

## Santhera vyvíja lieky na liečbu Duchennevej muskulárnej dystrofie (DMD)

**Rozhovor s Thomasom Meierom, PhD.**  
**šéfom vedeckého výskumu farmaceutickej firmy**  
**Santhera Pharmaceuticals Ltd.**  
**v Liestale blízko Bazileja vo Švajčiarsku.**

Santhera Pharmaceuticals AG je biofarmaceutická firma vo Švajčiarsku, zaoberajúca sa výskumom a vývojom nových liekov na neuromuskulárne ochorenia. Vznikla v r. 2004 zlúčením akciových spoločností MyoContract AG a Graffinity Pharmaceuticals AG. Jej výskumné a výrobné zariadenia sú v meste Liestal pri Bazilei a v Heidelbergu a pracuje tam asi 60 zamestnancov. Podrobné informácie nájdete na [www.santhera.com](http://www.santhera.com).

Dr. Günter Scheuerbrandt sa rozprával dňa 11. januára 2006 s Dr. Thomasom Meierom o vedeckom výskume farmaceutickej spoločnosti Santhera Pharmaceuticals, ktorého cieľom je vyvinúť lieky na Duchennovu muskulárnu dystrofiu (DMD).

Nasledujúci text je skrátená verzia tohto rozhovoru, ktorá bola autorizovaná Dr. Meierom a slúži ako informácia pre rodiny postihnutých DMD a lekárom. Otázky Dr. Scheuerbrandta sú písané kurzívou.

*Pán Dr. Meier, ďakujem Vám za ochotu objasniť rodičom detí s Duchennovou dystrofiou snahu Vašej spoločnosti nájsť lieky, ktoré by mohli značne spomaliť degeneráciu svalov v dôsledku tejto doteraz neliečiteľnej choroby.*

Spoločnosť Santhera má klinické a predklinické programy na výskum a vývoj liekov na liečenie DMD a príbuzných nemocí. Najprv by som rád vysvetlil náš predklinický program na vývoj liekov spomaľujúcich priebeh choroby. Potom porozprávam o klinických štúdiách nášho produktu SNT-MC17/idebenone. S týmto liekom sme už pracovali pri liečbe Friedrechovej ataxie. Na základe pozorovania jeho spôsobu účinkovania veríme, že by mohol zlepšiť funkciu srdca a kostrových svalov pacientov s DMD.

Začneme teda našim programom na spomalenie priebehu DMD. Hlavná príčina DMD je absencia funkčného dystrofinu, ktorý je základným proteínom membrány svalových buniek. V dôsledku toho sú membrány svalových buniek nestabilné a náchylné prepúšťať nekontrolovaný prísun vápnika do svalových buniek. Vápnik má dôležitú funkciu pre zdravie svalových buniek, pretože zachováva rovnováhu medzi syntézou a rozpadom proteínov. Avšak zvýšená aktivácia vápnika pri DMD vedie k dramatickému úbytku proteínov. Podarilo sa nám na experimentoch so zvieratami dokázať, že spomalením prísunu vápnika do svalových buniek je možné značne potlačiť typické príznaky choroby.

Na tomto programe sme začali pracovať približne pred tromi rokmi. Jedna z úloh, ktoré pred nami stála bolo, že spomaľovače musia vstúpiť priamo do svalových buniek, aby mali žiadaný liečebný účinok. Preto sme museli odštartovať komplexný medicínsko-chemický program, ktorým sme spomaľovače postupne zdokonaľovali. Medzičasom sme otestovali viac ako 800 rôznych chemických zložiek, väčšinou v kultivovaných bunkách a okolo 50 na pokusných myškách. V súčasnosti sme veľmi pokročili v predklinickom vývoji spomaľovačov. Aplikovaním našich spomaľovačov aktivácie vápnika chceme zachovať štrukturálnu integritu svalových proteínov a buniek a zlepšiť ich funkciu.

*Takže látky, ktoré teraz predklinicky testujete, sú spomaľovače aktivácie vápnika?*

Áno, všetky látky, ktoré teraz vyvíjame v predklinickej praxi na indikáciu pre DMD pacientov, sú zamerané na vápnik. Vstupujeme do formálneho predklinického vývoja a zároveň prebiehajú štúdiá toxicity. Začiatkom roku 2007 chceme zaslať potrebné dokumenty na príslušné miesta v Európe a USA, aby sa mohlo začať testovanie na ľuďoch.

Doteraz sme testovali spomaľovače len na pokusných myšiach. Po ich aplikácii počas štyroch až ôsmich týždňoch sme mohli jasne pozorovať zlepšenie svalového tkaniva. Potom sme testovali spomaľovače v dlhodobom experimente na pokusných myšiach používajúc počítačom riadené kolieska. Videli sme, že myšky liečené našimi spomaľovačmi mohli krútiť kolieskami oveľa lepšie ako neliečené myšky, hoci úroveň zlepšenia ešte nedosahovala úroveň pohybu zdravých myšiek. Avšak musíme mať na zreteli, že pokusná myš nie je celkom optimálny model ľudskej formy choroby. V porovnaní s chorým dieťaťom, pokusná myš je „príliš zdravá“. Ako malé zvieratko s malou váhou myš nenapína svoje svaly tak silno. To znamená, že nie sú prítomné typické príznaky choroby do takej miery ako u detí. Na psoch je to zreteľnejšie, ale na ľudských pacientoch najviac. Napriek tomu, toto značné zlepšenie stavu svalov na pokusných myšiach dosiahnuté našimi spomaľovačmi je dôležitý objav.

Rozhodli sme sa, že sa zameriame na farmakologické liečenie neuromuskulárnych onemocnení. Podľa nášho názoru génová terapia alebo terapia kmeňových buniek sú v súčasnosti príliš zložité a riskantné. Preto sa spoločnosť Santhera sústreďuje na klasické farmakologické liečenie neuromuskulárnych ochorení. Možno, že sa nám dostáva menej pozornosti, ale vieme presne, čo sa od nás očakáva na zlepšenie liečby DMD. Vývoj nového lieku takouto cestou je oveľa rýchlejší ako cez gény alebo kmeňové bunky.

*Tieto spomaľovače sa môžu podávať do krvi injekciou alebo tabletkami?*

Táto otázka je práve predmetom diskusie. Experimenty prebiehajú tak u nás, ako aj u našich partnerských inštitúciách. Z pokusov na myšiach však vieme, že naše spomaľovače sú účinné pri podkožnej aplikácii, napr. formou injekcie pod kožu.

*To znamená, že v prípade nemožnosti podávať tablety by bolo možné liek aplikovať pod kožu. Potom by to malo účinok iba na tie svaly, ktoré sú v blízkosti aplikácie injekcie?*

Nie, naše spomaľovače účinkujú systematicky, to znamená v celom tele. Keď sme ich podali injekčne do oblasti šije myši, prejavil sa ich účinok napr. aj na svaloch nohy.

*Aké sú Vaše plány na tento rok?*

Pracujeme na prijateľnej forme našich spomaľovačov aktivácie vápnika, ktoré by mohli používať pacienti. Musíme tiež vyrobiť oveľa väčšie množstvo týchto preparátov ako doteraz, hlavne kvôli testom na toxicitu. Koncom tohto roku očakávame výsledky predklinických testov a ak budú pozitívne, podáme žiadosť na schválenie klinického testovania lieku.

*Kde budete vykonávať klinické testovanie lieku?*

Sme v jednaní s rôznymi klinikami v Európe a USA a dúfame, že sa nám podarí uskutočniť testovanie na oboch kontinentoch naraz. Avšak na to, aby sme povedali konkrétne v ktorých štátoch, je príliš skoro. Predmetom diskusie je aj otázka, či máme začať s testovaním lieku na zdravých dobrovoľníkoch a až potom na pacientoch s DMD.

*V akom veku by mali byť Vami testovaní pacienti?*

To bude závisieť od mnohých faktorov vrátane vedľajších účinkov. Na detaily je však príliš zavčasu.

*Tolko teda o Vašom programe na spomaľovačoch priebehu ochorenia DMD. Teraz si povedzme niečo o Vašom programe s idebenonom, na ktorom ste postúpili oveľa ďalej.*

Idebenone, pracovne známy pod názvom SNT-MC17 je momentálne klinicky testovaný na liečbu Fridreichovej ataxie (FRDA). Kardiomyopatia, onemocnenie srdcového svalu, je diagnostikované u pacientov s FRDA, ktoré je v mnohých prípadoch život ohrozujúcou chorobou. Naša spoločnosť v súčasnosti pracuje na klinických štúdiách, ktoré sú potrebné na schválenie aplikácie lieku. Dokopy na 200 pacientoch sa FRDA sa skúša v Nemecku, USA, Veľkej Británii a Holandsku.

Srdcový sval je však postihnutý aj u pacientoch s Duchennovou chorobou. Preto sme odštartovali klinický program na liečbu kardiomyopatie u DMD pacientov s liekom SNT-MC17. V októbri minulého roku sme začali pracovať na druhej fáze klinickej štúdie v Belgicku. Do tejto štúdie plánujeme zapojiť 21 chlapcov s Duchennovou chorobou, z ktorých 14 budeme podávať SNT-MC17/idebenone a 7 dostanú placebo počas jedného roka. Toto je štandardný postup pri každom lieku.

*Aj pri tomto lieku by nás zaujímalo, či môže byť podávaný injekčne.*

Liek SNT-MC17 je k dispozícii v tabletkách. Dávkovanie, ktoré v súčasnosti testujeme, je jedna tabletky trikrát denne.

*V akom veku sú deti, na ktorých testujete liek?*

Táto štúdia zahŕňa deti vo veku 10 a 16 rokov. Nesmú to byť veľmi malé deti, pretože na začiatku štúdie musí byť diagnostikovaná aspoň minimálna kardiomyopatia, aby sme mohli zistiť terapeutické účinky lieku. Meriame funkcie srdca a používame pri tom veľmi citlivé metódy, ktoré nám umožňujú sledovať funkčné zmeny počas štúdie. Okrem toho analyzujeme aj potenciálny terapeutický efekt na posilnenie svalov u pacientov.

*Teda dúfate, že idebenone bude mať liečebný efekt nielen na srdce, ale aj na kostrové svaly?*

Áno, na Univerzite v Leuven (Belgicko) sa robia kvantitatívne merania vplyvu lieku na silu svalov. Napríklad dieťa dvíha nohu oproti odporu a zároveň sa pozerá na monitor, na ktorom vidí ako sa pohybuje lopta alebo letí lietadlo ponad kopce. Toto motivuje deti aby spolupracovali. Okrem toho rehabilitační pracovníci merajú u nich silu svalov na rukách a zároveň sa testujú rôzne krvné parametre. Najviac nás však zaujíma pozitívny vplyv lieku SNT-MC17 na silu a výdrž svalov.

*Keď výsledok bude pozitívny, potrebujete ešte vykonať aj tretí stupeň štúdie?*

Akonáhle budeme mať výsledky druhej štúdie, budeme to konzultovať s príslušnými autoritami. Pravdepodobne bude potrebná aj tretia štúdia, pretože teraz testujeme iba dávkovanie lieku. Možno, že sa bude od nás vyžadovať ďalšia dávkovacia skupina a zopakovanie štúdie s väčším počtom pacientov. Je nezvyklé schváliť liek po druhej klinickej štúdi.

*Ako dlho by trval tretí stupeň klinickej štúdie?*

Ak do šiestich mesiacov dosiahneme jasné výsledky, určite budeme mať možnosť skrátiť tretiu štúdiu. Doteraz sme úmyselne plánovali dlhodobejšie štúdie, aby sme maximalizovali naše šance na dosiahnutie pozitívnych liečebných účinkov.

*Ak všetko pôjde dobre, mohli by sme sa dočkať zavedenia idebenonu na trh do troch rokov?*

Áno, ale všetko, čo Vám viem povedať s istotou dnes je, že výsledky druhej štúdie budeme mať v druhom štvrtroku 2007.

*Rodiny detí bude zaujímať, ako sa dostanú k lieku, keď bude na trhu.*

Plánujeme sami po úplnom ukončení štúdií lieku SNT-MC17 požiadať o jeho registráciu a uvedenie na trh a to ako v Európe, tak v USA.

*Budete ho aj vyrábať?*

Áno, už sme dokonca vyrobili niekoľko sto kilogramov tohto lieku. Na účely klinických štúdií sme vyrobili dve skupiny dávkovania. Teda po technickej stránke máme takmer všetko zariadené. Potrebujeme už len dokázať účinnosť lieku a požiadať o povolenie výroby.

*Bude liek SNT-MC17 drahý? Bude preplácaný zdravotnými poisťovňami?*

Momentálne nemôžeme povedať nič ohľadom ceny lieku. Čo sa týka preplácania poisťovňami, som presvedčený, že ak bude dokázaná jeho bezpečnosť a účinnosť, poisťovne ho budú platiť. Nemajú dôvod odmietnuť svojim pacientom nárok na efektívnu liečbu. Tento liek sa nedá porovnať s uvedením na trh nejakého lieku proti bolestiam hlavy, ktorých je na trhu veľa. SNT-MC17, ako dúfame, bude na liečenie vážneho onemocnenia detí, na ktoré dosiaľ neexistuje účinný liek.

*Ako ste teda spomenuli, tento liek nemení molekulárny základ choroby a nezasahuje ani do génov.*

Je to tak. Firma Santhera sa nevenuje génovým terapeutickým stratégiám, ani tým, ktoré sú založené na zmene kmeňových buniek. Naše metódy sú zamerané na spomalenie priebehu choroby, v tomto prípade konkrétne svalovej dystrofie. Nemyslím si, že budeme schopní úplne zastaviť priebeh choroby. Avšak, ak budeme úspešní v udržaní detí v pohyblivom stave o niekoľko rokov dlhšie, bude to obrovský úspech.

*Aj keď to nebude kompletná terapia, deti získajú čas na čakanie na prípadný ďalší účinnejší liek, však.*

Áno a okrem toho, náš liek im zlepší kvalitu života. Rád by som zdôraznil, že podľa môjho názoru je použitie viacerých liečebných metód alebo liekov účinnejšie pre pacientov Duchennovou chorobou. Pozrime sa do vzdialenejšej budúcnosti: možno že raz dosiahneme, aby sa určité množstvo dystrofinu opäť tvorilo vo svaloch. Takáto metóda by potom mohla byť kombinovaná so spomaľovačom aktivácie vápnika, čo by viedlo k spomaleniu úbytku bunkových proteínov vrátane distrofinu. SNT-MC17 by potom zlepšil funkciu srdca a znížil všeobecnú svalovú slabosť. Je to všetko ďaleká budúcnosť, ale už je to predmetom diskusie

ľudí pracujúcich vo výskume a na klinikách. Je to pre nich výzva na vypracovanie optimálneho programu pri použití všetkých techník, ktoré budú, ako dúfame, prístupné v budúcnosti.

*V mene rodín s deťmi postihnutými Duchennovou chorobou Vám ďakujem za rozhovor a želám nám všetkým, aby Vy a Váš tím ste boli úspešní.*

Pre potreby Organizácie muskulárnych dystrofiíkov v SR  
Preložila: Alica Škovierová  
Text neprešiel odbornou korektúrou.