

## Milí priatelia a kolegovia,

tento list ste dostali preto, lebo Vaša adresa je jednou z približne 1500 adries v mojom anglickom, nemeckom a španielskom e-mailovom adresári rodín detí s Duchennovou svalovou dystrofiou, pacientov, pediatrov, vedcov, patientskych organizácií a ďalších ľudí, ktorým som pravidelne posielal moje predošlé správy z oblasti Duchennovho výskumu, alebo ktorí ma nezávisle požiadali, aby som si pridal ich adresu do jedného z mojich zoznamov.

Dnes posielam rozhovor, ktorý som urobil v apríli minulého roku s profesorom *Gertjanom van Ommenom*, riaditeľom Oddelenia ľudskej genetiky na Univerzite v Leidene v Holandsku. Počas rozhovoru sme hovorili o histórii a budúcnosti techniky preskoku exónu pri spomaľovaní rýchlej svalovej degenerácie pri Duchenneovej svalovej dystrofii na pomalšiu Beckerovu dystrofiu. Kvôli technickým problémom nemohol byť tento rozhovor dokončený a schválený profesorom van Ommenom skôr, ako začiatkom tohto roku. Tiberiu z Bukurešti, IT špecialista a otec chlapca s Duchennovým ochorením, výrazne dopomohol k záchrane tohto interview.

Spolu s mojím posledným listom, ktorý ste dostali v máji 2011, som poslal aj ďalší rozhovor, ktorý som taktiež urobil v apríli minulého roku s doktorkou *Annemieke Aartsma-Rusovou* z Univerzity v Leidene, o súčasnom stave preskoku exónu. Doktorka Aartsma-Rusová nedávno tento rozhovor aktualizovala (aktualizácia je tu priložená). Tieto dva rozhovory Vám teda poskytnú súhrn najčerstvejších informácií o tomto najpokrokovejšom výskumnom prístupe v oblasti liečby Duchenneovej svalovej dystrofie.

Koncom roka 2009 som Vám poslal moju poslednú podrobnú a aktualizovanú správu z výskumu o preskoku exónu. Ako viete, mnohé antisense oligoribonukleotidy<sup>1</sup> (AO) - potenciálne „preskokové“ (z angl. „skipping“) liečivá - umožnia personalizovanú liečbu pacientov so špecifickými mutáciami dystrofinového génu. Momentálne mám opäť v pláne napísať komplexnejšiu správu o preskoku exónu, ako aj o všetkých ďalších „nepreskokových“ prístupoch v liečbe, ktoré by mohli byť prínosom pre všetkých pacientov s Duchennovou chorobou, bez ohľadu na ich mutáciu. Hovorím napr. o vzostupnej regulácii utrofínu, inhibícii myostatínu, lieku s názvom idebenone, steroidovej liečbe a iných sľubných metódach.

Táto obsiahla správa bude pripravená v priebehu roka 2012 a bude to pravdepodobne moja posledná správa, pretože v apríli oslávim 82 rokov, a práve preto aj v súčasnosti aktívne hľadám niekoho, kto by pokračoval v tom, čím sa zaoberám už od roku 2000, kedy som po stretnutí o Duchenneovej chorobe v National Institute of Health v Americkej Bethesde napísal svoju vôbec prvú správu. Ak poznáte niekoho, kto dobre pozná angličtinu a iné jazyky, rozumie vede, ktorá sa skrýva za pojmom Duchenne a taktiež vie, ako sa bojuje proti tejto chorobe, zvládne to vysvetliť aj jednoduchším jazykom a je ochotný pracovať bez toho, aby za to dostal reálne zaplatené, tak Vás prosím, požiadajte ju alebo ho, aby mi napísal.

---

<sup>1</sup> Pozn. prekladateľa: z angl. Antisense Oligo(ribo)nucleotide, po slovensky ako Antisense oligo(ribo)nukleotid; je to umelo vytvorený reťazec RNA, viažuci sa presne na komplementárne postupnosti pre-mRNA vo vnútri odstránených exónov alebo v ich okrajových oblastiach a *nikde inde*, čo sa využíva pri terapii pomocou preskoku exónu

Niektorí z Vás už vedľa, že od roku 1974 mám v Nemecku súkromné laboratórium, kde som spolu s niekoľkými spolupracovníkmi vyhotovil skrínigový program pre detekciu Duchennevej (a Beckerovej) dystrofie u malých chlapcov počas prvého po ich narodení. Po tom, ako sme otestovali 537 000 chlapcov, z ktorých sme u 155 odhalili Duchennovu dystrofiu (1:3 600) a u 35h Beckerovu dystrofiu (1:15 300), museli sme tento program koncom novembra minulého roku z finančných dôvodov ukončiť. Pre medzinárodné skrínigové spoločenstvo som napísal záverečnú správu na rozlúčku, ktorú tu rovnako pripájam.

No dnes si ľudia uvedomujú, že preskok exónu bude pravdepodobne v nadchádzajúcich rokoch liečbou pre niektorých chlapcov trpiacich Duchennovou dystrofiou, a že táto technika neobnoví stratené svalové vlákna, takže AO sa budú musieť podávať chlapcom hneď po ich narodení. Práve preto je v súčasnosti značný záujem o spustenie nových skrínigových programov novorodencov na Duchennovu dystrofiu alebo o opätovné spustenie starších programov v krajinách, ako je Mexiko, Tajvan, Austrália, Cyprus, Wales (Spojené kráľovstvo), prípadne Holandsko a dokonca aj Spojené štáty. V Spojených štátoch sa urobili dva pilotné programy, jeden v štáte Ohio v meste Columbus a druhý v Georgii v Stredisku pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC) v Atlante. Najohromujúcejšou novinkou zo štúdie v Ohii, ktorá bola teraz zverejnená v časopise *Annals of Neurology* (časopis *American Neurological Association* a americkej *Child Neurology Society*), je to, že základné sekvencie všetkých 79 dystrofinových exónov môžu byť určené za 150 dolárov z malého množstva bielych krviniek prítomných vo vysušenej kvapke krvi na filtračnom papieri. To znamená, že z kvapky krvi novorodenca, ktorý má vysokú hladinu CK<sup>2</sup>, je možné vykonať genetickú diagnózu, a to z prvej kvapky, odobranej v momente, keď sa robia všetky ostatné novorodenecké skrínigové testy.

Koncom januára som bol opäť na tri dni v Indii, v meste Čennaj (kedysi Madras), aby som vysvetlil indickým rodinám z asociácie svalových dystrofíkov, ako skutočne pracuje preskok exónu na molekulárnej úrovni. Tiež som im zhrnul dokončené, prebiehajúce alebo pripravované klinické skúšky s technikou preskoku exónu. Tu je veľmi stručný zoznam týchto skúšok:

Biofarmaceutická spoločnosť Prosensa a americká spoločnosť AVI zrealizovali v Holandsku a v Spojenom kráľovstve v rokoch 2006 až 2010 štyri skúšky vo fáze I a fáze II pre lokálny a systémový preskok exónu 51, pri ktorých bol objavený nový dystrofin a žiadna toxicita skúšaných látok. Všetky ostatné skúšky sú systémovými štúdiami, čo znamená, že potenciálne liečivo je podávané priamo do krvného obehu. Už sú tomu dva roky, odkedy je systémová skúška vo fáze II, realizovaná spoločnosťou Prosensa, rozšírená na otvorenú štúdiu bez placebo efektu. Spoločnosť GlaxoSmithKline (GSK) realizuje rozhodujúcu („kľúčovú“) skúšku exónu 51 vo fáze III v mnohých krajinách so 180 pacientmi (podrobnosti sú uvedené nižšie). Skúška exónu 51 vo fáze II s 54 chlapcami a rôznym dávkovaním začala v Spojených štátoch. Nedávno bola spustená dlhodobá otvorená a rozšírená skúška exónu 51 s 220 pacientmi, čiastočne zahŕňajúca pacientov z predchádzajúcich skúšok. Táto skúška bude pokrývať dvojročnú liečbu. GSK a Prosensa začali spoločne fázu II skúšky na preskok exónu 44. Spoločnosť GSK pripravuje rozsiahlejšiu skúšku na preskok exónu 44. V spoločnosti Prosensa prebiehajú prípravy na spustenie prvých skúšok na preskok exónov 45 a 53 už v tomto roku a neskôr aj na preskok exónu 52. AVI začne testy na preskok exónov 45 a 50.

---

<sup>2</sup> Pozn. prekladateľa: CK – kreatínkináza – enzým, zvýšená hladina CK v krvi signalizuje, že došlo alebo dochádza k poškodzovaniu svalov

Čo sa týka rozsiahlej skúšky spoločnosti GSK fázy III na preskok exónu 51, musí sa ho zúčastniť 180 pacientov, aby sa získal hodnoverný dôkaz o tom, že preskok exónu 51 skutočne spomaľuje svalovú degeneráciu a zlepšuje svalovú funkciu, a aby tak liek preskoku 51 mohol byť schválený pre trhové účely. Do dnešného dňa však bolo do štúdie prijatých len 127 chlapcov a je potrebných ešte ďalších 53. Ak poznáte rodiny s chlapcami, ktorí trpia Duchennovým ochorením a majú minimálne 5 rokov, sú ešte schopní samostatne kráčať, dostávajú steroidy po dobu minimálne 6 mesiacov (môžu začať odteraz), a majú mutáciu, ktorá by mohla byť liečená preskokom exónu 51, povedzte im prosím, aby ma kontaktovali e-mailom. V Spojených štátoch rovnako potrebujú pre skúšku fázy II pre exón 51 ďalších účastníkov, ktorí spĺňajú rovnaké požiadavky, ale nemusia byť na steroidoch. V blízkej budúcnosti sa otvoria ďalšie centrá v Severnej Carolíne, Iowe, Texase, Oregone, Kansase, Minnesote a v štáte Missouri.

Na záver tohto listu by som chcel vyzvať všetky rodiny, ktoré by chceli vedieť, či má ich choré dieťa šancu na vyliečenie metódou preskokom exónu, aby mi e-mailom dali vedieť presnú mutáciu ich syna, najlepšie ak mi pošlú kópiu výsledkov jeho genetického testu. Následne by som mohol rodine povedať, ktorý exón alebo exóny by mohli byť preskočené v prípade, že sa v blízkej budúcnosti účinné „preskokové“ liečivá stanú naozaj dostupné.

S úctivým pozdravom z veľmi chladného a zasneženého Čierneho lesa, Váš starý priateľ  
Günter.

Günter Scheuerbrandt, PhD.

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

[www.duchenne-information.eu](http://www.duchenne-information.eu)

6. február 2012

*Pre OMD v SR preložila:  
Daniela Chrenková*