

Skrivena uloga proteina MYOD mogla bi dovesti do novih terapija za mišićnu distrofiju: studija



Istraživači otkrili da može isključivati određene gene uz njihovo aktiviranje

Protein pod nazivom MYOD, poznat po tome da kontrolira rast mišićnih matičnih stanica tijekom obnove mišića, dugo je bio poznat po sposobnosti uključivanja gena, no nedavna studija otkrila je da MYOD može i isključivati određene gene.

Prema riječima istraživača, ovo otkriće moglo bi otvoriti put regenerativnim pristupima u liječenju mišićne distrofije.

Studija “MYOD potiskuje ekspresiju gena iz ne-E-box motiva” objavljena je u časopisu *Genes and Development*.

Više od polovice događaja vezivanja zbivalo se u genima koji su bili isključeni

Kada dođe do ozljede mišića, mišićne matične stanice se normalno aktiviraju kako bi izrasle u nove mišićne stanice i pomogle obnovi tkiva. Kod osoba s mišićnim distrofijama — genetskim bolestima obilježenima oštećenjem mišića — ovaj prirodni mehanizam obnove može u početku djelomično nadoknaditi štetu, no s vremenom oštećenja nadvladaju obnovu.

MYOD ima ključnu ulogu u aktiviranju mišićnih matičnih stanica tijekom obnove. MYOD je transkripcijski faktor — protein koji pomaže regulirati ekspresiju ili aktivnost različitih gena u stanicama vezanjem za određene regulatorne DNA regije. Dugo je bilo poznato da MYOD može uključivati gene potrebne za rast mišića, a tradicionalno se smatralo da je to njegova jedina funkcija.

U ovoj studiji istraživači su proveli eksperimente proučavajući djelovanje MYOD-a u stanicama vezivnog tkiva, fibroblastima, koji su bili reprogramirani u skeletne mišićne stanice. Znanstvenici navode da ovaj laboratorijski model oponaša procese koji se zbivaju u mišićnim matičnim stanicama tijekom normalne obnove mišića.

Znanstvenici su otkrili da se, u skladu s poznatom funkcijom MYOD-a, protein vezao za regulatorne regije gena koji su bili pojačano regulirani ili uključeni. No, MYOD se također vezao za regulatorne regije gena koji su bili smanjeno regulirani ili isključeni. Zapravo, podaci su pokazali da se više od polovice događaja vezanja dogodilo u genima koji su bili isključeni.

„U principu, ovo otkriće proširuje naše znanje o MYOD-u od monotonog aktivatora ekspresije gena do svestranog regulatora ekspresije gena“, napisali su istraživači.

Istraživači su također otkrili da su događaji vezanja MYOD-a povezani s represijom gena uočeni u genima uključenima u rast stanica, proliferaciju i regulaciju identiteta.

Prema Pieru Lorenzu Puriu, dr. med., koautoru studije u istraživačkom institutu Sanford Burnham Prebys, ovi podaci ukazuju na to da MYOD ne samo da stimulira stanice da rastu u mišićne stanice, već i djeluje tako da sprječava stanice da rade bilo što drugo.

„Ako zamislite stanicu kao kuću, onda se genska ekspresija može shvatiti kao namještaj koji igra glavnu ulogu u definiranju njezinog jedinstvenog identiteta“, rekao je Puri u priopćenju za javnost. „Često se usredotočujemo na tradicionalnu ulogu MYOD-a u unosu novog namještaja primjerenog za mišićnu stanicu, no postoji i ključan prvi korak u uklanjanju starog namještaja kako bi se identitet stanice resetirao.“

Istraživači otkrili da se protein MYOD veže na različite DNK regije

Istraživači su također otkrili da se MYOD veže na različite DNK regije ovisno o tome uključuje li ili isključuje gene. Kada uključuje gene, veže se na DNK regije koje se nazivaju E-box motivi. No, kada isključuje gene, veže se na potpuno drugačije DNK regije.

„Otkrili smo da MYOD ima sposobnost neselektivnog vezanja na DNK na mjestima koja ranije nismo očekivali“, rekao je Puri. „Ta su mjesta bila zauzeta transkripcijskim faktorima koji su poticali ekspresiju gena izvornog razvojnog pravca stanice, pa se MYOD tamo veže kako bi izbrisao prethodni razvojni pravac prije nego što stanice pretvori u miogeni [mišićni] pravac.“

Zajedno, ovi podaci ukazuju na to da bi funkcija MYOD-a u regeneraciji mišića mogla biti složenija nego što se prije mislilo.

SDDH @-BILTEN

„Pružili smo temeljni dokaz da isti transkripcijski aktivator može imati i ulogu represora ... Transkripcijski faktori mnogo su svestraniji nego što smo mislili, a ta nova svestranost ovisi o mjestu i načinu njihova vezanja na DNK“, rekao je Puri.

Istraživači su također istaknuli da bi ovo otkriće moglo imati implikacije za razvoj regenerativnih terapija.

„U regenerativnoj medicini nadamo se liječiti određena stanja pretvaranjem jedne vrste stanica u drugu, jedne patološke stanice [koja uzrokuje bolest] u fiziološki normalnu ili čak terapijsku stanicu“, rekao je Puri. „A sada znamo da je važan zadatak represija genskog izražaja prijašnjeg razvojnog pravca.“

Kod djece s mišićnom distrofijom, Puri je istaknuo da se regenerativni pristupi mogu koristiti kao način produljenja tzv. faze medenog mjeseca, razdoblja u kojem dolazi do privremene stabilizacije ili blagog poboljšanja motoričkih sposobnosti dok prirodna obnova mišića još uvijek nadmašuje štetu koju uzrokuje bolest.

„Ako bolje razumijemo ovu fazu medenog mjeseca, mogli bismo primijeniti regenerativne medicinske pristupe kako bismo je produžili što je više moguće“, rekao je Puri. [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2025). Hidden role of MYOD protein may lead to new MD therapies: Study. Dostupno na: <https://musculardystrophynews.com/news/hidden-role-myod-protein-lead-new-md-therapies-study/>

Terapija za SMA apitegromab mogla bi biti dostupna do kraja godine, ako bude odobrena



Odluka FDA očekuje se u rujnu, a EU također razmatra zahtjev

Tvrtka Scholar Rock planira komercijalno staviti na raspolaganje terapiju za jačanje mišića apitegromab u SAD-u prije kraja godine, ako je Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) idućeg mjeseca odobri kao dodatnu terapiju za spinalnu mišićnu atrofiju (SMA).

Tvrtka je ove godine zatražila odobrenje agencije, a odluka se očekuje do 22. rujna. Zahtjev za SMA razmatra se i u Europskoj uniji. Scholar Rock je naveo da se nada pokretanju primjene apitegromaba u Europi 2026. godine ako dobije odobrenje.

Zahtjevi za odobrenje apitegromaba temelje se ponajviše na nalazima iz treće faze kliničkog ispitivanja pod nazivom SAPPHIRE (NCT05156320), čiji su rezultati nedavno objavljeni u časopisu The Lancet Neurology u radu pod naslovom „Sigurnost i učinkovitost apitegromaba kod osoba s nehodajućim tipom 2 ili tipom 3 spinalne mišićne atrofije (SAPPHIRE): kliničko ispitivanje faze 3, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano“. Ispitivanje je financirala tvrtka Scholar Rock.

„Nalazi studije SAPPHIRE potvrđuju vrijednost terapija usmjerenih na mišiće za djecu i odrasle koji žive sa SMA“, izjavio je u priopćenju za medije Akshay Vaishnaw, dr. med., dr. sc., predsjednik istraživanja i razvoja u tvrtki Scholar Rock.

SMA je prvenstveno uzrokovana mutacijama koje dovode do smanjenih razina proteina SMN.

Kao posljedica, živčane stanice koje kontroliraju pokrete, motorni neuroni, obolijevaju i odumiru, što dovodi do slabosti i propadanja mišića.

Nekoliko terapija koje modificiraju tijek bolesti SMA povećava razinu ovog proteina. Liječenja usmjerena na SMN mogu usporiti napredovanje bolesti, no progresivna slabost mišića koja dovodi do gubitka motoričkih funkcija i dalje ostaje nezadovoljena potreba.

Kako djeluje apitegromab kod SMA?

Apitegromab je razvijen kao dodatak terapijama koje mijenjaju tijek bolesti kako bi pomogao povećati snagu mišića blokiranjem miostatina, proteina koji inače ograničava rast mišića.

„Snažni podaci o apitegromabu potvrđuju da bi učinkoviti režimi liječenja SMA trebali biti usmjereni i na očuvanje motornih neurona i na funkciju mišića“, rekao je Vaishnaw. „Za poboljšanje ishoda i podršku aktivnostima poput disanja, hranjenja, gutanja, stajanja i hodanja, koje zahtijevaju snagu mišića i motoričku funkciju, nužan je sveobuhvatan pristup usmjeren na oba aspekta bolesti.“

Studija SAPPHERE uključila je 188 djece i mladih s tipom 2 ili tipom 3 SMA koji su uzimali lijekove usmjerene na SMN Spinraza (nusinersen) ili Evrysdi (risdiplam). Svi su sudionici mogli samostalno sjediti, a istraživači su naveli da su njihove demografske karakteristike „široko reprezentativne za populaciju sa SMA“. Iako su u studiju bili uključeni samo određeni tipovi SMA, rezultati bi „mogli biti široko primjenjivi na sve osobe koje žive sa SMA“, naveli su.

Sudionici su nasumično raspoređeni da primaju apitegromab ili placebo svaka četiri tjedna tijekom godine. Terapija se davala infuzijom u krvotok; svaka je u početku trajala oko dva sata, no mogla se skratiti na sat vremena ako je bila dobro podnošena. Testirane su dvije doze kod mlađe djece, ali su rezultati u obje skupine bili usporedivi.

Studija je ispunila svoj glavni cilj pokazujući da je apitegromab doveo do većeg poboljšanja na Proširenoj Hammersmithovoj ljestvici funkcionalnih motoričkih sposobnosti (HFMSE), standardnoj mjeri motoričkih funkcija. Prosječni HFMSE rezultati na kraju studije bili su za 1,8 bodova bolji kod apitegromaba nego kod placeba. Istraživači su naveli da ta razlika predstavlja „statistički značajna i potencijalno klinički važna poboljšanja motoričkih funkcija“ te da su povećani HFMSE rezultati kod pacijenata koji su primali apitegromab bili uočljivi već osam tjedana nakon početka liječenja.

Rezultati na Revidiranom modulu za gornje udove (RULM), mjeri funkcije ruku i šaka, također su pokazivali sklonost poboljšanju kod apitegromaba u odnosu na placebo. Međutim, ovaj rezultat

nije bio statistički značajan, što znači da je razlika mogla biti posljedica slučajnosti. Istraživači su primijetili da su se RULM rezultati mijenjali sporije nego HFMSE rezultati.

Sigurnosni podaci studije SAPPHERE bili su općenito u skladu s poznatim kliničkim profilom pacijenata sa SMA koji uzimaju terapije usmjerene na SMN. Nuspojave koje su bile barem 5 % češće među onima koji su primali apitegromab uključivale su povraćanje, upalu želuca i crijeva (gastroenteritis), proljev, curenje nosa i upalu pluća. Ozbiljne nuspojave nisu zabilježene.

„Sveukupno, SAPPHERE je pokazao da je apitegromab poboljšao motoričke funkcije i bio općenito dobro podnošen, što podupire primjenu terapije usmjerene na mišiće kod osoba sa spinalnom mišićnom atrofijom“, napisali su istraživači. [2]

[2] SMA News Today (2025). SMA therapy apitegromab could be available by end of year, if approved.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/apitegromab-sma-could-be-available-years-end-wins-fda-approval/>

Genska terapija za ALS priprema se za klinička ispitivanja u Kini i SAD-u



Globalno kliničko ispitivanje faze 1/2a planirano u obje zemlje

Nacionalna uprava za medicinske proizvode Kine odobrila je tvrtki Sineugene Therapeutics početak kliničkih ispitivanja svoje genske terapije SNUG01 kod osoba s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS), otvarajući put kliničkim ispitivanjima.

Ova odluka slijedi nakon sličnog odobrenja Uprave za hranu i lijekove SAD-a (FDA). Time se postavljaju temelji za kliničko ispitivanje faze 1/2a u kojem će se procjenjivati sigurnost, optimalna doza i moguća učinkovitost SNUG01 kod osoba s ALS-om u obje zemlje.

Studija će se provoditi na više lokacija, uključujući Opću bolnicu Massachusetts u SAD-u te Treću bolnicu Sveučilišta Peking, Drugu pridruženu bolnicu Medicinskog fakulteta Sveučilišta Zhejiang i Sveučilišnu bolnicu Unije Fujian u Kini.

„Dvostruko odobrenje ubrzava i potvrđuje strategiju razvoja potencijalno transformativnih terapija za osobe s ALS-om diljem svijeta“, izjavio je u priopćenju za medije dr. Merit Cudkowicz, ravnatelj Centra Sean M. Healey & AMG za ALS u Općoj bolnici Massachusetts i glavni istraživač ispitivanja. „Zadovoljstvo nam je surađivati u ovom istraživanju i radujemo se procjeni potencijalnog učinka terapije na pacijente koji žive s ALS-om.“

FDA je nedavno dodijelila SNUG01 orphan status lijeka, oznaku koja je osmišljena kako bi ubrzala razvoj potencijalnih terapija za rijetke bolesti pružanjem različitih razvojnih i komercijalnih poticaja.

SNUG01 cilja široku skupinu pacijenata

Kod ALS-a motorni neuroni — živčane stanice koje kontroliraju dobrovoljne pokrete — propadaju, što dovodi do slabosti mišića, invaliditeta i naposljetku respiratornog zatajenja. Odobrene terapije za ALS mogu usporiti napredovanje bolesti i produžiti život, no njihovi su učinci ograničeni.

SNUG01 je prva genska terapija u svojoj klasi, osmišljena za prijenos ljudskog gena TRIM72 u živčane stanice. TRIM72, koji kodira protein s neuroprotektivnim svojstvima, prvi su prepoznali kao potencijalan terapijski gen istraživači sa Sveučilišta Tsinghua u Kini. Gen se pakira u izmijenjeni, bezopasni virusni vektor i daje se jednokratnom injekcijom u spinalni kanal.

Za razliku od većine genskih terapija za ALS koje ciljaju specifične genetske mutacije u manjem broju osoba s ALS-om, neuroprotektivni mehanizam SNUG01 ima potencijal koristiti i osobama sa sporadičnim oblikom bolesti, koji čini više od 90 % slučajeva ALS-a, navode iz tvrtke Sineugene.

U pretkliničkim istraživanjima proizvodnja TRIM72 u živčanim stanicama usporila je napredovanje ALS-a i produžila životni vijek miševa s ALS-om. TRIM72 je također potiskivao upalu, poboljšavao obnovu stanične membrane, obnavljao aktivnost mitohondrija koji proizvode energiju i smanjivao oksidativni stres, oblik oštećenja stanica koji nastaje nakupljanjem toksičnih oksidativnih molekula.

SNUG01 je pokazao rane znakove učinkovitosti te povoljan sigurnosni i profil podnošljivosti u istraživački pokrenutom ispitivanju koje je u Kini sada dovršeno. U studiji susosjećajne uporabe (ChiCTR2400085764), SNUG01 je također stabilizirao napredovanje ALS-a kod pacijenta kojem je bolest brzo napredovala prije početka liječenja.

Još jedno istraživački pokrenuto ispitivanje (NCT06645197) započelo je ranije ove godine radi testiranja različitih doza genskog lijeka kod pacijenata s ALS-om u Kini. [3]

[3] ALS News Today (2025). ALS gene therapy prepares to move to clinical trials in China, US.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/als-gene-therapy-prepares-move-clinical-trials-china-us/>

Ortoza Zeus KAFO namijenjena je podršci mobilnosti kod CMT-a i drugih stanja



Uređaj koji se nosi oko noge može rasteretiti do 27 kilograma tjelesne težine s koljena

Zeus KAFO, novi uređaj tvrtke Icarus Medical Innovations, osmišljen je kako bi podržao mobilnost osoba sa slabošću donjih udova, nestabilnošću ili paralizom uzrokovanom stanjima poput Charcot-Marie-Toothove bolesti (CMT).

Zeus je ortoza za koljeno, gležanj i stopalo (KAFO), što znači da se nosi od stopala do otprilike sredine bedra kako bi poduprla potkoljenicu. Prema navodima tvrtke Icarus, ortoza može rasteretiti do 27 kilograma tjelesne težine s koljena, što olakšava kretanje osobama sa slabošću nogu.

Zeus KAFO „prvi je uređaj koji nudi ovaj jedinstveni mehanizam, omogućujući osobama prilagodljivu dinamičku potporu u koljenu i gležnju u skladu s njihovim aktivnostima i načinom života“, navela je tvrtka u priopćenju za medije.

Ortoza Zeus KAFO može se prilagoditi individualnim potrebama

CMT je genetski poremećaj obilježen oštećenjem perifernih živaca, odnosno onih koji kontroliraju pokrete i osjete u udovima i ekstremitetima. To dovodi do simptoma poput poteškoća u hodu zbog slabosti i gubitka mišićne mase u donjim udovima.

Uređaj Zeus KAFO pruža potporu i u gležnju i u koljenu kako bi hod bio lakši. Dizajniran je tako da pacijenti mogu pomoću kotačića podešavati razinu potpore u svakom zglobu, čime mogu fino prilagoditi uređaj u skladu s trenutačnom razinom umora i ciljevima mobilnosti.

Prema navodima tvrtke Icarus, modularni okvir uređaja omogućuje pacijentima i liječnicima prilagodbu prema individualnim potrebama. Dio koji se pričvršćuje na koljeno i dio koji se pričvršćuje na stopalo/gležanj mogu se stavljati i skidati odvojeno, bez potrebe za specijaliziranim alatima. Uređaj je oblikovan tako da pranja uz tijelo i lagan je, a većina modela teži manje od 1 kilograma.

Izrada svakog Zeus KAFO sustava je individualno prilagođena. Najprije se koristi mobilna aplikacija tvrtke Icarus za skeniranje kojom se stvara trodimenzionalni prikaz noge osobe. Inženjer zatim koristi taj prikaz za dizajniranje sustava koji se 3D printa i ručno sastavlja u sjedištu tvrtke u Charlottesvilleu, Virginija. Prema navodima tvrtke, obično je potrebno dva do tri tjedna od skeniranja do isporuke, ovisno o razini prilagodbe.

Osim za CMT, sustav Zeus KAFO namijenjen je i osobama s drugim stanjima koja mogu uzrokovati slabost, nestabilnost ili paralizu donjih udova, uključujući moždani udar, multiplu sklerozu i mišićnu distrofiju. [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News Today (2025). Zeus KAFO brace aims to support mobility in CMT, other conditions. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/zeus-kafo-brace-aims-support-mobility-cmt-other-conditions/>