



VI SETMANA DEDICADA A LES PERSONES AMB MALATIES NEUROMUSCULARS

TRACTAMENT DE LA DMD ASSAJOS TERAPÉUTICS

**Dr. Jaume Colomer y Dr Andres Nascimento
Carlos Ortez
Unitat de Patologia Neuromuscular
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona**

Distrofia muscular de Duchenne: Avances terapéuticos.

Corticoides

Stem/progenitor cell
Células madre

Micro/mini distrofinas

Utrophin

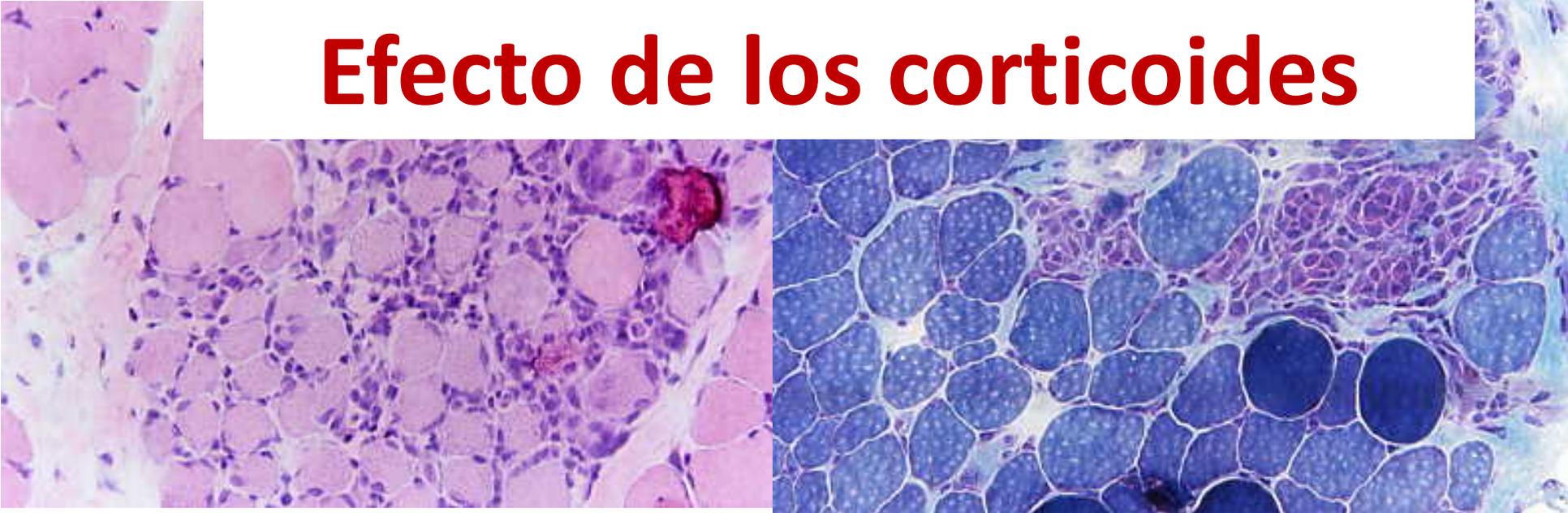
PTC 124

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 defecto primario “per se”.**

Distintos macrófagos y distintas funciones en diferentes fases de la inflamación

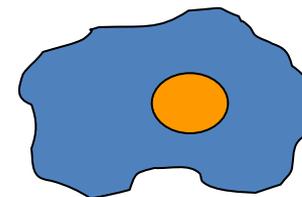
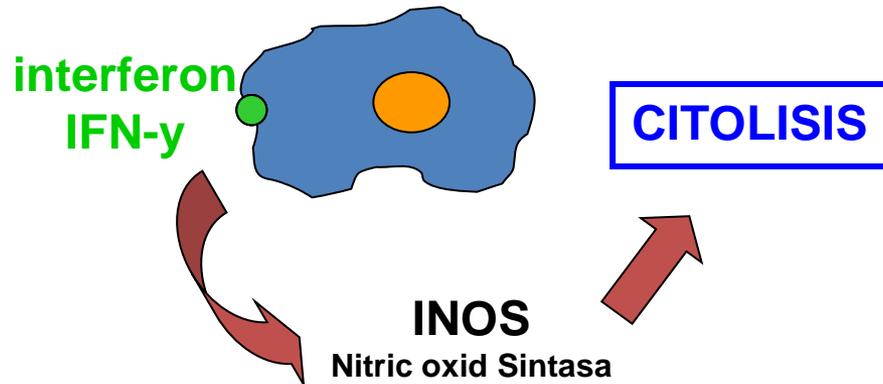
FASE DE NECROSIS

FASE REGENERATIVA

M1

GLUCOCORTICOIDES

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



M2c

Promueve la proliferación de mioblasto y la reparación

Inhibe actividad **M1** al competir con

el sustrato compartido
ARGININA

Interleukina (IL4)
y
arginasa

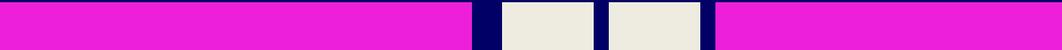
M2a

DMD

Mutación puntual “*nonsense*”

Ensayo terapéutico: Tratamiento
postranscripcional PTC 124 (Ataluren®)

Genética DMD/DMB

- 1) Normal  79
- 2) Delección 
- 3) Duplicación 

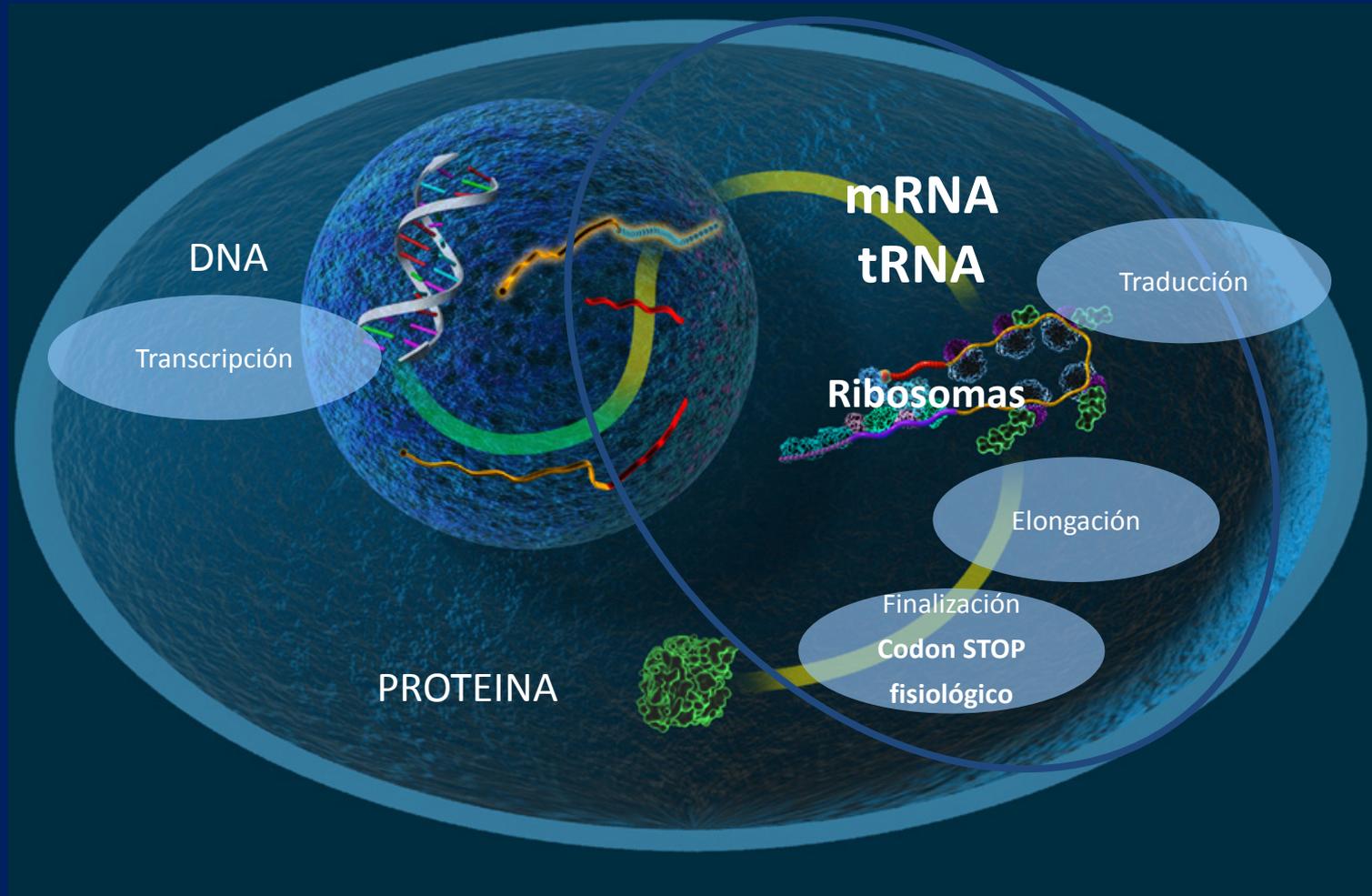
4) Mutación puntual:

- **“Nonsense” o sin sentido** 15 %

UAG ámbar; UAA ocre, UGA opal
Codon STOP

- **“Missense”.** No codon Stop

¿Como se sintetiza una proteína?



Traducción de la información genética en la producción de proteínas

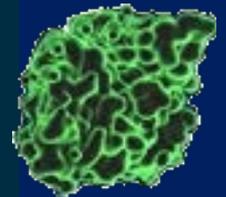
mRNA

CODON
STOP
TERMINAL

RIBOSOMAS

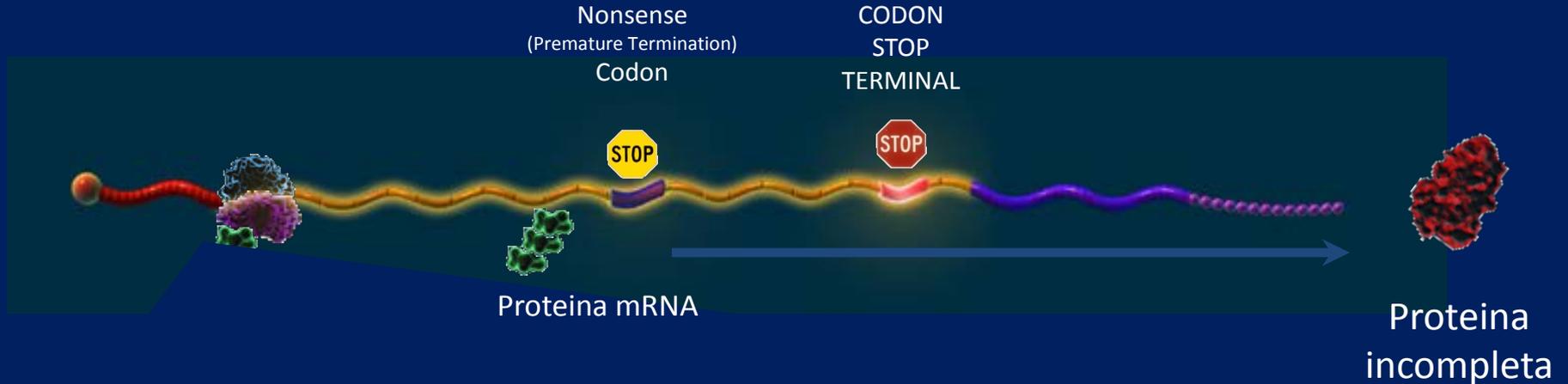


Amino acidod



Proteina
completa

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 del RNA?

Pregunta clásica de facultad de medicina:

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

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

Aminoglucósidos y DMD

➤ Los aminoglucósidos **se unen** a diversas fracciones de los **ribosomas “restauran”** las mutaciones “nonsense”, productoras de un codon STOP, a nivel del mRNA al insertar un aminoácido y así **permitiendo la síntesis completa de la proteína**

Inconvenientes:

Dosis altas

- 1.Vía parenteral
- 2.Efectos secundarios.
- 3.Etc.

PTC 124: ATALUREN[®]

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

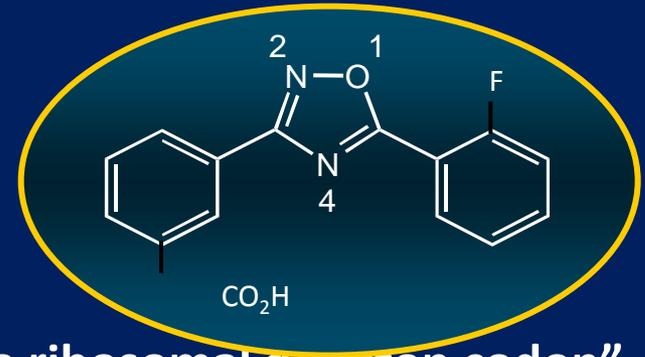
Ataluren[®]

■ 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. Respetar los “stop codon” normales.
- No es un antibiótico.



■ Actividad Preclínica y toxicología

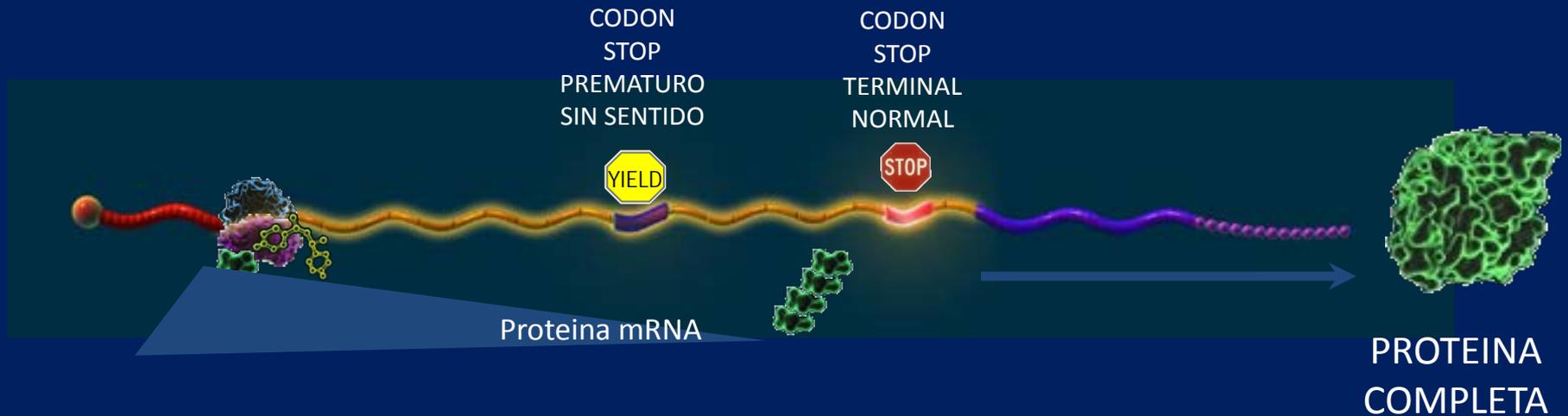
- Muestra actividad en la DMD y la FQ en modelos de ratón a partir de niveles plasmáticos de 2-10 µg/mL (Du, PNAS 2008; Welch, *Nature*, 2007).

■ Fase 1 : Perfil de seguridad y PK

- Perfil de Seguridad apoyaba el desarrollo de ensayos clínicos

Ataluren[®]

Promueve la lectura ribosoma



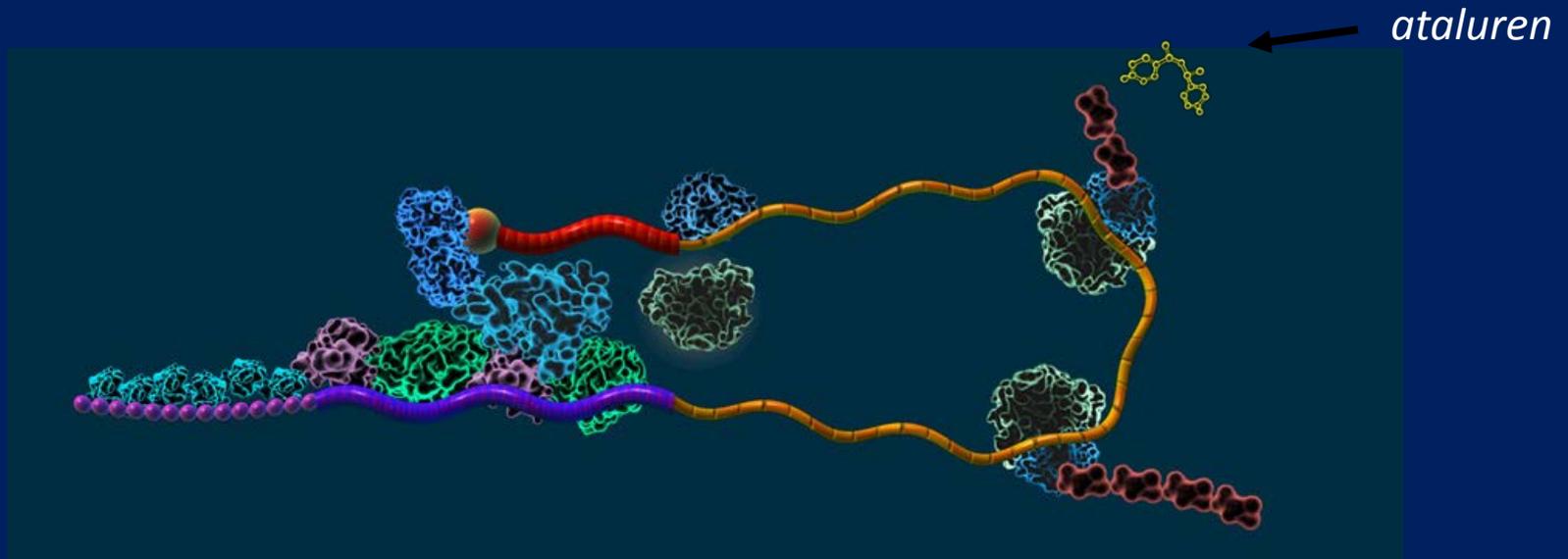
- *Debe existir una mutación sin sentido..*
- *Por ello es obligado la secuenciación del gen .*

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 preclínica.

Fase 1: Caracterización clínica

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

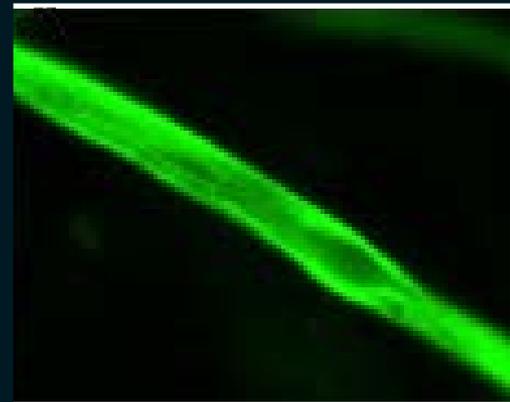
Control

*ataluren**

Dystrophin



Myosin Standard



*10 µg/mL for 12 days

Ataluren [®] Fase 2b en DMD

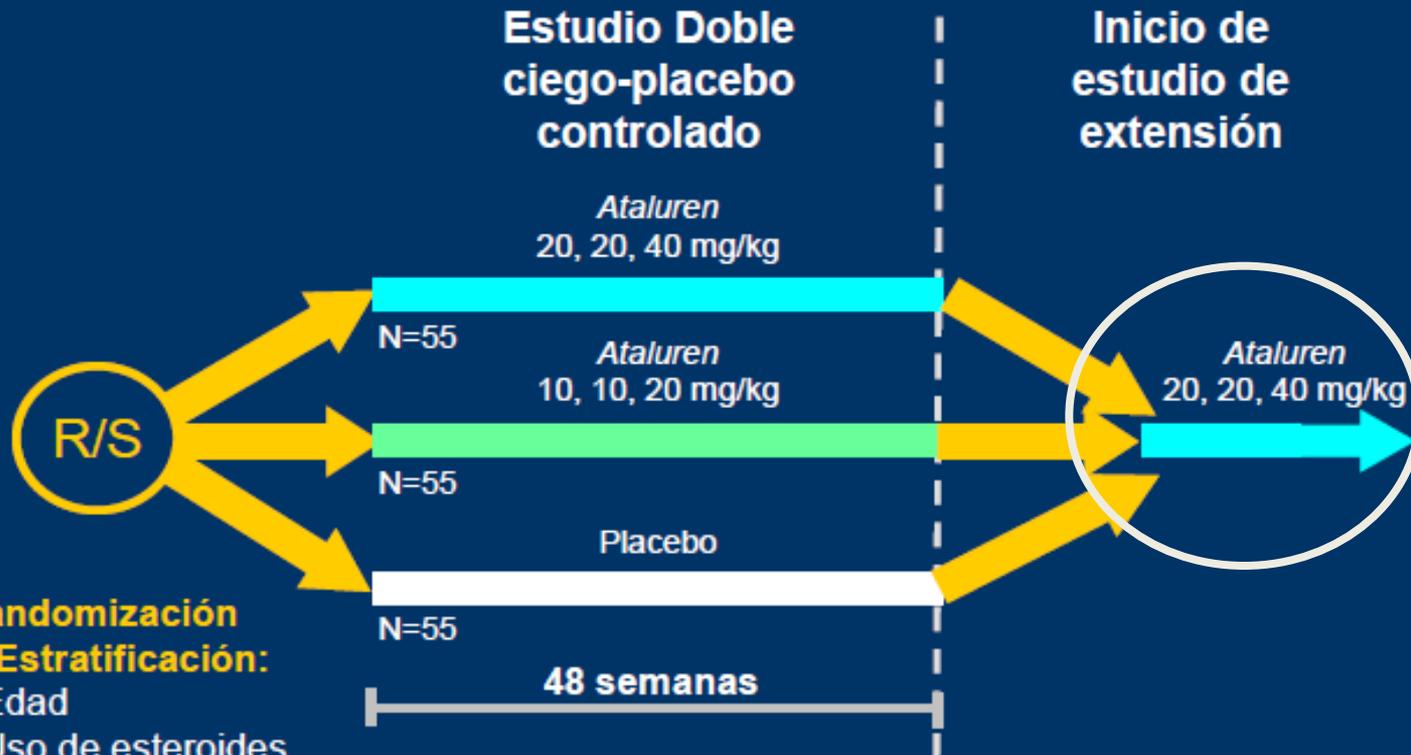
Ataluren® fase 2b

Criterios de inclusión:

- Nonsense DMD
- Masculinos, ≥ 5 años
- 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)

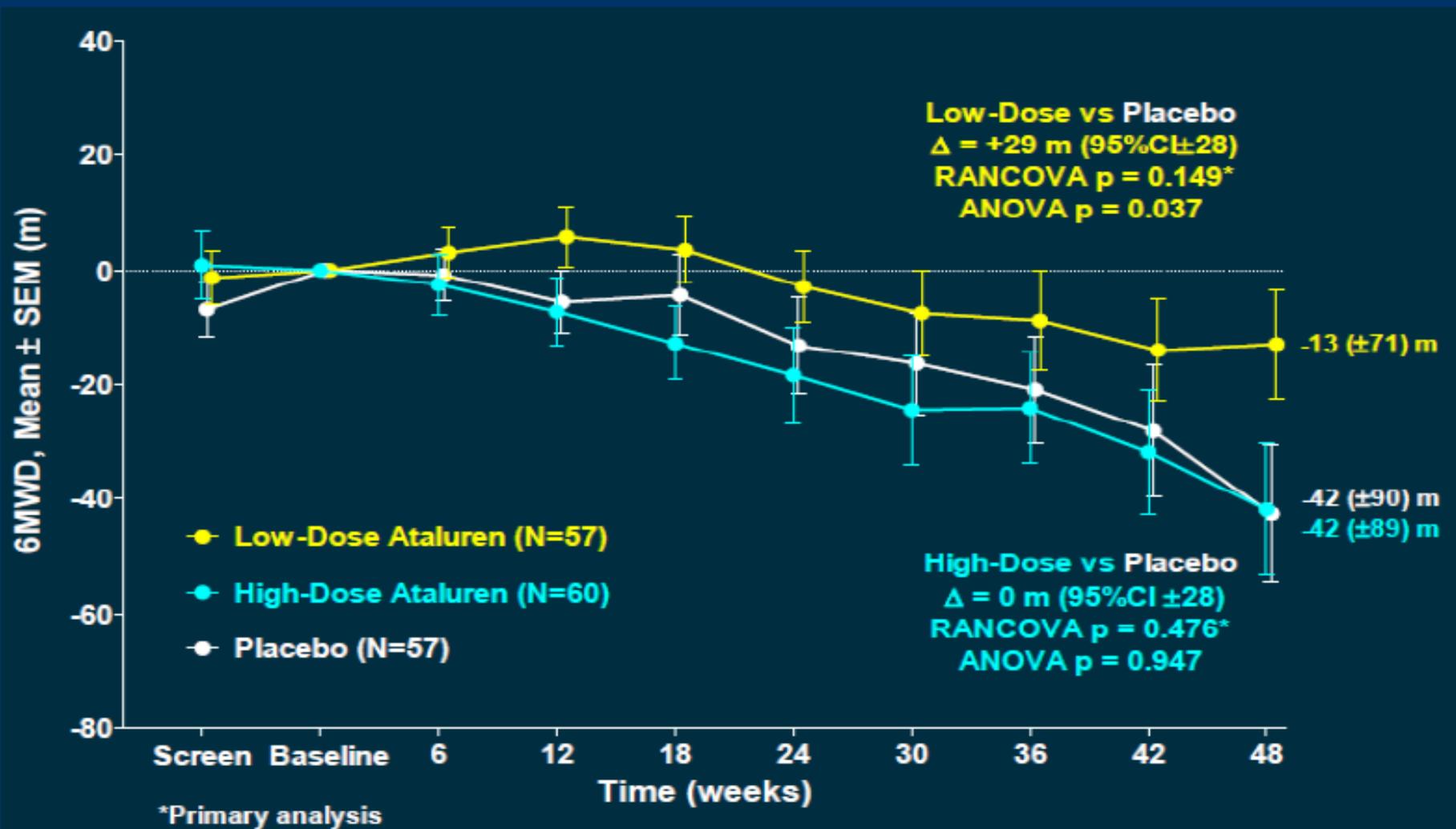
Ataluren ® fase 2b. Tolerabilidad de fármaco

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.



Situación actual y futura

- **Actual: Protocol Number PTC124-GD-019-DMD**
 - Incluye los 4 niños previamente estudiados
 - Caminen o no. Valoración 6MWT y otros parámetros
 - Tomado todos medicación
 - Evaluar eficacia y tolerabilidad

Futuro: Protocol Number PTC124-GD-020-DMD

Criterios inclusión:

- Mutación puntual " nonsense "
- Doble ciego, placebo control
- Estando con tratamiento corticoideo
- Edad >7 años.
- Que caminen >150 en la prueba 6MWT)
- **Que en dos detereminaciones no exista entre ellos una diferencia > del 20% entre ellas**



**PTC THERAPEUTICS ANNOUNCES EUROPEAN MEDICINES AGENCY VALIDATION
OF MARKETING AUTHORIZATION APPLICATION FOR ATALUREN IN DUCHENNE
MUSCULAR DYSTROPHY**

-Enrollment for a Global Confirmatory Phase 3 Clinical Trial Planned for 1Q13-

SOUTH PLAINFIELD, NJ – December 6, 2012 – PTC Therapeutics, Inc. (PTC) today announced that the European Medicines Agency (EMA) has validated a Marketing Authorization Application (MAA) seeking conditional approval for ataluren, an investigational new drug for the treatment of patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD). Validation of the MAA confirms that the submission is complete and begins the EMA's Committee for Human Medicinal Products' (CHMP) review process. Ataluren is the only treatment currently in clinical development targeting the cause of disease in patients with a nonsense mutation.

“Ataluren is a promising potential therapy for nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy,” stated Dr. Thomas Voit, Medical and Scientific Director, Institut de Myologie. PTC has developed a standard for DMD clinical trials and now the DMD community can share in the achievement of the first MAA ever filed for DMD. We appreciate PTC’s commitment to the clinical development of ataluren for this severe disorder for which only palliative treatment options currently exist.”

**EXON SKIPPING
O SALT DEL EXON 51**

“Exon skipping” o salto del exon

- **Objetivo/finalidad**
- **¿En que se fundamentas la técnica ?**
- **¿ Qué pacientes son candidatos a su uso?**
- **¿Cómo están los ensayos actualmente ?**

Objetivo/finalidad

- Tratar los pacientes afectados de una DMD, causada por una **delección out frame**, convirtiéndolos en una distrofia de Becker
- Como no todos los pacientes tienen la misma delección, la estrategia será distinta para cada uno de ellos el tratamiento será “ a la carta”

ANALISIS PROTEICO WESTERN BLOT

B1 paciente con mutacion puntual (missense)

Banda reducida en intensidad pero PM normal

B2 paciente con delección

Proteína de bajo PM, pero normal en cantidad

C = control, PM= 430 Kd

D= DMD (no proteína)

E = paciente con delección

Banda no emigra completamente

430 Kd
Normal
cantidad



Distrofias de cinturas y otras

1 2 3 4 5

B1

B2

C

D

E



¿ Què pacients son candidats a la técnica del salto del exón ?

- Sólo los que tienen una **delección “out frame”**. Y como veremos provablemente no todos ellos son hoy técnicamente candidatos
- ¿Qué es una delección “out frame”?

Es una delección que produce un “Codón Stop y por tanto una ausencia total de proteína.

Ensayo terapéutico-Salto del exón 51

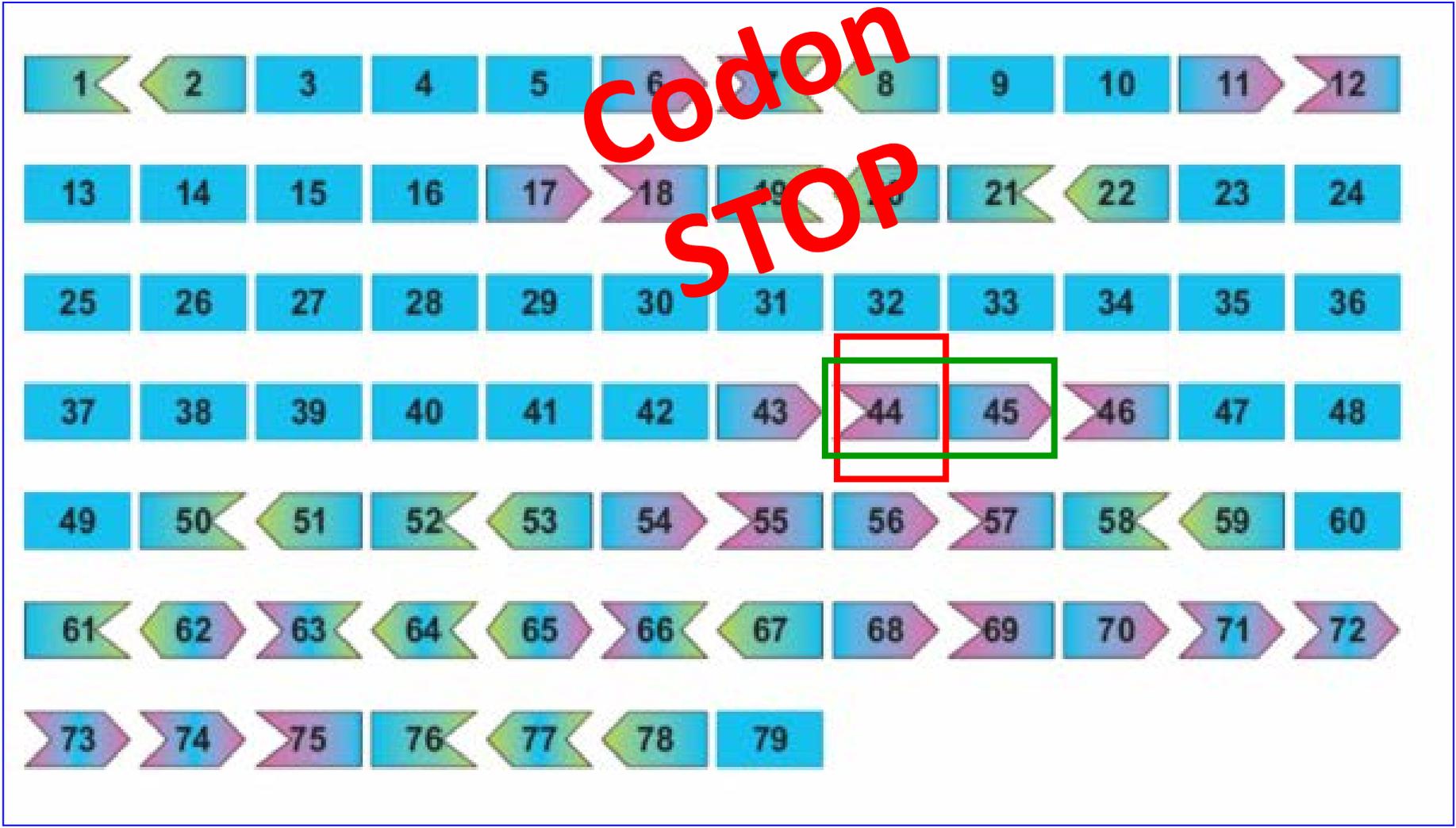
Nucleótido PRO051/GSK968 Prosensa/GSK

Sólo aplicable a los pacientes con deleciones:

13-50, 29-50,43-50, 45-50, 49-50, 50, 52

**La terapia del exón 51 representa el 13% de las
DMD**

EXON SKIPPING



Terápia del “salto del exón”

- Idea surge de manera simultanea..
- **Steve Wilton**, actualmente en Perth (Australia)
- **Johan den Demmen** (Departamento de Genética del Centro Médico de la Universidad de Leyden)

Salto del exón

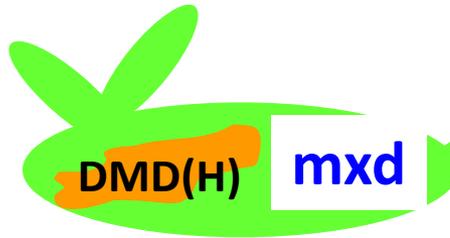
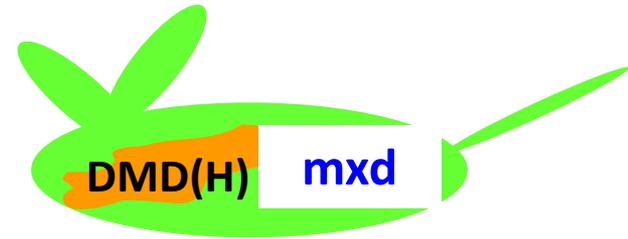
- Es un largo proceso que empieza hace 16 años con la **Dra. Annemieke Aartsma-Rus** en el Centro Médico de la Universidad de Leyden .
- Se inicia recomponiendo el **gen DMD en levaduras** (trabajo realizado por **Petra Grootsholten**). Una vez creado el **gen humano de la DMD** en levaduras **éstas fueron transferidas a un ratón**, que al recombinarse con el núcleo de las células madre del ratón, se crean dos genes: el gen **hDMD** y el propio gen **mx**d del ratón en el cromosoma X.

- Posteriormente se crearon colonias de ratones que tenían el gen artificial **hDMD** además de su gen **mx** en el cromosoma X.
- Así teníamos un ratón con gen **DMD (humano)** para experimentar con un **Oligonucleótidos humanos en vivo** y no tener que experimentar en un ratón con oligonucleótidos de ratón.
- Una vez transferido el gen al ratón se crearon ratones con las **deleciones deseadas** con el fin de experimentar y poder así trabajar en el salto del exón

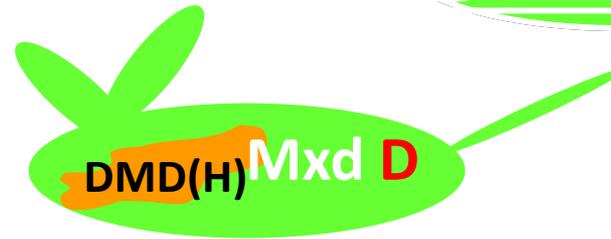
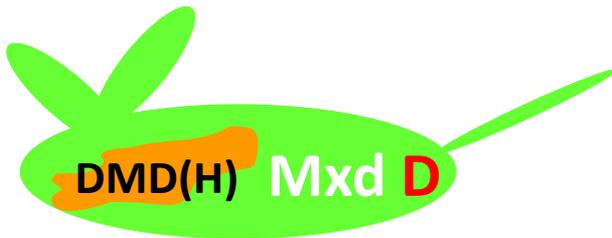
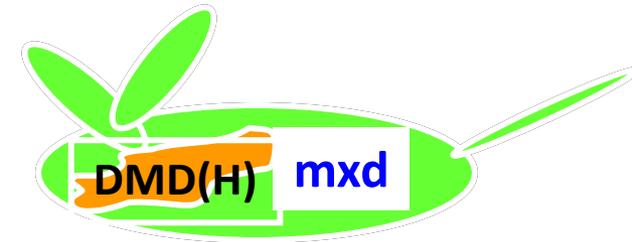
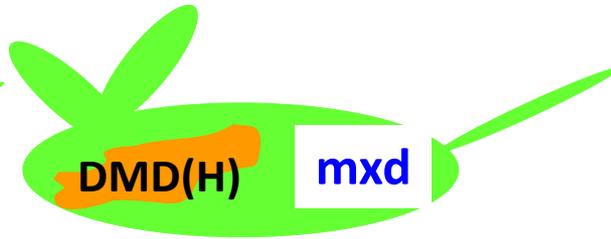
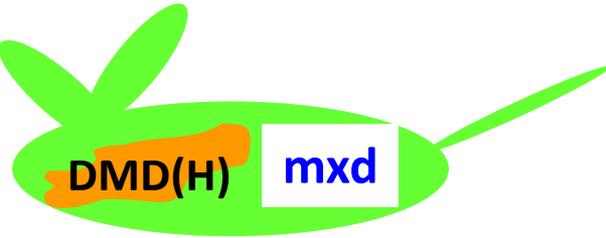
Recomponiendo gen DMD humano en levaduras



transfiriéndolo

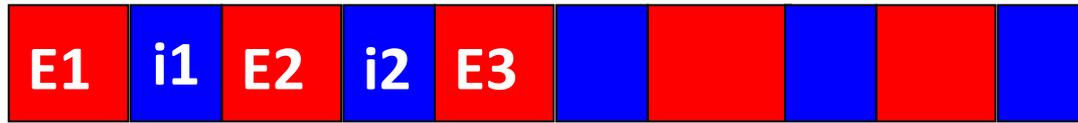


Creación de colonias de ratones
Con expresión de los dos genes

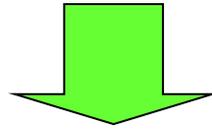


Finalmente se reproducen en el gen DMD(H) las deleciones deseadas

En que se basa la técnica del salto del exón



ADN (Gen)

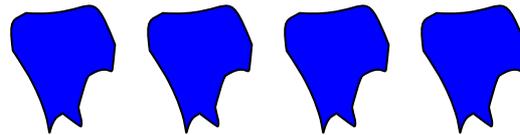
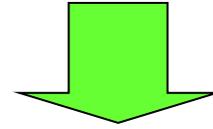


3' Pre-mRNA

Capping



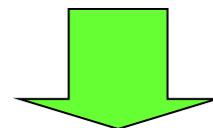
y poliadenylation (A) Acota la proteína



mRNA

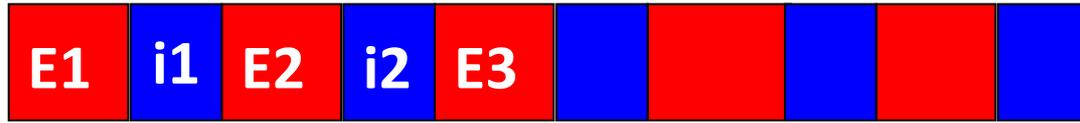


Escisión Intron splicing exons

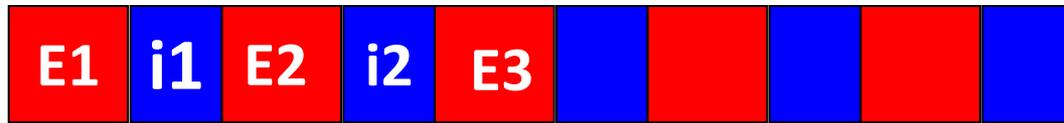
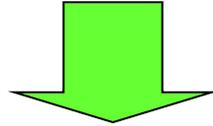


RIBOSOMAS, AL CITOSOL

Mutación out frame

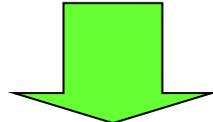


ADN (Gen)



3' Pre-mRNA

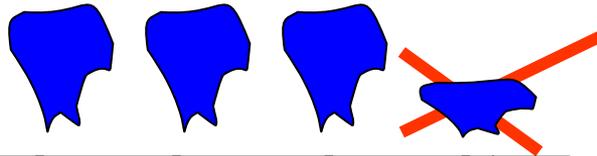
Capping



y poliadenylatin (A)



3'



mRNA



Escisión Intron splicing exons

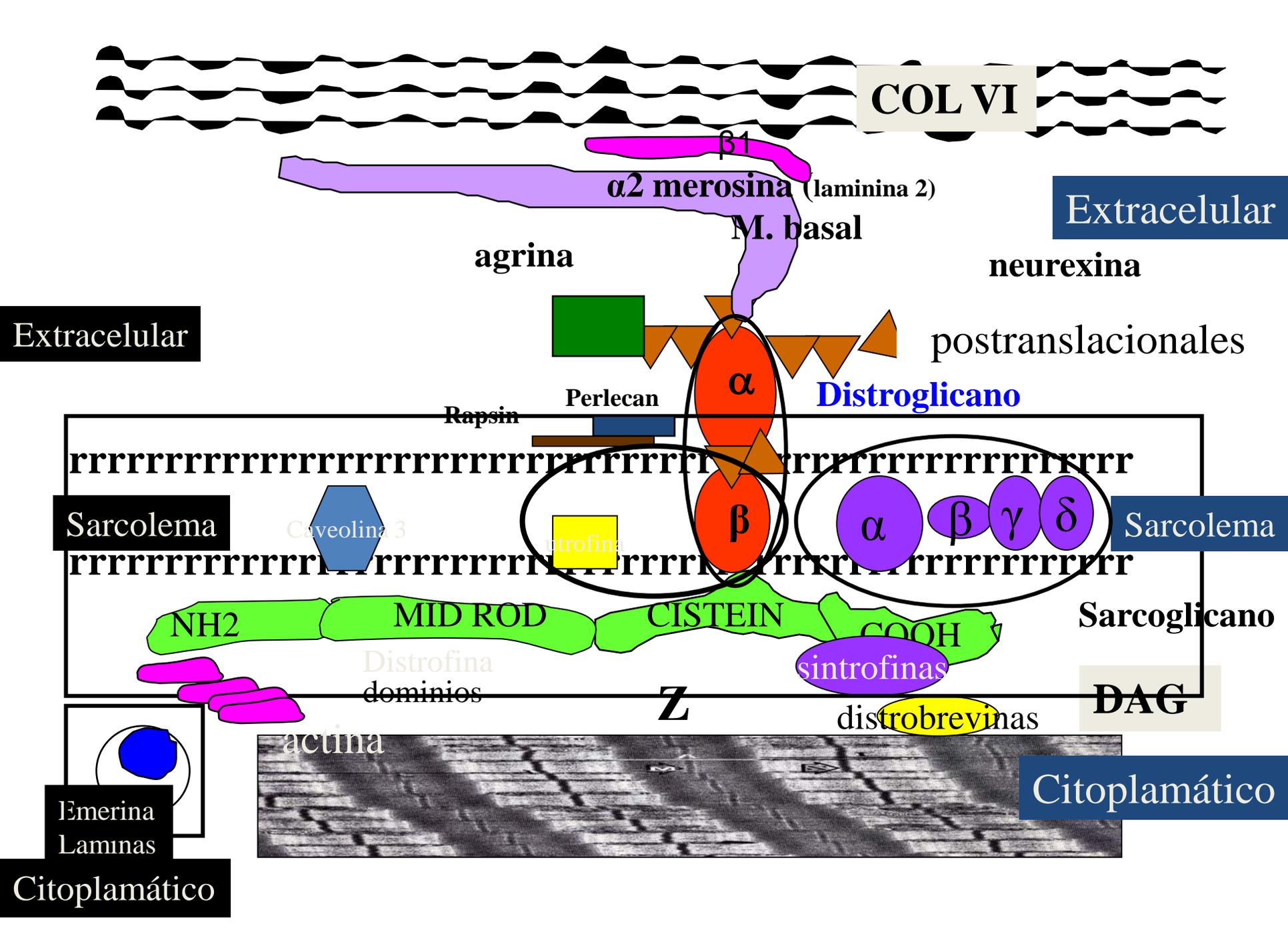
Mutación in frame



PROTEÍNA

No proteína

Posteriormente se comprobó que un **oligonucleótido** complementario de la secuencia deletada también inducía un **EXON SKIPPING**



Oligonucleótidos (Aos)

Lab. Prosensa /GSK

- Los oligonucleótidos (**Aos ó 2.0 metil fosforotiatos**) o **2.0 metilos** son creados a la carta para saltar determinados exones
- Los **2.0 metilos** se unen a las **proteínas séricas** siendo transportadas a todas las células.
- Los que no se unen a las **proteínas plasmáticas** son eliminados por el riñón. De aquí la toxicidad renal observada en los ensayos.

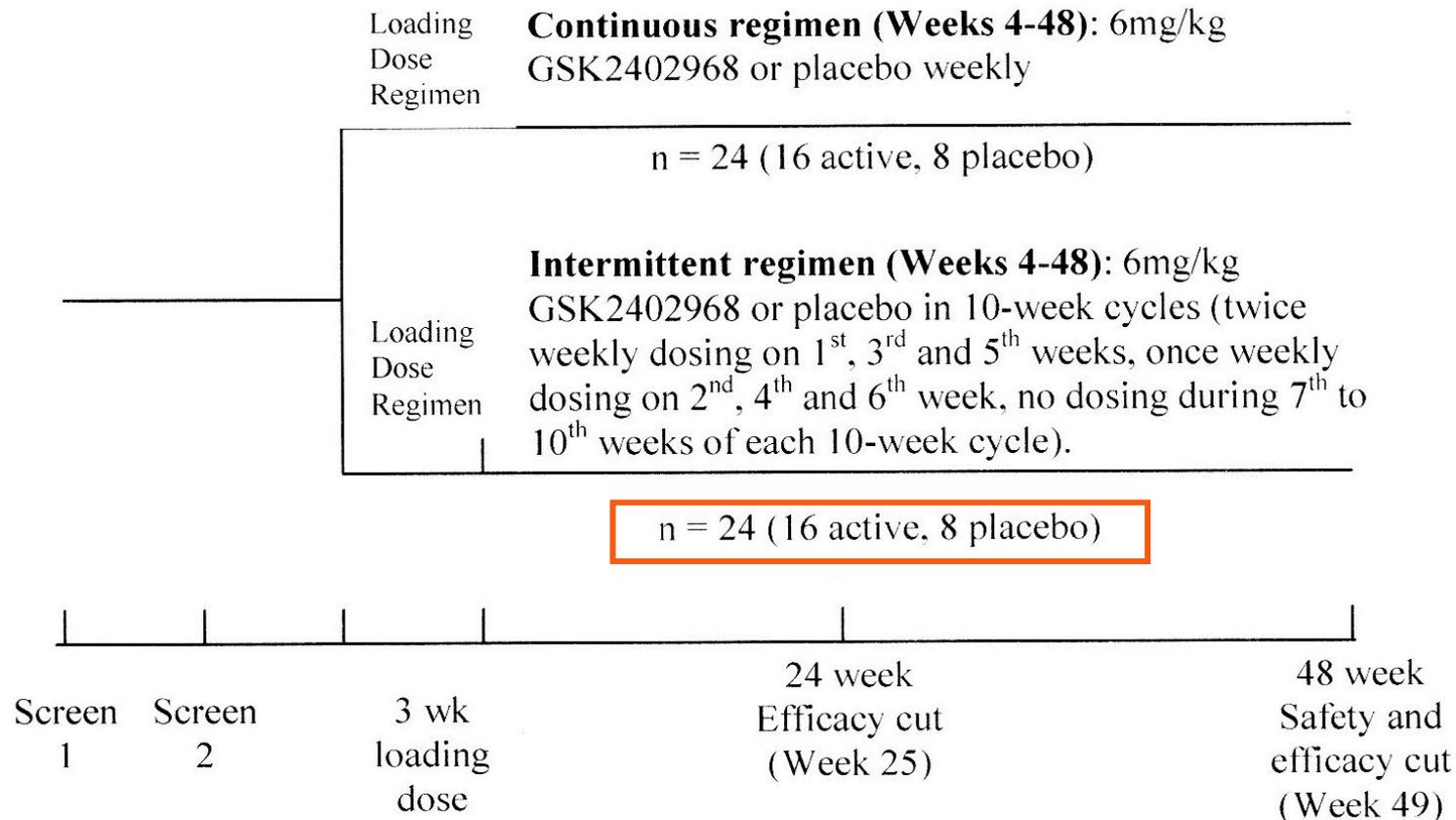
PROTOCOLO ESTUDIO 54 pacientes (Fase 2b), acabada

YM2009/00278/04

CONFIDENTIAL

DMD114117

Figure 1 Study Schematic



Resultados PROOS1/GSK968 48 s (I/IIa)ext

Nathalia Goemans et al. WMS oct- 2011 (Almacil Portugal)

Grupo	Edad m	Baseline	Resultado (6MWT) ()= SD
-------	--------	----------	-------------------------

- | | | | |
|-------------------|-------------|-----------|-------------------------------|
| •Tratado (12) | 9.48 (1.88) | 384 (121) | Aumento (M) 80 (29) |
| • No tratado (16) | 9.64 (1.45) | 353 (72) | Decremento (M) 53 (79) |

- Efectos secundario: Microglobulinemia 100%
Proteinuria 92%
Reacción local 100%

Dosis 6 mg/kg semanal subcutáneo

48 semanas

Nosotros actualmente en la Fase 2B ext (estudio de 54 niños)

Actualización de Drisapersen: Webinar (seminario por internet) de los resultados de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en Fase II con GlaxoSmithKline, que tuvo lugar el lunes 6 de mayo de 2013, 9:00 am

mayo 06, 2013

por Duchenne Parent Project

DRISAPERSEN, DUCHENNE, GSK

Comentarios
desactivados

El Webinar tuvo lugar para informar y actualizar a la comunidad Duchenne de los resultados de los ensayos clínicos de fase II para GSK2402968 (drisapersen) (DMD estudio 114117). Drisapersen es un oligo 2'-O-metil-fosforotioato diseñado para omitir el exón 51 en el pre-ARNm de la distrofina. Los resultados de este análisis, no definitivo, del ensayo clínico en fase II doble ciego, controlado con placebo, fue presentado por el Dr. John E. Kraus, MD, PhD, DFAPA, líder médico del proyecto de GSK.



DMD 114117 estudio clínico:

Los pacientes con distrofia muscular de Duchenne cumplían los siguientes criterios de inclusión: ≥ 5 años de edad, ambulantes, tratados con corticosteroides; bipedestación desde el nacimiento ≥ 5 segundos, y una mutación de la distrofina corregible por el salto del exón 51. 53 sujetos fueron asignados a 2 regímenes de dosificación, Drisapersen o placebo (2:1). Los regímenes de dosificación: continuo (6mg/kg/semana) e intermitente (ciclos de 10 semanas de 9 dosis a 6mg/kg durante 6 semanas y 4 semanas sin la medicación). El tratamiento se administró por vía subcutánea durante 48 semanas. El objetivo principal era evaluar la eficacia de 2 diferentes regímenes de dosificación de Drisapersen durante más de 24 semanas. Los objetivos secundarios incluyeron el test de la caminata de 6 minutos (6MWD) a las 48 semanas, diversas pruebas funcionales programadas, The North Star Ambulatory Assessment [NSAA], la fuerza muscular y la seguridad.

Resultados:

El Dr. Kraus informó que el brazo con el tratamiento continuo (n = 18) mostró una diferencia clínicamente importante y estadísticamente significativa respecto al placebo (n = 18) en 6MWD a las 24 semanas (media, 35.09m; [95% CI, 7.59-62.60m], p = 0,014), con tendencias de apoyo de la eficacia con otras pruebas funcionales programadas y la NSAA. Una diferencia clínicamente significativa respecto al placebo (35.84m [-0.11-71.78m], p = 0,051) se mantuvo a las 48 semanas. El brazo de tratamiento intermitente (n = 17) no se separó del placebo en la semana 24, aunque en la semana 48 hubo una diferencia clínicamente significativa respecto al placebo en 6MWD (27.08m [-9.83-63.99m], p = 0,147), apoyado por las tendencias en las pruebas de función programadas y la NSAA. El descenso en el 6MWD para el grupo placebo fue paralela a la esperada en la evolución natural de la enfermedad. Hubo pocos cambios en la fuerza muscular, con independencia del tiempo o del brazo y, se comentó que esta medida es probable que no sea sensible a cambios significativos en este grupo de pacientes durante 48 semanas. Drisapersen fue generalmente bien tolerado, con la mayoría de los eventos adversos relacionados con reacciones en el lugar de inyección y proteinuria. Todos los pacientes completaron el estudio. El análisis de distrofina en las muestras de biopsias musculares está en curso y se esperan los resultados para el 4º trimestre de 2013.

Se logró el objetivo principal, el grupo de tratamiento continuo mostró una diferencia clínica y estadísticamente significativa respecto al placebo en 6MWD en la semana 24. En la semana 48, los dos grupos de tratamiento mostraron una diferencia clínicamente significativa respecto al placebo en 6MWD (apoyado por la mejora en otros puntos secundarios). Drisapersen puede representar una importante opción de tratamiento para los niños con DMD que tienen mutaciones corregibles por el salto del exón 51.

Un estudio abierto en la Fase 3 del GSK2402968 está ahora en progreso

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01480245?term=drisapersen&rank=2>), cuyo objetivo es explorar la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad y la eficacia de GSK2402968 en sujetos con DMD que anteriormente participaron en el estudio DMD114117.

(Fuente: <http://cureduchenne.com/blog/summary-of-gsk-drisapersen-webinar/>)

Resultados “Disapersen” 54 Pacientes

- Objetivo primario valoracion parámetros 6 MWT
 - Regimen continuo (18):
 - Media 35.09 m Rango= (7.59-62.60 m)
 - Regimen intermitente(17):
 - No diferencias con placebo a las 24 semanas
 - 48 semanas, Media 27.08 (rango= 9.83-63.99 m)

Muchas gracias por su atención



A todos los miembros de la Unidad UTIN

- Dr. Andres Nascimento
- Dr. Carlos Orteiz (n presente)
- Dra. Anna Febrer
- Dra Maria Cols
- Dr. Martí Pons (no presente)
- Dra. Cristina Jou
- Dra. Sonia Paco
- Dra. Cecilia Jiménez Mallebrera

- Unitat d'assajos
 - Joana Claverol
 - Pilar Santín
 - Ctistina Llanos

Comienza el estudio clínico para el tratamiento de DMD: el primer estudio clínico de un oligonucleótido antisentido descubierto en Japón

mayo 09, 2013

por Duchenne Parent Project

DUCHENNE, EXON SKIPPING, NIPPON SHINYAKU
CO

0 Comentarios

Centro Nacional de Neurología y Psiquiatría (NCNP, Kodaira City; Presidente, Teruhiko Higuchi) y Nippon Shinyaku Co., Ltd. (Nippon Shinyaku; Central, Ciudad de Kioto; Presidente, Shigenobu Maekawa) han desarrollado conjuntamente un oligonucleótido antisentido (Código de desarrollo NS-065/NCNP-01) para el tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) desde 2009, y van a iniciar un ensayo clínico de investigación en Julio de este año. Este producto ha sido desarrollado con el objetivo del salto del exón 53 del gen de la distrofina y está destinado a cierto tipo de pacientes de DMD con una mutación en el gen de la distrofina que responden a él. Debido a que el oligonucleótido antisentido tiene una cadena principal de morfolino, se espera potente eficacia y alta seguridad.



ANTECEDENTES

Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es la enfermedad muscular hereditaria grave con mayor frecuencia y que se limita a los hijos varones. El comienzo de la enfermedad se debe a la deficiencia de distrofina, que surge de la mutación del gen de la distrofina, dando lugar a degeneración muscular y finalmente a la muerte. La omisión del exón es un enfoque terapéutico basado en el uso de un oligonucleótido sintético llamado oligonucleótido antisentido, para restaurar el marco de lectura de aminoácidos saltándose artificialmente todos exones del producto de transcripción (mRNA) para ser convertidos en proteína. Aplicado a DMD este enfoque produce una proteína distrofina que es más corta de lo normal pero todavía funcional, para mejorar la función muscular. El exón a ser saltado depende del tipo de mutación del paciente. La mayor proporción de pacientes está comprendida en el salto del exón 51, y algunos productos para ese salto ya han sido desarrollados hasta la etapa clínica. El número de pacientes afectados por el salto del exón 53 ocupa el segundo lugar, o, en Japón, casi el mismo número de pacientes afectados que por el salto del exón 51. Se espera que el desarrollo de un producto para el salto del exón 53 proporcione una importante opción de tratamiento para pacientes de DMD.

DESARROLLO DEL PRODUCTO

Sobre la base de los antecedentes expuestos, NCNP y Nippon Shinyaku empezaron una colaboración en 2009 dirigida al desarrollo de un producto para el salto del exón 53, y pactaron un acuerdo de co-desarrollo de NS-065/NCNP-01 en Febrero de este año. NCNP es uno de los mejores servicios médicos y centro de investigación de enfermedades nerviosas y musculares del mundo y ha informado de su investigación de terapia en saltos de exón en ratones y perros con DMD así como en células derivadas de pacientes con DMD. Nippon Shinyaku tiene tecnología para el descubrimiento de fármacos por el genoma y síntesis del oligonucleótido, basados en su investigación y desarrollo de productos ácido nucleicos desde 1980. Durante la colaboración, Nippon Shinyaku presentó la síntesis completa de secuencias de oligonucleótidos que provocan el salto en el exón 53. Como resultado del trabajo de NCNP y Nippon Shinyaku, ha sido identificada una secuencia optimizada para el tratamiento de DMD. El producto es un oligonucleótido antisentido con la secuencia optimizada sintetizada a partir de componentes de morfolino, así se espera potente eficacia y alta seguridad. Los estudios no clínicos han confirmado su eficacia en células de pacientes con DMD con tipos de mutación debidos al salto del exón 53 y se espera que la progresión de la enfermedad sea suprimida.

FUTURO PROGRAMA

Este es el primer estudio clínico en Japón de un oligonucleótido antisentido y es el primer estudio clínico de DMD en el mundo cuyo objetivo es el salto del exón 53. Este ensayo iniciado de investigación comenzará en Julio de este año después de que las autoridades japonesas hayan aprobado el programa de estudio. Nippon Shinyaku llevará a cabo un mayor desarrollo clínico del producto en colaboración con NCNP con miras a lanzarlo en 2018. Sobre las bases del conocimiento y experiencia obtenidos con el desarrollo de este producto, NCNP y Nippon Shinyaku continuarán los esfuerzos de investigación y desarrollo para crear productos efectivos para pacientes de distrofia muscular con otras mutaciones en el gen distrofina.

Atrofia spinal AME ligada al gen SMN1

SMN2

SMN1



C>T exon7

Conduce exclusion exon 7

90% proteína no
funcional

Sólo 10% prot
completa

**100% proteína
completa**

Fenotipos:

- 1- Atrofia espinal tipo I (Werdning Hofmann)
- 2- Atrofia espinal tipo II (intermedia)
- 3- Atrofia espinal tipo III (E. Kugelwer-Welander)

Terápias para la AME ligada al gen SMN1

- SMN1 y SMN2 se diferencian en 5 nucleótidos no codificantes
- El cambio de un simple nucleótido **C>T** en un splicing exon 7 conduce, a la **exclusión de exón 7 en muchos transcritos.**
- Como consecuencia *SMN2* produce sólo un 10% de proteína completa o “full-length”.
- Así el número de copias del *SMN2* se relaciona de una manera general con la gravedad del fenotipo.

Agentes que sobreexpresan el gen SMN2 y promueven la inclusión del exon 7

1. Fenilbutirato:

- Al inhibir de la histona deacetilasa augmmmenta la antidad de “Full length” proteína en el SMN2
- En los ensayos practicados, (placebo-control), **no** se detectaron mejoras stadisticamente significativas

2)-Acido valproico

- Es otro inhibidor de acetilasa histonas
- Incrementa el mRNA para la síntesis de SMN1.
- Fase II en 2 pacientes de SMA I
- Fase II 29 pacientes SMA tipos II y III
 - Aumento de peso, reducción plasmática carnitina
 - Pérdida de función motora (escala Hammersmith)
- Fase II en 27 pacientes, no beneficios
- Reciente fase II placebo control no mejorías

3)- Albuterol

- β -adrenérgico. En vitro se ha demostrado que aumenta el mRNA del SMN, **aumenta el número de gems promoviendo la inclusion del exón 7**
- Varios estudios (Tizzano et al.) reportan mejoría en las escalas de evaluación.
- No ensayo placebo control

4-) Aminoglicósidos

En fibroblastos promueven el código de lectura del codon stop en el exón 8 estabilizando así la síntesis de SMN.

5)- N- Metil-D- aspartato

Incrementa en ratas la expresión del SMN2, el número de UM y les alarga la vida

6)- Nucleótidos antisense

- Desarrollados para bloquear un intronic splicing supresor que **previene el skipping o salida del exon 7.**
- Experimentado en tejidos y ratas
- Uso de la vía intracerebroventricular en modelos de ratón **ha mejorado las parálisis.** La vía de administración es un gran inconveniente

7)- Stem cells o células madre

- Uso como tratamiento potencial de la AME
- Gracias a la capacidad de convertirse en neuronas se ha empleado en un paciente con carencia de SMN.

8)- Otros:

- **Hidroxiurea**: usado sólo en cultivos de células de AEI con la finalidad de potenciar el mRNA para la obtención de SMN1 (full-length).
- Un estudio piloto de 8 semanas no confirmó aumento de proteína.
- Actualmente se esta llevando a término un ensayo con 20 mg/día en pacientes tipo II y tipo III.
- **Melatonina**: sólo experimentado el en laboratorio

Muchas gracias por su atención

Systemic Administration of PRO051 in Duchenne's Muscular Dystrophy

Nathalie M. Goemans, M.D., Mar Tulinius, M.D., Ph.D.,
 Johanna T. van den Akker, Ph.D., Brigitte E. Burm, Ph.D., Peter F. Ekhardt, M.Sc.,
 Niki Heuvelmans, Tjadine Holling, Ph.D., Anneke A. Janson,
 Gerard J. Platenburg, M.Sc., Jessica A. Sipkens, M.Sc., J.M. Ad Sitsen, M.D., Ph.D.,
 Annemieke Aartsma-Rus, Ph.D., Gert-Jan B. van Ommen, Ph.D.,
 Gunnar Buysse, M.D., Ph.D., Niklas Darin, M.D., Ph.D.,
 Jan J. Verschuuren, M.D., Ph.D., Giles V. Campion, M.D.,
 Sjeff J. de Kimpe, Ph.D., and Judith C. van Deutekom, Ph.D.

Resultado a las 12 semanas

ABSTRACT

BACKGROUND

Local intramuscular administration of the antisense oligonucleotide PRO051 in patients with Duchenne's muscular dystrophy with relevant mutations was previously reported to induce the skipping of exon 51 during pre-messenger RNA splicing of the dystrophin gene and to facilitate new dystrophin expression in muscle-fiber membranes. The present phase 1–2a study aimed to assess the safety, pharmacokinetics, and molecular and clinical effects of systemically administered PRO051.

METHODS

We administered weekly abdominal subcutaneous injections of PRO051 for 5 weeks in 12 patients, with each of four possible doses (0.5, 2.0, 4.0, and 6.0 mg per kilogram of body weight) given to 3 patients. Changes in RNA splicing and protein levels in the tibialis anterior muscle were assessed at two time points. All patients subsequently entered a 12-week open-label extension phase, during which they all received PRO051 at a dose of 6.0 mg per kilogram per week. Safety, pharmacokinetics, serum creatine kinase levels, and muscle strength and function were assessed.

RESULTS

The most common adverse events were irritation at the administration site and, during the extension phase, mild and variable proteinuria and increased urinary α_1 -microglobulin levels; there were no serious adverse events. The mean terminal half-life of PRO051 in the circulation was 29 days. PRO051 induced detectable, specific exon-51 skipping at doses of 2.0 mg or more per kilogram. New dystrophin expression was observed between approximately 60% and 100% of muscle fibers in 10 of the 12 patients, as measured on post-treatment biopsy, which increased in a dose-dependent manner to up to 15.6% of the expression in healthy muscle. After the 12-week extension phase, there was a mean (\pm SD) improvement of 35.2 ± 28.7 m (from the baseline of 384 ± 121 m) on the 6-minute walk test.

CONCLUSIONS

Systemically administered PRO051 showed dose-dependent molecular efficacy in patients with Duchenne's muscular dystrophy, with a modest improvement in the 6-minute walk test after 12 weeks of extended treatment. (Funded by Prosensa Therapeutics; Netherlands National Trial Register number, NTR1241.)

From the Department of Pediatric Neurology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium (N.M.G., G.B.); the Department of Pediatrics, University of Gothenburg, Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden (M.T., N.D.); ClinPharMed, Ermelo (J.M.A.S.); Prosensa Therapeutics, Leiden (J.T.A., B.E.B., P.F.E., N.H., T.H., A.A.J., G.J.P., J.A.S., G.V.C., S.J.K., J.C.D.); and the Department of Human Genetics, Center for Human and Clinical Genetics (A.A.-R., G.-J.B.O.), and the Department of Neurology (J.J.V.), Leiden University Medical Center, Leiden — all in the Netherlands. Address reprint requests to Dr. van Deutekom at Prosensa, P.O. Box 281, 2300 AG Leiden, the Netherlands, or at j.vandeutekom@prosenza.nl.

This article (10.1056/NEJMoal011367) was published on March 23, 2011, at NEJM.org

N Engl J Med 2011;364:1513-22.

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

Estado actual ensayo exón skipping 51

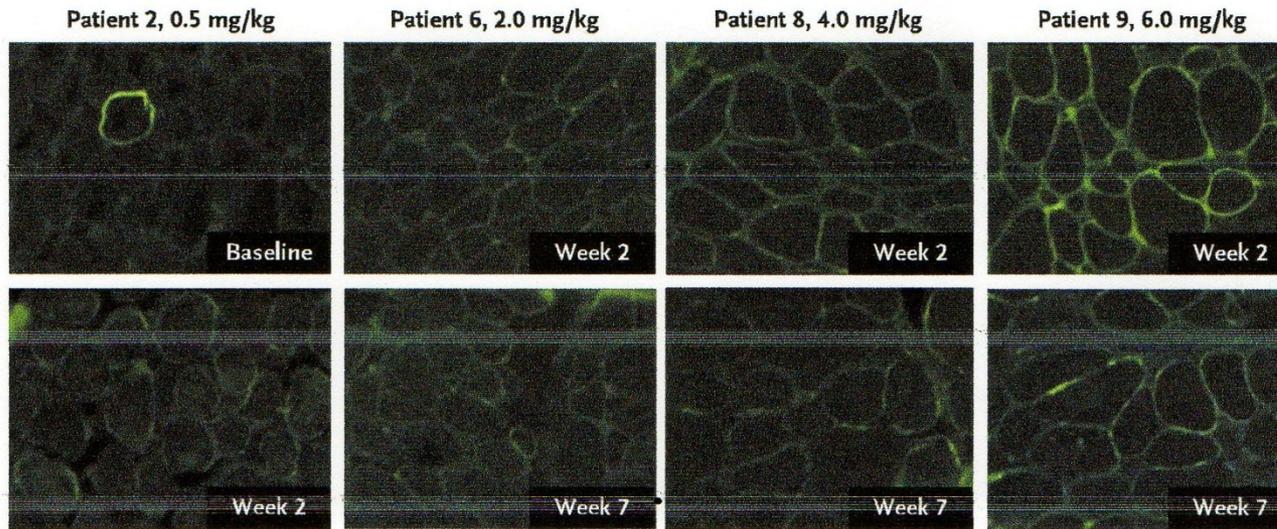
- Estudio extensión PROOS1/GSK968 48 s (I/IIa ext)
- Estudio 2B DMD 114117, (3 niños tratados)
- Estudio DMD 114349 ext. (mismos niños)

Estudio Fase III (114044) PROO51/GSK968 (5 niños)

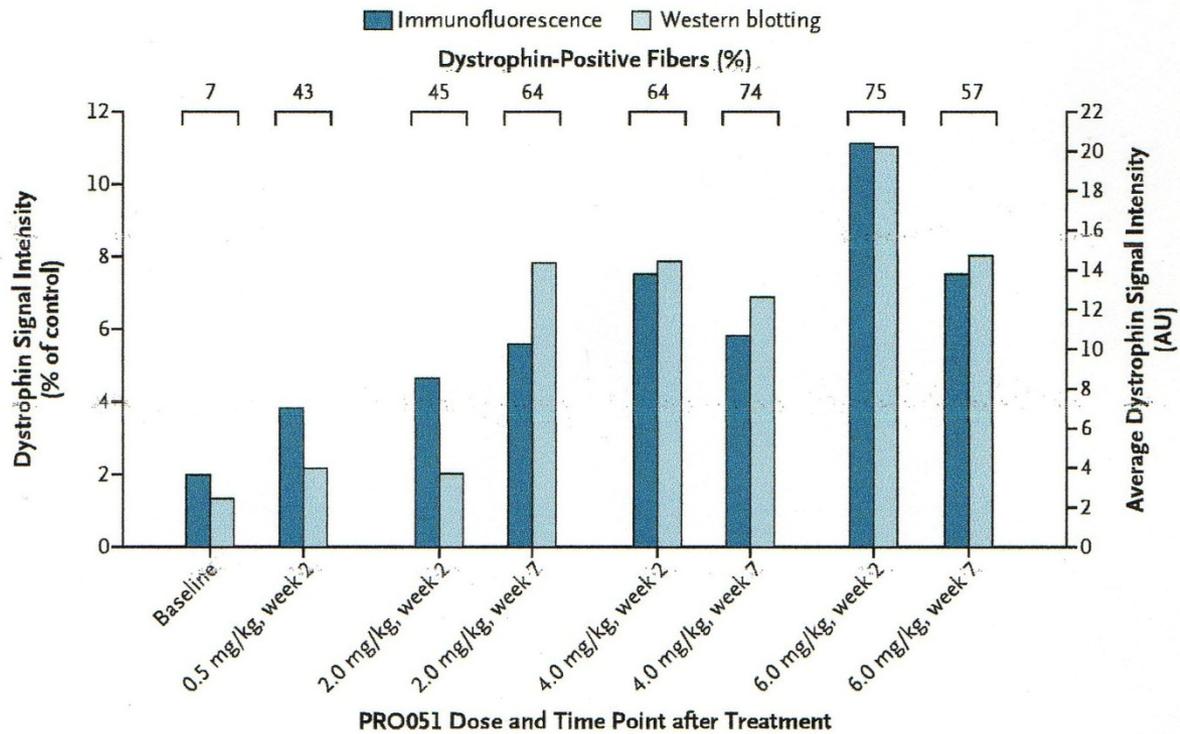
Criterios de inclusión:

- Sujetos afectados que tengan delecciones antes mencionadas, candidatas por el salto de el exón 51
- Los pacientes deben caminar
- Edad > 5 años
- Capaz de completar el 6MWT con una distancia mínima de 75 metros
- Estar recibiendo corticosteroides durante un mínimo 6 meses.
- Todos los pacientes reciben tratamiento (no doble ciego)

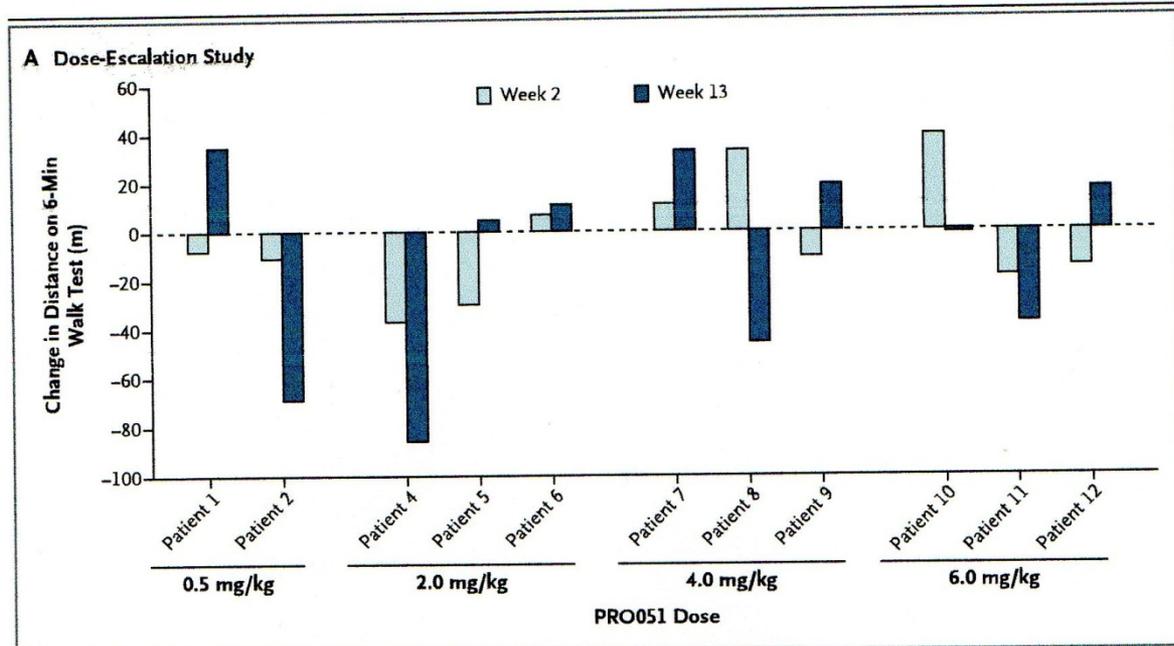
A



B



12 s



24 s

Se confirma la
funcionalidad
de la distrofina
mediante
6MWT
En I fase
extensión

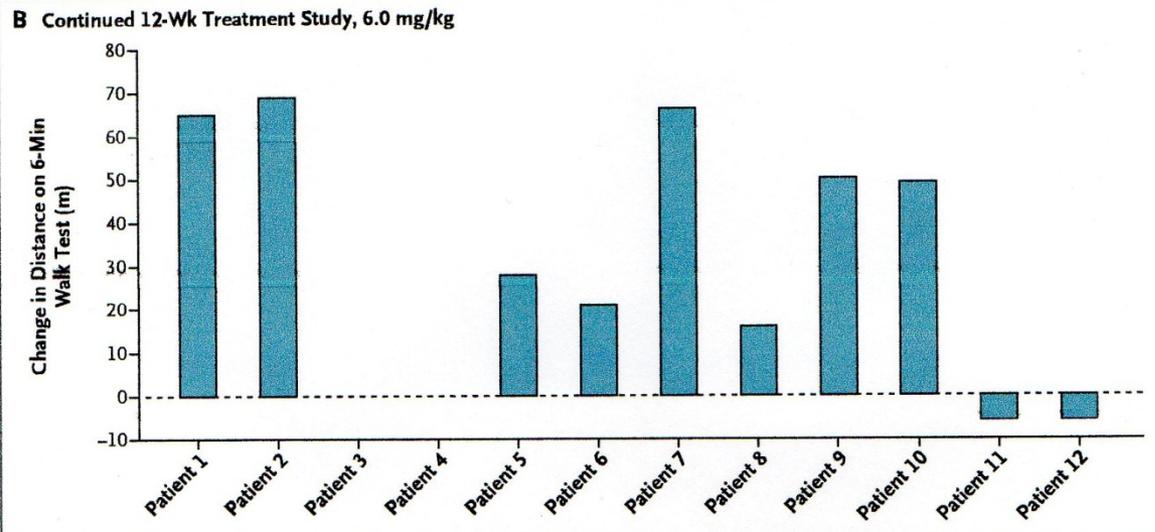


Figure 3. Effect of PRO051 on Results of the 6-Minute Walk Test.

Panel A shows results after the dose-escalation phase. Panel B shows results after the extension phase. Both panels show the change from the baseline distance walked (in meters) by each patient (except Patient 3, who could not walk, and Patient 4 after the extension phase, who by then was in decline and could no longer complete the test) in 6 minutes.

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

Salto del exón 51 mediante AVI-4658

Fase Ib/II

- Llevado a término por el grupo del Dr. Muntoni
- Mediante un **morfolino oligomérico antisense AVI-4658 Teplirsen[®]**
- Los morfolino son péptido conjugados cuya vida media es muy corta entre 2 y 4 horas .



Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study

Maria Kinali, Virginia Arechavala-Gomez*, Lucy Feng, Sebahattin Cirak, David Hunt, Carl Adkin, Michela Guglieri, Emma Ashton, Stephen Abbs, Petros Nihoyannopoulos, Maria Elena Garralda, Mary Rutherford, Caroline Mcculley, Linda Popplewell, Ian R Graham, George Dickson, Matthew JA Wood, Dominic J Wells, Steve D Wilton, Ryszard Kole, Volker Straub, Kate Bushby, Caroline Sewry, Jennifer E Morgan, Francesco Muntoni*

Summary

Background Mutations that disrupt the open reading frame and prevent full translation of *DMD*, the gene that encodes dystrophin, underlie the fatal X-linked disease Duchenne muscular dystrophy. Oligonucleotides targeted to splicing elements (splice switching oligonucleotides) in *DMD* pre-mRNA can lead to exon skipping, restoration of the open reading frame, and the production of functional dystrophin in vitro and in vivo, which could benefit patients with this disorder.

Lancet Neurol 2009; 8: 918–28

Published Online

August 26, 2009

DOI:10.1016/S1474-

4422(09)70211-X

See [Reflection and Reaction](#)

FASE III

- 5 niños

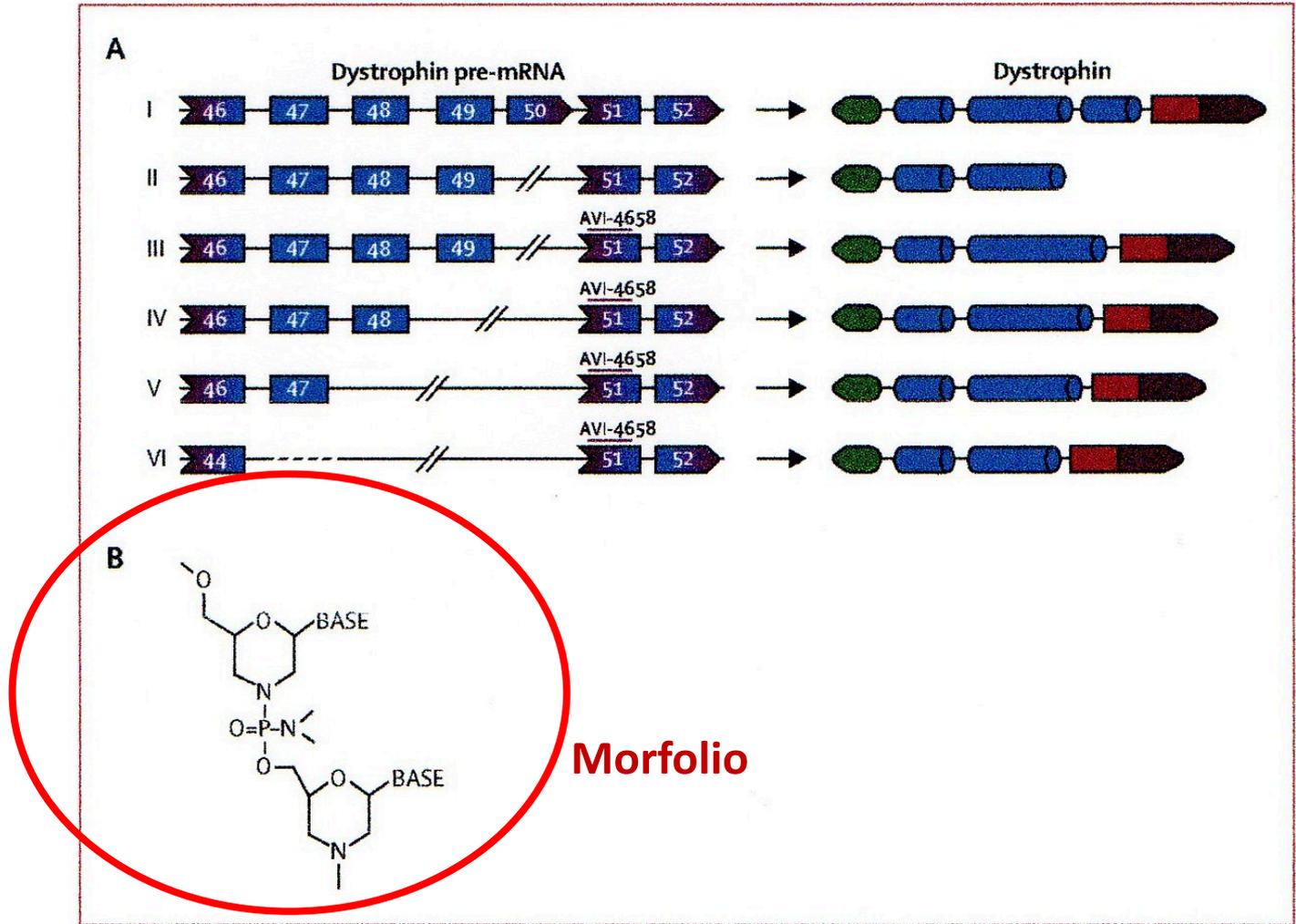


Figure 1: Deletions and predicted results of exon skipping in the patients who were studied

(A) Pre-mRNA transcripts and dystrophin protein products from full length DMD, in patients with Duchenne muscular dystrophy, and predicted protein sequences after exon skipping. (I) The normal dystrophin gene produces the full length dystrophin product. (II) Patients 1 and 2 had a deletion in exon 50 that disrupts the open reading frame, leading to a truncated and unstable dystrophin. (III) Skipping of exon 51 restores the reading frame, producing a truncated but functional dystrophin that lacks exons 50 and 51. (IV) Patient 7 is missing exons 49 and 50. (V) Patients 3 and 4 are missing exons 48–50. (VI) Patients 5 and 6 are missing exons 45–50. All the truncated dystrophins produced after skipping of exon 51 are missing the hinge 3 region and some of the rod domain but have been associated with the milder BMD phenotype.^{9,10} (B) Structure of the phosphorodiamidate morpholino modification of the antisense oligomer.

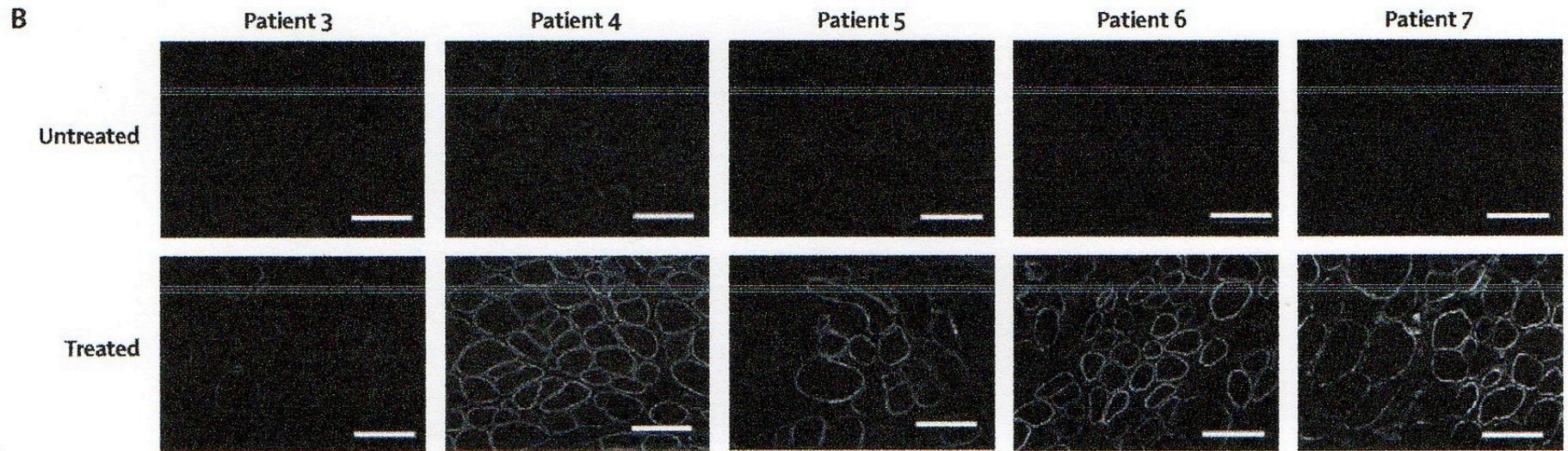
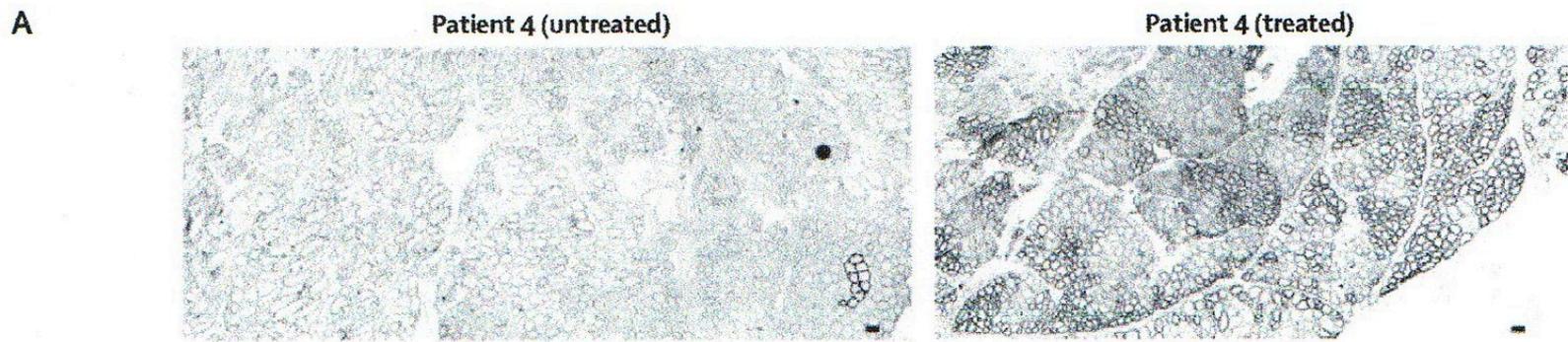
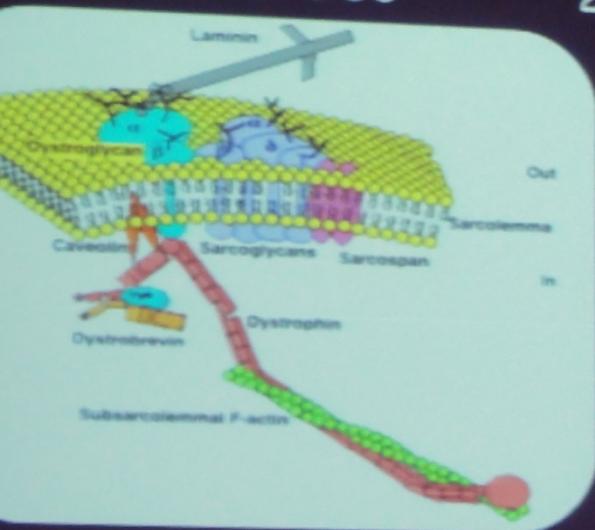


Figure 3: Dystrophin expression in patients treated with high-dose AVI-4658

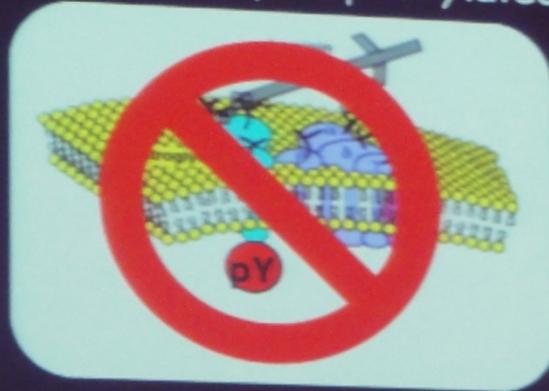
Transverse sections of treated and contralateral EDB muscles that were immunostained for dystrophin with MANDYS106. (A) Low-power micrograph of a whole section taken with $\times 10$ objective lens shows widespread expression of dystrophin in fibres from the treated muscle in patient 4. (B) Higher magnification ($\times 20$ objective lens) of dystrophin immunolabelling in treated and untreated sections in patients 3–7. Scale bars=100 μm .

Dystrophin loss leads to loss of DGC from the sarcolemma due to increased tyrosine phosphorylation of dystroglycan

1. Normal DGC



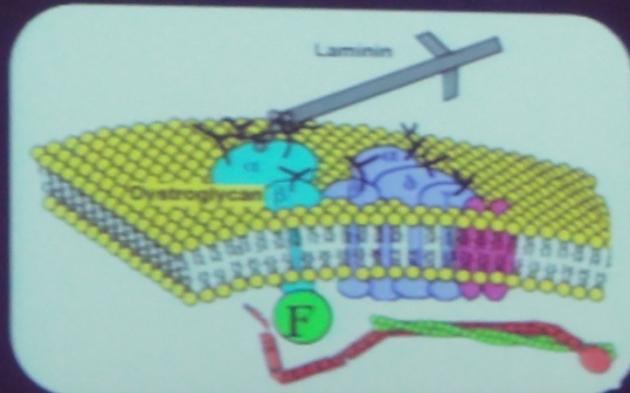
2. DMD: Y890 phosphorylated



3. DMD: loss of entire DGC



4. Y890F DGC restored



Proteasome Inhibitor (MG-132) Treatment of mdx Mice Rescues the Expression and Membrane Localization of Dystrophin and Dystrophin-Associated Proteins

American Journal of Pathology, Vol. 163, No. 4, October 2003

Copyright © American Society for Investigative Pathology

Cell Cycle 6:10, 1242-1248, 15 May 2007; ©2007 Landes Bioscience

Inhibición de la P de la tirosina mediante un proteosoma

Localized Treatment with a Novel FDA-Approved Proteasome Inhibitor Blocks the Degradation of Dystrophin and Dystrophin-Associated Proteins in mdx Mice

Therapeutic Potential of Proteasome Inhibition in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies

Elisabetta Gazzero,* Stefania Assereto,*
Andrea Bonetto,* Federica Sotgia,*[†] Sonia Scarfi,*
Gloria Pistorio,[§] Gloria Bonuccelli,[†] Michele Cilli,*
Bruno,* Federico Zara,*

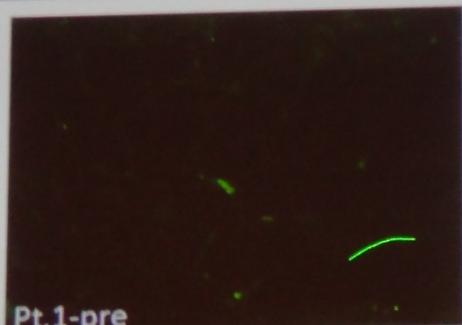
protein levels in explants from BMD patients, whereas it increases the proteins of the dystrophin glycoprotein complex in DMD cases. (*Am J Pathol* 2010, 176:1863-1877; DOI: 10.2353/ajpath.2010.090468)

miRNA

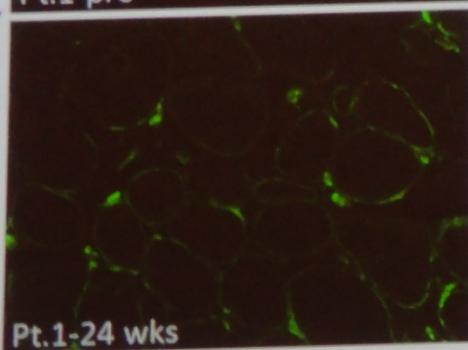
- mi RNAs derivado de zonas no codificantes son reconocido como un importante regulador de genes y de funciones celulares.
- En ocasiones y concretamente la terapia conjunta **del salto del exón en la DMD junto a la inhibición del miR31** puede contribuir a un gran aumento en la síntesis de Distrofina
- **La investigación no hace más que empezar .**
- **Las perspectivas a corto plazo son grandes**

Dystrophin expression

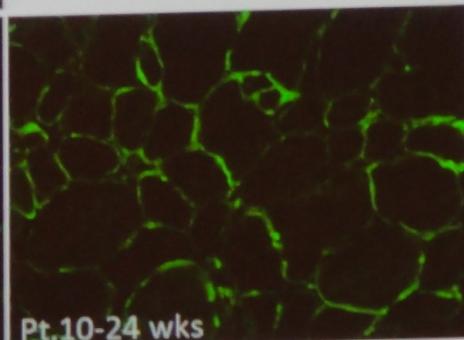
Mandys106



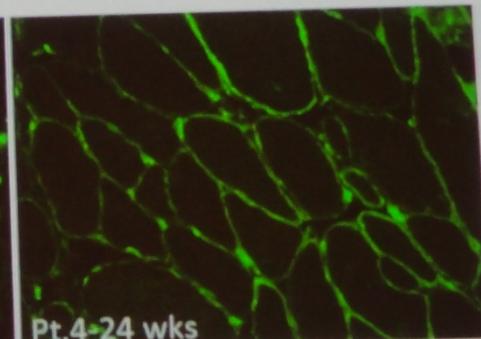
Pt.1-pre



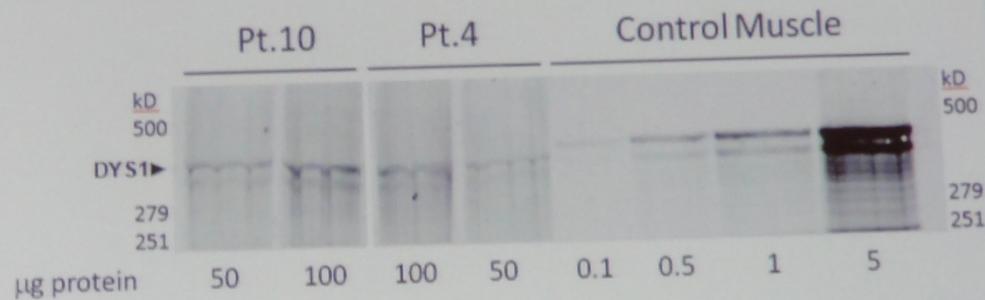
Pt.1-24 wks



Pt.10-24 wks



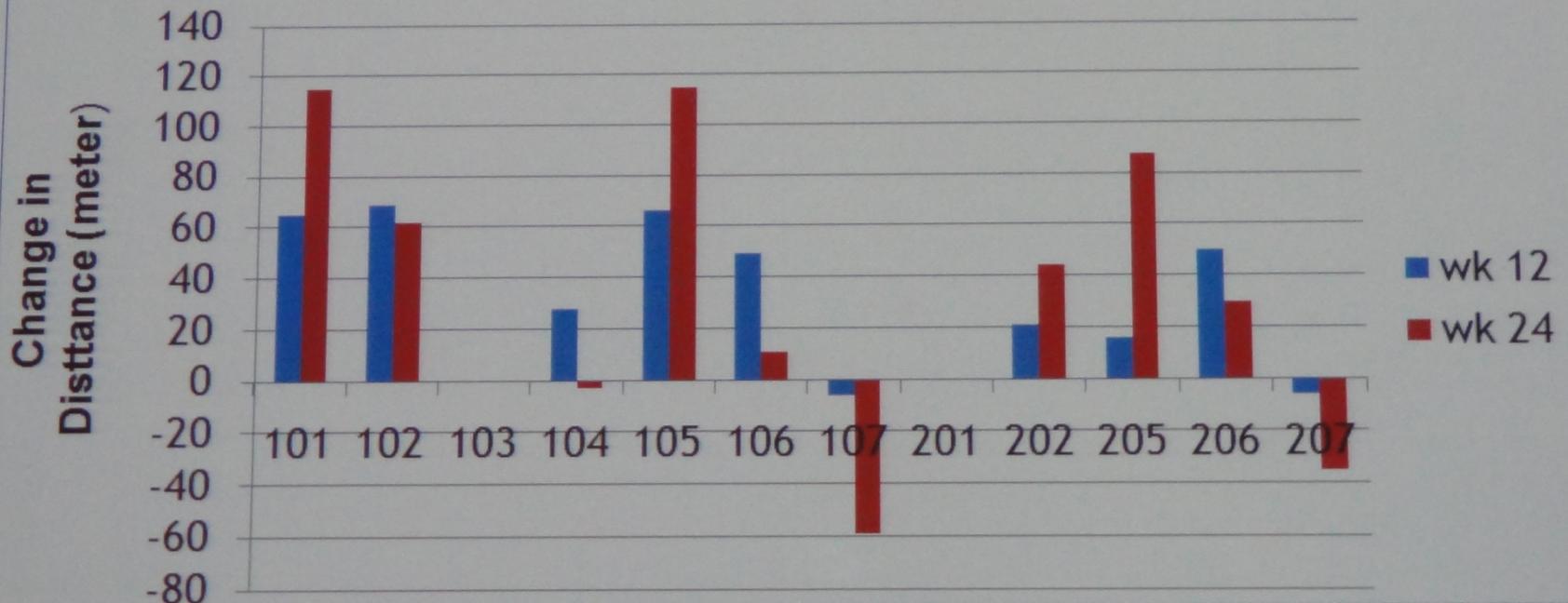
Pt.4-24 wks



- 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 farmacocinético: Se mantenían los niveles del fármaco a lo largo de la semana con la administración subcutánea.
- PRO051/GSK968 a dosis semanales 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

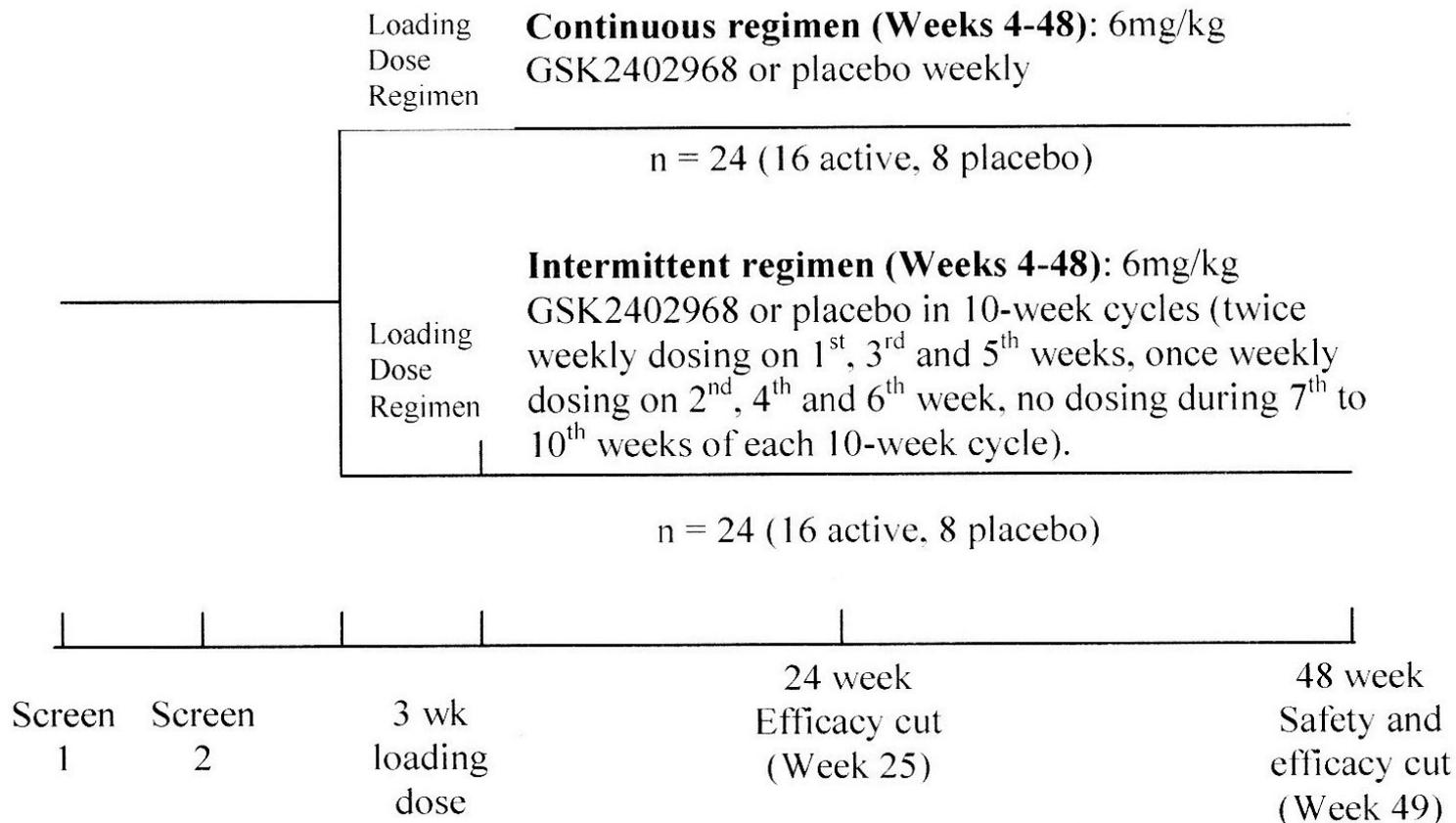
PROTOCOLO ESTUDIO

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

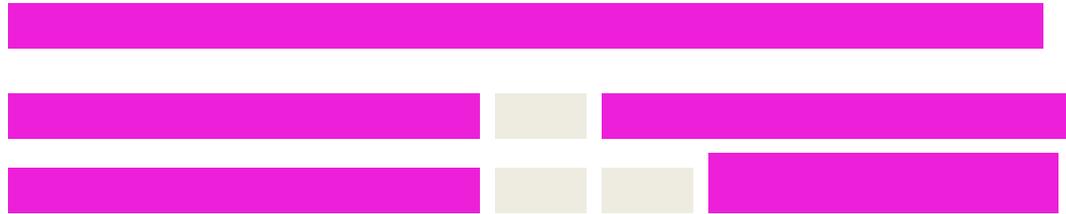
Dr M Guglieri, Royal Victoria Infirmary, Newcastle, UK

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

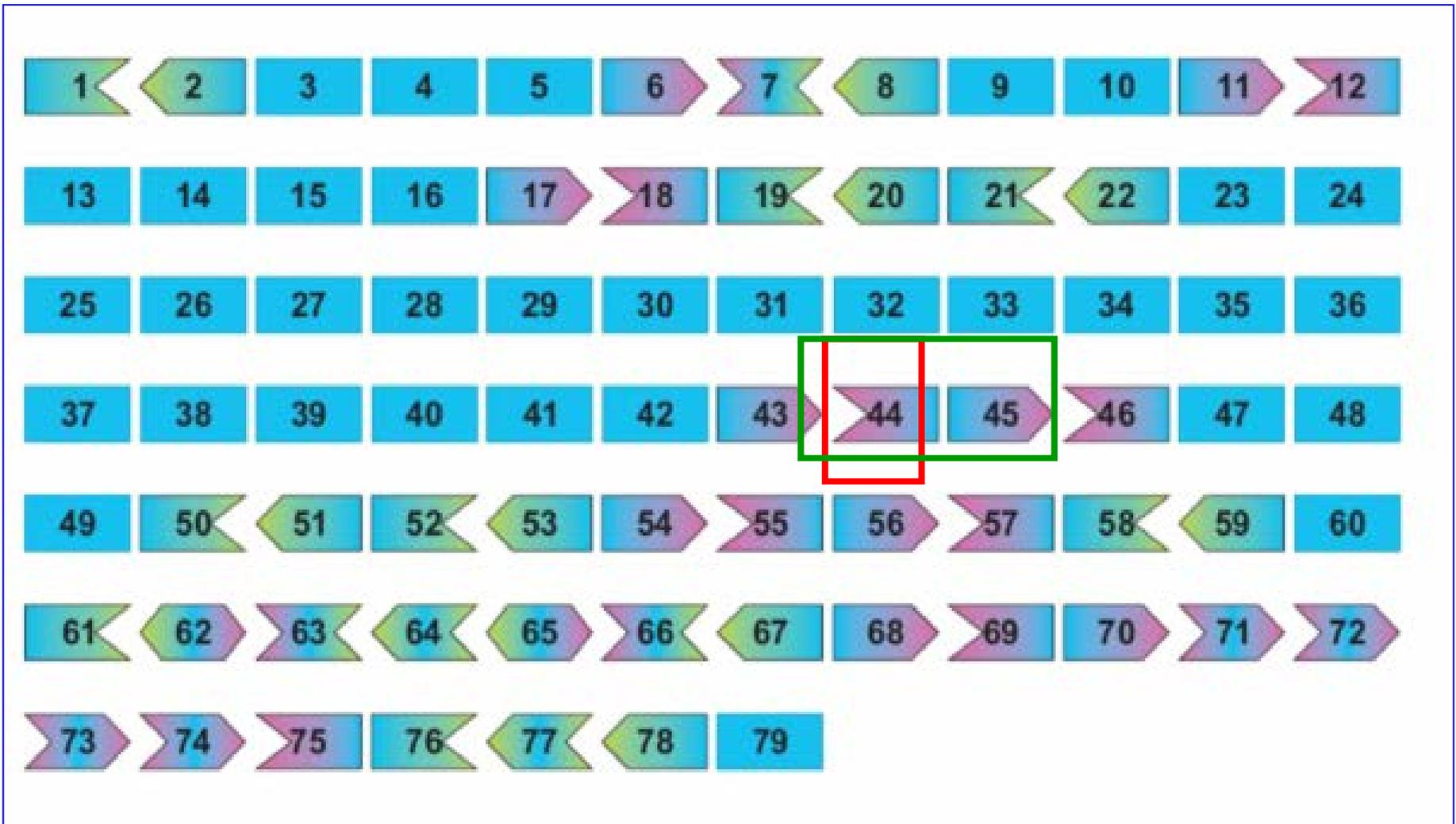


(UAG, ámbar; UAA, ocre; UGA,opal)

A

GG

EXON SKIPPING

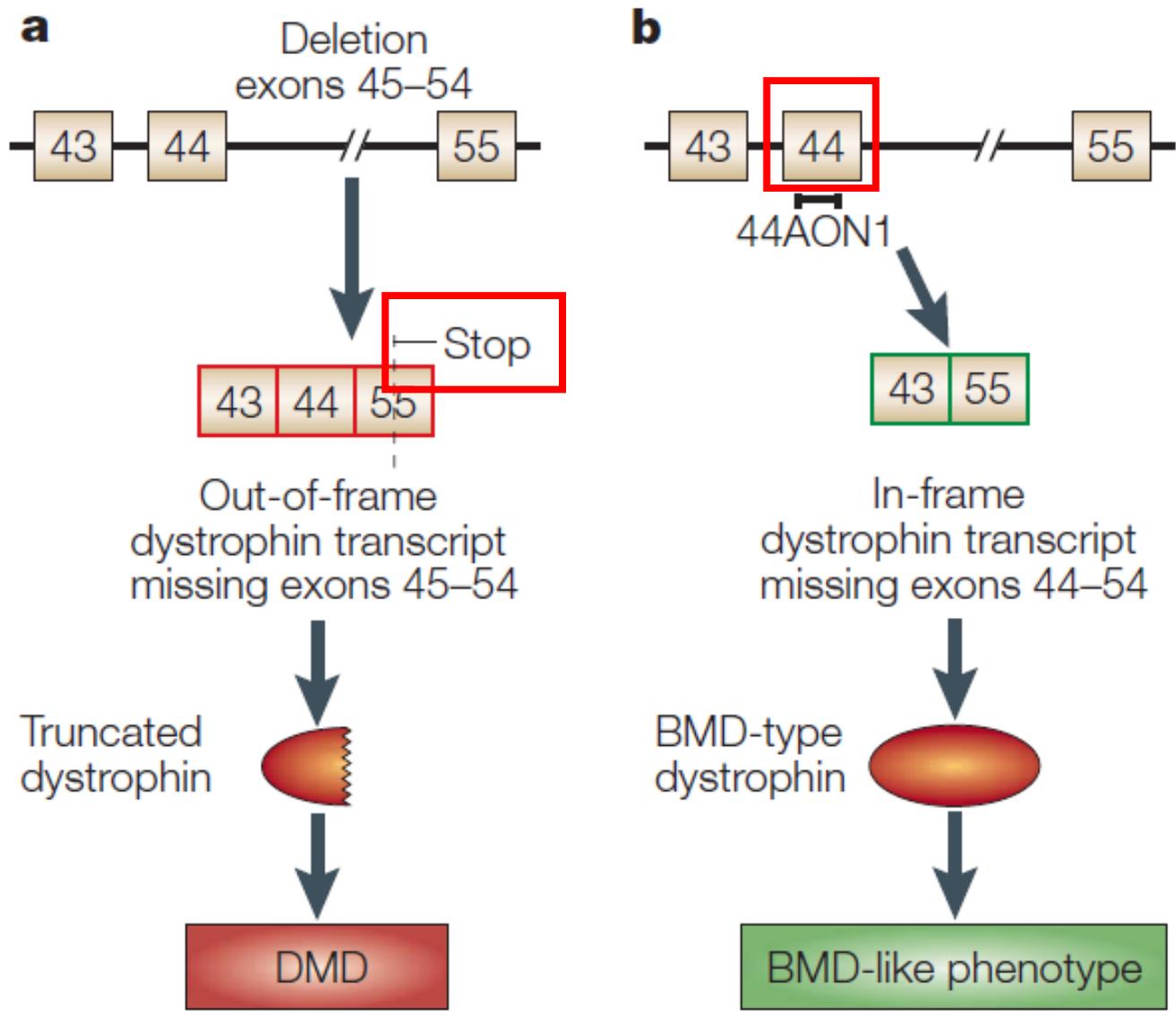


EXON SKIPPING

- 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.



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?

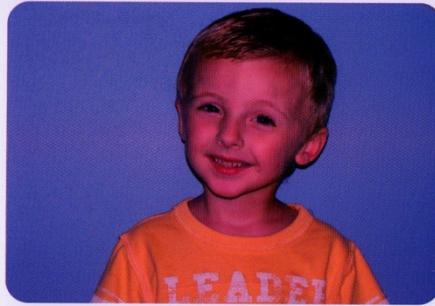
Un registro de pacientes recoge información sobre pacientes afectados de una enfermedad determinada. El registro internacional para pacientes afectados por mutaciones de FKRP recoge datos clínicos y genéticos de pacientes afectados por una mutación en el gen FKRP. Mutaciones en este gen causan una de 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

EXON SKIPPING O SALT DEL EXON

Dr. Jaume Colomer

Unitat de Patologia

Neuromuscular.

Servei de Neurologia

Hospital sant Joan de Déu

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

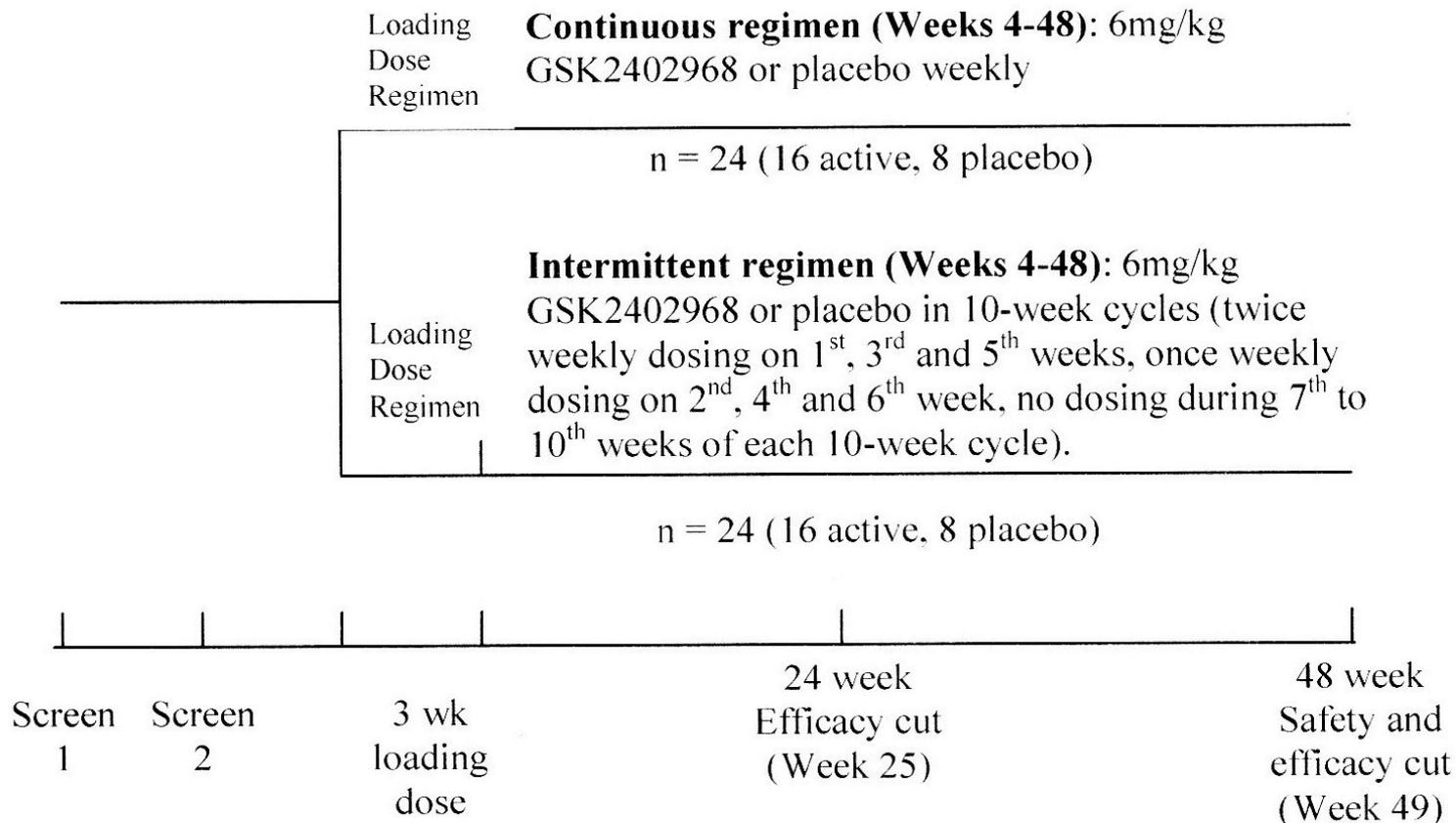
PROTOCOLO ESTUDIO

YM2009/00278/04

CONFIDENTIAL

DMD114117

Figure 1 Study Schematic



Ensayo terapéutico-Salto del exón 51

Nucleótido PRO051/GSK968 Prosensa/GSK

Sólo aplicable a los pacientes con deleciones:

13-50, 29-50,43-50, 45-50, 49-50, 50, 52

**La terapia del exón 51 representa el 13% de las
DMD**