



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Пропуск экзона при МДД

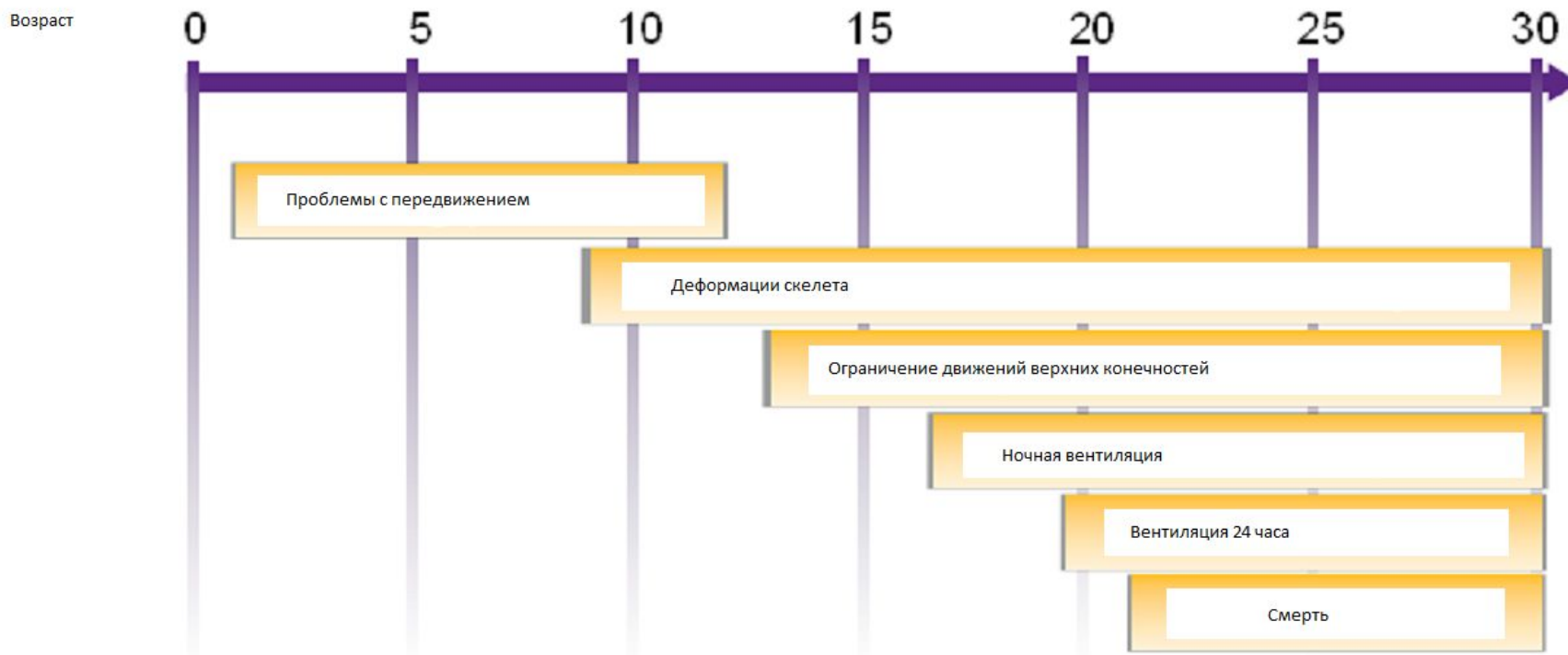
25 мая 2012



МойМио
Мы боремся, Мы победим.

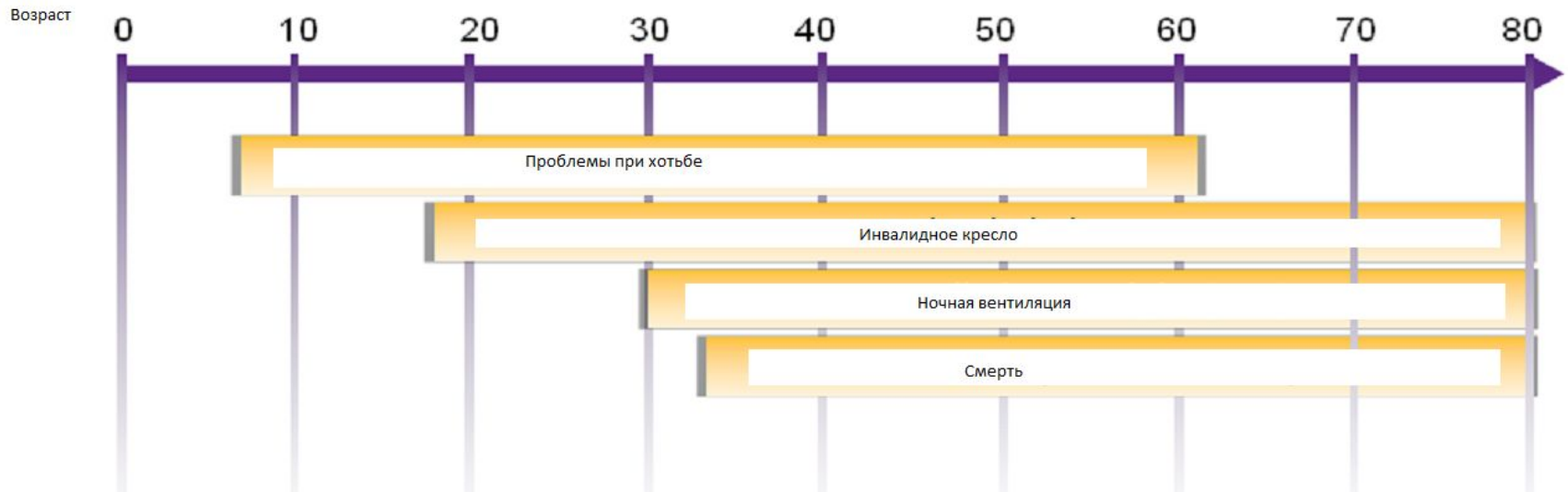


Миодистрофия Дюшенна

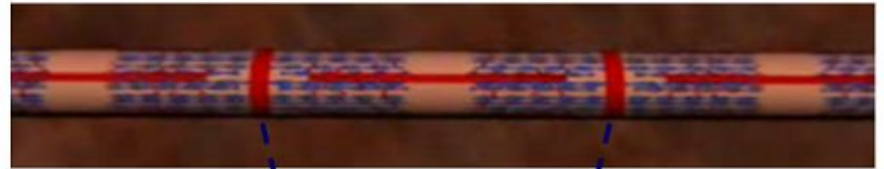
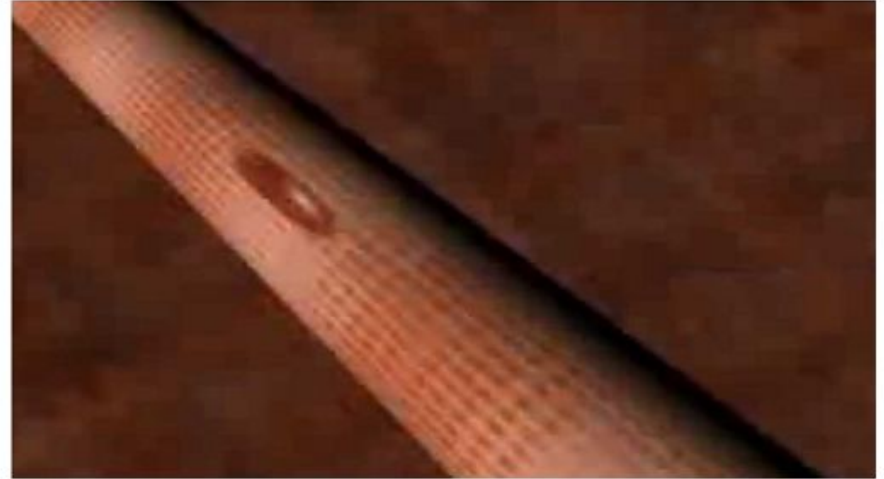
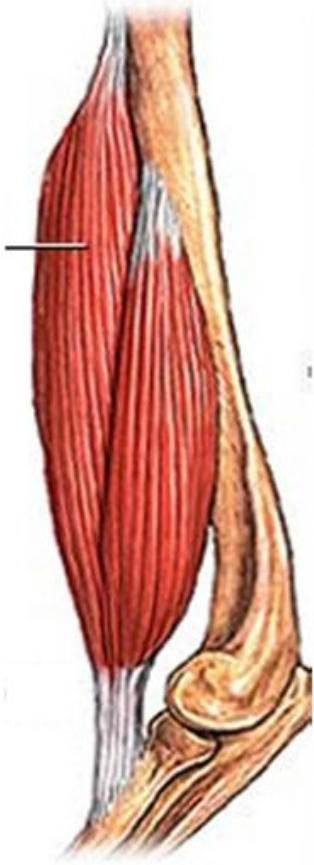




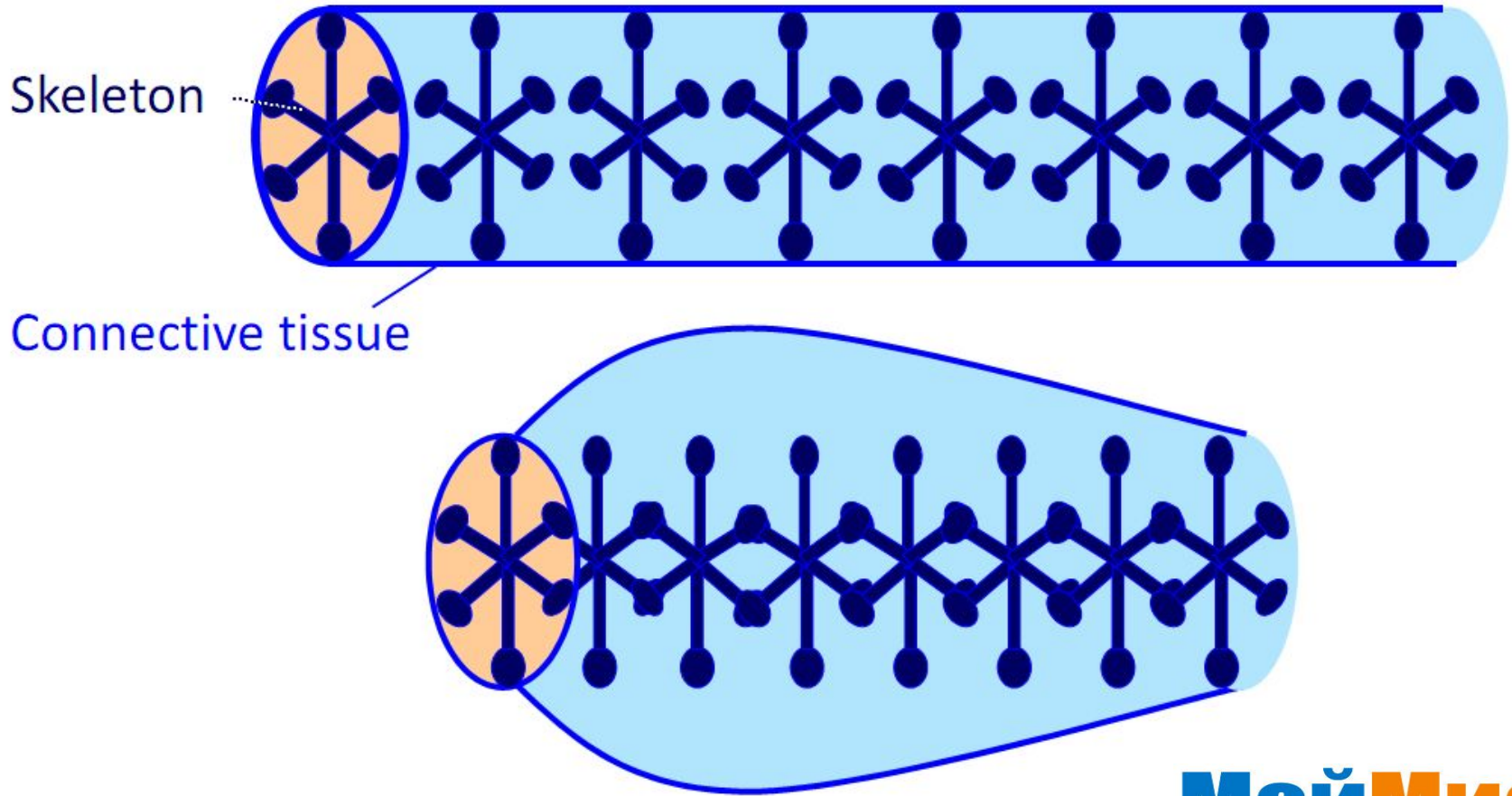
Миодистрофия Беккера



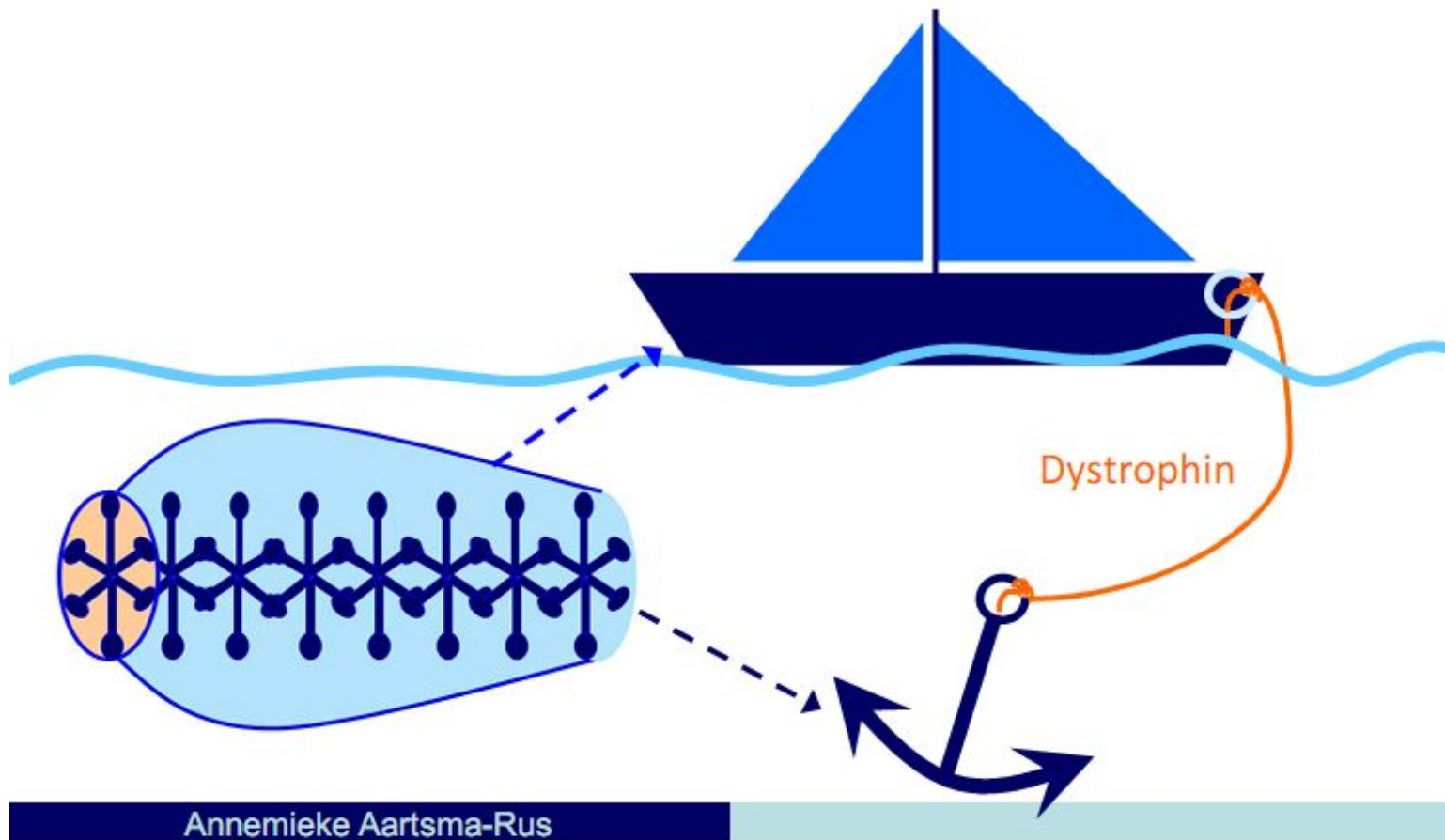
Мышцы



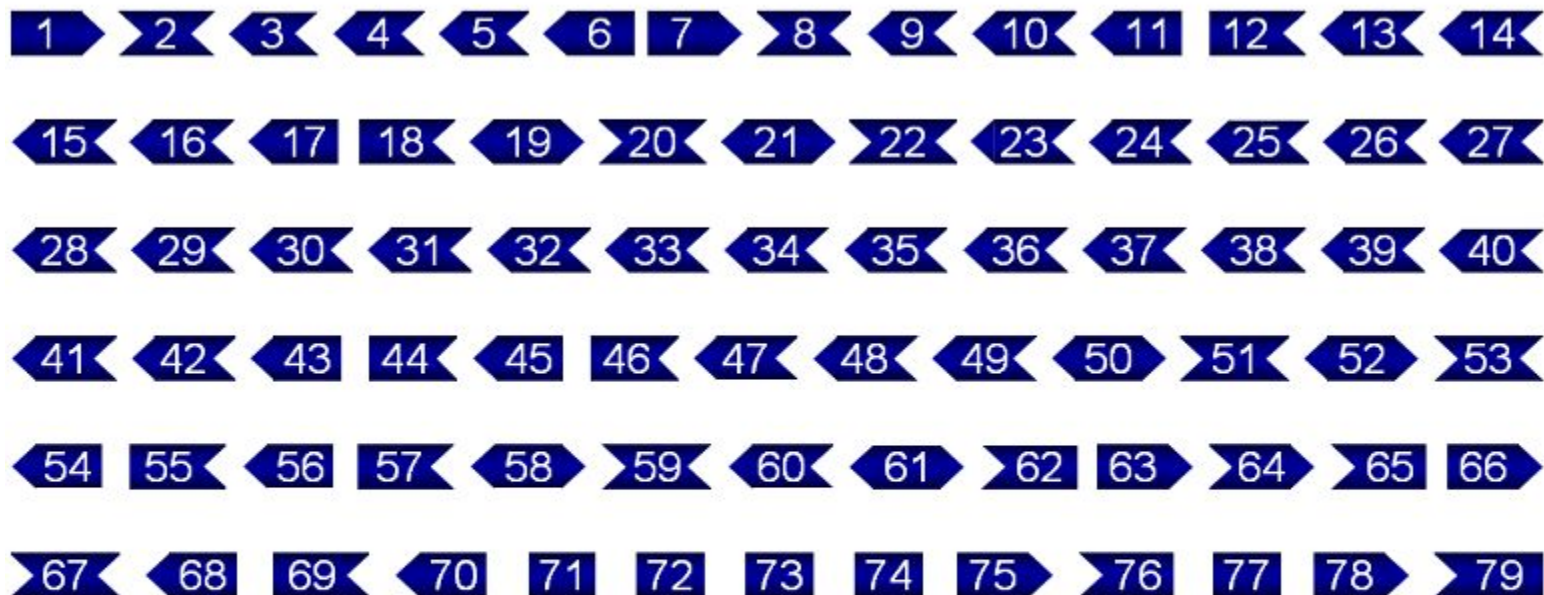
Мышечные волокна



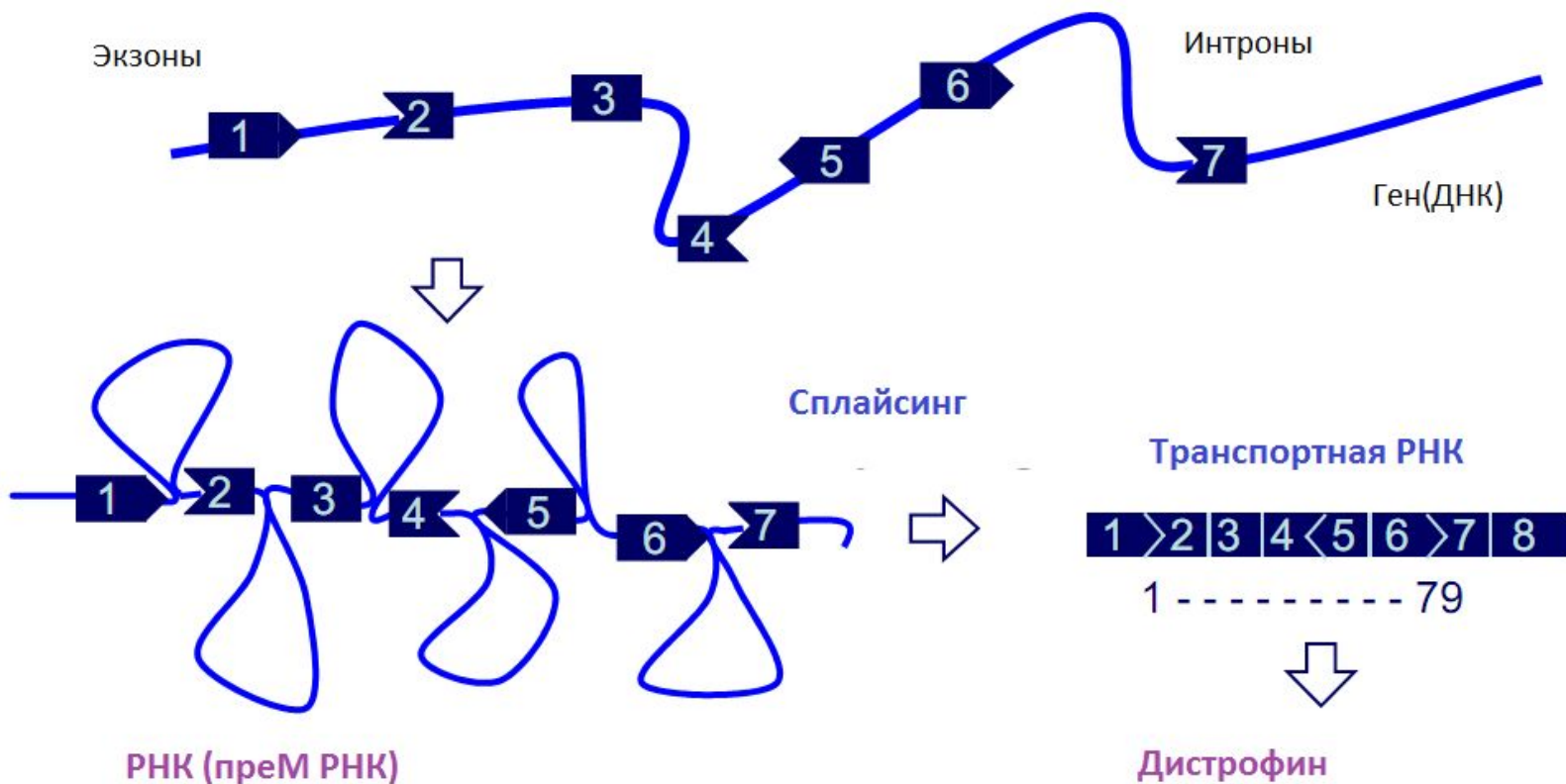
Дистрофин



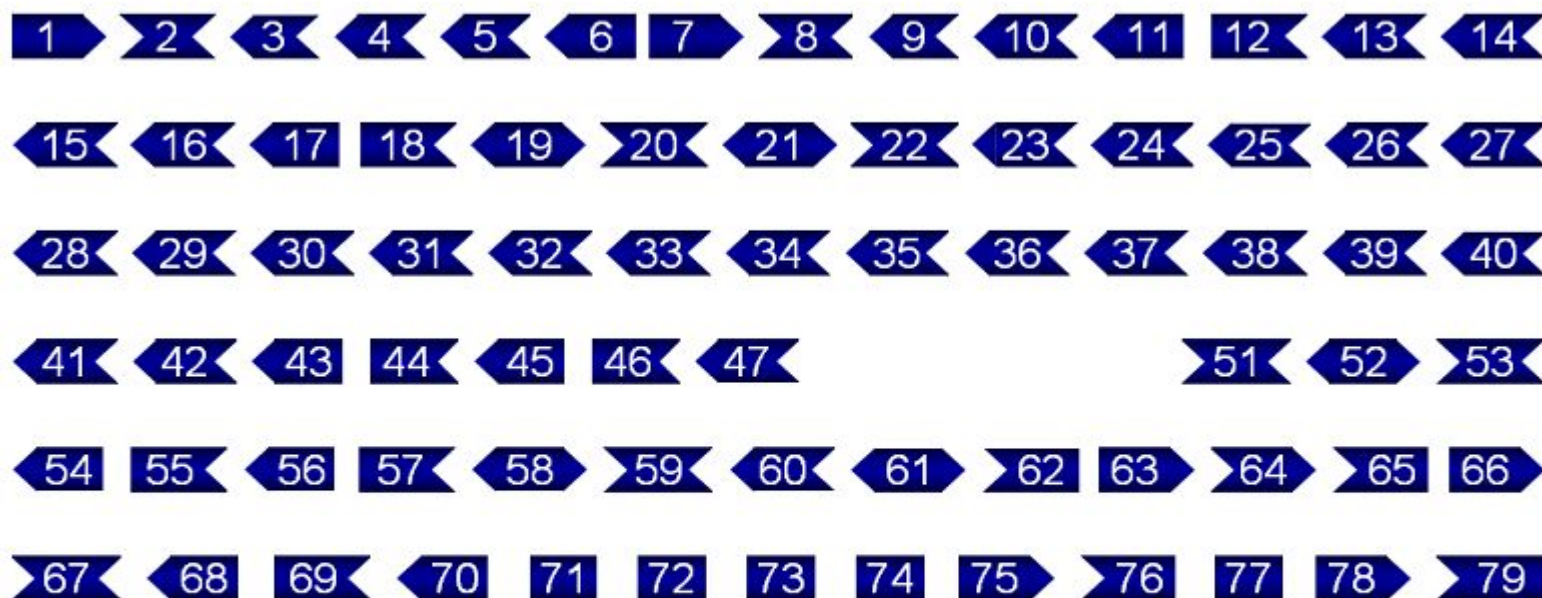
Ген дистрофина



Сплайсинг

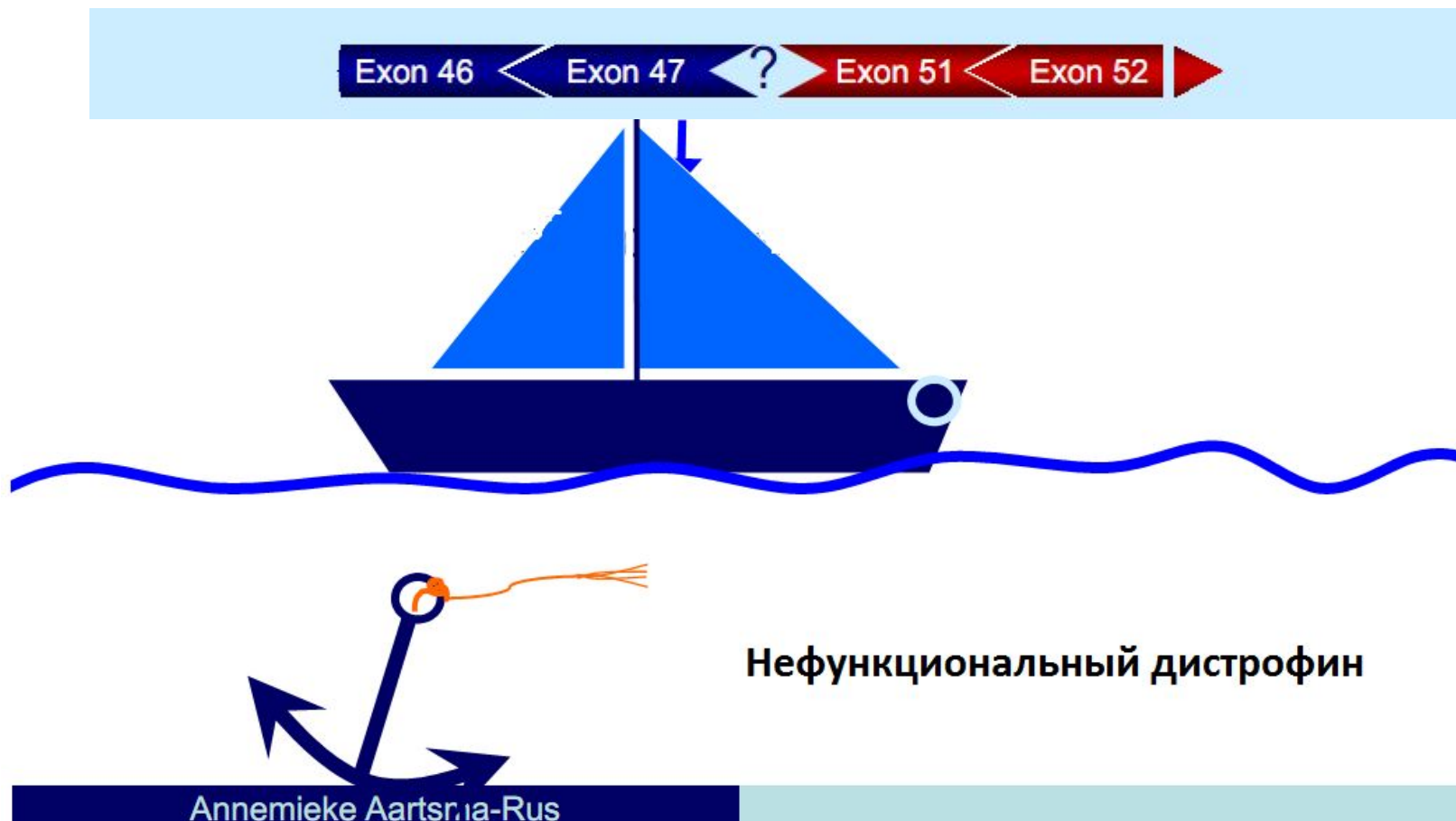


Нарушение рамки считывания

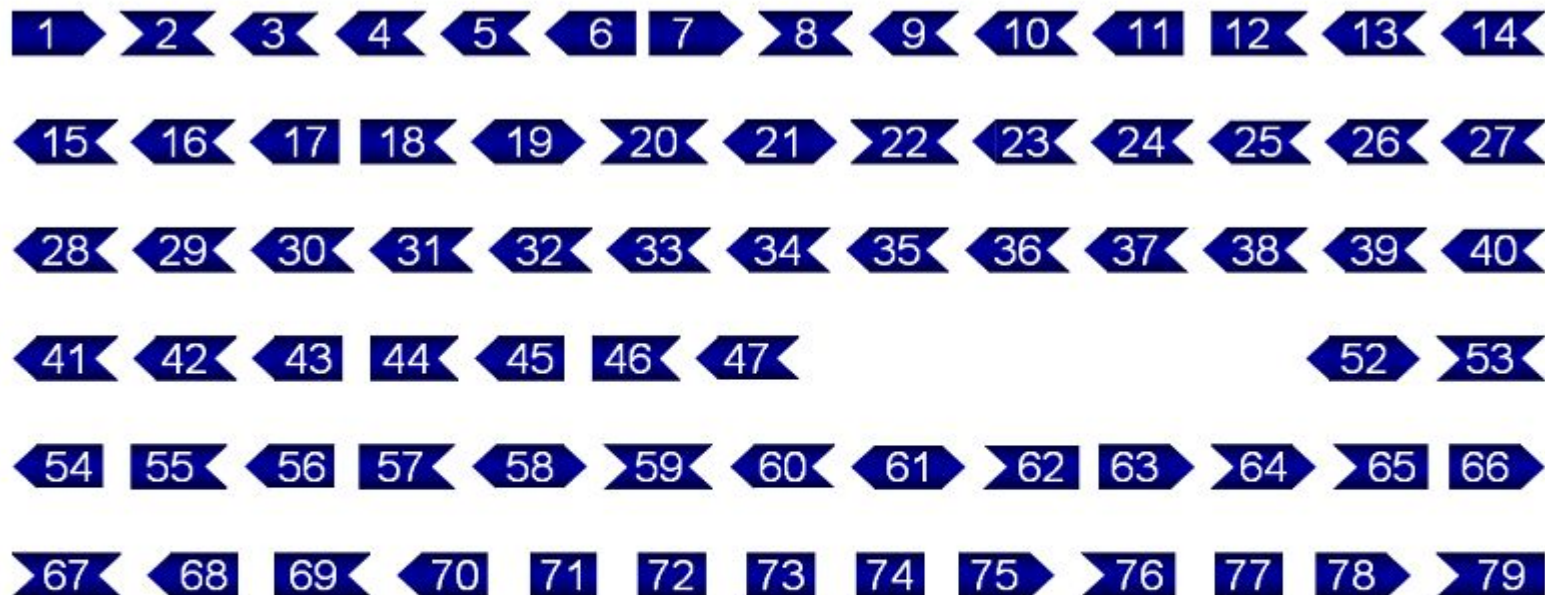


Annemieke Aartsma-Rus

Нарушение рамки считывания

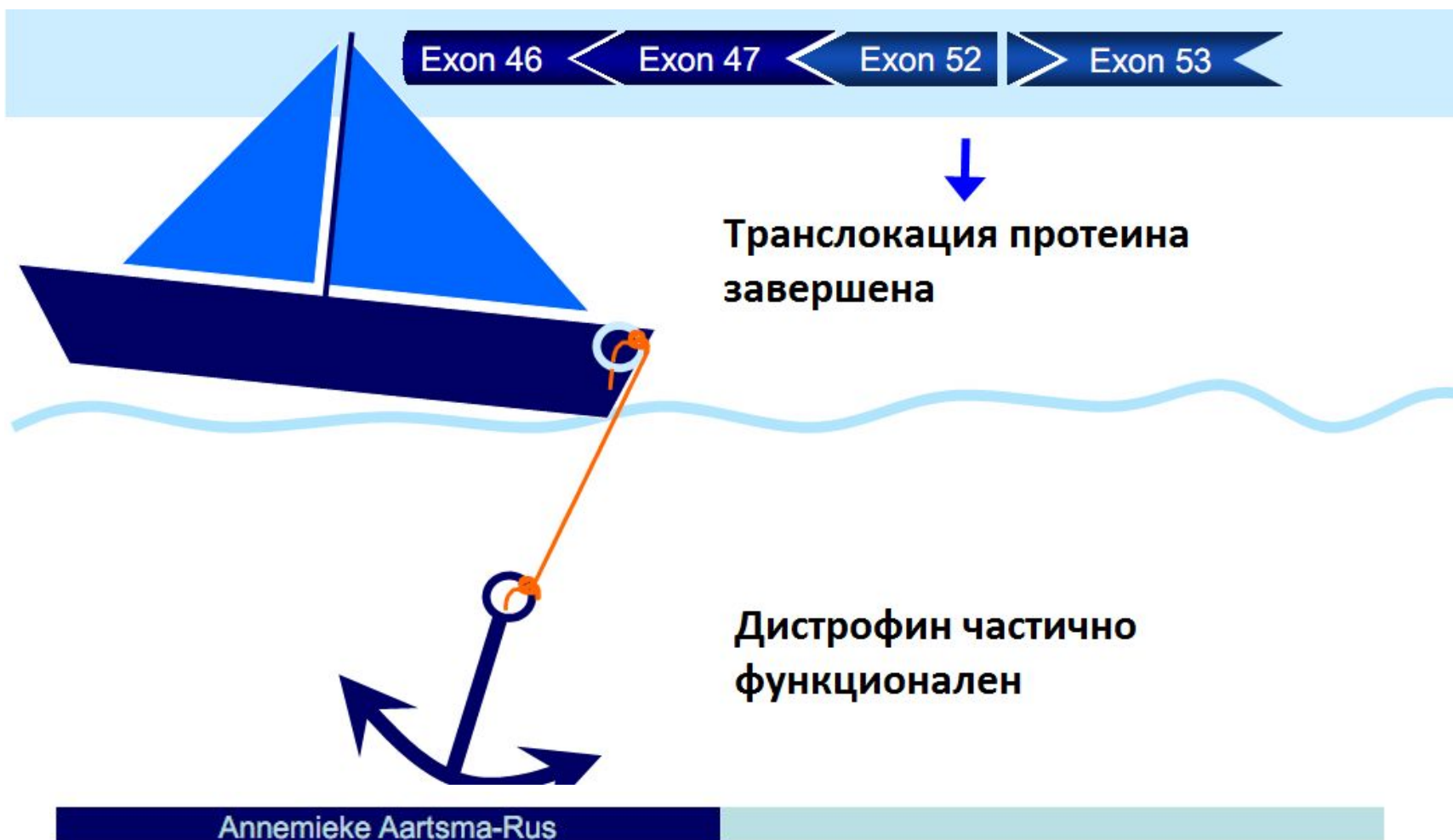


Рамка считывания сохранена. Миодистрофия Беккера



Annemieke Aartsma-Rus

Миодистрофия Беккера

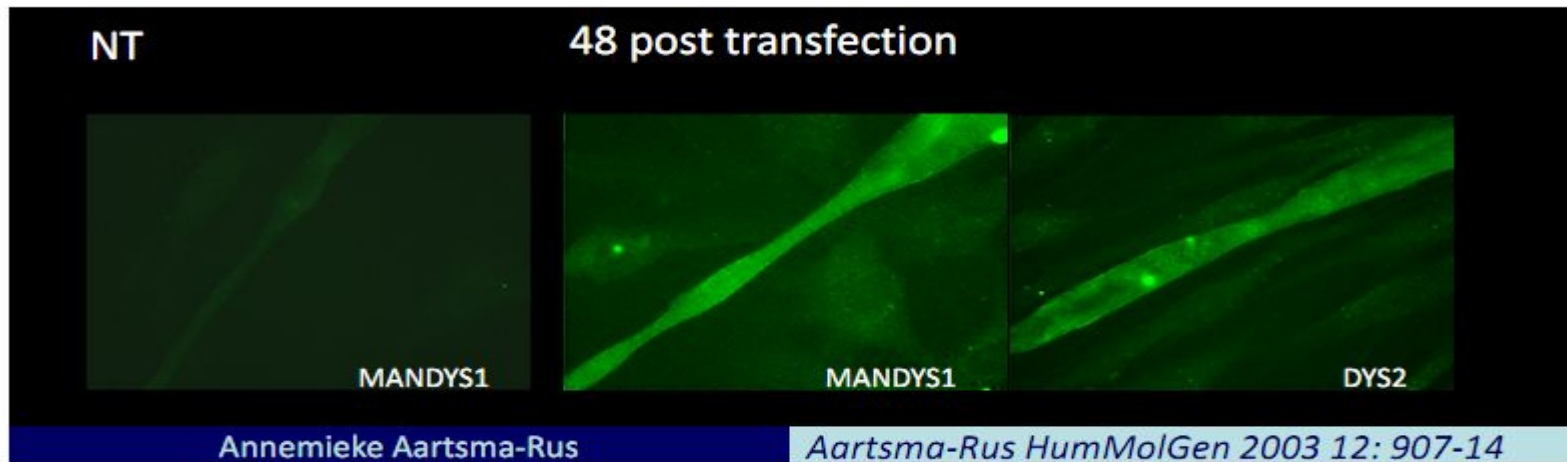
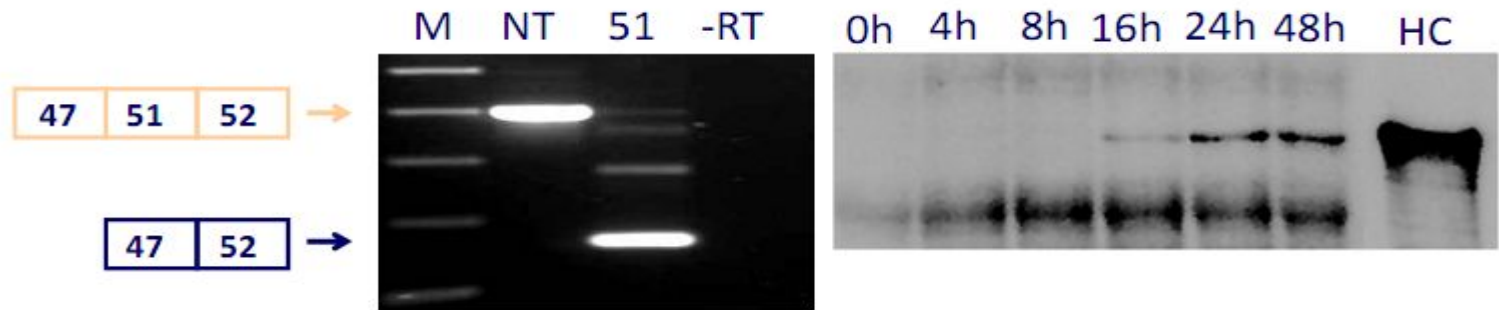


Пропуск экзона: восстановление рамки считывания



Annemieke Aartsma-Rus

Пропуск экзона 51 (дьюелеция экзонов 48-50)



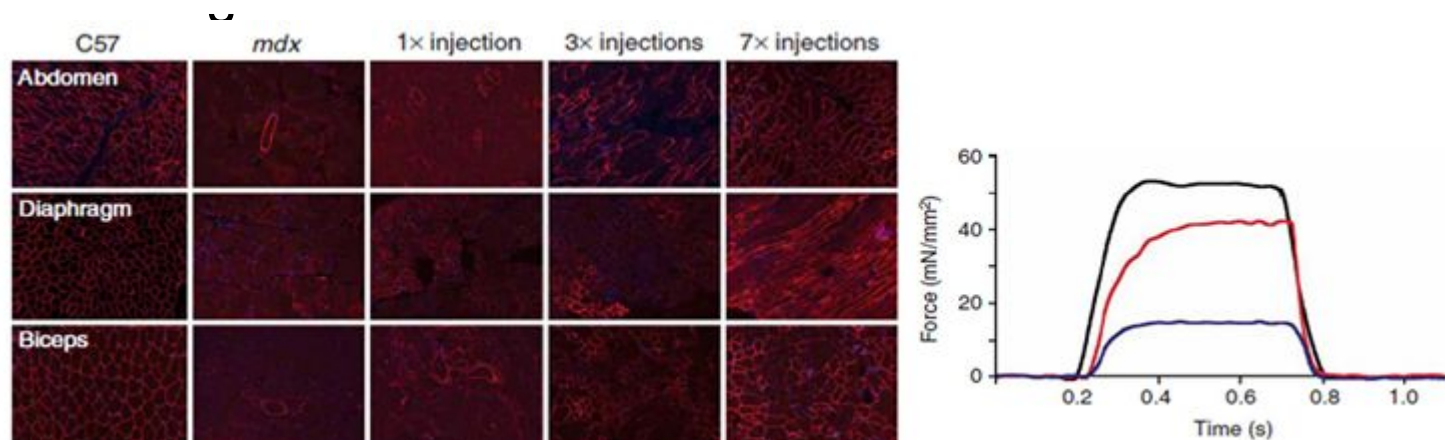
MDX МЫШИ



- Естественная модель
- Делеция экзона 23
- Дефицит дистрофина
- Нарушение мышечной функции
- Меньшие проявления болезни, чем у человека
- Пропуск экзона 23 восстанавливает ген, синтез дистрофина и функциональные нарушения после внутримышечной инъекции АОН

Пропуск экзона

- Пропуск экзона и синтез дистрофина подтверждены на культурах клеток человека
- Пропуск экзона и улучшение мышечной функции подтверждены на модели



Применимость



hotspot

Exon	All mutations	Deletions	Duplications	Small mutations
51	13.0%	19.1%	0.3%	3.0%
45	8.1%	11.8%	0.2%	2.2%
53	7.7%	11.4%	0.1%	1.5%
44	6.2%	8.85	0.4%	2.7%
46	4.3%	6.2%	0.2%	1.6%
52	4.1%	5.7%	0.5%	2.3%
50	4.0%	5.6%	0.2%	1.9%

PROSENSA

The Company

Corporate

Technology

Product Development

'Innovative RNA-based Therapeutics

acting at

the cause of the disease'

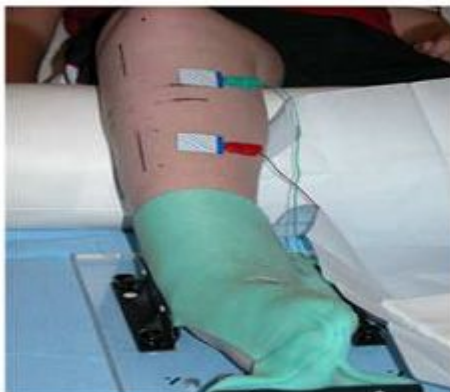
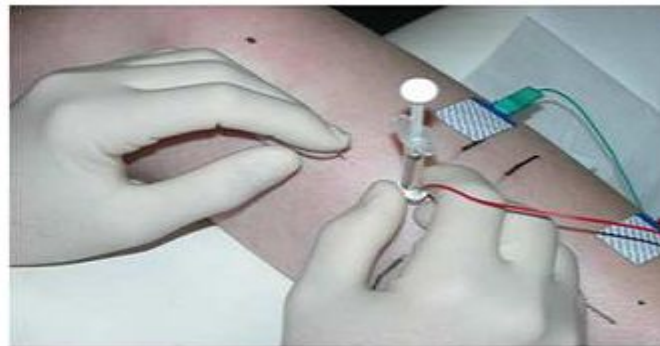
МойМио
Мы боремся, Мы победим.

Первые клинические испытания

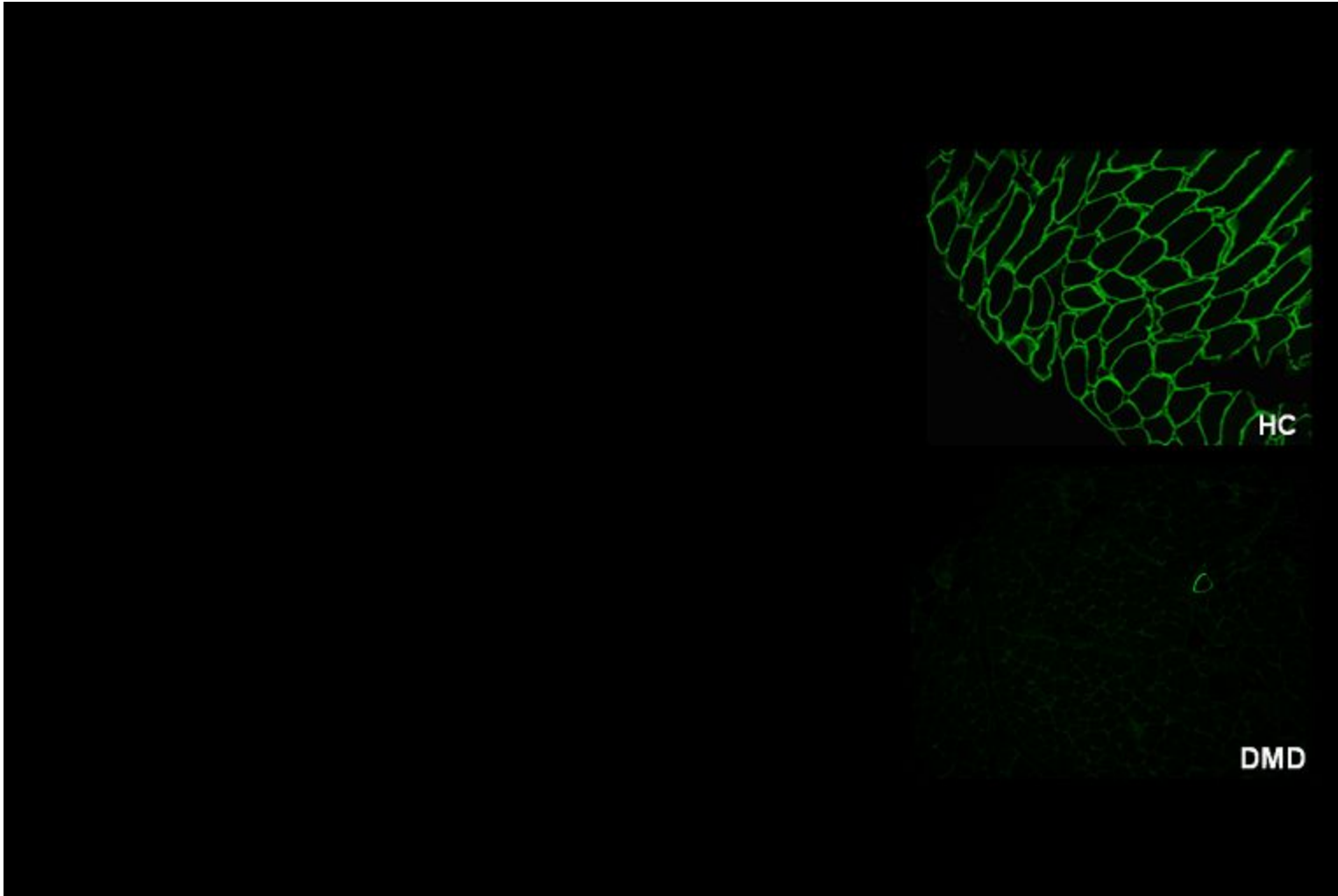
- Одна доза, один центр исследования
- 4 пациента в возрасте 8-16 лет
- Одна инъекция препарата в мышцы
- Биопсия через 4 недели
- Пропуск экзона? Дистрофин?
Безопасность?



Первые клинические испытания



Annemieke Aartsma-Rus



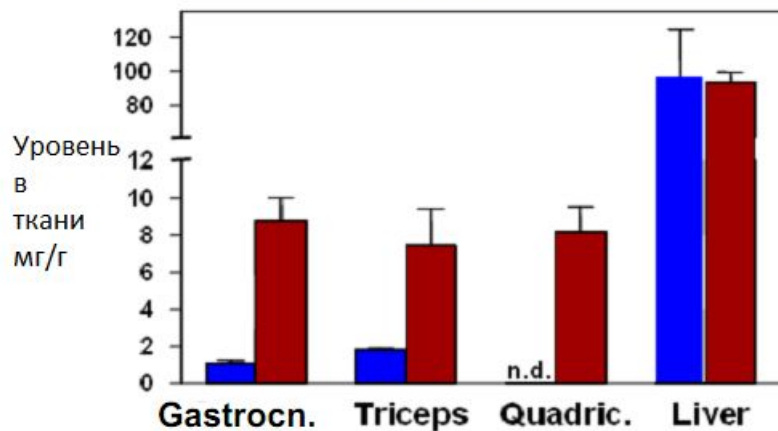
Внутримышечные исследования

- Пропуск экзона у всех пациентов
- Не наблюдалось токсических эффектов
- Уровень дистрофина 17-35%
- Уровень дистрофин-положительных волокон 64-97%
- Необходимо системное лечение

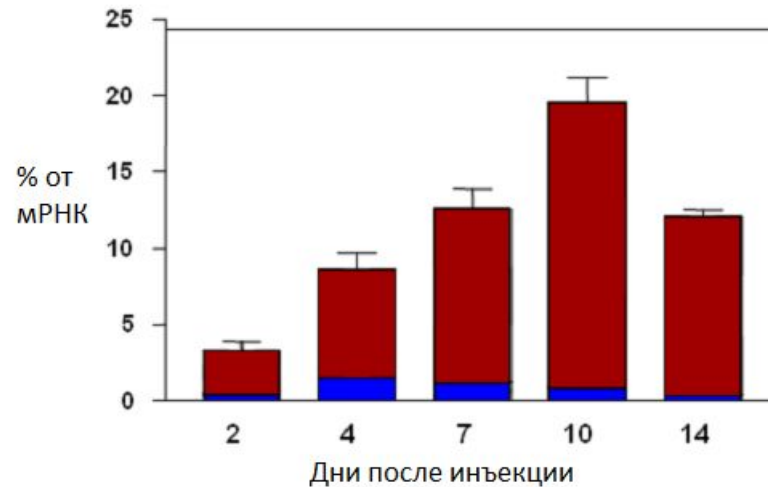
Системное лечение

Уровни АОН в мышцах и печени

(ELISA)

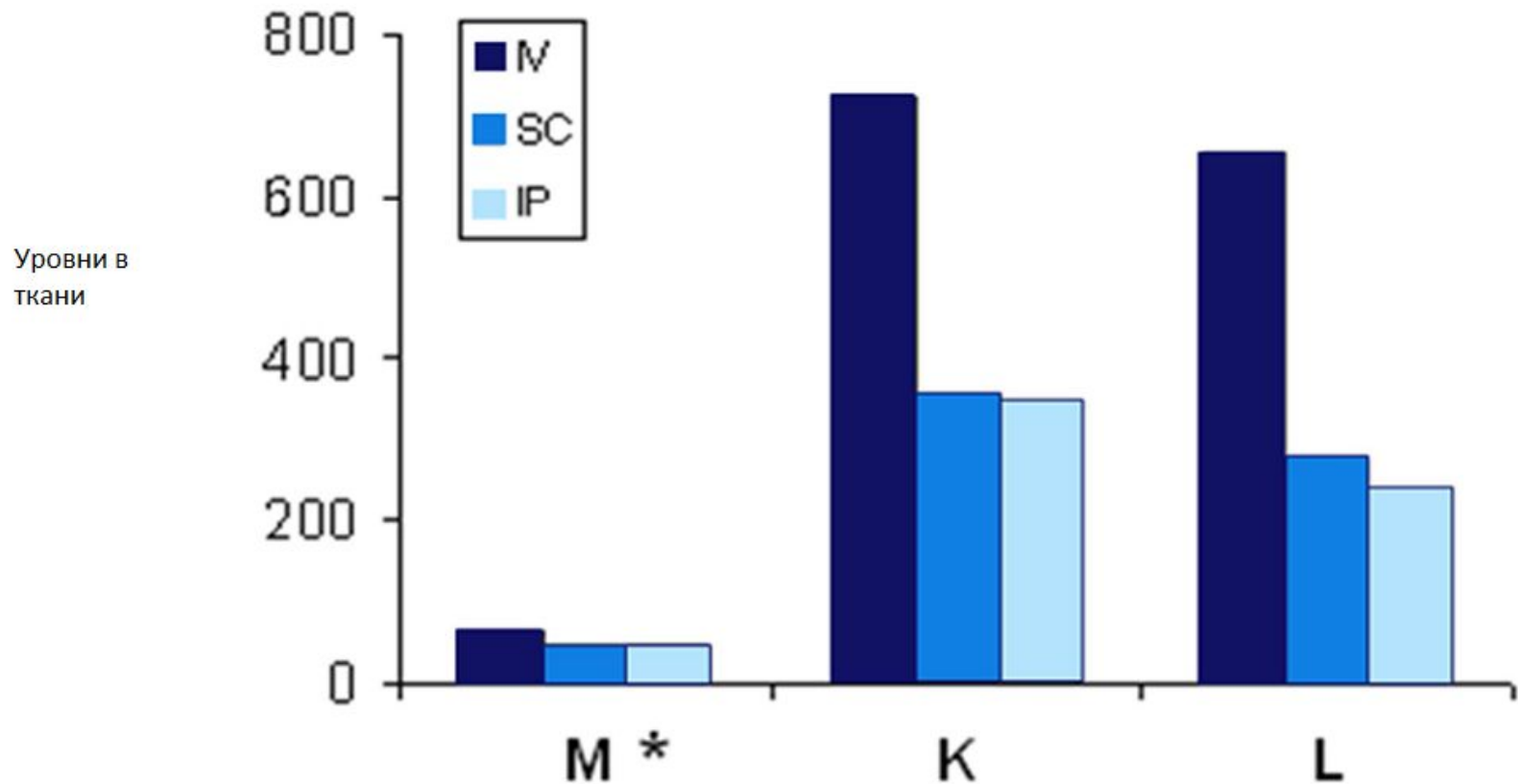


Пропуск экзона 23 (ОТ-ПЦР)



■ Дикий тип
■ mdx мыши

Системное лечение



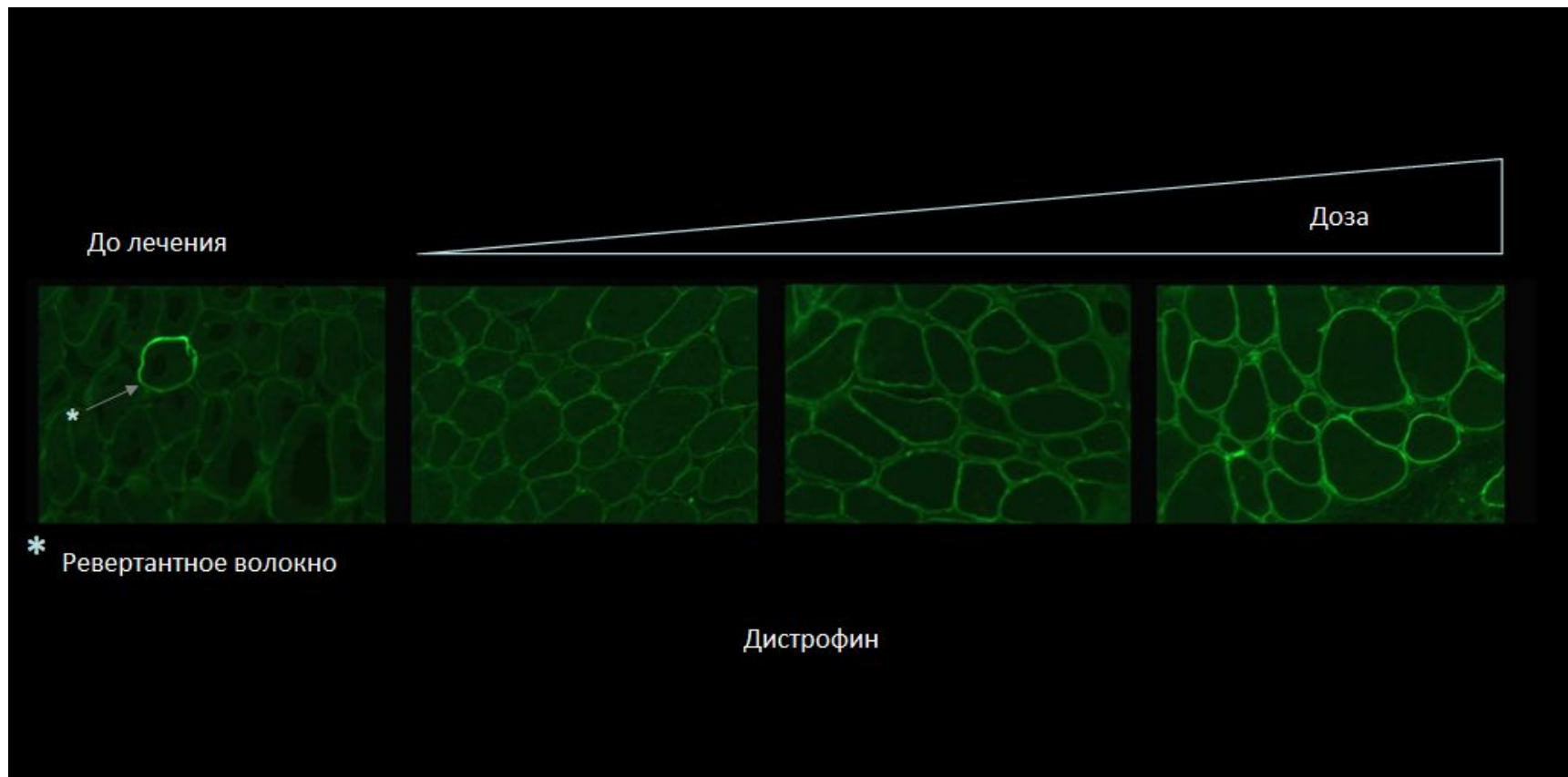
Системное исследование 20MEPS (GSK | Prosenia)

- Подкожные инъекции
- Еженедельно 5 недель
- 3 пациента в группе
- Биопсия через месяц после последней инъекции
- Не сообщалось о побочных эффектах

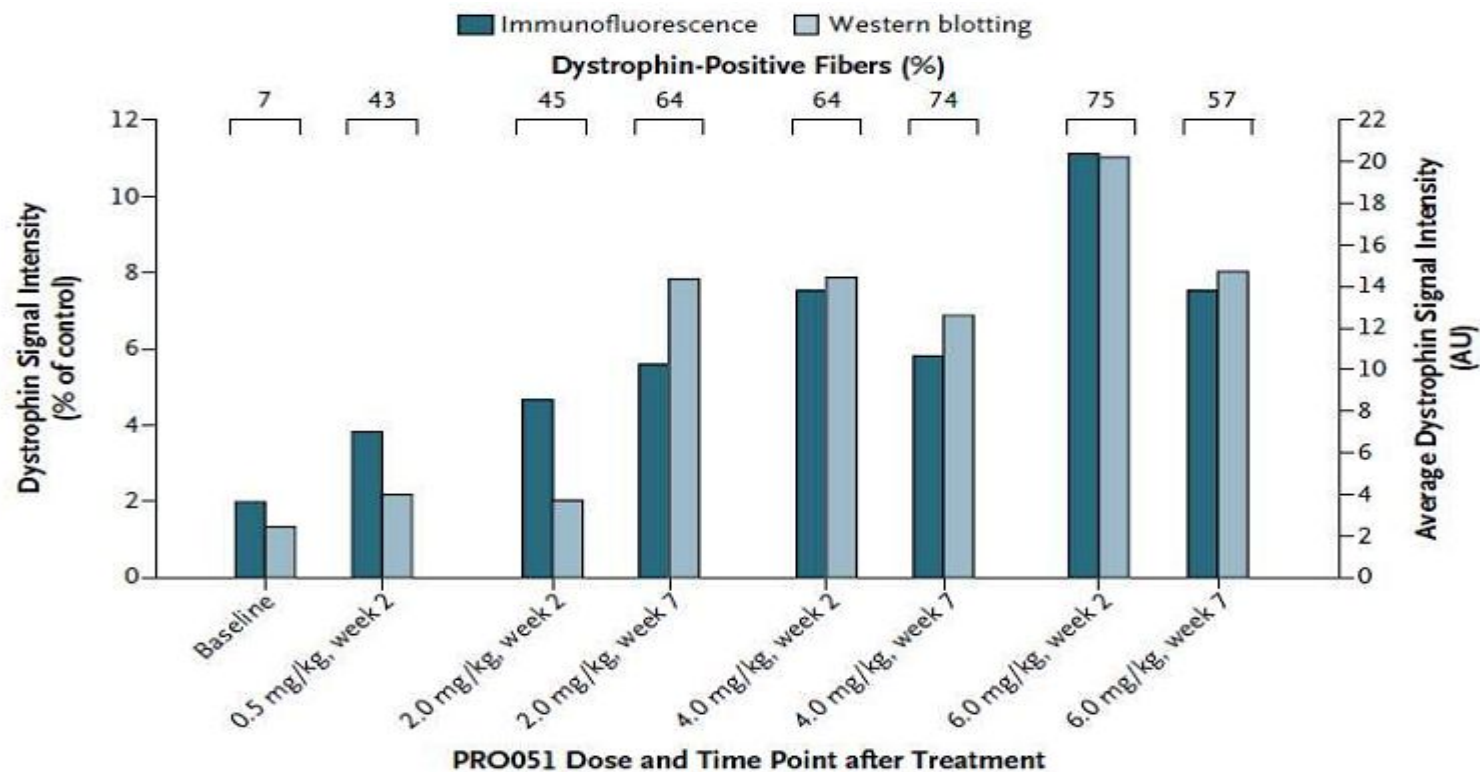
Открытое исследование

Все пациенты получили 6 мг\кг подкожно

Системное исследование 20MEPS (GSK | Prosenia)



Системное исследование 20MEPS (GSK | Prosenia)



Annemieke Aartsma-Rus

Goemans et al, NEJM 2011, 364: 1513-22

Характеристики субъектов

- Все 12 пациентов начали исследование
- Стадия МДД
 - Не передвигающийся самостоятельно- 1
 - Стабильные, способные к передвижению – 7
 - Способные к передвижению с признаками ухудшения- 4
- Все принимали стероиды один год до исследования

	n	Dose Esc Study	Mean	SD	Median	Min	Max
Age (years)	12	9.12	10.1	2.27	10.1	5.9°	14.3
6-min walk test (m)	11* *	402	356	148	350	75*	647

Индивидуальные данные после 96 недель

Subject	Deletion	Current age years	6-minute walk test distance, m						
			Original baseline	Extension baseline	Week 48	Week 93	Change from original baseline to extension baseline	Change from extension baseline to	
								Week 48	Week 93
4	48-50	12.3	545	647	688	700	+102	+41	+53
12	45-50	11.9	468	500	485	433	+32	-15	-67
9	48-50	9.5	413	429	523	524	+16	+94	+95
2	45-50	10.0	426	406	485	554	-20	+79	+148
1	52	12.9	448	374	459	500	-74	+85	+126
11	45-50	7.9	361	350	381	422	-11	+31	+72
5	45-50	11.2	345	340	467	530	-5	+127	+190
10	45-50	14.0	375	287	338	287	-88	+51	0
6	48-50	11.6	337	263	153	-	-74	-110	-
7	48-50	13.4	300	243	146	-	-57	-97	-
3	52	13.8	310	75*	-	-	-	-	-
8	48-50	16.3	Non-ambulant						

Безопасность и переносимость после 96 недель

- Местные реакции на введение 12
 - Включают признаки воспаления и пигментацию
 - Развивались после длительного введения и были у всех пациентов
 - Во всех случаях реакции считались слабыми
- Лабораторные данные
- Почки
 - Увеличение в моче альфа 1 макроглобулина 12
 - Свидетельство об обратимости процесса (73-80 недель, 89-92)
 - Переменная протеинурия по спот-образцам мочи (n = 12)-
Подтвержденная в последующей 24-часовой моче (n = 4) все > 0,15 г/24 часа, но < 0,3 г/24
 - Повышение уровня цистатина С (> ULN) (n = 6)
- Печеночная
 - Повышение (> ULN) глутамилтрансферазы (n = 3)
- Гематологии и коагуляция
 - Снижение тромбоцитов (n = 3)

Безопасность и переносимость после 96 недель

- Лабораторные данные (продолжение)
 - Снижение С3 (<LLN) (n = 2)
 - Не выявлено анти-дистрофиновых антител (24 недель)
- Клинически значимые эффекты не обнаружены с помощью эхокардиографии или ЭКГ
- 4 серьезных осложнения не связанных с лечением
- 5 субъектов имели 1 или 2 перерыва в лечении
 - Снижение тромбоцитов (n = 3)
 - Изменения почечных маркеров (n = 1)
 - Изменения почечных / печеночных маркеров (n = 1)
 - Воспалительные реакции (n = 2)

В итоге:

- GSK2402968 как правило, хорошо переносится после 96 недель
- Нарушение функции почек, тромбоцитов и местные реакции в месте инъекции обуславливает продолжение мониторинга.
- Обратимость почечных эффектов в период отсутствия лечения
- Учитывая ожидаемое развитие болезни, обнадеживающие результаты шестиминутного теста наблюдалось у 7 из 10 мальчиков (P4.27)
- Плацебо-контролируемые исследования (DMD114117 и DMD114044) в настоящее время продолжаются

Планируемые последующие исследования

- Пропуск экзона 51
- Исследования пациентов неспособных передвигаться в США (GSK / Prosensa)
- Исследования Доза /Частота продолжаются (GSK / Prosensa)
- Фаза 3 испытания (GSK / Prosensa)
- Пропуск экзона 44 фазы I / II продолжаются (Prosensa)
- Планируется исследование пропуска экзонов 45 и 53 (Prosensa)
- Оптимизация пропуска других экзонов (52 и 55)

Переведено проектом
МОЙМИО

www.mymio.org

Оригинал презентации

http://www.facebook.com/download/101791813324898/T4S0405_A_AARTSMA-RUS.pdf