

**XV CONFERENZA INTERNAZIONALE
SULLA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE E
BECKER**

17 – 19 febbraio 2017
Ergife Palace Hotel, Roma- Italia

Résumé de la XV^e Conférence Internationale organisée par *Duchenne Parent Project Onlus* (18-19 février 2017)

Le 18 et 19 février, j'ai eu l'occasion de me rendre à la conférence internationale sur la myopathie de Duchenne organisée à Rome par Duchenne Parent Project Onlus (Italie). C'est un des événements clés pour la communauté Duchenne, ce dernier rassemblant près de 700 personnes (parents, chercheurs, médecins, etc.).

Avant le début de la conférence, le 17 février, les associations appartenant à l'UPPMD (*United Parent Projects Muscular Dystrophy*) se sont réunies afin de passer en revue la situation actuelle. 29 pays y étaient représentés (Royaume-Uni, Pays-Bas, Espagne, Italie, Belgique, Kenya, etc.). Les thèmes abordés furent les suivants :

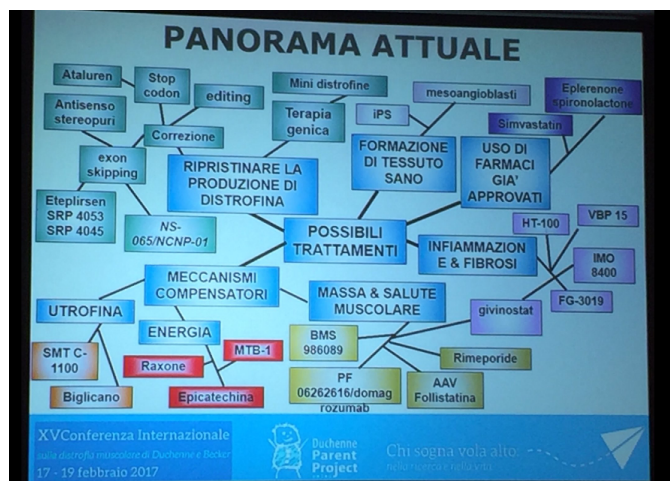
- Comment mesurer les résultats (*outcome measures*)
- Le rôle des associations *Parent Project* dans le développement des médicaments
- Les centres *Certified Duchenne Care Center* aux USA
- Les registres de patients
- Une rencontre avec des représentants des laboratoires principaux
- Un témoignage de Dr. Jon Hastie sur l'association *DMD Pathfinders*
- Les différentes associations *Duchenne Parent Project* (la Belgique étant représentée par *Duchenne Parent Project België* que je remercie pour le résumé de la journée de vendredi)

Introduction - Panorama actuel

La conférence internationale s'est ouverte avec un panorama présentant les différentes stratégies thérapeutiques actuelles mises en place pour combattre Duchenne (par **Fernanda De Angelis**, Directrice scientifique de *Parent Project Onlus*).

SESSION 1: PRE-CLINICAL STUDIES

Genome editing for DMD *Annemieke Aartsma-Rus, Leiden University Medical Center LUMC, Leiden, Netherland*



Annemieke Aartsma-Rus a parlé d'édition génique, une technique qui permet d'éditer l'ADN, cette dernière étant souvent comparée à des ciseaux d'ADN. Elle a été testée dans le cadre de culture cellulaire ou de tests sur souris avec des mutations dues à une délétion ou à une duplication. Cette technique ne prétend pas être une cure car elle ne pourra pas réparer les muscles perdus. Néanmoins, elle pourrait freiner la maladie si elle s'avérait efficace sur l'être humain. D'autre part, il faudra encore plusieurs années avant d'envisager les essais cliniques sur l'homme.

Stereopure antisense for exon skipping *Wendy Erler, Wave Life science*

Wendy Erler a parlé de la technique connue comme *Exon Skipping* ou saut d'exon. Il s'agit ici d'une nouvelle génération d'AONs.

Gene Therapy for DMD *Carl Morris, Solid Biosciences*

Carl Morris a quant à lui évoqué le principe de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne. Il y a en Europe 328 essais de thérapie génique pour le moment. La thérapie génique utilisant les AVV (adénovirus) compte moins de 200 essais. L'avantage est qu'il ne faudrait qu'une administration du médicament et que cela viserait tous les patients. Cependant de nombreuses questions doivent encore être résolues, comme les résultats sur le long terme, la réponse immunitaire, la possibilité d'atteindre tous les muscles, le risque d'avoir déjà été exposé au virus, etc.

Use of microencapsulated Sertoli cells in Duchenne muscular Dystrophy

Guglielmo Sorci, University of Perugia, Perugia, Italy

Guglielmo Sorci nous a présenté l'usage de cellules de Sertoli (= des « super » cellules se trouvant au sein des tubes séminifères et dont la fonction essentielle est la formation de la barrière hémato-testiculaire et la nutrition des futurs spermatozoïdes) microencapsulées pour la myopathie de Duchenne. Le traitement avec ce type de cellule ne demande pas d'immunodépression car ces cellules sont invisibles au système immunitaire. Les résultats précliniques montrent que ces cellules induisent l'expression de l'utrophine dans les microblastes chez le chien dystrophique. La prochaine étape sera d'aller vers un essai clinique.

A different approach to delay the progression of Muscular Dystrophy: silencing Nfix slows twitching and regeneration of dystrophic muscles and rescues the pathologic phenotype *Graziella Messina, University of Milan, Italy*

La première session a été terminée par **Graziella Messina** qui a présenté une nouvelle manière de retarder la progression de la dystrophie musculaire. Le gène *Nfix* régule la progression de la régénération musculaire en modulant l'expression de la myostatine (qui limite la croissance des tissus musculaires) et les souris qui manquent de *Nfix* (*Nfix-null*) montrent une évolution plus lente. Il faut maintenant voir si cette régulation peut être une stratégie applicable à la DMD.

SESSION 2: ROUND TABLE "TOWARDS NEW THERAPIES"

Lors de cette session, le sujet était les **nouvelles thérapies**. On a parlé de recherche préclinique et des moyens pour optimiser cette phase dans le développement des médicaments. Cela dans le but d'augmenter les chances de succès des essais cliniques sur des patients. Le prix du développement d'un médicament a aussi été abordé, tout comme le passage de l'animal à l'humain, etc.

SESSION 3: ROUND TABLE "ADULT POPULATION"

La deuxième session tournait autour de la possibilité d'avoir une vie indépendante. La session a été dirigée par des adultes évoquant les aspects liés à une vie indépendante avec Duchenne (études, travail, passions, sport, sentiments).

SESSION 4: OUTCOME MEASURE *Comment mesurer les résultats ?*

Urine derived stem cells can recapitulate DMD phenotype and are tools to study mutations and drugs effect. *Alessandra Ferlini, Dip. di Riproduzione e Accrescimento & Dip. di Scienze Mediche, Ferrara, Italy*

Alessandra Ferlini nous a parlé des cellules mères dérivées de l'urine. Ces cellules sont des outils pouvant nous aider à étudier les mutations et les effets des médicaments. Un protocole et des contrôles ont été mis en place pour ces cellules.

Measure for measure *Eugenio Mercuri, Dip. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Agostino Gemelli, Rome, Italy*

Eugenio Mercuri nous a expliqué comment pouvoir mieux comprendre la progression de la dystrophie musculaire de Duchenne maintenant que nous disposons d'une **histoire naturelle** étoffée.

Implementation project of the respiratory data base of parent project italy through snip measure *Fabrizio Racca, Rep. Di Anestesia Pediatrica AO Nazionale, SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, Italy*

Le projet présenté par **Fabrizio Racca** a été réalisé par *Parent Project Onlus (Italie)* et concerne un registre de patients qui concerne les fonctions respiratoires mesurées grâce à la mesure « SNIP ». Celui-ci confirme que les corticostéroïdes prolongent la marche et retardent les problèmes respiratoires.

Biomarkers *Annemieke Aartsma-Rus, Leiden University Medical Center LUMC, Netherland*

Annemieke Aartsma-Rus nous a expliqué lors de cette session que les **biomarqueurs** sont des indicateurs biologiques **quantifiables** nous aidant par exemple à pouvoir confirmer les bénéfices d'un médicament. Il serait idéal de pouvoir confirmer la réponse au traitement chez l'humain avec des échantillons facilement accessibles, comme le sang, l'urine et la salive.

SESSION 5: PHASE 1 – 1/2 CLINICAL TRIALS - *Essais cliniques en phase 1 et 1/2*

Update: BMS Anti-Myostatin Adnectin Program *Leslie Jacobsen, Bristol-Myers Squibb*

Leslie Jacobsen nous a présenté les derniers résultats sur le programme BMS anti-myostatine. **BMS-986089** est un anti-myostatine (avec dosage sous-cutané) développé comme traitement de la myopathie de Duchenne. Il s'agit d'inhiber la myostatine qui est un régulateur négatif de la croissance musculaire. Les premiers résultats obtenus lors de la phase 1 montrent que BMS-986089 est sûr et bien toléré, et on a vu que la masse musculaire a été augmentée chez les individus en bonne santé.

CAP-1002 *Houman Hemmati, Capricor Therapeutics*

Houman Hemmati nous a parlé des cellules dérivées de la cardiosphère pour le traitement de la DMD. Le but est de voir l'effet du médicament **CAP1002** sur le **cœur** adulte, en trouvant des résultats positifs dans l'insuffisance cardiaque avancée. Pour la phase II, le recrutement s'est fait au Canada et aux USA.

RIM 4DMD study: update and next steps *Stefano Previtali, San Raffaele Hospital, Milan, Italy*

Stefano Previtali a présenté une actualisation sur l'essai clinique du médicament Rimeporide (esperRare). Il s'agit d'un inhibiteur sélectif, puissant et sûr du NHE-1 (transporteur sodium/proton

transmembranaire), administré par voie orale. Dans la myopathie de Duchenne, il est reconnu que la surcharge en calcium endommage l'intégrité musculaire. Rimeporide représente un espoir pour retarder la fibrose et le médicament a notamment le potentiel de s'adresser à la dégénérescence cardiaque. Jusqu'à présent, rien à signaler en termes de sécurité. La phase 1b est en cours et les phases suivantes sont prévues dans un futur proche.

Update on Mitochondrial Biogenesis as a Novel Therapy for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy *George Schreiner, Cardero Therapeutics*

George Schreiner a présenté une mise à jour sur la biogenèse mitochondriale comme nouvelle thérapie pour la DMD et BMD. L'épicatéchine est un inducteur spécifique et puissant de la formation mitochondriale. Les niveaux élevés de calcium cellulaire abiment les cellules musculaires et du cœur. L'épicatéchine augmente en nombre et taille les mitochondries, ce qui améliore la fonction des muscles chez les patients atteints de dystrophie musculaire. Ils étudient actuellement les possibilités d'un composant 400 fois plus puissant que l'épicatéchine.

SESSION 6: PHASE 2 CLINICAL TRIALS - *Essais cliniques en phase 2*

Ezutromid/SMT C1100 *Ralf Rosskamp, Summit*

Ralf Rosskamp nous a présenté les avancées de l'Ezutromid, une molécule qui joue le rôle de modulateur de l'utrophine. L'utrophine est une protéine à 80% similaire à la dystrophine et l'objectif est donc de réactiver l'utrophine dans la cellule mature et qu'elle remplace la dystrophine absente. C'est donc un traitement potentiellement universel de la myopathie de Duchenne. Le médicament est pris par voie orale et est bien toléré en termes de sécurité (testé sur 100 volontaires et 22 patients DMD). Les premiers résultats en termes d'efficacité sont attendus pour la fin de l'année 2017.

CAT 1004 (Edasalonexent) *Joanne M. Donovan, Catabasis Pharmaceuticals*

Edasalonexent est un inhibiteur de NF-kB développé pour les patients atteints de Dystrophie Musculaire de Duchenne. Dans la DMD, le manque de dystrophine et le stress mécanique activent les NF-kB dans les muscles, ce qui mène à la dégénérescence musculaire, inflammation, etc. et Edasalonexent inhibe la protéine NF-kB. *Move-DMD* est un essai clinique réalisé aux USA sur des enfants de 4 à 7 ans n'ayant jamais été traité par stéroïdes ou ne l'étant plus depuis au moins 6 mois. Les premiers résultats n'ont malheureusement pas montré assez d'effets positifs pour pouvoir accélérer le processus, néanmoins, l'effet positif a été plus marqué chez les groupes traités avec la dose la plus forte (100mg/kg/jour). Edasalonexent est bien toléré avec peu d'effets secondaires. Le prochain objectif est de compléter l'analyse de la partie 2B de l'essai.

Vamorolone/VBP 15 *Eric Hoffman, ReveraGen*

Eric Hoffman nous a présenté les avancées du médicament **Vamorolone**, une nouvelle forme de stéroïde. Il s'agit d'un stéroïde dissociatif (pas un glucocorticoïde) qui aura potentiellement plus d'effets positifs tout en gardant l'effet anti-inflammatoire et avec nettement moins d'effets secondaires que les corticoïdes classiques. Il reste encore à prouver que les effets positifs sont bien conservés. La phase 2b commencera en juin 2017 dans 10 pays différents avec 100 enfants entre 4 et 7 ans qui n'ont jamais pris de stéroïdes.

Dissociative steroid (differences vs. glucocorticoids)	
Efficacy (benefit)	Improved safety (side effects)
<ul style="list-style-type: none">• Anti-inflammatory (NFkB inhibition)• Retained• Can increase dose 30-fold• Membrane stabilizer (new)• Protects against dystrophin deficiency• MR antagonist (like epleronone) (new)• Synchronization of regeneration	<ul style="list-style-type: none">• Loss of stunting of growth• Loss of delay puberty• 1/100th adrenal suppression• Loss of adrenal crisis• Loss of metabolic disturbance• Loss of MR agonist• Loss of immune sup

Domagrozumab: Pivotal trial update and beyond *Michael Binks, Pfizer*

Michael Binks nous a apporté plus d'informations sur **Domagrozumab**, un anticorps monoclonal neutralisant contre la myostatine, qui pourrait retarder la progression de la myopathie de Duchenne, quel que soit le lieu de la mutation. Chez la souris mdx, Domagrozumab augmente la masse et la force musculaires.

SESSION 7: PHASE 3 CLINICAL TRIALS - *Essais cliniques en phase 3*

Givinostat *Paolo Bettica, Italfarmaco*

Paolo Bettica a mis à jour nos informations sur le médicament **Givinostat**, qui augmente la régénération et réduit la fibrose. L'objectif de l'essai clinique est de démontrer que ce médicament préserve le muscle et retarde la progression de la maladie. Il est fait avec des patients sous corticostéroïdes et ambulant, par contre, le lieu de la mutation génétique n'importe pas. Traitement de 18 mois (voie oral), certains recevront un placebo (2 :1).

The Role of Raxone (Idebenone) for pulmonary care in DMD *Thomas Meier, Phd Santhera Pharmaceuticals*

Thomas Meier a expliqué le rôle du médicament **Raxone** pour la santé pulmonaire chez les patients atteint de DMD. La nécessité de ce médicament est liée à l'incapacité d'une grande partie de la population Duchenne à prendre des glucocorticoïdes (40% des patients entre 10 et 20 ans en Europe ne prend pas de glucocorticoïdes). L'essai **DELOS** a démontré l'efficacité de Raxone dans les fonctions respiratoires. Pour le moment, l'essai **SIDEROS** (nouvel essai avec ce même médicament) cherche à démontrer l'efficacité de Raxone avec des glucocorticoïdes. Cette année, une phase 3 avec des patients prenant des corticoïdes commence dans 60 centres (USA, EU).

Eteplirsén, SRP 4053, SRP 4045 *Edward Kaye, Sarepta Therapeutics*

Edward Kaye a parlé du développement des essais cliniques de Sarepta. Les essais (pré)cliniques concernent les exons 51, 45, 53.

Updates on Nonsense Mutation *Eugenio Mercuri, Dip. Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Agostino Gemelli, Rome, Italy*

Ataluren est un médicament uniquement destiné aux patients présentant une mutation « non-sens ». Les effets semblent positifs chez de nombreux patients et les effets secondaires sont peu nombreux et légers (comme montré dans la phase 2b et 3, avec plus de 900 patients).

SESSION 8: ROUND TABLE "CLINICAL TRIALS AND EXPECTATIONS"

La conférence s'est terminée avec une discussion sur les attentes et expectatives lors des essais cliniques.

Merci à Duchenne Parent Project Onlus pour cette conférence très instructive.

