

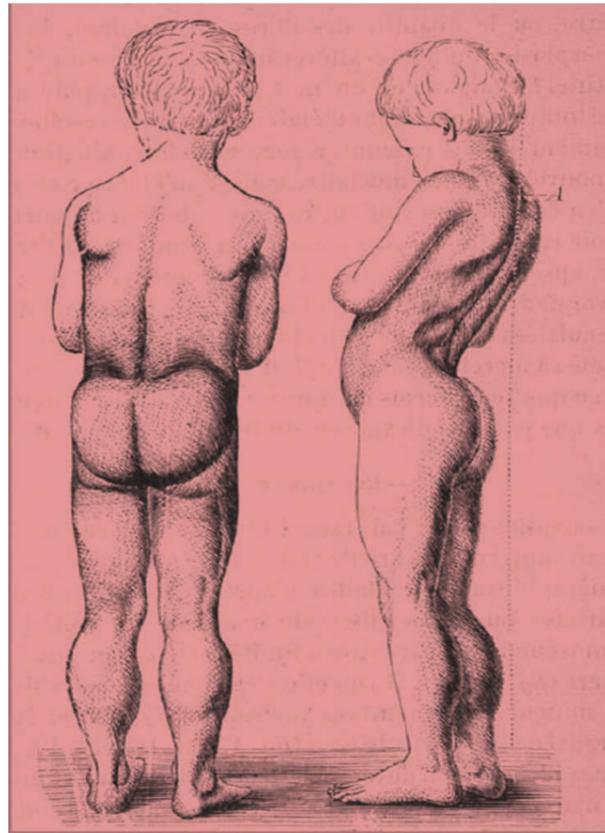
JORNADA: PACIENTE NEUROMUSCULAR EN PEDIATRÍA



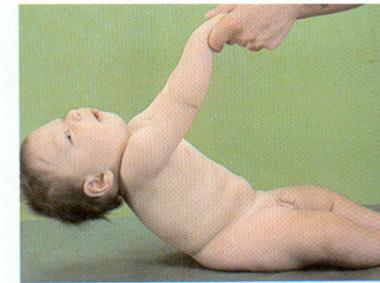
AVANCES EN INVESTIGACIÓN

Marian Fdez. Cuesta
Unidad multidisciplinar pediátrica
Neuropediatría
OSI Bilbao Basurto
23-Enero-2016

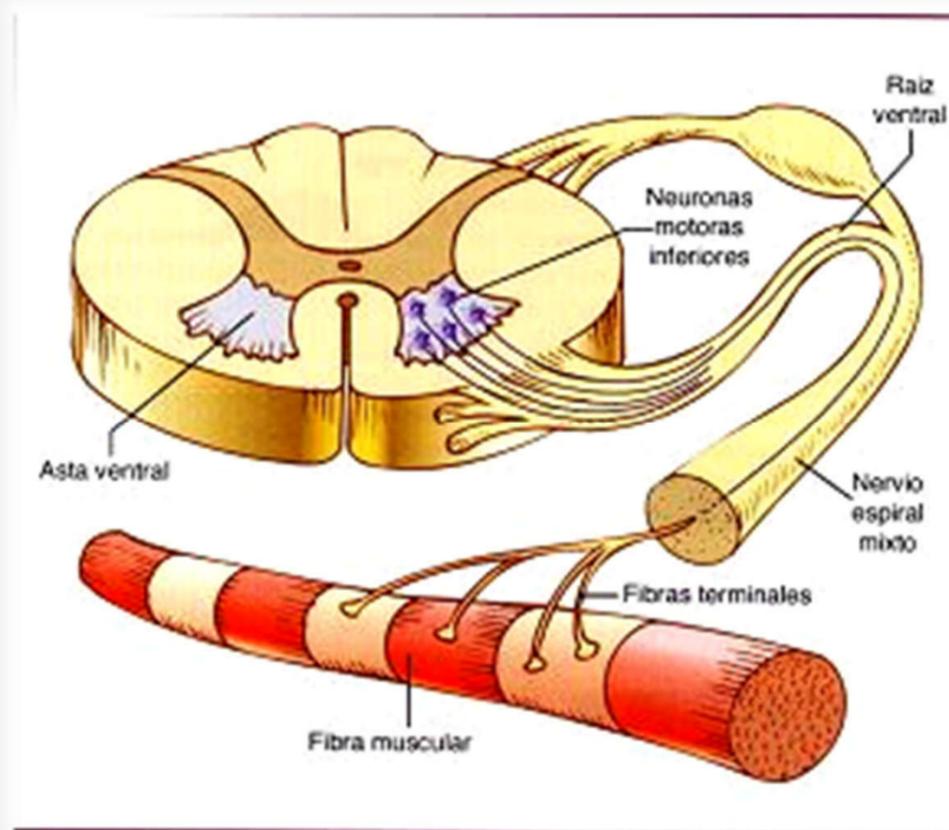
AVANCES EN INVESTIGACIÓN en ENM



- Introducción
- Avances incorporados en la práctica clínica
- ENSAYOS CLÍNICOS
Duchenne / AME
- Comentarios finales



INTRODUCCIÓN

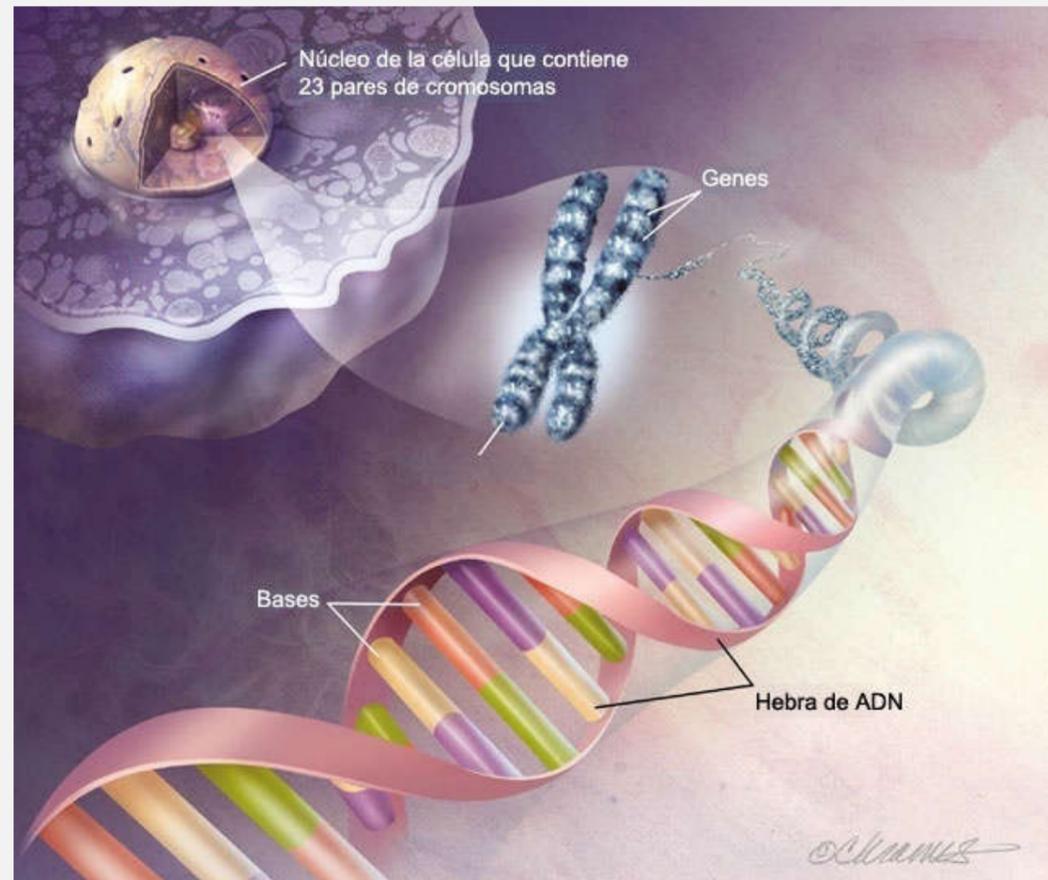


INTRODUCCIÓN

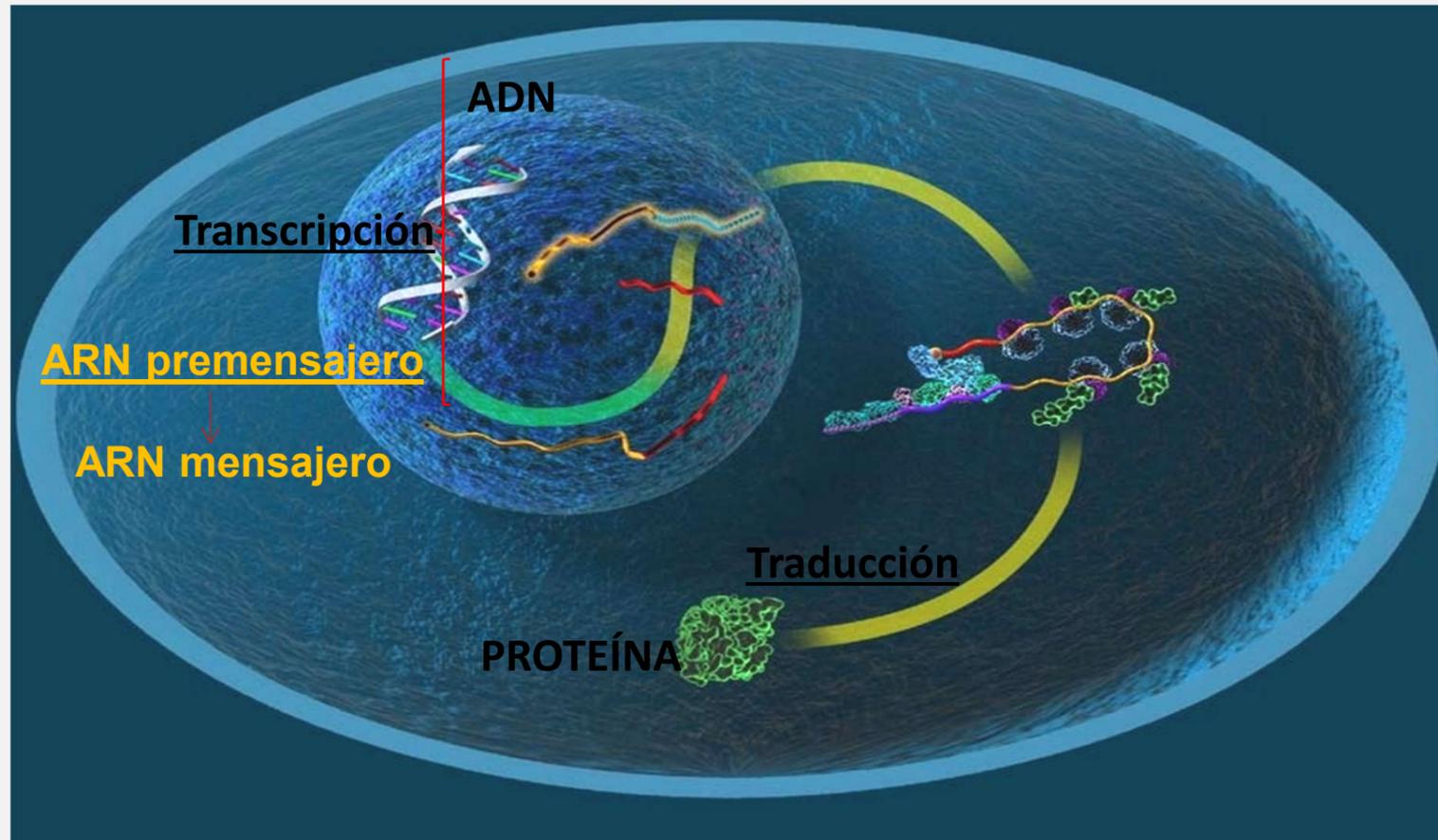
- “Enfermedades raras”
- Debilidad muscular
- Genéticas / Hereditarias
- Progresivas
- Sin tratamiento “curativo” en la actualidad

**No existe enfermedad intratable*

INTRODUCCIÓN

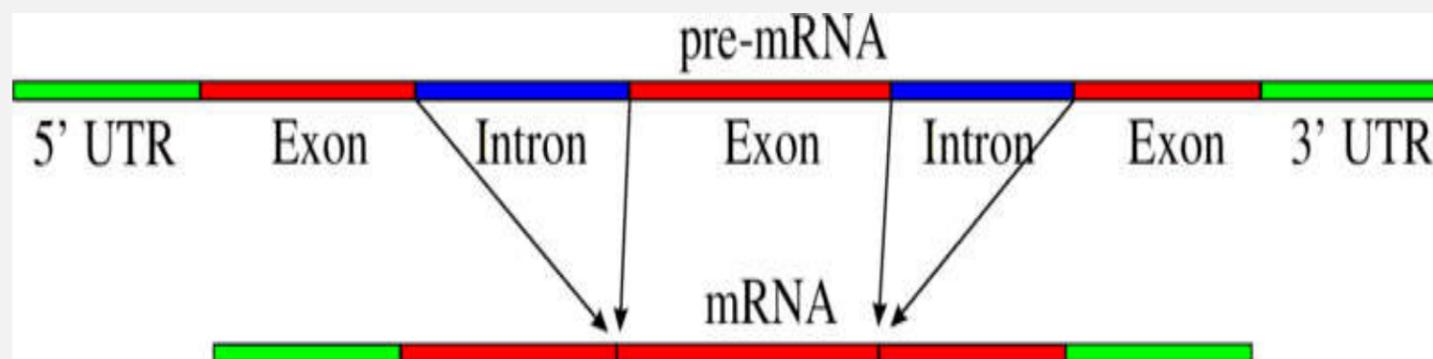


INTRODUCCIÓN

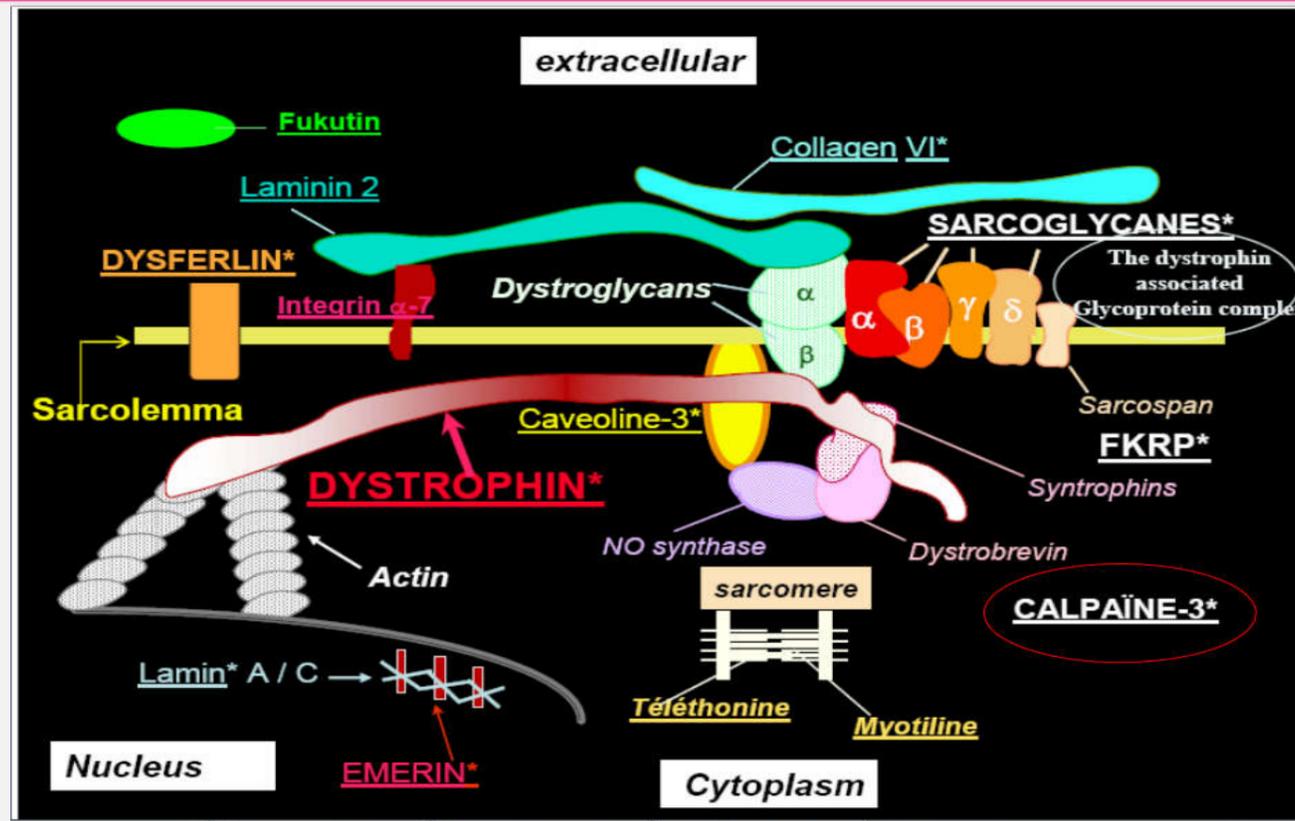


INTRODUCCIÓN

- . 1% ADN codificante = Exones
- . 98% ADN no codificante = Intrones



INTRODUCCIÓN



Alteración en un gen que codifica una proteína muscular

AVANCES

- **En la práctica clínica**
- En investigación / Ensayos clínicos



A. GENÉTICA / Diagnóstico

- ▶ **Dx etiológico** en las ENM más frecuentes (Distrofinopatias, AME, Steinert)
Evitando pruebas más agresivas (EMNG, biopsia muscular)
- ▶ **Confirmación diagnóstica** en otras
- ▶ **Dx portadores / Dx Prenatal**

Consejo genético

A. GENÉTICA / Prevención

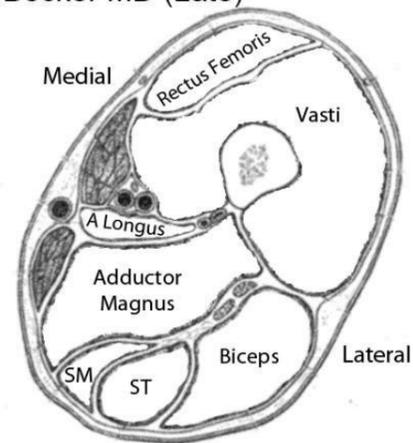
Opciones reproductivas

- **Diagnóstico prenatal**
- **Diagnóstico preimplantacional:**
 - Selección sexo
 - Diagnóstico mutación
- **Donación de gametos**

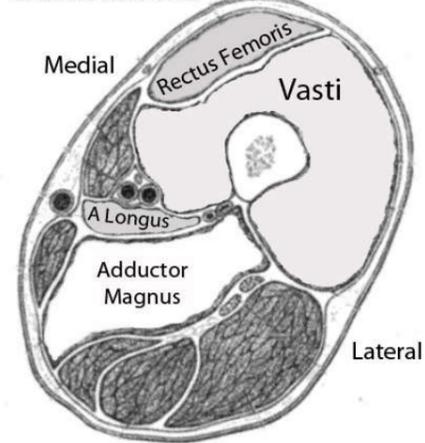


A. Técnicas Dx: RNM muscular

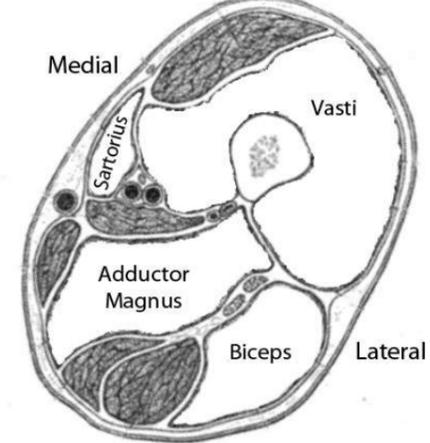
Becker MD (Late)



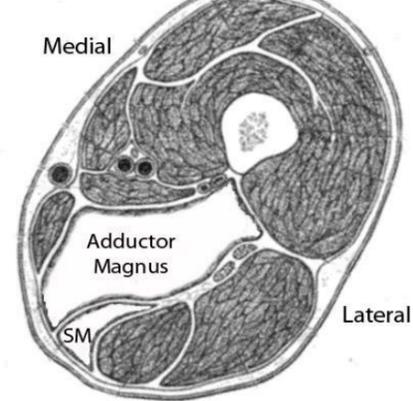
Duchenne MD



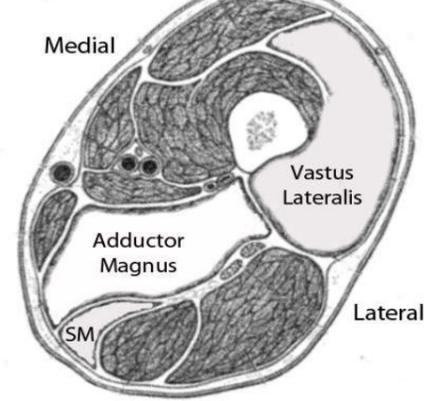
RYR1: Central Core



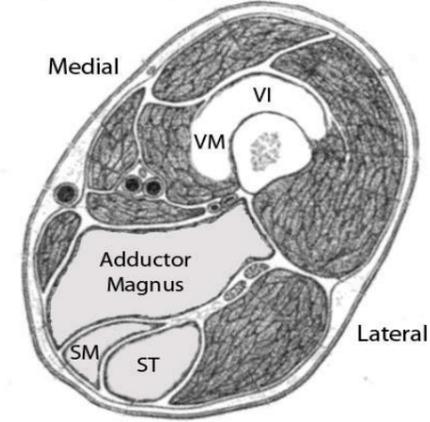
Calpain-3



Dysferlin



Myotonic Dystrophy

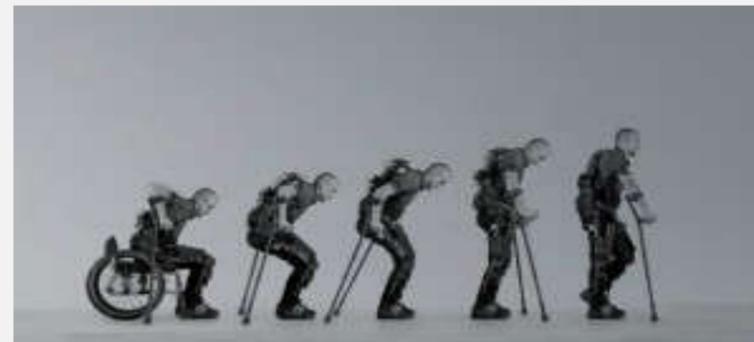


Nuevas tecnologías / Tto

- Respiración



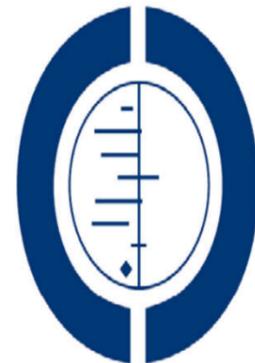
- Robótica



Avance terapéutico / Corticoide DMD

Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Review)

Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Mejora la fuerza muscular durante 6 meses – 2 años

Mejora la función respiratoria

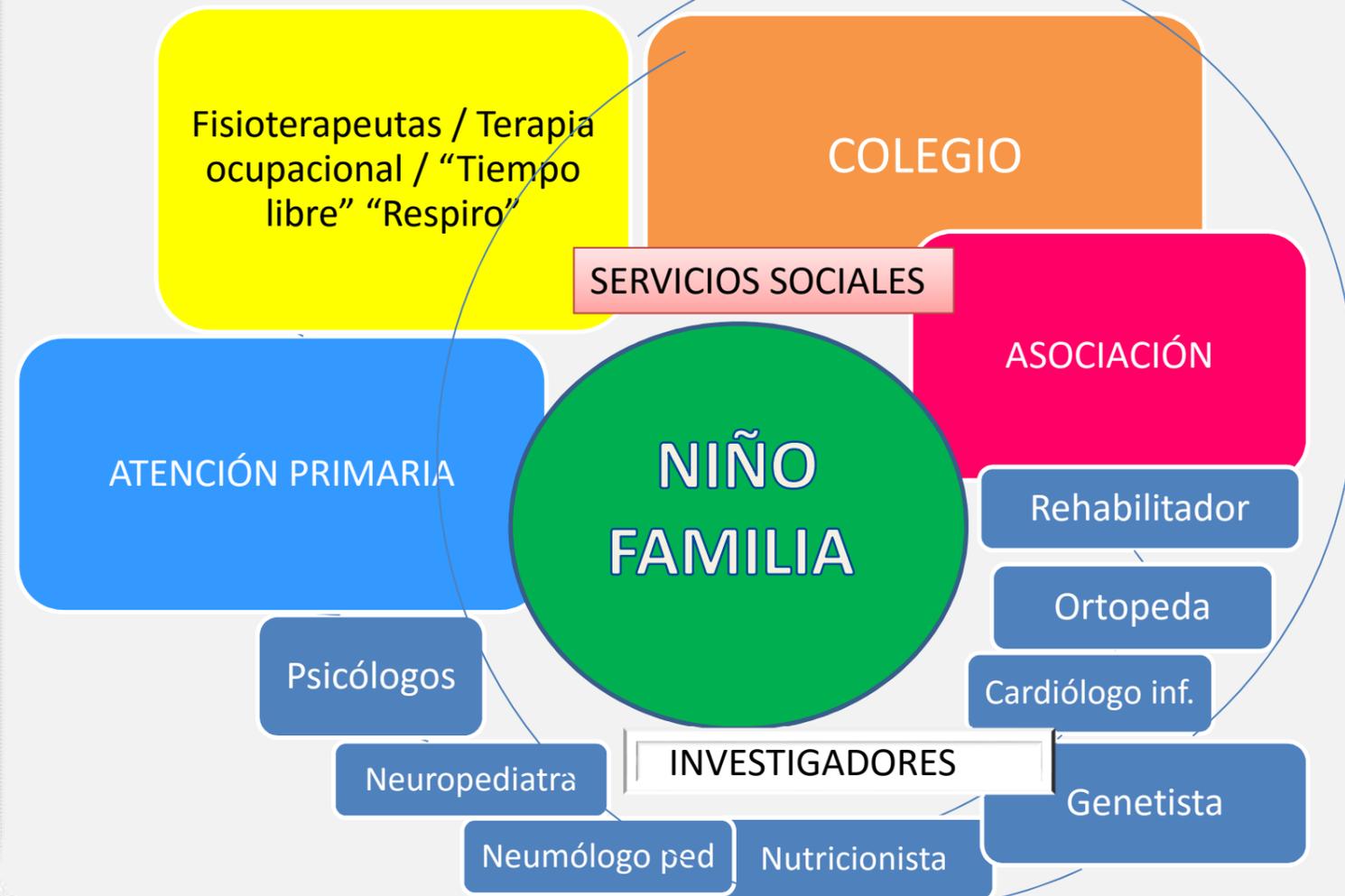
Prednisona a 0,75 mg/kg/día parece el régimen más efectivo

No existen datos suficientes para:

- . Establecer edad de inicio y duración óptima del tto.
- . Comparar la eficacia de la prednisona con el deflazacort

No quedan bien establecidos efectos beneficiosos o adversos a largo plazo, estado funcional...

EQUIPO MULTIINTERDISCIPLINAR



ENSAYOS CLÍNICOS

- **Fases**
- **Líneas de investigación**
- **Distrofia muscular Duchenne /Becker**
Etiopatogenia
Ensayos fase 3
- **Atrofia muscular infantil**
Etiopatogenia
Ensayo fase 3
- **Terapia génica**

Investigación tratamiento experimental

Investigación científica básica

Investigación traslacional

Ensayos clínicos

Fase I:
Seguridad

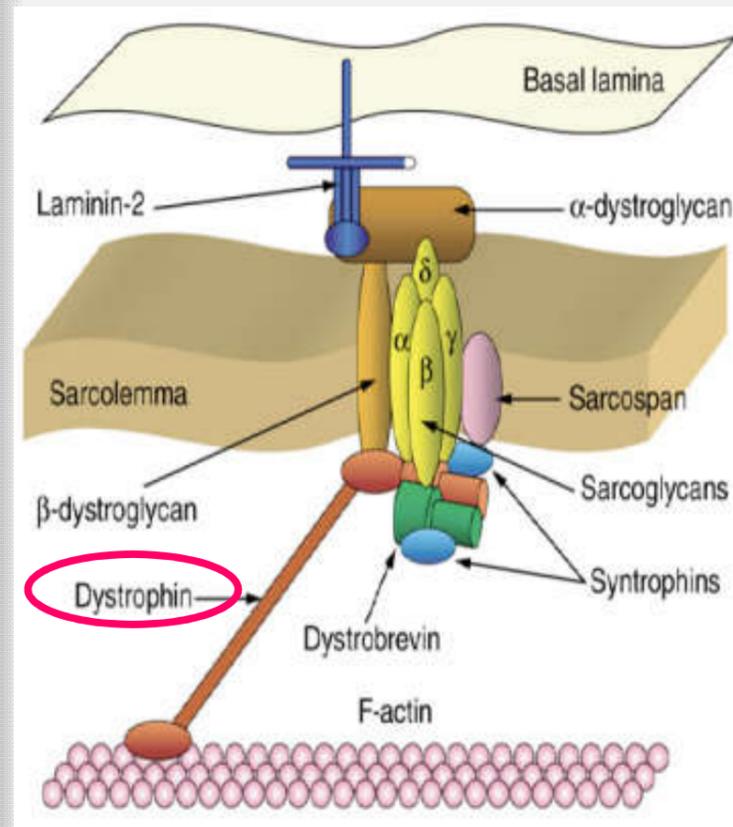
Fase II:
Eficacia

Fase III:
Beneficio

9/10 fármacos fallan

Proceso completo: 10-15 años

Distrofinopatias: Duchenne/Becker



Ligadas al X (mujeres portadoras)

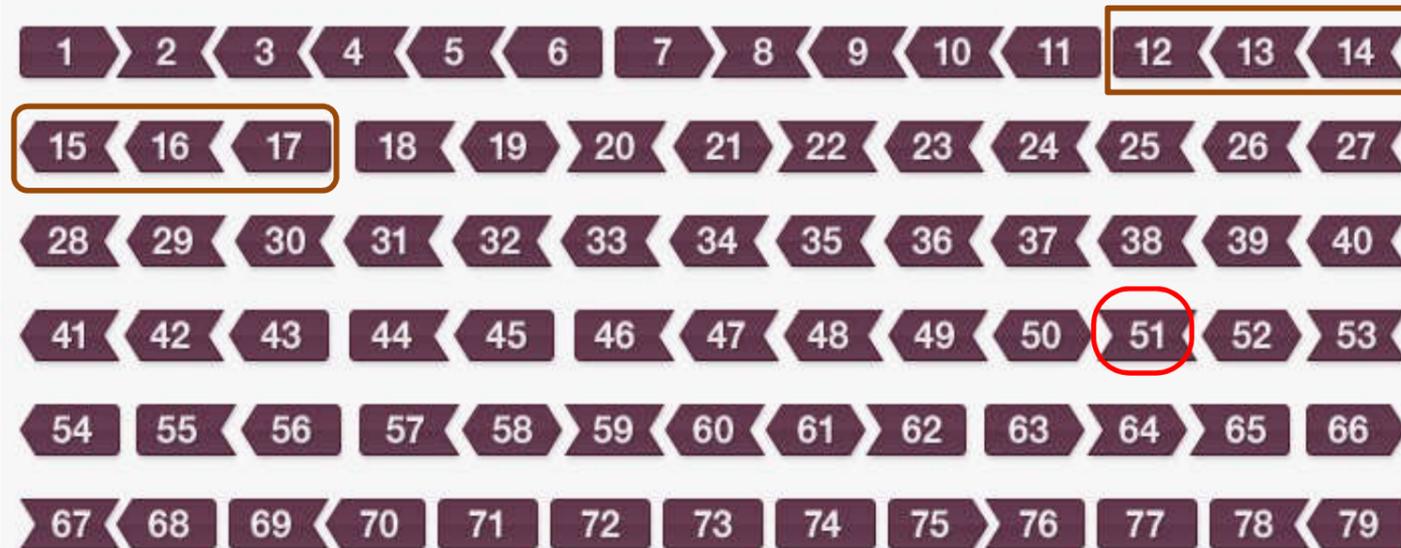
Defecto en el gen de la **distrofina**

Si ausencia de Distrofina funcional: Fenotipo **Duchenne**, más severo

Si Distrofina disminuida: Fenotipo **Becker**

Distrofinopatias: Duchenne/Becker

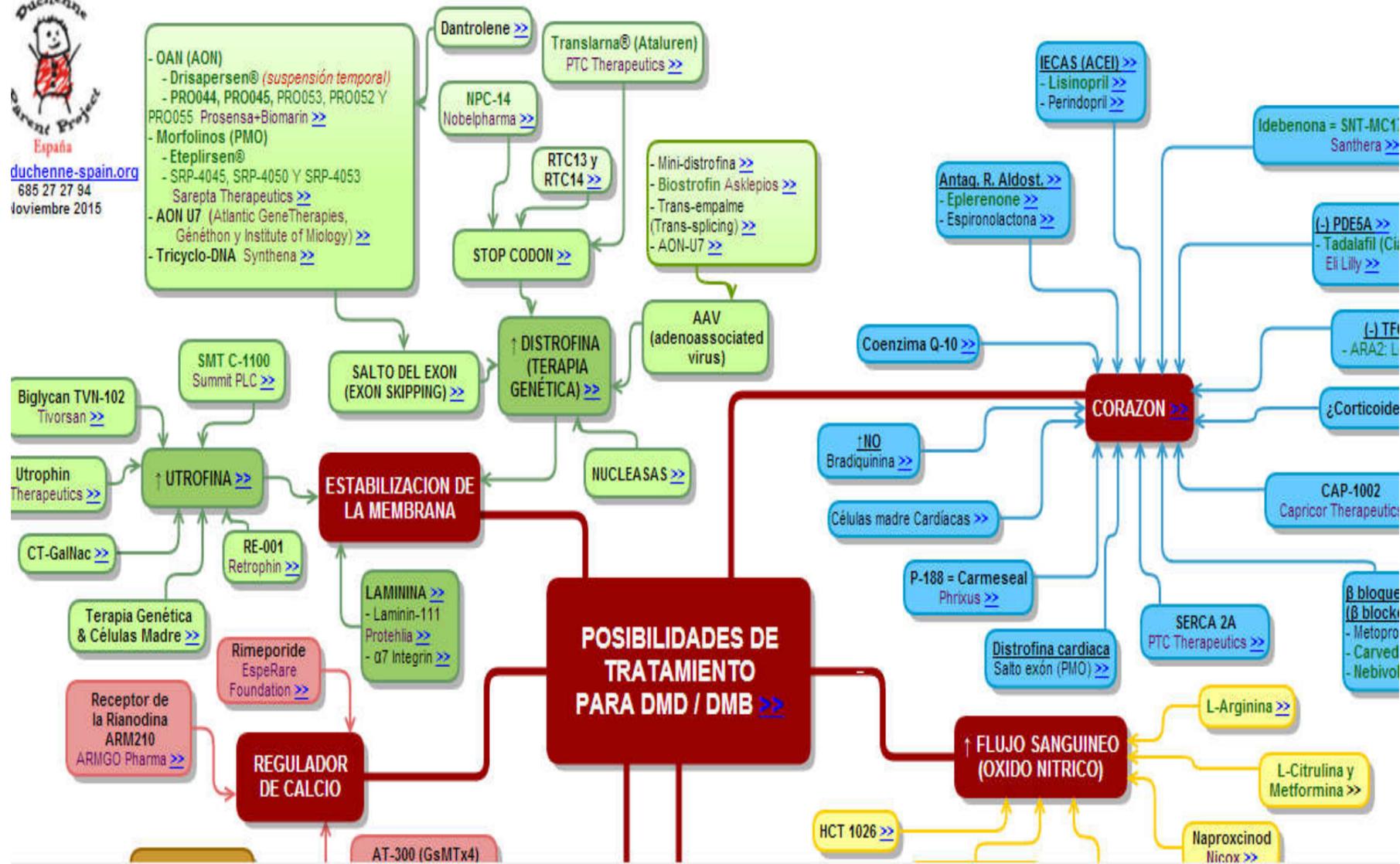
GEN DE LA DISTROFINA

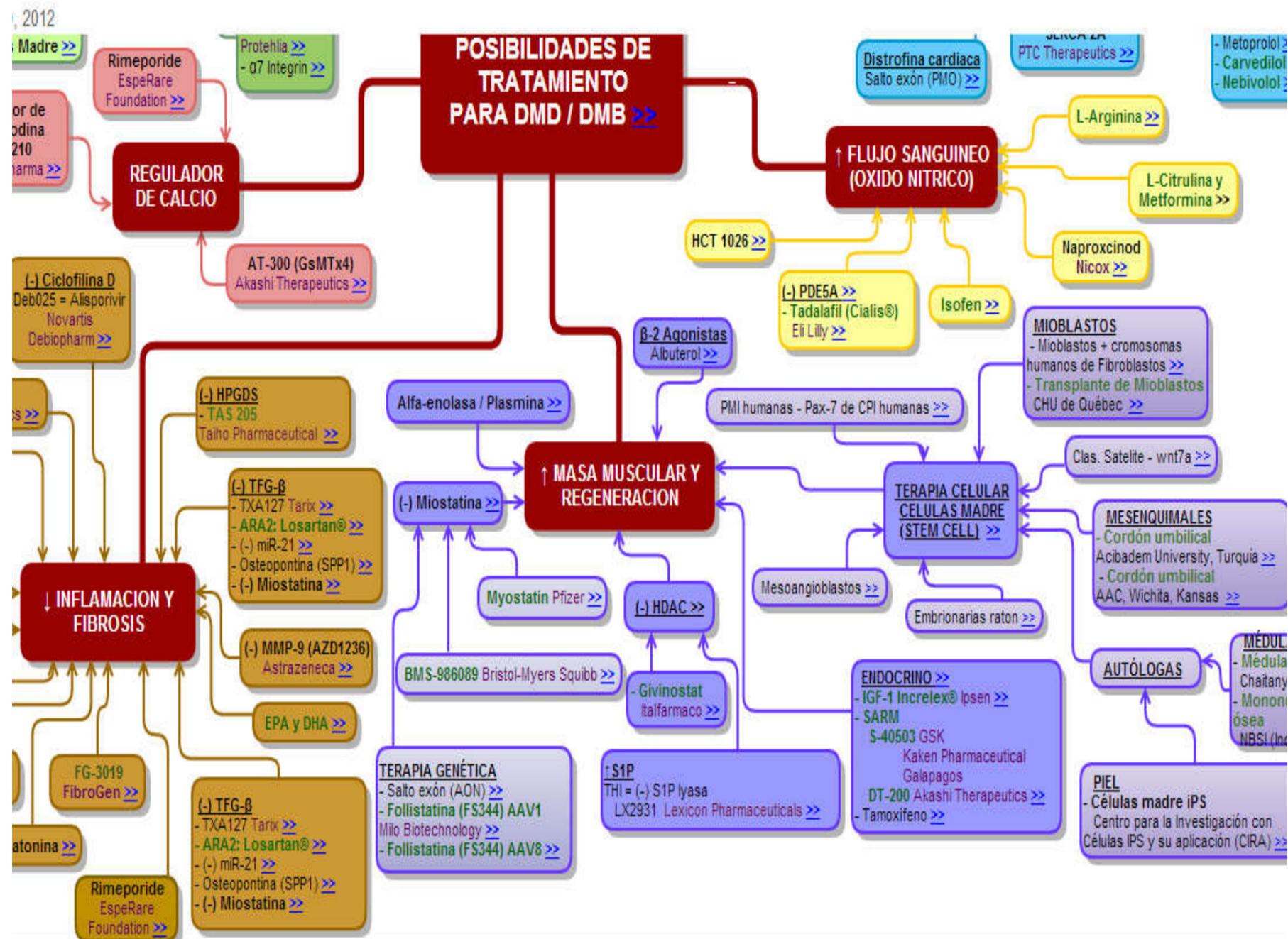


- Si la mutación interrumpe el mensaje (**se rompe el marco de lectura**) → **Duchenne**
- Si no rompe el marco de lectura se producirá una proteína + pequeña → **Becker**

DPPE: Posibilidades Tratamiento Duchenne y Becker

Creado el Oct 09, 2012





DPPE: Ensayos Clínicos Duchenne y Becker

Created on Nov 21, 2014



● Estabilización membrana

● Inflamación y fibrosis

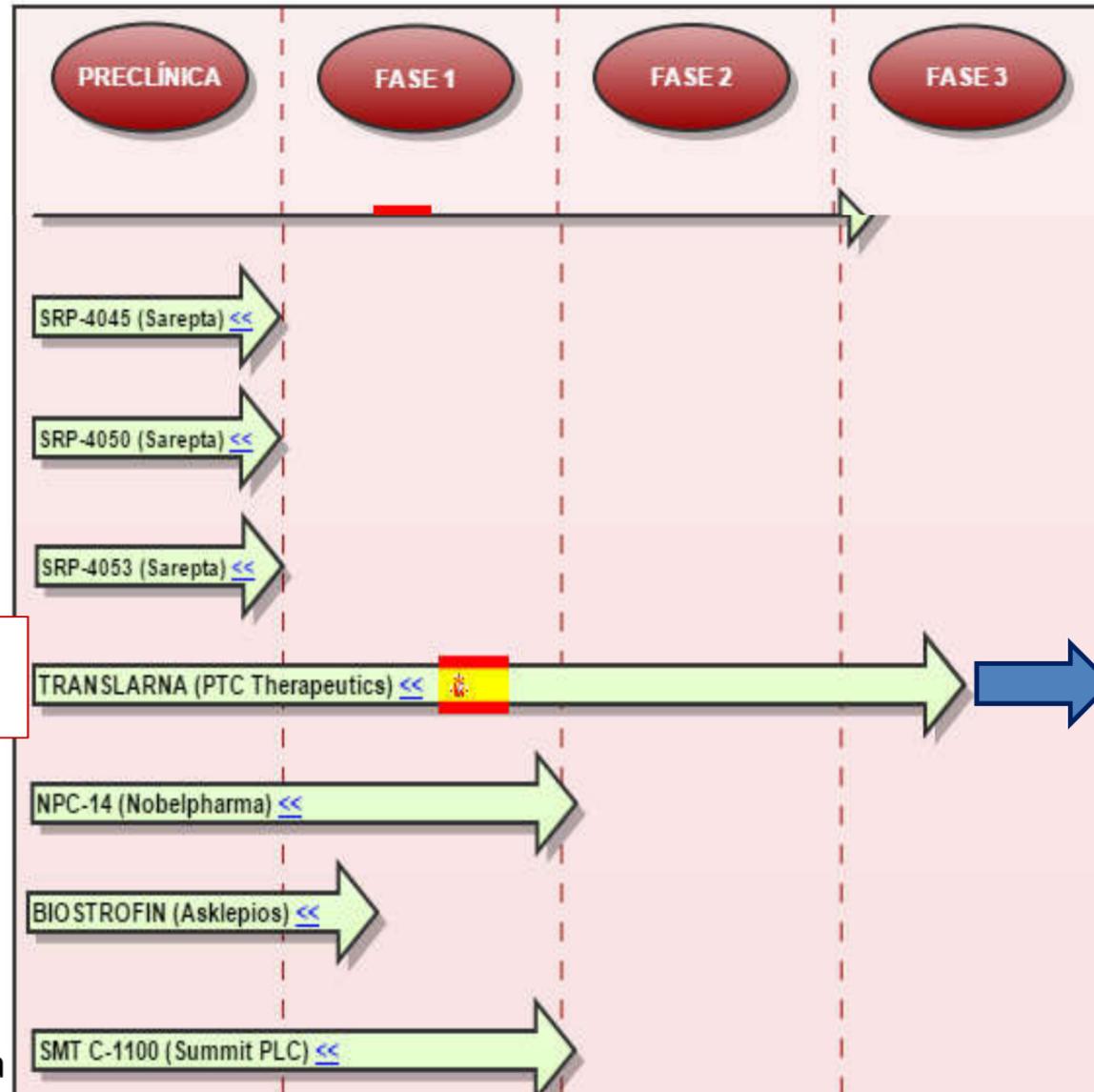
● Masa muscular y regeneración

● Flujo sanguíneo

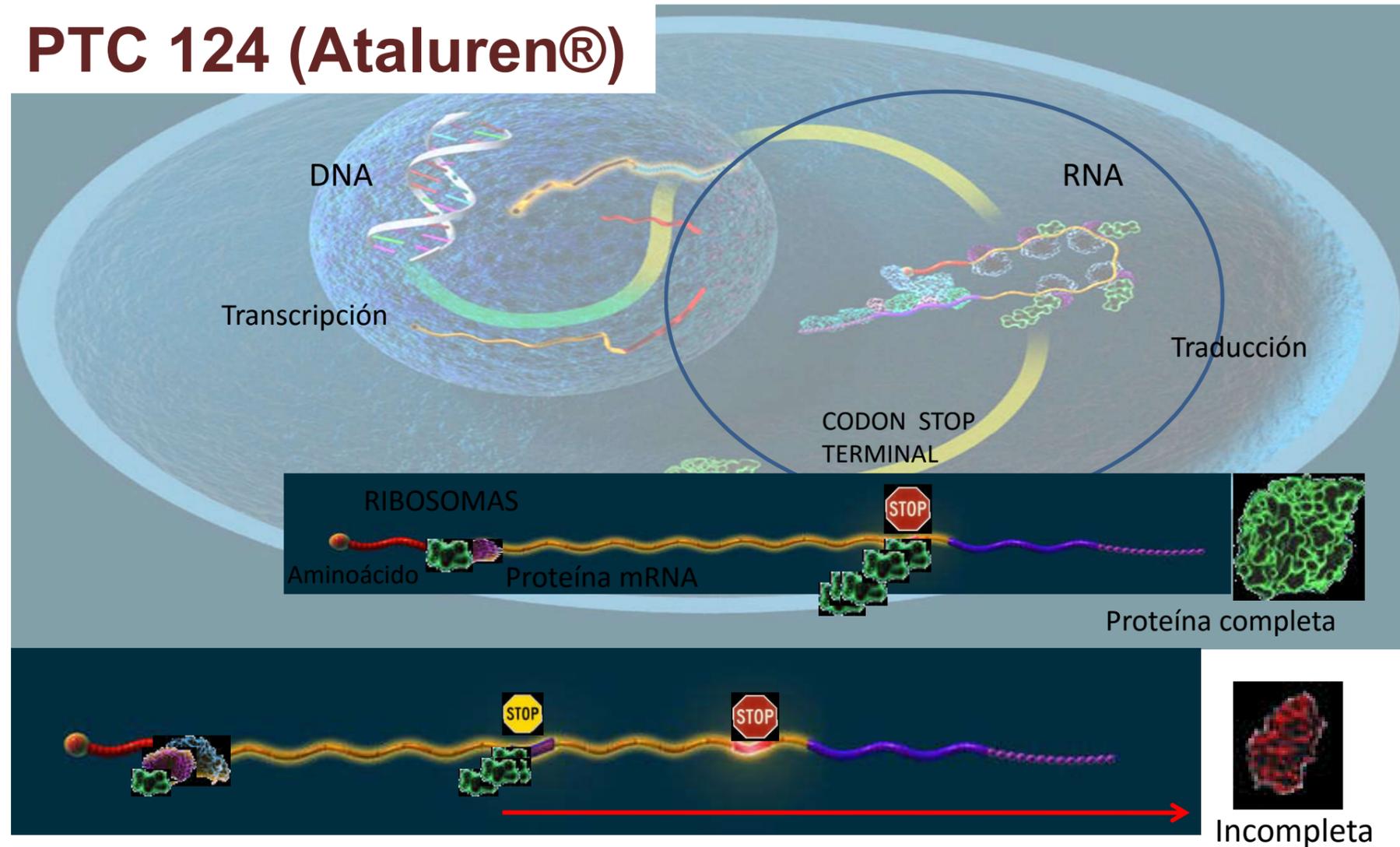
● Corazón

**ATALUREN
PTC 124**

Modulador de Utrofina



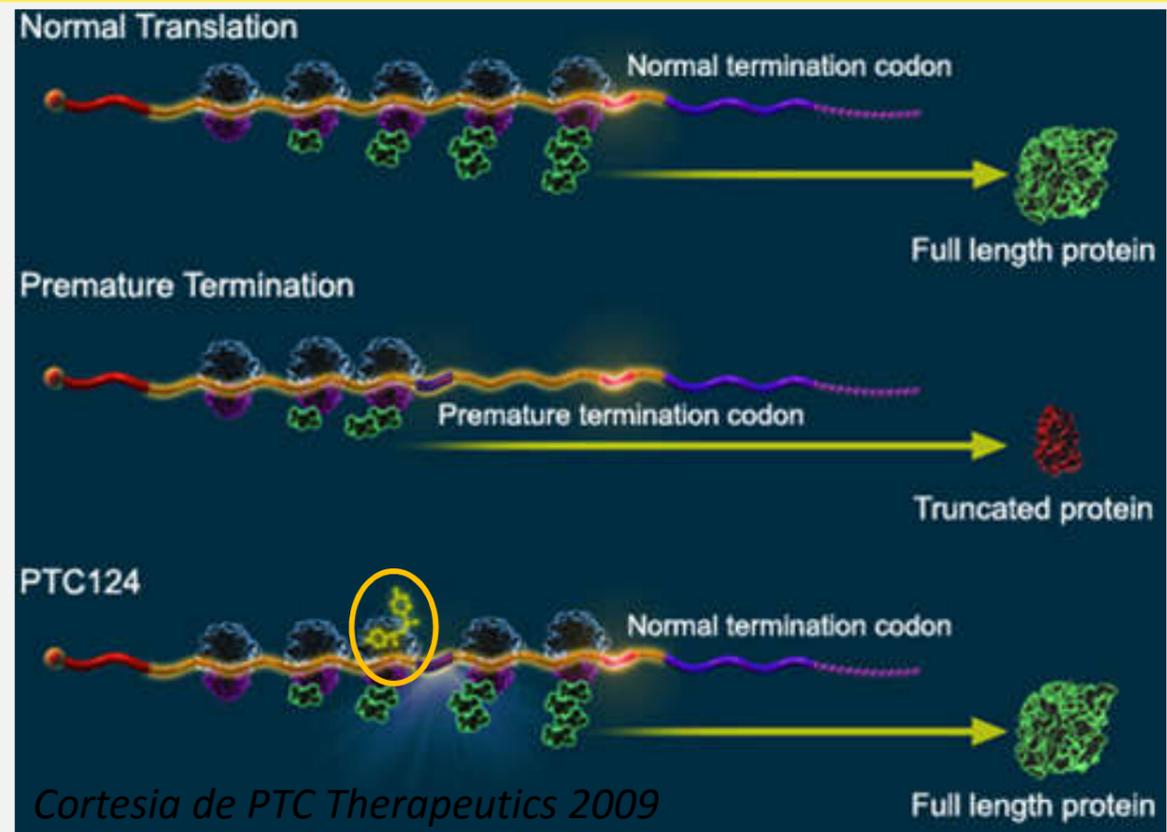
PTC 124 (Ataluren®)



Mutación Puntual sin sentido, por *stop prematuro* → *proteína truncada*.
13% afectados DMD

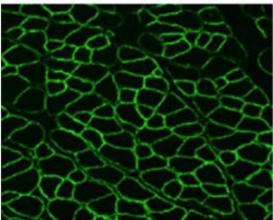
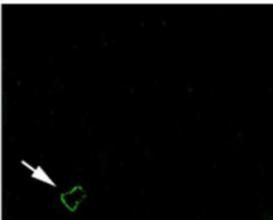
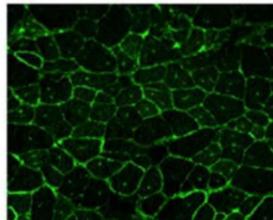
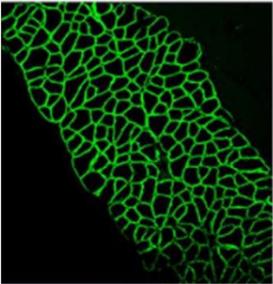
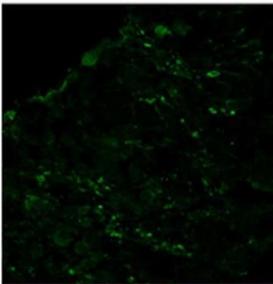
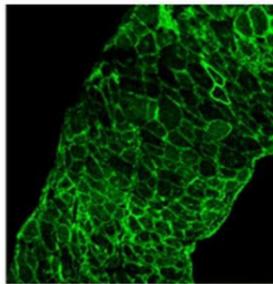
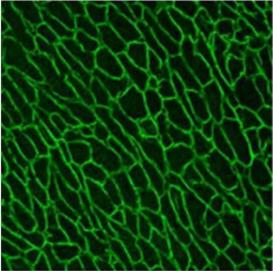
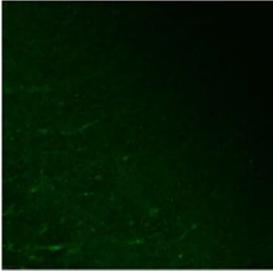
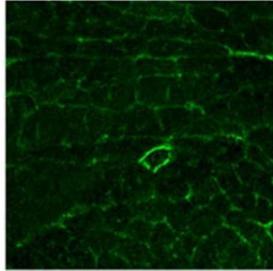
 UAA, UAG, UGA

Duchenne: ATALUREN



Ignora la señal de **stop prematura** → PROTEÍNA COMPLETA

Duchenne: ATALUREN

	Ratón sano	Ratón mdx	Ratón mdx Ataluren
Tibial anterior			
Diafragma			
Corazón			

Welch et al. *Nature*, April 2007

Phase 3 ACT DMD clinical trial confirms Translarna's benefit for nonsense mutation DMD patients

- In the overall Intent-to-Treat (ITT) population, Translarna demonstrated a 15m benefit in the six minute walk test (6MWT) which was not statistically significant (p=0.213, n=228)
- Translarna demonstrated a highly significant 47m benefit observed in 6MWT for the pre-specified 300m – 400m baseline six minute walk distance (6MWD) patients (p=0.007, n=99)
- Pre-specified meta-analysis of combined ACT DMD and Study 007 show statistically significant 6MWT benefit of 22m (p=0.015, n=291)
- Key secondary endpoints favored Translarna including Time Function Tests (TFTs) across ACT DMD as well as the pre-specified meta-analysis
- North Star Ambulatory Assessment demonstrated benefit for Translarna
- No Translarna treated patients lost ambulation in the 300-400m baseline 6MWD group (0 / 47) vs four placebo patients in the same group (4 / 52)
- Translarna demonstrated a strong safety profile, consistent with previous studies

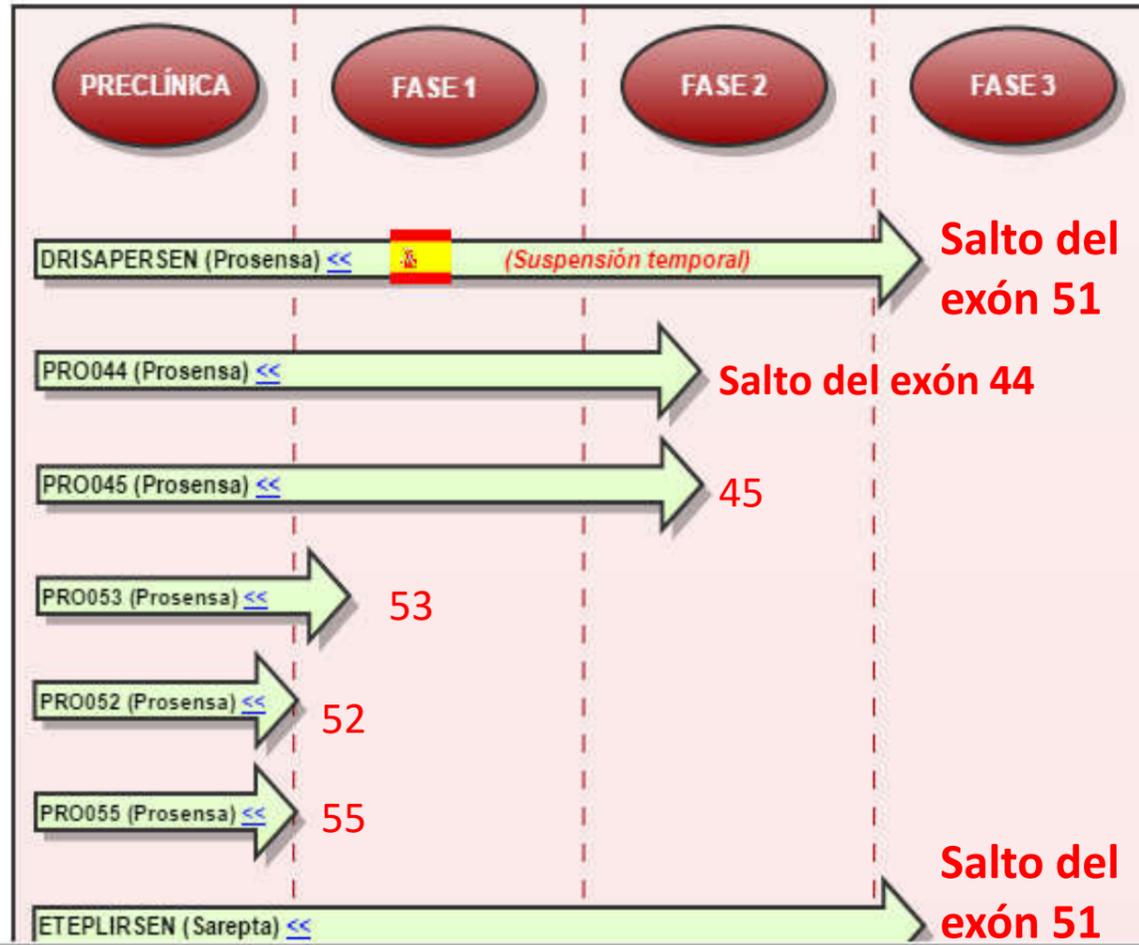
Totality of data supports clinical benefit of Translarna

DPPE: Ensayos Clínicos Duchenne y Becker

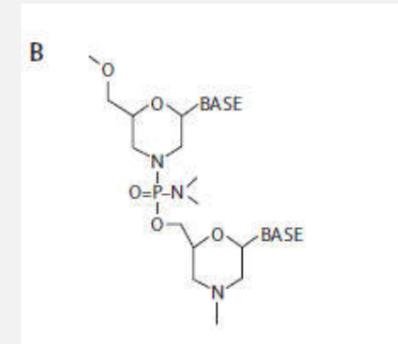
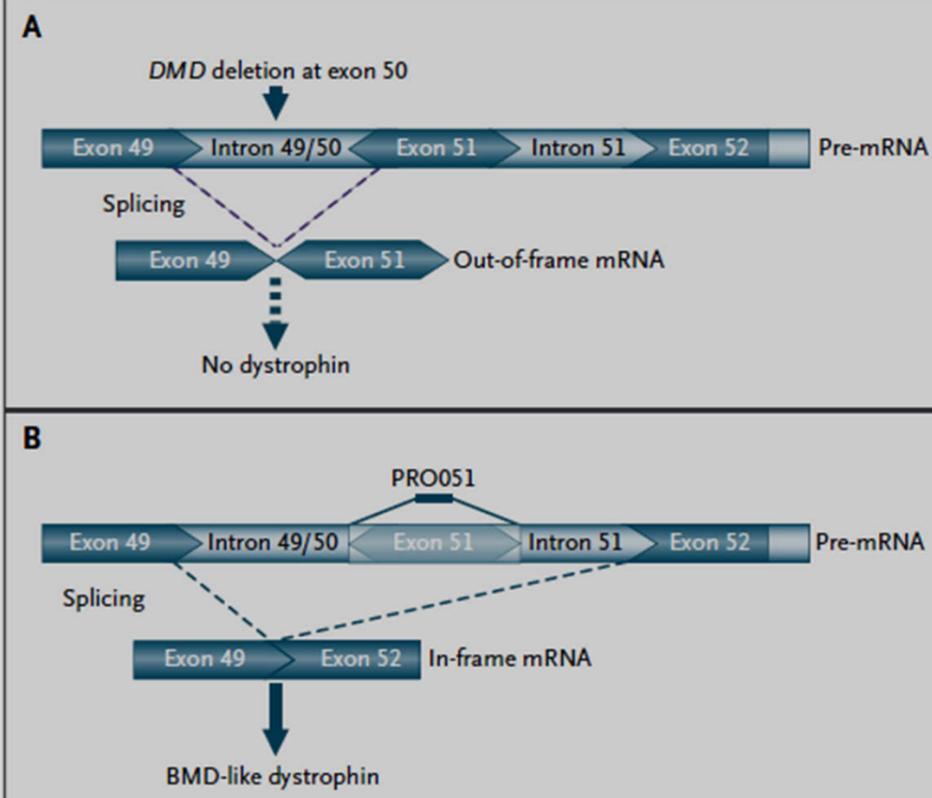
Created on Nov 21, 2014



www.duchenne-spain.org
685 27 27 94
Febrero 2015



Duchenne: Salto del exón

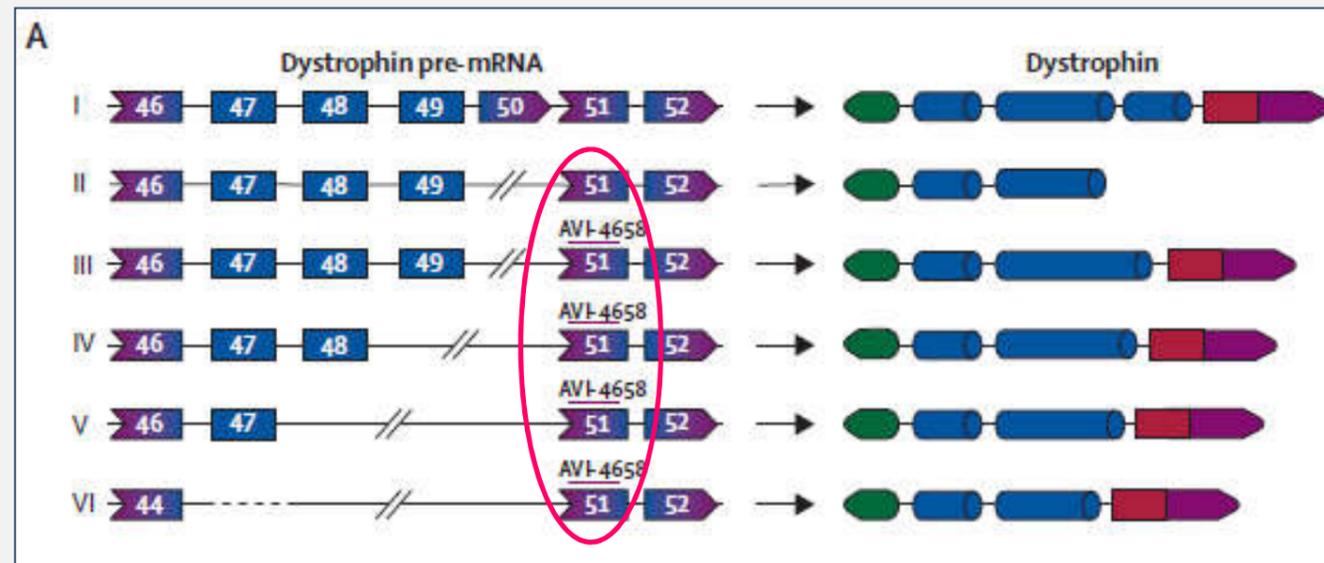


Base Molecular:
Oligonucleótido antisentido (ASO)

Mediante un ASO complementario se evita que un exón próximo a la delección sea utilizado.

Se abre el marco de lectura, se produce distrofina

Duchenne: Salto del exón



- Útiles en **delecciones/duplicaciones** que bloqueen por completo la producción de la proteína: **Duchenne**
 - Se pueden “saltar” varias delecciones/duplicaciones a la vez
 - Se produce una proteína incompleta “funcional”: **Becker**
- Administración IM, SC, EV.

Duchenne: Salto del exón



Safety and efficacy of drisapersen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DEMAND II): an exploratory, randomised, placebo-controlled phase 2 study

Thomas Voit, Haluk Topaloglu, Volker Straub, Francesco Muntoni, Nicolas Deconinck, Giles Campion, Sjeff De Kimpe, Michelle Eagle, Michela Guglieri, Steve Hood, Lia Liefwaard, Afrodite Loubakos, Allison Morgan, Joanna Nakielny, Naashika Quarcoo, Valeria Ricotti, Katie Rolfe, Laurent Servais, Claire Wardell, Rosamund Wilson, Pdraig Wright, John E Kraus

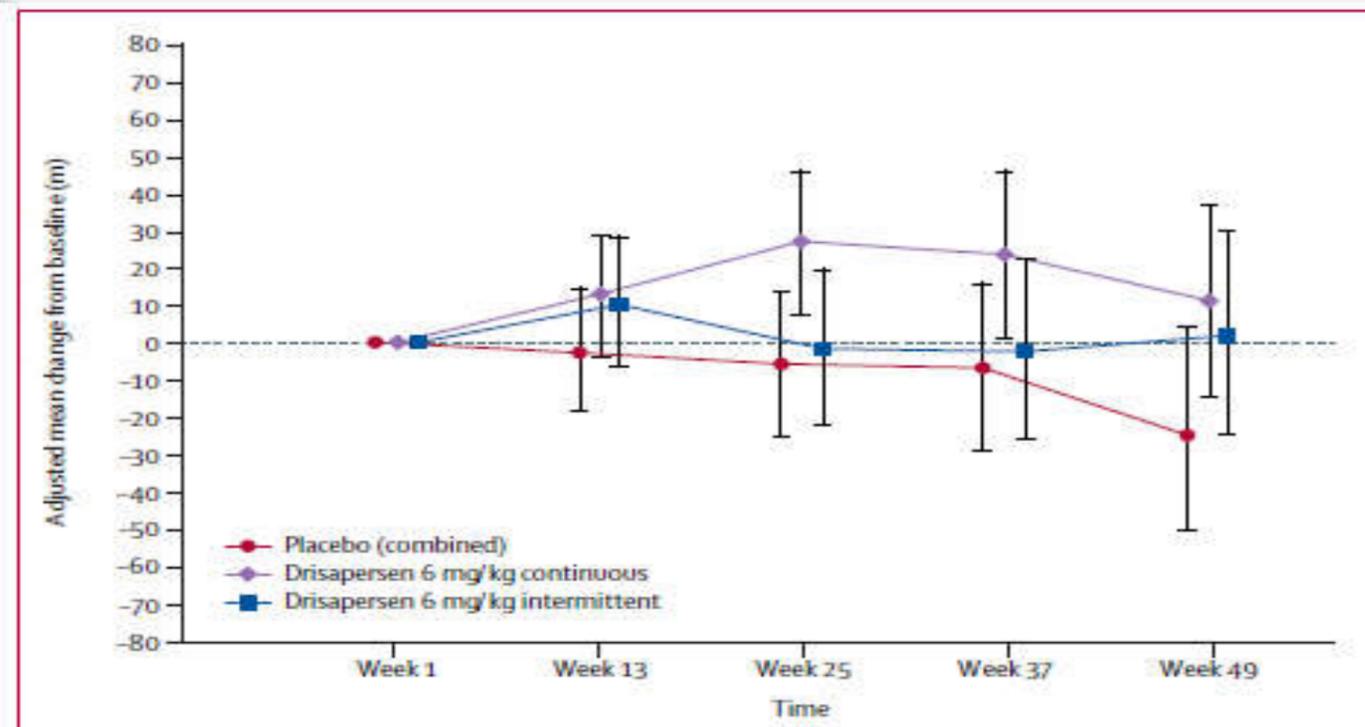


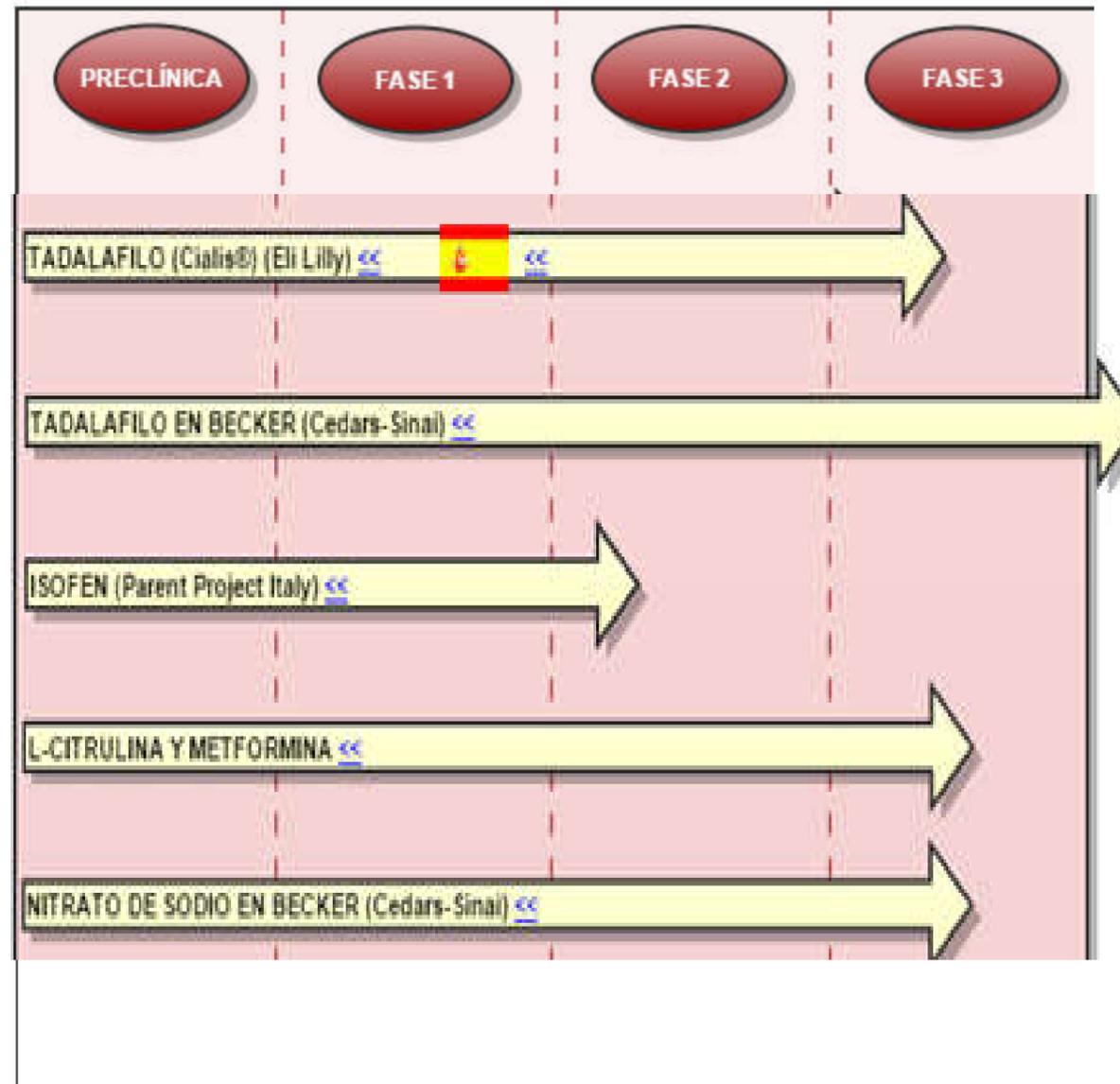
Figure 2: Change from baseline in 6-min walk distance at week 49, MMRM analysis (intent-to-treat population)

DPPE: Ensayos Clínicos Duchenne y Becker

Created on Nov 21, 2014



- Estabilización membrana
- Inflamación y fibrosis
- Masa muscular y regeneración
- **Flujo sanguíneo**
- Corazón



A Study of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

This study is ongoing, but not recruiting participants.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01865084

Sponsor:
Eli Lilly and Company

First received: May 24, 2013
Last updated: May 26, 2015
Last verified: May 2015

Information provided by (Responsible Party):
Eli Lilly and Company

▶ Purpose

Objetivo principal: evaluar la hipótesis de si tadalafilo reduce el deterioro de la capacidad ambulatoria en niños con DMD

The main purpose of this study is to determine if tadalafil can slow the decline in walking ability of boys who have Duchenne muscular dystrophy (DMD). The study will also assess the safety of tadalafil and any side effects that might be associated with it in boys who have DMD. Participants will receive study treatment (tadalafil or placebo) for the first 48 weeks of the study, and can then continue into an open label extension (OLE) that consists of two periods during which all participants will receive tadalafil. In OLE period 1, all participants will receive tadalafil for 48 weeks. Participants completing OLE period 1 will continue into OLE period 2 and will receive tadalafil for at least another 48 weeks.

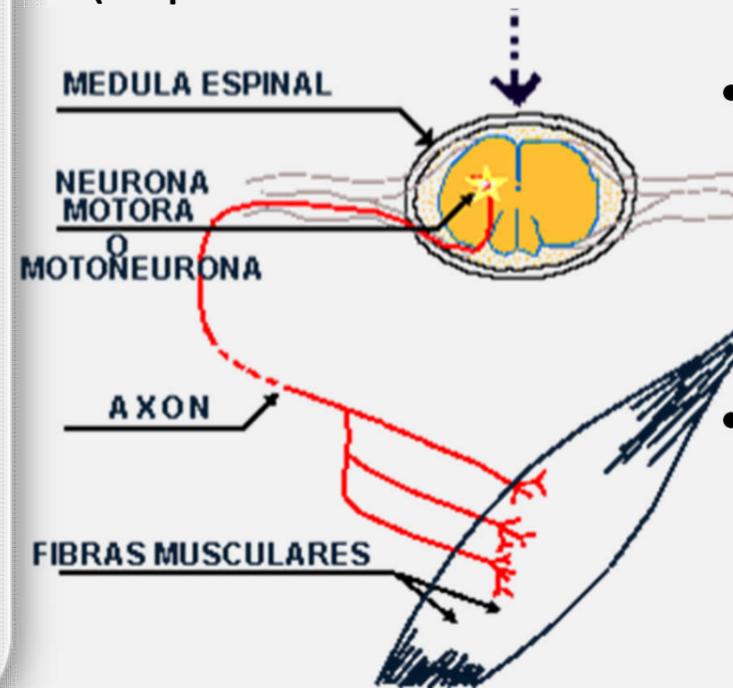
<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Muscular Dystrophy, Duchenne	Drug: Tadalafil Drug: Placebo	Phase 3

Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy

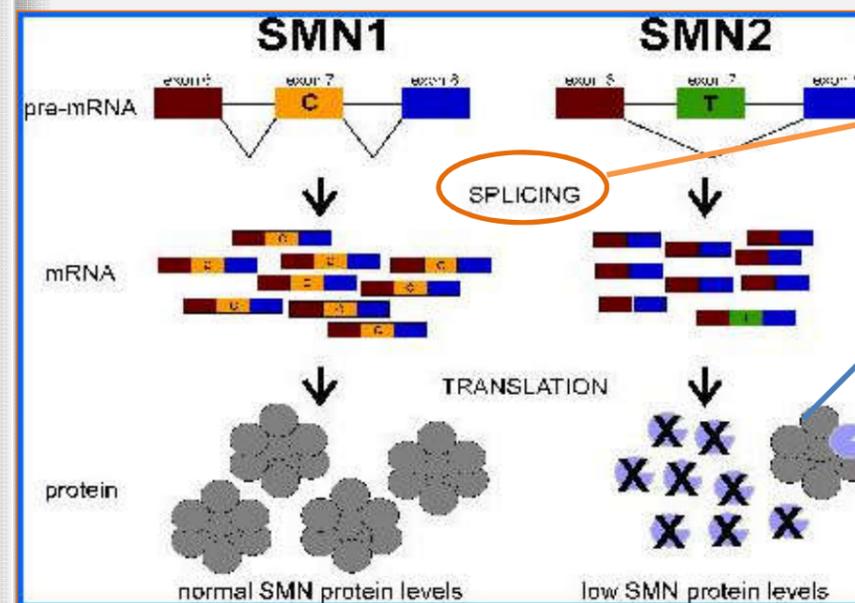
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

- Enfermedad autosómica recesiva
- Producida por mutación en el **gen SMN1** (supervivencia de la motoneurona)



- **Proteína SMN:** fundamental para mantener la función y supervivencia de las neuronas del asta anterior
- Si no se trasmite bien el impulso a los músculos → **Atrofia muscular**

AME y SMN2



Ensamblaje alternativo

≈15% proteína funcional

No compensa la falta de expresión del gen SMN1 mutado

Todos los pacientes tienen al menos una copia de SMN2
La falta de ambos genes incompatible con la vida

AME y SMN2

Tabla 1. Clasificación de los subtipos clínicos de atrofia muscular espinal según edad de inicio de síntomas y gravedad de evolución

Tipo	Inicio	Maxima habilidad	Fallecimiento
Tipo I Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	< 6 meses	No logra sentarse	< 2 años
Tipo II Intermedio	7-18 meses	No logra caminar	> 2 años
Tipo III Enfermedad de Kugelberg-Welander	> 18 meses	Marcha autónoma	Adulto
Tipo IV	2ª - 3ª década	Marcha autónoma Vida adulta	Adulto

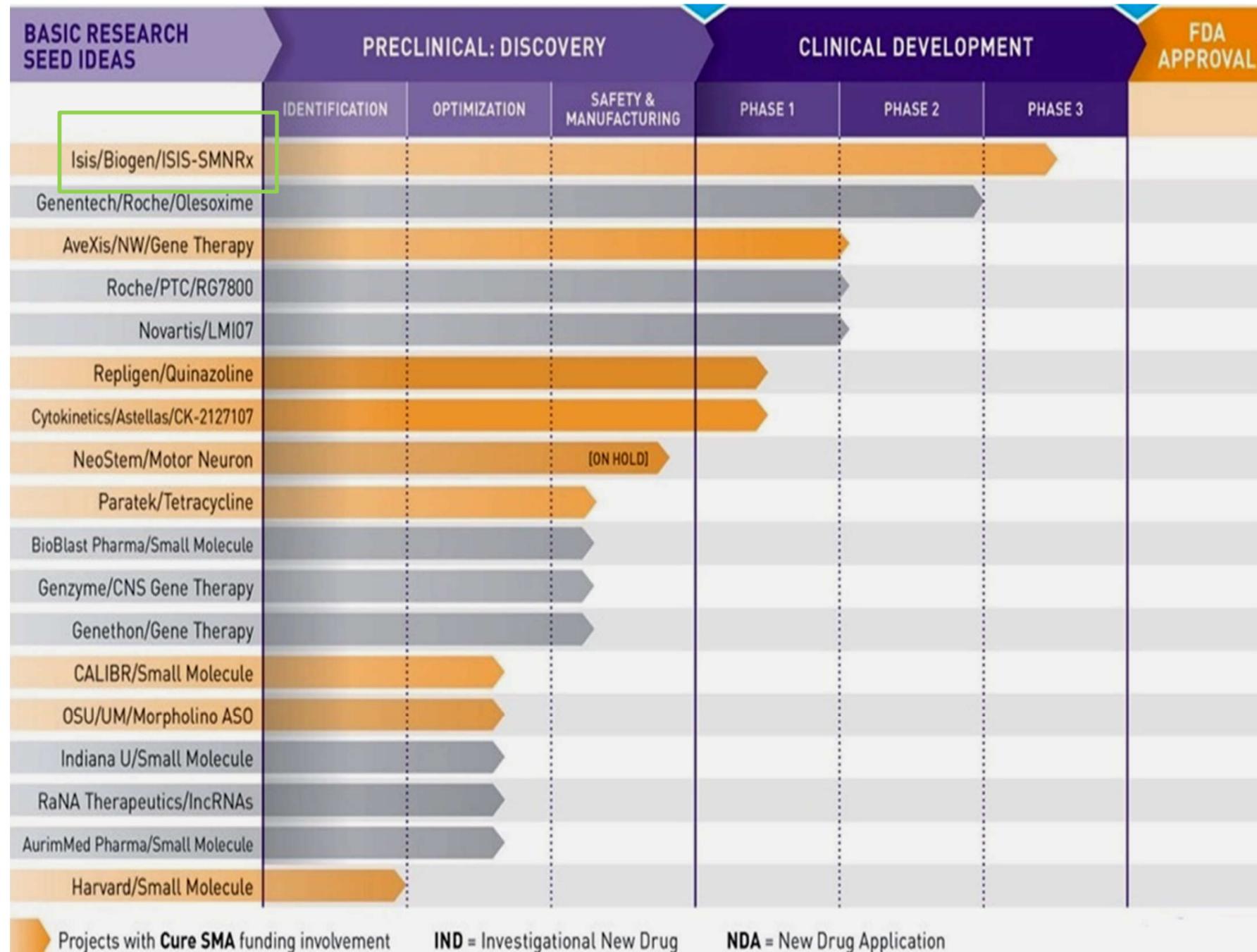
SMN2: GEN MODULADOR

Cuanto más número de copias → Fenotipo más leve

AME I: 1 ó 2 copias

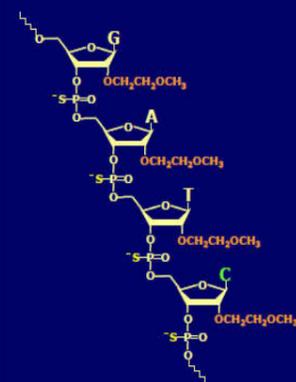
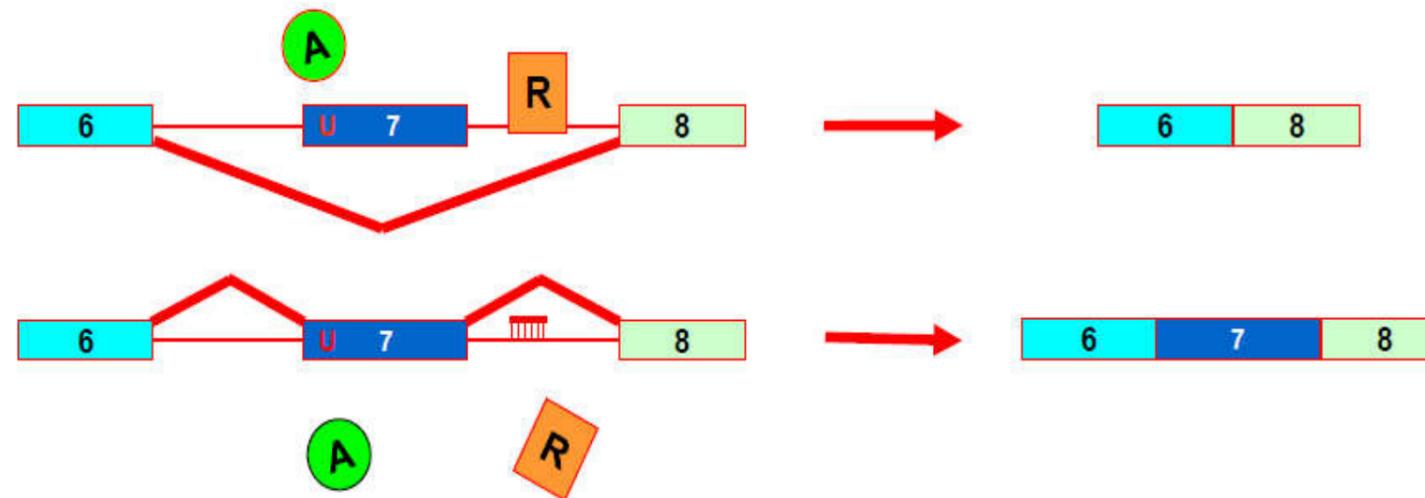
AME II y III: 3 ó 5 copias

***Estrategias encaminadas a ↑ la proteína SMN a partir del gen SMN2**



AME / SMN-Rx

Método para aumentar la inclusión del exon 7



2'-O-(2-methoxyethyl) ribose

phosphorothioate

5-methyl cytosine



OLIGONUCLEOTIDO
ANTISENTIDO

AME / SMN-Rx

A nine-day-old untreated SMA mouse (left) and a nine-month-old SMA mouse given Isis's antisense therapy (right).



AME / SMN-Rx

FASE 3

Aleatorizado, doble ciego,
controlado con placebo

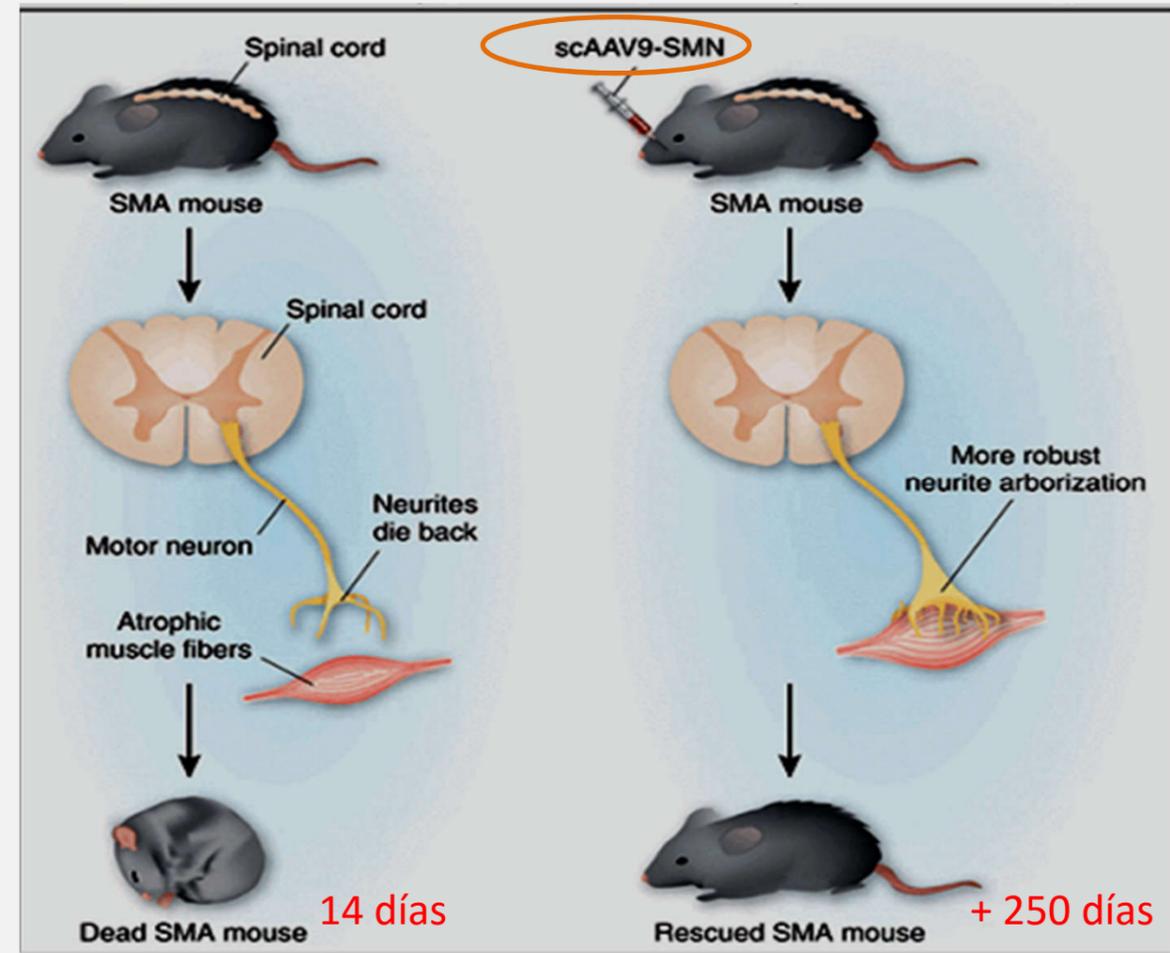


110 Niños con **AME 1**
Criterio de valoración principal:
supervivencia libre de eventos



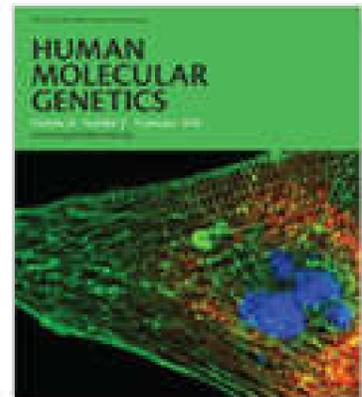
120 Niños con AME **no ambulantes**
criterio de valoración principal:
**cambio en la escala motora
funcional Hammersmith Ampliada.**

AME / TERAPIA GÉNICA



Duchenne /TERAPIA GÉNICA

January 15, 2016 25 (2)



Safe and bodywide muscle transduction in young adult Duchenne muscular dystrophy dogs with adeno-associated virus

Yongping Yue^{1,†}, Xiufang Pan^{1,†}, Chady H. Hakim^{1,†}, Kasun Kodippili¹, Keqing Zhang¹, Jin-Hong Shin^{1,‡}, Hsiao T. Yang³, Thomas McDonald¹ and Dongsheng Duan^{1,2,*}

¡una luz al final del túnel!

“Aseguran haber tratado con éxito la DMD en perros usando terapia genética, lo que podría abrir las puertas a ensayos clínicos en humanos en los próximos años”.

Pasos previos: microgen

virus adenoasociados

Duchenne /TERAPIA GÉNICA

Researchers successfully use CRISPR to treat adult mouse model of Duchenne muscular dystrophy

Published on January 4, 2016 at 1:05 AM

Researchers have used CRISPR to treat an adult mouse model of Duchenne muscular dystrophy. This marks the first time that CRISPR has successfully treated a genetic disease inside a fully developed living mammal with a strategy that has the potential to be translated to human therapy.

Researchers from Duke University had previously used CRISPR to correct genetic mutations in cultured cells from Duchenne patients, and other labs had corrected genes in single-cell embryos in a laboratory environment. But the latter approach is currently unethical to attempt in humans, and the former faces many obstacles in delivering treated cells back to muscle tissues.

CRISPR : “Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente interespaciadas”



Streptococcus pyogenes

Terapia CRISPR/cas 9:

Herramienta molecular utilizada para “editar” o “corregir” el genoma de cualquier célula

Basada en el sistema de defensa que tienen algunas bacterias contra los virus

CONCLUSIONES

- Los avances en investigación son prometedores
- Es imprescindible un tratamiento **multi-interdisciplinar**
- Actualmente el tratamiento va dirigido a evitar, retrasar, tratar las complicaciones y **MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA**



**¡GRACIAS POR
LA ATENCIÓN!**



DE LA MANO