

**Benvinguts
Bienvenidos
Welcome
!!!!!!!!!!!!**

13-14 de NOVIEMBRE, 2015
Reunión para familias e investigadores
BARCELONA



enach
Enfermedades Neurodegenerativas
con Acumulación Cerebral de Hierro

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL • UNIVERSITAT DE BARCELONA

Inscripción gratuita en:
<http://bit.ly/1RLVMnG>

Projecte finançat per:
 **Fundació**
La Marató de TV3

Y ENHORABUENA!!

Somos:

120 inscritos

20 familias

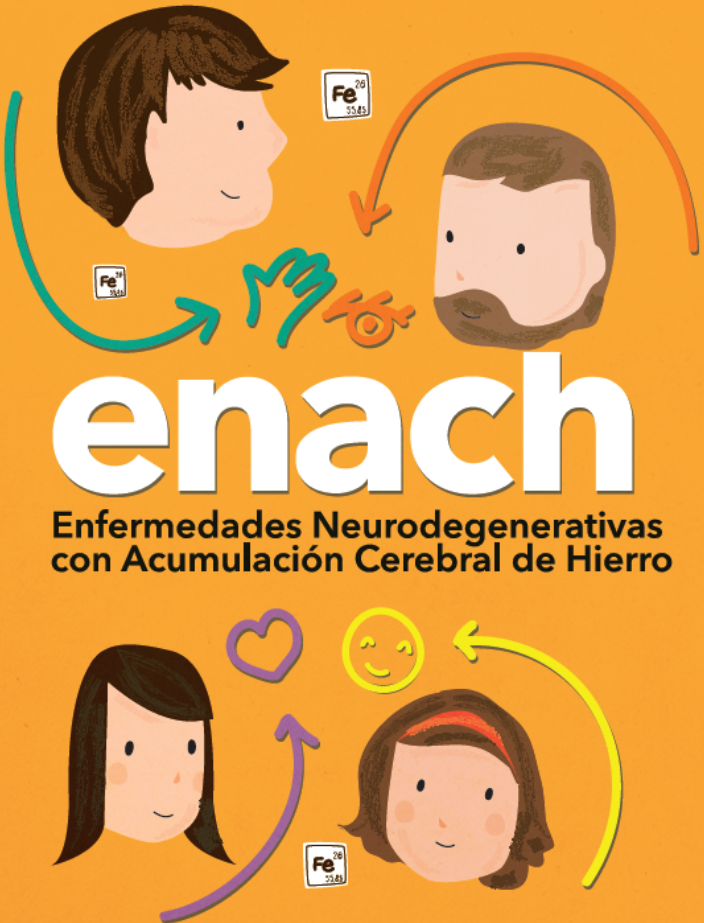
60 familiares

2 asociaciones

Investigadores de

5 países

13-14 de NOVIEMBRE, 2015
Reunión para familias e investigadores
BARCELONA



enach
Enfermedades Neurodegenerativas
con Acumulación Cerebral de Hierro

Sant Joan de Déu
HOSPITAL MATERNOINFANTIL • UNIVERSITAT DE BARCELONA

Inscripción gratuita en:
<http://bit.ly/1RLVMnG>

Projecte finançat per:
Fundació
La Marató de TV3

CÓMO EMPEZÓ TODO...



NUESTRO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN ENACH

Per poder millorar els nostres serveis i també poder mostrar publicitat relacionada amb les teves preferències mitjançant l'anàlisi dels teus hàbits de navegació, utilitzem "cookies" pròpies i de tercers. Si continues navegant, considerem que acceptes que n'utilitzem. Més informació [aquí](#).

TELEVISIÓ **3**

RÀDIO **CATALUNYA**
RÀDIO

NOTÍCIES

ESPORTS

CULTURA

EL TEMPS



DIRECTES ▾

A LA CARTA ▾

CCMA

La Marató



Fundació
La Marató de TV3



1 DE
CADA 4

> LA MARATÓ DE TV3

> EDICIÓ 2015

> PARTICIPA

> FUNDACIÓ LA MARATÓ DE TV3

> RECERCA BIOMÈDICA

> EL BLOG

> CONTACTA

CAT

CAS

ENG

2013. MALALTIES NEURODEGENERATIVES

> TORNAR A PROJECTES FINANÇATS

A l'edició 2013, dedicada a les malalties neurodegeneratives, s'hi van presentar 187 projectes, que van ser avaluats per 96 científics d'àmbit internacional especialistes en aquesta matèria en funció de la seva qualitat, metodologia i rellevància. La gestió de l'avaluació la va dur a terme l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, del Departament de Salut. Per a conèixer el procés i l'exposició dels resultats de d'avaluació dels projectes de recerca presentats en aquesta convocatòria, feu clic [aquí](#).

D'acord amb la proposta de la Comissió Assessora Científica de la Fundació La Marató de TV3, el Patronat va acordar distribuir 11.220.828,94 € entre els 44 projectes de recerca científica d'excel·lència següents:

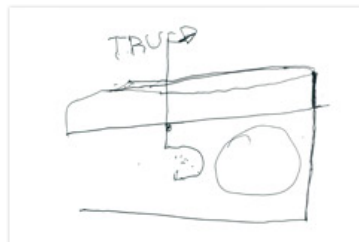
Neurodegeneració amb acumulació cerebral de ferro: Avaluació clínica i caracterització genètica a través d'una xarxa d'investigació multi-cèntrica espanyola

> Dra. Belén Pérez Dueñas

Hospital Sant Joan de Déu - FSJD Fundació per a la Recerca i la Docència

> Dra. Espinós-Armero

Centro de Investigación Príncipe Felipe - CIBERER. València



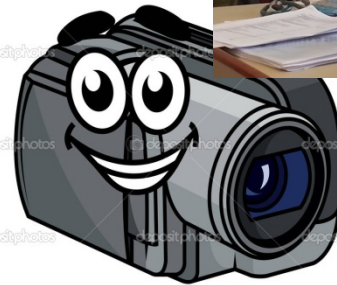
- Enfermedad rara → **red multi-céntrica**



- Escala clínica → **monitorización clínica**



- Protocolo de filmación → **validación de la escala**





CARMINA ESPINÓS
VICENZO LUPO
CRISTINA TELLO

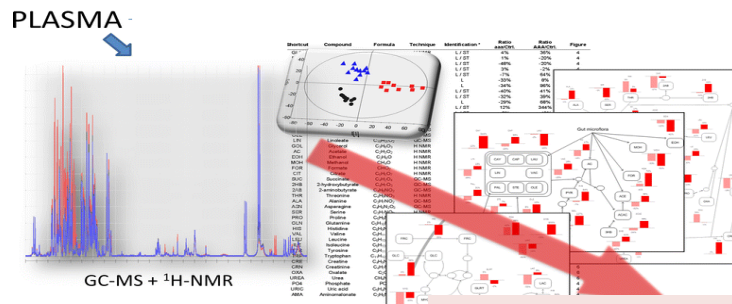
- **Caracterización genética**
- **Correlación fenotipo-genotipo**
- **Consejo genético**
- **Estudios de prevalencia**





CARMINA ESPINÓS
VICENZO LUPO
CRISTINA TELLO

- **Caracterización genética**
- **Correlación fenotipo-genotipo**
- **Consejo genético**
- **Biomarcadores**



BIOMARCADORES

Estudio de biomarcadores

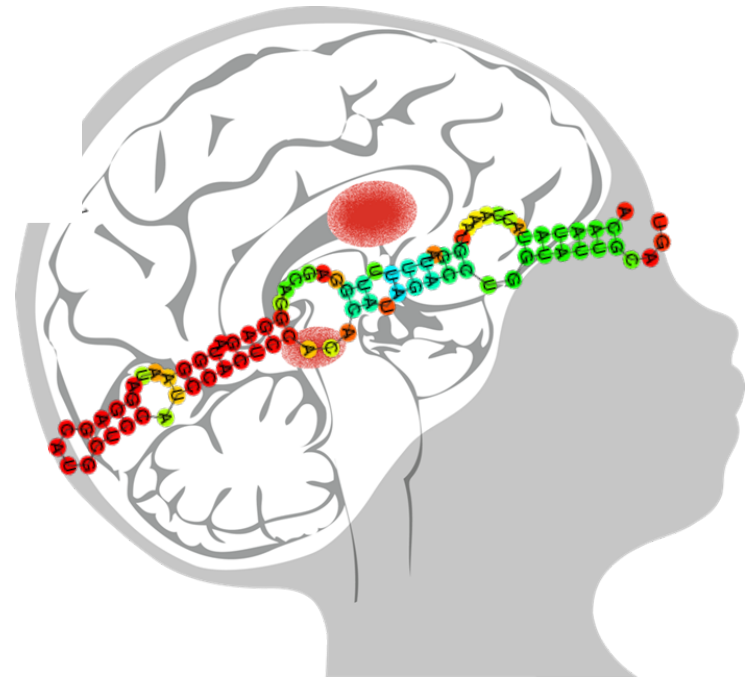
Identificar biomarcadores o identificar moléculas asociadas a un síntoma clínico para

- Pronóstico o cómo va a evolucionar la enfermedad
- Evaluación de nuevos fármacos o cómo va a responder el paciente al tratamiento

Biomarcadores

- microRNAs
- Metabólicos

Extracción plasma



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD

ISC
Instituto
de Salud
Carlos III

JP Lin y Kylee
Tustin



Drs Temudo y
Cristina



20 investigadores
y 13 centros



Drs Nardocci y Zorzi



Drs Pons y Stefanis



**¿CON QUIÉN MÁS
COLABORAMOS?**



Treat Iron-Related
Childhood-Onset Neurodegeneration

You are here: Home

[Home](#) [Intranet Login](#)

10 pacientes españoles (PKAN y PLAN)

period:
5

About NBIA

TIRCON Workpackages

TIRCON Partners

NBIA Network

Public Outreach

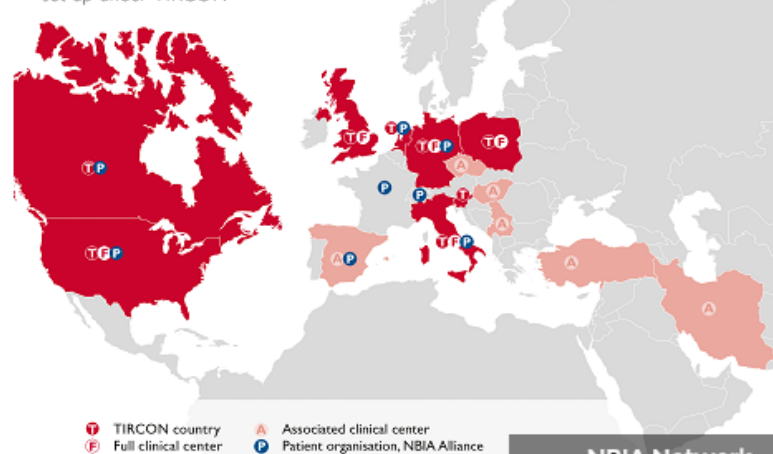
Patient Information

NBIA News and Events

Contact Us

Links

THE EXPANDING NBIA WORLD
set up under TIRCON



TIRCON ("Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration") has been a research consortium comprising 13 partners from 8 countries and funded by the EU under FP7. The project lasted from November 2011 until October 2015. TIRCON brought together the existing outstanding, but scattered expertise in NBIA research and care throughout Europe and on the international level. The project set-up a structured network to improve diagnosis and treatment of NBIA which persists beyond the project end. NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) is a group of rare, inherited movement disorders with PKAN being the most common. NBIA disorders usually begin in childhood, are relentlessly progressive and cause severe disability, eventually leading to a premature death.

Participants needed for
NBIA registry

Fifth review of patient's
safety in the clinical trial by
the DSMB

NBIA NEWS

NBIA Patient registry is
progressing successfully

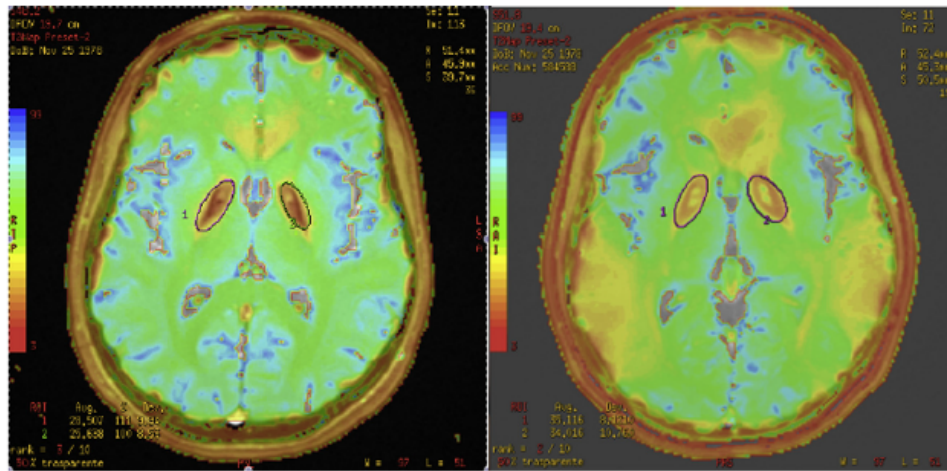
1st NBIA Family
Conference in Spain, Nov
2015

8th NBIA Family
Conference in Germany,
Aug 2016

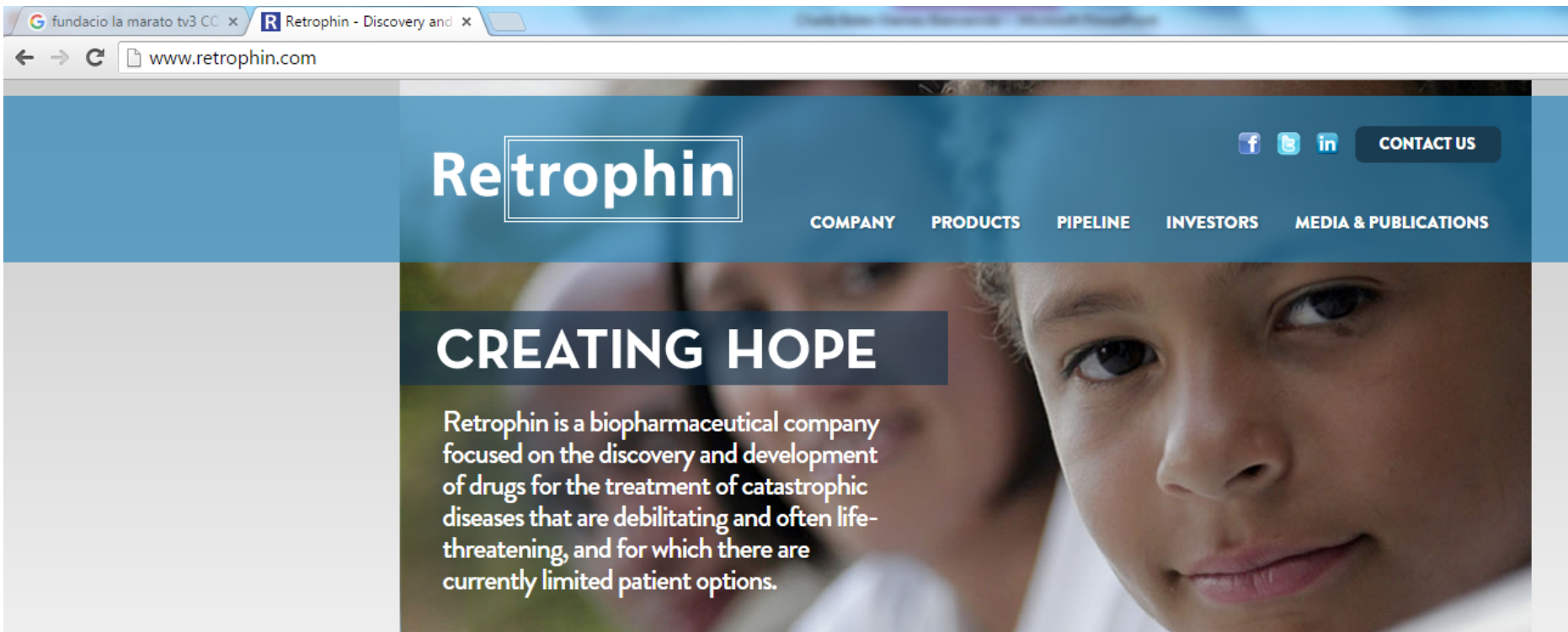


Ensayo clínico con DEFERIPRONA

- Fármaco que reduce las concentraciones intra-celulares de hierro



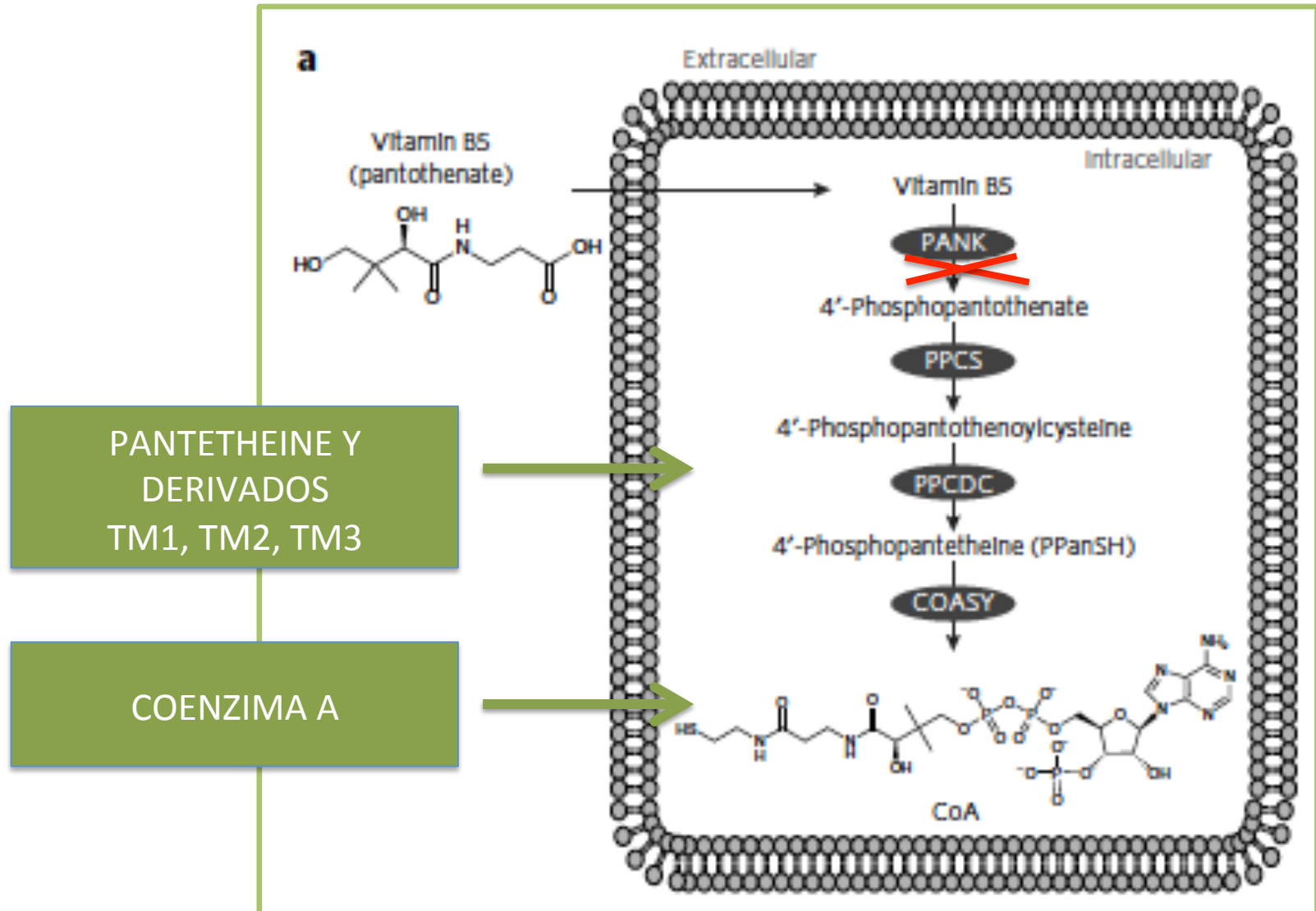
- Significado clínico incierto ????



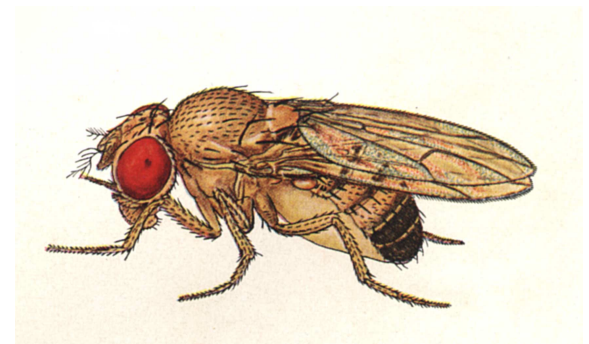
Thanks for your support to
our research and to the
family meeting!!!!



Vitamina B5 esencial para síntesis de Coenzima A



Pantetheine	Not protected	Non-toxic	Rescues varios PKAN animal models, single case studies patients
TM1	Not protected	Non-toxic	Rescues varios PKAN animal models
TM2	Not protected		Lowest rescue in PKAN cell models
TM3	Protected (Acies, UMCg)	Non-toxic	Rescues varios PKAN animal models, also mice
CoA	Available in China	Non-toxic	Rescues varios PKAN animal models, also mice
Re-024, TM2 derivative, developed by Retrophin	Orphan drug status, Phase 1	Non-toxic	Rescue effect?



Munich, TIRCON meeting October 2015

Pantethine treatment is effective in recovering the disease phenotype induced by ketogenic diet in a pantothenate kinase-associated neurodegeneration mouse model

Dario Brunetti,¹ Sabrina Dusi,¹ Carla Giordano,² Costanza Lamperti,¹ Michela Morbin,³ Valeria Fugnanesi,³ Silvia Marchet,¹ Gigliola Fagiolari,⁴ Ody Sibon,⁵ Maurizio Moggio,⁴ Giulia d'Amati² and Valeria Tiranti¹

Ratones KO Pank2 $-/-$ con dieta cetógena

RECUPERACIÓN DEL FENOTIPO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE PANTETINA A LA DIETA

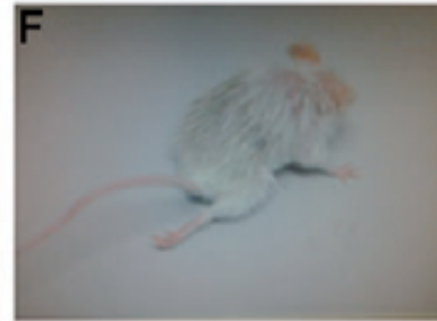
CIFOSIS



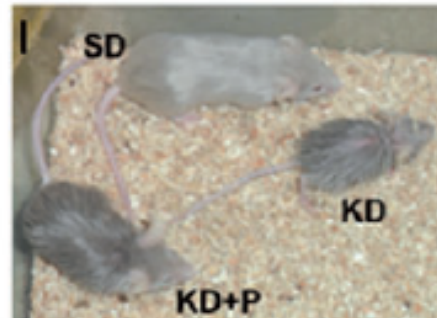
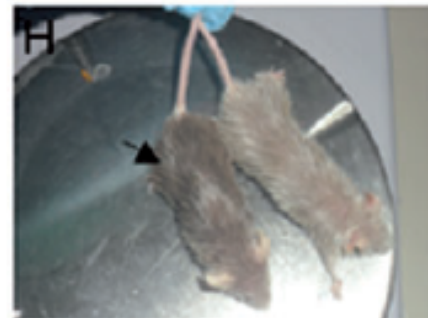
PIES ZAMBOS



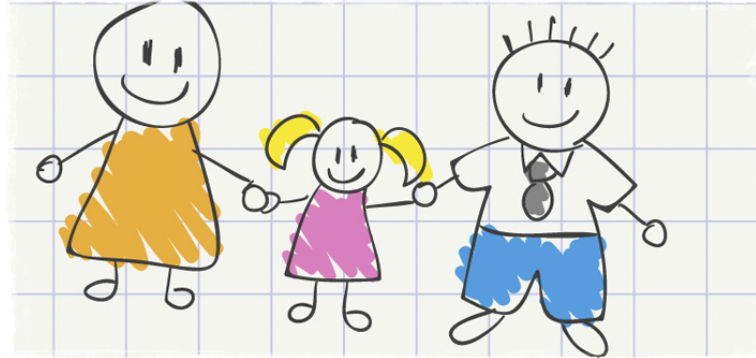
PELO BLANCO



PATAS DISTÓNICAS

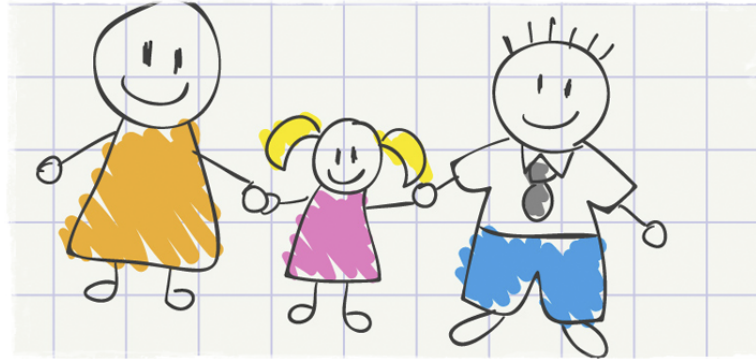


OBJETIVO DE LA REUNIÓN: EMPODERAR A LAS FAMILIAS ENACH



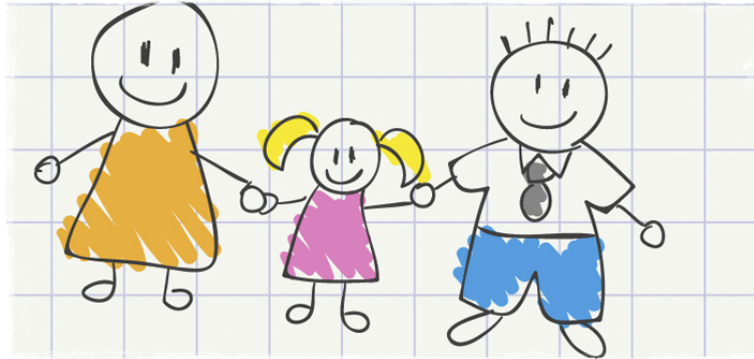
EMPODERAMIENTO: Proceso por el cual se aumenta la fortaleza espiritual, política, social o económica de los individuos y las comunidades para impulsar cambios positivos de las situaciones en que viven. Generalmente implica en el beneficiario el desarrollo de una confianza en sus propias capacidades.

OBJETIVOS CONCRETOS



- ☐ **AMPLIAR** su conocimiento sobre la enfermedad y sobre tratamientos existentes
- ☐ **INFORMAR** sobre futuros ensayos clínicos

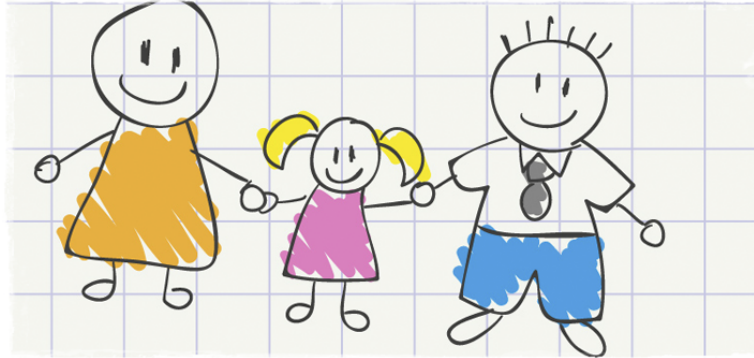
OBJETIVOS CONCRETOS



- ☐ **AMPLIAR** su conocimiento sobre la enfermedad y sobre tratamientos existentes
- ☐ **INFORMAR** sobre futuros ensayos clínicos
- ☐ **POTENCIAR** su capacidad para organizarse y pasar a ser miembros activos de la asociación



OBJETIVOS CONCRETOS



- ☐ **AMPLIAR** su conocimiento sobre la enfermedad y sobre tratamientos existentes
- ☐ **INFORMAR** sobre futuros ensayos clínicos
- ☐ **POTENCIAR** su capacidad para organizarse y pasar a ser miembros activos de la asociación
- ☐ **ANIMAR** a que colaboren en la investigación de su enfermedad, tanto en proyectos nacionales como internacionales



OBJETIVO

- Identificar y caracterizar genéticamente la población española de ENACH y diseñar un método cuantitativo para evaluar la severidad clínica y la discapacidad asociada a PKAN.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la historia natural
- Diseñar y validar una escala para PKAN
- Identificar mutaciones causantes de enfermedad y establecer correlaciones fenotipo-genotipo.
- Crear una red nacional de neurólogos infantiles y de adultos
- Potenciar la comunidad ENACH y organizar una conferencia de familias

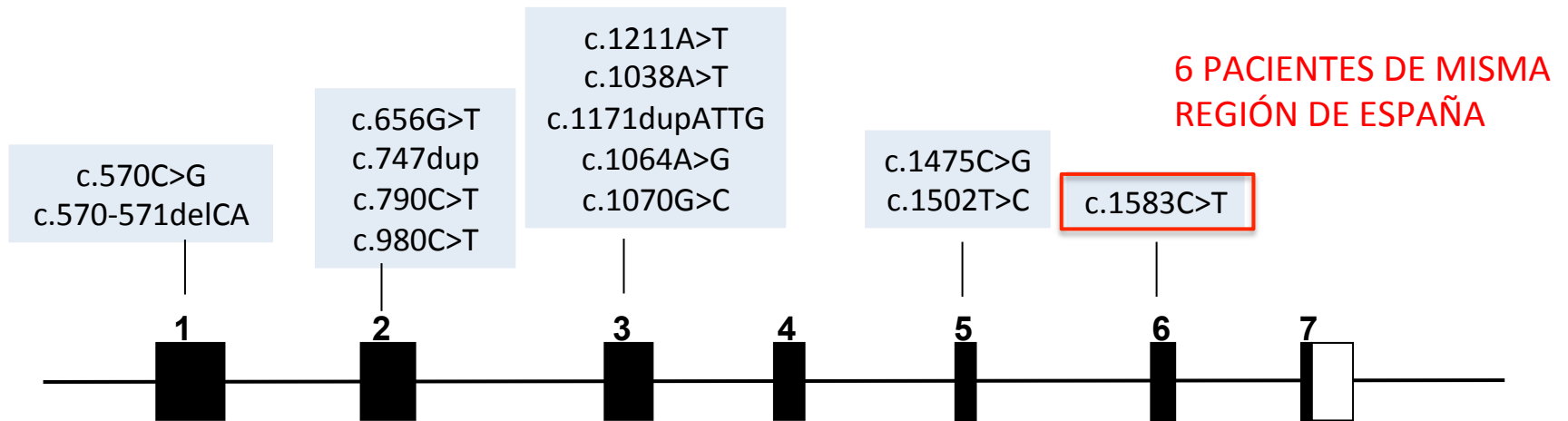
PLAN DE TRABAJO

	Research Project Period (36 months)					
	6	12	18	24	30	36
Reclutamiento de pacientes						
Diseño de PKAN-DRS						
Evaluación clínica de pacientes ENACH						
Validación de PKAN-DRS						
Estudios genéticos						
Comunidad online de pacientes enach						
Reunión de familias						
Publicación de resultados						

Ethnicity	Age Onset	Age loss ambulation	PKAN-DRS score	Mutation 1	Protein change	Mutation 2	Protein change
MC	1,6	10	N.P.	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6
MC	1,5	9	N.P.	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6
MGMH	9	22	86	c.570C>A	p.Y190X	c.790C>T	p.R264W
CSB	13	18	83	c.790C>T	p.R264W	c.1070G>C	p.R357P
EV	6	21	75	c.656G>T	p.G219V	c.1211A>T	p.N404I
JMB	15	70	56	c.1064A>G	p.N355S	c.1502T>C	p.I501T
MB	<div>19 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PKAN EN ESPAÑA</div> <div>Edad media 27 años, rango 9-77</div> <div>9 hombres; 10 mujeres</div>						p.I501T
RJJ							p.T528M
BLN							p.A492G
ALN							p.A492G
JPG							p.T528M
JJJ							p.T528M
LHJ							p.T528M
RJE							p.T528M
CEM							p.T528M
ESV	5	20	70	c.980C>T	p.T327I	c.570-571delCA	p.Y190*
ASV	9	13	90	c.980C>T	p.T327I	c.570-571delCA	p.Y190*
EVN	34	38	40	c.1211A>T	p.N404I	c.1211A>T	p.N404I
ER	5	Ambulant	17	c.1502T>C	p.I501T	c.1502T>C	p.I501T

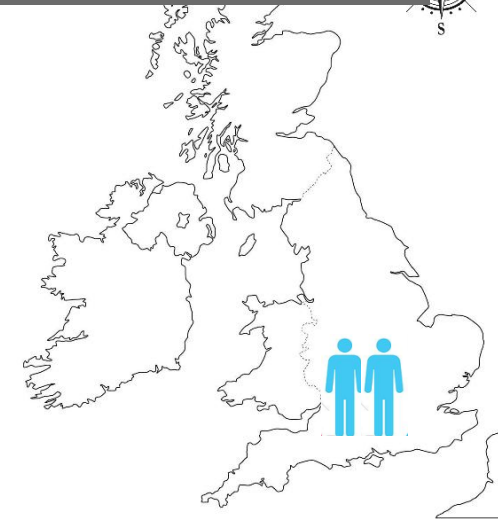
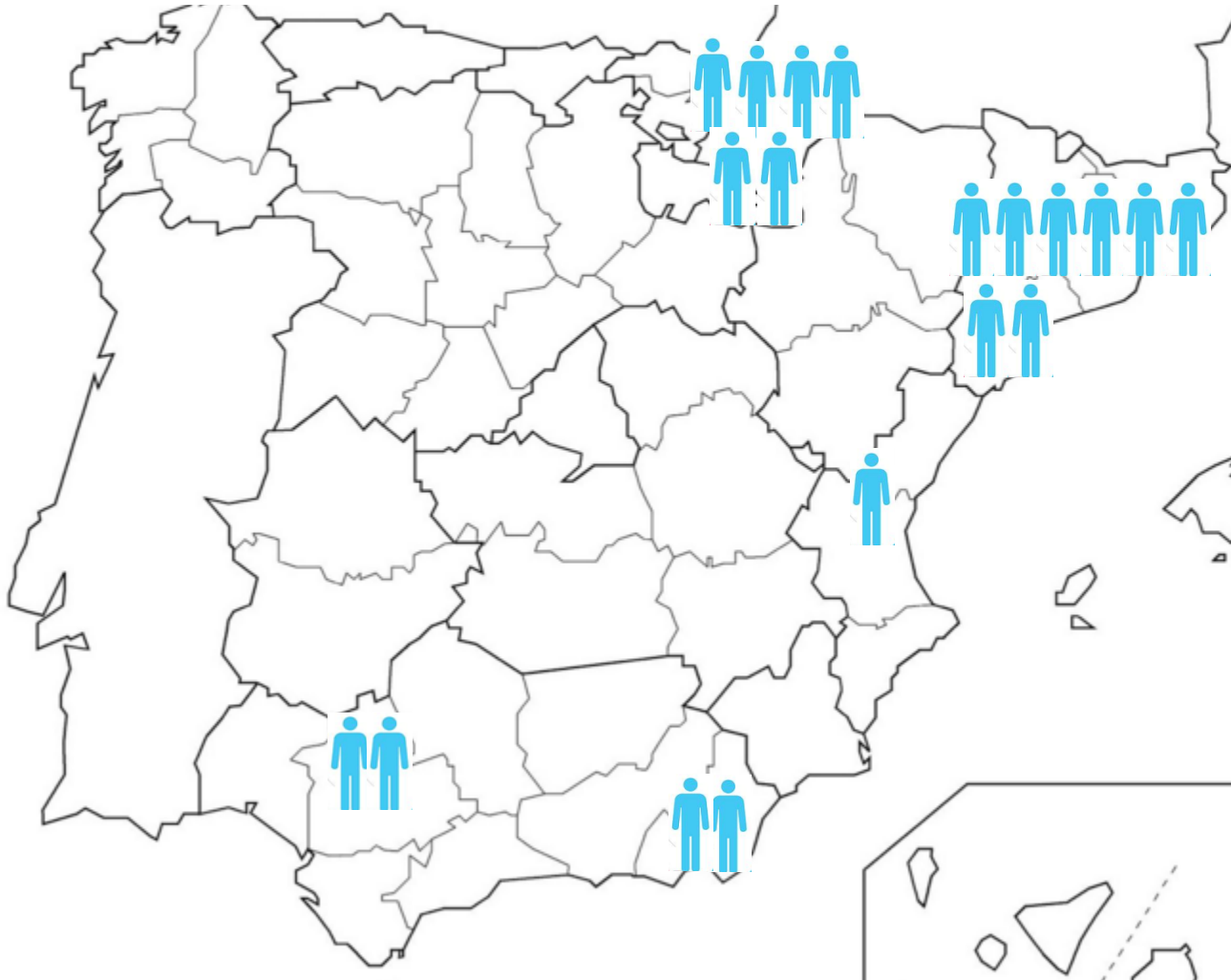
***PANK2* gene**

RefSeq: NM_153638.2

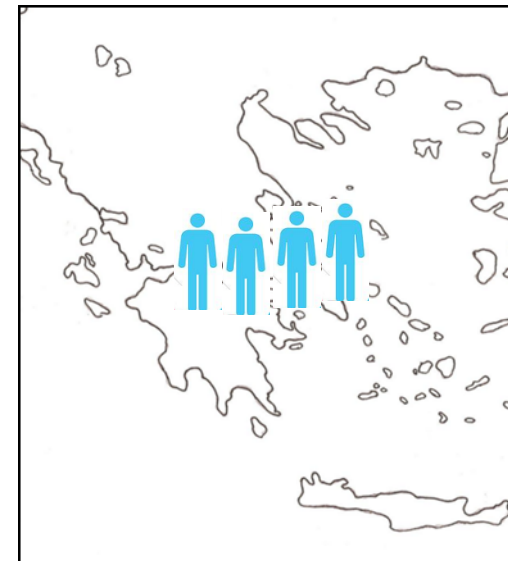


*Non-proportional schematic representation of *PANK2* gene

ESCALA PKAN (N=22)



Greece-Athens



PROTOCOLO DE VIDEO-FILMACIÓN

8 segmentos (15-20 min):

1. Pares craneales
2. Movimientos oculares y visión
3. Lenguaje
4. Movimientos de extremidades
5. Escritura
6. Bipedestación y postura
7. Marcha
8. Ingesta

PKAN Y EDAD DE INICIO



Genotypic and Phenotypic Spectrum of
PANK2 Mutations in Patients with
Neurodegeneration with Brain
Iron Accumulation

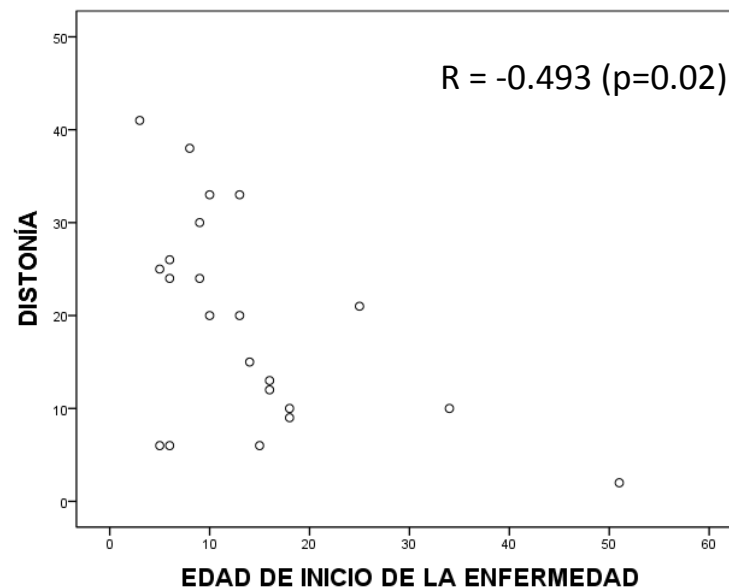
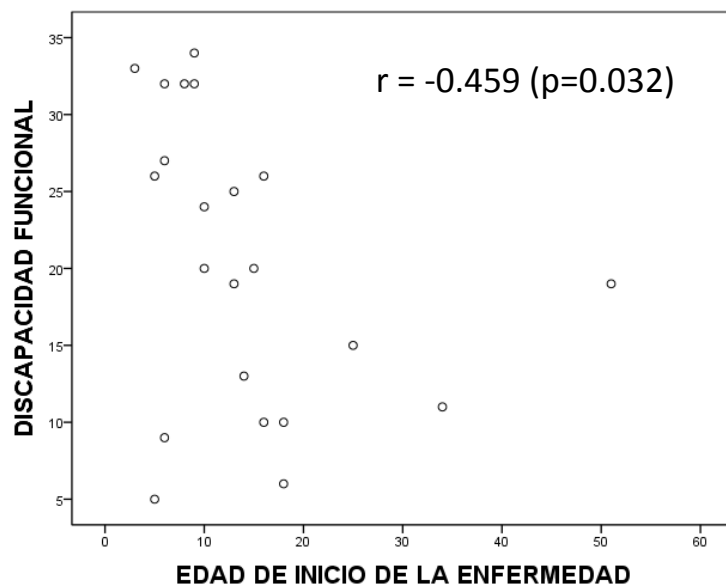
Hartig et al., Ann Neurol 2006

PKAN Y EDAD DE INICIO

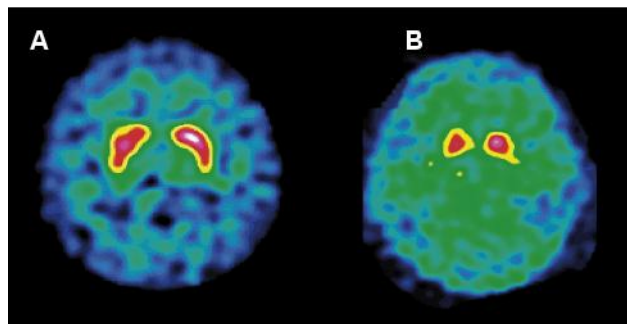


Edad media inicio 10 años, rango 1-51

Ahora también sabemos que:



PARKINSONISMO



Cara inexpresiva

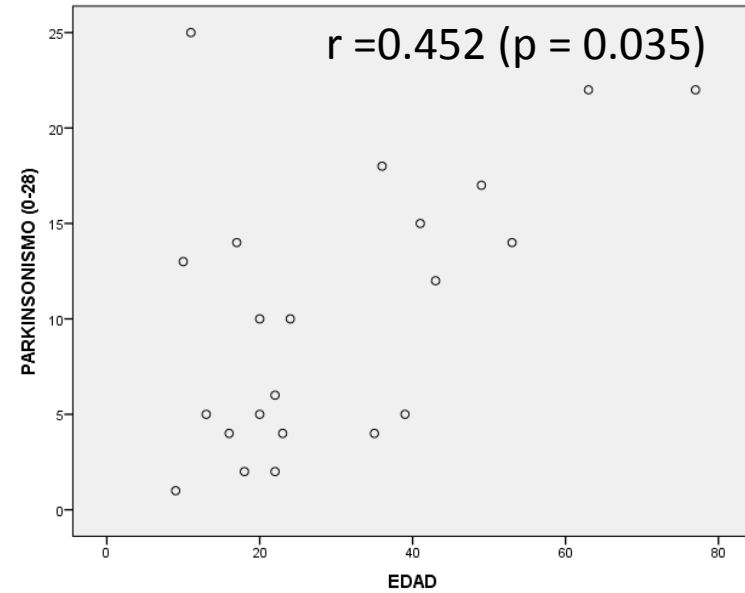
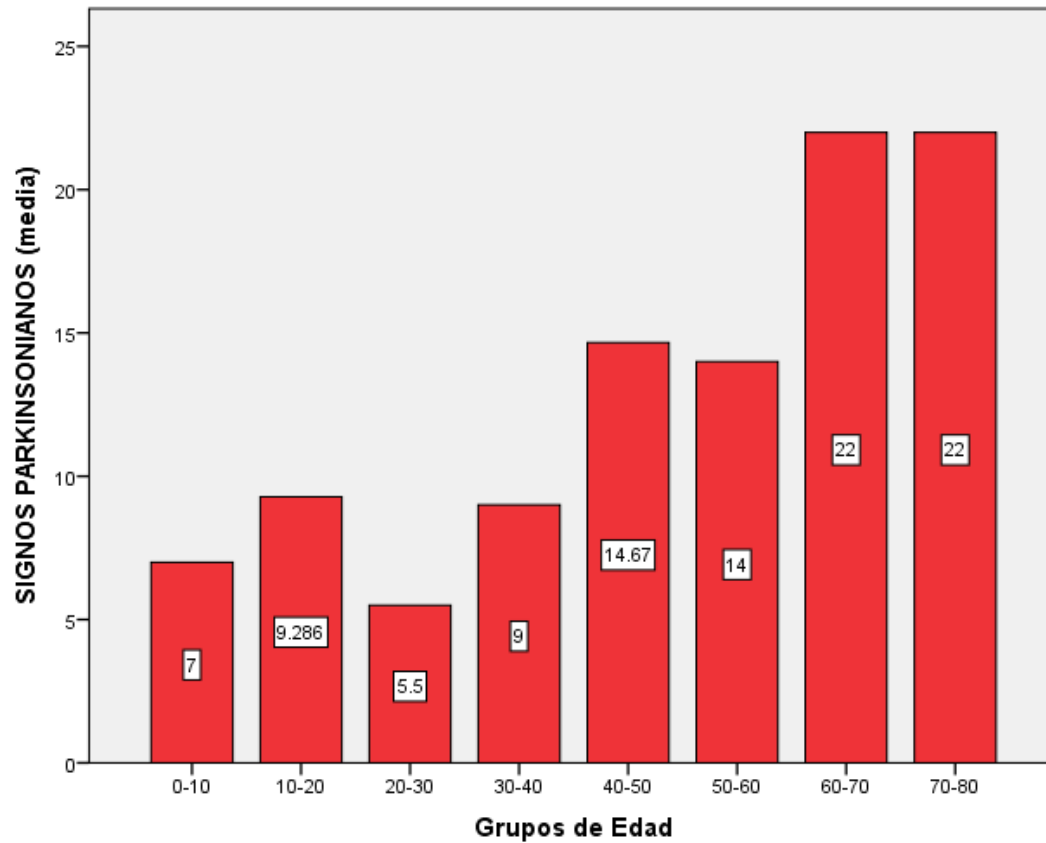
Inclinación hacia delante

**Rigidez y temblor de
extremidades y cabeza**

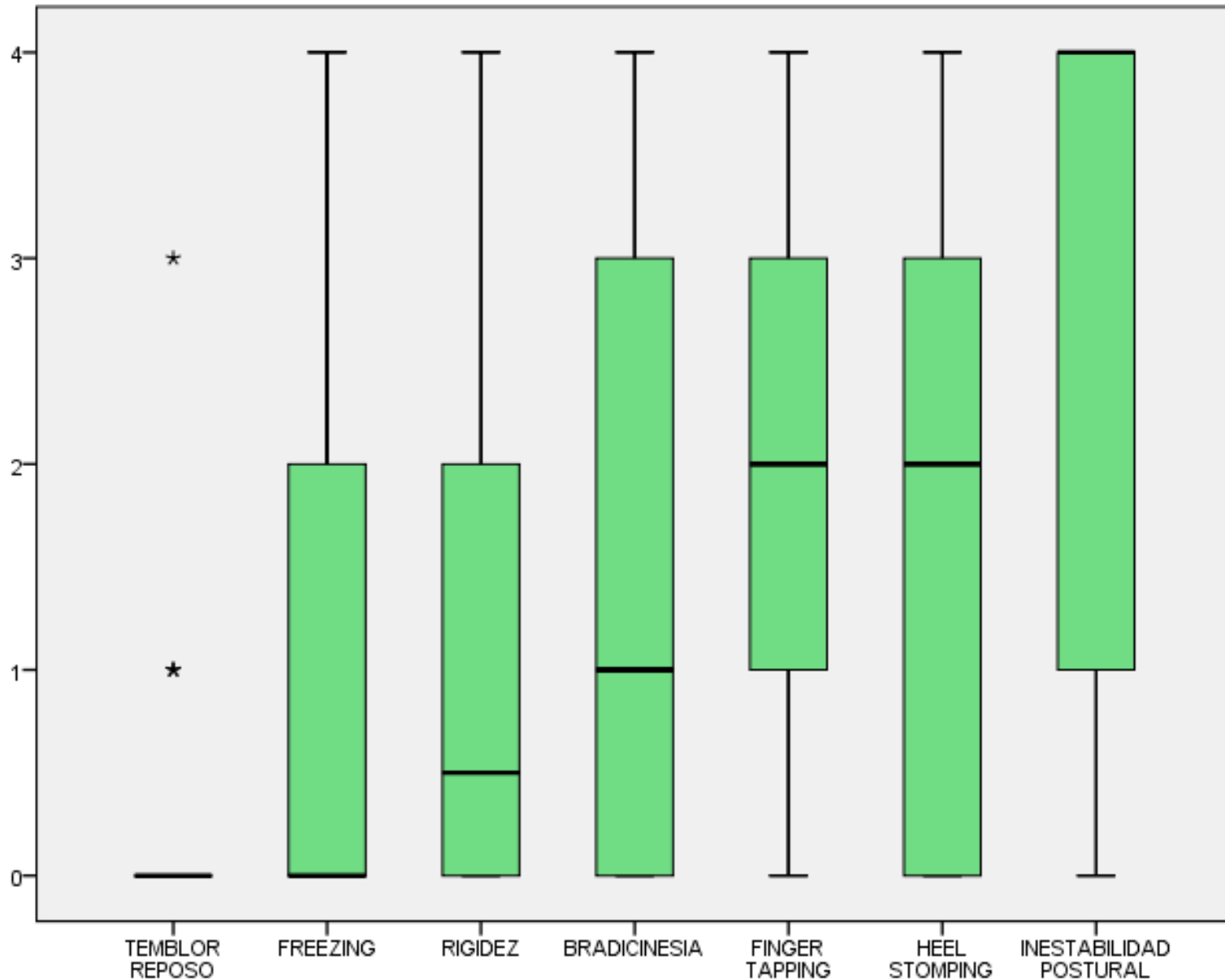
**Marcha con pasos cortos, sin
movimientos de balanceo de brazos**

LA MAYORÍA DE PACIENTES PKAN NO RESPONDEN A L-DOPA

CORRELACIÓN POSITIVA ENTRE EDAD Y PARKINSONISMO



PARKINSONISMO



LIMITACIONES EN EVALUACIÓN DE PARKINSON

- La distonía puede interferir en las maniobras para evaluar la **bradicinesia**
 - Simplificar maniobras
 - Valorar la extremidad menos distónica
- La distonía puede interferir en la evaluación de la **rigidez muscular**
 - Muy importante que el paciente esté relajado
- **Pacientes distónicos que pierden marcha:**
 - Congelaciones o bloqueos de marcha no valorables

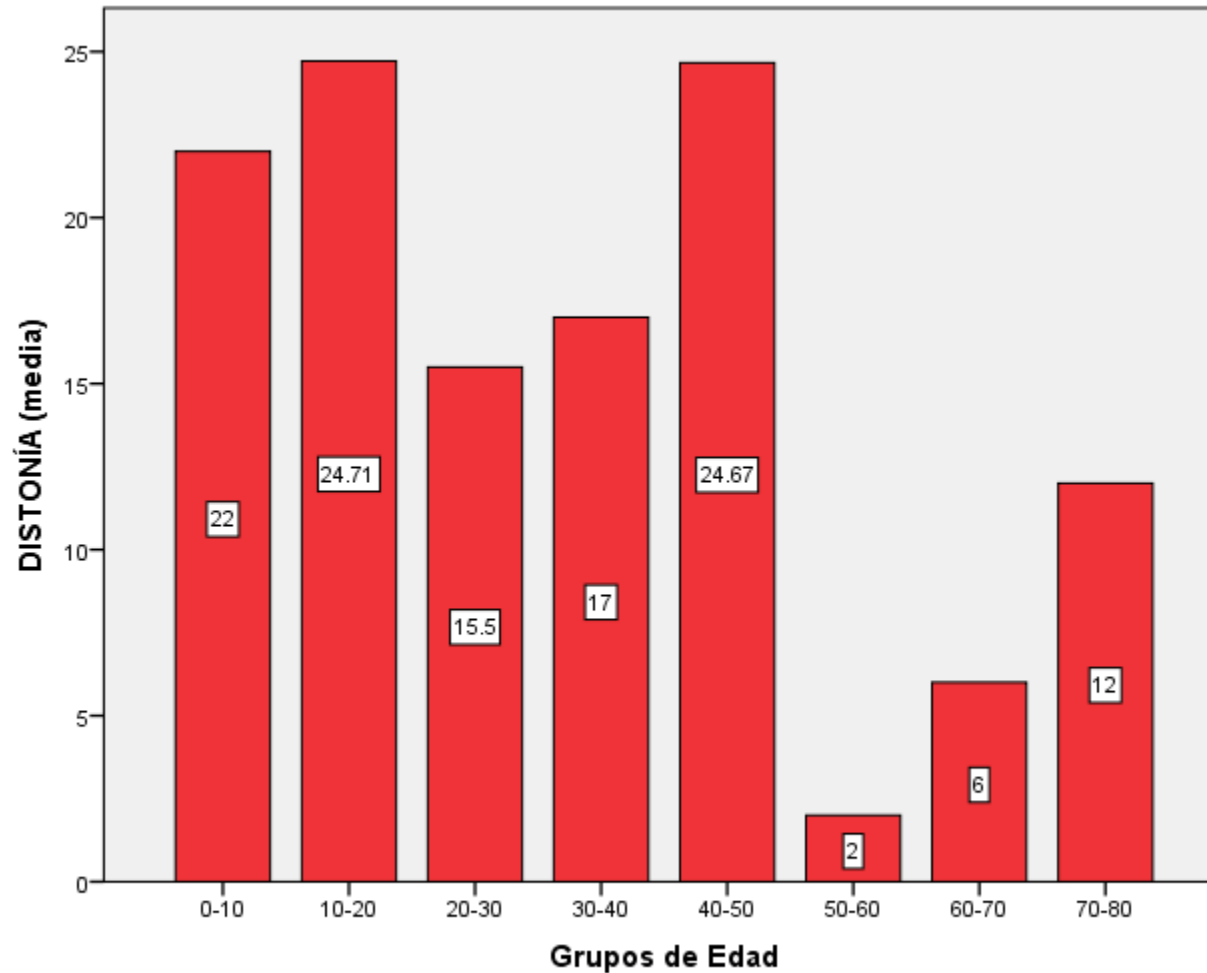
DISTONÍA

DISTONÍA



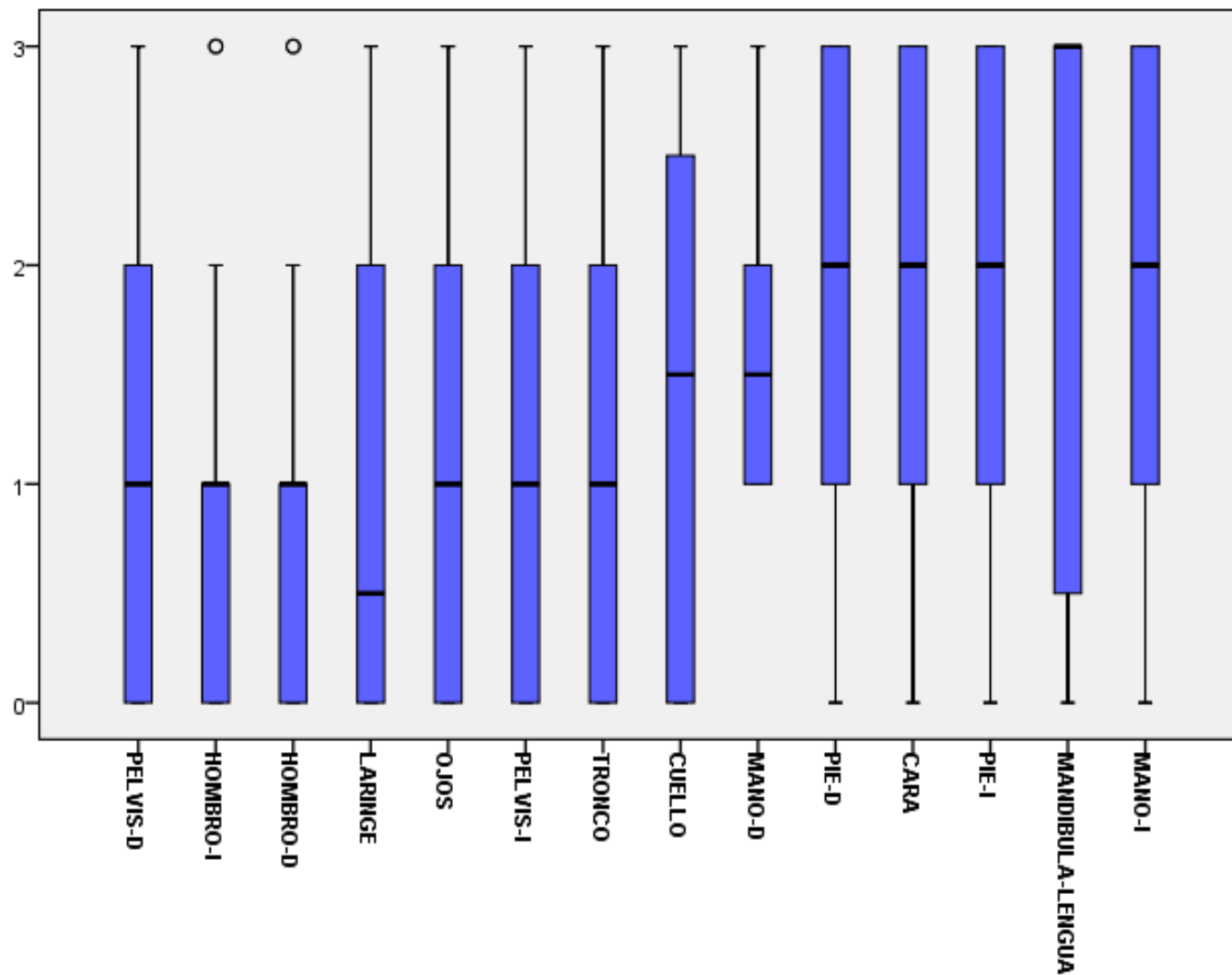
- ◆ Contracción muscular sostenida
- ◆ Causa retorcimiento
- ◆ Movimientos repetitivos
- ◆ Posturas anómalas

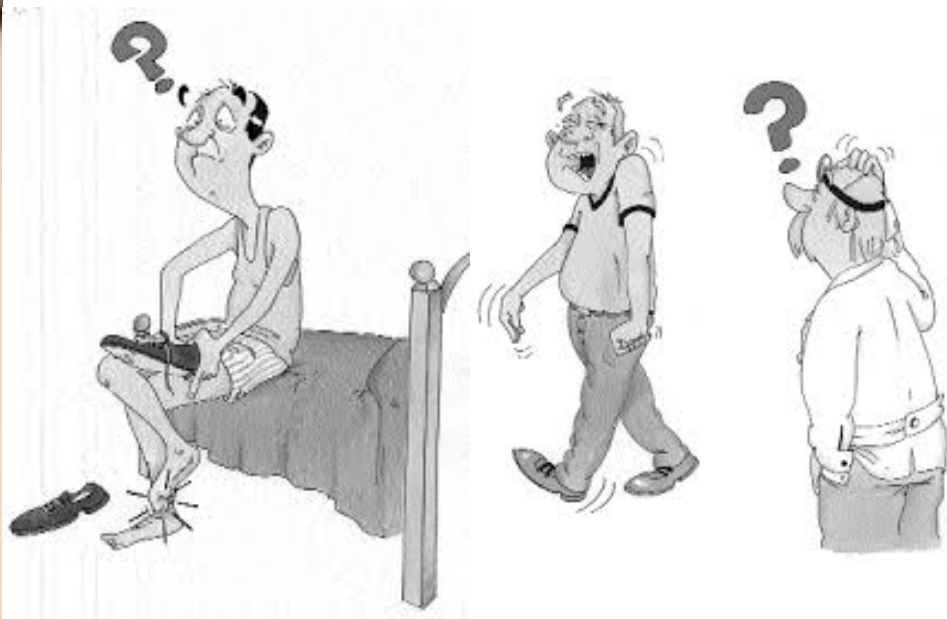
- ◆ Difunde a músculos que no participan en el movimiento.
- ◆ Aparece con acciones motoras específicas
- ◆ Empeora con estrés, dolor, fatiga
- ◆ Mejora con la relajación y el sueño



AUSENCIA DE CORRELACIÓN ENTRE EDAD ACTUAL Y DISTONÍA

DISTRIBUCIÓN DE LA DISTONÍA EN REGIONES CORPORALES

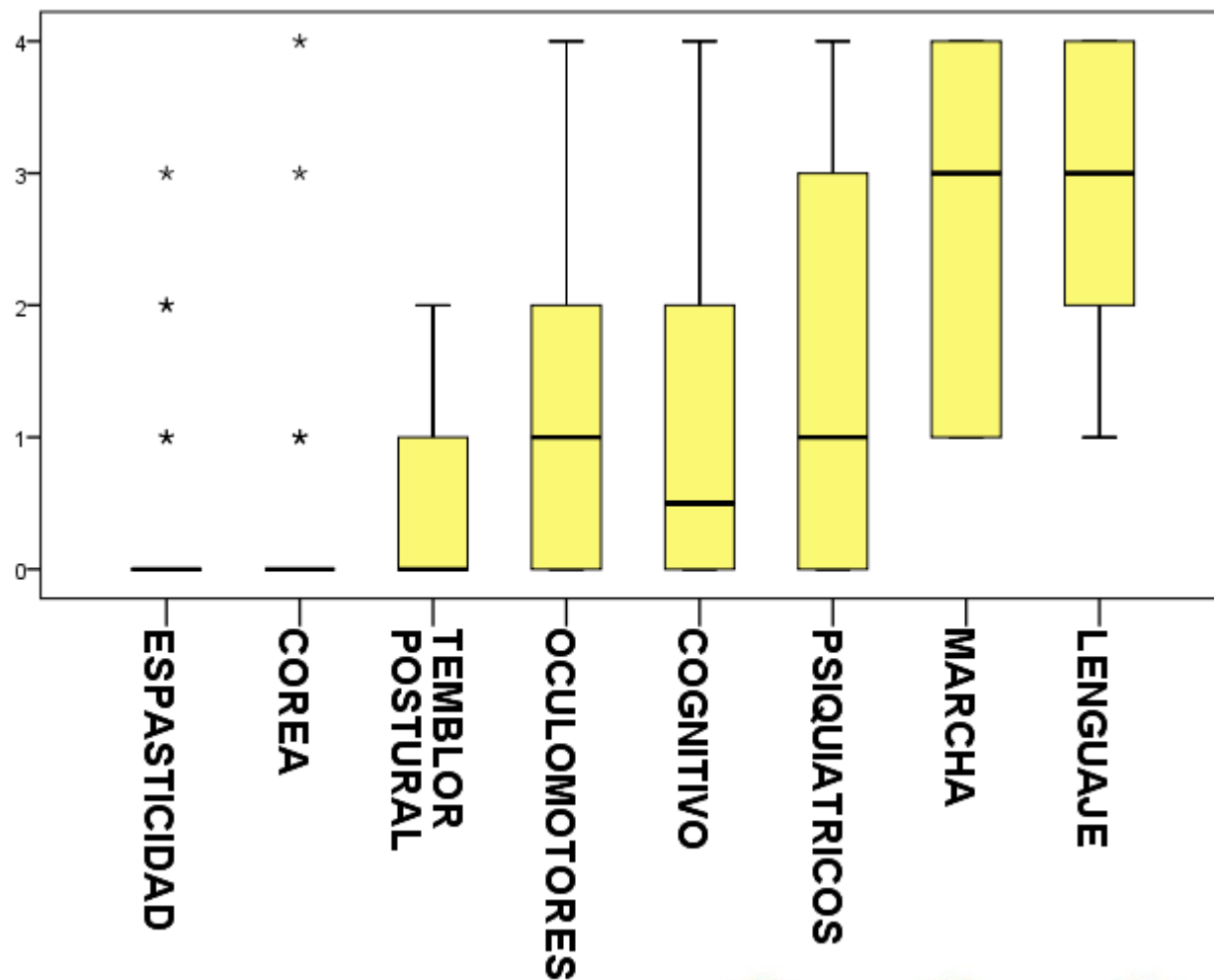




OTROS SIGNOS NEUROLÓGICOS



**>50% NO
PRESENTAN
alteraciones
cognitivas que
interfieran en
sus actividades
o interacciones
sociales**



El 60% presentan:
baja autoestima; Ansiedad;
Falta de control de impulsos;
Obsesiones



ALTERACIONES VISUALES Y DE MOTILIDAD OCULAR



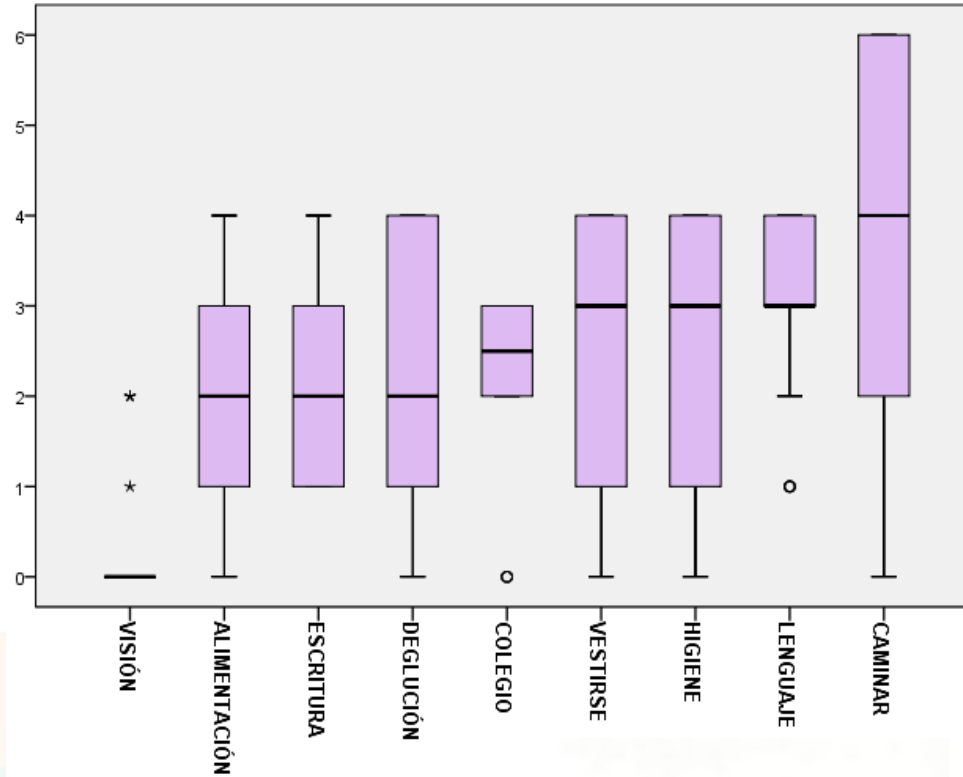
- **Sacadas lentas e hipométricas (PKAN atípica)**
- **Desviación distónica de la mirada (PKAN clásica)**
- **Disminución de agudeza visual y/o visión en túnel puede dificultar el examen (3/22 pacientes)**

DISABILITY

ENFERMEDAD MUY INVALIDANTE



En 70% el lenguaje es incomprensible



>50% necesita ayuda para vestirse y asearse



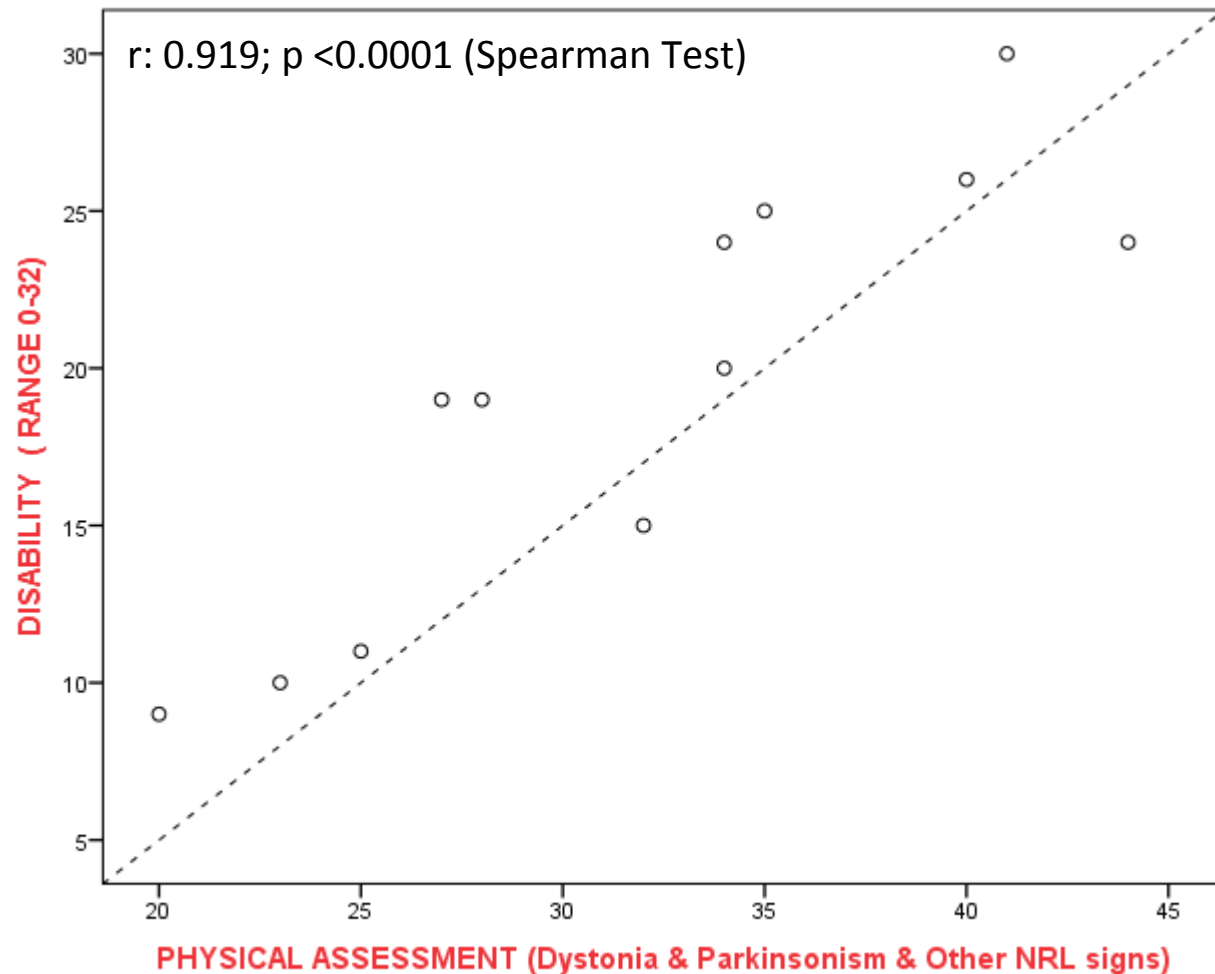
60% no tienen marcha autónoma

60% tose o precisa tomar triturados

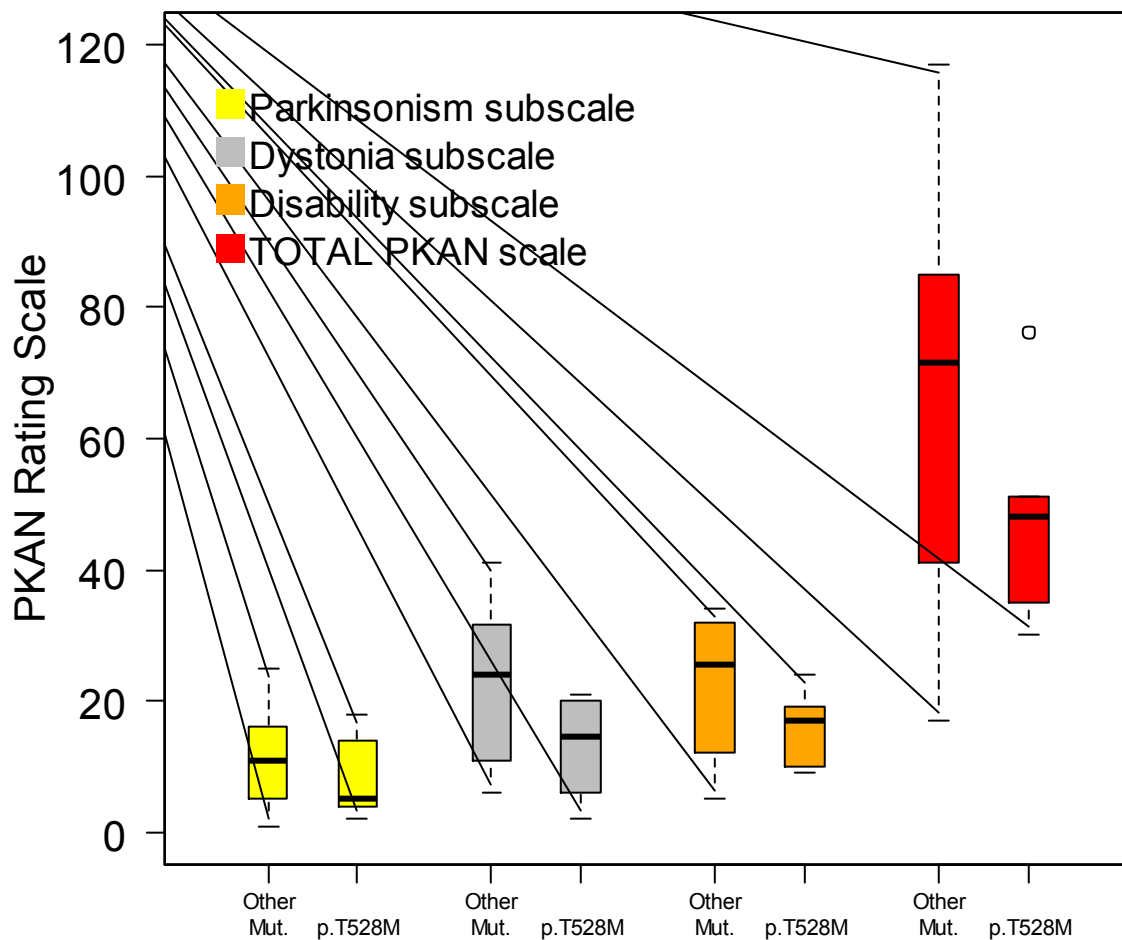


4 jóvenes en colegios ordinarios
3 en Escuelas Especiales
Todos los adultos jóvenes en desempleo

DISABILITY and PHYSICAL ASSESSMENT



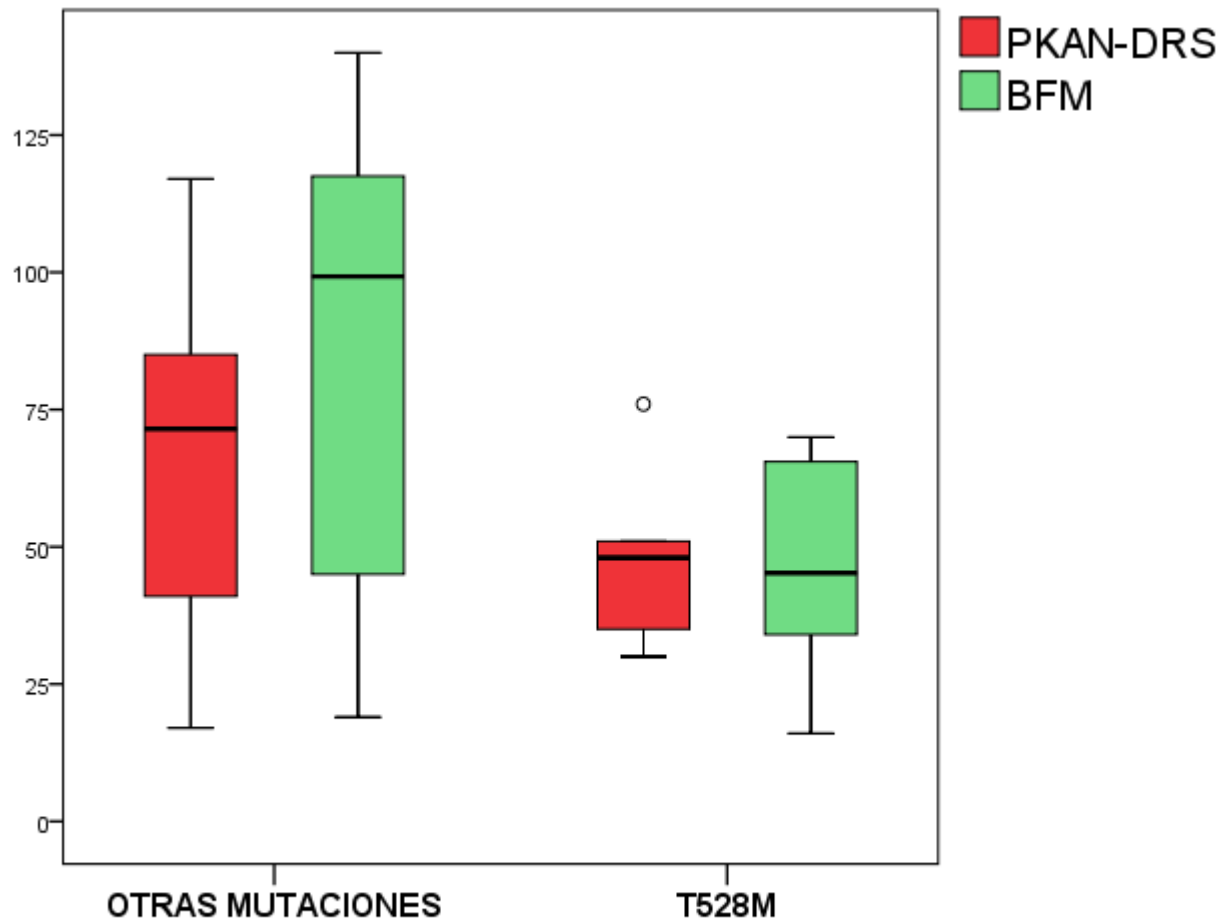
CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO



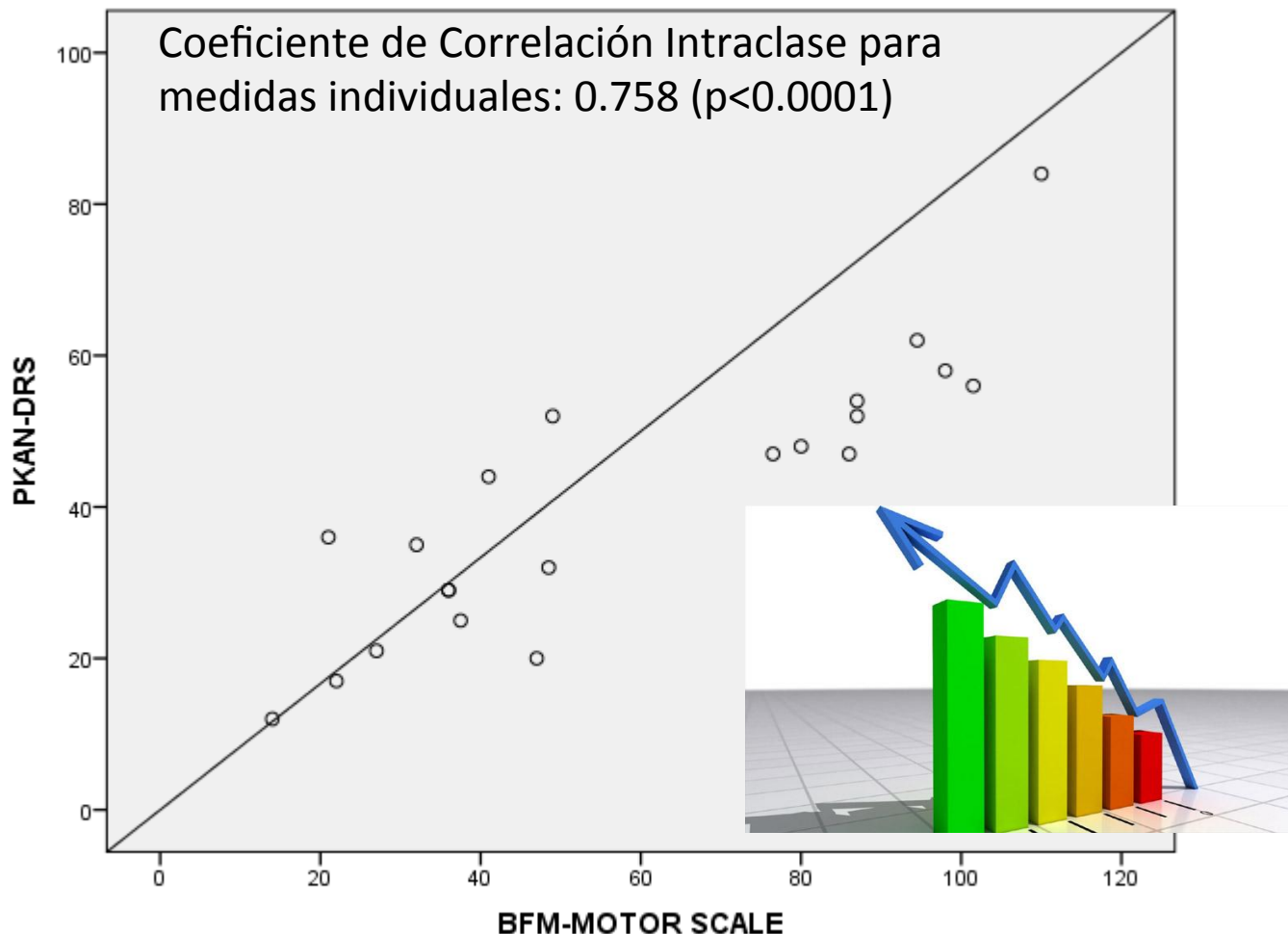
	OTRAS MUTACIONES	p.T528M
N patients	16	6
Edad Inicio	12 ± 7	20 ± 16
Edad Diagnóstico	20 ± 13	24 ± 16
Años evolución	18 ± 19	9 ± 8
Edad Pérdida de Marcha	5 deambulan 1 perdió marcha a los 53 años	28 ± 21

NUESTRA ESCALA COMPARADA CON OTRAS ESCALAS

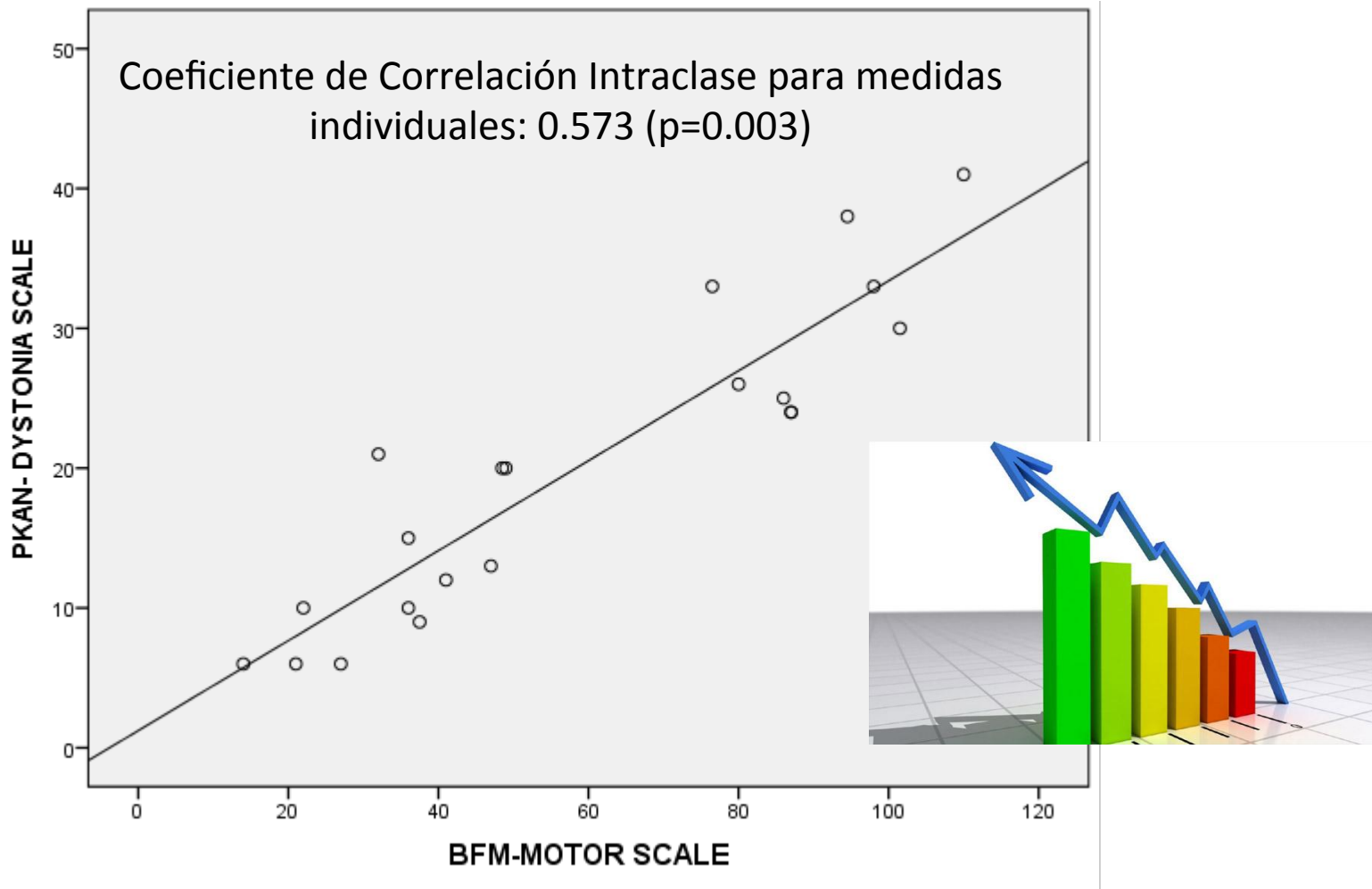
MISMOS RESULTADOS CON ESCALA BFM



NUESTRA ESCALA COMPARADA CON LA ESCALA BFM VALIDADA PARA DISTONÍAS PRIMARIAS

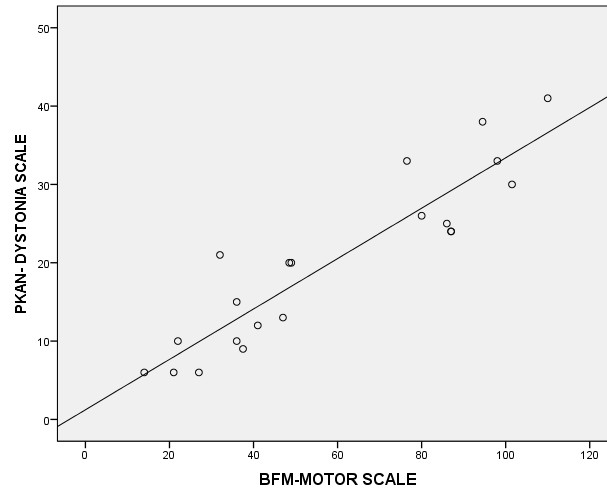


NUESTRA ESCALA COMPARADA CON LA ESCALA BFM VALIDADA PARA DISTONÍAS PRIMARIAS



GDRS

Global
Dystonia
Rating
Scale



BFM

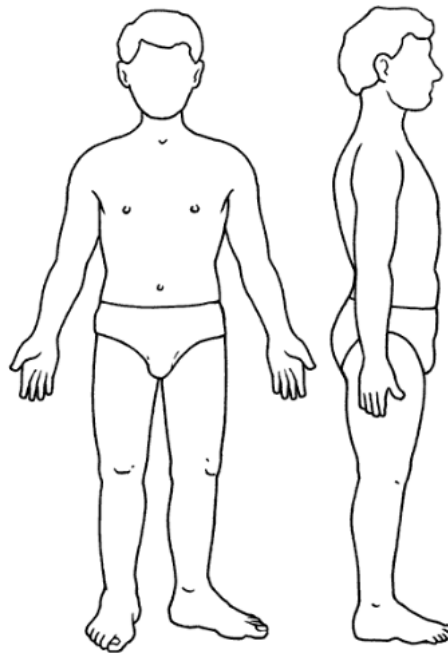
Burke
Fahn
Marsden
Rating Scale

RÁPIDA
FÁCIL
ALTA CONCORDANCIA ENTRE
EXAMINADORES

DIFÍCIL
BAJA CONCORDANCIA EN EL
FACTOR QUE PROVOCA LA
DISTONÍA

14 REGIONES

9 REGIONES



En ambos casos, el protocolo de video-filmación facilita la evaluación

CONCLUSIONES

- **La escala PKAN** es un método útil para medir los signos neurológicos más prevalentes en pacientes PKAN
- **Las puntuaciones de la escala total y de distonía** muestran una correlación negativa con la edad de inicio de la enfermedad, siendo más severa en pacientes con edades más precoces.
- **La distonía** predomina en la región oromandibular y distalmente en las 4 extremidades, siendo menos frecuente a nivel proximal y cuello.

- **El parkinsonismo** en pacientes PKAN es atípico, predominando la bradi e hipo-cinesia, así como la inestabilidad postural, sobre el temblor de reposo y otros signos típicos parkinsonianos.
- **El parkinsonismo** aumenta con la edad de los pacientes.

- Seis pacientes con la mutación **p.T528M** (también conocida como p.T418M) muestran un fenotipo más benigno.
- Esta **variante patogénica común** (8% de alelos enfermos) no es específica de un origen geográfico, y en otros países se suele encontrar en heterozigosis combinada.
- Es necesario estudiar el **haplotipo** de estos pacientes para determinar si en nuestra población la mutación tiene un origen fundacional.
- Asimismo, el **estudio de biomarcadores** en estas dos poblaciones permitirá determinar si existen diferencias que justifiquen la evolución clínica.

Gracias ...

A los pacientes y familiares por su colaboración



A los colegas que participan en este estudio de investigación



**B. Pérez-Dueñas
A. Darling
M. Serrano
L. Martorell**



**C. Espinós
V. Lupo
C. Tello**



**JP. Lin
K Tusten**



**I. Gastón
S. Aguilera**



**M. Madruga
P. Mir**



M. Pujol



M.J. Martí

Financiación:



**Νοσοκομείο Παιδών
"Η Αγία Σοφία"**

**R. Pons
L. Stefanis**