

Chcielibyśmy zacząć od tematu który jest NOWOŚCIĄ i który dla większości rodziców dzieci z ZA jest najbardziej interesujący. Zagadnienia dotyczące leczenia choroby, a nie tylko objawów, działają na naszą wyobraźnię najmocniej.

Jeszcze kilka lat temu wydawało się, że leczenie zespołu Angelmana może sprowadzać się wyłącznie do leczenia napadów padaczkowych i zaburzeń snu. Z dużą rezerwą przyglądaliśmy się badaniom przeprowadzanym na myszach, które mimo pozytywnych rezultatów bardzo trudno było odnieść do naszego codziennego życia

W ciągu ostatnich kilku lat naukowcy dokonali znaczących postępów, zbliżając nas do zrozumienia mechanizmu powstania ZA, wpłynęło to też na zainteresowanie koncernów farmaceutycznych chorymi z zespołem Angelmana.

W tym roku, po raz pierwszy w historii, na konferencji ASF w Chicago zaprezentowali się przedstawiciele trzech firm farmaceutycznych, które pracują nad lekiem dla osób z ZA.

Wyniki badań są na tyle obiecujące, że wreszcie mogli się nimi pochwalić!

Żeby zrozumieć na czym ma polegać działanie badanych terapii musimy przypomnieć sobie, w dużym skrócie (i jeszcze większym uproszczeniu) na czym polega (i jak powstaje z genetycznego punktu widzenia) zespół Angelmana.

Każdy człowiek posiada dwie kopie materiału genetycznego, to znaczy, że każdy gen posiada dwie kopie (dwa allele), jeden od mamy (matczynej) i jeden od taty (ojcowski). Aby organizm człowieka funkcjonował prawidłowo wystarczy aby tylko jeden allel był aktywny i działał prawidłowo.

Niektóre geny u osób zdrowych pozostają w formie „nieaktywnej”, to znaczy, że pomimo prawidłowej budowy są „wyłączone” poprzez wbudowany na stałe „znak STOP”. W takim przypadku u ludzi zdrowych gen pochodzący od drugiego rodzica „pracuje” normalnie przekazując niezbędne informacje komórkom organizmu. Tak wygląda sytuacja u osób zdrowych w przypadku genu UBE3A znajdującego się na 15 chromosomie – gen pochodzący od ojca jest nieaktywny a więc całą funkcję przejmuje, identyczny ale aktywny, gen matczynej.

Objawy zespołu Angelmana wynikają z zakłócenia funkcji genu UBE3A na allelu matczynym to znaczy pojawiają się wtedy, kiedy gen matczynej nie działa prawidłowo.

Upośledzenie funkcji genu matczynego może powstać w różnym mechanizmie:

1 delecja - na allelu matczynym genu UBE3A nie ma,

2 mutacja UBE3A – gen jest ale na skutek mutacji (zmiany „składu”) nie działa prawidłowo

3 UPD (disomia uniparentalna) - nie ma matczynej kopii genu tylko są dwie ojcowskie, które nie działają.

Niezależnie od mechanizmu powstania w ZA komórki w układzie nerwowym nie produkują białka zakodowanego przez gen UBE3A („nie wiedzą” jak je produkować). Prowadzi to do powstania niedoboru białka (o skomplikowanej nazwie: ligaza ubikwityny), które organizm manifestuje objawami nazwanymi zespołem Angelmana.

Część białek produkowanych przez komórki układu nerwowego to tzw. neurotransmitery (neuroprzekazniki), które albo hamują przewodnictwo nerwowe (inhibition) albo stymulują to przewodnictwo (excitation).

Nie do końca znamy wszystkie funkcje białka kodowanego przez gen UBE3A, ale to co już wiemy okazało się kluczowe w badaniach nad lekami.

Białko to jest współodpowiedzialne za zjawisko nazywane „tonic inhibition” (z ang. stałe hamowanie), polegające na ciągłym ograniczeniu aktywności neuronów, zapobiegające nadmiernemu pobudzeniu komórek mózgu. Ograniczenie aktywności neuronów w zdrowym

organizmie umożliwia utrzymanie połączeń komórek nerwowych w stanie równowagi. Hamowanie pobudzenia pozwala „usunąć” nadmiar bodźców poprzez brak reakcji na niektóre z nich. Szczególnie istotne dla zachowania równowagi pomiędzy pobudzeniem a hamowaniem jest „zmniejszenie wrażliwości” na docierający poprzez nasze zmysły tzw. szum otoczenia (ang. background noise). Zjawisko to jest niezwykle istotne dla centralnego układu nerwowego, umożliwiając rozróżnienie pożądanego sygnału płynącego do mózgu od sygnałów zakłócających, mogących prowadzić do nadmiernego pobudzenia komórek nerwowych. Dzięki ciągłemu utrzymywaniu neuronów w równowadze jesteśmy w stanie uczyć się, skupić uwagę, spać, odpowiednio się zachowywać a nawet utrzymywać równowagę ciała. Jeśli do mózgu dociera zbyt wiele bodźców a jednocześnie zdolność hamowania tych bodźców ( tonic inhibition) jest zaburzona, wówczas ciągłe pobudzenie neuronów skutkuje m.in. napadami padaczkowymi, zaburzeniami koordynacji i motoryki, zaburzeniami snu, zaburzeniami koncentracji a nawet lękiem i niepokojem.

To właśnie wyjaśnia kliniczne objawy Zespołu Angelmana, w którym komórkom nerwowym brakuje białka hamującego (kodowanego przez genu UBE3A), a zatem brakuje też dostatecznego hamowania reakcji na bodźce.

Ufff....przechodzimy do konkretów:

Wspominaliśmy trzy firmy, które publicznie ogłosiły prace badawcze nad lekami dla osób z Zespołem Angelmana.

#### 1.OVID Therapeutics

Lekiem tej firmy jest OV101 (Gaboxadol, THIP), mała molekula pochodząca od grzyba Amanita fuscaria. Jest to lek , który działa na synapsy czyli połączenia między nerwami. Zwiększa on „tonic inhibition” poprzez zwiększenie ilości neurotransmitera GABA. W ZA receptory GAT1,które niszczą GABA pracują zbyt aktywnie i „zjadają” neurotransmitery GABA, natomiast receptory które powinny wychwytywać GABA pracują zbyt leniwie. Gaboxadol ma za zadanie bardziej uaktywnić receptory dla GABA, jednocześnie zwiększając ilość krążącego neurotransmitera GABA , którego większa ilość i lepsze wychwytywanie wpłyną na lepsze hamowanie bodźców.

Cechy leku:

- tabletki doustne, prawdopodobne dawkowanie 2 razy na dobę
- krótki okres półtrwania, we krwi około 90 min
- minimalne efekty uboczne, np. senność przy zbyt dużej dawce leku
- lek był już testowany na grupie 3000 pacjentów jako lek nasenny, z różnych powodów nie został jednak zarejestrowany przez firmę
- lek był już testowany na „myszach Angelmana” , z pozytywnym skutkiem głównie w zakresie motoryki

OV101 jest lekiem, który jest najbliższym testowania w fazie klinicznej (czyli typowo na osobach z ZA). Firma planuje rozpocząć badanie na początku 2016 roku. Potrwa ono około 3 miesiące, grupą badaną będą osoby z Zespołem Angelmana po 16 roku życia. Będzie to randomizowana, podwójnie ślepa próba, co oznacza że ani lekarz ani pacjent nie będą wiedzieli czy pacjent otrzymuje lek czy placebo. W połowie 2016 roku powinny rozpocząć się badania na grupie dzieci młodszych. Jeśli efekty będą

rzeczywiście zadowolające ( chociaż OVID nie zakłada innej opcji ☺ ) firma planuje wprowadzić lek na rynek w 2018 roku!

## 2. Agilis Biotherapeutics

Ich pomysłem na leczenie jest terapia genowa...! Będzie ona polegała na użyciu adenowirusa (AAV) w celu przetransportowania i zaimplantowania w każdej komórce organizmu genu UBE3A, tak aby każda komórka miała możliwość produkowania białek kodowanych przez UBE3A.

Cechy leku:

- zastrzyki prawdopodobnie bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego – podanie podobne do znieczulenia zewnątrzoponowego lub punkcji lędźwiowej

- dawkowanie – jednorazowo

- lek nie był jeszcze testowany na ludziach, doskonalone są póki co modele zwierzęce (szczury i świny), z powodzeniem zakończyły się badania prowadzone przez dr Weebera na myszach

Badania nad tym lekiem są o wiele mniej zaawansowane niż nad OV101 i potrwać przynajmniej jeszcze kilka lat. Doskonalony jest w tej chwili wektor wirusa i sposób podania leku, jednak obiecano przedstawić więcej informacji o testach na zwierzętach na Gali FAST (Foundation For Angelman Syndrome Therapeutics) w grudniu 2015.

## 3. Isis Pharmaceuticals

Skupiają się oni na możliwości uruchomienia genu UBE3A na ojcowskim allelu chromosomu 15. Tworzą cząsteczkę nazwaną „małą molekułą” złożoną z oligonukleotydów ASO. Molekuła ta ma możliwość przyłączania się do znaku STOP na ojcowskim allelu i ma za zadanie zastopować STOP, czyli uruchomić nieczynny gen.

Cechy leku:

- prawdopodobnie iniekcje do płynu mózgowo-rdzeniowego ale z większą częstotliwością (2-3 razy w roku?)

Badanie jest póki co w najwcześniejszej fazie, wystąpienie na konferencji była pierwszą publiczną deklaracją firmy na temat prac nad lekiem dla osób z ZA. Niemniej jednak Isis prowadzi już badania z wykorzystaniem podobnego ASO wśród chorych na SMA (rdzeniowy zanik mięśni), badania są bardzo zaawansowane, przynoszą bardzo pozytywne rezultaty a FDA zaakceptowała ich prowadzenie nawet na małych dzieciach.

Jak widzicie prace trwają, w 2015 roku FAST przekazało już 1,6 mln\$ na projekty badawcze, a od 2011 roku przeznaczyło na badania 3,83 mln\$. Wszystkie trzy firmy farmaceutyczne zapewniły, że robią co tylko możliwe aby badania przebiegały sprawnie. Zainwestowali oni w programy ogrom pracy, czasu i pieniędzy więc podkreślają, że spodziewają się tylko sukcesów ☺

Równocześnie z badaniami prowadzone są prace nad stworzeniem testów, które w sposób obiektywny pozwolą ocenić działanie leków. Osoby z ZA prezentują tak liczne, różnorodne i różnie nasilone objawy, że wymaga to wiedzy i doświadczenia aby stworzyć testy oceniające skuteczność leku.

Wszystkie badania prowadzone są we współpracy z najlepszymi specjalistami zajmującymi się, od

wielu lat, problematyką Zespołu Angelmana:

dr. Edem Weeberem z Uniwersytetu Południowej Florydy

dr Arthurem Beaudet z Baylor College of Medicine

dr Ronaldem Thibertem z Massachusetts General Hospital w Bostonie, który pod swoją opieką ma w tej chwili ponad 170 dzieci z ZA!

Zdaje się ,że nie bez powodu mottem tegorocznej konferencji było „ hope inspired” (inspirowane nadzieją) ...