



Accreditamento Sanitario

Sistema Sanitario



Regione  
Lombardia



fondazione  
malattie miotoniche

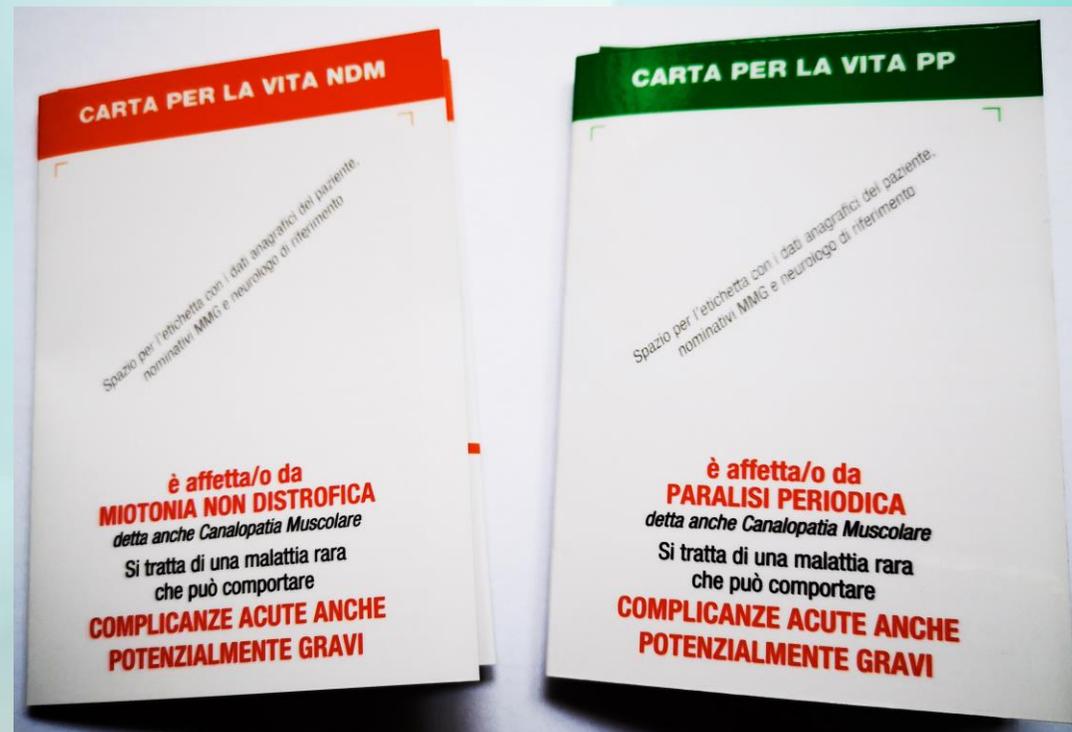
**PUNTO DI ASCOLTO PER I MALATI MIOTONICI E LE LORO FAMIGLIE**  
*Percorso clinico-diagnostico sulla compromissione cerebrale nella Distrofia  
Miotonica tipo 1*

Casa di Cura Privata del Policlinico (CCPP) - Dipartimento di Scienze Neuroriabilitative  
Auditorium IV piano - Via Dezza 48, Milano

**Venerdì 21 Febbraio 2020**

*Prof. Giovanni Meola*

**Carta per la vita** per le  
**MIOTONIE NON DISTROFICHE - NDM**  
e le  
**PARALISI PERIODICHE - PP**



# Carta per la vita per le Miotonie non Distrofiche - NDM

Raccomandazioni in merito a <b>COMPLICANZE GINECOLOGICHE ED OSTETRICHE</b>		<b>CARTA PER LA VITA NDM</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La gravidanza può esacerbare la miotonia.</li><li>• L'acetazolamide è potenzialmente teratogena e quindi controindicata in gravidanza.</li><li>• L'anestesia loco-regionale, ove possibile, è preferibile per il parto.</li><li>• La gravidanza e il parto dovrebbero essere seguite in un centro specializzato.</li><li>• Le miotonie non distrofiche sono patologie ereditarie; si raccomanda pianificazione familiare e counseling genetico pre-concepimento.</li></ul>		<p>Spazio per l'etichetta con i dati anagrafici del paziente, nominativi MMG e neurologo di riferimento</p>
<p>A cura della fondazione <b>fm</b> malattie miotoniche</p> <p>Per maggiori informazioni consultare: <a href="http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org">www.fondazionemalattiemiotoniche.org</a></p>	<p> Fondazione Malattie Miotoniche e-mail: <a href="mailto:info@fondazionemalattiemiotoniche.org">info@fondazionemalattiemiotoniche.org</a></p>	<p><b>è affetta/o da MIOTONIA NON DISTROFICA</b> detta anche <i>Canalopatia Muscolare</i></p> <p>Si tratta di una malattia rara che può comportare <b>COMPLICANZE ACUTE ANCHE POTENZIALMENTE GRAVI</b></p>

Raccomandazioni in merito a <b>CHIRURGIA, ANESTESIA E ANALGESIA</b>	Raccomandazioni in merito a <b>COMPLICANZE RESPIRATORIE</b>	Raccomandazioni in merito a <b>RIGIDITÀ E DEBOLEZZA MUSCOLARE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rispetto alla popolazione generale vi è un rischio aumentato di complicanze in relazione all'esposizione a farmaci anestetici generali e analgesici che deprimono la funzione respiratoria; l'anestesista deve essere edotto della diagnosi.</li><li>• La valutazione pre-operatoria deve indagare: apparato muscolo-scheletrico, respiratorio e cardiaco.</li><li>• Ove possibile, optare per anestesia locale o loco-regionale.</li><li>• Farmaci bloccanti neuromuscolari depolarizzanti e anticolinesterasici sono controindicati.</li><li>• La somministrazione di propofol può esacerbare la miotonia.</li><li>• Sono stati descritti rari casi associati ad ipertermia maligna, dopo anestesia con farmaci depolarizzanti.</li><li>• Evitare l'esposizione a basse temperature.</li><li>• Evitare fluttuazioni intraoperatorie della potassiemia o altri squilibri elettrolitici maggiori.</li><li>• L'elettrocauterizzazione e la manipolazione chirurgica possono innescare la miotonia.</li><li>• Evitare procedure in regime di DH; pianificare monitoraggio post-operatorio in ambiente sub-intensivo per almeno 24 ore.</li><li>• Per maggiori dettagli consultare le linee guida specifiche disponibili online al sito: <a href="http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org">www.fondazionemalattiemiotoniche.org</a></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La muscolatura laringea può essere coinvolta dalla miotonia producendo distress respiratorio acuto, soprattutto in epoca neonatale.</li><li>• Forme severe di miotonia possono coinvolgere la muscolatura respiratoria intercostale.</li><li>• Valutare regolarmente la funzionalità respiratoria e deglutitoria.</li><li>• Le vaccinazioni stagionali sono caldamente raccomandate.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La miotonia tipicamente coinvolge la muscolatura del volto, della lingua e delle mani.</li><li>• L'esposizione a basse temperature ambientali e cibi ricchi in potassio possono esacerbare la miotonia.</li><li>• La miotonia può essere efficacemente trattata con farmaci inibitori dei canali del sodio, quali mexiletina*, flecainide, carbamazepina, lamotrigina**, ranolazina***.</li><li>• Talvolta può instaurarsi una miopatia prossimale lentamente evolutiva.</li><li>• Il coinvolgimento della muscolatura deglutitoria e respiratoria è possibile ma eccezionale.</li></ul>
	<p><b>Raccomandazioni in merito a <b>COMPLICANZE CARDIOLOGICHE</b></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sono stati descritti rari casi di manifestazioni aritmiche in pazienti affetti da miotonia non distrofica.</li><li>• Predisporre uno screening periodico per disturbi del ritmo, spesso asintomatici.</li><li>• Indagare con sollecitudine per la comparsa di sincope, palpitazione, dolore toracico, o dispnea.</li><li>• Il paziente potrebbe essere in terapia cronica con farmaci anti-aritmici cardiotropici quali mexiletina o flecainide, utilizzati a scopo anti-miotonico.</li></ul>	<p>* <i>Mexiletina</i> (livello I di evidenza) ** <i>Lamotrigina</i> (livello II di evidenza) *** <i>Ranolazina</i> (livello III di evidenza)</p>

# Carta per la vita per le Paralisi Periodiche - PP

Raccomandazioni in merito a <b>COMPLICANZE GINECOLOGICHE ED OSTETRICHE</b>	<b>SINDROME DI ANDERSEN-TAWIL (AT)</b>	<b>CARTA PER LA VITA PP</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>La gravidanza può esacerbare gli attacchi nel caso di paralisi ipokaliemica.</li><li>L'acetazolamide è potenzialmente teratogena e quindi controindicata in gravidanza.</li><li>L'anestesia loco-regionale, ove possibile, è preferibile per il parto.</li><li>La gravidanza e il parto dovrebbero essere seguite in un centro specializzato.</li><li>Le paralisi periodiche sono patologie ereditarie; si raccomanda pianificazione familiare e counseling genetico pre-concepimento.</li></ul>	<p><b>VALGONO TUTTE LE RACCOMANDAZIONI INDICATE PER LE PARALISI PERIODICHE.</b></p> <p>Inoltre, per le <b>COMPLICANZE CARDIOLOGICHE</b> nella <b>SINDROME DI ANDERSEN-TAWIL</b>, ricordare che:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>I pazienti possono presentare una cardiomiopatia aritmogena; per tale motivo dovrebbe essere considerato l'impianto del defibrillatore.</li><li>Va evitato lieve esercizio muscolare e favorito l'impiego di carboidrati se la paralisi è associata a <b>iperkaliemia</b>.</li><li>Se gli attacchi sono associati a <b>ipokaliemia</b>, somministrare potassio orale da 1 mEq/kg fino a 200 mEq ogni 12 ore fino ad ottenere una kaliemia normale.</li><li>Monitoraggio dei livelli di kaliemia ed ECG.</li><li>Monitoraggio annuale con Holter-ECG.</li></ul>	<p>Spazio per l'etichetta con i dati anagrafici del paziente, nominativi MMG e neurologo di riferimento</p> <p><b>è affetta/o da PARALISI PERIODICA</b> detta anche <i>Canalopatia Muscolare</i> Si tratta di una malattia rara che può comportare <b>COMPLICANZE ACUTE ANCHE POTENZIALMENTE GRAVI</b></p>
<p>A cura della</p> <p><b>fondazione malattie miotoniche fm</b></p> <p>Per maggiori informazioni consultare: <a href="http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org">www.fondazionemalattiemiotoniche.org</a></p>	<p> Fondazione Malattie Miotoniche</p> <p>e-mail: <a href="mailto:info@fondazionemalattiemiotoniche.org">info@fondazionemalattiemiotoniche.org</a></p>	

Raccomandazioni in merito a <b>RIGIDITA E DEBOLEZZA MUSCOLARE</b>	Raccomandazioni in merito a <b>CHIRURGIA, ANESTESIA E ANALGESIA</b>	Raccomandazioni in merito a <b>COMPLICANZE RESPIRATORIE</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>Le paralisi periodiche si caratterizzano per episodi accessuali di debolezza muscolare diffusa, di durata variabile.</li><li>Il coinvolgimento della muscolatura respiratoria e deglutitoria durante tali attacchi è eccezionale.</li><li>Gli attacchi sono scatenati da specifici fattori trigger:<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Paralisi ipokaliemica</b>: pasti abbondanti e ricchi di carboidrati, alcol, riposo dopo attività fisica (lieve esercizio muscolare)</li><li>- <b>Paralisi iperkaliemica</b>: digiuno, cibi ricchi di potassio, riposo dopo attività fisica.</li></ul></li><li>Management dell'attacco acuto di paralisi:<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Paralisi ipokaliemica</b>: potassio per via orale (0.2-0.4 mEq/kg ogni 30 min) o endovenosa diluito in mannitolo 5% (40 mEq/l a max 20 mEq/h), dose max 200-250 mEq/24h, potassio cloruro 5mEq in bolo e.v. in alternativa. Va evitato l'impiego di glucosata o salina contenente potassio perché può peggiorare l'ipostenia.</li><li>- <b>Paralisi iperkaliemica</b>: carboidrati per via orale (fino a 2 mg/kg), 1-2 puffi con 0.1 mg di salbutamol o albuterolo.</li></ul></li><li>Talvolta può instaurarsi una miopatia prossimale lentamente evolutiva.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Rispetto alla popolazione generale sussiste un rischio aumentato di complicanze in relazione all'esposizione a farmaci anestetici generali e analgesici che deprimono la funzione respiratoria; l'anestesista deve essere edotto della diagnosi.</li><li>La valutazione pre-operatoria deve indagare: apparato muscolo-scheletrico, respiratorio e cardiaco.</li><li>Ove possibile, optare per anestesia locale o loco-regionale.</li><li>Farmaci bloccanti neuromuscolari depolarizzanti e anticolinesterasici sono controindicati.</li><li>Non è noto il rischio di ipertermia maligna in pazienti con paralisi periodica.</li><li>Evitare l'esposizione a basse temperature.</li><li>Evitare fluttuazioni intraoperatorie di potassiemia e glicemia.</li><li>Evitare procedure in regime di DH; pianificare monitoraggio post-operatorio in ambiente sub-intensivo per almeno 24 ore.</li><li>Per maggiori dettagli consultare le linee guida specifiche disponibili online al sito: <a href="http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org">www.fondazionemalattiemiotoniche.org</a></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Raramente durante gli attacchi di adinamia può essere coinvolta la muscolatura respiratoria.</li><li>Valutare regolarmente la funzionalità respiratoria e deglutitoria.</li><li>Le vaccinazioni stagionali sono caldamente raccomandate.</li></ul>
		<p><b>Raccomandazioni in merito a COMPLICANZE CARDIOLOGICHE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Sono stati descritti rari casi di manifestazioni aritmiche in pazienti affetti da paralisi periodica.</li><li>Predisporre uno screening periodico cardiologico per disturbi del ritmo, spesso asintomatici.</li><li>Indagare con sollecitudine per la comparsa di sincope, palpitazione, dolore toracico, o dispnea.</li><li>Il paziente potrebbe essere in terapia cronica con farmaci anti-aritmici cardiotropici quali mexiletina o flecainide, utilizzati a scopo anti-miotonico.</li></ul>

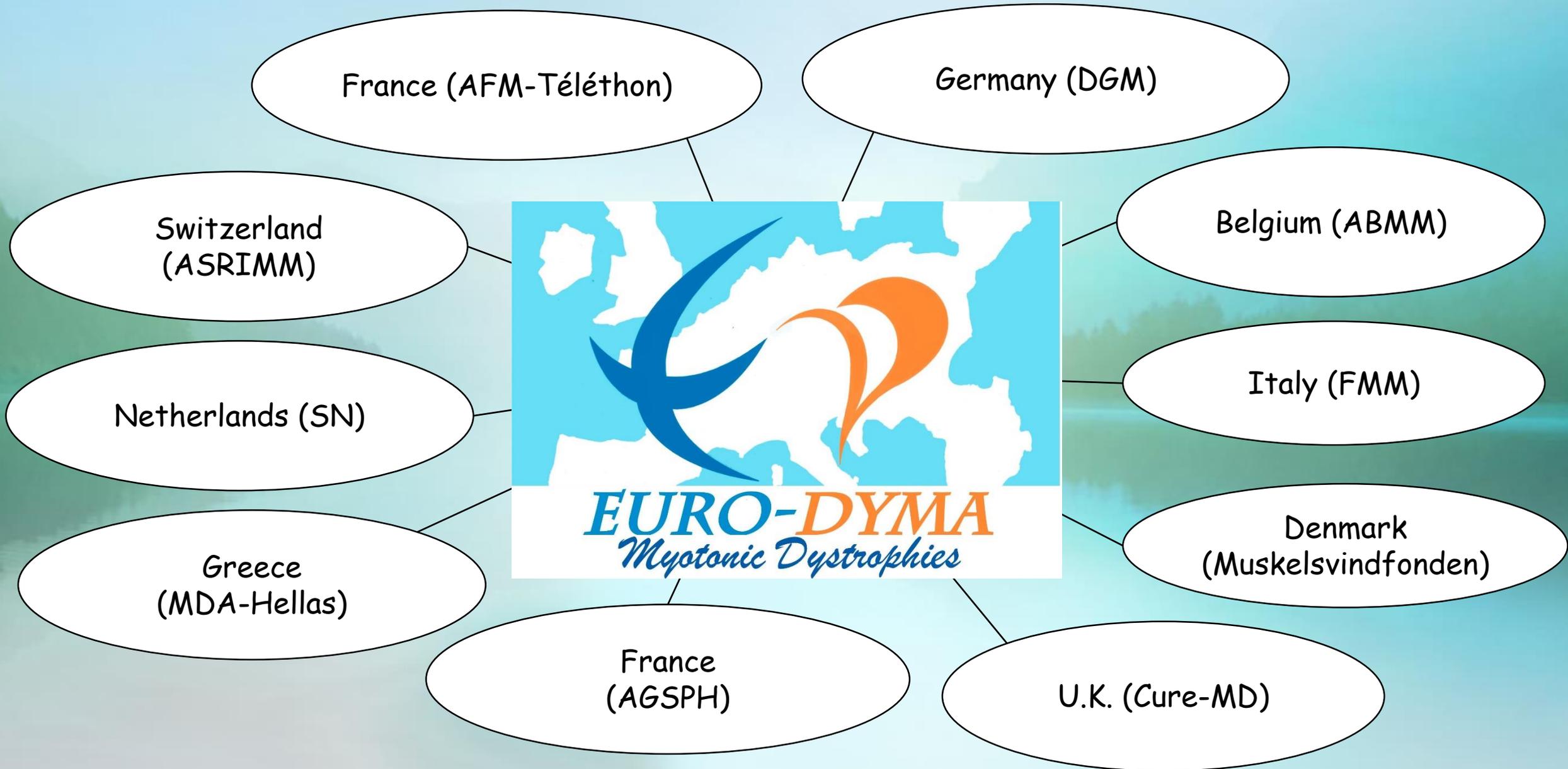


La carta per la vita verrà distribuita ai pazienti con **Miotonia non distrofica (NDM)** e con **Paralisi Periodica (PP)** al termine della mattina, in fondo alla sala.



**EURO-DYMA**  
*Myotonic Dystrophies*

# Euro-DyMA 1 gennaio 2020



Paese	Associazione	Statuto	Rappresentanti	Membri del Consiglio
<b>France</b>	AFM-Téléthon	Founding	Alain Geille	X (President)
			Michel Bonnaire	
			Christine Job	
<b>Netherlands</b>	SN	Founding	Bas Haasaker	X (Vice-President)
			Mark Hees	Secretary
<b>Switzerland</b>	ASRIMM	Founding	Monika Kaempf	X
			Carole Stankovic	
<b>Greece</b>	MDA-Hellas	Founding	Antigone Karras	X
			Eugenia Oikonomidou	
			Giorgia Moraiti	
<b>Italy</b>	FMM	Founding	Giovanni Meola	X
			Amedeo Bianchetti	
<b>Germany</b>	DGM	Founding	Cornelia Dressler	X
<b>Belgium</b>	ABMM	Executive	Cathy Gibson	X
			Pierre Gibson	Treasurer
<b>Denmark</b>	Muskelsvindfonden	Executive	Rikke Kaalund	X
<b>U.K.</b>	Cure DM	Executive	Peter Ashley	X
<b>France</b>	AGSPH	Associated	Hyppomène Grandisson	

# Consiglio Scientifico - Euro Dyma



Pr. Baziel Van Engelen  
Neurologist,  
Chairman of the SAB  
Radboud University  
Medical Center, Nimegen  
(The Netherlands)



Dr Denis Furling  
CNRS Research Director  
Institute of Myology  
Paris (France)



Pr. Darren Monckton  
Professor of Human Genetics  
University of Glasgow  
Glasgow (U.K.)



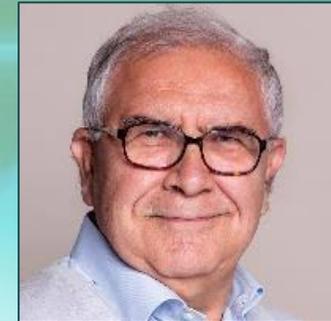
Dr Guillaume Bassez  
Neurologist  
Institute of Myology  
Paris (France)



Pr. Benedikt Schoser  
Neurologist  
Friedrich-Baur-Institut  
Munchen (Germany)



Dr. Anne-Berit Ekström  
Child neurologist  
Regional Pediatric  
Rehabilitation Center  
Queen Silvia Children's Hospital  
Gothenburg (Sweden)



Pr. Giovanni Meola  
Neurologist  
University of Milan  
Milano (Italy)



## Le malattie di cui ci occupiamo

Distrofia Miotonica di tipo 1 (Steinert myotonic Dystrophy)

Distrofia Miotonica di tipo 2 (PROMM proximal myotonic myopathy)

## La nostra mission

Portare la voce e l'esperienza dei pazienti a medici, personale sanitario, scienziati, ricercatori e industrie farmaceutiche

## I nostri membri

Associazioni non-profit di pazienti che operano in Europa

## Visita il nostro sito web

[www.euro-dyma.eu](http://www.euro-dyma.eu)

## Contatti

[info@euro-dyma.eu](mailto:info@euro-dyma.eu)

# Programma dell'attività - 1 (data base)

- Proposta: Elaborare una documentazione semplice, di facile comprensione da data base esistenti (Eurordis, Myobase..)
- Esempio

Theme	Title	Author	Date	Publisher	Language	Free	link
Systemic	Fiche savoir et comprendre DM1	AFM	06/2019	AFM-Téléthon	French	yes	
Cardiac	Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1	Karim Wahbi...	12/2016	European Heart Journal	English	yes	

# Azioni di EURO DYMA

- Complementari ad attività nazionali
- Portare la voce dei pazienti ovunque a livello europeo in modo coordinato
- Armonizzare la conoscenza della malattia per un beneficio della comunità DM (pazienti, ricercatori, clinici)
- Favorire l'inizio di studi, sperimentazioni cliniche e programmi ovunque

A misty, teal-toned landscape featuring a calm lake in the foreground, reflecting the surrounding mountains and dense forests. The scene is hazy and atmospheric, with a soft, ethereal light. The text "LO STATO DELLA RICERCA" is overlaid in the center in a bold, red, sans-serif font.

# LO STATO DELLA RICERCA

	CONGENITAL	INFANTILE	JUVENILE	ADULT	LATE-ONSET
Age at onset (y=year)	<1 month	1 month-10 y	>10-20 y	>20-40 y	>40 y
CTG repeat size* (From >1000 to >50 CTG)					
Frequency of DM1 features (%)					
Lower education level	100	67	57.7	59.5	53.4
Facial Dysmorphisms	82.1	61.6	48.1	35.2	25.9
Respiratory insufficiency	66.1	50.3	36.3	32	31.9
Muscle weakness	49.3	42.1	39.1	45	33.8
Frequency of DM1 features (%)					
Diabetes	1.2	7.2	7.7	10.8	12.1
Obesity	35.1	41.7	40.8	46.2	51.5
Cardiac conduction defects	32.8	45.7	40.6	50.1	55.8
Cataracts	48.3	56.7	57	72.4	78.5
Frequency of DM1 features (%)					
Severa myotonia	36.6	37.9	44.3**	30.7	19.8
Dysphagia	60.8	56.9	49.2	51.7	51.6
GI symptoms	34.2	47.5	44.2	45.1	41.3
Somnolence	15.2	26.2	25.9	22.1	24.3

# Compromissione multi organo in relazione ai geni coinvolti, noti e sconosciuti

**Skeletal muscle**

	Myotonia: Muscle weakness (myopathy):	CLCN1 e7A CACNA1S e29, BIN1 e11, DMD e78, RYR1 e70
	Muscle wasting (atrophy): Respiratory failure: Myalgia:	PKM e10, DMD e78 unknown unknown

**Cardiac muscle**

	Conduction defect/block:	SCN5A e6, TNNT2 e5, miR-1
-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	------------------------------

**Central nervous system**

	White/gray matter changes:	unknown
	Excessive daytime sleepiness:	unknown
	Fatigue:	unknown
	Cognitive decline: Behavioral changes:	MAPT e2, e3, e10 unknown

**Gastrointestinal**

	Difficulty swallowing:	unknown
	Constipation, diarrhea:	unknown
	Bloating:	unknown

**Sensory**

	Cataracts:	unknown
	Ptosis:	unknown
	Hearing impairment:	unknown

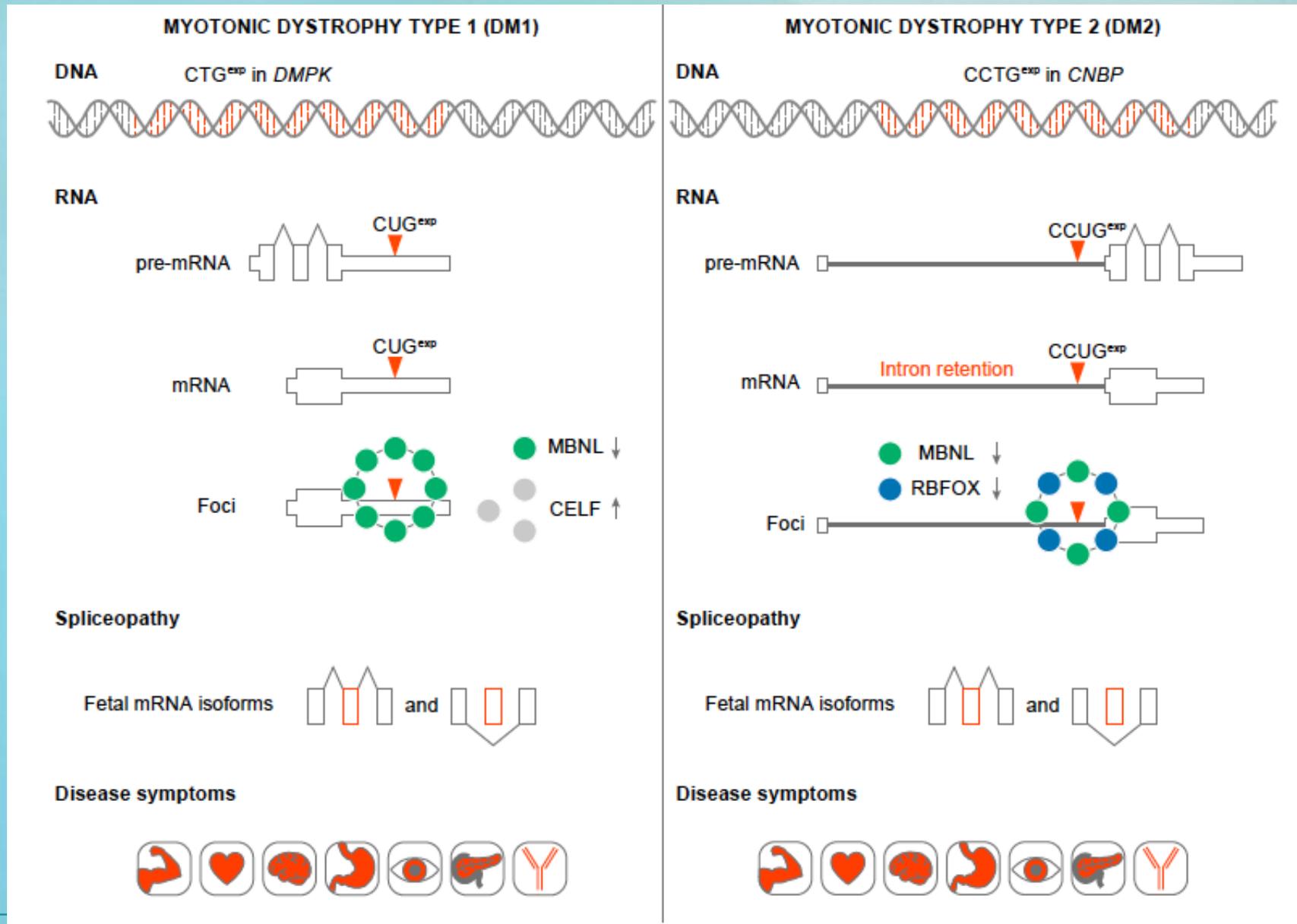
**Endocrine**

	Insulin resistance:	INSR e11
	Hypogonadism :	unknown
	Hyperparathyroidism:	unknown
	Frontal balding:	unknown

**Immune**

	Autoimmune diseases:	unknown
	Cancer:	unknown

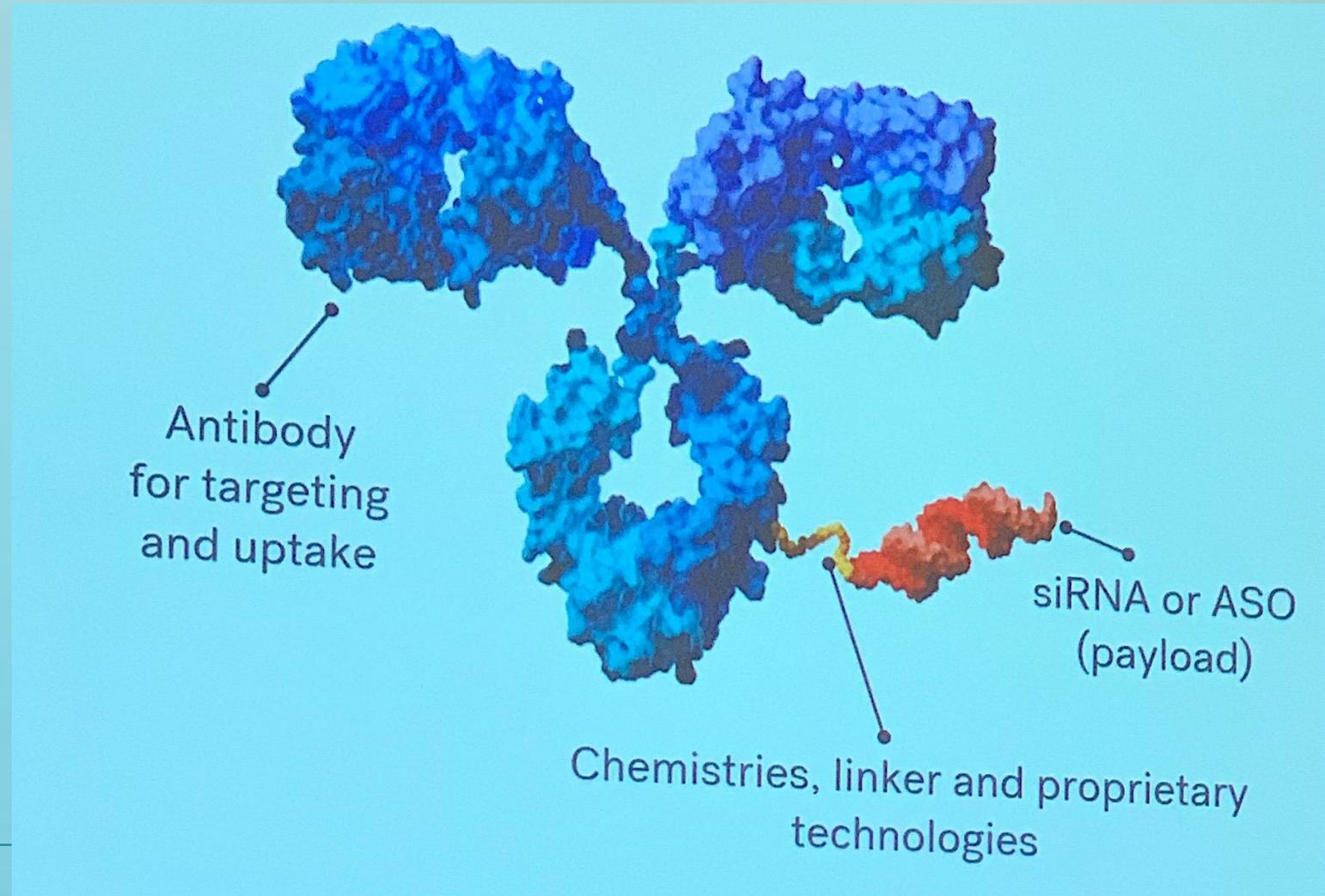
# Meccanismi patomolecolari nella DM1 e nella DM2



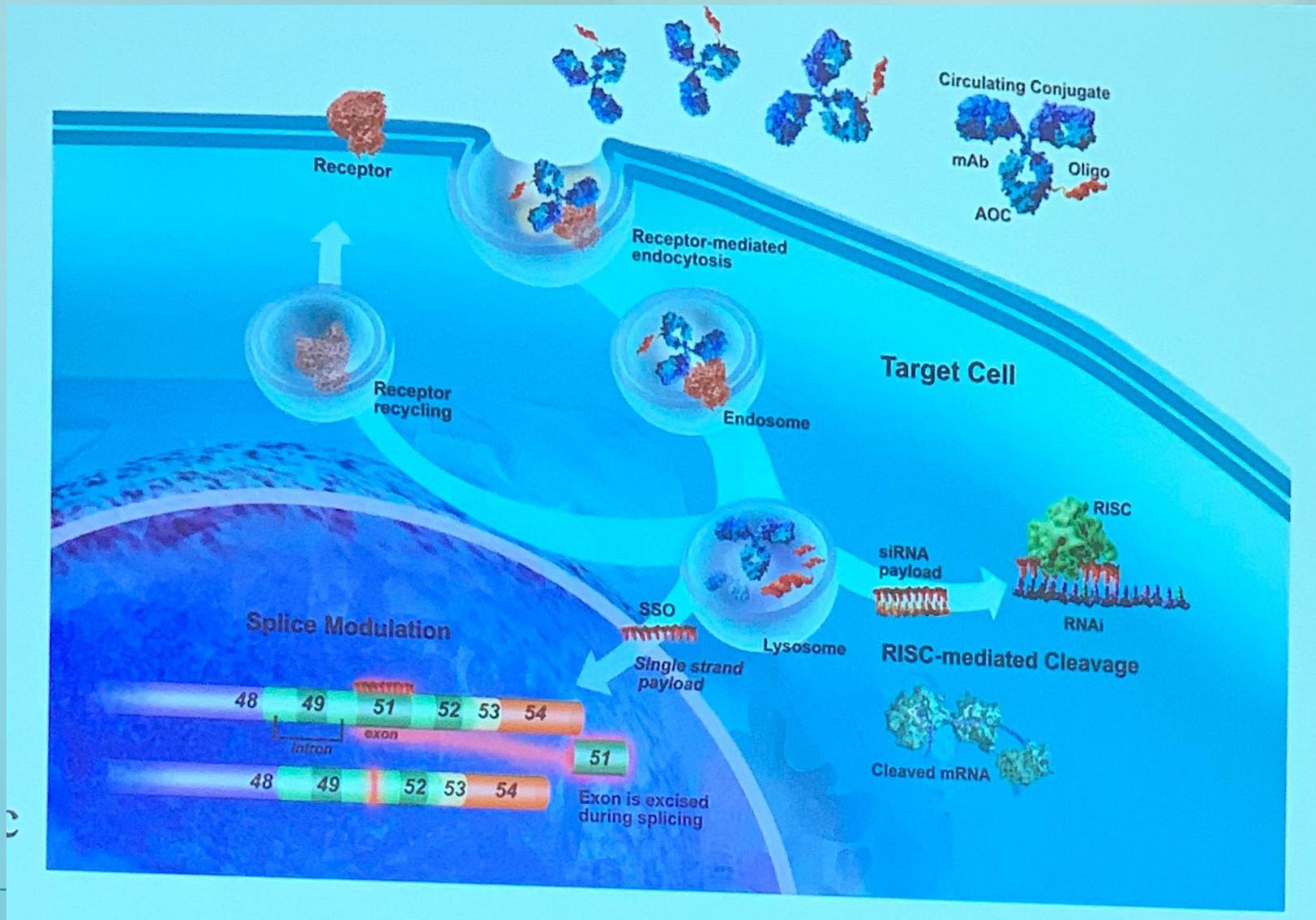
## TERAPIA CON ASO (OLIGONUCLEOTIDI) - AVIDITY

- La terapia con ASO consiste in un piccolo frammento di DNA o RNA designato ad essere complementare al frammento di RNA - correlato alla malattia (nord e sud di un magnete)
- L'ASO attira enzimi che liberano e distruggano il bersaglio dello RNA
- Ogni malattia RNA-correlata può essere curata
- La sfida degli ASO è come la molecola può entrare nelle cellule e nei tessuti
- Avidity ha una soluzione per la DM1

# Anticorpi oligoconiugati (AOC) superano le barriere: cavallo di Troia

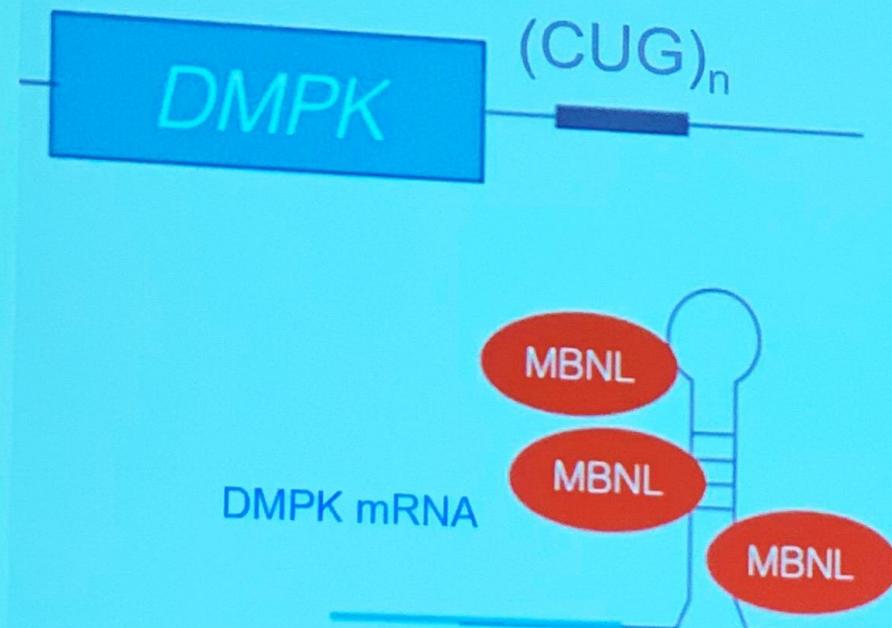


# Distribuzione degli AOC alle cellule muscolari



# DM1 causata dal RNA tossico che può essere distrutto dalla tecnologia AOC

## Mechanism of Disease

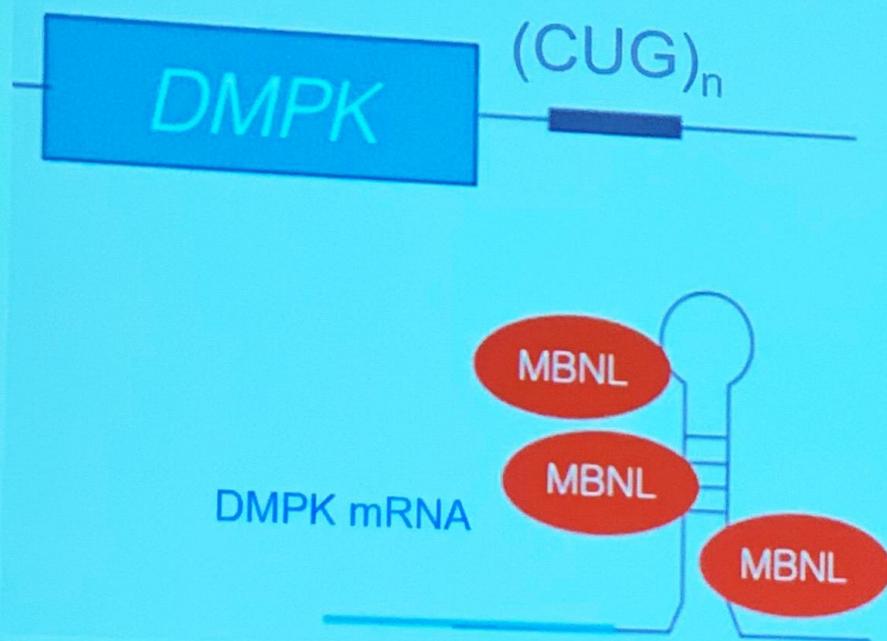


The diagram illustrates the mechanism of disease in DM1. It shows a DMPK mRNA molecule with a (CUG)<sub>n</sub> repeat. Below, a DMPK mRNA molecule is shown with three MBNL proteins bound to the CUG repeats, sequestering it.

- CUG repeats in DMPK mRNA act as a sponge for Muscleblindlike (MBNL1), an important protein for mRNA processing
- Sequestration of MBNL leads to RNA splicing errors in multiple muscle-related RNAs
- **Therapeutic Approach:** Knockdown DMPK mRNA - release the MBNL, allowing it to perform its function
- Previous clinical work by BIIB/IONS demonstrates the proof of mechanism

# AOCs per terapia DM1

## Mechanism of Disease



- CUG repeats in DMPK mRNA act as a sponge for Muscleblindlike (MBNL1), an important protein for mRNA processing
- Sequestration of MBNL leads to RNA splicing errors in multiple muscle-related RNAs
- **Therapeutic Approach:** Knockdown DMPK mRNA - release the MBNL, allowing it to perform its function
- Previous clinical work by BIIB/IONS demonstrates the proof of mechanism

# Riduzione dell'espressione DMPK nelle scimmie DM1

- Gli anticorpi sono un mezzo per superare la barriera e favorire la distribuzione degli AOC nelle cellule muscolari
- AOCs-Avidity sono 1.000 volte più potenti
- Gli RNA amplificati (siRNA) producono un effetto più duraturo
- I trial nell'uomo sono previsti nel 2021



Founded in 1989 to develop a new platform for drug discovery and development based on RNA targeted therapeutics

- Location: Carlsbad, California
- ~500 employees spanning research, development, manufacturing and G&A

Focused on research and early development of antisense drugs with ~40 active programs in development and 3 approvals, most recently:

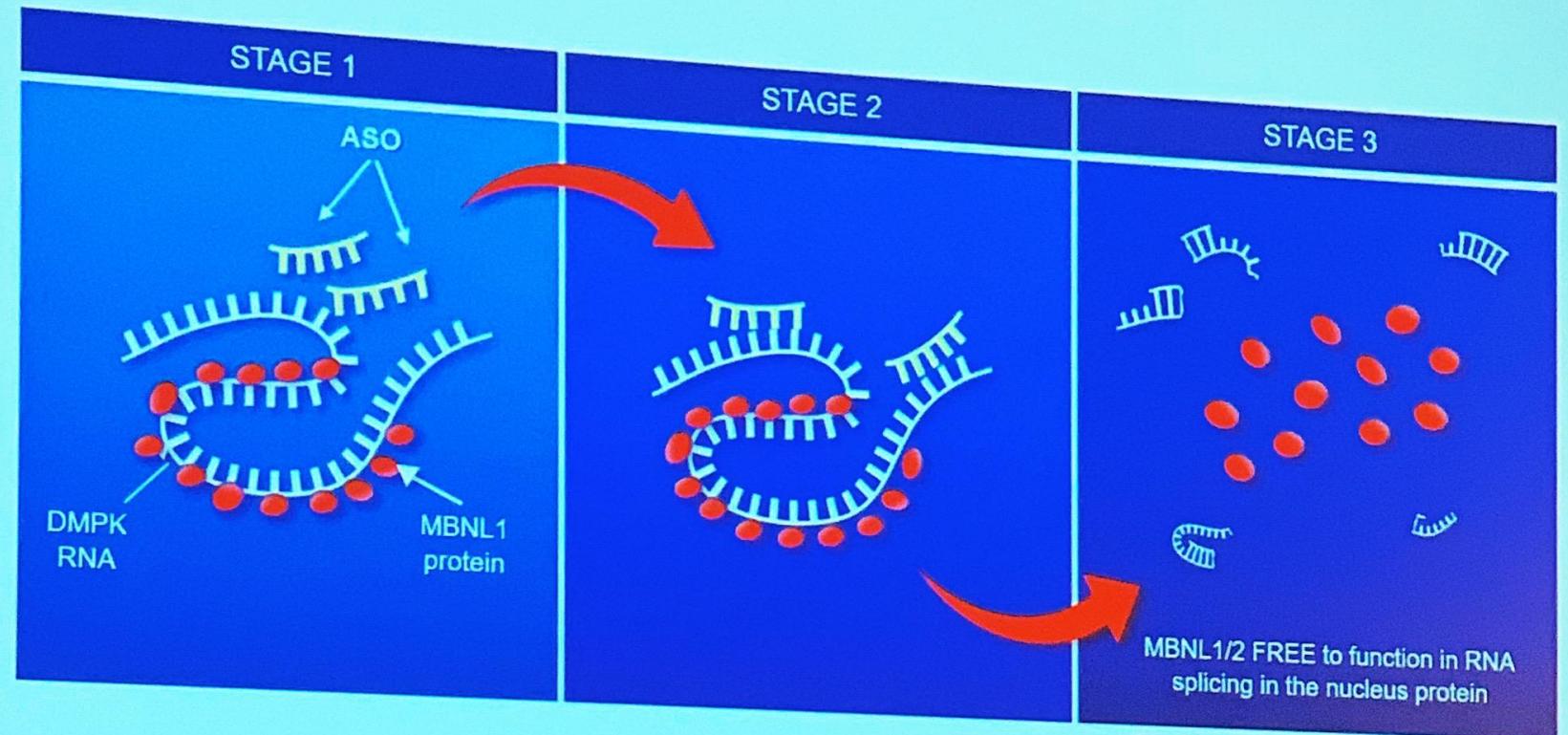
*For the Treatment of Spinal Muscular Atrophy*



# ASO DESIGNATI A RIDURRE I LIVELLI TOSSICI DI RNA IN TUTTI I TESSUTI APPROCCIO TERAPEUTICO NUOVO: MODIFICA LA MALATTIA

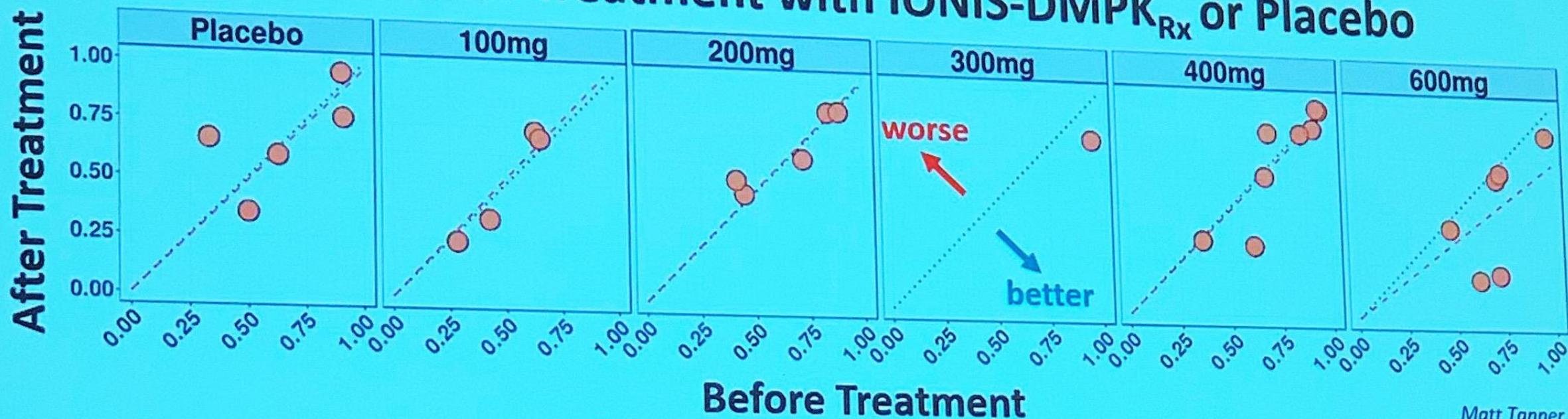
Mechanism of action will be the same no matter what the target tissue is

- RNase H1-mediated degradation of DMPK RNA
- Release of sequestered proteins
- Restoration of normal cellular function and splicing pattern



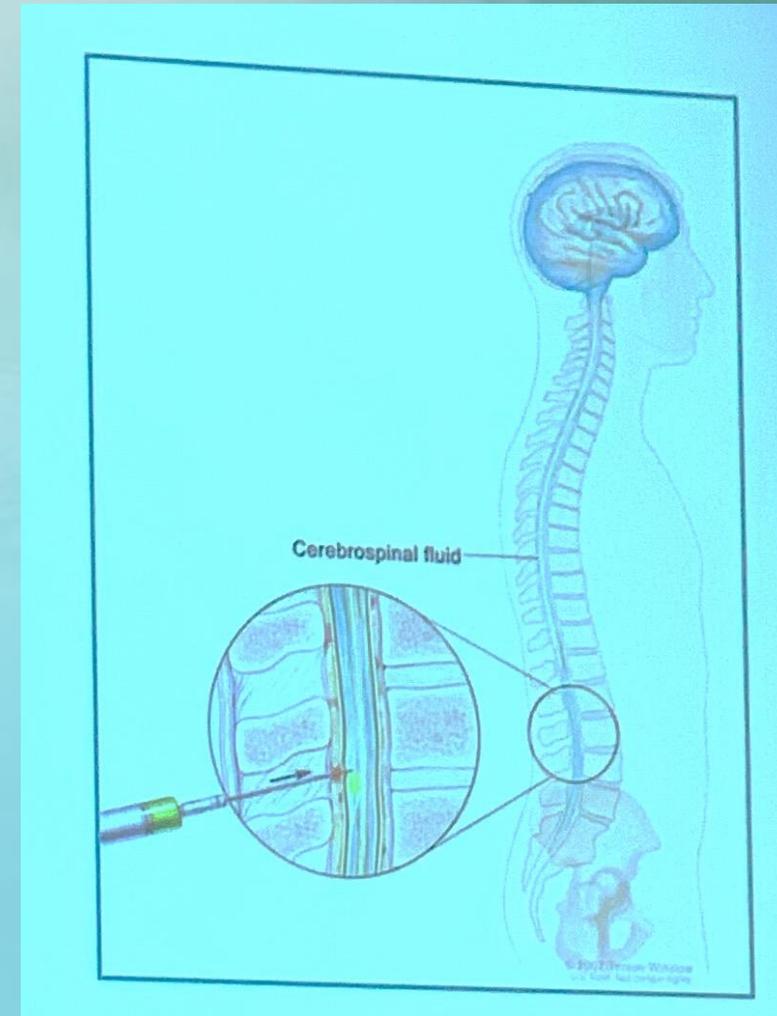
# BIOMARCATORI NELLA BIOPSIA DEL MUSCOLO TIBIALE ANTERIORE IN PAZIENTI DM1

Targeted RNA Sequencing of 22 Splice Events in 29 Patients  
6 Weeks of Treatment with IONIS-DMPK<sub>Rx</sub> or Placebo

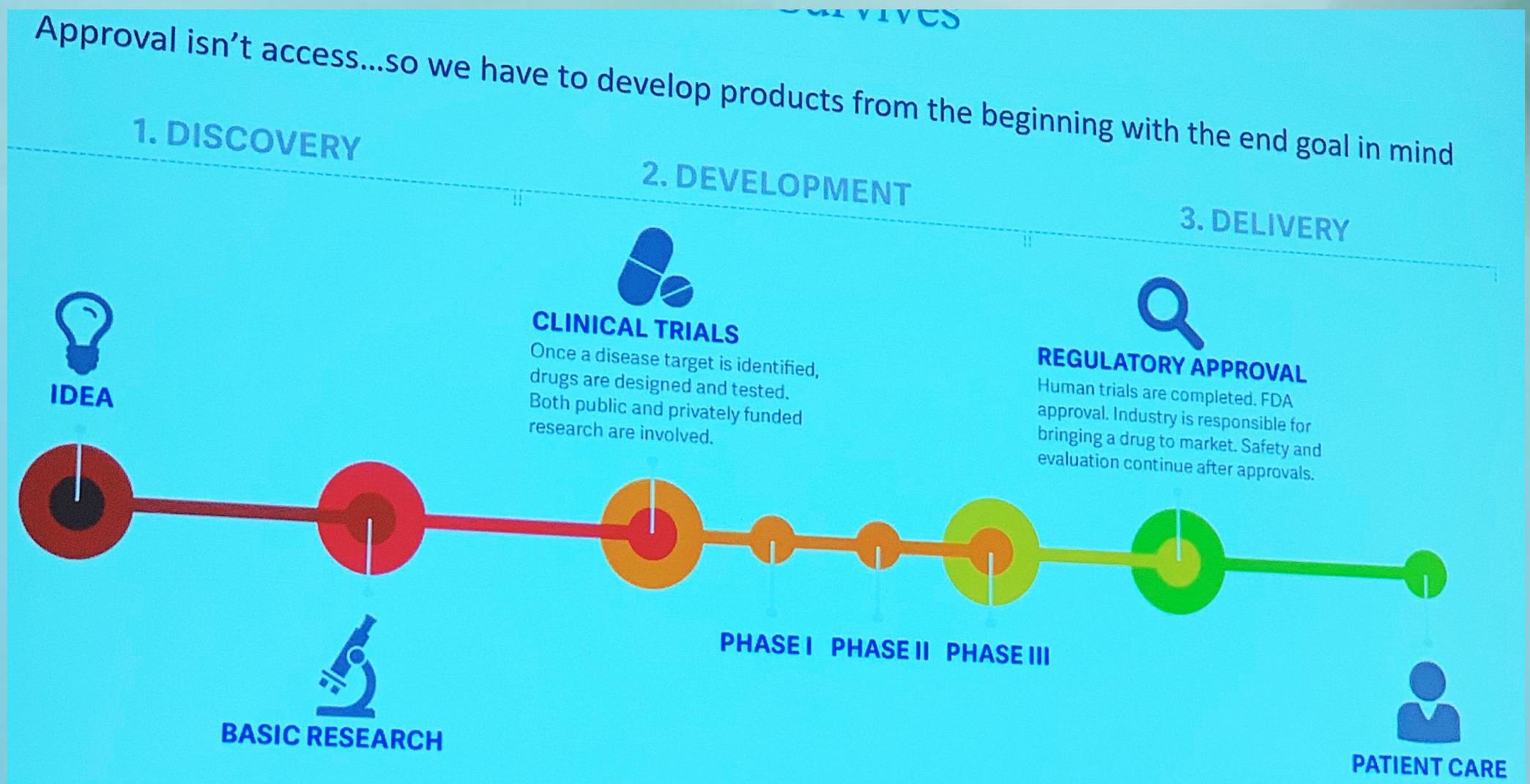


# FOCUS SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE - SNC

- **Strategia corrente** è la coniugazione di 2 ASO
  - Muscolo
  - Cervello
- **IONIS** ha già sperimentato farmaci per il SNC
  - *Spinraza* per la Atrofia muscolare spinale - **SMA**
  - *Ionis-HTT* per la **Malattia di Huntington**
  - *Ionis-SOD1* per la Sclerosi Laterale Amiotrofica - **SLA**
  - *Ionis-MAPT* per la **Malattia di Alzheimer**
  - *Associazione di BIIB079 e C9ORF72* nella **SLA**
- **ASO sono distribuiti al SNC** tramite **puntura lombare** poichè gli ASO non attraversano la barriera ematoencefalica

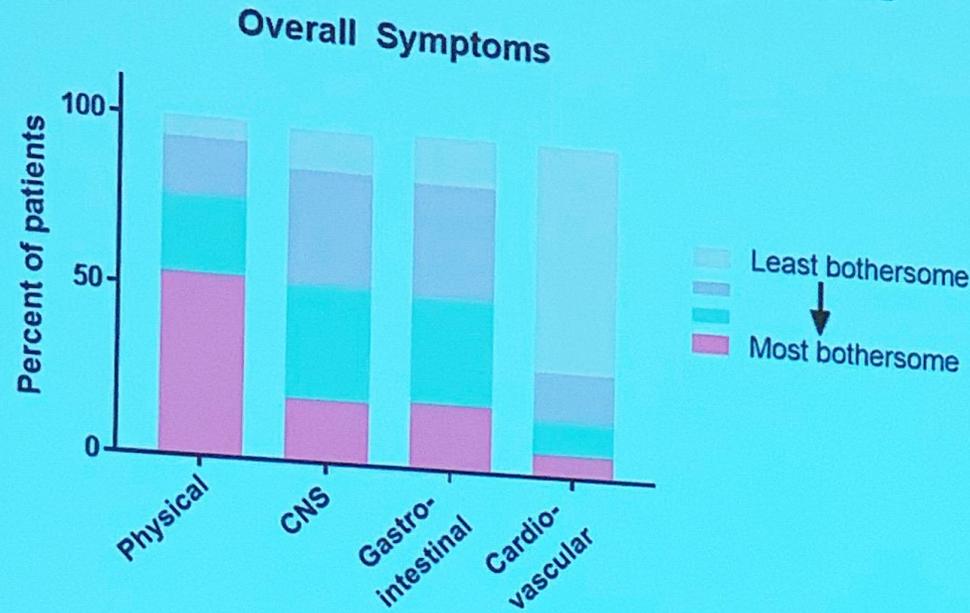


# Dall'idea alla terapia sul paziente



# Sintomi con maggiore impatto

DM1 Patient



- CNS domains included in the survey
- Cognitive (brain-related)
  - Fatigue, daytime sleepiness, sleep
  - Apathy
  - Anxiety and depression
  - Aggression
  - Obsessive/compulsive behavior
  - Communication
- Each domain contained 4-7 questions

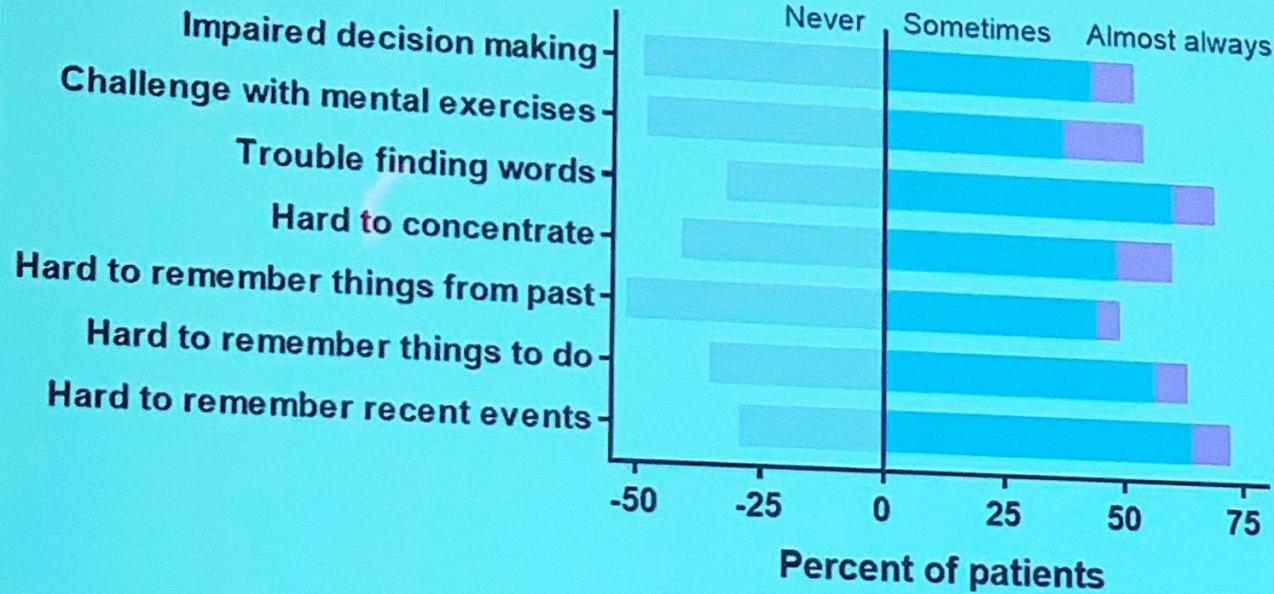
DM1 Caregiver

- CNS Symptoms (sleep, memory, concentration, focus etc.)
- Physical Symptoms (muscle weakness, myotonia, mobility issue, etc)
- GI symptoms (swallowing issues, bloating, constipation, diarrhea, etc.)
- Cardiovascular symptoms

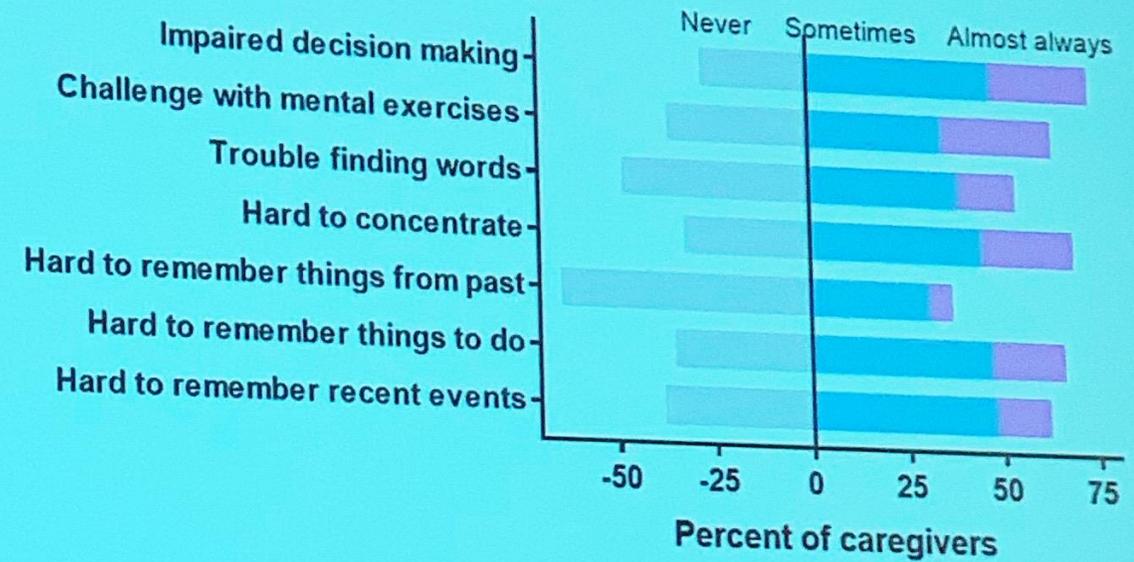


# Sintomi cognitivi

Cognitive Symptoms

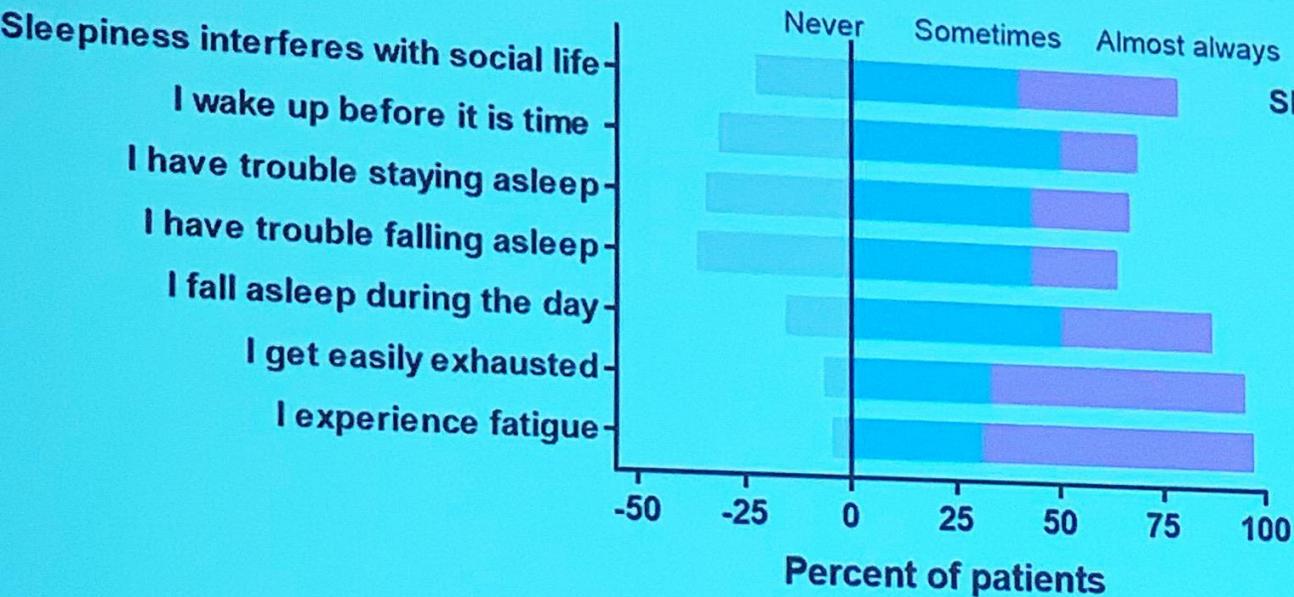


Cognitive Symptoms

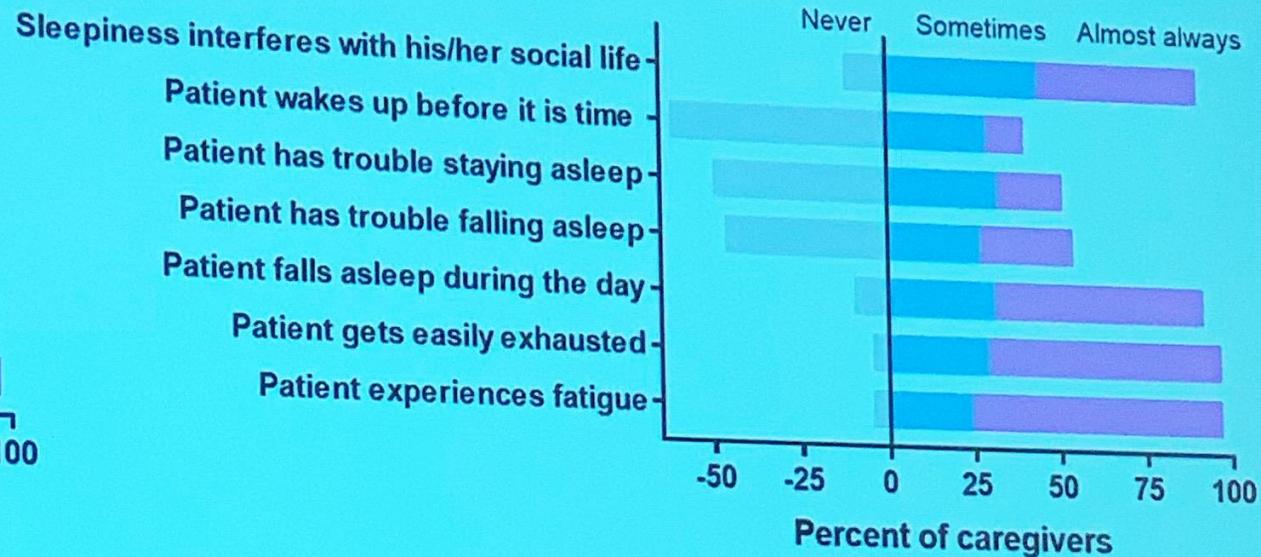


# Fatica, sonnolenza diurna, sonno

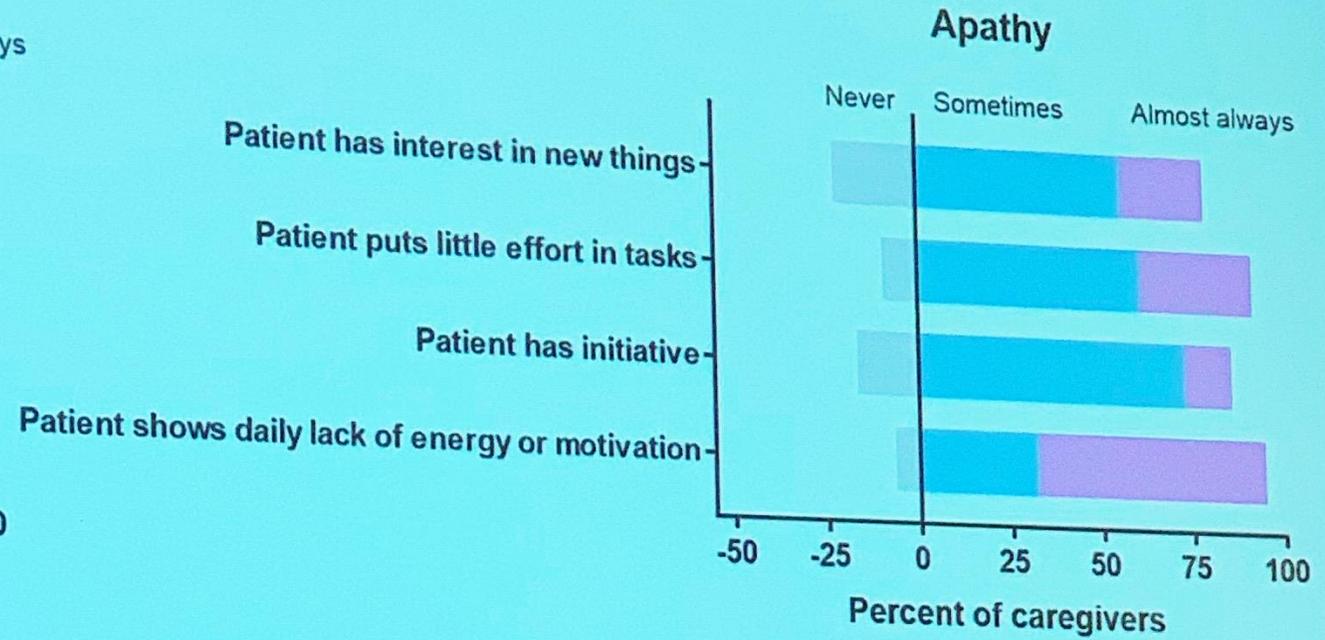
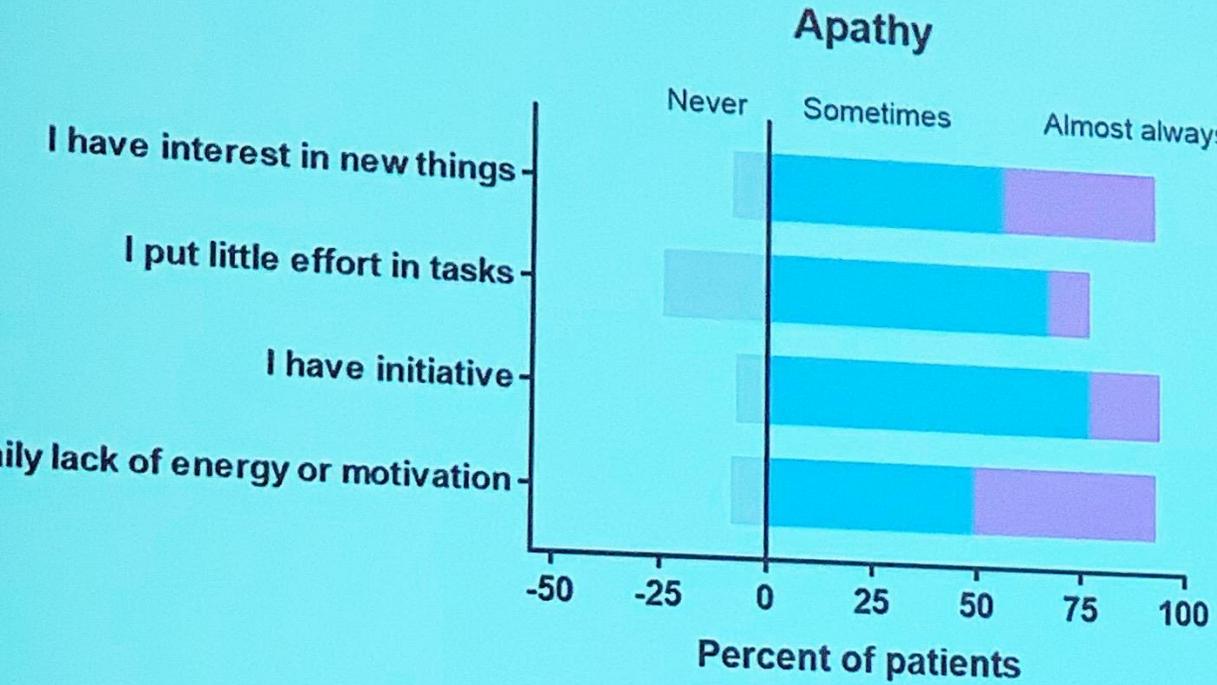
Fatigue, Daytime Sleepiness, Sleep



Fatigue, Daytime Sleepiness, Sleep

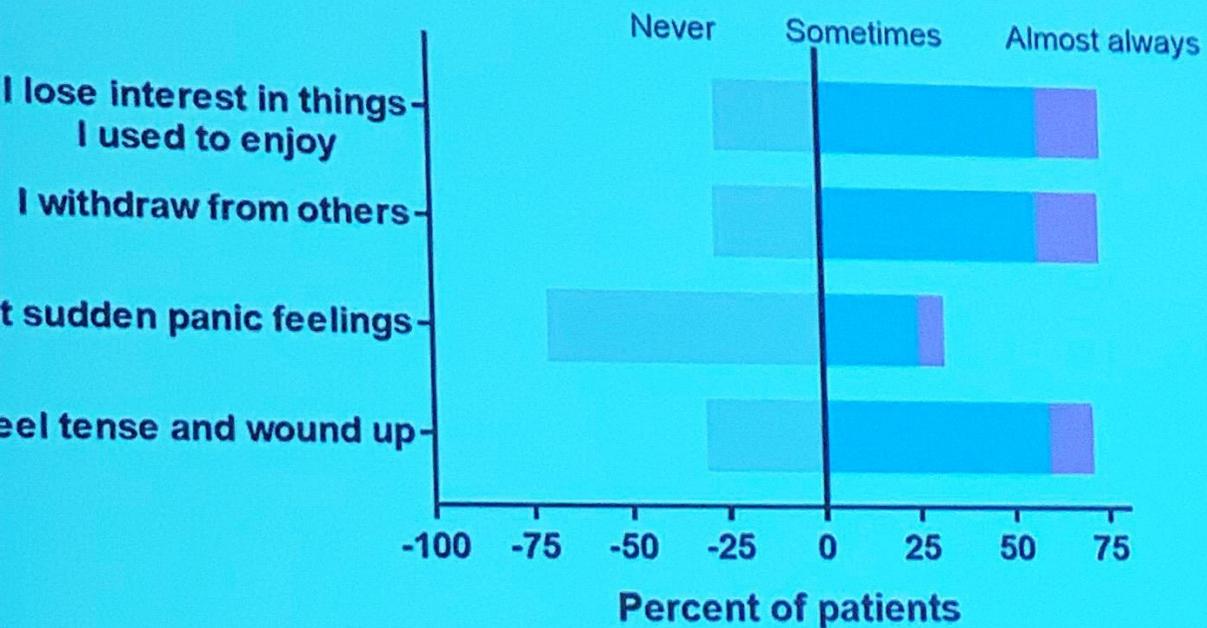


# Apatia

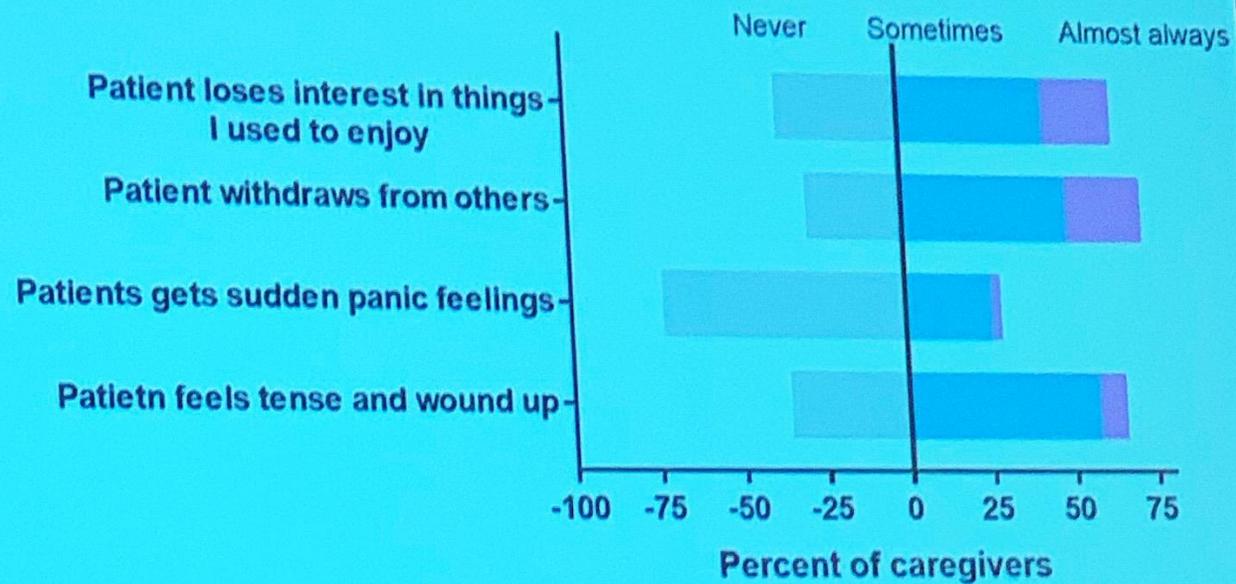


# Ansietà e depressione

### Anxiety and Depression



### Anxiety and Depression



# Conclusioni

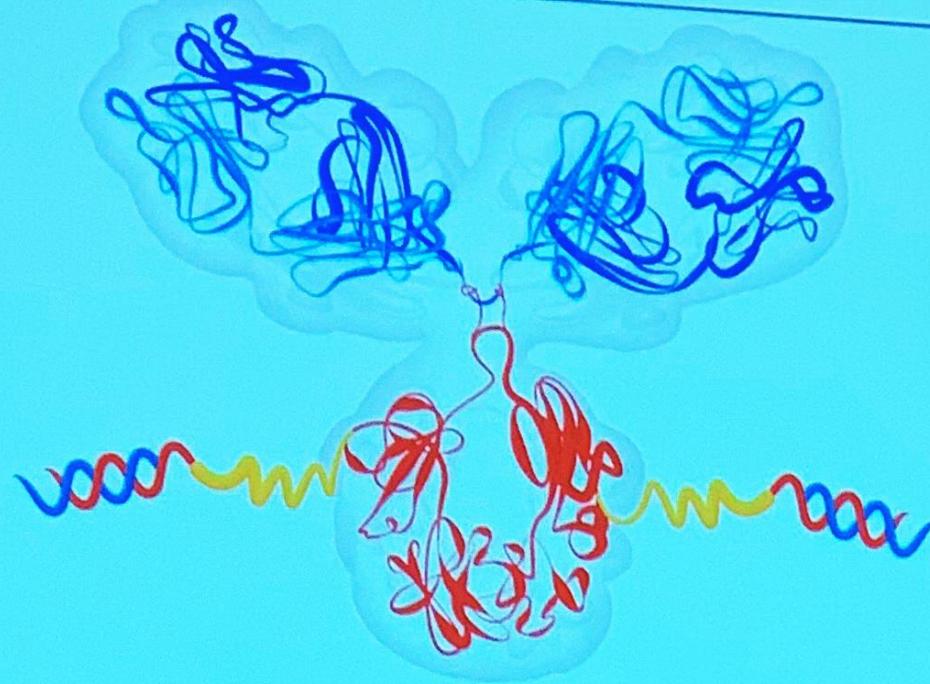
- Nel tentativo di comprendere i sintomi del SNC bisogna andare oltre il deficit delle funzioni cognitive ed esecutive
  - Indagare anche l'apatia, i disturbi del sonno, la fatica, la funzione respiratoria e muscolare
- L'indagine conferma quanto precedentemente pubblicato in letteratura
  - I malati e chi si prende cura di loro non sono sempre d'accordo sull'impatto dei diversi sintomi
- E' utile pubblicare I risultati di questa indagine per usarla per un trial mirato ai disturbi del SNC

*I pazienti ed il medico possono avere una diversa interpretazione e giudizio sui disturbi*

***MA SONO I PAZIENTI I VERI ESPERTI DELLA PROPRIA MALATTIA***

*(Dr. Janet Woodcock (FDA))*

# DYNE: terapia con anticorpi-oligo



## Antibody

- Initial focus: muscle-specific anti-TfR1
- Optimized for internalization

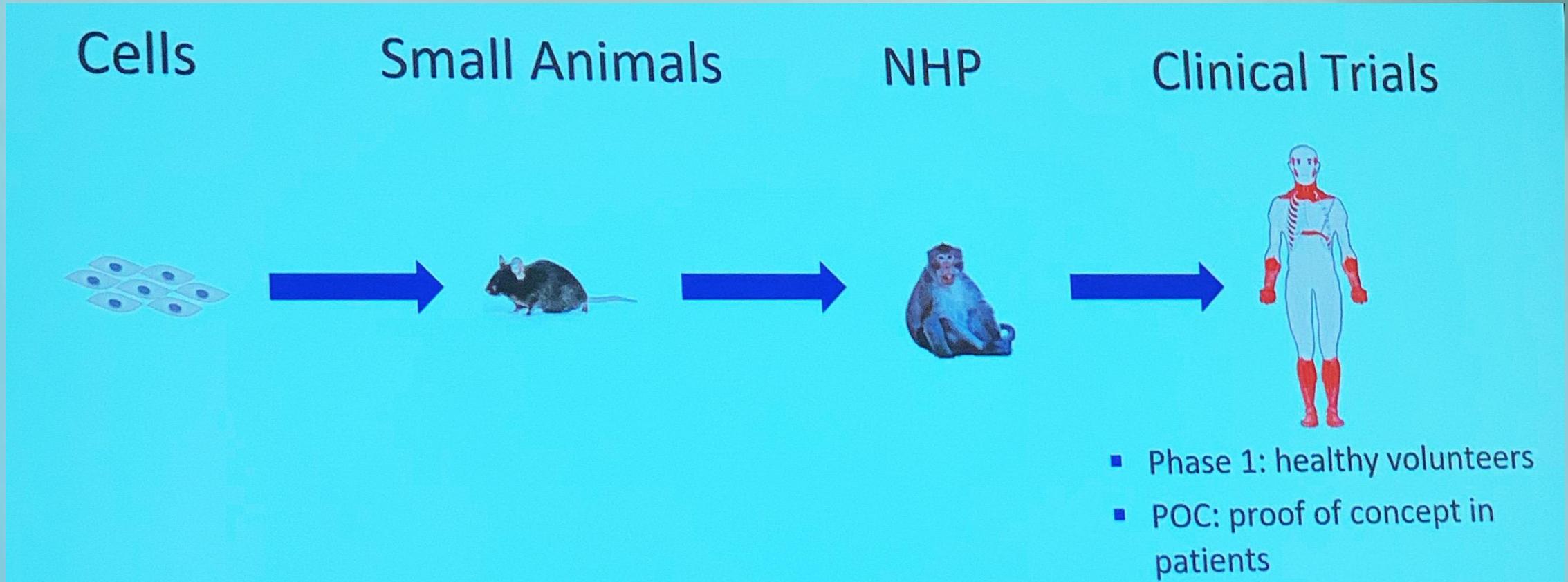
## Linker

- Precise conjugation
- Circulating stability
- Endosomal release

## Oligo

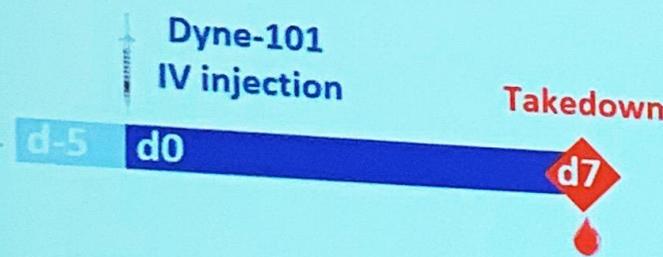
- Matched to target biology
- Specificity/low off targets
- Chemistry & design

# Avanzamento del programma verso i trial clinici



# DYNE-101 decremento significativo del DMPK RNA

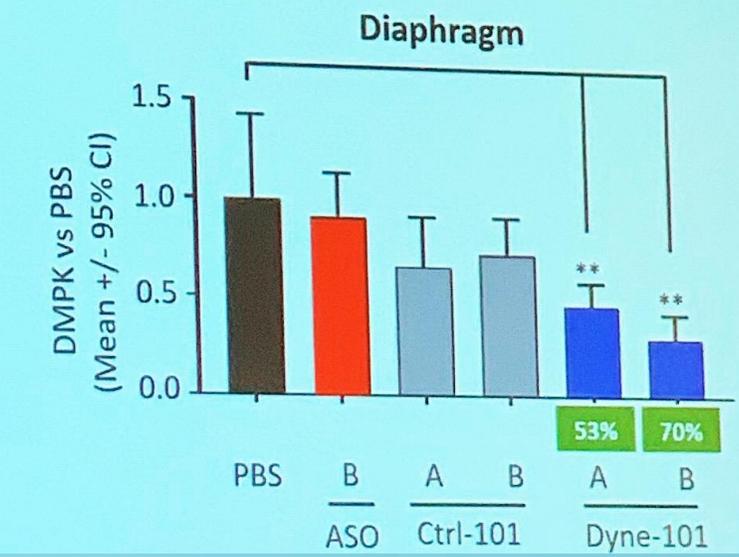
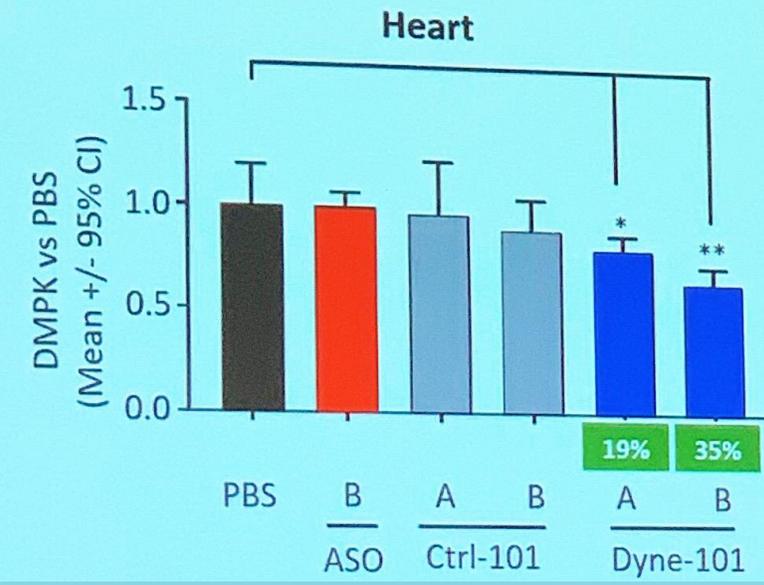
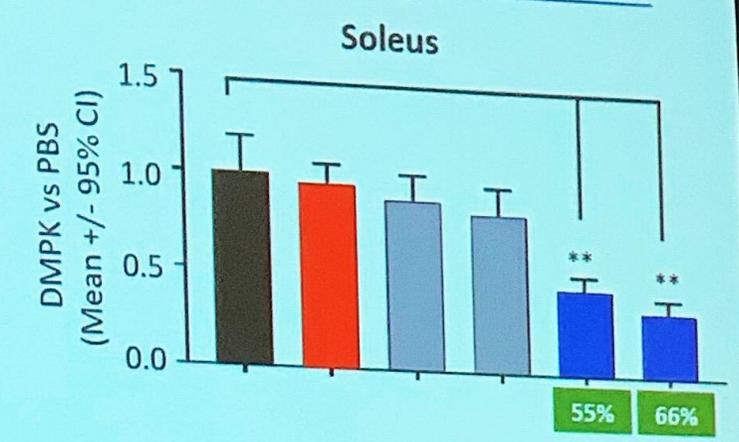
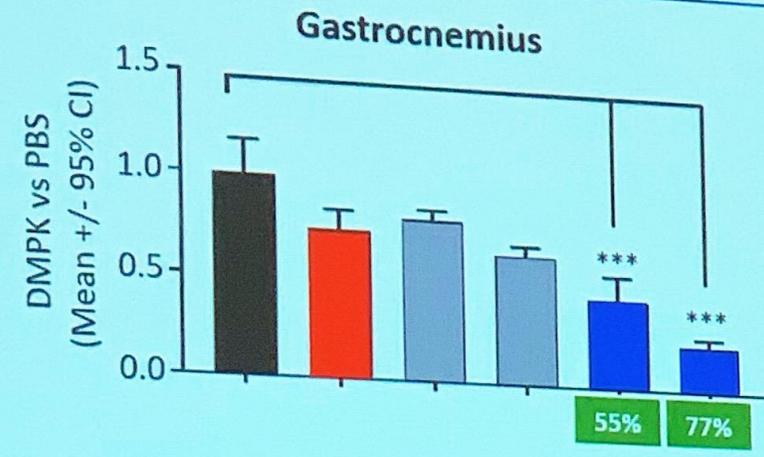
I test sugli animali dimostrano che il decremento dipende dalla dose



WT mice, n=5, single dose IV

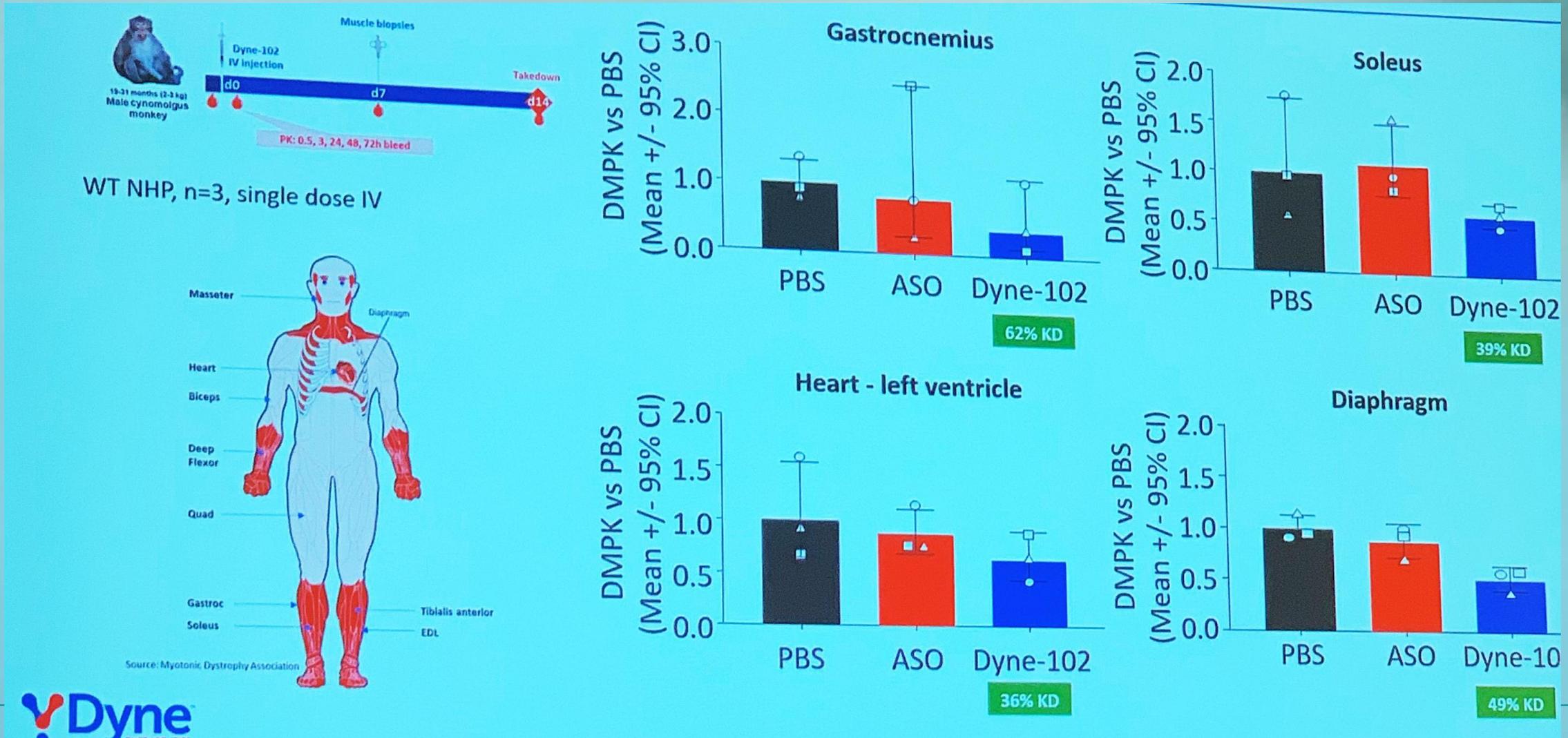
Dose A: low dose  
Dose B: high dose

\* <0.05  
\*\* <0.01  
\*\*\* <0.001



# DYNE-102 decremento significativo del DMPK RNA

Un evidente e significativa riduzione nel muscolo scheletrico, cardiaco e liscio nelle scimmie DM1



# La Validità è stata dimostrata da studi eseguiti sugli animali DM1

	Murine	NHP
<b>Potency</b>	✓ Dose-dependent DMPK RNA KD	✓ Cardiac, skeletal, smooth muscle DMPK RNA KD
<b>Muscle Tissue Specificity</b>	✓ Muscle-specific DMPK RNA KD	✓ Muscle-specific DMPK RNA KD
<b>Tolerability</b>	✓ Favorable safety profile	✓ CBC, LFTs in normal range
<b>Durability</b>	✓ Duration of effect beyond 28 days	Pending
<b>POM in DM1 Disease Model</b>	✓ DMSXL model	N/A

# Avanzamento del programma verso la sperimentazione sull'uomo

## Preclinical Studies to IND

- NHP pharmacology
- Dosing regimen and duration
- IND-enabling studies

## Phase 1 to Human POC

- Natural history study
- Established clinical plan to achieve rapid POC

## BLA to Accelerated Approval

- Mechanistic and functional biomarkers

# SNEL

## Sodium channel disease and neonatal stridor

- 3 unrelated families
- T1313M
- A444D
- E1702K

*Matthews Hanna et al  
Archives of Neurology 2011*

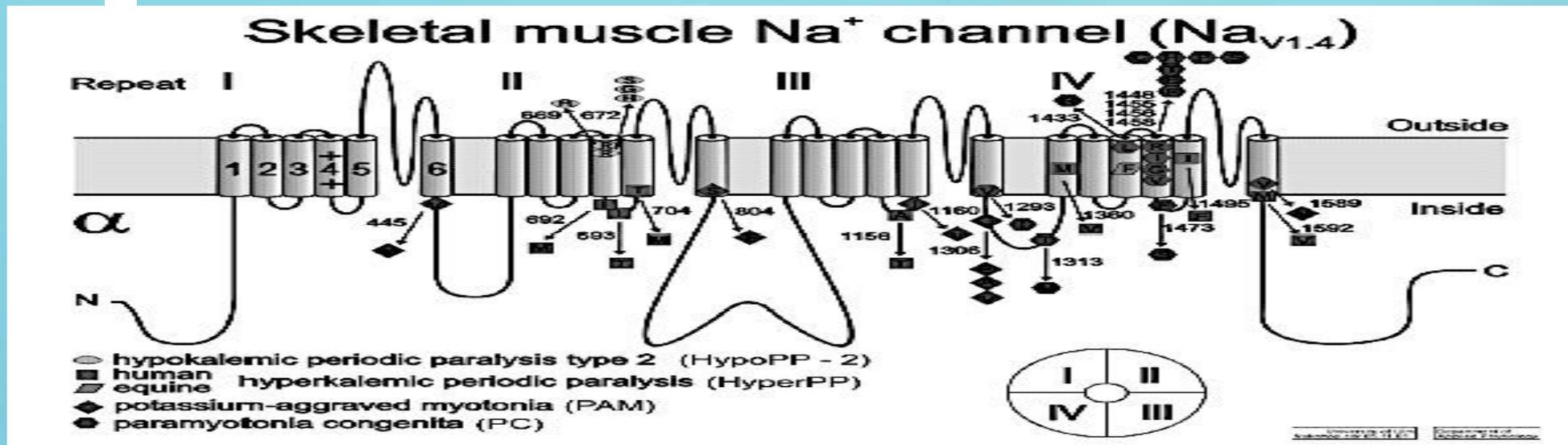


# Phenotype

# Common

## genotype

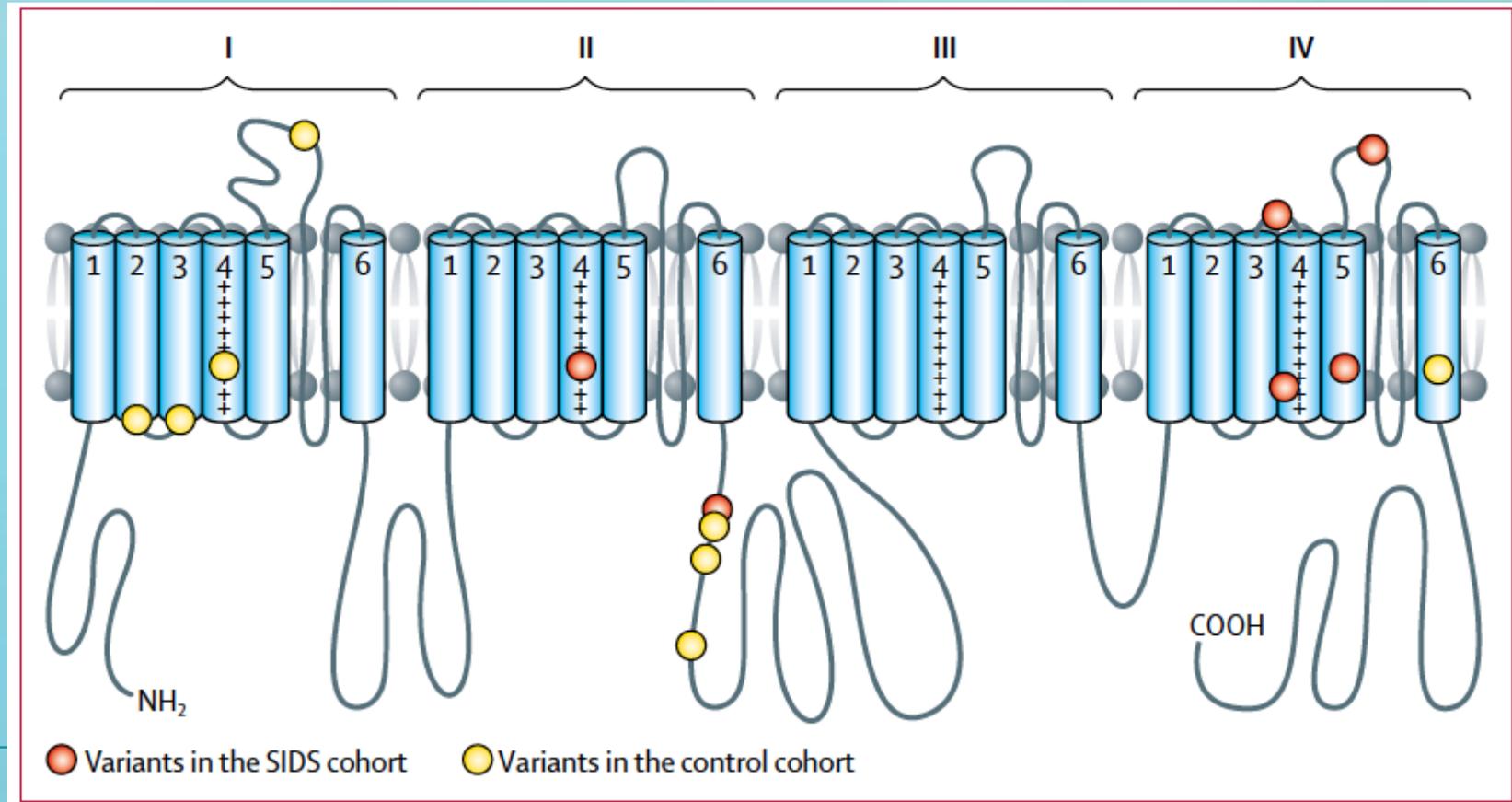
- |                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| - Hypo PP                       | R672H/G/S     |
| - Hyper PP                      | T704M         |
| - K sensitive normoPP           | R675Q/W       |
| - HyperPP/PC                    | R1448C/H      |
| - Cold induced HypoPP/myt       | P1158S        |
| - Paramyotonia congenita        | T1313A/M      |
| - Painful cong myotonia         | V445M         |
| - PAM-MF MP                     | G1306A/V/E    |
| - <b>SEVERE MYOPATHY</b>        | <b>R675G</b>  |
| - <b>NEONATAL HYPOTONIA</b>     | <b>I693T</b>  |
| - <b>NEONATAL STRIDOR SPASM</b> | <b>G1306A</b> |



# Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study



Roope Männikkö\*, Leonie Wong\*, David J Tester, Michael G Thor, Richa Sud, Dimitri M Kullmann, Mary G Sweeney, Costin Leu, Sanjay M Sisodiya, David R FitzPatrick, Margaret J Evans, Iona J M Jeffrey, Jacob Tfelt-Hansen, Marta C Cohen, Peter J Fleming, Amie Jaye, Michael A Simpson, Michael J Ackerman, Michael G Hanna, Elijah R Behr†, Emma Matthewst



# Farmaci antimiotonici per il trattamento delle NDM

Anti-myotonic drugs	Dosage	Side effects	Monitoring
Mexiletine [65]	Start 150 mg BID with slow titration to 200–300 mg TID	GI distress, tremor, ataxia	LFTs, EKG
Ranolazine [66]	500–1000 mg BID	GI distress, dizziness, headache, prolonged QT interval, vasovagal syncope	Renal function periodically with creatinine clearance < 60 mL/min
Quinine [67]	200–1200 mg/day	Cardiac arrhythmias, hypersensitivity reactions, bone marrow suppression, liver damage, GI distress, visual disturbance	CBC with platelet count, LFTs, blood glucose, EKG, ophthalmologic evaluation
Procainamide [67, 68]	125–1000 mg/day	Rash, GI distress, positive ANA	EKG, creatinine, CBC, ANA
Phenytoin [67, 68]	300–400 mg/day	Gingival hypertrophy, agranulocytosis, pancytopenia, rash, cognitive impairment, liver damage	CBC, LFTs
Flecainide [69]	Start 100 mg/day, titrate to 100 mg BID	Cardiac arrhythmias, dizziness, rash	EKG, periodic drug serum concentrations
Carbamazepine [70]	20 mg/kg divided TID	Rash, agranulocytosis, pancytopenia, liver damage	LFTs, CBC, TSH
Acetazolamide [67, 71]	125 mg BID with slow titration to goal dose 250 mg TID	GI distress, electrolyte abnormalities (hypokalemia, hyponatremia), paresthesias, nephrolithiasis, rash, agranulocytosis	Serum electrolytes, LFTs, CBC
Lamotrigine [72, 73]	Start at 25 mg qday and titrate slowly to 300 mg qday	Headache, fatigue, and skin rash	LFTs, renal function as hepatic and renal impairment will drive dose reduction

ANA = antinuclear antibodies; BID = twice a day; CBC = complete blood count; GI = gastrointestinal; LFTs = liver function tests; NA = not applicable; TID = 3 times a day; TSH = thyroid-stimulating hormone

# CONTATTI

Sito: [www.fondazionemalattiemiotoniche.org](http://www.fondazionemalattiemiotoniche.org)

E-mail: [info@fondazionemalattiemiotoniche.org](mailto:info@fondazionemalattiemiotoniche.org)

Cell: **331-8255197**

## ***Ambulatorio neuromuscolare con SSN***

c/o CCPP Dezza – Via Dezza 48

Martedì dalle 15 alle 18.30

Telefonare CUP: 02-48593400