

## 근긴장성 이영양증을 위한 잠재적 치료제

저희는 일본의 오사카와 폴란드에서 완성되었던 이 중요한 연구를 귀하에게 보내드립니다. 이 연구는 FDA 가 승인한 저분자 의약품 중 첫 잠재적 치료제를 보여줍니다. 쥐의 세포와 근긴장성 근이영양증 유형 1 을 가진 쥐를 실험한 과정에서, DM1 을 가진 환자의 치료 가능성을 발견하였습니다. 아래에 이 연구의 일부를 강조하였습니다.

### 개요:

[Ann Clin Transl Neurol\(앤 임상 해석 신경학\)](#). 2015 년 12 월 10 일;3(1):42-54. 디지털 문자 식별자: 10.1002/과제 통제 번호 3.271. e 컬렉션 2016 년.

**에리스로마이신의 경구 투여는 근긴장성 이영양증의 RNA 독성을 감소시킵니다.**

[나카모리 M<sup>1</sup>](#), [테일러 K<sup>2</sup>](#), [모치즈키 H<sup>1</sup>](#), [습착 K<sup>2</sup>](#), [타카하시 MP<sup>1</sup>](#).

### 저자 정보

#### 개요

#### 목적:

근긴장성 이영양증 1 (DM1)은 DMPK 의 3 의 비해석 부위에서 CTG 의 반복 확장으로 야기됩니다. 확장된 CUG 반복 (CUG (확장)) 을 포함하고 있는 유전 정보는 대체 스플리싱 팩터 머슬블라인드 1 (MBLN1)를 고립시키는 리보핵 병소를 형성시킴으로써 독성 기능 획득의 결과를 일으킵니다. 보고된 바에 따르면, 몇몇 저분자가 RNA 독성을 개선시킬지라도, 안전성 데이터 부족으로 인해 이들 중 어떤 것도 아직까지 임상 사용에 준비되지 않았음을 알 수 있습니다. 이곳에서 저희는 DM1 의 앞으로의 임상 시험을 위한 안전하고 효과적인 저분자를 확인하기 위해 약물 재창출 스크린을 착수하였습니다.

## 방법:

저희는 체외 분리증과 형광성의 적정 분석에 있는 CUG(확장) 및 MBNL 1 사이의 상호 작용을 억제하는 저분자의 효능을 조사하였습니다. 병소 감소 및 스플리싱 구조를 평가함으로써 DM1 모형 세포의 납 화합물의 효과를 연구하였습니다. 또한, 저희는 DM1 모델 생쥐에게서 미스-스플리싱과 근긴장증의 효과를 테스트하였습니다.

## 결과:

20 FDA-승인의 저분자 실험 중, 에리트로마이신은 CUG(확장)에 가장 높은 친화도를 보여주었으며, MBNL 1 에 결합을 억제하기 위한 수용력도 보여주었습니다. 에리트로마이신은 병소 형성을 감소시켰으며 DM1 세포 모델의 미스-스플리싱을 살려냈습니다. 이 침투성과 DM1 모델 쥐에게 있는 에리트로마이신의 경구 투여는 독성 없이 스플리싱 전환 및 근긴장증의 향상을 보여주었습니다. 또한, 인간에게 사용되는 투여량에 에리트로마이신의 장시간 경구 투여는 DM1 모델 쥐에게 이상 스플리싱을 향상시켰습니다.

## 설명:

큰 내성을 가진 사람에게 널리 사용되는 구강 에리트로마이신 치료는 DM1 을 위한 유망한 치료가 될 것입니다.

이곳에 연구에 대한 일부 발췌가 있습니다. 전체 연구는 이곳에서 다운로드 하실 수 있습니다.

*“에리트로 마이신은 호흡 기관에 항염증성 효과를 가지고 있으며, 저 투여량 장기 경구 에리트로마이신 치료는 이미 큰 내성을 가진 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 위해 잘 만들어졌습니다. 또한, 치료제의 지속적이고 안정적인 정상 상태의 레벨은 CUGexp-MBNL1 상호작용에 지속적인 억제를 제공할 수 있습니다, 에리트로마이신의 장기 투여는 주기적인 주사제보다 DM1 와 더욱 높은 관련성과 편리성을 가진 치료가 될 것입니다. 사실, 저희는 사람에게 사용할 수 있도록 승인된(일일 kg 당 50mg 또는 100mg) 에리트로*

마이신의 약물 투여를 한 DM1 모델 쥐에게서 상당한 스플리싱 교정을 관찰하였습니다. 이것이 DM1 의 향후 임상학 실험을 보여주는 유망한 결과입니다. 에리트로마이신 에드서시네이트(erythromycin ethylsuccinate) 치료 당 장기간 쥐에게 제공되는 복용량은 COPD 환자에게 권장하는 복용량의 범위 내에서 쥐와 사람의 등가 계산에 기초하여 성인 사람을 위해 매일 KG 당 ~10mg 정도에 해당 될 것입니다.”

“이전 연구에서, 에리트로마이신 에드서시네이트(erythromycin ethylsuccinate) 에스테르는 4 주 동안 매일 50-200mg 의 복용량으로 투여될 때, DM1 환자의 위 내 배출을 향상시키는 것으로 실험되었습니다. 연구에서 위배출 비율에 상당한 변화가 없었으며, 메스꺼움, 식이 능력, 설사를 포함한 몇몇 위장 증상이 DM1 환자에게서 약화되었습니다. 에리트로 마이신의 투여량이 상대적으로 낮고 골격 근육 증상이 평가되지 않았더라도, 이와 같은 향상은 독성 RNA 의 중화를 통해 발생했을 것입니다.”

**하지만, 이 약물에는 심장에 대한 경고 사항이 있습니다!**

에리스로 마이신은 자연성 칼륨 통로를 막음으로써 일부 환자에게서 QT-간격 연장을 유발하는 것으로 나타났습니다. 심장 전도 이상은 DM1 에 중요한 증상이며, 때때로 갑작스러운 죽음을 끌어냅니다. 주요 증상에 PR 간격과 QRS 지속성의 연장이 있을지라도, 일부 연구는 DM1.41 에서 지연된 QT 간격을 보고 하였습니다. 그러므로, 치료와 주의 관찰을 위한 지시의 주의 깊은 고려가 DM1 환자의 에리트로 마이신 투여에 필요합니다.

**저자는 다음과 같은 문장으로 마무리 지었습니다:**

“사람을 위해 사용되는 일반 복용에 DM1 의 스플리싱 이상을 향상시키는 저분자를 FDA 가 처음으로 승인하면서 저희 연구는 에리트로 마이신을 밝혀냈습니다. 독성 RNA 를 분해하는 역배열 올리고핵산염과 결합 테라피를 위한 잠재성 이외에도, 에리트로마이신 치료제가 감염 치료와 폐질환을 위해 오랫동안 사용된 바와 같이, 이는 구강 복용, 비싸지 않은 가격, 상당한 안정성이라는 뚜렷한 임상학적 장점을 가지고 있습니다. 에리스로마이신을 사용하기 때문에, 저희의 결과는 향후 DM1 치료제를 위한 유망한 가능성을 가지고 있습니다. 더욱이, 에리트르

마이신의 안전성에 관한 세부적인 정보의 유용성이 임상학 실험 준비를 빠르게 진행하게 해주었습니다.”

저자는 앞으로 사람 연구를 준비하고자 합니다. 현재 근긴장성 이영양이 천천히 진행되고 있기 때문에 이 중요한 연구에 귀하의 관심이 필요합니다....진행이 안 될 때 까지와 사망의 주요 원인이 호흡기와 관련되어 있거나 갑작스런 심박 정지가 있을 때까지 진행될 것입니다. 이 약물은 죽음이 다가오는 환자 또는 질병의 선천적인 형태를 위한 후보가 될 것입니다.