

14. Nemzetközi MPS Szimpózium, Bonn, 2016.07.14-17



Almássy Zsuzsanna
főorvos

Heim Pál Kórház, Budapest
Toxikológia és Anyagcsere
Osztály

Mit tanultam?



LSD Biokémiai hátter



- Ma már tudjuk, hogy a LSDk nemcsak a köztes anyagcseretermékek felszaporodása miatt jönnek létre, hanem a sejt szignálrendszerének komplex sérülése jellemzi
- Ennek következtében másodlagos strukturális és biokémiai elváltozások jönnek létre, amelyek nagy jelentőséggel bírnak a betegség progresszióját és kezelését illetően.
- Továbbra is jelentős kihívás marad még a betegségek kezelésében a központi idegrendszer és a vázrendszer megfelelő hozzáférése

Genotípus-fenotípus összefüggés

WHY IS IT IMPORTANT TO PREDICT
THE PHENOTYPE ?



Klinikai spektrum



súlyos
MPS I H



Átmeneti tünetekkel járó kórkép
MPS I H/S



enyhe
MPS I S

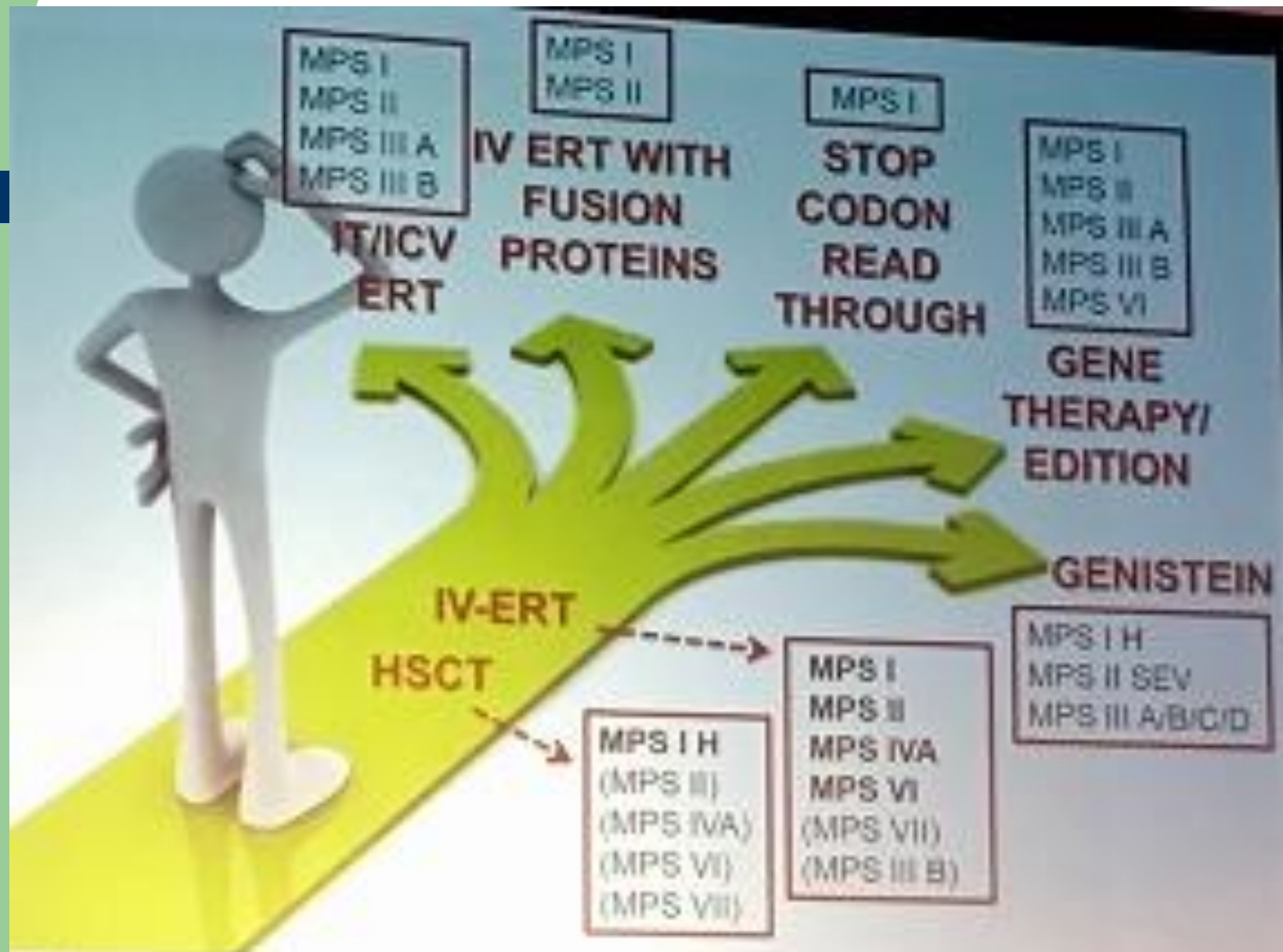


normál
(+)
(+)
++
(+)
+
(+)
normál

Idegrendszer +++
Vázrendszer +++
Légzés +++
Keringés +++
Hallás +++
Szem +++
Gyomor-bél +++
Élettartam 10-12 év

Miért kell a fenotípust előre megjósolni?

- Egyre nagyobb szerepe van, mivel egyre korábbi a diagnózis-Újszülöttkori szűrések
- Veszélyeztetett csoportok, családok szűrése:
- Súlyos mutáció-nonsense mut. (stopkódon)
- Enyhe-missense (AS csere)
- Mutáció pozíciója is fontos (katalitikus vs. Perifériás hely)
- Géniterakciók (modifikáló gének)
- Családi variabilitás kicsi (ha egy családban súlyos a génhiba, mindenki súlyos lesz)



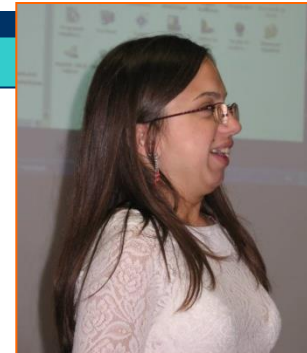
Neuropathiás-Nem neuropathiás



súlyos
MPS I H



Átmeneti tünetekkel járó kórkép
MPS I H/S



enyhe
MPS I S



Idegrendszer	+++
Vázrendszer	+++
Légzés	+++
Keringés	+++
Hallás	+++
Szem	+++
Gyomor-bél	+++
Élettartam	10-12 év

normál
(+)
(+)
++
(+)
+
(+)
normál

Az előrejelzett fenotípus meghatározza a terápiát

Kognitív fejlődés nagyon korai felmérése

Finomított tesztek: pl MPS II-ben 1,5 és 3,5 éves kor között végzett vizsgálatokkal jól elkülönül a két forma

Fontos a KIR betegség korai előjelzése, hogy a beteget a definitív agykárosodás kialakulása előtt kezelhessük.

Az USA bizonyos államaiban MPS I-re újszülötkori szűrést indítottak, hogy megakadályozzák a neurológiai eltéréseket a korai kezeléssel.

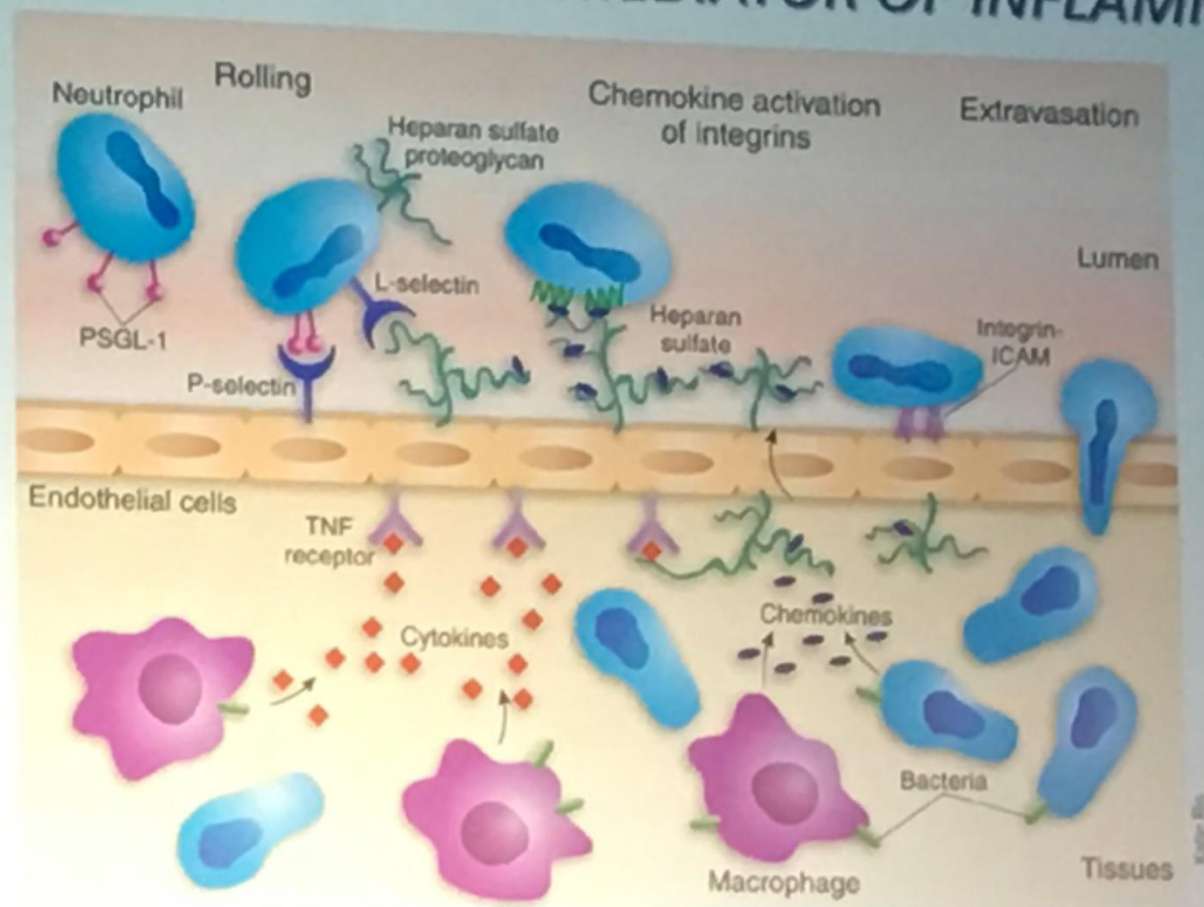
Ugyanakkor nincsenek megfelelően érzékeny és korán jelző biomarkerek.

Ezeket a betegeket nagyon nehéz felmérni (többszörös érzékszervi eltérések, motoros zavarok miatt.

A betegség kezdete

MPS II-ben a kórélettani eltérések már méhen belül megkezdődnek
Ezt több vizsgálat is alátámasztja amelyek prenatális GAG raktározást mutattak ki
Kóros csont- és kötőszöveti strukturát is találtak a dermatán szulfát felhalmozódás miatt

HEPARAN SULFATE AS MEDIATOR OF INFLAMMATION



De Ruijter et al J Inherit Metab Dis. 2012 Sep 12

Heparan sulfate derived disaccharides in plasma and total urinary excretion of glycosaminoglycans correlate with disease severity in Sanfilippo disease.

Új szer Pentose Sulfát (PPS) alkalmazása Calogera Simonaro-USA

GAG által okozott gyulladásos folyamatok jelentősen hozzájárulnak az MPS-ek vázdeformitásához

Ezen gyulladásos folyamatok kezelése klinikai javulást jelenthet az MPS-es betegek számára

A PPS lehet az egyik ilyen hatékony gyógyszer, amely egyrészt a gyulladásos folyamatokat, másrészt a GAG tárolást is csökkenti több MPS típusban is

Conclusions To Date

Weekly SQ PPS treatment in MPS IIIA mice was effective in reducing:

- ◆ Systemic inflammation within 16 weeks as determined by a reduction and maintenance in plasma pro-inflammatory cytokines.
- ◆ Hyperactivity as assessed by rotarod analysis.
- ◆ Inflammatory markers, heparan sulfate and GM3 storage reduced in the brain as assessed by immunohistochemistry.

Summary - Findings With Oral vs. SubQ PPS In MPS VI Rats

Improvement In:

- Skull Length & Width
- Trabecular Bone In Femurs & Vertebrae
- Dentition (TMD, Mandibular Alignment)
- Motor Activity
- Grooming Behavior
- Trachea Pathology
- Reduction In Inflammation
- Reduction In Pain? (Difficult To Assess In Rats)

Common Findings In
Oral & SubQ

+

✧ **Reduction In Urine & Tissue GAGs With SubQ**

Why PPS For The MPS Diseases?

- Strong Anti - TNF- α / Anti - Inflammatory Properties
- Inhibits & Prevents Cartilage Degradation (MMPs, Aggrecanases)
- Increases Blood Flow In Joint Tissue & Bone
- FDA / EMA - Approved : Potential “Fast-Track” Regulatory Process
 - Oral Form For Interstitial Cystitis (Elmiron®)
 - Subcutaneous Injection For Deep Vein Thrombosis (SP54®)
 - Also Used To Treat Arthritis In Veterinary Medicine (Cartophen®)
- Safety Profile Well Documented
- Easy “Add – On” To Existing Enzyme Replacement Therapies

Új technológia alkalmazása

- Nanopartikulák

nanométer nagyságú partikulák, amelyek különböző fiziko-kémiai tulajdonságaik miatt alkalmasak

- Gyógyszerek szállítására
- Diagnózisra, érzékelésre
- Orvosi képalkotásra
- kezelésre

Összefoglalva

A nanopartikulák behatolhatnak a lizozomákba

Egyes formáik átlépik a vér-agy gátat

Másik formát az endothel sejtek veszik fel.

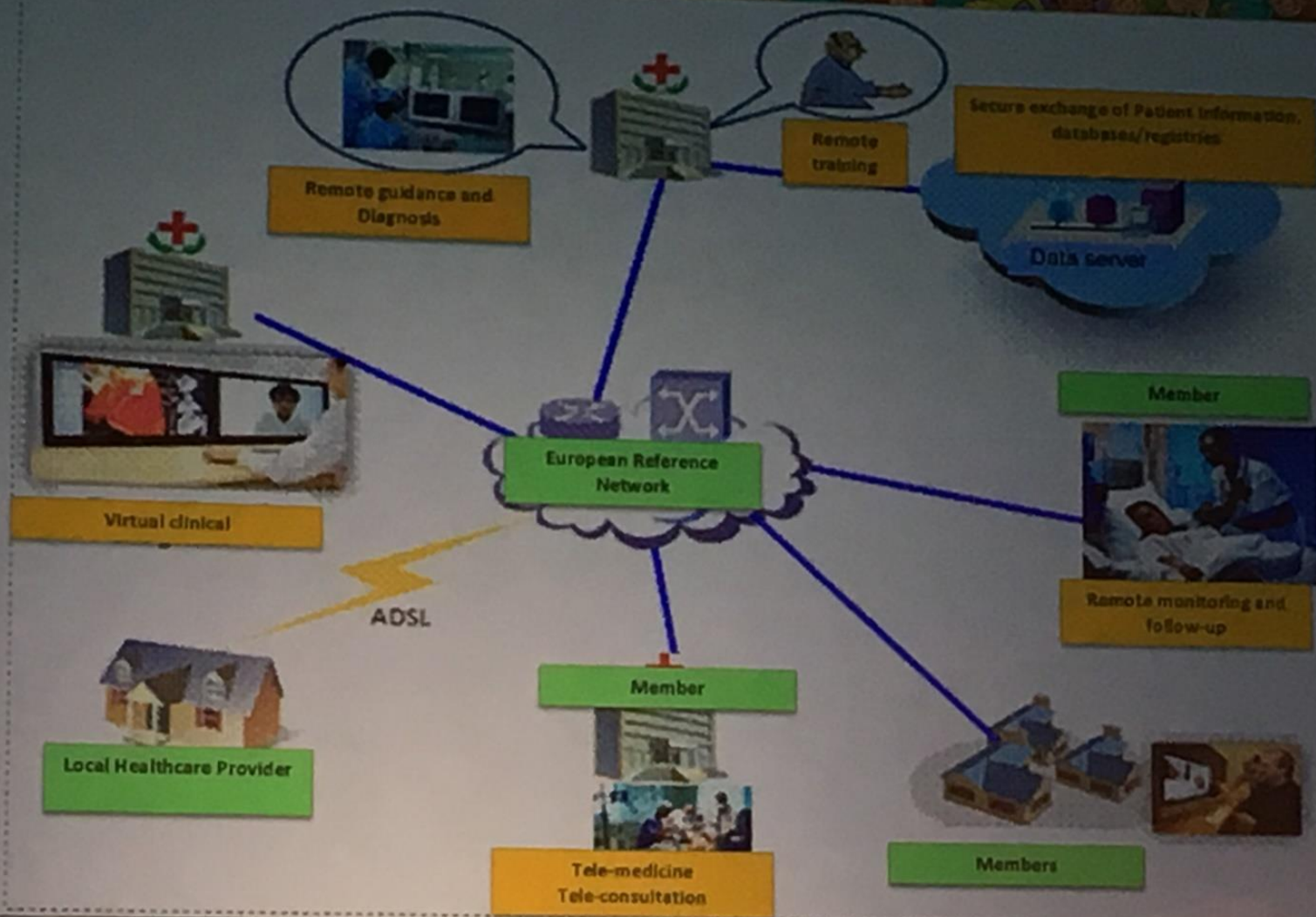
A nanocarrierek által szállított enzimek képesek a szubsztrátokat lebontani

Rendelkezésre áll néhány biodisztribúciós tanulmány

A nanopartikulák szállította enzimek hatékonyabbak, mint a „csupasz” enzimek

A beteg igényeihez igazodó Komplex terápia

- Enzimpótlás
- Gyulladásos folyamatok, másodlagos anyagcsere eltérések kiküszöbölése
- Tünetek, fájdalom kezelése
- Csontvelő transzplantáció
- Szubsztrát redukció, immunológiai folyamatok befolyásolása
- Génsebészet
- Nanopartikulák



Networking elements , communication and eHealth solutions



A kívánságok erdeje

