

Mezinárodní konference o DMD/BMD v Římě a meeting World Duchenne Organization

Meeting WDO 15. 2. 2019



První masterclass se věnoval preklinické fázi vývoje léčiv – jednotlivým fázím výzkumu a specifikům práce s myšimi a psími modely DMD a genové terapie pomocí mikrodystrofinu. Druhý masterclass byl zaměřen na klinickou fázi vývoje a parametry, které lze použít k měření účinnosti zkoumaných léčiv. Zajímavé jsou například nástroje „myotools“, které se používají ve Francii v přesnějším hodnocení funkce svalů.

Dr. Jarod Wong přednesl příspěvek na téma kostí a endokrinologie. Seznámil nás s výzkumem ve Skotsku, kde na zobrazovacích metodách zkoumají stav kostí a zlomeniny. Z 91 účastníků retrospektivní studie byla zjištěna nejméně jedna symptomatická, radiograficky potvrzená zlomenina u přibližně 50 % chlapců. U chlapců je třeba provádět standardizované hodnocení stavu kostí, které zahrnuje pravidelné zobrazování páteře pro zjištění zlomenin obratlů – ty jsou totiž ukazatelem osteoporózy (bez ohledu na výsledky denzitometrie) a nemusí se klinicky nijak projevovat. Pokud chlapec užívá kortikosteroidy, doporučuje se provádět rentgen hrudní/bederní páteře min. jednou za dva roky (pokud neužívá kortikosteroidy, jednou za 3 roky). Denzitometrie by měla být prováděna jednou ročně. Do budoucna by se mohla využívat i denzitometrie nové generace (i-DXA), která by umožnila zobrazení zlomenin obratlů namísto rentgenu. Článek z této studie by měl vyjít později v tomto roce a 21. června 2019 se na toto téma bude konat workshop v Salzburku.

Na schůzi byla také představena pracovní verze Duchenne Map, o níž jsme již psali a která se snad brzy rozběhne. Dále jsme diskutovali o mezinárodním dni Duchenne, který proběhne v září a jehož letošní téma bude výživa, a také o sběru dat.

Poslední přednáška se týkala nových zajímavých projektů v oblasti asistenčních a rehabilitačních technologií. Jedná se nejružnější ramena a pomůcky, které pasivně či aktivně pomáhají s pohybem. Zatím jsou bohužel jen ve fázi testování, ale snad brzy bude nějaký z nich na trhu!

Mezinárodní konference 16.-17. 2. 2019



Letos se v Římě konala již 17. mezinárodní konference věnována DMD, na kterou opět zavítali zástupci z mnoha zemí světa. V jednotlivých sekcích byly představeny principy nejrůznějších terapií a novinky z výzkumu, ale také se konalo několik panelových debat s odborníky, rodiči i samotnými pacienty.

První sekce byla věnována metodám obnovení tvorby dystrofinu. Michael Binks představil novinky od společnosti Pfizer, která vyvíjí genovou terapii na bázi mikrodystrofinu. Od roku 2018 probíhá v USA studie fáze 1b u 6 chodících chlapců ve věku 5-12 let a první výsledky by měly být zveřejněny kolem poloviny roku 2019. Carl Morris představil popsání genovou terapii společnosti Solid Biosciences a komentoval právě zveřejněné první výsledky z klinické studie IGNITE DMD (SGT-001), kdy byl v biopsii pacientů po 3 měsících detekován dystrofin, ale jeho hladiny byly velmi nízké. Studie bude dále pokračovat s vyšší dávkou (kvůli imunizaci a tvorbě protilátek už však nemůže být terapie podána těm samým chlapcům). Rachel Potter hovořila o genové terapii společnosti Sarepta, která v prosinci 2018 zahájila studii látky SRP-9001 hodnotící bezpečnost a účinnost genového transferu u 24 pacientů. Ronald Cohn z kanadské organizace Sick Kids vysvětlil princip editování genomu. Genová terapie totiž neodstraňuje mutaci, jen dodává správné geny, zatímco editování genomu (Crispr) mutaci opravuje. Crispr bude možné použít i na mutace typu duplikací u DMD a za tímto účelem byl vytvořen speciální myší model s duplikací (exony 18-30). Na závěr se Giulio Cossu věnoval buněčné terapii DMD a tomu, proč zatím ve studiích příliš „nefungovala“ a jak to bude možné napravit.



Druhá sekce byla zaměřena na vývoj léků, které mají zlepšovat stav svalů. Paolo Bettica ze společnosti Italfarmaco představil novinky z vývoje Givinostatu. Ten byl celkem podán již více než 500 pacientům, z toho přibližně 70 s DMD. Z nežádoucích účinků bylo pozorováno snížení počtu destiček, proto je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz. Studie prokázaly redukci fibrózy a mírnější zhoršení respiračních funkcí oproti přirozenému průběhu onemocnění. Nyní se připravuje studie 3. fáze s názvem Epidys, která bude probíhat v USA a některých evropských zemích po dobu 18 měsíců. Roxana Dreghici z Roche přednesla příspěvek na téma antitymoplastinu RG6206. Nyní se nabírají pacienti do studie Spitfire fáze 2/3, která bude probíhat na 52 místech po celém světě včetně několika evropských zemí (nejblíže v Německu) a má za cíl prokázat bezpečnost a účinnost látky u chlapců s DMD. Michael Binks hovořil o vývoji Domagrozumabu – monoklonální protilátky k myostatinu od společnosti Pfizer. V srpnu 2018 Pfizer oznámil ukončení vývoje látky, protože studie fáze 2 neprokázala dostatečný efekt. Thomas Meier ze Santhery se ve svém příspěvku věnoval dlouhodobé účinnosti idebenone na respirační funkce pacientů s DMD. Idebenone zpomaluje zhoršování respiračních funkcí a snižuje riziko bronchopulmonálních komplikací a počet hospitalizací z důvodu respiračních obtíží.

V neděli se další sekce věnovala obnovení produkce dystrofinu (2. část). Madeleine Billeter hovořila o vývoji exon-skipping terapií společnosti Sarepta, a to zejména Eteplirsene, Golodirsene (exon skipping 53) a Casimersene (exon skipping 45). Mike Panzara představil novinky společnosti Wave Life Science, která také vyvíjí terapie na bázi exon-skippingu, jež jsou chemicky vylepšené tak, aby se zlepšila jejich účinnost, trvanlivost a bezpečnost. Exon 51: (WVE-210201) suvodirsene zvýšil obnovení dystrofinu na cca 50 % normální kosterního svalstva. Další výsledky se očekávají v druhé polovině roku 2019 a v roce 2019 také bude zahájena nová studie fáze 2/3.

Eric Hofman, ReveraGen BioPharma, vysvětlil fungování Vamoloronu, který byl měl mít trojnásobně vyšší pozitivní účinek a trojnásobně nižší množství nežádoucích účinků ve srovnání s kortikosteroidy. Nyní probíhá studie fáze 2b a společnost doufá, že se podaří schválit přípravek v polovině roku 2020. Joanne Donovan z Catabasis mluvila o studii 3. fáze Polaris DMD (nyní probíhá nábor pacientů), která zkoumá Edasalonexent. Ten funguje jako inhibitor NF-kB – zpomaluje progresi onemocnění, uchovává funkci svalů, podává se perorálně a vhodný pro všechny mutace. Jacqueline Delfgaau z Mallinckrodt Pharmaceuticals představila probíhající studii BRAVE 2. fáze, která hodnotí účinnost a bezpečnost látky MNK-1411. Jedná se o syntetickou zkrácenou verzi ACTH, která funguje jako agonista receptoru pro melanokortin. Není to tedy kortikosteroid, ale přitom zvyšuje tvorbu tělu vlastních kortikosteroidů v organismu a snižuje zánět. Studie probíhá v několika evropských zemích, např. v Polsku, Itálii, Španělsku, Velké Británii aj. Dirk Fisher, Universitäts-Kinderspital Basel, hovořil o

studii tamoxifenu 3. fáze u DMD, která bude probíhat v několika evropských zemích včetně např. Německa.

Na konferenci byl také představen nový dokument „New lives – stories linked by Duchenne and Becker muscular dystrophy“, kde 7 matek z nejrůznějších koutů světa zachycuje svou zkušenost s DMD.

