

TRACTAMENT DE LA DMD

Distrofia muscular de Duchenne: Avances terapéuticos.

Corticoides

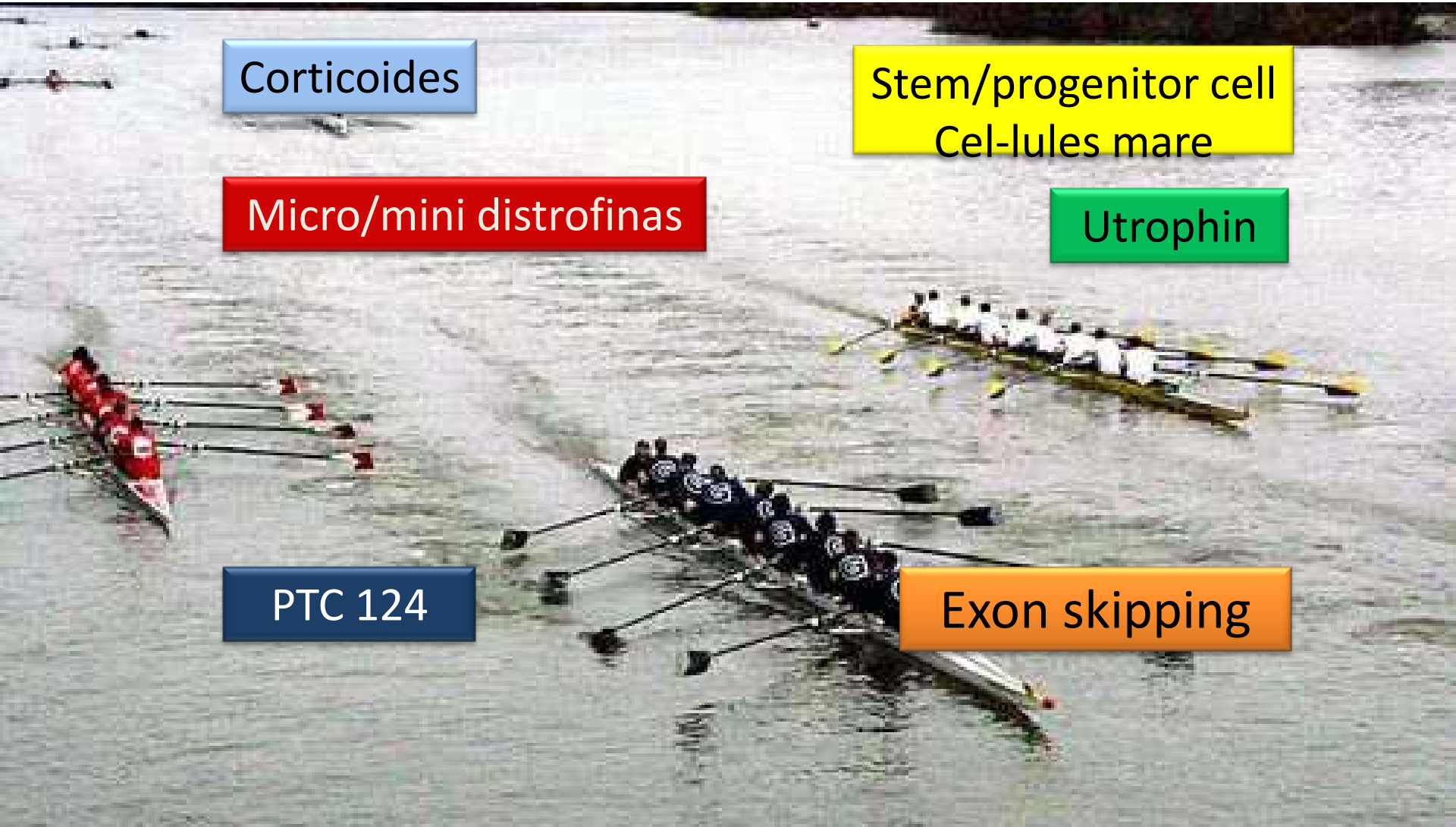
Stem/progenitor cell
Cel·lules mare

Micro/mini distrofinas

Utrophin

PTC 124

Exon skipping



Justificación del uso de los corticoesteroides en la DMD

Efecto de los corticoides



Se ha visto que muchas de las secuencias de eventos que ocurren en el músculo distrófico **son atribuidas más al daño causado por las respuesta inmunológicas en frente a un músculo distrófico que al daño mecánico debido a la debilidad muscular “per se”.**

Distintos macrófagos y distintas funciones en diferentes fases de la inflamación

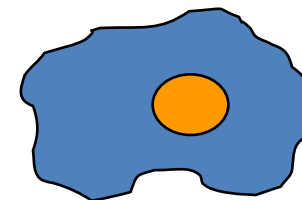
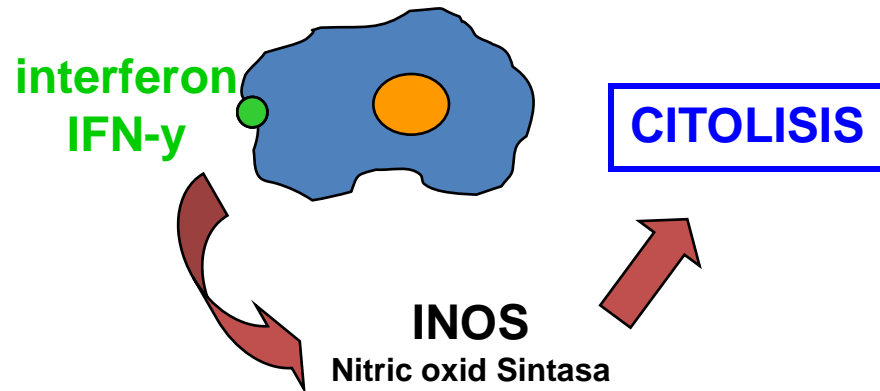
FASE DE NECROSIS

FASE REGENERATIVA

M1

GLUCOCORTICOIDES

- Favorece activación **M2**
- Induce interleukina (IL-4)
- Inhibe IFN- γ



M2c

Interleukina (IL4)
y
arginasa

M2a

Promueve la proliferación de mioblasto y la reparación



Toni

- Edad actual 11 años
- Edad de inicio trat 6 a
- Prednisona 0.75 Kg/d
- No Cardiomiopatia
- No complicaciones

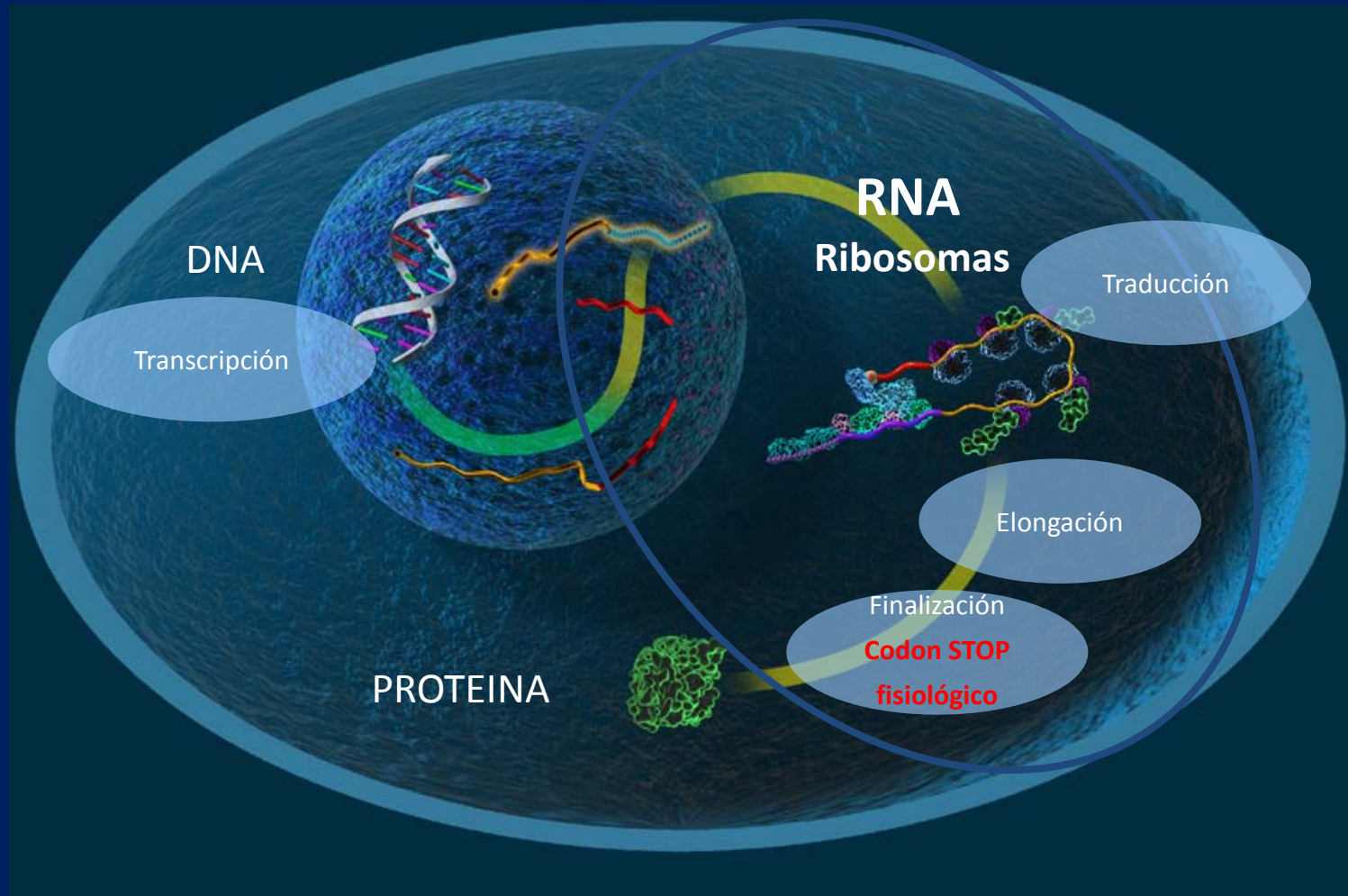


DMD

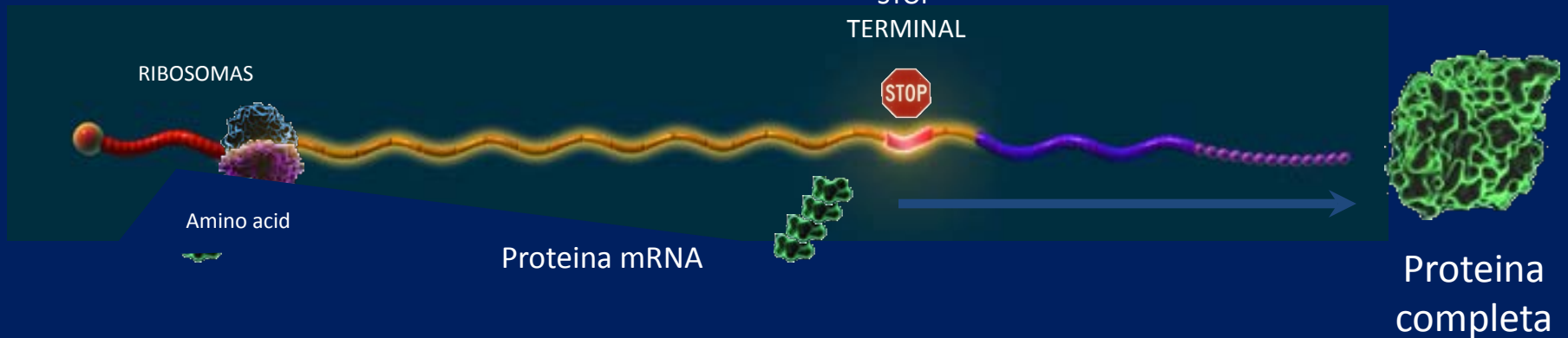
Mutación puntual “*nonsense*”

Ensayo terapéutico: Tratamiento
postranscripcional PTC 124 (Ataluren[®])


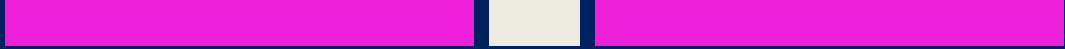

Como se produce una proteína?



Traducción de la información genética en la producción de proteínas



Genética de la D. Muscular de Duchenne

- 1) Normal 
- 2) Delección 
- 3) Duplicación 

4) Mutación puntual

Mutación Puntual “*nonsense*”. (Codon STOP)

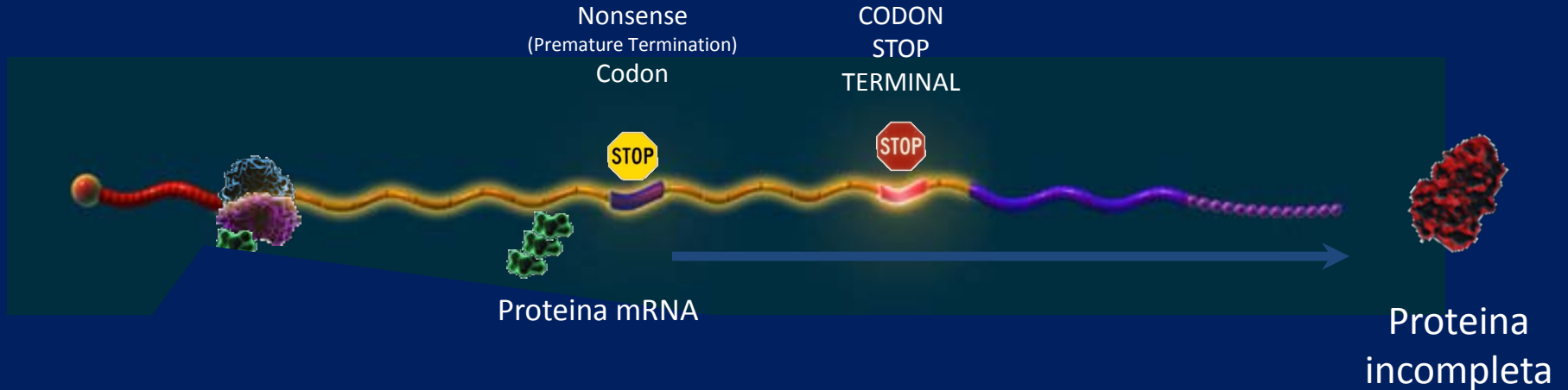
(UAG, ámbar; UAA, ocre; UGA, opal)

Mutación puntual “*missense*” (no Codon STOP)

(UGA AGA UGG **A**AG GAU

(UGA AGA UGG **G**GA GAU

Mutación *nonsense* (*STOP* codon)



Mutación *nonsense* : Uno de los tres codones de terminación del RN A (**UAG, ámbar; UAA, ocre; UGA, opal**),

Mutación sin sentido.



- Se puede modificar una mutación sin sentido?
- Se puede modificar la traducción de RNA?

Pregunta clásica de facultad de medicina:

De los siguientes antibióticos, cual actúa modificando la traducción de ARN?:

1. Cefalosporina de 1ª generación
2. Vancomicina
3. Teicoplanina
4. **Aminoglucósidos**

Aminoglucósidos y DMD

➤ Restauración de Distrofina funcional

Inconvenientes:

1. Dosis altas
2. Vía parenteral
3. Efectos secundarios.
4. Etc.

Por tanto se precisa del desarrollo de moléculas sintéticas de bajo peso molecular, no antimicrobianos, absorción oral, etc.

PTC 124: ATALUREN[®]

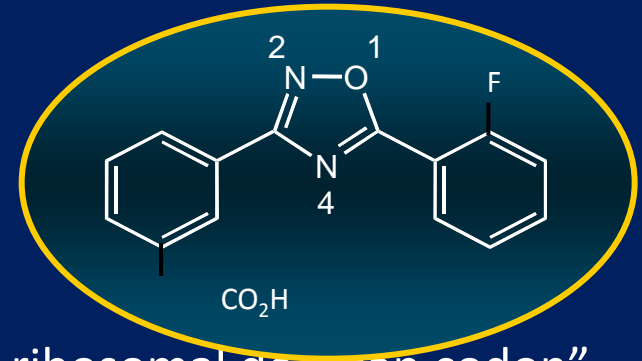
Ataluren[®]

■ Estructura

- 1,2,4 oxadiazole benzoic acid
- Peso Molecular= 284 Daltons

■ Mecanismo de acción

- Se une a 28S Ribosomal
- Inductor (dosis dependiente) de la lectura ribosomal de “stop codon” prematuros. Respeto los “stop codon” normales.
- No es un antibiótico.



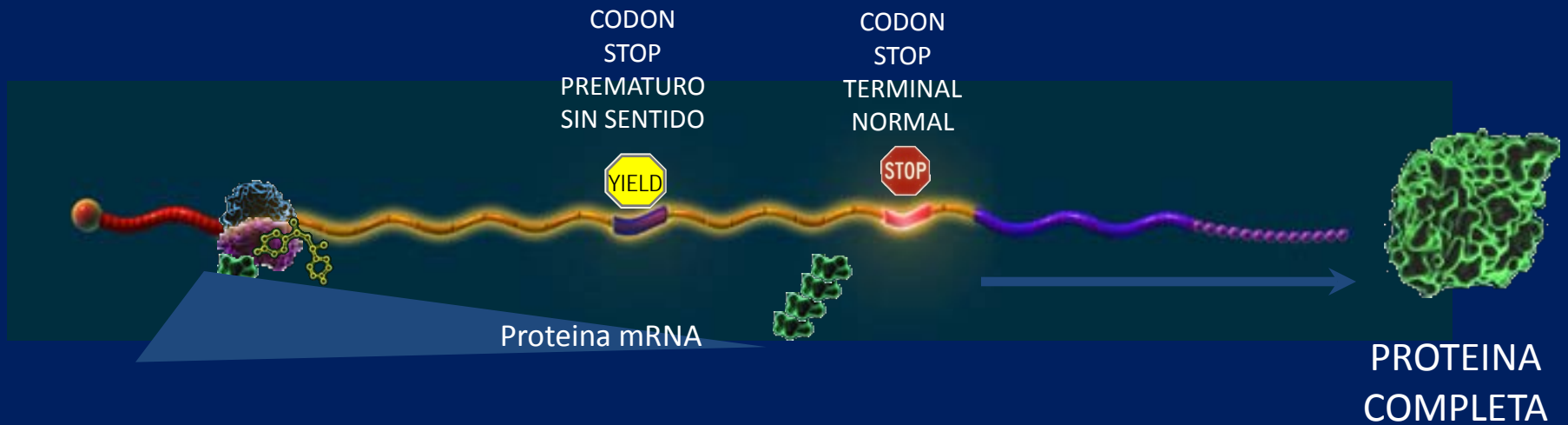
■ Actividad Preclínica y toxicología

- Muestra actividad en la DMD y la FQ en modelos de ratón a partir de niveles plasmáticos de 2-10 µg/mL (Du, PNAS 2008; Welch, Nature, 2007).

■ Fase 1 : Perfil de seguridad y PK

- Perfil de Seguridad apoya el desarrollo de ensayos clínicos

Ataluren[®]



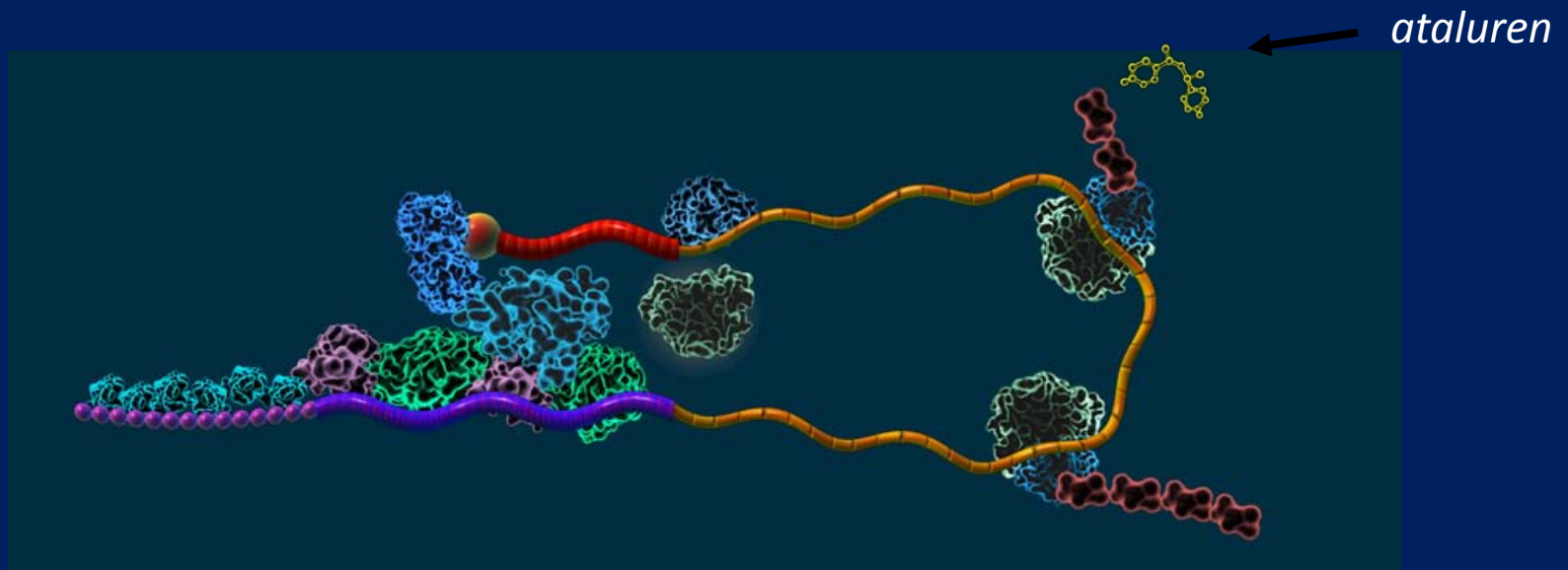
- *Debe existir una mutación sin sentido..*
- *Por ello es obligado la secuenciación del gen .*

Ataluren[®]

una sola molécula para múltiples indicaciones

Tecnología de supresión “mutación sin sentido”

- Objetivo: El Ribosoma
- Una molécula es un tratamiento potencial en **> 2400 enfermedades genéticas**



EVOLUCION DE LOS ENSAYOS CLINICOS

Ataluren ®

Fase preclinica.

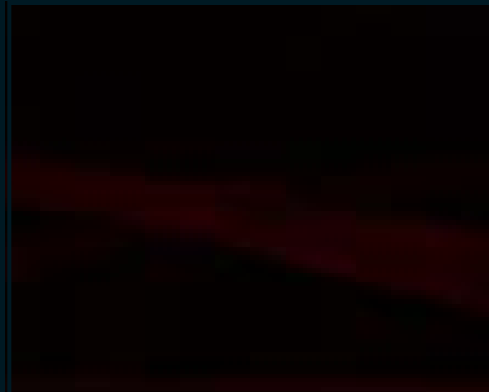
Fase 1: Caracterización clínica

Ataluren® induce la producción de distrofina en las células de ratón mdx.

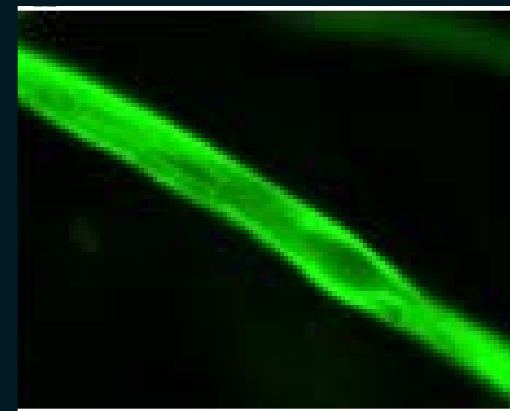
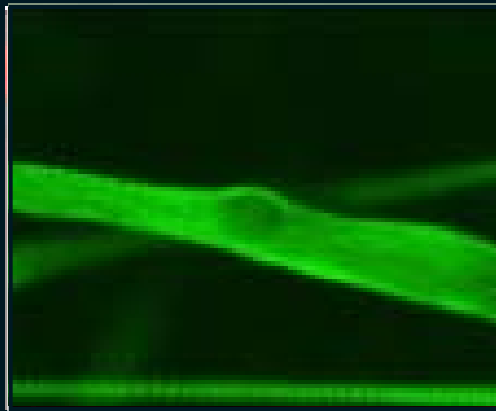
Control

*ataluren**

Dystrophin



Myosin Standard



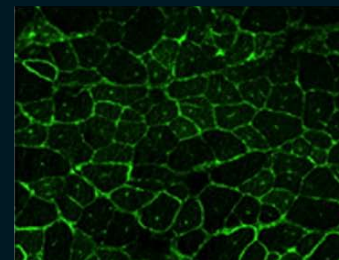
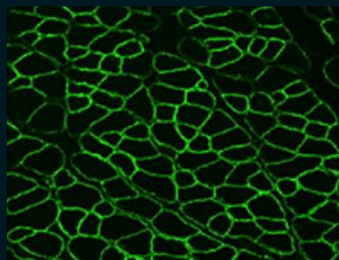
*10 µg/mL for 12 days

Raton normal
No Tx.

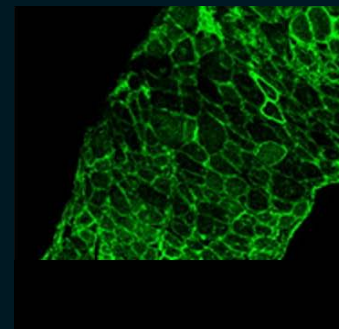
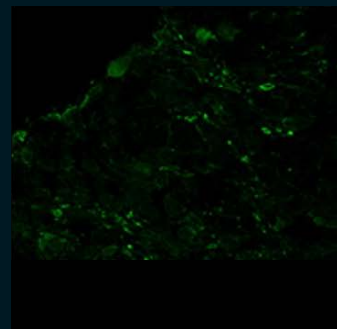
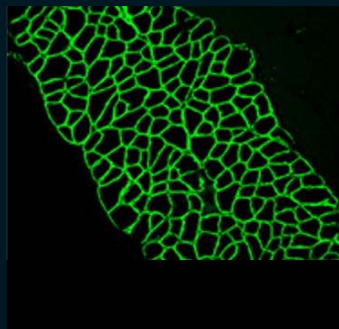
Raton *mdx*
No Tx

Raton *mdx*
ataluren

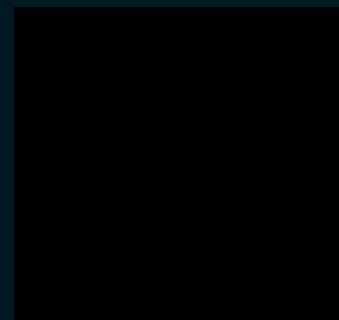
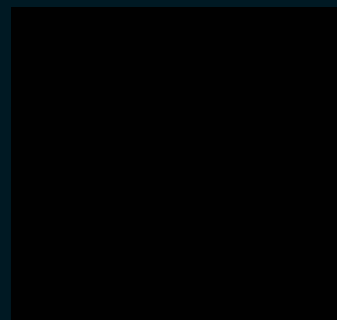
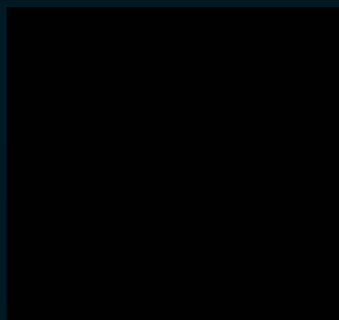
Tibialis
anterior



Diafragma

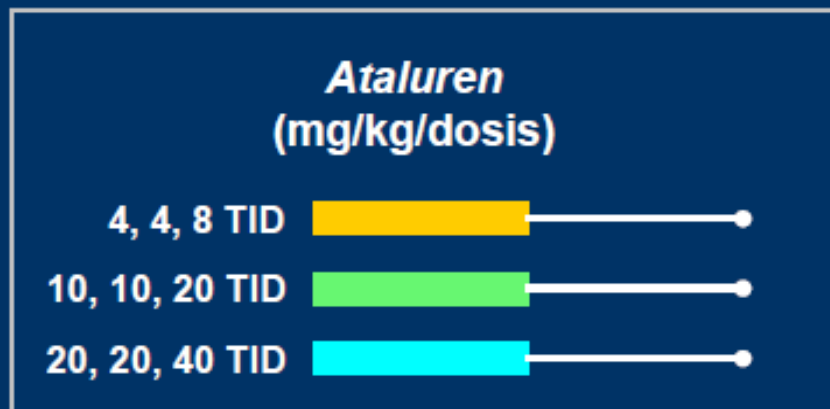
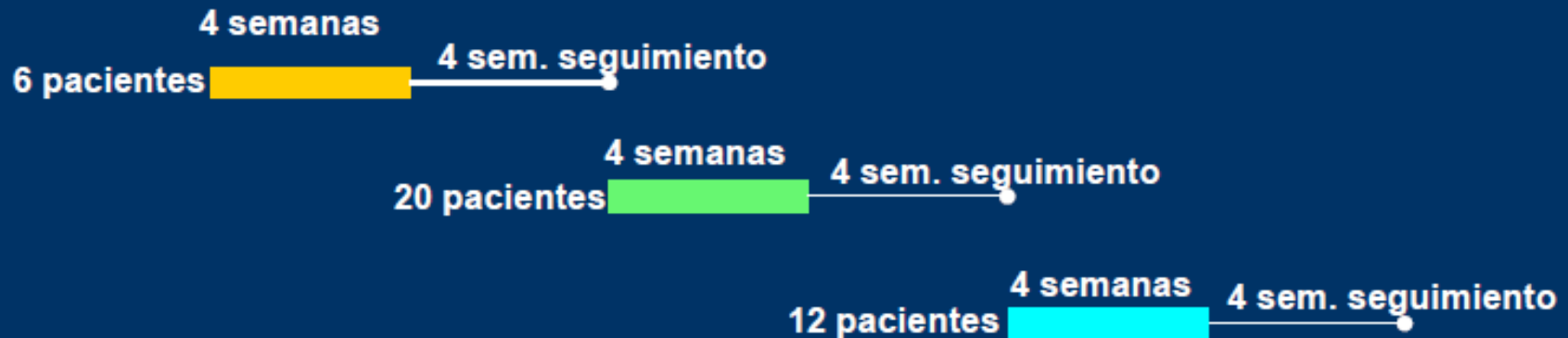


Corazón



FASE 2

Ataluren® : actividad y seguridad evaluada a través de tres dosis diferentes en pacientes con DMD

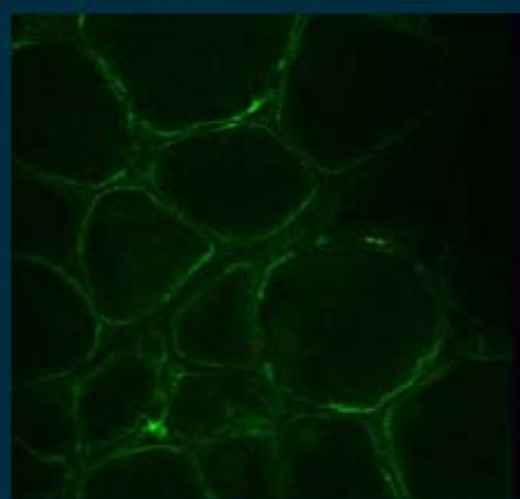


Expresión de Distrofina en extensor digitorum brevis

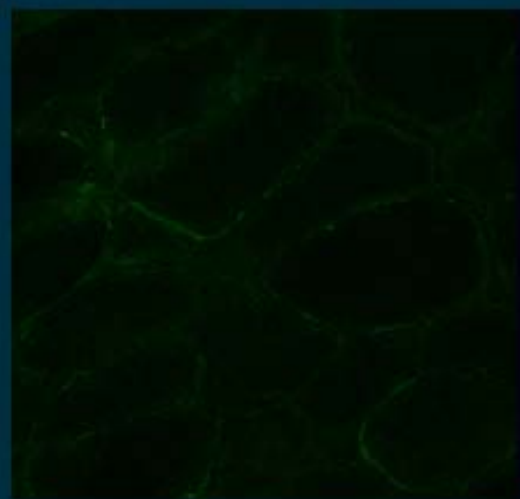
Pretratamiento

Día 28 de tx

Paciente A



Paciente B



Ataluren [®] Fase 2b en DMD

Ataluren ® fase 2b

Crterios de inclusi3n:

- Nonsense DMD
- Masculinos, ≥ 5años
- Deambulaci3n (Marcha ≥75 metros)

Randomizaci3n & Estratificaci3n:

- Edad
- Uso de esteroides
- 6-minute walk distance



Resultado predictor primario

- 6-minute walk distance

Ataluren Estudio fase 2b. Variables

■ Eficacia primaria

- Distancia de marcha en 6 minutos (6MWT)

■ Eficacia secundaria

- Actividad (StepWatch® pedometry)
- Pruebas de función programadas (Cúbito supino a pie)
- Niveles de CK séricas.
- Función cognitiva (digit span test)
- PedQL™ (Score de funcionamiento físico)

■ Eficacia terciaria

- Pruebas de función programadas (correr, subir escaleras)
- Fuerza muscular
- Frecuencia cardiaca en reposo y durante 6MWT
- Frecuencia de caídas accidentales
- Otros PedsQL™, Score de satisfacción de tratamiento (TSQM)
- Expresión de distrofina (biopsia de biceps)

■ Seguridad y exposición

- perfil de seguridad (eventos adversos y alteraciones de laboratorio)
- Estudio de cumplimiento de droga (registro diario y conteo de sobres)
- *Ataluren* concentración plasmática (0 y 3 horas en relación con la dosis AM)

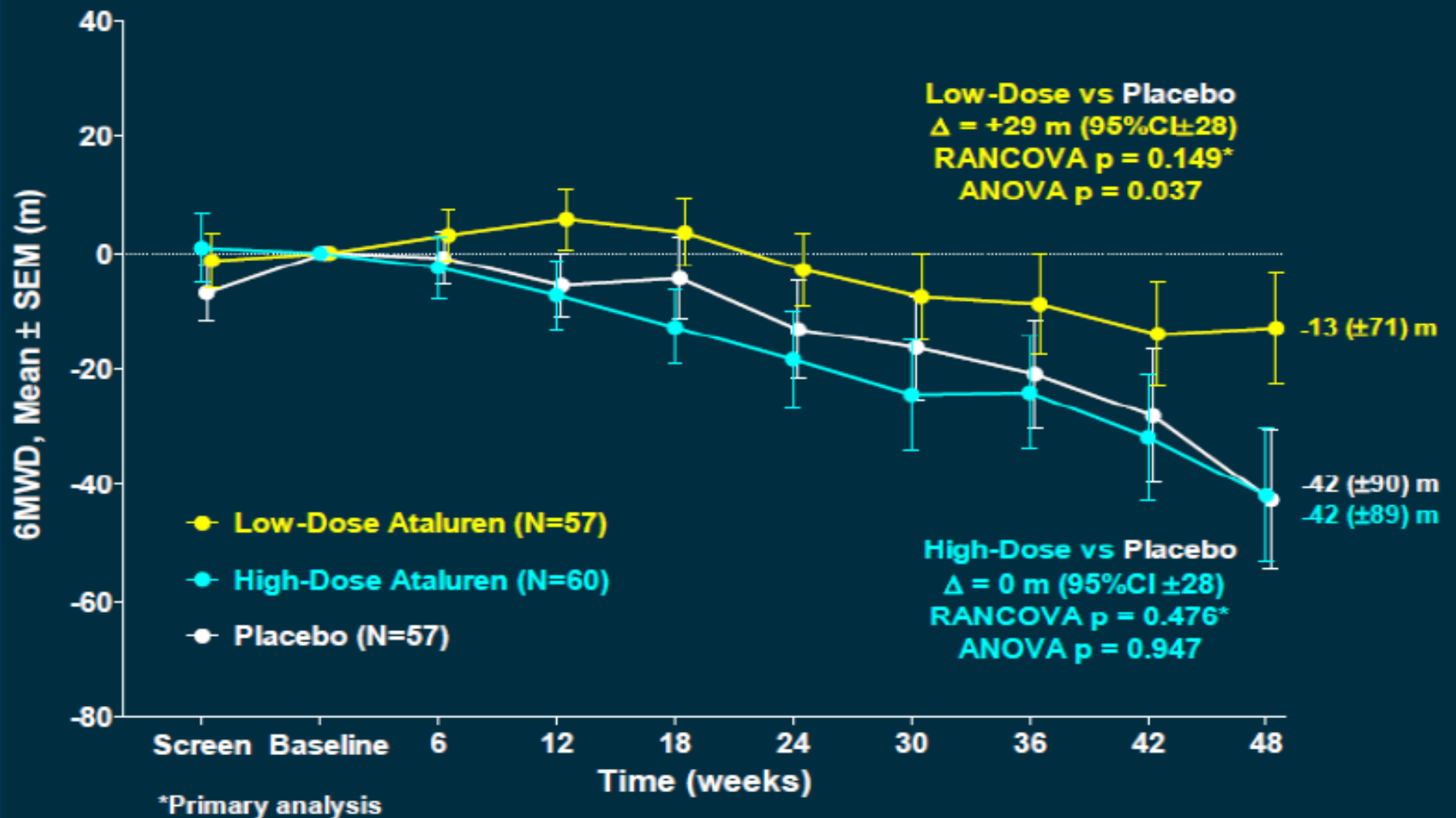
Ataluren ® fase 2b. Tolerabilidad de fármaco

Characteristic	Placebo N=57	Low Dose N=57	High Dose N=60
Adverse events (AEs) by worst severity*			
Grade 1 (mild)	37%	28%	33%
Grade 2 (moderate)	46%	54%	45%
Grade 3 (severe)	16%	14%	17%
Grade 4 (life-threatening)	0%	0%	0%
AEs by relatedness			
Unrelated	25%	14%	18%
Unlikely	28%	30%	22%
Possible	35%	44%	48%
Probable	11%	9%	7%
Discontinuations due to AE	0%	0%	0%
Serious AEs**	9%	7%	5%

* Grading by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

** Serious AEs were those requiring hospitalization

Ataluren® fase 2b. 6 MWD. Mejor resultado a dosis bajas.



EXON SKIPPING O SALT DEL EXO

Genètica DMD

- 1) Normal 
- 2) Delección 
- 3) Duplicación 
- 4) Mutación puntual

Mutación Puntual "*nonsense*".

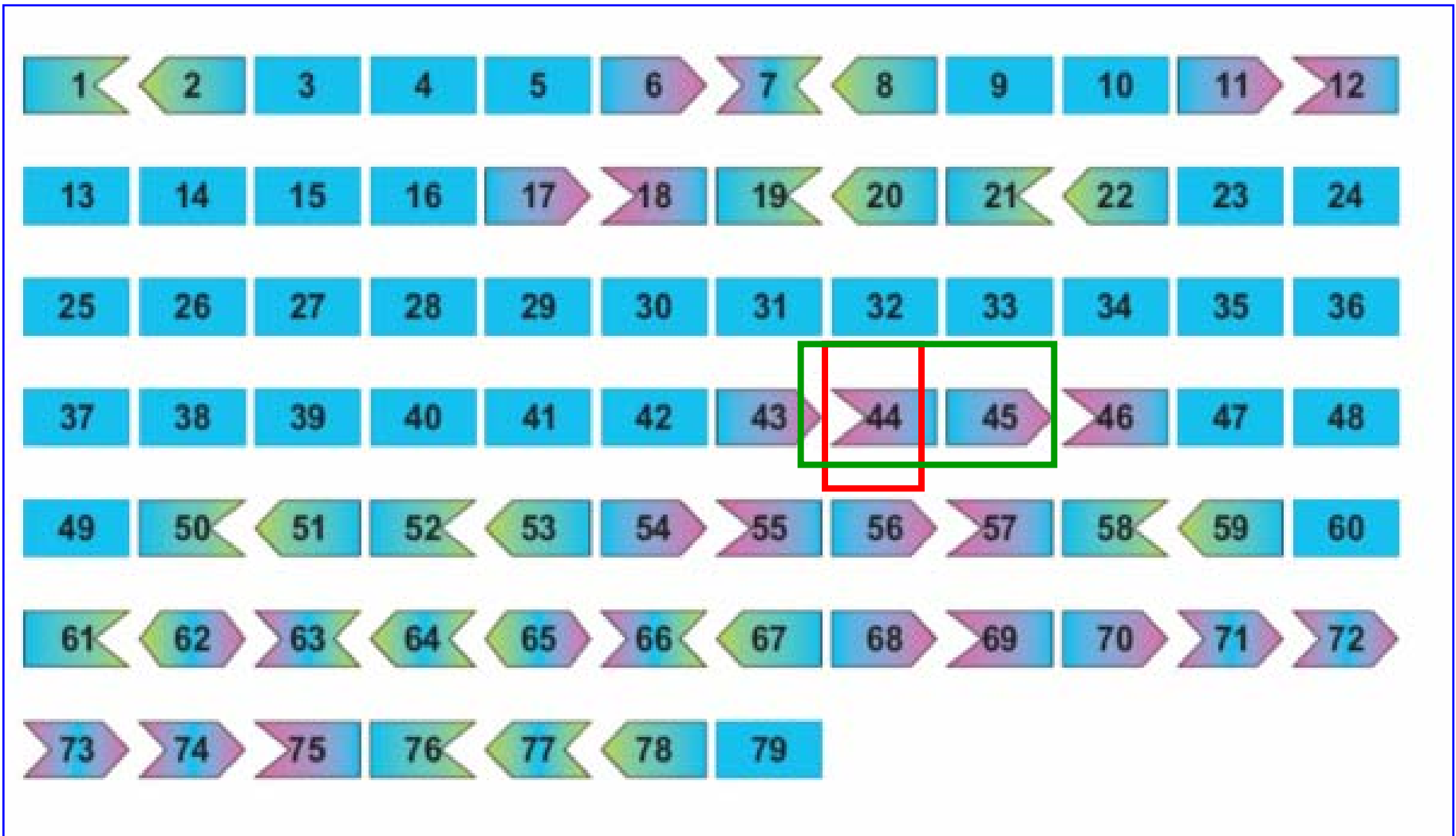
(UAG, ámbar; UAA, ocre; UGA, opal)

Mutación puntual "*missense*"

(UGA AGA UGG **A**AG GAU

(UGA AGA UGG **G**GA GAU

EXON SKIPPING



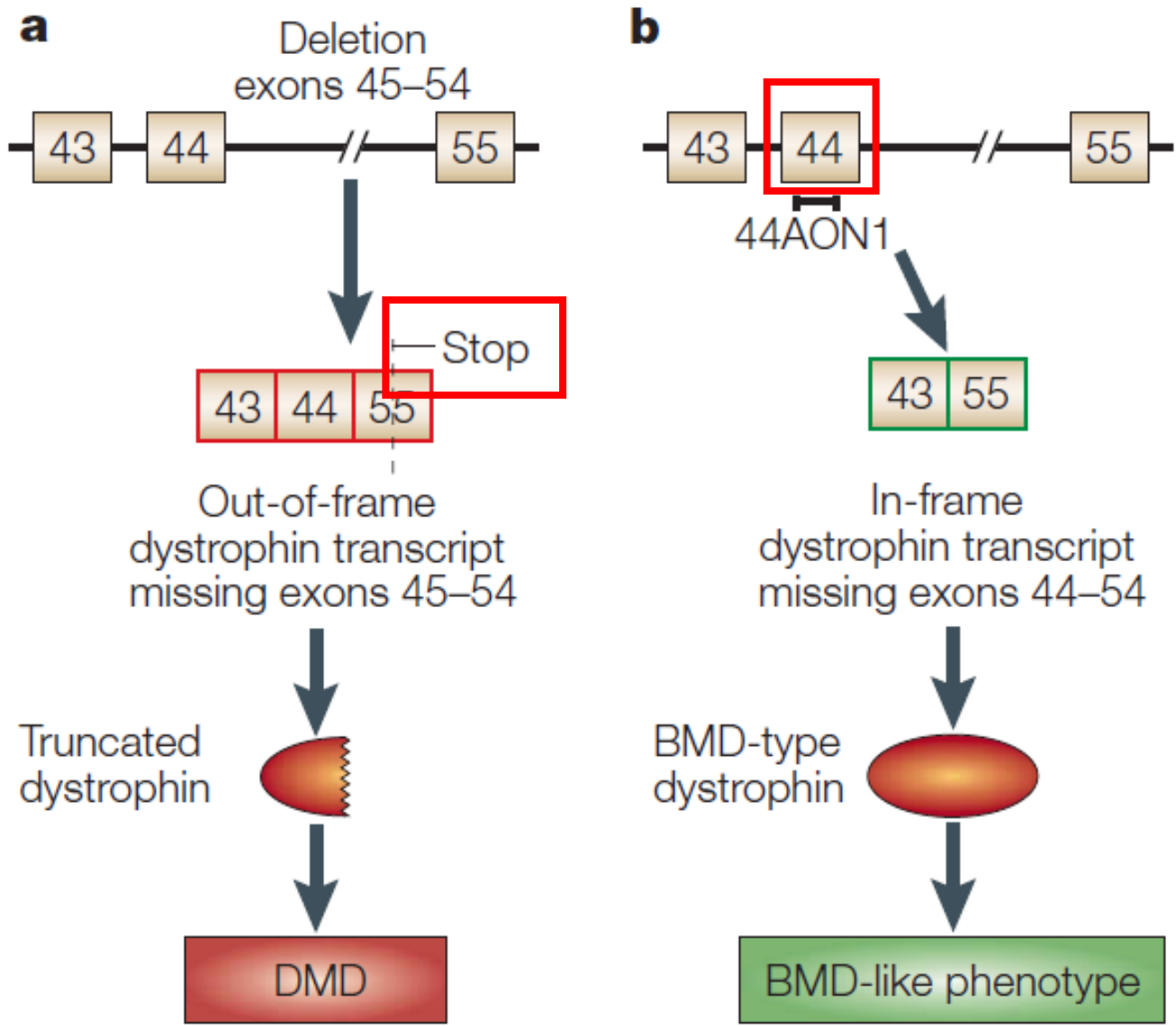
EXON SKIPPING

- Según la regla de lectura una mutación **nonsense (Codon/stop)**, genera una **DMD**.
- Sin embargo mutaciones “**nonsense**” (amb codon /**stop**) se han identificado en **DMD**
- Esto es el resultado de un proceso de “skipping” (salto) que conduce a una **mutación in “missense” en el mRNA**

Nucleotidos antisense que inducen el salto del exón del gen de la distrofina

- La delección del exón 45 es el más deletado y produce una DMB severa. Mientras que la delección de los exones 45+46 produce un DMB suave.

Distrofia muscular de Duchenne: Avances terapéuticos.



Ensayo terapéutico-Salto del exon

Nucleótido

PROOS1/GSK968

Estudios previos

- Confirmaron una producción de distrofina
- Escasos efectos secundarios

11.3. **Appendix 3: List of DMD deletions correctable by GSK2402968**

The most prevalent DMD deletions correctable by GSK2402968 are detailed below. The medical monitor should be contacted for information on other less common deletions.

Exon	Applicable to deletions of exon(s)
51	13-50, 29-50, 43-50, 45-50, 47-50, 48-50, 49-50, 50, 52

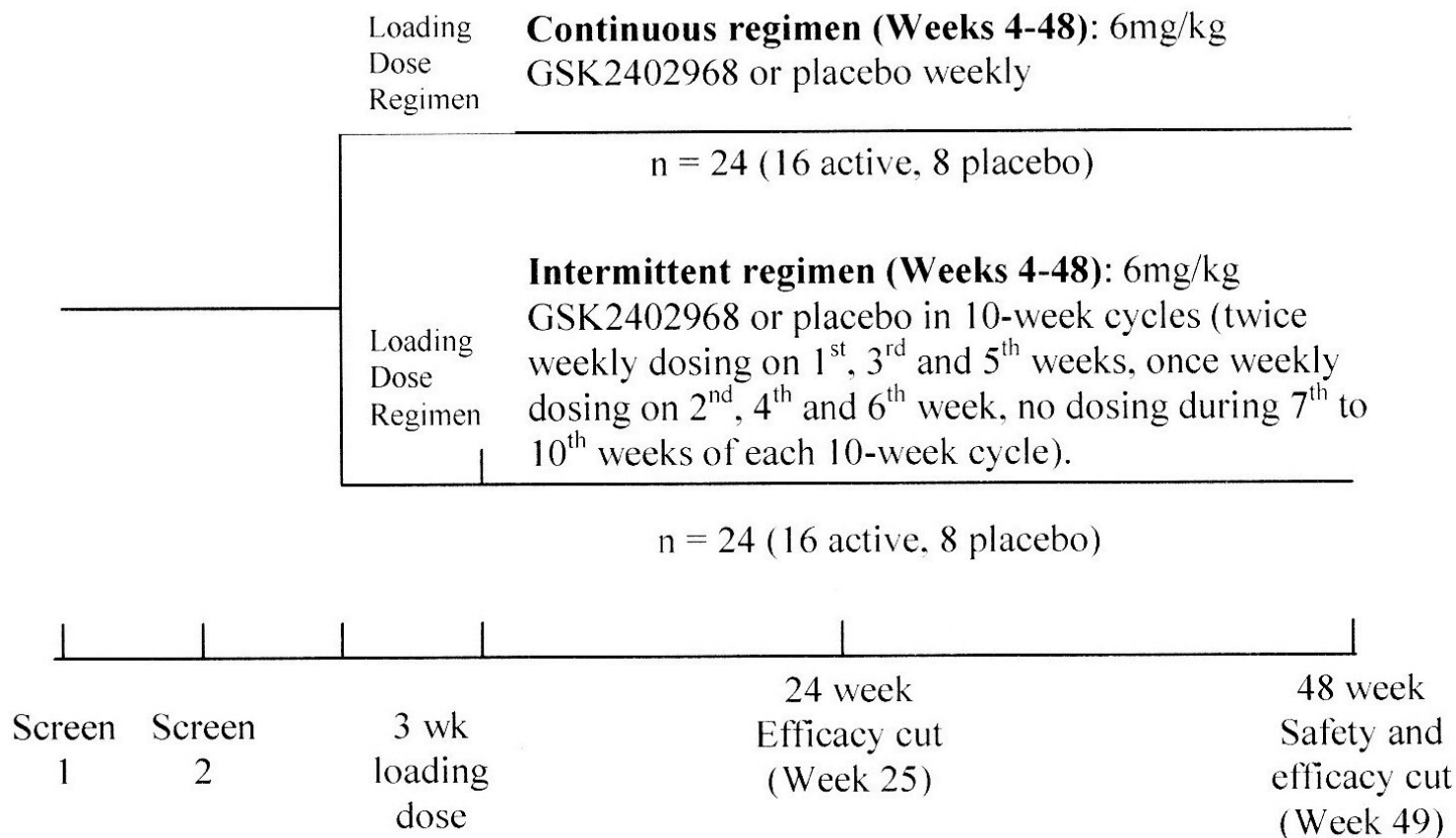
PROTOCOLO ESTUDIO

YM2009/00278/04

CONFIDENTIAL

DMD114117

Figure 1 Study Schematic



Resultats

D' aquí un any

Un Registro Global De Pacientes Afectados Por Un Déficit De FKRP

Una oportunidad para pacientes con LGMD2I, MDC1C y otros procesos relacionados con el déficit de FKRP, para participar en ensayos clínicos y obtener el tratamiento más adecuado

Registre Global De Pacients Amb FKRP

Una oportunitat per a pacients amb LGMD2I, MDC1C i altres malalties relacionades amb FKRP per a participar en assaigs clínics i obtenir la millor cura possible



Regístrese online en:
www.FKRP-registry.org

Registre en línia a:
www.FKRP-registry.org

**Registre
Global
De
Pacients
Afectats
de
Distrofias
Musculars**

¿Qué es un registro de pacientes?

Un registro de pacientes recoge información sobre pacientes afectados de una enfermedad determinada. El registro internacional para pacientes afectados por mutaciones de FKRP recoge datos clínicos y genéticos de pacientes afectados por una mutación en el gen FKRP. Mutaciones en este gen causan una de las formas de distrofia muscular de cinturas (LGMD) conocida como LGMD 2I y una de las formas de distrofia muscular congénita (CMD) conocida como MDC 1C. En muy raros casos mutaciones en el gen FKRP pueden también causar otro tipo de enfermedades como la enfermedad Músculo Ojo Cerebro y el Síndrome de Walker-Warburg. La distrofia muscular de cinturas 2I (LGMD 2I) es no obstante una de las más frecuente causada por mutaciones en el gen de la FKRP. Para las investigaciones en el tratamiento de estos procesos es importante que los investigadores tengan una información precisa. De una manera totalmente anónima, importante información médica de los registros podrán ser facilitados a seleccionados investigadores acelerando así la investigación en las enfermedades causadas por mutaciones en el gen FKRP (Fututin Related Protein).

Además con la aparición de algunos ensayos clínicos para algunas de las enfermedades musculares, los registros de pacientes sirven para que los pacientes que reúnan los requisitos para determinados ensayos clínicos sean fácilmente identificables. Los registros contienen información precisa y actualizada sobre las mutaciones genéticas de los pacientes y los estados clínicos de los pacientes. Esta información la proporcionarán tanto el paciente como los profesionales relacionados con su asistencia médica una vez que el paciente haya dado su consentimiento. Sin un registro de pacientes para estas enfermedades, encontrar y reunir suficientes pacientes para un ensayo significativo podría llevar años, por lo que las potenciales terapias se retrasarían.

¿Qué datos se guardan en este registro?

El registro global de FKRP contiene los datos personales de los pacientes tales como el nombre, dirección, fecha de nacimiento y sexo, para que se les pueda identificar y en caso necesario ponerse en contacto con ellos. También contiene información médica y genética de los pacientes.

Médicos y científicos pueden acceder y usar estos datos médicos por la investigación en determinadas condiciones. Ellos pueden también utilizar el registro para identificar pacientes para ensayos clínicos. Sin embargo las identificaciones de los pacientes será protegida y sólo conocidas por los administradores del registro. Todos los datos serán almacenados y guardados en ordenadores seguros accesibles solamente por un seleccionado personal.



¿Qué es TREAT-NMD?

Es una red financiada por la Unión Europea que reúne a personas con enfermedades musculares y especialistas (científicos, profesionales de la salud y compañías farmacéuticas) que trabajan en tratamientos para estas enfermedades.

- La red intenta ayudar a acelerar las investigaciones que se realizan sobre estas enfermedades de manera que las nuevas terapias más prometedoras puedan trasladarse rápidamente del laboratorio a tratamientos reales para los pacientes.
- Esto involucra a muchas personas diferentes, desde los genetistas que buscan los problemas en los genes, los científicos de los laboratorios que estudian las células corporales relacionadas, a los doctores que tratan a los pacientes y finalmente los pacientes mismos. Al mejorar la forma en que todas estas personas trabajan juntas en Europa y en el mundo, tratamos de obtener un progreso real en un período corto de tiempo.

El registro de pacientes afectados por distrofias musculares relacionadas con FKRP es sólo una de las actividades de TREAT-NMD, que están dirigidas a beneficiar a los pacientes en todo el mundo. La base de datos global de TREAT-NMD para distrofias musculares relacionadas con FKRP recoge información médica de todos los lugares del mundo, lo que significa que tan pronto como los investigadores encuentren un nuevo tratamiento, los pacientes registrados se podrán beneficiar de él. Puede encontrar más información sobre la red TREAT-NMD y sus actividades en: www.treat-nmd.eu

Qué es un Registre de patients?

Recull informació
anónima sobre patients
afectats d' una mateixa
malaltia

Inclou:

Dades personals
Dades clíniques
Genètiques

Qui ho coordina?

Qué es
TREAT- NMD?

Coordina les bases de dades per
la recerca.



¿Quién debería registrarse?

Pacientes con confirmación diagnóstica genética de padecer una distrofia muscular de cinturas 2I o una distrofia muscular congénita 1C o bien padecer otros procesos relacionados con un déficit de FKRP. Las personas menores de 16 años deberán registrarse a través de sus padres o tutores. Este registro es para todos los pacientes de todos el mundo.

Vd. Tiene un diagnóstico de distrofia muscular de cinturas (LGMD) o de distrofia muscular congénita (MD), pero no está seguro de que tipo es por no haberse hecho el estudio genético, puede preguntar con su médico o contactarnos mediante e.mail o dirección de correo situada en éste tríptico.

Como los pacientes con mutaciones de FKRP son poco comunes, es importante que todo el mundo participe!

Cómo puedo registrarme?

El registro es voluntario y lo hacen los propios pacientes. Los pacientes pueden registrarse on line (en Internet), lo que les permite ver y actualizar sus datos en cualquier momento.

Regístrese online en:

www.FKRP-registry.org

La información que Ud introduzca se transmitirá encriptada, de forma que no podrá ser interceptada.

Si no puede registrarse online, póngase en contacto con nosotros en la dirección al dorso.

¿Por qué debería registrarme?

Hay varias razones para que los pacientes entren a formar parte de este registro:

- Los registros facilitan la movilización de pacientes para los ensayos clínicos y los pacientes registrados podrán participar en los ensayos más fácilmente.
- Los registros están dirigidos a acelerar la investigación de nuevos tratamientos para LGMD2I, MDC1C o otros procesos relacionados con el déficit de FKRP.
- Los pacientes que formen parte del registro estarán informados de los resultados de las investigaciones, tales como nuevos tratamientos para procesos relacionados con el déficit de FKRP así como sobre actividades de TREAT-NMD.
- Los registros ayudan a los especialistas a adquirir más conocimientos sobre la prevalencia, la epidemiología y la historia natural de LGMD2I, MDC1C y otros procesos relacionados con el déficit de FKRP.
- Los registros pueden ayudar a conseguir cuidados iguales para todos los pacientes con procesos relacionados con el déficit de FKRP en todo el mundo.
- Los registros pueden ayudar a conseguir la financiación urgente y necesaria para continuar con las investigaciones.

Forma de contacto:

FKRP patient registry, TREAT-NMD office
Institute of Human Genetics, Newcastle University
International Centre for Life
Newcastle upon Tyne, NE1 3BZ

Email contacto local: Spain@FKRP-registry.org

Directora investigadora del registro:

Dr Maggie Walter
Friedrich-Baur Institute, Department of Neurology
Ludwig-Maximilians University of Munich
Munich, Germany

Els registres facilitan el reclutament de pacient para los assajos

Aceleran la investigació

Els pacients registrats reben l' informació sobre las investigacions

Ajudan as especialites a obtenir mes coneixaments

Contribuyen a que todos los pacientes registrados Reciiinl matix tratament

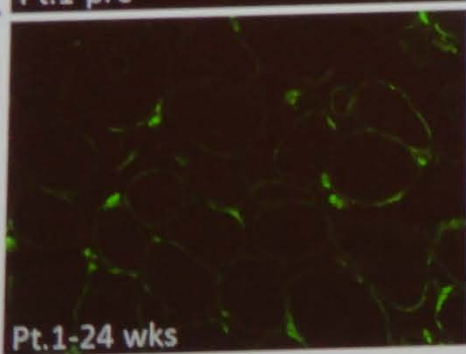
Moltes gràcies

Dystrophin expression

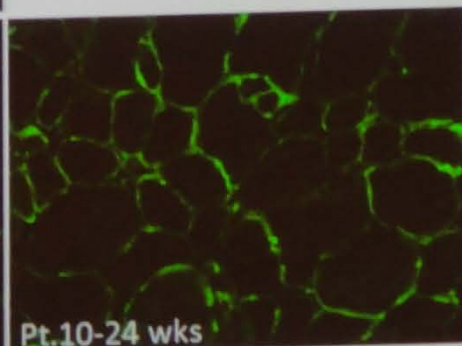
Mandys106



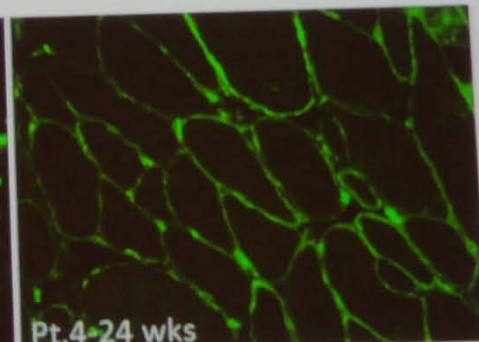
Pt.1-pre



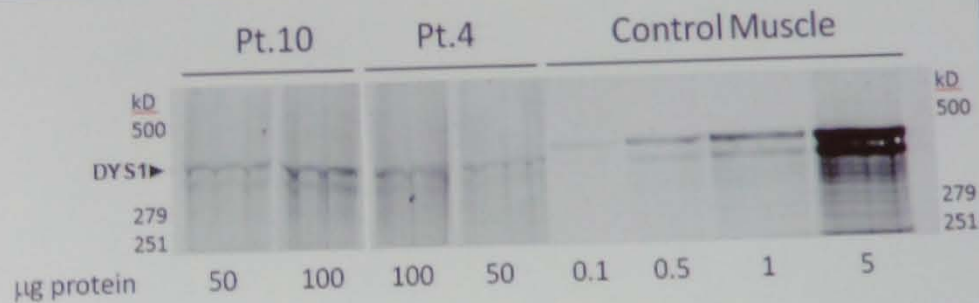
Pt.1-24 wks



Pt.10-24 wks



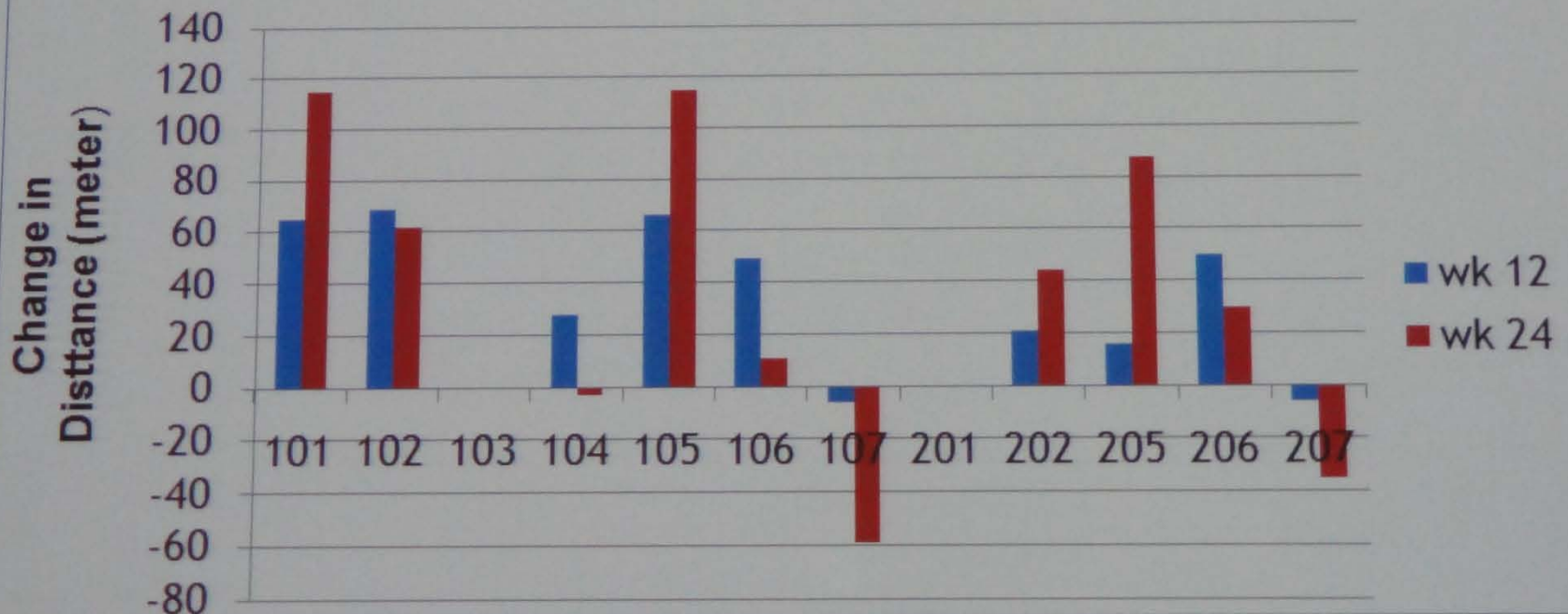
Pt.4-24 wks



- Dystrophin identified qualitatively in biopsies both by Immunofluorescence and Western blot after 24 weeks treatment
- Number of positive fibers 60-100% in 10 of 12 patients (5 week study)
- Quantification in progress with method validation

6-min Walk Test : 24 week extension at 6 mg/kg/week

- After 12 week mean change 35.2 (SD 28.7) meters
 - Including partial data from subject 0103 29.7 (SD 32.71)
- After 24 week : mean change 36.8 (SD 59.8) meters



N= 10 (subjects who completed all 6MWD assessments). Subject 103 stopped test early and not included in Figure; subject 201 was non-ambulant at baseline.

Efectos secundarios

ANALÍTICAS LABORATORIO

- Alteraciones hepáticas en dos pacientes (gamma GT en dos pacientes)
- Trombocitopenia
- No alteraciones del complemento
- No presencia de anticuerpos antidistrofina

CARDIOLÓGICOS

- No se detectaron alteraciones cardiológicas (ECG ni en la ECO)

Conclusión (1)

- Favorable perfil farmacocinetico: Se mantenian los niveles del fármaco a lo largo de la semana con la administración subcutánea.
- PRO051/GSK968 a dosis semanaes de 6 mg fue bien tolerado
 - Alteraciones renales
 - Dolor local moderado

Conclusión 2

- Se detectó distrofina a las 24 semanas en todos los paciente
- Considerable aumento de puntuación en test de los 6 minutos
- Se necesita muestra más grande

Protocol de estudio GSK2402969

- Fase II

- Doble ciego
- Estudios paralelos placebo control
- Regimen de dos dosis

Finalidad:

1. Valorar seguridad
2. Eficacia
3. Tolerabilidad
4. Farmacocinética

En pacientes afectos de DMD con deleciones específicas

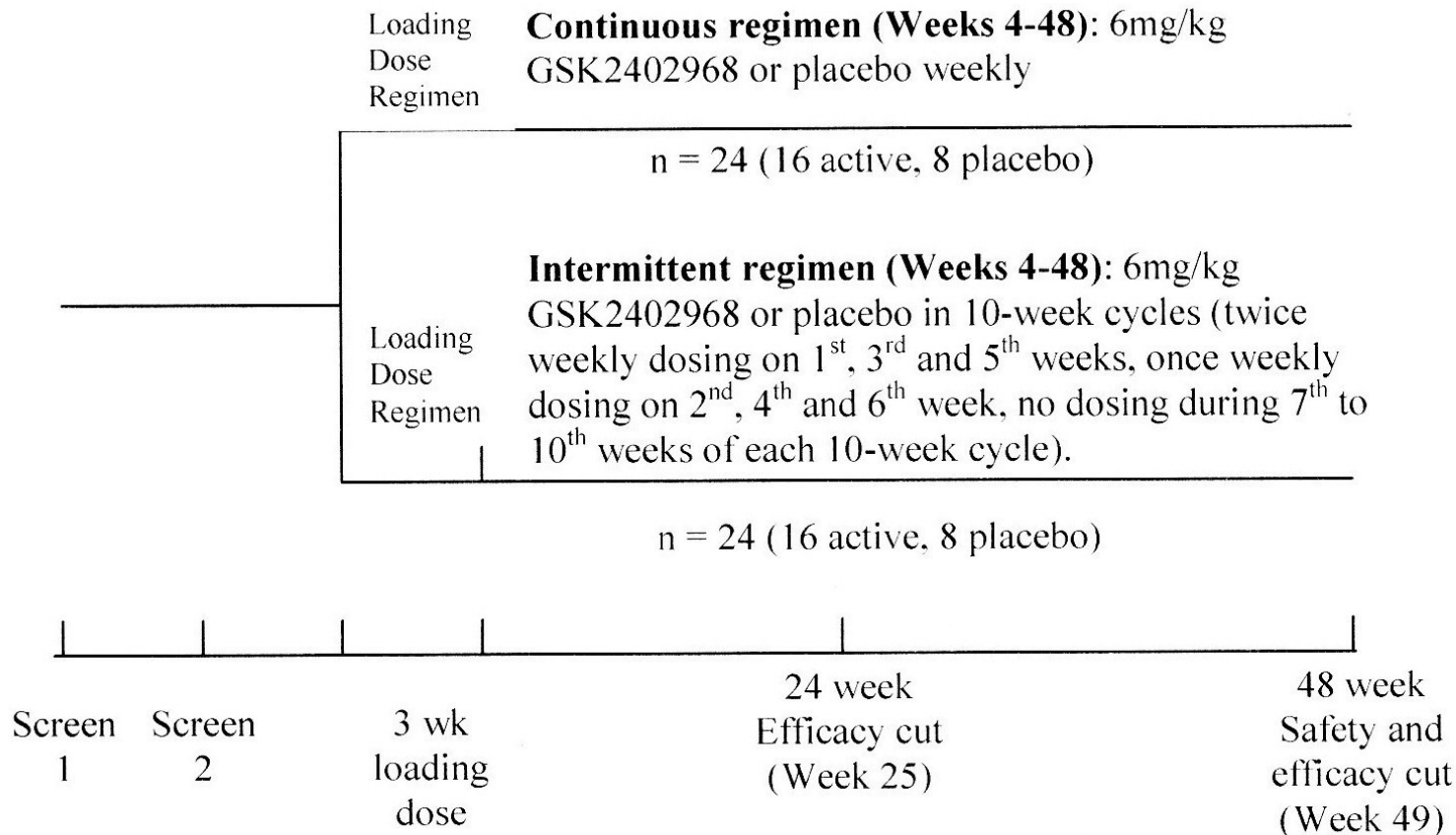
PROTOCOLO ESTUDIO

YM2009/00278/04

CONFIDENTIAL

DMD114117

Figure 1 Study Schematic



Sponsor:



Principal Investigators: Professor F Muntoni, Institute of Child Health
at University College London, UK

Professor K Bushby, Royal Victoria Infirmary
Newcastle University, UK

Sub-Investigators: Dr S Cirak, Institute of Child Health, UCL, UK

Dr M Guglieri, Royal Victoria Infirmary, Newcastle, UK

Additional funding from:



WMS 2010 Kumamoto

- AVI-4658 well tolerated - all 219 doses (up to 20mg/kg)
- AEs generally mild (63%) or moderate (32%), transient and unrelated (26%) or only possibly related (74%) to study drug.
- No adverse, clinically significant laboratory changes; No DRSAEs.
- Plasma PK – behaves as “small molecule”
 - Rapid renal clearance (up to ~60% 24hrs); short half life (1.6-3.6hrs)
- Dystrophin-positive muscle fibers >50% of normal in a DMD patient
 - All patients in the 10 & 20 mg/kg cohorts demonstrated generation of new dystrophin-positive muscle fibers
 - Three patients demonstrated substantial generation of new dystrophin-positive muscle fibers (1 each at 2.0, 10.0 and 20.0mg/kg)
- Clinical muscle function measures generally stable over 26 wks
- Current toxicology program supports human dosing up to 100 mg/kg

MOLTES GRÀCIES