

Pregled dostupnih lijekova i aktualnih istraživanja u liječenju DMD

U svijetu se stalno provode ispitivanja različitih terapijskih postupaka kod, do sada neliječivih genetskih bolesti pa tako i Duchenove mišićne distrofije (DMD). Cilj je doći do lijeka koji bi promijenio tijek bolesti, odnosno omogućio stvaranje i održavanje funkcionalnog proteina distrofina čije manjka je osnovni uzrok ove bolesti. Studije su usmjerene u nekoliko osnovnih pravaca kao što je klasična genska terapija, „korekcija“ bolesnog gena metodom „exon-skippinga“ te unapređenje tzv „simptomatske terapije“ kako bi se usporila progresija mišićne slabosti te oštećenje srčanog mišića.

Kortikosteroidi su još uvijek jedina dostupna terapija u ranoj fazi bolesti uz lijekove koji bi trebali poboljšati rad srčanog mišića i pomoći respiratornim funkcijama. Prema dostupnoj literaturi za liječenje DMD u SAD do sada su odobrena dva lijeka koji ciljaju na točno određene genske mutacije odnosno tipove delecije (**Exondys 51** i **Vyonds 53**), a u Europskoj uniji odobrena je **Translarna** (Ataluren) za liječenje osoba s tzv. „nonsense“ mutacijom.

Terapija koja mijenja tijek bolesti (disease-modifying treatment)

Exon skipping ili „preskakanje“ patološki promijenjenog dijela gena je metoda koja obećava. Provodi se pomoću antisense (protusmjerni) oligonukleotida (AOS). To su mali kemijski modificirani isječci RNA koji se vežu na specifične eksone tako da ih sakriju i „preskoče“ iz transmisije. To omogućuje obnavljanje „okvira čitanja“ odnosno preko tako „popravljenog“ okvira čitanja tj. šifre uspijeva se sintetizirati protein distrofin. On je kraći, ima ga manje, manje je vrijedan, ali funkcionalan. Na taj način pokušava se teški oblik MD (tip Duchenne) prevesti u blaži tip MD (tip Becker). Međutim nije moguće za sve bolesnike s DMD dizajnirati jedan oligonukleotid koji bi bio djelotvoran, već je potrebno za svaku pojedinačnu mutaciju odnosno ekson na kojemu je došlo do delecije dizajnirati lijek koji bi mogao biti djelotvoran. To se za sada uspjelo sa supstancom **eteplirsen** koji je usmjeren na deleciju eksona 51. Takvu deleciju ima oko 13 % oboljelih. Godine 2016. Federalna agencija za lijekove SAD (**FDA**) odobrila je po relativno brzom postupku ovaj preparat pod tvorničkim imenom **Exondys 51** za liječenje dječaka koji imaju taj tip delecije u SAD, ali prošle godine agencija za lijekove Europske unije (EMA) nije odobrila primjenu ovog lijeka u Europi. Lijek se daje jednom tjedno u infuziji doživotno. Cijena je oko 300.000 dolara godišnje.

Golodirsen je antisens oligonukleotid koji je osmišljen da modificira spajanje egzona 53 distrofinske pre-messenger RNA što rezultira preskakanjem egzona 53 u bolesnika s delecijom eksona 53. U prosincu 2019 FDA je po brzom postupku odobrila ovaj oligonukleotid pod tvorničkim imenom **Vyonds 53** za liječenje dječaka sa DMD koji imaju deleciju eksona 53 u SAD. Takvu mutaciju ima oko 8 % bolesnika. Navodi se da je u u tijeku dizajniranje lijekova za exone 44, 45, 50, 52.

Oko 10-13 % oboljelih ima **nonsense (besmisleni) mutaciju** koja dovodi do preuranjenog zaustavljanje signala u genskom kodu zbog čega se sintetizira na nepotpuni i nefunkcionalni protein distrofin. **Ataluren** prolazi kroz stop kodon i suprimira besmisleni mutaciju te omogućuje nastavak sinteze funkcionalnog distrofina. 2014 god. odobrena je primjena ovog preparata pod imenom **Translarna** za Europsku uniju i Veliku Britaniju dječacima iznad pet godina koji još mogu hodati. Daje se na usta u obliku granula koje se otapaju u tekućini. Opisane su gastrointestinalne nuspojave.

Genska terapija je vjerojatno ne tako daleka budućnost. Ona obuhvaća niz metoda i postupaka za prekomponiranje postojećih i unošenje funkcionalnih kopija gena, koji zamjenjuju ili nadopunjuju patološki gen ili dio gena koji su odgovorni za bolest. Velika većina ovih ispitivanja još uvijek je „in vitro“ ili na eksperimentalnim životinjskim modelima. Kod DMD problem je što je distrofin najveći ljudski gen te ga nije moguće smjestiti u adenovirus koji je vektor-prijenosnik gena u stanicu. Zbog toga se dizajniraju tzv. „mini i mikro distrofin geni“. Još 2010 god. kod šest dječaka preko adenovirusa transferirani su dijelovi distrofin gena. Biopsija mišića nakon 90 dana dokazala je prisutnost virusa u mišiću, ali ne funkcionalnog proteina distrofina. Posljednjih godina više se razmatra tzv. regionalna arterijska aplikacija vektora s dijelom distrofin gena u određene mišićne skupine. Neriješeno pitanje imune reakcija na virus kao transver.

CRISPR/Cas9 sustav u korekciji genske mutacije kod DMD prema podacima koji su dostupni za sada je u fazi predkliničkih ispitivanja na eksperimentalnim modelima miševa. Koristi strategiju korekcije gena pomoću adeno virusa kao vektora za prijenos sustava klastera (CRISPR) Cas9 (molekularni inženjering) koji djeluje na exon 23. Dobiveni određeni pozitivni rezultati, odnosno opisana je mogućnost pojave funkcionalnog proteina distrofina u srčanom i skeletnom mišiću. Klinička ispitivanja CRISPR/Cas9 sustava na bolesnicima za sada se provede kod cistične fibroze ili nekih karcinoma.

Terapija matičnim stanicama Primjena specifičnim matičnih stanica skeletnih mišića u liječenju DMD i dalje istražuje, ali je do danas samo eksperimentalna. Tehnika koja se kod miševa čini obećavajućom uključuje izoliranje, reprogramiranje i transplantaciju mišićnih satelitskih stanica koji suprirodni izvor stanica za mišićnu regeneraciju

Simptomatska terapija

Usporedno s nizom studija koji su usmjerene na prolaženje lijekova koji će promijeniti i zaustaviti poguban tijek bolesti provede se niz istraživanja preparata koji imaju cilj usporiti razvoj mišićne slabosti, omogućće da oboljeli ostanu što dulje pokretni te odgode pojavu srčanih i respiratornih simptoma.

Kortikosteroidi su još uvijek osnovna terapija DMD preporučena u svim udžbenicima i radovima iako ne mijenju patološki gen i ne utječu na razinu ekspresije proteina distrofina. Obzirom na poznate brojne nuspojave kortikosteroida sadašnje studije koje prate učinak kortikosteroida usmjerene su prvenstveno na pronalaženje oblika i doze lijeka pri kojoj nuspojave dovele na razumnu mjeru. U jednoj od svojih studija Luhder i sur. pokušali su poboljšati terapijski učinak kortikosteroida razvojem 80 nm PEGiliranog nano-liposoma koji je konjugiran sa steroidnim predlijekom "metilprednizolon hemisukcinatom". Primjenjuje se intravenozno. Rezultati njihove studije na modelu miševa pokazali su da takva struktura selektivno cilja mišićna vlakna, a tretman smanjuje infiltraciju s makrofazima. Najvažnije je da je studija pokazala da dugotrajna upotreba kombinacije dovodi do povećane pokretljivosti i povećane snage mišića na eksperimentalnom modelu.

Urotrofin

Urotrofin je protein homologan distrofinu, te kao i distrofin prisutan je u sarkolemi stanice u prvim razvojnim fazama, a zatim se tijekom mišićnog sazrijevanja zamjenjuje distrofinom.

Zanimljivo je da je ekspresija urotrofina povišena kod osobe s DMD kao mehanizam popravljanja kako bi se kompenzirala odsutnost funkcionalnog distrofina u mišićima. Modificiranim pristupom genskoj terapiji, multidisciplinarni tim s Medicinskog fakulteta Perelman na Sveučilištu Pennsylvania u studiji na modelima malih i velikih životinja s DMD pomoću adenovirusa kao vektora prenosi "zamjenski" protein urotrofin kako bi sačuvao mišiće. Sintetička zamjena, zasnovana na prirodnom **proteinu utrofinu** pokazala se učinkovitom i sigurnom alternativom, jer je uspješna zaštititi mišiće.

Inaktivacija miostatina

Miostatin je protein koji ima inhibira rast mišića. Miševi koji imaju DMD fenotip, ali i manjak miostatina pokazuju porast mišićne mase. Protutijela na miostatin također imaju pozitivan učinak na inhibiciju miostatina. Miševi koji imaju mutacije slične DMD-u, uključujući veliku deleciju tretirani s tim protutijelima pokazuju povećanje mišićne mase i snage, niže vrijednosti serumske kreatinin kinaze (CK), a histološki nalaz pokazuje blaže oštećenje mišićnih vlakana kod miševa i pasa s DMD.

Tamoxifen

Posljednjih godina provode se ispitivanja mnogih starih poznatih lijekova za određene bolesti u novim indikacijama. Tako je u tijeku ispitivanje **lijeka tamoxifen** (kod nas je poznat pod tvorničkim imenom Nolvadex) koji pripada skupini lijekova koji se nazivaju "antiestrogeni", odnosno regulatori estrogenskih receptora i prvenstveno se koristi u liječenju karcinoma dojke. Ispitivanja na eksperimentalnom modelu DMD kod miševa pokazala su da je oralni tamoxifen značajno poboljšao mišićnu snagu i smanjio mišićni umor. U tijeku je dvostruko slijepo opsežno ispitivanje (III faza studije) tamoxifena kod dječaka s DMD sa ciljem procjene sigurnosti i eventualne efikasnosti lijeka. Studija traje do prosinca 2021. god. nakon čega će biti objavljeni rezultati. To je simptomatska terapije slična kao što su kortikosteroidi.

Idebenon

Antioksidans idebenon je lijek koji se prvenstveno koristi u liječenju Alzheimerove bolesti i drugih kognitivnih poremećaja, ispitivan je kontroliranim studijama kod osoba s DMD u dobi od 10 do 16 godina koji nisu primali kortikosteroide. Većina ispitanika je bila nepokretna. Poslije 52 tjedna većina je pokazivala značajno poboljšanje plućnih testova i značajno usporenje pada respiratornih funkcija.

Napisala:

Prim. mr. sc Davorka Vranješ, dr. med. - „On-line“ Medicinsko savjetovništvo SDDH (rujan 2020. godine)