

# Duchenne Forschung und Therapien verstehen

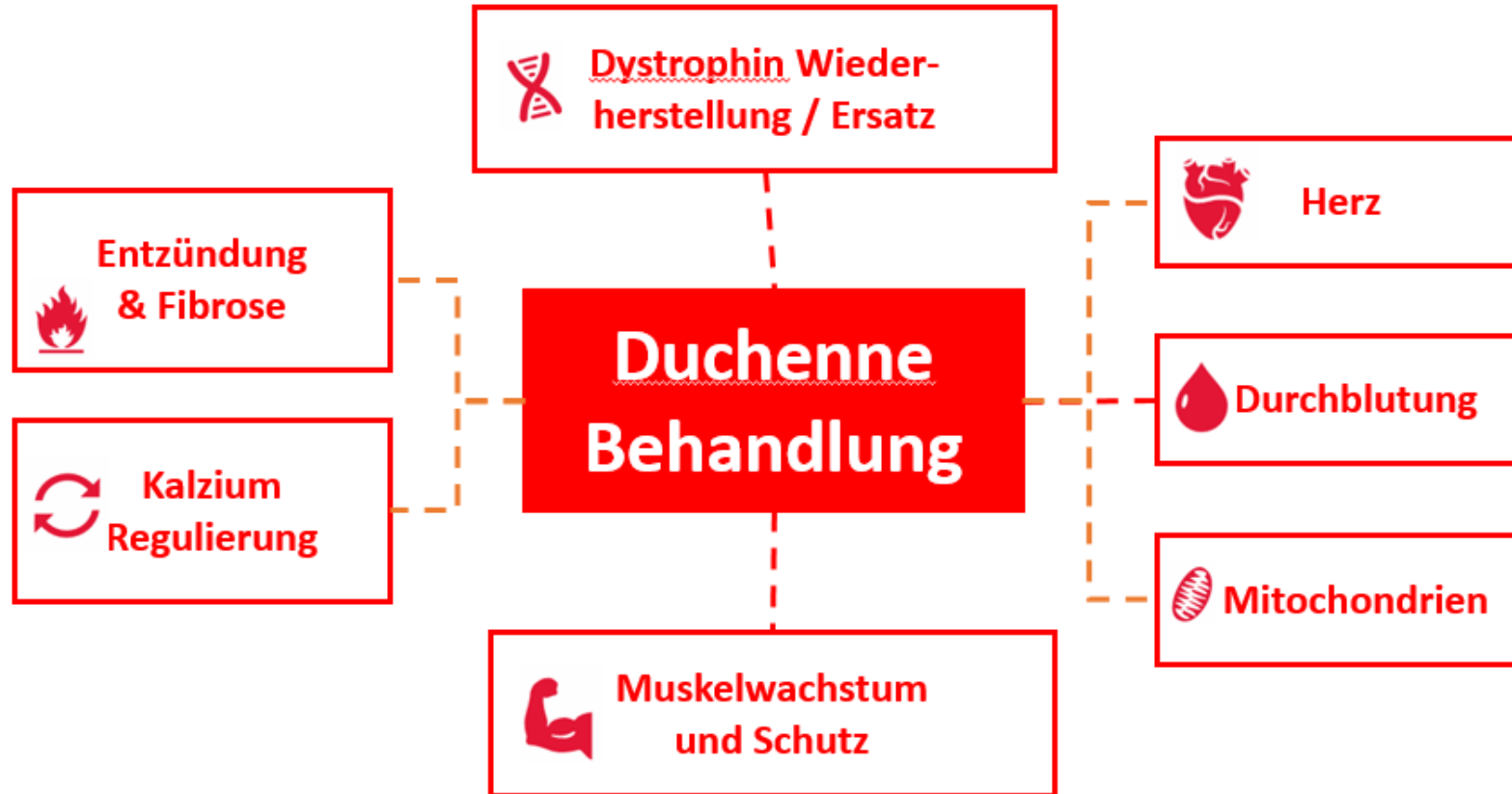
Melissa Spencer, Ph.D.

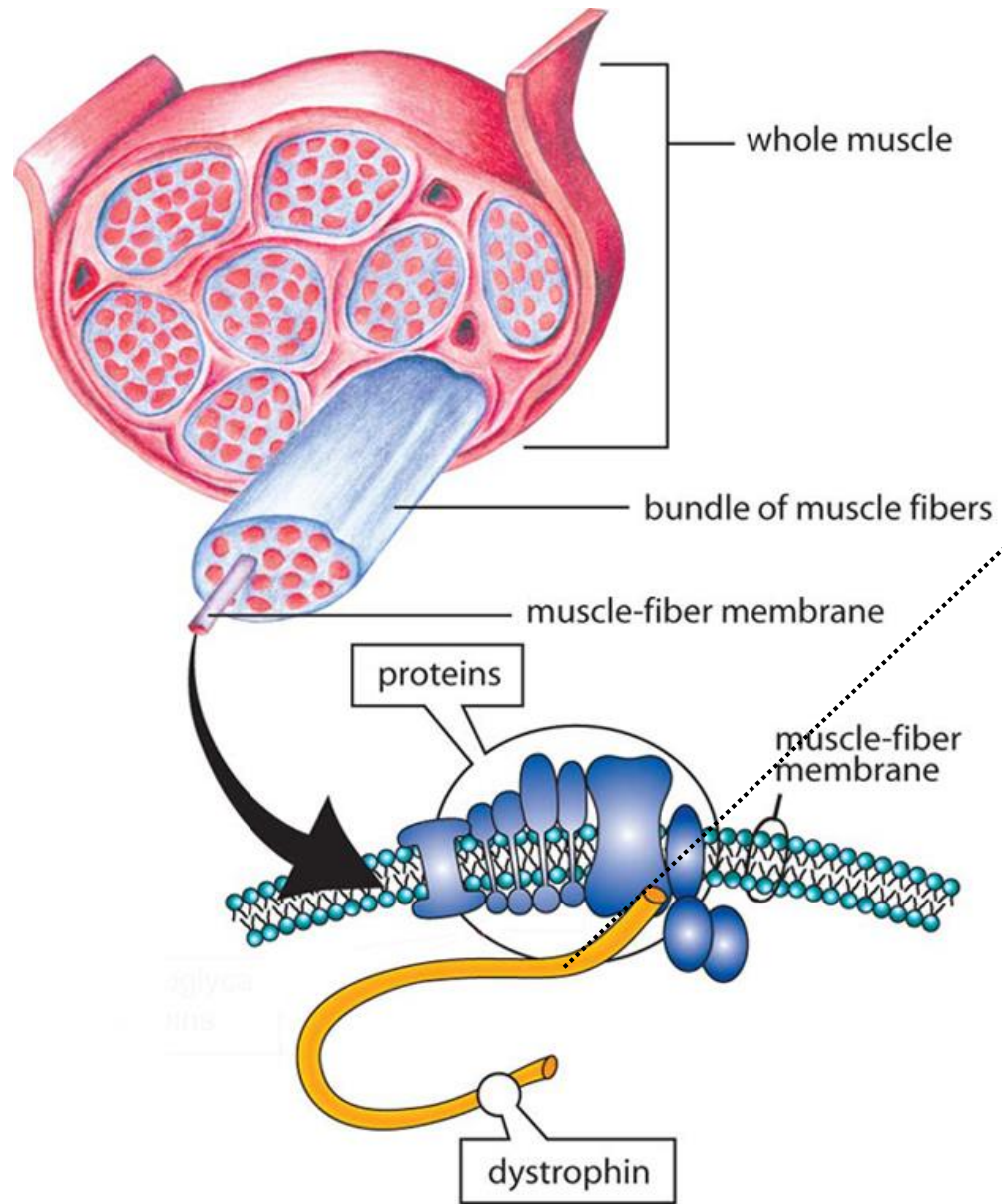
Professor of Neurology and Neuromuscular Program Director  
Co-Director, Center for Duchenne Muscular Dystrophy at UCLA



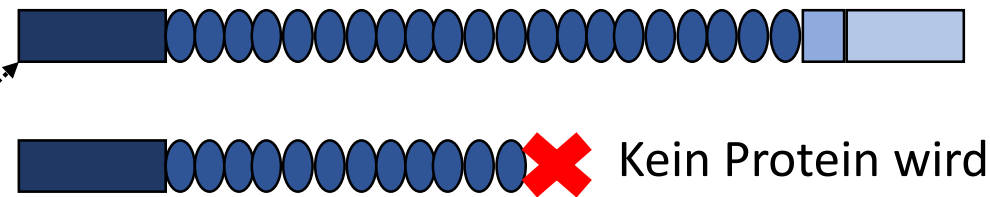
Center for Duchenne Muscular Dystrophy

# Therapie-Ansätze für Duchenne



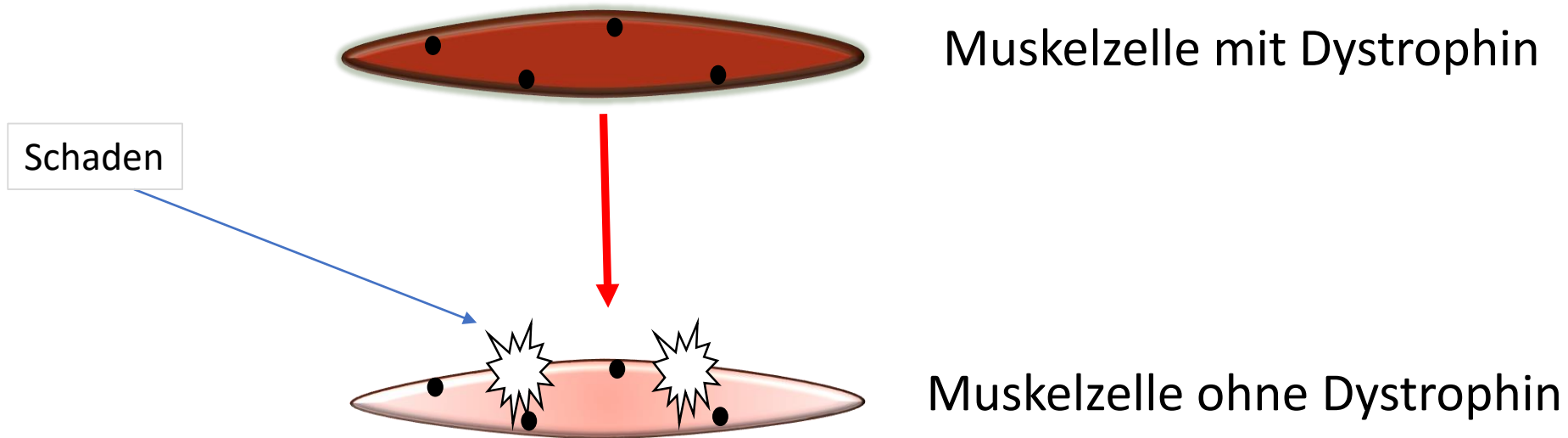


Dystrophin



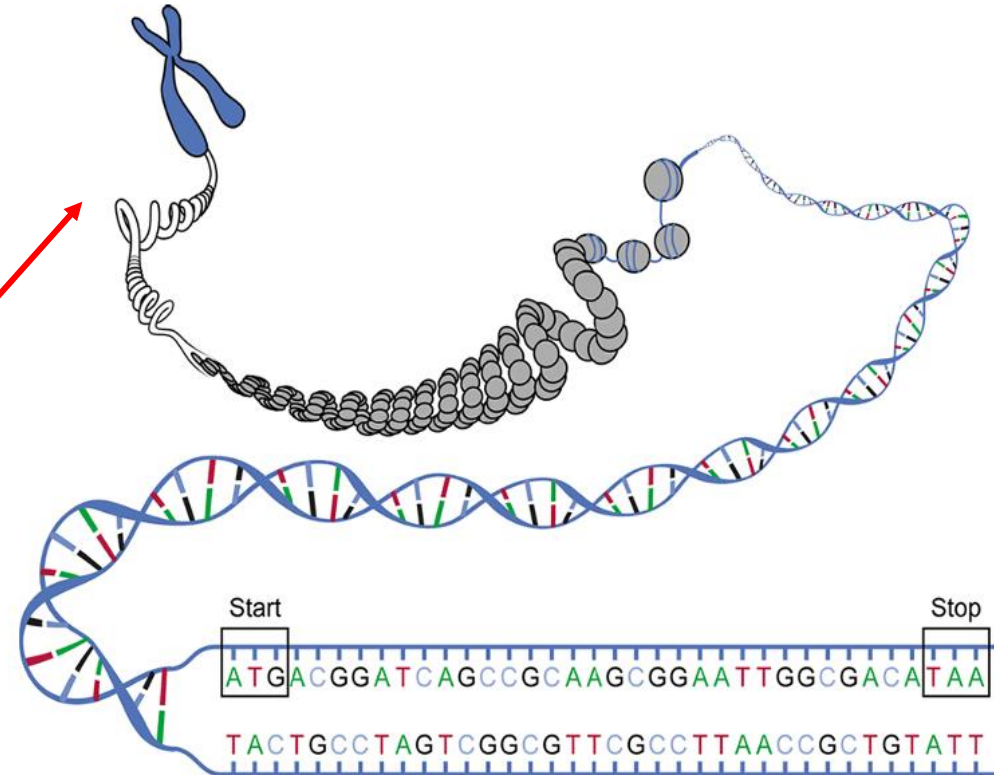
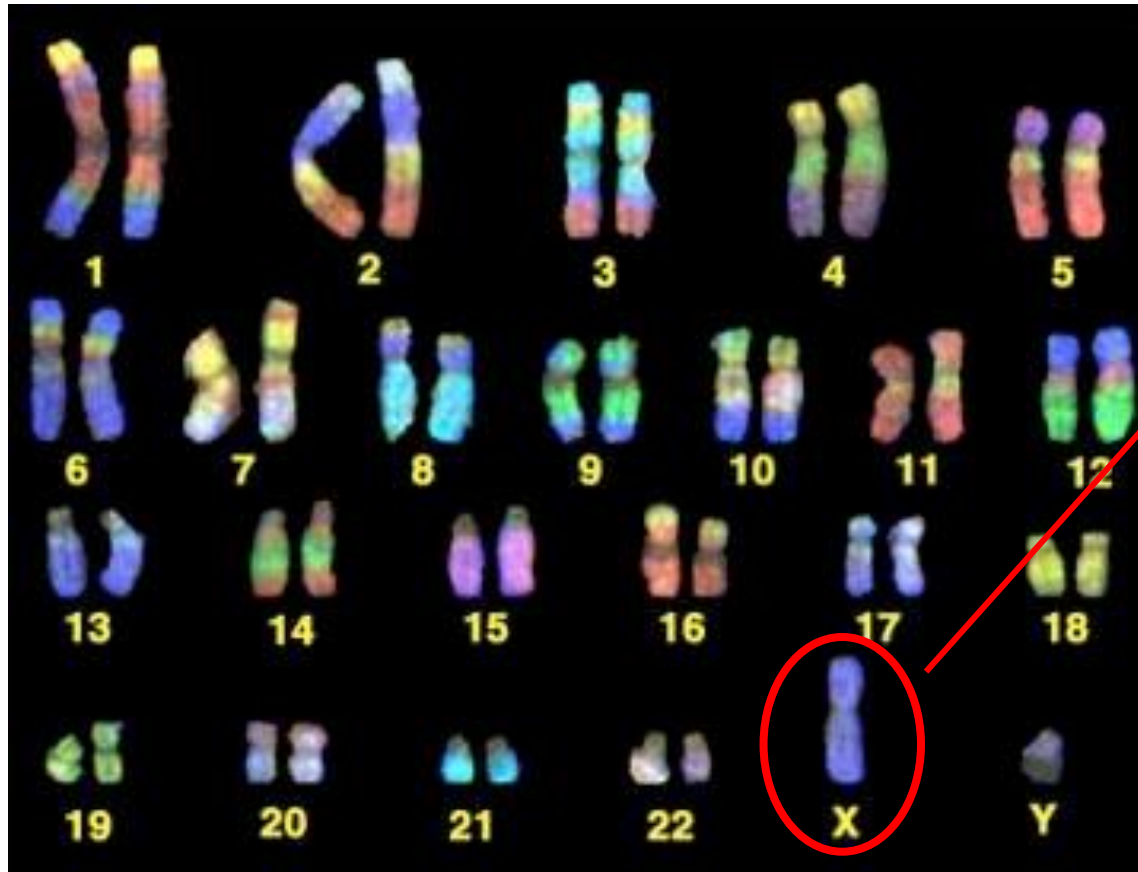
Kein Protein wird produziert

# Das Fehlen von Dystrophin führt zu einer fragilen Muskelzelle

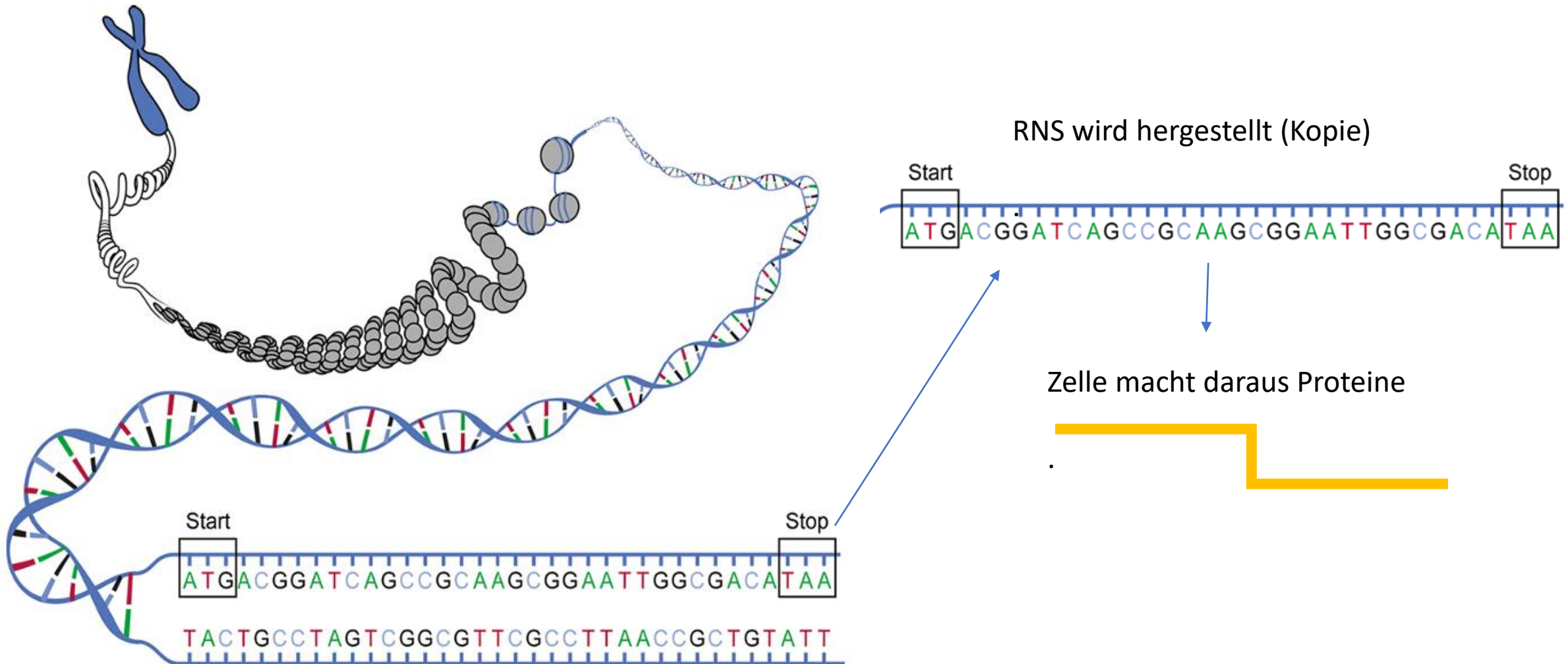


# Chromosomen bestehen aus dichtgepackter DNS

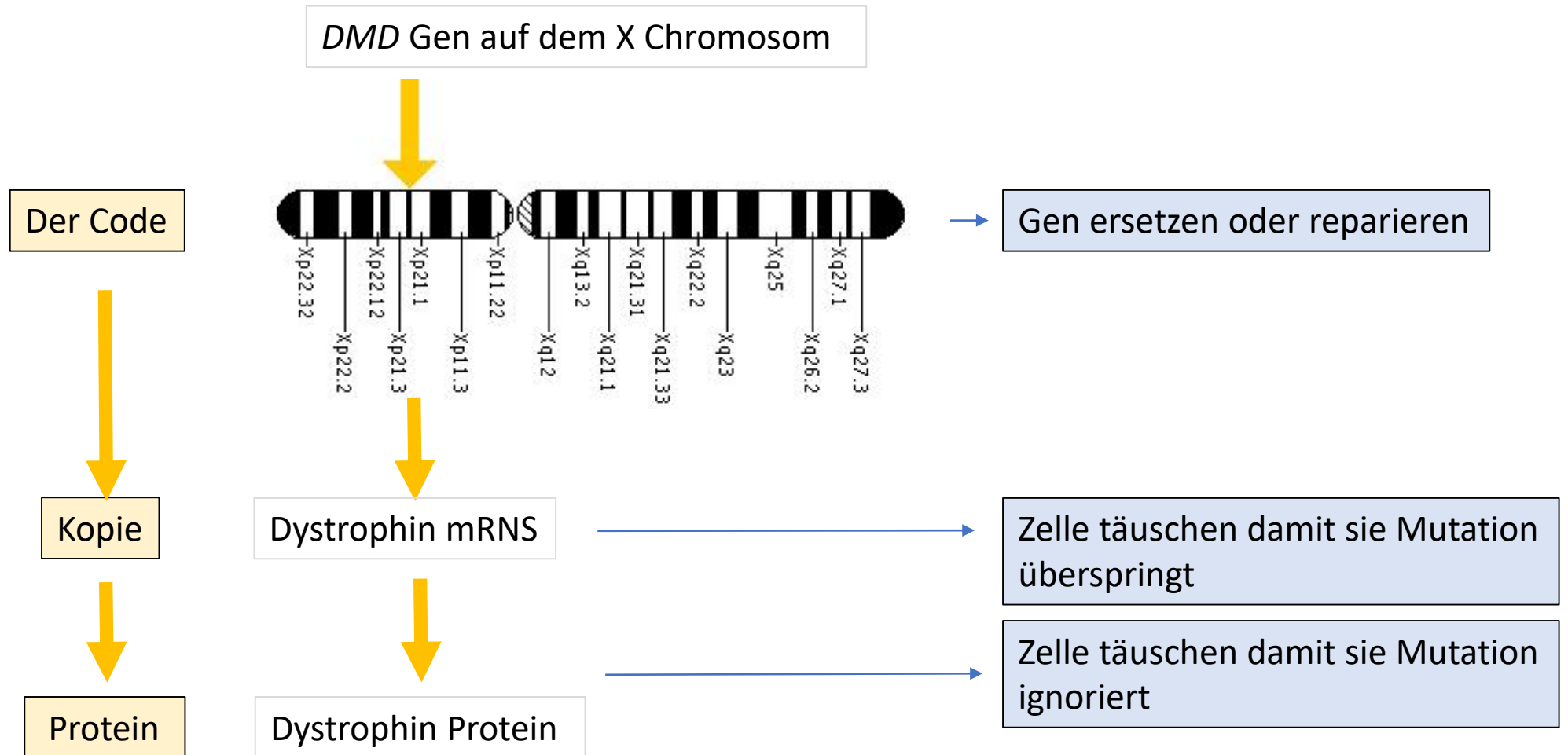
All unsere Gene sind in der DNS verschlüsselt



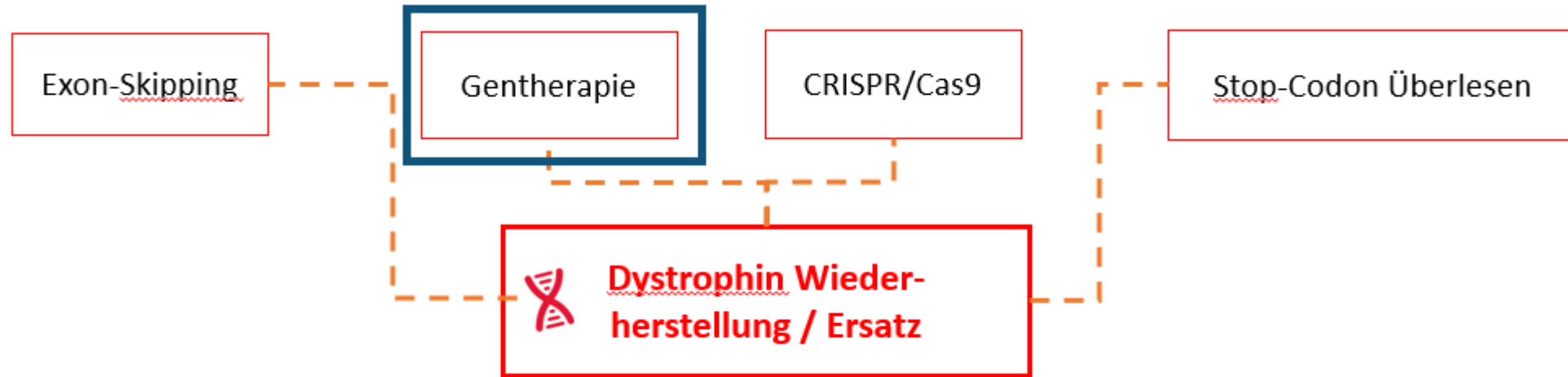
Die DNS wird abgelesen und die abgeleitete RNS verlässt den Zellkern.



# Das DMD Gen beinhaltet den Schlüssel für die Herstellung des Proteins Dystrophin in Muskel und Hirn

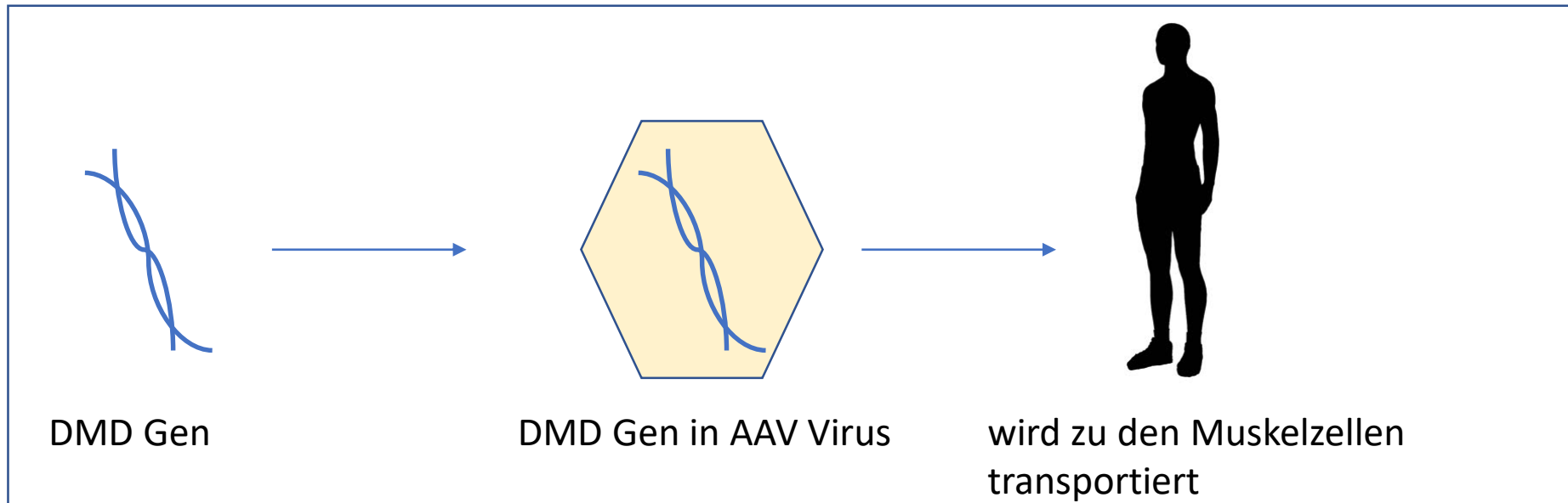
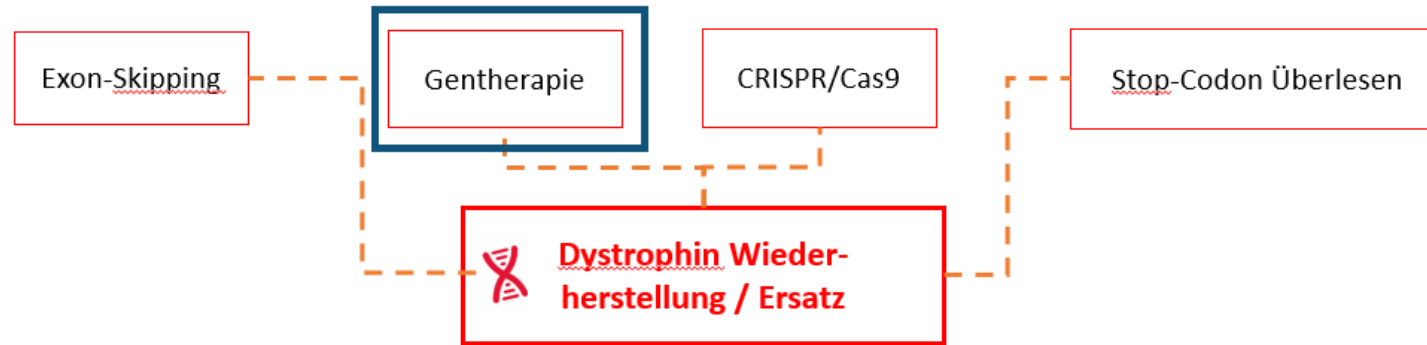


# Therapieansätze für Duchenne

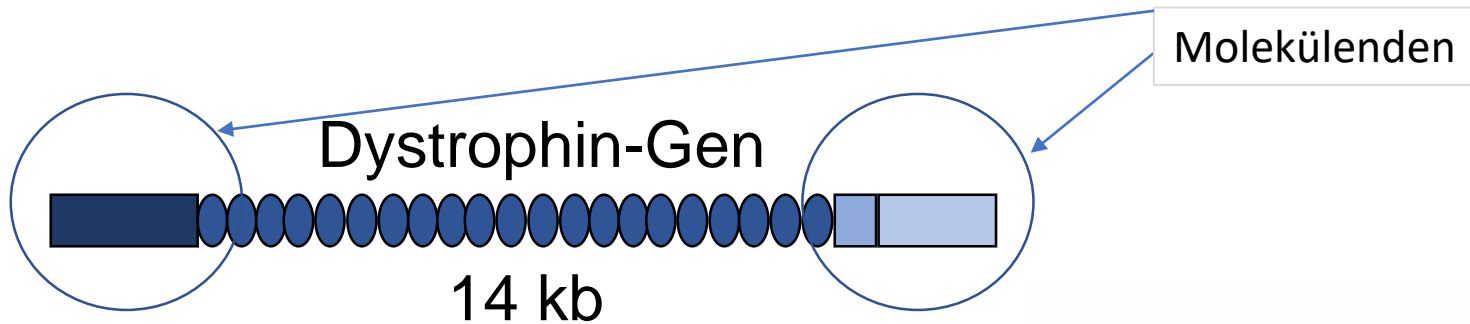




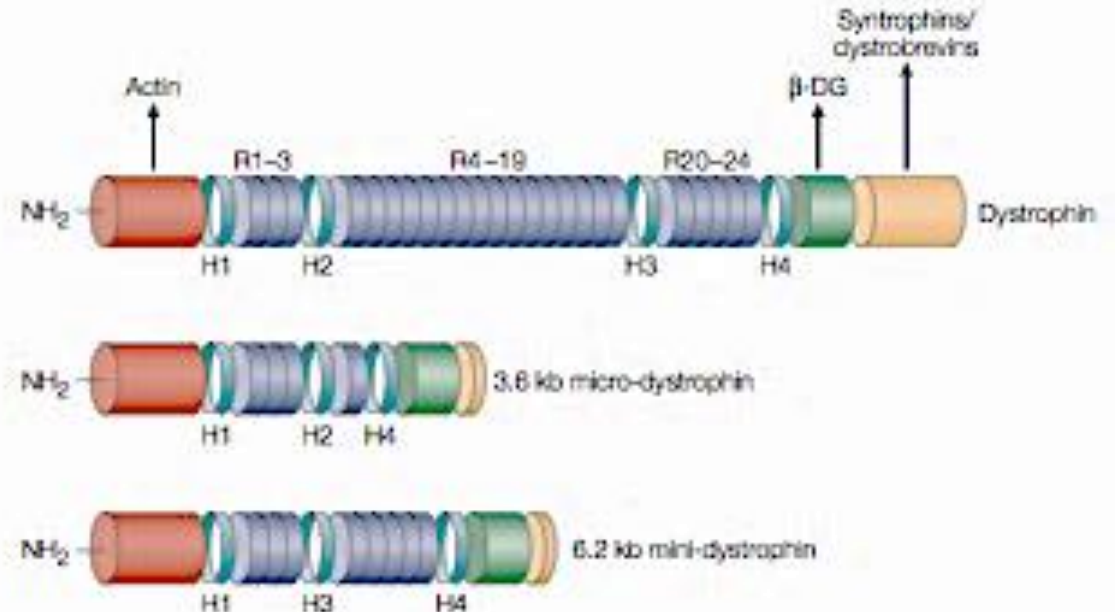
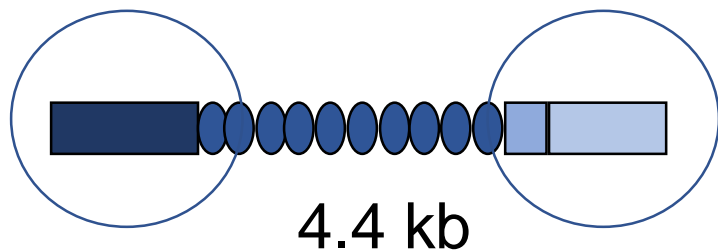
# Therapieansätze für Duchenne



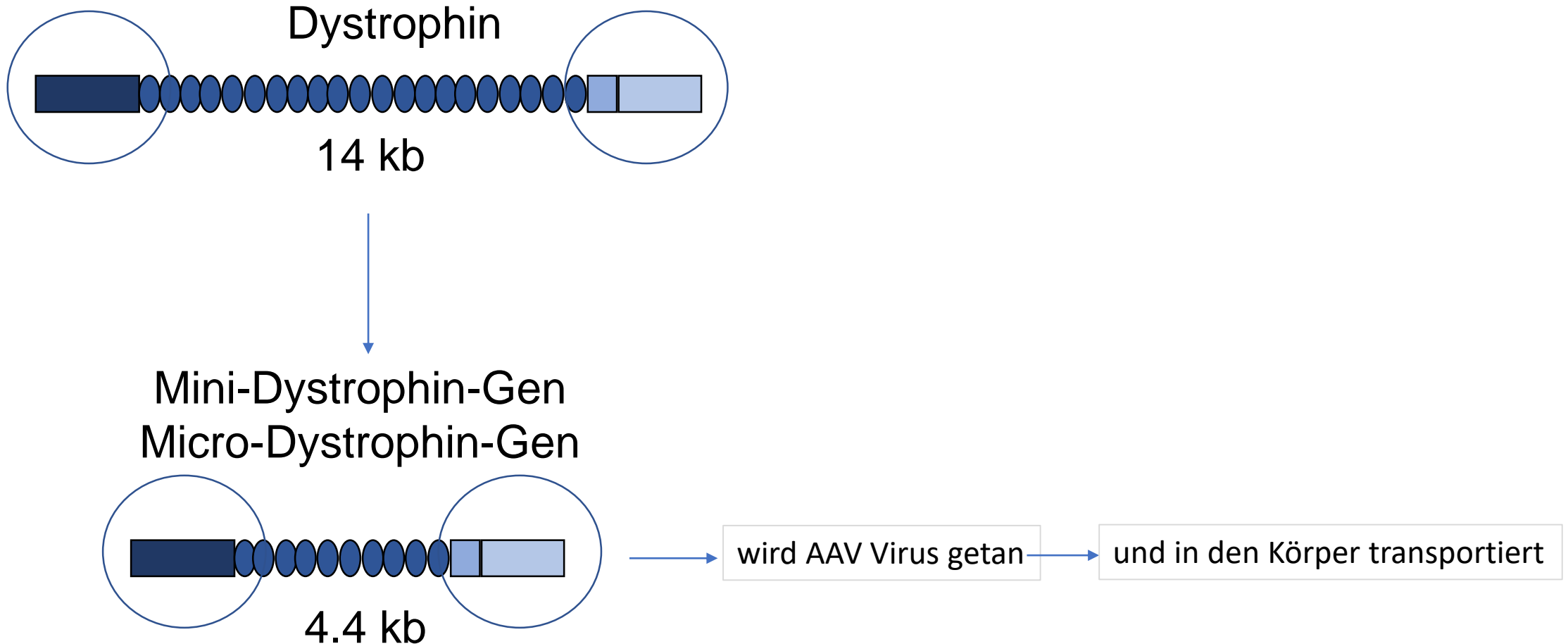
Indem nicht benötigte Teile des Dystrophin-Gens herausgeschnitten werden, kann das eigentliche Gen mit Hilfe des AAV Virus im Körper verteilt werden.



Mini-Dystrophin-Gen  
Micro-Dystrophin-Gen



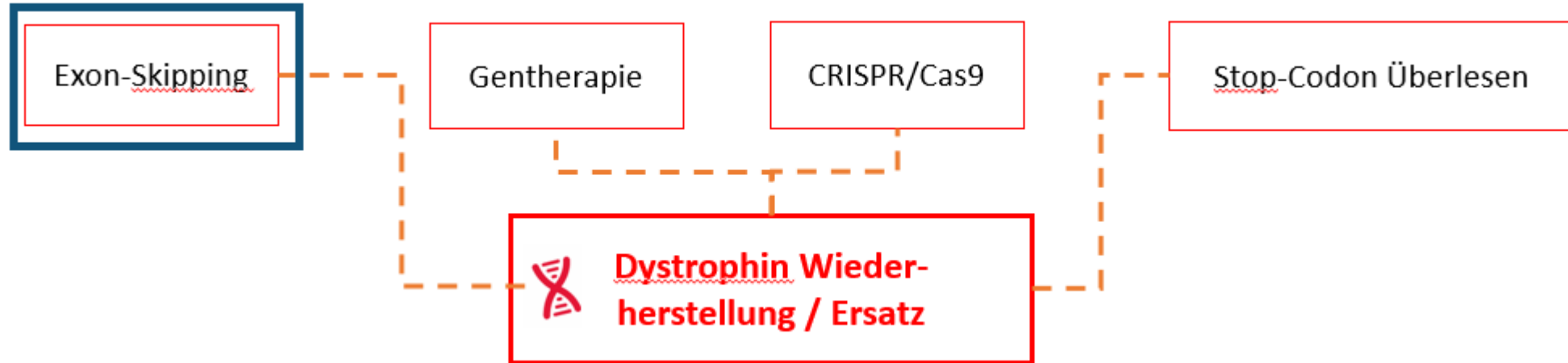
Indem nicht benötigte Teile des Dystrophin-Gens herausgeschnitten werden, kann das eigentliche Gen mit Hilfe des AAV Virus im Körper verteilt werden.



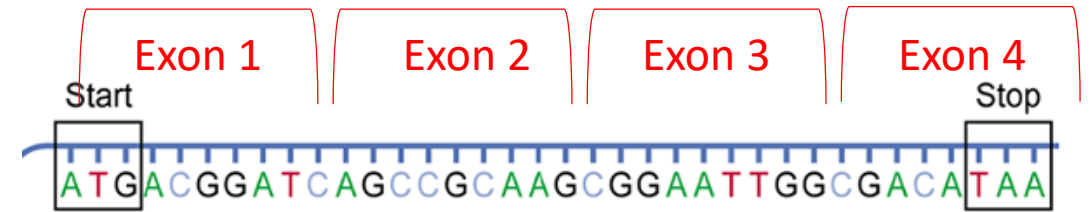
## Micro/Mini Dystrophin Gen Therapie

- Austauschen des Gens und Transport mit einem Virus.
- Nicht abhängig vom Mutationstyp - funktioniert für alle Patienten
- Früherer Kontakt mit AAV kann die Anwendung dieser Therapie verhindern.
- Wirkung nicht dauerhaft, kann aber bis zu 10 Jahren anhalten

# Therapieansätze für Duchenne



Die DNS wird kopiert und die resultierende RNS verlässt den Zellkern.



Wird zu RNS (Kopie)

Bei dieser Kopie findet das Exon Skipping statt.

# Einzelne Teile des DMD Gens passen wie Puzzle-Teile zusammen

Ein Teil = Ein Exon

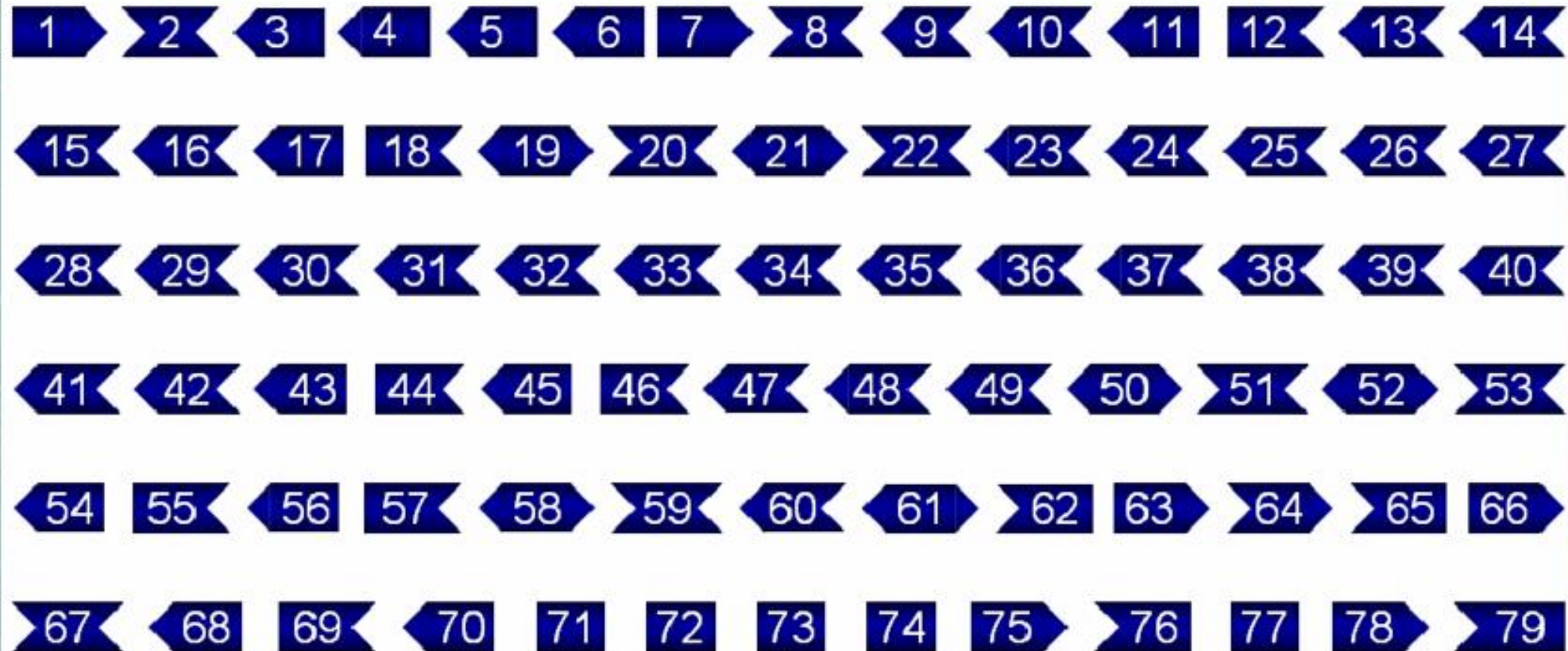


Figure 2. The exons of the DMD gene.



# Einzelne Teile des DMD Gens passen wie Puzzle-Teile zusammen

Ein Teil = Ein Exon

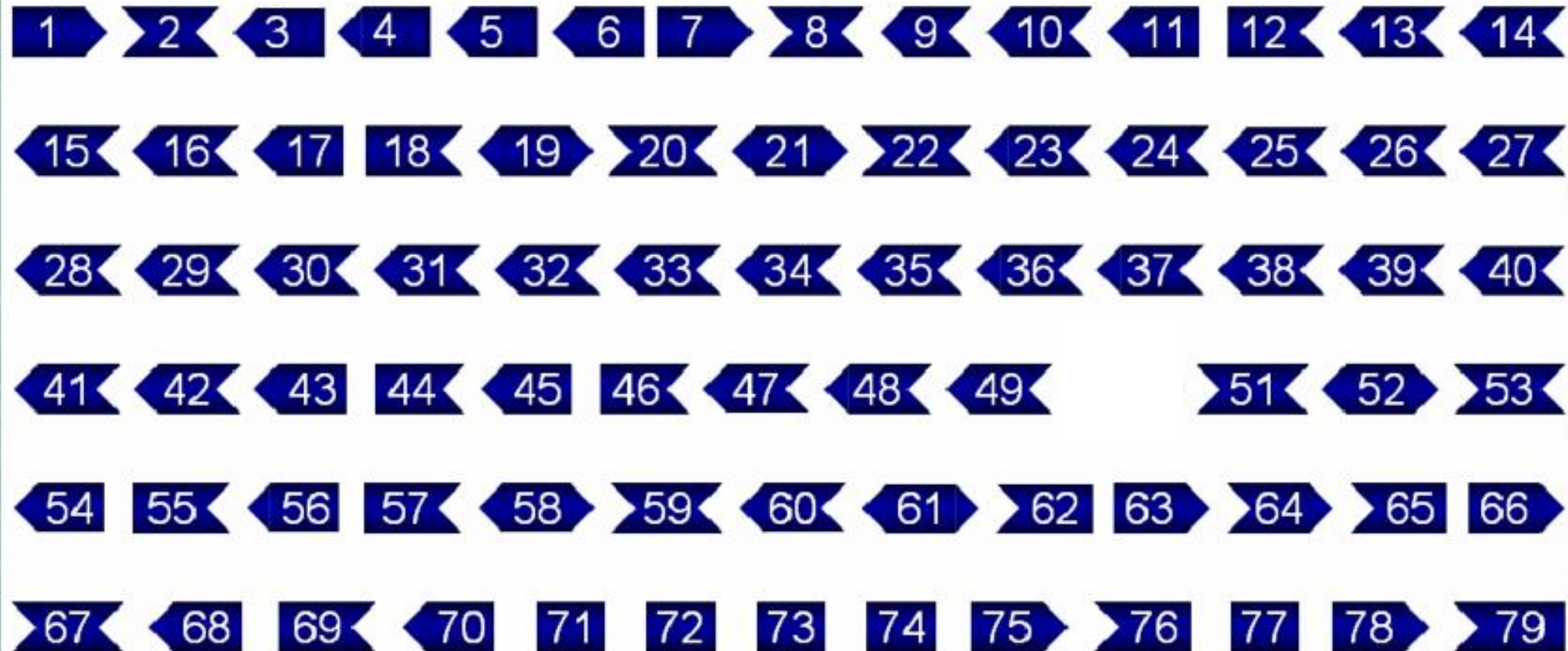


Figure 2. The exons of the DMD gene.



# Einzelne Teile des DMD Gens passen wie Puzzle-Teile zusammen

Ein Teil = Ein Exon

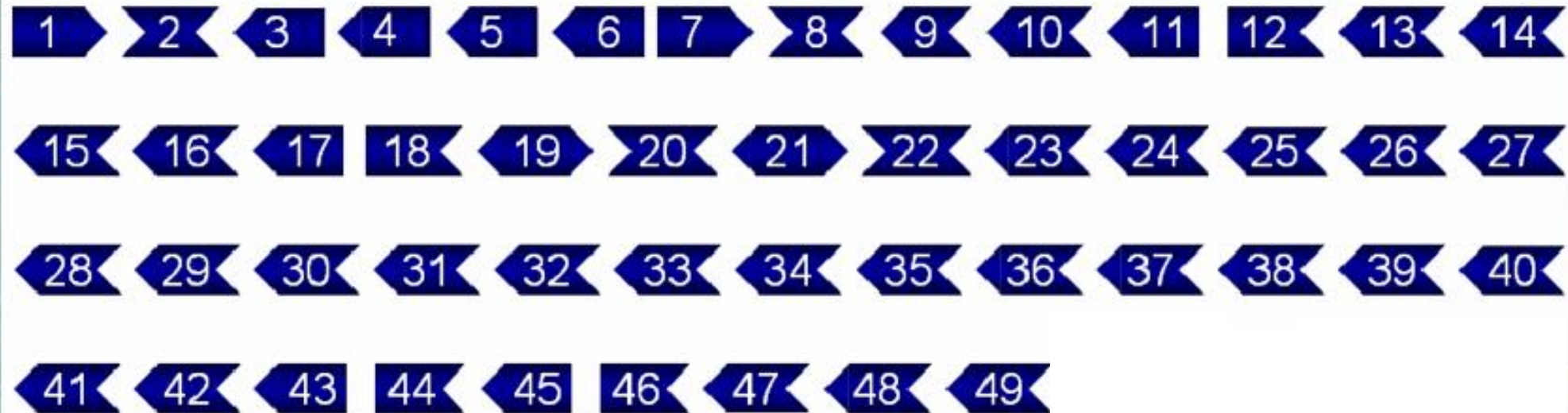


Figure 2. The exons of the DMD gene.

# Einzelne Teile des DMD Gens passen wie Puzzle-Teile zusammen

Ein Teil = Ein Exon

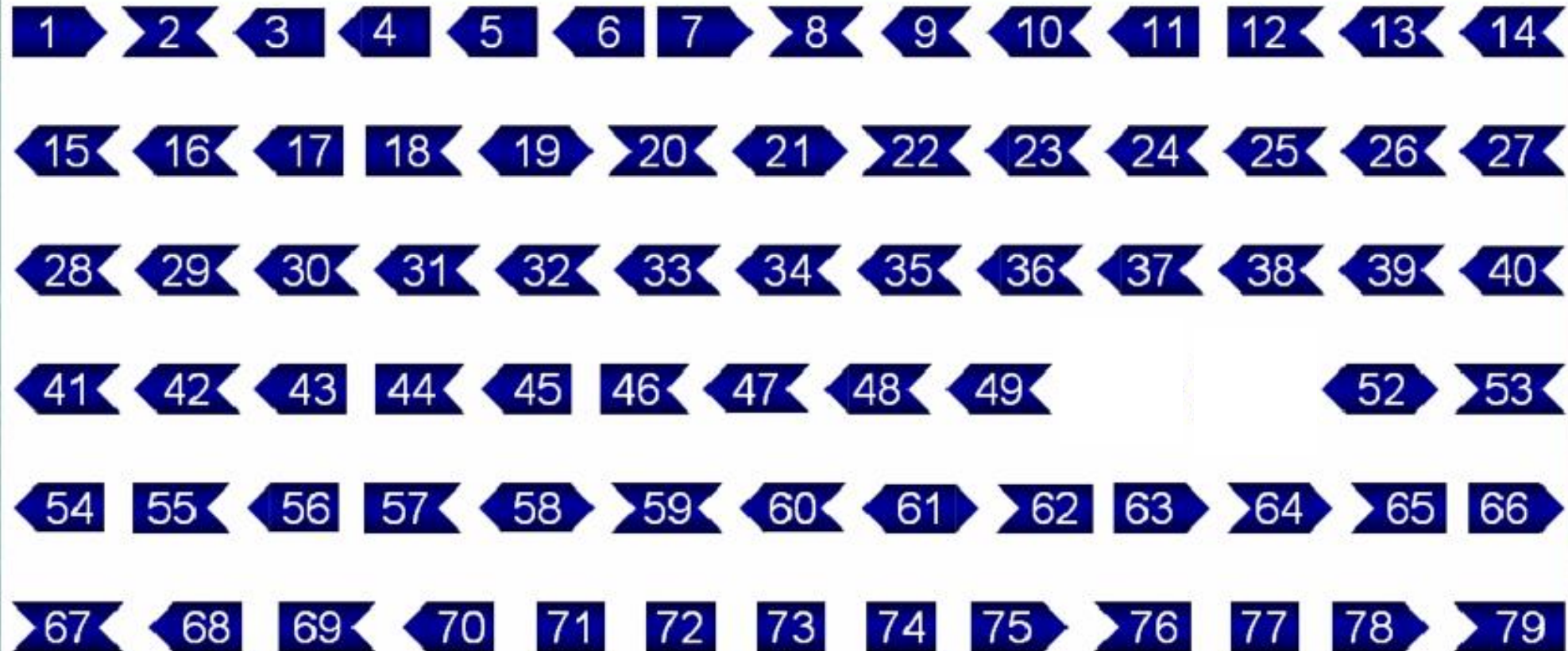
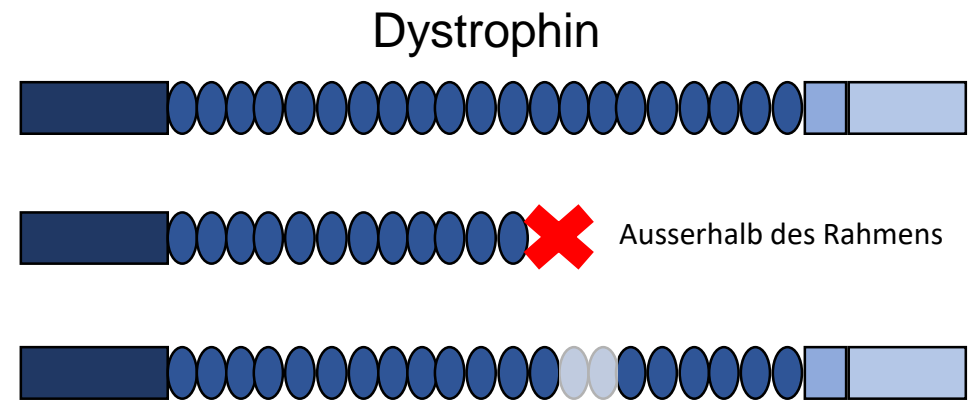
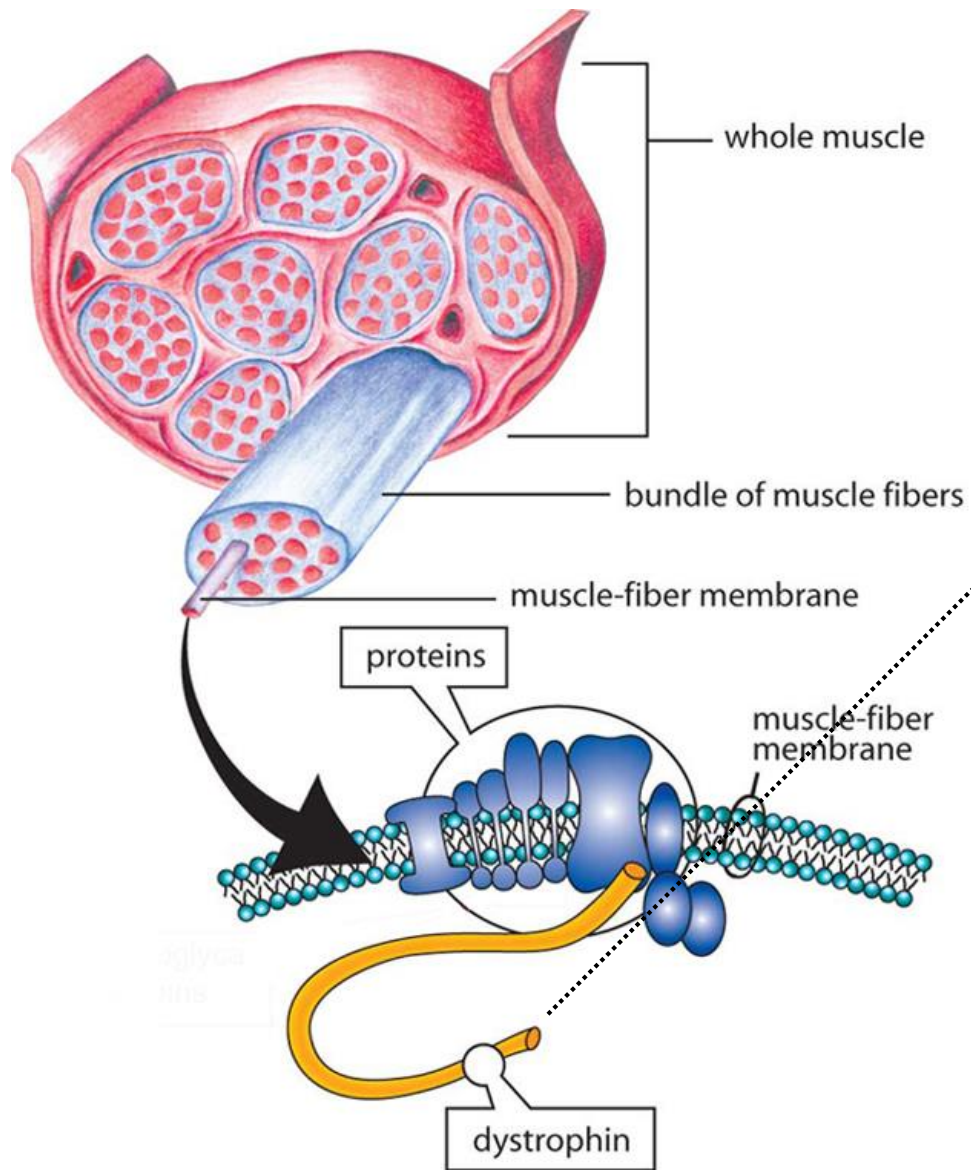


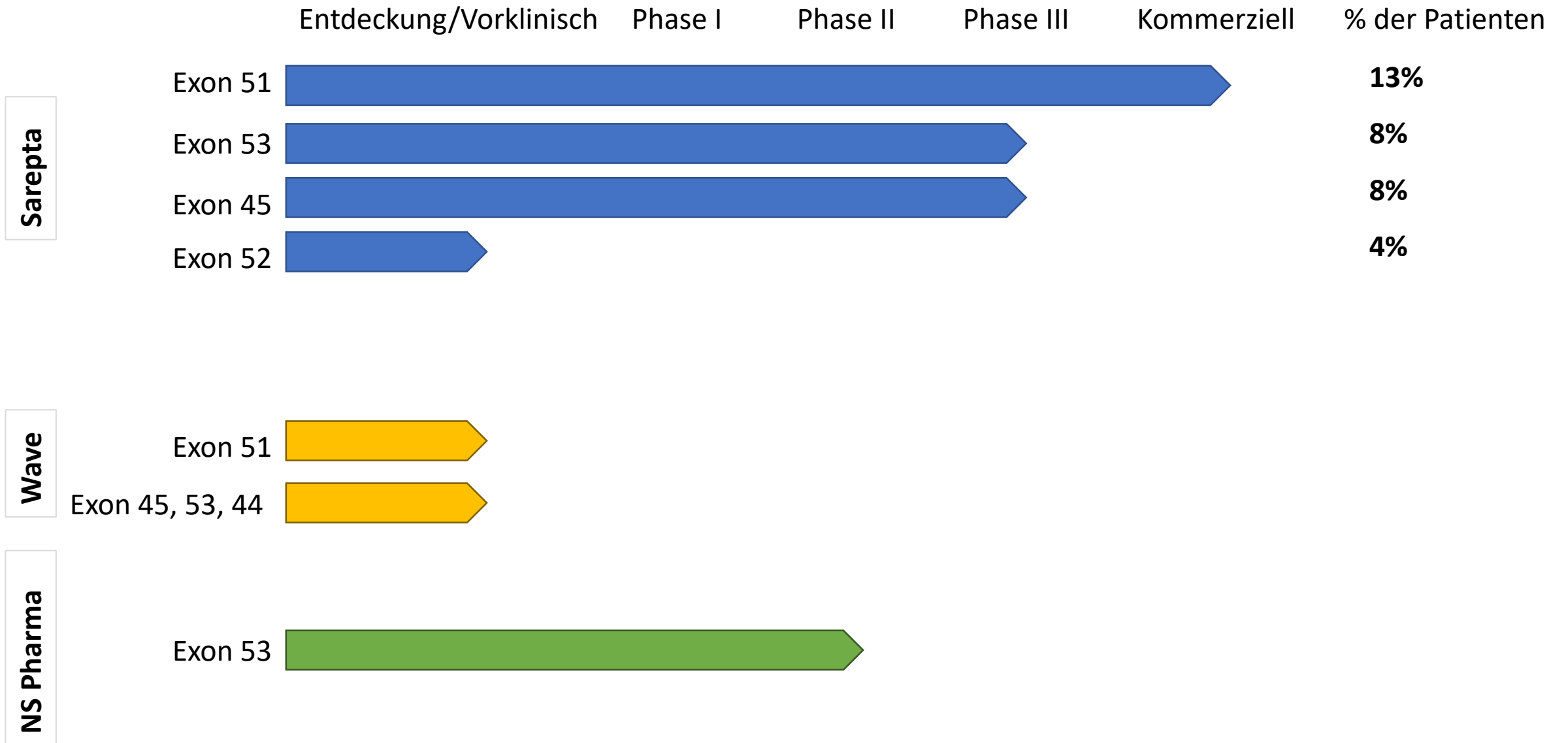
Figure 2. The exons of the DMD gene.



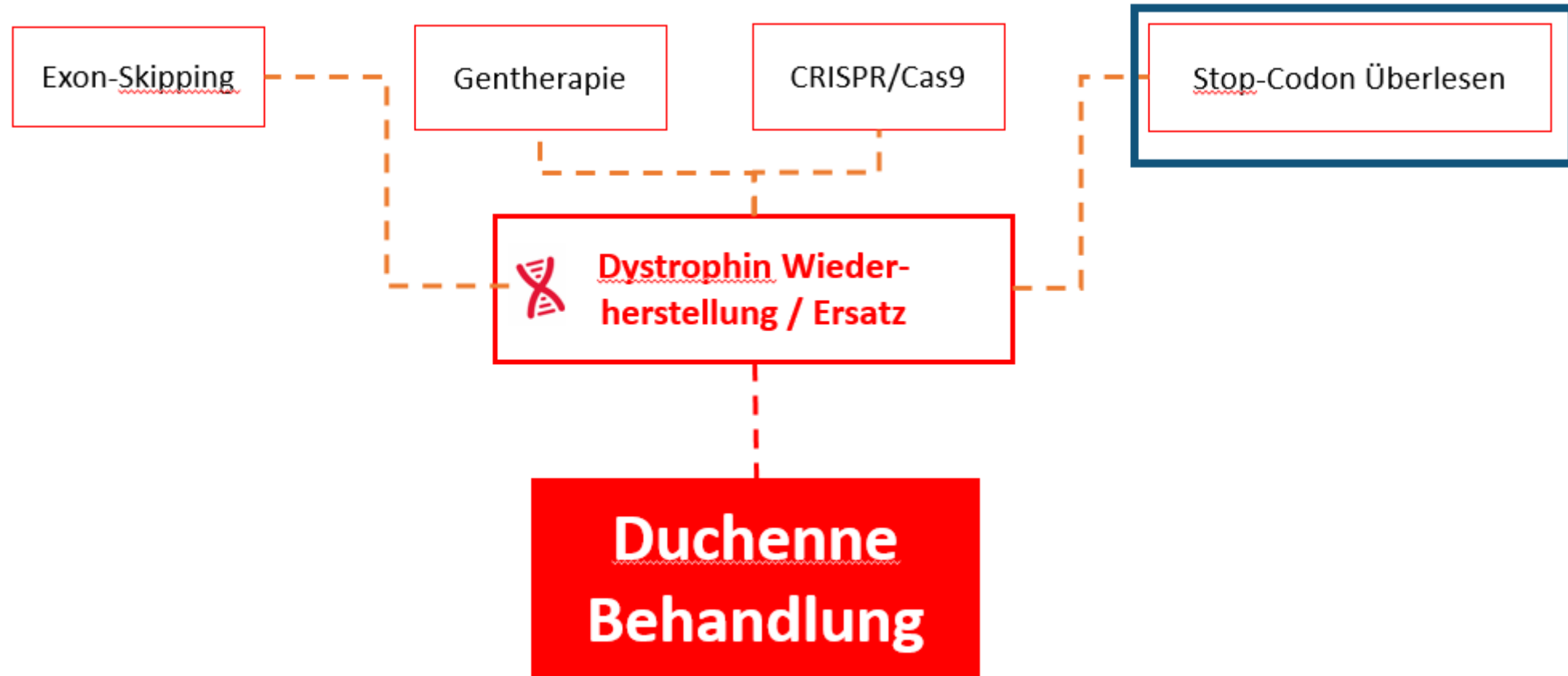
# Exon Skipping

- Diese Therapie ist für alle Mutationen anwendbar, bei denen der Leserahmen des Patienten durch einzelnes skippen der Exonen wiederhergestellt werden kann;
- Beschleunigte Zulassung der FDA für das Skippen von Exon 51;
- Bei anderen Exonen wird noch geforscht.....

# Exon Skipping Pipeline



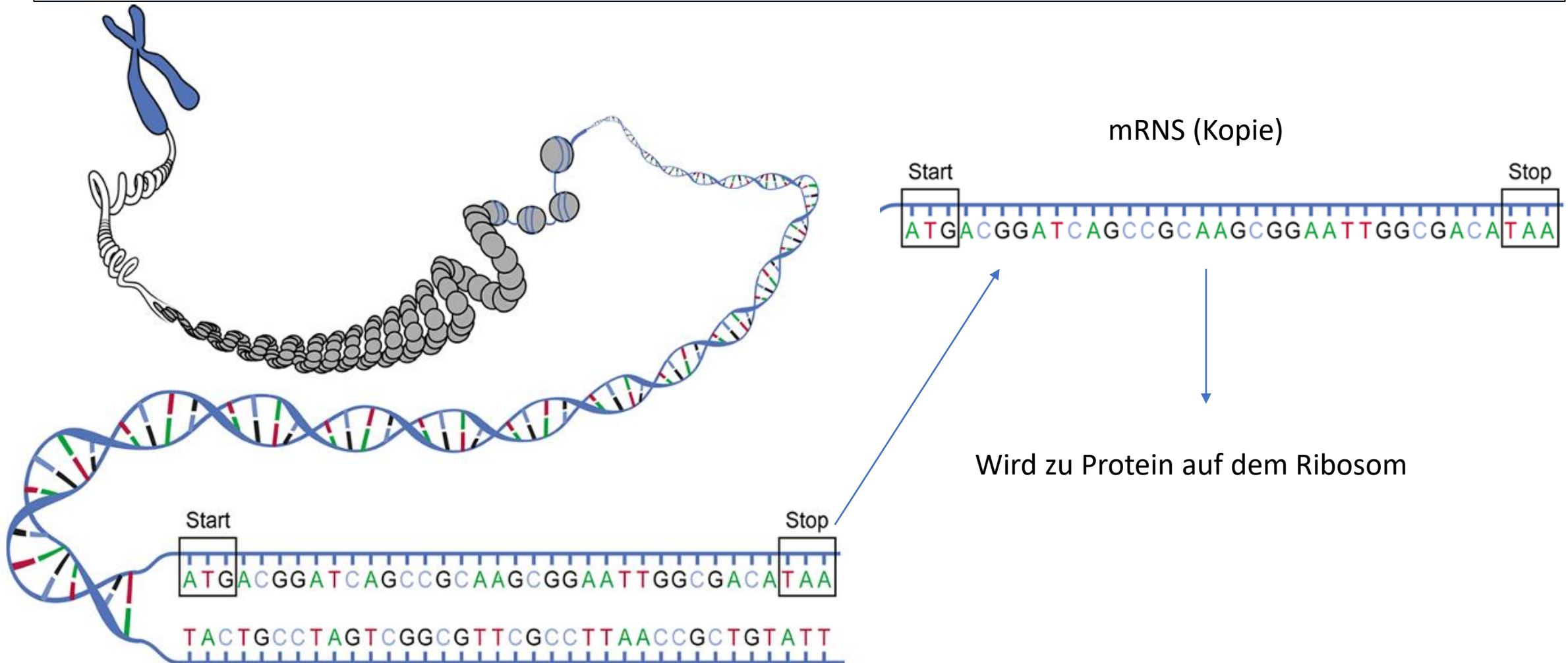
# Therapieansätze für Duchenne



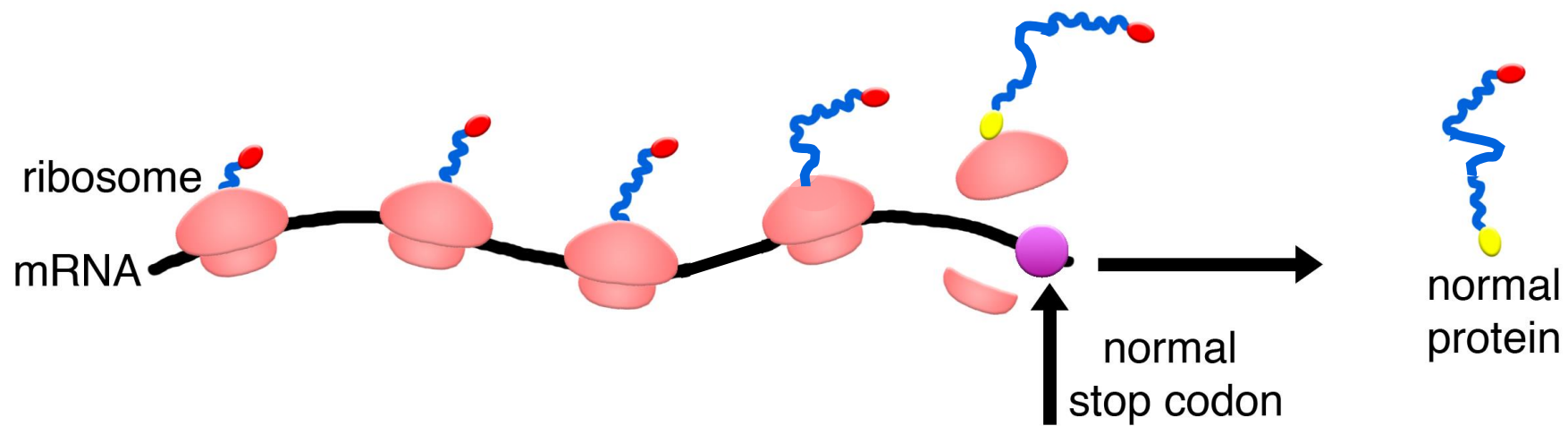


# Jedes Gen hat einen "Start" und einen "Stop" Code

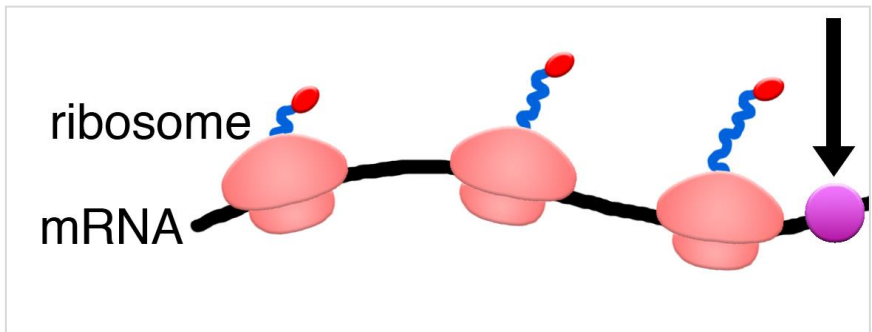
Einige Mutationen können einen vorzeitigen "Stop" herbeiführen



Das mRNA (Kopie) wird zu einem Protein auf dem Ribosom  
Das "Stop" Codon teilt dem Ribosom mit, dass es das Ende erreicht hat

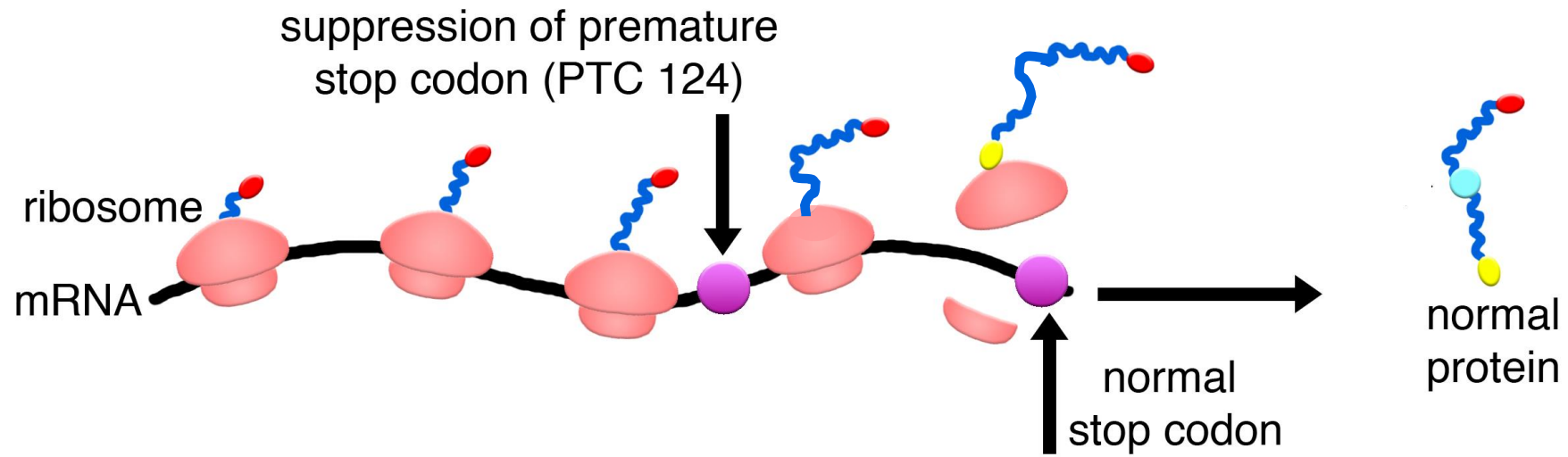


Vorzeitiges Stop Codon





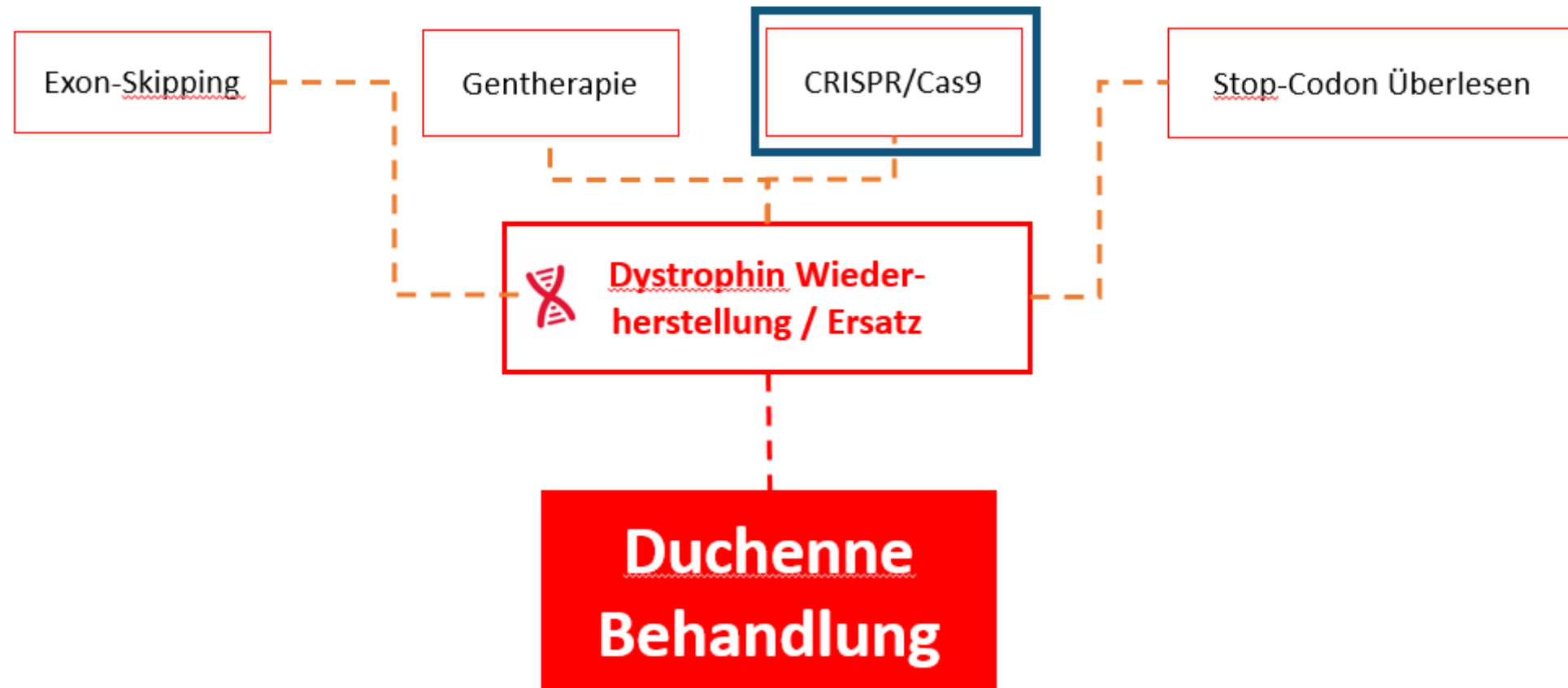
# Translarna (Ataluren) bewirkt eine Unterdrückung des Stop Codons



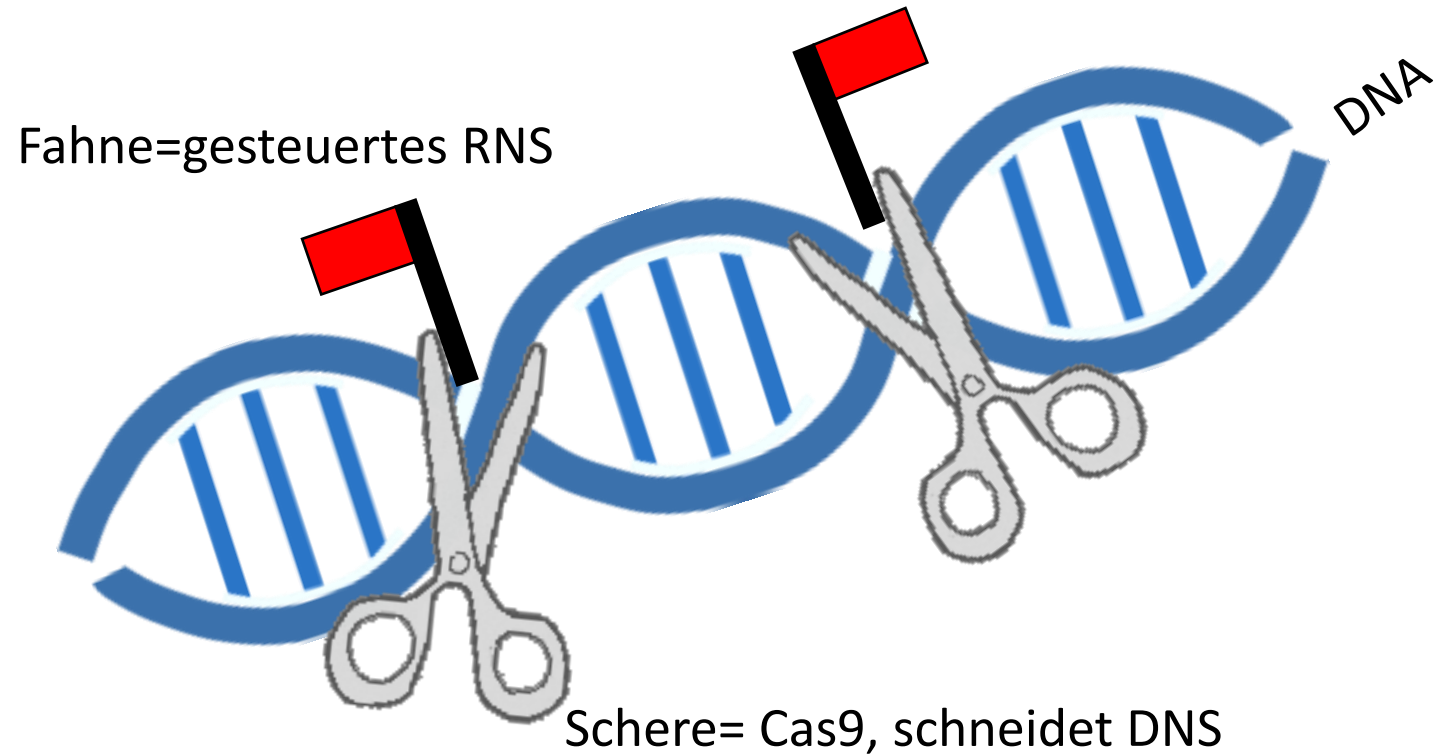
## Unterdrückung des Stop Codons

- Anwendbar bei ungefähr 10% der Patienten
- PTC Therapeutics – Medikamentenname Ataluren oder Translarna
- Sponsoring + Promotion ist für den 28. September geplant

# Therapieansätze für Duchenne



# CRISPR/Cas9 Gen Korrektur



CRISPR/Cas9 schneidet ein Stück der DNS heraus und die zwei Enden treffen sich wieder zum Leseraster

# Exon 45-55 Deletion führt zu einem milderem Krankheitsverlauf

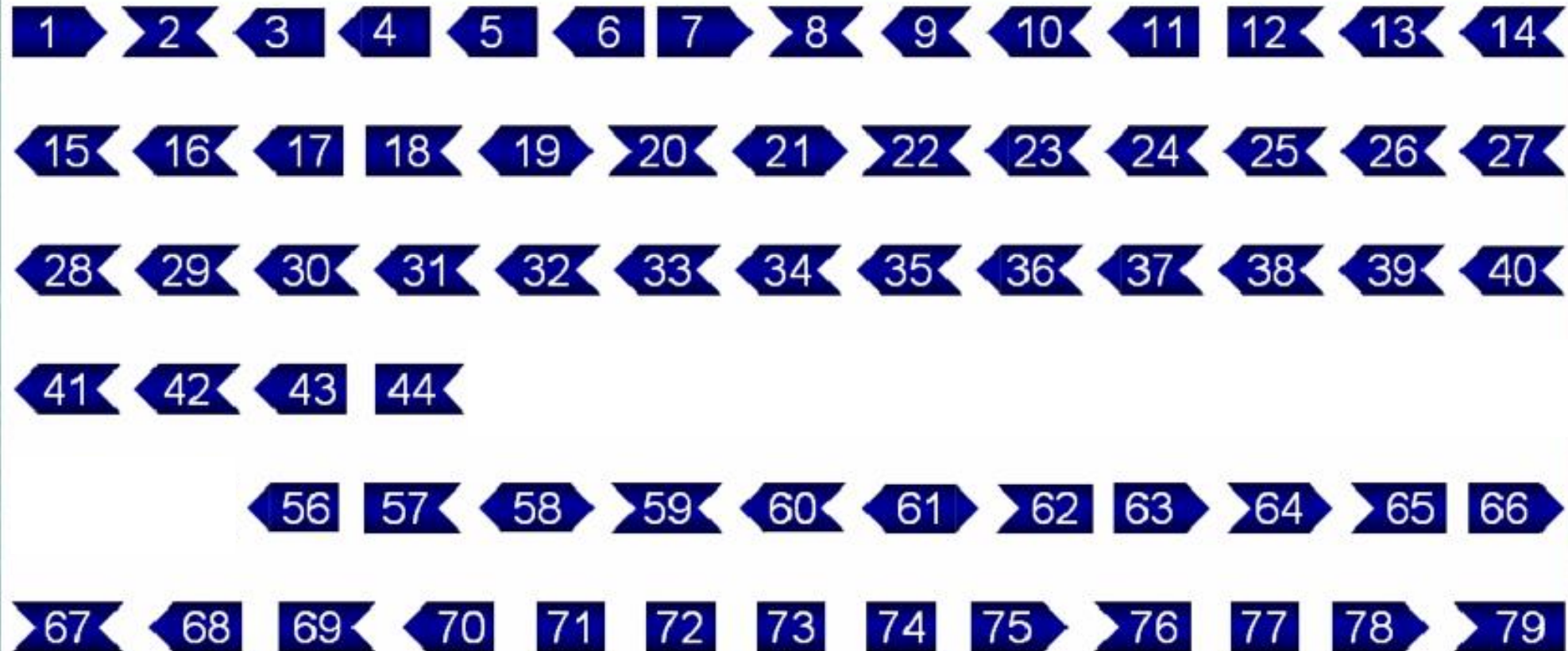
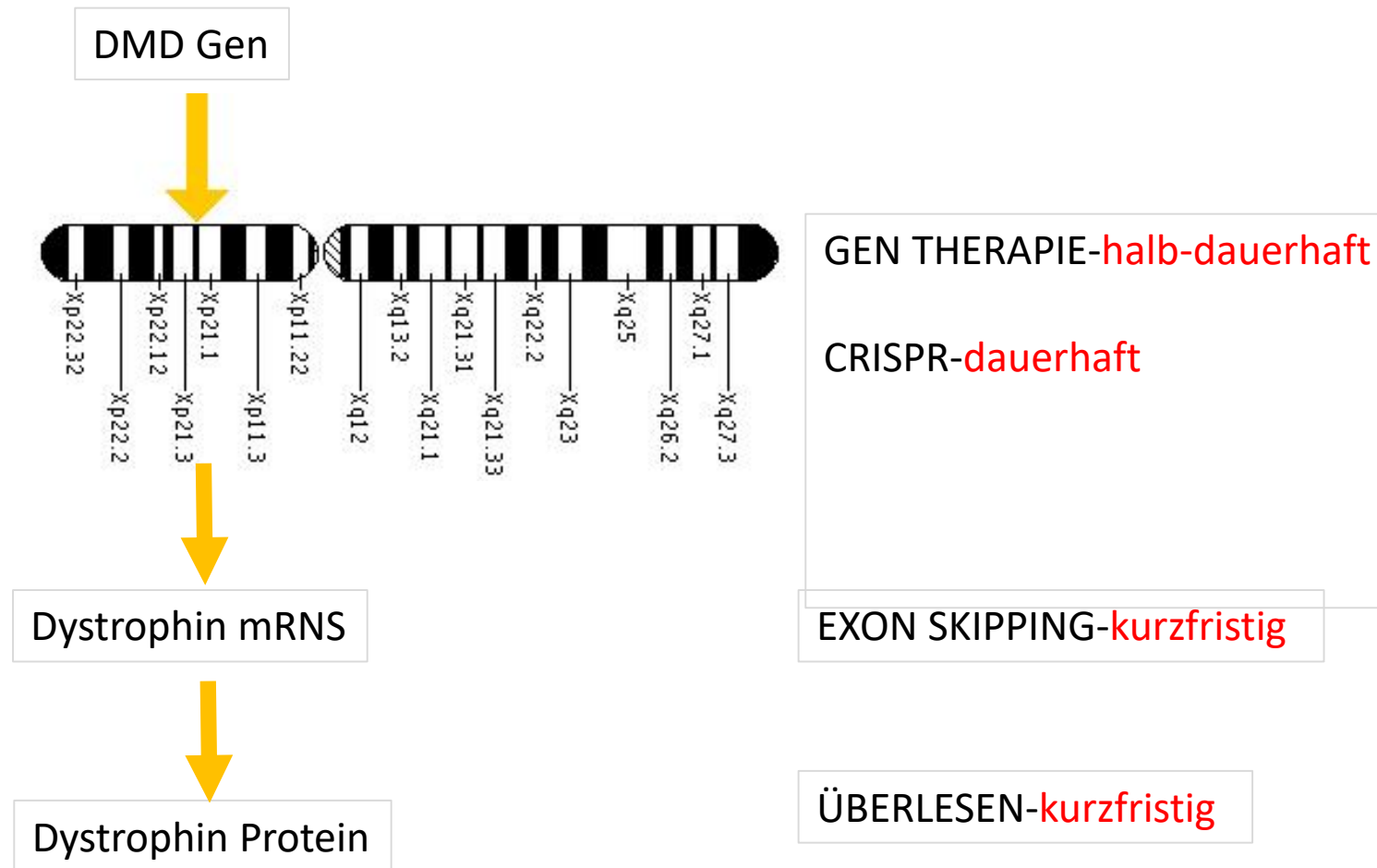


Figure 2. The exons of the DMD gene.

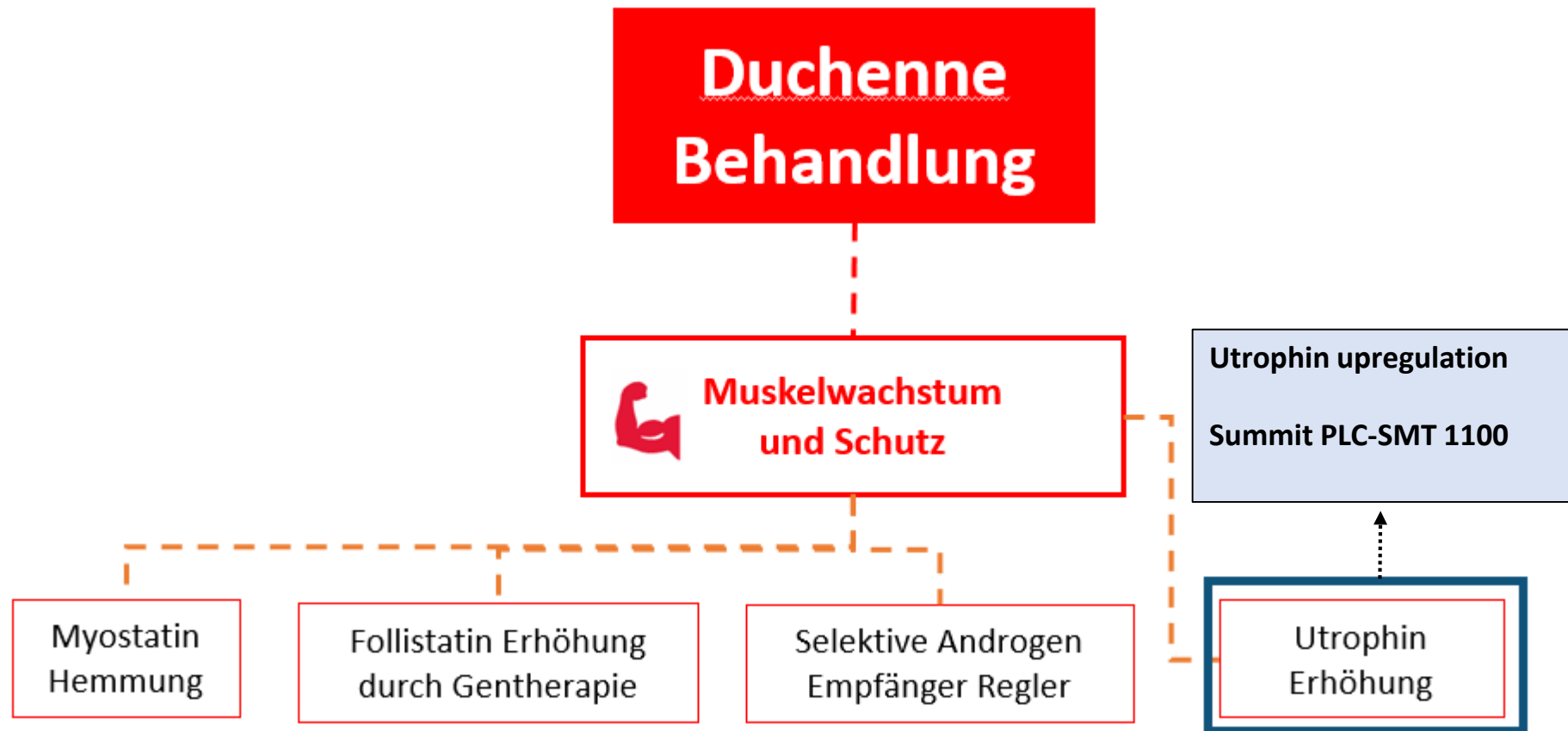
# CRISPR/Cas9

- Kann 1 oder mehrere Exonen dauerhaft entfernen. Kann bei einer grossen Anzahl von Mutationen verwendet werden.
- Verschiedene Strategien können angewendet werden, um das DMD Gen zu korrigieren.
- Am weitesten entfernt von Studien.
- Probleme bereiten die Ausbreitung und die möglichen unerwünschten Nebeneffekte.
- Virale Ausbreitung könnte zu Problemen führen.

# Unterschiedliche Gentherapie Strategien zielen auf verschiedene Phasen der Dystrophinentstehung und können dauerhaft oder kurzfristig sein

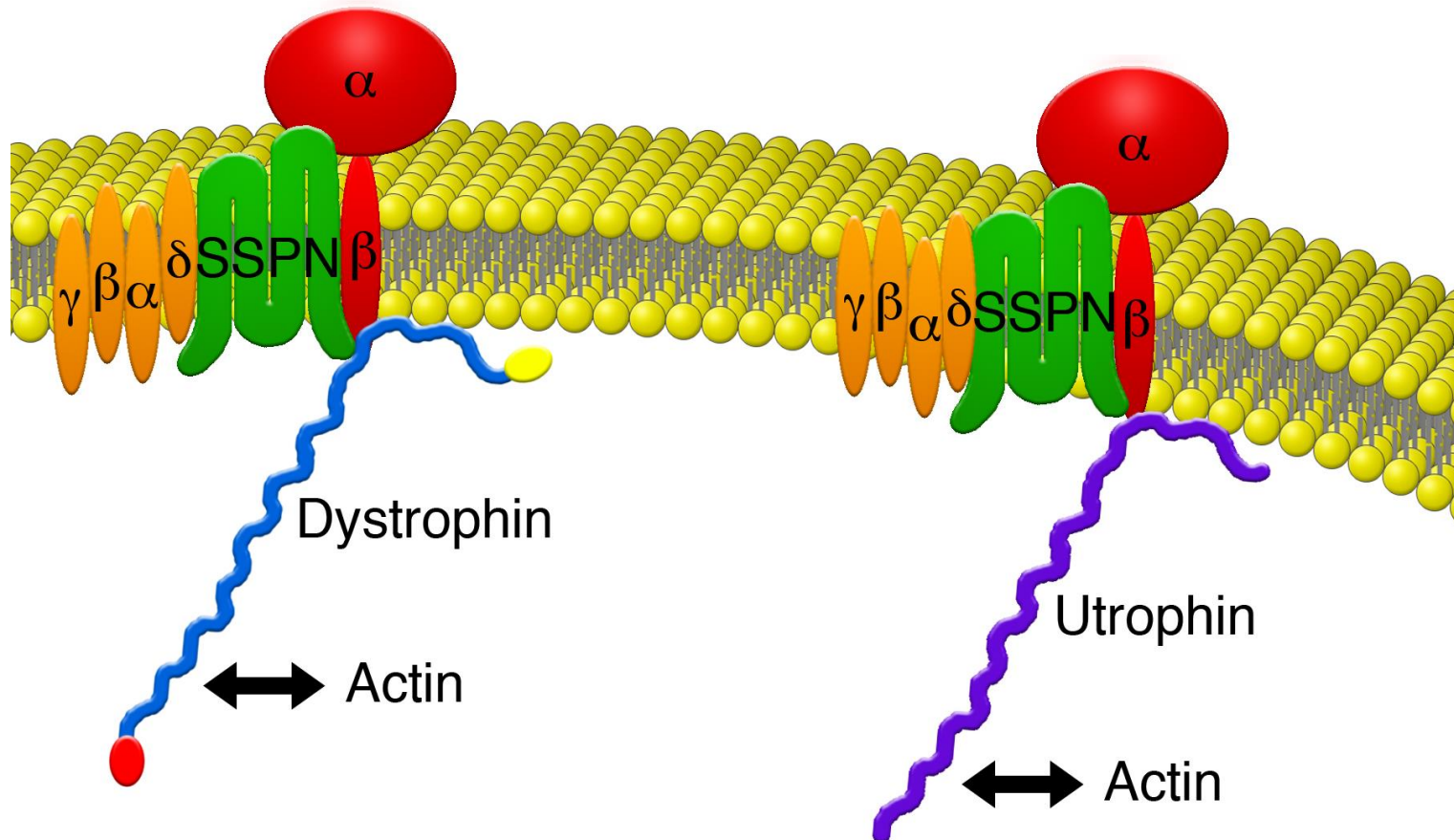


# Therapieansätze für Duchenne





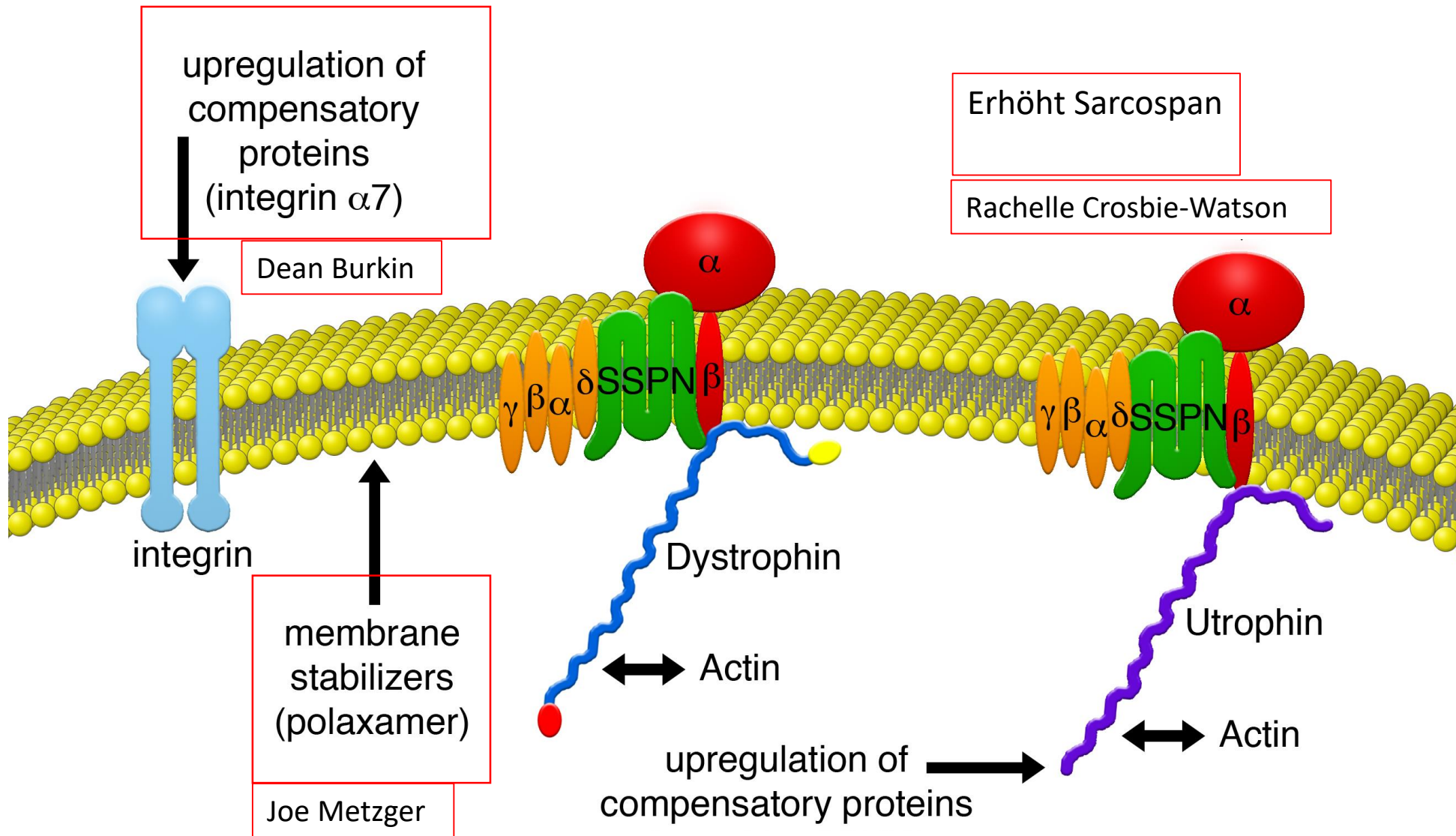
# Utrophin kann Dystrophin funktional ersetzen



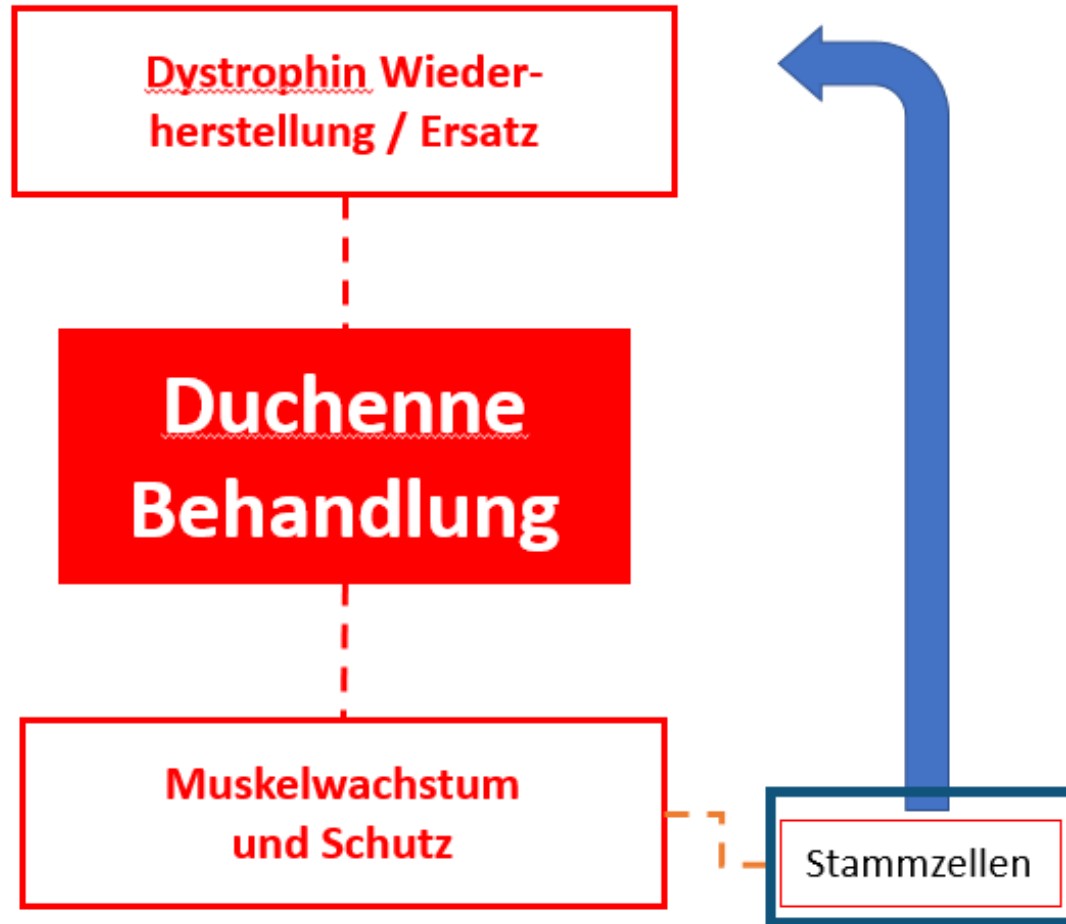
# Utrophin Erhöhung

- Ein Protein vergrößern welches den Verlust von Dystrophin funktional kompensieren kann.
- Kurzfristig (Medikament muss dauerhaft eingenommen werden).
- Wirkt bei allen Patienten unabhängig der Mutation.

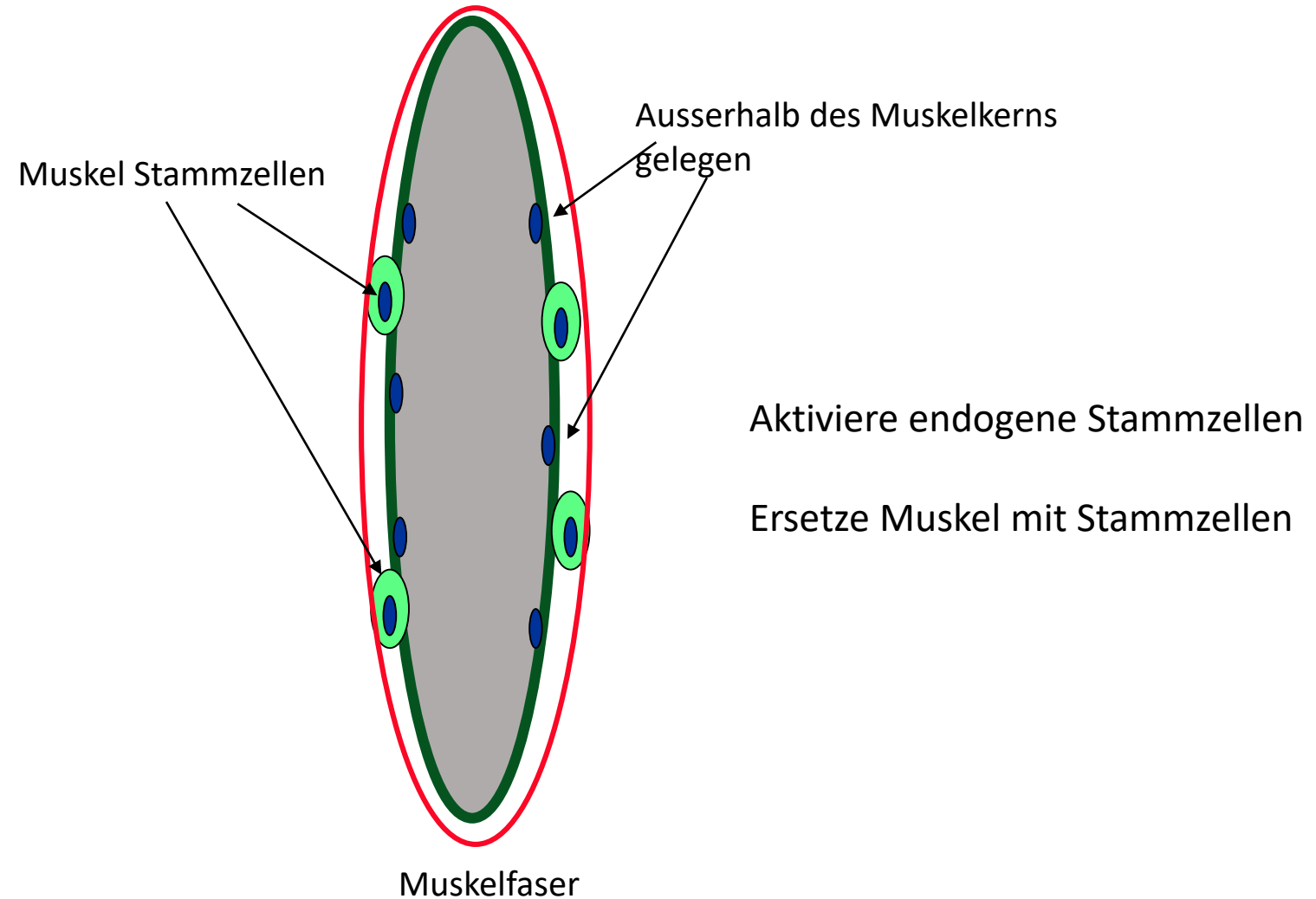
# Andere Ansätze um Dystrophin funktional zu ersetzen



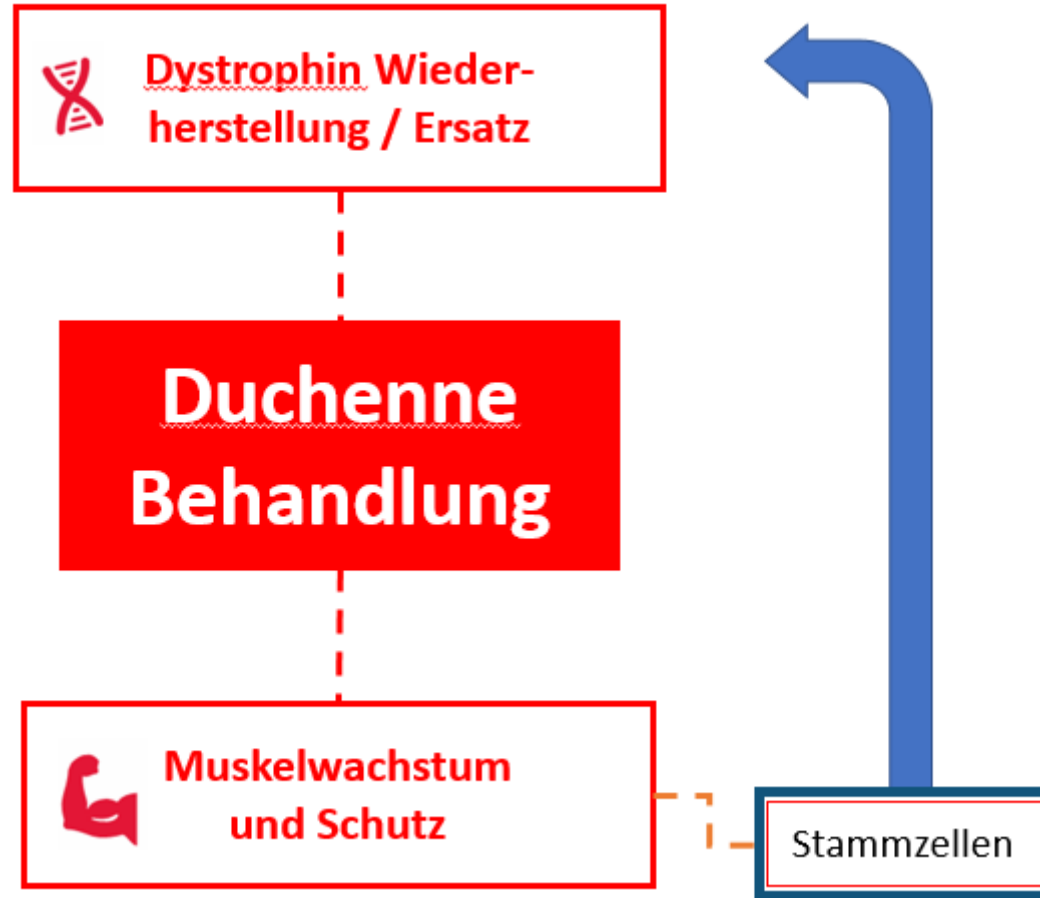
# Therapieansätze für Duchenne



# Skelett hat endogene "Stammzellen"

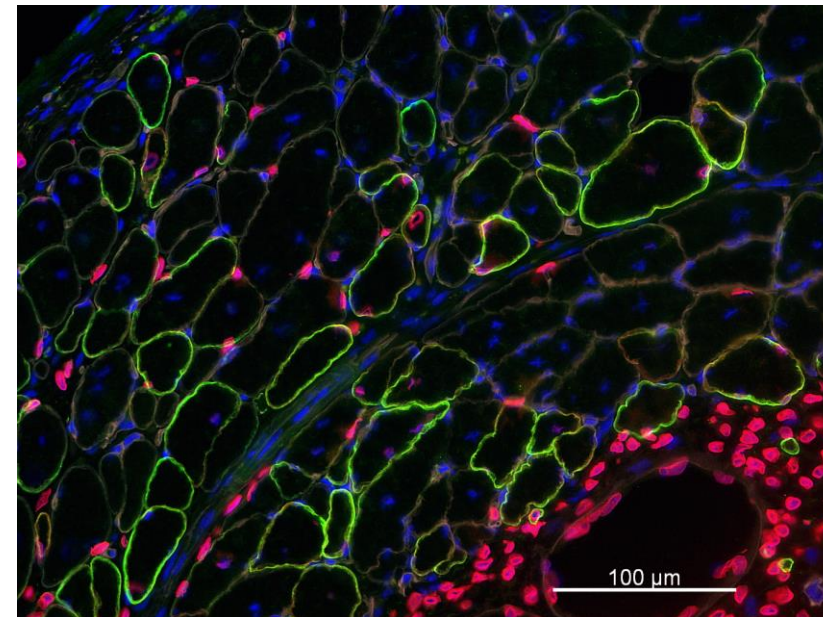
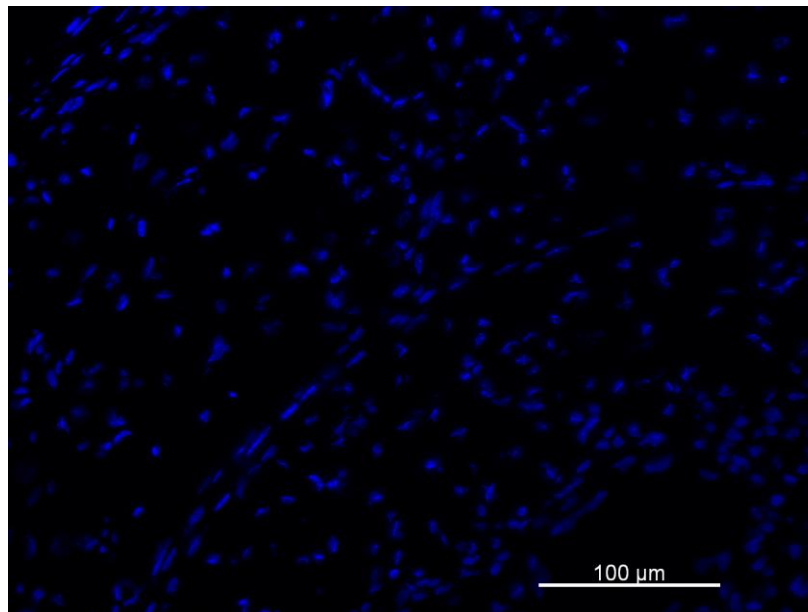


# Therapieansätze für Duchenne

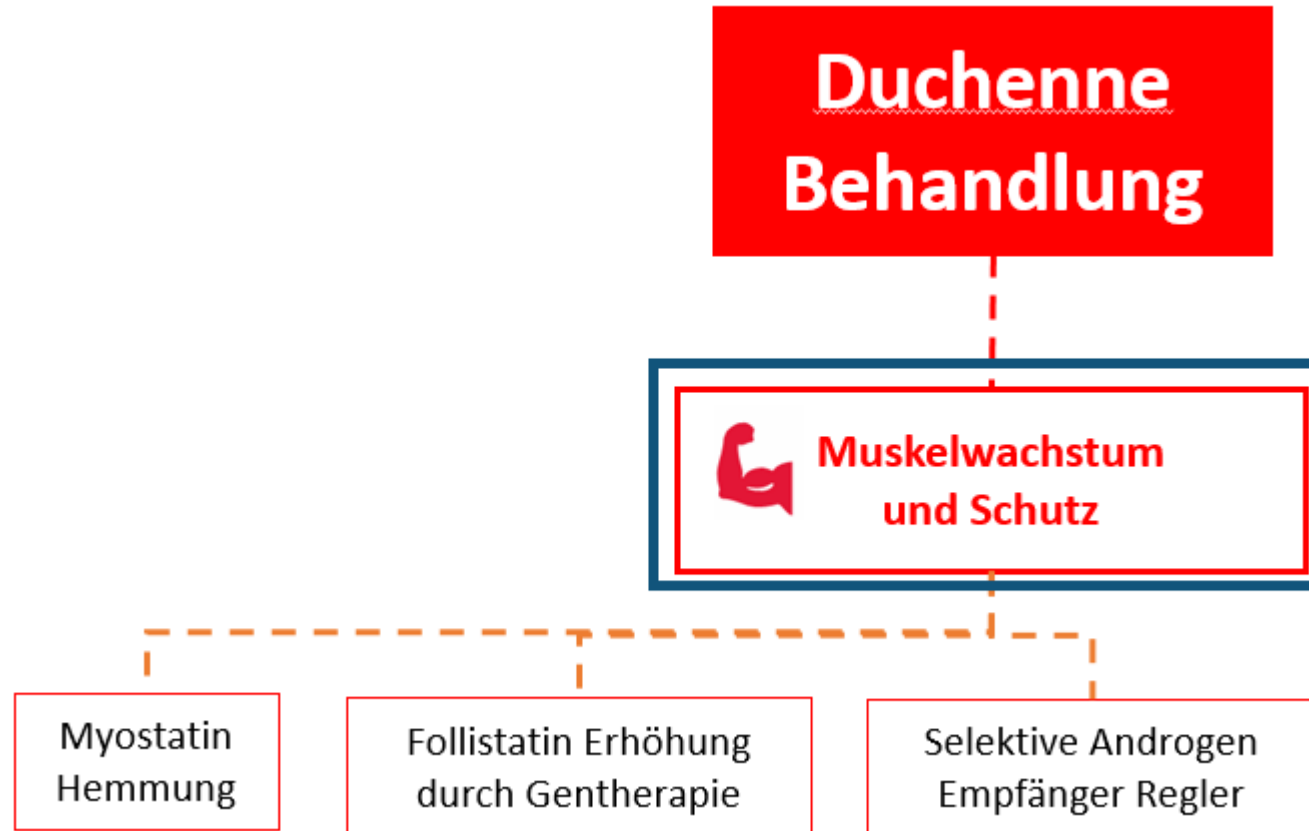


# Verpflanzen von Zellen in den Skelettmuskel

**H-Lamin A/C**, **H-Spectrin**, **H-Dystrophin**  
Laminin, **DAPI**



# Therapieansätze für Duchenne





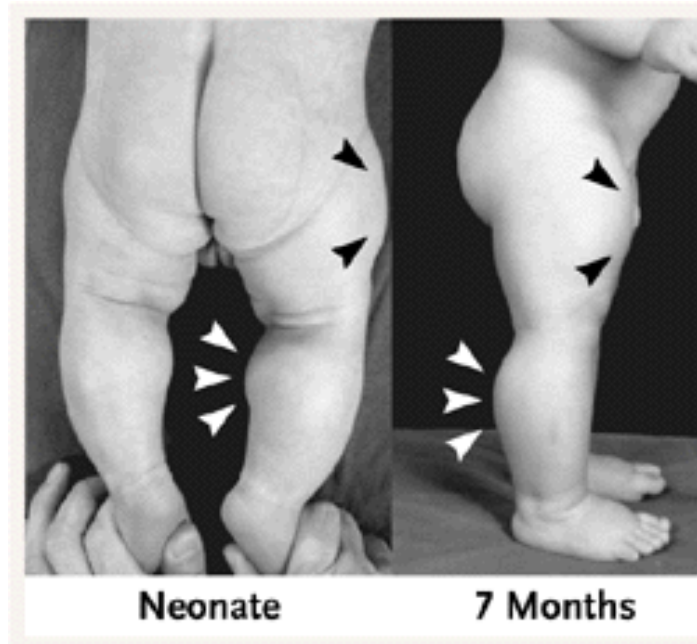
# Therapieansätze für Duchenne

## Myostatin Blocker

Pfizer

Bristol-Myers-Squibb

Follistatin Überexpression  
(Mendell)



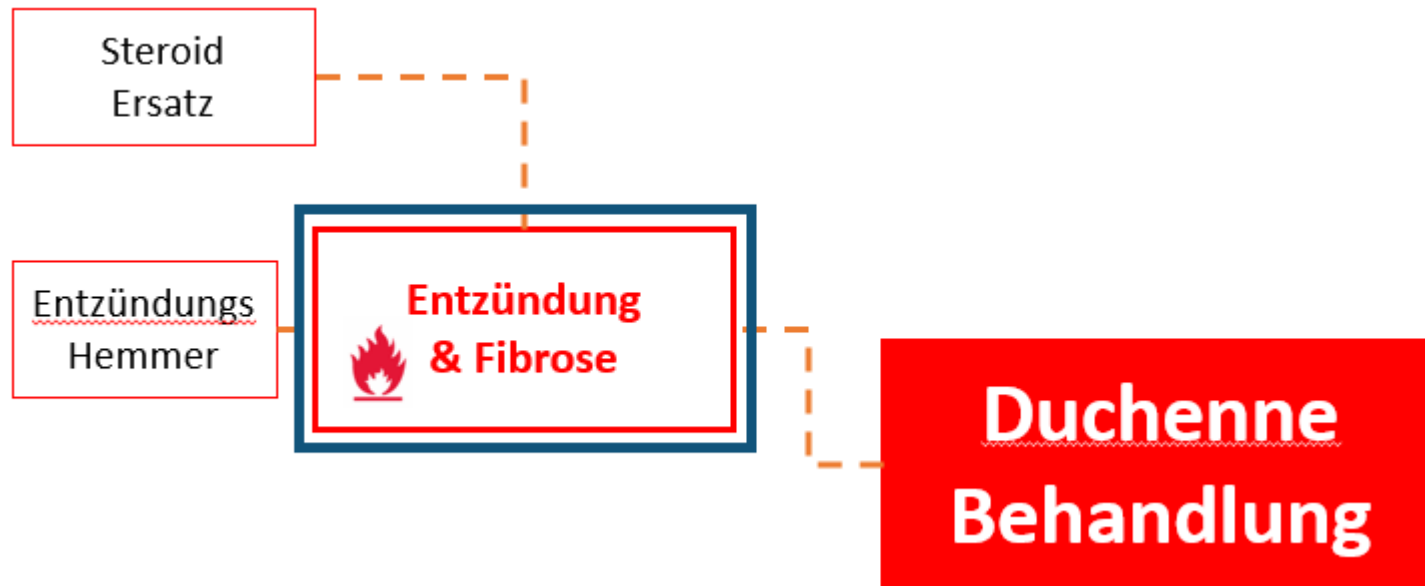
- Schuelke M, **Wagner KR**, Stoltz L, Hubner C, Riebel T, Komen W, Braun T, Tobin JF, Lee S-J. *Gross N Engl J Med*, 350 (26): 2682-2688, 2004.



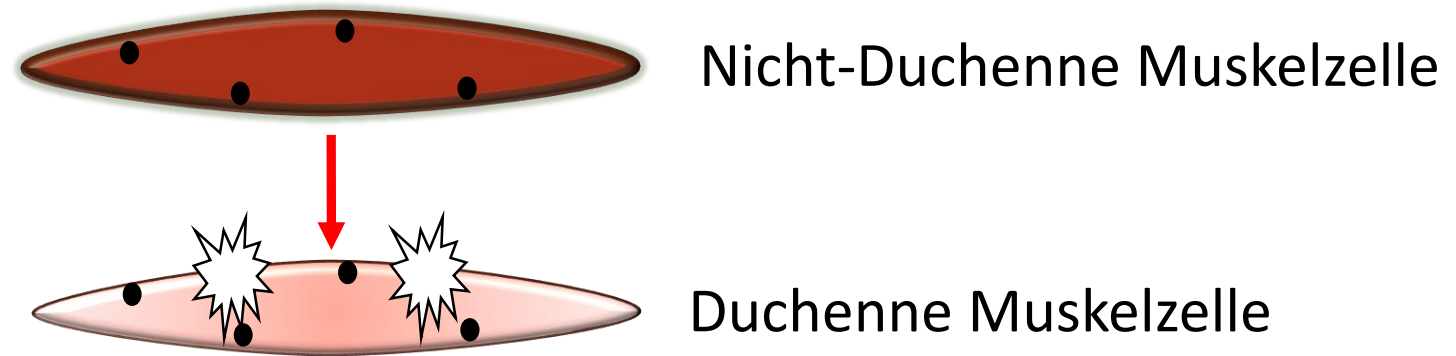
## Myostatin Blockade

- Diese Therapie kann bei allen Patienten unabhängig der Mutation angewendet werden.
- Führt zu erhöhter Muskelmasse, stellt aber kein Dystrophin her.
- Wirkt auch entzündungshemmend.

# Therapieansätze für Duchenne



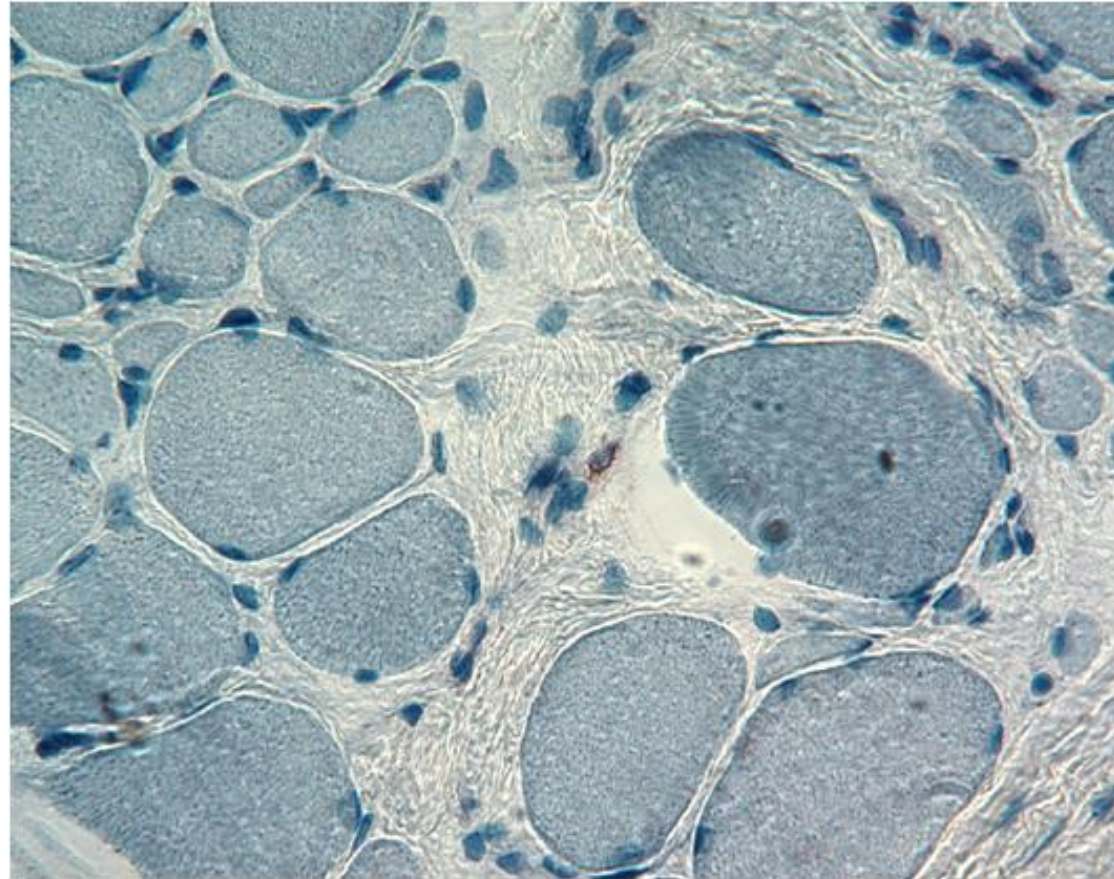
# Dystrophische Muskelfasern werden bei Benützung beschädigt



Immunzellen dringen in den Muskel ein und helfen diesem sich zu reparieren.

Chronischer Immunzellen Eintritt (Entzündung) verhindern Reparatur und führen zu Fibrose.

## Fibrose bei DMD



# Therapieansätze für Duchenne

Vamorolone-ReveraGen

Steroid  
Ersatz

HT-100-Akashi  
FG-0319-Fibrogen  
LTBP4 antibody-SOLID

Entzündungs  
Hemmer

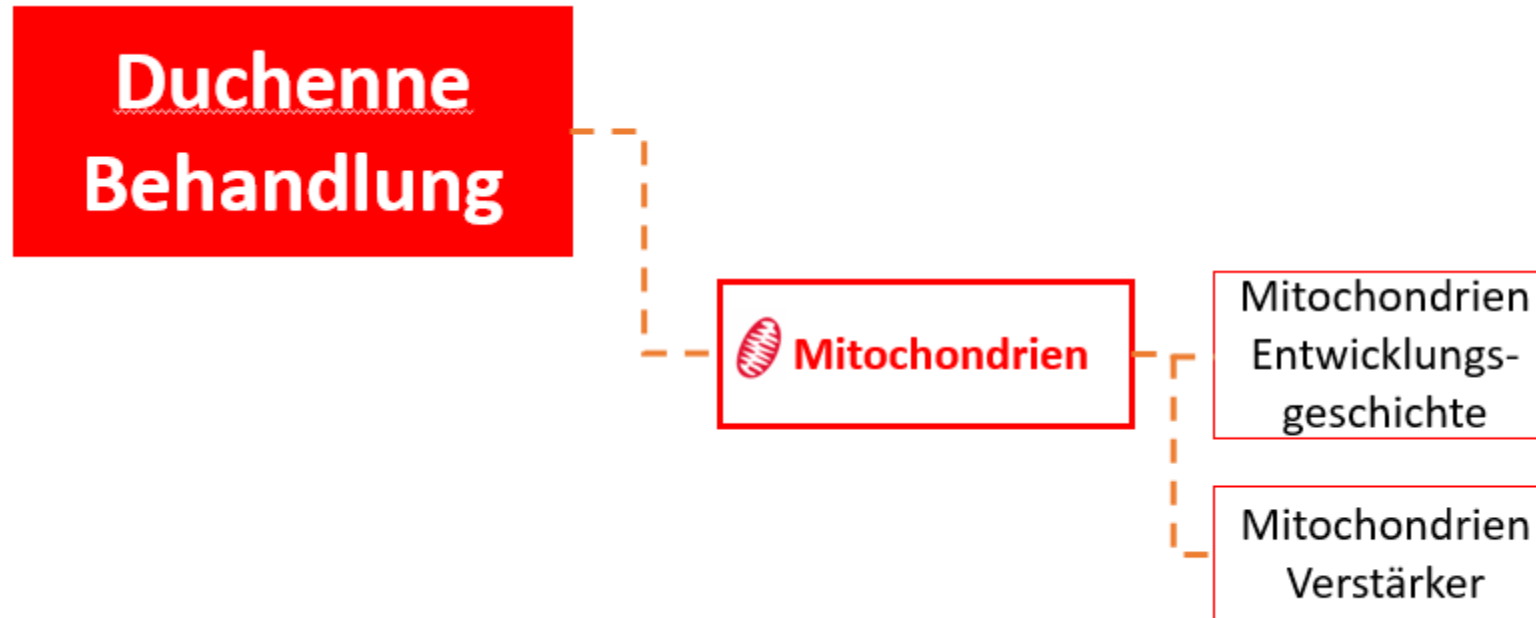
Entzündung  
& Fibrose

Prednisone  
Deflazacort/Emflaza-PTC Therapeutics  
NFKB inhibitors (edosolonexant-Catabasis)  
Osteopontin inhibitors (PTC-pre-clinical)

Duchenne  
Behandlung

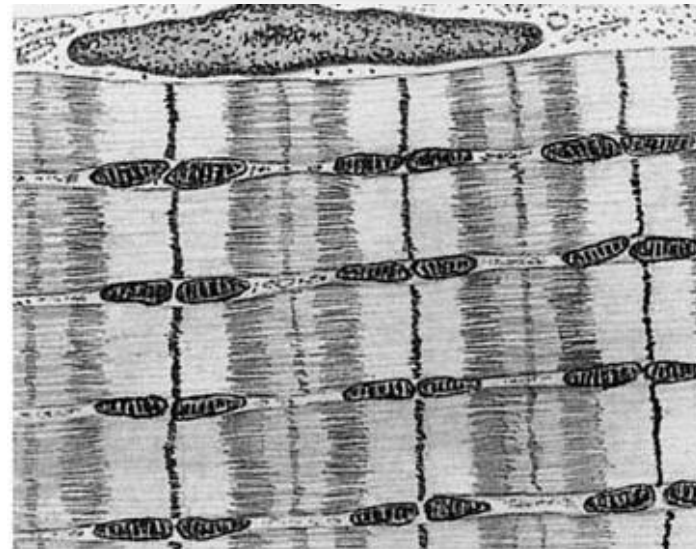
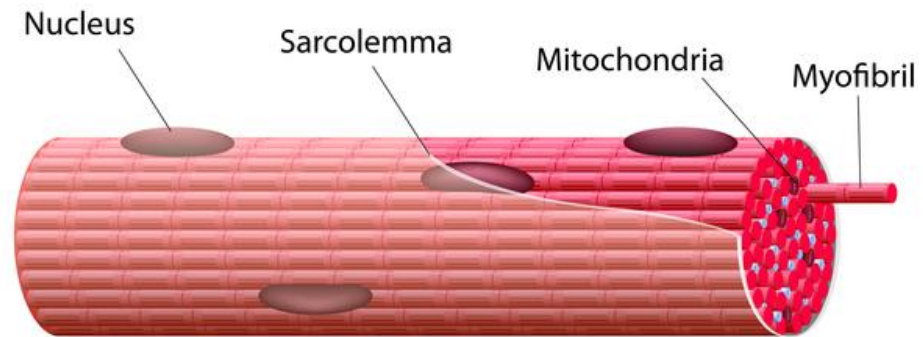


# Therapieansätze für Duchenne



# Auf Mitochondrien abzielen

## MUSCLE FIBER



Raxone (Santhera)

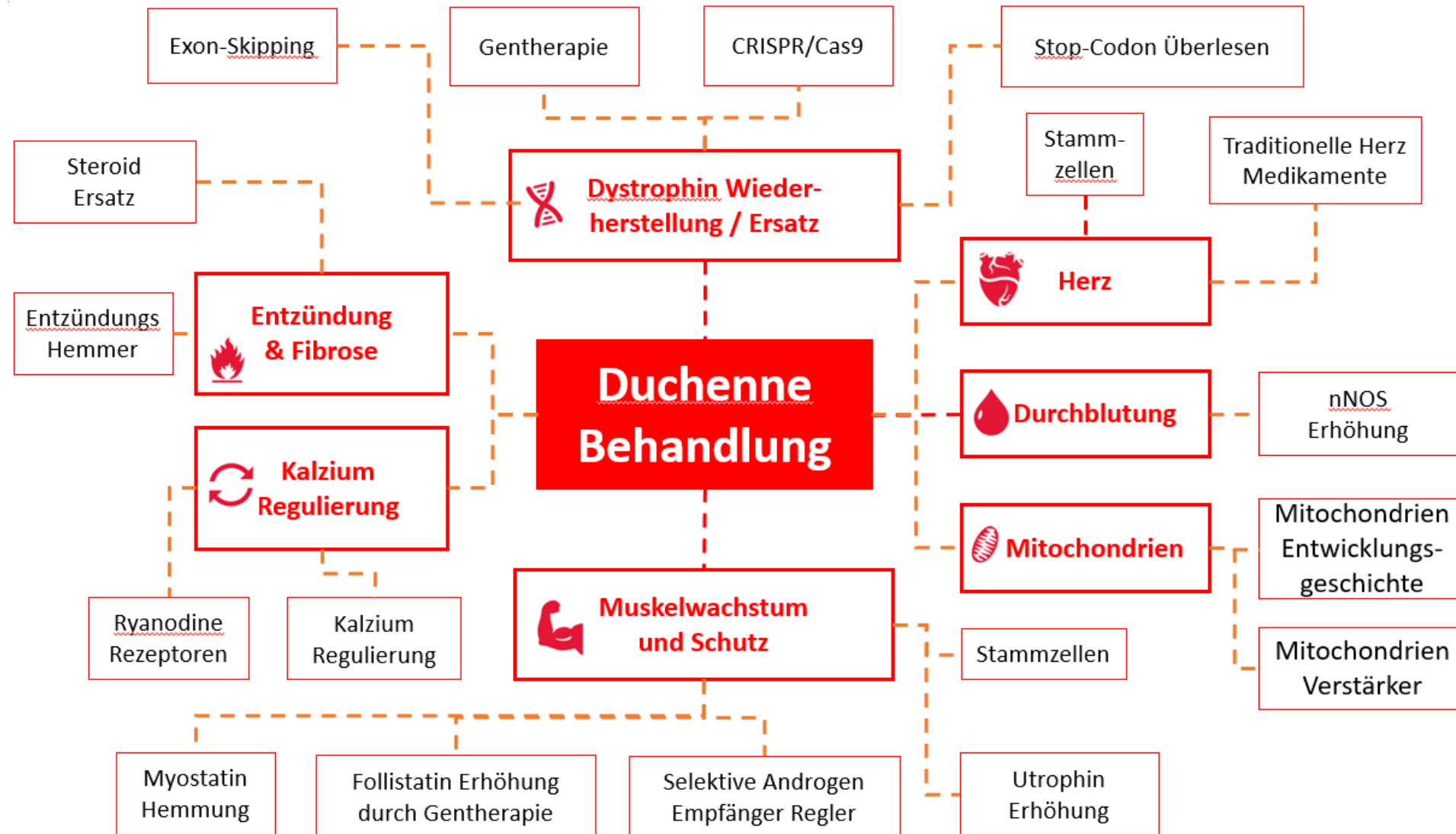
MTB1 (Mitobridge)

Co-Q 10

Green Tea Extract



# Therapieansätze für Duchenne



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

