

Pierwsze próby zastąpienia defektywnego w chorobach lizosomalnych enzymu jego prawidłowym odpowiednikiem (tzw. Enzymatyczna Terapia Zastępcza, Enzymatyczne leczenie substytucyjne ang Enzyme Replacement Therapy (ERT) pojawiły się w połowie lat 60-tych ubiegłego wieku. Obecnie, obiecującym sposobem leczenia wydaje się być także tzw. terapia wzmacniająca (EET), w ramach której do organizmu wprowadza się cząsteczki pełniące funkcję tzw. farmakologicznych białek opiekuńczych, których zadaniem jest zwiększenie aktywności resztkowej nieprawidłowych białek enzymatycznych bez konieczności zastępowania ich prawidłowymi kopiami. Molekuły używane w EET mają przy tym dodatkową właściwość przenikania przez barierę krew-mózg, a zatem mogą okazać się przydatne w terapii lizosomalnych chorób przebiegających z neurodegeneracją.

Zanim jednak podjęto próby kliniczne w ramach EET, osiągnięto spektakularne sukcesy w leczeniu z wykorzystaniem ERT. Już w latach 70-tych podjęto próby infuzji ekstrahowanych i oczyszczonych enzymów ludzkich w chorobach: Sandhoffa, Fabry'ego, Pompego i Gauchera typu 1. Napotkano jednak kilka poważnych przeszkód, spośród których najważniejszymi okazały się: brak możliwości osiągnięcia wystarczających ilości enzymu wymaganych dla skuteczności terapii, brak modeli zwierzęcych chorób, niemożliwość zastosowania terapii celowanej oraz niezdolność enzymu do przenikania przez barierę krew-mózg.

Dopiero na początku lat 90-tych grupie Brady'ego udało się pokonać część powyższych problemów i zastosować po raz pierwszy skutecznie beta-glukozydazę w terapii choroby Gauchera. Przeprowadzone przez nich próby dowiodły, że ERT w chorobie Gauchera znacznie redukuje objawy trzewne choroby, pancytopenię oraz inne objawy kliniczne. W ciągu ostatnich 10 lat, ERT zastosowano u ponad 3000 chorych z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1.

Obecnie ERT, poza chorobą Gauchera, znajduje zastosowanie w chorobie Fabry'ego, Pompego oraz MPS I, II i VI. W chorobie Fabry'ego wykorzystuje się rekombinowaną ludzką alfa-galaktozydazę A pod postacią dwóch preparatów o podobnych własnościach biochemicznych: Fabrazyme (Genzyme) oraz Replagal (Transkaryotic Therapies, Shire) (patrz także: Choroba Fabry'ego). Z kolei, niedawno FDA zatwierdziła preparat alfa-glukozydazy (Myozyme) firmy Genzyme do stosowania u chorych z rozpoznaniem choroby Pompego, jako lek znacznie redukujący zapotrzebowanie na oddech wspomagany u tych chorych. Poprawę wydolności fizycznej i oddechowej zaobserwowano także u chorych z MPS I, u których zastosowano preparat alfa-iduronidazy – Aldurazyme. Został on dopuszczony do użytku w roku 2003 przez FDA oraz EMEA. W fazie badań klinicznych są w chwili obecnej próby ERT z sulfatazą alfa-iduronianu w MPS II oraz arylsulfatazą B w MPS VI (firma BioMarin Pharmaceutical).

W sumie, ERT okazuje się być metodą leczenia dobrze tolerowaną przez chorych, a także zdolną do odwrócenia trendu akumulacji niebezpiecznego substratu w komórkach. Należy jednak pamiętać, że terapia trwa przez całe życie, a jej efektywność zależy w pewnym stopniu od dawki podawanego preparatu, co odzwierciedla różne zapotrzebowanie na enzym w różnych kompartmentach organizmu.

Niezwykle atrakcyjną metodą terapii w przyszłości może się okazać enzymatyczna terapia wzmacniająca (EET). Pozwala ona na „uratowanie” nieprawidłowych form naturalnie występującego w organizmie enzymu (ale o obecnej jeszcze częściowo aktywności) przed wewnątrzkomórkową degradacją. Dotychczas, doświadczenia z użyciem farmakologicznych białek opiekuńczych w próbach terapii m.in. mukowiscydozy i niedoboru alfa-antytrypsyny wykorzystano u chorego z tzw. sercową odmianą choroby Fabry'ego. W ciągu kilku lat obserwacji, po zastosowaniu galaktozy w dawce 1g/kg u tego pacjenta, zaobserwowano znaczący wzrost parametru frakcji wyrzutowej lewej komory, redukcję grubości ścian komór i ogólnej masy serca.

Pomimo szeregu istotnych postępów w leczeniu chorych z wykorzystaniem ERT i EET istnieje wciąż szereg wyzwań w tej dziedzinie. Jednym z nich jest obecnie brak możliwości leczenia chorób lizosomalnych przebiegających z neurodegeneracją. Rozwiązaniem tego problemu mogą się okazać zwłaszcza nowe metody EET, celowane na komórki nerwowe.

Krzysztof Szczaluba - Genetyk

Na podstawie:

Desnick RJ: Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases.

JInherit Metab Dis 27(2004): 385-410

oraz

Germain DP: Enzyme replacement therapies for lysosomal storage disorders. M S-Medecine Sciences 21(2005):77-83