

Samantekt frá ESPKU fundinum
á Grand Hótel, 3.-4. október
2008

Jón Már Björnsson

Yfirlit

- Langar hlutlausar amínósýrur (LNAA) : *Francjan van Spronsen; NL*
- LNAA sem meðferðarúrræði fyrir ómeðhöndlaða, fjölfatlaða einstaklinga með PKU : *Kathryn Moseley; USA*
- Náttúrulegt prótein, glycomacropeptíð (GMP) með lágt phe innihald, til notkunar í PKU diet : *Denise Ney; USA*
- BH4 – fyrir hverja? : *Nenad Blau; Sviss*
- Phenylalanine lyase (PAL) ensím sem brýtur niður phe – vandamál og möguleikar : *Christineh Sarkissian; Kanada*
- Gena lækningar (gene therapy) : *Cary Harding ; USA*

Langar, hlutlausar amínósýrur Long Neutral Amino Acids (LNAA)

Francjan van Spronsen, Groningen, Hollandi

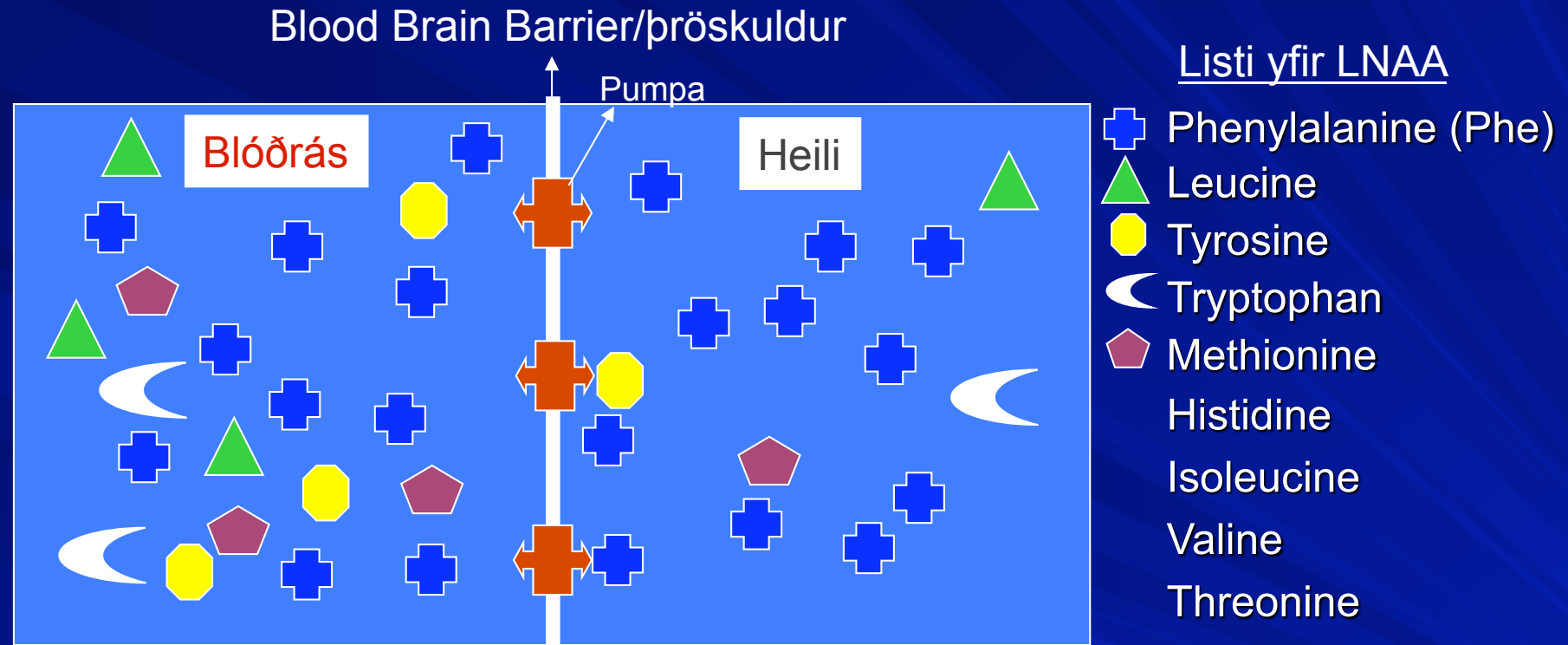
Meðferð sem gengur út á að minnka styrk phe í heila án þess endilega að draga úr styrk phe í blóði – hugmyndin er að vernda heilann fyrir phe og þannig koma í veg fyrir skaða á heilavef

Byggir á því að það er “samkeppni” milli phe og annarra LNAA að komast inn í heila með aðstoð sérstakra “pumpa” sem flytja sérvalin efni úr blóðrás inn í heila

Pumpurnar anna bara tilteknum fjölda af LNAA og ef t.d. styrkur phe í blóði er hár þá vinnur phe í “samkeppninni” og mikið af phe er dælt í heilann á kostnað annarra LNAA = hár phe styrkur í heila og óvanalega lágur styrkur af öðrum (nauðsynlegum) LNAA

Með því að taka töflur sem innihalda hinar LNAA má jafna leikinn, þá eykst styrkur þeirra í blóði og samkeppnin um pumpurnar verður jafnari og magn phe í heila minnkar en magn hinna LNAA eykst

LNAA – Spronsen - frh.



Hár styrkur phe í blóði leiðir til aukins styrks á phe í heila á kostnað hinna LNAA amínósýranna

LNAA töflurnar (NeoPhe; PreKunil; Avenil) innihalda blöndu af hinum LNAA en deilt er um hvernig blandan á að vera samsett, hvaða hlutföll af LNAA eru best – ætti að endurspeglar náttúruleg hlutföll í heila?

LNAA – Spronsen - frh.

Hvað veldur skemmdum í heila? Er það of hár phe styrkur eða er það of lágur styrkur af öðrum nauðsynlegum LNAA?

Vitað er að lægri styrkur á t.d. Tryptophan og Tyrosine (LNAA) leiðir til lægri styrks á serotonin og dopamine sem eru mikilvæg boðefni í heila

Leucine virðist virka best í að hindra aðgang phe að pumpunum

Hvaða áhrif hefur það að hafa háa styrki af LNAA í blóði?



LNAA meðferð virðist líka leiða til lækkunar (25%) á phe í blóði og er skýringin líklega samkeppni í frásogi á LNAA úr meltingarvegi í blóðrás, ekki eins mikið af phe frásogast þegar mikið er af hinum LNAA

Í raun svipuð samkeppnishugmynd og um flutning LNAA í heila

LNAA – Spronsen og Kirsten Ahring - frh.

LNAA meðferð (PreKunil; Avonil; NeoPhe):

- frá 8 ára aldri; oft sem “plan B” meðferð ef diet gengur illa
- 1 tafla/kg/dag; ca. 50 töflur fyrir unglíng/dag, með mat
- má ekki nota á meðgöngu (né í undirbúningi)
- hægt að nota fyrir einstaklinga sem voru ekki greindir (á stofnunum)

Mjög mikið notað í Danmörku en ekki jafn algengt annarsstaðar

Fullorðnir PKU einstaklingar í DK:

- 70% á LNAA
- 10% á aa diet
- 20% ekki á diet

LNAA sem meðferðarúrræði fyrir ómeðhöndlaða, fjölfatlaða einstaklinga með PKU Kathryn Moseley, Los Angeles, USA

Ómeðhöndlaðir einstaklingar með (klassískt) PKU geta orðið fjölfatlaðir og verið mjög erfiðir í allri umönnun á stofnunum

Markmið tilraunarinnar var að athuga hvort 1 árs LNAA meðferð gæti marktækt auðveldað umönnunina og jafnvel dregið úr kostnaði við umönnun

Tíu ómeðhöndlaðir einstaklingar með PKU voru látnir á LNAA meðferð í eitt ár og áhrif á hegðun voru metin sem og mögulegur sparnaður í kostnaði

Niðurstaðan sýndi að hegðunin batnaði til muna og var fylgni milli þess og aukins styrks Tyrosin í blóði og lækkunar á phe/tyr hlutfalli í blóði

Jafnframt minnkaði kostnaður við umönnum um helming vegna minnkaðrar lyfjagjafar og möguleika á að færa einstaklinginn á “auðveldari deild”

Náttúrlegt prótein, glycomacropeptíð (GMP) með lágt phe innihald, til notkunar í PKU diet

Denise Ney, Wisconsin, USA

Við ostaframleiðslu fellur til mikið af “whey” (“mysa”) sem inniheldur GMP sem er náttúrlegt prótein sem inniheldur lítið af phe (0,5 g/100 g) og bragðast vel og því tilvalið til matargerðar, til að auka fjölbreytni. Fyrir hver 10 kg af osti sem búinn er til, verða til 90 kg af “mysu” – svo þarf að vinna GMP úr því, kostnaðarsamt

Það þarf að bæta ýmsum nauðsynlegum amínósýrum (his/leu/trp/tyr) út í

Greindi frá rannsóknum í PKU músunum og einstaklingum með PKU

PKU músir sem fengu GMP:

- stækkuðu jafnt og venjulegar músir og einnig eins og PKU músir sem voru á PKU diet => GMP virkar ekki verr en PKU diet
- voru með um 10% lægri phe gildi í blóði og um 20% lægri phe gildi í heila samhliða aukningu á amínósýrunum isoleucine, threonine og valine

GMP - Denise Ney - frh

Stutt rannsókn á 11 einstaklingum með klassískt PKU – voru settir á GMP diet í 4 daga í stað PKU diets; allt gekk vel, engar aukaverkanir eða breytingar sjáanlegar

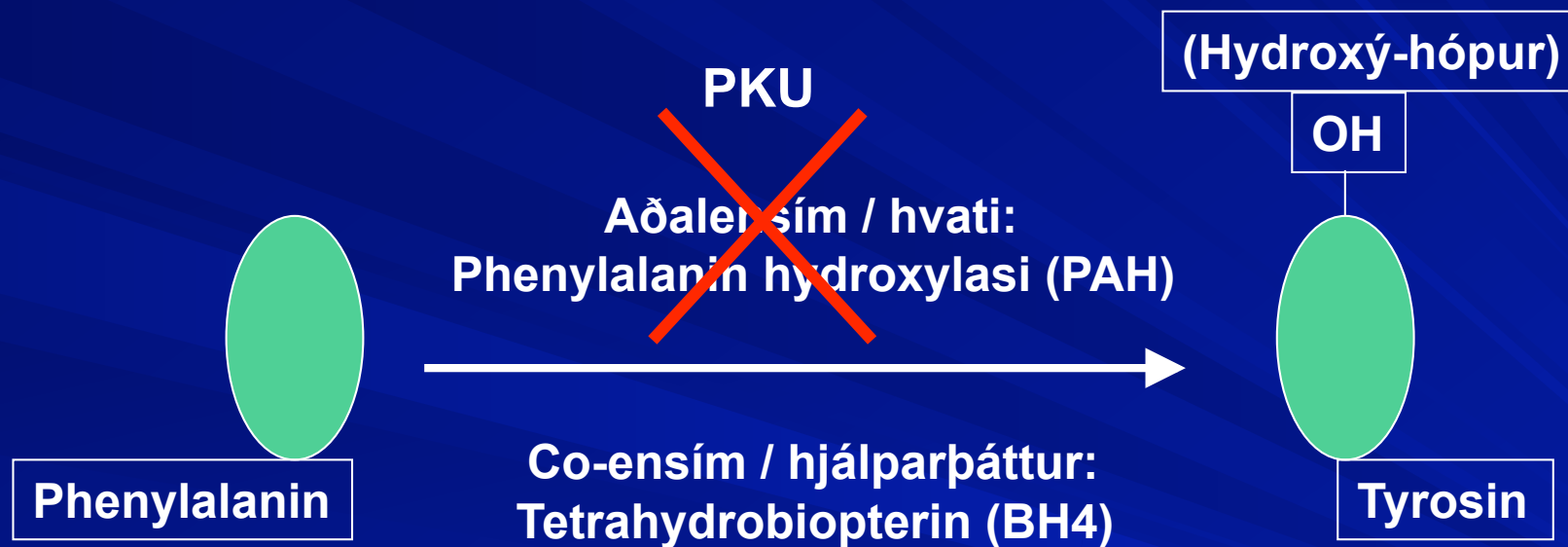
Einn einstaklingur (Matt; 29 ára; R261Q/R408W) var á GMP diet í 15 vikur. Hafði gengið illa á PKU diet og prófaði LNAA en fékk þá aukna tíðni floga og hætti (flog tengd því að hann hætti 12 ára á PKU diet)

Gekk vel að vera á GMP diet, phe gildi lækkuðu um 14% (660 umol/L) miðað við PKU diet. Lækkun gæti verið tengd meiri inntöku af LNAA = dregur úr frásogi á phe og flutningi í heila. Mun betri meðferðarfylgni.

Jafnframt vísbendingar um að GMP diet metti betur en PKU diet – mælingar á Ghrelin styðja það. Ghrelin er hormón framleitt í meltingarvegi og aukin framleiðsla framkallar hungurstilfinningu => minna Ghrelin-magn á GMP diet samanborið við PKU diet

Sagði að osteoporosis (beinþynning; ↓ BMD) væri vandamál í USA hjá einstaklingum með PKU á langvarandi PKU diet – huga betur að því

BH4 – fyrir hverja? Nenad Blau, Zurich, Sviss



531 mismunandi stökkbreytingar fundnar í PAH geninu

BH4 – Nenad Blau - frh

- Uppgötvað 1963 að BH4 er hjálparþáttur fyrir PAH (o.fl. ensím)
- Fram til 1999 var erfitt að búa til hreint BH4, töflurnar innihéldu blöndu af tveimur BH4 afleiðum (67% 6R-BH4 og 33% 6S-BH4)
- 1999 tókst að búa til hreint 6R-BH4 og þá fóru að birtast fyrstu greinarnar um áhrif BH4 á phenylalanin gildi hjá sumum einstaklingum með PKU, með ákveðnar PKU stökkbreytingar
- Framleiðslan er dýr, frekar flókin, töflurnar eru stórar, súrar á bragðið, viðkvæmar fyrir ljósi, þurfa að geymast við -20°C og þarf að taka margar á dag, t.d. 3x4 töflur fyrir 50 kg einstakling
- Fyrirtækið Biomarin (USA) er að markaðsetja “Kuvan” BH4 töflur sem eru minni, ekki jafn súrar og geymast betur
- Kuvan samþykkt á Evrópumarkað í des 2008 - verður allsráðandi og verð gæti hækkað

BH4 – Nenad Blau - frh

Samanburður á Kuvan og “BH4” töflum:

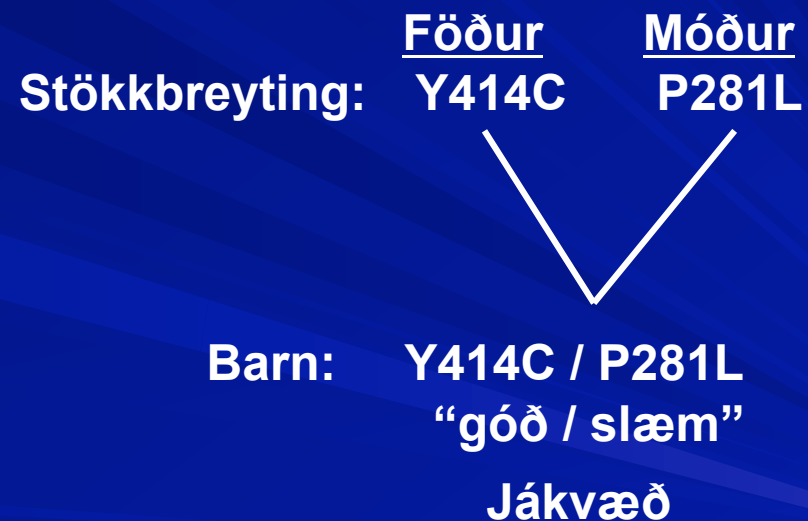
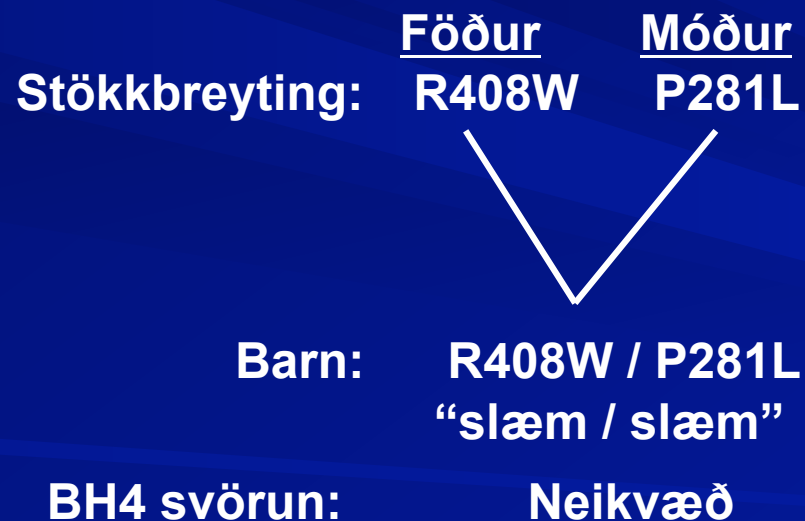
- Kuvan 100 mg töflur – taka einu sinni á dag; geyma við herbergishita
- BH4 50 mg töflur – þrjár gjafir yfir daginn; geyma í frysti
- Aukaverkanir Kuvan (fátíðar): magaverkir; hausverkur; ógleði; uppköst

Nenad blau er sterkur fylgismaður BH4 meðferðar og sér beina tengingu ákveðinna PKU stökkbreytinga og svörunar BH4 meðferðar

- Ef stökkbreytingin er þannig að engin virkni er til staðar í ensíminu þá þarf ekki einu sinni að prófa BH4 svörun
- Ef það virkar ekki strax þá mun það ekki virka síðar
- Ef það virkar þá munu áhrif BH4 ekki dofna með tíma (árum)
- Varðandi BH4 meðferð fyrir “maternal pku” – frekari rannsókna þörf (USA) en ítrekaði að BH4 er hættulaust

BH4 – Nenad Blau - frh

Til að BH4 meðferð hjálpi verður einhver virkni að vera til staðar í “PKU” (PAH) ensíminu, það má ekki vera alveg dautt/ónýtt. Einstaklingar með PKU eru alltaf með galla í báðum eintökum PAH gensins, annan gallann frá móður og hinn frá föður



PAL ensím sem brýtur niður phe

Christineh Sarkissian, Montreal, Kanada

PAL (phenylalanine lyase) er ensím úr blágrænþörungum sem getur brotið niður phe (myndast reyndar ekki Tyrosin) og þannig komið í veg fyrir uppsöfnum á því

Vandamálið er að koma PAL-ensíminu (/prótein) í heilu lagi á leiðarenda (lifrín) og að það sé ekki brotið fljótt niður af líkamanum (meltingarkerfi og ónæmiskerfi)

Lyfjagjöf um munn virðist ekki vera möguleg => stungulyf (undir húð)

Lausn á niðurbroti PAL = PEG-PAL (PolyEtyleneGlycol) ; PEGylated = húðað með PEG til að vernda PAL ensímið fyrir niðurbroti = lengir líftíma
PAL = þarf ekki að sprauta eins oft

Helmingunartími PAL er um 100 klst ; líklega þarf að sprauta 1x /viku og magnið er um 0,2 mg/kg

PAL - Christineh Sarkissian - frh

Búið að gera tilraunir á PKU músum með PEG-PAL og þær gengu vel:

- ✓ lægri phe gildi í blóði og heila; eðlileg gildi
- ✓ mýsnar fengu aftur nær eðlilegan lit á feldinn (dekkist, svart)
- ✓ þyngdust eðlilega og hegðun/hreyfing eðlileg
- ✓ meiri áhrif í kk músum en kvk músum (þó ekki í heila – estrogen áhrif?)
- ✓ sprautaðar 1x/viku í 120 daga (undir húð (sc); en ip; iv og im virkar líka)

Rannsóknir hafnar í fólki; klínískar Fasa 1 tilraunir; hófust mitt ár 2008; er núna að fara að byrja Fasa 2 tilraunir (Biomarin; USA)

Ef allt gengur vel gæti þetta verið komið á markað eftir 4-6 ár

Það góða við PAL meðferðina er að hún virkar fyrir alla með PKU, óháð gerð stökkbreytinga

PAL - Christineh Sarkissian - frh

Klíniskar lyfjatilraunir í fólki – nauðsynlegt til að koma tilraunalyfi á markað

Ferlið í grófum dráttum:

Fasi 1: nokkrar stuttar tilraunir; < 100 manns; smáhækkandi lyfjagjafir og kanna líftíma lyfs og áhrif/aukaverkanir; ekki sjúklingar; < 6 mán

Fasi 2: lengri tilraunir; 100-300 manns; áhrif metin á sjúkdóm; öryggi; lyfjaskammtar; áhrif á önnur lyf; 1-2 ár

Fasi 3: lengri tilraunir; stærra úrtak; fjölbjóðleg; samanburður við lyfleysu / hefðbundna meðferð; tvíblind rannsókn; 1-3 ár

Ef allt gengur vel er hægt að sækja um leyfi til markaðssetningar eftir Fasa 3

Fasi 4: rannsóknir eftir að lyf er komið á markað til að fylgja eftir lyfinu

Genalækningar

Cary Harding; Portland, USA

Genalækningar ganga út á að ferja inn gen (í frumur líkamans) sem skráir fyrir starfhæfu próteini/ensími – í tilfalli PKU er þá lykilatriði að koma heilbrigðu PKU (/"PAH"/) geni í erfðæfni lifrarfruma

Vandamálín eru ýmisleg, t.d.:

- að koma geninu inn í erfðæfni réttu frumanna
- að innlimun gensins trufli ekki önnur gen (tilviljanakennd innlimun)
- að "lækningin" endist, frumurnar/dótturfrumur lifi jafnlengi og einstaklingurinn (lækna "stofnfrumur")
- að sterk og góð tjáning á heilbrigða geninu haldist í "læknuðu" frumunum
- að genaferjan valdi ekki ónæmissvörun

Genalækningar í PKU músum – tókst að lækka phe gildi tímabundið en svo fjöruðu áhrifin út; aðallega vegna þess að notuð var genaferja sem innlimar ekki genið í erfðæfnið = nýja genið "týnist" í frumuskiptingum og ekki er hægt að sprauta aftur inn genaferjunni vegna ónæmissvörunnar

Genalækningar

Cary Harding; Portland, USA

Reyndu að leysa vandamálið með langtímalækningu með því að koma nýja geninu fyrir í frumum sem skipta sér sjaldan = vöðvafrumur

Vöðvafrumur sjá vanalega ekki um phe niðurbrot og því bjuggu þeir til genaferju sem inniheldur heilbriggt PKU (“PAH”) gen ásamt genum (2 stk) sem sjá um myndun BH4 = allt sem þarf til að brjóta niður phe og sprautuðu þessu í kálfvöðva músa

Þetta virkaði !!?

Sprautuðu einu sinni og phe gildin lækkuðu og hafa verið í lagi í meira en eitt ár !?



Vita ekki alveg hvað er að gerast – gerist niðurbrotið í vöðva eða fara PAH og BH4 til lifrarinnar? Þörf á meiri rannsóknum!

TAKK FYRIR!

