

Duchenne'i lihasdüstroofia uued geeniteraapia ravivõimalused: ülevaade ja haigusjuhu kirjeldus

Sarah Marie Laidre^{1,2}, Eve Õiglane-Šlik^{3,4}, Karin Jesse³, Katrin Õunap^{2,4}

Duchenne'i lihasdüstroofia (DMD) on progresseeruva kuluga X-liitelise retsessiivse pärilikkusega neuromuskulaarne haigus, mida iseloomustab lapseas algav kiiresti progresseeruv lihaste degeneratsioon, motoorse võimekuse langus, kõnnakuhäire, hingamispuudulikkuse kujunemine ja kardiomüopaatia. DMD tekib haigusseoseliste muutuste tõttu düstrofiini geenis, mille tagajärjel kas ei sünteesita üldse düstrofiinvalku või toodetakse düsfunktsionaalne valk. Duchenne'i lihasdüstroofia klassikalise ravi alustalad on kuni seniajani olnud füsioteraapia, ravi glükokortikosteroidiga ja multidistsiplinaarne rehabilitatsioon. Tähtsamad geeniteraapia ravisuunad DMD ravis on düstrofiini taastamine nonsenssgeenimuutuse supressiooni ehk läbilugemisteraapia abil, eksonit vahelejättev teraapia antisenssoligonukleotiidiga ja düstrofiini taastamine (viirus)vektorite abil.

Artikli eesmärk on anda ülevaade Duchenne'i lihasdüstroofiast, selle kliinilisest pildist, diagnoosimisest, klassikalisest ravist ja jälgimisest ning uudsetest geeniteraapia võimalustest. Artiklis on keskendutud kolmele kõige tähtsamale eespool nimetatud geeniteraapiale ning esitatud ka läbilugemisteraapia meetodil ravitud patsiendi haigusjuhu kirjeldus.

Duchenne'i lihasdüstroofia (DMD; OMIM #310200, ORPHA:98896) on progresseeruva kuluga X-liitelise retsessiivse pärilikkusega neuromuskulaarne haigus, mida iseloomustab lapseas algav kiiresti progresseeruv lihaste degeneratsioon, motoorse võimekuse langus, kõnnakuhäire, hingamispuudulikkuse kujunemine ja kardiomüopaatia. Duchenne'i lihasdüstroofia hinnanguline esinemissagedus on 1 juhtum 5000–6000 poisilapse elussünni kohta (1). Haigust diagnoositakse tavaliselt 4.–5. eluaasta vahel ja sageli diagnoos hilineb keskmiselt kaks aastat pärast esmaste sümptomite avaldumist (2).

DMD tekib haigusseoseliste muutuste tõttu düstrofiini (DMD, OMIM #300377) geenis, mille tagajärjel kas ei sünteesita üldse düstrofiinvalku või toodetakse düsfunktsionaalne valk. Düstrofiin on rakuskeleti toetusvalk, mille funktsioonideks on lihaskiudude tugevuse, stabiilsuse ja normaalse funktsionaalsuse tagamine. Haiguse korral on lihasraku membraan tundlik mehaanilisele stressile, ajapikku tekib lihaskoe häving ja sekundaarne fibroos ning rasvkoe infiltratsioon lihas-

tesse. Kirjeldatud on tuhandeid erinevaid haigusseoselisi muutusi DMD geenis, kuna tegemist on ühe suurima geeniga inimese genoomis. 60–70% DMD geenimuutustest moodustavad deletsioonid, 5–15% duplikatsioonid ja 20% punktmutatsioonid ning väikesed deletsioonid või insertioonid (1).

Hinnanguliselt 1/3-l juhtudest on Duchenne'i lihasdüstroofia põhjuseks *de novo* ehk uustekkelised geenivariandid, s.t patsiendi ema muutust ei kannu. Duchenne'i lihasdüstroofia pärandub edasi X-liiteliselt retsessiivselt. Naissoost kandja pojalt on 50% tõenäosus pärida emalt kromosoom, milles on muutusega geen. Naissoost kandja tütrele on 50% tõenäosus saada emalt kromosoom, milles on muutusega geen, ja olla samuti haiguse kandja. Meestel on ainult üks X-kromosoom, seega annab X-liitelise haigusega mees muutusega geeni 100% tõenäosusega tütrele edasi, s.t haigete meeste tütrele on kõik DMD geenimuutuse kandjad (1, 3). Beckeri lihasdüstroofia (BMD, muutus samuti DMD geenis) on teine oluline düstrofinopaatiate esindaja, mida iseloomustab Duchenne'i lihasdüstroofiaga võrreldes hilisem algus ja kergem kliiniline

Eesti Arst 2024;
103(10):487–494

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
06.06.2024
Avaldatud internetis:
24.10.2024

¹ Tartu Ülikooli arstiteaduse õppekava üliõpilane,
² TU Kliinikumi geneetika ja personaalmeditsiini kliiniku kliinilise geneetika osakond,
³ TU Kliinikumi lastekliinik,
⁴ TU kliinilise meditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Sarah Marie Laidre
laidre.sarah@gmail.com

Võtmesõnad:
Duchenne'i lihasdüstroofia,
DMD geen, düstrofiini
valk, geeniteraapia,
oligonukleotiiditeraapia

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

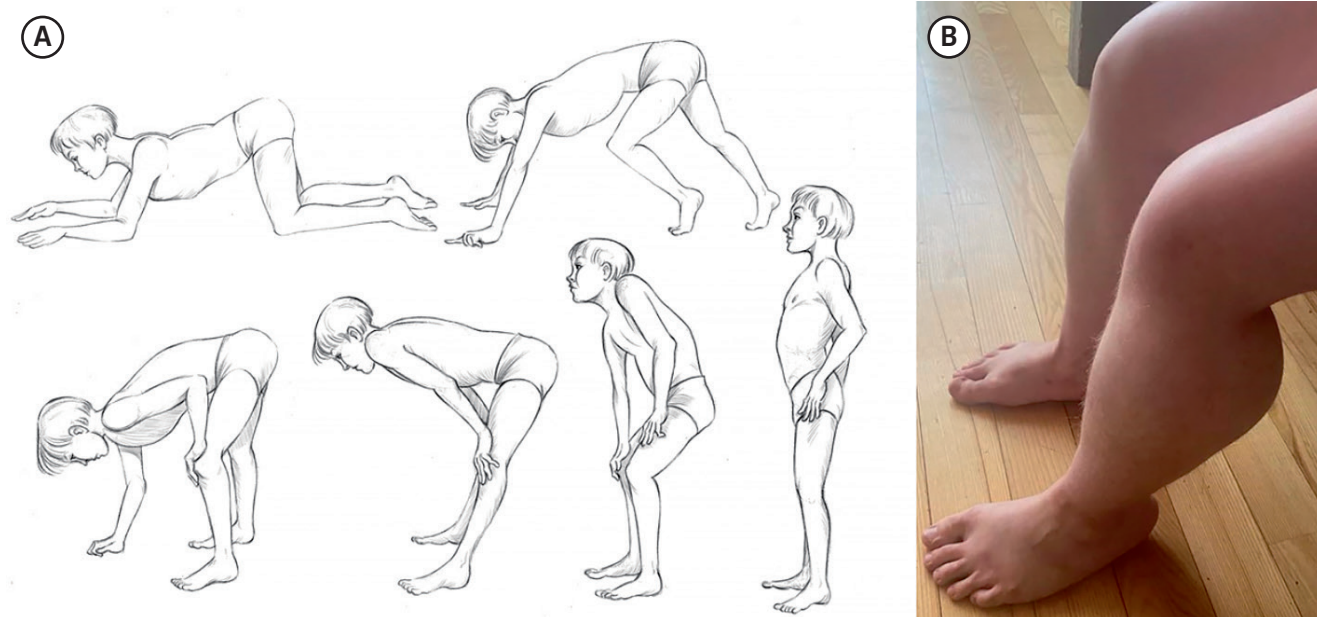
Tabel 1. Duchenne'i lihasdüstroofiale iseloomulik sümptomaatika. Tabel on modifitseeritud ja põhineb Mercuri jt 2023. aastal avaldatud artiklil (2)

Motoorikaga seotud sümptomid
Hüpotoonia
Vähenenud peahoid istuma tõusmisel
Jämemotoorika hilistumine
Psühhomotoorse arengu mahajäämus
Kohmakus, sage kukkumine
Lampjalgsus, lamedad tallavõlvid
Kõnnakuhäire
Raskused jooksmisel või ronimisel
Raskus hüpata
Trepist üles minemise raskus
Gowersi sümptom (vt joonis 1A)
Varvastel kõnd
Säärte pseudohüpertroofia (vt joonis 1B)
Lihasvalud või -krambid
Jõudluse vähenemine
Motoorsete oskuste kadu
Muu
Käitumishäired
Aktiivsus-tähelepanuhäire
Õpivilumuste häired
Artikulaatiohäired
Alakaalulisus või vähene kaaluviive

pilt. BMD korral düstrofiini valku küll sünteesitakse, kuid see on ebanormaalse struktuuriga või toodetakse seda liiga vähe. Lisaks on olemas ka kliinilise väljendusega *DMD* geeni muutusega naissoost patsiendid (3). Beckeri lihasdüstroofiat ja *DMD* geeni muutusega naissoost patsiente ei ole siinses artiklis käsitletud.

KLIIINILINE PILT

Duchenne'i lihasdüstroofia sümptomid algavad tavaliselt varases lapseeas. Peamised iseloomulikud sümptomid on lihasnõrkus, kohmakus, treppidest kõndimise raskus, raskus hüpata jt mootorikaga seotud häired. Gowersi sümptom näitab proksimaalsete puusalihaste nõrkust, mille korral laps tuleb istuvast või kõhuli asendist üles esmalt põlvedele ja küünarnukkidele toetudes, seejärel sirutab need välja, ning aitab end käte abiga mööda jalgu üles ronides püstisesse asendisse (vt joonis 1A). Harvem hakatakse Duchenne'i lihasdüstroofia peale mõtlema, kui esmaseks sümptomiks on motoorse arengu hilistumine,alaniini või aspartaadi aminotransferaasi (ALAT, ASAT), laktaatdehüdrogenaasi (LDH) või kreatiinkinaasi (CK) taseme tõus. Ensüümide sisalduse suurenemine võib kliinitsisti mõtlema panna maksa düsfunktsioonile, mistõttu on esmaseks uuringuks sageli hoopis maksahaiguste



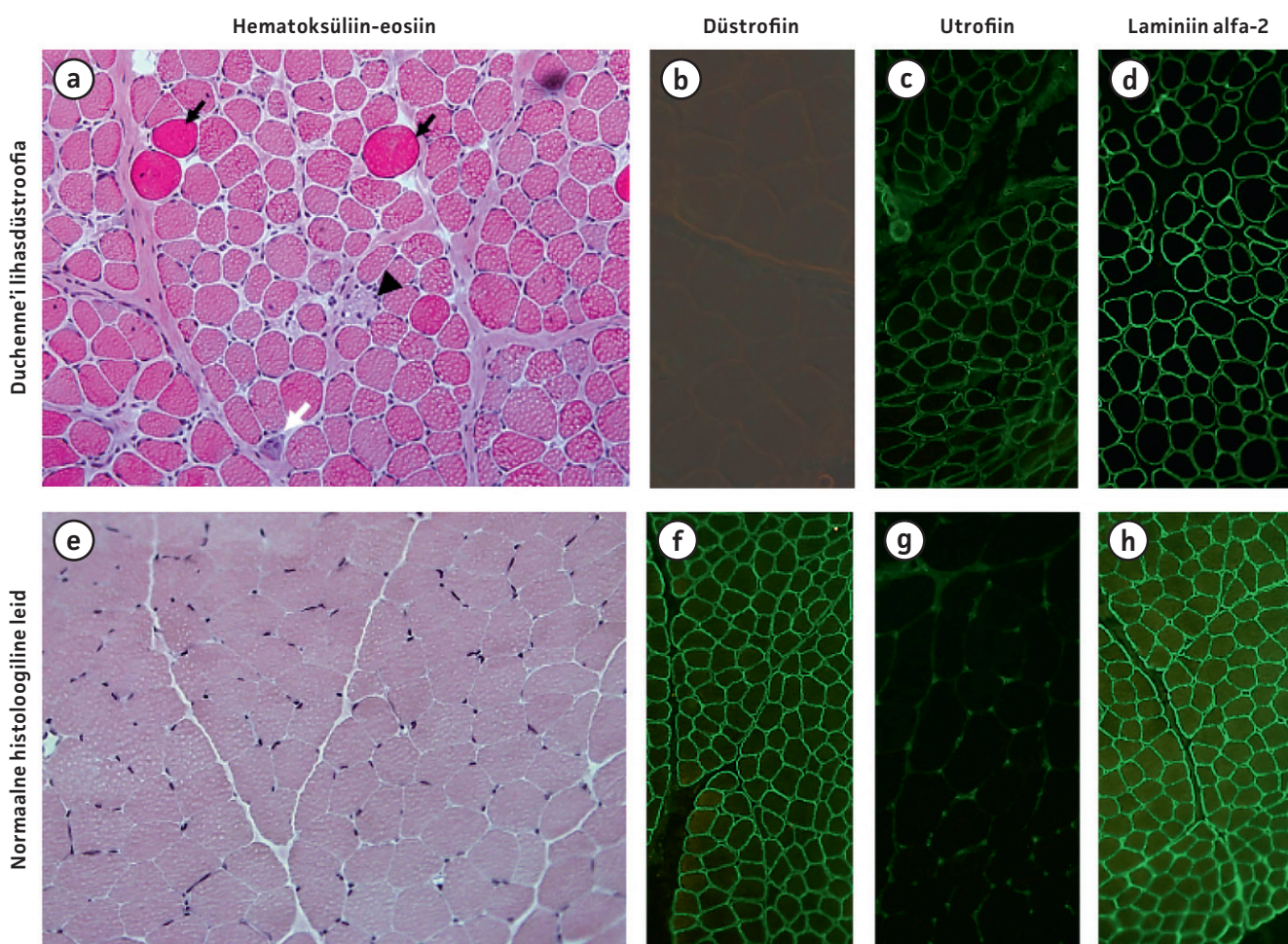
Joonis 1. A. Gowersi sümptom (joonise autor Loona Mets). B. Säärte pseudohüpertroofia.

suhtes uurimine ja DMD diagnoosimine hilineb. Ravita patsiendid surevad tavaliselt 20. eluaastate alguses hingamispuudulikkuse ja/või kardiomüopaatia kujunemise tõttu (2, 4, 5).

DIAGNOOSIMINE

DMD kliinilise kahtluse korral on esmaseks uuringuks *DMD* geeni deletsioonide/duplikatsioonide analüüs, näiteks MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) meetodil. Negatiivse vastuse korral on vajalik *DMD* geeni sekveneerimine, mis tehakse Eestis tavaliselt geenipaneeli

uuringu abil. Juhul kui sekveneerimisanalüüsi vastus on samuti negatiivne ehk *DMD* geenis haigusseoselist muutust ei leita, on õigustatud lihaskiibi, mis tõestab düstrofiini valgu puudumise immuunhistokeemiliselt ja *western-blot*-meetodil (vt joonis 2) (4). Diferentsiaaldiagnostikas on oluline mõelda järgmistele teistele lihashaigustele: Beckeri lihaskiibi düstrofia (BMD), jäsme-vöötme lihaskiibi düstrofia (LGMD), Emery-Dreifussi lihaskiibi düstrofia (EDMD), spinaalne lihaskiibi düstrofia (SMA), dilateerunud kardiomüopaatia (DCM) ja Barthi sündroom (3).



Joonis 2. Histopatoloogilised muutused skeetilihaskoes Duchenne'i lihaskiibi düstrofia korral (a–d), võrdluseks lihaskoe normaalne histoloogia (e–h). Duchenne'i lihaskiibi düstrofia korral esineb fibroseerimine, lihaskiitude suuruse varieeruvus, lihaskiitude ümardumine, kiukesked tuumad ning hüperkontraheerunud (must nool), nekrootilised (must noolepea) ja regenereeruvad (valge nool) lihaskiud (a); immunofluorestsents düstrofiinivastase antikehaga puudub täielikult (b); utrofiinivastase antikehaga on näha ekspressiooni kõikide lihaskiitude sarkolemmil (c); laminiin-alfa-2 immunofluorestsents on normaalne (d). Normikontrollil on näha, et lihaskiud on tihedalt üksteise kõrval, polügonalse kuju, sarnase suuruse ja homogeense struktuuriga ning lihaskiitude tuumad paiknevad sarkolemmi all (e); immunofluorestsents düstrofiini ja laminiin-alfa-2 vastase antikehaga näitab normipäraselt ekspressiooni sarkolemmil (f, h); utrofiinivastase antikehaga on fluorestsentsi näha ainult kapillaaridel (g).

KLASSIKALINE RAVI JA JÄLGIMINE

Duchenne'i lihasdüstroofia klassikalise ravi alustalad on kuni praeguse ajani olnud füsioteraapia ja ravi glükokortikosteroidiga (GKS). Füsioteraapia eesmärk on lihassassi maksimaalne säilitamine – soovitatud on aeroobne submaksimaalne füüsiline koormus, et mitte provotseerida lihase kiiremat degenereerumist mehaaniliselt õrnemate lihasstruktuuride kahjustuse tõttu (4). GKS-ravi on soovitatav alustada enne liikumiskasvute teket, kuid täpse vanuse suhtes ei ole teadlased ühel meelel. Alati on soovitatud alustada raviga võimalikult vara, kuid ühiskonna ja arstide paranenud teadlikkuse ja kättesaadavate uuringutega on haiguse diagnoosimine nihkunud varasemaks. Kirjanduses ei ole antud rangeid soovitusi 1–3aastaste laste ravi kohta. Raviga on näidatud DMD progresseerumise aeglustumist, kõndimisvõime säilimise pikemat kestust ja väiksemat vajadust skolioosi kirurgiliseks korrigeerimiseks.

GKS-ravi alustatakse prednisooni või prednisolooniga (soovitatud doos 0,75 mg/kg päevas) või deflasakortiga (soovitatud doos 0,9 mg/kg päevas). Edaspidisel doosi korrigeerimisel lähtutakse ravivastusest ja kõrvaltoimetest (4). Võrreldes prednisooni ja prednisolooniga on deflasakorti kasutamisel näidatud samasugust või aeglasemat haiguse progresseerumist. Kõrvaltoimete profiili poolest on prednisooni ja prednisolooni saajatel täheldatud suuremat kehakaalu tõusu ja käitumishäirete teket võrreldes deflasakortiga, ent viimase kasutamisel on näidatud rohkem katarrakti ja kasvu mahajäämuse kujunemist (6).

GKSid on üks DMD klassikalise ravi tähtsamatest komponentidest, aga neil on ka palju kõrvaltoimeid, millest sagedasemad on kaalutõus, pikkuskasvu mahajäämus ja puberteedia hilinemine, luude demineralisatsioon, käitumise muutused, katarrakt ja neerupealise puudulikkus. Seetõttu on vajalik patsientide jälgimine erinevate spetsialistide (toitumisterapeut, endokrinoloog, psühholoog, oftalmoloog jt) poolt.

DMD ravis on oluline koht multidistsiplinaarsel rehabilitatsioonil: füsioteraapia ja igapäevased harjutused, vajadusel logopeed, abivahendid, tegevusteraapia jne. Rehabilitatsiooni tulemusi on soovitatud hinnata iga kuue kuu tagant. Tulenevalt DMD patsiendi vähesemast füüsilisest aktiivsusest ja glükokortikosteroidravist põhjustatud ülekaaluli-

sest tuleb tähelepanu pöörata ka toitumisele ja vajadusel kaasata toitumisterapeut. DMD jälgimises on tähtis veenduda, et patsient on saanud vajalikud vaktsiinid (riiklikus vaktsineerimiskavas kohustuslikud, lisaks pneumokoki ja *H. influenza* vaktsiinid); iga kuue kuu tagant kontrollida kaalu ja kasvu; regulaarselt jälgida D-vitamiini taset ja vajadusel alustada asendusraviga; hinnata kopsu- ja südamefunktsiooni ning jälgida skolioosi ja osteoporoosi suhtes. Südamefunktsiooni toetamises on näidatud angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKEI) efektiivsust südamekahjustuse väljakujunemise ennetamisel (4, 7, 8).

TÄHTSAMAD GEENITERAAPIA RAVISUUNAD EHK DÜSTROFIINI TAASTAVAD TERAAPIASUUNAD

1. Düstrofiini taastamine nonsenssgeenimuutuse supressiooni ehk läbilugemisteraapia abil

DNA nonsenssgeenimuutuse korral tekib mRNAs enneaegne stoppkoodon, mis põhjustab rasket DMD alavormi, kuna mRNA transleerimine (valgu tootmine) lõpeb enne täispika düstrofiini tootmist. Düstrofiini taastamine läbi nonsenssgeenimuutuse supressiooni põhineb polüpeptiidahelasse stoppkoodoni kohas aminohappe sisestamisel, mis on sarnane terve valguga – tulemuseks on funktsionaalselt aktiivne lühenenud düstrofiin (9, 10). Ravi tulemusel muutub Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsient sisuliselt Beckeri lihasdüstroofiaga patsiendiks, kus haiguse kliiniline kulg on oluliselt kergem.

BMD korral toodetakse trunkeeritud ehk lühendatud, kuid funktsionaalset düstrofiini. Artikli avaldamise ajal on nimetatud teraapiast kasutusel PTC124 (toimeaine atalureen, ravimi nimetus Translarna) ja NPC-14, millega käivad II faasi kliinilised uuringud (11). Atalureenil on Euroopas olemas müügiluba Suurbritannias (12), kuid siiani puudub Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (*US Food and Drug Administration*, FDA) luba ning Euroopa Liidus on müügiluba peatatud, kuna vajalikud on lisauuringud (7, 13). On näidatud, et atalureen lükkab edasi pöördumatut lihassassi kadu ning pidurdab nii liikumis- kui ka hingamisraskuste teket, sh vajadust hingamisaparaadi järele. Translarnat (atalureen) kasutatakse

suu kaudu suspensioonina ja annus sõltub kehakaalust. Atalureen on kasutatav vaid nendel DMD-patsientidel, kelle haigus on tekitatud düstrofiini geenis stoppkoodonit põhjustavatest nonsenssgeenimuutustest. Hinnanguliselt on 10–15% DMD geenis kirjeldatud muutustest nonsenssmuutused. Seega on düstrofiini taastamine selle ravi-meetodiga kasutatav vaid väikesel osal DMD-patsientidest (14).

2. Eksonit vahele jättev teraapia antisenssoligonukleotiidiga

Geenide splaissingul jäävad pärast intronite eemaldamist mRNA (*messenger RNA*) sisse kodeerivad eksoni järjestused, mis transleeritakse valguks. DMD geeni eksoni(ite) deletsioon põhjustab enamikul juhtudel lugemisraami nihke, mille tõttu ei teki funktsionaalset düstrofiini valku. Eksonit vahelejättev ravi (*exon skipping therapy*) antisenssoligonukleotiididega võimaldab ühe eksoni vahelejätmist mRNA splaissimisel, et taastada lugemisraam ja seeläbi toota funktsionaalselt aktiivne, kuid lühenenud düstrofiin. Ravimeetod on kasutatav kuni 80–90%-l DMD genotüübiga patsientidest. Näiteks on olemas eksonit 51 vahele jättev (eteplirsen), eksonit 53 ja eksonit 45 vahele jättev ravi. Sarnaselt punktis 1 kirjeldatud läbilugemismeetodiga muutub ka siin ravi tagajärjel Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsient oluliselt kergema kliinilise kuluga BMDga patsiendiks.

Eksonit vahele jätva ravi probleemideks on raviefekti piiratud aeg, efektiivsuse erinevus kudedes ning patsientide piiratud hulk, sest nimetatud ravimeetod põhineb konkreetsetel geenimuutustel. Alates 2016. aastast on FDA luba eteplirsenil (Exondys 51), mis on kõige sagedamini kasutatud eksonite 49-50 deletsiooniga patsientidele. Eteplirsen hübridiseerub DMD geeni 51. eksoniga, kus selle muutuse korral tekiks stoppkoodon, tingides piirkonna „ülelugemise” splaissimise ajal ja korrigeerides seeläbi translatsiooni lugemisraami – tulemuseks on lühenenud, aga funktsionaalne düstrofiini tootmine. Eteplirsen on kasutatav 13–14%-l DMD-patsientidest ja see on näidanud tõhusust 6 minuti kõnni katsel ning kopsufunktsiooni stabiliseerumisel kolme aasta jooksul võrreldes kontrollrühmaga (15–17). Artikli valmimise ajal ei ole eteplirsenil kasu-riski suhtest lähtuvalt Euroopa Ravimiameti luba.

3. Düstrofiini taastamine geeniteraapia abil

Düstrofiini valku taastav geeniteraapia kasutab (viirus)vektoreid, mille abil saab lihasrakku viia täispikkuses düstrofiini või trunkeeritud geeni (cDNA). Vektoriks võib olla lentiviirus, adenoviirus, adeno-assotsieeritud viirus (AAV) või inimese kunstliku kromosoomi (HAC) vektorid. Tulenevalt vektorite erinevast kandevõimest (lentiviirusel 8 kB, adenoviirusel 8–36 kB ja adeno-assotsieeritud viirusel ehk AAV-l 4,7 kB) kasutakse keskosast lühendatud mini- või mikrodüstrofiini, sest ka osalise valgufunktsiooniga on Duchenne'i lihasdüstroofia kulg kergem. Geeniteraapia edukust takistavad tegurid on DMD geeni suurus, mutagenees ja immunogeensus, transgeeni toksilisus, retroviiruse vertikaalne või horisontaalne edasikandumine ning pahaloomulisuse suurenenud risk (11).

Hiljuti on kirjeldatud juhtumit, kus 27aastane Duchenne'i lihasdüstroofiaga patsient suri 6. päeval pärast rekombinantse adeno-assotsieeritud viirusvektoriga (rAAV9) ravi alustamist ägeda respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) ja südameseiskuse tõttu. *Post mortem* uuringud viitasid äratõuke immuunreaktsioonile (18). Adeno-assotsieeritud viirusvektori (AAV) vahendatud geeniteraapia spetsiifiline probleem on raviefekti ajas vähenemine rakujagunemise tõttu ja AAV-vastane immunisatsioon, mis takistab korduvat ravi (19).

Artikli valmimise ajal on kirjeldatud ühtekokku vähemalt kuut AAV-vektori vahendatud geeniteraapia uuringut, mis on erinevas uuringu- või rakendusfaasis. Esiteks, SRP-9001 (*delandistrogene moxeparvovec*, Elevidys, mikrodüstrofiin), mis kasutab AAV serotüüpi rh74 (AAVrh74) ja mis transpordib mikrodüstrofiini lihase spetsiifilise promootori MHCK7 abil südame- ja skeletilihastesse (20). Elevidysel (Sarepta Therapeutics) on olemas FDA müügiluba alates 23.06.2023 DMDga patsientidele vanuses 4–5 aastat. Euroopas kliinilised katsetused Elevidyse geeniteraapiaga alles toimuvad. Kliiniliste katsetuste faasis on PF-06939926 (*fordadistrogene movaparvovec*) AAV9 viirusvektoril (Pfizer); SGT-1001, mis kasutab AAV9 CK8 promootorit (Solid Biosciences); GNT0004 ehk rAAV2/8 viirusvektor (Genethon ja Sarepta Therapeutics); scAAV9.U7.ACCA vektoriga DMD-patsientidele, kellel esineb eksoni 2

duplikatsioon *DMD* geenis (Nationwide Children's Hospital) ja *GALGT2* geeniteraapia (rAAVrh74.MCK.GALGT2 vektor, Nationwide Children's Hospital) (20, 21).

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

Patsiendi ema koos 4,5 kuu vanuse pojaga (patsient) pöördus esmakordselt geneetiku vastuvõtule komplitseeritud perekonnaanamneesi tõttu 2012. aasta aprillis. Patsiendi ema vend oli surnud 19 aasta vanuselt täpsustamata lihashaiguse tõttu. Patsient sündis II ajalise sünnitusest, tema sünnikaal oli 3776 g, pikkus 51 cm ja Apgari hinne 8/9 palli. Pead hakkas hoidma 3 kuu vanuselt. Edasine psühhomotoorne areng kulges hilistumisega. Esialgu tehti patsiendile *DMD* geeni deletsioonide ja duplikatsioonide MLPA analüüs. Patsiendil olid kõik *DMD* geeni eksonid (1-79) olemas.

1 aasta 1 kuu vanusena sattus patsient hoolduseks haiglasse, kus torkas silma oluline mahajäämus motoorses arengus – patsient ei tõusnud iseseisvalt püsti, kõndis neljakäpukil, lihaskond oli äärmiselt hüpotooniline. Analüüsides esines CK, LDH, ASAT ja ALAT tasemete väljendunud tõus. Elektromüograafial ilmestus normipärane leid. 2 aasta 10 kuu vanusena tehti patsiendile lihasbiopsia, milles esinesid düstroofilised muutused ja puudus düstrofiini ekspressioon, mis kinnitas patsiendil Duchenne'i lihaskond düstroofia diagnoosi. Täpne geenidefekt ei olnud sellel ajal teada.

4,5 aasta vanuselt ei jätkunud lapsel trepist üles minemiseks jõudu ja istuvasse asendisse tõusis ta käte abil (Gowersi sümptom). Objektiivsel läbivaatusel oli nägu hüpomiimiline, suu pidevalt avatud, sääрте pseudohüpertroofiad, tallavõlvide madaldumine, kõnd laial baasil ja kanna-põlve refleksid ei vallandunud. Tehti geenipaneeli sekveneerimine, millega tuvastati *DMD* geeni haigusseoteline hemisügootne patogeenne muutus NM_004006.2(*DMD*):c.1177C>T p.(Gln393*). Tegemist on varem kirjeldamata stoppmuutusega, mis viib valgu translatsioonil enne-egse stoppkoodoni tekkele. Leid kinnitas raske kuluga Duchenne'i lihaskond düstroofia diagnoosi.

Saastasena hospitaliseeriti patsient erakorraliselt lasteneuroloogia osakonda veelgi süvenenud lihaskaebuste tõttu: jalad tõmbasid krampi, istumast püsi tõusmine ei olnud võimalik, kõndimine oli raske,

eriti vaevuline oli trepil liikumine, autosse istumisel vajas ta täiendavat abi. Esinesid ka probleemid tasakaaluga. Täismahus ehhokardiograafia näitas vasema vatsakese düskineetilisi kontraktsioone. Otorinolaringoloogi hinnangul esines patsiendil suuhingamine ja hambumushäire. EEG-uuringust selgusid epileptilised avaldused vasaku hemisfääri C3, T3, Cz lülitustes, mis unes sagesid. EEG-leid sobis lapsea iselimeeruvale fokaalsele epilepsiale.

Füsioterapeut viis läbi motoorse võimekuse hindamise, mille tulemused olid järgmised: kuue meetri kõnd 4,60 sekundit; maast istumast (rätsepiste) tõusmine 3,77 sekundit; kõnd trepist üles neli astet 5,24 sekundit; esimese ja teise astme astus laps üles vahelduvsammuga, edasi jalg jala kõrvale ühe käe toel; maast tõusmisel Gowersi sümptom, kuid suutis paaril korral ka ilma käte abita tõusta. Kõnnil jõudis patsient põlve ette tõsta, kuid vähesel määral oli märgatav ka vaagna tõste koos jalaga; jalad täistallal, põiad lõdvapoolsed, välisrotatsioonil. Jalgade jõudu ei õnnestunud täpsemalt hinnata lapse keeldumise tõttu. Käsi jõudis aktiivselt tõsta täisulatuses, samas oli jõud siiski langenud nii proksimaalses kui ka distaalses osas.

Põhihaigust ja motoorset võimekust arvestades otsustati alustada igapäevase prednisoloonraviga 0,75 mg/kg päevas ehk 15 mg päevas igal hommikul ühe annusena. Lisaks alustati *ex iuvantibus* antiepileptilist ravi (AER) levetiratsetaamiga 250 mg päevas 2 annusena. 5 kuud pärast prenisoloonravi alustamist on kirjeldatud patsiendi motoorne jõudlus ja kõnnak paranenud.

6 aasta vanuselt lisati raviskeemi enalapriil 2,5 mg päevas pikaajalise kardiaalse tulemuse parandamise eesmärgil; ravi levetiratsetaamiga 250 mg päevas lõpetati tulenevalt EEG normaliseerumisest.

9 aasta vanuselt kordushindamisel neuroloogia statsionaarosakonnas hinnati põhihaiguse osas negatiivne dünaamika suhteliselt minimaalseks, olulisi glükokortikoidravi kõrvaltoimeid ei esinenud. Samas oli füsioterapeudi hinnangul NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*) testi tulemus eelmise hindamisega võrreldes (okt. 2018) vähenenud 14 punkti – kõik harjutused olid sooritatud, kasutades kompensatoorseid mustreid või käte abi. 2021. aasta teisel seisundi kordushindamisel on kirjeldatud järkjärgulist negatiivset dünaamikat ja

Tabel 2. Patsiendi füsioterapiatestide tulemused 22.02.2023–03.01.2024

	Ravi algus 22.02.2023	01.05.2023	21.09.2023	03.01.2024
NSAA-test	18 palli /34 palli max	11 palli	17 palli	22 palli
Põrandalt istumast seisma tõusmine	24 sek	46 sek	28 sek	32 sek
10 m jooks/kõnd	12,4 sek	10,6 sek	9,0 sek	9,5 sek
PUL test	43 palli	43 palli	43 palli	43 palli
6 minuti kõnnitest	248 meetrit	193 meetrit	231 meetrit	223 meetrit
Hüppeliigese aktiivne dorsaalfleksioon	dex = sin 0*	dex = sin 0*	dex = sin 0*	aktiivselt 0* d = s, passiivselt ~15*d = s

NSAA – North Star Ambulatory Assessment; PUL – performance of upper limb

tasapisi süvenevat liikumispuuet. Ka NSAA-testi alusel oli lihaskõrge võrreldes eelneva hindamisega süvenenud.

Füsioterapeutilisel hindamisel 10 aasta vanuselt oli oluliselt langenud 6 minuti kõnnitesti tulemus. Lapse sõnul oli kõndimine veidi raskemaks läinud ja ta kurtis sääre valu. Raviarstid tegid detsembris 2023. aastal TÜ Kliinikumi Lastefondile taotluse Translarna (atalureen) ravi kompenseerimiseks, sest patsiendi Duchenne'i lihaskõrge põhjuseks on DMD geeni nonsenssmuutus, mis kategoriseerub düstrofiini taastamise raviks atalureenravimiga.

11 aasta vanuselt (2023. aasta veebruaris) alustati ravi Duchenne'i lihaskõrge kulgu moduleeriva ravimiga Translarna (atalureen). Kordushindamistel on füsioterapeut Translarna-ravi foonil täheldanud paranenud liigutuste kiirust ja tasakaalu (vt tabel 2). Lapse emotsionaalses toonuses ja ellusuhtumises on tekkinud märkimisväärne muutus – ta on optimistlik, rõõmsameelne ja naudib elu kõigi võimaluste piires. Lisaks patsiendile endale on lastekodu töötajad märganud positiivset dünaamikat poisi füüsilise võimekuse osas, tänu millele on vähenenud ka kehakaal.

12aastaselt on füsioterapeudi hinnangul haiguse kulus jätkuvalt oluline positiivne dünaamika alates Translarnaga ravi alustamisest (vt tabel 2). Lisaks NSAA-testi tulemuse paranemisele on lapse kehaasend oluliselt stabiilsem, tänu millele on võimalik üritada hüppamist ja selili asendist ühe käe toel istuma tõusta. Põrandalt tõustes kasutas laps pingi abi, kuid liikumine on kiirem ja vähem pingutust nõudev, kui oli eelmisel hindamisel.

Kokkuvõtteks võib öelda, et ravi Translarnaga on näidanud väga positiivseid tulemusi

ning seega on kindlalt näidustatud selle ravi jätkamine.

TÄNUSÕNAD

Autorid tänavad patsienti ja tema eestkostjat nõusoleku eest avaldada patsiendi kliinilisi andmeid. Uurimistööd on finantseerinud Eesti Teadusagentuur (PRG2040). Kirjeldatud patsiendi ravi rahastab SA TÜ Kliinikumi Lastefond.

Artikli kirjutamisel aitas histoloogilisi leiu pildi koostada Sanna Puusepp.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Novel Gene Therapy Treatment Options for Duchenne Muscular Dystrophy: A Case Report

Sarah Marie Laidre^{1,2}, Eve Õiglane-Šlik^{3,4}, Karin Jesse³, Katrin Õunap^{2,4}

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a progressive neuromuscular disease inherited in an X-linked recessive pattern and characterized by progressive deterioration of skeletal muscle, decreased motor ability, gait disturbance, development of respiratory failure, and cardiomyopathy. DMD is caused by pathogenic variants in the gene encoding dystrophin, resulting in either no synthesis of dystrophin protein, or the production of a dysfunctional protein. Physiotherapy, treatment with glucocorticosteroids, and multidisciplinary rehabilitation have been the mainstays of the classical treatment for Duchenne muscular dystrophy until now. The primary gene therapy treatment directions in treating DMD are restoration of dystrophin through nonsense mutation suppression therapy, exon-skipping therapy with antisense

¹ Medical student, Faculty of Medicine, University of Tartu,

² Genetics and Personalized Medicine Clinic, Department of Clinical Genetics, Tartu University Hospital,

³ Children's Clinic, Tartu University Hospital,

⁴ Institute of Clinical Medicine, University of Tartu

Correspondence to: Sarah Laidre
laidre.sarah@gmail.com

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD gene, dystrophin protein, gene therapy, oligonucleotide therapy

oligonucleotides, and dystrophin restoration through (viral) vectors.

This article aims to provide an overview of Duchenne muscular dystrophy, its clinical presentation, diagnosis, classical treatment, monitoring, and novel gene therapy possibilities. It focuses on the three most important aforementioned gene therapies and also presents a case description of a patient treated using the read-through therapy method.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:13.
- Mercuri E, Pane M, Cicala G, Brogna C, Ciafaloni E. Detecting early signs in Duchenne muscular dystrophy: comprehensive review and diagnostic implications. *Front Pediatr* 2023;11:1276144.
- Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies 2000 Sep 5 [Updated 2022 Jan 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 1993-2024.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management [published correction appears in *Lancet Neurol* 2018;17:251-67].
- Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life expectancy in Duchenne muscular dystrophy: reproduced individual patient data meta-analysis. *Neurology* 2021;97:e2304-e2314.
- Biggar WD, Skalsky A, McDonald CM. Comparing deflazacort and prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2022;9:463-76.
- Shieh PB. Emerging strategies in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurotherapeutics* 2018;15:840-48.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018;17:347-61.
- Bushby K, Finkel R, Wong B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 2014;50:477-87.
- Namgoong JH, Bertoni C. Clinical potential of ataluren in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2016;6:37-48.
- Nakamura A. Mutation-based therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy: from genetic diagnosis to therapy. *J Pers Med* 2019;9:16.
- Orphan Register. GOV.UK. Accessed March 18, 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/orphan-registered-medicinal-products/orphan-register#translarna>.
- EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne Muscular Dystrophy Medicine Translarna. *Eur Med Agency* 2024. Accessed March 18, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna>.
- McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, et al. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res* 2022;11:139-55.
- Chiu W, Hsun YH, Chang KJ, et al. Current genetic survey and potential gene-targeting therapeutics for neuromuscular diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21:9589.
- Lim KR, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:533-45.
- Aslesh T, Maruyama R, Yokota T. Skipping multiple exons to Treat DMD-promises and challenges. *Biomedicines* 2018;6:1.
- Lek A, Wong B, Keeler A, et al. Death after high-dose rAAV9 Gene therapy in a patient with Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2023;389:1203-10.
- Manini A, Abati E, Nuredini A, Corti S, Comi GP. Adeno-associated virus (AAV)-mediated gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: The issue of transgene persistence. *Front Neurol* 2022;12:814174.
- Deng J, Zhang J, Shi K, Liu Z. Drug development progress in Duchenne muscular dystrophy. *Front Pharmacol* 2022;13:950651.
- ClinicalTrials.gov. Accessed March 18, 2024. <https://clinicaltrials.gov/search?cond=duchenne&page=1>.

Diabeediravim, mis vähendab neurodegeneratiivsete haiguste riski diabeedihaigetel

Diabeedihaigetel on tõsine risk dementsuse ja Parkinsoni tõve arenguks. Uuringutega on näidatud, et diabeediravimite klassi kuuluvad SGLT2 inhibiitorid (naatriumist sõltuva glükoositransportija valgu 2 inhibiitorid), mis vähendavad glükoosi tagasiimendumist uriinist, võivad vähendada ka neurodegeneratiivsete haiguste riski.

Lõuna-Korea Yonsei ülikoolis tehtud uuringus jaotati 358 862 diabeediravi alustanud patsienti

(keskmise vanus 57,8 aastat, 58% olid mehed) vahekorras 1 : 1 kahte rühma. Ühel rühmal alustati ravi SGLT2 inhibiitoriga, teise rühma patsiente raviti mõne muu klassi diabeediravimiga. Kaheaastase jälgimisperioodi vältel kujunes kokku 6873 patsiendil dementsus või Parkinsoni tõbi. SGLT2 inhibiitoritega ravitute rühmas oli võrreldes teise rühma patsientidega haigestumine neurodegeneratiivsetesse haigustesse oluliselt väiksem, vastavalt Alzheimeri haigusse 39,7/1000 *versus* 63,7/10000 isikaastat; vaskulaar-sesse dementsusse 10,6/10000 *versus* 18,7/10000; Parkinsoni haigusse 9,3/10000 *versus*

13,7/10000 isikaastat. Kohandades andmeid, arvestades sugu, kaasuvaid haigusi, diabeedi tüsistusi ja kasutatud teisi ravimeid, oli SGLT2 inhibiitoritega ravitutel tõve ja Parkinsoni tõve risk ning 30% võrra väiksem vaskulaarse dementsuse risk.

Autorite hinnangul tõestab esitatud uuring SGLT2 inhibiitorite soodsat toimet dementsuse ja Parkinsoni tõve riski vähendamisel diabeedihaigetel.

REFEREERITUD

Kim HK, Biessels GJ, Yu MH, et al. SGLT2 inhibitor use and risk of dementia and parkinson disease among patients with type 2 diabetes. *Neurology* 2024;103:e209805.

LÜHIDALT