

Új terápiás lehetőségek MPS-ben

Almássy Zsuzsanna
osztályvezető főorvos
Heim Pál Kórház
Toxikológia és Anyagcsere
Osztály



LIZOZOMÁLIS TÁROLÁSI BETEGSÉGEK



- Lysosomal enzimhiány következtében szubsztrát (GAG) felszaporodás a sejtekben
- Ma már közel 60 kórképből áll ez a betegségcsoport
- Egyenként ritka betegség, de összgyakoriság 1:7700 újszülött
- Progresszív kórforma, nagyon változatos megjelenési formákkal, tünetekkel



LSD Biokémiai háttér

- Ma már tudjuk, hogy a LSDk nemcsak a köztes anyagcseretermékek felszaporodása miatt jönnek létre, hanem a sejt jelzőrendszerének komplex sérülése jellemzi (epigenetikai hatások)
- Másodlagos strukturális és biokémiai elváltozások jönnek létre, amelyek nagy jelentőséggel bírnak a betegség progresszióját és kezelését illetően.
- További jelentős kihívás marad még a betegségek kezelésében a központi idegrendszer és a vázrendszer megfelelő hozzáférése

Több szervrendszer érintettsége

enzimhiány

*Lysosomalis
szubsztrát
tárolódás*

Sok szervrendszert érint

- *Légzőrendszer*
- *Kötőszövet*
- *Szív-érrendszer*
- *Gyomor-bél rendszer*
- *Szem*
- *Idegrendszer*
- *Vázrendszer*
izom
csont

Hunter szindróma klinikai spektruma

Enyhe tünetek



- Lassú kezdet
- Normál intelligencia
- Változó élettartam (néhányan 50-es éveikben)

Súlyos form



- Mentális retardáció
- 2- 4 évesen kezdődnek a tünetek
- Várható élettartam: 10-15 év

Lépésről lépésre változó klinikum

1é



3



4
év



5
év



TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

a háttérben álló okot nem befolyásolja

Tünetek enyhítése

Oki kezelés
Betegséget moduláló

Enzimszint
növelése

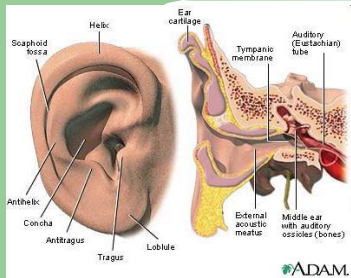
Genomhiba
kiküszöbölése

ERT, transzplantáció, szubsztrát csökkentés

génterápia



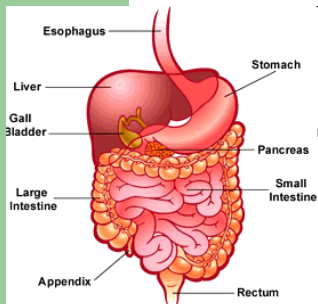
Tünetek enyhítése



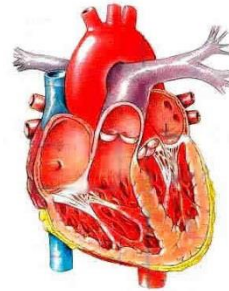
Otitis-antibiotikum,
ventilációs tubus
Hallásvesztés-
hallókészülék



Vázrendszer
eltérései:
-Korai ízületi
kontraktúrák-
ortopédiai műtét
-Boxoló kéz
Kyphoscoliosis
-Csontosodási
zavarok



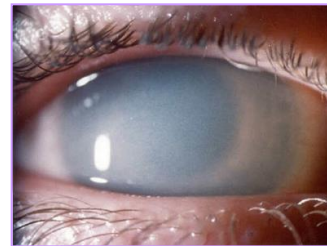
Lágyék- és köldöksérv-operáció
-Máj-lépnagyobbodás
-Elhúzódó hasmenés-gyógyszerek



Szív eltérések:
billentyű
megvastagodás
-Kamratúltengés:
gyógyszerek, műtét



Visszatérő felső-és
alsó légúti
betegségek:
-Mandula műtét,
antibiotikumok
-Hörgőszűkület:
gyógyszerek



Szemészeti eltérés:
-Cornea homály nincs!
- látóideg degeneráció

TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Tünetek enyhítése

a háttérben álló okot nem befolyásolja

Enzimszint
növelése

szubsztrát csökkentés

enzim pótlás: ERT, transzplantáció

Genomhiba
kiküszöbölése

génterápia



Enzimszint növelése

- Enzim pótlása-ERT
- Transzplantáció
- Köztes anyagcsere termék csökkentése



KIHÍVÁSOK

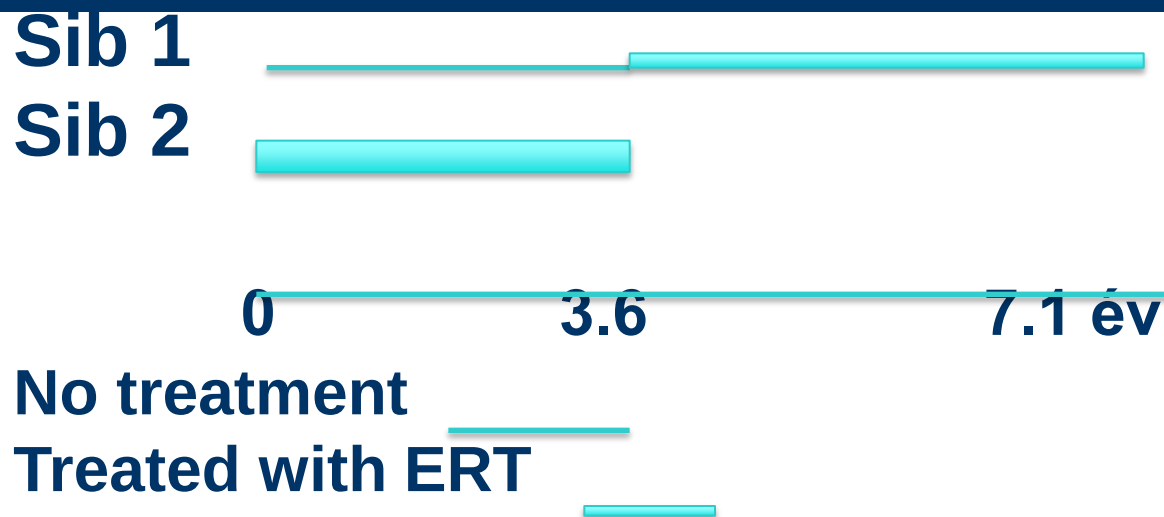


- Enzim bejuttatása az intracranialis térbe
 - Intrathecalis enzim adagolás
- Lassú anyagcseréjű szövetek: csont, szívbillentyűk hozzáférhetősége



ERT for MPS VI: Testvérvizsgálatok

Scoliosis 3.6 éves korban



Adapted from McGill JJ, et al. *Clin Genet* 2010;77:492-8 Very early ERT for MPS VI: Sibling control study



Klasszifikáció

Hiányzó enzim

Therápia

MPS IH – Hurler, Scheie syndrome

α -L-iduronidase

HSCT, Aldurazyme/ERT/

MPS II – Hunter syndrome

iduronate sulfatase

HSCT, Elaprase /ERT/

MPS III – Sanfilippo syndrome

heparan N-sulfatase

**Klinikai vizsgálat / ERT,
Genistein, génterápia/**

α -N-acetylglucosaminidase

acetyl-CoA: α -glucosaminide acetyltransferase

N-acetylglucosamine 6-sulfatase

MPS IV – Morquio syndrome

galactose 6-sulfatase

Vimizim /ERT/

β -galactosidase

MPS VI – Maroteaux-Lamy syndr

N-acetylgalactosamine
4-sulfatase

Naglazyme /ERT/

MPS VII – Sly syndrome

β -glucuronidase

Klinikai Vizsgálat /ERT/

MPS IX – Natowicz syndrome

Hyaluronidase

Szubsztrát redukció elmélete

Prekurzorok
(szintézishez)



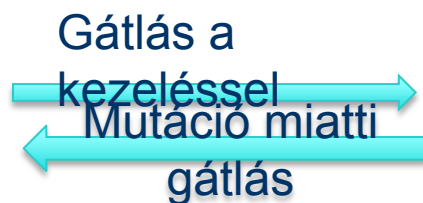
Szubsztrát
(lebontáshoz)

Prekurzorok
(szintézishez)



Szubsztrát
(lebontáshoz)

Prekurzorok
(szintézishez)



Szubsztrát
(lebontáshoz)

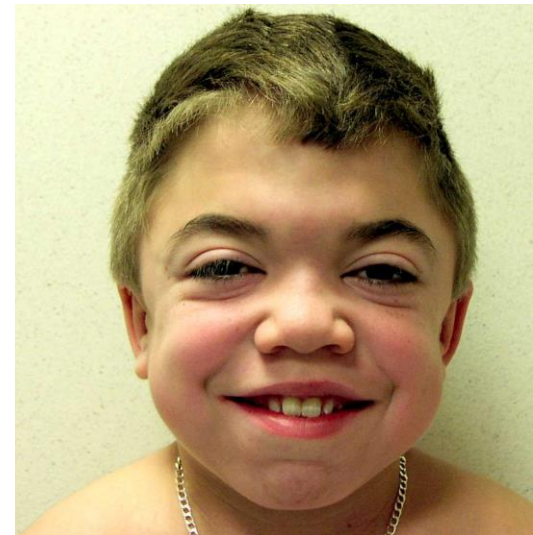


Szubsztrát redukció

Előnyei:

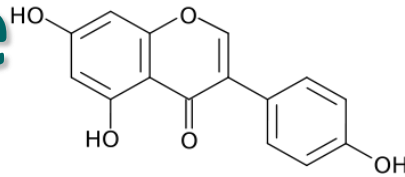
- Szájon keresztül alkalmazható
- Átmegy a vér-agy gáton
- Potenciálisan több LSD-ben is használható

Miglustat, Zavesca



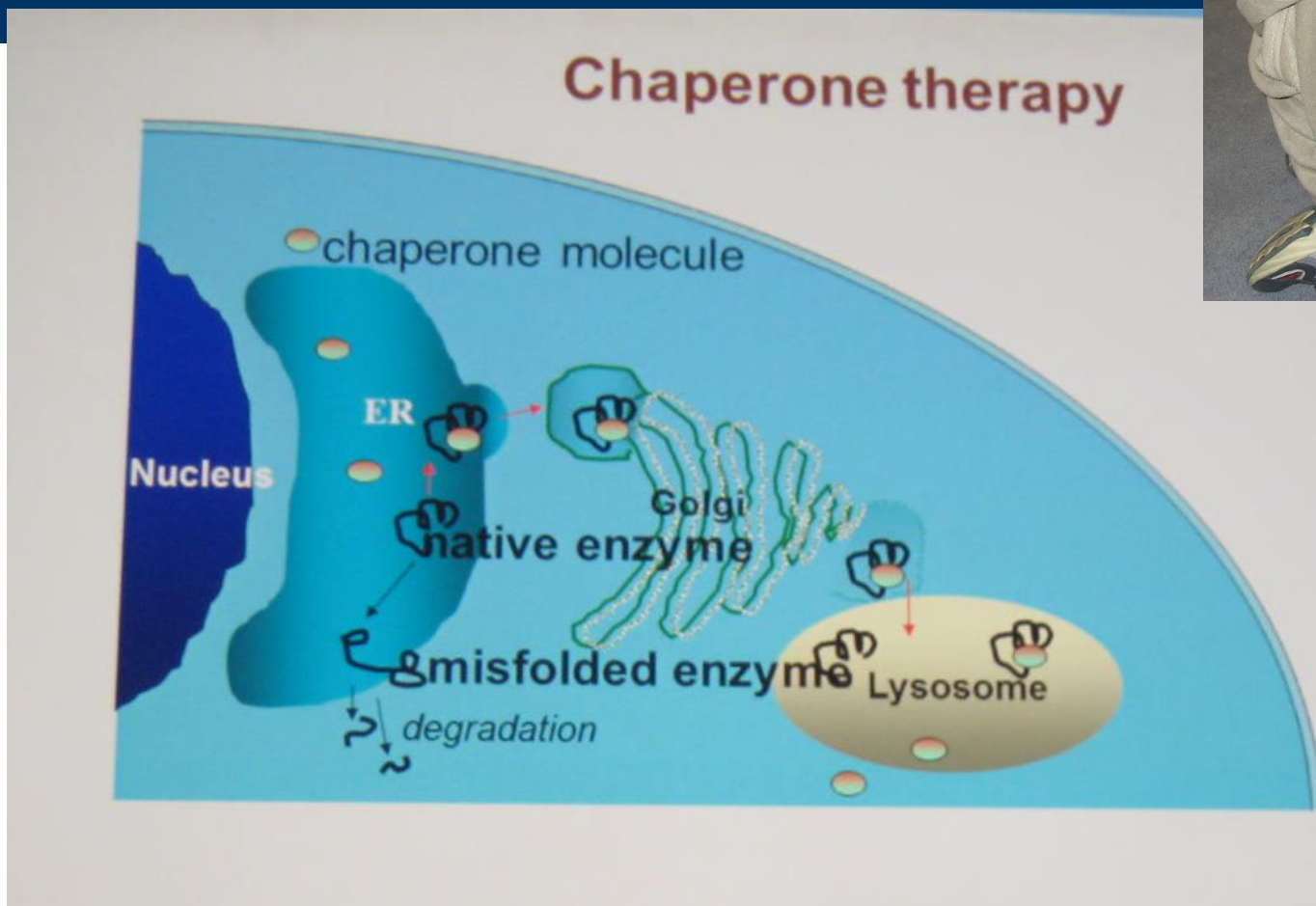
Genisteine

preklinikai adatok



- MPS I, II, IIIA, IIIB betegek fibroblaszt tenyésztésében hatásosnak bizonyult:
glycosaminoglikánok tárolása csökkent
- Állatkísérletekben is hatásosnak bizonyult (**MPS II egér**):
csökkent tárolás a különböző szervekben és a központi idegrendszerben
(Friso et al , 2010)
- **Következtetés:**
Alkalmas szubsztrát csökkentésre neurodegeneratív anyagcsere betegségekben?

Dajkamolekula



TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

a háttérben álló okot nem befolyásolja

Tünetek enyhítése

Enzimszint
növelése

Genomhiba
kiküszöbölése

Előbbiek
kombinációja

szubsztrát csökkentés

enzim pótlás: ERT, transzplantáció

génterápia, HSCT

jelen és jövő



ATALUREN

Translarna



- RNS mediált kismolekula
- Biztosítja, hogy a riboszómák képesek legyenek funkcionális fehérjét termelni azáltal, hogy a nonsense mutációkat átugorja a leolvasás során
- Szájon keresztül adható tbl. vagy granulátum
- Átmegy a vér-agy gáton
- Első kísérletek Duchenne kórban és CF-ben.
- **Klinikai Vizsgálat:**
- **MPS I**
- MPS VI

PTC124-GD-024-MPS

Ataluren



MPS I Study Design Overview

Key Eligibility Criteria

Key Entry Criteria:

- Severe or attenuated MPS I based on diagnostic guidelines
- Nonsense mutation in at least 1 allele of IDUA gene
 - Sponsor review of genotyping results required
- Age ≥ 2 years
- Ongoing, stable regimen of ERT ≥ 6 months allowed
- Prior BMT/HSCT allowed
- Total urinary GAGs ≥ 1.25 x ULN
- Parent/patient must agree to CSF collection for CSF GAGs and PK analysis

Study treatment plan will differ based on prior/ongoing treatment

- As detailed in the following slide

MPS I Study Design Overview

Three Patient Populations:

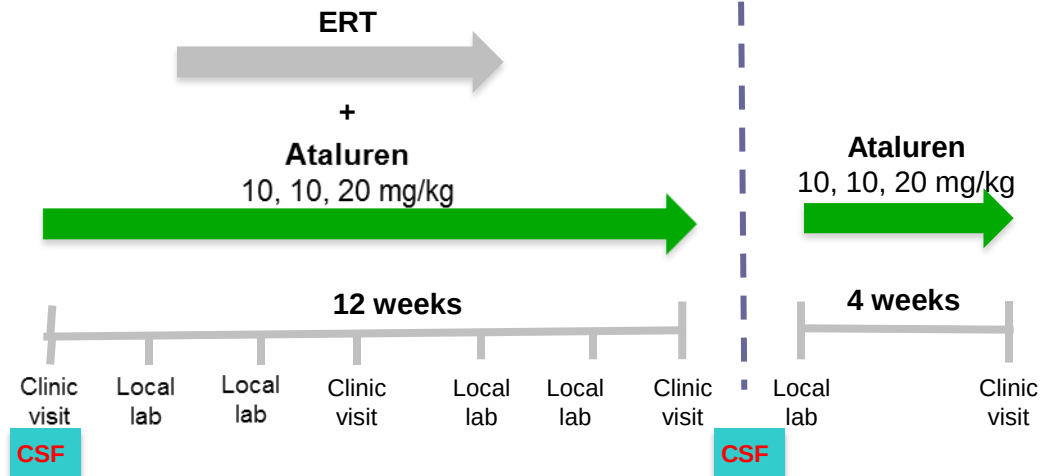
- ERT (n = at least 6)
- Post-HSCT (n = at least 6)
- Naïve/non-treated patients (n = at least 3)

**Non-treated and
Post-BMT/HSCT
Patients**

Ataluren
10, 10, 20 mg/kg



ERT Patients



Outcome Measures: Primary - Safety and PK; Secondary - Urinary, Plasma, CSF GAGs

Take home message



- Az MPS-ek (súlyos), progresszív, heterogén kórképek, amelyeket nehéz felismerni.
- Ugyanakkor a kezdeti tünetek gyermekkorban gyakran jelentkező betegségeket utánoznak.
- Mindig gondoljon az atípusos formákra is, ha valami nem stimmel a felállított diagnózissal (rheumatoid arthritis, perthes, rachitis...)
- A korai diagnózis hatékony, gyógyító kezelést eredményezhet





Köszönöm megtisztelő
figyelmüket



Amikor képes vagy arra, hogy segíts az
embertársaidon, ez a „képesség” megszűnik
pusztán képesség lenni, és felelősséggé válik.



Adelle Davis



Figure 2 - MPS patient: Type II (5y).

Mucopolysaccharidosisok: A klinikai tünetek a szubsztrátoktól függnnek

- Lágy szövetek, kötőszövet és **agy** MPS I, II, VII
 - dermatán és **heparán szulfát** tárolás
- Lágy szövet és kötőszövet, **szív**billentyű MPS VI
 - **dermatán szulfát** tárolás
- Agy és némely lágy szövetek MPS III
 - heparán szulfát tárolás
- Kötőszövet MPS IV
 - Keratán szulfát



Enzimpótlás idursulfase, Elaprase

- 2006 december-USA törzskönyvezés
- 2007 január –EU törzskönyv
- 2007 július- első gyermek kezelésének kezdete osztályunkon
- Jelenleg 7 gyermek részesül ERT-ben Magyarországon

