

FAME – Octubre 2011

“FSMA Meeting 2011 – Orlando, EEUU”

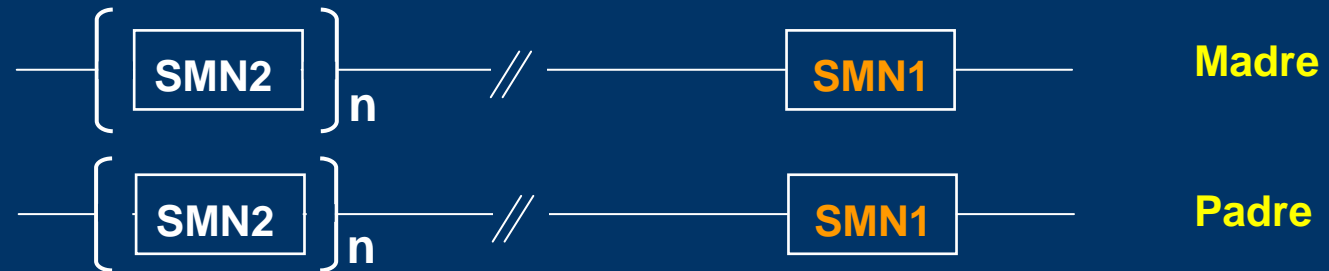
**Dr. Alberto L. Rosa
(alrosa@sanatorioallende.com)**

**Servicio de Genética Médica
Laboratorio Diagnóstico de Genética y Biología Molecular
Laboratorio de Biología Celular y Molecular
*Sanatorio Allende & Fundación Allende - CONICET***

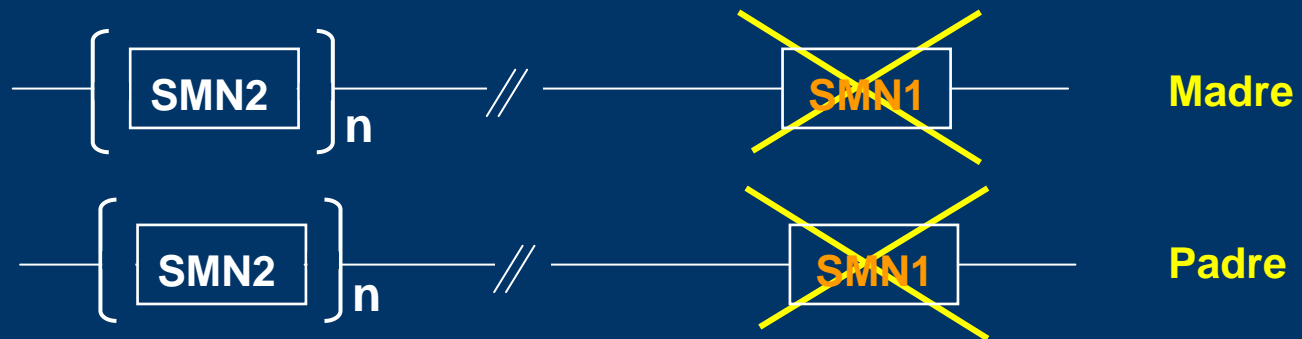
**La Atrofia Muscular Espinal (*AME* o *SMA*)
representa la segunda causa mas frecuente de
enfermedad hereditaria autosomal recesiva
severa después de la fibrosis quística**

AME - Cromosoma 5q13

Sano

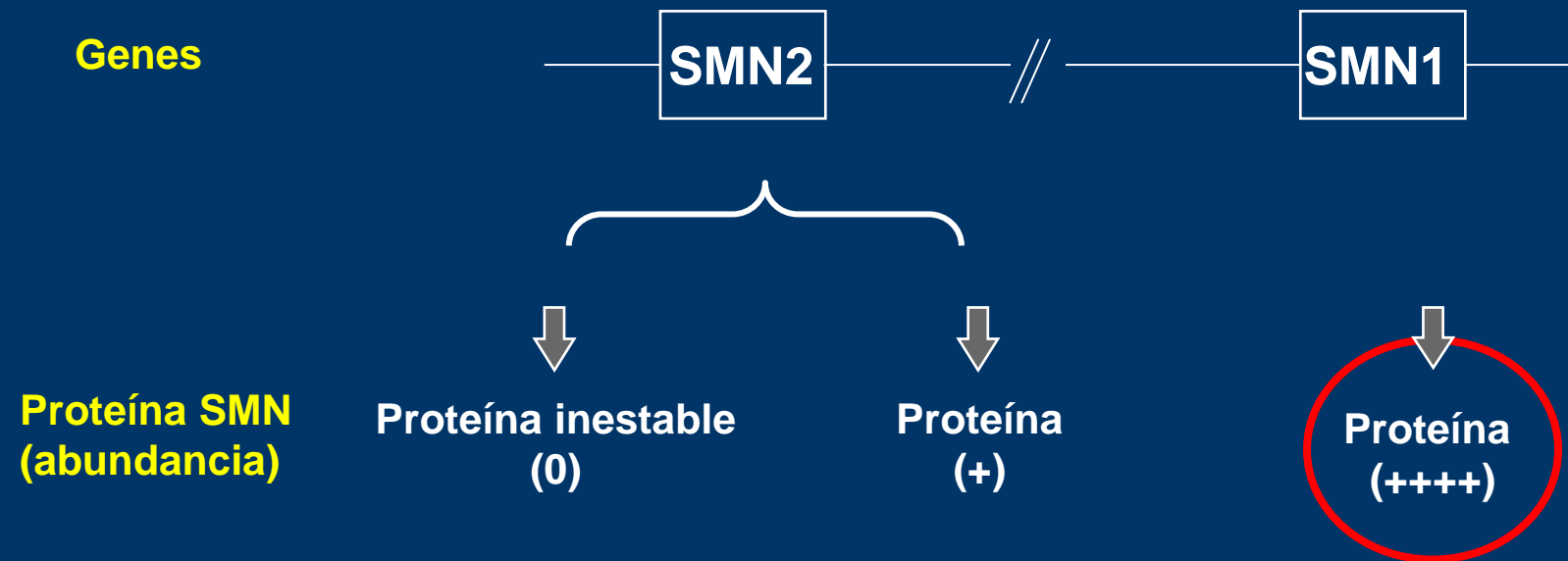


SMA
(I, II y III)



Proteína SMN

Expresión normal de SMN1 y SMN2



FSMA Funded Over \$50 Million in SMA Research

- **Basic Research** to understand disease mechanisms to enable drug making
- **Drug Discovery / Translational Research** to make new therapies
- **Clinical Trials / Infrastructure** to test new therapies

<http://www.fsma.org/Research/FSMAResearchFunding/>

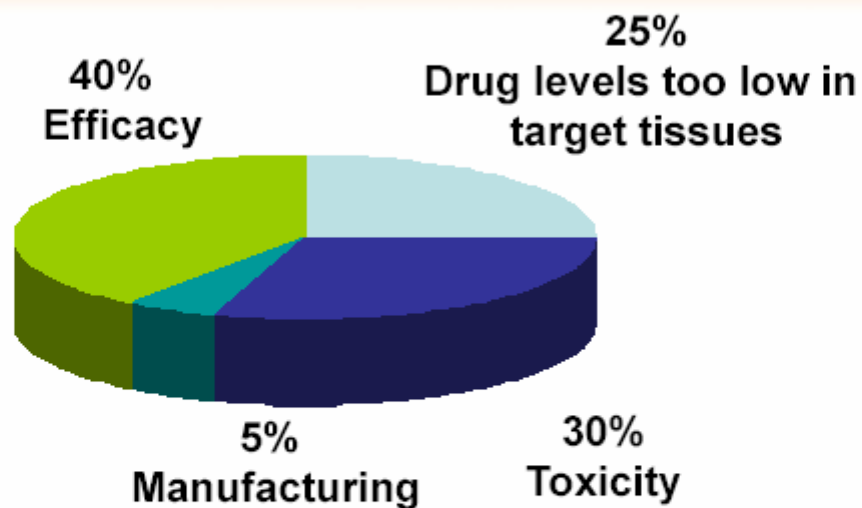
©2011 Families of SMA



Why Still Basic Research?

- **Understanding the defects in SMA biology identifies new ways of making therapies:**
 - E.g. antisense, gene modifiers, neuroprotection.
- **Generate tools, i.e. animal models, drug assays, biomarkers**
- **Dr. Burghes:** *"Basic research has made major strides in SMA, leading to promising potential therapies that work when given early in SMA mice. However, these treatments need to work in humans. We do not yet know that this is the case, or when they have to be given to be effective in humans. Basic research still has a major role to play in new approaches that could influence later stages of the disease."*

80 to 90% of Drugs Fail in Development – Why?



Just 40% of failures are from a lack of efficacy.

Dr. Kerr to give more details in his talk.

©2011 Families of SMA



Generalidades

Modelos de SMA en *Drosophila*, *Caenorhabditis*, Zebra fish y ratones han permitido estudiar la patogénesis de SMA y estudios terapéuticos preclínicos

Estados tempranos de SMA se caracterizan por alteraciones morfológicas y funcionales en la sinapsis neuromuscular

SMN se requiere solo en MN o también en otras neuronas y en el músculo?

Investigación detallada en modelos animales permite analizar la existencia eventual de una “ventana terapéutica” para un tratamiento efectivo

Los desarrollos terapéuticos en SMA tienen fuerte participación académica, gubernamental y de la industria privada, participando empresas como Trophos, Repligen Corporation, CA Stem Cell, ISIS Pharmaceuticals, Genzyme Corporation, Paratek Pharmaceuticals, PTC Therapeutics, Novartis Pharmaceuticals y Merck & Co.

1- Activación de la Expresión de SMN2

HDACi : sodium butyrate, valproic acid, phenylbutyrate, trichostatin A y suberoylanilide hydroxamic acid incrementan *SMN2* expresión y mejoran el fenotipo de ratones SMA. Resultados en pacientes SMA tipo II y III mostraron poco o ningún efecto. Hay estudios actuales con SMA tipo I.

Hidroxiurea : Droga aprobada por FDA para tratamiento de anemia de sickle cell. Un estudio de placebo-control doble-ciego no mostró mejora motriz o aumento de los transcritos *SMN2* en pacientes SMA tipo II y tipo III

Prolactina : Stat5 es un regulador de la expresión de SMN y prolactina es un activador de Stat5 que aumenta la vida de ratones SMA severos. Prolactina recombinante esta aprobada por FDA y disponible para SMA clinical trials

Quinazoline : 2,4-diaminoquinazoline esta siendo usado en Phase I clinical trials por Repligen Corporation.

2- Modulación del “splicing”

Salbutamol (albuterol): Es un agonista de receptores β 2-adrenergicos. Aumenta full-length SMN. Dos estudios pilotos en SMA tipo II y III indicaron una modesta mejora motriz. Estudios mas importantes deben realizarse para definir este efecto

Aclarubicin : Aumenta niveles de SMN y gems. Desafortunadamente tiene mucha toxicidad. PTK-SMA1 en estudio.

PTC Therapeutics : Identificaron compuestos que aumentan inclusión de exon 7 en SMN2, via oral y pasan la barrera SNC

Oligonucleotides antisentido (ASOs): Incrementan inclusión de exon 7. Se utilizan varios tipos de químicas y moléculas de transplicing. ISIS Pharmaceuticals (ASO-10-27) desarrollaran en colaboracion con Adrian Krainer y Genzyme un “IND” (investigational new drug) para estudio Phase 1

3- Modulación de la Proteína SMN

Aminoglicosidos : Aumentan el numero de gems y los niveles de SMN.
Geneticina mejora fuerza motriz pero no sobrevive en ratones SMA y además es toxica. TC007 pareciera mejor

Bortezomib : Inhibidor del “proteasoma” y la via de ubiquitina, aprobado por FDA. Aumenta niveles de SMN en musculo y otros tejidos pero no en SNC de ratones SMA

Ambos deben pasar los tests de toxicidad antes de ser evaluados en pacientes

4- Terapia Genética

Hasta hace muy poco, se consideraba casi imposible el “delivery” efectivo a células de difícil acceso como son las MN

Varios grupos lo han logrado usando vectores “adeno-associated virus”

En particular scAAV9 ha mostrado tener un tropismo por MN cuando se inyecta intravascular

scAAV9 y scAAV8 mejoran el fenotipo SMA en ratones

Estudios preclínicos están siendo organizados para evaluar el potencial terapéutico, toxicidad y otros para trials en humanos

5- Neuroprotección

Riluzole : Aprobada por la FDA para ALS. Un trial clínico Fase I mostró que Riluzole no es toxica en SMA tipo I

Ceftriaxone : aumenta recaptación de glutamato y mejora ratones ALS. Un protocolo clínico esta por iniciarse en ALS. La droga tiene un leve efecto en ratones SMA

Olesoxime : Compuesto neuroprotectivo similar al colesterol desarrollado por Trophos. Se ha iniciado un protocolo clínico en Europa

Hay esfuerzos para identificar nuevas drogas: Novartis y Merck, en colaboración con Gideon Dreyfuss

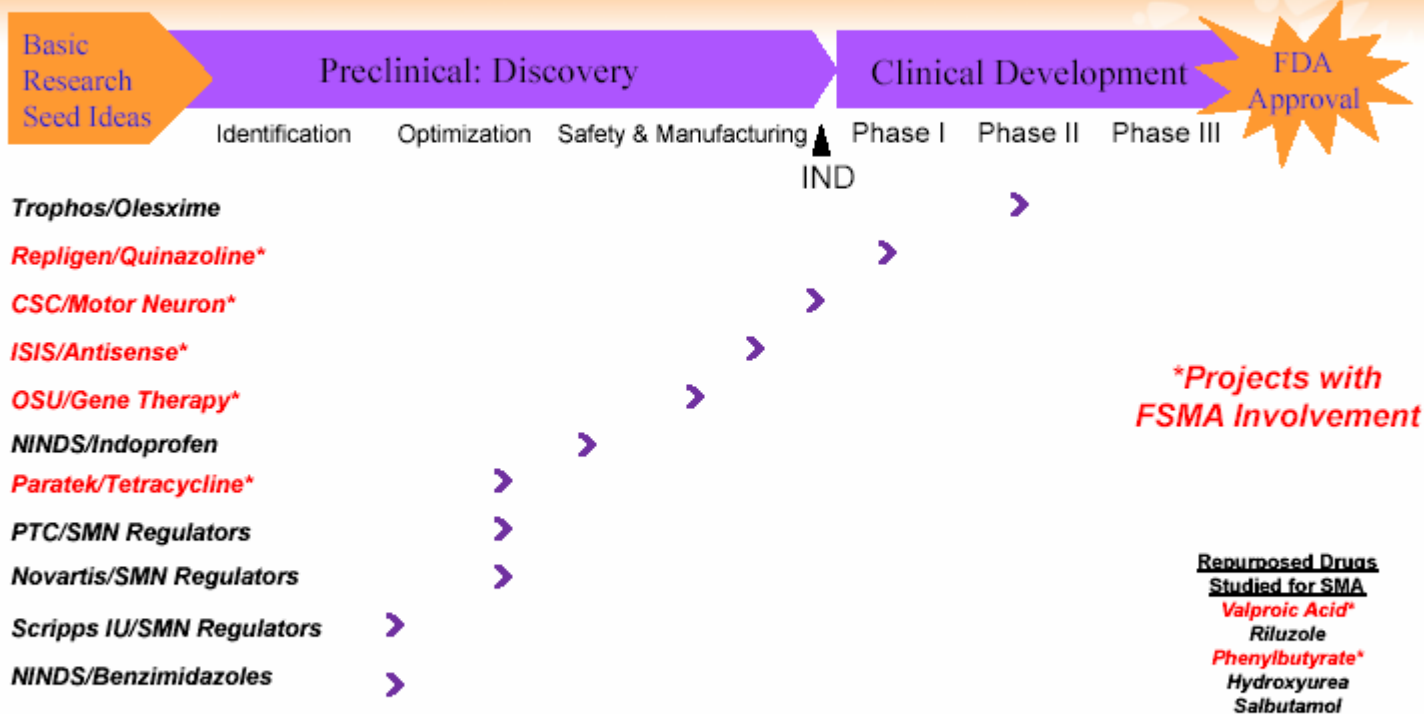
6- Reemplazo celular

Células embrionarias (“Embryonic stem cells”) pueden ser diferenciadas a células madres neuronales y a MNs funcionales, usando estrictas condiciones de factores de crecimiento y condiciones de cultivo

Un grupo mostró el efecto benéfico de estas células luego de inyección en ratones severos SMA

La empresa California Stem Cell ha desarrollado métodos para generarlas en cantidad y estudiado su efecto en modelos de ratones para validar su potencial terapéutico

SMA Drug Pipeline 2011



Why Clinical Research?

Project Cure SMA:

- FSMA funded entire infrastructure for clinical trials, including over 30 professionals.
 - 7 clinical sites in NA. 2 affiliate international
 - Conducted 5 clinical trials
 - Developed and qualified clinical trial measures
- **Over \$6.5 Million invested to date.**

\$3 Million in New Research Funding!

- **\$700,000** for up to 7 New Basic Research Grants
- **\$1,500,000** for 2 New Drug Discovery Projects
- **\$500,000** for Clinical Research
- **\$250,000** for SMA Research Group Meeting
- **Specific Announcements this Summer!**

Dr. Alberto L. Rosa

alrosa@sanatorioallende.com