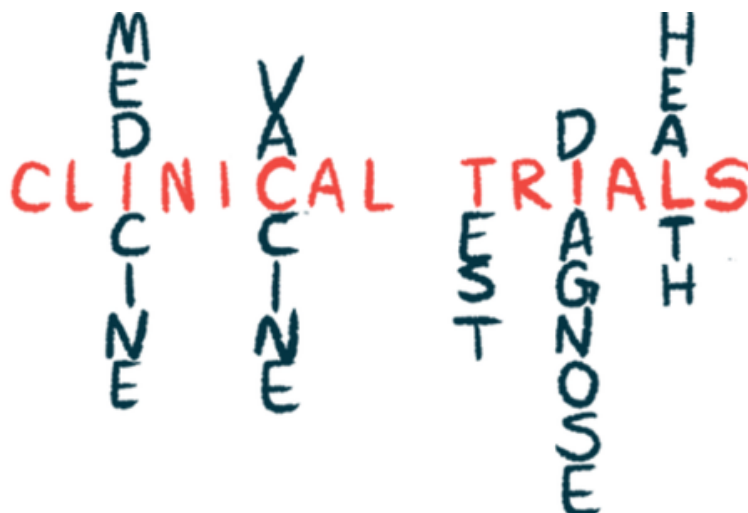


Globalno ispitivanje Dyneovog Z-rostudirsena za dječake s DMD-om je u tijeku



Očekuje se da će rezultati FORZETTO-a podržati podnošenje zahtjeva za odobrenje terapije od strane FDA-e

Nastojeći nadograditi pozitivne rezultate uočene kod dječaka s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) liječenih eksperimentalnom terapijom preskakanja eksona zeleciment rostudirsena — z-rostudirsena, ranije poznatom kao DYNE-251 — u ranom kliničkom ispitivanju, Dyne Therapeutics pokrenuo je globalnu potvrdnu studiju pod nazivom FORZETTO.

Očekuje se da će ovo novo ispitivanje faze 3 uključiti oko 90 dječaka u dobi od 4 do 18 godina koji mogu hodati. Prihvatljivi sudionici bit će pacijenti s DMD-om skloni preskakanju eksona 51. Prema Dyneu, upis na prvo mjesto je u tijeku. Detalji o dvostruko slijepoj studiji, u kojoj ni istraživači ni sudionici neće znati koji dječaci primaju terapiju, a koji placebo, bit će podijeljeni na konferenciji u srpnju.

FORZETTO slijedi tekuće ispitivanje faze 1/2 DELIVER (NCT05524883), koje je, prema nedavnoj objavi tvrtke, ispunilo svoj primarni cilj. Liječenje Z-rostudirsenom dovelo je do povećane razine distrofina, proteina koji nedostaje osobama s DMD-om, među sudionicima ispitivanja, kao i do funkcionalnih poboljšanja, uz moguću stabilizaciju funkcije srca i pluća.

Na temelju ranih rezultata, Dyne je izjavio da namjerava do kraja lipnja podnijeti zahtjev za ubrzano odobrenje z-rostudirsena u SAD-u za osobe s DMD-om podložne preskakanju eksona 51. Terapije koje je ubrzano odobrila američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) mogu se staviti na tržište na temelju ranih dokaza da će vjerojatno koristiti pacijentima. Potpuno

odobrenje ovisi o dodatnim kliničkim podacima koji potvrđuju očekivanu korist.

„Kako se približavamo planiranom podnošenju naše prijave za ubrzano odobrenje u SAD-u kasnije ovog tromjesečja na temelju neviđenih rezultata viđenih u ispitivanju DELIVER, drago nam je što smo pokrenuli ispitivanje faze 3 osmišljeno kako bi se dodatno pokazao potencijal z-rostudirsena u omogućavanju funkcionalnog poboljšanja za osobe s DMD-om podložne preskakanju eksona 51“, rekao je Doug Kerr, dr. med., doktor znanosti, glavni medicinski direktor tvrtke Dyne, u priopćenju za javnost tvrtke.

FORZETTO je namijenjen kao potvrdno ispitivanje za odobrenje u SAD-u i kao podrška budućim primjenama izvan SAD-a, prema riječima proizvođača.

„Z-rostudirsena je dizajnirana kako bi omogućio proizvodnju distrofina gotovo pune duljine u mišićnom tkivu i središnjem živčanom sustavu kako bi se poboljšao osjećaj i funkcioniranje pacijenata s DMD-om“, rekao je Kerr. „Procjenom višestrukih mjera pokretljivosti, zdravlja pluća i ishoda koje su prijavili pacijenti, cilj nam je pokazati širinu potencijalnih koristi z-rostudirsena.“

Terapije preskakanja eksona osmišljene su za ciljanje temeljnog uzroka DMD-a

DMD je rijetka, progresivna neuromuskularna bolest uzrokovana mutacijama u genu DMD, koji daje upute za stvaranje distrofina, proteina koji pomaže u zaštiti mišićnih stanica od oštećenja. Bez dovoljno aktivnog distrofina, mišići progresivno slabe i gube funkciju.

Z-rostudirsena je namijenjen osobama čije su mutacije koje uzrokuju DMD podložne preskakanju eksona 51. Terapija preskakanja eksona omogućuje stanicama da preskoče neispravan dio genetskih instrukcija, u ovom slučaju ekson 51, tako da se proizvodi kraći, ali funkcionalan oblik distrofina.

Terapija se sastoji od fosforodiamidatnog morfolino oligomera, ili PMO-a, povezanog s fragmentom antitijela koji se veže na receptor transferina 1. Ovaj dizajn namijenjen je pomoći u isporuci terapije u mišićno tkivo i središnji živčani sustav, koji obuhvaća mozak i leđnu moždinu.

U ispitivanju FORZETTO, sudionici će biti nasumično raspoređeni u skupine koje će primati ili z-rostudirsena u dozi od 20 mg/kg ili placebo, oboje infuzijom u krvotok jednom svaka četiri tjedna tijekom 72 tjedna ili nešto dulje od godinu dana.

Ispitivanje koje procjenjuje učinke Z-rostudirsena na funkciju mišića

Glavni cilj ispitivanja je procijeniti promjene u brzini ustajanja s poda, također nazvanoj

brzinom ustajanja, u 73. tjednu. Ova mjera procjenjuje koliko brzo pacijent može ustati s poda i koristi se u studijama DMD-a kao pokazatelj snage mišića i motoričke koordinacije.

Sekundarne mjere uključuju promjene u brzini koraka, brzini hodanja/trčanja na 10 metara, brzini uspona na četiri stepenice i postotku predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta, mjere plućne funkcije. U evaluaciji će se koristiti i North Star Ambulatory Assessment motoričkih sposobnosti, a procijenit će se i ishodi koje su prijavili pacijenti.

Nakon placebom kontroliranog dijela studije, sudionici mogu ući u 96-tjedno (gotovo dvogodišnje) otvoreno produženje, u kojem će svi primati z-rostudirsenu.

Dyne je rekao da su dizajn i protokol ispitivanja FORZETTO usklađeni s FDA-om. Pojediniosti o dizajnu studije bit će predstavljene na 19. Međunarodnom kongresu o neuromuskularnim bolestima, koji će se održati od 7. do 11. srpnja u Firenci u Italiji.

FDA je odobrila z-rostudirsenu status revolucionarne terapije, ubrzanog postupka, rijetke pedijatrijske bolesti i lijeka za rijetke bolesti za DMD podložnu preskakanju eksona 51. Terapija također ima status lijeka za rijetke bolesti u Europi i Japanu.[1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2026). Global trial testing Dyne's Z-rostudirsenu for boys with DMD now underway.

Dostupno na: <https://muscular dystrophy news.com/news/global-trial-forzetto-now-testing-dynes-z-rostudirsenu-dmd-boys/>

Promjene proteina mogu pomoći u objašnjavanju odgovora na Spinrazu kod SMA



Pregled otkriva da markeri cerebrospinalne tekućine povezani s motoričkim dobitcima zahtijevaju daljnja istraživanja

Liječenje Spinrazom (nusinersenom) povezano je s mjerljivim promjenama u nizu biomarkera cerebrospinalne tekućine (CSF) kod osoba sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA), od kojih su neki bili povezani s poboljšanjem motoričke funkcije, prema pregledu objavljenih studija.

Među promjenama proteina uočenim u CSF-u, tekućini koja okružuje mozak i leđnu moždinu, markeri neurodegeneracije, uključujući NfL, pNF-H i tau, čini se da pokazuju povezanost s odgovorom na liječenje, posebno u ranijim ili težim fazama bolesti.

CSF markeri mogu pomoći u praćenju odgovora na liječenje

„Potrebne su daljnje opsežne, standardizirane i longitudinalne studije kako bi se validirali kandidati za biomarkere i razjasnila njihova integracija s procjenama motoričkih funkcija u praćenju odgovora na liječenje SMA“, napisali su znanstvenici.

Studija pod nazivom „Proteomske promjene u cerebrospinalnoj tekućini pacijenata sa spinalnom mišićnom atrofijom koji se podvrgavaju terapiji nusinersenom: sustavni pregled i meta-analiza potencijalnih biomarkera odgovora na liječenje“ objavljena je u časopisu Neurological Sciences.

Većinu slučajeva SMA uzrokuju naslijeđene mutacije ili delecije u genu SMN1, što dovodi do nedostatka SMN-a, proteina esencijalnog za zdravlje živčanih stanica u leđnoj moždini i

moždanom deblu koje kontroliraju kretanje mišića, a nazivaju se motorički neuroni. Klinički, to rezultira teškom atrofijom (smanjivanjem) mišića, niskim mišićnim tonusom i u teškim slučajevima problemima s disanjem.

Spinraza je terapija koja modificira tijek bolesti za SMA. Primjenjuje se injekcijama u spinalni kanal, a djeluje tako što pojačava proizvodnju SMN-a. Klinička ispitivanja i podaci iz stvarnog svijeta dosljedno pokazuju da što raniji početak liječenja Spinrazom dovodi do boljih motoričkih i razvojnih ishoda.

Unatoč tim prednostima, predviđanje kako će pacijent reagirati na terapiju ostaje izazovno. Iako čimbenici poput dobi i motoričkih sposobnosti na početku liječenja mogu poslužiti kao široki pokazatelji ishoda, ne postoje pouzdani biomarkeri specifični za SMA za praćenje učinkovitosti liječenja tijekom vremena.

Budući da se Spinraza primjenjuje izravno u spinalni kanal, cerebrospinalna tekućina (CSF) je posebno relevantan medij za proučavanje pri traženju korisnih biomarkera.

Pregled ispituje promjene proteina nakon Spinraze

Imajući to na umu, znanstvenici u Jordanu i Turskoj proveli su pregled 21 objavljene studije o promjenama u proteomu cerebrospinalne tekućine, odnosno cijelom skupu proteina prisutnih u cerebrospinalnoj tekućini, kod 890 pacijenata sa SMA koji su primali terapiju Spinrazom.

Dvije studije ispitale su ukupne profile proteina cerebrospinalne tekućine (CSF). Pacijenti sa stabilnom motoričkom funkcijom nakon liječenja pokazali su povećane razine CPE-NF-alfa1, NPTX1, SEMA7A i COL6A1 te niže razine CDH18 u usporedbi s onima koji su se poboljšali. Kasni porast ukupnih razina proteina cerebrospinalne tekućine uočen je kod SMA tipa 2 i tipa 3, ali ne i kod SMA tipa 1.

Jedanaest studija otkrilo je da su NfL i pNF-H, markeri oštećenja živčanih vlakana, bili povišeni kod neliječene SMA, a smanjeni nakon liječenja Spinrazom. Ranije liječenje također je bilo povezano s većim smanjenjima i boljim motoričkim ishodima. Neke studije izvijestile su o složenim obrascima u kojima su rana smanjenja NfL praćena kasnijim povećanjima, što odražava individualne razlike u odgovoru biomarkera.

Kod SMA tipa 1, promjene alfa-sinukleina i BACE-1 bile su povezane s poboljšanjem motorike, dok su promjene alfa-sinukleina bile manje kod pacijenata s duljim trajanjem bolesti. Amiloid-beta peptid, koji je uključen u funkciju živčanog sustava, pokazao je obrazac ranog povećanja, kratke stabilizacije i naknadnog porasta tijekom liječenja.

Tau, marker oštećenja živčanih vlakana, bio je najviši prije liječenja kod pacijenata sa SMA tipa 1

značajno se smanjio sa Spinrazom, posebno kada je liječenje započeto ranije. Kod djece, smanjenje tau proteina sa svakom dozom snažno korelira s poboljšanjem motorike. Kod odraslih s blažom SMA, razine tau proteina uglavnom su bile unutar normalnih raspona, iako je jedna studija kod odraslih sa SMA tipa 3 izvijestila o blagim porastima tijekom ranog liječenja.

Imunološki i metabolički markeri također su se promijenili.

Pet studija ispitalo je proteine imunološke signalizacije u cerebrospinalnoj tekućini (CSF). Kod djece su razine nekoliko imunoloških proteina - interleukina-4 (IL-4), IL-22, IL-23, IL-33 i IFN- γ - značajno pale nakon šest mjeseci liječenja, dok su se IL-6 i IL-17A smanjili kod odraslih.

Protein imunološkog sustava MCP-1 pokazao je postupan porast tijekom vremena i bio je jedini biomarker sa značajnom povezanošću s poboljšanom motoričkom funkcijom, neovisno o dobi, „isticući njegov potencijal kao klinički relevantnog biomarkera“, primijetio je tim.

Apolipoproteini A1 i E, zajedno s transtiretinom - proteinima uključenim u transport i metabolizam lipida, ili molekula sličnih mastima, u živčanom sustavu - značajno su se povećali nakon šest mjeseci liječenja. Utvrđeno je da pacijenti sa SMA imaju promijenjene razine i oštećenu funkciju čestica sličnih HDL-u, koje su nosači lipida, u CSF-u, a zabilježeno je da se te promjene vraćaju u normalu nakon liječenja Spinrazom.

Šestominutni test hodanja (6MWT), standardizirana mjera sposobnosti hodanja i izdržljivosti, pokazao je varijabilna, ali klinički značajna poboljšanja nakon terapije Spinrazom. Niže razine NfL u cerebrospinalnoj tekućini korelirale su s boljim rezultatima 6MWT-a u kasnijoj vremenskoj točki (osam mjeseci). Smanjenje neurodegenerativnih biomarkera u cerebrospinalnoj tekućini također je paralelno s poboljšanjima motoričke funkcije, što je procijenjeno proširenom Hammersmithovom funkcionalnom motoričkom skalom (HFMSE).

Katepsin D, enzim uključen u razgradnju proteina, pokazao je obrasce povezane sa starenjem tijekom liječenja, s povećanjem kod mlađih pacijenata i smanjenjem kod starijih pacijenata. Ove razlike mogu odražavati učinak razvojne faze na preoblikovanje tkiva. Među proteinima vezivnog tkiva, povećanje COL1A2 i smanjenje SEMA6A povezano je s boljim odgovorima na Spinrazu, posebno kod SMA tipa 3.

„Naši rezultati konsolidiraju dokaze iz 21 studije koja procjenjuje širok raspon molekularnih biomarkera“, napisali su znanstvenici. „Proteomske biomarkere u cerebrospinalnoj tekućini treba smatrati istraživačkim, a njihova integracija s utvrđenim mjerama kliničkih ishoda kao što su HFMSE i 6MWT zahtijeva daljnja istraživanja prije rutinske kliničke primjene.“[2]

[2] SMA News Today (2026). Protein changes may help explain Spinraza response in SMA.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/news/protein-changes-help-explain-spinraza-response-sma/>

Život u blizini zelenih površina može smanjiti rizik od razvoja ALS-a



Umjerena izloženost prirodi čini se najboljom

Život u područjima s umjerenom količinom zelenih površina čini se da smanjuje vjerojatnost razvoja amiotrofične lateralne skleroze (ALS) - ali i vrlo niske i vrlo visoke razine zelenila mogu povećati vjerojatnost iz različitih razloga, prema studiji iz Italije.

Nalazi „mogu imati implikacije na javno zdravlje, uključujući prevenciju bolesti i urbano planiranje“, napisali su istraživači. Njihova studija „Izloženost zelenim površinama i rizik od amiotrofične lateralne skleroze: studija slučaj-kontrola temeljena na populaciji u sjevernoj Italiji“ objavljena je u časopisu Environmental Health.

ALS je neurodegenerativna bolest koja oštećuje motorne neurone, živčane stanice koje kontroliraju voljno kretanje. Uzroci ALS-a još nisu u potpunosti razjašnjeni, ali i genetski i okolišni čimbenici mogu igrati ulogu. Jedan okolišni čimbenik koji privlači pozornost je zelenilo, odnosno količina vegetacije i zelenih površina oko mjesta gdje ljudi žive.

Pesticidi u zelenijim područjima i zagađenje u gradovima mogu utjecati na rizik

Kako bi bolje razumjeli vezu između zelenila i ALS-a, istraživači su proveli studiju u pokrajinama Modena, Reggio Emilia i Parma u sjevernoj Italiji. Studija je obuhvatila 499 pacijenata s novodijagnosticiranom ALS-om od 1998. do 2011. i 1935 zdravih odraslih osoba usklađenih po spolu, dobi i pokrajini prebivališta.

Prosječna dob u kojoj je ALS počeo javljati bila je 67,2 godine. Bilo je više muškaraca nego žena (53,9% naspram 46,1%) i, u prosjeku, muškarci su razvili bolest 4,7 godina ranije od žena (65,1 naspram 69,8). Od 499 pacijenata, 235 ih je bilo iz Modene, 152 iz Reggio Emilije i 112 iz Parme.

Istraživači su mjerili zelenilo u blizini doma svake osobe koristeći šest pokazatelja okoliša na temelju satelitskih snimaka i podataka o korištenju zemljišta. Jedna ključna mjera bio je indeks normalizirane razlike u vegetaciji (NDVI), koji procjenjuje količinu prisutne zdrave vegetacije. Također su koristili mjere zelenog pokrova, dostupnosti zelenih površina i kombiniranu mjeru nazvanu Indeks izloženosti zelenilu (GEI).

Studija je otkrila vezu u obliku slova U između zelenila i rizika od razvoja ALS-a, što znači da su i vrlo niske i vrlo visoke razine zelenila bile povezane s većom vjerojatnošću razvoja stanja nego umjerene razine. Uzorak je bio najjači pri korištenju mjera temeljenih na NDVI-ju.

Područja s niskim stupnjem zelenila, posebno u urbanim sredinama, često su imala niske vrijednosti NDVI-a. U tim područjima ljudi imaju manji pristup parkovima i prirodnim prostorima, što potencijalno smanjuje vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti i povećava izloženost onečišćenju vanjskog zraka. Iznenadujuće, vrlo zelena područja također su bila povezana s većim rizikom od ALS-a. Istraživači su sugerirali da bi to moglo biti povezano s većom izloženosti pesticidima.

Istraživači su prilagodili svoje analize za druge moguće čimbenike okoliša, uključujući magnetska polja i izloženost umjetnoj noćnoj rasvjeti. Nakon ovih prilagodbi, nalazi su ostali uglavnom nepromijenjeni, što sugerira da je veza između zelenila i ALS-a relativno stabilna.

Kada su muškarci i žene analizirani odvojeno, ukupni obrazac ostao je sličan. Međutim, žene su pokazale jasniji obrazac u obliku slova U za neke mjere GEI-a, s najnižim izgledima pri umjerenim razinama zelenila i većim izgledima na oba ekstrema. Iako je moglo biti netočnosti u procjeni izloženosti isključivo na temelju kućne adrese, nalazi sugeriraju da umjeren pristup zelenim površinama može biti povezan s nižim rizikom od ALS-a.

„Ovi nalazi naglašavaju potrebu razmatranja okolišnog konteksta koji leži u osnovi zelenih površina, posebno u odnosu na izloženost urbanim, poljoprivrednim i ruralnim područjima“, napisali su istraživači. „Buduće studije koje će integrirati detaljne podatke o upotrebi pesticida, onečišćenju zraka, praksama korištenja zemljišta i obrascima individualne mobilnosti bit će ključne za bolje definiranje odnosa između zelenila i ALS-a.“ [3]

[3] ALS News Today (2026). Living near green space may reduce risk of developing ALS.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/living-near-green-space-reduce-risk-developing-als/>

Poznati europski genetičar donosi stručnost CMTA- i kao novi savjetnik



Znanstvenik ima za cilj pomoći u unapređenju novih tretmana za CMT i pokrenuti klinička ispitivanja

Neprofitna organizacija objavila je da se pridružuje renomirani europski znanstvenik čija su rana istraživanja dovela do otkrića više od 100 gena povezanih s Charcot-Marie-Toothovom bolešću (CMT) kao član njezina znanstvenog savjetodavnog odbora.

Belgijski genetičar Vincent Timmerman, dr. sc., donijet će svoju stručnost u naprednim modelima ljudskih stanica u CMTA, s ciljem boljeg predviđanja koje će eksperimentalne terapije za CMT najvjerojatnije djelovati kod pacijenata i prijeći u klinička ispitivanja. U savjetodavnom odboru Timmerman će pomoći CMTA-inoj Strategiji za ubrzanje istraživanja (CMT-STAR) da unaprijedi ovaj rad i, nadamo se, navodi organizacija u priopćenju za javnost, da će pacijentima biti dostupni novi tretmani.

CMTA je napomenula da je Timmerman, koji vodi istraživačku skupinu na Sveučilištu u Antwerpenu u Belgiji, pomogao u otkrivanju genetskog uzroka CMT tipa 1A (CMT1A), otvarajući put današnjim naporima za razvoj terapija usmjerenih na gene.

„Rad dr. Timmermana premošćuje cijeli luk istraživanja CMT-a - od prvih otkrića gena do naprednih modela ljudskih bolesti“, rekla je Katherine Forsey, doktorica znanosti, glavna istraživačka službenica CMTA-e. „Upravo je ta perspektiva ono oko čega je izgrađen CMTA-STAR. On će nam pomoći da izoštrimo način na koji određujemo prioritete i unapređujemo

terapije, ubrzavajući put od bioloških uvida do kliničkih ispitivanja.“

CMT je uzrokovan genetskim mutacijama koje oštećuju periferne živce, one izvan mozga i leđne moždine koji kontroliraju kretanje i osjet u rukama i nogama. Različite vrste CMT-a grupirane su na temelju mutiranog gena, kao i simptoma, dobi pacijenta na početku, težine bolesti i vrste oštećenja perifernih živaca.

Znanstveni tim otkrio je genetski uzrok najčešćeg tipa CMT-a

Godine 1991. Timmerman i njegov tim otkrili su da duplikacija ili dodatna kopija gena zvanog PMP22 uzrokuje CMT1A, najčešći tip CMT-a. Ovo otkriće pokrenulo je otkriće više od 130 gena povezanih s CMT-om i utrlo put terapijama koje ciljaju specifične gene.

Danas se Timmermanovo istraživanje usredotočuje na izgradnju ljudskih modela CMT-a u laboratoriju. On i njegov tim koriste inducirane pluripotentne matične stanice, koje su odrasle stanice uzete od pacijenata koje se mogu reprogramirati da se ponovno ponašaju kao matične stanice. Matične stanice su nezrele stanice koje se mogu razviti u mnoge različite vrste stanica.

On i njegovi kolege koriste ove matične stanice za uzgoj ljudskih živčanih i mišićnih stanica u laboratoriju. Cilj je stvoriti veze slične vezama živčano-mišićnim koje se oštećuju kod kardiomišićne encefalopatije (KMT). Ovi napredni modeli ljudskih stanica pomažu istraživačima da bolje razumiju kako se bolest razvija i kako bi potencijalne terapije mogle djelovati.

Timmerman je također blisko povezan s međunarodnom znanstvenom zajednicom KMT-a, predsjednik je Europskog udruženja za istraživanje KMT-a. Pomogao je u organizaciji europskih konferencija o KMT-u, supredsjedavao je znanstvenim programom Društva za periferne živce za 2025. godinu i član je odbora Belgijskog društva za neuroznanost.

„Suradnja je ključna u KMT-u, a KMT potiče tu suradnju okupljajući znanstvenike, liječnike i pacijente kako bi istraživanja iz laboratorija premjestili u klinička ispitivanja“, rekao je Timmerman. „Ovaj pristup odražava kako vjerujem da se napredak u KMT-u mora dogoditi. Radujem se doprinosu Znanstvenom savjetodavnom odboru.“ [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News Today (2026). Renowned European geneticist bringing expertise to CMTA as new adviser.

Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/renowned-geneticist-bring-expertise-new-adviser-charcot-marie-tooth-association/>