

EXON SKIPPING–MOLEKULÁRNĚ GENETICKÁ METODA LÉČBY DMD – POSUN OD TEORIE K PRAXI

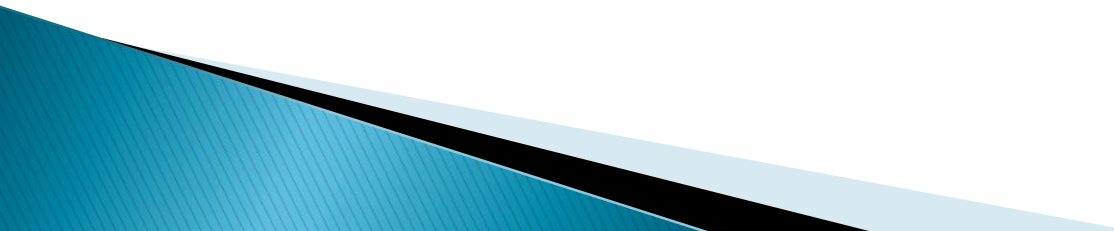
L. Mrázová, P. Vondráček, H.Ošlejšková,
J. Haberlová, P. Cahová
Klinika dětské neurologie FN Brno
Klinika dětské neurologie FN Praha–Motol

EPIDEMIOLOGIE

- ▶ Incidence DMD 1:3500 narozených chlapců
- ▶ Incidence BMD 1:17000 chlapců
- ▶ Prevalence v ČR: 500
v SR: 250
+ stejný počet asymptomatických přenašeček

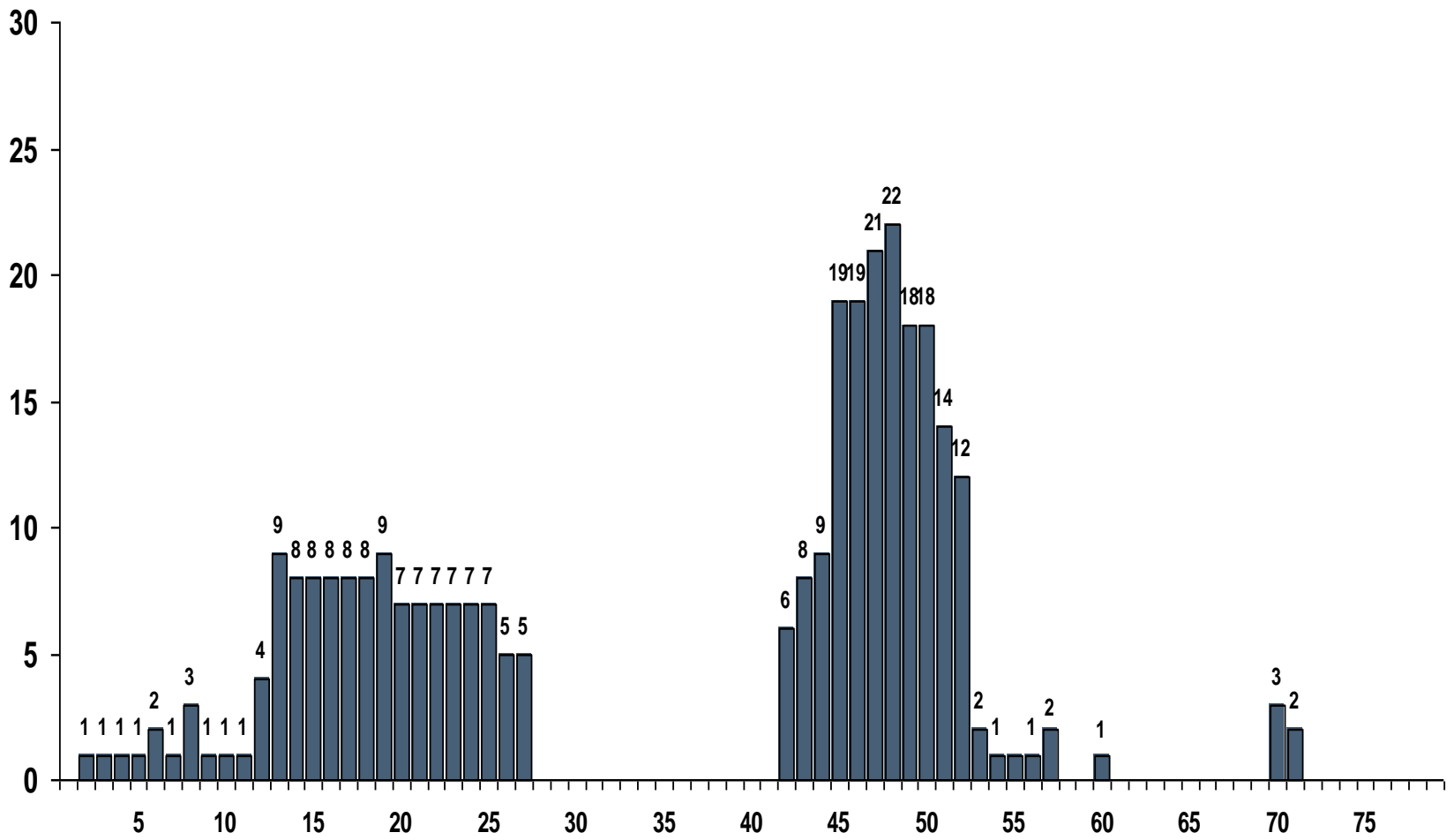
DMD nejzávažnější a
nejčastější vrozené svalové
onemocnění dětského věku

KLINIKA

- ▶ První známky svalové slabosti – 4 roky
 - ▶ Kosterní svalstvo končetin a trupu
 - ▶ Postupem času i srdce a dýchací svaly
 - ▶ Vozík
 - ▶ 20–30 let smrt
- 

PŘÍČINY DMD I

- ▶ Mutace v dystrofinovém genu na X chromosomu
 - Delece exonů 60%
 - Bodové mutace 20%
 - Duplikace 10%
 - Translokace, mutace nenalezena...



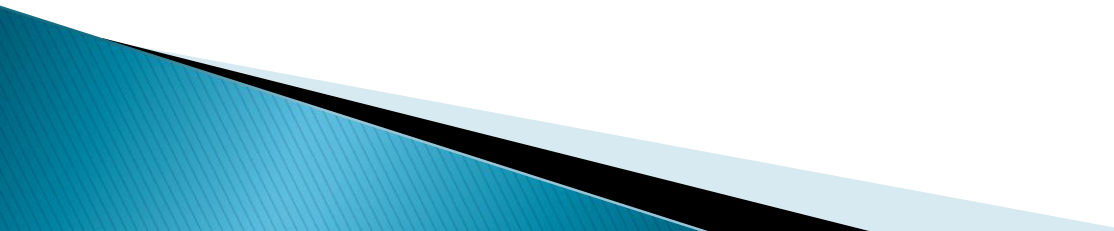
TERAPIE DMD

- ▶ Glukokortikoidy
- ▶ Potravinové doplňky – Protandim
- ▶ Molekulárně genetické metody – exon skipping

EXON SKIPPING

- ▶ **Není kauzální léčba!!!**
- ▶ **DMD → BMD**

PRINCIP I

- ▶ Indukovaný antisense oligonukleotidy (AON) na úrovni pre-mRNA splicingu
 - ▶ AON – krátké sekvence RNA, které jsou komplementárními doplňky spojovacích sekvencí těch exonů v pre-mRNA, které chceme odstranit.
 - ▶ interferují se spojovacími mechanismy a vyblokuje konkrétní exony
- 

PRINCIP II

- ▶ mRNA již neobsahuje informaci eliminovaného exonu
- ▶ modifikovaná RNA je kratší než normální



dystrofin také kratší, chybí část AMK
např. rod domena – nejsou nezbytné pro
fungování dystrofinu

→ Zkrácená bílkovina vykonává stabilizující fci ve
svalové membráně



změna fenotypu z DMD na mírnější BMD.

KLINICKÁ STUDIE

- ▶ Mezinárodní, multicentrická, placebem kontrolovaná klinická studie
- ▶ Skipping exonu 51
- ▶ Ovlivnění delecí exonů 45–50, 47–50, 48–50, 49–50, 50, 52–63, 43–50, 29–50, 13–50



13% populace DMD

.... 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 27 28 29 30 46 47 48 49 50 51 52 53 79

.... 11 12 13 14 46 47 48 49 50 51 52 53 79

AKTUÁLNÍ STAV

Studie již probíhá

Belgie, Kanada, Francie, Německo,
Japonsko, Korea, Rusko

Zařazení pacientů v roce 2011

Argentina, Brazílie, Chile, Dánsko, Itálie,
Nizozemsko, Norsko, Polsko, Španělsko,
Švédsko, Taiwan, USA
Česká Republika

VÝBĚR PACIENTŮ I

▶ Vstupní kritéria

- Věk nad 5 let
- Předpokládaná doba přežití min. 1 rok
- Schopen ujít alespoň 75m za 6 min
- Kortikoterapie min 6 měsíců
- QTc < 450 ms

VÝBĚR PACIENTŮ II

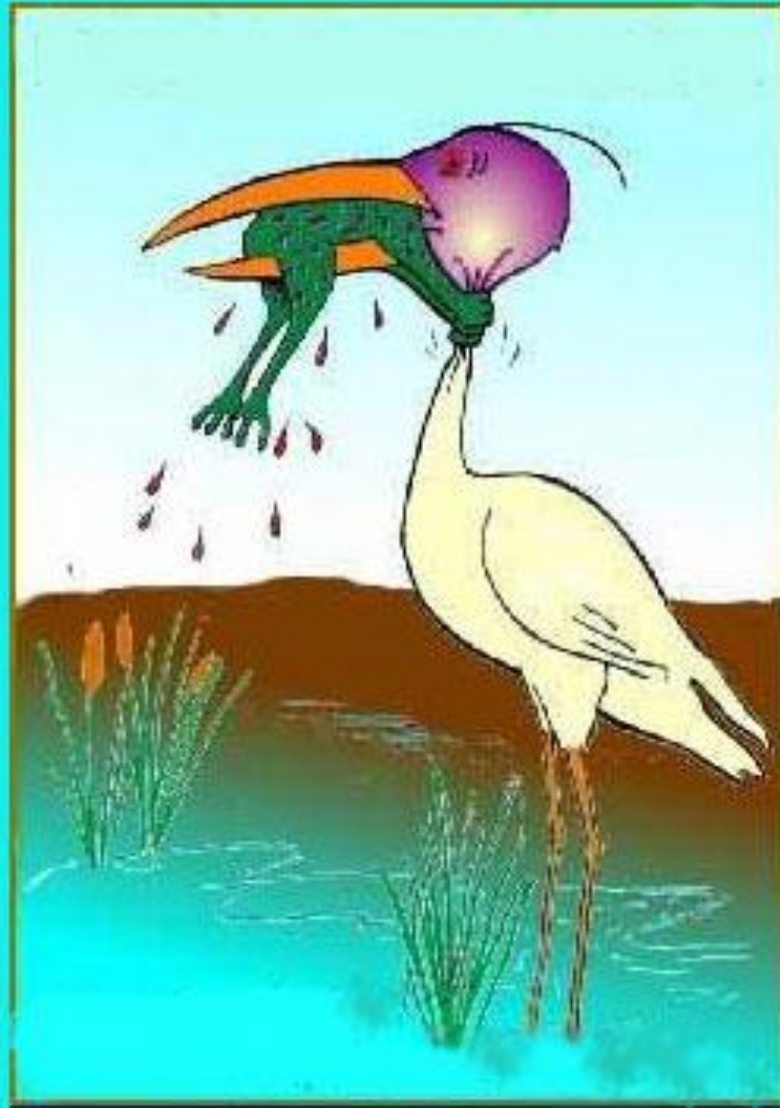
▶ Vylučující kritéria

- Jaterní či renální onemocnění
- Antikoagulační léčba
- Účast v jiných studiích
- HIV, HBV, HCV
- Symptomatická kardiomyopatie

ZÁVĚR

Studie nepředpokládá vyléčení, ale je to první mezinárodní kontrolovaná studie využívající moderní molekulárně biologické technologie, která vytváří obecnější precedens pro budoucí léčbu hereditárních neuromuskulárních onemocnění

NEVER GIVE UP!



www.StrangeCosmos.com