

## Sarepta obustavlja razvoj terapije za preskakanje eksona 51 za DMD



*Razvojni tim navodi zabrinutosti vezane uz dugoročnu sigurnost te povratne informacije FDA o SRP-5051*

Unatoč pozitivnim podacima iz ispitivanja, Sarepta Therapeutics odlučila je obustaviti klinički razvoj SRP-5051 (vesleteplirsena), terapije za preskakanje eksona 51 za neke osobe s Duchenne mišićnom distrofijom (DMD).

Iako su povećanja razine distrofina postignuta ovom terapijom bila ohrabrujuća, tvrtka je navela da su zabrinutosti oko dugoročne sigurnosti i podnošljivosti SRP-5051 utjecale na konačnu odluku. Ta je odluka također bila utemeljena na povratnim informacijama Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) te na napretku ostvarenome posljednjih godina u razvoju terapija za DMD, navodi Sarepta u priopćenju za javnost.

Slijedom toga, kliničko ispitivanje Faze 2 MOMENTUM (NCT04004065), koje je testiralo SRP-5051, zaustavilo je daljnje doziranje pacijenata, a sudionici će tijekom sljedećih mjeseci zakazati završne posjete. Sarepta je najavila da planira predstaviti rezultate ispitivanja na budućem znanstvenom skupu.

U pismu objavljenom na svojoj web stranici, tvrtka se zahvalila svima koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima, ali je naglasila da im je „sigurnost apsolutni prioritet.“

„Svjesni smo da ova vijest može biti duboko razočaravajuća za zajednicu osoba s Duchenneovom bolešću, posebno za one koji su sudjelovali u ispitivanjima SRP-5051,“ izjavio

je tim za pitanja pacijenata. „Kako svaki naš program napreduje, uvijek se pitamo potvrđuju li podaci našu vjeru da je to najbolje što možemo učiniti za pacijente, i moramo prihvatiti da odgovor ponekad neće biti potvrđan.“

*Ispitivanje terapije za preskakanje eksona 51 SRP-5051 također će biti obustavljeno*

Duchenneova mišićna distrofija uzrokovana je mutacijama u genu DMD, koji kodira distrofinski protein. Distrofin normalno djeluje kao amortizer unutar mišićnih stanica, pomažući u sprječavanju oštećenja mišića tijekom pokreta. Nedostatak funkcionalnog distrofinog proteina uzrokuje progresivno oštećenje mišića, što dovodi do simptoma poput slabosti mišića i njihovog propadanja.

Preskakanje egzona je strategija liječenja kojoj je za cilj preskočiti mutirani dio DMD gena, omogućujući mišićnim stanicama da proizvode kraću, ali funkcionalnu verziju distrofina. Eksoni su pojedinačni segmenti gena koji se slažu kako bi stvorili proteine.

SRP-5051 bio je terapija nove generacije koja je naslijedila Exondys 51 (eteplirsen), stariju terapiju za preskakanje eksona 51 iz Sarepta. Exondys 51 uvjetno je odobren u SAD-u za liječenje određenih pacijenata s DMD-om.

Obje terapije sadrže laboratorijski proizvedenu molekulu koja maskira egzon 51 i potiče njegovo uklanjanje iz glasničke RNA, posredničke molekule potrebne za proizvodnju proteina.

Međutim, SRP-5051 bio je modificiran dodatkom peptida — niza aminokiselina, osnovnih građevnih jedinica proteina — kako bi se poboljšalo prodiranje terapije u mišićne stanice. Terapija je bila dizajnirana za primjenu svakih četiri tjedna intravenskom infuzijom, za razliku od tjednih infuzija Exondysa 51. Kao takva, očekivalo se da će novija terapija smanjiti teret liječenja za pacijente.

U najavi obustave razvoja, Sarepta je izjavila kako je „donijela važne odluke vezane uz prioritizaciju portfelja,“ dodajući kako je ta odluka temeljena na informacijama dostupnima do danas, uključujući omjer koristi i rizika programa, povratne informacije FDA-e te razvoj terapijskog krajolika za Duchenne.

Početni rezultati iz ispitivanja MOMENTUM pokazali su da SRP-5051 može povećati razine distrofinog proteina više nego Exondys 51 nakon tri i šest mjeseci. Ipak, unatoč svojoj učinkovitosti, SRP-5051 uzrokovao je niske razine magnezija, poznate kao hipomagnezemija. Magnezij je potreban ljudskom tijelu za proizvodnju energije i druge procese.

Iako je hipomagnezemija u početku smatrana upravljivom uz nadomještanje magnezija, kod podskupine pacijenata niska razina magnezija bila je dugotrajna i trajala je čak i nakon prekida

liječenja. Osim toga, neki pacijenti iskusili su pogoršanje funkcije bubrega.

Sudionici ispitivanja koji žele više informacija potiču se da se obrate na njihovu studijsku stranicu.

„Odluka o prekidu ovog programa nema utjecaja na naše druge odobrene terapije i/ili programe kliničkih ispitivanja,“ dodaje Sareptino pismo. „Vjerujemo da su zabrinutosti povezane s određenim peptidom koji prodire u stanice, a koji se koristio u SRP-5051.“

FDA je 2022. godine obustavila ispitivanje nakon teškog slučaja hipomagnezemije. Ta je obustava ukinuta nekoliko mjeseci kasnije, a studija je nastavljena uz dodatne sigurnosne mjere. Parent Project Muscular Dystrophy, neprofitna organizacija koja nastoji ubrzati istraživanja i unaprijediti skrb za osobe s DMD-om, u zasebnom je priopćenju za medije izrazila „razočaranje“ zbog Sareptine odluke o prekidu razvoja terapije.

„Zahvalni smo svim obiteljima koje su sudjelovale u kliničkim ispitivanjima sa [SRP-5051], kao i Sareptinom timu na njihovom radu na unaprjeđenju razvoja terapija za Duchenne,“ izjavila je organizacija. „Prekid ispitivanja uvijek je težak za našu zajednicu, ali ostajemo optimistični da će podaci iz ovog ispitivanja doprinijeti razvoju drugih potencijalnih terapija te da će nas ova iskustva dovesti do dana kada ćemo okončati bolest Duchenne mišićnu distrofiju.“ [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2024). Sarepta stops development of exon 51-skipping therapy for DMD.

Dostupno na: <https://muscular dystrophy news.com/news/sarepta-stops-development-exon-51-skipping-therapy-dmd/>

## Obrasci proteina miozina razlikuju se u ranoj fazi SMA tipa 1: Studija



*Teški lanci pokazuju značajne razlike u ranoj životnoj dobi*

Mišićna vlakna djece s spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) tipa 1 značajno se razlikuju od mišićnih vlakana vršnjaka slične dobi u ranoj životnoj dobi, pokazalo je istraživanje.

Mišićna vlakna osnovne su jedinice mišićnog tkiva koje se kontrahiraju kako bi omogućila pokretanje. Razlike su bile vidljive u razinama i vrstama komponenti proteina miozina, nazvanih teški lanci.

Miozin je glavni sastojak mišićnih vlakana i služi kao molekularni motor za kontrakciju mišića. Sastoji se od teških lanaca, odgovornih za motoričku aktivnost, i lakih lanaca koji reguliraju proizvodnju sile.

Rezultati bi mogli ukazivati na odgođeno sazrijevanje mišićnih vlakana, što se već primjećuje kod novorođenčadi sa SMA, te "mogu imati implikacije na učinke genske terapije, s obzirom na to da postoje jasne kliničke prednosti ranog liječenja", napisali su istraživači.

Studija pod naslovom „Abnormalna ekspresija teških lanaca miozina u ranim postnatalnim fazama spinalne mišićne atrofije tipa I na razini pojedinačnih vlakana“ objavljena je u časopisu Acta Myologica.

SMA je neuromuskularna bolest koja je uglavnom uzrokovana mutacijama gena SMN1, što rezultira niskom ili nikakvom proizvodnjom proteina za preživljavanje motornih neurona (SMN).

Gubitak tog proteina posebno pogađa motorne neurone, živčane stanice koje kontroliraju voljne pokrete, a koje se progresivno gube, što dovodi do simptoma poput slabosti i gubitka mišića. Dijagnoza može uključivati biopsiju mišića, odnosno uzimanje malog uzorka mišićnog tkiva kako bi se provjerile značajke povezane sa SMA.

## *Ekspresija teških lanaca*

Kako bi istražili uzorke ekspresije miozinskih teških lanaca (MyHC) kod djece s SMA, istraživači sa Sveučilišta u Göteborgu, u Švedskoj, analizirali su biopsije mišića bedara četvero pacijenata — tri djevojčice i jednog dječaka — kojima je dijagnosticirana SMA tip 1. Dob pacijenata kretala se od 7 dana do 3,5 mjeseca. Za usporedbu su također analizirana tri kontrolna uzorka djece iste dobi bez mišićne bolesti.

Početni rezultati pokazali su da, kako se i očekivalo, pacijenti sa SMA imaju znatno manje SMN proteina u mišićnim uzorcima nego kontrole. Pacijenti su također imali više razine embrionalnog i fetalnog oblika MyHC, koji se normalno proizvode tijekom embrionalnog, fetalnog i neonatalnog razvoja.

Kod sedmodnevne djevojčice sa SMA, većina mišićnih vlakana pokazivala je embrionalnu ekspresiju MyHC, u usporedbi s manje od 50% kod petodnevno kontrolnog uzorka. Ovaj tip MyHC bio je potpuno potisnut kod kontrolnih uzoraka do dva mjeseca, dok je kod pacijenata sa SMA ostao prisutan u nekim, uglavnom malim, mišićnim vlaknima do 3,5 mjeseca.

Većina mišićnih vlakana koja su iskazivala embrionalni oblik također su iskazivala odrasli MyHC tip IIa, a u manjoj mjeri fetalni MyHC, kako kod pacijenata, tako i kod kontrolne djece.

„Vrlo visoka ekspresija embrionalnog MyHC u ranim fazama SMA tipa 1, koja uključuje vlakna tipa 1 i tipa 2, može biti znak odgođene maturacije zbog SMA bolesti s denervacijom [gubitkom živčanog opskrbljivanja] i nedostatkom mobilnosti,“ napisali su istraživači.

Fetalni MyHC bio je prisutan na visokim razinama do 3,5 mjeseca kod pacijenata sa SMA, dok je kod kontrola protein bio prisutan na vrlo niskim razinama u dva mjeseca te potpuno odsutan u četiri mjeseca. Općenito, mišićna vlakna koja su iskazivala fetalni MyHC također su iskazivala MyHC tipa IIa, ali gotovo nijedan tip I.

Što se tiče odraslih oblika MyHC, tip I bio je izraženiji u većem broju mišićnih vlakana kod kontrola, dok je većina mišićnih vlakana kod pacijenata iskazivala MyHC tip IIa. MyHC tip IIx nije bio prisutan u mišićnim vlaknima pacijenata sa SMA, dok je bio prisutan kod kontrola, uvijek zajedno s MyHC tipom IIa.

# SDDH @-BILTEN

„Odsutnost embrionalnog MyHC u svim vlaknima koja iskazuju IIx miozin kod kontrola može ukazivati na to da su vlakna koja iskazuju IIx MyHC u kasnijoj fazi razvoja,“ napisali su istraživači. „Ovaj normalni razvoj različitih vlakana tipa 2 može biti ugrožen kod SMA tipa 1 zbog denervacije i/ili nedostatka SMN proteina u mišićima.“

Vlakna tipa I, poznata i kao vlakna sporog trzaja, kontrahiraju se polako i kontinuirano, dok vlakna tipa II (brzog trzaja) kontrahiraju brže i snažnije, ali se lakše umaraju. [2]

[2] SMA News Today (2024). Myosin protein patterns differ in early SMA type 1: Study.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/myosin-protein-patterns-differ-early-sma-type-1-study/>

Prvo ispitivanje ALS terapije ASHA-624 na ljudima  
očekuje se početkom 2025.

# NEWS

*Tvrtka Asha Therapeutics nedavno je dobila potporu od Udruge za ALS kao podršku radu*

Novododijeljena bespovratna sredstva od ALS Association podržat će rad tvrtke Asha Therapeutics na unapređenju ASHA-624, male molekule koja se razvija za amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS), u prvo kliničko ispitivanje na ljudima koje se očekuje početkom sljedeće godine.

Donacija je bila putem Lawrence and Isabel Barnett Drug Development Program, koji financira projekte koji nastoje premostiti jaz između otkrivanja obećavajuće terapije u laboratoriju i njihov razvoj kroz klinička ispitivanja i regulatorno odobrenje.

Nagrada "predstavlja iznimno konkurentan kamen temeljac validacije terapijskih programa s potencijalom za preoblikovanje liječenja ALS-a, i duboko smo zahvalni i ponizni našim odabirom primatelja potpore", dr. Bradlee Heckmann, znanstveni suosnivač, predsjednik Asha, i glavni znanstveni direktor, navodi se u medijskom priopćenju tvrtke.

ALS uzrokuje oštećenje motornih neurona, živčanih stanica koje kontroliraju voljne pokrete, što dovodi do slabosti mišića i drugih simptoma. Neki tretmani mogu usporiti pogoršanje simptoma, ali nijedan nije poništio motoričko oštećenje.

*Što je ASHA-624?*

ASHA-624 je dizajniran korištenjem Asha PRISM platforme za "lijepljenje" proteina SARM1,

središnjeg regulatora degeneracije živčanih vlakana, u neaktivno stanje, što bi trebalo spriječiti oštećenje koje uzrokuje odumiranje motornih neurona kod ALS-a.

U pretkliničkim modelima bolesti, ASHA-624 vratio je motoričku funkciju na razine slične zdravim kontrolama, dok se nastavila pogoršavati s placebom. Podaci su podržali testiranje ASHA-624 kao terapije za modificiranje bolesti koja bi mogla usporiti napredovanje ALS-a ili čak preokrenuti gubitak motoričke funkcije.

"Na temelju demonstracije snažne predkliničke učinkovitosti i sigurnosti naših podataka, optimistični smo da je ASHA-624 potencijalni terapeutik za modificiranje bolesti za ALS", rekao je Heckmann.

Fiksiranje SARM1 u njegovom neaktivnom obliku također bi moglo biti učinkovita strategija za druge neurodegenerativne bolesti, kao što su multipla skleroza i Charcot-Marie-Toothova bolest, koja utječe na živce izvan mozga i leđne moždine ili periferne živce.

"SARM1 je uvjerljiv terapijski cilj za mnoge centralne, periferne i okularne neurodegenerativne bolesti", rekao je Aaron DiAntonio, MD, PhD, s Medicinskog fakulteta Sveučilišta Washington u St. Louisu, koji će se pridružiti znanstvenom savjetodavnom odboru tvrtke Asha. "Veselim se pomoći timu u Ashi da ovu terapiju donese pacijentima kojima je potrebna."

Jeffrey Milbrandt, MD, PhD, izvršni je direktor McDonnell Genome Institute na Sveučilištu Washington koji je također imenovan u znanstveni savjetodavni odbor tvrtke. I DiAntonio i Milbrandt prvi su izvijestili o ulozi SARM1 u neurodegeneraciji.

"Asha-in novi intra-molekularni pristup ljepljivom za inhibiciju SARM1 predstavlja potencijalno visoko selektivnu i jedinstvenu rutu za terapijsku intervenciju, rekao je Milbrandt, koji podršku Udruge za ALS u napredovanju ASHA-624 prema kliničkim ispitivanjima naziva "značajnom prekretnicom za program." [3]

[3] ALS News Today (2024). First-in-human trial of ALS therapy ASHA-624 expected in early 2025. Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/first-human-trial-als-therapy-asha-624-expected-early-2025/>



## Djecu s CMT-om treba pregledati zbog displazije kuka: Studija



### *Istraživači upozoravaju na 'veliko podcjenjivanje' problema među mladim pacijentima*

Tim američkih istraživača poziva na rutinski pregled na displaziju kuka — kada kosti u zglobu kuka ne pristaju pravilno, što uzrokuje nestabilnost — među djecom s Charcot-Marie-Tooth (CMT), nakon što je njihov rad otkrio da se radi o čestom, ali nedovoljno prepoznatom problemu kod mladih ljudi s nasljednim stanjem.

Na temelju nalaza svoje pregledne studije, istraživači, predvođeni znanstvenicima iz Dječje bolnice u Philadelphiji (CHOP), pozivaju na uvođenje novih protokola testiranja za rutinski pregled mladih pacijenata s CMT-om na bolest kuka. Cilj je, prema znanstvenicima, otkriti displaziju kukova kod djece i riješiti je prije nego što izazove ozbiljne probleme.

Napominjući da su potrebna dodatna istraživanja za postavljanje parametara probira, tim je ipak apelirao da se s testiranjem započne što prije.

"Preporučamo radiografski pregled asimptomatskih pacijenata između 4 i 10 godina starosti kako bismo identificirali one s displazijom prije razvoja bilo kakvog oštećenja zglobova", napisali su istraživači.

Također je potrebno više rada kako bi se procijenila stvarna prevalencija problema s kukovima kod osoba s CMT-om, primijetio je tim.

Studija "Displazija kukova kod bolesnika s Charcot-Marie-Tooth bolešću: razotkrivanje nedovoljno prepoznatog stanja" objavljena je u Journal of the Pediatric Orthopedic Society of North America.

*Probir za displaziju kuka ne provodi se često kod djece s CMT-om, otkriva pregled*

Displaziju kuka, također nazvana acetabularna displazija ili AD, karakterizira nestabilnost i bol u kuku zbog abnormalno plitke čašice kuka. Ovaj problem je prijavljen kod ljudi s CMT-om, a također se pripisuje pogoršanju mišićne neravnoteže tijekom vremena. Međutim, ne postoje utvrđene smjernice za praćenje zdravlja kuka u bolesnika s CMT-om. Što dodatno komplicira stvari, simptomi CMT-a poput slabosti mišića mogu otežati otkrivanje AD-a.

Kako bi saznali više, tim CHOP-a i njegov kolega pokrenuli su studiju pregledavanja zapisa kako bi procijenili kako se problemi kuka mogu manifestirati kod ljudi s CMT-om.

"Svrha ove studije bila je opisati prevalenciju bolesti kuka te vrste i ishode liječenja u skupini pacijenata s CMT-om iz jedne velike [specijalizirane] ustanove za skrb", napisali su istraživači. "Naš sveobuhvatni cilj bio je istražiti korisnost pregleda kuka u CMT-u i optimalnu dob za to."

Tim je primijetio da je "općenito poznato da CMT kukovi imaju veći rizik od AD", ali je napisao da "priroda i opseg ovog rizika ostaju nedovoljno poznati".

Od više od 350 CMT pacijenata koji su primili njegu u CHOP-u, nešto više od 1 od 4 (27%) bilo je podvrgnuto snimanju kukova. Među 96 osoba — 27% od ukupnog broja pacijenata — s dostupnim podacima snimanja kukova, 21% je imalo AD u jednom ili oba kuka. Simptomi AD-a u ovih bolesnika uključivali su šepanje, bol u kuku i nestabilnost.

To daje ukupnu prevalenciju od 6%, što je otprilike u skladu s prethodnim studijama o prevalenciji AD, prema timu.

Međutim, istraživači su naglasili da je ovo "vjerojatno veliko podcjenjivanje stvarne učestalosti", budući da većini pacijenata nisu snimljeni kukovi i ne postoje standardne smjernice za traženje AD-a kod pacijenata s CMT-om.

Štoviše, prema timu, čak i ovi nalazi od procijenjenih 6% CMT pacijenata koji imaju AD daju više nego dovoljno podataka da opravdaju probir za ovaj problem. Primijetili su da se probir za AD može vrlo jednostavno obaviti radiografijom ili rendgenskim snimkama kukova.

Među pacijentima čiji su podaci pregledani, dob u kojoj je AD postavljena dijagnoza bila je 11 godina. Većina slučajeva AD liječena je kirurškim zahvatom, koji je bio uspješan u rješavanju ove disfunkcije kuka u gotovo svim slučajevima.

Podaci nisu dostatni za pouzdane informacije o dobnim smjernicama za probir za AD, primijetio je tim. Ali rekli su da bi probir prije 10. godine života mogao pomoći u prepoznavanju AD-a prije nego što se razvije značajno oštećenje kuka. Idemo korak dalje, probir na displaziju kukova kod vrlo male djece s CMT-om - one mlađe od 4 godine - "uvelike bi pojednostavio svaku potencijalnu kiruršku intervenciju", napisali su znanstvenici.

"Bilo bi idealno pozabaviti se kukovima ranije u procesu bolesti kada bi izravnije [intervencije] mogle biti učinkovite", napisali su.

Znanstvenici su napomenuli da je ova studija ograničena veličinom uzorka, pa će biti potrebna dodatna istraživanja kako bi se potvrdili nalazi i razvile optimalne smjernice za probir i liječenje AD-a kod pacijenata s CMT-om.

"Potreban je daljnji (u idealnom slučaju prospektivni) rad kako bi se utvrdila stvarna prevalencija displazije kuka u pacijenata s CMT-om, potvrdile naše preporuke za probir i odredio optimalan tijek liječenja", zaključio je tim. [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News (2024). Children with CMT should be screened for hip dysplasia: Study. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/hip-dysplasia-screening-urged-charcot-marie-tooth-children/>