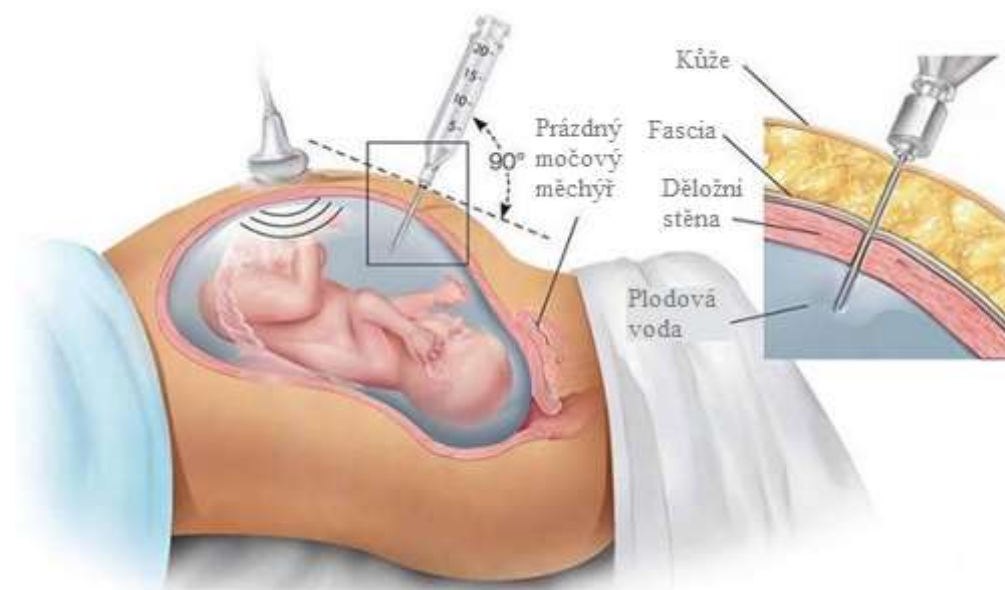
Sangerovo sekvenování v kapalinovém provedení je v dnešní době nejpoužívanější a nejspolehlivější metodou sekvenování. Při kapilárním sekvenování jsou sekvenované fragmenty DNA připravené PCR amplifikací. V modifikované podobě metoda využívá fluorescenčně značených dideoxynukleotidů, což umožňuje provedení reakce v jedné zkumavce. Produkty získané ze sekvenace jsou nadále analyzovány kapilární elektroforézou a z ní je získán výsledný sekvenogram (Centrum prenatální diagnostiky, 2010). Chybovost Sangerovy metody se pohybuje kolem 1,5 % (tzn. jedna báze z cca 66 bází je přečtena chybně). (LabGuide Průvodce laboratoří, 2022)

5.2 Prenatální vyšetření

Při podezření TSD u plodu je možné stanovit diagnózu již prenatálně. Stanovení se provádí na základě specializovaných testů, jako je aminocentéza a odběr vzorků choriových klků (CVS). Tyto vzorky se studují za účelem stanovení aktivity hexosaminidázy A. Výrazné snížení nebo nepřítomnost aktivity enzymu naznačuje diagnózu. Prenatální diagnóza je také možná za pomoci molekulárně genetického vyšetření ze vzorku tkáně získané při aminocentéze nebo CVS. Prenatální vyšetření se provádí zejména při výskytu mutace v genu HEXA způsobující onemocnění v rodině. (Ghi *et al.*, 2016)

5.2.1 Aminocentéza

Při aminocentéze se odebírá vzorek tekutiny, která obklopuje vyvíjející se plod. Aminocentéza by měla být provedena v rozmezí mezi 15. a 16. týdnem těhotenství. Odběr plodové vody se provádí za pomoci ultrazvuku přes břišní stěnu (transabdominálně) eventuálně přes děložní čípek (transabdominální), kdy se zavede do amniálního vaku tenká jehla, (viz Obr. 6). Punkční jehlou se odebere cca 10 % z celkového objemu plodové vody. V amniální tekutině se vyskytují odloupané buňky z plodu a plodových obalů. Největším rizikem spojeným s provedení aminocentézy je vyvolání spontánního potratu. Riziko spontánního potratu se pohybuje v rozmezí 0,5 – 1,0 %. (Centrum prenatalní diagnostiky, 2010)



Obr. 6: Schéma provedení aminocentézy.

(Převzato z Bakalářské práce <https://hdl.handle.net/10195/76522>)

5.2.2 Odběr choriových klků (CVS)

Zatímco u aminocentézy se odebírá vzorek tekutiny okolo plodu, při CVS se odebírá malé množství buněk přímo z placenty (choriové klky). Největší výhodou je, že odběr tkáně se může provádět už od 11. týdne těhotenství. Embryonální základ placenty a plodu je stejný, lze k vyšetření použít i vzorek placenty pro stanovení aktivity hexosaminidázy A. Toto vyšetření se provádí ambulantně pod kontrolou ultrazvuku. Přes břišní stěnu je zavedena tenká punkční jehla do placenty plodu, odkud se odebere malý vzorek tkáně, (viz Obr. 7). Největším rizikem je riziko vyvolání potratu, a to zhruba v 1 %. Dalšími riziky je vyvolání krvácení a bolesti. Při vyšetření je rovněž vyšší riziko krvácení a tonizace dělohy. Vyšetření se nedoporučuje pro Rh negativní matky. (Centrum prenatalní diagnostiky, 2010)



Obr. 7: Schéma odběru chloriových klků (CVS)

(Převzato z: <https://asklepionkamyk.cz/nemoci/odber-choriovych-klku-cvs-co-je-to-kdy-a-proc-se-pouziva.html>)

5.2.3 Kordocentéza

Kordocentéza je vyšetření sloužící k odběru fetální krve (krev plodu) z pupečníku. Provádí se až po 20. týdnu těhotenství. Dříve odběr není možný z důvodu špatně viditelné pupeční šňůry pod ultrazvukem. Samotný odběr se provádí transabdominálně při kontrole pomocí ultrazvuku. Punkce se nejčastěji provádí v místě placentárního úponu pupečníku, (viz Obr. 8). Jehlou se odebere zhruba 3 – 4 ml fetální krve pro další stanovení. Aby byla vyloučena kontaminace mateřskou krví, musí se ještě stanovit fetální hemoglobin ve vzorku pro kontrolu. Riziko spontánního potratu je ojedinělé v rozmezí 0,5 – 1 %. (Centrum fetální medicíny a ultrazvukové gynekologické diagnostiky)



Obr. 8: Schéma provedení kordocentézy

(Převzato z <https://ehealthhall.com/>)

5.3 Oftalmologické vyšetření sítnice

Oftalmologové používají k přímému i nepřímému vyšetření sítnice řadu testů. Jedním z testů je Amslerova mřížka. Jedná se o jednoduchou složenou mřížku z rovnoběžných čar probíhajících ve dvou směrech. Pokud některá z čar vypadá dle vnímání pacienta zvlněně, může to být příznakem makulární degenerace. Dalším prováděným testem je Optická koherentní tomografie (OCT). Jedná se o neinvazivní zobrazení sítnice. Toto vyšetření je podobné počítačové tomografii (CT) vytvářející detailní průřezové snímky tkáně sítnice. Při rutinní kontrole lékař využívá retinoskop. Retinoskop je přístroj typu svítilny, který se využívá k přímému pohledu na tkáň sítnice. Před vyšetřením je nutné podání rozšiřujících očních kapek, které otevrou zornici a usnadní tak pohled na sítnici. (NeoVise- lepší zrak, lepší život, 2015)

5.4 Barvení membránových cytoplazmatických tělísek

Membránová cytoplazmatická tělíska (MCB) se barví pomocí činidla Periodic acid-Schiff (PAS) a protilátek proti GM2 gangliosidu. Aktivace a expanze mikroglie je patrná v mnoha oblastech a odhaluje se barvením na buněčné markery, jako je CD68, který je zde prominentní v jádrech thalamu. Neurodegenerace je zjištělná barvením stříbrem, hojně se vyskytuje v tělech neuronálních buněk a axonech, např. ve vnitřním mozku. Narušená autofagie v neuronech se projevuje společným barvením proteinů p62 a ubikvitinu. (Jeyakumar, 2003)

6 MOŽNOSTI LÉČBY A TERAPIE

Léčba TSD se skládá převážně z podpůrné pomoci zaměřující se na zajištění adekvátní výživy, zvládnání infekčních onemocnění, kontroly záchvatů, ochranu dýchacích cest a včasnou fyzickou terapii. Regulace záchvatů většinou vyžaduje podávání antiepileptik. Antiepileptika se řadí mezi širokou skupinu léčiv, která se podávají pro zmírnění záchvatů. Principy mechanismů jednotlivého působení léčiv se u každého výrobku odlišuje. Obecně však antiepileptika pomáhají stabilizovat membránu nervových buněk, zesilují nebo modifikují vliv tlumivého neurotransmiteru GABA (gama-aminomáselná kyselina) v mozku a blokují vliv aktivačního neurotransmiteru označovaného jako glutamát. Záchvaty však často progredují a mění svůj vzorec, proto je důležitá častá změna dávek a nových léků. (Medscape Logo , 2022)

Terapeutická léčba pro TSD zahrnuje enzymovou substituční terapii, transplantaci buněk, terapii snižující množství substrátů, terapii zvyšující množství enzymů a genovou terapii.

Důležité je také poskytovat psychologickou podporu pacientům a rodinným příslušníkům. Rodinní příslušníci se často začleňují do skupin, které sdružují rodiny s podobně postiženými dětmi, aby na to nebyli sami. (Ramani *et al.*, 2023)

6.1 Enzymová substituční terapie (ERT) a transplantace buněk

Jedná se o slibnou terapii do budoucna, v současné době ale méně účinná, protože nedokáže proniknout přes hematoencefalickou bariéru a zabránit tak neurologickým komplikacím. Dalším nevyřešeným problémem je syntéza obou podjednotek. Syntéza Hexa A se ošetřuje alfa-mannosidázou, aby se lépe odhalily zbytky manózy 6 na N-glykanech. (Cachon-Gonzalez *et al.*, 2018)

Léčbu pomocí substituční terapie předvídali lékaři už roku 1964, kdy byl identifikován enzymatický nedostatek kyselé maltázy u poruchy ukládání glykogenu u Pompeho choroby. První a dosud neúspěšnější léčba pomocí enzymatické suplementace je léčba Gaucherovy choroby typu 1. Po téměř 25 letech na cílenou populaci makrofágů prostřednictvím avidního manózového receptoru. Nyní je přístup ERT komerčně známý a byly vyvinuty i pro další onemocnění s výrazným fenotypem, mezi které patří např. Fabryho syndrom. (Barton *et al.*, 1990)

V minulosti bylo injekčně aplikováno purifikované Hex A intravenózně kojenci se Sandhoffovu chorobu. Nebyl zjištěn žádný klinický přínos. Hex A byl přítomen v játrech, ale ne v mozkomíšním moku nebo mozkovém parenchymu. Přesto že při dalším pokusu byl podán purifikovaný Hex A přímo do mozkomíšního moku nebyli prokázány žádné klinické výsledky. (Desnick *et al.*, 1972)

6.2 Enzymová posilující terapie

Většina mutací TSD není lokalizovaná v aktivním místě, ale nejčastěji způsobuje nestabilitu nativně složeného proteinu. Strategie pro snížení substrátu zahrnuje využití molekul chaperonů ke stabilizaci enzymu. Chaperon je speciální protein, který je v buňce využíván ke skladování většiny bílkovin do jejich správného prostorového uspořádání. Farmakologické chaperonů, které se využívají, jsou kompetitivní inhibitory specifické pro enzym. Prokázalo se, že rekombinantní lidský protein tepelného šoku 70 (HSP70) zlepšuje vazbu několika enzymů degradujících sfingolipidy na jejich základní kofaktor *in vitro*. HSP70 účinně pronikne do cévní nervové soustavy a inhibuje akumulaci glykosfingolipidů. Perorální podání léku Arimoklonu, molekulárního koinduktoru HSP, který byl podán v klinické studii, rekapituloval účinky rekombinantního lidského HSP70, z čehož vyplývá, že léčba založená na proteinech teplotního šoku má slibné výsledky. Studie s inhibitorem Hexa A pyrimetaminem prokázaly zvýšení hladiny Hexa A na čtyřnásobek, ale klinický přínos nebyl dosud publikován. (Kirkegaard *et al.*, 2016)

6.3 Substrátová redukční terapie (SRT)

Norman Radin byl první, kdo navrhl snížení nahromaděného substrátu u poruch částečnou inhibicí substrátově specifické syntézy. Aby byla tato léčba úspěšná, je třeba, aby se v organismu nacházely významné zbytkové nebo hydroplánové aktivity. Principem léčby je vyvážená rychlost syntézy substrátu s rychlostí enzymatické degradační síly. (Radin *et al.*, 1996)

UDP-glukóza: N-acylsfingosin, který byl prokázán za účinný a bezpečný u pacientů s non-neuronopatickou Gaucherovou chorobou. Glukosylceramid je prvním krokem k biosyntéze glykosfingolipidů, mezi které zapadá i GM2 gangliosid. Inhibitory glukosylceramidu by mohl být v zásadě použit k léčbě glukosylceramidu GM2 za předpokladu, že překoná hematoencefalicky přechodnou bariéru. Lék Miglustat (N-butyldeoxynojirimycin) patří mezi skupinu třídy inhibitorů glukosylceramidu syntézy. Přibližně 20 % plazmatických koncentrací léku bylo po podání nalezeno v lidském mozkomíšním moku, což naznačuje, že může do určité míry překročit hematoencefalickou bariéru. Lék je registrován jako lék druhé volby pro léčbu Gaucherovy choroby typu 1 a jako jediný schválený lék u neurodegenerativního onemocnění Niemann-Pick typu C. (McEachern *et al.*, 2007), (Cox *et al.*, 2000)

Lék v klinické studii u pacientů s TSD s pozdním nástupem onemocnění nedosáhl svého cílového účinku. Prozatím FDA neschválila použití Miglustatu u Tay-Sachovy choroby. Navzdory tomuto výsledku se hledání inhibitorů, které by snížily hromadění substrátu je nadále aktivní v oblasti vědeckého bádání. Další rozvoj substrátové redukční terapie u některých sfingolipidových poruch se zdá účinný s kombinací s terapiemi, které doplňují narušenou lysozomální degradační funkci. (Platt *et al.*, 1994), (Maegawa *et al.*, 2009)

6.4 Genová terapie

Jelikož je TSD choroba způsobená mutací jednoho genu, vhodnou volbou je genová terapie. Velkého pokroku ve výzkumu bylo dosaženo vývojem vektorů na bázi adenosinových virů. Největším omezením vektorů na bázi adeno je jejich schopnost přenášet konstrukty. Klinicky významná terapie je taková, u níž by měl vektor nést izoenzym Hex A obsahující jak podjednotku alfa, tak i beta. Prozatím se vynakládá úsilí na vývoj virových vektorů pro účinné podávání izoenzymů.

Genová terapie je cílená manipulace s lidským genetickým kódem. Tato terapie je již dlouho očekávána a je obzvláště žádaná u lysozomálních onemocnění, jako je GM2 gangliosidoza, u které je neurodegenerace výrazná. Mnoho neuropatických onemocnění má v jistém smyslu vhodné vlastnosti pro tento způsob léčby. Onemocnění je způsobeno defekty v jednotlivých genech, jejichž produkty jsou přirozeně vylučovány, což je vlastnost, kterou lze při léčbě využít. Transdukce relativně malého počtu genů může dodat dostatečné množství korekčního enzymu, aby se doplnil nedostatek ve velkém objemu tkáně, a může být syntetizováno a vylučováno velké množství enzymu bez cytotoxických účinků. Velký deficit obsahu aktivního proteinu je odhadován asi na 10 % z celkového počtu, které jsou potřebné k zabránění onemocnění. V současné době je pro tuto léčbu největším problémem úspěšné a včasné dodání opraveného genu do místa, kde je potřebný. Důvodem je, že celý nervový systém, který se skládá z mnoha složitých domén a spojení, se podílí na degenerativním procesu. Bez ohledu na uvedené překážky je výzkum velmi nadějný, dostatečně podporovaný a financovaný v akademickém kruhu se slibnými pokroky. (Cachon-Gonzalez *et al.*, 2018)

6.5 Pyrimethamin

Studie ukázala, že mnoho mutací v alfa nebo beta podjednotce Hex A lze částečně podchytit zvýšením hladiny proteinu enzymu i jeho aktivity v lysozómech po podání léčiva Pyrimethaminu. Při klinické studii bylo cílem zjistit srážlivost a účinnost léčby pacientů s pozdní GM2 gangliosidózou. Pyrimethamin byl podáván perorálně s postupně se stupňujícími dávkami až do 100 mg denně po dobu 16 týdnů. Srážlivost byla hodnocena pomocí pravidelných hematologických a klinických biochemických studií. Účinnost léčby byla hodnocena opakovaným měřením aktivity leukocytů Hex A, vyjádřena ve vztahu k aktivitě lysozomální beta-glukorinidázy. U pacientů bylo zaznamenáno až čtyřnásobné zvýšení aktivity Hex A při dávkách 50 mg denně nebo nižší. Při studii bylo však také zjištěno, že při dávce 75 mg denně a výše se u většiny pacientů vyskytla řada významných nežádoucích účinků. V závěru studie bylo zjištěno, že léčba pyrimethaminem zvyšuje aktivitu Hex A u pacientů s pozdním nástupem TSD při nižší dávce, kdy se nevyskytují žádné vedlejší účinky, a zpomaluje progresi onemocnění. V současné době probíhá

rozšíření těchto studií a pracuje se na vývoji metod hodnocení klinické účinnosti. (Clarke *et al.*, 2011)

7 PREVENCE A MINIMALIZOVÁNÍ VÝSKYTU

U rodičů plodu lze jako možnost otestovat, zda jsou přenašeči a zda jejich potomci nesou obě recesivní alely způsobující TSD. Rodiče se pak mohou rozhodnout pro interrupci.

Příbuzní jedinců, u kterých se v rodině vyskytuje TSD, se nechávají testovat, zda jsou přenašeči HEXA genu či nikoliv. Některé ortodoxní židovské skupiny, jako je Dor Yeshorim, provádějí před početím potomka genetické screeningové vyšetření, aby případně zvážili možnost jiného postupu při rozšiřování rodiny. Mezi tyto možnosti patří asistovaná reprodukce (ART), jako je oplodnění *in vitro* (IVF) nebo adopce. Páry při zjištění přenašečství konzultují svou situaci a další postup s genetickým poradcem (Cure Tay-Sachs Foundation CTFS, 2007). Screening na TSD se provádí od 70. let minulého století a díky němu se počet narozených dětí Aškenázského původu s touto chorobou snížil až o 90 %. (Nyhan *et al.*, 2019)

7.1 Testování nosičství zmutované alely

Testování nosičství pro TSD chorobu lze provést ze vzorku krve. U jedince se stanovuje, zda nese jednu kopii genu HEXA způsobující onemocnění. Příbuzní jedinci mohou být testováni, aby zjistili, zda jsou přenašeči onemocnění či nikoli.

TSD se primárně stanovuje enzymovým testem z krve. Jedinec s rodinnou anamnézou zjišťující TSD může po konzultaci se svým lékařem podstoupit jednoduchý odběr krve, ze které se pak stanoví hladina hodnoty enzymu Hex A.

Potřebná aktivita enzymu β – hemoxidázy je velmi malá k dostatečnému rozložení GM2 gangliosidy. Někteří jedinci proto mohou mít pouze jednu mutantní kopii genu HEXA. Tito jedinci budou mít abnormálně nízkou hladinu enzymové aktivity v krvi, ale stále dostatečnou k odbourávání tukových látek v nervovém systému. (Rosen, 2003)

Dokázalo se, že jedinec s postižením TSD má hodnotu aktivity β – hemoxidázy mezi 0 a 10 %. Dětské pacienti mají 0 % a dospělí mezi 5 a 10 %, u nichž se již objevují různé příznaky. Vyšší aktivita než 10 % vede k příznakům onemocnění. Jedinci s hodnotou na nebo pod kritickou hranicí mají viditelné symptomy jako např. třesovitě červenou skvrnu. Je to důsledek hromadění lipidů GM2 gangliosidů, které blokují krevní zásoby a narušují tak zrak pacienta. (Ramani *et al.*, 2023)

8 ZÁVĚR

Bakalářská práce shrnuje z různých hledisek geneticky dědičnou Tay-Sachovu chorobu. Tay-Sachova choroba je autosomálně recesivní genetické onemocnění, které postihuje především dětskou populaci, a to v rovnocenném intersexuálním poměru mezi chlapci a dívkami. Toto onemocnění má zajímavou a hlubokou historii. V dřívějších dobách, které se pojily se vznikem, resp. s „vyštěpením“ zmutované alely, se vyskytovalo nejvíce postižených jedinců především u obyvatel Aškenázského původu. Tito jedinci už v předminulém století geneticky formovali více než 80 % světové Židovské populace.

Vysoká frekvence určitých genetických poruch Židů Aškenázského původu dokazuje, že zakladatelský chromozóm nesoucí recesivní alelu onemocnění byl původně ve velmi malé populaci, tzv. v populačním izolátu, který čítal pouze okolo stovky nepříbuzných jedinců. Vlivem intenzivní migrace populací v průběhu dvou století se tyto genetické poruchy rozšiřovaly i na jiné kontinenty a počet Aškenázských Židů na celém světě narostl až na cca 10 milionů.

V úvodní kapitole bakalářské práce je popsána historie objevení onemocnění u Aškenázských Židů. Dále práce zahrnuje historický kontext a sňatkovou politiku u ortodoxních židovských populací. Další oddíly práce popisují rozdíly mezi infantilní, juvenilní a adultní formou genetické choroby. V dalších statích jsou přiblíženy také symptomy a to jak klinické, psychiatrické, kognitivní, tak i neurologické. Následuje kapitola, která se věnuje podrobné diagnostice onemocnění. Zahrnuje molekulární diagnostické vyšetření, prenatalní a oftalmologické vyšetření. Konečná kapitola nabízí možnosti terapie na základě výzkumů z různých světových klinických studií. V závěru je popsána prevence a minimalizování výskytu tohoto specifického onemocnění.

9 SEZNAM CITOVANÉ LITERATURY

BARTON, N.W., F.S. FURBISH, G.J. MURRAY, M. GARFIELD a R.O. BRADY, 1990. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **87**(5), 1913-1916. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.87.5.1913

BEHAR D.M., METSPALU E., KIVISILD T., ACHILLI A., HADID Y., TZUR S., PEREIRA L., AMORIM A., QUINTANA-MURCI L., MAJAMAA K., HERRNSTADT C., HOWELL N., BALANOVSKY O., KUTUEV I., PSHENICHNOV A., GURWITZ D., BONNE-TAMIR B., TORRONI A., VILLEMS R., SKORECKI K., 2006. The Matrilineal Ancestry of Ashkenazi Jewry: Portrait of a Recent Founder Event. *The American Journal of Human Genetics*. **78**(3), 487-497. ISSN 00029297. Dostupné z: doi:10.1086/500307

CACHON-GONZALEZ, M.B., E. ZACCARIOTTO a T.M. COX, 2018. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Current Gene Therapy*. **18**(2), 68-89. ISSN 15665232. Dostupné z: doi:10.2174/1566523218666180404162622

Centrum fetální medicíny a ultrazvukové gynekologické diagnostiky: Gynekologicko-porodnická klinika VFN a I. LF UK v Praze [online]. [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: <https://cfm.gynpor.cz/centrumfetmediciny/>

Centrum prenatální diagnostiky: pracoviště odborníků na prenatální diagnostiku [online], 2010. Brno [cit. 2023-05-27]. Dostupné z: <https://www.prenatalni.cz/>

CLARKE, J.T.R., D.J. MAHURAN, S. SATHE, E.H. KOLODNY, B.A. RIGAT, J.A. RAIMAN a M.B. TROPAK, 2011. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay–Sachs or Sandhoff variants). *Molecular Genetics and Metabolism*. **102**(1), 6-12. ISSN 10967192. Dostupné z: doi:10.1016/j.ymgme.2010.09.004

COX, T., R. LACHMANN, C. HOLLAK et al., 2000. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *The Lancet*. **355**(9214), 1481-1485. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(00)02161-9

Cure Tay-Sachs Foundation CTFS [online], 2007. Phoenix AZ: The Cure Tay-Sachs Foundation [cit. 2023-05-22]. Dostupné z: <https://www.curetay-sachs.org/ourbrochure.jsp>

Cytogenetika — Cytogenetická laboratoř Brno [online], 2000. Brno [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: <https://www.cytogenetika.cz/sluzby/sangerovo-sekvenovani/>

DESNICK, R., P. SNYDER, S. DESNICK, W. KRIVIT a H. SHARP, 1972. Sandhoff's Disease: Ultrastructural and Biochemical Studies. *Sphingolipids, Sphingolipidoses and Allied Disorders*. Boston, MA: Springer US, 351-371. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. ISBN 978-1-4757-6572-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4757-6570-0_25

FOROUGH, C.K., S.S. MONFORT, M. PACZYNSKI, P.E. MCKNIGHT a P.M. GREENWOOD, 2016. Placebo effects in cognitive training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **113**(27), 7470-7474. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1601243113

FRANCESCHETTI, S., G. UZIEL, S. DI DONATO, L. CAIMI a G. AVANZINI, 1980. *Cherry-red spot myoclonus syndrome and alpha-neuraminidase deficiency: neurophysiological, pharmacological and biochemical study in an adult*. **43**(10), 934-940. ISSN 0022-3050. Dostupné z: doi:10.1136/jnnp.43.10.934

Genetic and Rare Diseases (GARD) [online], 2002. Gaithersburg: Rare Diseases Act [cit. 2023-05-03]. Dostupné z: <https://rarediseases.info.nih.gov/about>

GHI, T., A. SOTIRIADIS, P. CALDA, F. DA SILVA COSTA, N. RAINE-FENNING, Z. ALFIREVIC a G. MCGILLIVRAY, 2016. In: *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics*. 48. s. 256-258.

HARWOOD, J., E. LLOYD-EVANS, M. VAN EIJK, M.J. FERRAZ, R.G. BOOT a J.M.F.G. AERTS, 2020. Lyso-glycosphingolipids: presence and consequences. *Essays in Biochemistry*. **64**(3), 565-578. ISSN 0071-1365. Dostupné z: doi:10.1042/EBC20190090

HATINA, J. a B. SYKES, 1993. *Lékařská genetika: Problémy a přístupy*. 1st. New York: Wiley-Liss,. ISBN 80-200-0700-8.

HUROWITZ, G.I., J.M. SILVER, M.F. BRIN, D.T. WILLIAMS a W.G. JOHNSON, 1993. Neuropsychiatric aspects of adult-onset Tay-Sachs disease: two case reports with several new findings. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. **5**(1), 30-36. ISSN 0895-0172. Dostupné z: doi:10.1176/jnp.5.1.30

JACKSON, M., L. MARKS a G.H.W. MAY, 2018. The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry: Understanding biochemistry 4*. Portland press, **65**(5), 660-663.

JEYAKUMAR, M., 2003. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. *Brain*. **126**(4), 974-987. ISSN 14602156. Dostupné z: doi:10.1093/brain/awg089

KANDERT, Josef, 2014. Sňatky Přemyslovců aneb Jak si vybírali ženichy a nevěsty. *Historická sociologie*. **2013**(2), 117-124. ISSN 2336-3525. Dostupné z: doi:10.14712/23363525.2014.24

KIRKEGAARD T., GRAY J., PRIESTMAN D.A., WALLOM KL., ATKINS J., OLSEN O.D., KLEIN A., DRNDARSKI S., PETERSEN N.H.T., INGEMANN L., SMITH D.A., MORRIS L., BORNÆS C., JØRGENSEN S.H., WILLIAMS I., HINSBY A., ARENZ CH., BEGLEY D., JÄÄTTELÄ M., PLATT F.M., 2016. Heat shock protein-based therapy as a potential candidate for treating the sphingolipidoses. *Science Translational Medicine*. **8**(355). ISSN 1946-6234. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aad9823

LabGuide Průvodce laboratoří: Klasické metody sekvenování [online], 2022. [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: <https://labguide.cz/>

LEWIS, R.G. a B. SIMPSON, 2022. Genetics, Autosomal Dominant. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

MACQUEEN, Glenda, Patricia ROSEBUSH a Michael MAZUREK, 1998. Neuropsychiatric Aspects of the Adult Variant of Tay-Sachs Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. **10**(1), 10-19. ISSN 0895-0172. Dostupné z: doi:10.1176/jnp.10.1.10

MAEGAWA G.H.B., BANWELL B.L., BLASER S., SORGE G., TOPLAK M., ACKERLEY C., HAWKINS C., HAYES J., CLARKE J.T.R., 2009. Molecular Genetics and Metabolism: Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *ScienceDirect*. **98**(1-2), 215-224.

MCEACHERN K.A., FUNG J., KOMARNITSKY S., SIEGEL C.S., CHUANG WL., HUTTO E., SHAYMAN J.A., GRABOWSKI G.A., AERTS J.M.F.G., CHENG S.H., COPELAND D.P., MARSHALL J., 2007. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. **91**(3), 259-267. ISSN 10967192. Dostupné z: doi:10.1016/j.ymgme.2007.04.001

Medscape Logo: Antiepileptika [online], 2022. University of South Alabama College of Medicine: USA Health South (CEP) [cit. 2023-06-05]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>

NAKAMURA, S., Y. SAITO, A. ISHIYAMA, K. SUGAI, T. ISO, M. INAGAKI a M. SASAKI, 2015. Correlation of augmented startle reflex with brainstem electrophysiological responses in Tay–Sachs disease. *Brain and Development*. **37**(1), 101-106. ISSN 03877604. Dostupné z: doi:10.1016/j.braindev.2014.01.011

National Organization for Rare Disorders (NORD): charity organization [online], 1983. Washington, DC Office [cit. 2023-04-15]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/tay-sachs-disease/>

National Tay-Sachs & Allied Diseases Association (NTSAD) [online], 1957. Boston: Sussmans, Dunkells, Berkman [cit. 2023-05-03]. Dostupné z: <https://ntsad.org/diseases/tay-sachs-disease/infantile-tay-sachs-disease/>

NeoVise- lepší zrak, lepší život: Odborná oční vyšetření [online], 2015. [cit. 2023-05-10]. Dostupné z: <https://www.neovize.cz/odborna-ocni-vysetreni/vysetreni-oct-ocni-koherencni-tomograf/>

NEWMAN, J., G. SIVAN, B. NOSEK, L. PAVLÁT a D. ZISS, 1992. *Judaismus od A do Z: slovník pojmů a termínů*. Praha: Sefer. Judaika. ISBN 80-900-8953-4.

NYHAN, W.L., B.A. BARSHOP, G.F. HOFFMANN a A.A. AQUEEL, 2019. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases*. In: . 4. Boca Raton, s. 662-685. ISBN 9781138196599.

PERL, D.P., 2001. Barney Sachs and the history of the neuropathologic description of Tay-Sachs disease. *Advances in Genetics*. (44). Dostupné z: doi:10.1016/s0065-2660(01)44066-1

PLATT, F.M., G.R. NEISES, R.A. DWEK a T.D. BUTTERS, 1994. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. *J Biol Chem*. **269**(11).

Protokol: Elektroforetická separace nukleových kyselin: LabGuide Průvodce laboratoří [online], 2022. In: . [cit. 2023-05-22]. Dostupné z: <https://labguide.cz/protokoly/elfo/>

Protokol: Polymerázová řetězová reakce (PCR): LAB Guide Průvodce laboratoří [online], 2022. In: . [cit. 2023-05-22]. Dostupné z: <https://labguide.cz/metody/pcr/>

- RADIN, a S. NORMAN, 1996. Treatment of Gaucher disease with an enzyme inhibitor. *Glycoconjugate Journal*. **13**(2), 153-157.
- RAMANI, P.K. a Sankaran PARAYIL, 2023. *Tay-Sachs Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- ROSEBUSH, P.I., G.M. MACQUEEN, J.T. CLARKE, J.W. CALLAHAN, P.M. STRASBERG a M.F. MAZUREK, 1995. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry*. **56**(8), 347-353.
- ROSEN, Christine, 2003. Eugenics—Sacred and Profane: On Orthodox matchmakers, IVF clinics, and genetic testing. *The New Atlantis*. **2**, 79-89.
- SNUSTAND, D.P. a M.J. SIMMONS, 2009. Genetika. 5th. Brno: Masarykova univerzita. ISBN 978-80-210-4852-2.
- SOLEIMANI, M., K. CHERAQPOUR a H. GHAAHVEHCHIAN, 2021. Cherry Red Spot Myoclonus Syndrome. *Neuro-Ophthalmology*. **45**(1), 65-67. ISSN 0165-8107. Dostupné z: doi:10.1080/01658107.2019.1676264
- STEELE, Philip, 2018. *Holokaust: původ, události a příběhy mimořádné odvahy*. Praha: Dobrovský. Knihy Omega. ISBN 978-807-5851-451.
- TRIGGS-RAINE, B.L, B.R AKERMAN, J.T CLARKE a RA GRAVEL, 1991. Sequence of DNA flanking the exons of the HEXA gene, and identification of mutations in Tay-Sachs disease. *American Journal of Human Genetics*. **49**(5).
- VOKURKA, M. a J. HUGO, 2009. *Velký lékařský slovník*. 9., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN ISBN978-80-7345-202-5.
- WALDMAN S., BACKENROTH D., HARNEY É., FLOHR S., NEFF N.C., BUCKLEY G.M., FRIDMAN H., AKBARI A., ROHLAND N., MALLICK S., OLALDE I., COOPER L., LOMES A., LIPSON J., CANO NISTAL J., YU J., BARZILAI N., PETER I., ATZMON G., OSTRER H., LENCZ T., MARUVKA Y.E., LÄMMERHIRT M., BEIDER A., RUTGERS L.V., RENSON V., PRUFER K.M., SCHIFFELS S., RINGBAUER H., SCZECH K., CARMÍ S., REICH D., 2022. Genome-wide data from medieval German Jews show that the Ashkenazi founder event pre-dated the 14th century. *Cell*. **185**(25), 4703-471616. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2022.11.002

ZHANG, J., H. CHEN, R. KORNREICH a Ch. YU, 2019. Prenatal Diagnosis of Tay-Sachs Disease. *Prenatal Diagnosis*. New York, NY: Springer New York, 233-250. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-4939-8887-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-8889-1_16

ZLOTOGORA, J., S. VAN BAAL a G.P. PATRINOS, 2009. The Israeli National Genetic Database. *Israel Medical Association Journal*. Israel: Dept. of community Genetics, Publick Health Services, Ministry of Health, **11**(6).