

Welkom

FIGHT SCA1 DAY

**DR. H. ENGEL
12 SEPTEMBER 2015
SCA1 LOTGENOTENCONTACTDAG**

Neuroloog:

**‘U hebt SCA1 en er is geen
medicijn’**

Johanna:

**‘ALS ER MAAR EEN MEDICIJN
IS VOOR MIJN KINDEREN’**

WAT KAN IK DOEN????

Is er niks aan te doen?

- Literatuur/internet/technieken/biotech
- (Inter)nationale onderzoeksgroepen/bedrijven
- Vergelijkbare (wees)ziekten
- ADCA vereniging/Cathalijne van Doorne
- Bart van de Warrenburg/Willeke van Roon-Mom
- Klinische studies?/FDA/EMA
- Maart 2015: ARC 2015 Londen

Is er niks aan te doen?

- Yahoo.finance.com
 - Vers van de pers (Reuters/Bloomberg/Wall Street Journal/FDA/EMA/klinische studies/farmaceutische bedrijven
 - BioBlast Pharma (ORPN; Nasdaq)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02147886>

Conclusie

Twee zeer belangrijke ontwikkelingen

De vier fasen van geneesmiddelenonderzoek

Rol/beleid Farmaceutische bedrijven en FDA/EMA bij zeldzame ziekten



De zoektocht naar een geneesmiddel

- Cerebellaire ataxie: symptoombestrijding of afremmen/stoppen/herstel van ziekteproces
- ADCA: Autosomale Dominante Cerebellaire Ataxie (erfelijk, 50 % kans per kind)
 - SCA1: SpinoCerebellaire Ataxie type 1 (fout in DNA ATXN1 gen; fout in ataxine-1 eiwit).
 - ADCA; al 40 SCA-genen en een kleine 100 autosomaal dominante ataxie-syndromen. SCA1 is 1 van de meest ernstige vormen.
- Inzicht in oorzaak (onderliggende verandering in DNA) geeft inzicht in verstoring processen zenuwcel; bij SCA1 is fout in DNA exact vast te stellen (repeats). Relatie aantal repeats met aanvang en snelheid van ziekteproces. Volgende generatie of gelijk aantal of meer repeats (sporadisch minder repeats).

De zoektocht naar een geneesmiddel

- Moeilijkheden:
 - Zeldzaamheid van de ziekte
 - Grote verschillen tussen de verschillende soorten ataxie
 - Tegen de tijd dat symptomen ontstaan is er al veel schade aan neuronen
 - Geen goede test om effectiviteit behandeling te meten

Gelukkig is er al veel onderzoek gedaan

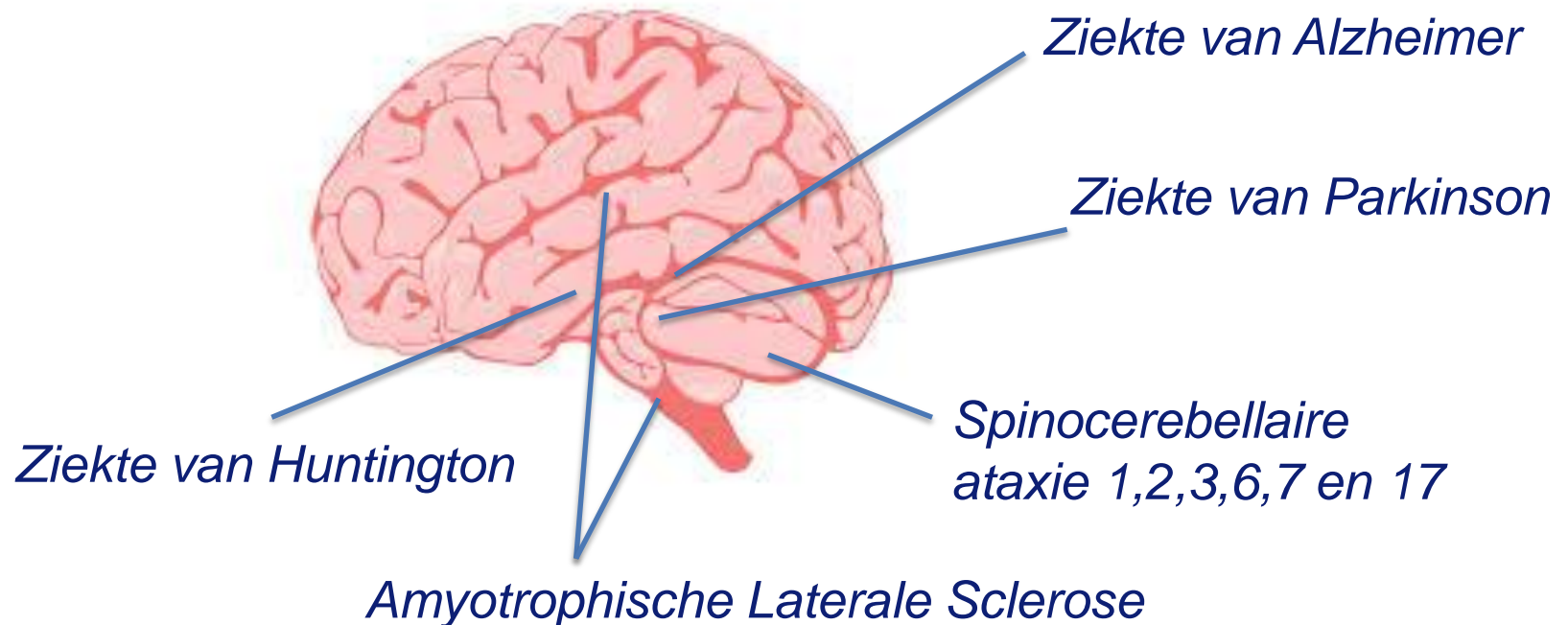
- Vergelijkbare oorzaak bij SCA1, 2, 3, 6, 7, 17
- Fout in DNA
- Extra stukje DNA in ATXN1 gen bij SCA1
- Extra stukje eiwit in ataxine-1 eiwit (fout eiwit)
- Fout eiwit gaat zich niet goed opvouwen
- Fout eiwit gaat klonteren in kleine hersencel
- Kleine hersencel kan klonteringen niet goed opruimen
- Kleine hersencel raakt verstopt en kan functie niet meer uitvoeren
- Kleine hersencel gaat uiteindelijk kapot
- Kleine hersencel wordt niet vervangen

Hoeveel SCA (polyQ) families/patienten anno 2015 in NL????

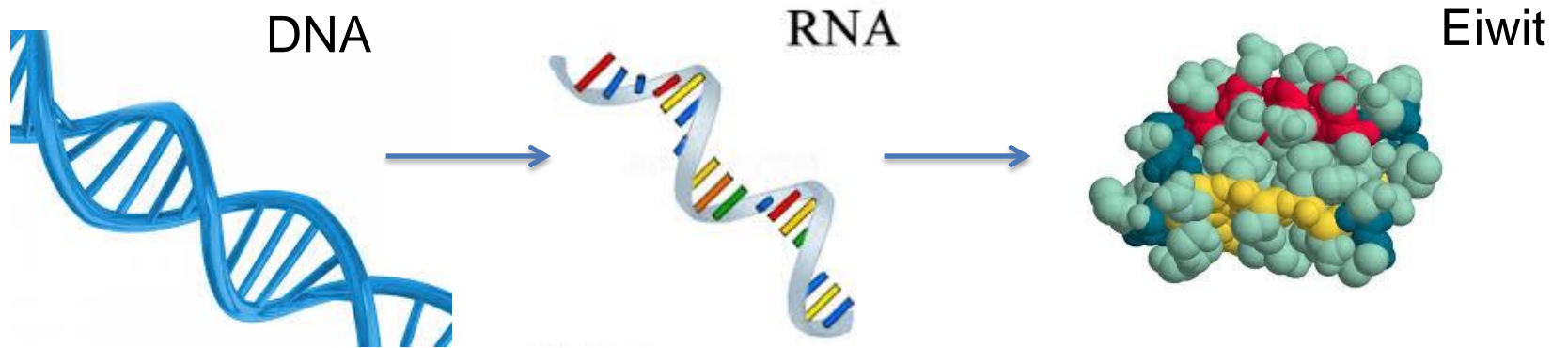
- Inventarisatie 2000 (polyQ SCA)
 - SCA1: 15 families
 - SCA2: 14 families
 - SCA3: 64 families
 - SCA6: 28 families
 - SCA7: 16 families
 - SCA17: ???? families

Eiwit-misvouwingsaandoeningen

- *Pathologie*
 - Zenuwcel verlies in hersenen
 - Plaats van verlies afhankelijk van betrokken eiwit



Wat is een eiwit?



Wat gaat er mis in een eiwit misvouwings- aandoening?



*Mutaties in het
DNA*



Tijd



Waarom is eiwit-misvouwing en klontering schadelijk voor zenuwcellen?



- Eiwit met mutatie werkt niet meer zoals het moet
- Misgevouwen eiwit is schadelijk voor de cel (toxisch)
- Door misvouwing van 1 eiwit raken andere eiwitten ook in de knoop

Mogelijke geneesmiddelen en/of therapieën

mechanisme	geneesmiddel
DNA fouten repareren	Gentherapie
RNA fouten repareren	Medicijnen die eiwitaanmaak beïnvloeden
Schade door klontering van eiwitten voorkomen, klontering tegengaan	o.a. trehalose (cabaletta; merknaam van BioBlast Pharma)

Cabaletta

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

Study To Assess Safety, Tolerability and Efficacy of Intravenous Cabaletta in Patients With Machado-Joseph Disease

This study is currently recruiting participants. (see [Contacts and Locations](#))

Verified November 2014 by Bioblast Pharma Ltd.

Sponsor:

Bioblast Pharma Ltd.

Information provided by (Responsible Party):

Bioblast Pharma Ltd.

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02147886

First received: May 21, 2014

Last updated: November 16, 2014

Last verified: November 2014

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[? How to Read a Study Record](#)

Israel

Meir Medical Center

Kfar Saba, Israel

Contact: Carlos Gordon, Prof. Carlos.Gordon@clalit.org.il

Principal Investigator: Carlos Gordon, Prof.

Recruiting

Sponsors and Collaborators

Bioblast Pharma Ltd.

Investigators

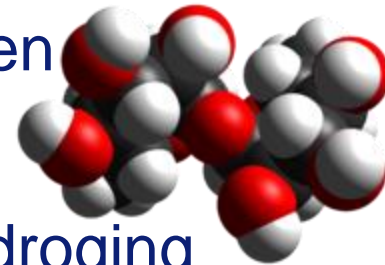
Principal Investigator: Carlos Gordon, Prof. Meir Medical Center Kfar Saba Israel

- Biotechnologie bedrijf, gevestigd in Israël
 - Focus op de ontwikkeling therapieën voor zeldzame erfelijke aandoeningen
 - OPMD: Joden uit Uzbekistan (1 op 600)

Platform	Drug Candidate	Indication	Preclinical	Phase 2	Phase 2/3
Protein Stabilizing Platform	Cabaletta	Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	▶ *		
		Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3; Machado Joseph)	▶		
		Spinobulbar muscular atrophy (SBMA; Kennedy's Disease)	▶		

Wat is trehalose voor een stof en is het wel veilig?

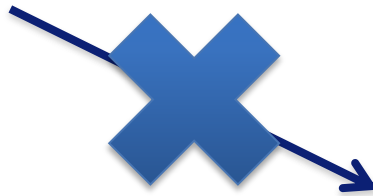
- Trehalose is een natuurlijk disaccharide (2 suikermoleculen aan mekaar) in gist, bacteriën, woestijnplanten en ongewervelden.
 - Beschermt o.a. cellen tegen stress zoals uitdroging
 - Houdt water vast
- Goedkeuring trehalose als nieuw voedingsmiddel of voedingsmiddel ingrediënt in december 2000, zit ook als toevoeging in enkele geneesmiddellen
- Cabaletta: gemodificeerd trehalose (merknaam van BioBlast Pharma (Tel Aviv, Israel), gezuiverd uit zetmeel.



Wat doet trehalose?



*Mutaties in het
DNA*



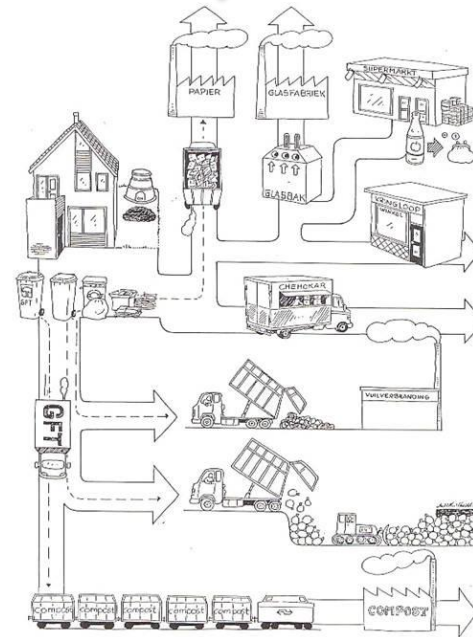
Hoe doet trehalose dit?

1



Misvouwing van eiwit tegengaan/Chemische chaperone

2



Versneld opruimen van ophoping van misgevouwen eiwitten/Autophagy

Muismodellen met misvouwingsaandoening laten zien dat trehalose “werkt”! Ook bij SCA3 muizen!!!



Wat zijn de algemene bevindingen?

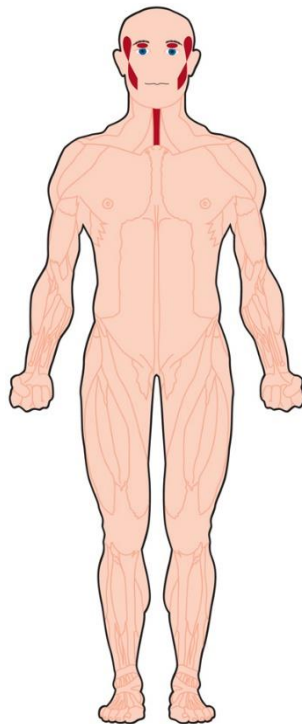
- Verminderde eiwit samenklontering
- Minder zenuwcel verlies
- Minder gliosis (immuunreactie/ontsteking in het brein)
- Vertraging van beginleeftijd aandoening
- Verbetering van de symptomen/klachten
 - Motoriek, evenwicht, lopen

Is behandeling met trehalose in muizen
net zo succesvol in mensen?

De vier fasen van geneesmiddelenonderzoek



Positieve resultaten fase 2/3 trial Cabaletta in OPMD



- Consistente bevindingen tussen muis studies en humane studies
- Geen medicijn gerelateerde ongewenste gebeurtenissen
- Veilig en niet-toxisch
 - Geen verhoogde glucose in urine
 - FDA/EMA: Fast Track Designation
 - Fase 3 is gestart

Oculopharyngeale musculaire dystrofie/OPMD

SCA3 en Cabaletta

- 2013: Proof-of-concept resultaten in 2 muismodellen
 - Afname eiwitklontering in cellen
 - Betere motorische functietesten muizen
 - International Ataxia Research Conference (Windsor UK)
- 2014-2015: Fase 2 in geneesmiddelenonderzoek (7 pt)
 - Veilig
 - Effectiviteit: resultaten worden niet prijs gegeven (te kleine groep)
- 2015: FDA/EMA geeft Fast Track Designation (patent 10 jaar na registratie voor ziekte waarvoor nog geen behandeling is)
- 2015: Fase 3 in voorbereiding

Ataxia Research Conference 2015 Londen

- BioBlast Pharma
 - Zohar Argov (Chief Medical Officer)
 - Dalia Megiddo (Chief Development Officer)
- SCA3 fase 3 klinische studie naar Europa (Afspraak met Bonn en Londen, naast Boston en California). Volledig gefinancierd door BioBlast Pharma.
- SCA3 studie naar NL? Net te laat?! Alsnog meedoen!!! Anders wachten op registratie FDA/EMA (2017-2018?)
- SCA1 studie naar NL?
 - Full sponsored? Nee, alleen Cabaletta wordt vergoed
 - Clinical study manager BioBlast: Irit Gliko-Kabir

Klinische fase 3 Cabaletta studie

- SCA3: California + Boston (20), Bonn (15) en Londen (15)
 - Phase 3 klinische studie (2/3 Cabaletta): minimaal 42 patienten.
 - 1 jaar 1 x per week 30 gram Cabaletta intraveneus
 - Effectiviteit mbv SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) scores
 - Full sponsored door BioBlast
 - Voldoende wetenschappelijk bewijs met voorgesteld aantal patienten???
- SCA1 fase 2 klinische studie?
 - SCA1: investigator initiated study (10-20 patienten)

Werkgroep NL

- Bart van de Warrenburg (UMCN)
 - Jeroen de Vries (UMCG)
 - Dineke Verbeek (UMCG)
 - Corien Verschuuren-Bemelmans (UMCG)
 - Cathalijne van Doorne
 - Henk van Lambalgen (ADCA vereniging)
 - Henk Engel (Isala)
-
- Consensus: Full sponsored SCA1, 2, 3 + wetenschappelijk verantwoord (minimaal 75 behandelde patienten per SCA)
 - BioBlast laat ons binnenkort weten of we in NL alsnog mee kunnen doen met SCA3 fase 3 klinische studie. SCA1?

Goed nieuws en uitdagingen

- Hoopvolle ontwikkelingen tot effectief medicijn
- Trehalose is bekend middel: mogelijk weinig problemen met veiligheid
- Fase 3 op handen (hopelijk mogen we in NL alsnog meedoen, horen we binnenkort)
- SCA3 komt relatief vaker voor
- Een muis is geen mens
- Is het effect klinisch relevant?
- Zijn er goede uitkomstmaten?
- Wat betekent het voor de andere SCA's?



Maar wat als Cabaletta niet of te weinig effectief is?

Nooit op 1 paard wedden!!!

Mogelijke geneesmiddelen en/of therapieën

mechanisme	geneesmiddel
DNA fouten repareren	Gentherapie
RNA fouten repareren	Medicijnen die eiwitaanmaak beïnvloeden
Schade door klontering van eiwitten voorkomen, klontering tegengaan	o.a. trehalose (cabaletta; merknaam van BioBlast Pharma)

Onderzoeksgroep LUMC Afdeling Humane Genetica

DR WILLEKE VAN ROON-MOM

Getting the right sense

A research team at **Leiden University Medical Center** has been investigating the use of antisense oligonucleotides as a potential cure for devastating neurodegenerative diseases, such as Huntington disease

HUNTINGTON DISEASE is an autosomal dominant genetic condition that affects the central nervous system. It is caused by a genetic alteration in which a three-letter sequence, CAG, is abnormally repeated. The condition affects males and females equally and its autosomal dominant mode of inheritance means that there is a 50 per cent chance of inheriting the condition from an affected parent. Individuals who inherit the Huntington disease mutation will definitely develop the condition, and it is estimated that between five and seven people per 100,000 are affected in Western countries.

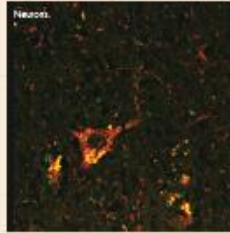
The condition is one of the most devastating illnesses for both sufferers and their families as patients gradually lose the ability to talk, walk, think and reason. Symptoms worsen with age and an ageing population means that the number of people suffering from the symptoms of Huntington disease is only likely to increase with time, along with the fiscal burden of this already expensive condition, with costs of €8,000-18,000 per patient per year. Currently there are no available therapies for Huntington disease, but researchers around the world have been working to find one.

ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES

Scientists know that Huntington disease, among other conditions known as polyglutamine

disorders, is caused by the repeat of a coding triplet that results in an expanded stretch of glutamine amino acids. The genes that these expansions occur in vary according to different polyglutamine conditions, but ultimately, they all cause the expanded glutamine protein to become toxic, leading to neurodegenerative effects. Being able to capitalise on this genetic knowledge is paramount to discovering new treatments and cures.

When the sequence of a particular gene is known to be causative of a particular genetic condition, as is the case with Huntington disease, it is possible to artificially synthesise a compound that will inactivate this gene. These compounds are known as antisense oligonucleotides. Dr Willeke van Roon-Mom and her team at the Center for Human and Clinical Genetics at Leiden University Medical Center, The Netherlands, are investigating the potential use of this therapy for polyglutamine disorders. "Targeting the antisense oligonucleotide to the organ of interest and establishing sufficient high cellular uptake is a major issue," van Roon-Mom states. "But this is where disorders of the central nervous system have an advantage." After administration to the brain, neurons and glia cells readily take up antisense oligonucleotides, ameliorating their potential as a treatment for conditions such as Huntington disease.



A PROMISING CANDIDATE FOR HUNTINGTON DISEASE

Van Roon-Mom and her team have been investigating the use of an antisense oligonucleotide known as CUG, a compound from the Leiden-based biotechnology company Prozena, as a promising treatment candidate. Their work has showed that this particular compound reduced levels of the toxic protein in patient-derived Huntington disease cells. "For the first time, there is a sense in the Huntington disease community that there will be a treatment that can slow down the progression of the disease - or



Van Roon-Mom is hopeful that the compound may also be used for treating the other polyglutamine expansion disorders

INTELLIGENCE

HUNTINGTON DISEASE AND OTHER POLYGLUTAMINE DISORDERS

OBJECTIVES

- To apply genetic and sequencing technologies to find a cure of Huntington disease and other polyglutamine disorders
- To apply antisense oligonucleotides to modify mutant transcripts and subsequently reduce protein toxicity in neurodegenerative disorders

KEY COLLABORATORS

Dr Meivlin Evers; Dr Lodewijk Toonen; Dr Ing Barry Peeters; Dr Anastasios Mavrouktas; Dr Eleni Mina; Dr Annemieke Aartsma-Rus; Professor Dr Gerjjan van Ommen; Dr Peter-Bram 't Hoen; Dr Marco Roos; Professor Dr Raymond Roos; Leiden University Medical Center (LUMC), The Netherlands • Professor Dr Yasin Temel, Maastricht University Medical Center, The Netherlands • Professor Dr Thomas Klockgether, University Hospital Bonn, Germany • Dr Philip Koch, University Hospital Bonn, Germany

PARTNERS

Prozena Therapeutics, Leiden, The Netherlands • Dutch Huntington Disease Patient Association, The Hague, The Netherlands • Dutch Autosomal Dominant Cerebellar Ataxia Association, Hoek van Holland, The Netherlands

FUNDING

The Netherlands Organization for Health, Research and Development
Dutch Brain Foundation
Brugling Fund
Integrated European Project in Orms Research of Rare Neuromuscular and Neurodegenerative Diseases (Neuromics)
AtaxiaUK
The French Muscular Dystrophy Association

CONTACT

Dr Willeke van Roon-Mom
Head of the Huntington Disease Research Group

Center for Human and Clinical Genetics
Leiden University Medical Center
Postzone 54-06
PO Box 9600
2300RC Leiden
The Netherlands
T +31 6 25204993
E w.r.van_roon@lumc.nl

WILLEKE VAN ROON-MOM is head of the Huntington Disease Research Group at the Department of Human Genetics at LUMC, The Netherlands. Her main research focus for the past 15 years has been on Huntington disease.



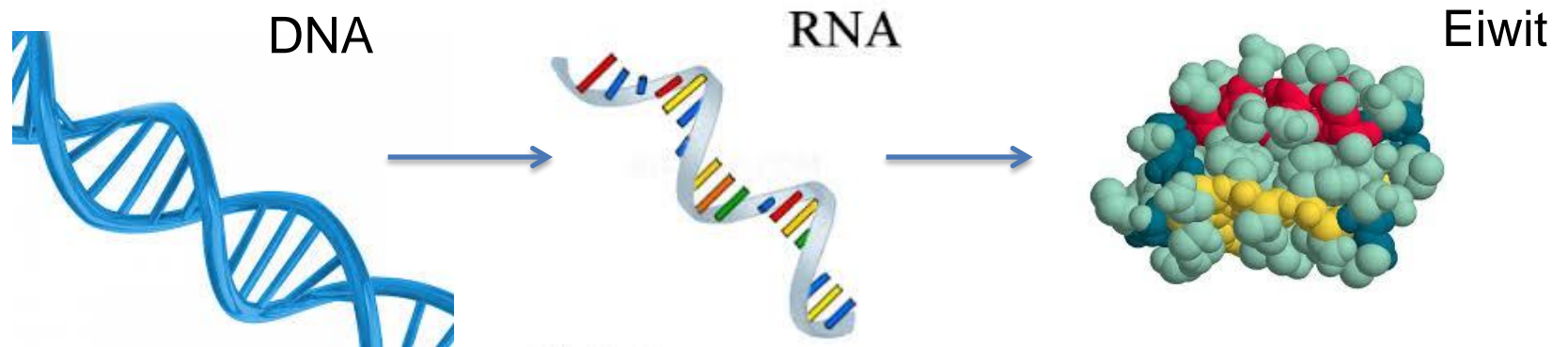
Leiden University Medical Center

WWW.INTERNATIONALINNOVATION.COM 39

Onderzoeksgroep LUMC afdeling Humane Genetica

- Hoofd: Willeke van Roon-Mom
- Ruime ervaring met allernieuwste DNA technieken
- Onderzoek gericht op ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen
- Zeldzame vergelijkbare erfelijke ziekten (o.a. Huntington)
- Recent ook SCA3 onderzoek gestart (financiering door 1 SCA3 familie via Hersenstichting)
- Proefschrift Melvin Evers
- Connecties met farmaceutisch bedrijven (o.a. Prosensa/BioMarin Pharmaceuticals)
- Mogelijkheden voor SCA1??
- **Om de hoek!!!!**

Exacte fout in DNA en RNA en eiwit bij SCA1 is bekend



Opties met DNA technieken bij SCA1

- 1: Alleen de fout uit RNA halen voordat eiwit wordt gemaakt
- 2: Een groter stuk RNA er uit halen voordat een deel van het eiwit wordt gemaakt
- 3: RNA blokkeren zodat er geen fout eiwit meer wordt gemaakt
 - Een muis kan zonder ataxine-1 eiwit omdat een ander eiwit de functie over neemt. De mens heeft dat andere eiwit ook (bij SCA3 kan dit niet)
- Onderzoeksgroep LUMC is bereid dit onderzoek uit te voeren en ziet grote kans dat er binnen 2-3 jaar een experimenteel medicijn beschikbaar is
- Verwachte duur van dit onderzoek bij LUMC: 1- 2 jaar
- Met het beste resultaat op pad naar farmaceutisch bedrijf

Onderzoek kost veel geld

- 2 jaar onderzoek: € 150.000,-- (dan komen we heel ver!!)
- Fondsenwerving door onderzoeksgroep
- Fondsenwerving door patienten/families
- Onderzoek in geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS cellen)
 - Huidbiopt van SCA1 patient + niet-SCA1 patient uit SCA1 familie
 - Huidbiopt: 5 mm x 2 mm x 2 mm (METC + toestemmingsverklaring!!), procedure is opgestart
 - Huidcellen ontwikkelen tot kleine hersencellen (zenuwcellen)
 - Opties testen (wel/geen eiwitaanmaak/klontering?)
- Klaar voor de farmaceutische industrie
 - Afspraak binnenkort bij BioMarin Pharmaceuticals (voorbereiden vervolgtraject)

Hoeveel SCA (polyQ) families/patienten anno 2015????

- Inventarisatie 2000 (polyQ SCA)
 - SCA1: 15 families
 - SCA2: 14 families
 - SCA3: 64 families
 - SCA6: 28 families
 - SCA7: 16 families
 - SCA17: ???? families

- Familiestambomen!!!!!!!!!!!!!!!

SCA1 Giving Circle (1 contactpersoon per familie)

- Henk Engel (initiator en voorzitter)
- Jeannette Gerritsen
- Helga de Beus
- Klaas Russcher
- Danielle van der Steeg
- Henk van den Brink
- Lourens Stoter
- Loes Hulsman
- Tina Markovic
- Hanneke Koster
- Anke Verspui
- (Hans van Baak)

Giving Circle

- 2 bijeenkomsten: informatieuitwisseling + familiestamboom, acties, etc
- Campagne/website/foto's/filmpjes/social media
- Elk lid van giving circle heeft weer z'n eigen giving circle (familie, vrienden, bekenden, werk, relaties, etc): sneeuwbaaleffect!!!

- Eind 2015: voldoende financiën om onderzoek per 1-1-2016 te starten (voorbereidingen lopen al)
- Dinsdag 15 september: officiële start van de campagne (website voldoende gevuld, links met hersenstichting en ADCA vereniging)

Afspraken met Hersenstichting

- Henriette Hindriks
- Elke euro naar SCA1 onderzoek LUMC (geen 1 euro aan strijkstok)
- Via rekeningnummer Hersenstichting ovv SCA1
- Donateurs worden niet bekend gemaakt (tenzij sponsor op site)
- Betrouwbaar, naamsbekendheid, 65.000 donateurs (magazine)
- LUMC levert onderzoeksbegroting in, beoordeling door wetenschappelijke board Hersenstichting
- LUMC rapporteert frequent onderzoeksresultaten aan Hersenstichting (ook op onze eigen website): verantwoording
- Vermelding SCA1 onderzoek op site Hersenstichting (links over en weer)
- Interview magazine Hersenstichting

WAT KUNT U DOEN?

**ALS ELKE DAG TELT EN ALS
ELKE EURO TELT**

**DONEER, INFORMEER EN
ORGANISEER**

IBAN: NL18 INGB 0000 0008 60

**TAV HERSENSTICHTING
OVV SCA1**