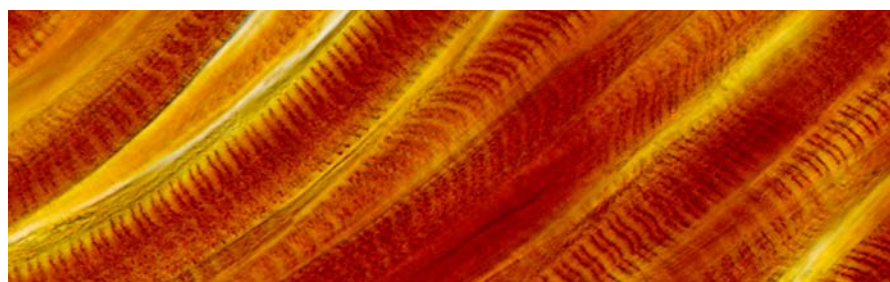


Monika STELMACH

Nowa era dla pacjentów z SMA



fot. iStockphoto.com

Do niedawna metody leczenia rdzeniowego zaniku mięśni (*spinal muscular atrophy* – SMA) były wysoce nieskuteczne. Lekarze nie umieli zatrzymać postępu choroby, próbowali jedynie łagodzić objawy i zmniejszać cierpienie pacjentów. Dzisiaj lekiem o udowodnionej skuteczności jest nusinersen. W Polsce właśnie zaczyna się terapia pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.

Rdzeniowy zanik mięśni jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, w przebiegu której dochodzi do utraty motoneuronów rdzenia kręgowego, a w konsekwencji do osłabienia i zaniku mięśni. Przyczyną są mutacje genu *SMN1* dziedziczone jako cecha autosomalna recesywna (wadliwy gen jest przekazywany dziecku przez oboje rodziców). SMA jest chorobą rzadką. Co roku w Polsce rodzi się ok. 50 dzieci z mutacją genu *SMN1*, co w pewnym momencie ich życia doprowadzi do SMA.

Zróznicowany przebieg kliniczny

Rdzeniowy zanik mięśni charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem wieku zachorowania, nasilenia objawów, ciężkości przebiegu i występujących powikłań. W większości przypadków jest to jednak ciężka, postępująca i nieuleczalna choroba, prowadząca do unieruchomienia i niewydolności oddechowej. Wyróżnia się cztery postaci choroby. SMA1 dotyczy niemowląt. Wadliwy gen uaktywnia się najczęściej w pierwszym półroczu życia. Postać ta charakteryzuje się osłabieniem mięśni, trudnościami w podnoszeniu główki, w samodzielnym oddychaniu i przyjmowaniu pokarmów. Jest to najczęściej występujący i najostrejszy typ SMA. Dziecko umiera zwykle przed ukończeniem drugiego roku. SMA2 ma początek między 6. a 18. miesiącem życia.

Maksymalna możliwość rozwoju ruchowego to umiejętność prawidłowego siedzenia, która jednak zanika wraz z postępem choroby. W SMA3 pierwsze objawy pojawiają się po 1,5 roku życia. Pacjenci nabywają pewne umiejętności ruchowe, które tracą wraz z rozwojem choroby. Czas przeżycia jest taki jak w populacji ogólnej. SMA4 przebiega łagodnie, a chorzy pozostają sprawni ruchowo do drugiej, a nawet trzeciej dekady życia. Najczęściej lekarze mają do czynienia z pacjentami z SMA1, SMA2 oraz SMA3. Typ choroby neurolog określa na podstawie objawów. Wszystkie cztery typy mają to samo podłoże genetyczne.

– Ważne jest rozróżnienie postaci choroby, które określają maksymalny pułap ruchowy pacjenta w porównaniu z aktualnym stanem funkcjonalnym. Postaci przewlekłych nie powinniśmy jednak lekceważyć, ponieważ one również mają charakter postępujący – mówi prof. dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii WUM.

Nusinersen – pierwszy lek w terapii SMA

Od momentu identyfikacji genu *SMN1*, związanego z patogenezą choroby, trwają intensywne prace nad pogłębieniem znajomości podłoża molekularnego, historią naturalną oraz próby znalezienia leku.

Obiecująca okazała się obserwacja, że białko SMN jest produkowane nie tylko przez *SMN1*, ale także przez drugi, bliźniaczo podobny gen – *SMN2*. Od liczby kopii *SMN2* zależy nasilenie objawów klinicznych SMA. W rdzeniowym zaniku mięśni, spowodowanym delecją *SMN1*, gen *SMN2* jest jedynym źródłem białka SMN. Obecność genu *SMN2* wzbudziła nadzieje na wykorzystanie go w terapii SMA w celu zmiany przebiegu choroby.

– Liczba kopii *SMN2*, która może być różna u poszczególnych osób, jest bardzo silnym modyfikatorem fenotypu. Im więcej kopii *SMN2*, tym prawdopodobnie łagodniejszy przebieg choroby. Stąd pojawiła się koncepcja zidentyfikowania cząsteczek, które będą w stanie wykorzystać obecność kopii *SMN2* u chorych na SMA – mówi prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

Badania doprowadziły do opracowania pierwszego leku na SMA. Nusinersen nie naprawia uszkodzonego genu, ale zwiększa efektywność produkcji białka SMN przez gen *SMN2*, co umożliwia zatrzymanie choroby, a w niektórych przypadkach poprawę stanu pacjenta, ograniczając niepełnosprawność i ponosząc komfort życia. Lek jest podawany dokałowo zgodnie ze schematem 0–14, 28, 63 dni, a potem co 4 miesiące. Niezbędne jest monitorowanie stanu funkcjonalnego pacjenta.

Kamienie milowe rozwoju ruchowego

Dzisiaj mamy dobre możliwości diagnozy choroby. Testy genetyczne pozwalają u 98 proc. pacjentów potwierdzić rozpoznanie SMA. Szybka diagnoza i wdrożenie leczenia na wczesnym etapie dają najlepsze efekty, co pokazało np. badanie NURTURE, w którym terapii poddano 13 dzieci w przedobjawowym okresie SMA (najczęściej było to młodsze rodzeństwo chorych na SMA). Wszystkie dzieci w tej

scie w przypadku innej rzadkiej choroby – mukowiscydozy. Takie postępowanie dawałoby największe szanse dzieciom z SMA na prawidłowy rozwój.

Chorują również dorośli

– Rdzeniowy zanik mięśni zdecydowanie nie jest chorobą dziecięcą. Chociaż zaczyna się najczęściej w wieku dziecięcym, to co najmniej połowę chorych na SMA stanowią ludzie pełnoletni. W kolejnych dekadach zmienia się rozkład typów. Bardzo niewielka grupa pacjentów z SMA1 przeżyje do 20. roku życia. Im starszy jest pacjent, tym częściej choruje na łagodniejszą postać SMA3 – mówi prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

Okazuje się, że terapia poprawia funkcje motoryczne i przeżywalność chorych we wszystkich stadiach SMA. Na ostatniej konferencji Amerykańskiej Akademii Neurologii przedstawiono wyniki badań 43 pacjentów powyżej 18. roku życia, którzy odbyli przynajmniej jedną wizytę po otrzymaniu dawki leku. Najwięcej było chorych z SMA2 oraz SMA3, którzy najczęściej mieli 3–4 kopie genów *SMN2*. Poprawę można było zaobserwować po około roku leczenia.

– Inna badana grupa to 30 pacjentów powyżej 39. roku życia. U nich też zaobserwowano tendencję do stabilizacji lub poprawy stanu ruchowego. Z pewnością możemy stwierdzić, że pierwsze wyniki badań również wśród dorosłych są bardzo obiecujące – mówi prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

Dane niedawno opublikowane w czasopiśmie „Neurology” pokazują, że terapia nusinersenem poprawia sprawność motoryczną i przynosi długoterminowe korzyści u osób z SMA o późniejszym początku. U pacjentów w wieku od 5 do 19 lat, leczonych przez trzy lata, zaobserwowano klinicznie znaczącą poprawę funkcji ruchowych i stabilizację aktywności choroby.

Według danych na temat pacjentów otrzymujących nusinersen

w krajach, gdzie został on wprowadzony do obrotu, na dzień 31 marca 2019 r. jest nim leczonych ponad 7500 chorych na całym świecie, są to uczestnicy programów wczesnego dostępu (EAP) oraz uczestnicy badań klinicznych.

Nusinersen jest oligonukleotydem antysensownym (ASO), zmienia składanie pre-mRNA *SMN2*, zwiększając wytwarzanie białka SMN o pełnej długości. ASO to krótkie, syntetyczne nici nukleotydów zaprojektowane do wybiórczego wiązania się z docelowym RNA i regulacji ekspresji genów. Dzięki zastosowaniu tej technologii nusinersen zwiększa ilość pełnowymiarowego białka SMN u osób z SMA.

grupie rozwinęły umiejętności ruchowe, czyli zaczęły siedzieć i chodzić o czasie.

Z kolei do badania ENDEAR włączono pacjentów z SMA1 poniżej 7. miesiąca życia, bez hipoksemii w punkcie wyjścia. Badanie wykazało, że niemal wszyscy pacjenci leżeni nusinersenem nabywali nowe umiejętności ruchowe, a ich stan się poprawiał. – Dotychczasowe doświadczenia w leczeniu SMA pozwalają wysnuć wniosek, że lek podany w okresie niemowlęcym, przedobjawowym pozwala pacjentom osiągnąć kamienie milowe rozwoju ruchowego – mówi prof. Anna Kostera-Pruszczyk.

Dlatego neurologowie postulują wprowadzenie badań przesiewowych niemowląt w kierunku SMA, podobnie jak ma to miej-

W 2016 r. nusinersen został dopuszczony do leczenia SMA w Stanach Zjednoczonych, a 30 maja 2017 r. również na obszarze Unii Europejskiej, stając się pierwszym zarejestrowanym lekiem na SMA. W Polsce decyzja o refundacji zapadła pod koniec ubiegłego roku. Od kwietnia br. ośrodki, które włączyły się do programu terapeutycznego NFZ, rozpoczęły stosowanie tej nowoczesnej terapii. Wcześniej w naszym kraju było leczonych kilkudziesięciu chorych w ramach EAP – programu wczesnego dostępu finansowanego przez producenta. – Dla pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni zaczęła się nowa era – mówi prof. Anna Kostera-Pruszczyk. ■