

Badania nad leczeniem zespołu Retta

Research on the treatment of Rett syndrome

Oliwia Gorgoń-Dezor^{ID}

Oddział Kliniczny Neurologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

STRESZCZENIE

Zespół Retta (ZR) to genetycznie uwarunkowana choroba neurorozwojowa, występująca głównie u dziewcząt. Najczęstszą przyczynę stanowi mutacja w obrębie genu *MECP2* na długim ramieniu chromosomu X. W fenotypie zespołu dominują objawy ze strony układu nerwowego, jak regres mowy i zdolności motorycznych, stereotypowe ruchy rąk, niepełnosprawność intelektualna, napady padaczkowe i zaburzenia oddychania. Manifestacja kliniczna obejmuje także układ kostny (niski wzrost, skolioza, osteoporoza) i pokarmowy (refluks żołądkowo-przełykowy). Zespół po raz pierwszy opisano w 1965r. Przez wiele lat prowadzono prace badawcze nad różnymi formami terapii pacjentek z ZR. Z uwagi na różnorodność objawów, oceniano wpływ działań nefarmakologicznych oraz substancji o bardzo odmiennych mechanizmach działania, wykorzystując zarówno preparaty już wcześniej znane, np. octan glatirameru, kannabinoidy, magnez, L-karnitynę, statyny, jak i tworząc nowe cząsteczki. Badania doprowadziły do rejestracji przez FDA w marcu 2023 roku pierwszego leku do terapii ZR, trofinetydu.

Słowa kluczowe: zespół Retta, trofinetyd, NGN-401, octan glatirameru, kannabinoidy, sarizotan

ABSTRACT

Rett syndrome (RS) is a genetically determined neurodevelopmental disorder that mainly affects females. The most common cause is a mutation in the *MECP2* gene on the long arm of the X chromosome. In the phenotype of the syndrome, dominant symptoms from the nervous system are observed, such as speech and motor regression, stereotypical hand movements, intellectual disability, seizures and breathing disorders. Clinical manifestation also includes the skeletal system (short stature, scoliosis, osteoporosis) and the digestive system (gastroesophageal reflux). The syndrome was first described in 1965. Research has been conducted for many years on various forms of therapy for patients with RS. Due to variety of symptoms, the impact of non-pharmacological actions and substances with very different mechanisms of action were assessed, using both previously known preparations, such as glatiramer acetate, cannabinoids, magnesium, L-carnitine, statins, as well as creating new molecules. Research led to FDA registration in march 2023 of the first drug for RS therapy, trofinetide.

Keywords: Rett syndrome, trofinetide, NGN-401, glatiramer acetate, cannabinoids, sarizotan

Neurol Dziec. 2023; 33; 61: 14–19

WPROWADZENIE

Zespół Retta (ZR) jest chorobą neurorozwojową o genetycznym uwarunkowaniu, która występuje głównie u dziewcząt. Zespół objawów wynika najczęściej z mutacji w obrębie genu *MECP2* (*Methyl CpG-Binding Protein 2*) zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu X (locus Xq28) kodującego białko MECP2. Patogeneza ZR związana jest z nieprawidłową funkcją białka MECP2, czynnika transkrypcyjnego. Funkcja białka MECP2 może zostać zaburzona również w wyniku mutacji w obrębie innych genów np. *CDKL5*, *FOX*. Fenotyp

kliniczny ZR, charakteryzujący się przede wszystkim niepełnosprawnością intelektualną i zaburzeniami poznawczymi, może mieć zróżnicowane podłoże genowe [1].

Białko MECP2, modulator transkrypcji, jest u wielu ssaków ważnym regulatorem funkcji układu nerwowego. Wpływa na wszystkie typy komórek, szczególnie neurony, ale również na astrocyty, oligodendrocyty i komórki glejowe. Białko to odgrywa ważną rolę w różnicowaniu, dojrzewaniu, morfologii i funkcji komórek nerwowych, a także wpływa na plastyczność synaps. Mutacje genowe modyfikujące prawi-

Adres do korespondencji:

Oliwia Gorgoń-Dezor
Oddział Kliniczny Neurologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu
e-mail: gorgon-dezor.olivia@spsk2.pl; oliwiagorgon@gmail.com

Opublikowano: 22.02.2024

This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

dłowe funkcjonowanie białka MECP2 są głównie związane z ZR, ale mogą także stanowić przyczynę innych neurologicznych zaburzeń, w zależności od aktywacji bądź inhibicji transkrypcji, takich jak schizofrenia, FASD (*fetal alcohol syndrome*), *PPM-X-syndrome*, autyzm, zespół Pradera-Williego, zespół Angelmana [2, 3].

ZR jest rzadkim schorzeniem genetycznym, dotyka 1:10 000 do 1:15 000 żywo urodzonych dzieci płci żeńskiej. Dla większości płodów męskich choroba jest letalna w okresie prenatalnym. Objawy zespołu pojawiają się pomiędzy 6. a 18. miesiącem życia po wcześniejszym prawidłowym rozwoju dziecka. W fenotypie dominują objawy ze strony układu nerwowego, takie jak regres mowy i zdolności motorycznych, stereotypowe ruchy rąk, niepełnosprawność intelektualna, napady padaczkowe i zaburzenia oddychania. U pacjentek można obserwować nieprawidłowości w obrębie układu kostnego (m.in. skolioza, niski wzrost, osteoporoza) i przewodu pokarmowego (reflaks żołądkowo-przełykowy) [4]. ZR od 1965r., kiedy został po raz pierwszy opisany przez austriackiego pediatrę Andreeasa Retta, pozostawał zespołem genetycznym, w którym stosowano wyłącznie postępowanie objawowe, ograniczające zaburzenia napadowe, lękowe czy skoliozę [5]. Od czasu określenia fenotypu ZR prowadzono liczne badania służące opracowaniu nowych metod leczenia i terapii oraz poszukiwaniu strategii poprawy jakości życia osób z tym schorzeniem, a od lat 90. XX wieku, kiedy zidentyfikowano genetyczne podłoże ZR prace badawcze znacznie przyspieszyły [6]. Konsekwencją wieloletnich badań jest rejestracja przez FDA w marcu 2023 roku pierwszego na świecie leku do leczenia zespołu Retta — trofenitydu [7]. Celem pracy jest przedstawienie przeglądu prowadzonych dotychczas badań nad możliwościami terapeutycznymi w ZR.

Fenotyp zespołu Retta

ZR stanowi rzadką chorobę uwarunkowaną genetycznie wpływającą na nieprawidłowy rozwój mózgu. Schorzenie powoduje postępującą utratę zdolności motorycznych oraz komunikacyjnych. Uważa się, że ZR stanowi drugą co do częstości przyczynę znacznej niepełnosprawności intelektualnej u kobiet po zespole Downa [5]. W ZR można wyróżnić postać klasyczną, nietypową oraz postać z zachowaną mową [8]. Klasyczna postać przebiega w 4 charakterystycznych fazach: w pierwszym okresie, wczesniemowlęcy, można obserwować prawidłowy bądź nieznacznie opóźniony rozwój psychoruchowy dziecka — np. niewielkie opóźnienie raczkowania bądź siadania. Ten okres zwykle trwa od kilku miesięcy do roku. W kolejnym etapie, zwykle pomiędzy 1. a 4. rokiem życia, dochodzi do widocznej utraty wcześniej posiadanych umiejętności lokomocji i komunikacji w ciągu tygodni/miesięcy, po czym następuje faza *plateau*. Po kilku latach stabilizacji może nastąpić ponowne pogorszenia

stanu ruchowego, zwykle po 10. roku życia chorych, ograniczając mobilność pacjentek [5]. Postać atypowa cechuje się cięższym przebiegiem, brakiem okresu prawidłowego rozwoju, wrodzoną hipotonią mięśniową i napadami zgięciowymi [8]. Z kolei trzecia postać ZR to odmiana o późnym początku objawów, w której stopniowy regres rozwoju rozpoczyna się po trzecim roku życia. Dotyczy ona 1–4% pacjentów z ZR. Charakteryzuje się zachowaną mową [8].

ZR rozpoznawany jest na podstawie kryteriów diagnostycznych z 2010r. [9] oraz potwierdzenia podłoża genetycznego choroby w postaci mutacji genu *MECP2*, która najczęściej jest mutacją *de novo*. Główne kryteria obejmują częściową lub całkowitą utratę nabytych umiejętności manualnych oraz mowy, zaburzenia chodu, a także stereotypowe ruchy rąk takie jak klaskanie, wykręcanie czy wkładanie rąk do ust. Czynniki wykluczającymi rozpoznanie ZR są wtórne zaburzenia czynności mózgu na podłożu urazów, zaburzeń neurometabolicznych, infekcyjnych oraz nieprawidłowy rozwój psychomotoryczny w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia. Diagnozę klasycznej postaci ZR można postawić po obserwacji regresu rozwoju pacjenta z następującą poprawą bądź stabilizacją stanu klinicznego oraz spełnieniu wszystkich kryteriów głównych i wykluczających.

Z kolei postać atypowa poza regresem rozwoju i spełnieniem 2 z 4 kryteriów głównych, dodatkowo wymaga realizacji 5 z 11 warunków uzupełniających, takich jak zaburzenia oddychania, bruksizm, skolioza, nieprawidłowe napięcie mięśniowe, małe i zimne stopy oraz dłonie, opóźnienie wzrastania, nieprawidłowy wzorec snu, zaburzenia obwodowego układu naczyniowego, niewłaściwe napady śmiechu lub krzyku, osłabiona reakcja na ból i wyraźna komunikacja wzrokowa [9]. Objawy i ich nasilenie mogą się znacznie różnić pomiędzy poszczególnymi chorymi. Obserwować można zaburzenia oddechowe w postaci napadów bezdechu bądź hiperwentylacji, niespecyficzne zaburzenia gałkoruchowe, niestabilność emocjonalną, padaczkę (ok. 80% chorych ma napady padaczkowe), zaburzenia rytmu serca (często wydłużenie QT w EKG). Klasyczne 4 fazy obserwuje się u większości chorych, ale fenotyp bywa zmienny z uwagi na czynniki genetyczne i środowiskowe, które mogą go modyfikować. Niemniej ZR cechuje mnogość i różnorodność problemów klinicznych, z którymi na co dzień zmagają się zarówno terapeuci, jak i opiekunowie pacjentek.

BADANIA NAD POSZUKIWANIEM SPOSOBÓW LECZENIA ZR

Badania kliniczne w ZR obejmowały w związku z tym różne obszary działań terapeutycznych. Oceniano skuteczność preparatów pod kątem ich potencjalnego wpływu na konkretne objawy ZR, takie jak zaburzenia oddychania, napady padaczkowe, funkcje motoryczne i upośledzenie poznawcze. Część badań skupiała się na podejściach nie-

farmakologicznych, takich jak terapie behawioralne, terapia ruchowa, terapia zajęciowa i terapia mowy. Miały one na celu poprawę umiejętności komunikacyjnych, funkcji motorycznych, zachowań adaptacyjnych i ogólnej jakości życia. Pracowano także nad oceną strategii wspomagającej w celu zarządzania konkretnymi objawami ZR, takimi jak zaburzenia snu, układu pokarmowego, skoliozę. W związku ze znanym podłożem genowym ZR w postaci mutacji w obrębie genu *MECP2*, również terapia genowa znalazła się w obszarze zainteresowań badaczy [10].

METODY NIEFARMAKOLOGICZNE

Terapie behawioralne odgrywają znaczącą rolę w zarządzaniu i poprawie jakości życia osób z ZR. Interwencje te mają na celu radzenie sobie z konkretnymi wyzwaniami behawioralnymi i poprawę ogólnego samopoczucia osób z tym schorzeniem. Jedną z powszechnie stosowanych terapii u osób z zaburzeniami neurorozwojowymi, w tym z ZR, jest Analiza Zachowania (ABA, *applied behaviour analysis*). Polega ona na rozłożeniu pożądaných zachowań na małe, możliwe do wykonania kroki i stosowaniu pozytywnego wzmocnienia w celu zachęcenia i zwiększenia częstości występowania tych zachowań. ABA może obejmować różne obszary, takie jak komunikacja, umiejętności społeczne, zachowania adaptacyjne oraz redukcję trudnych zachowań. Kluczowe zaburzenie w ZR stanowią trudności komunikacyjne. Metody komunikacji augmentatywnej i alternatywnej (AAC, *augmentative and alternative communication*) poprawiające możliwość porozumienia się mogą obejmować wykorzystanie systemów opartych na obrazkach, języka migowego bądź zaawansowanych urządzeń do komunikacji, które pozwalają wyrażać pragnienia, potrzeby, myśli. Z kolei terapia zajęciowa koncentruje się na rozwijaniu umiejętności niezbędnych do codziennych czynności, takich jak samoobsługa, sprawność ruchowa, przyczyniając się do poprawy niezależności i jakości życia chorych. Fizjoterapia ma natomiast na celu poprawę funkcji motorycznych, mobilności i ogólnego samopoczucia fizycznego, a także redukcję wystąpienia wtórnych powikłań, jak skolioza. Problemy z przetwarzaniem sensorycznym są powszechne w ZR, a terapia integracji sensorycznej pomaga chorym regulować i adekwatnie reagować na bodźce sensoryczne [8]. Stereotypowe ruchy rąk, zachowania samookaleczające i lęki to częste problemy w ZR, które są przedmiotem strategii wsparcia behawioralnego. Metody te skupiają się na zarządzaniu trudnymi zachowaniami. Mogą obejmować modyfikację środowiska, wsparcie wizualne, ustalone rutyny oraz plany wsparcia pozytywnego zachowania dostosowane do indywidualnych potrzeb. Skuteczność metod nefarmakologicznych może się różnić w zależności od indywidualnych cech i potrzeb danego chorego, dlatego wskazana jest wielodyscyplinarna współpraca zespołu specjalistów [11–13].

DIETA KETOGENNA

Z uwagi na częste występowanie padaczki w ZR, jedną z metod leczenia, którą wykorzystano była dieta ketogeniczna. Już w latach 80. XX wieku oceniono wpływ tej formy terapii na grupę 7 pacjentek z ZR z lekoopornymi napadami. U 5 z nich, zdolnych do tolerowania diety, uzyskano poprawę kontroli napadów padaczkowych, funkcji ruchowych, zwiększenie masy ciała oraz korzystny wpływ na zachowanie [14].

METODY FARMAKOLOGICZNE

Octan glatirameru

Jednym z białek regulujących rozwój układu nerwowego jest czynnik BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) kodowany przez gen *BDNF* na chromosomie 11. Gen *MECP2* może modulować czynność genu *BDNF* poprzez jego aktywowanie bądź „wyciszenie”. Mutacja w genie *MECP2* w ZR skutkuje obniżeniem aktywności białka BDNF i w konsekwencji zaburzeniem kształtowania synaps. Poziom ekspresji BDNF bezpośrednio koreluje z ciężkością objawów klinicznych w tym schorzeniu. W badaniu przeprowadzonym na myszach stwierdzono, iż niższy poziom białka BDNF skutkuje wcześniejszym rozwojem objawów ZR [15]. Stosowanie BDNF okazało się u ludzi niemożliwe z uwagi na brak przekraczania bariery krew mózg, ale zidentyfikowano substancje farmakologiczne stymulujące BDNF, między innymi octan glatirameru i IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*).

Octan glatirameru (GA, *glatiramer acetate*) to syntetyczny polipeptyd składający się z 4 aminokwasów, znany pod nazwą handlową Copaxone i stosowany powszechnie w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. Działa pośrednio poprzez limfocyty T supresorowe oraz stymuluje sekrecję czynników neurotroficzných w mózgu, również BDNF. Na podstawie potencjalnie obiecującego mechanizmu działania przeprowadzono badanie oceniające oddziaływanie tego preparatu na stan kliniczny chorych z ZR, a konkretnie na zdolność przemieszczania się, na poprawę funkcji oddechowych, jakość życia oraz zmiany w zapisie EEG (elektroencefalografia). W badaniu określano efekt działania octanu glatirameru u 10 pacjentek z potwierdzonym genetycznie ZR, w wieku co najmniej 10 lat. Przez 24 tygodnie stosowano lek w dawce 20 mg/d (miligramy/dobę) podskórnie (standardowa dawka również w leczeniu stwardnienia rozsianego). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była prędkość chodu mierzona w cm/sekundę (centymetry/sekundę), natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany w funkcjach oddechowych, poznawczych, ogólnej jakości życia oraz zapisie EEG. Oceny dokonano przed rozpoczęciem badania i po 24 tygodniach przyjmowania octanu glatirameru. W uzyskanych wynikach prędkość chodu, pamięć oraz liczba

epizodów bezdechów poprawiła się zmiennie. Również wskaźnik „wyładowań padaczkowych” w EEG u pacjentów, a których były one obecne, uległ redukcji. Nie wykazano natomiast istotnego wpływu leku na ogólną jakość życia chorych. Przeprowadzone badanie cechowały ograniczenia, jak niewielka grupa chorych czy brak kontroli placebo, ale wyniki podkreśliły potrzebę dokładniejszej oceny octanu glatirameru w terapii pacjentów z ZR [15].

IGF-1

Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) może wzmacniać funkcję białka BDNF, którego poziom ekspresji w wyniku mutacji genu *MECP2* jest obniżony, a koreluje bezpośrednio z ciężkością stanu klinicznego w ZR. W 2014r. opublikowano wyniki zastosowania rekombinowanego ludzkiego insulinopodobnego czynnika wzrostu (*rhIGF1 recombinant human insulin-like growth factor 1, macersmin*) u 12 pacjentek z ZR. Przeprowadzone badanie wykazało bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję leku. Wyniki analizy wskazały na poprawę w zakresie zaburzeń zachowania, głównie lękowych oraz redukcję epizodów bezdechów. Pozostałe oceniane parametry neurobehawioralne i autonomiczne pozostały bez zmian w porównaniu do początku badania [16].

Dekstrometorfan, statyny

Oceniano również potencjalny wpływ terapeutyczny preparatów takich jak dekstrometorfan czy lowastatyna. Dekstrometorfan działa jako antagonist receptorów N-metylo-D-asparginianowych (NMDA) w mózgu, które związane są z plastycznością synaptyczną i neurotransmisją. Poprzez modulację aktywności receptorów NMDA dekstrometorfan może wywierać potencjalne działanie neuroprotektyjne i wpływać na szlaki sygnalizacji neuronalnej. Jego skuteczność nie została jednak dobrze udokumentowana [17]. Z kolei statyny to leki hamujące enzym reduktazę hydroksymetylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) stosowane w celu obniżenia poziomu cholesterolu oraz w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Poza tym wpływają również na proces prenylacji białek, co wiąże się z modulacją sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Potencjalne korzyści z zastosowania statyn w poprawie deficytów motorycznych w ZR pozostają w sferze badań [18].

L-karnityna, magnez, melatonina

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym badaniu oceniano wpływ L-karnityny na 35 pacjentek z ZR. Uzyskano korzystny wynik w postaci poprawy ogólnego funkcjonowania chorych ocenianego przez opiekunów w zakresie kontaktu wzrokowego, koncentracji, redukcji dziennej senności. Poprawie uległy również funkcje motoryczne rąk. Potencjalnie korzystny wpływ

na przebieg ZR zauważono także u pacjentek poddanych terapii magnezem- zmniejszenie częstości ruchów stereotypowych rąk, epizodów hiperwentylacji oraz bezdechów. Z kolei melatonina wykazała pozytywne oddziaływanie na zaburzenia snu w ZR [5].

Sarizotan

Jedną z typowych cech ZR są nieprawidłowości oddechowe, takie jak epizody hiperwentylacji i bezdechu. Powiązано je z obniżonym poziomem serotoniny (5HT, 5-hydroktryptofan) u pacjentów z tym schorzeniem, która stanowi ważny modulator cyklu oddechowego, regulującą wrażliwość na CO₂. Sarizotan, będący selektywnym agonistą receptorów serotoniny (5-HT_{1a}), został poddany ocenie pod kątem wpływu na zaburzenia oddychania i promowanie stabilniejszych wzorców oddychania u pacjentów z ZR. Poza tym weryfikowano potencjalną poprawę funkcji motorycznych, między innymi redukcji dystonii i ogólnej poprawy kontroli ruchowej, w czasie stosowania tego preparatu. W fazie 2 badania klinicznego STARS (*Sarizotan Treatment of Apneas in Rett Syndrome*) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sarizotanu w ZR. Pomimo wcześniejszych obiecujących rezultatów na modelach mysich, nie obserwowano takich samych efektów w badaniu klinicznym. Sarizotan zastosowany u ludzi nie wpłynął korzystnie na poprawę zaburzeń oddychania, zwłaszcza redukcję epizodów bezdechu, w porównaniu do placebo [19–21].

Kannabinoidy

Kannabinoidy ze względu na potencjalne działanie terapeutyczne w różnych schorzeniach, również zyskały uwagę w zaburzeniach neurologicznych. Chociaż badania nad zastosowaniem kannabidiolu (CBD) w ZR są wciąż ograniczone, rośnie zainteresowanie eksploracją jego potencjalnych korzyści w łagodzeniu niektórych objawów związanych z tym schorzeniem. U wielu pacjentów z ZR występują napady padaczkowe, a CBD wykazuje obiecujące rezultaty w redukcji częstości i nasilenia epizodów napadowych w niektórych rodzajach zespołów padaczkowych [22, 23]. CBD może być rozważone jako leczenie uzupełniające w tym schorzeniu. Zaburzenia lękowe i trudności behawioralne są powszechne w ZR, a według badań CBD może pomagać w łagodzeniu lęku i promować uczucie spokoju, pozytywnie wpływając na stan psychiczny tych chorych. Ponadto niektóre badania wskazują, że CBD pomagają w regulacji rytmu snu oraz poprawie czasu trwania i jakości snu [24]. Potencjalne korzyści z zastosowania CBD w ZR to głównie doniesienia anegdotyczne, a kontrolowane badania kliniczne są ograniczone. Konieczne są zatem badania w celu dalszej oceny skuteczności i długoterminowego bezpieczeństwa stosowania CBD w tej populacji.

Terapia genowa

Głównym celem terapii genowej jest rozwiązanie podstawowej przyczyny choroby uwarunkowanej genetycznie poprzez wprowadzenie bądź modyfikację genów w dotkniętych komórkach. Mutacja w genie *MECP2* odpowiada za większość przypadków ZR, co czyni go głównym celem strategii terapii genowej. W 2023 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaakceptowała wniosek firmy Neurogene dotyczący nowego badanego leku (IND, *Investigational New Drug*) o nazwie NGN-401 w ZR. NGN-401 oceniany był wcześniej w modelach zwierzęcych i uzyskał przekonujący profil skuteczności i bezpieczeństwa. Terapia lekiem NGN-401 to terapia genowa oparta na adenowirusie (AAV, *adeno-associated virus*), która wykorzystuje własną platformę regulacji genów o nazwie *Expression Attenuation via Construct Tuning* (EXACT). Terapia dostarcza pełnowymiarowy gen *MECP2* człowieka, którego ekspresję reguluje EXACT celem uniknięcia toksyczności związanej z nadmiernym wyrażaniem genu. Lek jest dostarczany dokomorowo (ICV, *intracerebroventricular*). W modelach myszy z ZR dostarczenie ICV leku NGN-401 było dobrze tolerowane i wykazało istotną poprawę przeżycia oraz korzystny wpływ na fenotyp w porównaniu do zwierząt kontrolnych. Konwencjonalna terapia genowa *MECP2* bez regulacji EXACT wywołała poważną toksyczność u myszy. Zaplanowano jeszcze na 2023 roku, zgodnie z deklaracją firmy Neurogene, badanie kliniczne leku NGN-401 niesie nadzieję na przyczynowe leczenie choroby [25].

Trofenityd

W marcu 2023 roku FDA zarejestrowała pierwszy na świecie lek do leczenia ZR – trofenityd (preparat Daybue). Trofenityd jest syntetycznym analogiem amino-końcowego tripeptydu insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1), który występuje naturalnie w mózgu. Składa się z trzech aminokwasów: glicyny, proliny i kwasu glutaminowego. Mechanizm działania leku pozostaje nieznan. Uważa się, iż wykazuje działanie przeciwzapalne i wspiera funkcjonowanie synaps poprzez hamowanie produkcji cytokin prozapalnych, hamowanie nadmiernej aktywacji mikrogleju i astrocytów, a także zwiększenie ilości białka IGF-1 zdolnego do połączenia z receptorem dla IGF-1. Podstawą do rejestracji preparatu było badanie Lavender (badanie 3. fazy), które oceniało skuteczność i bezpieczeństwo trofenitydu u pacjentek z ZR. Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo prowadzono przez 12 tygodni. Zakwalifikowano do niego 187 pacjentek w wieku 5–20 lat (średnio 11 lat) spełniających kryteria kliniczne ZR (*Rett Syndrome Diagnostic Criteria*) z potwierdzoną mutacją w genie *MECP2* i losowo przydzielono do dwóch grup: przyjmujących trofenityd ($n = 93$) oraz placebo ($n = 94$). Dawkę Daybue stosowano zgodnie z masą ciała pacjentek. Po 12 tygodniach trofenityd

w porównaniu z placebo w równorzędnych pierwszorzędowych punktach końcowych skuteczności: ocenianym przez opiekuna kwestionariuszu zachowania osób z zespołem Retta (RSBQ) i 7-punktowej skali klinicznej globalnej poprawy (CGI-I) wykazał statystycznie istotną poprawę. Lek przewyższał również wyniki uzyskane w grupie placebo po 12 tygodniach obserwacji w kluczowym drugorzędowym punkcie końcowym: złożonym wyniku w skali komunikacji i zachowań symbolicznych Profil rozwojowy *Infant-Toddler Checklist-Social* (CSBS-DP-IT *Social*) — skali, w której opiekunowie oceniali komunikację niewerbalną. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia trofenitydem były biegunka (82% przyjmujących trofenityd vs 20% przyjmujących placebo) i wymioty (29% przyjmujących trofenityd vs 12% przyjmujących placebo). Pozostałe działania niepożądane określone jako gorączka, napady padaczkowe, zaburzenia lękowe czy obniżony apetyt obserwowano rzadziej (5–9% przyjmujących trofenityd vs 1–5% przyjmujących placebo). Daybue jest syropem o smaku truskawkowym, przyjmowanym doustnie, dwa razy dziennie, w dawce dostosowanej do masy ciała — od 25 ml dwa razy dziennie do maksymalnie 60 ml dwa razy dziennie [6, 26].

Podsumowując, wieloletnie badania nad działaniami terapeutycznymi w ZR doprowadziły do wdrożenia rozwiązań skutecznie poprawiających codziennie funkcjonowanie chorych i ich opiekunów. Z uwagi na różnorodność objawów w ZR, oceniano wpływ substancji o bardzo odmiennych mechanizmach działania, wykorzystując zarówno preparaty już wcześniej znane, jak i tworząc nowe cząsteczki. Niektóre badania swoimi wynikami niosą chorym nadzieję na skuteczne leczenie. Po niespełna 60 latach od opisania ZR, w marcu 2023 roku zarejestrowano pierwszy lek służący terapii tego schorzenia. W czasie, gdy badania nad kolejnymi formami leczenia nie ustają, liczymy na obserwację korzystnych efektów działania trofenitydu.

ARTICLE INFORMATION AND DECLARATIONS

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

None.

PIŚMIENNICTWO

1. Midro AT. Zespół Retta – postępy badań nad patogenezą. *Neurol Dziec*. 2010; 19(38): 55–63.
2. Szulwach KE, Li X, Smrt RD, et al. Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis. *J Cell Biol*. 2010; 189(1): 127–141, doi: [10.1083/jcb.200908151](https://doi.org/10.1083/jcb.200908151), indexed in Pubmed: [20368621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368621/).
3. Midro AT. Genetyczne podłoże zespołu Retta – gen *MECP2*. *Neurol Dziec*. 2001; 10(19): 6–0.
4. Steinborn B. *Neurologia wieku rozwojowego*. PZWL, Warszawa 2017: 61.
5. Ellaway C, Christodoulou J, Ellaway C, et al. Rett syndrome: clinical update and review of recent genetic advances. *J Paediatr Child Health*.

- 1999; 35(5): 419–426, doi: [10.1046/j.1440-1754.1999.355403.x](https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1999.355403.x), indexed in Pubmed: [10571750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10571750/).
6. Chahrouh M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2007; 56(3): 422–437, doi: [10.1016/j.neuron.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.001), indexed in Pubmed: [17988628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17988628/).
 7. Harris E. Trofinetide Receives FDA Approval as First Drug for Rett Syndrome. *JAMA*. 2023; 329(14): 1142, doi: [10.1001/jama.2023.4003](https://doi.org/10.1001/jama.2023.4003), indexed in Pubmed: [36947078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36947078/).
 8. Dziwota E, Falkowska U, Adamczyk K, et al. Silent angels the genetic and clinical aspects of Rett syndrome. *Current Problems of Psychiatry*. 2017; 17(4): 282–296, doi: [10.1515/cpp-2016-0028](https://doi.org/10.1515/cpp-2016-0028).
 9. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. RettSearch Consortium. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010; 68(6): 944–950, doi: [10.1002/ana.22124](https://doi.org/10.1002/ana.22124), indexed in Pubmed: [21154482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21154482/).
 10. Giacometti E, Luikenhuis S, Beard C, et al. Partial rescue of MeCP2 deficiency by postnatal activation of MeCP2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104(6): 1931–1936, doi: [10.1073/pnas.0610593104](https://doi.org/10.1073/pnas.0610593104), indexed in Pubmed: [17267601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267601/).
 11. Rose SA, Djukic A, Jankowski JJ, et al. Aspects of Attention in Rett Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016; 57: 22–28, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.015](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.015), indexed in Pubmed: [26996403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996403/).
 12. Buchanan CB, Stallworth JL, Joy AE, et al. Anxiety-like behavior and anxiolytic treatment in the Rett syndrome natural history study. *J Neurodev Disord*. 2022; 14(1): 31, doi: [10.1186/s11689-022-09432-2](https://doi.org/10.1186/s11689-022-09432-2), indexed in Pubmed: [35568815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35568815/).
 13. Brunetti S, Lumsden DE. Rett Syndrome as a movement and motor disorder - A narrative review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020; 28: 29–37, doi: [10.1016/j.ejpn.2020.06.020](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.06.020), indexed in Pubmed: [32807681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807681/).
 14. Haas RH, Rice MA, Trauner DA, et al. Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl*. 1986; 1: 225–246, doi: [10.1002/ajmg.1320250525](https://doi.org/10.1002/ajmg.1320250525), indexed in Pubmed: [3087185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3087185/).
 15. Djukic A, Holtzer R, Shinnar S, et al. Pharmacologic treatment of Rett syndrome with glatiramer acetate. *Pediatric Neurology*. 2016; 61: 51–57, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.010](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.05.010).
 16. Khwaja OS, Ho E, Barnes KV, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary assessment of efficacy of mecamsermin (recombinant human IGF-1) for the treatment of Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(12): 4596–4601, doi: [10.1073/pnas.1311141111](https://doi.org/10.1073/pnas.1311141111), indexed in Pubmed: [24623853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24623853/).
 17. Smith-Hicks CL, Gupta S, Ewen JB, et al. Randomized open-label trial of dextromethorphan in Rett syndrome. *Neurology*. 2017; 89(16): 1684–1690, doi: [10.1212/WNL.0000000000004515](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004515), indexed in Pubmed: [28931647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28931647/).
 18. Buchovecky CM, Turley SD, Brown HM, et al. A suppressor screen in Mecp2 mutant mice implicates cholesterol metabolism in Rett syndrome. *Nat Genet*. 2013; 45(9): 1013–1020, doi: [10.1038/ng.2714](https://doi.org/10.1038/ng.2714), indexed in Pubmed: [23892605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23892605/).
 19. Abdala AP, Bissonnette JM, Newman-Tancredi A. Pinpointing brainstem mechanisms responsible for autonomic dysfunction in Rett syndrome: therapeutic perspectives for 5-HT1A agonists. *Front Physiol*. 2014; 5: 205, doi: [10.3389/fphys.2014.00205](https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00205), indexed in Pubmed: [24910619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24910619/).
 20. Abdala AP, Lioy DT, Garg SK, et al. Effect of Sarizotan, a 5-HT 1a and D2-like receptor agonist, on respiration in the mouse models of Rett Syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50(6): 1031–1039, doi: [10.1165/rcmb.2013-0372OC](https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0372OC), indexed in Pubmed: [24351104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351104/).
 21. Cheng H, Du C, Zhang Y, et al. Potent hERG channel inhibition by sarizotan, an investigative treatment for Rett Syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2019; 135: 22–30, doi: [10.1016/j.yjmcc.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.07.012), indexed in Pubmed: [31362019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31362019/).
 22. Golub V, Reddy DS. Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1264: 93–110, doi: [10.1007/978-3-030-57369-0_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_7), indexed in Pubmed: [33332006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332006/).
 23. Mouro FM, Miranda-Lourenço C, Sebastião AM, et al. From Cannabinoids and Neurosteroids to Statins and the Ketogenic Diet: New Therapeutic Avenues in Rett Syndrome? *Front Neurosci*. 2019; 13: 680, doi: [10.3389/fnins.2019.00680](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00680), indexed in Pubmed: [31333401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333401/).
 24. Shannon S, Lewis N, Lee H, et al. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *Perm J*. 2019; 23, doi: [10.7812/tpp/18-041](https://doi.org/10.7812/tpp/18-041), indexed in Pubmed: [30624194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30624194/).
 25. Kimberley Trant, Executive Director, Patient Advocacy and Engagement Neurogene. www.neurogene.com (20.05.2023).
 26. Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, et al. Rett 002 Study Group. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology*. 2019; 92(16): e1912–e1925, doi: [10.1212/WNL.0000000000007316](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007316), indexed in Pubmed: [30918097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918097/).