Zápis z konference pořádané nadací Action Duchenne

12. a 13. listopadu 2010 konané v Londýně

Tento zápis nepředstavuje lékařskou ani jinou odbornou publikaci a nebo konzultaci. Jakékoliv jednání čitatele na základě informací v tomto zápise uvedených je pouze na jeho vlastní úvaze.

Úvod

- Konference byla organizována do dvou dnů od 9. do 18. hodin v převážné většině se jednalo o půlhodinové prezentace. Přehled jednotlivých témat je uveden v příloze; včetně krátkého představení vybraných řečníků.

- Zápis se týká témat prezentovaných v hlavním sále konference (Main Hall).

1. DEN

Přednáška 1

Diskuze – Pomohou zdravotnické reformy v UK zlepšit standardy péče o mladé lidi s Duchenne svalovou dystrofií. Názory vládních představitelů a příklady “best practice”

První příspěvek – Nick Catlin (CEO Action Duchenne), prezentoval následující témata:

- **Dánsko:** populace chlapců/mužů s DMD/BMD se dožívá 40 až 50 let! Důvod, tito pacienti mají přístup k mnohem lepší péči než je v současné době poskytována ve Velké Británii.
- Brožura pro rodiče (Diagnóza a management Duchenne svalové dystrofie) – Zdůraznil potřebu aby se rodiče seznámili s multidisciplinární péčí uváděnou v brožuře, která je naprosto nezbytná pro pacienty s DMD a požadovali ji po svých lékařích.

Zástupci obdoby ministerstva zdravotnictví v UK, si bohužel přes pozvání na tuto konferenci čas nenašli.

Přednáška 1

Diskuze – Pomohou zdravotnické reformy v UK zlepšit standardy péče o mladé lidi s Duchenne svalovou dystrofií. Názory vládních představitelů a příklady “best practice”

- Vládní škrty v rozpočtu pro zdravotní/sociální péči se negativně dotknou pacientů s DMD, vláda nemá jasnou koncepci/přístup k této záležitosti. Jaký bude přístup k financování nových možných terapií pro DMD?
- Péče je v jednotlivých regionech velmi nekonzistentní od špičkových jako je univerzitní nemocnice v New Castle, nebo Great Ormond Street Hospital London až po nepříliš dobré v jiných regionech
- Nadace Action Duchenne se bude snažit o prosazení rozpočtu vyhrazeného pouze pro vzácná onemocnění (ring fenced budget); ze kterého by neměly být čerpány prostředky na jiné účely než na péči o takto vážně nemocné pacienty.
- Je naprosto nezbytné vytvořit specializovaná centra – otázka jak mnoho by jich ve VB mělo být. Jaké jsou potřeby DMD komunity (schopnost/možnost/ochota dojíždět tzn. dosažitelnost těchto center)
- Centra musí být vytvořena i pro dospělé tak aby byl dobře zvládnut přechod a následná péče. Je nutné včas naplánovat tento přechod a to nejenom z hlediska lékařské péče, ale i školy, atd.

Přednáška 1

Diskuze – Pomohou zdravotnické reformy v UK zlepšit standardy péče o mladé lidi s Duchenne svalovou dystrofií. Názory vládních představitelů a příklady “best practice”

Druhý příspěvek: Profesorka Kate Bushby (University of NewCastle)

- Vytvoření Neuromuskulární sítě Treat NMD – vydány standardy péče o pacienty s DMD/BMD. Standardy byly vytvořeny na základě cca 80 mezinárodně uznávaných odborníků. Detaily viz web parent project – standardy k dispozici v českém jazyce.
- Prostor pro zlepšení vybavení/dostupnosti nemocničních zařízení (wc, výtahy, nedostatek zdravotnického personálu atd.)

Přednáška 1

Diskuze – Pomohou zdravotnické reformy v UK zlepšit standardy péče o mladé lidi s Duchenne svalovou dystrofií. Názory vládních představitelů a příklady “best practice”

Třetí příspěvek - Dr Adnan Manzur (GOSH), Dubowitz hospital

- V této nemocnici mají k léčbě multidisciplinární přístup – zahrnuty všechny specializace z jednotlivých klinik, vytvořené vztahy s výzkumníky
- Kliniky jsou dokonce rozděleny pro pacienty do 7 let věku, atd. Takže pacienti, kteří se zde potkávají mají obdobné obtíže.
- Přístup k pacientovi je takový, že mu v rámci 1 dne umožní absolvovat veškerá vyšetření/kontroly.

Přednáška 1

Diskuze – Pomohou zdravotnické reformy v UK zlepšit standardy péče o mladé lidi s Duchenne svalovou dystrofií. Názory vládních představitelů a příklady “best practice”

Čtvrtý příspěvek: Carl Tilson – člen Action Duchenne, pacient s DMD (23 let) (osobní stránky www.adtilson.com)

- Carl je nesmírně silná osobnost, i přes svůj velmi nepříznivý osud má život rád, má přátele, milující rodiče.
- Zdůraznil, že péče by se neměla soustředit pouze na tu lékařskou. Je nutná podpora celé rodiny, která se o dítě s DMD stará. Carl vyprávěl osobní zkušenosti o tom jak velkému stresu je vystavena rodina, o faktu, že poměrně hodně matek zůstává na péči o dítě/děti s DMD samo, protože otec situaci neunese. Důvodem je i nesmírná fyzická námaha/vypětí/vyčerpání – např. nutnost několikrát za noc vstávat a obracet syna, následně jít do práce, atd.

Přednáška 1

Diskuze – Pomohou zdravotnické reformy v UK zlepšit standardy péče o mladé lidi s Duchenne svalovou dystrofií. Názory vládních představitelů a příklady “best practice”

Co je nutné zavést dle názoru Carla Tiltona:

- Celostní (holistickou) péči (lékařskou, sociální a psychologickou), která zahrnuje celou rodinu
- Škola – umožnit rehabilitaci v rámci vyučování. Vytvořit ve škole takové prostředí aby okolí svého spolužáka přijmulo jako normálního – tzn. nenechat ho v izolaci.

Péče o srdce

Dr. John Bourke (NewCastle)

- Součástí DMD/BMD je vzhledem k povaze onemocnění i kardiomyopatie jejíž důsledkem je snížená kontraktilita a redukce určitých částí srdce. První změny jsou patrné z EKG (elektrokardiogram) a ECHO (echokardiogram), popřípadě MMR (magnetická rezonance).
- Intervence:
  - Steroidy (Prednison, Deflazacort) – zlepšují srdeční činnost + období po které je pacient schopen chůze. Zároveň však musí být pečlivě sledovány s ohledem na vedlejší účinky – hypertenze (vysoký krevní tlak),
  - ACE inhibitory a/nebo beta blokátory (indikovány cca okolo 14 let věku dítěte s DMD/BMD),
  - Enalapril (studie provedena v roce 1997 až 2009), zavést ve vhodné době dle stavu pacienta, mohou oddálit nástup problémů se srdcem,
  - dále Perinodopril, Increlex, Anti-scar agents (léky proti zjizvení srdeční tkáně) – Spironolactone/eplerenone
  - V současné době probíhá studie se Sildenafilem (Viagra) – výrobce Pfizer

Přednáška 3

Nové metody detailní genetické analýzy

Dr. Steve Abbs, Guys Hospital London

- Standardně používáná metoda je MPLA – jejím nedostatkem je, že neodhalí veškeré typy mutací (např. inverze, stop kodony, apod.)
- Novější metody umožňují určit i ostatní typy mutací
- Tyto novější metody budou důležité v okamžiku nových možných terapií, které mohou být v budoucnu k dispozici.

Autonomie – přechod do dospělosti, 14 až 19 let

Gordon McClurg (31 let, DMD), – zakladatel Care management services, která poskytuje poradenství, podporu a pečovatelské služby pro mladé lidi se zdravotním postižením, kteří chtějí vést nezávislý život.

- Tato prezentace byla zaměřena na autonomii, možnost a schopnost vést alespoň zčásti samostatný život a přijímat rozhodutí i přes obrovské limitace, které s sebou toto onemocnění nese. Gordon je člověk, který se nevzdal a v rámci možností se snaží vést aktivní profesní a společenský život.

Novinky z výzkumu

Nick Catlin (CEO Action Duchenne)

- V této prezentaci byly stručně shrnuty oblasti ve kterých v současné době probíhá výzkum, odvolávky na následující zdroje:
  - Treat NMD TACT drug candidates (www treat-nmd.eu)
  - Action Duchenne webové stránky
  - Cure Duchenne Index (www.cureduchenne.org), americká nadace

Výzkum v těchto oblastech:

- Genové terapie – exon skipping, biotechnologické firmy AVI Biopharma, MDEX, Prosensa+GSK, Stop kodon = PTC - Ataluren
- Microdystrophinové geny (Dr. George Dickson)
- Upregulace Utrophinu
- Farmakoterapie (léky) testovaná v současné době
  - Viagra
  - Melatonin
  - Laminin 111
  - ACE 031 (inhibice myostatinu)
  - Idebenone

Fyzioterapie – cvičení/fitness

Marian Main (fyzioterapeutka), Great Ormond Street Hospital London

- Správná rehabilitace zvyšuje odolnost a snižuje únavu
- Cvičit s ohledem na:
  - Váhu
  - Možnost
  - Motivaci
- Určete hlavní problémy/potíže na které se zaměřit, tj.:
  - Slabost
  - Kontaktury
  - Bolest

Fyzioterapie – cvičení/fitness (*pokračování)*

Naprosto nevhodné typy sportu/pohybu:

- Koloběžky (asymetrický pohyb)
- Trampolína
- Dřepy
- Činky
- Kontaktní sporty (rugby, apod.) – riziko zranění

Vhodné

- Tříkolky (symetrický pohyb)
- Plavání a rehabilitace ve vodě (včetně dechové – např. foukáním posunovat lehké plovoucí hračky), při plavání pamatovat na rovněž na zapojení nohou.
- Stretching

Fyzioterapie – cvičení/fitness *(pokračování)*

- Chůze po špičkách způsobena slabostí kyčelních svalů (hip extensors). Chůze po špičkách pomáhá držet tělo v rovnováze. Zaměřit se na to aby, pokud dítě zastaví/stojí, aby stálo vždy na celé plosce chodidla.
- Vhodný stretching kyčlí – ovlivňuje hybnost páteře – myslet na budoucnost, tzn. aby byl pacient po operaci páteře schopen ležet. Rovněž stretching kotníků, (opření o stěnu), prstů na rukou.
- Lokty – vhodné cvičit pohyb dlaň nahoru (např. vození lodičky ve vaně dlaněmi nahoru)
- Zajistit mobilitu páteře a krku

Respirační péče

Dr. Nick Hart, Lane Fow Unit London

- Včasná prevence a řešení komplikací (dechová rehabilitace, asistované odkašlávání, noční ventilace)
- Preferována neinvazivní ventilace
- Imunizace 23-valetní pneumokokovou vakcínou (pac. od dvou let)
- U chodících pacientů dle stavu alespoň 1x ročně (vitální kapacita plic),
- Nechodící pacienti – širší škála vyšetření 1x za půl roku

Přednáška 8

Duchenne, ADHD, Dyslexie a Autismus

Prof. Veronika Hinton Columbia University USA, Dr. James Poysky USA

- Dystrofin je v určitém množství a formě přítomný i v mozku – jeho ztráta zřejmě ovlivňuje mozkovou funkci
- ADHD, Dyslexie a autismus – DMD/BMD není automaticky spojeno s těmito poruchami, vyšší výskyt dle literatury může být způsoben i faktem, že se rodiče v případě těchto potíží snaží aktivně kontaktovat odborníky.
- V případě stanovené diagnózy vhodná intervence pomocí speciální pedagogiky (např. autismus – strukturované učení, apod.)

Současné pilotní testy
(podporované Charley's fund)

Dr. George Wella – Charley's fund

- Testování již schválených existujících léků a hledání možnosti zda by tyto léky měly léčebný účinek pro DMD/BMD.
- In vitro a silico proveden výběr z 3000 sloučenin – vybráno 40 kandidátních a dalším výběrem omezeno až na 5, které by potenciálně mohly mít pozitivní efekt na DMD/BMD.
- V současné době probíhá klinické testování léku Increlex (výrobce IPSEN), Sildenafil (Viagra) výrobce Pfizer
- Důvody proč se tento test provádí:
  - Udržet pacienty v co nejlepší formě do doby než bude k dispozici léčba
  - bezpečnost/toxicita u těchto léků již byla ověřena
  - Spolupráce s renomovanými lékaři
  - Malá motivace pro velké farmaceutické firmy z hlediska zisku, hledat jiné druhy indikací pro již schválený lék

Melatonin – potenciální léčba pro DMD/BMD

Dr Dario Acuna-Castroviejo, University of Granada Spain

- Melatonin – hormon produkovaný nadvěskem mozkovým (epifýzou)
  - má protizánětlivé a antioxidační účinky

- U DMD pacientů je sekrece melatoninu pozměněná
- Ve Španělsku byl proveden klinický test na skupině 10 pacientů, která byla porovnána s odpovídající kontrolní skupinou zdravých jedinců. Při porovnání obou skupin bylo zjištěno, že při podání melatoninu byly významně sníženy hladiny lipid peroxidation (LPO), nitrites (NO*x*) a cytokinů. Současně při podání melatoninu došlo ke znížení hladin CK, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase a myoglobinu. Tato zjištění tedy silně podporují závěr, že podávání melatoninu významně snižuje hyperoxidativní a zánětlivé procesy u DMD pacientů a snižují tak degenerativní procesy u svalů.
- Plánuje se provedení ještě další studie a rovněž testování syntetizovaného melatoninu.

LAMININ (LAM) 111
PROTHELIA (biotechnologická firma)

Dr. Brad Hodges (zakladatel, vědecký pracovník) a Richard Cloud (CEO, otec dcerky s CMD) Prothelia USA

- LAM 111 upreguluje ALPHA 7 integrin a Utrophin, v rámci preklinických studií na MDx myších bylo prokázáno, že:
  - Stabilizuje svalové buňky
  - Je netoxický
  - Je efektivně distribuován do kosterního a srdečního svalstva, při nitrožilním podání
  - Snížil zánětlivé procesy
  - Došlo k normalizaci hladiny CK
- Jedná se o potenciální terapii, která by měla pomoci všem DMD pacientům bez ohledu na typ mutace
- Očekává se, že pokud bude úspěšná lze ji kombinovat s jinými terapiemi jako je exon skipping, Ataluren (stop kodon), apod. a tím ještě zvýšit jejich efektivitu.

ACE – 031
biotechnologická firma Acceleron a Shire

Dr. Keneth Attie (Acceleron), Dr. Lawrence Charnas (Shire) – společnost odpovědná za budoucí studie/komercializaci ACE 031 v Evropě

- Potenciální terapie spočívá v inhibici ActRIIB signalizace (limituje růst svalové hmoty tím, že zabraňuje vazbě myostatinu a dalších příbuzných molekul na ActRIIB receptor), vede k nárůstu svalové hmoty a síly. Zároveň bylo zjištěno, že upreguluje utrophin.
- U ACE 031 již proběhla klinická studie na zdravých jedincích – Fáze 1 (single a multiple dose) s dobrým výsledkem
- Nyní se spouští studie s DMD pacienty – Fáze II, Kanada (podrobnosti o studii najdete na www.clinicaltrials.gov)

2. DEN

Přednáška 1

Lidský genom – pacientské studie DMD

Prof. Dame Kay Davies – University of Oxford

- Obecný úvod:
- – za posledních 10 let obrovský nárůst v rychlosti sekvencování lidského genomu (rok 2000 – 10 let, náklady 3 bil. USD, v roce 2010 – 14 minut, 5000 USD)

Terapie DMD – výzvy:

- Dystrofin je velký protein u kterého je nutné:
  - Nahradit alespoň 20% normální hladiny
  - Musí se zacílit kosterní svalstvo, srdce a bránice
  - Svalová hmota tvoří až 40% těla – nutné systemické podání terapie
  - Nesmí vyvolat imunitní reakci
  - Celoživotní léčba

Lidský genom – pacientské studie DMD (pokračování)

DMD Terapie rozdělení přístupů:

1. Růstové faktory
2. Steroidy
3. Upregulace utrophinu
4. Kmenové buňky
5. Microdystrofinové geny
6. Exon skipping
7. Suprese stop kodonu

Lidský genom – pacientské studie DMD (pokračování)

- Ad3) náhrada dystrofinu, utrophinem, upregulace dosažena u MDx myší, vybrány kandidátní molekuly pro pre-klinický vývoj (společnost Summit plc), Biomarin – klinický test neúspěšný, nyní probíhá vývoj nového preparátu společností Summit plc. Pro sledování účinnosti byl do genu pro Utrophin u myší vpraven gen luciferázy (vyskytuje se u světlušky). Intenzita světélkování signalizuje zvýšení hladiny utrophinu = napomáhá k efektivnějšímu vývoji léku.
- Ad 4) Slibné nicméně ještě dost vzdálené, každé svalové vlákno může mít několik satelitních buněk, které mohou produkovat více než stovky svalových vláken a zároveň doplnit populaci satelitních buněk. Možné použít ne-svalově odvozené myogenní prekurzory jakými jsou embryonální kmenové buňky, myogenní prekurzory buňky kostní dřeně, pericytes,CD133+progenitor buňky a mesoangioblasty.
- Ad 5) použití virů jako nosičů genu (AAV viry). Proveden klinický test týmem J. Mendella – problémem imunitní reakce organismu vůči dystrofinu

Lidský genom – pacientské studie DMD (pokračování)

- Ad 6) Exon skipping – principem je obnova čtecího rámce dystrofinového genu, tak aby proběhla tvorba dystrofinu. Při DMD jsou určité segmenty genu (exony) porušeny (delece, inverze, ost. mutace) s použitím malých „molekulárních náplastí“ – oligonukleotidů lze cíleně „zamaskovat“ segmenty, které chceme vynechat. Tyto oligonukleotidy mohou být přímo injektovány (různé typy chemických látek použitých jako nosiče) nebo vpraveny pomocí virálních vektorů. V současné době je testován exon skipping pro exon 51 (13% pacientů). Tato terapie bude muset být personalisovaná (sekvence upravená s ohledem na konkrétní mutaci). Regulatorní orgány v současné době považují každou antisense sekvenci za nový lék – což vyžaduje dlouhé a nákladné klinické studie. Exon skipping je terapie u které se počítá, že bude účinná pro 83% pacientů. Vývoj jednoho virálního vektoru, který by byl nosičem multiple exon skippingu by mohl být účinný pro cca 63% pacientů.

- U určitých typů mutací se bohužel exon skipping nedá použít.

- Ad 7) Stop kodon – testovaná terapie Ataluren (PTC therapeuticals), potvrzena bezpečnost, při malé dávce zpomalení progrese onemocnění – ztráty chůze. Neučinný při velkých dávkách, bude se pokračovat s dalšími studiemi.

Terapie pro DMD bude představovat kombinaci různých metod (např. exon skipping + inhibice myostatinu).

Přednáška 2

Exon skipping zlepšení účinnosti a podání

Prof. Steve Wilton, Dr. Mike Gait, Dr. Aurelie Goyenvalle

- Princip exon skippingu – viz. výše
- Použití morpholino oligonucleotidů (AVI biopharma), zlepšení průniku Morpholino oligonucleotidů do jádra buňky za pomocí CPPs (cell penetrating peptide) a další generace tzv. PIP – umožňují průnik do srdečních buněk
- Jednotlivé odpovědi na terapii budou různé vzhledem k:
  - Různě vytvořeným dystrofinovým izomorfům
  - Rozsahu patologie před léčbou
  - Genetickému pozadí
  - Delecím - break points?
  - DNA polymorphismu

Přednáška 3

Jak napomůže regulatorní rámec podpořit vývoj nových genových terapií pro DMD

- *Dr. Pavel Balabanov EMeA (European Medicines Agency)*

- Cílem je podpořit a ochránit zdraví veřejnosti.
- Regulátor vyhodnocuje benefit/riziko každé terapie, klinický benefit musí být jasný.
- Výzvy u vzácných onemocnění:
  - Omezený počet lidí (zvláštní status sirotčích léků – orphan drugs, vydána pravidla – zkrácený schvalovací proces)
  - Statistická data
  - Konečné výsledky (end points)
- Výrobcům doporučeno zahájit dialog s regulátorem hned na počátku a udržovat průběžně kontakt.

Přednáška 4

Zlepšení designu klinických studií a jejich výsledků

Prof. Kate Bushby

- Jak správně porozumět studiím prováděným na zvířatech, tak aby byly vybrány nejvhodnější kandidátní molekuly?
- Jaký je nejlepší způsob studie léků v klinických testech?
- Klíčem je design studie a výsledky (od myši k člověku)

Přednáška 4

Zlepšení designu klinických studií a jejich výsledků (pokračování)

- Treat NMD v rámci sekce výzkumu vydala protokol pro experimenty – pre-klinické studie
- Biomarkery:
  - K určení / stratifikaci závažnosti onemocnění
  - Vyžadují vysoce výkonné metodologie a důslednou verifikaci
  - Možný prostředek ke zlepšení studií a k předpovědi účinnosti terapie
  - Žádné biomarkery nejsou zatím kvalifikovány pro DMD

Přednáška 4

Zlepšení designu klinických studií a jejich výsledků (pokračování)

- Jak měřit výsledky studií?

- Závisí na desingu a fázi studie, skupině pacientů
- Klinicky smysluplná změna je klíčová, primární a sekundární výsledky musí být stanoveny hned na počátku studie.
- V rámci setkání ve Washington DC, červen 2010 byly sdíleny údaje o studiích přirozeného vývoje více jak 1500 DMD pacientů – konzistetní data o přirozené historii,

Přednáška 4

Zlepšení designu klinických studií a jejich výsledků (pokračování)

Aplikační a vyhodnocovací proces:

TACT formulář / žádost je relevantní pro

- Vědce: zajímavé preklinické výsledky ohledně sloučenin
- Kliničtí pracovníci: Přístup k neklinickému vývojovému know how
- Průmysl: Rychlejší porozumění cílové komunitě
- Financující subjekty: prověrka může přidat hodnotu návrhu a usnadnit rozhodnutí mezi příležitostmi k financování
- Všechny skupiny: přístup k poradenství ohledně designu klinických studií, a provádění, přístup k dalším TREAT- NMD nástrojům a regulatornímu poradenství.

Přednáška 4

Zlepšení designu klinických studií a jejich výsledků (pokračování)

- Co rozhoduje o úspěchu u vzácných onemocnění?

- Silné pacientské organizace, které pohání (a financují) výzkum
- Registry pacientů
- Silné partnerství:
  - Akademické
  - Obhájci
  - Průmysl
  - Regulátoři

Výzkum DMD v Číně

Prof. Haifang Yin Tianjin

- Věnuje se exon skippingu
- V rámci Číny jsou centra péče pouze v industriálních oblastech (pacientům s ostatních regionů může cesta do centra trvat i 6 dní vlakem)
- V Číně neexistuje systém veřejného zdravotního pojištění (pacient si vše hradí sám).
- Používané terapie:
  - Tradiční čínská medicína, rehabilitace
- Studie
  - Kmenové buňky
  - Microdystrophin

Informace k výzkumu

Nick Catlin – velmi stručný vstup

- Diverzita pacientů
- Spolupráce a partnerství s Biofarmaceutickými společnostmi
- Porozumět výsledkům studie, transparentnost
- Vyvarovat se přílišným očekáváním

Přednáška 7

Vzácná onemocnění a personalisované léky

Padraig Wright – Vice president Clinical neurosciences, GSK

- Aliance s biofarmaceutickými firmami, které vyvinuly léky na vzácná onemocnění (Fabry, Thalassemie, Hunteruv syndrom)
- Aliance s firmou Prosensa – terapie pro DMD exon skipping, GSK2402968 (dříve PRO – 051). Fáze klinických testů II a III pro regulatorní schválení léku byly zahájeny.

AVI 4658 Klinické testy

Dr Steve Shrewsbury – AVI Biopharma

- Exon skipping (morpholino-oligomery)
- Ve Velké Británii proběhlo klinické testování Fáze I, dle zástupce této společnosti nebyla tak úspěšná jak se očekávalo. Dle prezentovaných grafů byla dobrá odpověď na terapii u 3 pacientů ze vzorku. Nicméně firma bude pokračovat ve fázi II klinických testů, ale pouze v USA. Ačkoliv byli rodiče dětí, které se účastnili klinického testování (dle diskuse, která probíhala v sále) předtím ujišťovaní, že se jejich děti budou testů nadále účastnit. V sále se strhla velmi bouřlivá diskuse, přítomni byli rodiče právě těchto dětí. Tato firma nezvážila ani možnost aby byla terapie podávána alespoň těm dětem u nichž se projevil efekt!

Přednáška 9

Vývoj Idebenone (Catena) jako terapie pro DMD

Dr. Raffaele Robino Santhera

- Napomáhá mitochondriálnímu elektronovému toku, použití pro onemocnění spojená s mitochondriální dysfunkcí a nedostatkem ATP. Lék je licencovaný v Kanadě pro léčbu symptomatické Friedrich ataxie.
- Jasným vědeckým důvodem pro testování Idebenone pro DMD je vysoký oxidativní stres spojený s tímto onemocněním.

Vývoj Idebenone (Catena) jako terapie pro DMD pokračování

- V Belgii proběhla fáze II (DELPHI) klinických testů s dobrým výsledkem. Idebenone je bezpečné, dobře tolerované. Zlepšilo srdeční a respirační činnost. Dle zjištění z této fáze lepšího efektu u respirační funkce dosáhli pacienti, kteří zároveň neužívají steroidy

- Nyní probíha fáze III (DELOS) klinických testů, které se účastní 240 pacientů, kteří jsou rozděleni do skupin s a bez kortikoidů.

Přednáška 9

Vývoj Idebenone (Catena) jako terapie pro DMD pokračování

Kriteria pro zahrnutí do klinického testování:

- Pacienti 10 až 18 let
- Dokumentovaná (potvrzená) diagnoza DMD
- Reprodukční opakovaný test PEF v rámci 15% prvního vyhodnocení
- Chodící i nechodící pacienti

Vyloučeni:

- Pacienti vyžadující asistovanou ventilaci
- Pacienti s hypoventilací způsobenou DMD, nebo jiným respiračním onemocněním
- Symptomatické selhání srdce
- Souběžná medikace mající potlačující/podporující efekt na respiraci
- Plánovaná nebo očekávaná operace páteře (fixace)

Přednáška 9

Vývoj Idebenone (Catena) jako terapie pro DMD pokračování

- Dr. Rubino informoval o možnosti účastnit se klinických testů Idebenone, informace ohledně možnosti účastnit se této klinické studie jsou uvedeny na webových stránkách Treat-NMD.

PRO 044 – „rozšíření rodiny“

Dr Giles Campion, Prosensa Nizozemí

- Rna modulační terapie – exon skipping (Antisense Oligo nucleotidy)
- Prosensa kromě PRO 051, vyvijí další AONy: PRO 44 – terapie pro delece následujících exonů 43, 45, 38 - 43, 40-43, 42-43, a exony 45-54. Nyní probíhají klinické testy fáze I/IIa.
- V preklinické fázi jsou PRO 45, 53, 52 a 55.

Přednáška 11

Terapie Micro-dystrofinovými geny: následující generace

Profesor George Dickson, Royal Holloway College

- V současné době probíhá studie této potenciální terapie na dystrofických myších a následně psech – oproti týmu J. Mendella je použita optimizovaný nosič (AAV vector). Snaha je dosáhnout toho, aby exprese dystrophinu byla omezena na svalovou buňku, s cílem vyhnout se imunitní reakci.

Ataluren – vývoj v klinických studiích

Dr. Stuart Peltz (CEO PTC)

- Na základě opětovného vyhodnocení klinického testu fáze 2b, bylo zjištěno, že Ataluren (terapie pro mutaci Stop kodon) zpomaluje ztrátu chůze u pacientů s DMD u nízkých dávek podávaného léčiva. Dr. Peltz zmínil problém se vzorky biopsií, které obdrželi od jednotlivých klinik kde se testy prováděli. Řada vzorků byla ve velmi špatné kvalitě a tudíž značně ztížila interpretaci výsledků. Společnost PTC bude pokračovat v další klinické studii, v červenci příštího roku je plánováno zahájit jednání s regulátory ohledně komercializace. Partnerem pro komercializaci léku v Evropě je společnost Genzyme.

BMN 195 postup klinické studie

Dr. Jackie Walling (Biomarin)

- Tento potenciální lék cílil na upregulaci utrophinu. V rámci preklinických studií byla upregulace utrophinu pomocí BMN 195 prokázána, nicméně v rámci klinické studie na pacientech fáze I, se účinnost potenciálního léku nepotvrdila a klinické testování bylo zastaveno. V současné době probíhá reformulace potenciálního léčiva (molekuly) společností Summit plc.