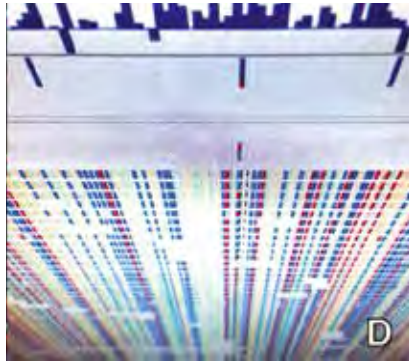


C Slika mikroskopskih reakcij na ploščici iz slike B med postopkom branja genoma. V vsaki obarvani piki poteka branje koščka človeškega dednega zapisa. Med preiskavo sočasno beremo več milijonov delčkov zapisa pri posameznem bolniku, zaradi česar lahko v kratkem času pridobimo zaporedje več tisoč genov pri človeku.



D Najzahtevnejši del preiskave se začne šele po končanem delu v laboratoriju – več milijonov delčkov zapisa moramo primerjati z zapisom zdravega človeka in med 3 milijardami črk poiskati tisto, ki je pri bolniku spremenjena in zato povzroča bolezen.

KLINIČNI INŠTITUT ZA
MEDIČINSKO GENETIKO
GINEKOLOŠKA KLINIKA - UZC LJUBLJANA
KIMG

CENTER ZA MENDELSKO GENOMIKO
CENTRE FOR MENDELIAN GENOMICS

univerzitetni klinični center ljubljana

Translarna (Ataluren)

Obeta zdravljenje Duchennove mišične distrofije, cistične fibroze in drugih obolenj, ki jih povzroča prezgoden genetski signal za prenehanje tvorbe proteinov

Evropska agencija za zdravila (EMA) je izdala začasno dovoljenje za Translarno (aktivna učinkovina ataluren), prvo registrirano zdravilo za Duchennovo mišično distrofijo. Evropske organizacije distrofikov (med njimi tudi Društvo distrofikov Slovenije) in združenja za redke bolezni so aktivno sodelovali pri sprejemanju te odločitve.

Ameriška farmacevtska družba PTC Therapeutics je razvila substanco z nazivom ataluren, ki ustavlja »prevajanje« (genske informacije) stop-kodona in s tem omogoča mišičnim celicam, da ignorirajo napačen oz. prezgoden signal v genetskem navodilu in posledično tvorijo funkcionalen distrofin, ki ga sicer ne bi. Pri Duchennovi mišični distrofiji funkcionalnega distrofina v mišičnih celicah sploh ni, pri sorodnih obolenjih kot je na primer Beckerjeva MD, pa je prisoten v izredno zmanjšanem obsegu.

Ugotavlja se, da napačen oziroma prezgoden genetski signal za prenehanje

tvorbe distrofina povzroča približno 13% obolevnost z Duchennovo NMD (pri ostalih vzrok ni znan) in da v nekaterih primerih privede do Beckerjeve NMD. Prezgoden genetski signal (stop-kodon) za prenehanje tvorbe proteinov označujejo tudi za nesmiselno mutacijo (nonsense mutation).

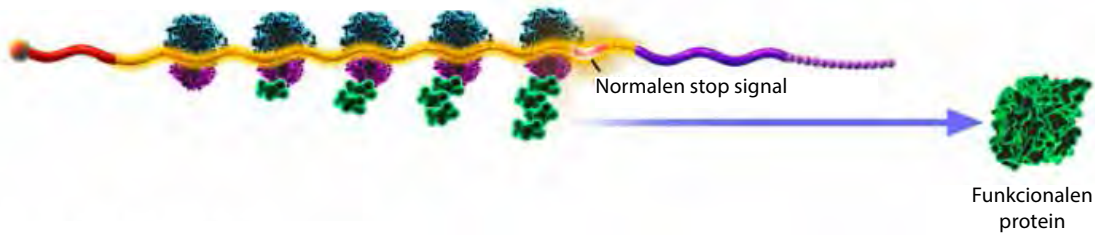
DELOVANJE TRANSLARNE (ATALURENA)

Translarna še ne pomeni možnosti popolne ozdravitve Duchennove mišične distrofije, vendar so dvojno-slepe klinične študije tega zdravila v primerjavi

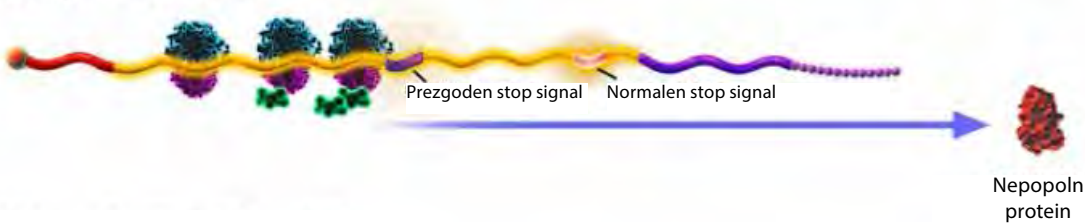
s placebom dokazale statistično relevantno stopnjo izboljšanja pri 6-minutni hoji ter indikatorjih splošnega počutja in kvalitete življenja, kar pri našem društvu ocenjujemo za bistveno pomembnejše kriterije kakor je opredeljena hoja. Poleg tega je treba upoštevati, da preprečevanje napačnih »prevajanj« oziroma translacij genskih informacij odpira možnost obvladovanja še drugih nevromišičnih in ostalih obolenj, ki so povezana z nesmiselno mutacijo.

Opravljen klinični testiranja so doslej dokazala toliko pozitivnih učinkov pri otrocih z Duchennovo distrofijo

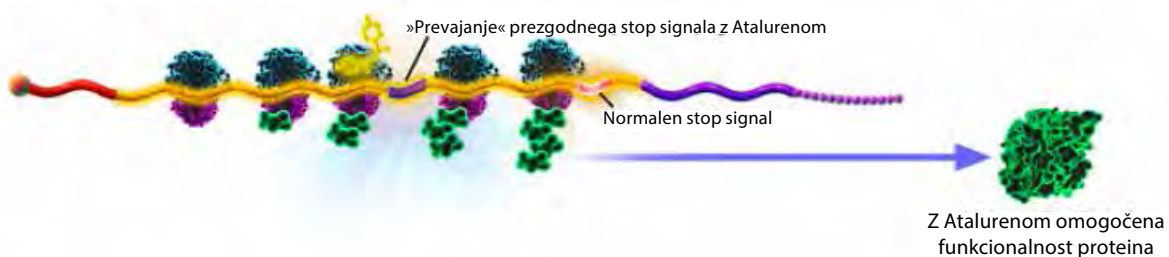
Normalno »prevajanje« (genske informacije)



Nepopolno »prevajanje« (genske informacije)



»Prevajanje« z Atalurenom



zaradi navedene nesmiselne mutacije, da že lahko govorimo o bistvenem vplivu na zaustavljanje hitre progresivnosti poteka tega nevro-mišičnega obolenja. Čeprav poleg tega tudi niso opazili stranskih učinkov, je bilo iz etičnih razlogov zavzeto stališče, da se ataluren še ne more registrirati kot zdravilo, ker ni opravljenih dovolj raziskav niti ni relevantnega obsega statističnih podatkov. In ravno na tej točki pa je bil izpostavljen drugi etični vidik, ali je moralno, da pustimo otroka z mišično distrofijo, da preneha s hojo in postane uporabnik invalidskega vozička z dodatnimi sekundarnimi posledicami, seveda ob védenju, da obstoja substanca, ki če ne drugo vsaj časovno zavira razvoj bolezni in podaljša življenjsko dobo.

Ko se je s temi dilemami seznanil **Boris Šuštaršič** kot predsednik EAMDA (Evropsko združenje organizacij distrofikov), se je takoj zavzel, da

so življenjski interesi distrofikov primarni in da je ob hudi progresivnosti poteka bolezni upravičeno tvegati tudi kakšen stranski učinek, saj to odločilno pretehtajo pozitivni učinki. Tako je v povezavi treh evropskih organizacij United Parents Project Muscular Dystrophy, EURORDIS in EAMDA nastal 6. maja letos skupni dopis, v katerem so bili poudarjeni že dokazani terapevtski učinki in vitalni etični vidiki, zakaj je upravičena predčasna registracija obravnavanega zdravila. EMA (European Medicines Agency) se je ustrezno odzvala in izdala začasno dovoljenje z zahtevo, da se seveda raziskovanja nadaljujejo in kompletira dokumentacija za končno registracijo. Razveseljivo je, da je bil premagan skeptičizem in verjetno je v zvezi s tem pomembno navesti, da so pristojne oblasti podobno etično ravnale ob poskusnem zdravilu za ebolo, ki življenjsko ogroža obbolele.

V te dogodke glede legalizacije atalurena kot zdravila se je aktivno vključilo tudi Društvo distrofikov Slovenije, ki je v okviru EAMDA prav tako podpisnik navedenega skupnega dopisa. Slovenskemu predstavniku v EMA smo podrobno objasnili vse vidike obravnavane zadeve in se zahvaljujemo, da je tudi podprl začasno registracijo novega zdravila, za katerega upamo, da bo čimprej dostopen slovenskim distrofikom z ustrežno gensko potrjeno diagnozo.



Kemijska oblika zdravila Ataluren.

■ Goran Kustura