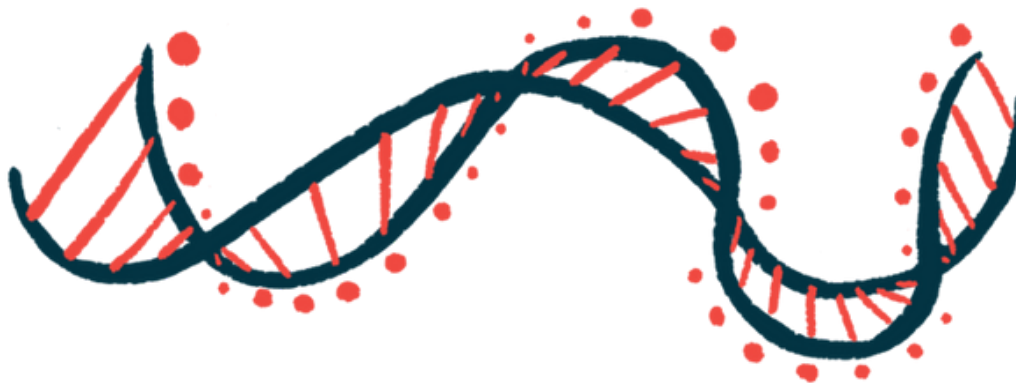


TFG mutacija može uzrokovati rijetku vrstu CMT2 oštećivanjem aksona



Proučavanje obitelji s mutacijom prati njezine učinke na staničnim, životinjskim modelima

Istraživanje je pokazalo da rijedak oblik Charcot-Marie-Toothove bolesti tipa 2 (CMT2) s kasnim početkom, uzrokovan mutacijama gena TFG, je obilježen degeneracijom projekcija živčanih stanica koje uključuju aksone. Studija je također opisala utjecaj specifične TFG mutacije u obitelji, koja je ukazivala na progresivnu slabost mišića donjih ekstremiteta s godinama. Osim toga, istraživači su primijetili da aktivacija neuroprotektivnog puta kao odgovor na nedostatak TFG proteina, viđena kod riba zebrica, može dovesti do načina liječenja CMT2 zbog TFG mutacija.

Studija „TFG mutacija izaziva haploinsuficijenciju i pokreće aksonalnu Charcot-Marie-Toothovu bolest uzrokujući degeneraciju neurita“, objavljena je u časopisu *CNS Neuroscience & Therapeutics*.

CMT2 je obilježen genetskim mutacijama koje ometaju funkciju aksona — dugih izbočina koje se protežu od tijela živčanih stanica koje provode signale do susjednih živčanih ili mišićnih stanica. Podtipovi CMT2 klasificirani su na temelju specifičnih gena koji su mutirani. Nedavno su mutacije u genu TFG povezane s rijetkim oblikom CMT2 s kasnim početkom, karakterizirano polaganom, progresivnom slabošću i atrofijom (skupljanjem) mišića potkoljenica i podlaktice (distalni mišići). Međutim, trenutno nije poznato kako promjene u genu TFG dovode do CMT2.

TFG genska mutacija proučavana kroz njegov protein, TFG

Istraživači na Medicinskom sveučilištu zračnih snaga u Kini ispitali su tri srodne osobe koje su nosile TFG mutaciju i analizirali utjecaj ove mutacije na živčane stanice miša (neurone) i model ribe zebrice.

35-godišnja žena je imala 10-godišnju povijest slabosti u desnom donjem ekstremitetu. Njezin lijevi donji ekstremitet zahvaćen je tri godine nakon desne noge, a simptomi su se postupno pogoršavali s godinama. Tijekom prethodne godine počela je slabiti desna ruka. Testovi su pokazali lošiju brzinu provođenja motornih i osjetnih živaca i atrofiju mišića u zdjelici, bedru i potkoljenici. Za usporedbu, njezina 12-godišnja kći nije pokazivala simptome, neurološke abnormalnosti ili znakove atrofije mišića. Međutim, njezin 58-godišnji ujak imao je slične simptome, ali s početkom u 30-ima, i bio je u invalidskim kolicima zbog progresivne slabosti donjih udova u vrijeme zaključka studije. Dijagnosticirana mu je periferna neuropatija, odnosno oštećenje živaca izvan mozga i leđne moždine.

„Različiti stupnjevi mišićne slabosti i atrofije mišića kod tri osobe jasno pokazuju da bolest napreduje s godinama“, napisali su istraživači. Genetska analiza pronašla je jednu TFG mutaciju u sva tri člana obitelji nazvanu c.806G > T, pri čemu se guanin (G) mijenja u timin (T), oba gradivni dijelovi DNK. Ženin muž nije nosio ovu mutaciju. Kao što je kodirano genom TFG, razine funkcionalnog proteina TFG bile su nešto niže u kćeri bez simptoma i dodatno snižene u njezine majke sa simptomima.

U ljudskoj staničnoj liniji, ova TFG mutacija uzrokovala je stvaranje nakupina TFG proteina sa samim sobom i s nemutiranim TFG proteinom, smanjujući ukupne razine TFG. Prekomjerna proizvodnja neispravnog TFG proteina potvrdila je stvaranje nakupina. Na temelju ovih nalaza, tim je predložio da mutacija TFG dovodi do haploinsuficijencije, u kojoj jedna funkcionalna kopija gena nije primjerena za održavanje normalne funkcije TFG proteina. Zatim su istraživači smanjili razine prirodnog TFG proteina u mišjim neuronima. Nakon osam dana nije bilo vidljivih promjena u neuronima, „što sugerira da nedostatak TFG [proteina] nije utjecao na sazrijevanje neurona“, istaknuli su istraživači. Međutim, nakon 17 dana nižih razina TFG-a, uočena je degeneracija neuronskih izbočina, zvanih neuriti, poput aksona i dendrita, uz visoke razine smrti neuronskih stanica (apoptoza).

Slični eksperimenti provedeni su na ribicama zebricama. Ovdje su niže razine TFG proteina dovele do općih malformacija sa zakrivljenim tijelom, motoričkim neuronima koji nemaju ujednačen raspored, znatno kraćim motornim aksonima i visokim razinama smrti neurona u mozgu i leđnoj moždini. Preko 80% zebrića sa smanjenim TFG-om umrlo je unutar tri dana, a one koje su preživjele pokazale su visoku stopu tjelesnih deformiteta.

Ličinke mutiranih riba imale su smanjene motoričke sposobnosti, putujući kratku ukupnu udaljenost sporijom brzinom i slabijom pokretljivošću od normalnih ličinki, što sugerira da „dovoljna ekspresija [gena] pridonosi razvoju motoričkih neurona i potrebna je za normalnu lokomotornu funkciju kod zebrića“, napisali su znanstvenici.

Na kraju, smanjene razine TFG-a aktivirale su Wnt signalni put, bitan put za produljenje aksona i neuroprotekciju, proporcionalno oslabljenom rastu aksona. Ovi rezultati sugeriraju da aktivacija ovog puta „može djelovati kao zaštitni faktor koji olakšava izrastanje neurita u uvjetima nedostatka TFG-a“, dodao je tim, i može „ponuditi mogućnosti za nove terapije za CMT2 povezan s TFG-om.“. „Pronašli smo potencijalni mehanizam haploinsuficijencije TFG-a za mutaciju TFG-a povezanu s CMT2“, zaključili su istraživači. „Progresivna degeneracija neurita i motorički poremećaj sličan CMT2 pronađeni su u ovim modelima s nedostatkom TFG-a, što naglašava kritičnu ulogu doziranja [proteina] TFG-a u održavanju neuronskog sustava.“ [1]

[1] Charcot-Marie-Tooth News (2022). TFG Mutation May Cause Rare Type of CMT2 by Damaging Axons. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/tfg-mutations-rare-cmt2-type-via-axon-damage/?cn-reloaded=1>

EDG-5506 obećavajuća je terapija za smanjenje oštećenja mišića Becker MD



Rezultati 6-mjesečnih privremenih podataka također pokazuju poboljšanu fizičku funkciju bolesnika

Prema šestomjesečnim privremenim podacima iz faze 1 ispitivanja ARCH, EDG-5506, eksperimentalna oralna terapija tvrtke Edgewise Therapeutics, nastavlja sigurno smanjivati oštećenje mišića i poboljšavati fizičku funkciju kod odraslih osoba s Becker mišićnom distrofijom (BMD). Liječenje je dovelo do značajnog smanjenja prosječnih razina ključnih markera oštećenja mišića u odnosu na početak ispitivanja, a motoričke funkcije i dalje imaju tendenciju poboljšanja u usporedbi s tipičnim padom uočenim kod neliječenih bolesnika.

„BMD je ozbiljan neuromuskularni poremećaj i pojedinci koji žive s ovom bolešću nemaju odobrene mogućnosti liječenja“, rekao je dr. Kevin Koch, predsjednik i izvršni direktor Edgewisea, stoji u priopćenju tvrtke. „Ovi rani podaci vrlo su ohrabrujući i ističu potencijal EDG-5506 da promijeni tijek bolesti.“

Nalazi 1. faze predstavili su Joanne Donovan, MD, PhD, glavna medicinska službenica Edgewisea, u sesiji pod nazivom „Ciljanje brzog mišićnog miozina: novi pristup zaštiti mišića od distrofinopatija“, 14. listopada, kao dio godišnjeg Kongresa Svjetskog društva za mišiće 2022. Prezentacija je bila naslovljena „Klinički razvoj EDG-5506 kod Duchenneove i Beckerove mišićne distrofije.“

Placebom kontrolirano ispitivanje faze 2 pod nazivom CANYON (NCT05291091) testira EDG-5506 na do 66 dječaka i muškaraca s BMD-om, a studija uključuje muške bolesnike u dobi od 12 do 50 godina na šest lokacija u SAD-u. EDG-5506 se razvija kao potencijalna terapija za modificiranje bolesti za distrofinopatije, neuromuskularna stanja uzrokovana mutacijama u DMD genu koji uključuju BMD i težu Duchenne mišićnu distrofiju (DMD).

DMD gen sadrži informacije za proizvodnju distrofina, proteina koji pomaže u zaštiti mišićnih stanica od oštećenja tijekom kretanja. Kod BMD-a i DMD-a, mišićne stanice postaju osjetljivije na trošenje uslijed kontrakcija.

EDG-5506 je mala oralno dostupna molekula dizajnirana za zaštitu mišićnih vlakana od oštećenja izazvanih upotrebom i nakupljanja stjenke tkiva koji dovode do slabosti i trošenja mišića. Djeluje tako da potiskuje miozin, protein uključen u kontrakciju mišića. Otvoreno kliničko ispitivanje faze 1 ARCH koje je u tijeku (NCT05160415) osmišljeno je za procjenu jednogodišnje sigurnosti i farmakokinetike EDG-5506 ili njegovog kretanja u, kroz i iz tijela. Također se procjenjuju promjene u razinama biomarkera oštećenja mišića, mjerama fizičke funkcije, vremenskim testovima i ishodima koje su prijavili bolesnici. Uključeno je ukupno 12 muškaraca s BMD-om (prosječne dobi 32,8) koji su mogli samostalno hodati. Sedam ih je prethodno sudjelovalo u kratkom ispitivanju faze 1 (NCT04585464), koje je pokazalo da EDG-5506 u dnevnoj dozi od 20 mg brzo smanjuje markere oštećenja mišića.

Privremeni podaci ispitivanja obećavajući za EDG-5506

U studiji ARCH, sudionici su počeli s dnevnom dozom od 10 mg noću tijekom prva dva mjeseca, nakon čega je slijedila dnevna doza od 15 mg tijekom sljedeća četiri mjeseca. Nakon završetka šestomjesečnog liječenja, svi su počeli primati 20 mg po noći. U skladu s četveromjesečnim podacima ispitivanja, terapija se i dalje dobro podnosi nakon šest mjeseci, bez prijavljenih smanjenja doze ili prekida liječenja. Najčešće prijavljene nuspojave bile su vrtoglavica, pospanost i glavobolja. Ciljane razine EDG-5506 u cirkulaciji postignute su nakon povećanja doze na 15 mg. Na posljednjoj procjeni, prosječne razine dva markera mišićnog oštećenja, troponina i brzog skeletnog mišića i kreatin kinaze (CK), značajno su smanjene. Razina troponina i brzih skeletnih mišića smanjena je za 75%, a prosječna razina CK smanjena je za 39%. Muškarci s najvišim vrijednostima na početku studije pokazali su najveća smanjenja, podupirući „zaštitu od oštećenja izazvanih aktivnostima“. Također, molekularni potpis BMD-a identificiran kod ovih bolesnika postupno se vraća s liječenjem EDG-5506. Razine ovih proteina, od kojih su mnogi uključeni u upalu, pokazale su značajan pad od početka studije.

Poboljšanje motoričke funkcije

Motoričke funkcije, kod osam bolesnika, također su nastavile pokazivati trend poboljšanja budući da su se poboljšale ili stabilizirale u odnosu na početak studije na skali za procjenu sposobnosti hoda (North Star Ambulatory Assessment (NSAA)). Nasuprot godišnjem padu od 1,22 boda u NSAA rezultatima prijavljenim za neliječene BMD bolesnike koji su sudjelovali u studiji prirodne povijesti, oni liječeni EDG-5506 šest mjeseci pokazuju dosljedan, pozitivan trend prema povećanju, odražavajući bolju funkciju. Sličan pozitivan trend uočen je za rezultate ocjenjivanja skale za procjenu funkcionalnih sposobnosti kod pojasnih distrofija (North Star Assessment for Limb Girdle Type Muscular Dystrophies (NSAD)), razvijene za odrasle bolesnike koja sadrži zadatke sve veće težine.

Šest mjeseci liječenja EDG-5506 također je bilo povezano sa smanjenjem rezultata boli koje su prijavili bolesnici u odnosu na početak studije, dok su „drugi ishodi koje su prijavili bolesnici, poput mentalnog zdravlja, umora i spavanja, također bili bolji“, primijetio je Donovan u prezentaciji. Ovi nalazi podupiru učinkovitost EDG-5506 u smanjenju oštećenja izazvanih kontrakcijama i u pomaganju očuvanja i poboljšanja funkcije mišića kod distrofinopatija.

„Kao tvrtka, posvećeni smo zajednici mišićne distrofije i zahvalni smo sudionicima ispitivanja jer kritički procjenjujemo ove važne podatke kako bismo pomogli u usmjeravanju našeg plana kliničkog razvoja BMD-a i DMD-a“, rekao je Donovan u priopćenju. „I dalje smo ohrabreni sigurnosnim profilom EDG-5506 i pozitivnim trendovima uočenim s ovim privremenim podacima.“ Edgewise planira pokrenuti fazu 2 ispitivanja, nazvanu LYNX (NCT05540860), za procjenu sigurnosti, farmakokinetike i učinaka na biomarkere oštećenja mišića EDG-5506 u odnosu na placebo u do 27 dječaka s DMD-om. Očekuje se da će studija započeti ove godine, a kontakt informacije su dostupne.

Tvrtka je, zajedno sa Sveučilištem Virginia Commonwealth, pokrenula međunarodnu prirodoslovnu studiju (NCT05257473) kako bi pratila oko 150 muških bolesnika s BMD-om, u dobi od 8 i više godina, bez liječenja. Za to su također dostupni podaci o kontaktu i lokaciji. Cilj studije je procijeniti prirodni tijek bolesti, što može pomoći u procjeni učinkovitosti terapija kao što je EDG-5506. [2]

[2] Muscular dystrophy News (2022). EDG-5506 Shows Promise at Reducing Becker MD Muscle Damage.

Dostupno na: <https://muscular dystrophynews.com/news/edg-5506-treatment-shows-promise-becker-md-clinical-trial/>

Raniji početak uzimanja riluzola mogao bi pomoći u produljenju preživljavanja osoba s ALS-om



„Jak argument“ viđen u studiji za brzu dijagnozu ALS-a, početak liječenja

Studija baze podataka sugerira da bi započinjanje liječenja riluzolom ranije u tijeku bolesti moglo bi produžiti ukupno preživljenje osoba s Amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS). Jednogodišnja odgoda u početku s riluzolom može smanjiti medijan preživljenja za 1,9 mjeseci, a dvogodišnja odgoda za medijan od 4,9 mjeseci, procijenili su istraživači.

Studija „Rano uvođenje riluzola može poboljšati apsolutno preživljavanje u amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi“ objavljena je u Muscle & Nerve.

Riluzole je prva terapija odobrena za liječenje ALS-a u SAD-u, dostupna u obliku tableta pod nazivom Rilutek. Trenutno je također glavni sastojak dviju drugih odobrenih formulacija: Exservan (riluzol oralni film) i Tiglutik (riluzol oralna suspenzija). Točan mehanizam kojim riluzol liječi ALS nije poznat, ali se smatra da lijek pomaže u usporavanju propadanja živčanih stanica blokiranjem oslobađanja kemijskog glasnika glutamata.

Relativno veliki „inkrementalni dobitci“ uočeni s ranijom upotrebom riluzola

Studije su dosljedno pokazivale da riluzol može usporiti progresiju simptoma ALS-a i poboljšati preživljenje, ali ostaje određena nesigurnost u pogledu optimalnog vremena liječenja. „Ponovna analiza izvornih podataka ispitivanja implicirala je da je riluzol poboljšao preživljenje kroz produljenje uznapredovalih stadija bolesti ... kohorta ispitivanja, međutim, nije uključivala bolesnike u ranoj ... [fazu], što onemogućuje procjenu ranih koristi“, napisali su istraživači, dodajući da kasnije analize „predlažu prednosti liječenja u ranoj i kasnoj fazi, te veću korist s kraćim vremenom od početka.“. Kako bi dobio bolji uvid, istraživački tim iz SAD-a analizirao je podatke u PRO-ACT-u, velikoj bazi podataka bolesnika s ALS-om koji su sudjelovali u kliničkim studijama.

Od 4778 bolesnika u ovim analizama, 3446 (72,1%) liječeno je riluzolom. Ukupni medijan vremena preživljenja bio je značajno viši među bolesnicima liječenim riluzolom (22,6 naspram 20,2 mjeseca). Statističke analize pokazuju da je liječenje riluzolom smanjilo rizik od smrti za više od 20%. „Naša procjena koristi za preživljavanje gotovo je identična onoj dobivenoj iz originalnih randomiziranih kontroliranih ispitivanja riluzola“, istaknuli su istraživači.

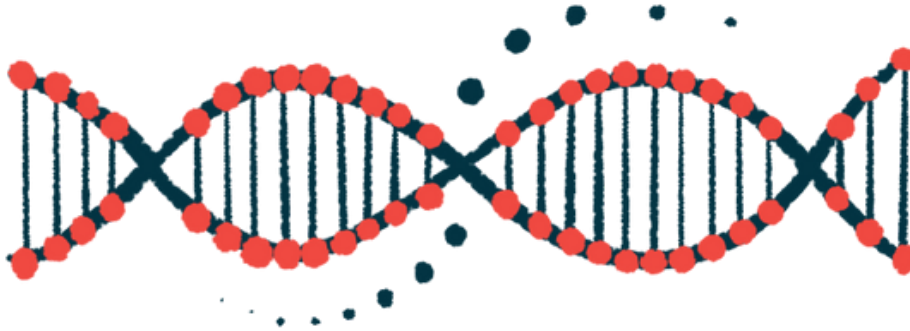
U nizu daljnjih statističkih testova, istraživači su usporedili učinak riluzola na preživljenje među bolesnicima koji su započeli terapiju u različitim trenucima nakon pojave bolesti. Rezultati općenito nisu pokazali nikakve značajne razlike — učinci riluzola u produljenju preživljenja bili su dosljedni bez obzira na to kada je terapija započela ili koliko dugo se koristila. „Važno je da nismo pronašli dokaze značajnih varijacija u učinku riluzola za različita [vremena od početka do početka riluzola], niti se smanjenje [rizika] od riluzola mijenjalo s trajanjem liječenja“, napisali su istraživači. Naglasili su, međutim, da ovo otkriće „ne znači da vrijeme i trajanje liječenja nisu važni“. Naprotiv, rizik smrti u ovim modelima je kumulativan. Drugim riječima, što dulje osoba provodi na liječenju, to više vremena provodi uz značajno smanjeni rizik od smrti — tako da je ukupni rizik od smrti na kraju manji s većom količinom vremena provedenog na liječenju. Kao ilustraciju, istraživači su izračunali da bi ukupni medijan vremena preživljenja bio 1,9 mjeseci kraći (40,1 naspram 38,2 mjeseca) ako bi se riluzol započeo 18 mjeseci nakon početka bolesti, a ne šest mjeseci nakon početka. Ako bi liječenje počelo 30 mjeseci nakon početka bolesti, preživljenje bi bilo još kraće, u prosjeku od 35 mjeseci. „Izračuni koji pretpostavljaju ujednačenu zaštitnu dobrobit riluzola ukazuju na poboljšani medijan preživljenja od početka za gotovo 2 mjeseca, s oko 4% više bolesnika koji prežive 2 [godine] od početka, ako se liječenje započne 6 mjeseci od početka, a ne 18 mjeseci od početka“, napisali su znanstvenici. „Iako su ovi inkrementalni dobici od ranog liječenja relativno mali u apsolutnim terminima, oni su relativno veliki u usporedbi sa skromnom ukupnom dobrobiti viđenom s bilo kojim ALS tretmanom do danas.“

Ovi nalazi daju „snažan argument za rano liječenje, a time i za hitnu dijagnozu ALS-a“, zaključili su istraživači, dodajući da se „ovaj argument odnosi na riluzol, a potencijalno i na druge tretmane.“ Primijetili su da je ova studija ograničena svojim oslanjanjem na podatke kliničkih ispitivanja iz baze podataka PRO-ACT, ističući da su morali napraviti neke pretpostavke o vremenu početka liječenja i jesu li bolesnici uzimali tretmane prema uputama, kao i o potencijalu varijacije među različitim studijama. [3]

[3] ALS News (2022). Earlier Start With Riluzole Could Help to Prolong Survival With ALS.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/earlier-riluzole-start-could-help-prolong-als-survival/?cn-reloaded=1>

Nova studija sugerira da bi Zolgensma mogla djelovati kod odraslih sa SMA



Nalazi pokazuju da nekoliko odraslih osoba ima antitijela protiv vektora genske terapije

Genska terapija Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi), odobrena u SAD-u za vrlo malu djecu sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA), potencijalno bi mogla djelovati kod odraslih s rijetkim genetskim poremećajem, sugerira nova studija. Studija izvješćuje da je nekoliko odraslih osoba sa SMA imalo antitijela protiv virusnog vektora koji se koristi u genskoj terapiji. „Niska prevalencija protutijela neovisna o dobi u našoj [skupini bolesnika] pruža dodatne dokaze da bi genska terapija s rAAV9 [virusnim vektorom] mogla biti izvediva u odraslih bolesnika sa SMA", napisali su istraživači. Međutim, tim je upozorio da „ostaje nejasno bi li genska terapija bila učinkovita kod odraslih bolesnika sa SMA koji često imaju uznapredovalu progresiju bolesti.“

Studija „Prevalencija anti-adenovirusnih antitijela serotipa 9 kod odraslih bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom“ objavljena je u Human Gene Therapy. Rad je financirao Novartis Gene Therapies, koji prodaje Zolgensmu. SMA je uzrokovana mutacijama u genu SMN1. Zolgensma, kao genska terapija, osmišljena je za isporuku funkcionalne verzije ovog gena u tjelesne stanice. Terapija je odobrena za liječenje SMA u najmanje 40 zemalja svijeta; u SAD-u je posebno odobrena za dojenčad do 2 godine.

Dobne granice za gensku terapiju

Iako nisu sve regulatorne agencije postavile dobna ograničenja za to tko može koristiti Zolgensmu, klinička ispitivanja terapije uključivala su samo dojenčad sa SMA. Posljedično, još uvijek se raspravlja o učinkovitosti terapije za odrasle sa SMA. „Budući da su ključne studije o terapiji [Zolgensma] provedene isključivo na dojenčadi, postavlja se pitanje jesu li i odrasli bolesnici podobni za gensku terapiju“, napisali su istraživači. Za isporuku svog genetskog tereta, Zolgensma koristi verziju adeno-povezanog virusa serotipa 9, ili AAV9, koji je modificiran tako da se ne replicira unutar tijela. S obzirom na to da se AAV9 i drugi AAV virusi prirodno pojavljuju u svijetu, neki ljudi - osobito odrasli - imaju povijest infekcije ovim virusima.

Iako infekcije AAV9 obično ne uzrokuju bolest, tjelesni imunološki sustav ipak može prepoznati virus i poduzeti korake za borbu protiv njega. To može uključivati proizvodnju protutijela koja se specifično vežu na virus. Teoretski, visoki titri ili razine protutijela protiv AAV9 mogu učiniti gensku terapiju temeljenu na AAV9 kao što je Zolgensma manje učinkovitom. To bi moglo biti posebno važno za odrasle osobe koje bi koristile liječenje. „Poznavanje prevalencije postojećih anti-AAV9 protutijela važno je za procjenu izvedivosti vektorske genske terapije kod odraslih bolesnika sa SMA“, napisali su istraživači.

Kako bi saznali više, znanstvenici su sada analizirali uzorke krvi 69 odraslih osoba sa SMA koje su bile liječene u centrima u Njemačkoj. Ukupno 33 bolesnika imalo je SMA tip 2, dok je 36 imalo tip 3 bolesti. Prosječna dob ovih bolesnika bila je srednjih 30-ih; većina bolesnika tipa 3, ali nitko od onih s tipom 2, nije mogao hodati. Među svim bolesnicima samo je troje (4,3%) imalo povišenu razinu anti-AAV9 protutijela. Za potrebe ove studije, povišene razine protutijela definirane su kao titar veći od 1:50. Istraživači su to nazvali „konzervativnim pristupom“ i primijetili da se ova razina koristi kao kriterij za isključenje u kliničkim ispitivanjima. Dodali su da je „titar antitijela koja vežu AAV9 koji sprječava uspješnu gensku terapiju još uvijek nepoznat“, tako da „nije jasno hoće li titar [veći od] 1:50 utjecati na učinkovitost ili sigurnost“ Zolgensme. Tim je primijetio da viši titri anti-AAV9 nisu utjecali na učinkovitost terapije u studijama na životinjama.

Naime, podaci sugeriraju da nema veze između starije dobi i povećanog rizika od anti-AAV9 protutijela. Istraživači su primijetili da je ovo značajno u suprotnosti s istraživanjima provedenim u drugim tipovima AAV, gdje prevalencija bolesnika s antitijelima ima tendenciju značajnog porasta, posebno u djetinjstvu i adolescenciji. „Pretpostavlja se da postoji samo uzak vremenski okvir za prijenos gena posredovan AAV-om. Međutim, naši podaci sugeriraju da to nije primjenjivo na upotrebu rekombinantnih AAV9 (rAAV9) vektora u (odraslih) bolesnika sa SMA“ napisali su istraživači.

Iako ovi podaci sugeriraju da antitijela protiv AAV9 vjerojatno neće ograničiti korisnost Zolgensme za većinu odraslih osoba sa SMA, istraživači su naglasili da nije poznato hoće li genska terapija biti učinkovita kod ovih bolesnika, s obzirom na vjerojatnu uznapredovalu progresiju bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja, istaknuo je tim, ali je rekao da ova studija „pruža dokaze da bi rAAV9 mogao biti prikladan za gensku terapiju kod odraslih bolesnika sa SMA, bez obzira na dob bolesnika, spol, tip SMA, sposobnost hodanja ili status ventilacije.“ [4]

[4] SMA News (2022). New Study Suggests Zolgensma Could Work in Adults With SMA

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/new-study-suggests-zolgensma-may-work-sma-adults/>

Otključavanje moći našeg emocionalnog pamćenja

Neuroznanstvenici pokazuju da je moguće smanjiti jačinu negativne memorije stimulirajući druge, sretnije

Možda ne shvaćate, ali svaki put kad se prisjetite uspomene - poput prve vožnje bicikla ili ulaska na maturalsku večer u srednjoj školi - vaš mozak malo promijeni sjećanje. To je gotovo kao dodavanje Instagram filtera, s detaljima koji se popunjavaju i informacijama koje se ažuriraju ili gube sa svakim opozivom. „Nenamjerno primjenjujemo filtre na naša prošla iskustva“, kaže Steve Ramirez, neuroznanstvenik sa Sveučilišta u Bostonu. Iako se filtrirano sjećanje razlikuje od originala, možete reći koja je ta osnovna slika većim dijelom, kaže on. „Sjećanje je manje video snimka prošlosti, a više rekonstruktivno“, kaže Ramirez, asistent profesora psihologije i znanosti o mozgu na Sveučilištu BU College of Arts & Sciences. Savitljiva priroda pamćenja je i blagoslov i prokletstvo: loše je ako se sjećamo lažnih detalja, ali je dobro što naši mozgovi imaju prirodnu sposobnost oblikovanja i ažuriranja sjećanja kako bi bila manje moćna, osobito ako se radi o nečem zastrašujućem ili traumatičnom.

Dakle, što ako je moguće iskoristiti podatnu prirodu naših sjećanja u svoju korist, kao način za liječenje poremećaja mentalnog zdravlja poput depresije i posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP)? To je upravo ono na čemu Ramirez i njegov istraživački tim rade. A nakon godina proučavanja pamćenja kod miševa, otkrili su ne samo gdje mozak pohranjuje pozitivna i negativna sjećanja, već i kako smanjiti jačinu negativnih sjećanja umjetnim stimuliranjem drugih, sretnijih. „Naša ideja od milijun dolara je, što ako rješenje za neke od ovih mentalnih poremećaja već postoji u mozgu? A što ako je sjećanje jedan od načina da se tamo stigne?“ kaže Ramirez. U dva nova rada, on i njegov tim pokazuju snagu naših emocionalnih sjećanja i kako naša iskustva - i način na koji ih obrađujemo - ostavljaju stvarne fizičke tragove na mozgu.

Mapiranje pozitivnih i negativnih sjećanja

Jedan od najvažnijih koraka prema korištenju pamćenja za liječenje poremećaja povezanih s pamćenjem je razumijevanje gdje u mozgu postoje pozitivna i negativna sjećanja i kako ih razlikovati. Sjećanja su pohranjena u svim različitim područjima u mozgu, a sama pojedinačna sjećanja postoje kao mreže stanica koje se nazivaju engrami. Ramirezov laboratorij posebno je zainteresiran za mreže sjećanja smještene u hipokampusu mozga, strukturi u obliku indijskog oraha koja pohranjuje senzorne i emocionalne informacije važne za formiranje i vraćanje sjećanja. U novom radu objavljenom u časopisu Nature Communications Biology, Ramirez, glavna autorica Monika Shpokayte i tim neuroznanstvenika sa Sveučilišta u Bostonu mapiraju ključne molekularne i genetske razlike između pozitivnih i negativnih sjećanja, otkrivajući da su zapravo nevjerojatno različita na više razina.

Ispostavilo se da se emocionalna sjećanja, poput pozitivnog ili negativnog pamćenja, fizički razlikuju od drugih tipova moždanih stanica i razlikuju se jedna od druge. „To je prilično čudno, jer sugerira da ta pozitivna i negativna sjećanja imaju svoje vlastite odvojene nekretne u mozgu“, kaže Ramirez, koji je također član BU-ovog Centra za sustavnu neuroznanost.

Autori studije otkrili su da se pozitivne i negativne memorijske stanice razlikuju jedna od druge u gotovo svakom pogledu -- uglavnom su pohranjene u različitim regijama hipokampusa, komuniciraju s drugim stanicama koristeći različite vrste putova, a molekularni strojevi u obje vrste stanica čini se različitim. „Dakle, [potencijalno] postoji molekularna osnova za razlikovanje pozitivnih i negativnih sjećanja u mozgu“, kaže Ramirez. „Sada imamo mnogo markera za koje znamo da razlikuju pozitivne od negativnih u hipokampusu.“ Viđenje i označavanje pozitivnih i negativnih sjećanja moguće je samo uz korištenje naprednog neuroznanstvenog alata, zvanog optogenetika. Ovo je način da se prevare receptori moždanih stanica da reagiraju na svjetlost - istraživači usmjeravaju bezopasno lasersko svjetlo u mozak kako bi uključili stanice koje su dobile receptor koji reagira na svjetlost. Oni također mogu bojama kodirati pozitivna i negativna sjećanja umetanjem fluorescentnog proteina koji je stimuliran svjetlom, tako da pozitivne mreže memorijskih stanica svijetle zeleno, na primjer, a negativne mreže stanica svijetle crveno ili plavo.

Preusmjernanje loših sjećanja

Prije nego što istraživači označe sjećanje u mišu, prvo moraju napraviti sjećanje. Da bi to učinili, izlažu miševima univerzalno dobrom ili neugodnom iskustvu -- pozitivno iskustvo može biti grickanje ukusnog sira ili druženje s drugim miševima; negativno iskustvo može biti primanje blagog, ali iznenađujućeg strujnog udara u stopala. Nakon što se formira novo sjećanje, znanstvenici mogu pronaći mrežu stanica koje zadržavaju to iskustvo i natjerati ih da svijetle određenom bojom. Nakon što vide sjećanje, istraživači mogu upotrijebiti lasersko svjetlo da umjetno aktiviraju te memorijske stanice i, kao što je otkrio Ramirezov tim, ponovno ispisuju negativna sjećanja. U radu objavljenom u časopisu Nature Communications otkrili su da umjetna aktivacija pozitivnog iskustva trajno prepisuje negativno iskustvo, smanjujući emocionalni intenzitet lošeg sjećanja. Istraživači su natjerali miševima da se prisjete negativnog iskustva, a tijekom prisjećanja straha, umjetno su reaktivirali grupu pozitivnih memorijskih stanica. Konkurentsko pozitivno sjećanje, prema radu, ažurira sjećanje na strah, smanjujući odgovor na strah u vrijeme i dugo nakon što je sjećanje aktivirano. Studija se nadovezuje na prethodni rad Ramirezovog laboratorija koji je otkrio da je moguće umjetno manipulirati sjećanjima iz prošlosti. Aktiviranje pozitivnog sjećanja bio je najmoćniji način ažuriranja negativnog sjećanja, ali tim je također otkrio da to nije jedini način.

Umjesto da ciljaju samo pozitivne memorijske stanice, također su pokušali aktivirati neutralnu memoriju neko standardno, dosadno iskustvo za životinju, a zatim su pokušali aktivirati cijeli hipokampus, otkrivši da su oba učinkovita. „Ako stimulirate puno stanica koje nisu nužno povezane s bilo kojom vrstom sjećanja, to može uzrokovati dovoljno smetnji da poremeti pamćenje straha“, kaže Stephanie Grella, glavna autorica i bivša postdoktorandica u Ramirez Labu koja je nedavno pokrenula Memory & Laboratorij za neuromodulatorne mehanizme na Sveučilištu Loyola. Iako umjetno aktiviranje sjećanja nije moguće učiniti kod ljudi, otkrića bi se ipak mogla prenijeti na kliničke uvjete, kaže Grella. „Zato što možete pitati osobu, 'Možete li se sjetiti nečeg negativnog, možete li se sjetiti nečeg pozitivnog?“, kaže ona, pitanja koja ne možete postaviti mišu. Ona sugerira da bi bilo moguće nadjačati utjecaje negativnog sjećanja, onog koje je utjecalo na mentalno stanje osobe, tako da se osoba prisjeti lošeg sjećanja i ispravno odredi vrijeme živog prisjećanja pozitivnog u terapijskom okruženju. „Znamo da su sjećanja podatna“, kaže Grella. „Jedna od stvari koje smo pronašli u ovom radu je da je vrijeme stimulacije bilo stvarno kritično.“

Potruga za novim metodama

Za druge intenzivnije vrste liječenja teške depresije i PTSP-a, Grella sugerira da bi u konačnici moglo biti moguće stimulirati velike dijelove hipokampusa alatima poput transkranijalne magnetske stimulacije ili duboke moždane stimulacije, invazivne procedure, kako bi se ljudima pomoglo u prevladavanju ovih poremećaja povezani s pamćenjem. Ramirez ističe da je sve više i više neuroznanstvenika počelo prihvaćati eksperimentalne tretmane koji uključuju psihodelike i nedopuštene droge. Na primjer, studija iz 2021. pokazala je da kontrolirane doze MDMA pomažu u ublažavanju nekih teških simptoma PTSP-a. „Ovdje se radi o korištenju nekih aspekata nagrade i pozitivnosti kako bi se prepisale negativne komponente naše prošlosti“, kaže Ramirez. „To je analogno onome što radimo kod miševa, osim kod ljudi - umjetno smo aktivirali pozitivna sjećanja kod miševa, a kod ljudi smo im dali male doze MDMA da vide može li to biti dovoljno za ponovno pisanje nekih traumatskih komponenti tog iskustva.“ Ove vrste eksperimenata ukazuju na važnost nastavka istraživanja kliničkih i korisnih metoda manipulacije pamćenjem, ali važno je napomenuti da su ti eksperimenti rađeni pod strogim medicinskim nadzorom i da se ne bi trebali pokušavati provoditi kod kuće. Za sada, Ramirez je uzbuđen jer vidi kako ovaj rad može dodatno pomaknuti granice u neuroznanosti i nada se da će vidjeti istraživače kako eksperimentiraju s još ne toliko naprednim idejama koje mogu transformirati medicinu u budućnosti: „Želimo promjene u igri, zar ne? Želimo stvari koje će biti mnogo učinkovitije od trenutno dostupnih opcija liječenja.“[5]

[5] Science Daily (2022). Unlocking the power of our emotional memory.

Dostupno na: <https://www.sciencedaily.com/releases/2022/10/221003132737.htm>