

PRÓBY LECZENIA RDZENIOWEGO ZANIKU MIĘŚNI (SMA)

Dr Maria Jędrzejowska

Zespół Badawczy Chorób Nerwowo-Mięśniowych

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk

Szacuje się, że co roku na świecie rodzi się około 1000 dzieci chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Mimo polepszającego się poziomu opieki zdrowotnej, coraz głębszej wiedzy na temat patomechanizmu choroby- wciąż około 50% tych dzieci umiera do 2 roku życia. U pozostałych choroba powoli, ale nieuchronnie postępuje, powodując skrzywienia kręgosłupa, przykurcze, zaburzenia oddychania. Rehabilitacja i leczenie objawowe pozostają jedynymi dostępnymi metodami leczenia. Metody te są bardzo ważne- hamują postęp choroby, poprawiają jakość życia chorych, ale nie leczą samej choroby. Ogromne nadzieje na przyczynowe leczenie choroby- leczenie już na poziomie genu, zrodziło poznanie podłoża genetycznego choroby.

Nasz kolor włosów, oczu, wzrost i zdolności zapisane są w genach - maleńkich fragmentach DNA znajdujących się w każdej jądrazastej komórce naszego organizmu. Geny występują w dwóch kopiach- jedną otrzymujemy od ojca, drugą od matki. Każdy człowiek posiada zatem dwa komplety genów. Tych genów jest około 30 tysięcy. Ich uszkodzenie prowadzi do dziesiątek tysięcy chorób uwarunkowanych genetycznie. Jednym z genów jest gen SMN1. Jego nazwa pochodzi od angielskiego skrótu „survival of motoneuron gene 1” czyli gen warunkujący przeżycie motoneuronów 1. Jeśli uszkodzone są obie kopie genu SMN1 – pojawiają się objawy rdzeniowego zaniku mięśni. Uszkodzony gen nie produkuje bowiem białka SMN, odgrywającego bardzo ważną rolę w metabolizmie RNA i dojrzewaniu złącza nerwowo-mięśniowego. Jeśli uszkodzona jest tylko jedna kopia genu SMN1, objawy rdzeniowego zaniku mięśni nie występują, a stan taki nazywamy nosicielstwem. Co 40-50 osoba wśród nas jest nosicielem mutacji w genie SMN1.

U ludzi, oprócz genu SMN1, występuje drugi gen- SMN2. Jest on niemal bliźniaczo podobny do genu SMN1 i produkuje także to samo białko – SMN. Niestety część tego białka krótsza i mniej stabilna. Na szczęście 10-20% stanowi białko identyczne z produkowanym przez gen SMN1. Ponieważ u osób chorych na rdzeniowy zanik mięśni gen SMN1 jest uszkodzony- białko produkowane jest tylko przez gen SMN2. Ale jest go niestety za mało, by w pełni zastąpić produkt genu SMN1.

Obecność bliźniaczo podobnego genu SMN2 zrodziła pomysł na leczenie choroby. Jeśliby nasilić działanie genu SMN2, to automatycznie podwyższyłyby się poziom białka SMN, którego niedobór wywołuje przecież objawy choroby.

Od kilku lat trwają poszukiwania takiej substancji, która podwyższyłaby poziom białka SMN. Najbardziej obiecującą grupą leków wydają się być inhibitory deacetylazy histonowej. Leki te rozluźniają wiązanie DNA z białkami, na które DNA jest nawinięte. Geny są odsłaniane i ułatwiony jest dostęp maszynerii transkrypcyjnej. Ta grupa leków coraz szerzej wykorzystywana jest w onkologii. Spośród szeregu substancji należących do grupy inhibitorów deacetylazy histonowej najlepiej znany jest kwas walproinowy i fenylomaślan sodowy. Oba te leki wykorzystywane już były wcześniej w medycynie- stąd ich szybkie wejście w fazę prób klinicznych. Inne są zbyt toksyczne lub wymagają jeszcze oceny parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych (wchłanianie, wydalanie) oraz bezpieczeństwa stosowania (SAHA, M344).

Kwas walproinowy

Lek od wielu lat stosowany w neurologii do leczenia napadów drgawkowych, migreny, zaburzeń nastroju. Wykazuje również działanie inhibitorów deacetylazy histonowej. W liniach komórkowych fibroblastów pobranych od chorych na rdzeniowy zanik mięśni po podaniu do hodowli kwasu walproinowego wykazano podwyższenie poziomu białka SMN. Badania te skłoniły do rozpoczęcia prób klinicznych z użyciem kwasu walproinowego.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki organizacją trialu z kwasem walproinowym zajmuje się *Project Cure SMA*. Próba nosi nazwę SMA CARNI-VAL (skrót od pierwszych liter leków ocenianych w tym badaniu- L-karnityna i kwas walproinowy). Kwalifikację do tej próby rozpoczęto w lipcu 2005. Do badań włączane są dzieci od 2 do 17 roku życia, z postacią pośrednią (SMA2) i łagodną (SMA3). Dość ostre są kryteria włączenia do próby np. wyklucza z próby stan po operacji skoliozy, BMI > 90% normy dla wieku (czyli nadwaga). Więcej informacji dotyczących samego udziału w badaniu dostępnych jest na stronie internetowej <http://www.projectcuresma.org>.

W Europie również planowano organizację dużego wieloośrodkowego badania klinicznego. Miało ono być efektem spotkania roboczego zorganizowanego w Holandii w lutym br. przez European Neuromuscular Center. Do badań mieli być włączeni pacjenci wszystkimi postaciami SMA. Niestety jak do tej pory nie mamy żadnych konkretnych informacji dotyczących organizacji trialu, choć nabór do próby lekowej ogłosiła angielska organizacja Jennifer Trust for Spinal Muscular Atrophy (<http://www.jtsma.org.uk>)

Kwas walproinowy jest lekiem stosunkowo bezpiecznym. Bezwzględnie wymaga jednak monitorowania wydolności wątroby, szpiku kostnego i układu krzepnięcia. Przeciwwskazaniem do stosowania jest także okres ciąży i karmienia piersią.

Fenylomaślan sodowy

Fenylomaślan wykorzystywany jest w medycynie do leczenia chorób cyklu mocznikowego oraz innych chorób przebiegających z podwyższeniem amoniaku we krwi. Ma również działanie inhibitorów deacetylazy histonowej. Początkowo wykazano, że prekursor fenylomaślanu- maślan sodowy, wydłuża okres przeżycia myszy chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Ze względu na dużą toksyczność i bardzo krótki okres półtrwania maślan sodowy nie mógł jednak wejść w fazę prób klinicznych. Jego pochodna –fenylomaślan, wykazuje podobne działanie- podwyższa poziom białka SMN w hodowlach fibroblastów od pacjentów z SMA. Także wyniki badań pilotażowych były obiecujące- stwierdzono poprawę wyników badań funkcjonalnych u wszystkich 10 pacjentów po 9 tygodniach trwania próby. Te wyniki zachęciły organizatorów do kontynuacji badań, tym razem randomizowanych, z podwójnie ślepa próbą, na dużej, ponad stuosobowej grupie chorych. Próba rozpoczęła się w 2004 roku, a jej wyniki powinny niedługo zostać opublikowane.

Sporym problemem w leczeniu fenylomaslanem jest smak leku. Część dzieci absolutnie odmawia przyjmowania leku właśnie z tego powodu. Ze względu na bardzo krótki okres półtrwania fenylomaślan trzeba przyjmować co 4 godziny, co także jest dużym utrudnieniem w przewlekłej terapii. Kolejnym ograniczeniem jest bardzo wysoka cena leku.

Z działań niepożądanych wymienia się nieprzyjemny smak w ustach, nudności, wymioty, zaburzenia nastroju (rozdrażnienie, bezsenność), uczucie zmęczenia, bóle brzucha, obrzęki nóg

Po co organizowane są próby lekowe?

Z punktu widzenia patogenezy rdzeniowego zaniku mięśni i mechanizmu działania inhibitorów deacetylazy histonowej, zastosowanie wymienionych dwu leków wydaje się najbardziej racjonalne. Podwyższają poziom białka SMN w liniach komórkowych, a dodatkowo są znane i stosowane w medycynie od wielu lat, stąd wiadomo, jakich efektów niepożądanych można się po nich spodziewać. Czy one rzeczywiście działają? Na takie pytanie mają właśnie odpowiedzieć wyniki triali lekowych.

Prowadzone triale to badania randomizowane z tzw. podwójnie ślełą próbą. Połowa pacjentów otrzymuje lek, a połowa placebo (czyli proszek, który nie działa, ale wygląda i smakuje identycznie jak lek). Celem takiego działania jest wykluczenie efektu placebo. W latach 60-tych stwierdzono bowiem, że około 30% pacjentów otrzymujących placebo wykazuje poprawę- tak silne jest działanie naszej psychiki. W badaniach z podwójnie ślełą próbą ani pacjent, ani lekarz nie wie, czy pacjent otrzymuje placebo czy lek. Po zakończeniu badania porównywane wyniki badań uzyskane przez pacjentów w obu grupach i odkodowywane informacje, kto otrzymywał lek, kto placebo. Dzięki temu można obiektywnie ocenić skuteczność testowanego leku.

W przypadku SMA bardzo trudne są kryteria oceny chorych. Od kilku lat opracowuje się skale oceny funkcjonalnej, wprowadzono także pomiar siły mięśniowej tzw. miometrię a ostatnio- biomarkery czyli badania poziomu białka SMN przed i po leczeniu. Wszystkie te parametry mają na celu umożliwienie oceny działania leku in vivo. Trzeba sobie bowiem zdawać sprawę, że leki podnoszące poziom białka SMN nie wyleczą z SMA. One być może zahamują postęp choroby. Na skutek niedoboru białka SMN dochodzi bowiem do obumierania motoneuronów rdzenia kręgowego już we wczesnym okresie- życia płodowego. Tych komórek nie można już odtworzyć, zregenerować. Ale być może uda się obronić te, które przeżyły. I póki co- o te właśnie zachowane motoneurony toczy się walka.