

Rezultati novog ispitivanja ističu poboljšanja u funkciji ruke i srca kod DMD-a



Eksperimentalna terapija deramiocelom usporila je napredovanje bolesti u studiji faze 3

U kliničkom ispitivanju HOPE-3 faze 3, eksperimentalna stanična terapija deramiocel nadmašila je placebo u poboljšanju funkcije ruke i zdravlja srca kod osoba s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD), prema rezultatima koje je objavio njezin razvojni tim, Capricor Therapeutics.

Capricor je izjavio da planira koristiti podatke HOPE-3 kao osnovu za ponovno podnošenje zahtjeva za odobrenje deramiocela Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA). Tvrtka je prethodno podnijela zahtjev FDA-i za odobrenje na temelju rezultata studije faze 2, ali FDA je ranije ove godine odbila taj zahtjev, rekavši da su potrebni dodatni podaci kako bi se pokazalo da je terapija učinkovita.

„HOPE-3 je pružio snažne i konačne dokaze da Deramiocel može značajno poboljšati tijekom Duchenneove mišićne distrofije, pokazujući statistički značajna poboljšanja i u skeletnoj i u srčanoj funkciji“, rekla je Linda Marbán, dr. sc., izvršna direktorica tvrtke Capricor, u priopćenju za javnost tvrtke. Marbán je rekla da nas podaci faze 2 i faze 3 „pozicioniraju da se pozabavimo kliničkim problemima u odbijanju FDA primljenom ranije ove godine, u skladu s prethodnim smjernicama FDA da bi rezultati HOPE-3 trebali biti dovoljni za podršku regulatornom odobrenju.“

Kako deramiocel ima za cilj zaštititi mišiće oštećene Duchenneovom distrofijom

DMD je genetska bolest koja s vremenom uzrokuje nakupljanje oštećenja u mišićima. Utječe na skeletne mišiće koji se koriste za kretanje, kao i na srčani mišić, što može dovesti do ozbiljnih

srčanih problema poput kardiomiopatije. Deramioceol, ranije poznat kao CAP-1002, terapija je koja sadrži nezrele srčane stanice koje oslobađaju signalne molekule koje pomažu u popravljanju mišića.

U studiji HOPE-2 faze 2 (NCT03406780) testiran je deramioceol u odnosu na placebo kod 20 osoba s DMD-om. Rezultati su pokazali da je terapija poboljšala funkciju srca i ruke, sa znakovima poboljšanja u odnosu na tipičan tijek DMD-a uočenim tijekom četiri godine praćenja u otvorenoj produženoj studiji (NCT04428476).

Nadovezujući se na te nalaze 2. faze, Capricor je pokrenuo ispitivanje HOPE-3 3. faze (NCT05126758). U studiju je uključeno 106 dječaka i muškaraca s DMD-om, u dobi od 10 i više godina, koji su nasumično raspoređeni u skupine koje su primale deramioceol ili placebo svaka tri mjeseca. Većina sudionika nije mogla hodati, a više od tri četvrtine imalo je kliničku dijagnozu kardiomiopatije.

Sudionici su zatim praćeni godinu dana. Glavni cilj bio je izmjeriti promjene u rezultatima na testu performansi gornjih udova, verzija 2 (PUL 2.0), standardiziranom alatu koji se koristi za praćenje funkcije ruke i šake. Kod DMD-a, PUL 2.0 rezultati obično se s vremenom smanjuju. U HOPE-3, deramioceol je usporio taj pad u prosjeku za 54% u usporedbi s placebom.

„Usporavanje progresije bolesti skeletnih mišića od gotovo 54 posto izvanredno je kod Duchenneove bolesti i izravno je povezano s održavanjem neovisnosti i kvalitete života kod najteže pogođenih pacijenata s najvećim nezadovoljenim potrebama“, rekao je Craig McDonald, dr. med., istraživač na HOPE-3 studiji na Sveučilištu Kalifornija Davis. „Očuvanje funkcije koje se odražava u PUL v2.0 prevodi se u stvarne, praktične koristi za dječake i mladiće koji žive s ovom bolešću.“

Terapija je također pokazala snažne signale koristi za funkciju srca

Ključni sekundarni cilj bio je procijeniti ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF), mjeru koliko dobro srce pumpa krv u tijelo. Rezultati su pokazali da je deramioceol usporio pad LVEF-a za 91% u usporedbi s placebom.

„Kardiološki nalazi iz HOPE-3 studije predstavljaju značajan napredak u liječenju kardiomiopatije uzrokovane Duchenneovom mišićnom distrofijom“, rekao je dr. Jonathan Slosow, profesor na Medicinskom centru Sveučilišta Vanderbilt. „Kardiomiopatija je vodeći uzrok smrtnosti kod Duchenneove bolesti, a stabilizacija srčane funkcije ostala je glavna nezadovoljena potreba. Statistički i klinički značajno očuvanje ejekcijske frakcije lijeve klijetke kod pacijenata liječenih Deramioceolom, uočeno u HOPE-3 studiji, naglašava potencijal Deramioceola za rješavanje jednog od najkritičnijih aspekata bolesti.“

SDDH @-BILTEN

Podaci o sigurnosti iz HOPE-3 studije bili su u skladu s nalazima ranijih studija, prema Capricoru. Tvrtka nije pružila dodatne detalje i rekla je da će detaljni rezultati biti podijeljeni na budućim znanstvenim sastancima i predani na objavljivanje u recenziranom časopisu.

„Za obitelji koje žive s Duchenneovom distrofijom i traže terapije koje čuvaju funkcionalne sposobnosti, štite srce i održavaju neovisnost, današnji rezultati pružaju pravi zamah i značajan napredak, nudeći obnovljeno samopouzdanje dok radimo na unapređenju Deramiocele prema potencijalnom regulatornom odobrenju“, rekao je Marbán. [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2025). New trial results highlight gains in arm and heart function for DMD
Dostupno na: <https://muscular dystrophynews.com/news/experimental-dmd-therapy-shows-promise-phase-3-trial/>



Genska terapija SMA Zolgensma pomaže djeci nakon traheostomije



Studija ne pronalazi nove sigurnosne rizike za djecu koja su imala zahvat

- Zolgensma je poboljšala motoričku funkciju kod djece sa SMA i traheostomijom.
- Nisu uočeni novi sigurnosni rizici za pacijente sa SMA i traheostomijom koji su primali Zolgensmu.
- Mnogi pacijenti su primali Spinrazu ili Evrysdi uz Zolgensmu.

Liječenje Zolgensmom (onasemnogen abeparovec-xioi) poboljšalo je motoričku funkciju kod djece sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) kojoj je bila potrebna traheostomija, bez predstavljanja novih sigurnosnih rizika, pokazala je provedena studija.

Traheostomija je kirurški postupak kojim se stvara otvor u dušniku, često potreban kada se respirator koristi za pomoć pri disanju.

„Ovi podaci iz stvarnog svijeta podržavaju liječenje Zolgensmom pacijenata sa SMA i traheostomijama te mogu informirati buduće odluke o pristupu, liječenju i skrbi“, napisali su istraživači.

Studija pod nazivom „Traheostomija i liječenje: Sigurnosni i motorički ishodi nakon onasemnogenog abeparoveka kod pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom i traheostomijama u registru RESTORE“ objavljena je u časopisu Journal of Neuromuscular Diseases.

SMA je uglavnom uzrokovana mutacijama u genu SMN1 koje rezultiraju nedovoljnom količinom

SMN-a, ključnog proteina za preživljavanje motornih neurona, živčanih stanica koje kontroliraju kretanje. To uzrokuje progresivni gubitak motornih neurona i simptome SMA poput slabosti i propadanja mišića. Problemi s disanjem kod SMA mogu zahtijevati respiratornu potporu, što u nekim slučajevima može uključivati traheostomiju kako bi se omogućio izravan pristup dišnim putovima i učinkovito čišćenje dišnih putova.

Poboljšanje motoričke funkcije

Međunarodni tim koji je uključivao znanstvenike iz Novartisa, koji stavlja na tržište Zolgensmu, procijenio je sigurnost i učinkovitost genske terapije kod djece koja su podvrgnuta traheostomiji. Analizirali su podatke od 34 djece upisane u međunarodni registar RESTORE (NCT04174157), od kojih je 14 podvrgnuto traheostomiji prije Zolgensme, a 20 nakon nje.

Svi sudionici imali su simptome kada im je dijagnosticirana SMA, što se dogodilo u prosječnoj dobi od 4 mjeseca. Većina pacijenata (76,5%) također je liječena Spinrazom (nusinersen) ili Evrysdiem (risdiplam) prije ili nakon Zolgensme. Genska terapija primijenjena je u prosječnoj dobi od 9,5 mjeseci.

Motorička funkcija i motorički razvojni prekretnice procijenjeni su Dječjim bolničkim testom neuromuskularnih poremećaja u Philadelphiji (CHOP INTEND), Hammersmithovom funkcionalnom motoričkom skalom – proširenom i Hammersmithovom neurološkom pregledu dojenčadi – odjeljak 2.

Sedam od osmero djece koja su podvrgnuta traheostomiji prije Zolgensme, čija je motorička funkcija procijenjena barem dva puta u različitim vremenskim točkama, održalo je ili postiglo motoričke prekretnice i/ili imalo stabilnu ili poboljšanu motoričku funkciju na barem jednoj ljestvici nakon primanja genske terapije.

Ove prekretnice uključivale su kontrolu glave bez potpore, sjedenje samo 30 sekundi ili dulje, kotrljanje s obje strane ili podupiranje vlastite težine najmanje 2 sekunde.

Svih 11 djece čija je traheostomija izvedena nakon Zolgensme i s dvije ili više motoričkih procjena u specifičnom testu održalo je ili postiglo motoričke prekretnice, uključujući kontrolu glave i kotrljanje s obje strane, i/ili imalo stabilnu ili poboljšanu motoričku funkciju na barem jednoj ljestvici.

Većina pacijenata iskusila je nuspojave nastale tijekom liječenja (TEAE), neočekivane komplikacije koje se javljaju tijekom liječenja. U otprilike dvije trećine pacijenata ovi su događaji bili teški. Četiri TEAE-a smatrana su povezanima sa Zolgensmom.

Često prijavljeni štetni događaji uključivali su prolazno smanjenje razine trombocita (35,3%), srčane probleme (29,4%) i toksičnost jetre (23,5%). Četvero djece je umrlo, troje zbog respiratornog zatajenja koje nije povezano sa Zolgensmom, a jedno nepoznatog uzroka.

„U usporedbi s pacijentima bez traheostomije, nije uočena povećana incidencija TEAE-a kod onih koji su primili Zolgensmu prije ili nakon traheostomije, niti kod onih koji su primili kombiniranu terapiju u odnosu na monoterapiju“, napisali su istraživači.

Podaci *„pokazuju da pacijenti s traheostomijom koji su liječeni Zolgensmom nisu pokazali povećane sigurnosne rizike u usporedbi s drugom djecom sa SMA i, općenito, pokazali su pozitivne motoričke ishode bez obzira na to jesu li primili druge tretmane prije ili nakon Zolgensme“, napisali su. [2]*

[2] SMA News Today (2025). SMA gene therapy Zolgensma helps kids after tracheostomy

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/sma-gene-therapy-zolgensma-helps-kids-tracheostomy/>

Genetska aktivnost u krvi mogla bi pomoći u otkrivanju ALS-a i predviđanju preživljavanja - Studija



Novi pristup koristi strojno učenje za identifikaciju biomarkera i potencijalnih tretmana

- Nova metoda koristi genetsku aktivnost krvi i strojno učenje za otkrivanje ALS-a i predviđanje preživljavanja.
- Panel od 46 gena točno identificira ALS, što pokazuje obećanje za poboljšanje dijagnoze.
- Analiza identificira potencijalne tretmane za ALS, uključujući postojeće lijekove.

Istraživači su razvili novi pristup za otkrivanje amiotrofične lateralne skleroze (ALS) i predviđanje ishoda preživljavanja kod pacijenata mjerenjem genetske aktivnosti u krvnim stanicama, prema studiji.

Znanstvenici su također nadogradili svoju analizu genetske aktivnosti kako bi definirali biološke puteve koji su poremećeni kod ALS-a i identificirali potencijalne tretmane za bolest.

„Naši nalazi predstavljaju nevjerojatnu priliku za potencijalno ranije dijagnosticiranje ALS-a, što otvara vrata tretmanima i kliničkim ispitivanjima za koja ljudi inače možda ne bi bili kvalificirani zbog uznapredovale bolesti“, rekla je Eva L. Feldman, dr. med., dr. sc., koautorica studije na Sveučilištu Michigan, u sveučilišnoj vijesti.

Studija pod nazivom „Potpisi ekspresije gena iz pune krvi predviđaju status i preživljavanje slučaja amiotrofične lateralne skleroze“ objavljena je u časopisu Nature Communications.

Istraživači su mjerili aktivnost gena koji kodiraju biomarkere ALS-a

ALS karakterizira smrt i degeneracija motornih neurona, živčanih stanica koje kontroliraju kretanje, što rezultira progresivnom slabošću mišića.

Dostupni tretmani su ograničeni, a većina pacijenata s ALS-om živi samo nekoliko godina nakon početka bolesti. Međutim, još uvijek ne postoje objektivni testovi koji mogu pouzdano dijagnosticirati ALS ili predvidjeti koliko će dugo ljudi s bolešću vjerojatno preživjeti.

„U trenutnoj studiji nastojali smo riješiti ove nezadovoljene potrebe razvojem krvnih potpisa ekspresije gena rizika i preživljavanja ALS-a, zajedno s terapijskim kandidatima za lijekove koristeći analizu poremećaja lijekova“, napisali su istraživači.

Obično istraživači mjere razine specifičnih biomarkera bolesti u krvi ili drugim tjelesnim tekućinama kako bi utvrdili mogu li otkriti ALS. Ali ovdje je tim umjesto toga procijenio aktivnost gena koji kodiraju te biomarkere, mjereći koji su geni aktivni i u kojoj mjeri.

Istraživači su prikupili uzorke krvi od 422 osobe s ALS-om i 272 kontrolne osobe bez bolesti te su koristili metodu sekvenciranja RNA koja je otkrila aktivnost više od 22 000 gena. Zatim su koristili strojno učenje kako bi analizirali razlike.

Strojno učenje je vrsta umjetne inteligencije u kojoj se računalu unosi veliki skup podataka, a ono koristi algoritme za prepoznavanje obrazaca unutar tih podataka. Dobiveni modeli zatim se mogu primijeniti za predviđanje budućih skupova podataka.

Za ovu analizu, modeli strojnog učenja obučeni su korištenjem podataka većine pacijenata s ALS-om i kontrolne skupine, a zatim su preostali uzorci korišteni za testiranje modela.

Panel od 46 gena mogao je identificirati ALS s točnošću od 91%

Nakon određenog poboljšanja, istraživači su dobili panel od 46 gena koji je mogao identificirati ALS s otprilike 91% točnosti u svom skupu podataka. U vanjskom skupu podataka, kojem su nedostajali podaci o nekoliko ovih gena, algoritam istraživača i dalje je radio prilično dobro, s točnošću većom od 60%.

„Nakon testiranja našeg modela na vlastitim uzorcima, kao i na podacima drugih skupina, pokazao se boljim od bilo kojeg prethodnog pokušaja potpisivanja biomarkera ALS-a“, rekao je Yue Zhao, dr. sc., prvi autor i istraživački asistent na Sveučilištu Michigan. „Naši rezultati ukazuju na potrebu za daljnjim istraživanjem ovog modela kao alata za poboljšanje dijagnostičke točnosti i smanjenje kašnjenja u dijagnostici.“

Istraživači su također proveli analize u kojima su uparili podatke o genetskoj aktivnosti s kliničkim i demografskim podacima, kao što su dob pojave simptoma, dob u kojoj se prvi put

pojavi slabost mišića i spol, kako bi predvidjeli ishode preživljavanja. Ovi modeli također su pokazali visoku točnost.

Nadovezujući se na te nalaze, istraživači su proveli dodatne analize genetskih podataka ALS-a kako bi identificirali biološke puteve koji su disregulirani u bolesti. Zatim su ekstrapolirali te nalaze kako bi identificirali potencijalne tretmane za ALS.

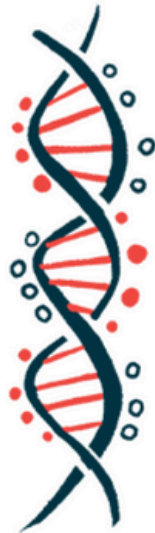
Identificirali su osam potencijalnih tretmana, uključujući neke lijekove koji se već koriste: trifluoperazin, antipsihotik koji se koristi za liječenje shizofrenije, i ibrutinib, koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka krvi.

Znanstvenici su rekli da su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdilo mogu li ovi lijekovi biti korisni kod ALS-a, ali su napomenuli da ove analize pružaju obećavajuće smjernice za buduća istraživanja.

„Slijedenje ovih važnih sljedećih koraka ima nevjerojatan potencijal za unapređenje dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti kod ALS-a što bi u konačnici moglo poboljšati kliničku skrb“, rekla je Maureen A. Sartor, doktorica znanosti, suautorica studije u Michiganu. „Ovo je uzbudljivo vrijeme u istraživanju ALS-a.” [3]

[3] ALS News Today (2025). Genetic activity in blood could help detect ALS, predict survival: Study
Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/genetic-activity-blood-help-detect-als-predict-survival/>

Rijetka mutacija uzrokuje neobične simptome karcinogenske melanocitne bolesti kod žene



Slučaj pokazuje potrebu za razumijevanjem genetske biologije bolesti, kažu istraživači

Nova mutacija u genu MPZ bila je uzrok neobičnog slučaja Charcot-Marie-Toothove bolesti (CMT), navodi se u istraživačkom izvješću.

Razumijevanje temeljne genetske biologije CMT-a, posebno kada se bolest manifestira na neočekivane načine, bit će ključno za razvoj ciljanih tretmana, rekli su istraživači u studiji „Nova dominantna varijanta spajanja u MPZ-u povezana s neobičnom Charcot-Marie-Toothovom bolešću“, objavljenoj u časopisu Journal of the Peripheral Nervous System.

CMT obuhvaća skupinu genetskih poremećaja karakteriziranih oštećenjem perifernih živaca, živaca koji se protežu izvan mozga i leđne moždine do tijela i pomažu u kontroli pokreta i osjeta. Gen MPZ daje upute za stvaranje proteina koji igra ključnu ulogu u zdravlju perifernih živaca. Ključan je za stvaranje izolacijske ovojnice zvane mijelin, a mutacije u njemu mogu uzrokovati nekoliko različitih vrsta CMT-a, kao i druge neurološke poremećaje.

Znanstvenici u Francuskoj izvijestili su o slučaju 47-godišnje žene koja je potražila liječničku pomoć zbog upornih problema s ravnotežom tijekom hodanja. Unatoč problemima s ravnotežom, nije imala znakove mišićne slabosti, a magnetska rezonancija mozga nije pokazala abnormalnosti. Klinička obrada otkrila je gubitak osjeta u stopalima, nedostatak refleksa u Ahilovoj tetivi te poteškoće sa žvakanjem i govorom. Istraživači su primijetili da ovi simptomi nisu tipični za karpometakarpulmonalnu bolest (CMT), što je otežalo dijagnostičku obradu.

Liječnici se okreću genetskom testiranju kako bi pronašli uzrok simptoma

Kliničari su isprva mislili da žena ima kroničnu upalnu demijelinizirajuću poliradikuloneuropatiju (autoimuni poremećaj koji napada mijelinsku ovojnicu), ali plazmaferaz - proces u kojem stroj odvaja tekući dio krvi od krvnih stanica, koje se zatim miješaju s tekućinom i vraćaju u tijelo - nije mnogo poboljšao njezino stanje, pa je liječena potpornom njegom, uključujući fizikalnu terapiju i logopedsku terapiju. U nastojanju da se pronađu alternativna objašnjenja, provedeno je genetsko testiranje.

Utvrđeno je da žena nosi nikada prije zabilježenu mutaciju u genu MPZ, nazvanu c.234+1G>C. "Patogene varijante u genu MPZ povezane su" s bolestima uključujući karpomijalgiju melanocitima (CMT), napisali su istraživači. Testovima na staničnim modelima utvrdili su da se radi o mutaciji spajanja.

Unutar stanične DNK, gen MPZ sastoji se od dijelova koji daju upute za stvaranje proteina, nazvanih egzoni, koji su isprepleteni s nekodirajućim dijelovima koji se nazivaju introni. Kada se gen pročita za proizvodnju proteina, cijeli slijed se kopira u privremenu molekulu nazvanu informacijska RNK. RNK zatim prolazi kroz proces koji se naziva spajanje, gdje se introni uklanjaju, a egzoni se povezuju kako bi se formirao zreli slijed koji se može koristiti za stvaranje proteina.

Istraživači su otkrili da mutacija žene rezultira izostavljanjem jednog od egzona tijekom spajanja. Kao rezultat toga, ostali egzoni se ne mogu ispravno povezati, pa periferne živčane stanice ne mogu proizvesti protein potreban za održavanje zdravlja. Znanstvenici su primijetili da su mutacije spajanja u genu MPZ rijetko zabilježene. Razumijevanje kako različite mutacije u ovom genu dovode do različitih kliničkih manifestacija bit će važno za razvoj liječenja za ljude s tim mutacijama, rekli su.

„Iako trenutno nisu dostupni specifični tretmani za neuropatije [bolesti živaca] povezane s MPZ-om, dokazivanje točne genetske etiologije [uzroka] pacijentima je ključno jer se u ovom kontekstu eksperimentira s novim terapijama“, napisali su znanstvenici. [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News Today (2025). Rare mutation drives woman's unusual CMT symptoms: Report
Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/rare-mutation-drives-womans-unusual-cmt-symptoms-report/>