

## Потенциальное лечение миотонической дистрофии

Мы направляем Вам это важное научное исследование, которое было завершено в Осаке, Японии и Польше. Это исследование показало первое потенциальное лечение миотонической дистрофии с помощью препарата малых молекул, одобренного FDA (Food and Drug Administration - Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств). В то время как тестирование проводилось на клетках мышей и мышцах, с индуцированной миотонической дистрофией 1 типа, оно показывает перспективность лечения у пациентов с МД1. Основные моменты исследования.

### Абстракт:

[Анналы клинической и трансплантационной неврологии](#). 10 Декабря 2015, 3(1):42-54. ЦИО: 10.1002/акн3.271. eCollection 2016.

Пероральное введение эритромицина снижает токсичность РНК миотонической дистрофии.

[Накамори М<sup>1</sup>](#), [Тэйлор К<sup>2</sup>](#), [Мочизуки Н<sup>1</sup>](#), [Собчак К<sup>2</sup>](#), [Такахаша МП<sup>1</sup>](#).

### Информация об авторе

### Абстракт

#### ЦЕЛЬ:

Миотоническая дистрофия типа 1 (МД1) обусловлена экспансией СТG-повторов в 3-нетранслируемой области DMPK. Транскрипты, содержащие экспандированные повторы CUG (CUG (эксп)) вызывают усиление токсической функции формирования рибонуклеиновой кислоты, которая секвестрирует альтернативный фактор сплайсинга маслблайнд – лайк 1 (MBNL1). Несмотря на то, что некоторые малые молекулы, как сообщается, ослабляют токсичность РНК, никто не готов к их клиническому применению из-за отсутствия данных по безопасности. Здесь мы рассматриваем окно терапевтических возможностей малых молекул, чтобы определить их безопасность и эффективность в предстоящих клинических испытаниях МД1.

#### МЕТОДЫ:

Мы исследовали эффективность малых молекул в ингибировании взаимодействия между CUG (эксп) и MBNL1 по секвестрации в пробирке и флуоресцентным анализом титрования. Мы исследовали влияние основных соединений в модельных клетках МД1 путем оценки снижения кислоты и сохранения сплайсинга. Мы также проверили их влияние на миссплайсинг и миотонию у моделей мышечных с МД1.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ:

Из 20 малых молекул, одобренных FDA, эритромицин показали наивысшее сродство к CUG (эксп) и способность ингибировать его связывание с MBNL1. Эритромицин уменьшил образование кислоты и сохранил миссплайсинг в моделируемых клетках МД1. Как системное, так и пероральное введение эритромицина у моделей мышечных с МД1 показали реверсирование сплайсинга и улучшение миотонии без какого-либо

токсического эффекта. Долгосрочное пероральное введение эритромицина в дозе, используемой организмом человека, также улучшило анамальный сплайсинг у мышей с МД1 моделью.

### **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ:**

Пероральное лечение эритромицином, которое широко используется людьми с превосходной переносимостью, может быть перспективой для лечения МД1.

Вот некоторые выдержки из исследования. Полное исследование можно скачать здесь.

*“Эритромицин также имеет анти-воспалительный эффект на дыхательные пути, а также с низкой дозой долгосрочное лечение полости рта. Эритромицин уже хорошо зарекомендовал себя в лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с отличной переносимостью. Поскольку постоянный, устойчивый уровень терапевтического средства может обеспечить непрерывное ингибирование взаимодействия CUG (эксп) -MBNL1, длительное пероральное введение эритромицина будет более актуальным и удобным в терапии МД1, чем периодические парентеральные инъекции. Действительно, мы наблюдали значимую коррекцию сплайсинга у МД1 модельных мышей с введением дозы эритромицина, утвержденных для применения человеком (50 или 100 мг / кг в день, перорально). Это обнадеживающий результат для будущих клинических испытаний МД1, поскольку доза дается мышам в течение длительного периода в пероральной форме эритромицина этилсукцината, что приравнивается к ~ 10 мг / кг в сутки для взрослого человека, на основе расчетов эквивалентности доз мыши к человеку, что находится в пределах рекомендованного диапазона доз для пациентов с ХОБЛ.”*

*“В предыдущем исследовании, эфир эритромицина этилсукцината был испытан с целью улучшения опорожнения желудка у больных МД1 при его введении в дозе 50-200 мг / сут в течение 4-х недель. Хотя никаких значимых изменений в скорости опорожнения желудка в исследовании не наблюдалось, некоторые желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, способность принимать пищу, и диарея, были снижены у больных с МД1. Несмотря на то, что доза эритромицина была относительно низкой и симптомы скелетных мышц не были оценены, такие усовершенствования могли произойти путем нейтрализации токсичных РНК.”*

**Тем не менее, этот препарат должен приниматься с осторожностью, в связи с эффектом на сердечную деятельность!**

*Было показано, что эритромицин вызывает удлинение QT-интервала у некоторых пациентов, блокируя калиевые каналы внутреннего выпрямления. Нарушения сердечной проводимости являются критическими симптомами МД1, что иногда приводит к внезапной смерти. Хотя основным проявлением является удлинение интервала PR и продолжительности QRS, некоторые исследования сообщают и об удлинении QT-*

*интервалов в МД1.41 Таким образом, необходимы тщательное рассмотрение показаний для лечения и осторожность при введении эритромицина больным с МД1.*

**Авторы пришли к выводу со следующим утверждением:**

*“Наше исследование показало, как эритромицин, в качестве первой FDA одобренной небольшой молекулы, улучшает сплайсинг аномалии в МД1 в обычной дозе для человека. В дополнение к его потенциалу для комбинированной терапии с антисмысловыми олигонуклеотидами, которые разрушают токсичные РНК, лечение эритромицином имеет различные клинические преимущества, так как он эффективен при пероральном введении, недорогой и безопасен, что доказано в течение его длительной истории применения в лечении инфекционных и легочных заболеваний. Наши результаты показывают многообещающие перспективы в будущем при лечении МД1, используя эритромицин. Кроме того, наличие подробной информации о безопасности эритромицина ускоряет готовность к клиническим испытаниям.”*

Авторы планируют в будущем исследования на людях. Мы предлагаем это важное исследование Вашему вниманию, так как миотоническая дистрофия медленно прогрессирует... Пока это не является основной причиной смерти, связанной с дыхательной или внезапной сердечной недостаточностью. Этот препарат может быть выбором для пациентов, близким к концу жизни или с врожденными формами заболевания.