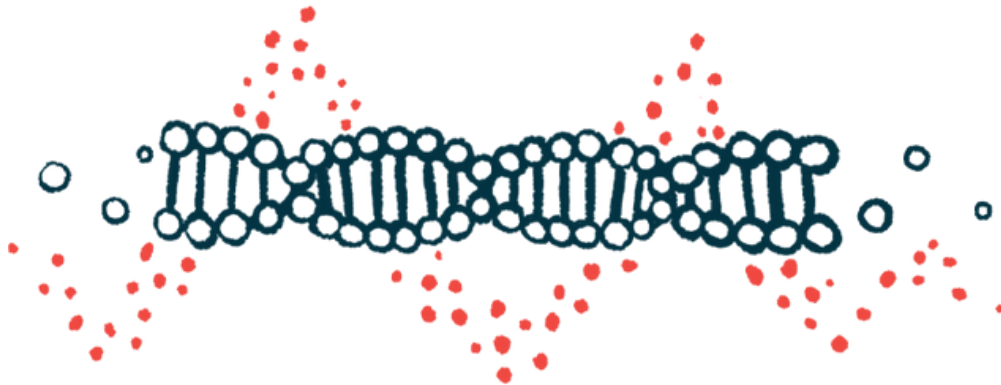


## Ažuriranje Faze 1/2 'ohrabrujuće' za DMD gensku terapiju RGX-202



*Podaci pokazuju da RGX-202 povećava mikrodistrofin kod dječaka s DMD-om*

Utvrđeno je da se eksperimentalna genska terapija RGX-202 dobro podnosi u visokim dozama, a podaci o biomarkerima pokazuju da djeluje kao što je dizajnirano za povećanje proizvodnje proteina mikrodistrofina kod dječaka s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD).

To je prema ažuriranim privremenim nalazima tekućeg kliničkog ispitivanja Faze 1/2 AFFINITY DUCHENNE (NCT05693142), u koje su uključeni dječaci s DMD-om, u dobi od 1 do 11 godina, na lokacijama u SAD-u. Novoupisani sudionici primit će RGX-202 u višoj dozi.

*Regenxbio će pokrenuti ključno kliničko ispitivanje do kraja godine*

Razvijatelj lijeka, Regenxbio, očekuje da će podijeliti dodatne podatke o učinkovitosti, uključujući snagu i funkcionalne procjene za obje procijenjene razine doza kasnije ove godine. Također će se pokrenuti ključno kliničko ispitivanje do kraja godine, ono koje će podržati regulatorne aplikacije za odobrenje RGX-202.

"Ovi se podaci nastavljaju nadograđivati na ukupnost dokaza koji podupiru potencijal da RGX-202 bude drugačiji, najbolji tretman u klasi za Duchennea", rekao je Curran M. Simpson, predsjednik i izvršni direktor Regenxbioa, u priopćenju za tisak tvrtke. "RGX-202 je u dobroj poziciji da bude sljedeća potencijalna genska terapija odobrena za Duchennea."

Osobama s DMD nedostaje distrofin, protein važan za zdravlje mišića, uzrokovan mutacijama u

DMD genu koji kodira njegovu proizvodnju.

RGX-202 je genska terapija dizajnirana za isporuku gena koji kodira kraću od normalne verzije distrofina, nazvanu mikrodistrofin, u mišićne stanice. Upakiran je u virusni prijenosnik koji se naziva adeno-povezani virus koji pomaže da ga preuzmu stanice kada se putem jedne infuzije unese u krvotok.

Za razliku od drugih odobrenih ili eksperimentalnih DMD genskih terapija, RGX-202 je dizajniran za proizvodnju mikrodistrofina koji je sličniji prirodnom distrofinu, prema Regenxbio. Točnije, on kodira proteinski segment koji se zove C-terminalna domena za koji se zna da je važan za zaštitu mišića od oštećenja.

U ispitivanju AFFINITY DUCHENNE, dvije doze terapije, 100 bilijuna kopija genoma po kilogramu tjelesne težine (GC/kg) i 200 trilijuna GC/kg, trebale su biti testirane na dječacima u dobi od 4-11 godina koji su mogli hodati.

Privremene tromjesečne analize predstavljene prošle godine pokazale su da su tri liječena pacijenta općenito dobro podnijela nižu dozu. Za dva dječaka koja su primila dozu u dobi od 4 i 10 godina, mikrodistrofin se povećao na 38,8% odnosno 11,1% normalne razine distrofina nakon tri mjeseca.

Nedavno ažuriranje odnosilo se na svih sedam pacijenata koji su sada završili tromjesečne kontrole, uključujući četiri koja su liječena višom dozom od posljednjeg ažuriranja.

*Svih 7 pacijenata liječenih RGX-202 imalo je značajno povećanje mikrodistrofina*

RGX-202 se i dalje dobro podnosi bez ozbiljnih nuspojava, navodi Regenxbio. Štoviše, svih sedam pacijenata iskusilo je značajno povećanje razine mikrodistrofina nakon primanja genske terapije.

Za one liječene visokom dozom, jedan 5-godišnji dječak dosegao je razine mikrodistrofina koje su bile 77,2% normalnih, a 8-godišnji dječak je vidio povećanje na 46,5%. Dva druga dječaka u dobi od 8 do 11 godina imala su mikrodistrofin na 20,9% i 75,7% normalnih razina.

Kod trećeg pacijenta liječenog nižom dozom, za kojeg tromjesečni podaci nisu bili dostupni od zadnjeg ažuriranja, razine mikrodistrofina porasle su na 83,4% normale. Dječak je dobio dozu kada je imao 6 godina.

Regenxbio izvješćuje da su svi dječaci doživjeli smanjenje razine kreatin kinaze u krvi, markera oštećenja mišića.

Viša doza koja se ispituje je ona za koju se očekuje da će se koristiti u planiranom ključnom ispitivanju, tako da se više dječaka u dobi od 4-11 godina regrutira za tu skupinu za doziranje, za koju Regenxbio predviđa da će završiti u sljedećih nekoliko mjeseci. Ispitivanje je također prošireno na dodatnu skupinu dječaka u dobi od 1-3 godine koji će primiti visoku dozu.

Tijekom jednogodišnjeg razdoblja promatranja prikupljaju se i podaci vezani uz snagu i funkciju mišića.

"I dalje sam ohrabren podacima o biomarkerima iz ispitivanja RGX-202 AFFINITY DUCHENNE i željno iščekujem početne funkcionalne podatke iz ovog programa", rekao je Aravindhyan Veerapandiyam, dr. med., istraživač studije iz Dječje bolnice u Arkansasu. "Ovo ažuriranje također je ohrabrujuće za zajednicu Duchenne, koja istražuje različite mogućnosti liječenja koje bi mogle utjecati na napredovanje bolesti."

Regenxbio je također izvijestio da je njegov proizvodni centar za RGX-202 pokazao sposobnost proizvodnje velikih količina genske terapije dosljedne kvalitete, za što vjeruje da čini gensku terapiju dobrom pozicioniranom za eventualnu komercijalizaciju. [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2024). Phase 1/2 update 'encouraging' for DMD gene therapy RGX-202. Dostupno na: <https://musculardystrophynews.com/news/phase-1-2-update-encouraging-dmd-gene-therapy-rgx-202/>

## Različite mutacije gena SMN1 dovode do blažeg SMA kod brata i sestre



*Studija slučaja opisuje brata i sestru s jednom uobičajenom i jednom rijetkom mutacijom*

Blaži oblik spinalne mišićne atrofije (SMA) otkriven je kod brata i sestre koji nose zajedničku mutaciju u jednom genu SMN1 i rijetku mutaciju u drugom, objavila je nova studija istraživača klinike Mayo.

Stanice kože brata i sestre pokazale su više razine SMN-a, proteina kodiranog SMN1, u usporedbi s nesrodnim pacijentom koji je nosio dvije tipične mutacije u oba gena SMN1.

Ova otkrića upućuju na to da kod ove braće i sestara "SMN može tvoriti djelomično funkcionalne SMN komplekse koji mogu obavljati bitne stanične funkcije i rezultirati blagom bolešću", napisali su istraživači.

Daljnje istraživanje ove rijetke mutacije moglo bi rasvijetliti "izmijenjenu ekspresiju gena koja je kritična za funkciju motoričkih neurona i preživljavanje", primijetio je tim.

Slučajevi su opisani u studiji pod naslovom "SMN1 c.5C>G (p.Ala2Gly) missense varijanta, izazovna molekularna dijagnoza SMA povezana s blagom bolešću, čuva SMN nuklearne dragulje u fibroblastima specifičnim za pacijenta", koja je objavljena u časopisu *Frontiers in Genetics*.

Brat i sestra s rijetkim slučajevima vraćaju se na kliniku nakon 20 godina

Gotovo svi slučajevi SMA uzrokovani su homozigotnim mutacijama u genu SMN1, što znači da

oba gena, jedan naslijeđen od svakog roditelja, nose isti nedostatak. Najčešće, mutiranim genima nedostaje segment duž DNK lanca koji se naziva egzon 7.

Takve mutacije ometaju proizvodnju SMN, proteina neophodnog za funkciju motornih neurona, specijaliziranih živčanih stanica koje kontroliraju kretanje. Bez dovoljne količine SMN, motorni neuroni odumiru, što dovodi do znakovitih simptoma SMA kao što su mišićna slabost i atrofija, ili skupljanje.

Ozbiljnost bolesti kod SMA diktira broj kopija drugog gena SMN2 koje osoba ima, što može djelomično nadoknaditi gubitak SMN1 i omogućiti stvaranje nekih SMN proteina. Općenito, oni s više kopija SMN2 kasnije razviju simptome i imaju lakše simptome bolesti.

Međutim, u rijetkim slučajevima jednom naslijeđenom genu nedostaje egzon 7, dok drugi nosi drugačiju mutaciju — stanje poznato kao složeni heterozigot.

U ovom su izvješću istraživači s klinike Mayo u Minnesoti istraživali napredovanje bolesti brata i sestre sa SMA sa složenim heterozigotnim mutacijama. Svaki je nosio deleciju egzona 7 u jednoj kopiji SMN1 i drugu mutaciju, nazvanu Ala2Gly, u drugoj.

Kao adolescenti prije otprilike 20 godina, brat i sestra - brat koji je tada imao 16 godina, a sestra tada 15 godina - posjetili su neurološku kliniku s progresivnom slabošću mišića.

Kao dijete dječak je kasnio u razvoju motoričkih prekretnica i počeo je padati u dobi od 11 godina, nakon čega su mu trebala invalidska kolica. Motoričke funkcije njegove mlađe sestre razvijale su se normalno sve dok nije pokazala znakove progresivne mišićne slabosti s 11 godina te su joj također bila potrebna invalidska kolica.

Fizikalnim pregledom oba pacijenta utvrđeno je da je slabost mišića bila izraženija u donjim ekstremitetima. Elektromiografija, napravljena kako bi se procijenilo zdravlje mišića i motornih neurona koji ih kontroliraju, bila je u skladu sa SMA, a biopsija mišića djevojčice pokazala je znakove atrofije.

Na temelju ovih kliničkih nalaza sumnjalo se na SMA, ali je genetsko testiranje pokazalo da samo jedan gen SMN1 ima mutaciju brisanja egzona 7, što "nije dijagnostika SMA", istaknuo je tim. Bez obzira na to, i bratu i sestri dijagnosticirana je SMA pod sumnjom da nose drugu mutaciju u drugom genu SMN1.

*Istraživači istražuju rijetku mutaciju gena SMN1 kod brata i sestre*

Sada, u dobi od 36 i 34 godine, brat i sestra vratili su se na kliniku s novonastalom slabošću u gornjim ekstremitetima. Nitko nije imao poteškoća s gutanjem ili disanjem.

U to je vrijeme potpuna analiza gena SMN1 otkrila drugu mutaciju, nazvanu Ala2Gly, a za oboje je otkriveno da imaju dvije kopije SMN2.

Istraživači su primijetili da "njihov klinički tijek nije u skladu s klasičnim kliničkim tijekom pacijenata sa SMA s dvije kopije SMN2."

Za usporedbu, tim je opisao slučaj trećeg pacijenta sa SMA, 6-godišnjeg dječaka s dvije kopije SMN2 i dvije delecije eksona 7 SMN1. Pri rođenju, ovo je dijete imalo poteškoća s hranjenjem i smanjen tonus mišića. U dobi od 3 mjeseca trebao je potporu pri disanju i eventualnu potporu pri hranjenju.

Na kraju, tim je pregledao stanice kože sva tri pacijenta i zdrave kontrolne nositeljice SMA, koja je bila majka 6-godišnjeg dječaka. Razine SMN proteina bile su više u stanicama brata i sestre nego u stanicama mlađeg dječaka.

Brat i sestra također su imali znatno više „gensa“ nego dječak. To su strukture unutar stanične jezgre koje sadrže veliki kompleks koji čine SMN i drugi proteini. Broj „gensa“ između brata i sestre bio je sličan, ali znatno manji nego kod dječakove majke.

Ovi "podaci [sugeriraju] da postoje diskretne funkcije SMN-a koje mogu regulirati preživljavanje i funkciju motoričkih neurona, a istraživanje [Ala2Gly] SMN-a dovest će do boljeg razumijevanja funkcije SMN-a", napisali su istraživači.

Tim je primijetio da je "sada, s novim terapijama za modificiranje bolesti dostupnim [SMA] pacijentima, ključno točno otkriti sve promjene [koje uzrokuju bolest] u SMN1." [2]

[2] SMA News Today (2024). Different SMN1 gene mutations lead to milder SMA in 2 siblings.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/different-smn1-gene-mutations-lead-milder-sma-2-siblings-case/>

## PrimeC normalizira biomarkere željeza u ispitivanju Faze 2b ALS-a



*Novi podaci slijede rezultate koji pokazuju da liječenje usporava napredovanje bolesti*

Jedna godina liječenja eksperimentalnom oralnom terapijom PrimeC dovela je do poboljšanog nakupljanja željeza kod osoba s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS), prema novim podacima kliničkih ispitivanja koje je objavio razvojni programer PrimeC-a, Neurosense Therapeutics.

Prethodni rezultati pokazali su da su ljudi koji su primali PrimeC godinu dana imali značajno sporije napredovanje bolesti i bolje rezultate produženja životnog vijeka od pacijenata koji su prešli s placebo nakon prvih šest mjeseci.

"Ova nova analiza ističe sposobnost PrimeC-a da regulira željeznu ploču kod ljudi koji žive s ALS-om, naglašavajući ciljani angažman lijeka," Merit Cudkowicz, dr. med., predsjednica neurologije i ravnateljica Centra Sean M. Healey i AMG za ALS u Općoj bolnici Massachusetts, stoji u priopćenju tvrtke.

ALS je uzrokovan smrću i degeneracijom motornih neurona, specijaliziranih živčanih stanica koje kontroliraju voljne pokrete. Iako uzroci ALS-a nisu u potpunosti shvaćeni, na molekularnoj razini, jedna od značajki bolesti je preopterećenost željezom u živčanim stanicama. Željezo je esencijalni nutrijent koji je ključan za mnoge biološke funkcije u tijelu, ali višak željeza uzrokuje oštećenje stanica, za koje se smatra da igraju ulogu u napredovanju ALS-a.

## *Kombinacija lijekova*

PrimeC je kombinacija fiksnih doza dva lijeka koji su već pojedinačno odobreni u SAD-u: ciprofloksacina, antibiotika, i celekoksiba, protuupalnog lijeka. Radeći u tandemu, smatra se da ove dvije komponente ciljaju na ključne procese bolesti ALS-a, uključujući nakupljanje željeza i upalu u mozgu.

PrimeC se testira u Fazi 2b kliničkog ispitivanja pod nazivom PARADIGM (NCT05357950). Studija je obuhvatila 68 sudionika, koji su nasumično raspoređeni da uzimaju eksperimentalnu terapiju ili placebo šest mjeseci. Nakon placebo kontroliranog dijela ispitivanja, većina sudionika je ušla u otvoreni produžetak u kojem su svi dobivali PrimeC otprilike godinu dana.

Neurosense je nedavno objavio jednogodišnje podatke iz PARADIGM-a koji pokazuju da su pacijenti koji su primali PrimeC cijelu godinu imali 36% sporije napredovanje bolesti i 43% duži životni vijek od onih koji su bili na placebo prvih šest mjeseci. Prethodno objavljeni podaci također pokazuju da je terapija pomogla usporiti opadanje funkcije pluća nakon godinu dana liječenja.

"12-mjesečni rezultati studije PARADIGM Faze IIB su ohrabrujući, pokazujući usporavanje progresije bolesti i poboljšane ishode preživljavanja", rekao je Cudkowicz.

Novi podaci odnose se na jednogodišnja otkrića za dva biomarkera metabolizma željeza: feritin, protein koji radi na pohranjivanju željeza unutar stanica, i transferin, protein koji pomaže u uklanjanju željeza iz stanica. Kod ALS-a nakupljanje željeza obilježeno je povećanjem razine feritina i odgovarajućim smanjenjem razine transferina.

Nalazi su pokazali da su, u usporedbi s onima kojima je inicijalno davan placebo, pacijenti na PrimeC-u tijekom cijele godine imali smanjene razine feritina i odgovarajuće povećane razine transferina — što implicira relativnu normalizaciju razina željeza unutar stanica. Prosječna razlika u razini željeza bila je 4,536 mikromola po litri.

Cudkowicz je rekao da novi podaci "snažno podržavaju nastavak testiranja faze 3 PrimeC-a u ALS-u." Faza 3 ispitivanja PrimeC-a u ALS-u trenutno je u fazi osmišljavanja, a tvrtka prikuplja više podataka za raspravu o najboljem putu naprijed s Američkom agencijom za hranu i lijekove (FDA). [3]

[3] ALS News Today (2024). PrimeC normalizes iron biomarkers in Phase 2b ALS trial.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/primec-normalizes-iron-biomarkers-phase-2b-als-trial/>

## Kohlearni implantati za CMT mogu poboljšati sluh i kvalitetu života



### *Prva analiza koja proučava kvalitetu života pacijenata nakon implantacije*

Kohlearni implantati (umjetna pužnica) siguran su i pouzdan način za poboljšanje sluha, govora i kvalitete života za osobe s Charcot-Marie-Tooth bolešću (CMT), prema nizu slučajeva.

Ova studija pruža "više dokaza koji podržavaju potencijalnu korist od kohlearne implantacije među CMT pacijentima", napisali su istraživači. "Ova analiza također je prva koja izvješćuje o postimplantacijskoj [kvaliteti života] među CMT pacijentima, nudeći sveobuhvatnije razumijevanje utjecaja [kohlearnih implantata]."

Studija, "Kohlearna implantacija kod pacijenata sa Charcot-Marie-Toothom: percepcija govora i kvaliteta života," objavljena je u časopisu *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*.

CMT obuhvaća skupinu stanja koja utječu na periferni živčani sustav, mrežu živaca koji opskrbljuju pokrete i osjete rukama i nogama. Uzrokuju ga mutacije koje dovode do oštećenja živčanih stanica ili ometaju stvaranje mijelina, omotača oko živčanih vlakana koji osigurava učinkovit prijenos signala.

### *CMT može oštetiti živce pužnice, dovesti do gubitka sluha*

Bolest može oštetiti živce pužnice koji šalju signale iz unutarnjeg uha u mozak. To može smanjiti sposobnost pacijenta da čuje i dovesti do gubitka sluha.

U izoliranim slučajevima pokazalo se da kohlearni implantati, mali elektronički uređaji koji

pomažu u pružanju osjećaja zvuka osobama s oštećenjem sluha, poboljšavaju percepciju govora kod pacijenata s CMT-om. Međutim, "s obzirom na oskudicu izvješća, još uvijek postoji ograničena mogućnost potpunog predviđanja utjecaja operacije na percepciju govora i kvalitetu života", napisali su istraživači.

U studiji su istraživači sa Sveučilišta Kalifornija, Davis, izvijestili o pet pacijenata s CMT-om, koji su bili podvrgnuti kohlearnoj implantaciji u različitim medicinskim centrima. Četiri pacijenta bili su iz iste obitelji i imali su CMT tip 1A, najčešći podtip CMT-a.

Prosječna dob pacijenata u vrijeme prve implantacije bila je 56 godina, a praćeni su u prosjeku 29 mjeseci (skoro 2,5 godine). Prije implantacije, pacijenti su imali ozbiljan do dubok gubitak sluha. Također su imali malo ili nimalo sposobnosti pravilnog ponavljanja riječi i percipiranja govora u implantiranom uhu.

Nakon operacije, rezultati njihovog prosjeka čistog tona, koji se koristi kao izračun za oštećenje sluha za razumijevanje govora, bili su unutar raspona blagog gubitka sluha. Opažanje govora također se poboljšalo, iako su rezultati bili promjenjivi.

Svaki je pacijent također ispunio Globalni upitnik o kvaliteti života kohlearnog implantata-10, koji sadrži 10 pitanja u šest domena: komunikacija, emocionalnost, zabava, okolina, napor slušanja i društvena pitanja.

Njihova prosječna ukupna ocjena bila je 42,7 (maksimum je 100), a pacijenti su bili zadovoljni slušanjem televizije ili radija, razgovorom u tihom okruženju i osjećajem ugone biti ono što jesu. Suprotno tome, njihovi najgori rezultati bili su povezani s razumijevanjem stranaca na bučnom mjestu.

"Koliko znamo, ovo je najveća kohorta kohlearne implantacije kod pacijenata s CMT-om i prva koja je izvijestila o ishodima [kvalitete života]", napisali su istraživači. Međutim, "ostaje mala populacija pacijenata koja ograničava našu sposobnost donošenja čvrstih zaključaka iz njihovih ishoda."

Znanstvenici napominju da bi buduće studije trebale koristiti mjere koje navode pacijenti za procjenu sposobnosti slušanja zvukova i utjecaja na kvalitetu života. [4]

[4] Charcot–Marie–Tooth News (2024). Cochlear implants for CMT may improve hearing, quality of life.

Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/cochlear-implants-cmt-improve-hearing-loss-life-quality/>