



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Overzicht van therapeutische ontwikkelingen

13 april 2013



Overzicht

- Wat is de functie van dystrofine?
- Wat gebeurt er als er geen dystrofine is?
- Hoe grijpen verschillende therapeutische aanpakken aan om deze processen te voorkomen/vertragen?
- Per aanpak:
 - Stand van zaken, mogelijkheden en problemen
 - Focus op ontwikkelingen afgelopen 18 maanden

Overzicht

Volledig overzicht is te vinden op:

<http://www.treat-nmd.eu/dmd/research-overview/introduction/>

Wordt geupdate na Parent Project Muscular Dystrophy meeting (july 2013)

Genen en eiwitten

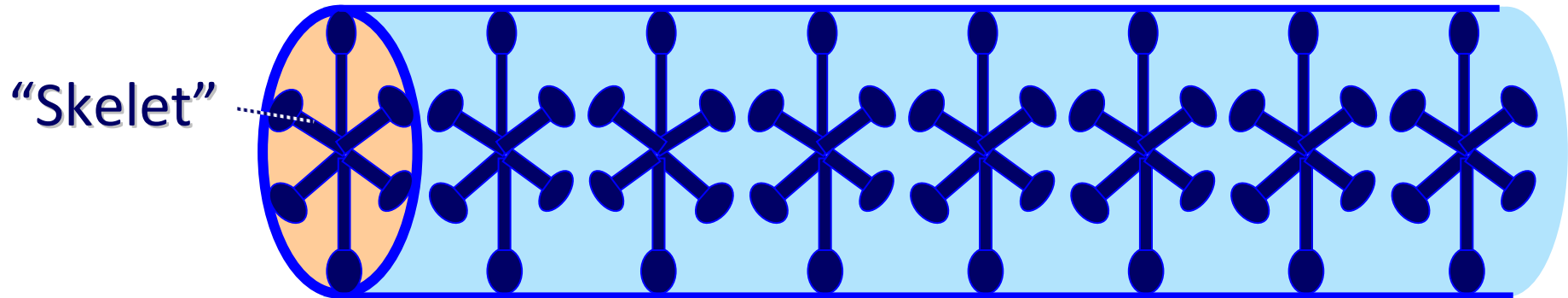
- Eiwitten zijn de bouwstenen van ons lichaam
- Genen bevatten blauwdruk voor eiwit
- Fout in gen → fout in eiwit
- Genen hebben een volume knop
(eiwit wordt alleen gemaakt in juiste weefsel)
- Dystrofine heeft een functie in spier
- Fout in dystrofine → probleem in spier

Spiere

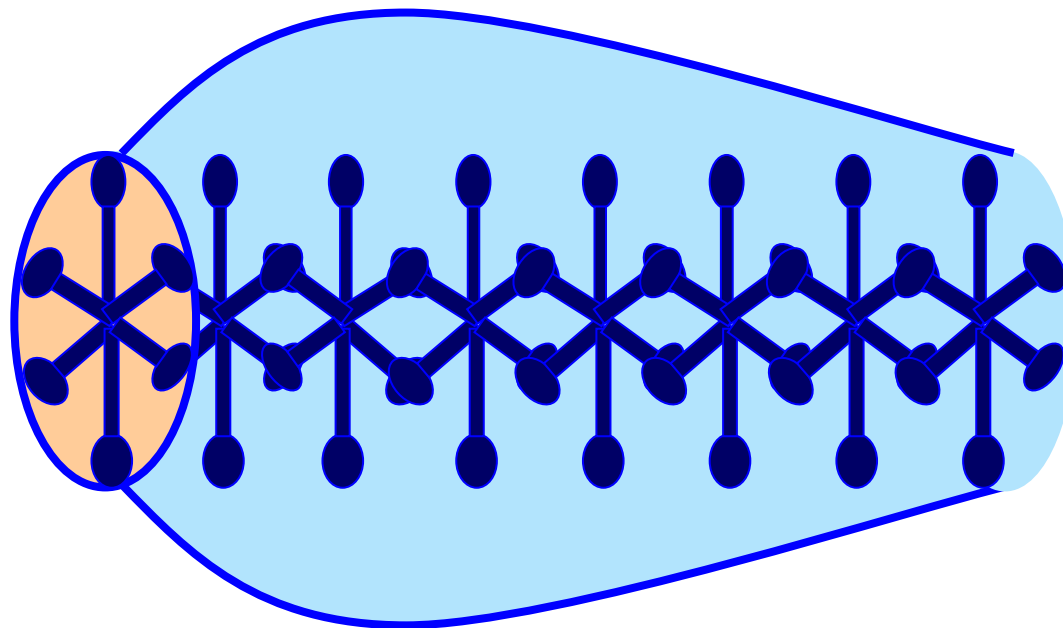
- 30-40% van ons lichaam is spier
- >750 verschillende spieren
- Spieren kunnen groter/kleiner worden
- Spieren verbruiken veel energie
- Alleen gehandhaafd als het noodzakelijk is
- Spieren beschadigen bij overgebruik/overbelasting
- Spieren hebben een efficiënt systeem om schade te herstellen en te voorkomen (worden groter)



Spiervezels



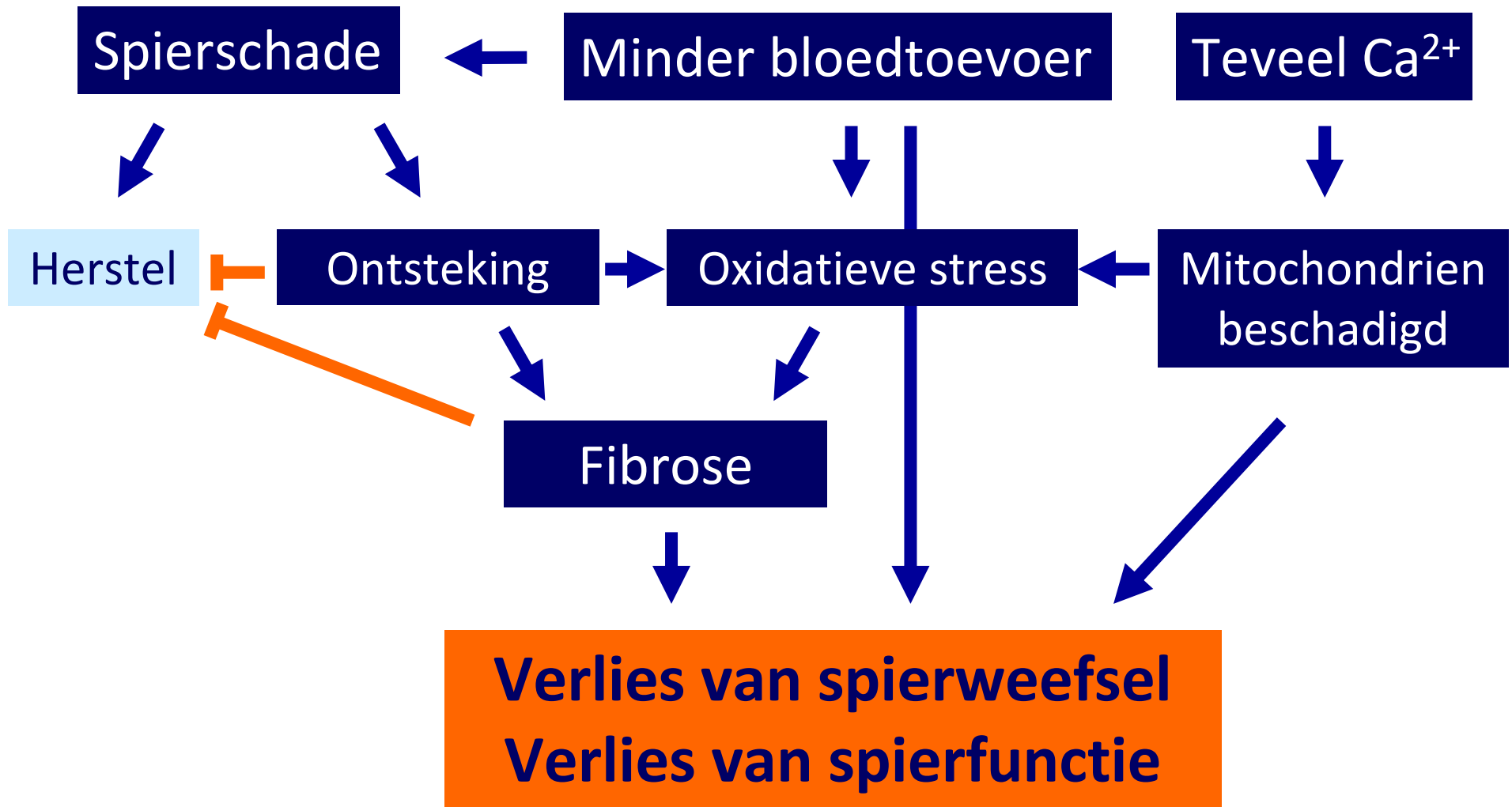
Bindweefsel



Dystrofine

- Dystrofine verschaft stabiliteit aan spiervezels tijdens contractie
- Verbindt eiwit skelet van spiervezels aan bindweefsel laagje dat spiervezels omgeeft
- Geen dystrofine → verbinding verloren → Spiervezels heel gevoelig voor schade
- Chronische schade: herstel systeem kan niet bijbenen
- Verlies van spier weefsel en functie

Geen functioneel dystrofine



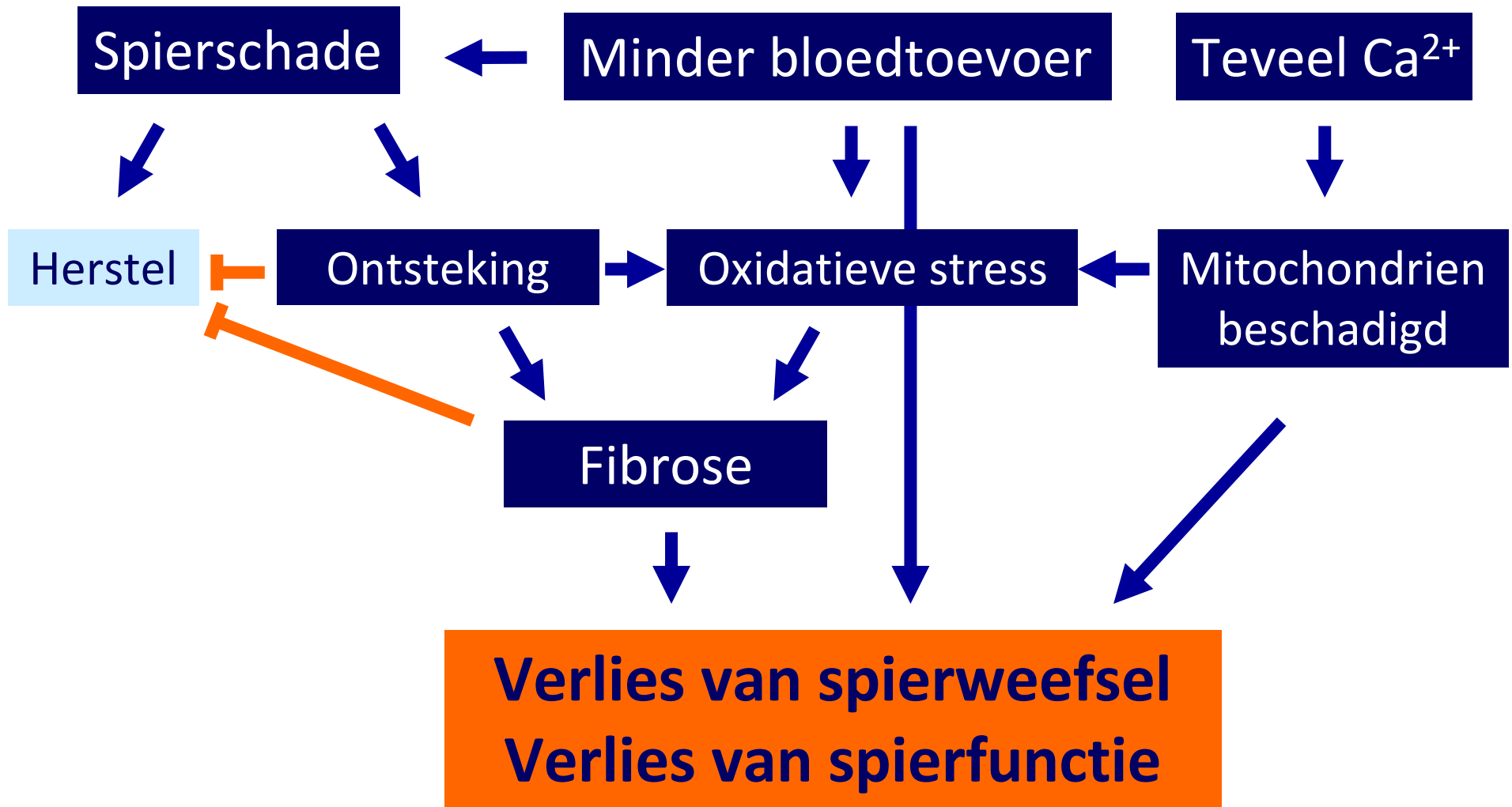
Therapeutische mogelijkheden

- Medicijnen
 - **Ontstekings remmers**
 - Anti-fibrose/anti-oxidanten
 - **Bloedtoevoer verbeteren**
 - **Spiermassa/kwaliteit verbeteren**
 - **Utrofine opregulatie**
- Cel therapie
- Gen therapie
 - Gen therapie
 - **Ataluren** (stop codons negeren)
 - **Exon skippen**

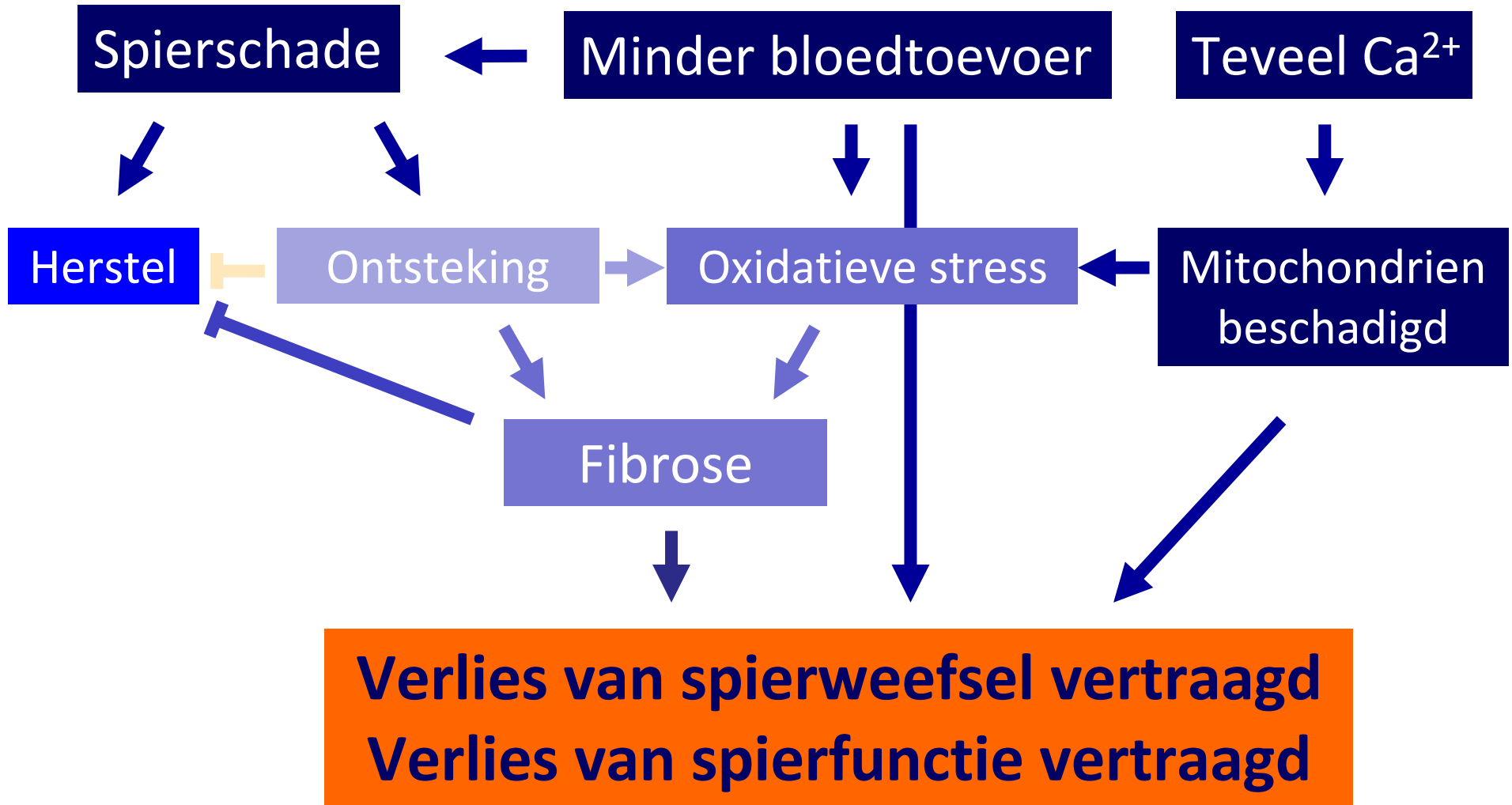
Therapie ontwikkeling

- Testen in cel modellen, via diermodellen naar klinische studies
- Alle stappen zijn belangrijk om aan te tonen dat het in dat model systeem werkt
- Volgende stap is altijd moeilijker
- Als een stap lukt betekent dat niet dat de vervolgstap ook gaat lukken
- Klinische studies zijn experimenten in mensen
- Geteste middel werkt mogelijk niet/is niet veilig

Ontstekingsremmers



Ontstekingsremmers



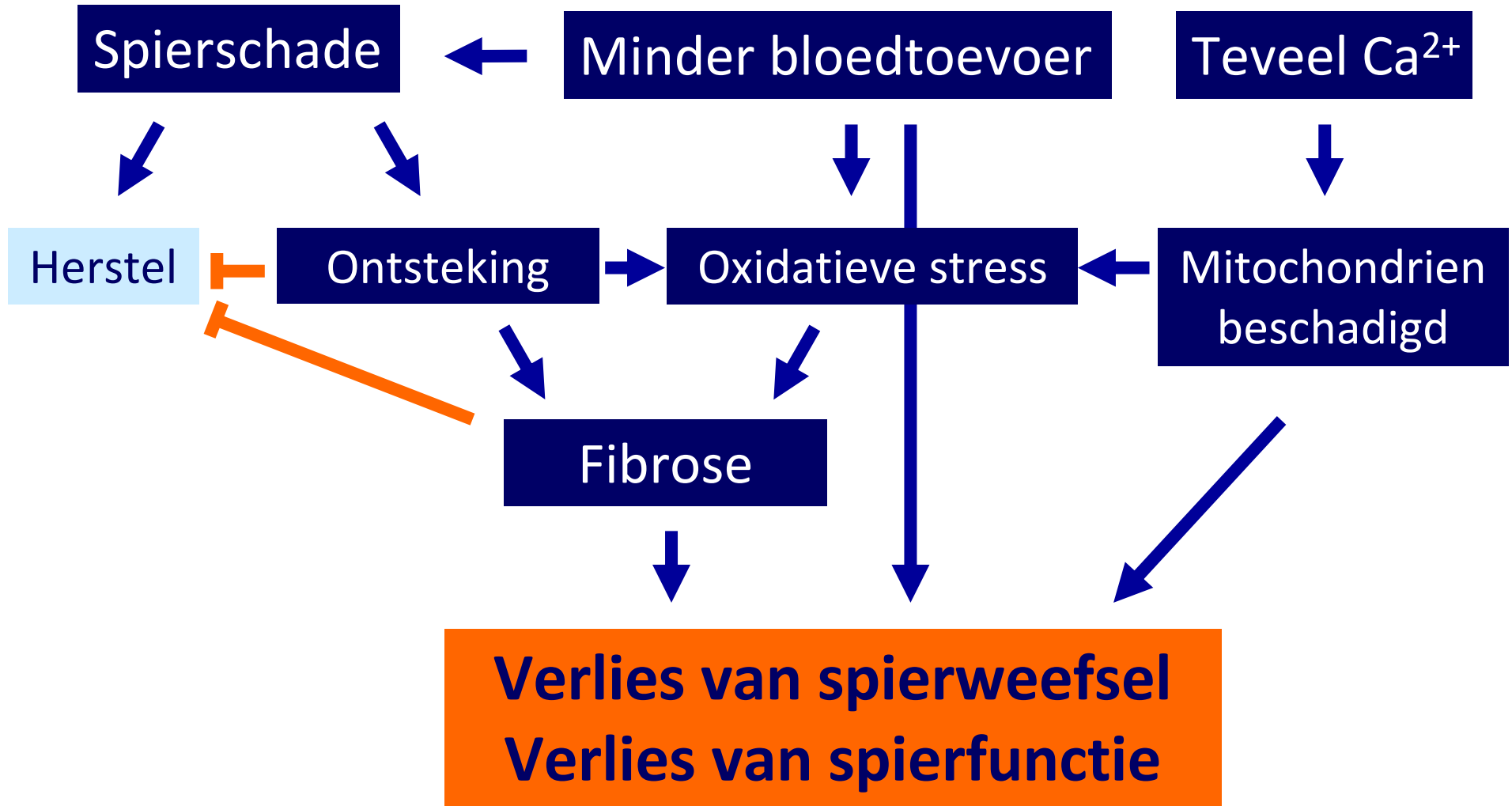
Ontstekingsremmers

- Prednison en deflazocort meest gebruikt
- Positieve effecten maar ook bijwerkingen
- Behandeling niet gestandaardiseerd: FOR-DMD

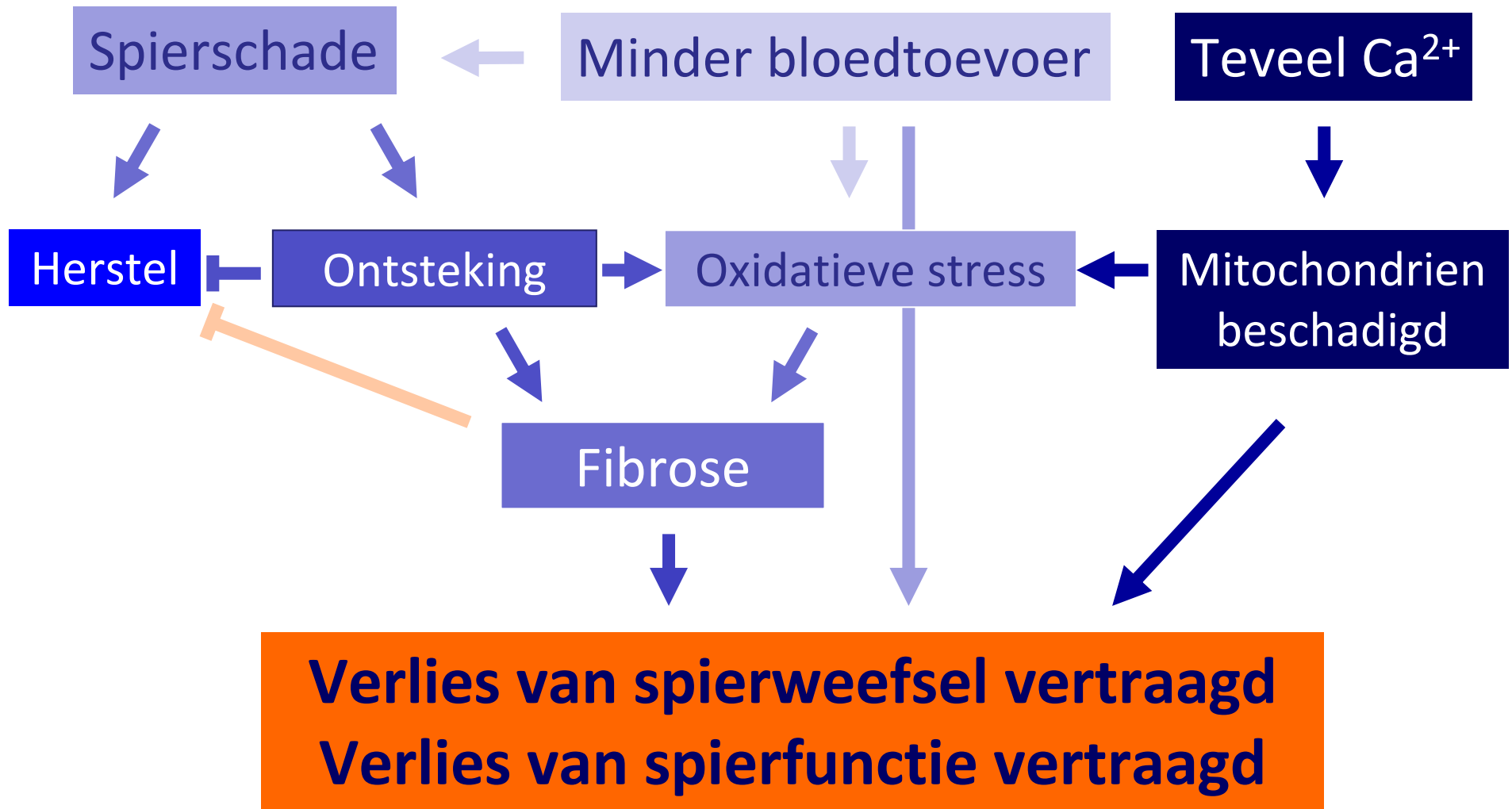
Alternatieve ontstekingsremmers ontwikkeld

- Zelfde effecten maar minder bijwerkingen
- CAT1000 (Catabasis) - preclinisch
- VBP15 (ReveraGen) - preclinisch

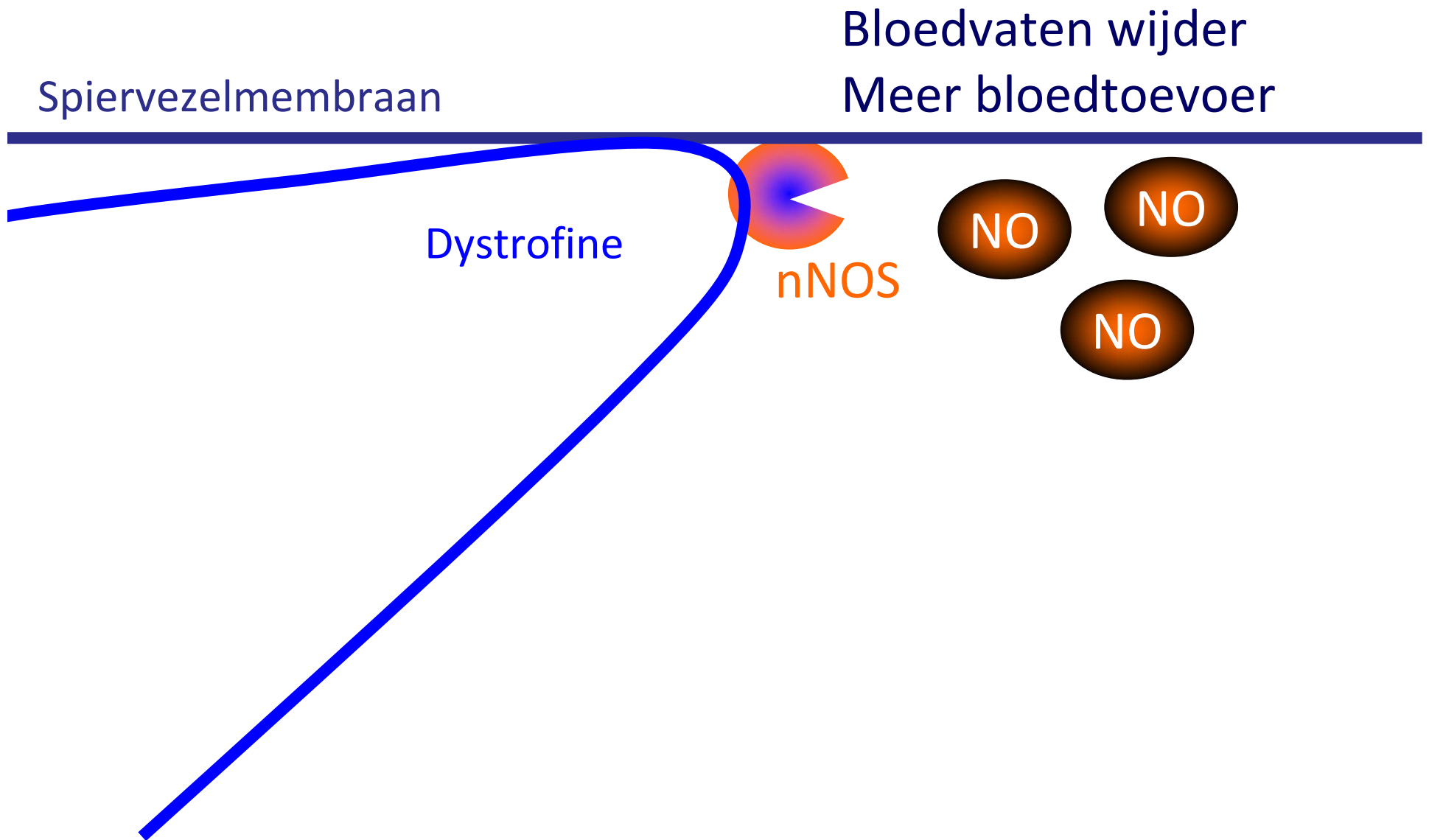
Verbetering bloedtoevoer



Ontstekingsremmers



nNOS en dystrofine



nNOS zonder dystrofine

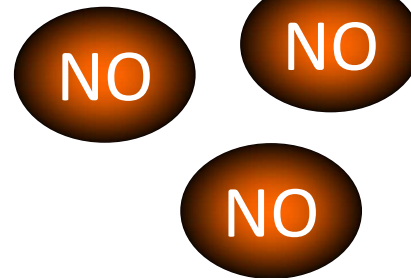
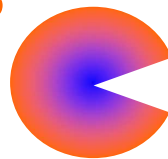
Bloedvaten niet wijder

Minder bloedtoevoer → schade

nNOS activatie op verkeerde plek

Oxidatieve stress → Fibrose

nNOS



Bloedvatverwijders

ACE-remmers (bv. lisinopril)

- Angiotensine 2 leidt tot bloedvatvernauwing
- ACE: angiotensine 1 → angiotensine 2
- Remmen van ACE leidt tot minder angiotensine 2 en minder bloedvatvernauwing
- Klinische studies met ACE remmers in VS, Canada en Japan

Bloedvatverwijders

PDE5-remmers (bv. sildenafil and tadalafil)

- PDE enzymen remmen NO productie
- Remmer remmen: langer effect van verwijding

Sildenafil (viagra)

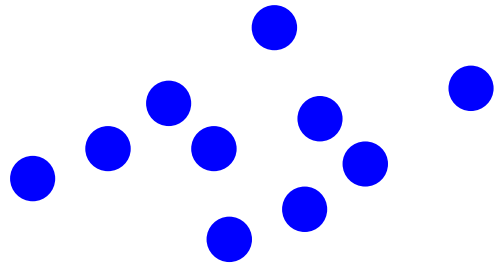
- Klinische studie gaande met DMD patienten (VS)

Tadalafil

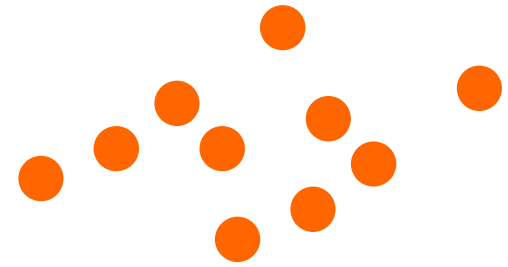
- Veelbelovend in Becker patienten
- Studie in DMD patienten gaande (VS)

Spiermassa verbeteren

SpiergroEIFactoren

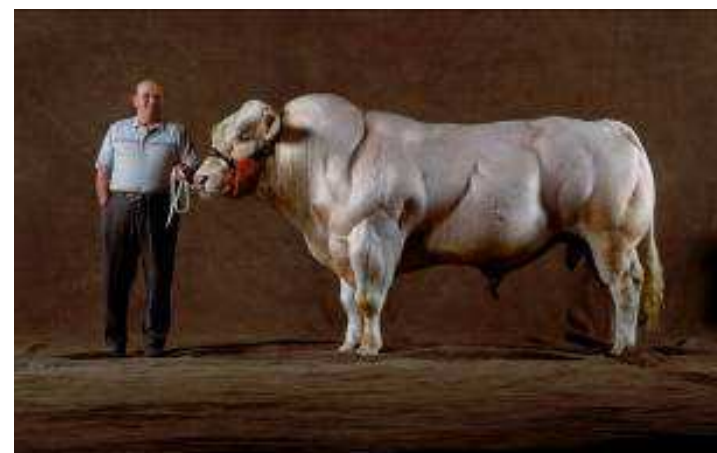


SpiergroEiremmers



Myostatine remmen

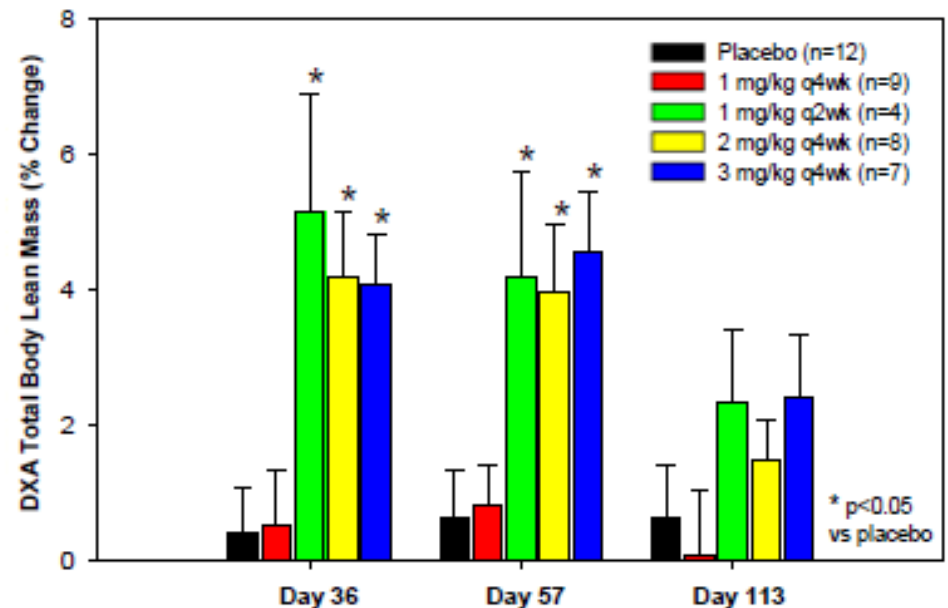
- Myostatine remt spiergroei
- Dieren/mensen zonder myostatine: super gespierd
- Remmen myostatine → grotere spieren
- Compenseren voor spierverlies bij DMD patienten?



Myostatine remmer

ACE-031

- Veelbelovend in gezonde vrijwilligers
- Meer spier, minder vet



- Studie in DMD patienten gestopt ivm onverwachte bijwerkingen

Myostatine remming

Myo-29 antilichaam getest in LGMD en BMD patienten

- Veilig
- Geen effect op spiermassa
- Korte studie
- Langere studie is gepland (Pfizer)

HDAC remmers

- DNA heeft een 'geheugen'
- Onthoudt welke genen zijn gebruikt
- DMD: verandering van spier → fibrose
- Dus: verandering van spiergenen → fibrose genen
- HDAC remmers maken veranderingen ongedaan (bv givinostat)
- Weefsel meer geneigd spiereiwitten te maken
- Werkt in cellen en muizen
- Klinische studie van start in Italië (Q2 2013)

Utrofine opregulatie

- Utrifine is een eiwit dat lijkt op dystrofine
 - Kan deel van dystrofine functie overnemen
 - DMD patienten en muizen zonder dystrofine maken meer utrofine
 - Muizen die NOG meer utrofine maken in spier zijn minder aangedaan
- ➔ Stoffen zoeken die aanmaak van utrofine stimuleren

Utrofine opregulatie

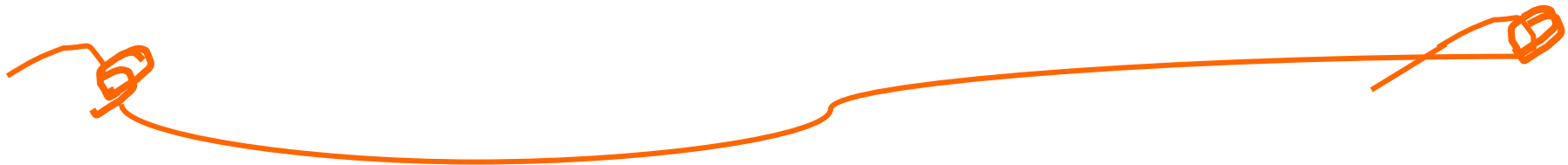
- BMN195/SMNTC1100 geïdentificeerd
- Veelbelovend in cellen en muizen
- In gezonde controles: opname niet goed
- Nieuwe formulering nu getest in vrijwilligers
- Ook onderzoek naar andere compounds
- Laminin 111 (Prothelia) en PTC
- Tivorsan: biglycan (eiwit dat utrofine en nNOS recruteerd)

PTC124/ataluren



1

79



PTC124/ataluren



PTC



1

79

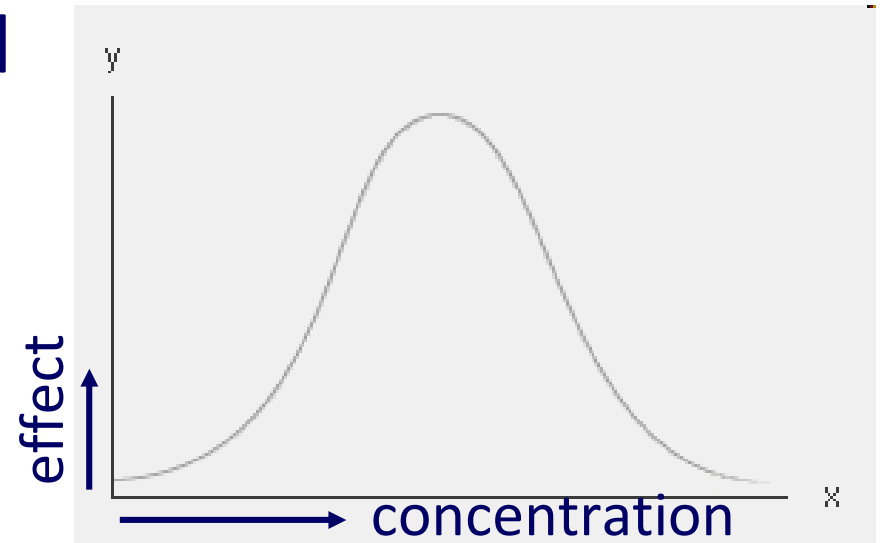
Cel negeert stop teken
Hele eiwit wordt gemaakt

PTC124/Ataluren

- Getest in vrijwilligers en patiënten
 - Veilig
 - Zeer beperkte verhoging dystrofine in patiënten
- Placebo gecontroleerde studie
 - Veilig
 - Geen verschil in 6 minuten looptest
 - Lage dosis leek het beter te doen dan hoge
 - Studie gestopt

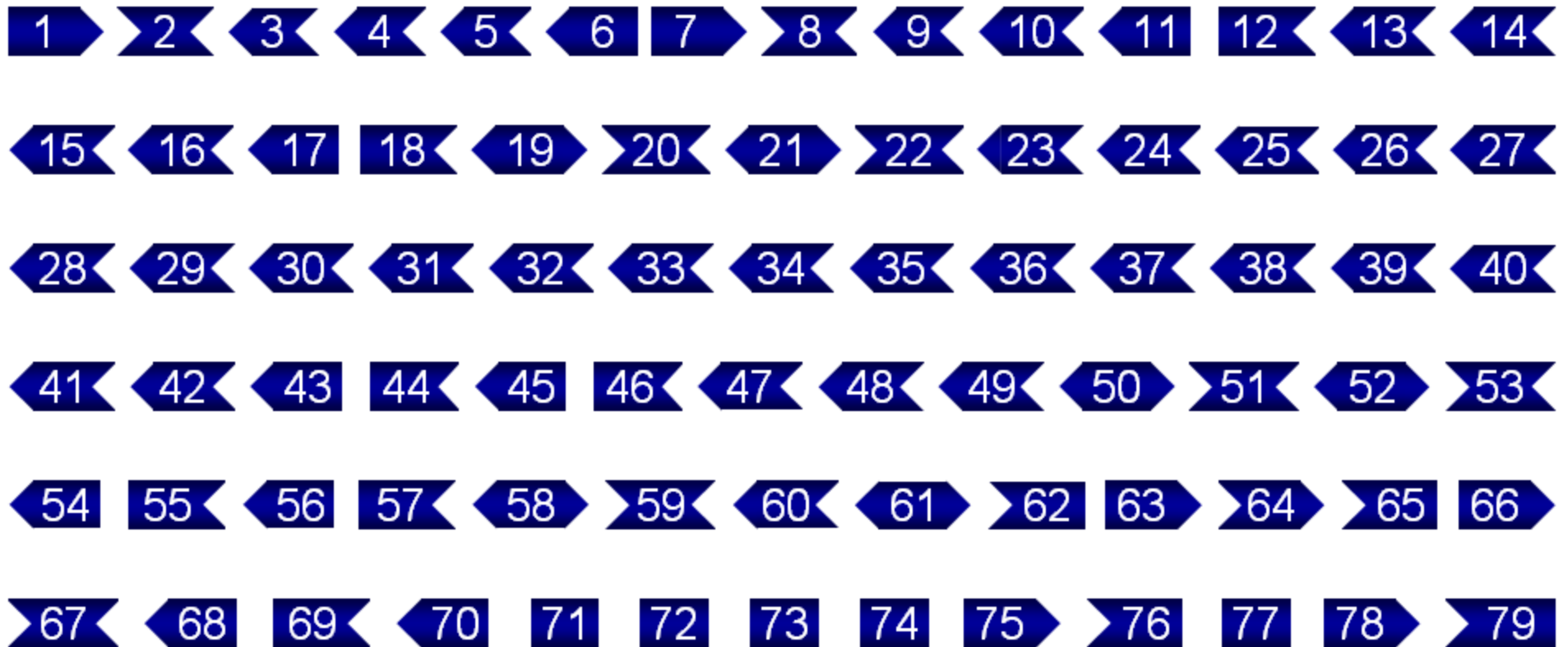
PTC124/Ataluren

- Dosering was niet optimaal
 - Bell shaped curve
- Dosering nu verbeterd

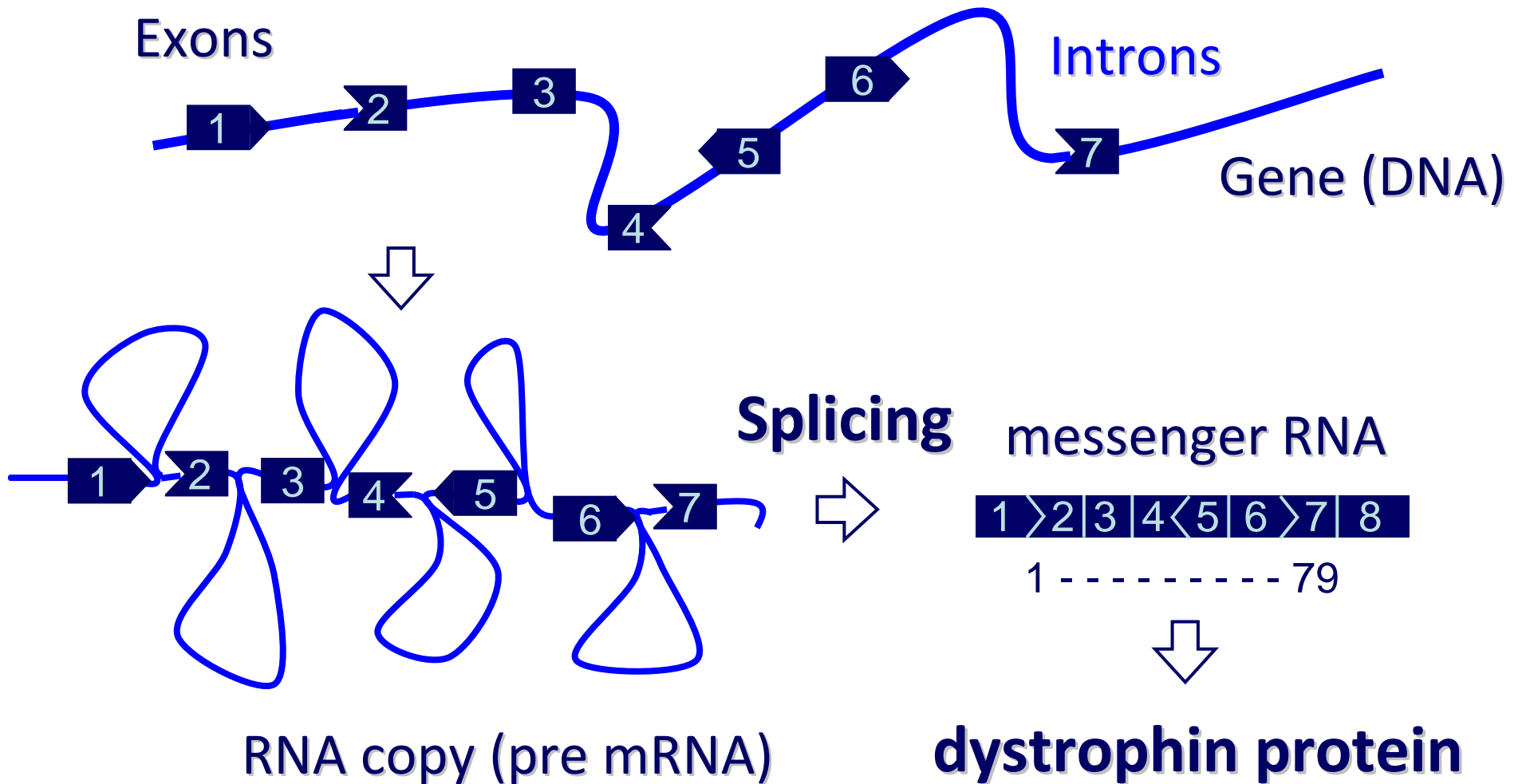


- Extensie studies in VS en Europa zijn weer open (aan het gaan)
- PTC bereid een nieuwe klinische studie in Europa voor

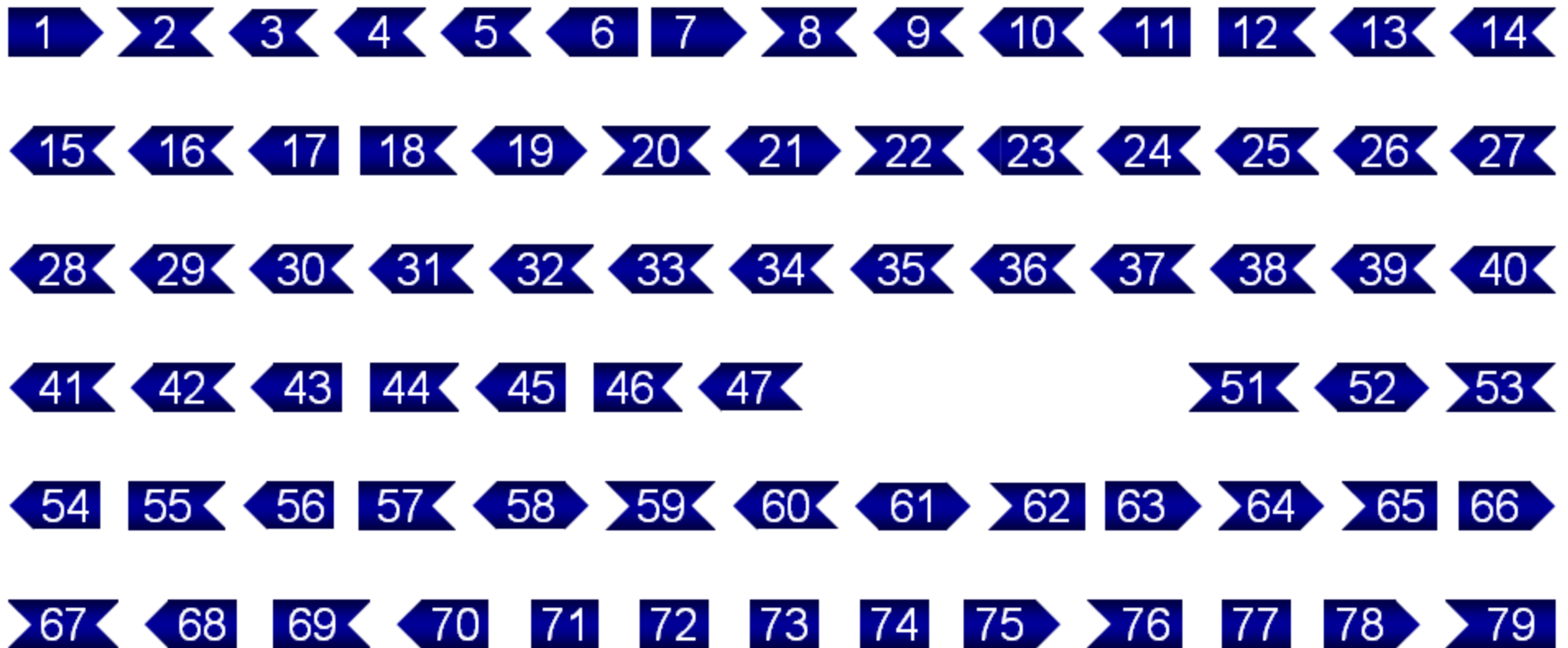
Exon skippen



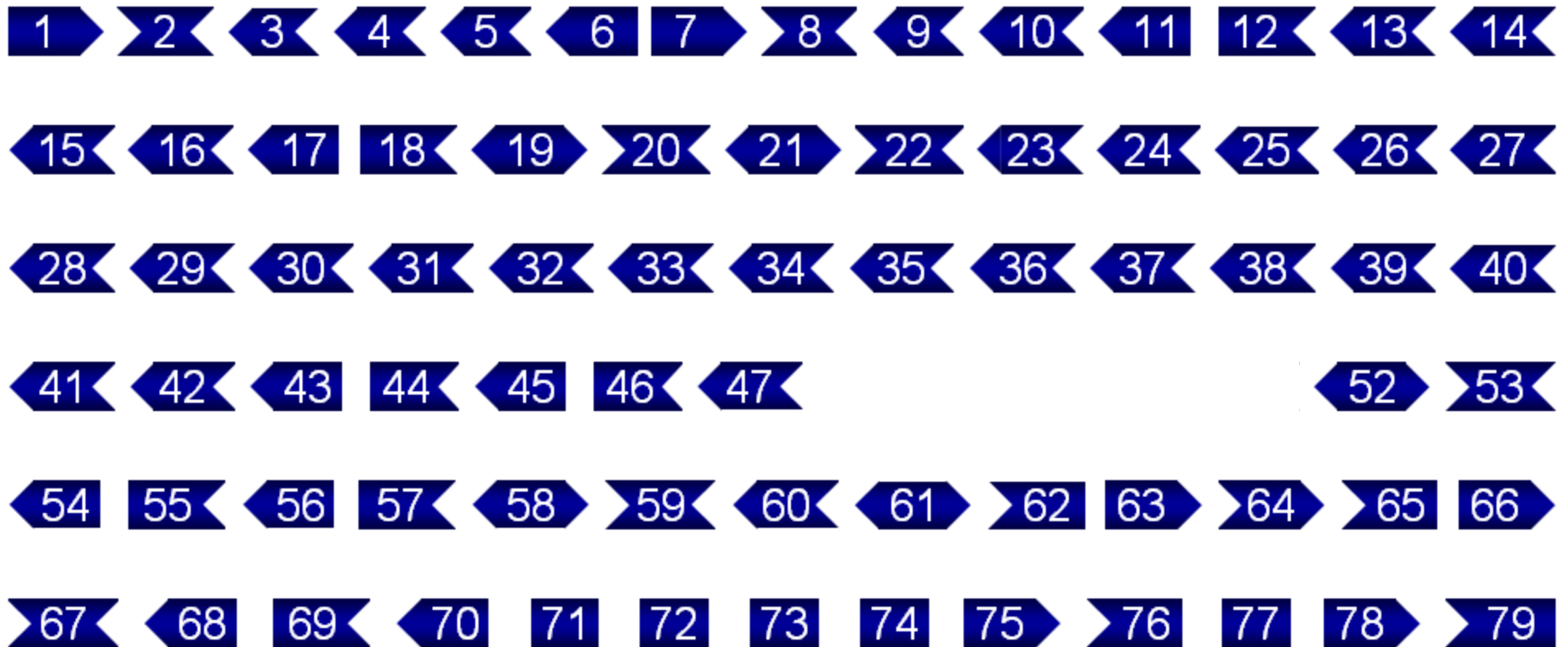
Splicing



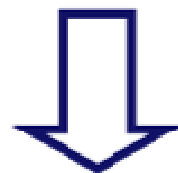
Duchenne: Genetische code verstoord



Becker: genetische code behouden



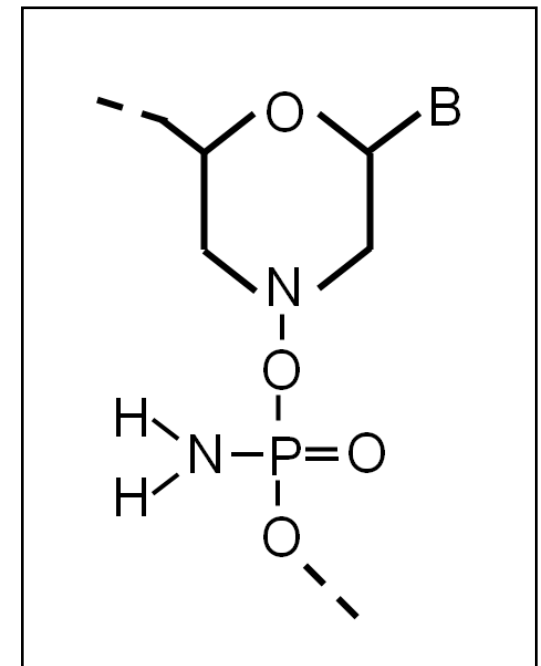
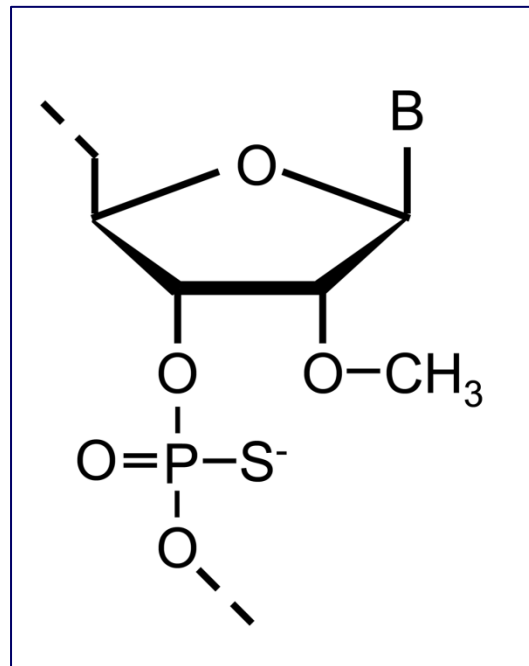
Exon skippen: genetische code herstellen



Exon skip chemie

- Twee chemieën getest in klinische studies
- GSK/Prosensa: 2'-O-methyl phosphorothioate
- AVI-Biopharma/Sarepta: phosphorodiamidate morpholino oligomers
- Exon 51

PROSENSA



Systemische studie Sarepta

AVI-4658 (0.5, 1, 2, 4, 10 & 20 mg/kg)

- Intraveneuze toediening
- Wekelijks, 12 weken
- 2-4 patienten per groep (19 totaal)
- Biopten
 - Voor en 2 weken na behandeling
 - Dystrofine in 7/19 patienten
 - Drie patiënten reageerden goed (veel dystrofine)
 - Geen functionele effecten

Systemische studie Sarepta

AVI-4658 (30 en 50 mg/kg)

- Intraveneuze toediening
- Wekelijks, 12 weken 50 mg/kg
- Wekelijks 24 weken 30 mg/kg
- Wekelijks placebo 24 weken
- Daarna iedereen 30 of 50 mg/kg

Systemische studie (GSK/Prosensa)

- Onderhuidse toediening voor 5 weken
 - 0.5, 1, 2 & 6 mg/kg
- Dystrofine hersteld in 10/12 patienten
- 60-100% vezels dystrophin positief
- Dystrofine niveaus tot 15.6% gemeten
- Dosis afhankelijke toename dystrofine niveaus
- Alle patiënten in een extensie studie



Bijwerkingen (3.5 jaar)

- Eiwit in urine
 - Reversibel tijdens behandelingsstop
- Injectie plek reacties
- Lagere trombocyten niveaus



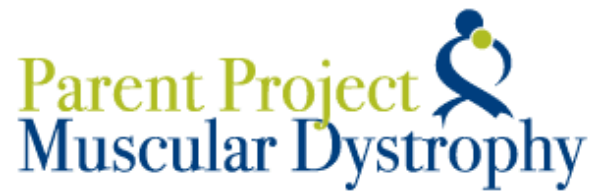
Studies gaande voor Drisapersen

- Extensie studie
- Placebo-gecontroleerde studie (186 patienten)
- **Doseringsfrequentie studie (53 patienten)**
- Dosering studie (50 patienten)
- Extensie studies voor deze studies
- Exon 44 skip studie
- Exon 45 skip studie binnenkort van start
- Plannen voor exon 53, 52 en 55 skip studies

Samenvatting

- Duchenne oorzaak afwezigheid dystrofine
- Behandelingen beogen een of meerdere gevolgen hiervan tegen te gaan
- Sommige behandelingen zijn mutatie specifiek: DNA diagnose cruciaal
- Veel bekend over Duchenne door onderzoek betaald door bv DPP!
- Er is nog geen behandeling!
- Verbeterde zorg heeft een enorme impact op kwaliteit van leven en ziekteprogressie

Met dank aan



Duchenne
Parent
Project

