Mögliche Behandlung für Muskeldystrophie

Wir senden Ihnen diese wichtige Studie, die in Osaka, Japan und Polen durchgeführt wurde. Sie zeigt die erste mögliche Behandlung von Muskeldystrophie durch einen von der FDA zugelassenen, molekularen Wirkstoff. Während die Tests auf Mauszellen und Mäusen mit induzierter myotonischer Dystrophie Typ 1 erwies er sich als vielversprechend für die Behandlung von Patienten mit DM1. Hier einige Highlights der Studie.

Abstract:

Ann Clin Transl Neurol. 2015 Dez 10;3(1):42-54. doi: 10.1002/acn3.271. eCollection 2016.

Die orale Verabreichung von Erythromycin verringerte RNA Toxizität bei Muskeldystrophie.

Nakamori M[1], Taylor K[2], Mochizuki H[1], Sobczak K[2], Takahashi MP[1].

Author Informationen

Abstract

ZIELSETZUNG:

Muskeldystrophie Typ 1 (DM1) wird durch die Expansion einer CTG-Wiederholung in der 3‘ untranslatierten Region des DMPK verursacht. Die Transkripte, welche eine erweiterte CUG-Wiederholung (GBG (exp)) beinhalten, resultiert in einem toxischen Funktionszugewinn durch die Bildung ribonukleider Foci, die den alternativen Splice-Faktor muscleblind-like 1 (MBNL1) bilden. Obwohl mehrere kleine Moleküle nachweislich RNA Toxizität mildern, ist keines bereit für den klinischen Einsatz, wegen eines Mangel an Sicherheitsdaten. Hier führten wir eine Arzneimittelumnutzungsüberprüfung durch um ein sicheres und effektives, kleines Molekül für bevorstehende klinische Studien von DM1 zu identifizieren.

METHODEN:

Wir untersuchten die Wirksamkeit von kleinen Molekülen in der Wechselwirkung zwischen CUG (exp) und MBNL1 durch in vitro-Sequestrierung und Fluoreszierende Titrationsassays. Wir untersuchten die Wirkung von Bleiverbindungen in DM1-Modellzellen durch Foci-Reduktion und Splicing Rescue zu bewerten. Wir testeten auch ihre Auswirkungen auf Missplicing und Myotonie in DM1-Modellmäusen.

RESULTATE:

Von den 20 FDA-zugelassenen, getesteten Verbindungen zeigte Erythromycin die höchste Affinität zu CUG (exp) und hat die Möglichkeit seine Bindung zu MBNL1 zu hemmen. Erythromycin verringert die Foci-Bildung und rettete das Missplicing in DM1-Zellmodellen.

Sowohl die systemische als auch die orale Verabreichung von Erythromycin in den DM1-Modellmäusen zeigten die Splice-Umkehrung und eine Verbesserung der Myotonie ohne Toxizität. Die langfristige orale Verabreichung von Erythromycin in der am Menschen verwendeten Dosis verbesserte auch die Splicing-Anomalie in den DM1-Modellmäusen.

INTERPRETATION:

Die orale Erythromycin-Behandlung, welche bei vielen Menschen mit ausgezeichneter Verträglichkeit häufig angewendet wurde, kann eine vielversprechende Therapie für DM1 sein.

Hier sind einige Auszüge aus der Studie. Die vollständige Studie kann hier heruntergeladen werden.

"Erythromycin hat auch eine entzündungshemmende Wirkung auf die Atemwege und ein niedrig dosiertes, orale Langzeit-Erythromycin-Behandlung hatte sich bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD), bei guter Verträglichkeit bereits gut etabliert. Da ein konstantes, Steady-State-Niveau eines therapeutischen Mittels kontinuierliche Hemmungen der CUGExp-MBNL1-Wechselwirkungen liefern könnte, wäre eine langfristige, orale Verabreichung von Erythromycin eine relevante und bequeme Therapie für DM1, als für regelmäßige parenterale Injektionen. Tatsächlich beobachteten wir in den DM1-Modellmäusen eine signifikante Splicing-Korrektur bei der Verabreichung der für den Menschen zugelassenen Dosis von Erythromycin (50 oder 100 mg / kg pro Tag, p.o.). Dies ist ein ermutigendes Ergebnis für zukünftige klinische Studien von DM1, da den Mäusen über lange Zeit verabreichte, orale Erythromycin-Ethylsuccinats-Behandlung entspräche beim erwachsenen Menschen etwa 10 mg / kg pro Tag, basierend auf Maus-zu-Mensch-Äquivalenzberechnungen, die für COPD-Patienten im empfohlenen Dosisbereich liegen. "

"In einer früheren Studie wurde der Erythromycin-Ethylsuccinat-Ester getestet um Magenentleerung bei DM1-Patienten zu verbessern, wobei es während 4 Wochen in einer Dosis von 50-200 mg / Tag verabreicht wurde. Obwohl in der Studie keine signifikante Änderung in der Magenentleerungsrate beobachtet worden war, wurden Magen-Darm-Symptome wie Übelkeit, die Fähigkeit zu essen und Durchfall bei DM1-Patienten vermindert. Zwar war die Dosierung von Erythromycin relativ niedrig und die Skelettmuskel-Symptome wurden nicht ausgewertet, so könnten doch solche Verbesserungen durch Neutralisierung der toxischen RNA stattgefunden haben."

Es besteht jedoch bei diesem Medikament eine Herz-Warnung!

Es konnte gezeigt werden, dass Erythromycin in einigen Patienten QT-Intervallverlängerung auslöst, indem es die *verzögerten Gleichrichter-Kaliumkanäle blockiert. Herzleitungsstörungen sind kritische Symptome bei DM1, die manchmal zum plötzlichen Tod führen. Obwohl die Hauptmanifestationen eine Verlängerung des PR-Intervalls und der QRS-Dauer sind, berichten mehrere Studien bei DM1.41 von einem verlängerten QT-Intervall. Daher ist die Abwägung einer Behandlung mit und Verabreichung von Erythromycin sehr wichtig und eine aufmerksame Überwachung während der Behandlung bei DM1-Patienten erforderlich.*

Die Autoren schließen mit der folgenden Aussage:

"Unsere Studie hat Erythromycin als die ersten FDA-zugelassenen, kleinen Moleküle, die die Splicing-Abnormalität bei DM1 bei der für Menschen angewendeten Dosis verbessert. Zusätzlich zu seinem Potential bei der Kombinationstherapie mit Antisense-Oligonukleotiden, die die toxische RNA degradieren, hat die Erythromycin-Behandlung deutliche klinische Vorteile, da es durch orale Verabreichung preiswert, effektiv und bemerkenswert sicher ist, wie über seine lange Geschichte der Verwendung zur Behandlung von Infektionen und Lungenerkrankungen gezeigt wird. Unsere Ergebnisse zeigen vielversprechende Aussichten für die künftige DM1-Therapie unter der Verwendung von Erythromycin. Darüber hinaus beschleunigt die Verfügbarkeit von detaillierten Informationen über die Sicherheit von Erythromycin die Bereitschaft klinischer Studien."
Die Autoren planen derzeit für zukünftige Studien am Menschen. Wir weisen Sie auf diese wichtige Studie hin, da die Muskeldystrophie langsam progressiv ist... Bis es nicht ist die Haupttodesursache respiratorischer Natur oder plötzliches Herzversagen. Dieses Medikament könnte ein Kandidat für Patienten am Ende Ihres Lebens oder bei angeborenen Formen der Krankheit sein.