

## Stanični odgovor na stres povezuje različite tipove CMT2, prema studiji



*Uočeno je da prekidanje neželjenih interakcija ublažava motoričke simptome u modelu miša*

Mnogi od mutiranih proteina koji uzrokuju različite oblike Charcot-Marie-Tooth bolesti tipa 2 (CMT2) imaju tendenciju doći do točke u živčanim stanicama ili neuronima, koje se nazivaju granule stresa.

Istraživanje je pokazalo da ondje, nakon stresa, ostvaruju neželjene interakcije s proteinom zvanim G3BP. Uočeno je da prekidanje ovih interakcija olakšava motoričke simptome bolesti u mišjem modelu CMT2D, jednom od oblika CMT2.

Studija "Različite CMT2 neuropatije povezane su s nenormalnim interakcijama G3BP u granulama stresa" objavljena je u časopisu Cell.

*ID-ova studija 'mjera koja se može poduzeti' za nove terapije za tip CMT2*

CMT2 je uzrokovan mutacijama u genima koji kodiraju proteine odgovorne za pravilnu funkciju i održavanje neurona u perifernom živčanom sustavu. Periferni živčani sustav povezuje mozak i leđnu moždinu s ostatkom tijela. Neki od njegovih neurona, koji se nazivaju motorni neuroni, prenose signale iz mozga i leđne moždine do mišića.

Tijekom vremena, motorički neuroni osoba s CMT2 postaju oštećeni i oštećuju funkciju mišića koje kontroliraju što dovodi do simptoma bolesti.

Kako točno mutirani proteini doprinose neuropatiji (oštećenju živaca) nije jasno, ali istraživači kažu da je moguće da mijenjaju svoje ponašanje nakon stresa iz okoline.

Tim znanstvenika u Kini otkrio je da mutirani proteini mogu učiniti neurone otvorenima za oštećenje putujući do stresnih granula. Granule stresa su nakupine proteina i molekula glasnička RNA (mRNA) koje nastaju u stanicama kao odgovor na stres. Takvi stresori mogu biti promjene temperature, izloženost toksinima ili nedostatak dovoljno hranjivih tvari.

Ove granule pomažu stanici da preživi privremenim zaustavljanjem proizvodnje novih proteina i očuvanjem postojeće mRNA, koja se može koristiti za proizvodnju proteina kada stres prođe.

Ovdje se tim prvo usredotočio na CMT2D. Ovaj oblik CMT2 uzrokovan je mutacijama u GARS-u, genu koji kodira enzim zvan glicil-tRNA sintetaza (GlyRS).

Kako bi saznali ponaša li se mutirani GlyRS drugačije od divljeg tipa (zdravog) enzima, istraživači su pratili njihov put unutar stanica uzgojenih u laboratoriju pod utjecajem kemijskog stresora nazvanog natrijev arsenit.

Dok su i mutirani i divlji tip GlyRS putovali do stresnih granula nakon stresora, samo je mutantna verzija djelovala u interakciji s G3BP, ključnom komponentom stresnih granula. Te su interakcije izmijenile mrežu proteina i mRNA koje se inače drže zajedno s G3BP, što je uzrokovalo nakupljanje previše molekula oko stresnih granula.

Ovo zapažanje vrijedilo je i kada su korišteni drugi uzroci stresa poput vinkristina, takrolimusa i paklitaksela. "Utvrđeno je da neki od ovih stresora ... uzrokuju značajno pogoršanje neuropatije kod pacijenata s CMT-om, stoga su uočeni kao rizični lijekovi za pacijente s CMT-om u klinici", napisali su istraživači.

Uz mutirani GlyRS, istraživači su testirali 25 mutantnih proteina povezanih s drugim oblicima CMT2. Utvrđeno je da više od polovice putuje do stresnih granula bez obzira na njihov izvorni položaj u stanicama.

"Ovi nalazi otkrivaju molekularnu vezu ovisnu o stresu između različitih CMT2 mutanata i daju konceptualni okvir za razumijevanje genetske heterogenosti [varijabilnosti] u svjetlu stresa iz okoliša", napisali su istraživači.

Neželjene interakcije mutantnog GlyRS s G3BP potvrđene su u mišjem modelu CMT2D.

Posebna regija GlyRS, nazvana WHEP domena, bila je potrebna da bi mutirani enzim stupio u interakciju s G3BP. Umetanje promjena u WHEP poništilo je učinke na granule stresa i ublažilo motoričke simptome bolesti kod miševa koji su bili pod stresom tjerajući ih na vježbe visokog intenziteta.

# SDDH @-BILTEN

Prema timu, ova bi regija mogla biti "djelotvorna meta za razvoj terapijskih pristupa liječenju CMT2D i drugih bolesti [granula stresa] povezanih s tim." [1]

[1] Charcot-Marie-Tooth News (2023). Cellular response to stress links different types of CMT2, per study. Dostupno na: [https://charcot-marie-toothnews.com/news/cellular-response-stress-links-different-cmt2-types-study/?preview\\_id=79027](https://charcot-marie-toothnews.com/news/cellular-response-stress-links-different-cmt2-types-study/?preview_id=79027)



## Genska terapija SOL-257 poboljšava ishode kod dva mišja modela s ALS-om



*Liječenje je namijenjeno uklanjanju toksičnog TDP-43 koji se nakuplja u živčanim stanicama*

SOL-257, eksperimentalna jednokratna genska terapija, dobro se podnosila i značajno je poboljšala ishode bolesti u dva različita mišja modela amiotrofične lateralne skleroze (ALS). Razvijen od strane Sola Biosciences, SOL-257 je dizajniran da očisti toksični TDP-43 protein koji se nakuplja i stvara nakupine u živčanim stanicama ALS-a, pridonoseći napredovanju bolesti. Terapija je značajno produžila preživljenje u jednom modelu, a poboljšala snagu mišića i motoričku funkciju u drugom.

Podaci iz pretkliničkih studija predstavljeni su ovaj tjedan na Neuroscience 2023 u Washingtonu, D.C.

"Naša otkrića naglašavaju SOL-257 kao vrlo obećavajuću translacijsku terapiju za ALS", rekao je dr. Akinori Hishiya, glavni znanstveni direktor u Sola-i, u priopćenju za tisak tvrtke. "Pokazivanje učinkovitosti u dva različita genetska mišja modela ALS-a podupire naše uvjerenje da ciljanjem na krivo presavijeni TDP-43, SOL-257 ima potencijal za liječenje velike većine pacijenata s ALS-om."

Abnormalno presavijeni TDP-43 česta je značajka i kod sporadičnih i kod obiteljskih tipova ALS-a. Primijećen je u oko 97% svih slučajeva ALS-a.

TDP-43 se obično nalazi u jezgri, gdje regulira prvi korak u proizvodnji proteina iz gena. Kod

ALS-a protein može poprimiti abnormalan oblik, sklon nakupljanju u citoplazmi i stvaranju otrovnih nakupina, što dovodi do oštećenja i smrti stanica.

*Što radi SOL-257?*

SOL-257 je dizajniran za ciljanje pogrešno presavijenog TDP-43 i ili promiče njegovo pravilno savijanje ili olakšava njegovu razgradnju, što bi trebalo smanjiti oštećenje živčanih stanica i usporiti napredovanje bolesti.

Razvijen je sa Sola-inom tehnološkom platformom JUMP70, koja promiče proizvodnju JUMP70, proteina koji povezuje krivo smotane proteine s pacijentovim vlastitim HSP70 šaperonima. Šaperoni su proteini koji pomažu drugim proteinima da se ispravno savijaju ili usmjeravaju pogrešno savijene na razgradnju.

Tvrtka razvija terapije temeljene na JUMP70 za niz stanja obilježenih abnormalnim savijanjem i nakupljanjem proteina, uključujući Huntingtonovu, Alzheimerovu i Parkinsonovu bolest, kao i cističnu fibrozu.

Terapije koriste modificirani i bezopasni adeno-povezani virus (AAV) za isporuku gena JUMP70 u stanice. Dobiveni dvodijelni protein je specifičan i za HSP70 i za svaki krivo savijeni protein koji uzrokuje bolest. Sa SOL-257 protein je dizajniran da spoji HSP70 i pogrešno savijene proteine TDP-43 ostavljajući funkcionalni TDP-43 sam da radi svoj posao.

U ranijoj studiji, istraživači su pokazali da je SOL-257 značajno produžio preživljavanje miševa koji su genetski modificirani kako bi omogućili kontroliranu proizvodnju pogrešno presavijenog TDP-43.

*Učinci SOL-257 na dva mišja modela ALS-a*

Sola je pokazao dodatne podatke iz tog modela zajedno s još jednim modelom miša u kojem su životinje nosile mutacije u genu C9ORF72, čiji su defekti najčešći genetski uzrok ALS-a. Smatra se da ove mutacije pokreću izlazak TDP-43 iz jezgre, gdje se pogrešno savija.

“Oduševljen sam što mogu najaviti SOL-257, revolucionarnu gensku terapiju koja je spremna uhvatiti se u koštac s ALS-om ciljanjem na patologiju TDP-43. Naši uvjerljivi pretklinički podaci naglašavaju značajan korak prema iskorištavanju stanične obrane tijela,” rekao je dr. Keizo Koya, izvršni direktor Sola. "Posvećeni izvrsnosti, unapređujemo ovu obećavajuću terapiju, nastojeći unijeti nadu u ALS zajednicu."

U prvom modelu, istraživači su pokazali da je prethodna obrada sa SOL-257 prije induciranja abnormalne proizvodnje TDP-43 potisnula toksične nakupine i značajno produžila vijek

življenja. Sve netretirane životinje uginule su u prvih osam tjedana, ali neke liječene živjele su i do 17 tjedana.

Intracerebroventrikularna injekcija, to jest ona izravno u mozak, koja je korištena za isporuku virusnog vektora koji nosi JUMP70, bila je dobro podnošena kod miševa, rekli su istraživači.

Kako bi se razvio mišji model C9ORF72, miševima je u mozak ubrizgan gen C9ORF72 koji nosi 149 ponavljanja šest specifičnih gradivnih blokova DNK (GGGGCC) u svojoj genetskoj sekvenci. Kod ovih životinja otkriveno je da se otrovne nakupine TDP-43 nakupljaju tijekom vremena i uzrokuju smrt.

Životinje su liječene sa SOL-257 nakon što su pustile da bolest napreduje tri mjeseca. U ovom naprednijem stadiju, genska terapija također je značajno smanjila toksične nakupine TDP-43 u mozgu.

Miševi su bili podvrgnuti testu otvorenog polja, koji koristi udaljenost prijedenu tijekom određenog vremena kao zamjenu za procjenu hiperaktivnosti, znaka neurodegeneracije. Hiperaktivnost je postojano opadala između šest i devet mjeseci nakon injekcije SOL-257, ali se povećavala u neliječenih miševa.

Miševi su također bili podvrgnuti testu vješanja na žici, koji mjeri koliko je vremena potrebno da padnu sa žice, kako bi se procijenila motorička funkcija i snaga mišića. Nakon devet mjeseci, netretirani miševi su otpali znatno brže od miševa tretiranih SOL-257.

Podaci podržavaju nastavak razvoja SOL-257 za liječenje ALS-a.

"Robusni ... podaci o dokazu koncepta čine me uzbuđenim zbog dovršetka pretkliničkih studija potrebnih za uključivanje SOL-257 u klinička ispitivanja ALS-a", rekao je Gerry Cox, glavni medicinski službenik u Sola-i, u e-poruci za ALS News Today. "Nezadovoljena medicinska potreba za ALS-om i dalje je velika, usprkos trenutnom terapijskom izgledu, a mogućnost široko primjenjive, jednokratne terapije donosi novu nadu zajednici ALS-a." [2]

[2] ALS News Today (2023). SOL-257 gene therapy improves outcomes in 2 ALS mouse models.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/man-with-als-controls-devices-using-brain-computer-interface/>

## Uočeno je da gubitak SMN-a utječe na ključnu signalnu molekulu mozga - noradrenalin



*Proučite kako nedostatak proteina utječe na SMA izvan motornih neurona*

Čini se da su poremećaji noradrenalina (NE), moždane signalne molekule, uzrokovani gubitkom proteina SMN i mogli bi doprinijeti progresiji bolesti kod osoba sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA), prema nedavnim istraživanjima.

Razine molekule, kao i enzima potrebnih za njezinu proizvodnju, bile su manjkave u mišjem modelu SMA, a u spinalnoj tekućini osoba sa SMA tipa 1, otkriveno je da liječenje Spinrazom (nusinersenom) dovodi do značajnog povećanja razine noradrenalina.

Metaboličke analize pokazale su znakove poremećaja stanične energije i metabolizma aminokiselina. Ove aminokiseline, gradivni blokovi proteina, kritični su za izgradnju NE i srodnih signalnih molekula, zvanih neurotransmiteri.

Ova otkrića "utiru put novim terapijskim strategijama usmjerenim na cerebralni NE metabolizam i prehranbenim pristupima sa selektivnim suplementima aminokiselina kao dodatkom trenutnim terapijama SMA", napisali su istraživači.

Studija "Manjak SMN-a remeti metabolizam monoaminskih neurotransmitera kod spinalne mišićne atrofije" objavljena je u Communications Biology.

*Nedostatak proteina SMN za koji se zna da utječe na više od zdravlja motoričkih neurona*

Najčešći oblici SMA uzrokovani su mutacijama u genu SMN1, što dovodi do nedostatka

proteina SMN. Najbolje proučeni učinak ovog gubitka SMN-a je degeneracija motoričkih neurona - živčanih stanica koje komuniciraju s mišićima za koordinaciju voljnih pokreta - što dovodi do kardinalnih simptoma bolesti progresivne mišićne slabosti i trošenja.

No, SMN protein utječe na širok raspon staničnih funkcija, a njegov gubitak mogao bi uzrokovati biokemijske poremećaje u cijelom tijelu izvan one degradacije motoričkih neurona.

Kod osoba sa SMA primijećena je metabolička disfunkcija svih organa, ali se tim promjenama pridavalo manje pažnje. Nije jasno kada te promjene nastaju ili jesu li izravna posljedica gubitka SMN-a ili sekundarne degeneracije motoričkog neurona.

Štoviše, dok je poznato da je razvoj mozga pogođen kod SMA, specifični biokemijski putevi koji su uključeni "i dalje su slabo definirani", napisali su istraživači, svi iz raznih institucija u Italiji. U studiji objavljenoj 2022. godine, ti su znanstvenici pronašli dokaze o promjenama u određenim metaboličkim putovima, točnije onima koji su povezani s proizvodnjom energije i metabolizmom aminokiselina, u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) osoba sa SMA koji su liječeni lijekom Spinraza. Ovo otkriće moglo bi predstavljati važne biokemijske puteve u SMA. (Valja napomenuti da je CSF tekućina koja okružuje mozak i leđnu moždinu.)

Posebno su izmijenjene određene aminokiseline koje služe kao prekursori za proizvodnju neurotransmitera.

Sada su ovi istraživači istražili mogu li se takve metaboličke promjene primijetiti u SMA mišjem modelu i, ako je tako, kada se javljaju.

*Niske razine noradrenalina uočene u mozgu SMA modela miša*

Primijetili su da SMA miševi imaju značajne metaboličke abnormalnosti u jetri i mozgu u odnosu na zdrave miševe, osobito s molekulama povezanim s proizvodnjom energije. Značajno je da su se ove promjene u jetri mogle primijetiti vrlo rano u tijeku bolesti, ali su uočene u mozgu tek u kasnijim simptomatskim fazama.

"Naša otkrića ... podudaraju se s prethodnim kliničkim i pretkliničkim rezultatima koji ukazuju na ozbiljan gubitak energije ... u SMA," istaknuli su istraživači.

U mozgu su također primijećeni dokazi o poremećenom metabolizmu aminokiselina, što je potaknulo istraživače da pogledaju razine obitelji neurotransmitera koji se nazivaju kateholamini, što uključuje noradrenalin.

Mozgovi SMA miševa pokazali su "izvanredno" smanjenje NE u ranoj i kasnoj fazi bolesti, otkrili su znanstvenici, sa sličnim, ali manjim smanjenjem uočenim u leđnoj moždini životinja.

Dosljedno, primijećene su značajne promjene u razinama enzima potrebnih za proizvodnju kateholamina, uključujući smanjenje određenih onih koji su važni za stvaranje NE. U skladu s tim nalazom, izmijenjena je aktivnost gena odgovornih za proizvodnju enzima noradrenalina. Takve promjene nisu primijećene u mišjim modelima drugih bolesti motoričkih neurona, što ukazuje da ove abnormalnosti enzima proizlaze iz "nedostatka SMN-a, a ne kao nespecifični učinak zbog degeneracije motoričkih neurona", istaknuo je tim.

Slične promjene vezane uz metabolizam energije i aminokiselina također su primijećene u likvoru troje neliječene dojenčadi sa SMA tipa 1 u odnosu na zdravu djecu.

*Spinraza povisuje razinu noradrenalina u likvoru pacijenata sa SMA tip 1*

Zatim su istraživači promatrali 33 osobe sa SMA koje su liječene Spinrazom u bolnici u Rimu. Pronašli su statistički značajno povećanje razine noradrenalina u likvoru onih sa SMA tipa 1 dva i deset mjeseci nakon početka liječenja, u usporedbi s razinama prije liječenja. Ove promjene u razinama NE, međutim, nisu bile povezane s promjenama u motoričkim performansama.

Kod osoba s blažim oblicima SMA, odnosno tipom 2 ili tipom 3, nije primijećen porast NE.

“Razmatrajući kritičnu ulogu NE signalizacije u kontroli neuronske podražljivosti i metabolizma energije” napisali su istraživači, "predlažemo da bi disfunkcionalna NE neurotransmisija mogla predstavljati novi neprepoznati primarni čimbenik koji pridonosi događajima progresije bolesti povezanih s nedostatkom SMN-a". S obzirom na njegovu poznatu ulogu u energetsom metabolizmu, noradrenalin bi mogao ponuditi vezu između razina SMN i poremećene proizvodnje energije u SMA, dodali su.

Iako su potrebna daljnja istraživanja u većim skupinama pacijenata sa SMA "naši rezultati pružaju prekretnicu u razumijevanju regulatorne uloge SMN-a na neurotransmisiju i blagotvornih učinaka terapija koje izazivaju SMN na neurokemijskoj razini" zaključio je tim. [3]

[3] SMA News Today (2023). SMN loss seen to affect key brain signaling molecule, norepinephrine.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/smn-protein-loss-may-affect-key-brain-signaling-molecule/>

## Sarepta planira tražiti prošireno odobrenje za Elevidys nakon EMBARK-a



*Podaci iz faze 3 ispitivanja pokazuju poboljšanja za dječake s DMD na genskoj terapiji*

Iako faza 3 kliničkog ispitivanja lijeka Elevidys (delandistrogene moxeparvovec-rokl) nije uspjela postići svoj glavni cilj, rezultati su ipak pokazali da je, u usporedbi s placebom, odobrena genska terapija dovela do značajnih poboljšanja u brojnim mjerama fizičke funkcije kod dječaka s Duchenneova mišićna distrofija (DMD).

Vrhunske nalaze tog ispitivanja (NCT05096221), nazvanog EMBARK, objavila je tvrtka koja razvija terapiju Sarepta Therapeutics.

"Rezultati EMBARK-a, našeg dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja, podupiru zaključak da Elevidys mijenja putanju Duchennea i koristi pacijentima u svim dobnim skupinama koji žive s ovom opakom degenerativnom bolešću", rekao je Doug Ingram, predsjednik i izvršni direktor Sarepta u priopćenju tvrtke.

"Rezultati su dali prednost Elevidysu u svim krajnjim točkama u studiji, uključujući postizanje statističke značajnosti za sve unaprijed navedene ključne sekundarne krajnje točke i u svakoj dobnoj podskupini ključnih sekundarnih krajnjih točaka", dodao je Ingram.

U pismu Duchenneovoj zajednici na web stranici tvrtke, Sarepta je rekla da će podatke o novim ispitivanjima dostaviti američkoj Agenciji za hranu i lijekove (FDA) što je prije moguće. Tvrtka je izjavila kako vjeruje da su ovi rezultati dovoljni da podrže proširenje odobrenja Elevidysa - sada odobrenog u SAD-u samo za malu djecu koja mogu hodati.

*FDA je "otvorena za takvo širenje oznake", prema Sarepti*

Sarepta je u priopćenju rekla da će brzo raditi na svom podnesku, "prepoznajući hitnost zajednice". "Važno", rekao je Ingram, "podijelili smo rezultate EMBARK-a s čelništvom FDA-e i oni su potvrdili da su, na temelju ukupnih dokaza, otvoreni za takvo proširenje oznake ako to bude potkrijepljeno pregledom podataka, te da su namjeravaju brzo nastaviti s razmatranjem podneska."

"Na temelju rezultata EMBARK-a, namjeravamo brzo pokrenuti zahtjev za ažuriranje kako bismo proširili označenu indikaciju za liječenje svih pacijenata", rekao je Ingram.

DMD je uzrokovan mutacijama koje ometaju proizvodnju distrofina, proteina koji inače pomaže u zaštiti mišićnih stanica od oštećenja. Elevidys (prethodno nazvan SRP-9001) dizajniran je za isporuku mišićnim stanicama gena koji kodira za skraćenu, ali funkcionalnu verziju proteina distrofina koji se zove mikrodistrofin.

Prije nekoliko mjeseci FDA je ubrzano odobrila Elevidys za djecu s DMD-om, u dobi od 4 do 5 godina, koja mogu hodati.

FDA daje ubrzano odobrenje terapijama koje imaju rane kliničke podatke koji pokazuju da će vjerojatno biti učinkovite. Elevidys je posebno odobren na temelju dokaza da može inducirati proizvodnju takozvanog Elevidys mikro-distrofina u mišićima pacijenata kako je to i dizajnirano.

Kao uvjet za ubrzano odobrenje, razvojni programer terapije ovlašten je provesti daljnje testiranje kako bi potvrdio kliničku korist.

Očekivalo se da će ispitivanje EMBARK poslužiti kao potvrdna studija. Uključeno je 126 dječaka s DMD-om, u dobi od 4 do 7 godina. Sudionici su dobili ili Elevidys ili placebo, a potom su praćeni godinu dana.

Primarna krajnja točka EMBARK-a - to jest, glavni cilj studije - bila je procijeniti kako genska terapija utječe na rezultate na standardiziranoj mjeri motoričke funkcije kod djece s DMD-om koja mogu hodati - North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

Rezultati su pokazali da su se rezultati NSAA poboljšali u prosjeku za 2,6 bodova među pacijentima koji su primali Elevidys, u usporedbi s 1,9 bodova kod pacijenata koji su primali placebo. Dok su rezultati davali prednost Elevidysu, razlika nije bila statistički značajna — što znači da je, matematički, vjerojatno da bi ta razlika mogla biti posljedica slučajne slučajnosti, a ne stvarnog učinka liječenja.

*Elevidys ne uspijeva ispuniti glavni cilj u EMBARK-u, ali vidljiva su poboljšanja*

Međutim, nekoliko važnih sekundarnih mjera pokazalo je statistički značajnu korist od terapije.

Točnije, vrijeme koje je pacijentima trebalo da prohodaju 10 metara (oko 33 stope) bilo je u prosjeku 0,42 sekunde brže među pacijentima koji su primali gensku terapiju.

Sudionici koji su primali Elevidys također su bili u mogućnosti ustati iz ležećeg u stojeći položaj znatno brže, u prosjeku za 0,64 sekunde, od dječaka koji su primali placebo. "Prolazak 5 sekundi na vrijeme za ustajanje najjači je pokazatelj ranog gubitka pokretljivosti, a u EMBARK-u, Elevidys je smanjio te izgleda tijekom 52 tjedna za više od 90 posto", rekao je Ingram.

Važnost ove mjere također je istaknuo Craig McDonald, doktor medicine, istraživač u studiji EMBARK na Sveučilištu California, Davis.

"Snažna prognostička moć porasta vremena i osobita važnost prekretnice od 5 sekundi u predviđanju funkcionalnog pada i budućeg gubitka pokretljivosti jasno je prikazana u prirodnoj povijesti", rekao je McDonald, predstojnik odjela za fizikalnu medicinu UC Davis Health i rehabilitacija.

"U EMBARK-u, smanjenje broja pacijenata koji napreduju iznad ove prekretnice kada se liječe lijekom Elevidys vrlo je klinički relevantno", dodao je McDonald.

U svih bolesnika zajedno, krajnje točke pokazale su statistički značajnu razliku u korist Elevidysa. Takve su razlike također viđene u podskupinama mlađih pacijenata, u dobi od 4 do 5 godina, i starijih dječaka, u dobi od 6 do 7 godina.

"Dosljednost pozitivnog učinka u svim vremenskim funkcionalnim testovima i dobnim skupinama pruža dokaz značajnog učinka liječenja", rekao je McDonald.

Druge mjere motoričke funkcije, kao što je vrijeme koje je pacijentima bilo potrebno da se popnu niz stepenica i mjere brzine koraka, također su pokazale "dosljednu korist od liječenja u korist Elevidysa", prema Sarepti. Tvrtka je napomenula da će detaljni rezultati biti predstavljeni na budućim medicinskim konferencijama.

Podaci o sigurnosti iz EMBARK-a nisu otkrili nikakva neočekivana otkrića. Otprilike 1 od 10 pacijenata doživio je ozbiljnu nuspojavu povezanu s liječenjem, ali svi su bili unutar poznatog raspona sigurnosnih problema s genskom terapijom Elevidys. Najčešće nuspojave povezane s liječenjem bile su vrućica i probavni problemi poput povraćanja, mučnine i smanjenog apetita.

Uz EMBARK, Sarepta također provodi još jedno ispitivanje faze 3 pod nazivom ENVISION (NCT05881408), koje testira Elevidys na starijim pokretnim dječacima s DMD-om, kao i na

# SDDH @-BILTEN

osobama s DMD-om svih dobi koji ne mogu hodati. Ta studija, započeta ranije ove godine, još uvijek regrutira pacijente na lokacijama u SAD-u. [4]

[4] Muscular Dystrophy News Today (2023). Sarepta planning to seek expanded Elevidys approval after EMBARK. Dostupno na: <https://musculardystrophynews.com/news/sarepta-plans-seek-expanded-elevidys-fda-approval-based-embark/>

