

## Potencial tratamento para Distrofia Miotônica

Nós estamos enviando a você este importante estudo que foi concluído em Osaka, Japão e Polônia. Este estudo mostra o primeiro tratamento potencial para distrofia miotônica aprovado pelo FDA um remédio de uma molécula pequena. Embora o teste tenha sido em células de rato e camundongos com distrofia miotônica tipo 1 induzida, ele parece ser uma promessa para o tratamento em pacientes com DM1. Alguns destaques do estudo.

### Resumo:

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

### A administração oral de eritromicina diminui a toxicidade do RNA na distrofia miotônica.

[Nakamori M](#)<sup>1</sup>, [Taylor K](#)<sup>2</sup>, [Mochizuki H](#)<sup>1</sup>, [Sobczak K](#)<sup>2</sup>, [Takahashi MP](#)<sup>1</sup>.

### Informações do Autor

### Resumo

#### OBJETIVO:

A distrofia miotônica tipo 1 (DM1) é causada pela expansão de uma repetição CTG na região 3' não traduzida de DMPK. As transcrições contendo uma repetição expandida CUG (CUG (exp)) resultam em um ganho de função tóxica, formando focos ribonucleares que sequestram o fator de splicing alternativo como "cortinas de músculo" 1 (MBNL1). Embora várias moléculas pequenas supostamente amenizam a toxicidade do RNA, nenhuma está pronto para uso clínico, devido à falta de dados de segurança. Aqui, nós empreendemos uma tela de medicamentos-reposicionados para identificar uma molécula pequena segura e eficaz para futuras pesquisas clínicas da DM1.

#### MÉTODOS:

Nós examinamos a potência das moléculas pequenas em inibir a interação entre CUG (exp) e MBNL1 por sequestro in vitro e ensaios de titulação fluorescente. Estudamos o efeito de compostos de chumbo nas células modelo da DM1 avaliando redução de focos e resgate de splicing. Testamos também seus efeitos sobre a perda de splicing e a miotonia em ratos modelo DM1.

#### RESULTADOS:

Das 20 moléculas pequenas testadas aprovadas pelo FDA, a eritromicina mostrou a maior afinidade para CUG (exp) e uma capacidade de inibir a sua ligação a MBNL1. Eritromicina diminui a formação de focos e resgata a perda de splicing nos modelos de célula da DM1. Ambas administrações orais e sistêmicas da eritromicina nos ratos modelo DM1 mostraram reversão de

splicing e a melhoria da miotonia sem toxicidade. A administração oral a longo prazo da eritromicina na dose utilizada em seres humanos também melhorou a anormalidade do splicing nos ratos modelo DM1.

## **INTERPRETAÇÃO:**

O tratamento da eritromicina oral, que tem sido amplamente utilizado em seres humanos com excelente tolerabilidade, pode ser uma terapia promissora para DM1.

Aqui estão alguns excertos do estudo. O estudo completo pode ser baixado aqui.

*"A eritromicina também tem um efeito anti-inflamatório no trato respiratório, e o tratamento de longo prazo de baixas doses de eritromicina oral já foi bem estabelecido na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com excelente tolerabilidade. Porque um nível constante de estado estacionário de um agente terapêutico poderia fornecer inibição contínua de interações CUG exp-MBNL1, a administração oral da eritromicina a longo prazo seria uma terapia mais relevante e conveniente para DM1 em vez de injeções parenterais periódicas. Com efeito, observamos uma significativa correção do splicing nos ratos modelo DM1 com a administração da dose de eritromicina aprovada para uso humano (50 ou 100 mg/kg por dia, p.o.). Este é um resultado encorajador indicando futuras pesquisas clínicas da DM1, porque a dose dada aos ratos para o tratamento a longo prazo de etilsuccinato eritromicina oral equivaleria a ~ 10 mg/kg por dia para humanos adultos, com base nos cálculos de equivalência de rato para humano, que está dentro do intervalo de dose recomendada para pacientes com DPOC."*

*"Em um estudo anterior, o éster etilsuccinato eritromicina foi testado para melhorar o esvaziamento gástrico em pacientes com DM1 quando administrado na dose de 50 – 200 mg/dia por 4 semanas. Embora nenhuma mudança significativa na taxa de esvaziamento gástrico foi observada no estudo, alguns sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia e habilidade de comer foram atenuados em pacientes com DM1. Embora a dose de eritromicina tenha sido relativamente baixa e os sintomas do músculo esquelético não foram avaliados, tais melhorias podem ter ocorrido através de neutralização do RNA tóxico."*

### **No entanto, há um alarme cardíaco em relação a este medicamento!**

*A eritromicina demonstrou induzir prolongamento do intervalo QT em alguns pacientes, bloqueando os canais de potássio retificador-retardados. Anormalidades da condução cardíaca são sintomas críticos na DM1, às vezes levando à morte súbita. Embora a principal manifestação é o prolongamento do intervalo PR e duração do QRS, vários estudos relatam um intervalo QT prolongado na DM1.<sup>41</sup> Portanto, uma avaliação cuidadosa da indicação para o tratamento e cautelosa observação são necessárias para a administração da eritromicina em pacientes DM1.*

**Os autores concluem com a seguinte declaração:**

"Nosso estudo revelou a eritromicina como a primeira molécula pequena aprovada pelo FDA que melhora a anormalidade do splicing na DM1 com a dose usual para uso humano. Além de seu potencial para a terapia de combinação com oligonucleotídeos antisentidos que degradam o RNA tóxico, o tratamento com a eritromicina tem vantagens clínicas distintas, uma vez que é eficaz por administração oral, baixo custo e notavelmente segura como indicado ao longo de sua longa história de uso para o tratamento de infecções e doenças pulmonares. Nossos resultados indicam perspectivas promissoras para a futura da terapia da DM1, usando eritromicina. Além disso, a disponibilidade de informações detalhadas relativas à segurança de eritromicina acelera preparação para julgamento clínico."

Os autores estão planejando futuros estudos em humanos. Nós trazemos este importante estudo a sua atenção já que a distrofia miotônica é lentamente progressiva... Até que não seja a principal causa de morte relacionada a causa respiratória ou súbita falha cardíaca. Esta droga pode ser uma candidata para pacientes próximos ao fim da vida ou com formas congênitas da doença