

Enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu mukopolisacharydoz

Enzyme replacement therapy in treatment of mucopolisaccharidoses

Katarzyna Prusek, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Słowa kluczowe: mukopolisacharydozy, enzymatyczna terapia zastępcza, laronidaza, galsulfaza, idursulfaza.

Key words: mucopolisaccharidoses, enzyme replacement therapy, laronidase, galsulfase, idursulfase.

Streszczenie

Mukopolisacharydozy (MPS) są grupą chorób będących wynikiem nadmiernego gromadzenia glikoaminoglikanów w komórce (tab. I). Te makrocząsteczki w prawidłowych warunkach są rozkładane w lizosomach przez enzymy hydrolityczne. W przypadku braku lub upośledzonej aktywności hydrolaz lizosomalnych dochodzi do nagromadzenia glikoaminoglikanów, zwiększenia rozmiarów komórki z następczym uszkodzeniem lub upośledzeniem funkcjonowania organizmu. Wprowadzenie enzymatycznej terapii zastępczej (*enzyme replacement therapy* – ERT) umożliwiło względnie skuteczne leczenie pacjentów z mukopolisacharydozami, którzy dotychczas mogli być leczeni jedynie w sposób objawowy (tab. II). Obecnie ERT dostępna jest w przypadku MPS typu I, II i VI. W każdej z tych chorób okresowo drogą dożylną uzupełniany jest brakujący enzym. Udowodniono, iż ERT istotnie wpływa na poprawę jakości życia chorych, zmniejszając nasilenie większości objawów, podawany enzym nie przenika natomiast bariery krew–mózg, nie wpływa zatem na zmiany neurologiczne.

Mukopolisacharydozy (MPS) należą do rodziny ok. 30 lizosomalnych chorób spichrzeniowych, które są wynikiem postępującej akumulacji w komórce określonych cząsteczek. Te makrocząsteczki w warunkach prawidłowych są rozkładane w lizosomach przez enzymy hydrolityczne. Lizosomy z uwagą na swoją funkcję trawienia wewnątrzkomórkowego można nazwać centrum „recyclingu” komórki. W sytuacji kiedy w lizosomach brakuje hydrolaz lub funkcjonują one nieprawidłowo, dochodzi do nagromadzenia nierozłożonych substancji, a w rezultacie zwiększenia rozmiarów komórki, powodującego uszkodzenie lub upośledzenie czynności narządów.

Summary

Mucopolisaccharidoses (MPS) are a group of disorders resulting from the accumulation of glycosaminoglycans in the cell (Table I). Under normal conditions, these macromolecules are digested by hydrolytic enzymes in the lysosomes. When the enzymes are absent or their activity is impaired, glycosaminoglycans accumulate leading to enlargement of the cell and tissue damage with organ dysfunction. Enzyme replacement therapy (ERT) is a relatively effective method for treatment of MPS patients, who up till now, could be treated by palliative care only (Table II). Currently, ERT is available to patients with MPS type I, II and VI. In each type of the disease, the absent enzyme is replaced by repeated intravenous infusions. ERT has been proven successful in minimising the major symptoms in patients and, consequently, improving their quality of life. The enzyme does not cross the blood-brain barrier, thus it has no influence upon neurological abnormalities.

W przypadku MPS gromadzącymi się makrocząsteczkami są glikoaminoglikany, nazywane uprzednio kwaśnymi mukopolisacharydami, skąd zresztą zaczerpnięto nazwę tej grupy chorób. Każdy z poszczególnych typów mukopolisacharydoz jest spowodowany brakiem lub dysfunkcją innego enzymu [1] (tab. I).

Glikoaminoglikany są nierozgałęzionymi polisacharydami zbudowanymi z powtarzających się cząstek dwucukrów. Będąc istotnym składnikiem tkanki łącznej, stanowią jeden z podstawowych elementów budulcowych organizmów żywych. Mogą być kowalencyjnie połączone z białkiem, tworząc proteoglikany. To dzięki

Adres do korespondencji:

dr Katarzyna Prusek, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: katarzyna.prusek@hotmail.com

Praca wpłynęła: 8.03.2011 r.

Tabela I. Mukopolisacharydozy**Table I.** *Mucopolisaccharidoses*

Nazwa systematyczna	Nazwa eponimiczna	Brakujący enzym	Spichrzany glikozoaminoglikan
MPS I	Hurler lub Scheie, lub Hurler-Scheie	α -L-iduronidaza	siarczan heparanu siarczan dermatanu
MPS II	Hunter	sulfataza-L-iduronianu	siarczan heparanu siarczan dermatanu
MPS III	Sanfilippo A-D	heparano-N-sulfataza α -N-acetyloglukozaminidaza α -glukozaminidyno-acetylotransferaza acetylokoenzymu A N-acetyloglukozamino-6-sulfataza	siarczan heparanu
MPS IV	Morquio A-B	galaktozo-6-sulfataza	siarczan keratanu siarczan chondroityny
MPS VI	Maroteaux-Lamy	arylosulfataza B	siarczan dermatanu
MPS VII	Sly	β -glukuronidaza	siarczan heparanu siarczan dermatanu siarczan chondroityny
MPS IX	Natowicz	hialuronidaza	kwas hialuronowy

Uwaga: Nie są w użyciu nazwy MPS V (postać MPS I) i MPS VIII (postać MPS VI).

glikozoaminoglikanom, które w swoisty sposób „chłoną” cząsteczki wody, tkanka łączna jest do pewnego stopnia sprężysta oraz odporna na działanie siły nacisku. Właściwość ta pozwala zapewnić prawidłową czynność chrząstek, ścięgien, skóry, a także zastawek serca czy ciała szklстого oka oraz kości. Postęp kliniczny choroby jest proporcjonalny do ilości nagromadzonych glikozoaminoglikanów. W przypadkach MPS występuje wiele różnorodnych objawów, często nakładających się na siebie, oraz różne stopnie ciężkości. Dlatego też trudne jest zdefiniowanie ostrych różnic w obrazie klinicznym między poszczególnymi jednostkami chorobowymi [2, 3].

Wyróżnia się kilka typów MPS. Enzymatyczna terapia zastępcza (*enzyme replacement therapy* – ERT) w leczeniu MPS jest istotnym postępowaniem w przypadku chorób uwarunkowanych genetycznie. Jest ona nadzieją dla tych chorych, którzy do tej pory mogli być leczeni jedynie objawowo (tab. II). Enzymatyczną terapię zastępczą stosuje się obecnie w trzech typach MPS, w każdym z nich wykorzystywany jest swoisty dla danego typu enzym, którego skutek defektu genetycznego brakuje u chorego [4]. I tak, w przypadku typu I zastępuje się brakującą α -N-iduronidazę, w typie 2 wprowadza się do organizmu sulfatazę-L-iduronianu, natomiast w typie 6 używa się arylosulfatazy B.

Nagromadzenie glikozoaminoglikanów w komórkach odgrywa zasadniczą rolę w patogenezie MPS.

Objawy kliniczne MPS głównie dotyczą więc tkanek, w których zawartość glikozoaminoglikanów jest szczególnie duża. Objawy neurologiczne, objawy ze strony narządów zmysłów (niedostuch, zaćma, zwyrodnienie siatkówki) oraz niesprawność intelektualna wynikają z akumulacji glikozoaminoglikanów w układzie nerwowym. Niejednokrotnie u chorych obecne są wady zastawkowe. Często są nawracające zakażenia dróg oddechowych, choroby obturacyjne płuc oraz bezdech senny. Niezmiernie charakterystyczne są specyficzne rysy twarzy chorych, niski wzrost, deformacje kostne, sztywność stawów, powiększenie narządów wewnętrznych. Objawy poszczególnych typów MPS są liczne, w wielu przypadkach bardzo podobne. Mukopolisacharydozy są dziedziczone w sposób autosomalny recesyw-

Tabela II. Aktualnie używane substancje w enzymatycznej terapii zastępczej**Table II.** *Substances currently used in the enzyme replacement therapy*

Substancja	Typ MPS	Zastępowany enzym
laronidaza	I	α -L-iduronidaza
galsulfaza	VI	arylosulfataza B
idursulfaza	II	sulfataza-L-iduronianu

ny, z wyjątkiem zespołu Huntera, dziedzicznego w sprzężeniu z chromosomem X [3].

W większości przypadków postawienie diagnozy jest możliwe na podstawie analizy objawów klinicznych oraz badania moczu (stwierdza się zwiększone wydalanie glikoaminoglikanów). Wykonywana jest również diagnostyka prenatalna (drogą amniocentezy i biopsji kosmówki). Bardzo istotne, aczkolwiek nadal rzadkie, jest poradnictwo genetyczne, czyli pomoc rodzicom mającym obciążony wywiad rodzinny w określeniu ewentualnego nosicielstwa zmutowanego genu.

Dzięki wprowadzeniu ERT w leczeniu MPS dokonał się przełom, jednak nadal niemożliwe jest całkowite wyleczenie. Główny nacisk kładzie się na szeroko pojętą poprawę jakości życia.

Enzymatyczna terapia zastępcza polega na wprowadzaniu do organizmu pacjenta brakującego enzymu poprzez jego podanie dożylnie. Leczenie trwa tak długo, jak długo w komórkach istnieje zapotrzebowanie na sprawnie funkcjonujący enzym, a więc przez całe życie chorego. Każdy z potrzebnych enzymów jest produkowany przez inną firmę biotechnologiczną metodą tzw. projektowania leków (*drug designing*). Dowiedziono skuteczności ERT w leczeniu nieneurologicznych objawów MPS oraz bólu [4–12]. Kluczowymi dla wprowadzenia ERT były prace rozpoczęte w 1987 r., prowadzone na Wydziale Fizjologii Uniwersytetu Alberta pod kierownictwem Marka J. Poznansky'ego i Damiyanti Bhardwaya.

Pierwsza zatwierdzona przez *Food and Drug Administration* w 2003 r. i wprowadzona do praktyki lekarskiej była laronidaza. Rok ten z tego powodu jest przełomowy dla pacjentów chorujących na MPS, wtedy też rozpoczęła się era ERT. Laronidaza to polimorficzny wariant enzymu, α -L-iduronidazy, którego defekt występuje w MPS typu I. U zdrowych osób hydrolaza ta rozkłada w lizosomach siarczan dermatanu i siarczan heparanu. Laronidaza produkowana jest metodą rekombinacji DNA w komórkach CHO (*Chinese Hamster Ovary Cell Line*). Jej wychwyty do wnętrza komórki zapewniają receptory mannozowe. Laronidaza nie ma niestety zdolności przechodzenia przez barierę krew–mózg, toteż nie wpływa na objawy neurologiczne MPS, jest natomiast wysoce skuteczna w zapobieganiu objawom ze strony dróg oddechowych, będących główną przyczyną śmiertelności pacjentów z MPS typu I [6–10].

W 2005 r., dwa lata po wprowadzeniu laronidazy, zastosowano kolejny enzym w terapii MPS – galsulfazę, tym razem do leczenia MPS typu VI. Galsulfaza to syntetyczna forma ludzkiego enzymu, arylosulfatazy B, katalizującego hydrolizę siarczanu dermatanu i heparanu. Substraty dla tego enzymu są takie same jak dla α -L-iduronidazy, dlatego jego niedobór powoduje podobne objawy kliniczne. Tak jak laronidaza, galsulfaza jest

również produkowana w komórkach linii CHO, jednakże w przeciwieństwie do laronidazy, efektywność i bezpieczeństwo stosowania galsulfazy u dzieci w 5. roku życia i młodszych nie zostało dotychczas jednoznacznie ustalone [11].

Enzymem, który został wprowadzony najpóźniej – zaledwie 4 lata temu, jest idursulfaza, stosowana w terapii MPS typu II. Idursulfaza to substytut naturalnego enzymu, sulfatazy-L-iduronianu [12]. Jest produkowana metodą rekombinacji DNA na komórkach linii ludzkiej i tak jak galsulfaza nie jest obecnie zarejestrowana do stosowania u dzieci poniżej 5. roku życia. Ponieważ MPS typu II jest najczęściej rozpoznawana między 2. a 4. rokiem życia, prowadzone są obecnie badania nad stosowaniem idursulfazy w tej grupie wiekowej. Pierwsze publikacje, z sierpnia 2010 r., dowodzą bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania [13].

Wszystkie obecnie stosowane w ERT enzymy podaje się dożylnie raz w tygodniu w dawce zależnej od masy ciała. Do najważniejszych efektów stosowania ERT zalicza się poprawę sprawności fizycznej, wyrażoną poprawą wydolności układu oddechowego, mierzoną badaniami spirometrycznymi oraz poprawą w zakresie poruszania się, mierzoną testem 6-minutowego chodu. Udowodniono ponadto znamienny wpływ ERT na zmniejszenie rozmiarów wątroby i śledziony. Zmniejszenie stężenia glikoaminoglikanów w moczu chorych otrzymujących ERT jest potwierdzeniem rzeczywistego wpływu tej terapii na przebieg choroby. Niewątpliwie najistotniejsza jest natomiast znaczna poprawa jakości życia u pacjentów stosujących ERT [4–13].

Wszystkie będące w tej chwili w użyciu leki ERT mają status leków sierocych (*orphan drugs*), czyli leków wykorzystywanych w leczeniu chorób rzadko występujących. Ponieważ leki te są przeznaczone dla wąskiej grupy nabywców, a ich produkcja jest niezwykle kosztowna (wyprodukowanie idursulfazy kosztuje ok. 375 tys. dolarów rocznie), status leku sierociego zapewnia znaczne dofinansowanie ze strony rządów i organizacji pozarządowych.

Niestety ERT nie jest doskonałą metodą terapeutyczną. Otóż obecnie spośród dostępnych enzymów żaden nie ma zdolności przenikania bariery krew–mózg, nie wpływa więc na objawy neurologiczne, które niejednokrotnie wysuwają się w obrazie klinicznym choroby na pierwszy plan. Ponadto, jak każda niemal metoda lecznicza, ERT ma działania niepożądane, z których najistotniejsze to poważne reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu leku. Warto również podkreślić, że efekt terapeutyczny ERT jest różny u różnych pacjentów, zależy przede wszystkim od czasu wprowadzenia terapii (im wcześniej, tym lepiej) oraz od wytwarzania przez organizm specyficznych przeciwciał przeciwko podawanemu

enzymowi [14]. Wobec zagrożenia niebezpiecznymi działaniami niepożądanymi w czasie stosowania ERT, wypracowano metody mające na celu zminimalizowanie tego ryzyka. Do metod tych należy rutynowa premedykacja lekami antyhistaminowymi oraz glikokortykosteroidami przed wlewem leku [15].

Przyszłość ERT to przede wszystkim rozszerzenie wskazań do stosowania w innych typach MPS oraz próby pokonania bariery krew–mózg. Obecnie trwają badania kliniczne nad wprowadzaniem enzymu bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego u pacjentów z MPS typu I i VI [16, 17]. Wyniki są obiecujące. Duże nadzieje pokłada się także we właśnie rozpoczętym badaniu nad potencjalnymi możliwościami terapii enzymatycznej u dzieci z MPS typu III [18].

Podsumowując – ERT nie jest oczekiwanym złotym środkiem w leczeniu MPS. Za pomocą ERT nie udaje się wyleczyć całkowicie pacjentów z MPS, można natomiast w sposób znaczący poprawić komfort i jakość ich życia. Należy tylko żywić nadzieję, że w niedalekiej przyszłości zakres wskazań do stosowania ERT poszerzy się o nowe typy MPS oraz że możliwe stanie się zwalczanie tak uciążliwych dla pacjentów powikłań neurologicznych. Sukces ERT udowodnił, że stosowanie nowoczesnych terapii na miarę XXI w. jest obecnie możliwe oraz wykonalne również z ekonomicznego punktu widzenia [1].

Piśmiennictwo

1. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 208-215.
2. Głowacki A, Koźma EM, Olczyk K, Kucharz EJ. Glikoamino-glikany – struktura i funkcja. *Post Biochem* 1994; 51: 189-192.
3. Kucharz EJ. Mukopolisacharydozy. W: Wielka Interna. Tom 9. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune, Warszawa 2010: 378-385.
4. Wraith JE. Enzyme replacement therapy for the management of the mucopolysaccharidoses. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 Suppl 1: S63-S65.
5. Rohrbach M, Clarke JT. Treatment of lysosomal storage disorders: progress with enzyme replacement therapy. *Drugs* 2007; 67: 2697-2716.
6. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182-188.
7. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 171-180.
8. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144: 581-588.
9. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229-240.
10. El Dib RP, Pastores GM. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. *Genet Mol Res* 2007; 30: 667-674.
11. El Dib RP, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics* 2009; 3: 459-468.
12. Burrow TA, Leslie ND. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics* 2008; 2: 311-320.
13. Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: Case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet* 2010; 53: 371-377.
14. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 442-447.
15. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 Suppl 1: S100-S106.
16. Muñoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 2538-2544.
17. Muñoz-Rojas MV, Horovitz DD, Jardim LB, et al. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient with pachymeningitis cervicalis. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 346-350.
18. A Study of Patients With Sanfilippo Syndrome Type A (MPS IIIA). Responsible Party: Shire Human Genetic Therapies, Inc. (Charles W. Richard III, MD, PhD, Principal Medical Director). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01047306. Other Study ID Numbers: HGT-SAN-053.