

## Αναφορά από το ReCognitION: Ορόσημο σε ένα εναλλακτικό μονοπάτι προς την εξατομικευμένη ιατρική για την Μυστονική Δυστροφία (DM1)

Το χρηματοδοτημένο από την Ευρωπαϊκή Ένωση ερευνητικό πρόγραμμα ReCognitION έφτασε στο τέλος του. Η αναφορά αυτή συνοψίζει τα ευρήματά της.

Το ReCognitION είναι ένα πρόγραμμα που ήρθε σε συνέχεια της κλινικής δοκιμής OPTIMISTIC. Η OPTIMISTIC απέδειξε το δυνητικό όφελος της Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (CBT-Cognitive Behavioral Therapy), μια παρέμβαση τρόπου ζωής στην δραστηριότητα και την κοινωνική συμμετοχή των ασθενών με Μυστονική Δυστροφία 1 (DM1)<sup>1</sup>.

Η κεντρική υπόθεση του προγράμματος είναι πως οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με την θετική απόκριση στην Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (CBT) μπορούν να ενοποιηθούν ή να ενισχυθούν με τις συμβατικές φαρμακευτικές αγωγές που στοχεύουν στην ίδια διαδικασία.

Η ReCognitION είναι μια προ-κλινική μελέτη που αξιοποιεί όλες τις πληροφορίες και το υλικό που συλλέχθηκαν από την μελέτη OPTIMISTIC, χωρίς περαιτέρω κλινικές έρευνες.

Η μελέτη διεξήχθη σε τρία βήματα:

- Έλεγχος στο αίμα μορίων που αντικατοπτρίζουν την σοβαρότητα της νόσου και την απόκριση στην CBT.
- Αναγνώριση φαρμάκων που στοχεύουν μοριακές διεργασίες που επηρεάζονται από την CBT, προτεραιοποιώντας τα φάρμακα που έχουν ήδη λάβει έγκριση για κλινική χρήση (επαναστόχευση φαρμάκων),
- Μέτρηση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων σε κύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με DM1 καθώς και σε μοντέλα ποντικών.

### Μοριακό Προφίλ, βιοδείκτες και ανίχνευση βιολογικών μονοπατιών

Αναγνωρίσαμε ένα μεγάλο εύρος μορίων στο αίμα που αντικατοπτρίζουν την σοβαρότητα της νόσου. Μερικά από τα μόρια-βιοδείκτες υποχώρησαν σε πιο φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που ωφελήθηκαν από την CBT, σηματοδοτώντας αυτά τα γονίδια ως υποψήφιους βιομάρτυρες απόκρισης στην θεραπεία.

Αυτά τα αποτελέσματα τονίζουν την δυνατότητα να βρεθεί σχετική πληροφορία στο αίμα των ασθενών με DM1 και να ανοίξουν τον



δρόμο για αιματολογικούς ελέγχους λιγότερο επεμβατικούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας νέων παρεμβάσεων μελλοντικά.

<sup>1</sup>Lancet Neurol. 2018 Aug;17(8):671-680.

## Αξιολόγηση των φαρμάκων και των θεραπευτικών στόχων σε ζωικά μοντέλα

Μερικά από τα μόρια βιομάρτυρες ανέδειξαν πιθανούς στόχους για τα ήδη υπάρχοντα φάρμακα τα οποία στη συνέχεια ελέγχθηκαν σε κύτταρα ασθενών με DM1 ή σε μοντέλα ποντικών.

Το βηξαροτένιο (bexarotene) ήταν το πιο υποσχόμενο μόριο που αναδείχθηκε στον μοριακό έλεγχο. Το βηξαροτένιο που είναι ήδη εγκεκριμένο για χρήση σε ανθρώπους, δοκιμάστηκε σε κύτταρα ασθενών με DM1 και σε μοντέλα ποντικών DMSXL.



Δυστυχώς τα πειράματα δεν παρείχαν μια τεκμηρίωση για την θετική επίδραση του βηξαροτενίου στον μηχανισμό της πάθησης αλλά ούτε και στην μυϊκή δύναμη και την συμπεριφορά των ποντικών.

Η σύμπραξη του ReCognitION αξιολόγησε επίσης δυο υποψήφια φάρμακα που είχαν προηγουμένως αναγνωρισθεί για την DM1: την μετφορμίνη<sup>2</sup> και την βορινοστάτη<sup>3</sup>. Στο πλαίσιο του ReCognitION, μελετήθηκε αν ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν πιο αποτελεσματικός από την χρήση καθενός εκ των δυο φαρμάκων από μόνο του.

Η υπόθεση αυτή αποδείχθηκε σε καλλιέργεια νευρώνων προερχόμενη από ασθενείς με DM1 όπου η συνδυαστική θεραπεία επέτρεψε την χαμηλότερη δοσολογία των επί μέρους φαρμάκων. Στα μοντέλα ποντικών με DM1, η βορινοστάτη αποδείχθηκε να έχει θετική επίδραση αλλά η μετφορμίνη όχι, καταστρώντας δυνατή την αξιολόγηση του συνδυασμού τους.

<sup>2</sup> Η Μετφορμίνη είναι ένα αντιδιαβητικό φάρμακο

<sup>3</sup> Η Βορινοστάτη είναι ένα φάρμακο εγκεκριμένο για την καταπολέμηση κάποιων μορφών καρκίνων

## Συμπέρασμα

Το πρόγραμμα ReCognitION βελτίωσε σημαντικά τις συνεργασίες στο πεδίο της DM1 και συγκεκριμένα στο πεδίο των βιοδεικτών και της αξιολόγησης των φαρμάκων ενώ παρήγαγε πολλά νέα δεδομένα. Αποδείχθηκε ότι η DM1 αφήνει ένα μεγάλο αποτύπωμα σε επίπεδο RNA και πρωτεΐνης στο αίμα.

Μέσω του προγράμματος ReCognitION χαρτογραφήθηκαν οι μοριακοί μηχανισμοί που συνδέονται με τη θετική απόκριση της

Αναγνωρίστηκαν υποψήφιοι βιοδείκτες για την παρακολούθηση της σοβαρότητας της νόσου καθώς και της απόκρισης στην θεραπεία οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αναπληρωματικά καταληκτικά στοιχεία για μελλοντικές κλινικές δοκιμές.

Γνωσιακής Συμπεριφορικής Θεραπείας (CBT) σε ασθενείς με Μυοτονική Δυστροφία και αποκαλύφθηκαν νέοι θεραπευτικοί στόχοι.

Η πρόσδεση ήδη υφιστάμενων φαρμάκων σε αυτούς τους στόχους μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα από τα οποία υποφέρουν οι ασθενείς με DM1, αλλά μένει ακόμα να

αναγνωρισθεί ένα νέο υποσχόμενο υποψήφιο φάρμακο.

**Αν θέλετε να μάθετε περισσότερα...**

- Neault, N., Ravel-Chapuis, A., Baird, S. D., Lunde, J. A., Poirier, M., Staykov, E., ... & MacKenzie, A. E. (2023). Vorinostat Improves Myotonic Dystrophy Type 1 Splicing Abnormalities in DM1 Muscle Cell Lines and Skeletal Muscle from a DM1 Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4): 3794. <https://doi.org/10.3390/ijms24043794>
- Van Cruchten RTP, van As D, Glennon JC, Van Engelen BGM, 't Hoen PAC, OPTIMISTIC consortium, ReCognitiON consortium (2022) Clinical improvement of DM1 patients reflected by reversal of disease-induced gene expression in blood. *BMC Med.* 20:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02591-y>
- Berenger-Currias, N., C. Martinat, and S. Baghdoyan (2023) Pluripotent Stem Cells in Disease Modeling and Drug Discovery for Myotonic Dystrophy Type 1. *Cells* 12(4). <https://doi.org/10.3390/cells12040571>
- Website: [www.optimistic-dm.eu/recognition](http://www.optimistic-dm.eu/recognition)