



„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Új terápiás lehetőségek helyzete

Dr. Varga Norbert

Heim Pál Gyermekkorház

Toxikológia és Anyagcsere Osztály



Mucopolysaccharidosok

MPS I (Hurler-Scheie)

MPS II (Hunter)

MPS III (Sanfilippo)

MPS IV (Morquio)

MPS VI (Maroteaux - Lamy)

MPS VII (Sly)

(MPS IX Natowicz)



Enzimpótló kezelés

MPS I	Aldurazyme
MPS II	Elaprase
MPS VI	Naglazyme



Enzimpótló kezelés

- Előnyei
 - Oki terápia
 - Mellékhatások enyhék, ritkán jelentkeznek
 - Szervi tüneteket viszonylag jó hatásokkal mérsékli
- Hátrányai
 - Jelenleg még csak 3 mps-ben elérhető
 - A gyógyszer nem jut át a véragy gáton
 - Nehezen penetrál a csont, ízületi részekbe



ERT mps IVa

- BioMarin fejlesztésében szintetikus galaktózamin-6-szulfatáz gyártását kezdték, intravénás adagoláshoz
- Phase III - MOR-004
 - 137 beteg 5 évnél idősebbek
 - Heti, vagy két heti adagolás
 - 1 éves vizsgálat
- A terápia általános elérhetősége várhatóan 2013



Idurosulfase béta

- Humán rekombináns enzimpótló kezelés idurosulfase bétával (Hunterase)
- Phase I/II
 - 31 beteg, 6-35 évesek
 - 1 éves vizsgálat



Őssejt transzplantáció

- Előnye
 - Letapadása esetén átjut a vér-agy gáton is
 - Végleges gyógyulást biztosíthat
- Hátránya
 - A beavatkozás nagy megterheléssel jár a szervezet számára, ezért rossz általános állapotú gyermekeknél nem kivitelezhető
 - Jelenleg mps I-ben, VI és VII elvégezhető
 - A beavatkozás után hosszú távú immunszuppresszív terápia szükséges



Kutatás alatt álló új eljárások

- Kisméretű molekulák felhasználása
 - SRT (substrate reduction therapy – szubsztrát redukációs terápia)
 - Chaperon terápia
 - Stop kodon terápia
- Az enzimpótló kezelés optimalizálása
 - Intra thecalis enzimpótlás
 - Transzportfehérjék alkalmazása, melyek átjutatják az enzimet a véragy gáton
- Génterápia



SRT

- A molekulák kis méretének köszönhetően átjutnak a vér-agy gáton
- Kémiai úton gátolják a GAG szintézist, ezáltal csökkentik a sejtek GAG felhalmozását
- MPS-ben tesztelt gyógyszerek
 - Genistein
 - Rhodamin



GET IT

- Gene Expression-targeted Isoflavone Therapy



GAG

- Az

ag neve
ön létre

- Javasoit adagja
– 5-15 mg/ttkg/nap



GET IT

- Előnyei
 - Eddigi kutatások nem írtak le mellékhatást
 - Átjut a vér-agy gáton
 - Szájon át szedhető
- Hátrányai
 - Eddigi kísérleti adatok alapján humán felhasználásban csak minimális hatások mutathatók ki.



GET IT

- Az eddigi vizsgálatok során a Genistein nem bizonyult hatásosnak
- A gyógyszer mennyiségének növelésével, illetve összetételének megváltoztatásával történtek új kutatások
 - 2011 Malinová et al, Lengyelország, Gdansk-Varsó
 - 2011 Ruijter et al, Hollandia, Amsterdam
 - 2013 Kim et al, USA, Chicago

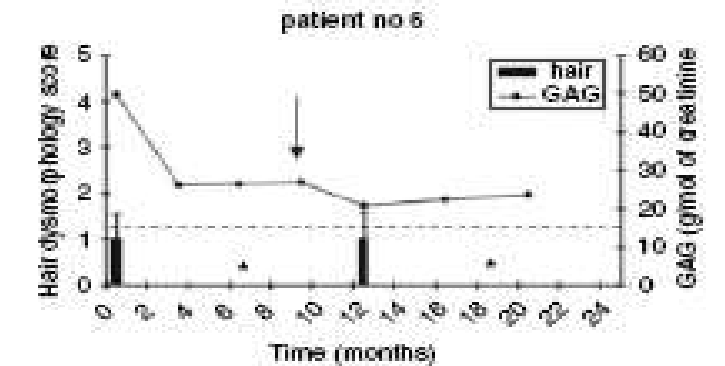
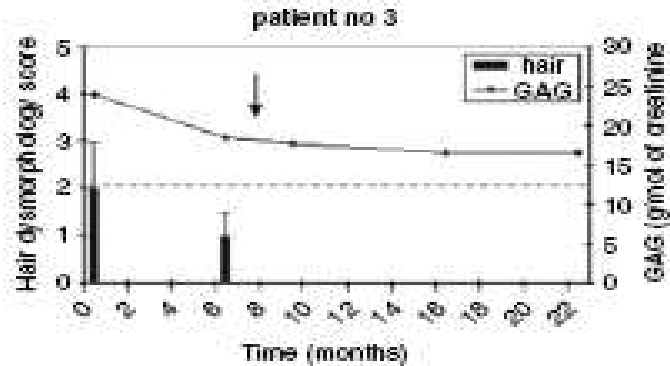
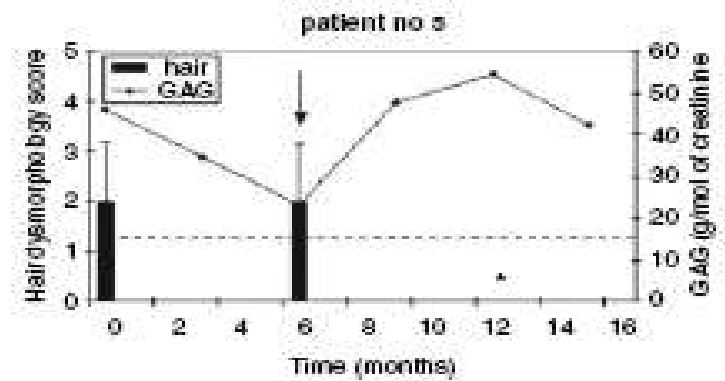
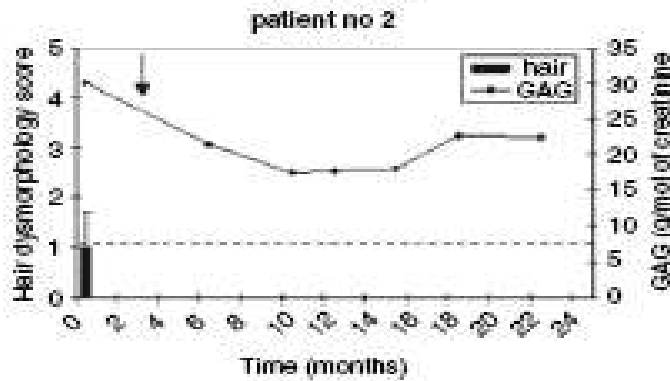
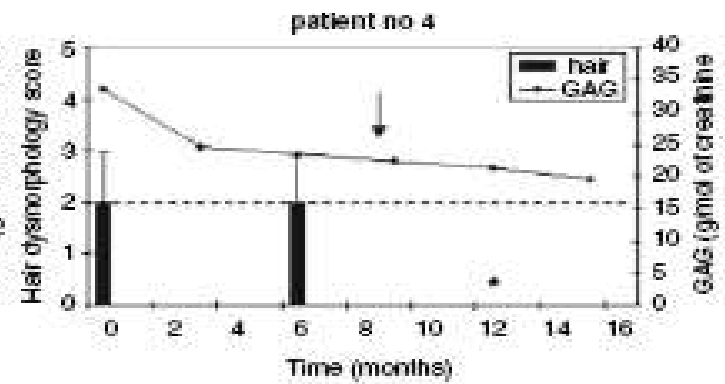
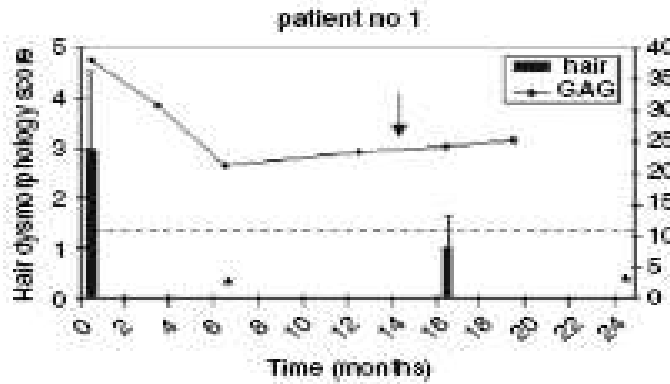


2011-es eredmények

	Gdansk	Amsterdam
Genistein dózis	10-15 mg/ttkg/nap	10 mg/ttkg/nap
Időtartam	15-24 hónap	19 hónap
Betegek száma	6	30 (12)
Vizsgált MPS	III A, B	III A, B, C, D
Alkalmazott Genistein származék	SE-2000 (Soyfem)	SE-2000 (Soyfem)



„100 ÉVE A GYER





2011-es eredmények

Amsterdam

- Vizelet GAG szignifikáns csökkenése
- Plazma HS-ban nem volt szignifikáns különbség
- Hajmorfológiában szintén nem észleltek eltérést
- Viselkedésbeli különbségek sem jelentkeztek

• Gdansk-Varsó

- Vizelet GAG szignifikáns csökkenése
- Semelyik dózis mellett sem volt standardizálható hajmorfológiai változás



2013-as eredmények

- Előzmények
 - A korábbi Genistein dózisok nem hoztak szignifikáns változást humán vizsgálatokban
 - Egér kísérletek során 160 mg/ttkg/nap Genistein sem okozott különösebb mellékhatást
 - Egér kísérletek során, az emelt dózisú kutatások jól érzékelhető viselkedés javulást mutattak, emelet szignifikánsan csökkentették a GAG-ok okozta agyi gyulladáisos folyamatokat



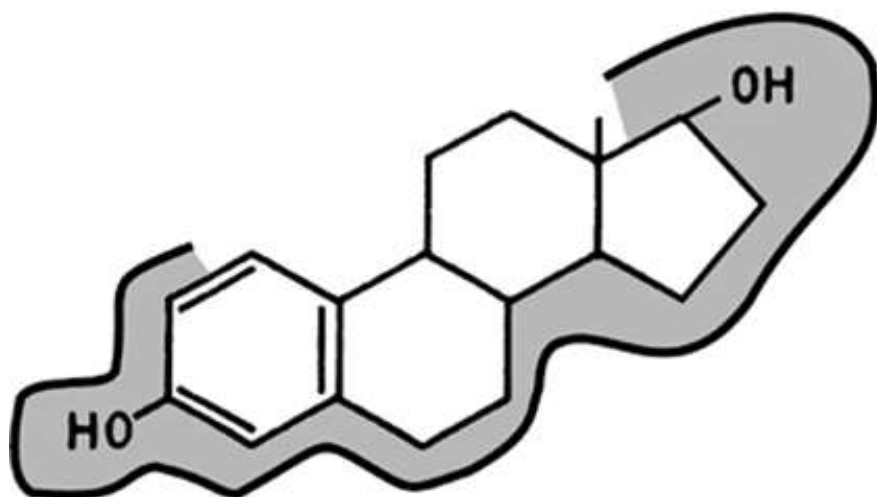
2013-as eredmények

- Kim et al, USA, Chicago (Children's Memorial Hospital Chicago)
 - Tisztított Genistein Aglycon-t alkalmaztak
 - 150 mg/ttkg/nap
 - 22 beteg, ebből 19 MPS III, 3 MPS II
 - 13-24 hónapos vizsgálat

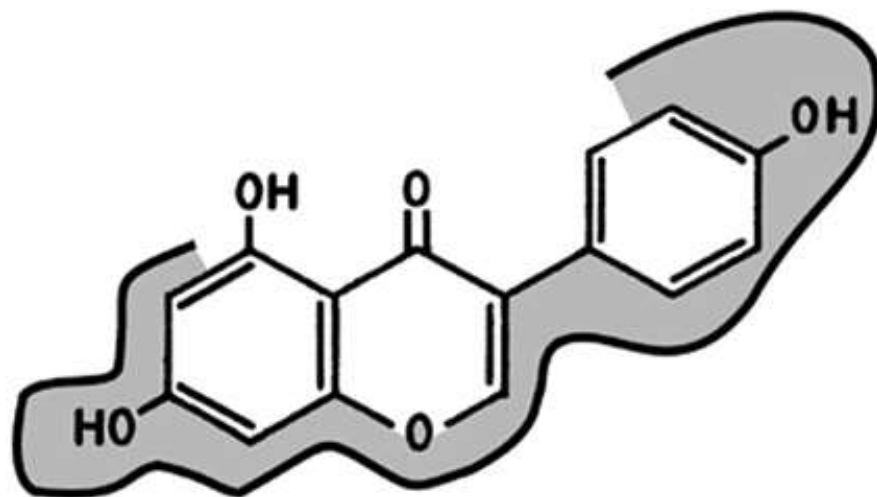


„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT”

Vizsgálati eredmények



Estradiol



Genistein

- **viseikeses változás nem volt észlelhető**
- **Kettős vak, placebó vizsgálat javasolt**



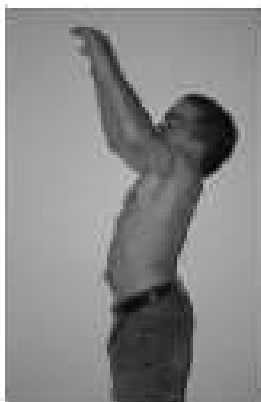
További kutatások GET IT-val

- GET IT vizsgálata MPS II-ben ERT mellett, ízületi elváltozásokra gyakorolt hatása
 - Marucha et al 2011, Lengyelország, Varsó
 - 7 beteg (MPS II Elapraxe terápia alatt)
 - SE-2000 (Soyfem) 5mg/ttkg/nap
 - Vizsgálatok 26 hét után



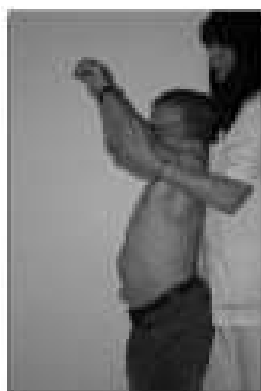
„100 ÉVE A GYERMEKEKÉRT

Passive shoulder abduction



nisteline

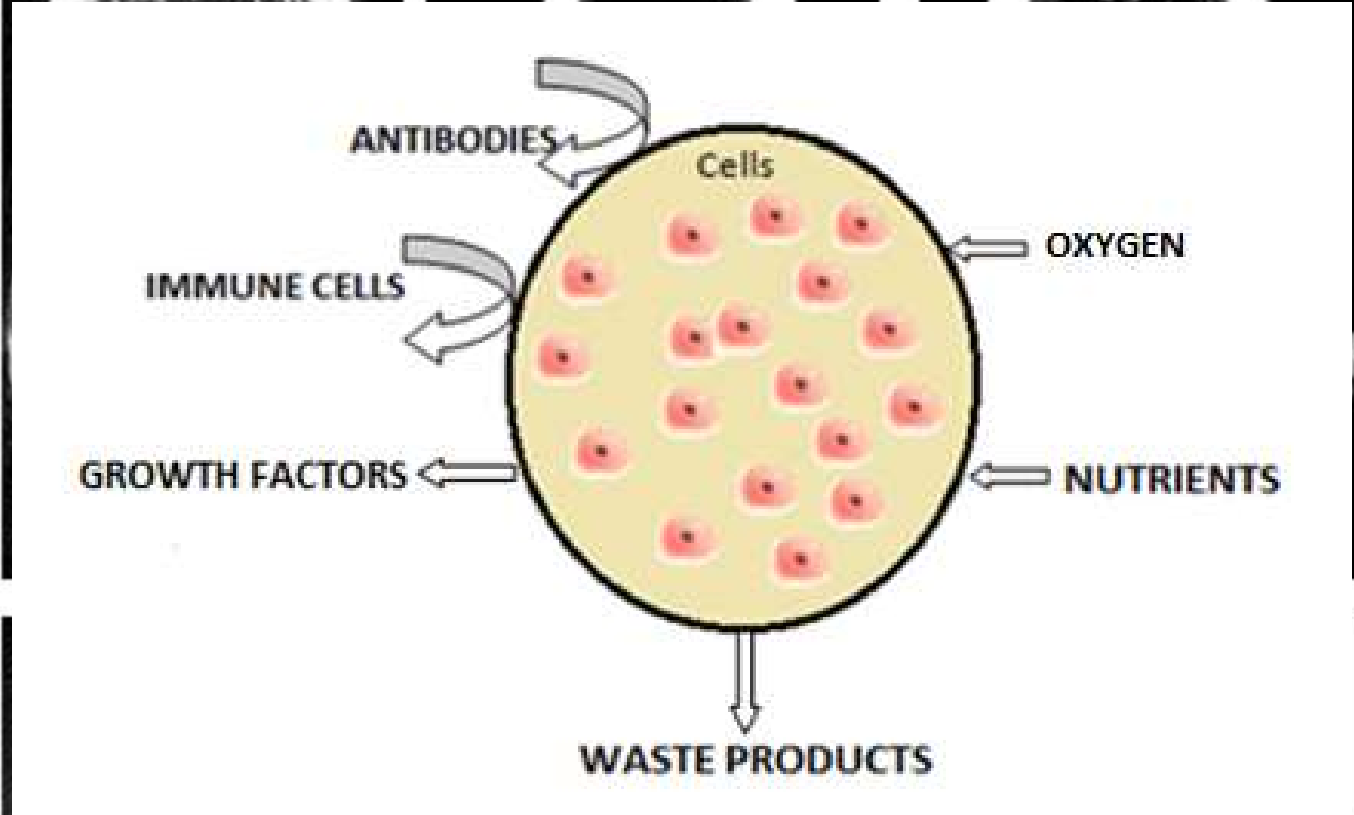
Active shoulder flexion



Passive shoulder flexion

„100 ÉVE A G”

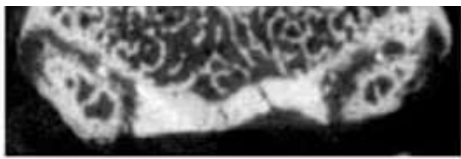
• Jel



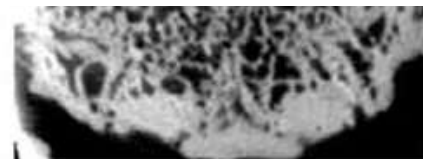
atja



Normal



MPS

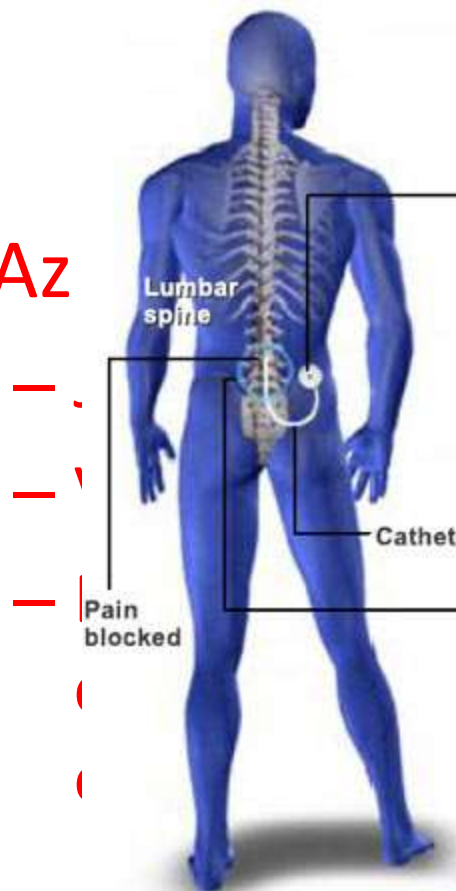


PPS



„100 ÉVE A GY

• Az



VER
controls
ount of
ion
d.



AL
OLLER allows your
turn the system on
adjust medication

CATION goes through a
er and into the
ecial space around the
spinal cord.

Ó

• GERMELVEIO NYOMASZI TULTELEI



Konklúzió

- Egyenlőre a nagyreményű, új kutatási irányok még nem hoztak nagy áttöréseket
- Az áttörések eléréséhez „szerintem” elő kéne mozdítani a kutatók és a klinikusok együttműködését
- Génterápia a jövő?



Köszönöm a figyelmet!