

## Výskum liečby Duchenneovej muskulárnej dystrofie (DMD) OTÁZKY A ODPOVEDE

Dokument dokončený 15. apríla 2007

E-mailové správy z celého sveta sa na mňa obracajú s mnohými otázkami, ktoré sa týkajú mojich správ o výskume - no nemôžem odpovedať na každú individuálne. A keďže rôzni pacienti a ich rodiny posielajú rovnaké a podobné otázky, je lepšie napísať tento „text otázok a odpovedí“, ktorý posielam na všetky adresy na mojom e-mail zozname. Text bude aktualizovaný novými odpoveďami na nové otázky. Existuje tiež v nemčine a čoskoro bude tiež v španielčine.

Možno ste čítali všetky moje výskumné správy, najmä posledné dve o konferenciách, ktoré organizovali združenia Parent Project v USA a Veľkej Británii (Cincinnati, USA a Londýne, UK) v júli a októbri 2006. Tí z vás, ktorí ich ešte nedostali, si ich môžu stiahnuť v pdf formáte na [www.duchenne-research.com](http://www.duchenne-research.com) v angličtine, nemčine a španielčine. Niektoré z otázok boli už zodpovedané v týchto správach.

Odpovedám na mnohé otázky tak dobre, ako som schopný. Predsa však, nie som lekár, ale biochemik, takže nemôžem dať lekársku radu. Mám však už mnohoročnú skúsenosť s popisovaním vedeckých výsledkov z výskumu liečby muskulárnej dystrofie. Táto skúsenosť a účasť na výskumníckych stretnutiach, ako aj osobná známosť s mnohými vedcami, mi pomohli napísať moje správy a tiež tieto odpovede bez alebo len s nepočiteľnými chybami. Ale nemôžem dať žiadnu záruku a akákoľvek právna zodpovednosť je vylúčená. Žiadam však každého z vás, a predovšetkým výskumníkov, ktorí obdržia tento text tiež, aby mi zaslali poznámky a návrhy pre doplnenie a zmeny, ak je to možné.

Aby ste pochopili moje odpovede, je vhodné rozumieť trochu vedeckému pozadiu bunkovej biológie a Duchenneovej muskulárnej dystrofie. Ak si nie ste istý, prosím, prečítajte si znovu vysvetlenia v mojich správach. V nasledujúcom texte sú otázky, často mnou preštylizované, napísané kurzívou, a moje odpovede normálnym písmom.

### **Klinické štúdie s chlapcami s DMD**

*Prosím, dajte nám vedieť, ako sa môže náš syn zúčastniť klinickej štúdie. Sme pripravení urobiť čokoľvek a ísť kamkoľvek, pretože potom by mal zrejme šancu na vyliečenie.*

Klinické pokusy s pacientami s DMD sa práve začali v roku 2006 v Columbus, Ohio, v USA, a v Leidene v Holandsku. V Londýne a v Newcastle vo Veľkej Británii a ďalších centrách sa začnú v roku 2007. Detaily nájdete v mojich správach. Iba veľmi málo detí sa zúčastňuje na týchto pokusoch. Pochádzajú z blízkeho okolia klinických centier, pretože musia byť opakovane klinicky kontrolovaní. Musia mať presne známu mutáciu v ich géne pre dystrofin. Je dôležité rozumieť tomu, že v týchto prvých pokusoch sa skúša liečiť lokálne len jeden sval. Dokonca aj keď budú výsledky pozitívne – v čo dúfame – teda, ak sa objaví nový dostatočný dystrofin bez vážnych nežiaducich účinkov a sval bude lepšie fungovať, deti napriek tomu nebudú mať žiaden liečebný benefit. Ich svalová dystrofia nebude ani vyliečená ani spomalená! V týchto prvých pokusoch je cieľom iba dokázať, že nové metódy – hlavne „exónový skipping“ a prenos minigénov – skutočne fungujú. Hľadá sa len dôkaz princípu.

Až keď sa tieto veci dokážu, skúsi sa veľmi opatrne systémová aplikácia. Potenciálne lieky – antisense oligoribonukleotidy, AON, alebo adeno-asociované vírusy nesúce mini gény – sa vstreknú do obehu, takže budú môcť pôsobiť na všetky svaly. Tieto systematické štúdie sa nezačnú skôr než koncom roku 2007 a budú prevádzané na malom počte detí zo susedstva klinických centier.

Z týchto dôvodov je nezmysel cestovať s chorým dieťaťom do centier zďaleka, či dokonca z iných krajín a žiť v ich blízkosti mnoho mesiacov. Bolo by to príliš drahé a neprinieslo by to žiadnu výhodu. Najlepšie, čo môžu rodiny spraviť, aby získali čo najskôr prístup k terapii, je byť členom niektorej z aktívnych asociácií muskulárnych dystrofikov, registrovať svoje dieťa v databázach a čítať nové správy z výskumov. Ak budem mať vaše e-mailové adresy, dostanete moje správy o výsledkoch výskumu DMD čo najskôr v angličtine, nemčine alebo španielčine.

*Je naozaj vždy nevyhnutné robiť klinické pokusy?*

Áno, musia ich robiť, pretože nik nevie, či niečo nové, čo funguje u myší a psov, bude fungovať aj u Duchennových detí.

Dieťa nie je veľká myš a je odlišné od psa. Ak dá napríklad niekto inhibítor myostatínu alebo bilióny vírusov chorému dieťaťu a niečo sa stane – jeho stav sa zhorší, alebo dokonca umrie – nastalo by úplné peklo a celý výskum by bol prerušený, možno aj na mnoho rokov. Výskum už aj tak pokračuje veľmi pomaly. Nič sa nesmie robiť nasilu a nemožno riskovať. Nový krok k liečbe by sa nemal začať, kým predošlý krok neposkytne dobré výsledky.

Vo vydaní uznávaného časopisu „Nature“ z 29. marca, na strane 474, je poznámka na túto tému, týkajúca sa požiadavky pacientov s rakovinou, aby dostali liek vyskúšaný iba na potkanoch. Vedci majú názor, že aj títo ľudia, ktorí majú ešte omnoho menej času ako deti s DMD, by mali čakať na precízne vykonané klinické skúšky.

*Som už starší pacient s DMD. Bude aj pre mňa existovať terapia?*

Samozrejme, liečba bude tým úspešnejšie, čím skôr sa začne, kým bude zachovaných ešte dostatok svalov. Podľa môjho názoru, nie je isté, že svaly, ktoré už zanikli a boli nahradené tukom alebo spojivom, môžu byť ešte nahradené.

Na druhej strane, existujú náznaky od tímu profesora Jacquesa Tremblaya v Quebec City v Kanade, že prenos starých myoblastov – teraz nazývaný transfer myogénnych buniek – bude fungovať aj u starších pacientov. Už sa to vyskúšalo na jednom 27 ročnom pacientovi. Kanadskí vedci by radi vyskúšali techniku na pacientoch mladších než 18 rokov, ale ich plánované štúdie neboli schválené z etických dôvodov.

Je mnoho negentických liečebných možností, ktoré som popísal vo svojich správach, napríklad inhibítor myostatínu, upregulácia IGF-1, steroidy kombinované s cyklosporínom, Idebenon a Protandim. Všetky tieto metódy by mali byť aplikovateľné aj na starších pacientov. Ale možno by nejaké svaly mali byť stále zachované.

## **Exon skipping**

*Mutácia v dystrofinovom géne môjho syna je presne známa. Pomohol by mu exónový skipping? A ak áno, ktorý exón alebo exóny by mali byť preskočené?*

Na túto otázku môže odpovedať len ten, kto si pozorne prezrie cDNA sekvenciu dystrofinového génu. cDNA sa nazýva cDNA, pretože človek ju získa spätným kopírovaním

(back-copying) mRNA do DNA pomocou špeciálnych enzýmov. cDNA obsahuje iba spojené exóny bez intrónov medzi nimi. Môžete vidieť celú cDNA sekvenciu na stránkach Leidenovej muskulárnej dystrofie: [www.dmd.nl/seqs/murefdmd](http://www.dmd.nl/seqs/murefdmd).

Na poslednej strane mojej správy zo Cincinnati nájdete detailný príklad pre skipping exónu 46, keď je delécia exónu 45. Ak pochopíte tento príklad, budete schopní určiť z tejto sekvencie, ktorý exón alebo exóny by mali byť preskočené pre nadobudnutie čítacieho rámca pri ačkoľvek iných deléciách. Zoznam s priamymi odpoveďami – takže by ste nemuseli skúmať sekvenciu – môžete nájsť v práci Dr. Annemieke Aartsma-Rus, ktorá pracuje v tíme Dr. Judith van Deutekom. Ak si prajete, môžem vám tento zoznam poslať mailom.

Píšem sem odpovede na viaceré otázky, pričom ku každej pridávam prvé meno postihnutého chlapca. Je dôležité chápať, že tieto odpovede môžu byť len teoretické. Sú založené na údajoch s kultúrami svalových buniek a s dystrofickými myšami a psami. Iba klinické skúšky na pacientoch môžu dokázať, či liečba skippingom poskytne pozitívne výsledky aj u DMD chlapcov. A prvé klinické skúšky sa práve začínajú.

Julián má deléciu exónu 45, čo znamená, že preskočený má byť exón 46. Vysvetľoval som tento skipping v správe zo Cincinnati. Prosím, prečítajte si ju.

V dystrofínovom géne Simona chýbajú exóny od 45 po 52. Iba nasledujúci exón 53 by mal byť preskočený, a nie niekoľko exónov, aby sa obnovila syntéza dystrofínu.

David má delécie šiestich exónov od 45 po 50. Exón 51 by mal byť preskočený, a to je presne exón, ktorý sa snažia skipovať v prvých klinických skúškach v Holandsku a Anglicku. To znamená, že David bude možno jedným z prvých, kto bude mať benefit z tejto techniky.

Syn Sridhar v Novom Dílí má deléciu exónov od 46 po 51, ktorý vedie k posunu čítacieho rámca. Opraviť rámec by mal skipping exónu 45.

Randy má bodovú mutáciu v exóne 17, ale nepovedali mi presnú povahu mutácie. Mali by sa skipovať exóny 17 a 18, aby sa obnovil čítací rámec. Ale ak bodová mutácia vytvorila jednu z troch stop značiek v dystrofínovom géne, TGA, TAG alebo TAA, možno by mohol pomôcť PTC124, ak by naozaj účinne fungoval.

Noel má bodovú mutáciu v exóne 74 ktorý vytvoril predčasnú stop značku TAG. V tomto prípade by mohlo pomôcť PTC124 alebo by sa mohol skipovať celý exón 74, čím by stop značka bola eliminovaná.

V Larryho géne chýba 3. exón. Táto delécia neposúva čítací rámec, pretože obidva okraje exónu sú medzi dvomi úplnými kodónmi. Larrymu by sa mala vyvinúť Beckerova dystrofia (miernejšia forma). Táto mutácia sa dotýka jedného z koncov dystrofínu, a preto nie je isté, či to povedie k závažnejšej chorobe ako je Beckerova dystrofia. Databanky, ktoré sa práve vytvárajú, budú schopné neskôr predpovedať – keď bude registrovaný dostatočný počet pacientov – klinické dôsledky jednotlivých mutácií. Mali by sme si však uvedomiť, že pacienti s identickou mutáciou, napríklad bratia s Duchenne, môžu mať úplne odlišné klinické symptómy. Takže chýbanie alebo štrukturálna zmena dystrofínu sa nezdá byť jedinou príčinou, ovplyvňujúcou priebeh choroby.

V Manuelovom dystrofínovom géne sa našla duplikácia exónov od 8 po 12. Toto posunulo čítací rámec a Manuel, teraz 9 ročný, už má typické Duchennove príznaky. V biptickej vzorke sa nenašiel žiaden dystrofín. Holandskí výskumníci sa už pokúsili opraviť duplikácie v laboratórnych experimentoch. Nie je to jednoduché, ale zdá sa, že to v princípe funguje. V Manuelovom prípade treba vybrať jednu z dvoch sérii od 8 po 12 skippingom, ale nie tú prvú. Či to u detí bude fungovať, neviem povedať. Vývoj takých zložitých terapií sa však zrejme nezačne, kým nebude ako terapia pre choré deti prístupný normálny exónový skipping delécií.

*Keď je posunutý čítací rámec, potom má dieťa Duchennovu dystrofiu, pretože sa objavil predčasný stop signál a nevytvorí sa žiaden dystrofín. A keď nie je posunutý rámec, vyvinie*

*sa Beckerova dystrofia, pretože tam nie je predčasný stop signál, ale dystrofín bude kratší ako normálne. Platí toto pravidlo vždy alebo existujú výnimky?*

U Steffena, narodeného v 1982 (teraz má 25), bola Duchennova dystrofia diagnostikovaná po biopsii v 1986. V tom čase však bol gén ešte len objavený a dystrofín ešte nepoznali. Mohol chodiť až do svojich 15, a ešte ani teraz nepotrebuje mechanickú respiráciu, a má len miernu skoliózu. Stále sa považuje za „veľmi fit“. V 1989, profesor Raimund Forst, toho času stále na univerzite v Aachen v Nemecku, uskutočnil úspešnú operáciu podľa Rideau, na uvoľnenie Steffenových kontraktúr. Génová analýza v 1994 objavila, že chýbajú 4 exóny – od 3 po 6. To znamená, že čítací rámec je posunutý a že Steffen by mal mať DMD. Ale zdá sa, že jeho choroba prebieha omnoho miernejším spôsobom. Také výnimky sa zjavne raz za čas stávajú. V decembri 2006 medzinárodne známy klinický špecialista profesor Victor Dubowitz popísal vo „svojom“ časopise „Neuromuscular Disorders“, Vol. 16, na stranách 865 – 866, prípad štyri a pol ročného chlapca, ktorý sa klinicky vyvinul ako pacient s Beckerovou muskulárnou dystrofiou, hoci mal duplikáciu exónov 18 až 30, ktoré posunuli čítací rámec, takže nemá vo svaloch žiaden dystrofín.

Profesor Dubowitz to uzatvára slovami: „Ak sa jeho klinický priebeh obracia na miernejší, než by sa očakávalo z molekulárne genetických a imunohistochemických výsledkov, laboratórni vedci by mali dať hlavy dokopy, aby poskytli nejaké prijateľné vysvetlenie.“

*Ako často bude nutné vstrekať (injekčne podať) AON, liek exónového skipingu?*

Aj túto otázku som rozoberal vo svojich správach. Záleží to na dobe, akú je AON stabilný vo svalom tkanive. Odhady sú od raz za mesiac po raz za rok. To ešte určia klinické štúdie. Výhoda metódy, vyvinutej Luisom Garciom vo Francúzsku, by bola, že AONy by boli vyrábané kontinuálne, a to prenesenými génmi, a v tom prípade by stačila len jedna jednoduchá liečba. Detaily nájdete v mojej správe z Londýnskej konferencie.

*Bude nutné, aby každý AON prešiel všetkými fázami klinických štúdií? Nezaberie to priveľa času a peňazí?*

Prirodzene, niekto sa tomu pokúsi vyhnúť. Ale ktovie, či autority prijmú skrátené skúšky. Hoci rozličné AONy majú podobnú štruktúru, majú odlišné základné sekvencie. A tie môžu interferovať s rozličnými génmi. Takže klinickým skúškam sa nebude dať vyhnúť. Napriek tomu, rastúce skúsenosti a výskum značne uľahčia a určite znížia čas i náklady.

## **Kmeňové bunky**

*Nedávno bolo publikovaných toľko príbehov o zázračnej sile kmeňových buniek, a to vo všetkých druhoch viac či menej vážnych novín, že ani nevieme, či tomu veriť alebo nie. Čo si samotní vedci myslia o svojich výsledkoch? Skutočne si myslia, že kmeňové bunky prinesú nádej našim deťom?*

Profesor Terence Partridge, ktorý teraz pracuje v National Medical Center vo Washingtone, rozoberal „Sľubnosť kmeňových buniek“ na PPM (Parent Project Muscular Dystrophy) zhromaždení v Cincinnati v júli 2006. Stručné zhrnutie jeho prezentácie môžete nájsť v mojej správe o tomto zhromaždení, na strane 7. Čo sa týka liečby Duchennovej dystrofie pomocou kmeňových buniek, doktor Partridge považuje za najslubnejší prístup prácu s mezangioblastami, ako ju predviedol profesor Giulio Cossu a jeho tím v Stem Cell Institute,

v Milánskej nemocnici San Raffaele. Všetky najposlednejšie výsledky týchto talianskych výskumníkov, ktoré boli publikované do konca roka 2006, sú zhrnuté na stranách 10 a 11 mojej správy z PPUK (Parent Project UK) zhromaždenia v Londýne. Môžem predpokladať, že ste čítali tieto časti mojich správ, takže budete schopní pochopiť nasledujúci text?

Mezangioblasty, použité v týchto experimentoch, boli izolované z cievnych stien myši a psov. Ale aby sme vykonali ďalší krok k terapii, musia byť takéto bunky získané z ľudského zdroja. Doktor Cossu a jeho spolupracovníci to skutočne v posledných mesiacoch dokázali, a zverejnili svoje nové výsledky vo februári 2007. Preto nie sú spomenuté v mojej správe.

Talianski výskumníci hľadali podobné kmeňové bunky v stenách malých ciev, v ľudskom svalovom tkanive, získanom z biopsií. Našli také bunky, ale ich vlastnosti boli pomerne odlišné od mezangioblastov. Tieto bunky nazvali „z pericytov odvodené bunky“ alebo skrátene „pericyty“. Mali presne také vlastnosti, aké by kmeňové bunky, používané na terapiu DMD, mali mať. Menovite: (1) Je ľahké ich izolovať z ľudských svalov; (2) môžu byť podstatne zmnožené, aby ich bolo dost' pre systémovú liečbu detí; (3) je možné do nich vložiť „zdravé“ sekvencie dystrofinového génu, s využitím vírusových vektorov; (4) sú schopné migrovať z krvnej cirkulácie do svalov; a (5) sú schopné vyvinúť sa na funkčné svalové bunky, priamo vo svalovom tkanive.

Najrozhodujúcejšie výsledky vyplynuli z pokusov s mdx myšami, ktoré mali (okrem toho, že podobne ako pacienti s DMD nemajú žiaden dystrofin) inaktivovaný imunitný systém pomocou génovej manipulácie. Jeden mesiac potom, čo sa piatim myšiam podali tri injekcie normálnych, teda nedystrofických pericytov do tepien na nohách, našlo sa u nich od 200 až po 450 nových svalových vlákien, obsahujúcich dystrofin. V ďalšom pokuse sa podali myšiam ľudské pericyty od Duchennových dystrofikov. Šlo teda o bunky s mutovaným dystrofinovým génom – boli však preliečené vírusovými vektormi, ktoré obsahovali mini-dystrofinové gény. U skúmaných myši sa potom našlo 190 až 320 nových svalových vlákien, obsahujúcich mini-dystrofin. Zmerali myšiam tiež svalovú funkciu a zistili, že sa významne zlepšila.

Je dôležité, že pericyty z dystrofického ľudského tkaniva môžu byť v laboratóriu množené tak, ako normálne svalové bunky. To znamená, že tieto dystrofické bunky si – aspoň u mladých dystrofikov – zachovali svoj rastový potenciál. Zdá sa teda, že bunky odvodené z pericytov budú ideálnymi dospelými kmeňovými bunkami pre budúcu bunkovú terapiu. Doktor Cossu a jeho spolupracovníci teraz plánujú klinické štúdie s pacientami s Duchenne, ktoré začnú možno v priebehu jedného, dvoch rokov.

Samozrejme, tieto sľubné výsledky experimentov so svalovými kmeňovými bunkami, najprv získaných od myši a psov, a teraz tiež od chlapcov s DMD, značne zväčšili nádeje tak rodín, ako aj výskumníkov, že bunková terapia bude možná už v blízkej budúcnosti. Je však pochopiteľné, že medzinárodní spolupracovníci doktora Cossu sa pozreli kriticky na všetky detaily jeho pokusov. Niektorí z nich sa pýtali, dokonca i v publikáciách, či boli spravené všetky kontrolné skúšky, predovšetkým tie, v ktorých by boli použité iba imunosupresívne lieky. Vie sa totiž, že jeden z týchto liekov – cyklosporín – vedie k dočasnému zlepšeniu funkcie dystrofických svalov. Tieto otázky sa znásobili po predošlých pokusoch na zvieratách. Nové experimenty však boli spravené na myšiach, ktoré nepotrebovali žiadnu imunosupresiu, pretože ich imunitný systém bol geneticky vyradený.

*Dáva to zmysel – uchovávať pupočníkovú krv, zmrazenú v krvnej banke, aby sme neskôr získali kmeňové bunky pre choré dieťa?*

Položil som túto otázku doktorovi Cossu a obdržal som nasledovnú odpoveď: „Čo sa týka pupočníkovej krvi, mezangioblasty nezískavame z nej, a teda nie je použiteľná pre našu metódu. Ale prirodzene, môže byť nápomocná v iných stratégiách.“

Tí, ktorí potrebujú najnovšie informácie o tom, čo treba vedieť, keď zvažujete uložiť pupočníkovú krv, môžu si ich stiahnuť z internetu. Ide o vyhlásenie „Ušchovávanie pupočníkovej krvi pre možnú budúcu transplantáciu“, zverejnené 8. januára 2007 Americkou akadémiou pediatrie: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/165](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/165). Aplikácia na svalové choroby tam nie je spomínaná.

Doktorka Mayana Zatz v Sao Paule na túto tému publikovala. Spýtam sa jej, čo by doporučila.

## Laboratória pre génové analýzy

*Ktoré laboratória robia génové analýzy?*

Poznám adresy šiestich laboratórií: Vo Veľkej Británii: DNA Laboratory, Genetics Centre, Guy's Hospital, London SE1 9RT, Dr. Stephen Abbs. Tel. 020-718-82582.

V USA: Eccles Institute of Human Genetics, 15 N, 2030 East Street, Salt Lake City, UT 84112, Dr. Kevin M. Flanigan. Tel. 801-587-9540.

V Holandsku: Department of Medical Genetics, University of Groningen, Dr. Annemarie van der Hout.

A v Nemecku sú tri: Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Biozentrum am Hubland, 97074, Würzburg, Professor Clemens Müller-Reible, Tel. 0931-8884063.

Institut für Humangenetik und Anthropologie, Im Neuenheimer Feld 328, 69120 Heidelberg, Dr. Marion Cremer. Tel. 06221-562504,

a MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum, Bayerstrasse 53, 80335 München, PD Dr. Elke Holinski-Feder.

Je ich určite viac, ale týchto šesť poznám pomerne dobre.

Tieto laboratória budú schopné vyriešiť aj náročné prípady. Také, ak génová analýza nedá presný výsledok v „normálnom“ laboratóriu, prosím kontaktujte niektoré z týchto špecializovaných pracovísk. Ale nemožno zabúdať, že podozrievaná choroba nemusí byť DMD, ale iná dystrofia, takže môže byť skúmaný nesprávny gén.

*Pomôže liek proti muskulárnej dystrofii aj môjmu synovi? Ale nevieme, ktorú dystrofiu má.*

V tom prípade nemožno odpovedať. Vždy zdôrazňujem, aké dôležité je mať presnú diagnózu. V mojich správach nájdete podrobnosti o moderných genetických diagnostických metódach. V mnohých krajinách sú skúsené laboratória, kde možno tieto analýzy uskutočniť. Zmienil som niektoré adresy v predošlej odpovedi. Na tieto testy nie je nutné cestovať s chorým dieťaťom do laboratória. Väčšinou stačí 5 až 10 ml krvi s protizrážanlivou látkou. Môže ju odobrať váš rodinný doktor a poslať ju do laboratória.

## Výskum iných svalových dystrofií

*Budú výsledky výskumu DMD použiteľné aj pre iné dystrofie?*

Pravepodobne áno, ale iba nepriamo. Keď bude terapia DMD konečne pripravená, potom bude ľahšie liečiť iné dystrofie podobnými metódami, napríklad u mnohých dystrofií končatinového pletenca, ktorých gény sú tiež známe. Možno to bude trvať mnoho rokov, pretože aj na spustenie prvej terapie DMD treba ešte aspoň 5 až desať rokov. Pre týchto pacientov bude dôležité, aby sa zistila presná mutácia v ich chorobnom géne.

A samozrejme, aj farmakologické metódy, ktoré nevyžadujú genetickú manipuláciu, budú použiteľné pre iné dystrofie. Najprv však musia byť pripravené pre DMD pacientov, než budú

skúmané v klinických skúškach u pacientov s inými dystrofiami. Tieto farmakologické metódy som opísal vo svojich správach.

## PTC a iné spoločnosti

*Náš syn má predčasný stop kodón, takže PTC124 môže byť pre nás užitočný liek. Ako môžeme kontaktovať spoločnosť, ktorá vyrába PTC124?*

Ako i predtým, budem sledovať najnovšie pokroky, nie len u PTC124, a spomeniem ich čo najskôr vo svojich budúcich správach z výskumov. Tí, ktorí by chceli informáciu priamo od spoločnosti, ktorá teraz robí skúšky s PTC124, ju môžu nájsť na internete: PTC Therapeutics, South Plainfield, NJ, USA, [www.ptcbio.com](http://www.ptcbio.com).

Jestvuje množstvo ďalších spoločností, ktoré pracujú na vývoji DMD liečby a ktoré som už spomínal vo svojich správach. Nájdete ich na internete s pomocou Google alebo iného vyhľadávača.

**Asklepios** Biopharmaceuticals Chapel Hill, North Carolina, mini dystrophin gene transfer; **AVI** Biopharma, Portland, Oregon, morpholinos for exon skipping; **Ceptor** Corporation, Hunt Valley near Baltimore, Maryland, calpain inhibition with Myodur; **LifeVantage**, Denver, Colorado, Protandim; **Mirus** Bio Corporation, Madison, Wisconsin, gene transfer with plasmids under pressure; **Prosensa** B. V. Leiden, Holland, exon skipping with 2O-methyls, **Santhera** Pharmaceuticals, Liestal near Basel, Idebenone; **Transgène**, Strasbourg, gene transfer with plasmids; **VASTox** plc, Abington near Oxford, upregulation of utrophin; **Wyeth** Research, Collegeville, Pennsylvania, inhibition of myostatin with MYO-029.

## Protandim a ďalšie veci

*Môžeme dať teraz nášmu synovi Protandim? Alebo Idebenone či HCT 1026?*

Podrobnú informáciu o Protandime nájdete v mojej londýnskej správe. Zmieňujem tam, že tento extrakt z piatich rastlín bol klinicky študovaný u zdravých dospelých, u ktorých sa po ňom zistil značný nárast aktivity katalázy a superoxidodismutázy. Tieto dva enzýmy zneškodňujú kyslíkové radikály v tele omnoho efektívnejšie, než vitamín E alebo C. Podrobnosti o skúškach s dospelými už boli zverejnené – môžete ma požiadať, aby som vám zaslal publikáciu e-mailom.

Dosiaľ sa nespravili žiadne štúdie s DMD chlapcami. Ale jedna štúdia na tom pracuje. Profesor Joe McCord mi napísal, že boli spravené prvé experimenty na mdx myšiach a že už sú prvé výsledky. Avšak na to, aby bol vyvodený záver, bude treba omnoho viac výsledkov.

Čo sa týka otázky, či rodič môže dať chorému dieťaťu už teraz švajčiarsky liek Idebenon alebo americký Protandim – slečna Sally Hofmeisterová, matka teenagera s DMD, napísala nasledujúce: „Každý sa musí sám rozhodnúť, či dá svojmu dieťaťu tieto lieky bez vedeckého dôkazu. Ja by som však bola obozretná. Skúška s Idebenonom beží v Belgicku, ale ešte len uvidíme, či prinesie vytúžené výsledky. Budem čakať na záverečné výsledky, aby som presne vedela, čo mám dať svojmu synovi. To isté platí pre Protandim.“

Profesor Rudolf Korinthenberg z detskej nemocnice vo Freiburgu mi napísal: „Keďže tieto látky nie sú ešte vyskúšané ani v pilotnej štúdiu u pacientov s DMD, nemali by sa odporúčať. Biochemické vysvetlenie podľa mňa nestačí. Ak ich rodičia objavia na internete a budú si priať vyskúšať ich z vlastnej iniciatívy, je to na ich vlastnú zodpovednosť. Mali by sme sa vyhnúť vzbudzovaniu neopodstatnených nádejí, ktoré sú zakaždým znovu a znovu zničené.“

Čo sa týka HCT 1026, situácia je rovnaká. Na strane 11 mojej londýnskej správy objasňujem, že tento liek uvoľňuje plynový hormón NO (oxid dusnatý) a potláča zápal, a že zvyšuje efekt

mezangioblastov u mdx myši. Doktor Cossu k tomu poznamenal: „Neskúšajte to, čo nebolo otestované v klinických štúdiách. Malá otvorená skúška sa onedlho začne, a ak bude pozitívna, požiadame TREAT-NMD, aby zorganizovala veľkú slepú štúdiu. Len potom budeme vedieť, či je táto molekula účinná u ľudí tak, ako je to u myši.“

## **Kedy bude možná liečba?**

*Ako dlho to bude trvať, kým pre našich chlapcov bude dostupná terapia?*

Zodpovedal som túto otázku v rozhovore s holandskými výskumníkmi Gertjanom van Ommenom, Judith van Deutekom a Gerardom Platenburgom v roku 2004 v Monaku. Prosím, prečítajte si celý rozhovor na stranách 10 až 11 v mojej správe z Monaka z januára 2004, na internete: [www.duchenne-research.com](http://www.duchenne-research.com).

Najdôležitejšia veta v tomto rozhovore znela:

„Myslíme si, že 10 rokov by bol rozumný odhad pre dobu, kedy uvidíme prvú sľubnú aplikáciu „antisense“ práce na pacientov. Samozrejme, dúfame, že to bude skôr a je šanca, že to bude trvať kratšie.“ Z týchto desiatich rokov, sedem ešte stále ostáva. V mojom rozhovore v Cincinnati, profesor Steve Wilton povedal, že holandské odhady sú realistické. Ale mohlo by to trvať aj menej – päť, šesť rokov – kým bude na svete prvá úspešná terapia. A Gerard Platenburg v Cincinnati a Judith van Deutekom v Londýne vravia niečo podobné.

Ale chápte prosím, že tieto odhady nemožno brať doslova. Neistoty sú veľké – z pôvodných desať rokov môže byť 5, alebo aj 15. Tieto odhady kritizovali aj niektorí zástupcovia rodičov. Mali názor, že by nikto nemal dávať rodinám takúto informáciu. Čísla sú príliš neisté a môžu ich odradiť. Uprednostňovali by ste hovoriť alebo nehovoriť o tejto otázke? Zaujímalo by ma názor rodičov.

*Komunikujú vedci medzi sebou alebo držia svoje výsledky v tajnosti? Je možné, že sú už ďalej, než si myslíme?*

Áno, komunikujú spolu. Stretávajú sa často na medzinárodných konferenciách a to, čo ešte nestihli zverejniť alebo prezentovať, rozoberajú pri večeri alebo pri pohári piva v bare.

Ale trvá niekoľko mesiacov, kým sú ich výsledky zverejnené v prestížnych časopisoch ako Science, Nature, Neuromuscular Disorders, Cell a ďalších. Trvá to dlho, pretože tieto časopisy trvajú na tom, aby boli rukopisy pred zverejnením skontrolované a okomentované vedcami, ktorí pracujú v rovnakej oblasti. Títo vedci, mimochodom, zostávajú anonymní. Nazýva sa to: „peer review“. A kým sa niečo neobjaví v tlači, nie je dovolené o tom hovoriť či písať. Rešpektujem tieto embargá aj vo svojich správach.

Samozrejme, výskumníci nezastavia svoju prácu, kým sú ich rukopisy v tlači. Vždy sú teda o niečo ďalej, než môžeme vedieť. Celkom nový príklad vzájomnej komunikácie je ENMC (Európske centrum pre neurosvalové ochorenia) workshop v Naardene v Holandsku od 23. do 25. februára 2007, ktorý je o spolupráci britských a holandských tímov, ktoré študujú exon skipping. A ďalší príklad - Európske konzorcium pre Výskum kmeňových buniek, ktoré sa uskutočnilo v Bellagiu v Taliansku 3. a 4. apríla 2007, pod taktovkou doktora Cossu, a pojednávalo predovšetkým o mezangioblastoch.

## **Prosím, žiadne otázky o medicínskom a sociálnom manažmente**



*Prosím, povedzte nám, ktoré medicínske metódy majú byť použité – fyzikálna liečba, ergoterapia, liečba bolesti, Rideauove operácie? A čo ďalšie problémy – kedy použiť kolieskové kreslo, kto môže pomôcť, a podobne?*

Na takéto otázky nemôžem odpovedať. Viem dosť veľa o medicínskej liečbe našich detí s DMD, ale nie som lekár a nemal by som dávať medicínske rady. V mnohých krajinách existujú centrá, predovšetkým v univerzitných detských nemocniciach, kde sú špecialisti na svalové choroby, ktorí môžu zodpovedať vaše medicínske a sociálne otázky. Adresy nájdete na internetových stránkach asociácií muskulárnych dystrofikov v rozličných krajinách.

Ako ste videli v mojich správach, rozoberám iba výsledky vedeckého výskumu terapie DMD. Na veľkých medzinárodných konferenciách, ako bola tá v Cincinnati a Londýne minulého roku, sa rozoberajú aj najnovšie výsledky, ktoré sa týkajú medicínskeho a sociálneho menežmentu. Často ma žiadali, aby som aj o nich písal vo svojich správach. Nie som však už mladý a mám svoje fyzické limity, dokonca aj keď píšem správy z výskumov. Budem však i naďalej pre vás písať správy – tak dlho, ako budem môcť. Vaše e-maily, ktorými sa na mňa obraciate z celého sveta, mi totiž napovedajú, aké dôležité sú pre vás tieto informácie.

Günter Scheuerbrandt, PhD.

E-mail: [gscheuerbrandt@t-online.de](mailto:gscheuerbrandt@t-online.de)

Internet: [www.duchenne-research.com](http://www.duchenne-research.com)

Ak mi pošlete vašu e-mailovú adresu, obdržíte moje budúce správy z výskumov ihneď, ako budú pripravené v angličtine

Sú tiež dostupné v nemčine, španielčine a v niektorých ďalších jazykoch.

**Pre potreby Organizácie muskulárnych dystrofikov v SR**

**Preložil: Juraj Piško**

**Preklad neprešiel odbornou korektúrou.**