



Elke 2 jaar vindt de meeting “New Directions in biology and disease of skeletal muscle” plaats. Hier worden nieuwe inzichten gepresenteerd over spieren en spierziektes, maar ook resultaten van klinische studies. Hieronder vindt u een korte samenvatting van de belangrijkste presentaties over Duchenne spierdystrofie.

### ***Microdystrofine***

Zoals op het DPP congres in 2018 werd gepresenteerd zijn er momenteel drie klinische studies gaande met AAV gentherapie. Hierbij wordt met adeno-geassocieerde virus vectoren (AAV) een gen voor microdystrofine toegediend. Microdystrofine bevat alleen de hoogst noodzakelijke domeinen van het dystrofine eiwit – deze minimalistische aanpak is noodzakelijk omdat er maar zeer beperkt ruimte is voor genetisch materiaal in het AAV virus. Andere virussen hebben meer ruimte, maar het AAV virus is het enige virus dat spieren goed kan infecteren.

De eerste AAV microdystrofine studie wordt uitgevoerd door Jerry Mendell en Sarepta. Hier zijn nu 4 patienten behandeld (3-5 jaar oud). Het gaat goed met alle patienten. Tot nu toe zijn de bijwerkingen (met name misselijkheid) gerelateerd aan de tijdelijk hogere dosis corticosteroiden die nodig is om te voorkomen dat het lichaam de AAV virussen meteen inactiveert. Na 90 dagen wordt een spierbiopt genomen – dit is nu voor 3 patienten gedaan. Eiwitanalyse liet zien dat door alle drie patienten het microdystrofine wordt gemaakt door de meeste spiervezels. De niveaus van het eiwit liggen op ~40% van de ‘normale hoeveelheid dystrofine’. Het is nog niet duidelijk hoe functioneel dit microdystrofine zal zijn (het is ongeveer half zo groot als de dystrofine eiwitten die Becker patienten maken). Dit zal worden onderzocht in een nieuwe studie die binnenkort van start gaat in 24 patienten.

Ook Pfizer en Solid doen een klinische studie met AAV en microdystrofine. Pfizer heeft 3 patienten behandeld, maar nog geen biopten genoemd. Solid had een patient behandeld. De studie is tijdelijk gestopt nadat de patient bijwerkingen kreeg (afname in rode bloedlichaampjes, afname in bloedplaatjes en milde nierproblemen). De patient is inmiddels hersteld en bij volgende patienten zal de dosering van corticosteroiden worden aangepast om het risico op bijwerkingen te verminderen.

De grootste horde voor gentherapie met AAV microdystrofine is het produceren van virus. Momenteel kost het 1-3 maanden om genoeg te maken om een patient te behandelen. Solid, Pfizer en Sarepta werken allemaal aan het optimaliseren van het productie proces.

### ***Exon 53 skippen***

Verder waren er resultaten van twee klinische studies met morfolino antisense oligonucleotides (AONs) voor exon 53 skippen. Eteplirsen (exon 51 morfolino AON van Sarepta) is goedgekeurd in de VS. Dit is toepasbaar voor 13% van de patienten. Exon 53 skippen zou voor een extra 8% van de Duchenne patienten toepasbaar zijn.

Momenteel doen Sarepta en Nippon Shinyaku beide klinische studies met morfolino AONs voor exon 53 skippen. In de Sarepta studie werden patienten 48 weken lang wekelijks intraveneus behandeld met 30 mg/kg AON, waarna er een spierbiopt werd afgenomen. Eiwit analyse liet dystrofine herstel zien in ~2/3 van de behandelde patienten. Wanneer alle patienten werden vergeleken ging de gemiddelde hoeveelheid dystrofine omhoog van minder dan 0.1% naar 1% dystrofine na behandeling.

Bij de studie van Nippon Shinyaku werden patienten 24 weken behandeld met 40 of 80 mg/kg AON. Analyse van de spierbiopten liet zien dat patienten na behandeling rond de 5% dystrofine maakten in beide dosis groepen, terwijl wederom nauwelijks dystrofine aantoonbaar was voor behandeling.

Omdat de dystrofine eiwit analyses niet op exact dezelfde manier zijn uitgevoerd is het lastig om de hoeveelheden dystrofine van de twee studies te vergelijken. Wat wel duidelijk is, is dat bij beide studies de AON behandeling leidde tot productie van dystrofine eiwit. Deze dystrofine eiwitten zijn vergelijkbaar met de dystrofine eiwitten die Becker patienten produceren. Het is nog niet duidelijk of deze lage hoeveelheden dystrofine afdoende zijn om het ziekteproces significant te vertragen.

Hoewel er voor zowel microdystrofine als de exon 53 morfolino AONs meer studies nodig zijn om te bepalen of er functionele effecten zijn, zijn de aangetoonde hoeveelheden dystrofine voor beide aanpakken bemoedigend.