



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

# Пропуск экзона при МДД

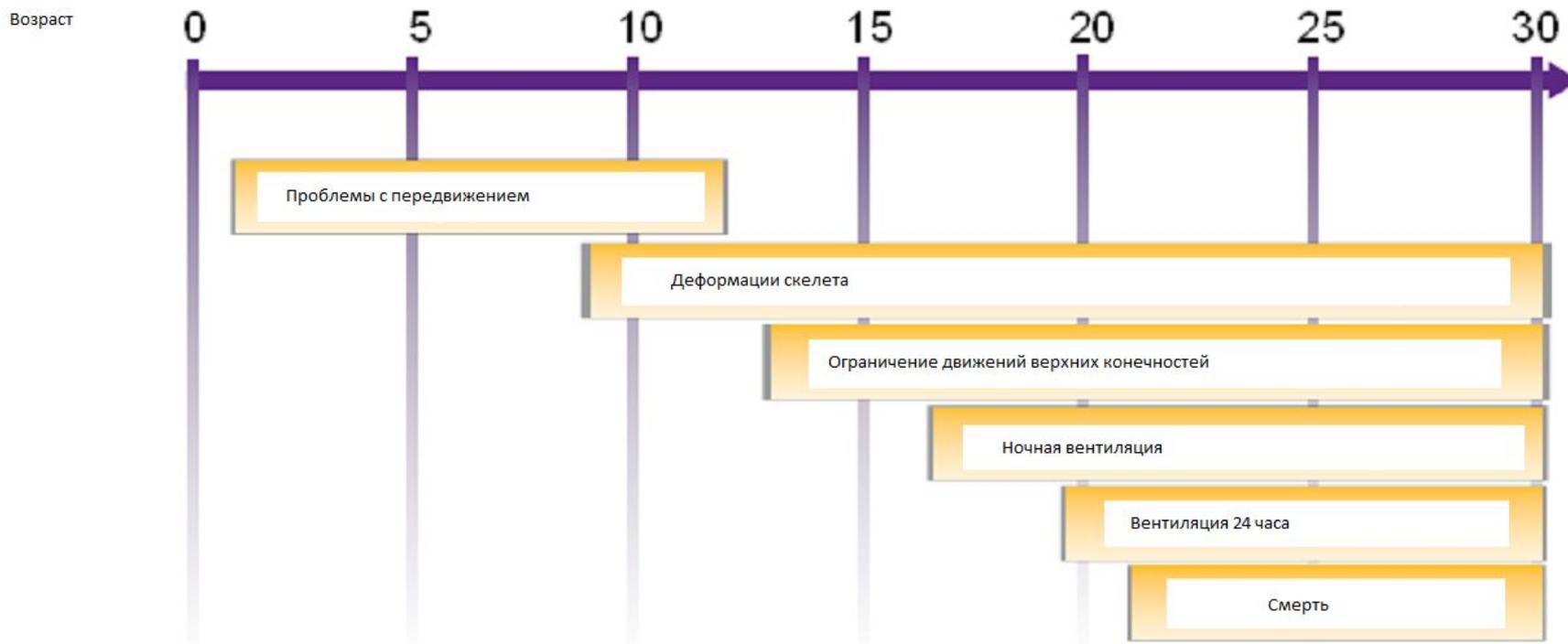
25 мая 2012



**МойМио**  
Мы боремся, Мы победим.

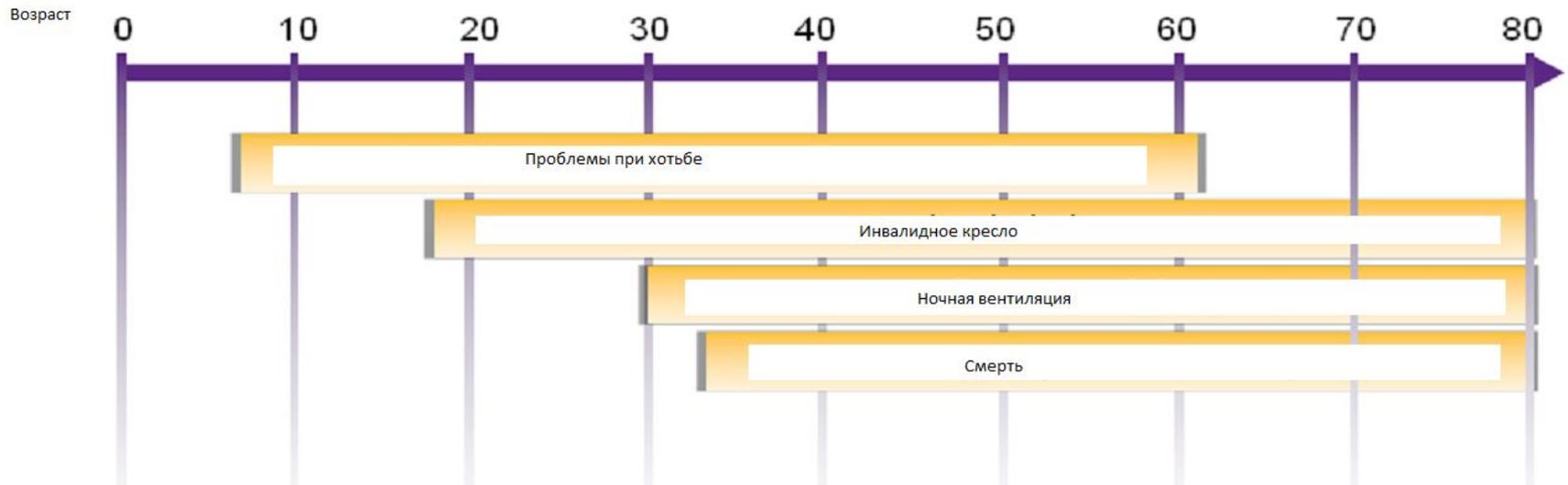


# Миодистрофия Дюшенна

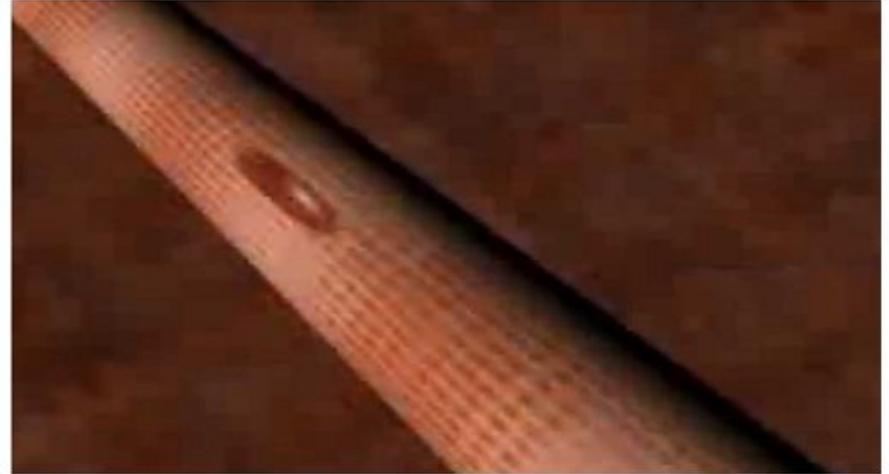
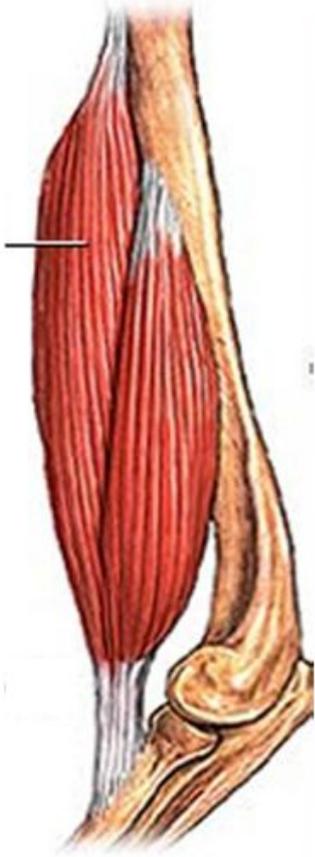




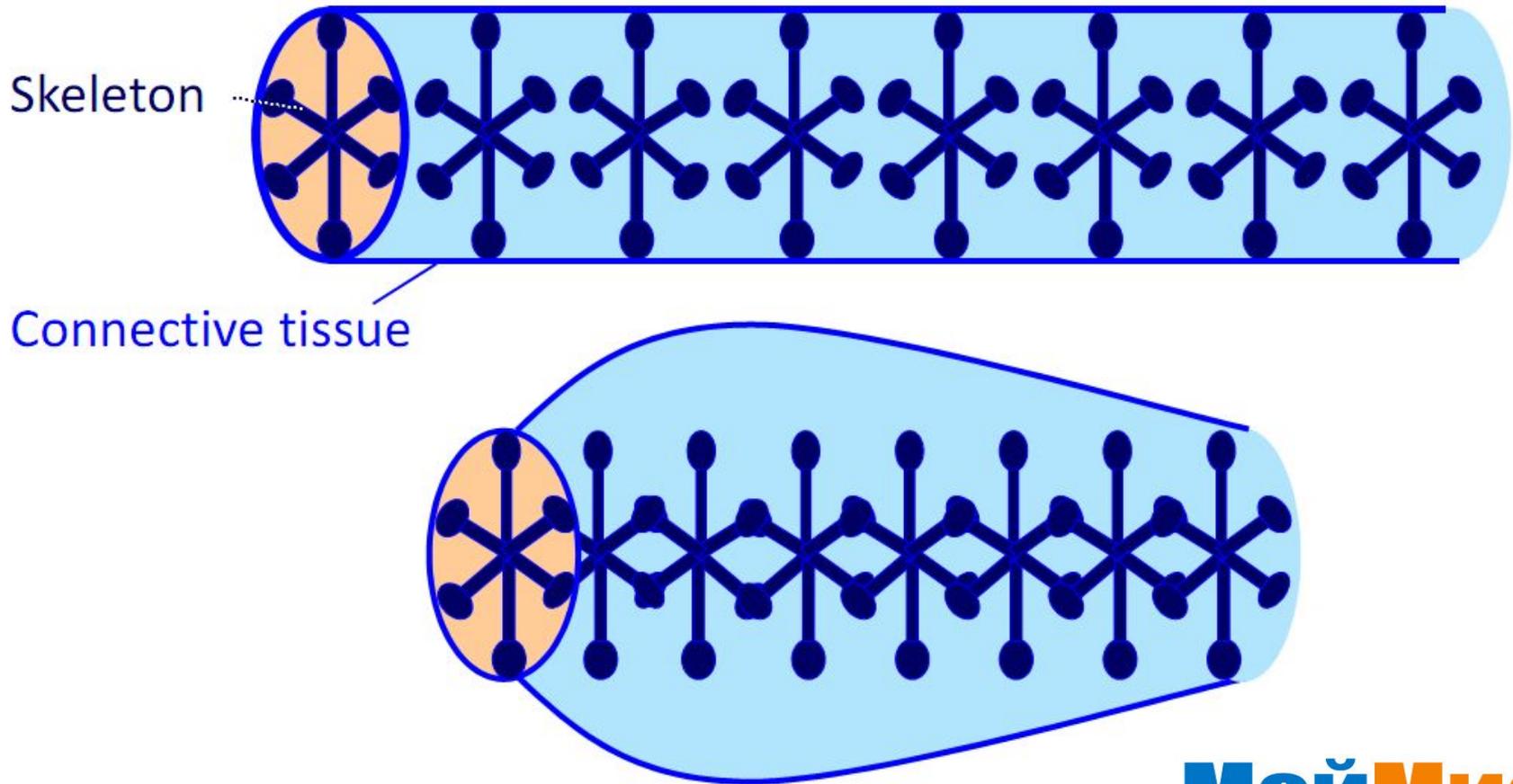
# Миодистрофия Беккера



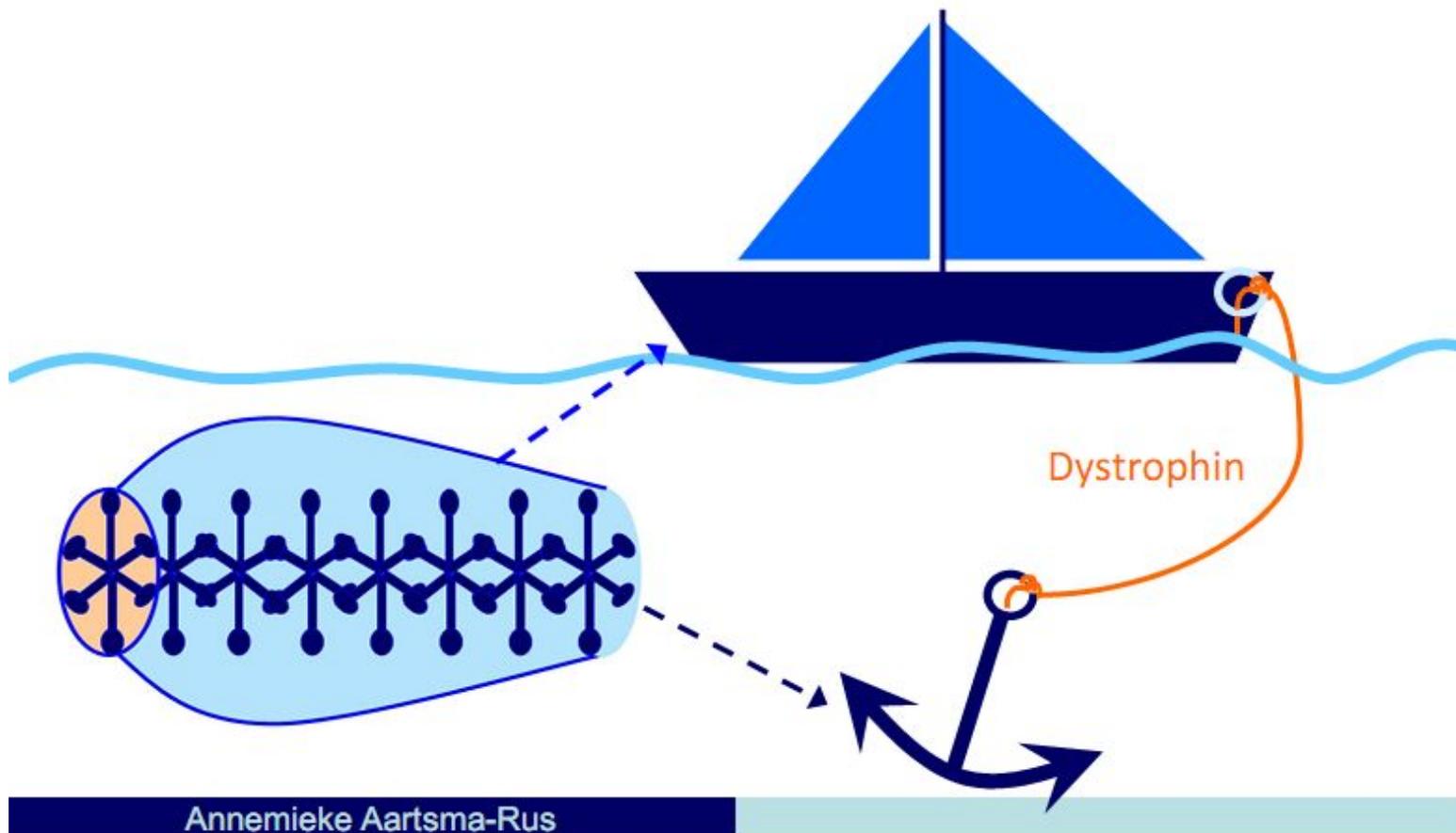
# Мышцы



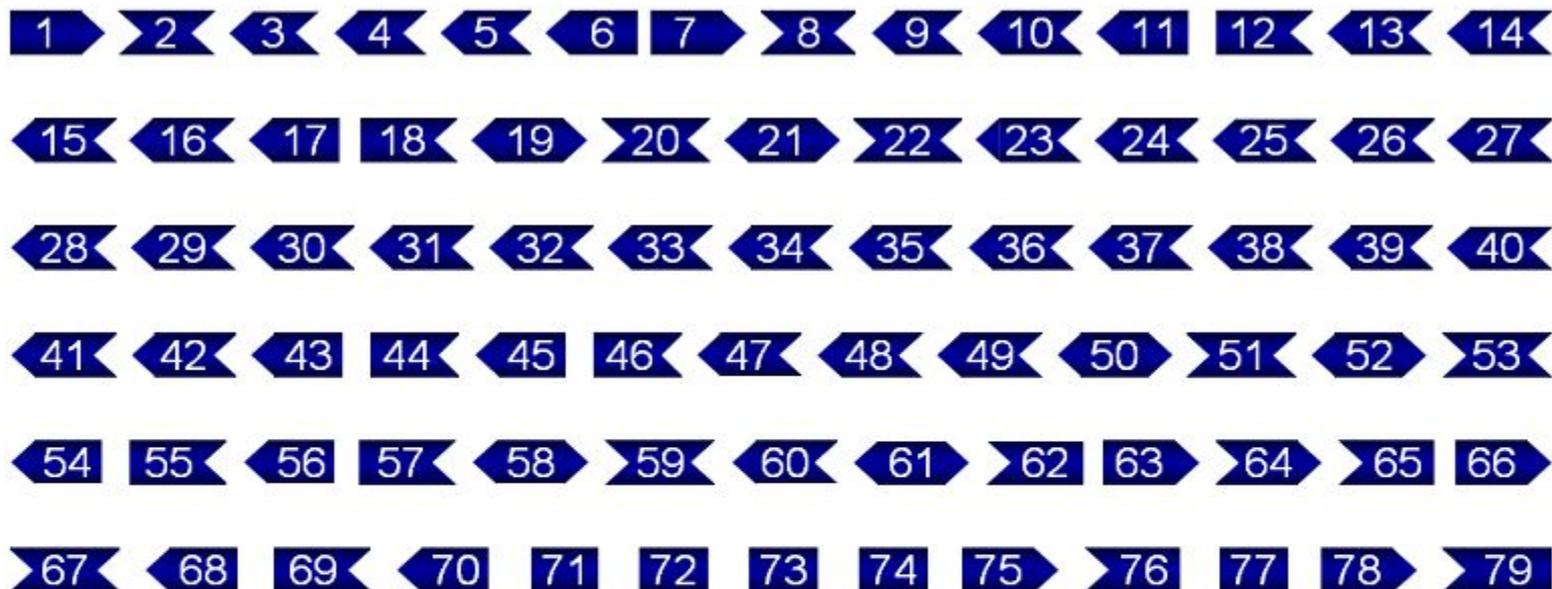
# Мышечные волокна



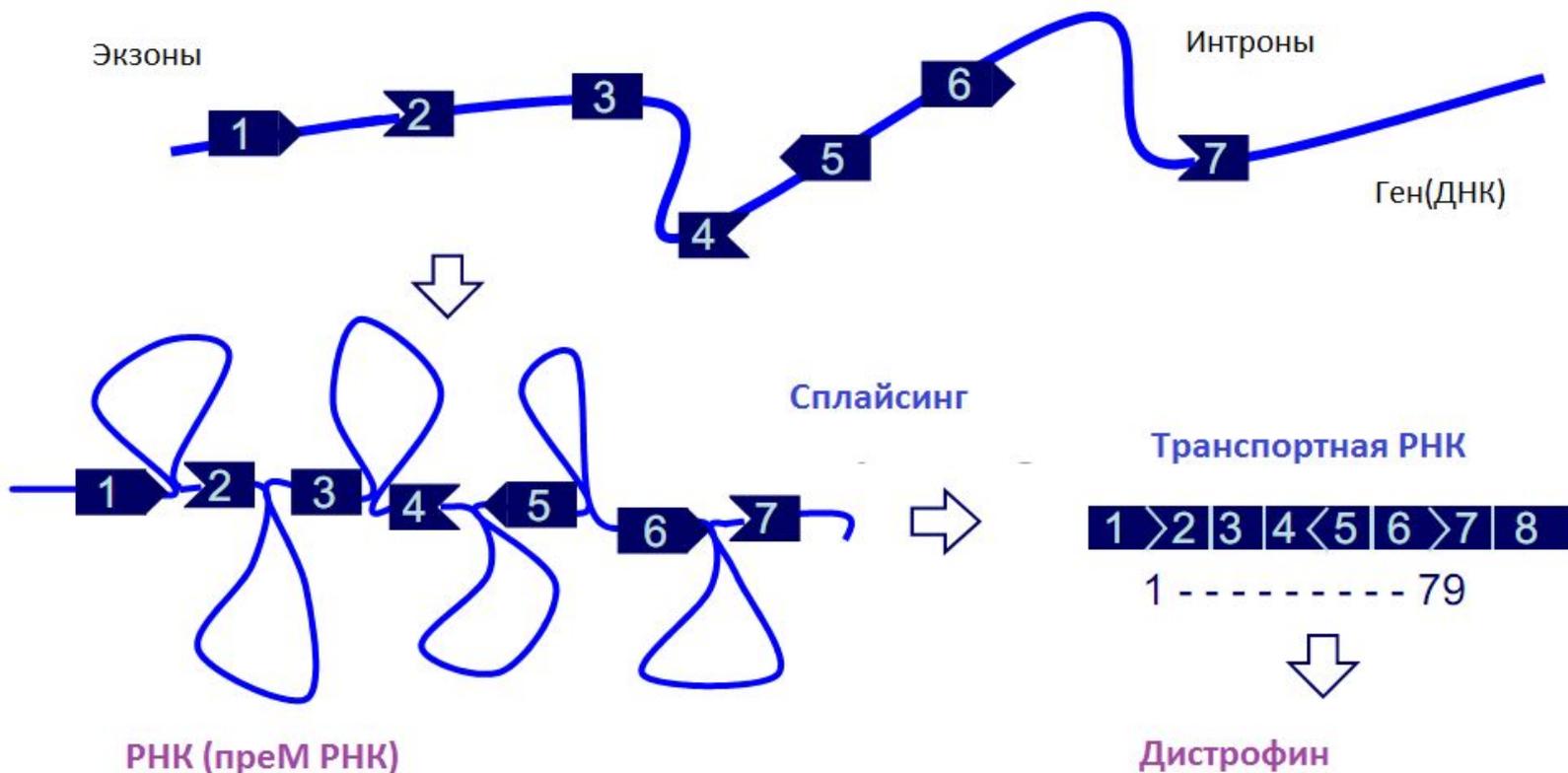
# Дистрофин



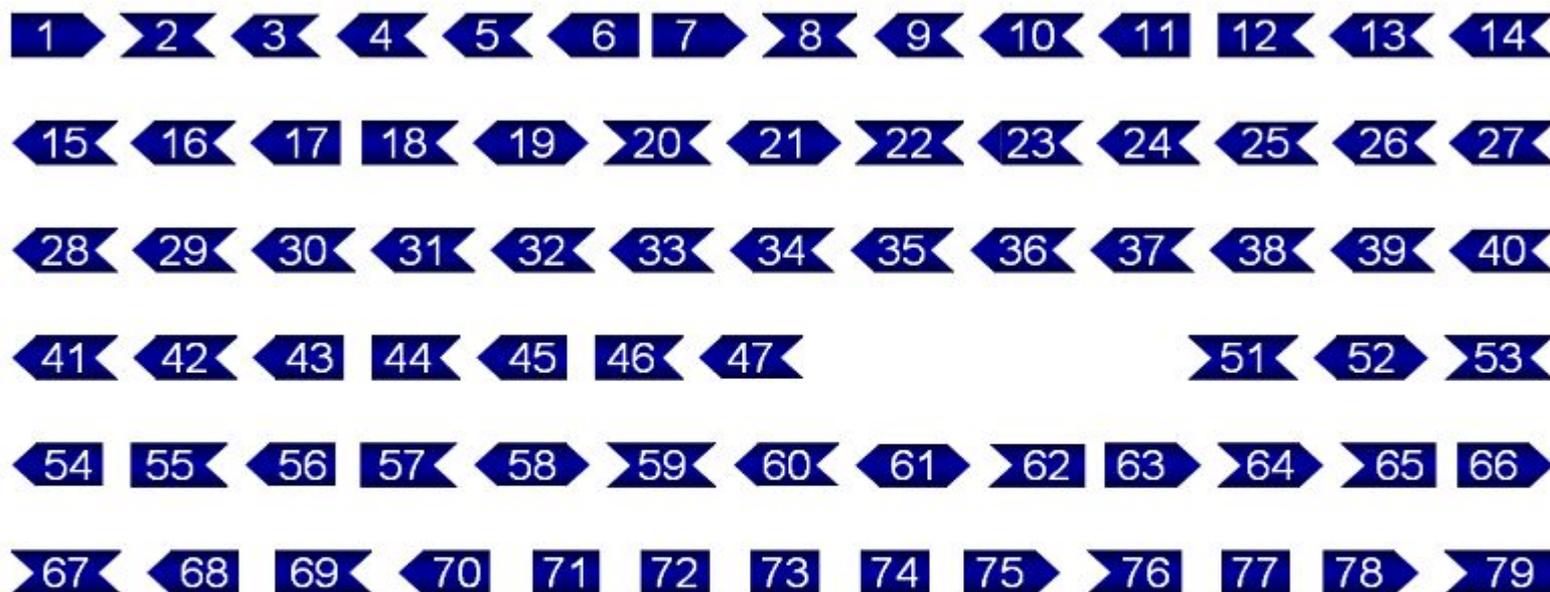
# Ген дистрофина



# Сплайсинг

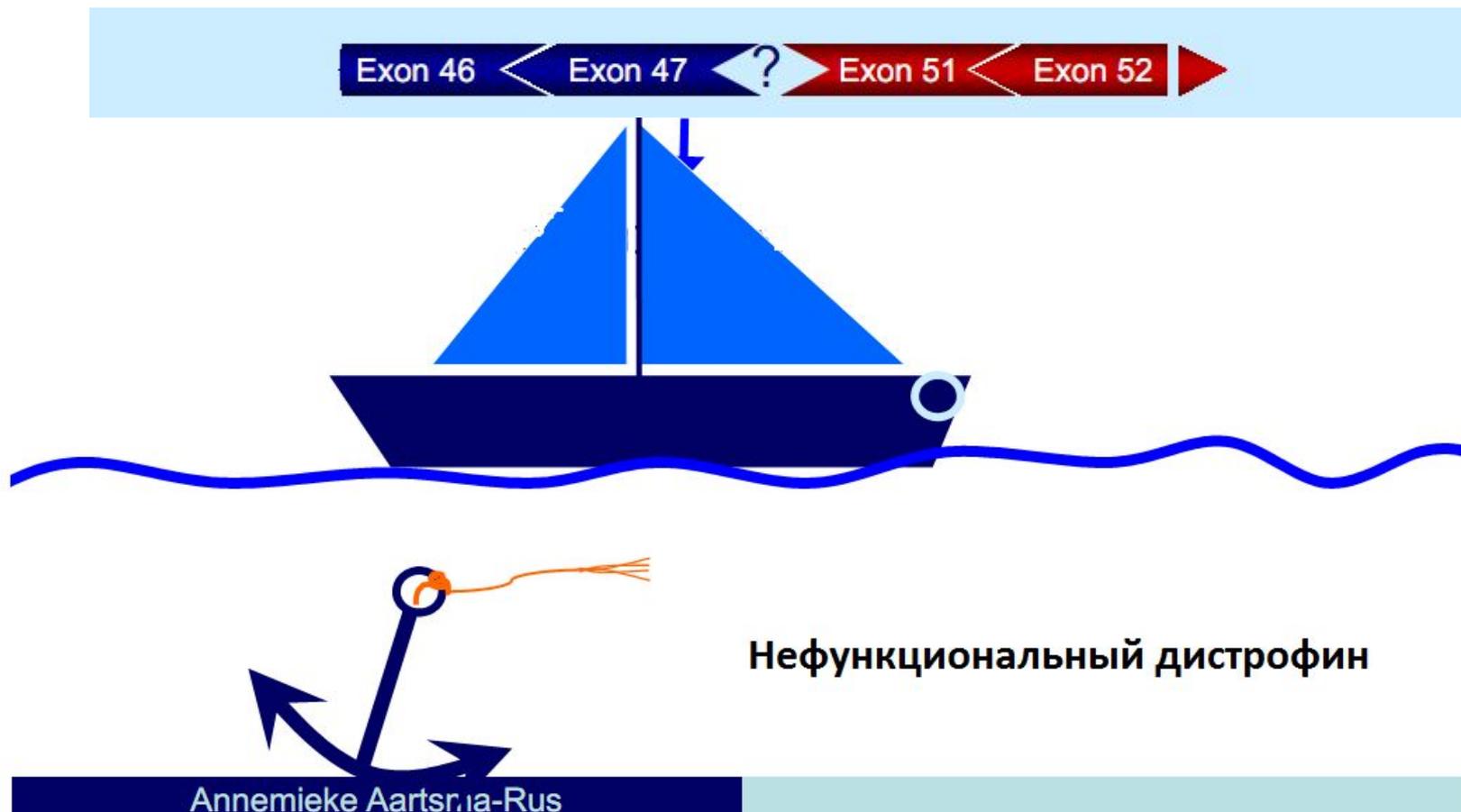


# Нарушение рамки считывания

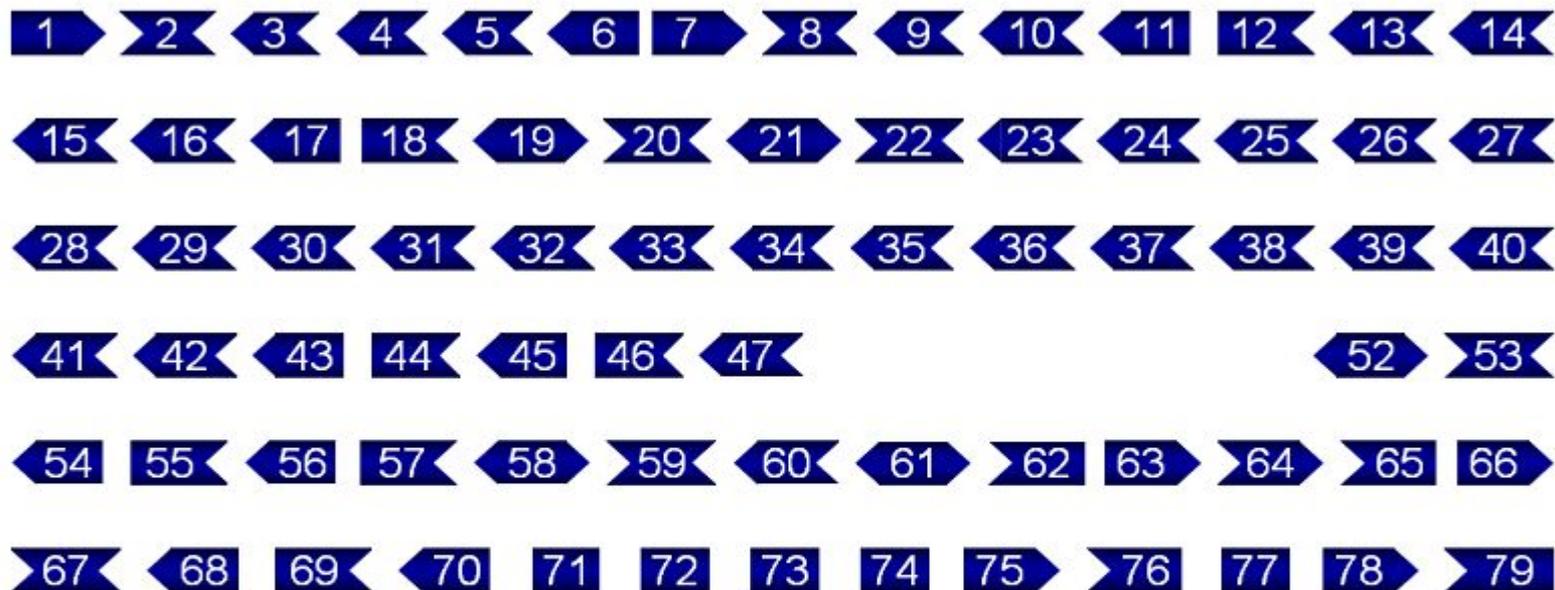


Annemieke Aartsma-Rus

# Нарушение рамки считывания

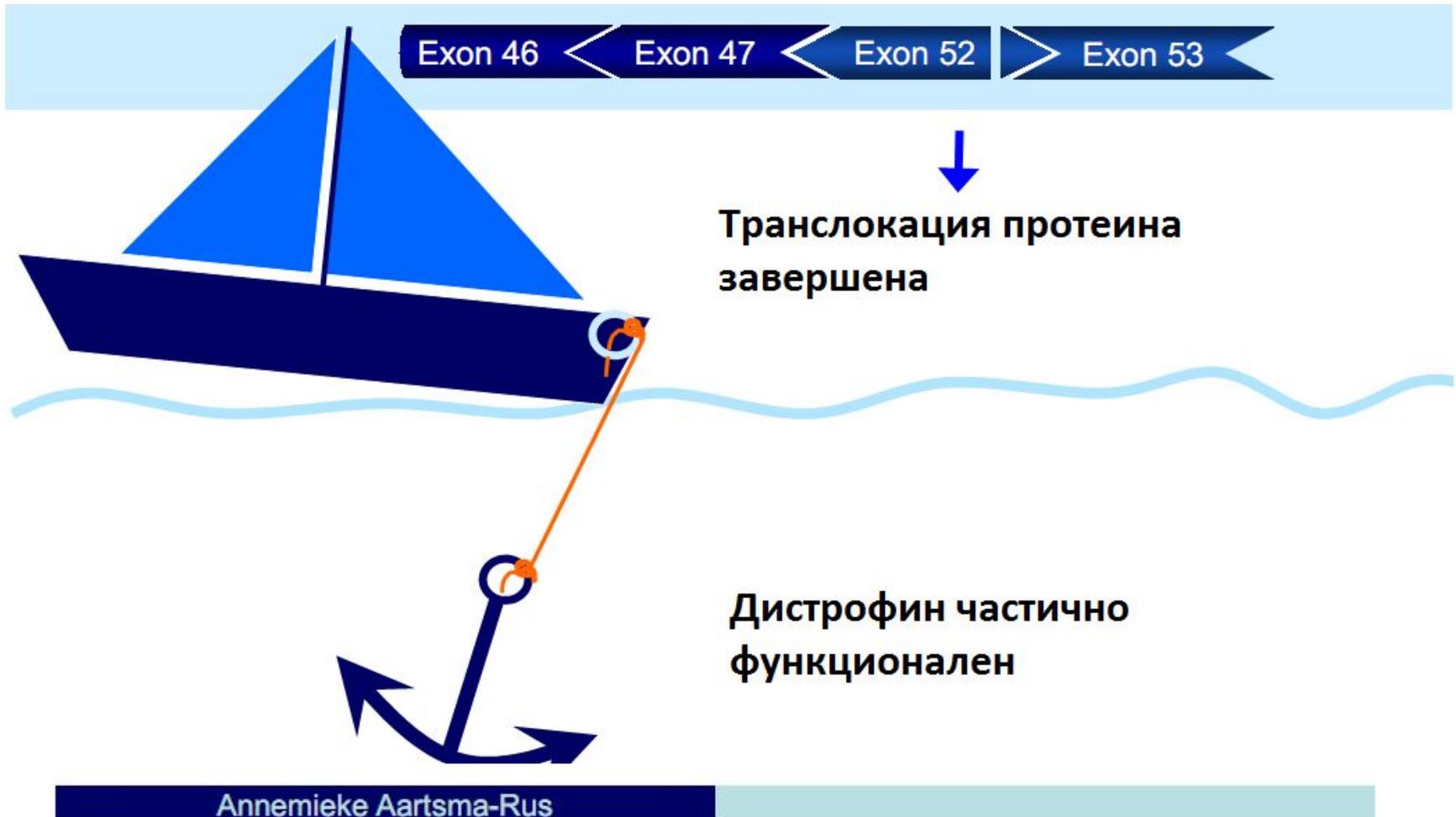


# Рамка считывания сохранена. Миодистрофия Беккера



Annemieke Aartsma-Rus

# Миодистрофия Беккера

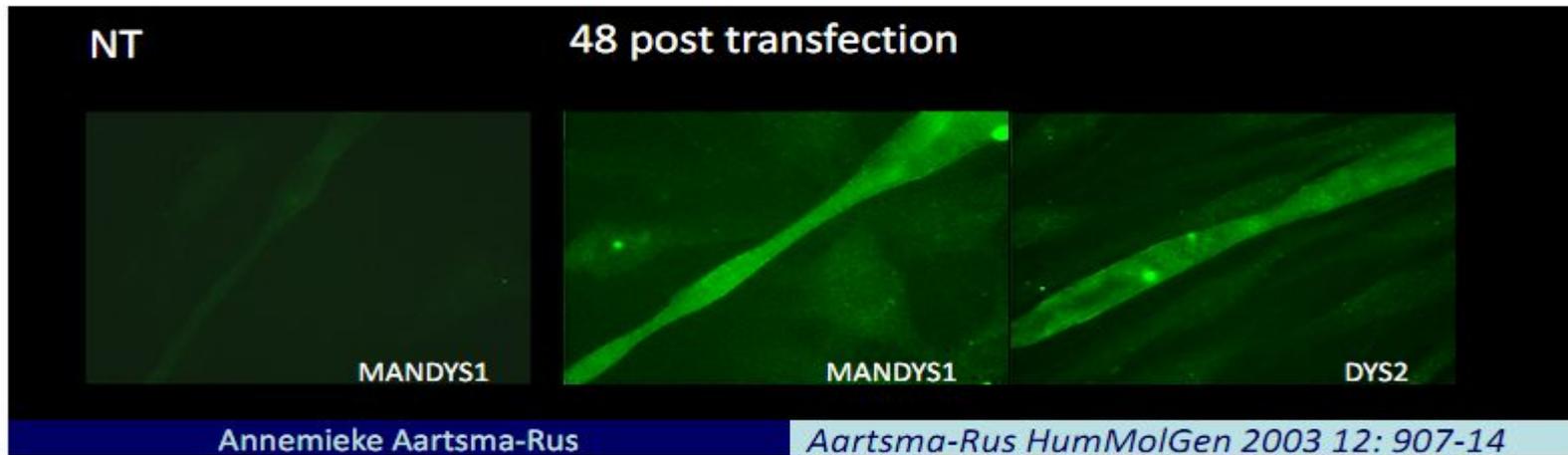
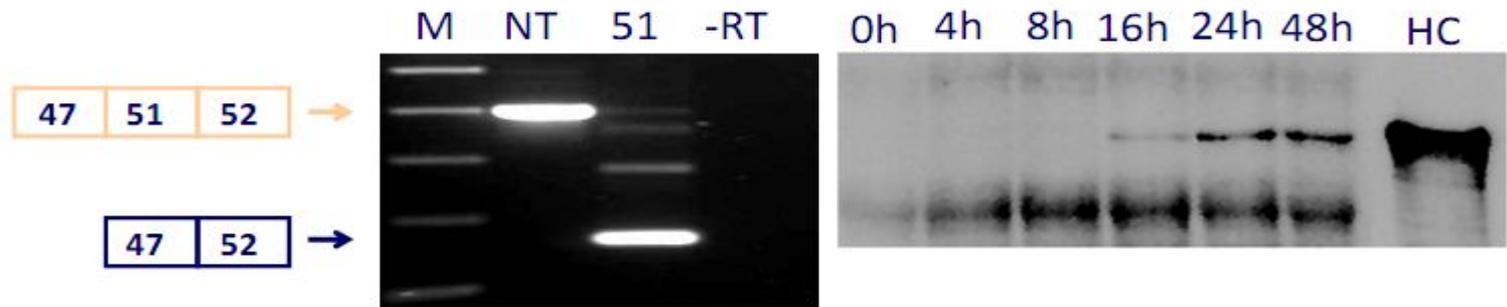


# Пропуск экзона: восстановление рамки считывания



Annemieke Aartsma-Rus

# Пропуск экзона 51 (дьюелеция экзонов 48-50)



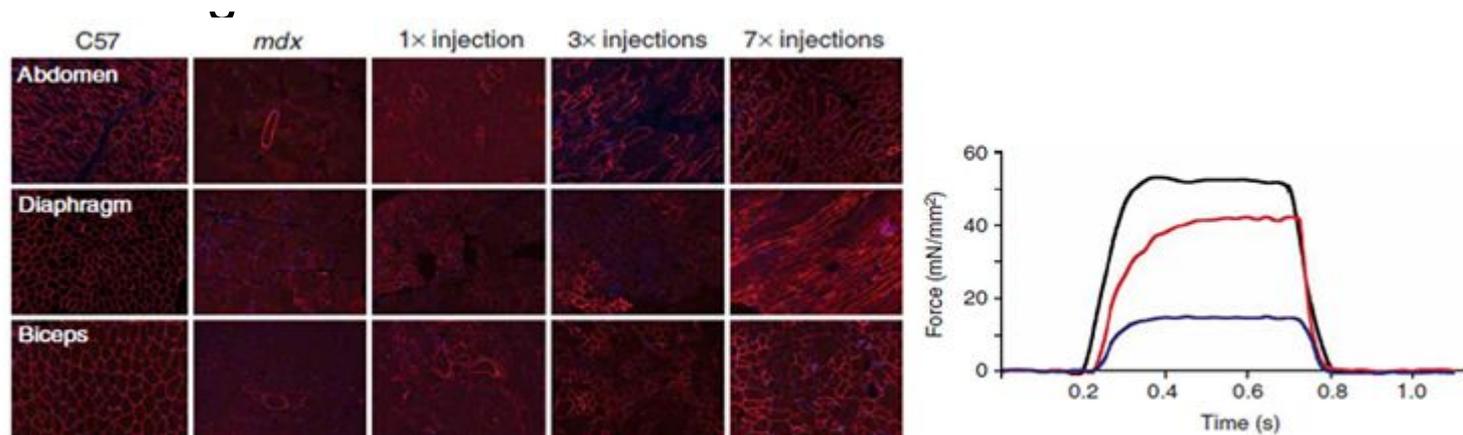
# MDX МЫШИ



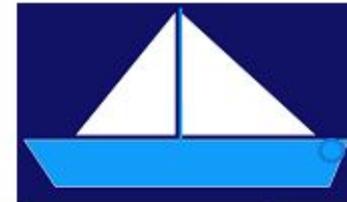
- Естественная модель
- Делеция экзона 23
- Дефицит дистрофина
- Нарушение мышечной функции
- Меньшие проявления болезни, чем у человека
- Пропуск экзона 23 восстанавливает ген, синтез дистрофина и функциональные нарушения после внутримышечной инъекции АОН

# 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'

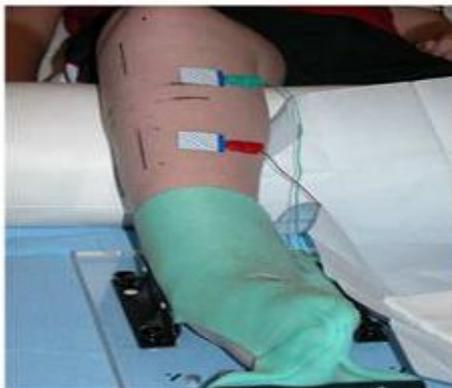
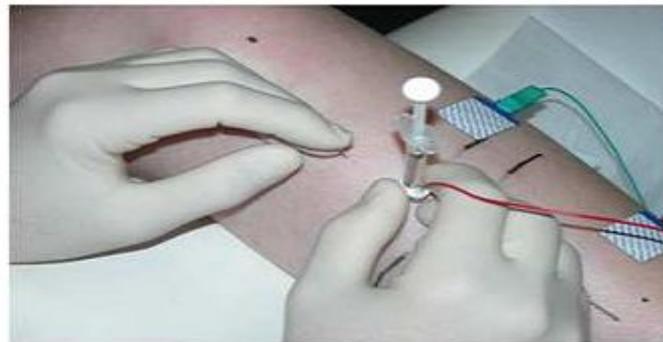
**МойМио**  
Мы боремся, Мы победим.

# Первые клинические испытания

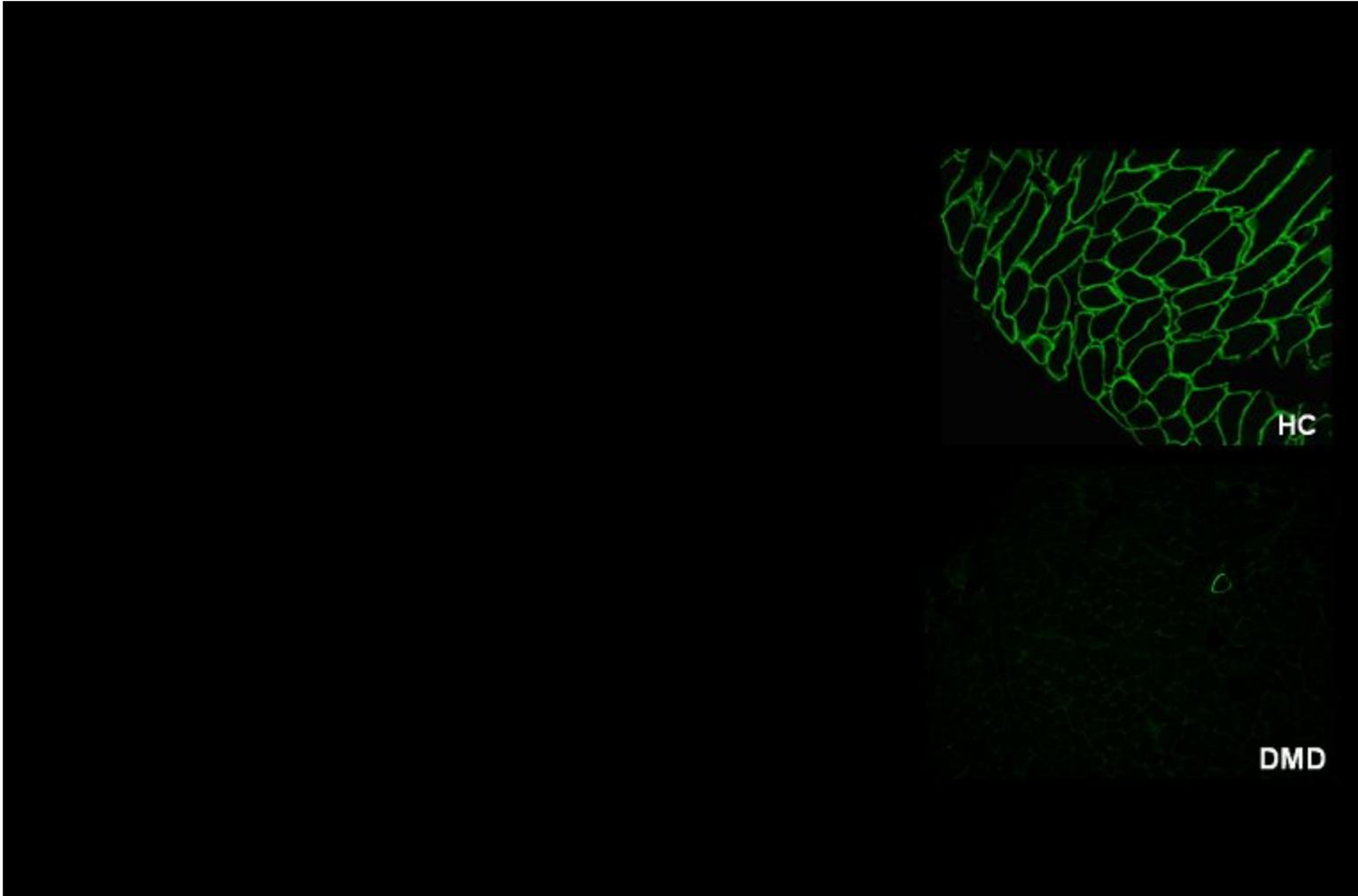
- Одна доза, один центр исследования
- 4 пациента в возрасте 8-16 лет
- Одна инъекция препарата в мышцы
- Биопсия через 4 недели
- Пропуск экзона? Дистрофин?  
Безопасность?



# Первые клинические испытания



Annemieke Aartsma-Rus



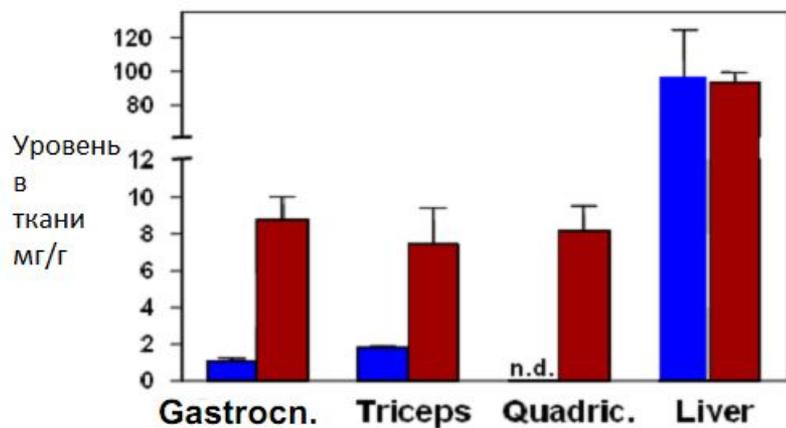
# Внутримышечные исследования

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

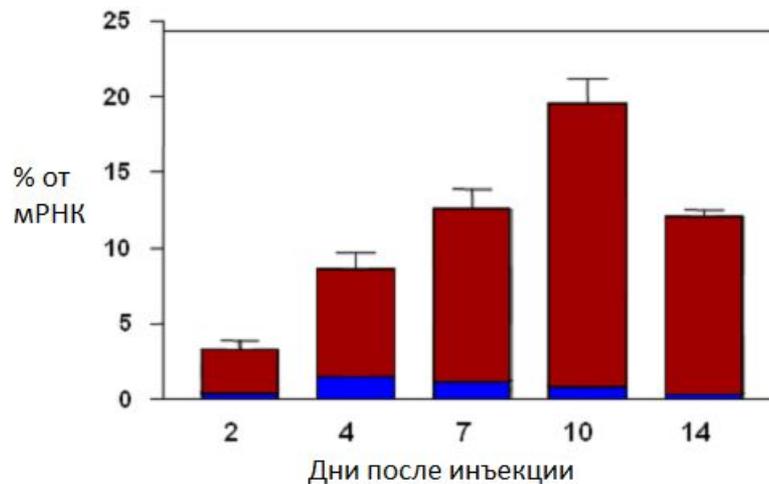
# Системное лечение

Уровни АОН в мышцах и печени

(ELISA)

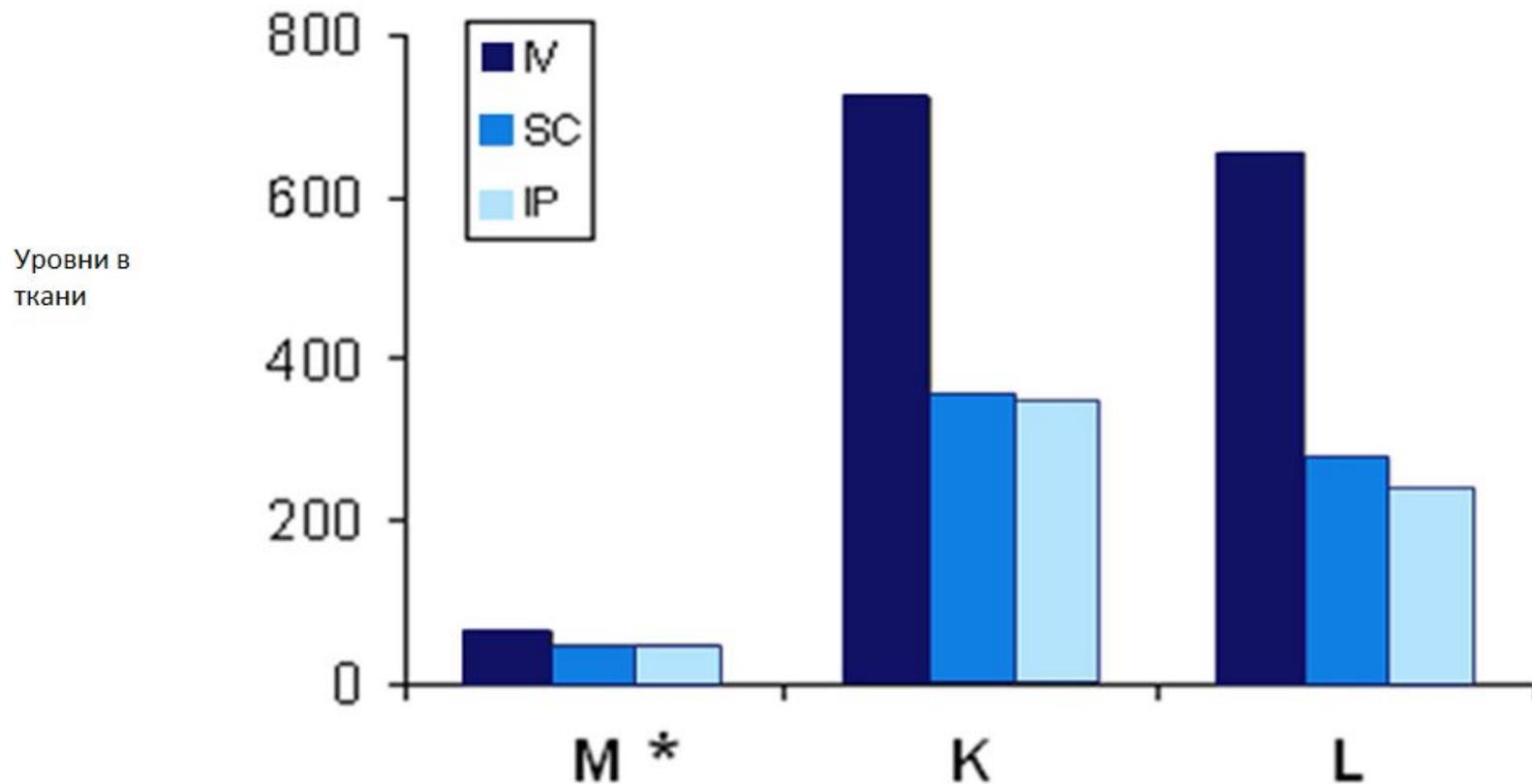


Пропуск экзона 23 (ОТ-ПЦР)



■ Дикий тип  
■ mdx мыши

# Системное лечение



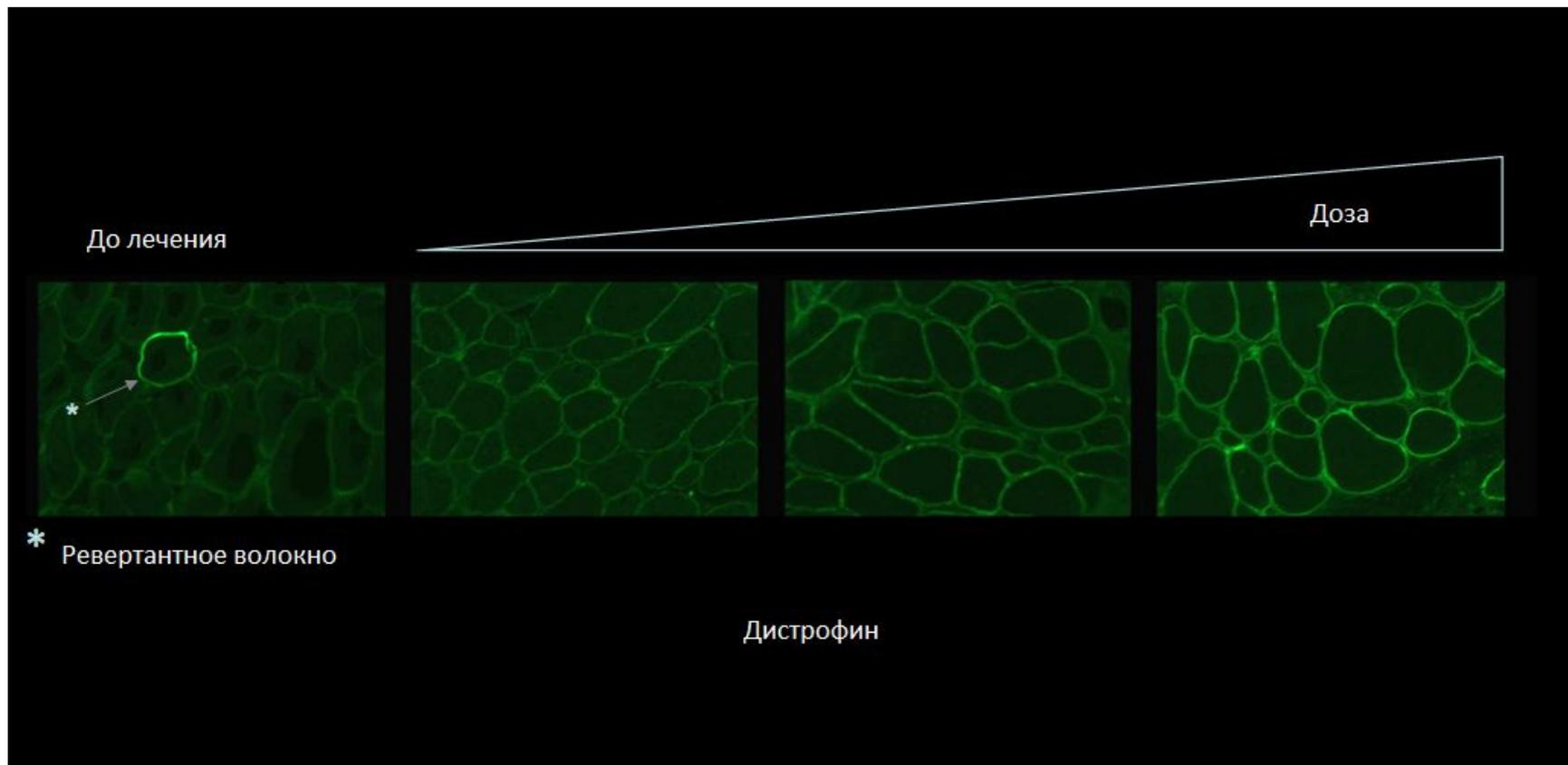
# Системное исследование 20MEPS (GSK | Prosenia)

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

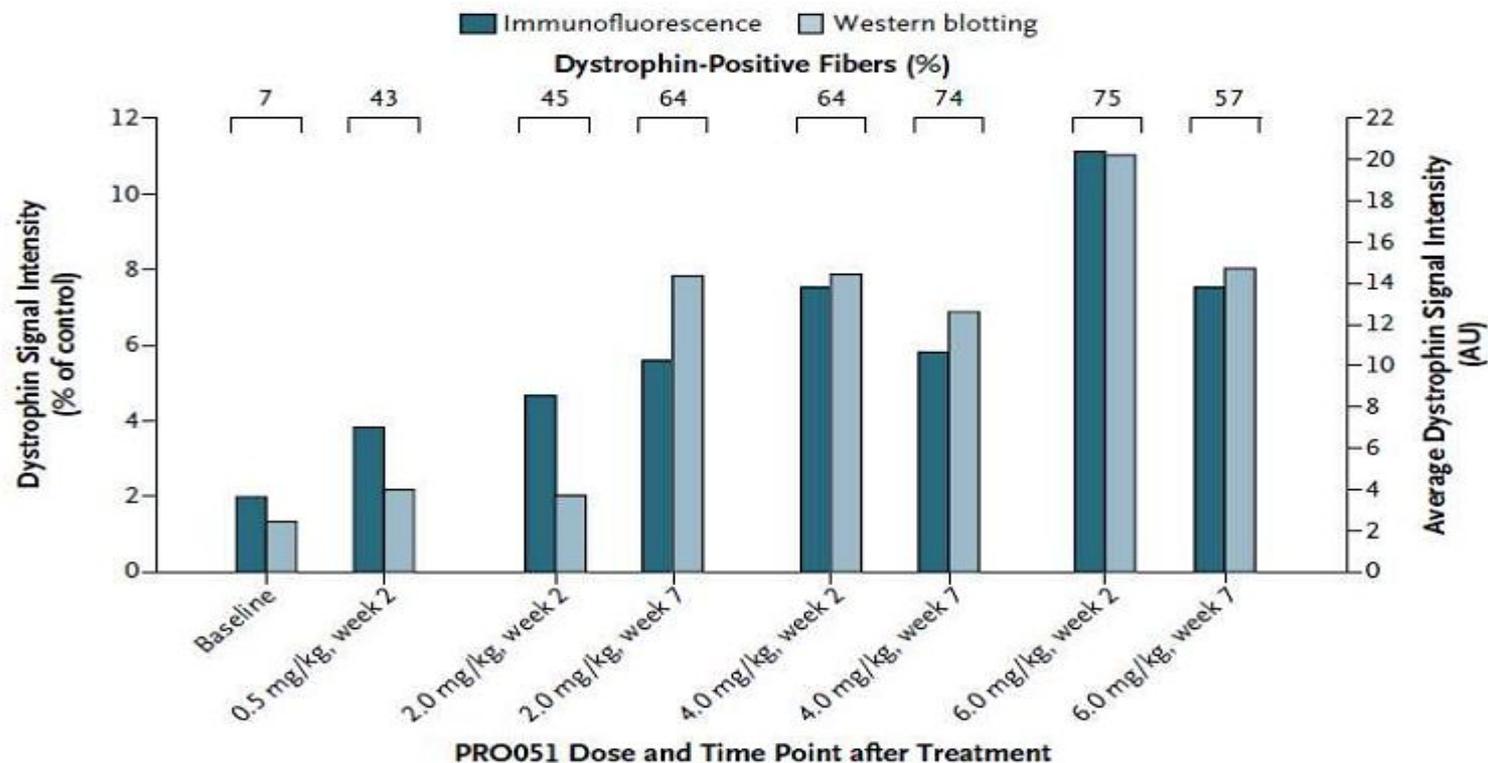
Открытое исследование

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](http://www.mymio.org)

Оригинал презентации

[http://www.facebook.com/download/101791813324898/T4S0405\\_A\\_AARTSMA-RUS.pdf](http://www.facebook.com/download/101791813324898/T4S0405_A_AARTSMA-RUS.pdf)