

**Naukowcy z Katedry Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego opracowali pierwszą na świecie metodę leczenia przyczynowego mukopolisacharydozy typu III, zwanej chorobą Sanfilippo. Będące obecnie na półmetku badanie kliniczne pierwszej fazy z udziałem 20 chorych prawdopodobnie potwierdzi skuteczność tej innowacyjnej metody terapeutycznej.**

Mukopolisacharydozy (MPS) są rzadko występującymi (raz na 100 tys. urodzeń) chorobami genetycznymi, polegającymi na braku lub znacznym obniżeniu aktywności enzymów lizosomalnych odpowiedzialnych za rozkład glikozoaminoglikanów (GAG). W rezultacie tylko częściowo zdegradowane glikozoaminoglikany akumulują się w lizosomach i przestrzeniach międzykomórkowych, co prowadzi do uszkodzeń komórek i całych narządów, a ostatecznie do wyniszczenia organizmu i przedwczesnej śmierci.

W Polsce najczęstszy jest typ III mukopolisacharydozy, stanowiący - według danych Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Pokrewne - około 50 proc. wszystkich przypadków MPS. U tych chorych brakuje enzymu rozkładającego jeden z GAG - siarczan heparanu (HS). Wczesne objawy choroby Sanfilippo (przepukliny, polipy błony śluzowej, problemy ze słuchem) są dosyć dyskretne, dlatego najczęściej rozpoznaje się ją dopiero w drugim stadium, gdy chory ma kilka lat. Najbardziej charakterystycznym objawem drugiej fazy jest nadaktywność ruchowa dziecka i problemy ze snem, połączone z regresem umysłowym. Postępujące uszkodzenia układu nerwowego prowadzą m.in. do utraty umiejętności mowy i rozumienia, kłopotów z połykaniem oraz poruszaniem się. U większości chorych występują epizody silnych biegunek, zmętnienie rogówki i drgawki. Rednia długość życia osób z chorobą Sanfilippo wynosi 14 lat.

#### Połączenie faktów

"Pomimo licznych prób leczenia choroby Sanfilippo za pomocą wprowadzania do organizmu brakującego enzymu, nikomu jeszcze nie udało się opracować skutecznej metody terapeutycznej. Dlatego my spróbaliśmy zupełnie innego podejścia - skoro degradacja glikozoaminoglikanu w centralnym układzie nerwowym jest mało efektywna i wydaje się, że nic na to nie można poradzić, trzeba obniżyć efektywność syntezy tego związku - wyjaśnia prof. dr hab. Grzegorz Węgrzyn z Katedry Biologii Molekularnej Uniwersytetu Gdańskiego. - Dzięki temu można uzyskać stan zbliżony do równowagi pomiędzy syntezą a degradacją GAG".

Gdańscy naukowcy odkryli, że substancją hamującą ekspresję genów syntetaz GAG jest genisteina - naturalna substancja należąca do grupy izoflawonów i występująca w dużym stężeniu m.in. w soi.

"Odkrycie terapeutycznych właściwości genisteiny polegało na skojarzeniu znanych od kilkunastu lat faktów. Wiadomo było, że do maksymalnej syntezy GAG niezbędny jest nabłonkowy czynnik wzrostowy EGF. Połączenie EGF z jego receptorem, tj. kinazą tyrozynową uruchamia wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnałów zakończony transkrypcją genów syntetaz GAG. Z drugiej strony istnieją publikacje dowodzące, że inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej receptora EGF jest genisteina. Odkopanie tych dwóch faktów w literaturze zajmującej się naukami czysto podstawowymi - zazwyczaj nieczytanej przez lekarzy - i połączenie ich ze sobą dało pomysł na wykorzystanie genisteiny w leczeniu mukopolisacharydoz. Co ważne, genisteina nie powoduje całkowitej inhibicji kinazy tyrozynowej, a jedynie obniża efektywność tego istotnego szlaku przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych" - mówi prof. G. Węgrzyn.

#### Pilotażowe badanie kliniczne

Pierwsze próby działania genisteiny prowadzone były w Katedrze Biologii Molekularnej UG na pobranych od pacjentów z chorobą Sanfilippo fibroblastach, które hodowano w obecności różnych stężeń genisteiny. Metodami biochemicznymi wykazano, że w komórkach tych obniżona została efektywność syntezy i poziom GAG. Analizy cytologiczne dowiodły natomiast, że widoczne pod mikroskopem elektronowym złogi GAG uległy wyraźnemu zmniejszeniu.

"Dysponując tymi rzetelnymi dowodami skuteczności genisteiny na poziomie komórkowym, rozpoczęliśmy pół roku temu pilotażowe badanie kliniczne z udziałem 20 pacjentów leczonych w Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie (badania kliniczne koordynuje prof. dr hab. med. Anna Tyłki-Szymańska przy współpracy z dr Anną Liberek z Akademii Medycznej w Gdańsku). Tych 20 osób stanowi około połowę wszystkich chorych na mukopolisacharydozę typu III w Polsce. W nawiązaniu z nimi kontaktu bardzo pomogło nam Stowarzyszenie Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Pokrewne - mówi prof. Grzegorz Węgrzyn. - Testowanym lekiem nie jest czysta chemicznie substancja, ale pozyskiwany z soi ekstrakt izoflawonów, przygotowywany przez firmę Biofarm. Badanie zaplanowane jest na rok, co trzy miesiące oznaczamy stężenie glikozoaminoglikanów w moczu pacjentów, badamy też morfologię włosa. Dotychczasowe wyniki są bardzo obiecujące - w wielu przypadkach obserwujemy zahamowanie postępu choroby i nawet poprawę niektórych parametrów".

#### Pomysłów nie brakuje

Zespół biologów z Gdańska pracuje też nad wykorzystaniem w terapii mukopolisacharydoz pochodnych genisteiny, które charakteryzowałyby się większą efektywnością w przyblokowaniu kinaz tyrozynowych oraz w pokonywaniu bariery krew-mózg.

"Opatentowanie takiej cząsteczki ułatwiłoby nam nawiązanie współpracy z przemysłem farmaceutycznym. W przypadku genisteiny, czyli cząsteczki znanej od dawna, mogliśmy opatentować jedynie jej użycie w konkretnym celu terapeutycznym, co jest rozwiązaniem zdecydowanie mniej atrakcyjnym dla firm farmaceutycznych - objaśnia prof. G. Węgrzyn. - Innym naszym pomysłem, do którego realizacji się obecnie szycujemy, jest sprawdzenie przy

wykorzystaniu chipów DNA, które dokładnie geny są wyciszane przez genisteinę. Może okazać się, że genisteina działa również na geny związane z innymi typami mukopolisacharydoz lub nawet z innymi chorobami lizosomalnymi, a wtedy można by ją wykorzystać znacznie szerzej niż tylko w leczeniu choroby Sanfilippo".

dr n. biol. Marta Koton-Czarnecka - Puls Medycyny