



FUNDACIÓN NOELIA

NIÑOS CONTRA LA
DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA
POR DÉFICIT DE COLÁGENO VI

*El origen de la **Distrofia Muscular Congénita por déficit de colágeno VI**, al igual que la mayoría de distrofias musculares congénitas es de tipo genético, basta una pequeña mutación para afectar a la producción de la proteína (el colágeno VI) para acortar dramáticamente la esperanza y la calidad de vida de los afectados, puesto que altera la disposición de las fibras de colágeno VI que se encuentra en la mayoría de tejido intersticial de nuestro organismo.*

Recientemente hemos firmado un compromiso de colaboración y cofinanciación con la organización CURECMD, y el NIH (NINDS) (National Institut of Health de los EU) de Estados Unidos.

Nuestro primer objetivo ha sido el de financiar el proyecto del equipo de investigadores del NIH del doctor Carsten Bönnemann; "Development of Selective Mutation silencing as a Therapy for the Collagen VI Related Dystrophies".

Un proyecto de dos años con un coste de 150.000\$, del cual la Fundación Noelia ha podido cubrir ya su primer año, 75.000\$.

El proyecto ha sido supervisado por investigadores de prestigio internacional en este campo, valorando la viabilidad, factibilidad y aplicación del mismo, y cuenta además con la colaboración de algunas de las empresas más relevantes en el campo de la liberación sistémica con terapias de interferencia de ARN, de la fabricación de oligonucleótidos personalizados para aplicaciones de investigación y el tratamiento de enfermedades neuromusculares genéticas.

Este proyecto se basa en la silenciación génica, técnica que permitiría obtener una cura para este tipo de distrofia con la adición de oligonucleótidos de síntesis para enmascarar el alelo mutado de uno de los genes que codifica el colágeno VI, revirtiendo los efectos de las mutaciones dominantes negativas, ya que sólo un alelo del gen, el que no tiene la mutación, sería suficiente para que la proteína se pudiera expresar de forma correcta.

Esta técnica permitiría revertir los efectos de las mutaciones autosómicas dominantes negativas que alteran la síntesis colágeno, y que son las causantes de los fenotipos más graves de esta enfermedad.

El objetivo del proyecto es conseguir que la copia "normal" esté presente sin interferencias de la copia mutada que interfiere en detrimento del paciente en la disposición de las fibras de colágeno y a su función dentro del tejido.

Noelia Canela 657 303 706 • Carlos Ferré 657 303 705

Ripollés, 38 • 43894 Camarles. Tarragona • fundacionnoelia.org • hola@fundacionnoelia.org



Existen estudios demostrativos preliminares con éxito con esta técnica que demuestran su validez; se han conseguido resultados positivos en cultivos de fibroblastos y la base científica del proyecto es muy sólida.

Para desarrollarlo como terapia se ha propuesto buscar de forma sistemática la mejor secuencia de oligonucleótidos y fármacos en las células, para después llevar esta secuencia dentro de un ratón modificado con las mutaciones objeto de estudio, primero en un solo músculo, y después en el animal entero, tal como sería administrado en un paciente.

Nuestro objetivo en dos años es llegar al punto donde los ensayos clínicos con pacientes sean una realidad.

Datos del proyecto:

Investigadores

Investigador principal: Dr. Bönemman, Carstenn G. MD

Doctorado de la Universidad de Friburgo, Alemania. Completó formación pediátrica y venia legendi (Habilitation) en Alemania. La residencia en neurología pediátrica en MGH / Harvard fue seguida por su trabajo postdoctoral con el Dr. Louis Kunkel en el Children's Hospital Boston trabajando en la genética molecular de la distrofia muscular. En 2002 se unió al Children's Hospital de Filadelfia / University of Pennsylvania como Profesor Asistente, Co-Director del Programa Neuromuscular y Director de la Clínica de Neurogenetics. Se unió al NINDS en 2010 como Investigador Senior y Jefe de la Sección de Trastornos Neuromusculares y Neurogenéticos de la Infancia. Recibió el Premio Derek Denny Brown de Neurological Scholar de 2009. La investigación en el laboratorio del Dr. Bonnemann gira en torno a los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad muscular de inicio temprano (distrofias musculares congénitas, miopatías congénitas y reducción de la miopatía corporal). Su objetivo del laboratorio es identificar los mecanismos genéticos y celulares en estas condiciones para desarrollar estrategias de tratamientos moleculares.

Investigadores adjuntos (post-doc): Dr. Bolduc, Veronique, y Dr. Sarthy, Apurva

Neuromuscular and Neurogenetic Disorders of Childhood Section (NINDS, NIH)



Colaboradores científicos del proyecto

Annemieke Aartsma-Rus

Líder del proyecto del salto de exón en la distrofia muscular Duchenne, “DMD exón skip group”, elegida como segundo científico más influyente en Duchenne de los últimos diez años, presidenta del COST action “red de trabajo hacia la aplicación clínica del salto de exón para enfermedades raras”, presidenta de la junta ejecutiva de la alianza TREAT-NMD, y Nucleic Acid Therapeutics entre otros.

Dione Kobayashi

Consultora de múltiples organizaciones y compañías biotecnológicas y con diversas publicaciones y patentes en el campo de las enfermedades raras. En la actualidad es vicepresidenta del equipo Cydan, miembro de la junta consultiva científica del CureCMD y asesor científico de la Fundación Limb Girdle Muscular Dystrophy 2D.

Edward Kaye

Director ejecutivo de Sarepta Therapeutics, hasta el 2011 fue el responsable de las operaciones clínicas y medicas de la compañía, supervisando el desarrollo de programas clínicos de enfermedades raras, previamente había sido vicepresidente de desarrollo clínico en la corporación Genzyme. Es el asesor neurológico en el Children’s Hospital de Boston, también ejerce de asesor en diferentes juntas consultivas científico-médicas en diversas organizaciones como United Leukodystrophy Foundation, Spinal Muscular Atrophy Foundation, CureCMD, CureDuchenne y Prize4Life.

Cecilia Jiménez Mallebrera

Investigadora en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona en el campo de las Distrofias musculares, incluida la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y las distrofias musculares congénitas (DMC), con un especial interés en el papel de la matriz extracelular y del colágeno VI en las distrofias musculares y en el estudio de la fibrosis y la proliferación del tejido adiposo y en la identificación y validación de nuevos biomarcadores diagnosticos.



Empresas colaboradoras del proyecto

Anylam

Líderes en el campo de liberación sistémica con terapias de siRNA (small interfering RNA). Anylam Pharmaceuticals es una compañía biofarmacéutica enfocada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de terapias de interferencia de ARN (RNAi) para enfermedades genéticamente definidas. La empresa fue fundada en 2002 y tiene su sede en Cambridge, Massachusetts. En 2016, Forbes incluyó a la compañía en su lista de "100 compañías de crecimiento más innovadoras".

Integrated DNA Technologies

Con sede en Coralville, Iowa, es el mayor proveedor mundial de ácidos nucleicos personalizados, que atiende a las áreas de investigación académica, biotecnología, diagnóstico clínico y desarrollo farmacéutico. El principal negocio de IDT es la fabricación de oligonucleótidos de ADN y ARN personalizados (oligos) para aplicaciones de investigación.

Synthena

Empresa biotecnológica especializada en el tratamiento de enfermedades neuromusculares genéticas utilizando su tecnología triciclo-ADN molecular

Su tecnología tricyclo-DNA patentada ofrece amplias ventajas sobre las químicas de oligonucleótidos de última generación para nuevas estrategias de intervención de ARN como conmutación de empalmes y otros enfoques antisentido. Su programa de desarrollo preclínico de medicamentos más avanzado se centra en la Distrofia Muscular Duchenne.

La modulación del ARN con fines terapéuticos tiene la promesa de abrir conceptos completamente nuevos para la intervención farmacéutica, sin embargo, las químicas actuales de oligonucleótidos para modular el ARN no cumplen los requisitos para un suministro eficiente, farmacocinética y tolerabilidad.



Duración

Total: 2 años (24 meses)

Meses 1 a 6: Diseño y optimización de oligonucleótidos

Meses 2 a 8: Transfecciones “in vitro”

Meses 2 a 14: Cuantificación de RNA y proteínas en la matriz

Meses 5 a 8: Optimización de las inyecciones sistémicas intramusculares

Meses 9 a 14: Inyecciones intramusculares

Meses 13 a 24: Recolección de tejidos y análisis

Meses 12 a 20: Administraciones sistémicas

Presupuesto

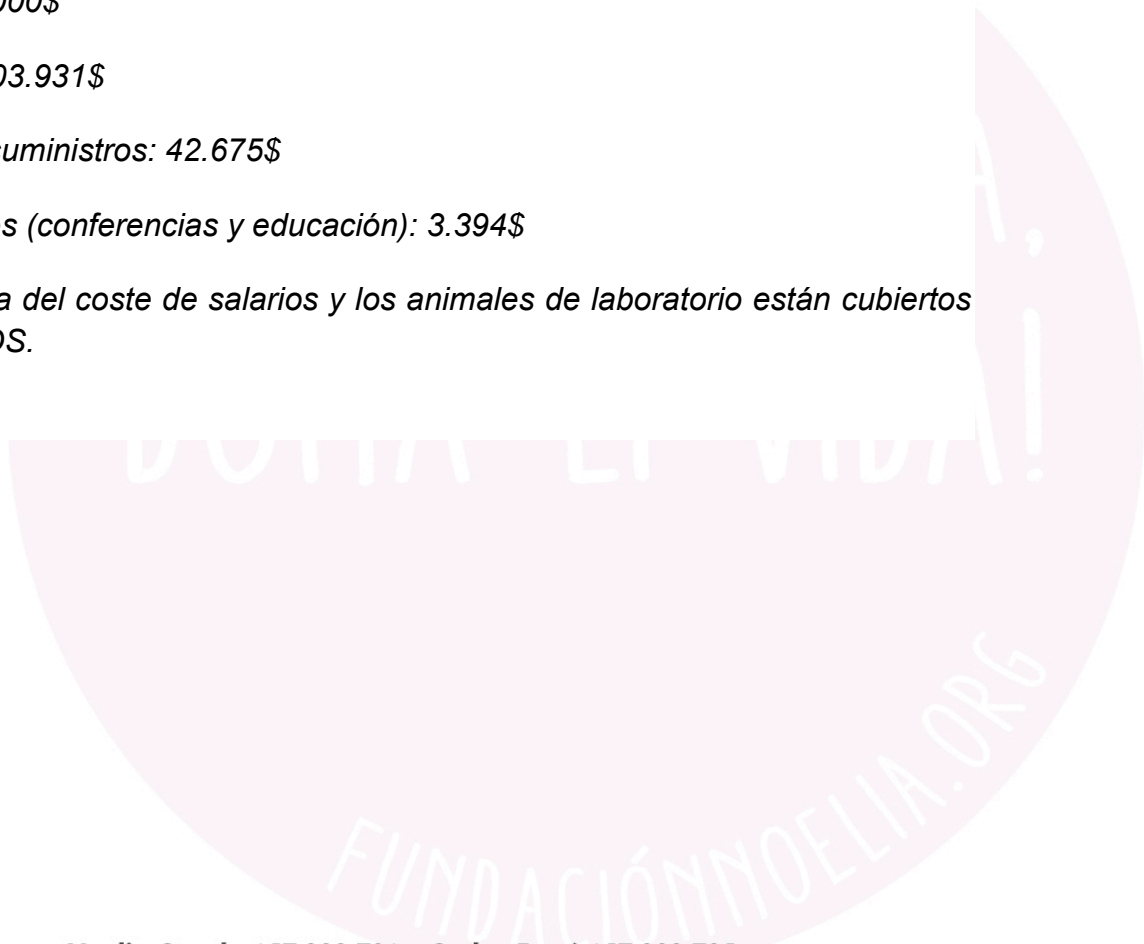
Total: 150.000\$

Salarios: 103.931\$

Material y suministros: 42.675\$

Otros costes (conferencias y educación): 3.394\$

**La mayoría del coste de salarios y los animales de laboratorio están cubiertos por el NINDS.*



Noelia Canela 657 303 706 • **Carlos Ferré** 657 303 705

Ripollés, 38 • 43894 Camarles. Tarragona • fundacionnoelia.org • hola@fundacionnoelia.org



DÓNNA-LI FORÇA,
DÓNNA-LI VIDA!

FUNDACIÓNNNOELIA.ORG

Noelia Canela 657 303 706 • **Carlos Ferré** 657 303 705

Ripollés, 38 • 43894 Camarles. Tarragona • fundacionnoelia.org • hola@fundacionnoelia.org