JORNADA 12/05/2021
"Presente y futuro de las iniciativas encaminadas
a desarrollar un tratamiento en distrofia miotónica tipo 1"

Estado actual de los desarrollos terapéuticos más avanzados en DM1

Dr. Arturo López Castel
Laboratorio de Genómica Traslacional
arlocas@uv.es
www.uv.es/gt
@GenomicsLab_UV

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Institut Universitari de Biotecnologia i Biomedicina BIOTECMED

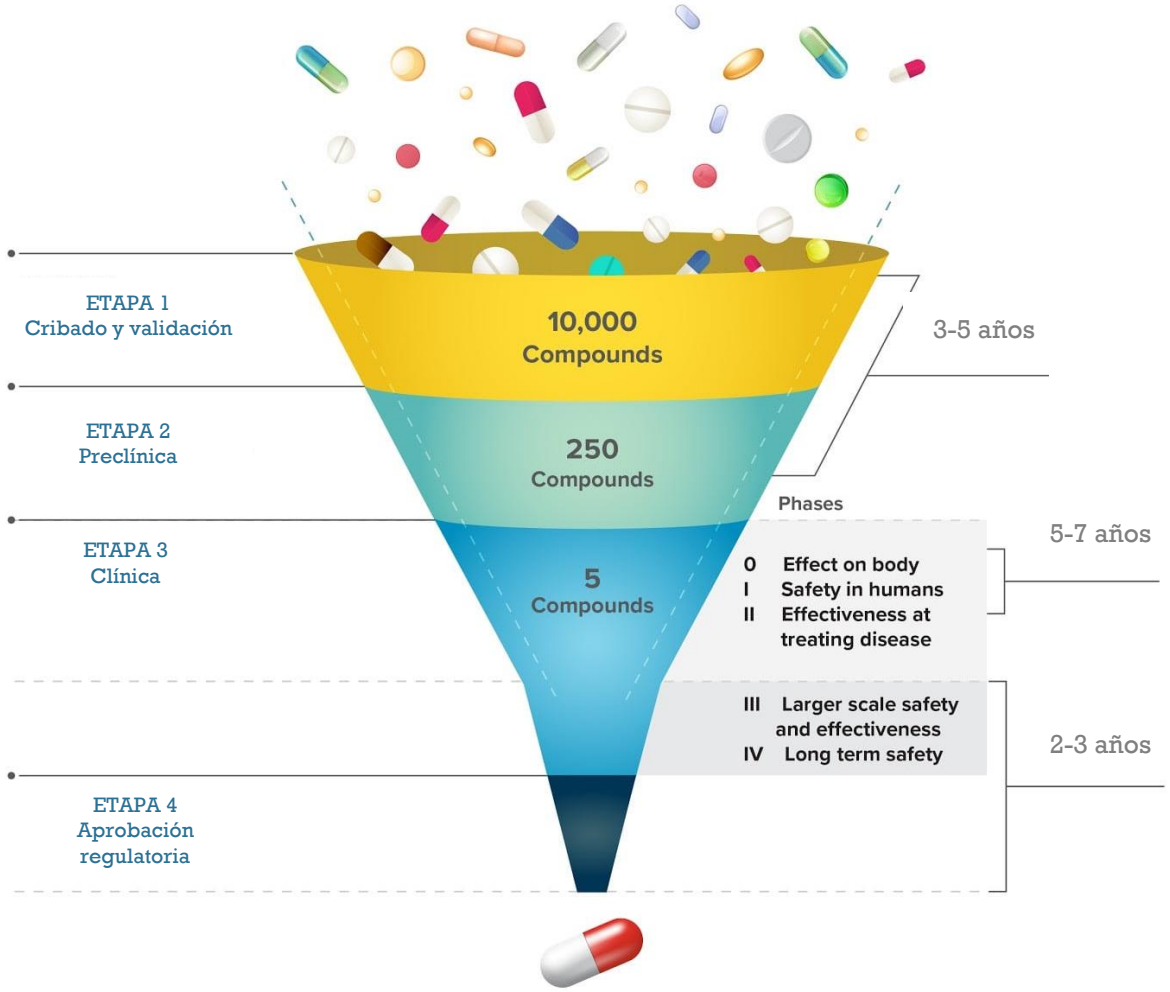
INCLIVA | VLC
Instituto de Investigación Sanitaria

INDICADORES POSITIVOS,

pero antes…..

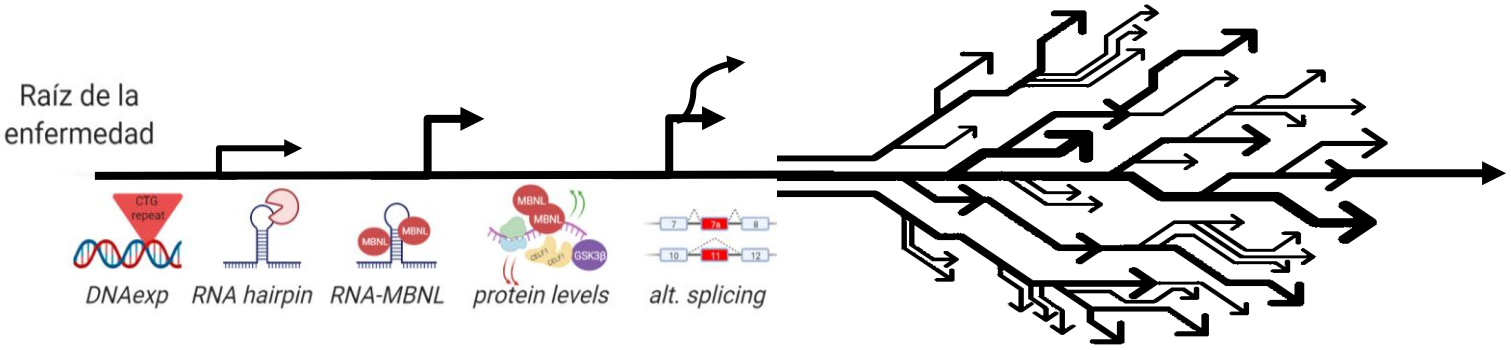
DESARROLLAR UN FÁRMACO
ES UN PROCESO **MUY SELECTIVO**:
REGULACIÓN MUY ESTRICTA
Y MUY COSTOSO
EN TIEMPO Y FINANCIACIÓN
NECESARIA

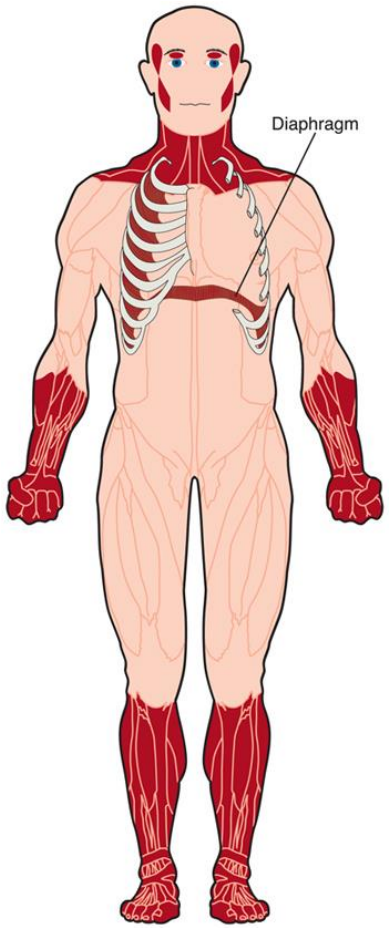
Etapas y tiempos para el desarrollo de un fármaco

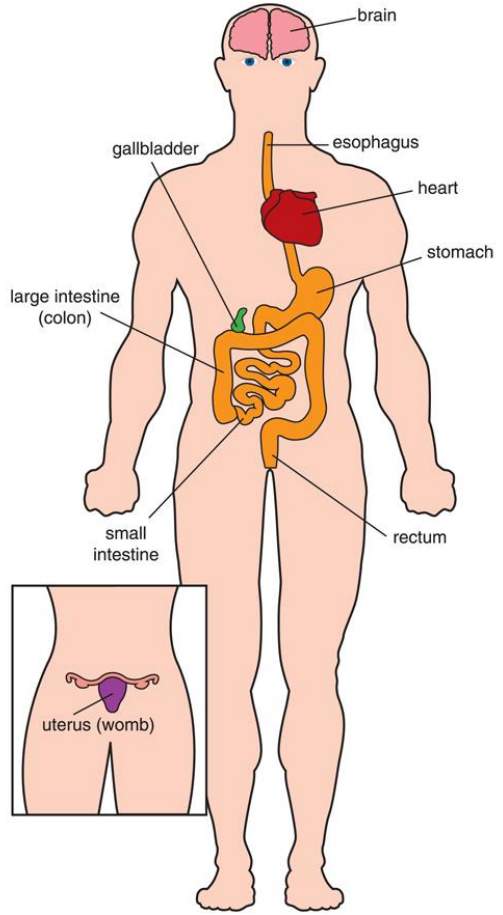


1 Compuesto

DM1: ENFERMEDAD MUY COMPLEJA Y VARIABLE



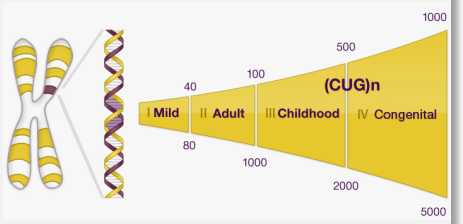




Síntomas clínicos

FORMAS CLÍNICAS:

- **Congénita:** inicio de síntomas desde nacimiento al 1er mes de vida
- **Infantil:** inicio de síntomas entre 1 mes y 10 años
- **Juvenil:** inicio de síntomas entre 10-20 años
- **Adulta:** inicio de síntomas entre 20-40 años
- **Adulta tardía:** inicio de síntomas a partir de los 40 años



M. De Antonio et al. Revue Neurologique, Volume 172, Issue 10, 2016, Pages 572-580.

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378716302053

DM1: CRONOLOGÍA HACIA UN TRATAMIENTO

Primera descripción de la enfermedad

1909



1992

Identificación de la mutación

Primer ensayo clínico

(DHEA, reposicionamiento) **2004**

2014/2015

Primer ensayo clínico con diana en el origen de la enfermedad

(oligonucleótido IONIS-DMPKRx)

5 ensayos acabados

4 compuestos, todos con diana en sintomatología clínica

2021

6 ensayos + acabados

6 ensayos empezados o en fase de reclutamiento

7 compuestos

3 compuestos progresando

3 compuestos diana en el origen



SITUACIÓN ACTUAL

Fármacos candidatos

~50

Farmacéuticas SMEs

~25

AMO-Pharma
Lupin Ltd
Expansion Therapeutics
Locanabio
Audentes
NeuBase
Athex

Gilead Sciences
IONIS-Biogen
Pfizer

Tipos de desarrollo

3 (+1)

"Small molecules"

- Reposicionamiento
- Nuevas moléculas

Oligonucleótidos

Terapia Génica (CRISPR)

(Suplemento alimenticio)

Candidatos en ensayos clínicos

4 (+1)

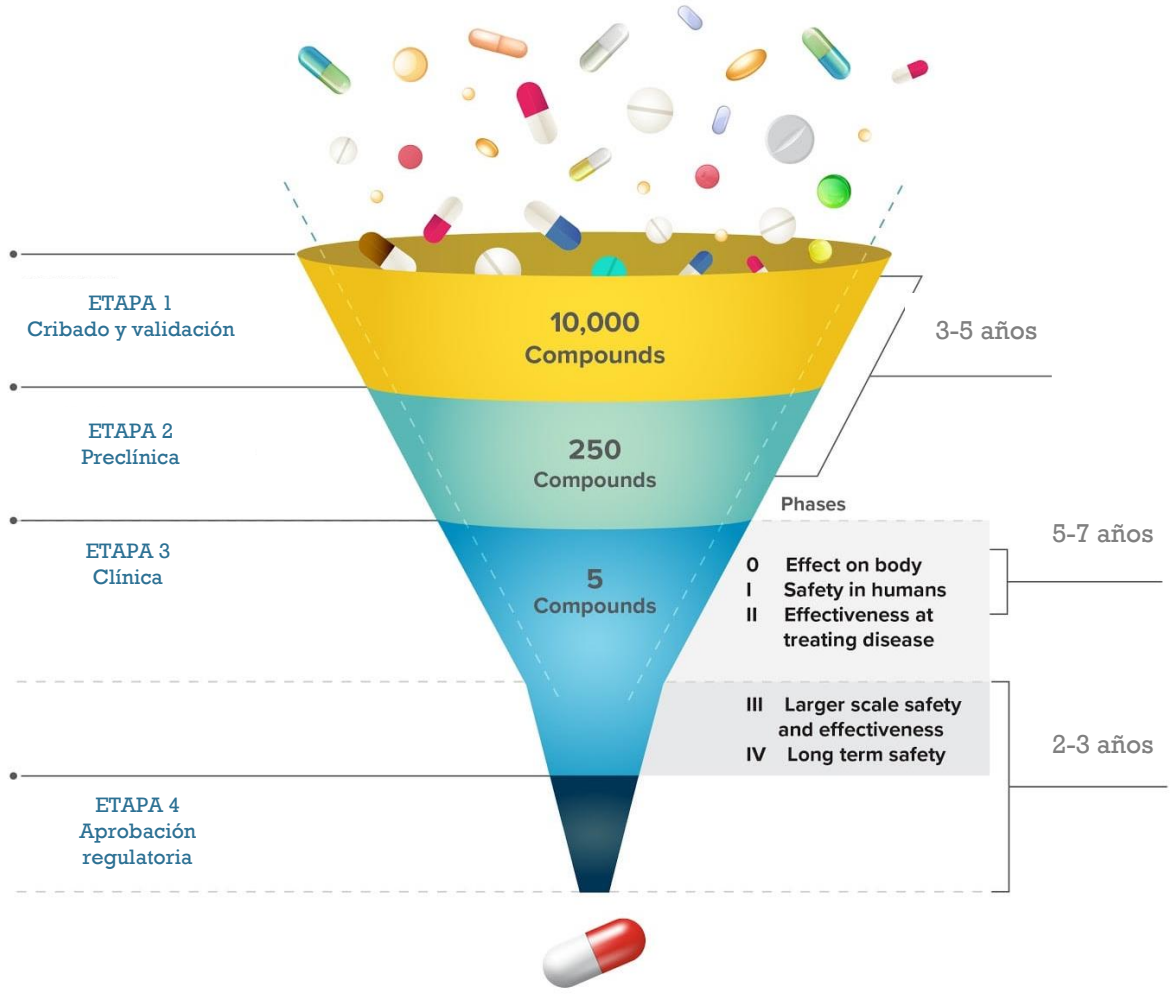
Candidatos en ensayos pre-clínicos

11

https://www.myotonic.org/sites/default/files/pages/files/Myotonic-Dystrophy-Drug-Development-Pipeline-as-of-March-8th-2021.pdf

SITUACIÓN ACTUAL

Etapas y tiempos para el desarrollo de un fármaco



1 Compuesto

SITUACIÓN ACTUAL

DRUDIS 2977 ARTICLE IN PRESS No. of Pages 8, Model NS

Drug Discovery Today • Volume xxx, Number xx • xxxx 2021 REVIEWS

ELSEVIER

Myotonic dystrophy type 1 drug development: A pipeline toward the market

SPECIAL FEATURE

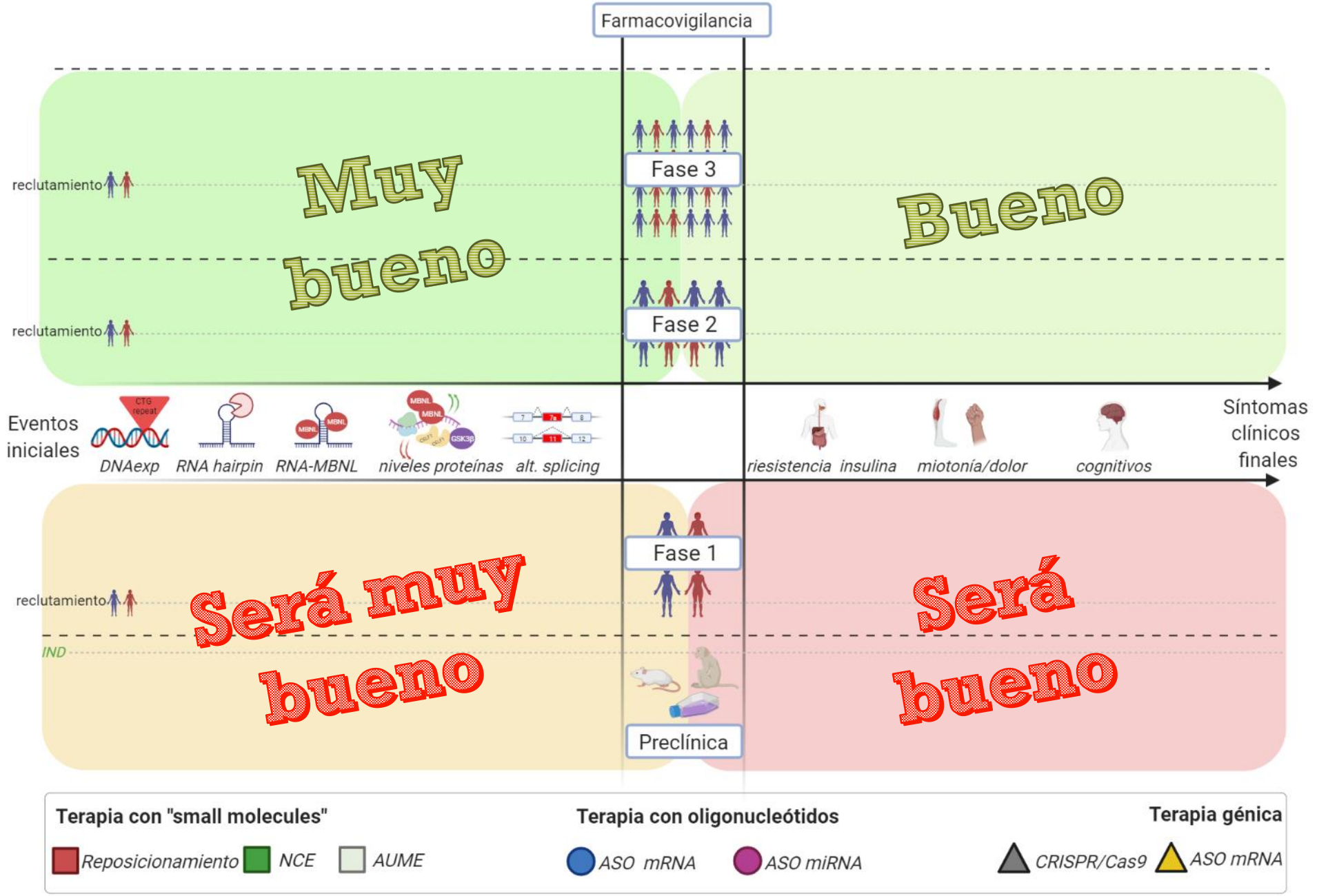
Marta Pascual-Gilabert [a], Arturo López-Castel [b,c,d,*], Ruben Artero [b,c,d]

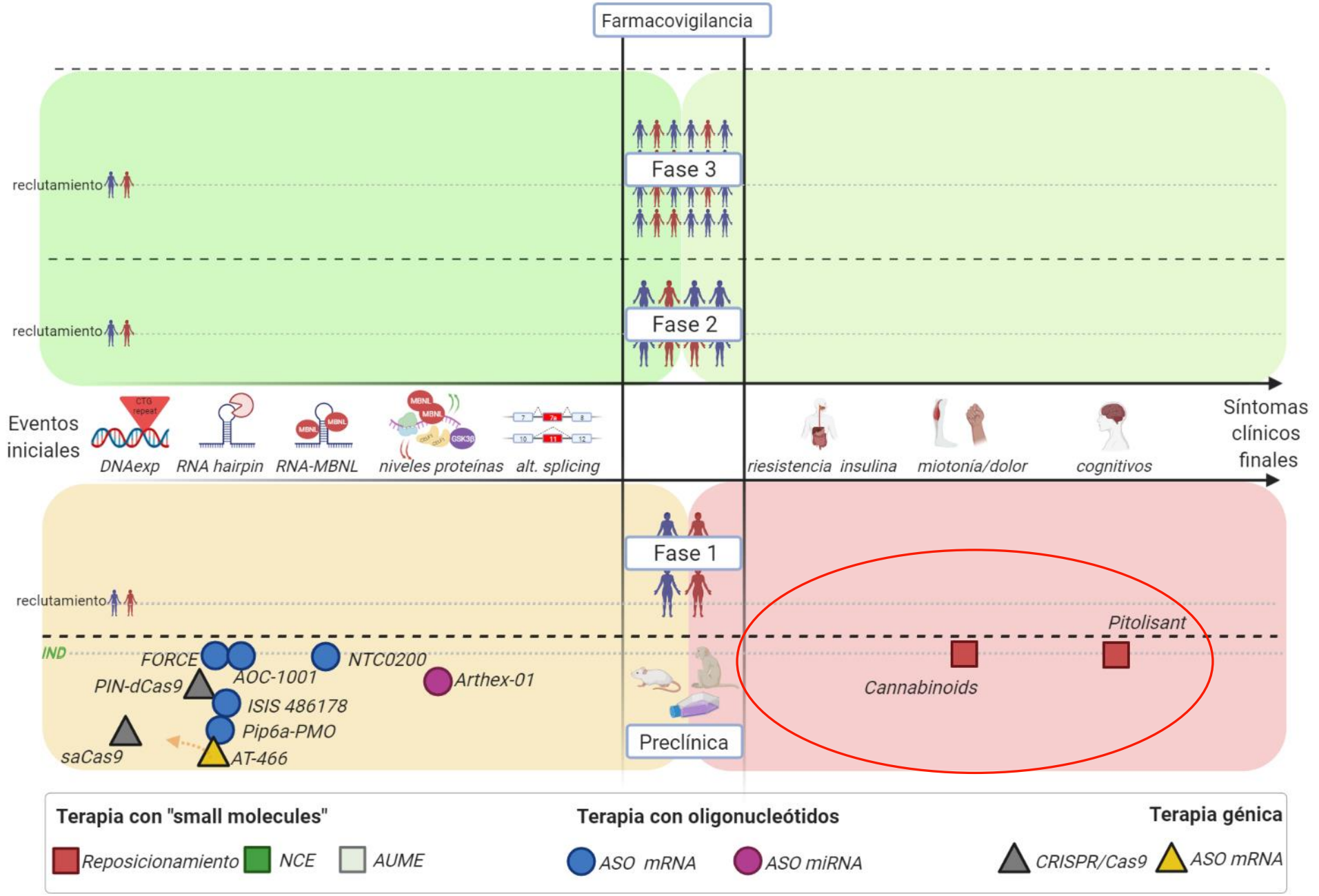
[a] Myogem Health Company, S.L., Barcelona, Spain
[b] University Institute for Biotechnology and Biomedicine (BIOTECMED), University of Valencia, Valencia, Spain
[c] Translational Genomics Group, Incliva Health Research Institute, Valencia, Spain
[d] Joint Unit Incliva-CIPF, Valencia, Spain

Proof

Pascual-Gilabert M, López-Castel A, Artero R. Drug Discov Today. 2021 Mar 31:S1359-6446(21)00160-4

The Marigold Foundation


Farmacovigilancia
Muy bueno
Bueno
reclutamiento
reclutamiento
Fase 3
Fase 2
Eventos iniciales
DNAexp
RNA hairpin
RNA-MBNL
niveles proteínas
alt. splicing
riesistencia insulina
miotonía/dolor
cognitivos
Síntomas clínicos finales
Será muy bueno
Será bueno
reclutamiento
IND
Fase 1
Preclínica
Terapia con "small molecules"
Reposicionamiento
NCE
AUME
Terapia con oligonucleótidos
ASO mRNA
ASO miRNA
Terapia génica
CRISPR/Cas9
ASO mRNA


Farmacovigilancia
reclutamiento
Fase 3
reclutamiento
Fase 2
Eventos iniciales
DNAexp
RNA hairpin
RNA-MBNL
niveles proteínas
alt. splicing
riesistencia insulina
miotonía/dolor
cognitivos
Síntomas clínicos finales
reclutamiento
Fase 1
IND
FORCE
AOC-1001
NTC0200
Arthex-01
PIN-dCas9
ISIS 486178
Pip6a-PMO
saCas9
AT-466
Preclínica
Pitolisant
Cannabinoids
Terapia con "small molecules"
Reposicionamiento
NCE
AUME
Terapia con oligonucleótidos
ASO mRNA
ASO miRNA
Terapia génica
CRISPR/Cas9
ASO mRNA

Pitolisant Cannabinoides

Reposicionamiento
No necesidad de estudios preclínicos

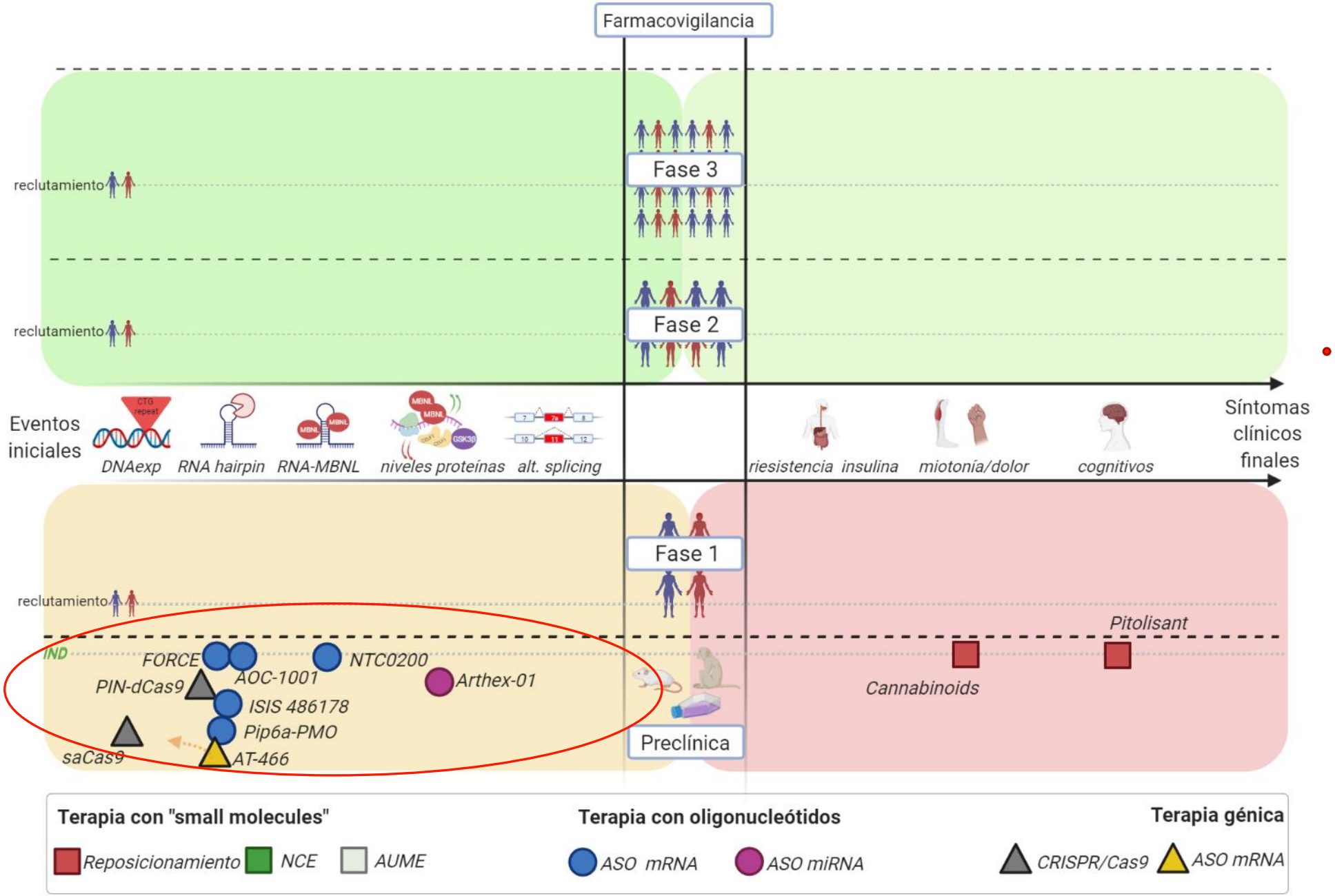


PITOLISANT

- Antagonista del receptor H3 de la histamina usado para tratar la somnolencia diurna en adultos con narcolepsia
- Harmony Biosciences: ensayo en fase II para el 2021

CANNABIDIOL Y TETRAHIDROCANNABIOL

- Modulación del dolor a través del SNC y presencia de receptores de dolor en los músculos
- Pacientes de Alemania y US que consumen cannabinoides manifiestan mejoras musculares https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-018-9159-2
- Usados como uso compasivo en cuatro pacientes DM1/DM2 se observó mejora de miotonía, mialgia y problemas gastrointestinales https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655890/
- Nexien BioPharma: patente cubriendo uso en DM1


Farmacovigilancia
reclutamiento
Fase 3
reclutamiento
Fase 2
Eventos iniciales
DNAexp
RNA hairpin
RNA-MBNL
niveles proteínas
alt. splicing
riesistencia insulina
miotonía/dolor
cognitivos
Síntomas clínicos finales
reclutamiento
Fase 1
Pitolisant
IND
FORCE
PIN-dCas9
AOC-1001
NTC0200
Arthex-01
ISIS 486178
Pip6a-PMO
saCas9
AT-466
Cannabinoids
Preclínica
Terapia con "small molecules"
Reposicionamiento
NCE
AUME
Terapia con oligonucleótidos
ASO mRNA
ASO miRNA
Terapia génica
CRISPR/Cas9
ASO mRNA

AONs
(oligonucleótidos antisentido)



DIANA: ARN TÓXICO

- ISIS 486178 (Ionis-Biogen): mejoras en músculo esquelético y cardíaco en ratones
- AOC1001 (Avidity Biosciences): conjugado. Ensayo clínico en 2021
- FORCE-DMPK (Dyne Therapeutics): conjugado. Mejoras en músculo esquelético y cardíaco en ratones
- Pip6a-PMO (Universidad de Oxford): mejoras moleculares y miotonía en ratones
- NTC0200 (Neubase)

DIANA: MICROARNS

- Arthex-01 (Arthex Biotech): mejoras moleculares y funcionales (miotonía, fuerza) en ratones. Ensayo clínico en 2022

TERAPIA GÉNICA
(CRISPR y ASOs)

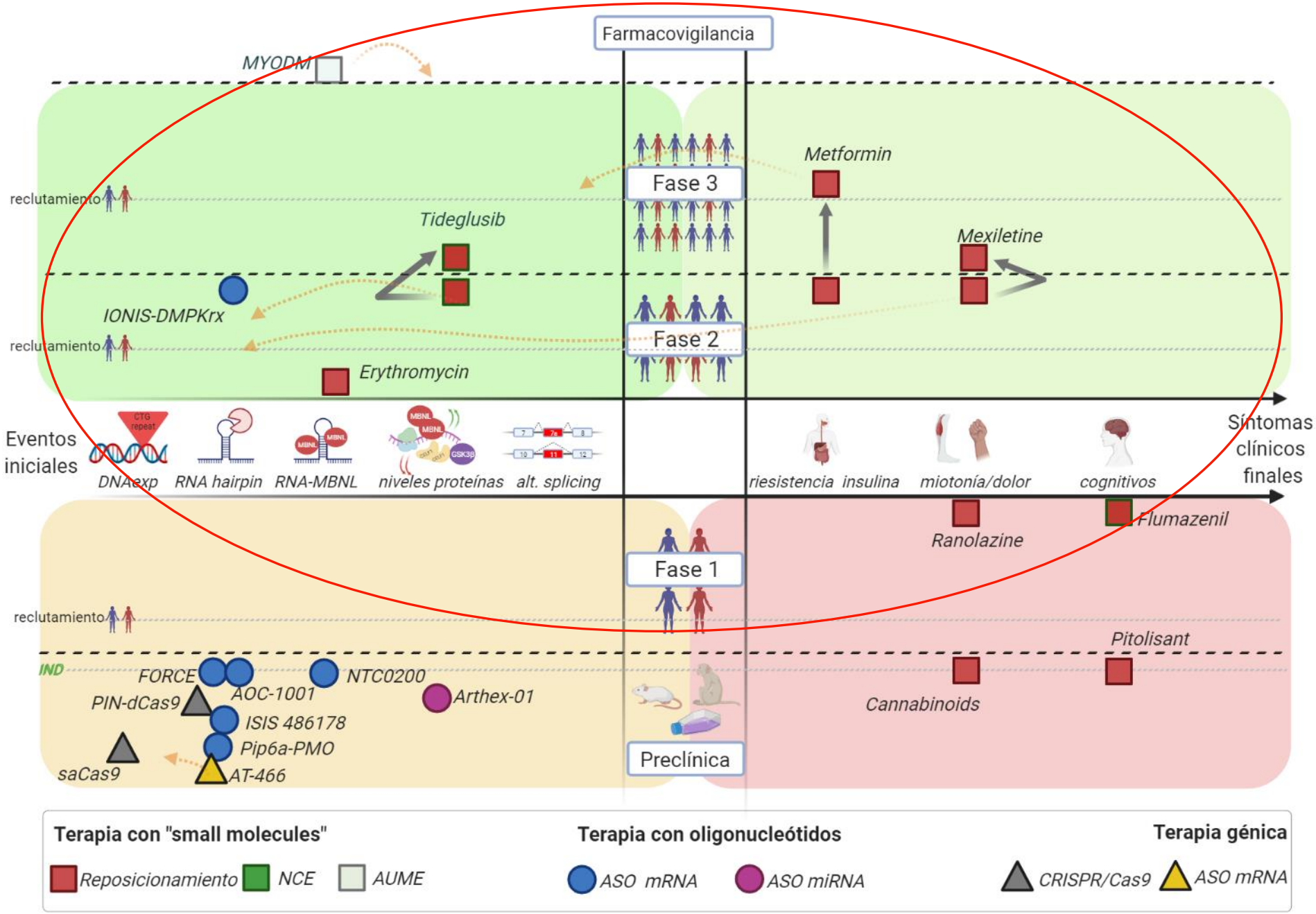


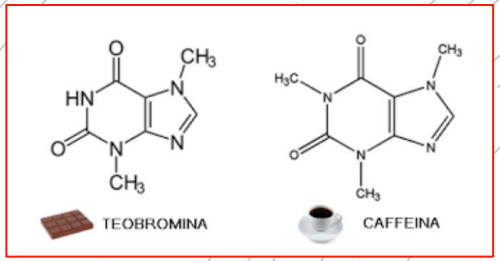
AONS: DEGRADACIÓN DE ARN TÓXICO

- AT-466 (Audentes): utilización de adenovirus (AAV) para mejorar las limitaciones de los AONs en su biodistribución

CRISPR: ELIMINACIÓN DE ADN-ARN TÓXICO

- AAV-CRISPR-Cas9 (Genethon): mejora de marcador molecular (foci) en ratón
- AAV-PIN-dCas9 (Locanabio): mejora de marcadores moleculares (foci, splicing) y funcionales (miotonía) en ratón


Farmacovigilancia
MYODM
reclutamiento
Tideglusib
IONIS-DMPKrx
reclutamiento
Erythromycin
Fase 3
Fase 2
Metformin
Mexiletine
Eventos iniciales
DNAexp
RNA hairpin
RNA-MBNL
niveles proteínas
alt. splicing
riesistencia insulina
miotonía/dolor
cognitivos
Síntomas clínicos finales
Ranolazine
Flumazenil
Fase 1
reclutamiento
Pitolisant
IND
FORCE
AOC-1001
NTC0200
Arthex-01
PIN-dCas9
ISIS 486178
Pip6a-PMO
saCas9
AT-466
Cannabinoids
Preclínica
Terapia con "small molecules"
Reposicionamiento
NCE
AUME
Terapia con oligonucleótidos
ASO mRNA
ASO miRNA
Terapia génica
CRISPR/Cas9
ASO mRNA



MyoDM

Suplemento alimenticio
Compuestos naturales

Espónsor: Myogem Health
http://www.myosport.es/page2.html

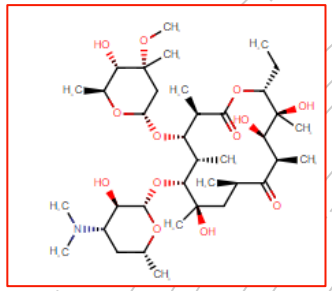
IN PROGRESS

CARACTERÍSTICAS

- Mecanismo de acción: capacidad in vitro e in vivo para reducir el número de agregados celulares de ARN tóxico y aumentar los niveles de MBNL1 (ARNm y proteína)
- Formulación específica que contiene teobromina y cafeína (ratio 1/1.85, w/w)

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Fase N/C en reclutamiento: 30 pacientes (>18 años). Oral (tres cápsulas x día durante 6 meses). Finalización septiembre 2021. Contacto: Roberto Fernández Torrón roberto.fernandeztorron@osakidetza.eus



Eritromicina

Antibiótico
Reposicionamiento

Hospital/Universidad de Osaka (Japón)

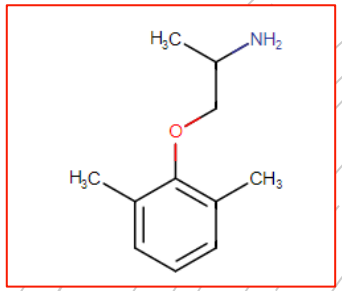


CARACTERÍSTICAS

- Mecanismo de acción: alta y selectiva capacidad para unirse al ARN tóxico y liberar factores MBNL secuestrados

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Fase II en fase de reclutamiento (Hospital de Osaka): 20 pacientes (20-55 años). Oral (500 o 800 mg x día durante 24 semanas). Marcador primario: toxicidad. Otros marcardores: splicing, fuerza muscular, 6 m/w test



Mexiletina

Fármaco antiarrítmico
Reposcionamiento

Espónsores:
U. Rochester (US)
Lupin (India)
https://www.lupin.com/

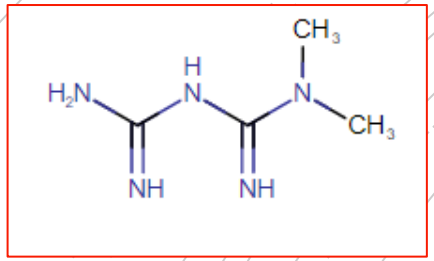


CARACTERÍSTICAS

- Mecanismo de acción: bloqueo de canales de sodio para mejorar la miotonía muscular.
- Un estudio indica que puede reducir los niveles de ARN tóxico. ¿Mecanismo de acción adicional?

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Fase II finalizada (U. Rochester): 42 pacientes (de 18-80 años, no congénita). Oral (150 mg/Kg, 3 veces al día x 6 meses). Seguro. Efecto positivo en miotonía, pero no en 6m/w o en medidas de conducción cardíaca https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905778/
- Fase III programada (Lupin Ltd): 158 pacientes DM1 y 16 DM2 (>18 años). Oral (mínimo 167 mg, 1 vez al día x 26 semanas). Todavía no reclutando (10-15 centros en Europa). Finalización para mayo 2023. Marcador clínico primario: miotonía (en la mano). Contacto: Nikki Adetoro, NikkiAdetoro@lupin.com
- Fase III programada (Lupin Ltd): 17 pacientes DM1 (6-18 años). Oral (tratamiento ajustado durante 4 semanas + 4 semanas de mantenimiento). Finalización enero 2024. Marcador clínico primario: miotonía



Metformina

Fármaco antidiabético
Reposicionamiento

Espónsors:
CECS (Francia)
FTOV (Italia)

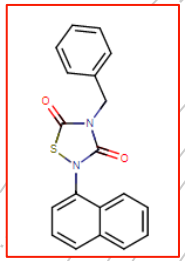


CARACTERÍSTICAS

- Sugerido como tratamiento para la resistencia a insulina de los pacientes con DM1
- Se ha visto que promueve la corrección de eventos de splicing mediante mecanismos independientes, así como eventos del metabolismo alterados por lo que puede tener beneficios simultáneos en DM1

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Fase II finalizada (CECS): 40 pacientes (18-60 años). Oral (tres dosis diarias, empezando en 1 g x días y aumentando la dosis hasta 3 g x día durante 4 semanas, seguido de 48 semanas a la máxima dosis). Seguro. Efecto positivo sobre 6 m/w test. Sin mejoras en otros parámetros como la miotonía o la fuerza muscular https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169600/
- Fase III en marcha (Fundación Tor Vergata): 194 pacientes (16-64 años). Oral (500-1500 mg). Marcador clínico primario: 6 m/w test. Se observarán otros parámetros clínicos como miotonía, fatiga, etc. Ensayo multicéntrico (Contacto: massa@uniroma2.it



Tideglusib

Desarrollado para Alzheimer
Reposicionamiento

Espónsor : AMO-Pharma (UK)
https://www.amo-pharma.com



CARACTERÍSTICAS

- Mecanismo de acción - actúa sobre eventos tempranos de la enfermedad: Inhibidor de GSK3β. Factor elevado en DM1. Reduce niveles de ARNtox.
- En modelos de ratón recupera parámetros funcionales musculares (debilidad, miotonía) y cognitivos (actividad neuromotora). Llega eficazmente al cerebro.

EVALUACIÓN CLÍNICA

- Fase II finalizada. 16 pacientes con forma congénita o juvenil (13-34 años). Oral (400 o 1000 mg al día x 12 semanas). Seguro. Mejoras cognitivas y neuromusculares (mejor con 1000 mg). https://www.pedneur.com/action/showPdf?pii=S0887-8994%2820%2930274-5
- Fase II-III en proceso de reclutamiento. 56 pacientes con la forma congénita (6-16 años). Oral (400-600-1000 mg al día x 20 semanas). Finalización para marzo del 2022

INDICADORES POSITIVOS

- El número de moléculas en desarrollo sigue creciendo
- Acompañadas de más inversión privada y de empresas
- Hasta tres moléculas han superado las primeras etapas clínicas y se encuentran en fases confirmatorias (2-3 años para su aprobación si los resultados son positivos)
- Dos moléculas (reposicionamiento) con mecanismos de acción sobre eventos iniciales de la enfermedad
- Hasta nueve moléculas (nuevas aproximaciones terapéuticas) ya en evaluación preclínica con mecanismos de acción sobre eventos iniciales de la enfermedad (varias entrarán en evaluación clínica en los próximos años)

GRACIAS

arlocas@uv.es

www.uv.es/gt

@GenomicsLab_UV

Translational Genomics Group