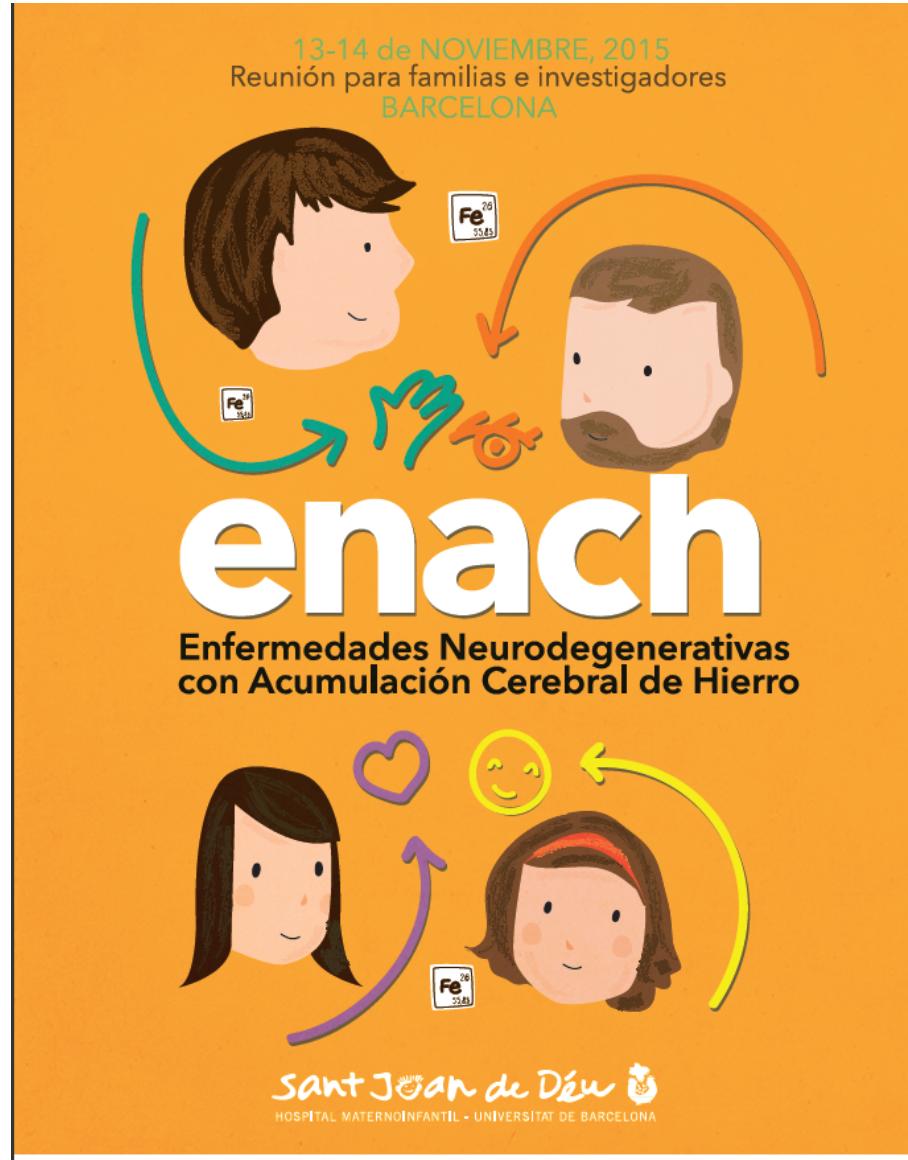


**Benvinguts  
Bienvenidos  
Welcome  
!!!!!!**

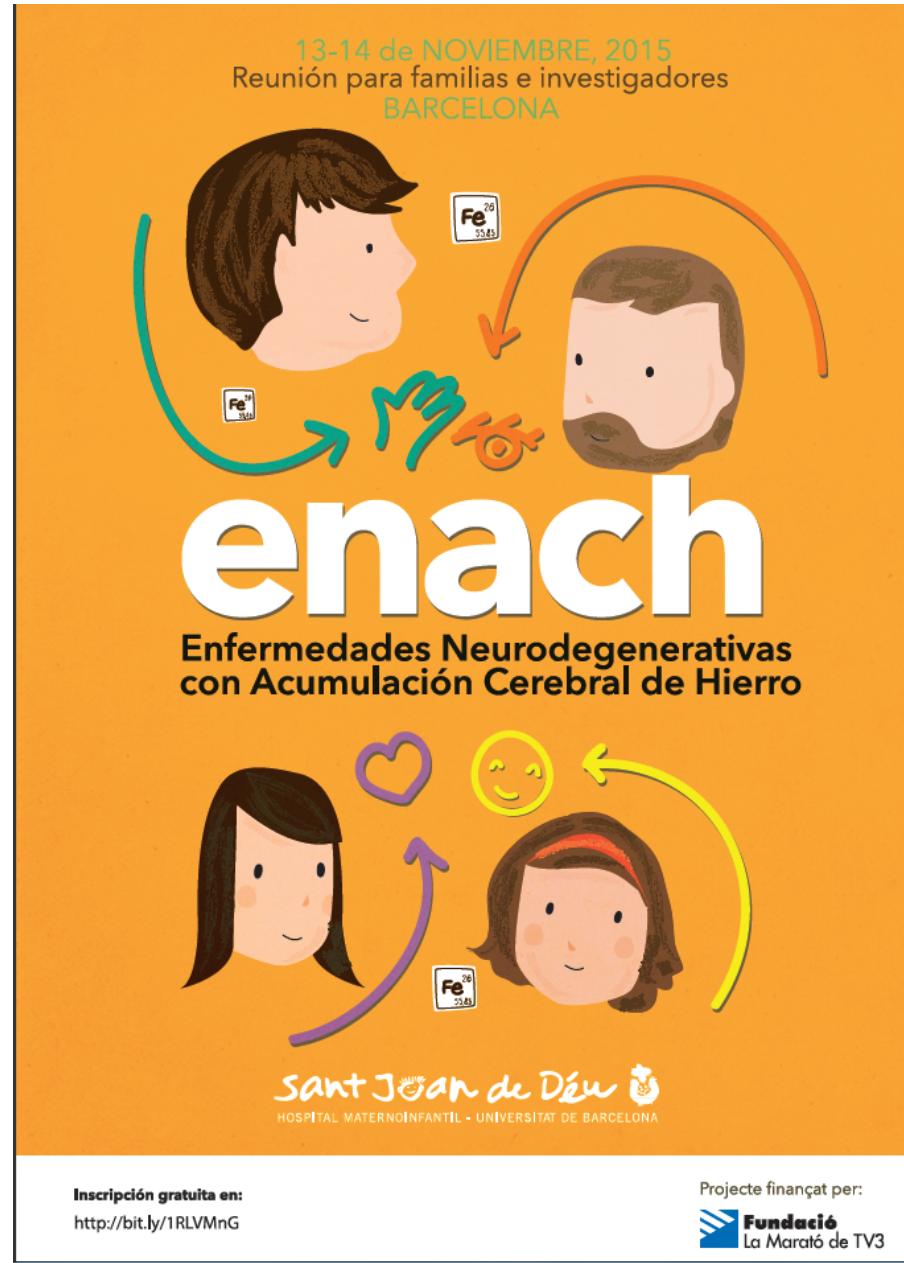


Inscripción gratuita en:  
<http://bit.ly/1RLVMnG>

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

# Y ENHORABUENA!!

Somos:  
120 inscritos  
20 familias  
60 familiares  
2 asociaciones  
Investigadores de  
5 países



# CÓMO EMPEZÓ TODO...



# NUESTRO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN ENACH

fundació la marato tv3 CC × www.tv3.cat/marato/docs/ Convocatòria: Ajuts a projets finançats per la Marató de TV3 - La Marató de TV3

www.tv3.cat/marato/projectes\_financats\_2013.htm

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 [aqui](#).

TELEVISIÓ 3 RÀDIO CATALUNYA RÀDIO NOTÍCIES ESPORTS CULTURA EL TEMPS DIRECTES A LA CARTA CCMA

**La Marató** 3 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 CMT CAC ENG

## 2013. MALALTIES NEURODEGENERATIVES

> TORNAR A PROJECTES FINANÇATS

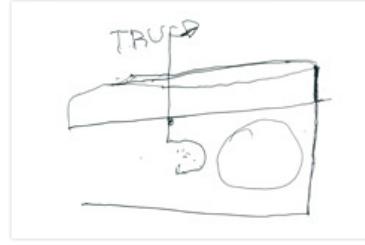
A l'edició 2013, dedicada a les malalties neurodegeneratives, s'hi van presentar 187 projectes, que van ser avaluats per 96 científics d'àmbit internacional especialistes en aquesta matèria en funció de la seva qualitat, metodologia i rellevància. La gestió de l'avaluació la va dur a terme l'Agència 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 presents en aquesta convocatòria, feu clic [aqui](#).

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:

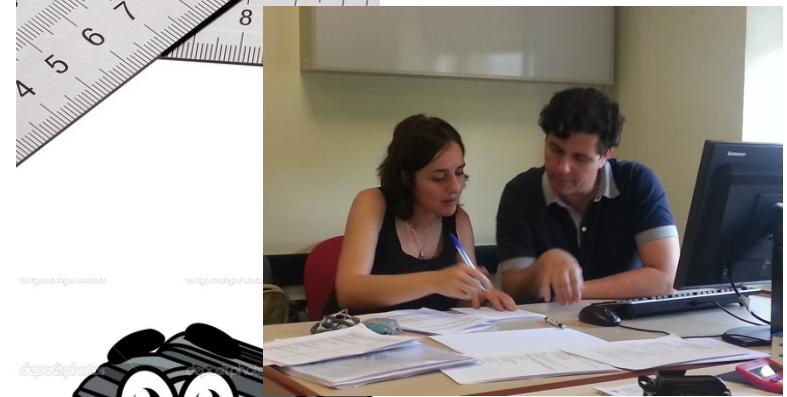
**Neurodegeneració amb acumulació cerebral de ferro: Avaluació clínica i caracterització genètica a través d'una xarxa d'investigació multi-cèntrica espanyola**

> 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

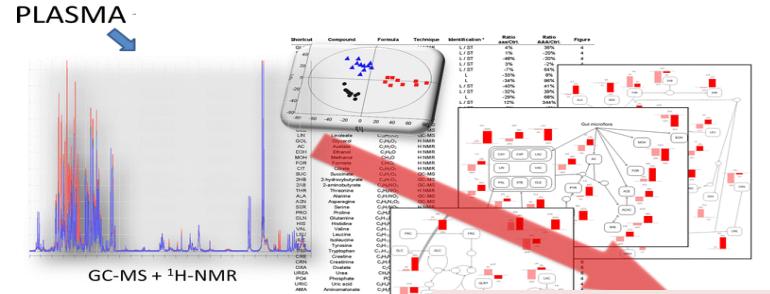
- Caracterización genética
- Correlación fenotipo-genotipo
- Consejo genético
- Estudios de prevalencia





**CARMINA ESPINÓS  
VICENZO LUPO  
CRISTINA TELLO**

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



## **BIOMARCADORES**

# Estudio de biomarcadores

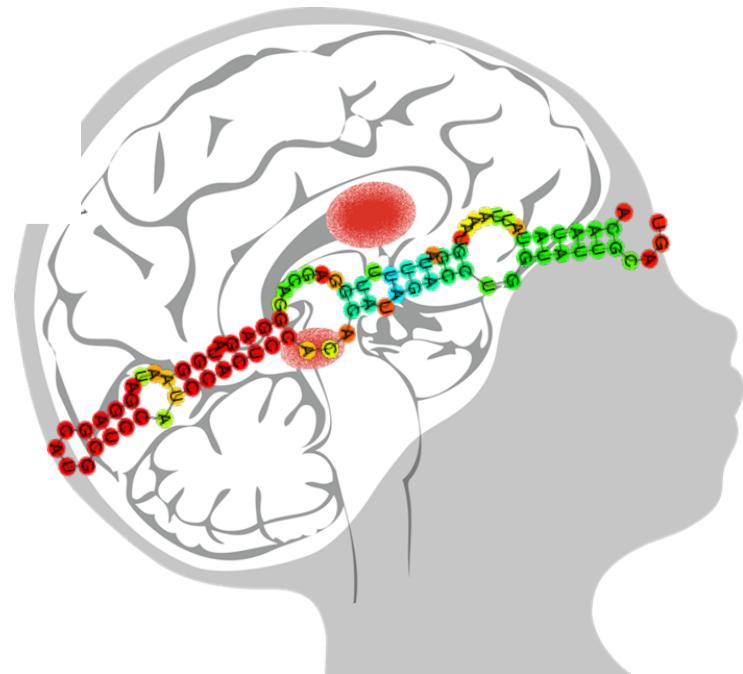
Identificar biomarcadores o identificar moléculas asociadas a un síntoma clínico para

- 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

isciii  
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?**

## 10 pacientes españoles (PKAN y PLAN)

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

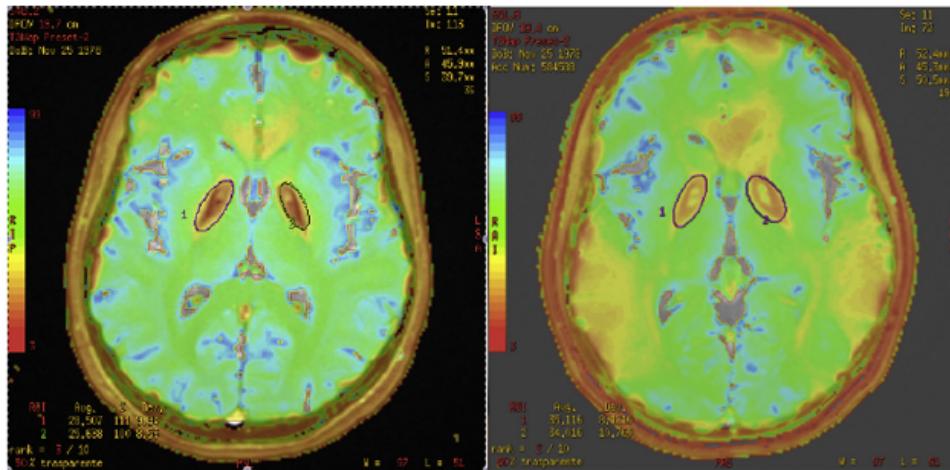
NBIA Patient registry is  
progressing successfully

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 ????



CONTACT US

COMPANY

PRODUCTS

PIPELINE

INVESTORS

MEDIA &amp; PUBLICATIONS

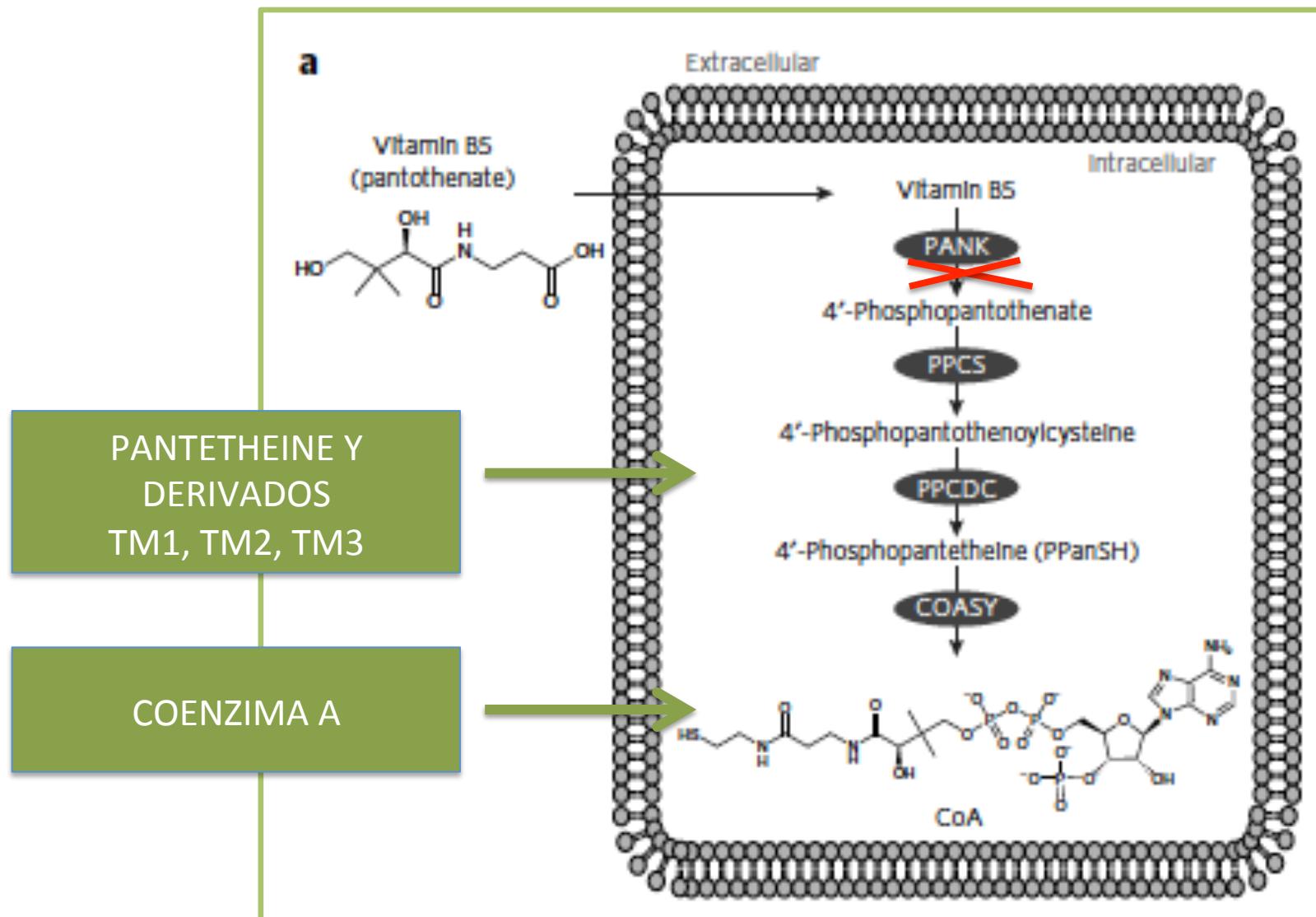
## CREATING HOPE

Retrophin is a biopharmaceutical company focused on the discovery and development of drugs for the treatment of catastrophic diseases that are debilitating and often life-threatening, and for which there are currently limited patient options.

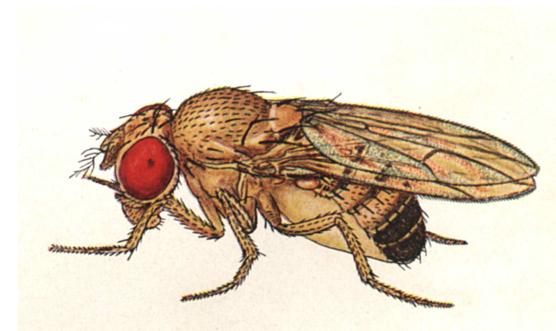
Thanks for your support to  
our research and to the  
family meeting!!!!



# 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,<sup>1</sup> Sabrina Dusi,<sup>1</sup> Carla Giordano,<sup>2</sup> Costanza Lamperti,<sup>1</sup> Michela Morbin,<sup>3</sup> Valeria Fugnanesi,<sup>3</sup> Silvia Marchet,<sup>1</sup> Gigliola Fagiolari,<sup>4</sup> Ody Sibon,<sup>5</sup> Maurizio Moggio,<sup>4</sup> Giulia d'Amati<sup>2</sup> and Valeria Tiranti<sup>1</sup>

Ratones KO Pank2  $-/-$  con dieta cetógena

RECUPERACIÓN DEL FENOTIPO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE PANTETINA A LA DIETA

CIFOSIS



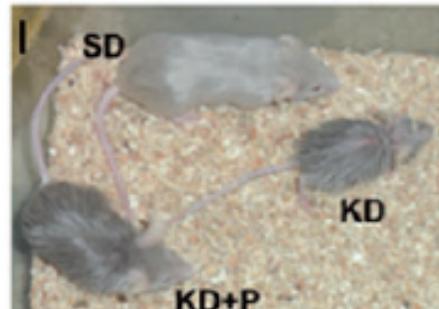
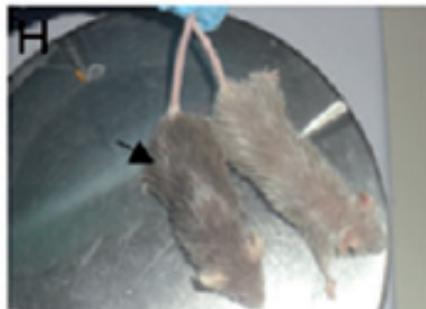
PIES ZAMBOS



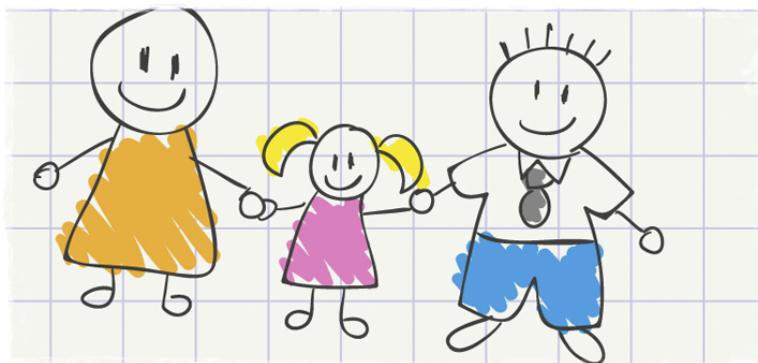
PELO BLANCO



PATAS DISTÓNICAS

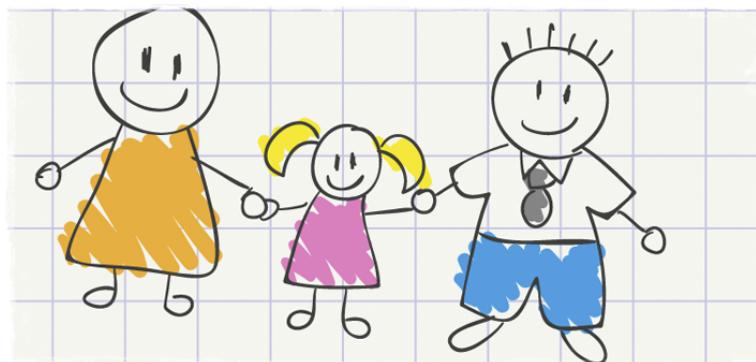


# OBJETIVO DE LA REUNIÓN: EMPODERAR A LAS FAMILIAS ENACH



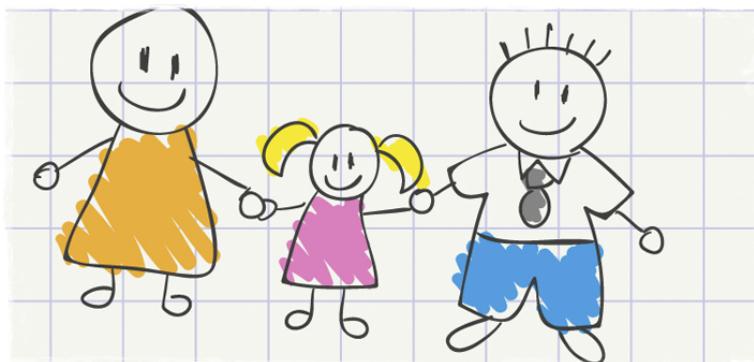
**EMPODERAMIENTO:** Proceso por el cual se aumenta la fortaleza espiritual, política, social o económica de los individuos y las comunidades para impulsar cambios positivos de las situaciones en que viven. Generalmente implica en el beneficiario el desarrollo de una confianza en sus propias capacidades.

# OBJETIVOS CONCRETOS



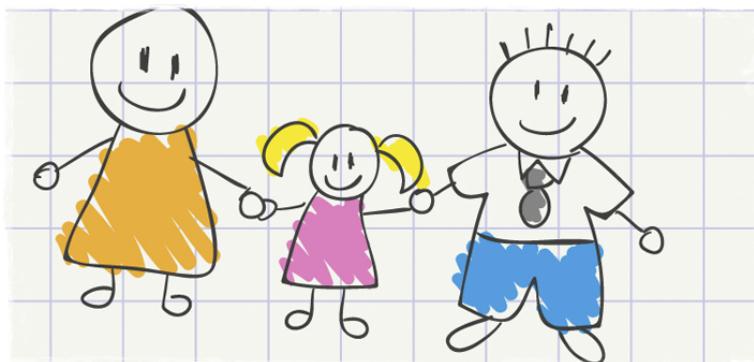
- AMPLIAR** su conocimiento sobre la enfermedad y sobre tratamientos existentes
- INFORMAR** sobre futuros ensayos clínicos

# 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						

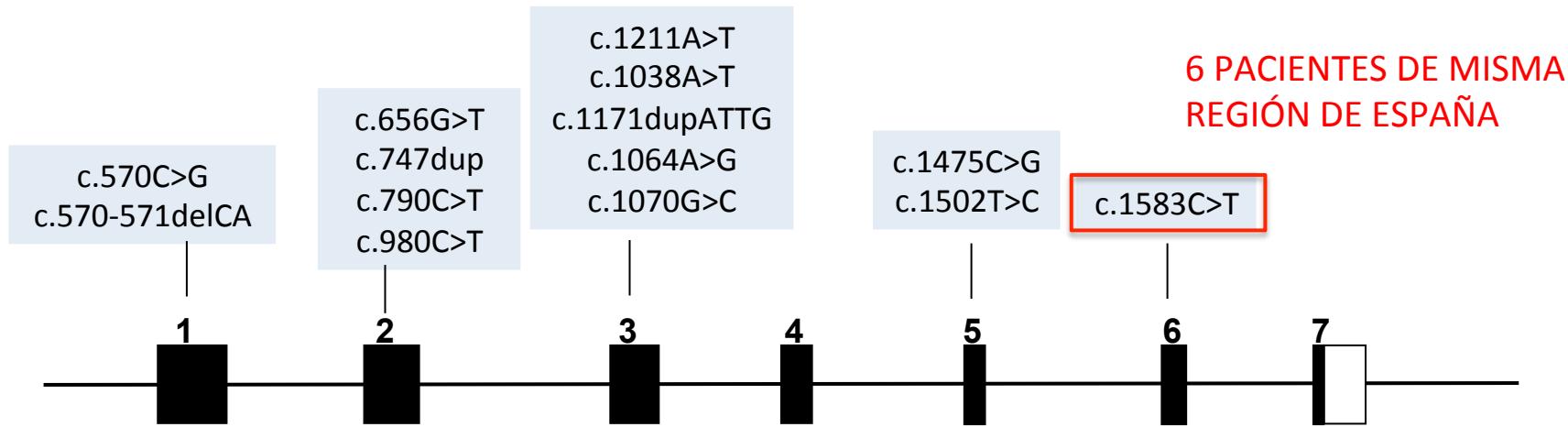
Ethnicity	Age Onset	Age loss ambulation	PKAN-DRS score	Mutation 1	Protein change	Mutation 2	Protein change
MC	1,6	10	N.P.	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6
MC	1,5	9	N.P.	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6	c.1171dupATTG	p.G91DfsX6
MGMH	9	22	86	c.570C>A	p.Y190X	c.790C>T	p.R264W
CSB	13	18	83	c.790C>T	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							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	-	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

19 PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PKAN  
EN ESPAÑA

Edad media 27 años, rango 9-77  
9 hombres; 10 mujeres

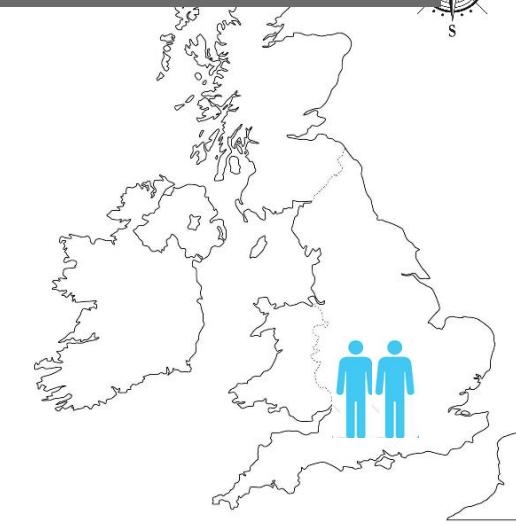
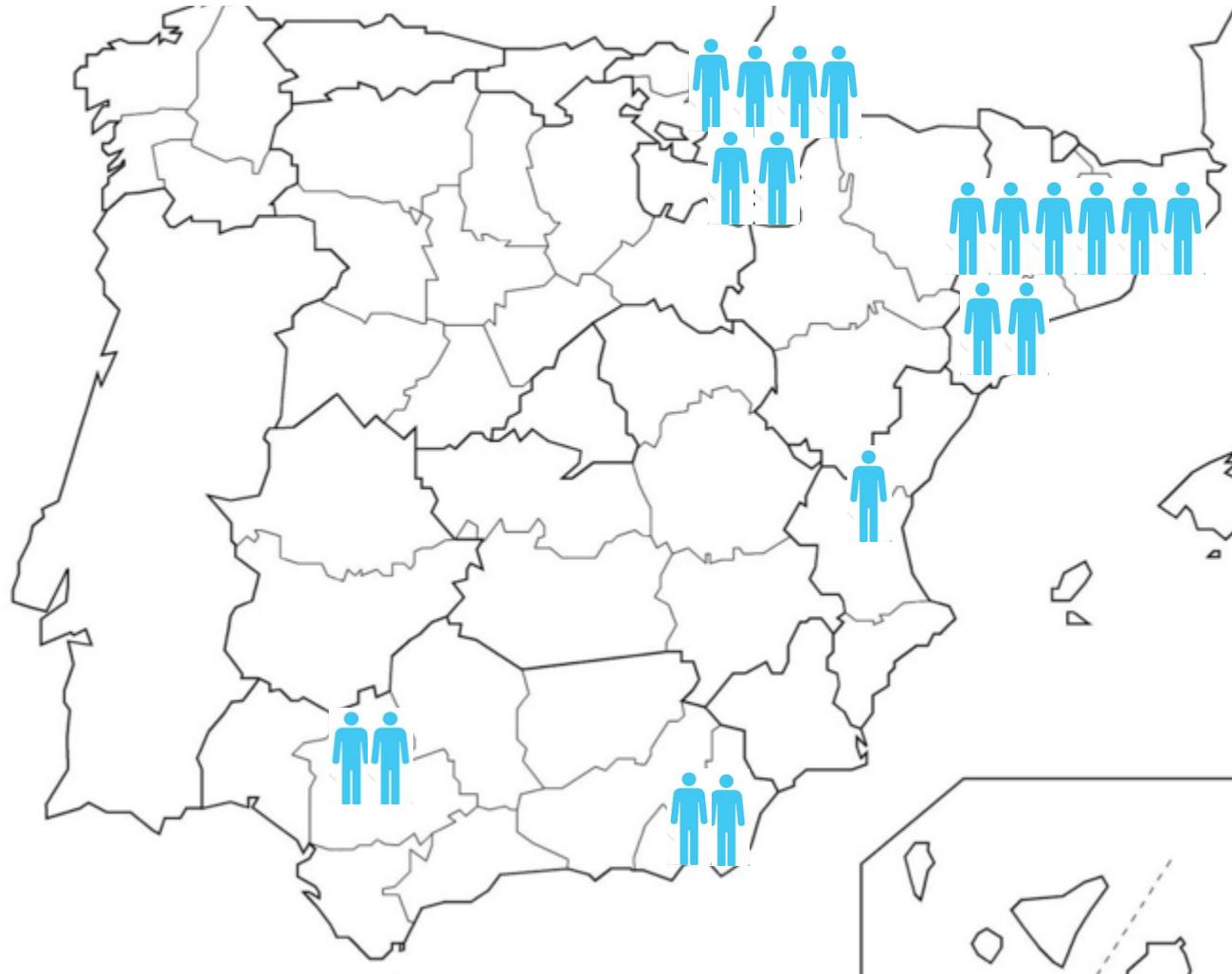
## **PANK2 gene**

RefSeq: NM\_153638.2

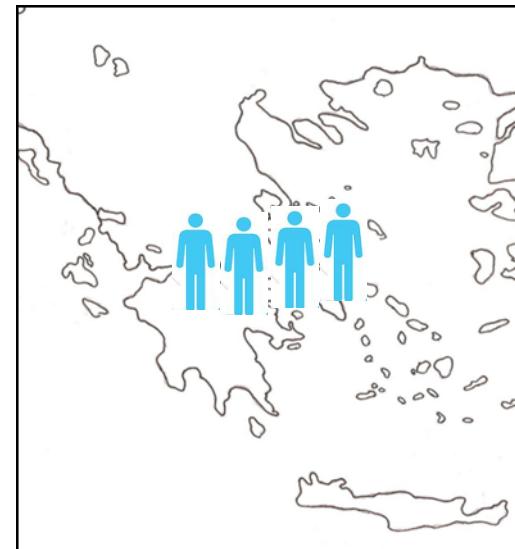


\*Non-proportional schematic representation of *PANK2* gene

# 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

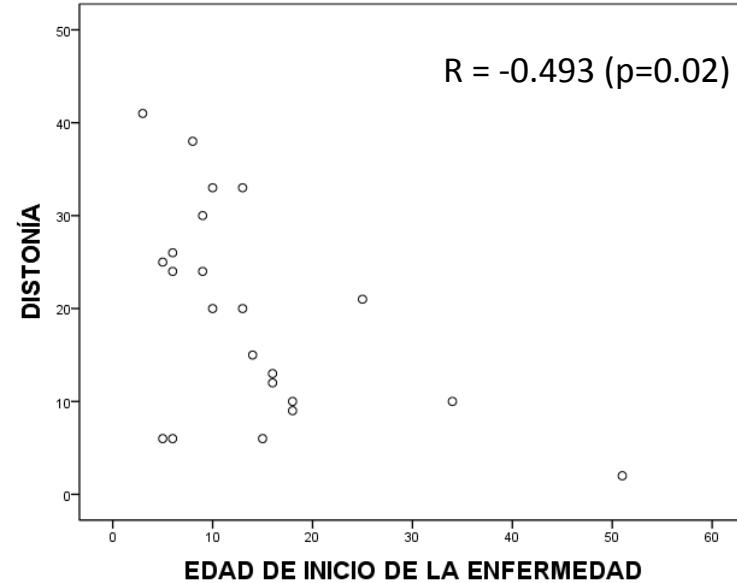
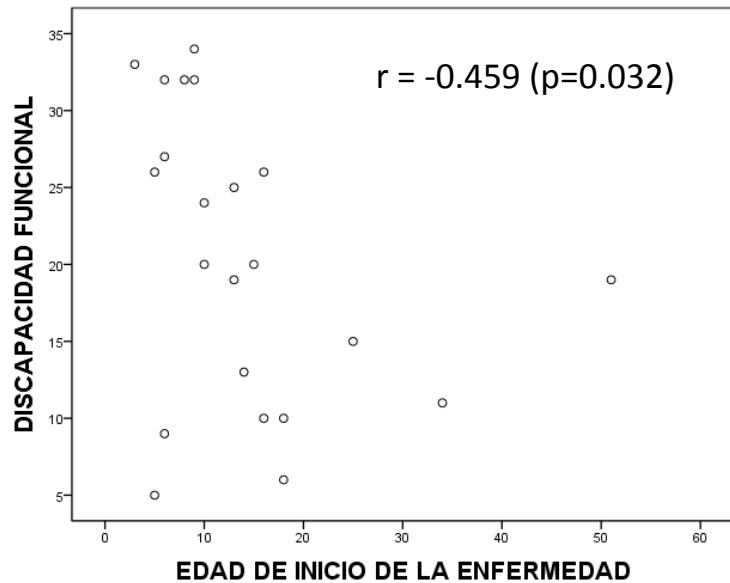
Hartig et al., Ann Neurol 2006

# PKAN Y EDAD DE INICIO

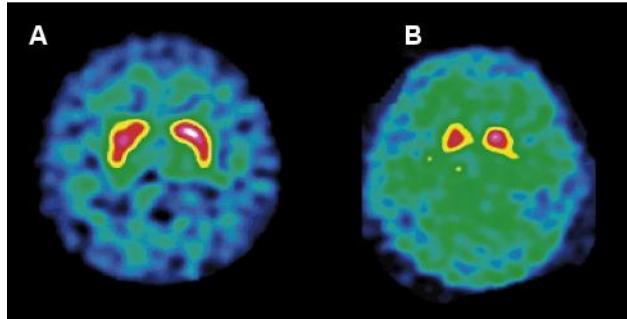


Edad media inicio 10 años, rango 1-51

Ahora también sabemos que:



# PARKINSONISMO



**Cara inexpresiva**

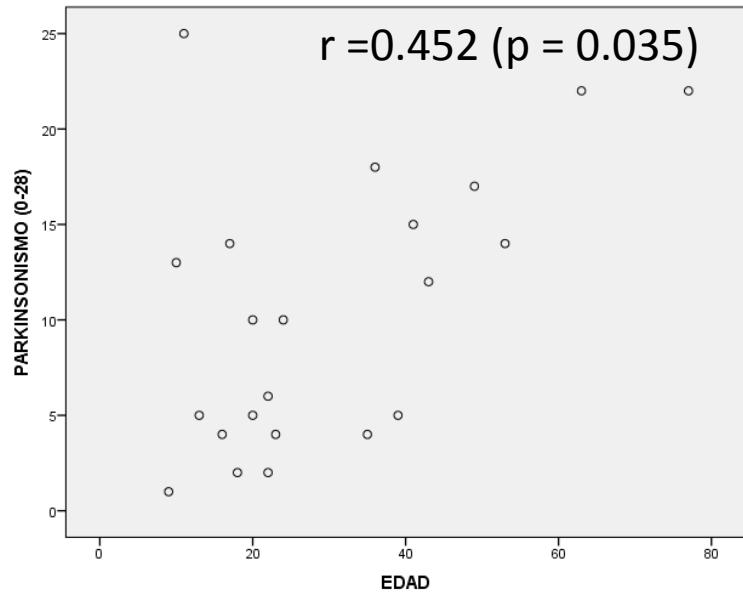
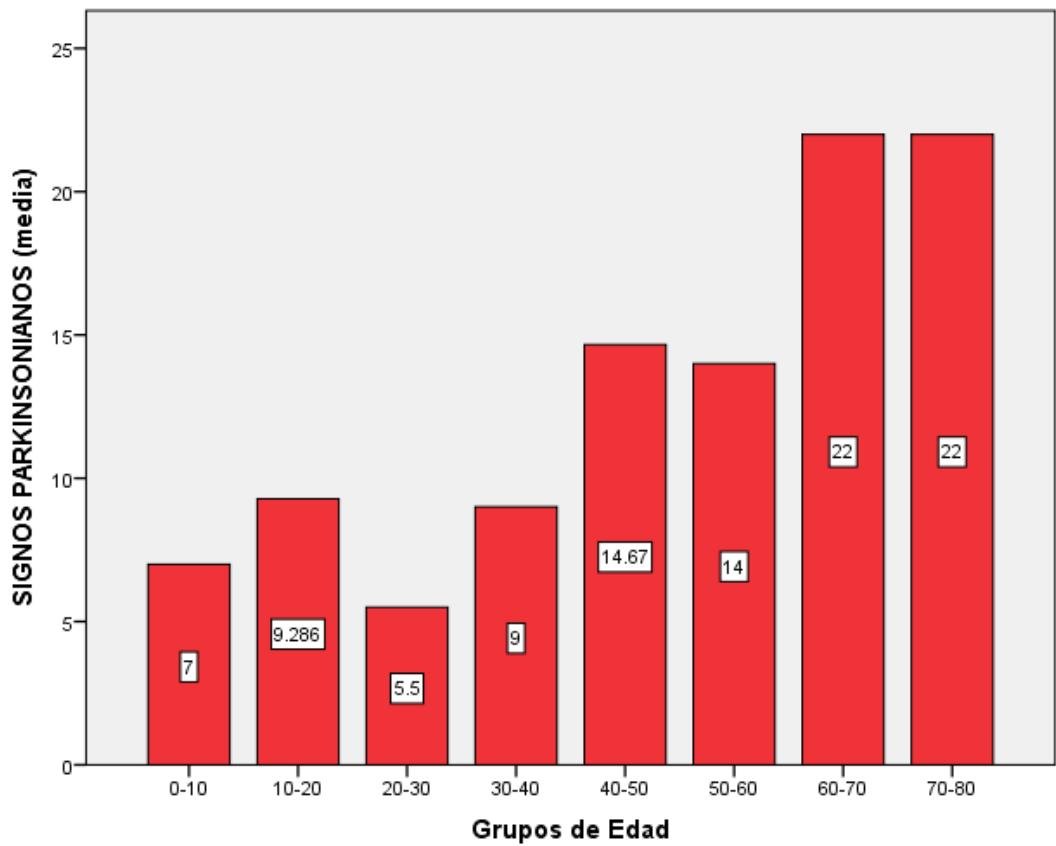
**Inclinación hacia delante**

**Rigidez y temblor de extremidades y cabeza**

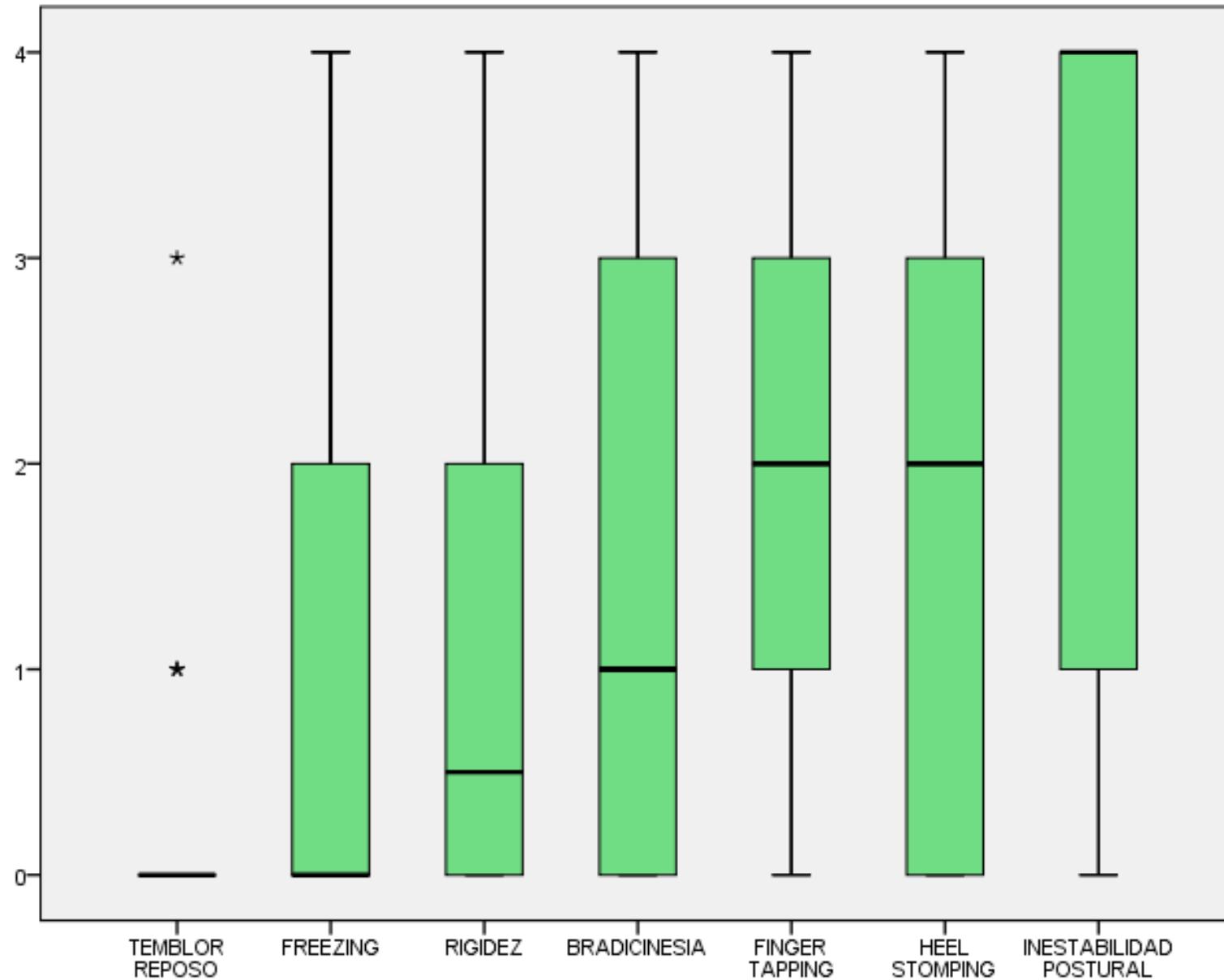
**Marcha con pasos cortos, sin movimientos de balanceo de brazos**

**LA MAYORÍA DE PACIENTES PKAN NO RESPONDEN A L-DOPA**

# CORRELACIÓN POSITIVA ENTRE EDAD Y PARKINSONISMO



# PARKINSONISMO



# LIMITACIONES EN EVALUACIÓN DE PARKINSON

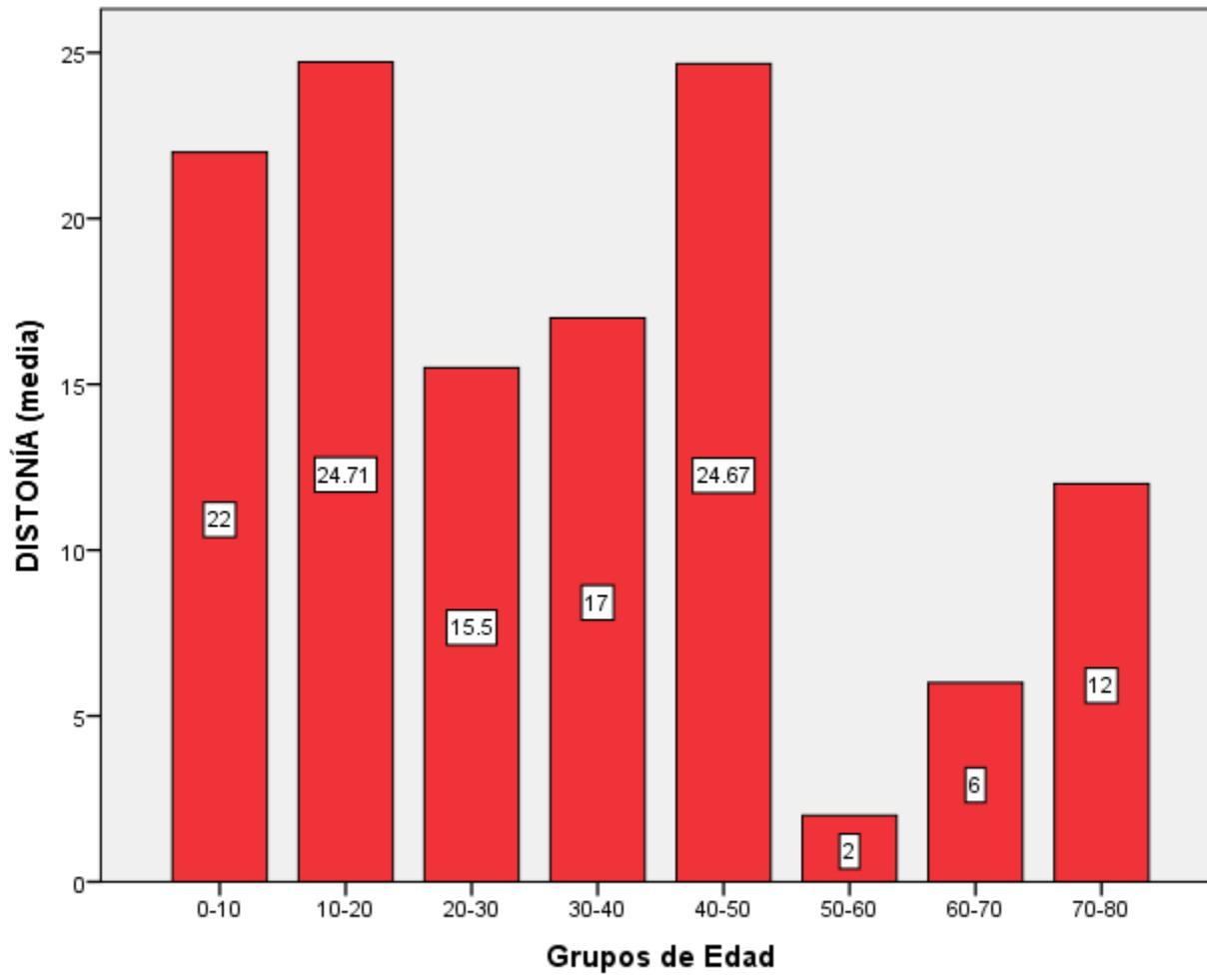
- La distonía puede interferir en las maniobras para evaluar la **bradicinesia**
  - Simplificar maniobras
  - Valorar la extremidad menos distónica
- La distonía puede interferir en la evaluación de la **rigidez muscular**
  - Muy importante que el paciente esté relajado
- **Pacientes distónicos que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

# DISTONÍA

# DISTONÍA

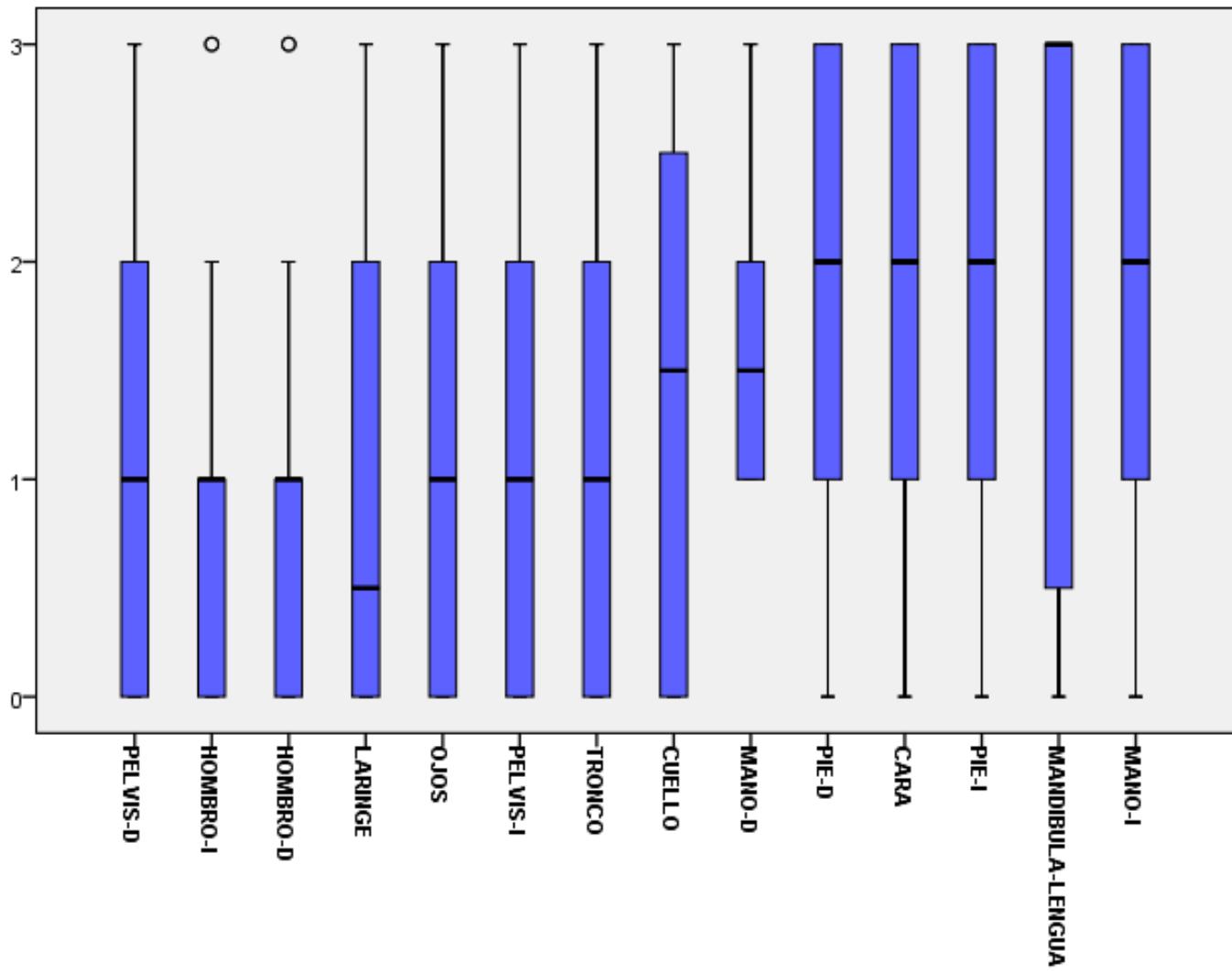


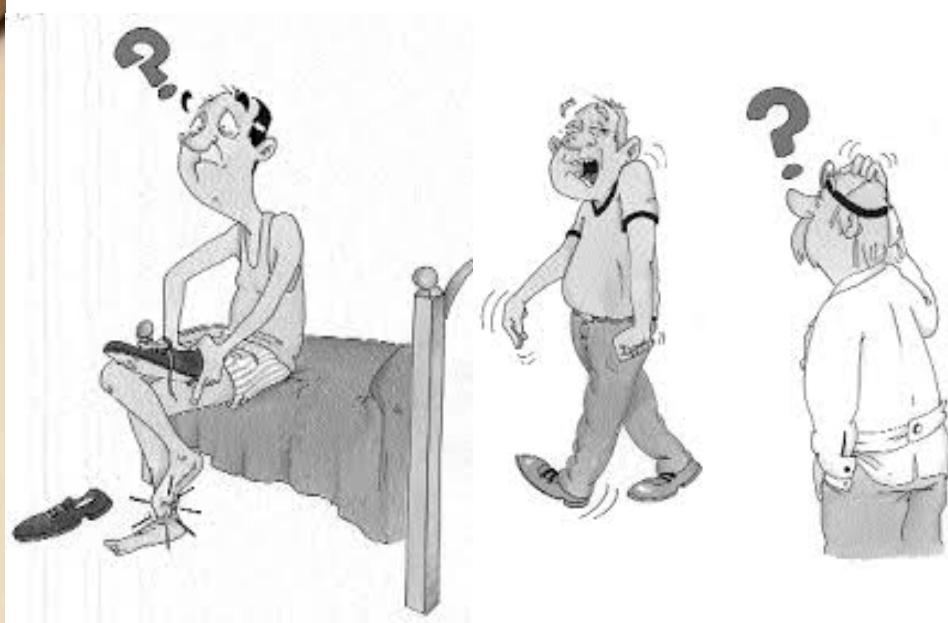
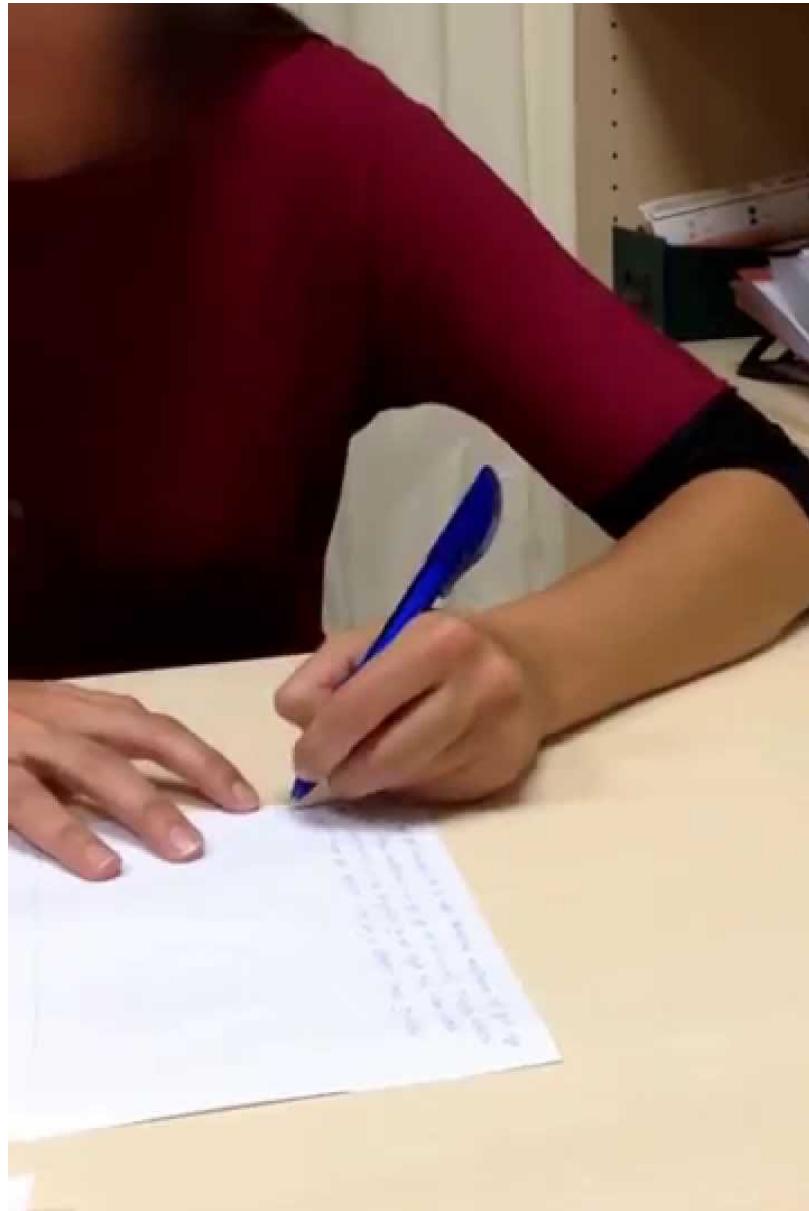
- ◆ Contracción muscular sostenida
- ◆ Causa retorcimiento
- ◆ Movimientos repetitivos
- ◆ Posturas anómalas
  
- ◆ Difunde a músculos que no participan en el movimiento.
- ◆ Aparece con acciones motoras específicas
- ◆ Empeora con estrés, dolor, fatiga
- ◆ Mejora con la relajación y el sueño



**AUSENCIA DE CORRELACIÓN ENTRE EDAD ACTUAL Y DISTONÍA**

## DISTRIBUCIÓN DE LA DISTONÍA EN REGIONES CORPORALES

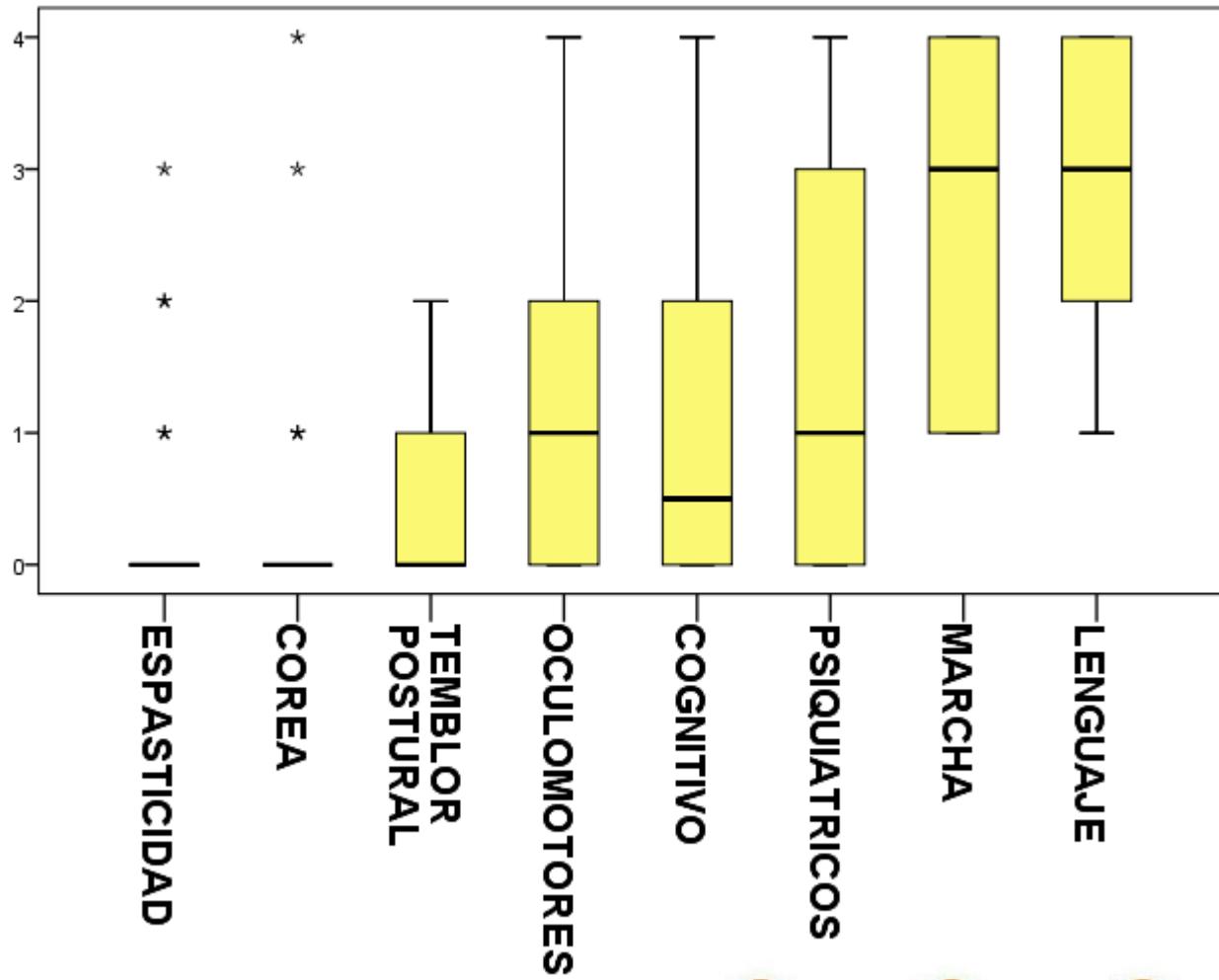




# OTROS SIGNOS NEUROLÓGICOS



>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



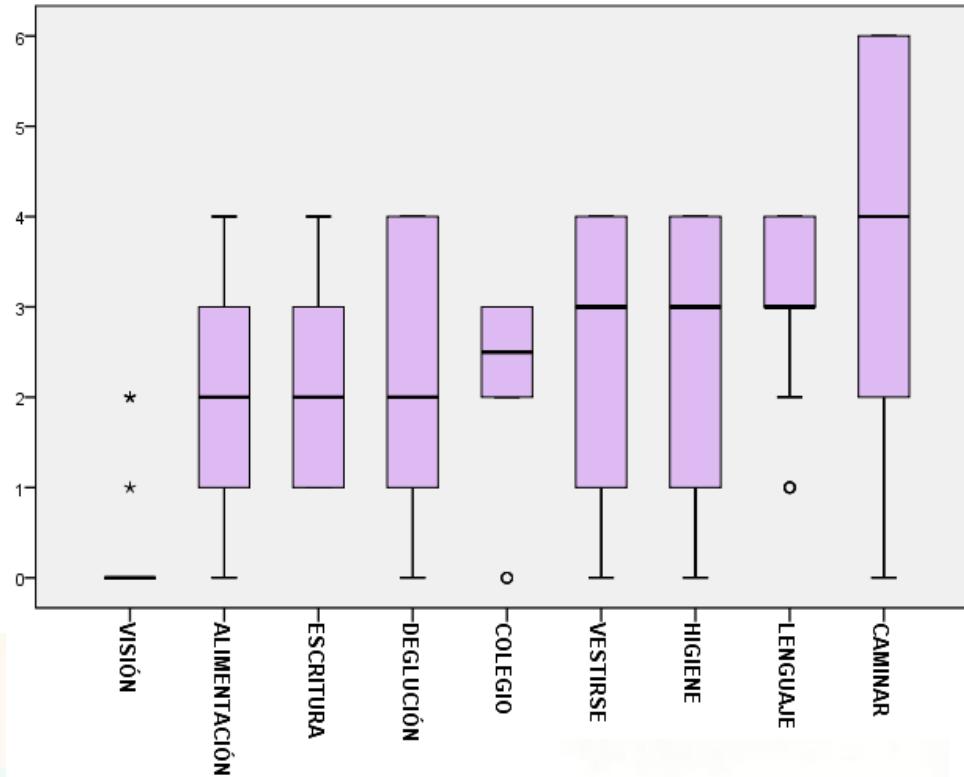
- **Sacadas lentas e hipométricas (PKAN atípica)**
- **Desviación distónica de la mirada (PKAN clásica)**
- **Disminución de agudeza visual y/o visión en túnel** puede dificultar el examen (3/22 pacientes)

# DISABILITY

# ENFERMEDAD MUY INVALIDANTE



En 70% el lenguaje es incomprendible



>50% necesita ayuda para vestirse y asearse



60% no tienen marcha autónoma

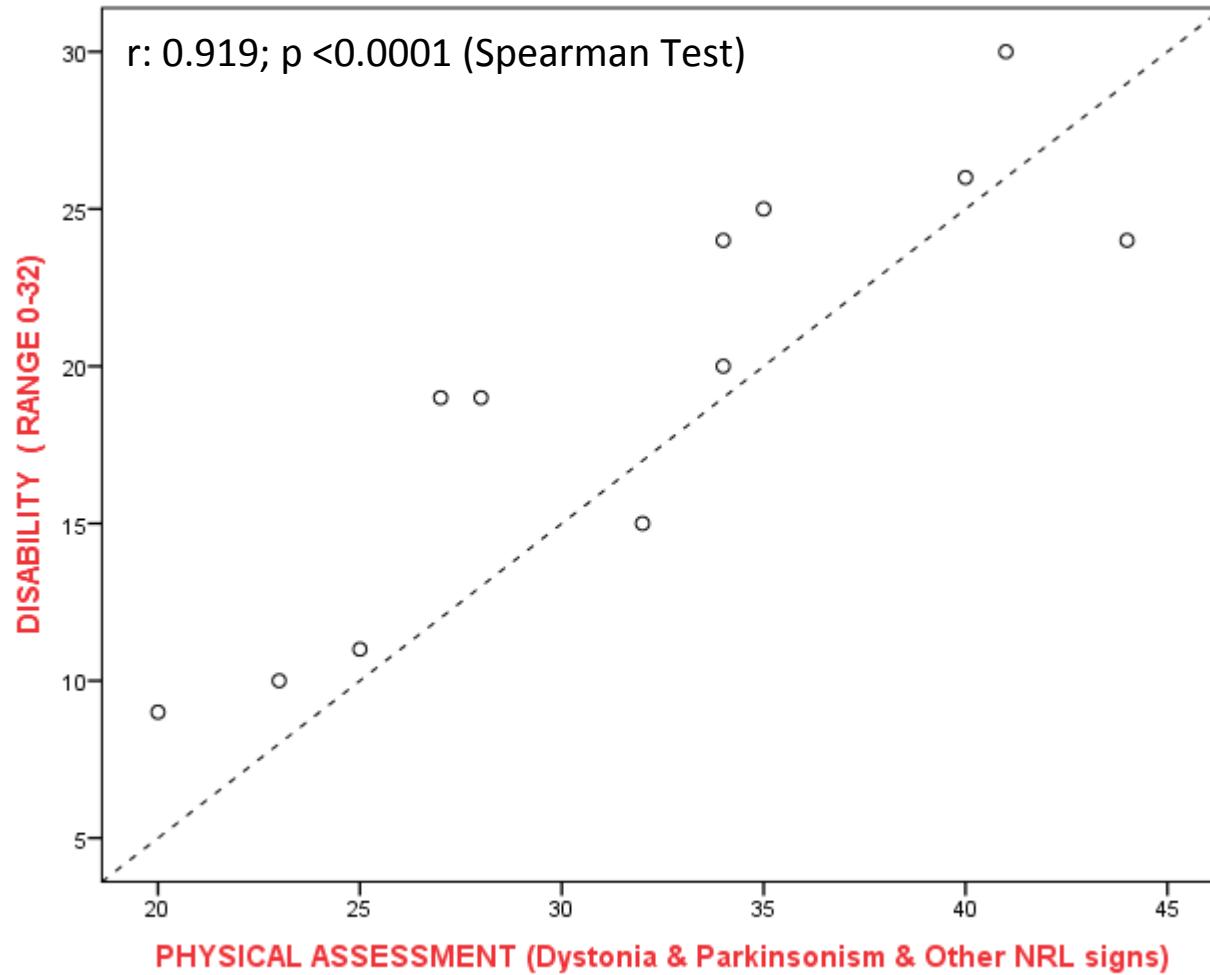


60% tose o precisa tomar triturados

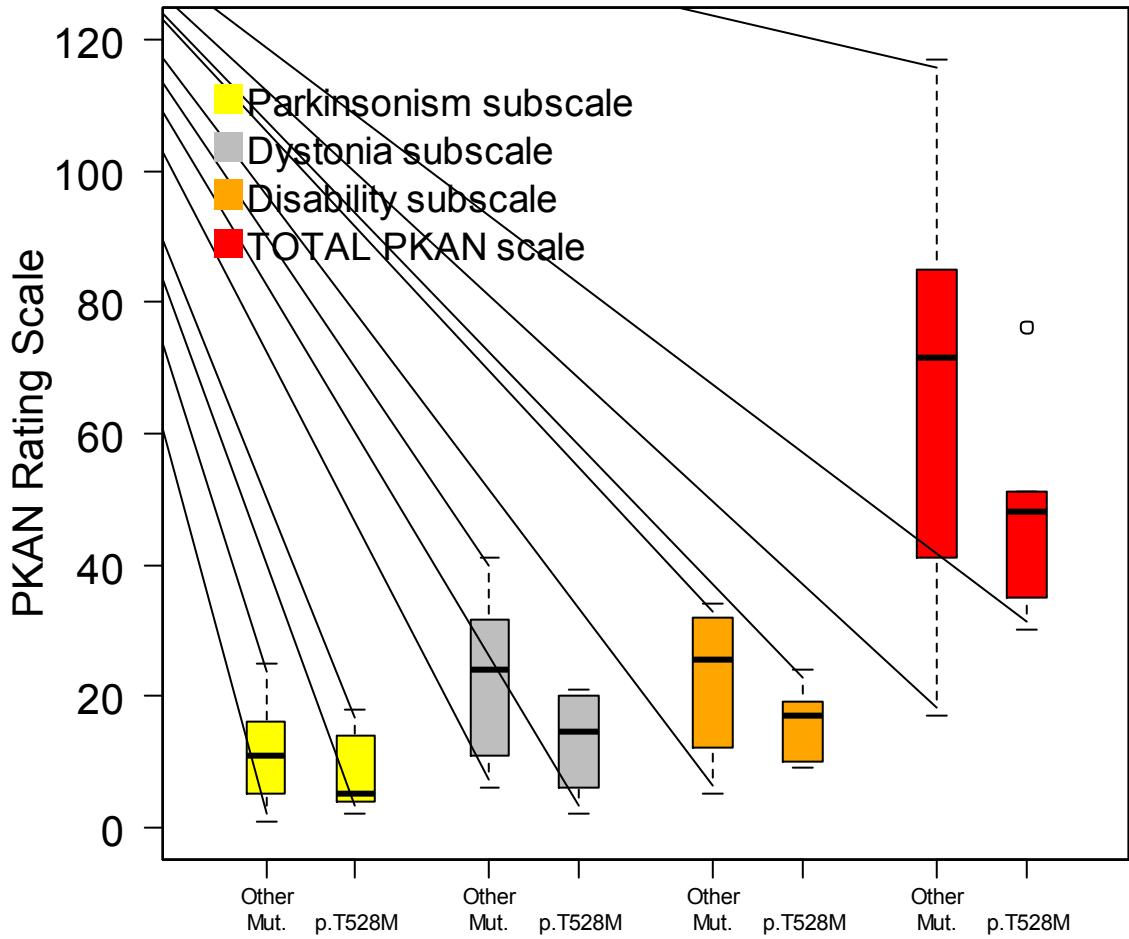


4 jóvenes en colegios ordinarios  
3 en Escuelas Especiales  
Todos los adultos jóvenes en desempleo

# DISABILITY and PHYSICAL ASSESSMENT



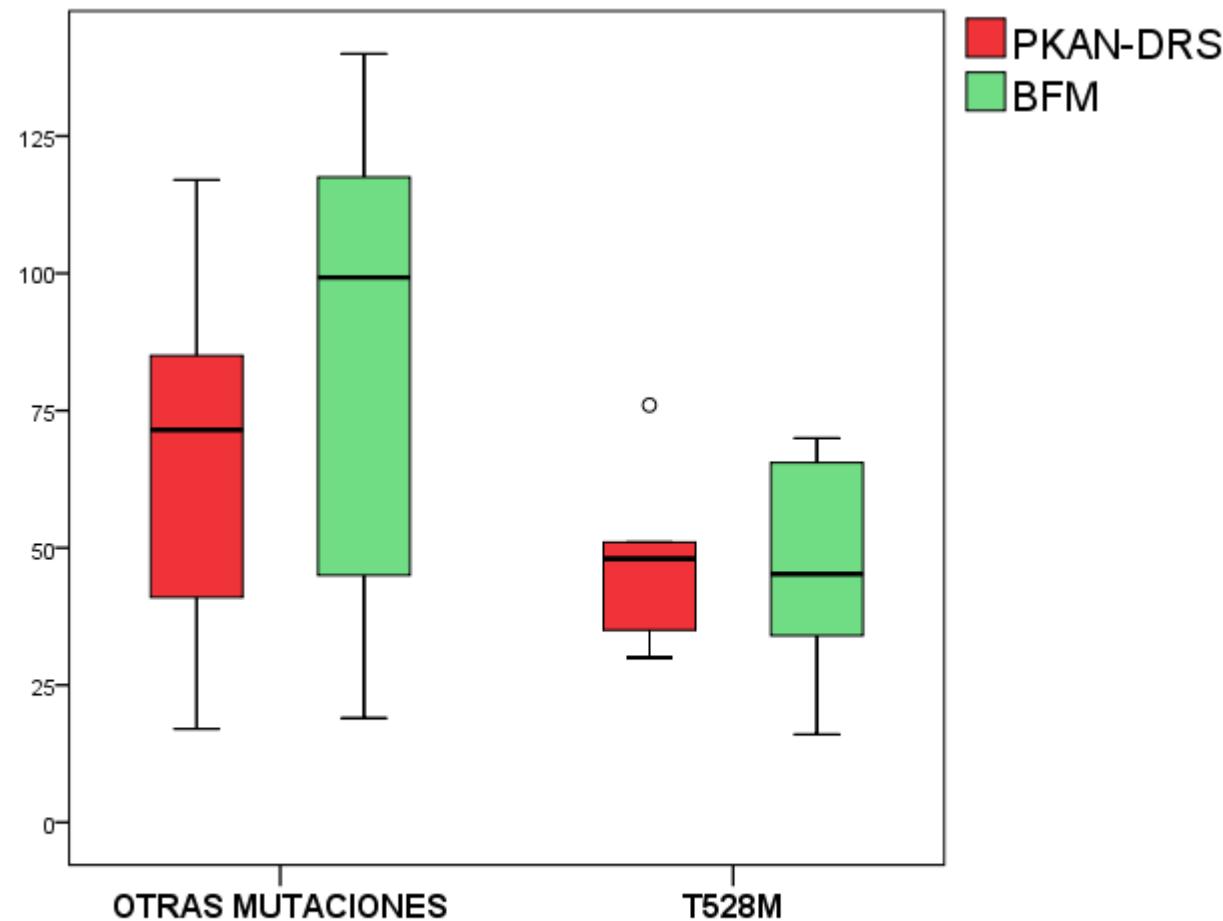
# CORRELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO



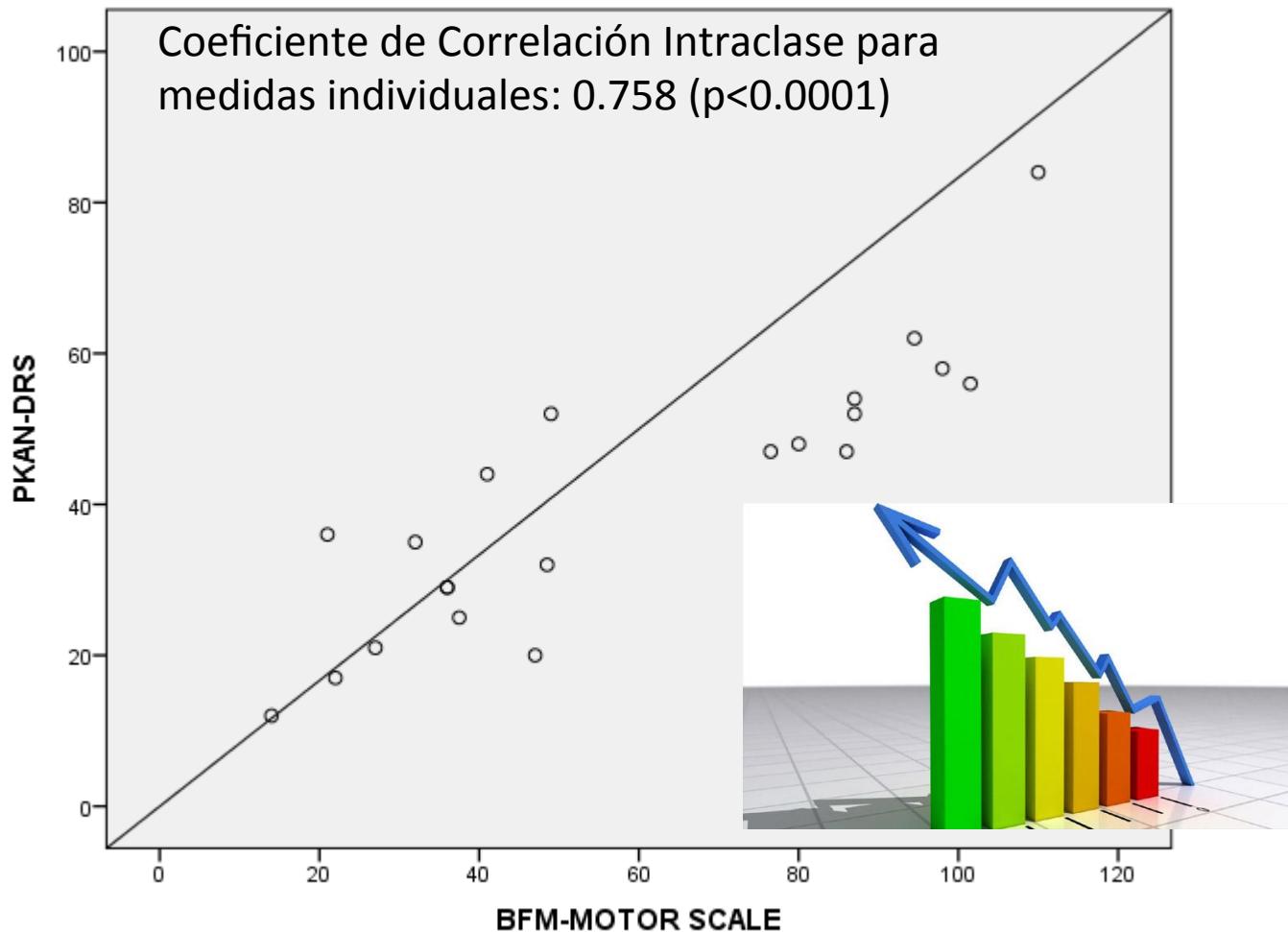
	OTRAS MUTACIONES	p.T528M
N patients	16	6
Edad Inicio	12 ± 7	20 ± 16
Edad Diagnóstico	20 ± 13	24 ± 16
Años evolución	18 ± 19	9 ± 8
Edad Pérdida de Marcha	5 deambulan 1 perdió marcha a los 53 años	28 ± 21

# NUESTRA ESCALA COMPARADA CON OTRAS ESCALAS

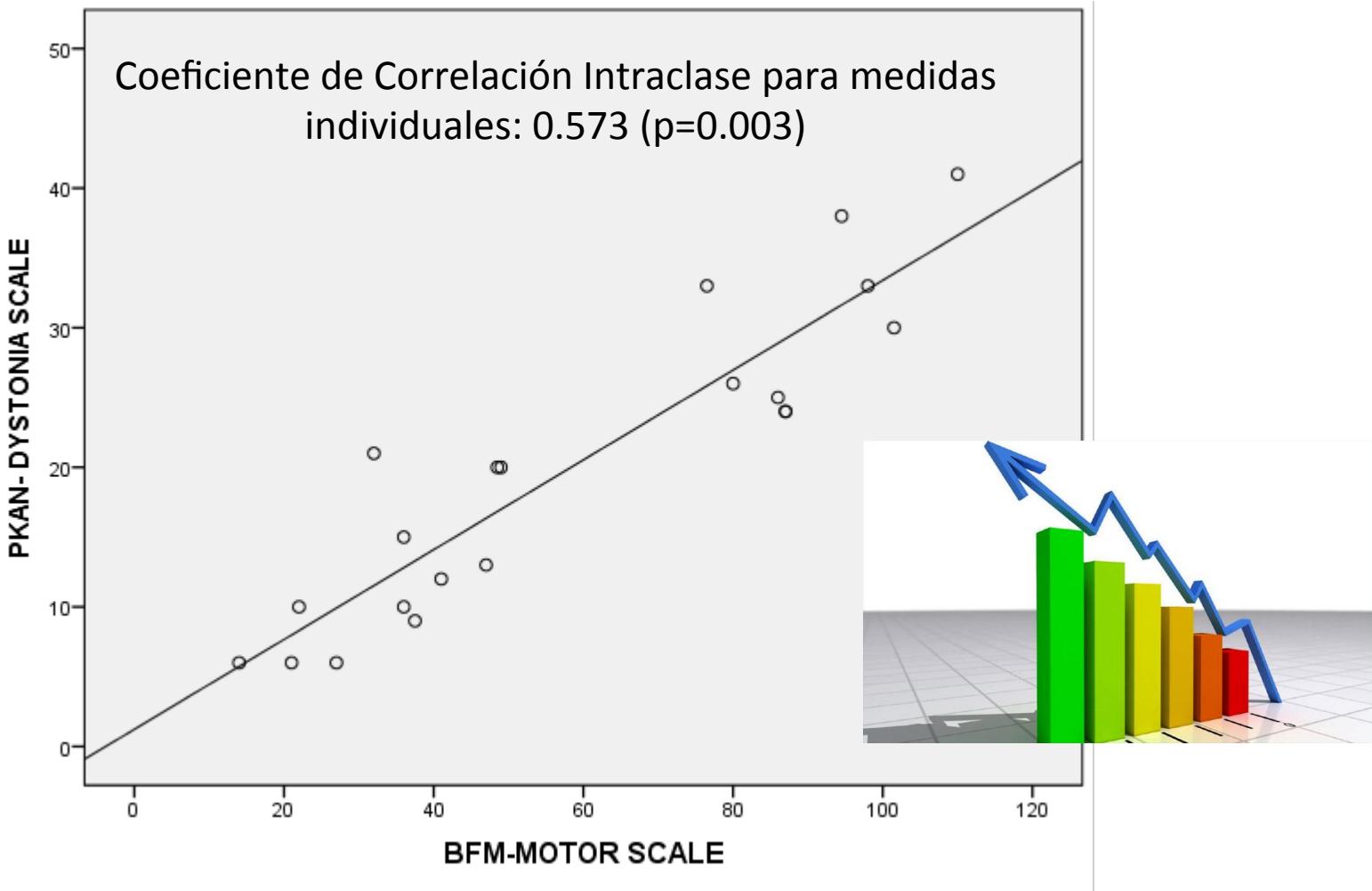
# MISMOS RESULTADOS CON ESCALA BFM



# NUESTRA ESCALA COMPARADA CON LA ESCALA BFM VALIDADA PARA DISTONÍAS PRIMARIAS

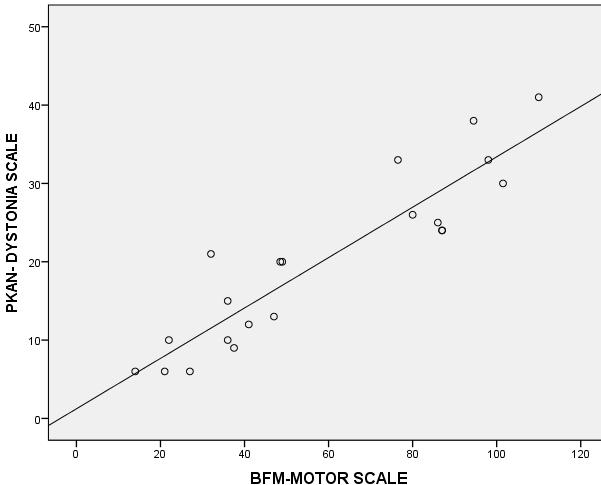


# NUESTRA ESCALA COMPARADA CON LA ESCALA BFM VALIDADA PARA DISTONÍAS PRIMARIAS



# GDRS

Global  
Dystonia  
Rating  
Scale

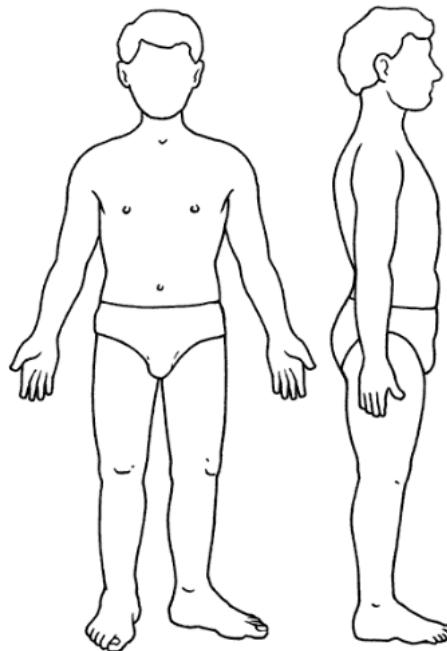


# BFM

Burke  
Fahn  
Marsden  
Rating Scale

RÁPIDA  
FÁCIL  
ALTA CONCORDANCIA ENTRE  
EXAMINADORES

14 REGIONES



DIFÍCIL  
BAJA CONCORDANCIA EN EL  
FACTOR QUE PROVOCА LA  
DISTONÍA

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*



Νοσοκομείο Παιδών  
"Η Αγία Σοφία"

*R. Pons*

*L. Stefanis*



Financiación: