

Distrofia Muscular Duchenne.

Investigación para una terapia para Duchenne: Preguntas y Respuestas.

Terminado el **15 de Abril del 2007**

Correos electrónicos de todo el mundo me llegan con muchas preguntas respecto a mis informes de investigación, pero no puedo responder a todos ellos por separado. Y debido a que las mismas preguntas o similares son enviadas por diferentes pacientes y familias, es mejor escribir este texto de preguntas y respuestas que envié a todas las direcciones de quienes están en mis listas de correo. Este texto será actualizado con nuevas respuestas para preguntas adicionales. También existe en alemán y en inglés también.

Usted probablemente ha leído todos mis informes de investigación, especialmente los dos últimos sobre las reuniones de los Duchenne Parent Projects en Cincinnati y Londres en Julio y Octubre del 2006. Aquellos de ustedes que no los han recibido aún, pueden leer y descargarlos como archivos PDF de la Internet en www.duchenne-research.com en inglés, alemán y español. Algunas de las preguntas ya están respondidas en estos informes.

Estoy respondiendo a las muchas preguntas tan bien como puedo hacerlo. Sin embargo, no soy un médico sino un bioquímico, por lo tanto, no daré ningún consejo médico. Pero por varios años, he tenido experiencia en describir los resultados científicos de la investigación para una terapia de la distrofia muscular. Esto y la participación en las reuniones de investigación, así como la comunicación personal con muchos investigadores ayudándome para que escriba mis informes, y también estas respuestas con ningún o pocos errores. Pero ninguna garantía puede ser dada y cualquier responsabilidad jurídica esta excluida. Pero también estoy pidiendo a todos ustedes, y especialmente los investigadores que están recibiendo este texto, que me manden comentarios y sugerencias para adiciones y cambios, si necesario.

Para entender mis respuestas, es a menudo aconsejable para usted comprender un poco de las bases científicas de la biología celular y de la distrofia muscular Duchenne. Si usted no esta seguro, por favor lea otra vez las explicaciones en mis informes. En el siguiente texto, las preguntas, dichas a menudo con otras palabras por mí, están en cursiva, mis respuestas están en letra normal.

Pruebas clínicas con niños con Duchenne.

Por favor déjenos saber cómo nuestro hijo puede participar en una prueba clínica. Estamos preparados para hacer todo e ir a cualquier lugar, porque así el entonces obviamente tendría una oportunidad para una cura.

Las pruebas clínicas con pacientes con Duchenne acaban de empezar en el 2006 en Columbus/Ohio en los Estados Unidos y en Leiden en Holanda. En Londres y en Newcastle en Inglaterra, otra más comenzará en el 2007. Usted podrá encontrar los detalles en mis informes. Solamente muy pocos niños participan en estas pruebas. Vienen de las cercanías de los centros clínicos porque tienen que ser evaluados clínicamente repetidamente y deben tener una precisa mutación conocida en su gen de la distrofina.

Es importante comprender que en estas primeras pruebas, solamente un solo músculo está siendo tratado a nivel local. Incluso si los resultados fueran positivos – lo que todos esperamos – p.e., si suficiente nueva distrofina aparece sin efectos secundarios serios, y si este solo músculo

está funcionando mejor después, entonces, a pesar de esto, los niños no obtendrán ninguna función benéfica terapéutica. ¡Su distrofia muscular no será curada ni disminuida su velocidad! Con estas primeras pruebas, uno desea solamente probar que los nuevos métodos – sobre todo la omisión de exón y transferencia de un mini- gen - están funcionando realmente. Uno busca solamente una "prueba de principio".

Solamente cuando esta ha sido demostrada, el próximo paso, una aplicación sistémica será tratada muy cuidadosamente. P.e., los fármacos potenciales - oligorribonucleótidos en antisentido, AONs, o virus adeno-asociados cargados de mini genes - serán inyectados en la circulación sanguínea para que así puedan alcanzar y tratar todos los músculos. Estas pruebas sistémicas empezarán no antes de finales del 2007 y serán realizadas también con pocos niños de las cercanías de los centros clínicos.

Por estas razones, no tiene sentido viajar con el niño afectado a los centros de prueba desde muy lejos o incluso de otros países para vivir cerca de ellos por muchos meses. Esto sería mucho muy costoso y no traería alguna ventaja. Lo mejor que las familias pueden hacer para tener acceso a

una terapia lo antes posible es ser un miembro de una de las asociaciones de distrofia muscular activas, registrar al niño en los bancos de datos que están siendo establecidos ahora, y leer informes de investigación actualizados. Si tengo su dirección de correo electrónico en mis listas de correo, usted recibirá mis informes de investigación tan pronto como estén listos en inglés, alemán, o español.

¿Es realmente siempre necesario realizar pruebas clínicas?

Sí, tienen que ser hechas, porque nadie sabe de antemano que tanto algo nuevo, que quizás trabaja algo positivamente en ratones y perros, hará lo mismo en niños jóvenes y más viejos con Duchenne.

Un niño no es un ratón grande, y también hay diferencias entre un perro y un niño pequeño. Si por ejemplo uno da, sin ninguna idea, un inhibidor de miostatina o miles de millones de virus modificados, con genes de mini-distrofina, a niños afectados y algo ocurre - el niño empeora mas que antes o incluso muere - entonces habrá un gran problema y la investigación de terapia génica entera será interrumpida mundialmente, quizás por años. La investigación ya está progresando demasiado despacio. Por lo tanto, nada debe ser forzado o arriesgado. Un nuevo paso hacia una terapia no debe ser iniciado antes de que el precedente haya dado buenos resultados.

En la edición de la revista Nature del 29 de marzo en la pagina 474, hay un comentario sobre este tema, del pedido de pacientes de cáncer desesperados de conseguir un fármaco que solamente ha sido probado en ratas. Los científicos son de la opinión de que estas personas también, quienes tienen aun menos tiempo que los chicos con Duchenne, deben esperar los resultados de las pruebas clínicas apropiadamente realizadas.

Ya soy un paciente de Duchenne mayor. ¿Habrá una terapia para mí también?

Obviamente, una terapia será más exitosa si más temprano es empezada, mientras todavía hay muchos músculos presente. En mi opinión, no hay certeza que los músculos que ya han desaparecido y han sido reemplazados por tejido graso y conectivo, todavía puedan ser restituidos.

Por otro lado, hay señales del equipo del Profesor *Jacques Tremblay* en Québec City en Canadá, que la vieja transferencia de mioblastos - ahora llamada transferencia de células miogénicas - trabajará también en pacientes con Duchenne más viejos. Esto ya ha sido tratado en un paciente de 27 años. A los científicos canadienses les gustaría probar esta técnica en pacientes no tan mayores, menores a 18 años, pero sus estudios planeados no han sido aprobados por razones éticas.

Hay un número de posibilidades terapéuticas no-genéticas, que he descrito en mis informes, p.e. la inhibición de miostatina, el aumento del IGF-1, corticoesteroides combinados con ciclosporina, Idebeneone, y Protandim. Todos estos métodos, una vez que estén trabajando realmente, también deben ser aplicables en los pacientes más viejos. Pero probablemente, algunos músculos deben entonces todavía estar presentes.

Omisión de Exón.

La mutación en el gen de la distrofina de mi hijo es precisamente conocida. ¿La omisión de exón le ayudaría? ¿Y si eso es cierto, que exón o exones tendrían que ser omitidos?

Uno puede responder a estas preguntas si uno mira cuidadosamente la secuencia del ADNc del gen de la distrofina. El ADNc es llamado así porque uno lo obtiene de la parte donde es copiado el ARNm en la estructura de ADN con enzimas especiales. Por lo tanto, el ADNc contiene solamente los exones unidos sin los intrones entre ellos. Usted puede ver la secuencia entera del ADNc en las páginas de Internet de distrofia muscular de Leiden: www.dmd.nl/seqs/murefdmd.

En la última página de mi informe de Cincinnati, usted encontrará un ejemplo detallado de la omisión del exón 46 cuando el exón 45 esta deletado, p.e. esta faltante. Si usted comprende este ejemplo, usted podrá determinar de esta secuencia qué exón o exones deben ser omitidos para devolver el marco de lectura después de cualquier otra delección. Una lista con las respuestas directas - y así usted no tiene que revisar la secuencia - puede ser encontrada en la tesis del Dr. *Annemieke Aartsma-Rus* quien trabaja en el equipo de investigación de la Dra. *Judith van Deutekom*. Si usted desea, puedo enviarle esta lista por correo electrónico.

Estoy escribiendo mis respuestas a las varias preguntas con el primer nombre del niño añadido, si es que lo sé. Es importante entender que estas respuestas solamente pueden ser teóricas. Están basadas en los datos de los experimentos con cultivos de célula musculares y con ratones y perros distróficos. Solamente las pruebas clínicas en pacientes pueden demostrar si un tratamiento de omisión de exón en especial dará los mismos resultados positivos en niños con Duchenne. Y las primeras pruebas clínicas con omisión de exón apenas están comenzando.

Julian tiene una delección del exón 45, esto significa, que el exón 46 tiene que ser omitido. He explicado la omisión de exactamente este exón 46 en la última página de mi informe de Cincinnati. ¡Por favor léalo!

En el gen de la distrofina de **Simón**, todos los exones del 45 al 52 están faltantes. El exón 49 no fue mencionado en el informe del análisis del gen, pero sería inusual si dos secciones diferentes de exones están faltantes simultáneamente. Solamente el siguiente exón 53 debe ser omitido, y no varios exones, para restituir la síntesis de distrofina.

David tiene delecciones en todos los seis exones del 45 al 50. El exón 51 debe ser omitido, y este es exactamente el exón que uno trata de omitir en las primeras pruebas clínicas en Holanda e Inglaterra. Esto quiere decir que David será probablemente uno de los primeros en beneficiarse de esta técnica.

El hijo de **Sridhar** en Nueva Delhi tiene una delección de los exones del 46 al 51, resultando en un cambio del marco de lectura. Por lo tanto, una distrofia Duchenne debe desarrollarse. Omitir el exón 45 repararía el marco de lectura.

Randy tiene una mutación puntual dentro del exón 17, pero no conozco la naturaleza exacta de esta mutación.

Uno tendría que omitir tanto al exón 17 como al 18 para devolver el marco de lectura. Pero si la mutación puntual creara una de las tres señales de parada en el gen de la distrofina, TGA, TAG o TAA, entonces posiblemente el PTC124 ayudaría si realmente trabaja eficazmente.

Noel tiene una mutación puntual en el exón 40. Aquí, uno solamente debe omitir este exón 40. El resto de la respuesta sería el mismo que para Randy.

Nadim tiene una mutación puntual en el exón 74 que ha causado la señal prematura de parada TAG. En este caso, el PTC124 ayudaría o uno podría omitir el exón 74 entero de, entonces la señal de parada sería eliminada.

En el gen de **Larry**, el exón 3 está faltante. Esta delección no cambia el marco de lectura, porque ambos bordes de la secuencia de este exón están entre dos codones enteros de un aminoácido. Larry debe desarrollar una distrofia Becker. Esta mutación tiene relación con un extremo de la proteína distrofina, y uno no sabe aún si esto resultaría en una enfermedad más grave que una distrofia Becker normal. Los bancos de datos, que están siendo ahora establecidos, permitirán pronosticar posteriormente - cuando un número suficiente de pacientes sean registrados - las consecuencias clínicas de una cierta mutación. Sin embargo, uno también debe darse cuenta que pacientes con mutaciones idénticas, por ejemplo, hermanos con Duchenne, pueden tener síntomas clínicos totalmente diferentes. Por lo tanto, la ausencia o el cambio estructural de la distrofina no siempre al parecer es la única causa para el curso clínico de la enfermedad.

En el gen de la distrofina de **Manuel**, una duplicación de los exones del 8 al 12 ha sido encontrada. Esto ha cambiado el marco de lectura, y Manuel, ahora de 9 años, tiene ya síntomas típicos de Duchenne. Después de una biopsia, un análisis de distrofina fue hecho, y ninguna distrofina pudo ser encontrada. Los investigadores holandeses ya han tratado de reparar las duplicaciones por omisión de exón en experimentos de laboratorio. Esto no es fácil, pero parece funcionar en principio. En el caso de Manuel, uno tendría que sacar una de las dos series de exones del 8 al 12 omitiéndolas, o sería suficiente omitir solamente el segundo exón 8, pero no el primero. Que tanto esto trabajará en el niño, no puede decirse. Sin embargo, el desarrollo de tales terapias complicadas probablemente no empezará antes de que la omisión de exón normal de delecciones este disponible como una terapia terminada para los niños afectados.

Cuando el marco de lectura es cambiado, entonces el niño tiene distrofia Duchenne porque una señal de parada prematura ha aparecido y ninguna distrofina es hecha. Y cuando no está cambiado, entonces una distrofia Becker se desarrollará porque no habrá ninguna señal de parada prematura pero la distrofina será más corta de lo normal. ¿Esta regla es siempre verdadera o hay excepciones?

Para **Steffen** que nació en 1982 y quien ahora tiene 25 años de edad, la DM Duchenne fue diagnosticada después de una biopsia en 1986, pero en ese momento, el gen acababa de ser descubierto y la distrofina no era todavía conocida. El pudo caminar hasta que tenía 15, incluso ahora no necesita respiración mecánica, y tiene solamente una escoliosis leve. El todavía se considera "muy en forma". En

1989, el Profesor *Raimund Forst*, en ese momento todavía en la universidad de Aachen en Alemania, realizó con éxito la operación Rideau para la corrección de las contracturas de Steffen. Un análisis genético en 1994 descubrió que los cuatro exones del 3 al 6 estaban faltantes en su gen de la distrofina. Esto significa que el marco de lectura está cambiado después de la delección, y que Steffen debe tener distrofia muscular Duchenne. Pero su enfermedad parece se desarrolla en una manera mucho más leve. Aparentemente, tales excepciones parecen ocurrir de vez en cuando.

En diciembre del 2006, el internacionalmente conocido especialista clínico el Profesor *Victor Dubowitz*, en Londres describió en "su" revista *Neuromuscular Disorders*, Vol. 16, páginas 865-866, un niño de cuatro y medio años que se desarrolla clínicamente como un paciente con Becker aunque tiene una duplicación de los exones del 18 al 30 que cambió el marco de lectura y por lo tanto, no tiene ninguna distrofina en sus músculos.

Profesor Dubowitz cierra con las palabras: "Si su curso clínico se volvió más leve de lo esperado para los resultados genéticos moleculares e inmunohistoquímicos, los científicos del laboratorio tendrán que un día chocar sus cabezas juntos para proveer algunas explicaciones viables."

¿Cuán a menudo será necesario inyectar un fármaco de omisión de exón, un AON?

Esta pregunta también es discutida en mis informes. Depende del tiempo que los AONs sean estables dentro del tejido muscular. Los cálculos aproximados van de una vez por mes a una vez por año. Esto sólo puede ser determinado en los estudios clínicos. La ventaja del método desarrollado por *Luis Garcia* en Francia sería que los AONs serían hechos constantemente por genes transferidos, p.e., entonces, idealmente, solamente un solo tratamiento sería necesitado. Los detalles pueden ser encontrados en mi informe sobre la conferencia de Londres. .

¿Para cada uno de los AONs será necesario pasar todas las fases de estudios clínicos? ¿Esto no requeriría otra vez mucho tiempo y dinero?

Obviamente, uno tratará de evitar esto. Pero nadie sabe si las autoridades en los diferentes países aceptarán pruebas abreviadas. Aunque los diferentes AONs tienen una estructura química similar, tienen secuencias de bases diferentes. Y éstos podrían obstruir genes diferentes. Por lo tanto, uno no podrá evitar las pruebas clínicas. Sin embargo, la experiencia cada vez mayor hará esto más fácil y limitará el tiempo y gastos indudablemente.

Células madre.

Recientemente, tantas historias sobre el poder milagroso de las células madre han sido publicadas en periódicos de toda clase, de más o menos seriedad, que no sabemos si creer en ellos o no. ¿Qué están diciendo de sus resultados los científicos mismos? ¿Quieren decir realmente que las células madre traerán la esperanza para nuestros niños?

El Profesor *Terence Partridge*, que ahora trabaja en el Centro Médico Nacional Infantil en Washington, habló de la "Promesa de las células madre" en la reunión del PPMD en Cincinnati en julio del 2006, y usted puede encontrar un resumen de su presentación en la página 7 de mi informe sobre esta reunión. El Dr. Partridge considera como el enfoque de células madre más prometedor para una posible terapia de Duchenne, el trabajo con mesoangioblastos llevado a cabo por el Profesor *Giulio Cossu* y su equipo de investigación en el Instituto de Célula Madre del Hospital San Raffaele en Milán. Todos los más recientes resultados de estos investigadores italianos, que fueron publicados hasta finales del 2006, están resumidos en las páginas 10 y 11 de mi informe sobre la reunión del PPUK en Londres. ¿Puedo suponer que usted ha leído estas partes de mi informe otra vez, con el propósito de que usted pueda comprender el siguiente texto?

Los mesoangioblastos usados en estos experimentos fueron aislados de las paredes de vasos sanguíneos de ratones y perros. Pero realizar el próximo paso hacia el desarrollo de un método terapéutico para pacientes de Duchenne, tales células madre deben ser obtenidas de una fuente humana. El Dr. Cossu y sus colegas efectivamente han hecho esto durante los últimos meses y han publicado sus nuevos resultados en febrero del 2007. No podían estos ser mencionados en mi informe.

Los trabajadores italianos buscaron células madre similares en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos de tejido muscular obtenido de biopsias diagnósticas. Encontraron tales células madre allí, pero sus propiedades eran algo diferentes de aquellas de los mesoangioblastos. Por lo tanto, estas células fueron llamadas "células derivadas de pericitos" o "Pericitos" para abreviar. Sus propiedades eran exactamente a aquellas que las células madre deben tener cuando sean usadas para una terapia para Duchenne, concretamente: (1) ser fáciles de aislar de material biológico humano como tejido de músculo; (2) pueden ser multiplicadas considerablemente en el laboratorio en las cantidades necesarias para un tratamiento sistémico de niños; (3) es posible transferirles las secuencias del gen de la distrofina "sano" con vectores virales; (4) pueden emigrar de la circulación sanguínea a los músculos; y (5) se desarrollan a células musculares funcionales dentro del tejido muscular vivo.

Los resultados más decisivos fueron obtenidos en experimentos con ratones mdx que, adicionalmente a no tener ninguna distrofina, tenían desactivado su sistema inmunológico por manipulación genética. Un mes después de tres inyecciones sistémicas de pericitos normales, o sea no-distróficos, en las arterias de la pata de cinco de estos ratones, 200 a 450 nuevas fibras musculares con distrofina fueron encontradas en los cortes seccionados estándar que investigaron. Cuando los pericitos humanos de pacientes con Duchenne, los cuales por lo tanto tenían mutados sus genes de la distrofina, fueron primero tratados con virus vectores que contenían mini-genes de la distrofina, y después fueron inyectados de forma semejante en estos ratones, 190 a 320 nuevas fibras musculares que contenían mini distrofina fueron encontradas en los músculos investigados. La función de los músculos en los ratones tratados fue también medida y se encontró fue mejorada significativamente.

Es importante que los pericitos de tejido muscular distrófico humano puedan ser multiplicados en el laboratorio tanto como aquellos de músculo normal. Esto significa que – al menos en pacientes jóvenes - estas células madre distróficas mantuvieron su potencial de crecimiento. Por lo tanto, las células derivadas de pericito parecen ser células madre adultas ideales para una futura terapia celular. El Dr. Cossu y sus colegas están ahora planeando estudios clínicos con pacientes con Duchenne para ser probablemente empezados en aproximadamente uno o dos años.

Obviamente, estos resultados prometedores de los experimentos con células madre de músculo, primero de ratones y perros, y ahora también de músculos de chicos con Duchenne han considerablemente levantado las esperanzas de familias con Duchenne, y de los investigadores, de que una terapia con células madre adultas será una posibilidad verdadera en el futuro cercano. Por lo tanto, es comprensible que los colegas internacionales del Dr. Cossu han mirado de forma crítica todos los detalles científicos de sus experimentos, y algunos han preguntado, incluso en publicaciones, que tanto todas las pruebas de control han sido hechas, especialmente aquellas con solo fármacos inmunosupresores, porque es conocido que por lo menos uno de ellos, la ciclosporina, puede resultar en una mejora funcional temporal de los músculos distróficos. Estas cuestiones fueron planteadas después de los primeros experimentos con animales. Sin embargo, los nuevos experimentos fueron hechos con ratones que no necesitaban supresión inmune, porque su sistema inmunológico fue apagado genéticamente.

¿Tiene sentido mantener sangre de cordón umbilical de un pariente congelada en un banco de sangre, con el fin de tener después células madre para el niño afectado?

He pasado esta pregunta al Dr. Cossu y he obtenido la siguiente respuesta: "En cuanto a la sangre de cordón, los mesoangioblastos no son obtenidos de ella, así que la sangre de cordón no es útil para nuestro método, pero por supuesto puede servir para otras estrategias."

Aquellos que necesitan la información más actualizada sobre qué deben saber cuando consideran conservar sangre de cordón, deben descargar el documento "Cord Blood Banking for Potential Future Transplantation" (Banco de sangre de cordón para el futuro trasplante potencial) del 8 enero del 2007 de la Academia Estadounidense de Pediatría de la Internet: www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/1/165. Una aplicación para las enfermedades musculares no se menciona allí.

La Dra. *Mayana Zatz* en Sao Paulo, ha publicado sobre este tema. Le preguntaré qué recomendaría.

Laboratorios de análisis genéticos.

¿Qué laboratorios realizan los análisis genéticos?

Sé las direcciones de seis laboratorios: en el Reino Unido: DNA Laboratory, Genetics Centre, Guy's Hospital, **London** SE1 9RT, Dr. *Stephen Abbs*, Tel. 020-718-82582; en los Estados Unidos: Eccles Institute of Human Genetics, 15 N. 2030 East Street, **Salt Lake City**, UT 84112, Dr.

Kevin M. Flanigan, Tel. 801-587-9540; en Holanda: Department of Medical Genetics, University of Groningen, Antonius Deusinglaan 4, 9713AW **Groningen**, Dr. *Anne-marie van der Hout*; y en Alemania: Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Biozentrum am Hubland, 97074 **Würzburg**, Professor *Clemens Müller-Reible*, Tel. 0931-8884063; Institut für Humangenetik und Anthropologie, Im Neuenheimer Feld 328, 69120 **Heidelberg**, Dr. *Marion Cremer*, Tel. 06221-562504; y MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum, Bayerstrasse 53, 80335 **München**, PD Dr. *Elke Holinski-Feder*. Indudablemente hay muchos más, pero estos seis son aquellos que conozco relativamente bien.

Estos laboratorios pueden resolver también los casos difíciles. Por lo tanto, si un análisis genético no ha dado un resultado preciso en un laboratorio "normal", por favor contacte a uno de estos laboratorios especializados. Pero uno no debe olvidar que la enfermedad sospechada quizás no es Duchenne si no otra distrofia, y entonces uno miraría el gen equivocado.

¿Una fármaco en contra de la distrofia muscular también ayudaría a mi hijo? Pero no sabemos qué distrofia tiene.

Uno no puede responder a esta pregunta. Yo siempre repito en mis respuestas lo importante que es tener una diagnosis precisa. En mis informes, usted encontrará los detalles de los modernos métodos genéticos diagnósticos. En muchos países, hay laboratorios experimentados donde uno puede realizarse éstos análisis. He puesto en una lista algunas direcciones para la respuesta previa. Para estas pruebas, en general uno no necesita viajar con el niño afectado al laboratorio, aproximadamente 5 a 10 ml de sangre con un anticoagulante añadido es suficiente en la mayoría de los casos. Puede ser tomada por el médico familiar, y enviarla al laboratorio.

Investigación para otras distrofias musculares.

¿Los resultados de investigación de Duchenne serán aplicables a otras distrofias musculares?

Eso probablemente será cierto pero solamente indirectamente. Cuando una terapia para Duchenne este finalmente lista, entonces será más fácil tratar otras distrofias musculares con métodos similares, por ejemplo, las muchas distrofias musculares de cintura (anillo óseo) cuyos genes son también conocidos. Esto tomará varios años probablemente, porque incluso para las primeras terapias para Duchenne, años son todavía necesarios entre 5 y 10 años. También para estos pacientes, será importante saber la mutación exacta en el gen para su enfermedad.

Y obviamente, los métodos farmacológicos, que no requieren una manipulación genética, deben ser aplicables para otras distrofias musculares también. Pero tienen que estar listo para los pacientes con Duchenne primero, antes de que sean investigados en pruebas clínicas en pacientes con otras distrofias musculares. He descrito estos métodos farmacológicos en mis informes.

PTC y otras compañías.

Nuestro hijo tiene un codón de parada prematuro, por lo tanto, el PTC124 podría ser un fármaco útil para nosotros. ¿Cómo podemos ponernos en contacto la compañía que hace el PTC124?

Como antes, estaré al tanto de los desarrollos más nuevos, no solamente para la sustancia PTC124, y entonces los mencionaré en mis futuros informes de investigación lo antes posible. Aquellos a quienes les gustaría conseguir información directamente de la compañía, que realiza ahora las pruebas con PTC124, pueden encontrarla en la Internet: PTC Therapeutics, en South Plainfield, NJ, EUA, www.ptcbio.com.

Hay varias otras compañías que trabajan en el desarrollo de terapias para Duchenne y las cuales he mencionado en mis informes. Usted encontrará sus direcciones de Internet con Google u otra pagina de búsqueda.

Asklepios Biopharmaceuticals en Chapel Hill, Carolina del Norte, con la transferencia del mini-gen de la distrofia; **AVI** Biopharma, en Portland, Oregón, con morfolinos para omisión de exón; **Cepton** Corporation, en Hunt Valley cerca de Baltimore, Maryland, con inhibición de la calpaína con Myodur; **LifeVantage**, en Denver, Colorado, con Protandim; **Mirus** Bio Corporation, en Madison, Wisconsin, con la transferencia génica con plásmidos bajo presión; **Prosenza** B.V. en Leiden, Holanda, con omisión de exón con 2O-metil. **Santhera** Pharmaceuticals, en Liestal cerca de Basilea, con Idebnone; **Transgene**, en Strasburgo, con la transferencia génica con plásmidos; **VASTox** plc, en Abington cerca de Oxford, con aumento de la utrofina; **Wyeth** Research, en Collegeville, Pensilvania, con inhibición de la miostatina con MYO-029

Protandim y otras cosas.

¿Debemos dar Protandim a nuestro hijo ahora? ¿O Idebenone o HCT 1026?

Usted encontrará información detallada sobre Protandim en mi informe de Londres. Mencionare aquí también, que este es un extracto de cinco plantas que ha sido clínicamente estudiado con adultos sanos y que un aumento importante de las actividades de la catalasa y superóxido dismutasa fue encontrado, las dos enzimas destruyen los radicales libres perjudiciales en el cuerpo mucho más eficientemente de lo que las vitaminas C y E pueden hacerlo. Los detalles de la prueba con adultos han sido publicados ahora, usted puede pedirme que le envíe estos por correo electrónico.

Ningún estudio con chicos con Duchenne ha sido realizado aún. Pero alguien está trabajando en esto. El Profesor *Joe McCord* me escribió que los primeros experimentos con ratones mdx han sido hechos y que hay resultados preliminares, pero muchos más resultados son necesitados para llegar a una conclusión final.

Con respecto a la pregunta de si uno debe dar los niños afectados ya ahora el fármaco suizo Idebenone o el estado-unidense Protandim, *Sally Hofmeister*, madre de un chico adolescente con Duchenne, ha escrito lo siguiente: "Cada

quien tiene que decidir por sí mismo, si dará estas cosas a su niño sin la prueba científica, o ya sea que el crea que esto es lo correcto para hacerlo de todos modos. Yo misma sería muy cautelosa. Una prueba con Idebene está realizándose en Bélgica, pero si dará los resultados deseados, ya veremos. Esperaría los resultados finales para saber exactamente qué le daré a mi hijo. Lo mismo es verdadero para el Protandim."

El Profesor *Rudolf Korinthenberg* del hospital infantil en Freiburg me escribió: "Mientras estas sustancias no sean evaluadas ni siquiera en un estudio piloto en pacientes con Duchenne, no deben ser recomendadas. En mi opinión, la sola explicación bioquímica no es suficiente. Si los padres las descubren en la Internet y desean probarlas por su propia iniciativa, ése es su problema. Debemos evitar crear esperanzas injustificadas que serán entonces destruidas una y otra vez."

Para el HCT 1026, la situación es la misma. En la página 11 de mi informe de Londres, digo que este fármaco libera la hormona gaseosa óxido nítrico (ON) e inhibe la inflamación, y que incrementa el efecto de los mesoangioblastos en ratones mdx significativamente. El Dr. Cossu comenta: "No pruebe nada que no haya sido evaluado en pruebas clínicas. Una pequeña prueba abierta empezará pronto, y si es positiva, pediremos a TREAT-NMD que organice una gran prueba con método doble-ciego. Solamente entonces sabremos si esta molécula es eficaz en humanos como en ratones."

Cuándo habrá una terapia:

¿Cuánto tiempo tomará hasta que una terapia este disponible para nuestros chicos?

He hecho esta pregunta en una entrevista con los investigadores holandeses *Gertjan van Ommen*, *Judith van Deutekom* y *Gerard Platenburg* en el 2004 en Múnaco. Por favor lea la entrevista entera en las páginas 10 y 11 de mi informe de enero del 2004 de Múnaco en la Internet: www.duchenne-research.com.

El párrafo más importante en esta entrevista fue: "Pensamos, 10 años sería un estimado aproximado razonable para ver la primera aplicación prometedora del trabajo con AONs en antisentido para Duchenne. Por supuesto, esperamos que tome menos, y hay una oportunidad de que tomará menos." De los diez años, siete todavía quedan. En mi entrevista en Cincinnati, el Profesor *Steve Wilton* dijo que los cálculos holandeses estimados eran algo realistas. Pero también podría tomar solamente cinco a seis años hasta que un tratamiento exitoso para los primeros chicos con Duchenne este ahí. Y Gerard Platenburg en Cincinnati y Judith van Deutekom en Londres dijeron algo similar.

Pero por favor entienda que uno nunca puede tomar estos estimados de tiempo literalmente. Las incertidumbres son sustanciales, los 10 años originales también pueden representar 5 o 15 años. Estos estimados de tiempo fueron criticados por algunos padres representantes. Eran de la opinión, que uno no debe dar esta información a las familias. Los números son demasiado inciertos y los desanimarían. ¿Ustedes, los padres de los niños afectados, preferirían

an que uno no hable así de esto? Estaría interesado en su opinión.

¿Los científicos se hablan unos a otros o mantienen sus resultados en secreto? ¿Están quizás más adelantados de lo que pensamos?

Sí, se hablan unos a otros. Se reúnen a menudo en las frecuentes conferencias internacionales, y de lo que todavía no han todavía publicado o presentado en la reunión, lo hablan durante cenas o con una cerveza en el bar.

Pero toma varios meses hasta que sus resultados son publicados en una de las revistas prestigiosas como Science, Nature, Neuromuscular Disorders, Cell, y otras. Toma mucho tiempo porque estas revistas insisten en que los manuscritos sean verificados y comentados antes de su publicación por científicos que trabajan en el mismo campo, que, sin embargo se quedan anónimos. Esto es llamado la "revisión de grupo". Y antes de que algo haya sido impreso, no les es permitido hablar o escribir sobre eso. También estoy respetando estos embargos en mis informes.

Obviamente, los investigadores no dejan de trabajar mientras sus manuscritos están en la imprenta, y, por lo tanto, ya están algo más adelantados de lo que somos capaces de saber. Un muy nuevo ejemplo de esta comunicación de unos a otros es el seminario del ENMC en Naarden en Holanda del 23 al 25 de febrero del 2007, sobre la cooperación de los equipos de omisión de exón británico y holandés. Y la reunión del Consorcio Europeo para Investigación de Células madre en Bellagio en Italia del 3 y 4 de abril del 2007, bajo la dirección del Dr. Cossu para hablar principalmente de los mesoangioblastos.

Por favor ningunas preguntas sobre manejo médico y social.

Por favor díganos, ¿Cuales medidas medicas deben aplicarse, terapia física, terapia ergonómica, tratamiento para el dolor, cirugías de Rideau? ¿Y sobre los problemas con el padre, cuándo usar una silla de ruedas, quien puede ayudar, etc.?

Éstas y preguntas similares simplemente no las puedo responder. Sé un poco sobre el tratamiento médico de nuestros niños con Duchenne, pero no soy un doctor en medicina, y por lo tanto, no debo dar ningún consejo médico. En muchos países, hay centros, principalmente en los hospitales infantiles de las universidades, donde hay especialistas para enfermedades musculares que pueden responder a todas estas preguntas médicas y sociales. Las direcciones pueden ser encontradas en las páginas de Internet de las asociaciones de distrofia muscular en los diferentes países.

Como usted ha visto en mis informes, solamente hablo de los resultados de investigación científica para una terapia para distrofia muscular Duchenne. En las grandes conferencias internacionales como aquellas en Cincinnati y Londres el año pasado, los resultados de investigación más nuevos en el manejo médico y social de los pacientes también son informado y hablados. A menudo me han pedido que escriba sobre ellos también en mis informes. Pero no

soy tan joven y hay simplemente algunos límites físicos incluso cuando escribo los informes de investigación. Pero continuaré escribiendo los informes para usted, tanto tiempo como yo pueda, porque sus correos electrónicos, que

me llegan de cualquier parte, me dicen cuan importante es esta información para usted.

Günter Scheuerbrandt, PhD,
Im Talgrund 2, D-79874 Breitnau, Germany.
E-mail: gscheuerbrandt@t-online.de.
Internet: www.duchenne-investigacion.com.

Si usted me manda su dirección de correo electrónico, usted recibirá todos mis futuros informes de investigación tan pronto como esten listos en español. Están también disponibles en inglés, alemán, y en algunas otras lenguas.

Traducción al español por:
Ricardo Rojas Caballero, Playa Rosarito 319 Fracc. Playa Sur CP 82040 Mazatlán, Sinaloa, México
E-mail: distrofiamuscular@yahoo.com.mx Internet: <http://www.distrofia-mexico.org>