

ACTUALIZACIÓN EN MUCOPOLISACARIDOSIS

Mireia del Toro

Servei de Neurologia Pediàtrica

Unitat de Malalties Metabòliques



- FISIOPATOLOGÍA
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO

- FISIOPATOLOGÍA
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO

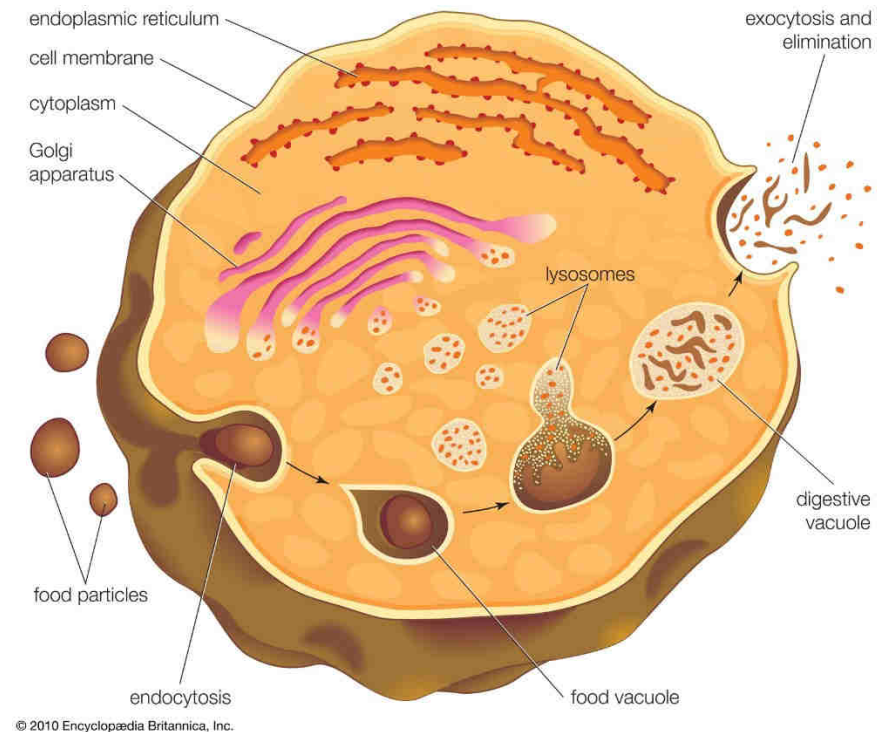
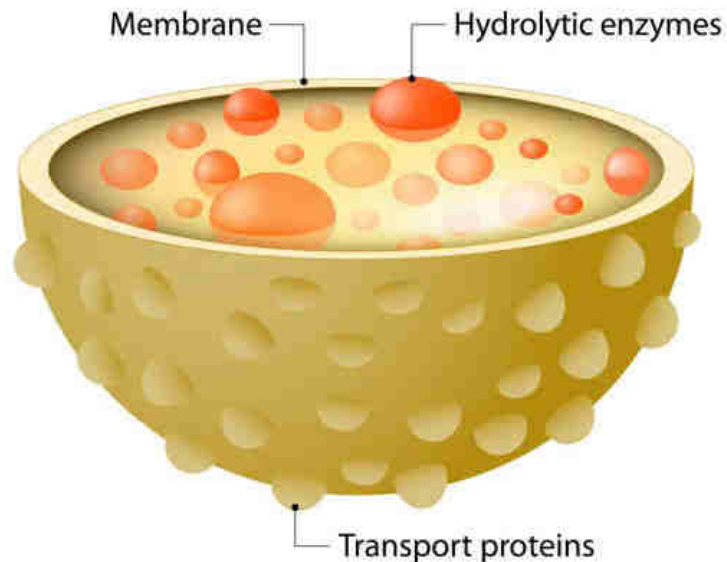
LISOSOMA

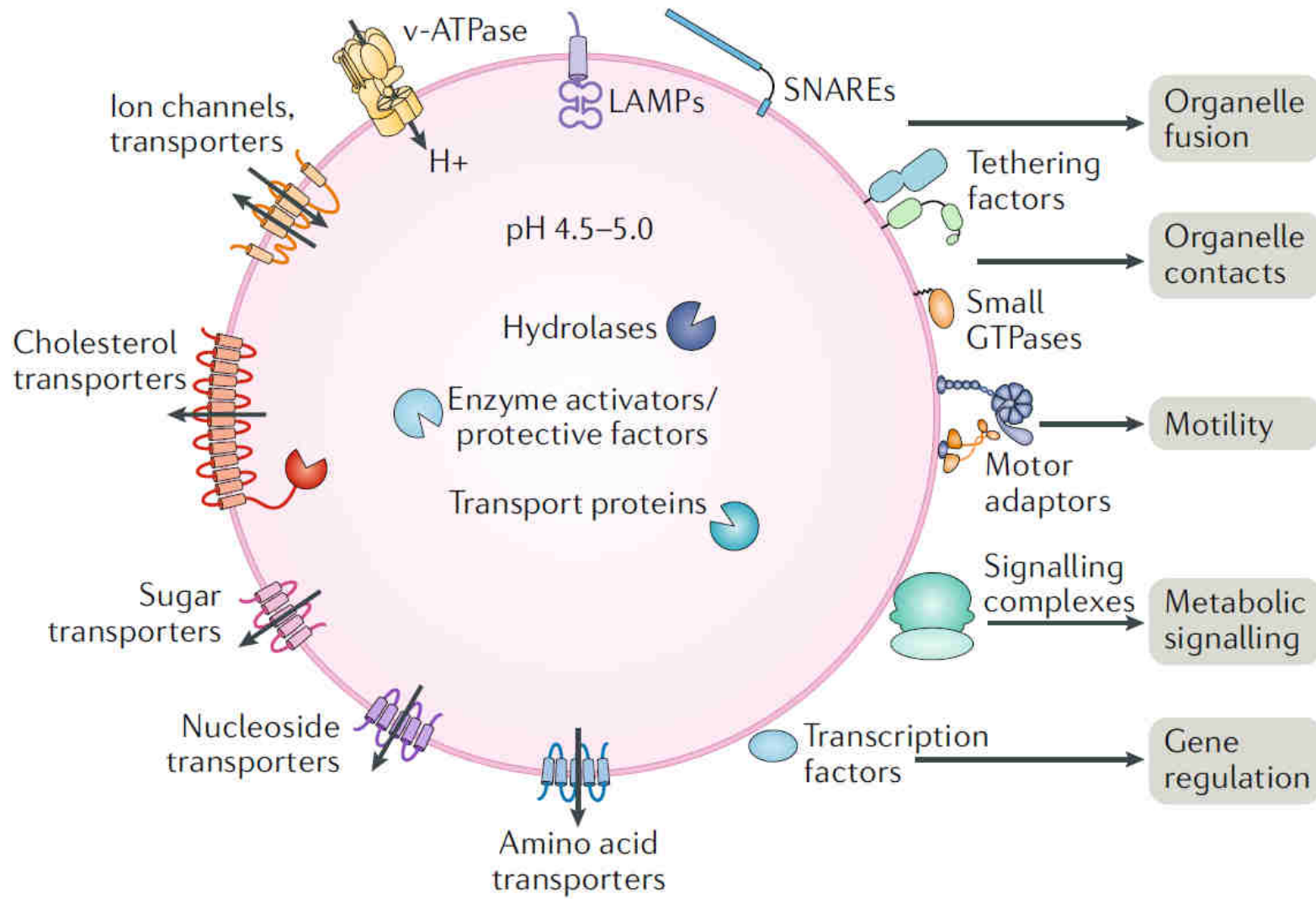
- Organela intracitoplasmática que forma parte del sistema de reciclaje celular por medio de mecanismos de:
 - endocitosis celular
 - degradación enzimática de moléculas complejas
 - almacenamiento
- Importantes para mantener la homeostasis celular y la integridad de las membranas en diferentes tejidos

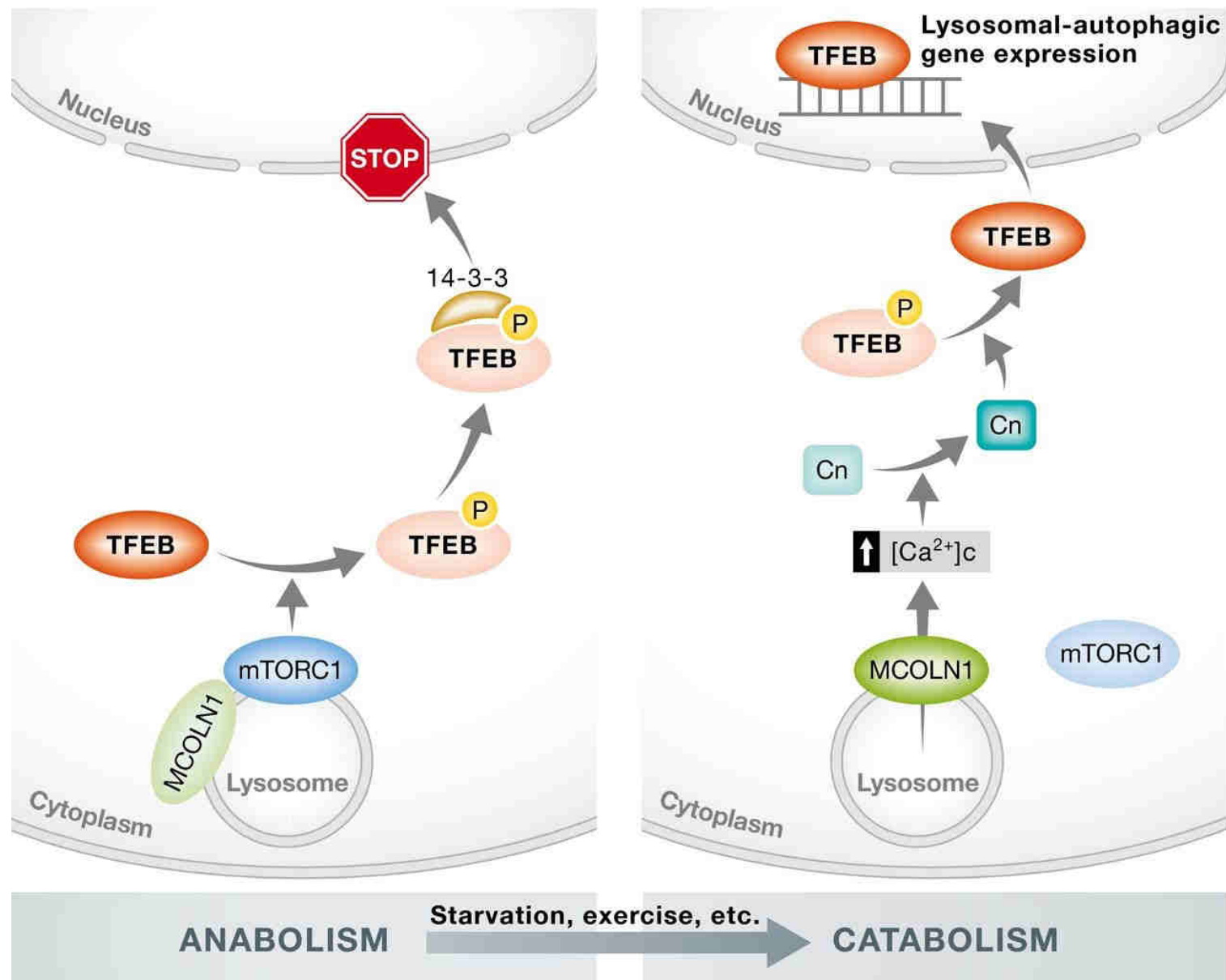


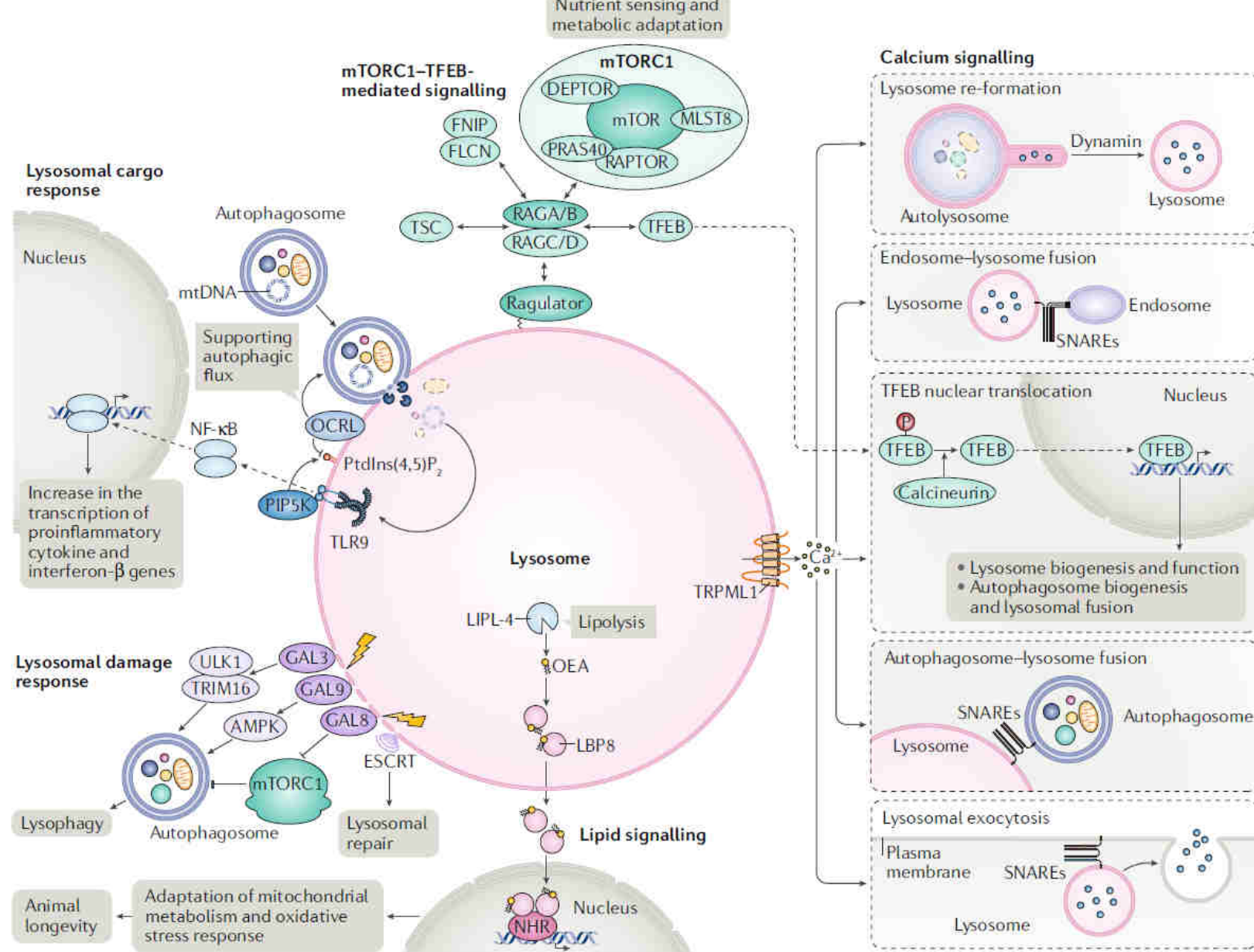
LISOSOMA

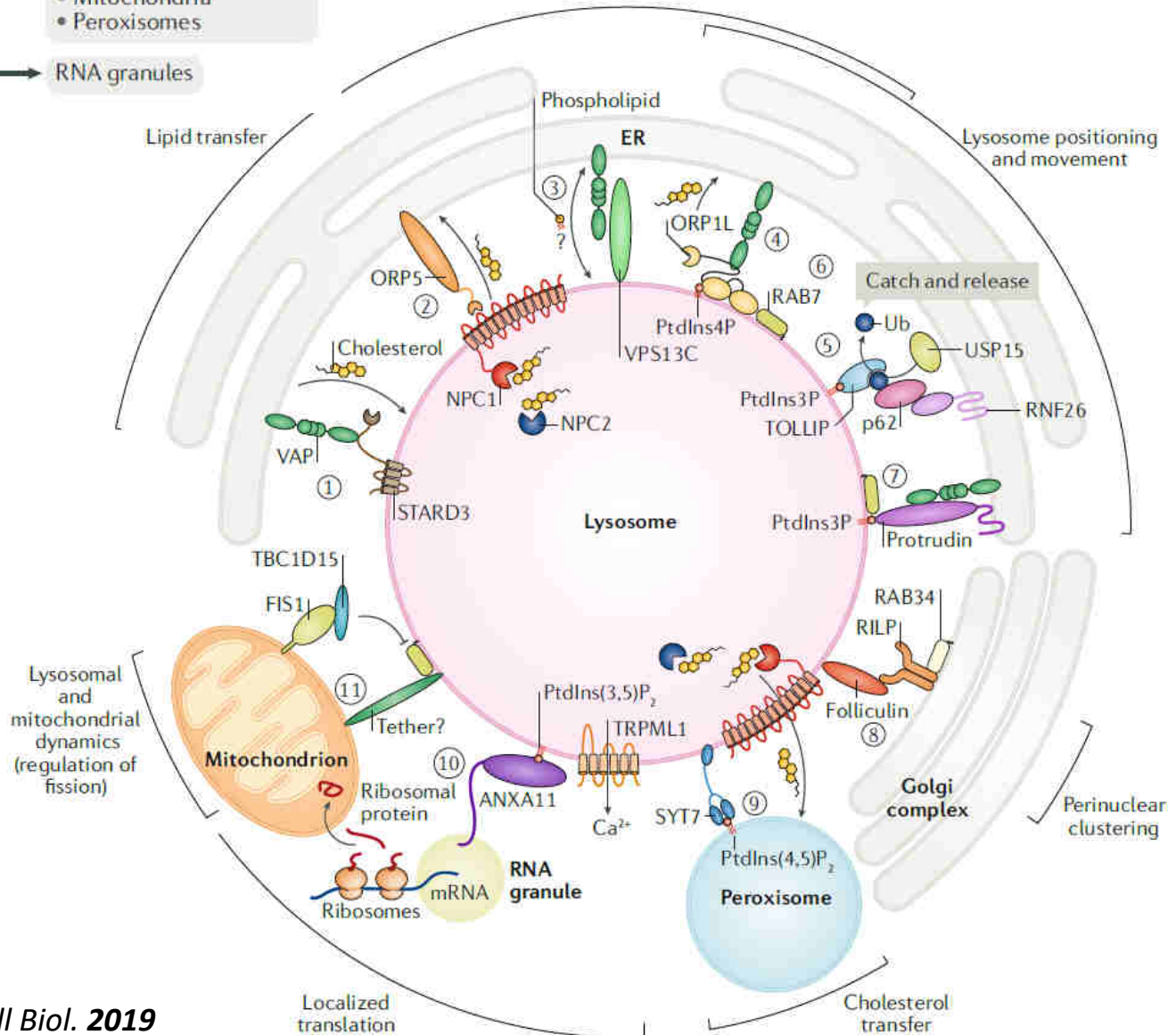
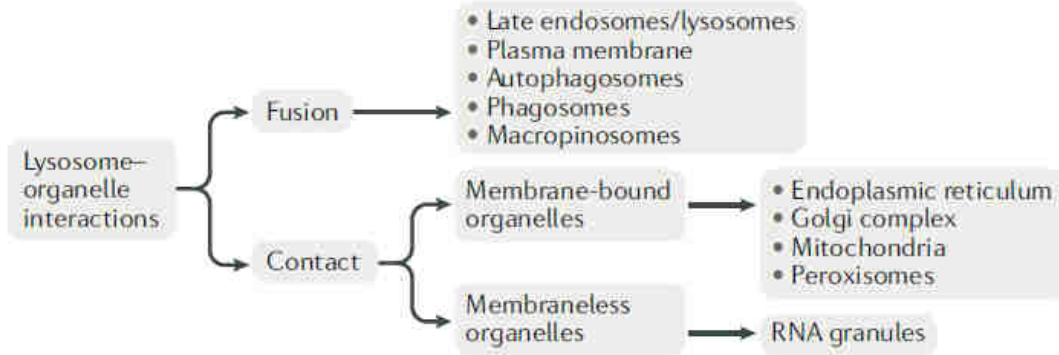
- Orgánulos esféricos rodeados de una membrana, que contienen vesículas con enzimas en un medio ácido:
 - 50-60 hidrolasas y sulfatasas
 - 215 proteínas integrales de membrana
 - 55 proteínas asociadas de membrana

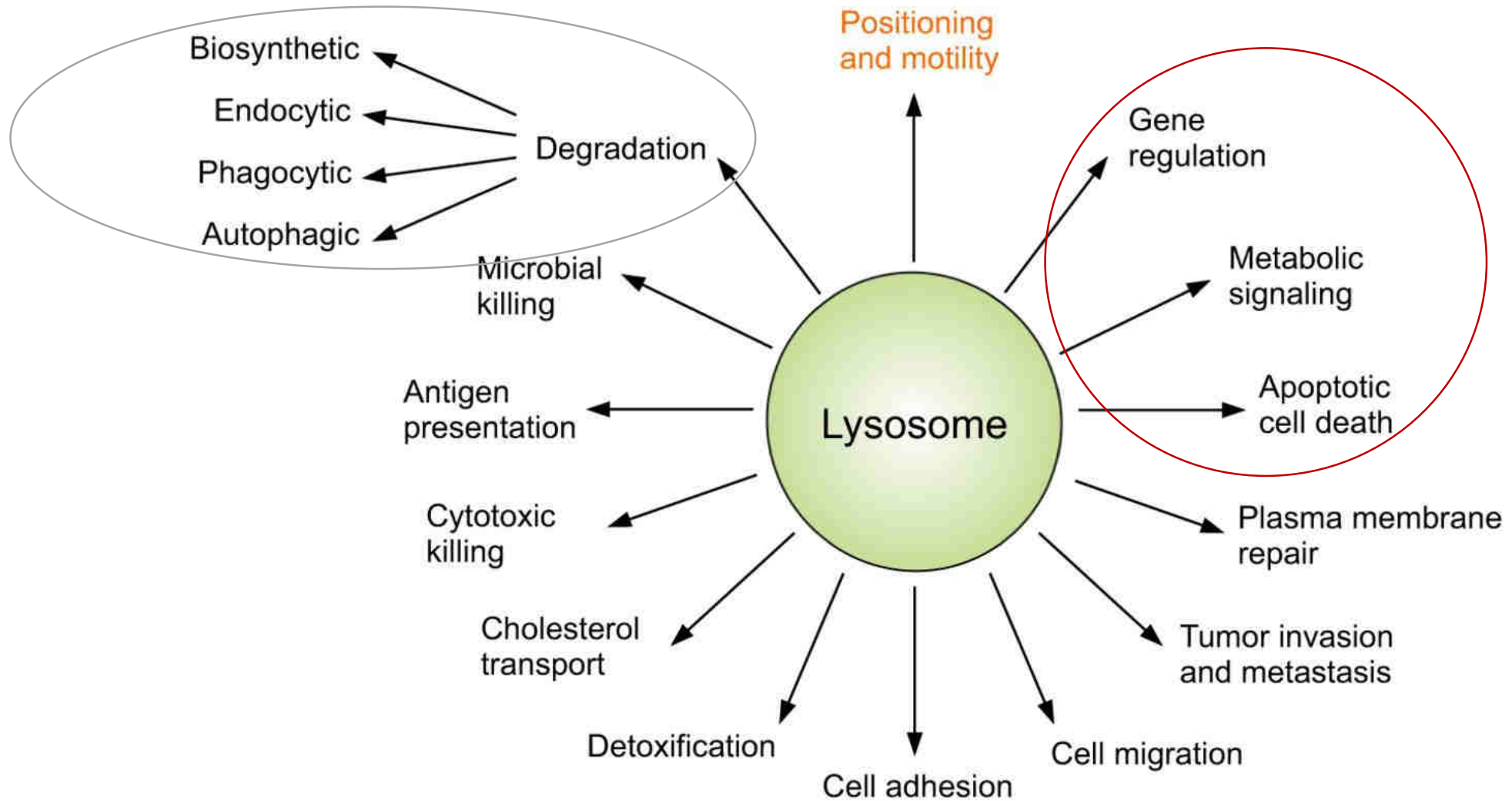




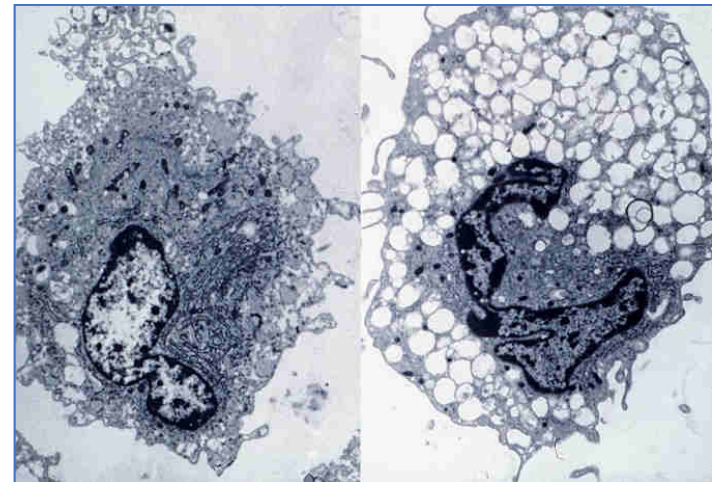
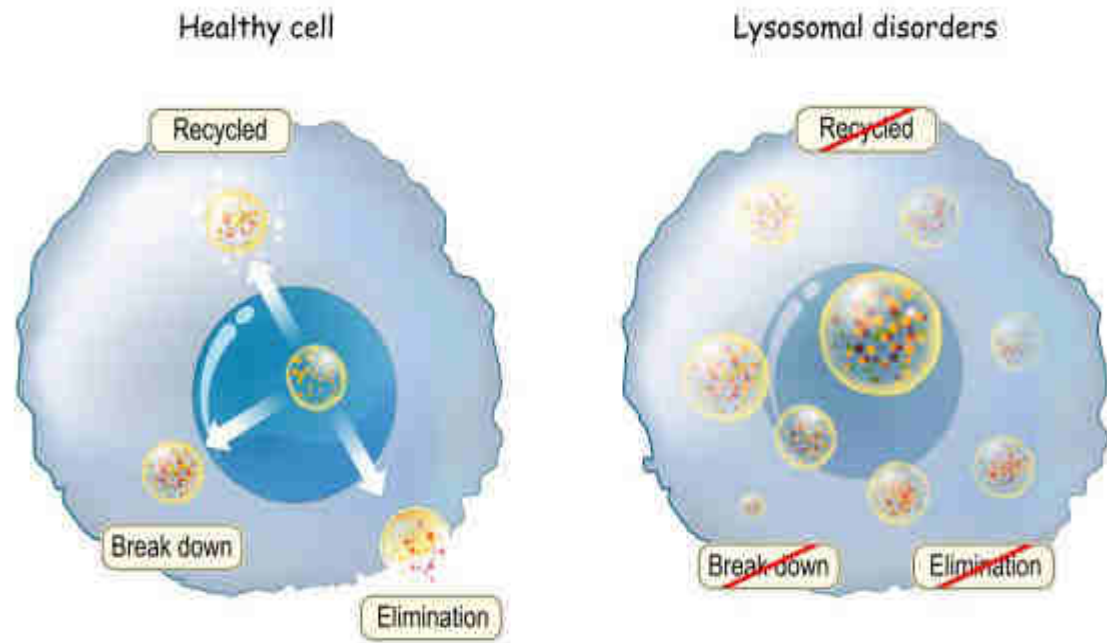


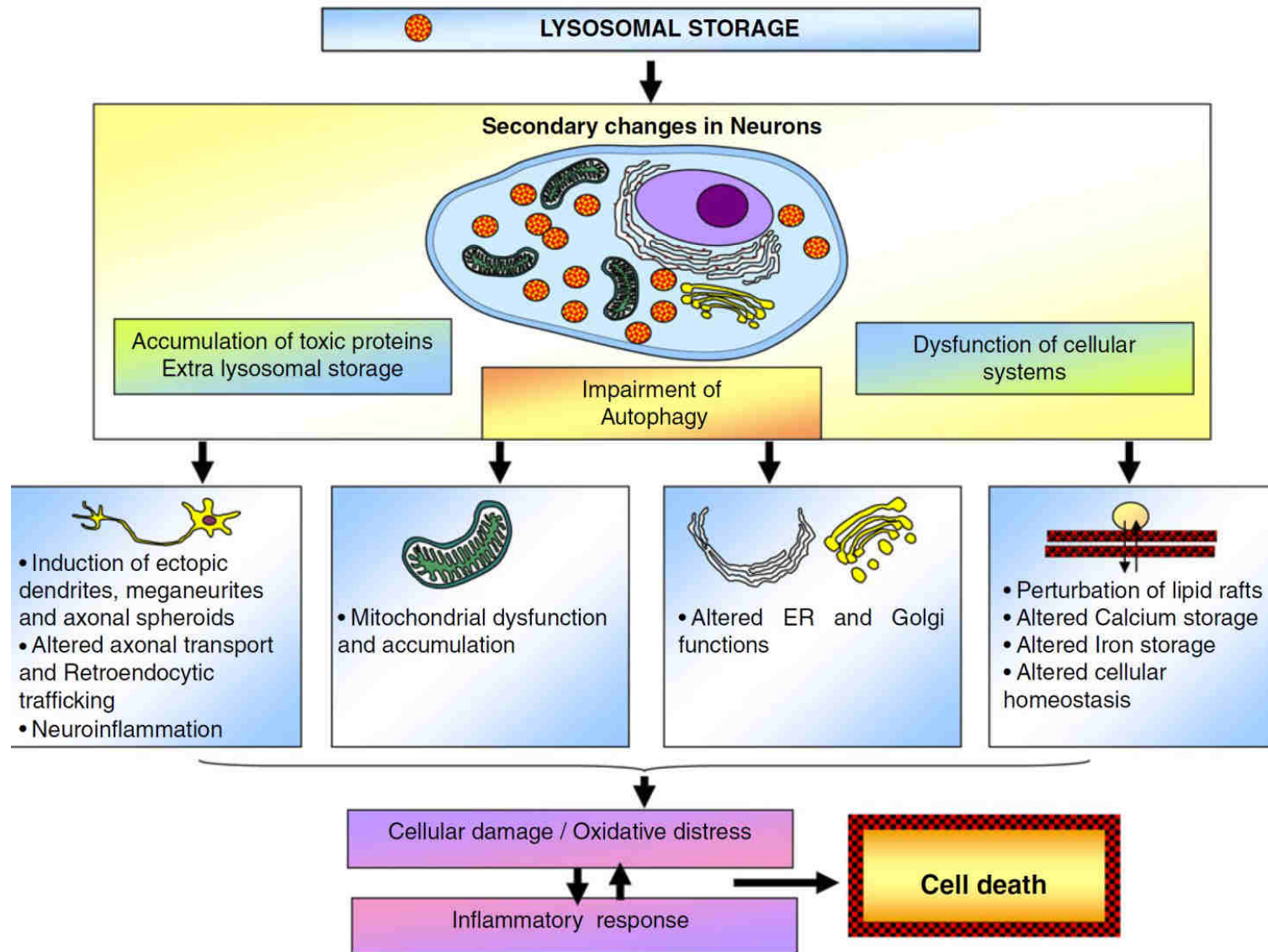




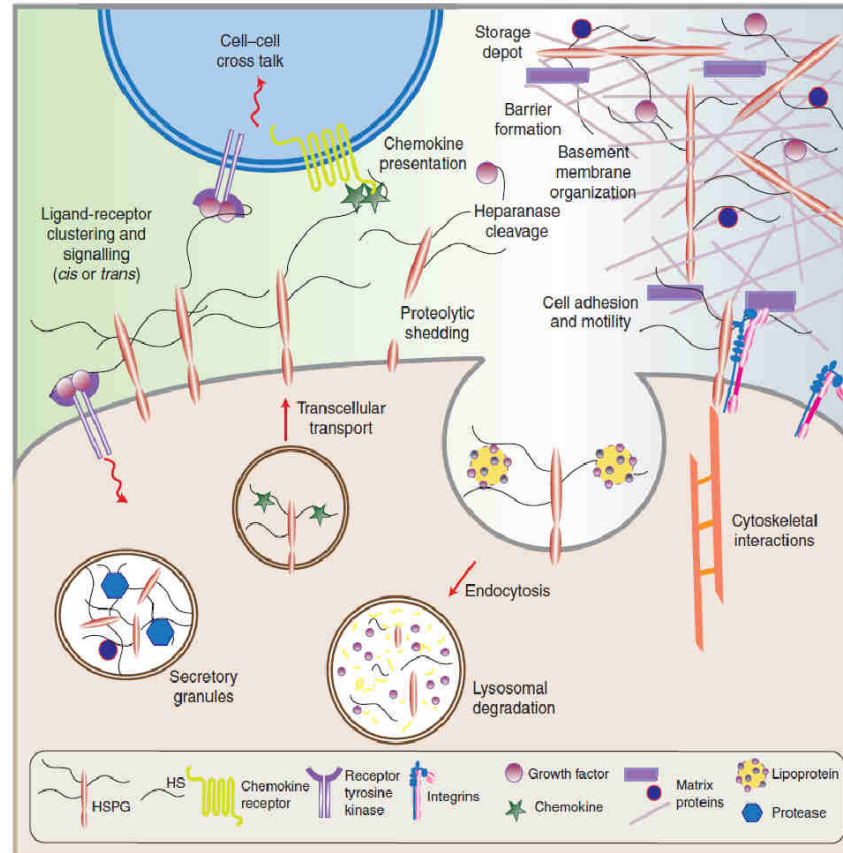
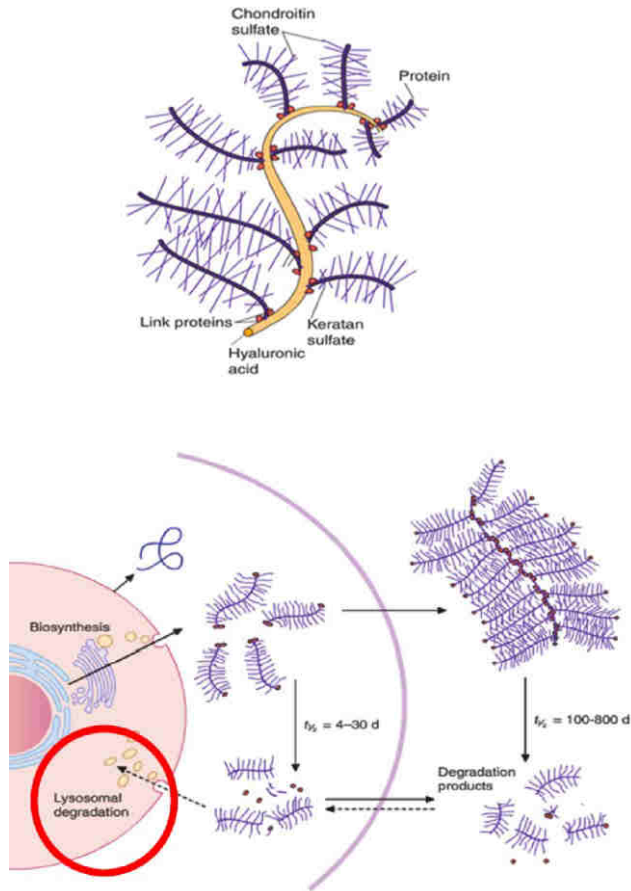


ENFERMEDAD LISOSOMAL





MUCOPOLISACARIDOSIS



Defecto en el metabolismo intralisosomal de GAGs



Acumulo GAGs en lisosoma



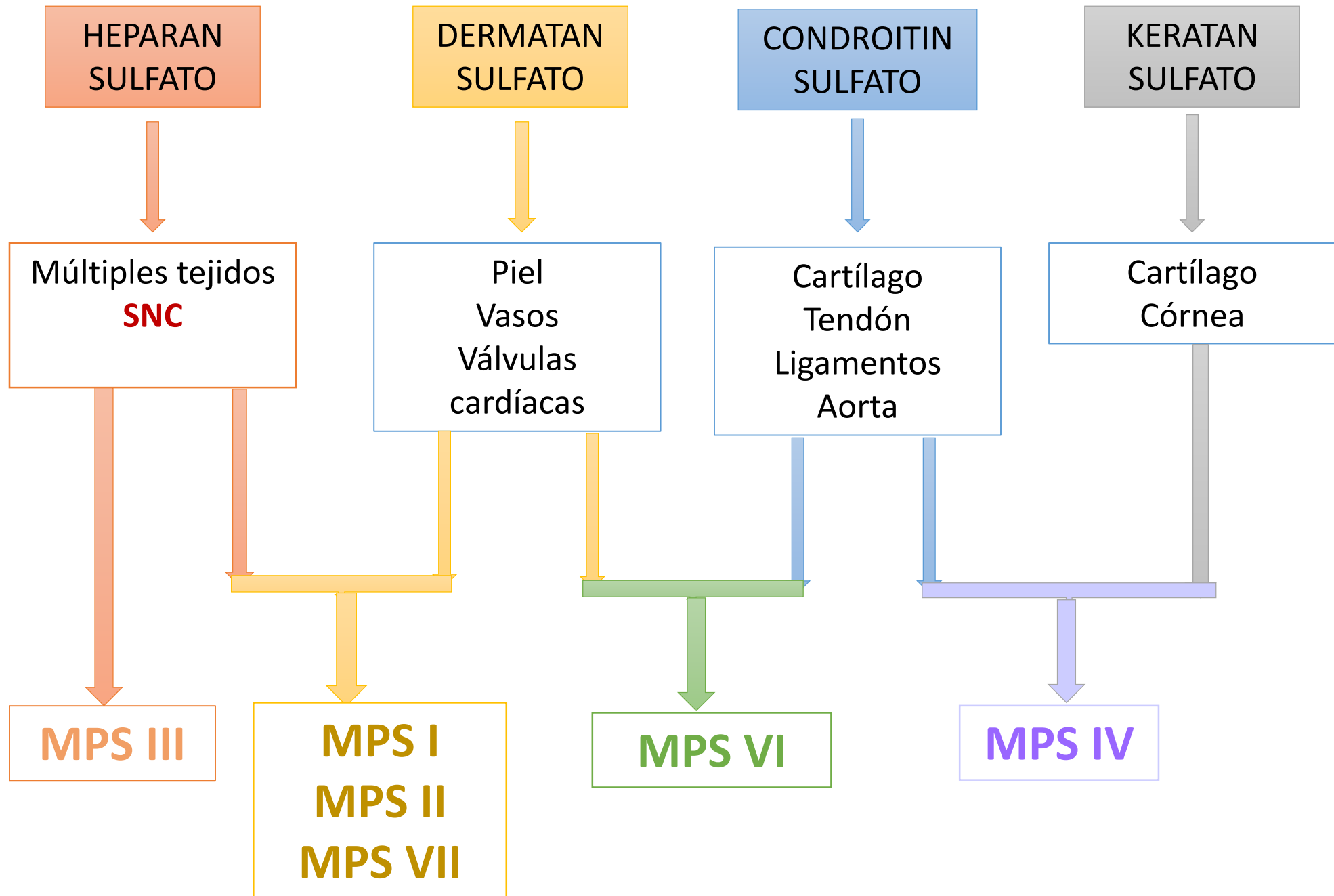
Interferencia con procesos intracelulares, inflamación



Deterioro progresivo de los órganos o tejidos

CLASIFICACIÓN

Tipo	Nombre	Defecto	Acúmulo
MPS I	Hurler	α L iduronidasa	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS I atenuada	Schie	α L iduronidasa	
MPS II	Hunter	Idurono sulfatasa	
MPS III	Sanfilippo A B C D	Heparan N sulfatasa N acetil glucosaminidasa α glucosaminidotransferasa N acetilglucosamina 6 sulfatasa	Heparan sulfato
MPS IV	Morquio A B	Galactosamina 6 sulfatasa Galactosidasa β	Queratan sulfato
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Arilsulfatasa β	Dermatan sulfato
MPS VII	Sly	Glucuronidasa β	Dermatan sulfato Heparan sulfato



- CONCEPTOS
- FISIOPATOLOGÍA
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO

CLÍNICA

- Multisistémica
- Curso progresivo
- Gran variabilidad clínica:
 - De formas de presentación
 - De cronología
 - De severidad

Patrón de enfermedad de depósito
Enfermedad neurodegenerativa
Enfermedad ósea

MPS I, II, VI, VII
MPS III
MPS IV

Formas de presentación

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Talla baja	X	X		X	X	X
Fenotipo tosco	X	X		X	X	X
Disostosis ósea	X	X		X	X	X
Otitis de repetición	X	X			X	X
Hopertrofia adenoidea y amigdalar	X	X			X	X
Sordera	X	X	X		X	X
Opacidades corneales	X			X	X	X
Valvulopatía cardíaca	X	X			X	X
Hepatoesplenomegalia	X	X			X	X
Deterioro neurológico	X	X	X			X
Síndrome túnel carpiano	X	X			X	X
Compromiso medular	X	X		X	X	X

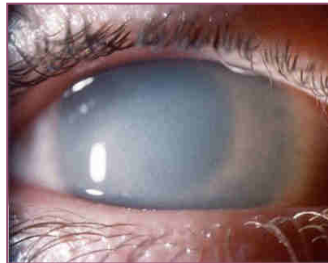
Deformidades esqueléticas



Afectación ocular

Table 3 Overview of ocular features in MPS

MPS type (eponym)	Ocular manifestations				
	Corneal clouding	Retinopathy	Glaucoma	Optic nerve abnormalities	Other
MPS I-S (Scheie)	+	++	+	+	
MPS I-HS (Hurler–Scheie)	++	++	++	++	
MPS I-H (Hurler)	+++	++	++	++	
MPS II (Hunter)	+	++	+	++	
MPS III (Sanfilippo)	+	+++	+	+	Bushy eyebrows, late blindness
MPS IV (Morquio)	+	++	+	+	Pseudo-exophthalmos
MPS VI (Maroteaux–Lamy)	+++	Unknown	++	++	
MPS VII (Sly)	++	Unknown	++	++	Colobomas of the iris
MPS IX (Natowicz)	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	



Afectación respiratoria



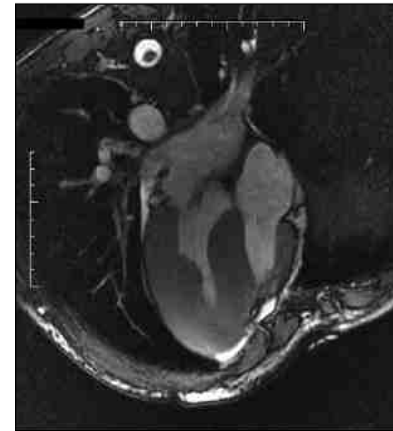
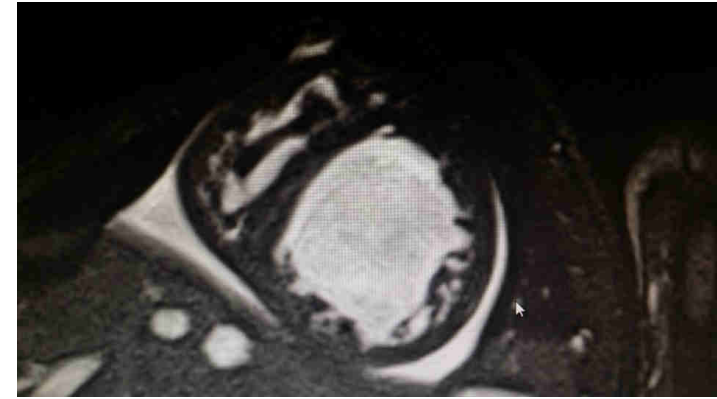
MPS	Upper airway obstruction	Lower airway obstruction	Restrictive lung disease
I	+++	+++	+++
II	+++	+++	++
III	Minimal	Minimal	Minimal
IV	++	+	+++
VI	+++	+++	++
VII	+++	+++	++

Berger KI, et al. J Inherit Metab Dis 2013; 36:201-210

PATRÓN OBSTRUCTIVO		FISIOPATOLOGIA
VIA AEREA SUPERIOR	Estrechamiento faringe Limitación apertura boca Laringomalacia	Multifactorial Anquilosis temporo-mand Depósitos GAGs
VIA AEREA INFERIOR	Estenosis subglótica Traqueomalacia Bronquitis/neumonías	Depósitos GAGs Depósitos GAGs Secreciones, obstrucción
PATRON RESTRICTIVO		
	Insuficiencia respiratoria progresiva	Alteraciones esqueléticas Distensión abdominal
APNEAS		

Afectación cardíaca

- Patología valvular progresiva
 - Insuficiencia más que estenosis
 - Válvulas izquierdas más que derechas
- Miocardiopatía
 - Hipertrófica
 - Dilatada
- Afectación coronaria (MPS I y II)
- Anomalías de grandes vasos



Afectación cutánea

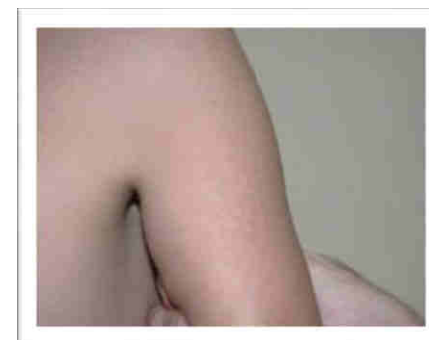
- Cabello grueso
- Hiperlaxitud cutánea
- Hernias de repetición
- Lesiones infiltrativas (MPS II)

Afectación ORL

- Hipertrofia amigdalар y adenoidea
- Otitis de repetición
- Sordera neurosensorial
- Apneas obstructivas
- Macroglosia
- Problemas odontológicos

Afectación gastrointestinal

- Hepatoesplenomegalia
- Diarrea crónica



Red flags MPS II

Eur J Pediatr (2012) 171:631–639

CLÁSICO

- Cara tosca
- Problemas crónicos de ORL y dental
- Hernias
- Hepatomegalia
- Retraso psicomotor con macrocefalia
- Disostosis multiplex



LEVE

- Afectación valvular cardíaca
- Síndrome de tunel carpiano
- Rigidez articular

- Hydrops fetalis

MPS en adultos

- Pacientes pediátricos MPS que crecen:
 - Fenotipo neurológico
 - Fenotipo no neurológico



RED
FLAGS

- **Formas atenuadas:**
 - Síndrome del túnel carpiano en la adolescencia
 - Talla baja
 - Displasia de cadera
 - Manos de garra
 - Valvulopatía-miocardopatía
 - Hepatomegalia
 - Compresión de la médula espinal

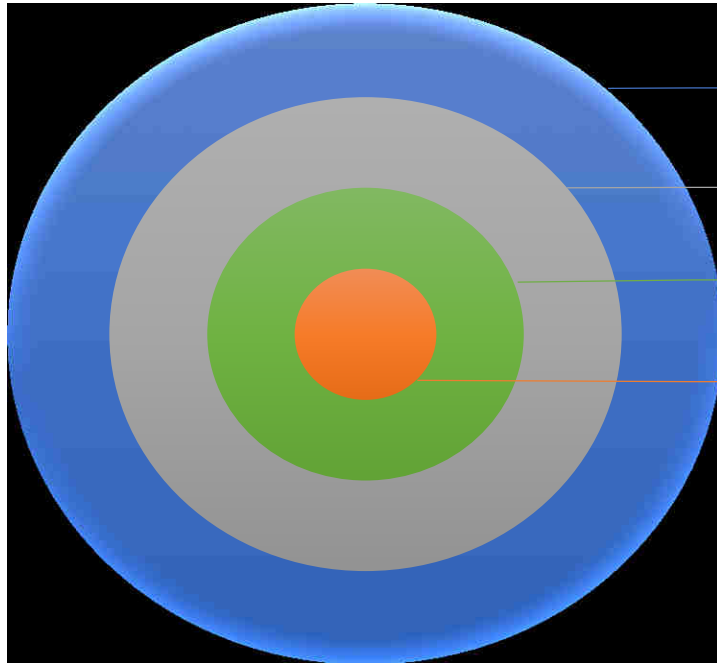
- FISIOPATOLOGÍA
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

- Radiología
- Evaluación oftalmológica
- Respuestas del tronco encefálica auditiva
- Resonancia magnética cerebral y cervical
- Ecografía abdominal
- Evaluación cardíaca
- EMG

- Clínico
 - Reconocimiento del fenotipo
 - Pacientes atenuados
 - Pacientes adultos
- **Exploraciones complementarias**
- Diagnóstico de laboratorio
 - **GAGs**
 - Actividad enzimática
 - Estudio genético

DIAGNÓSTICO



Suggestive diagnosis

Urine testing

I2S enzyme activity assay

Genetic testing

¡Aparentemente normales y sanos!

PROYECTO find
LA IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ

Los niños afectados de MPS generalmente son normales al nacer y el diagnóstico progresa con el tiempo. El diagnóstico precoz de estas enfermedades es esencial para frenar la progresión de la enfermedad, y para el consejo genético familiar.

Si sospechas
Pídenos **GRATUITAMENTE** el KIT de diagnóstico por e-mail a find.mtbl@santiago.cl y te lo mandaremos a tu consulta.

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Chile

Las mucopolisacaridososis (MPS) son enfermedades de depósito multisistémicas y progresivas que con frecuencia AFECTAN a:

- SISTEMA NERVIOSO** (retardo psicomotor, deterioro cognitivo, trastornos del comportamiento)
- SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO** (disostosis múltiple, osteoartritis, anclajes del cráneo, rigidez articular)
- VISCEROMEGALIAS**
- ORL** (laringitis y otitis de repetición, disfonía, síndrome del ganso, disfonía del sueño)
- ODONT** (opacidades corneales, retrognatia)
- CORAZÓN** (miocardiopatía, miocardiomegalia)
- TEJIDO CONECTIVO** (hernias)
- FAJES** (ganglios linfáticos)



- FISIOPATOLOGÍA
- PRESENTACIÓN CLÍNICA
- DIAGNÓSTICO
- TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

Tratamiento de soporte multidisciplinar

Terapia de reemplazo enzimático

Nuevas terapias

Sin tratamiento curativo

MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR



Tratamiento de soporte

Retraso mental y crisis	Neurólogo, terapeutas	
Trastorno de conducta	Psicólogo	Fármacos
Valvulopatía y cardiopatía	Cardiólogo	Fármacos, valvuloplastia
Neumopatía	Neumólogo, terapeutas	BD, VNI, fisio
SAOS, Sordera	ORL	Adenoidectomia, audífonos
Opacidades corneales	Oftalmólogo	Trasplante
Afectación esquelética	Ortopeda	Cirugías .. STC
Hidrocefalia	Neurocirujano	VDVP
Diarreas, nutrición	Digestivo, nutricionistas	
Hernias	Cirujano	Herniorrafia

Centro de referencia con expertos en MPS
Coordinación de visitas
Transición
Centro de atención primaria y hospitales de referencia
Intervenciones quirúrgicas
Terapia domiciliaria cuando sea posible
Minimizar el impacto en la vida diaria
Mejorar QoL

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR

- Centro de referencia con expertos en MPS
- Coordinación
- Transición
- Visitas al hospital
- Centro de atención primaria y hospitales de referencia
- Intervenciones quirúrgicas
- Terapia domiciliaria cuando sea posible
- Minimizar el impacto en la vida diaria
- Mejorar QoL

GUIAS CLINICAS MPS

MPS I	2009	Muenzer et al.	
MPS I	2009	Martins et al.	
MPS I	2010	Giugliani et al.	
MPS I	2011	Ru et al.	Delphi, tratamiento
MPS II	2010	Muenzer et al.	
MPS II	2011	Scarpa et al.	
MPS II	2017	Eto et al.	
MPS IV	2013	Hendricks et al.	
MPS IV	2019	Ackyol et al.	
MPS VI	2007	Guigliani et al.	
MPS VI	2019	Ackyol et al.	

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists

Lucia Boffi¹, Pierluigi Russo² and Giuseppe Limongelli^{1,AS*}

Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses

Assessments of neurocognitive and behavioral function in the mucopolysaccharidoses

Elsa G. Shapiro^{a,h,*}, Maria L. Escolar^c, Kathleen A. Delaney^d, John J. Mitchell^e

A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI

Guirish A. Solanki^{a,*}, Tord D. Alden^b, Barbara K. Burton^c, Roberto Giugliani^d, Dafne D.G. Horovitz^e, Simon A. Jones^f, Christina Lampe^g, Kenneth W. Martin^h, Maura E. Ryanⁱ, Matthias K. Schaefer^j, Aisha Siddiqui^k, Klane K. White^l, Paul Harmatz^m

Recommendations for evaluation and management of pain in patients with mucopolysaccharidosis in Latin America

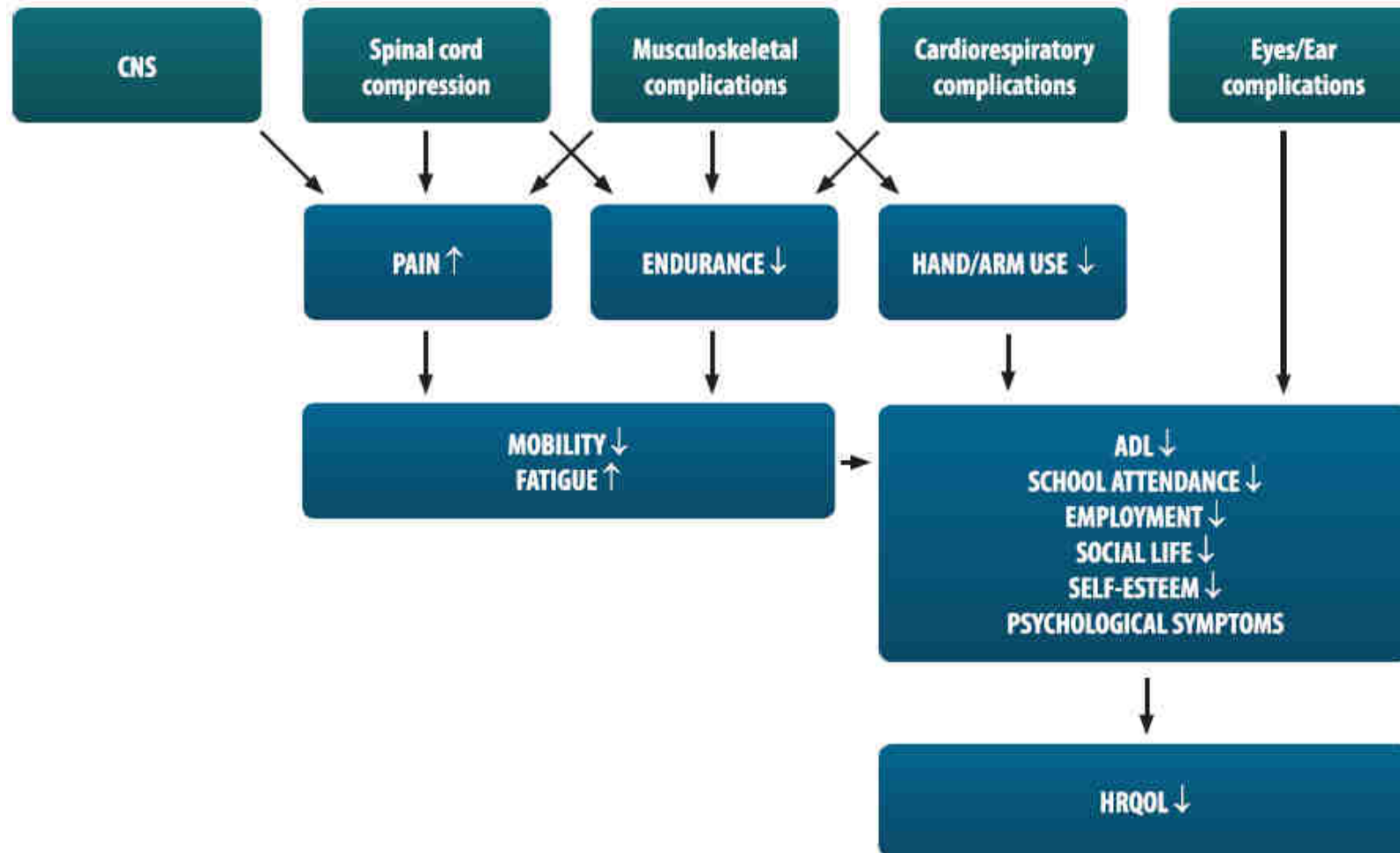
Politei JM,^g Gordillo-González G,^b Guelbert N^c, Souza CFM^d, Lourenço CM^e, Solano ML^f, Junqueira MM^e, Magalhães TSPC^h, Martins AMⁱ

Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis

Robert Walker • Kumar G. Belani •
Elizabeth A. Braunlin • Iain A. Bruce • Henrik Hack •
Paul R. Harmatz • Simon Jones • Richard Rowe •
Guirish A. Solanki • Barbara Valdemarsson

CALIDAD DE VIDA

Hendriksz et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:119



CALIDAD DE VIDA

Síntomas leves pueden empeorar la calidad de vida

Aspecto:

Cara gruesa

Estatura corta

Cuello corto

Esquelético:

Dolor

Rigidez

Deformidades

Ojos:

Glaucoma

Distrofia retiniana

Discapacidad visual

Dental:

Caries

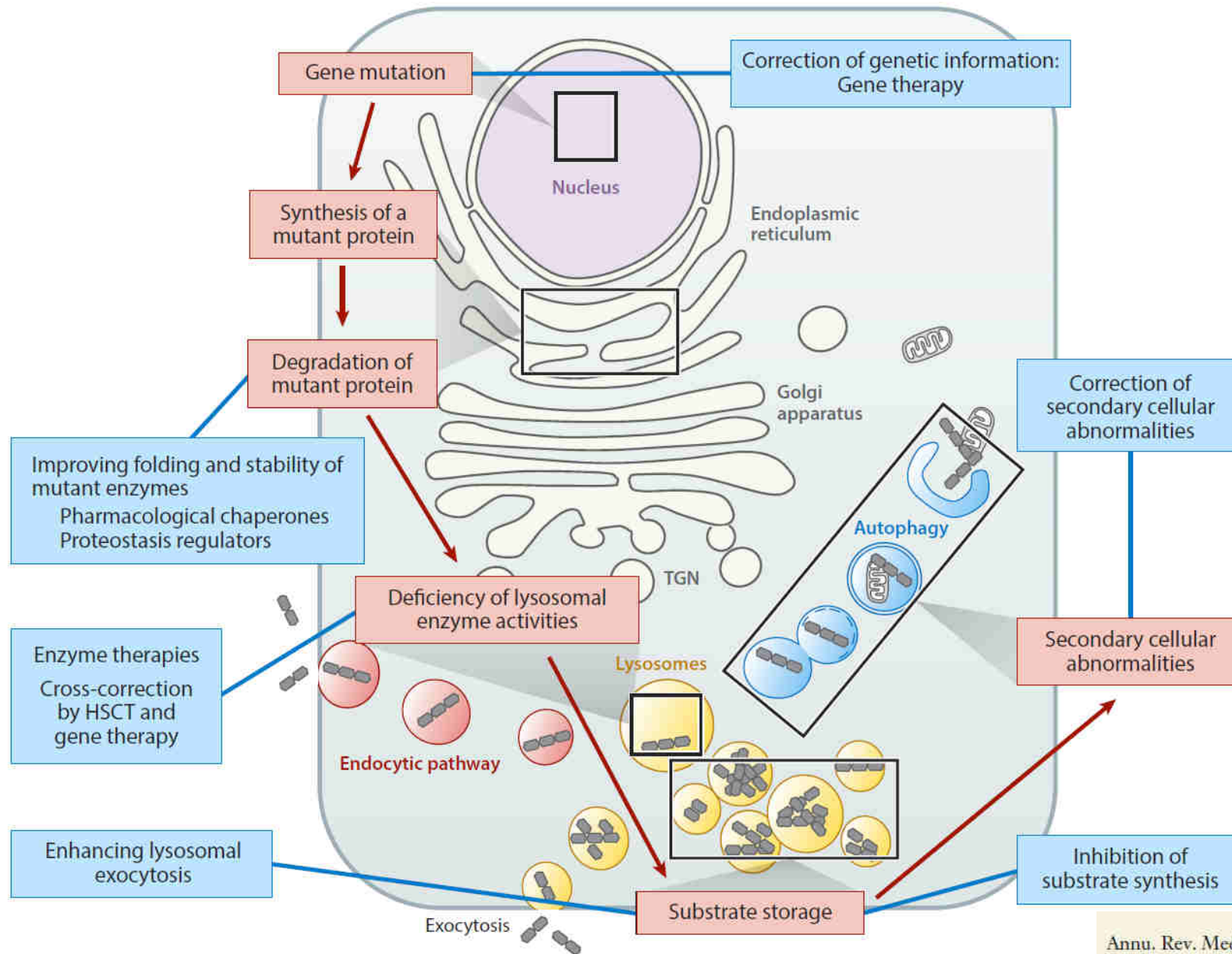
Abscesos dentales

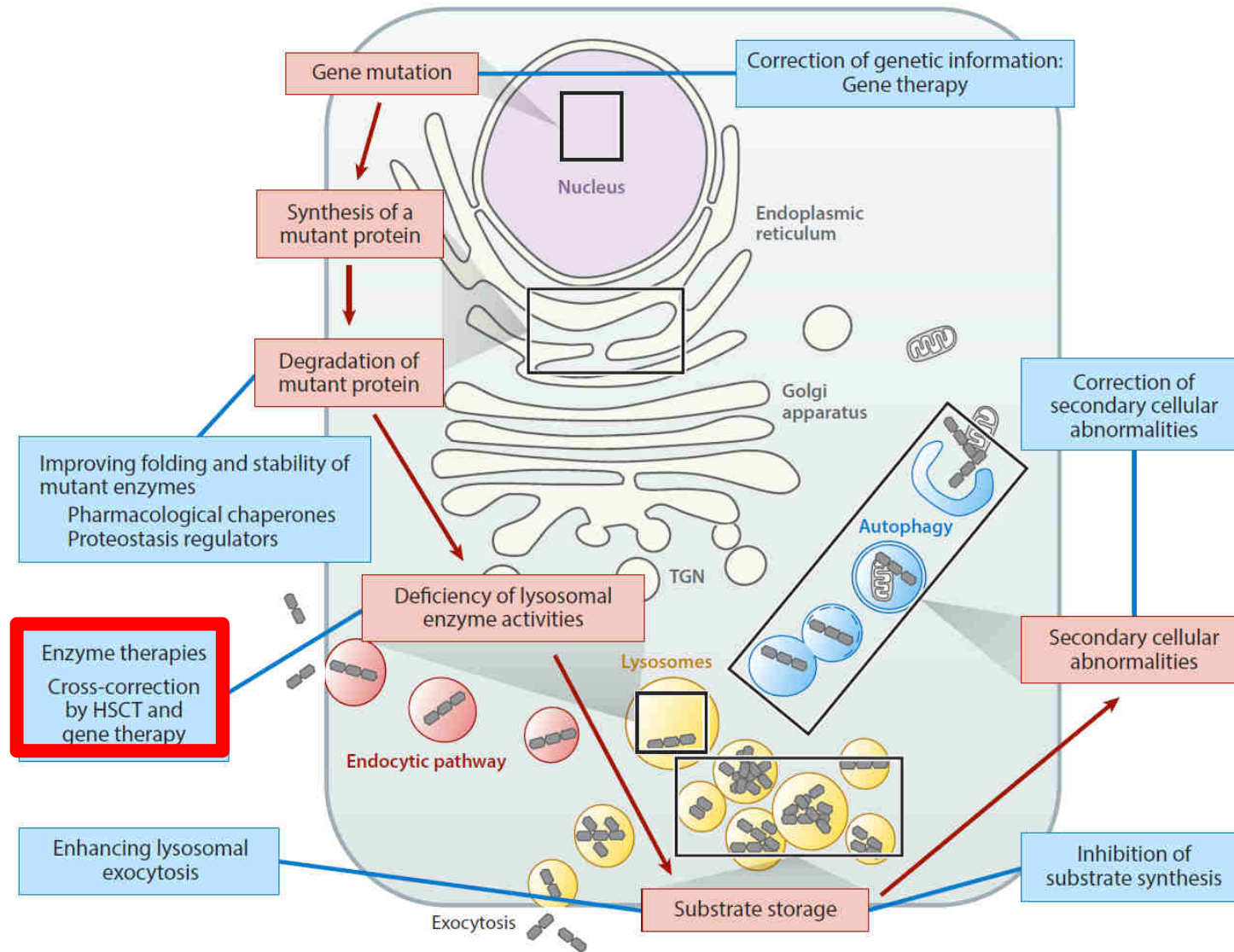
Quistes dentales

Oídos:

Otitis media recurrente

Pérdida auditiva

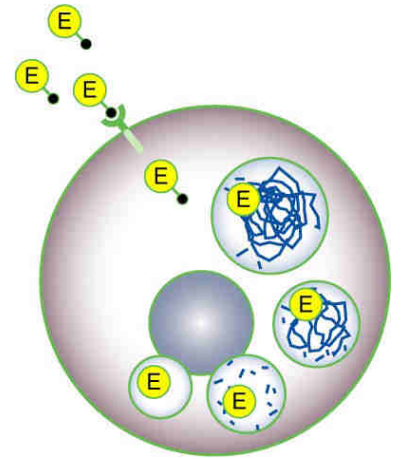




TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMÁTICO

- Administración por vía ev. del enzima deficitario
- **Ventajas:**
 - Corrige la actividad enzimática en múltiples tejidos
 - Mejora la afectación y la calidad de vida
 - Pocos efectos secundarios

Disminución de la eliminación de GAG en orina
Reducción del tamaño hepático y esplénico
Estabilización o mejoría de la capacidad vital forzada
Mejoría del rendimiento en la prueba de resistencia
Mejoría de la movilidad articular
Estabilización de la función visual
Mejoría de la calidad de vida



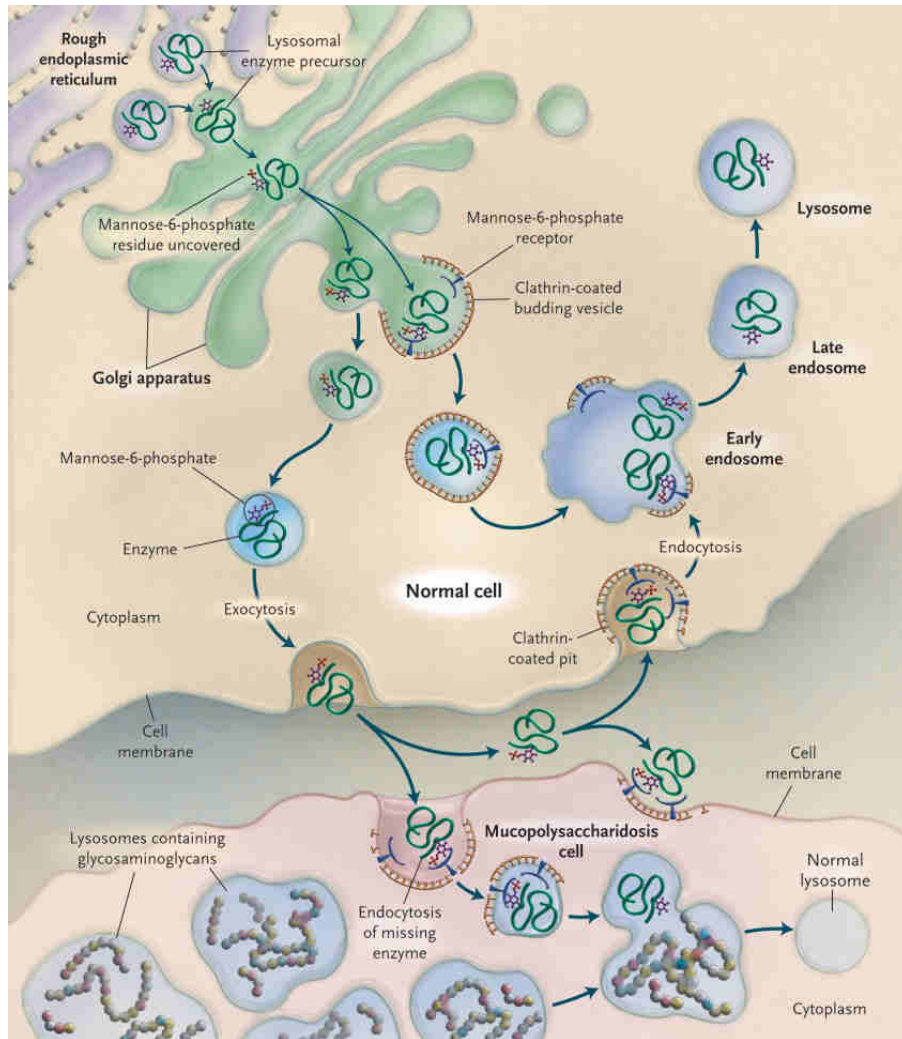
TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMÁTICO

- Limitaciones:

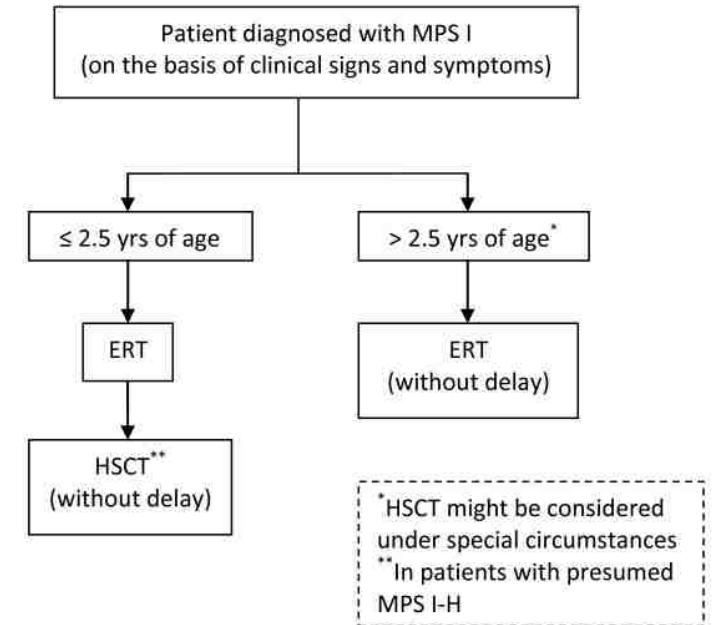
- Administración ev. semanal / bisemanal
- No atraviesa la barrera hematoencefálica
- Poca influencia en:
 - afectación valvular
 - afectación ósea
 - afectación corneal
- Efectos menores en fases avanzadas
- Posibilidad de generar inmunidad
- Elevado coste

MPS I	Laronidase	Aldurazyme	Sanofi Genzyme
MPS II	Idursulfase	Elaprase	Shire
MPS IV	Elosulfase	Vimizim	Biomarin
MPS VI	Galsulfase	Naglazyme	Biomarin
MPS VII	Vestronidase	Mpsevii	Ultragenix

TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS



MPS I



de Ru et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, **6**:55
<http://www.ojrd.com/content/6/1/55>

TRASPLANTE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Effectiveness of Early Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Preventing Neurocognitive Decline in Mucopolysaccharidosis Type II: A Case Series

A. Selvanathan • C. Ellawny • C. Wilson • P. Owens •
P. J. Shaw • K. Bhattacharya

Assessment of Activity of Daily Life in Mucopolysaccharidosis Type II Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Yasuyuki Suzuki ^{1,*}, Madeleine Taylor ^{2,†}, Kenji Orii ³, Toshiyuki Fukao ³, Tadao Orii ³
and Shunji Tomatsu ^{2,3,4,*}

Hematopoietic Cell Transplantation for Mucopolysaccharidosis Patients Is Safe and Effective: Results after Implementation of International Guidelines

Mieke Aldenhoven ¹, Simon A. Jones ², Denise Bonney ³, Roisin E. Borrill ³, Mary Coussons ³,
Jean Mercer ², Marc B. Bierings ¹, Birgitta Versluys ¹, Peter M. van Hasselt ⁴, Frits A. Wijburg ⁵,
Ans T. van der Ploeg ⁶, Robert F. Wynn ³, Jaap Jan Boelens ^{1,*}

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Morquio A Syndrome

Hiromasa Yabe ^{1,†,*}, Akemi Tanaka ^{2,†,*}, Yasutsugu Chinen ^{3,†,*}, Shunichi Kato ¹, Kazuki Sawamoto ⁶, Eriko Yasuda ⁶, Haruo Shintaku ², Yasuyuki Suzuki ⁴, Tadao Orii ⁵, and Shunji Tomatsu ^{6,*}

Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses; past, present, and future

Madeleine Taylor ^{1,2}, Shaukat Khan ¹, Molly Stapleton ^{1,2}, Jianmin Wang ³, Jing Chen ³, Robert Wynn ⁴, Hiromasa Yabe ⁵, Yasutsugu Chinen ⁶, Jaap Jan Boelens ⁷, Robert W. Mason ^{1,2}, Francyne Kubaski ⁸, Dafne D.G Horovitz ⁹, Anneliese L. Barth ⁹, Marta Serafini ¹⁰, Maria Ester Bernardo ¹¹, Hironori Kobayashi ¹², Kenji E. Orii ¹³, Yasuyuki Suzuki ¹⁴, Tadao Orii ¹³, and Shunji Tomatsu ^{1,12,13,15,*}



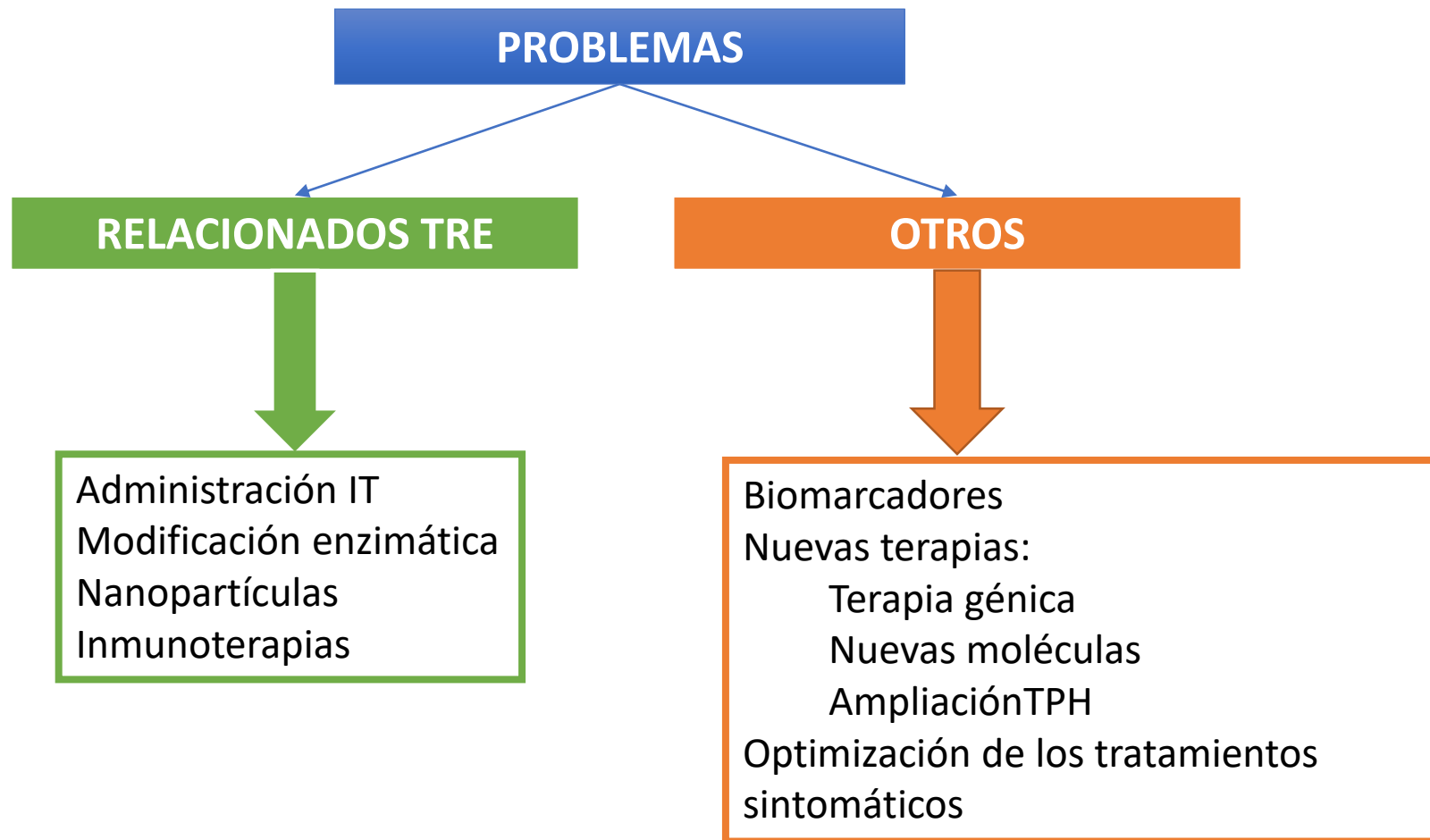
TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

• MPS I			
• MPS II			
• MPS IV			
• MPS VI			
• MPS VII			

PROBLEMAS y LIMITACIONES

- TRE:
 - Poca penetración en algunos tejidos
 - Posibilidad de inmunogenicidad
 - No atraviesa la BHE
- Tratamiento de las formas graves
- Tratamiento afectación neurológica
- Falta de marcadores específicos de efectividad
- Falta de terapias para todas las MPS
- Aprobación en España

RETOS TRE y POSIBLES SOLUCIONES



POSIBILIDADES TERAPEÚTICAS

RELACIONADOS TRE



Inmunoterapias
Administración IT
Modificación enzimática
Nanopartículas

INMUNOGENICIDAD

Minireview

Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction☆

Mol. Genet. Metab. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.001>

Immune tolerance induction for laronidase treatment in mucopolysaccharidosis I



Roberto Giugliani^{a,*}, Taiane Alves Vieira^a, Clarissa Gutierrez Carvalho^a, Maria-Veronica Muñoz-Rojas^{a,1}, Alla N. Semyachkina^b, Victoria Y. Voinova^b, Susan Richards^c, Gerald F. Cox^{c,2}, Yong Xue^{c,*}

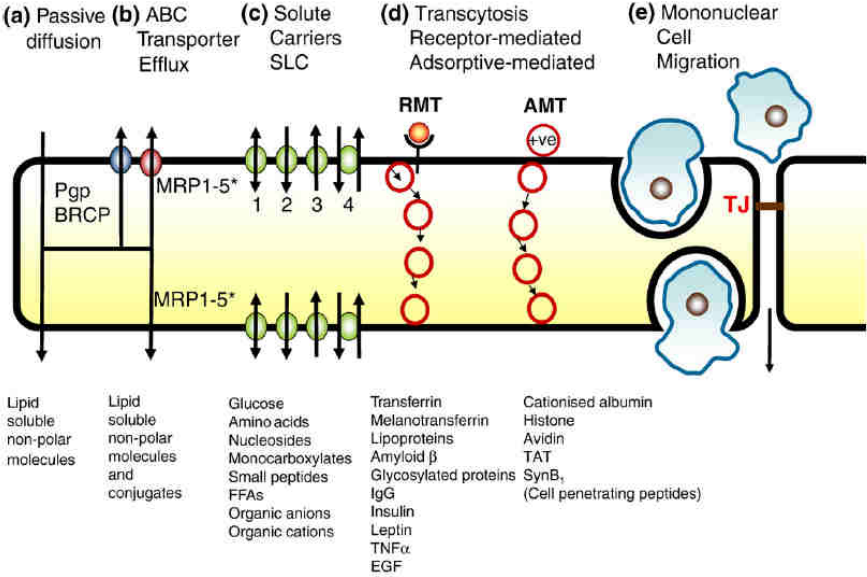
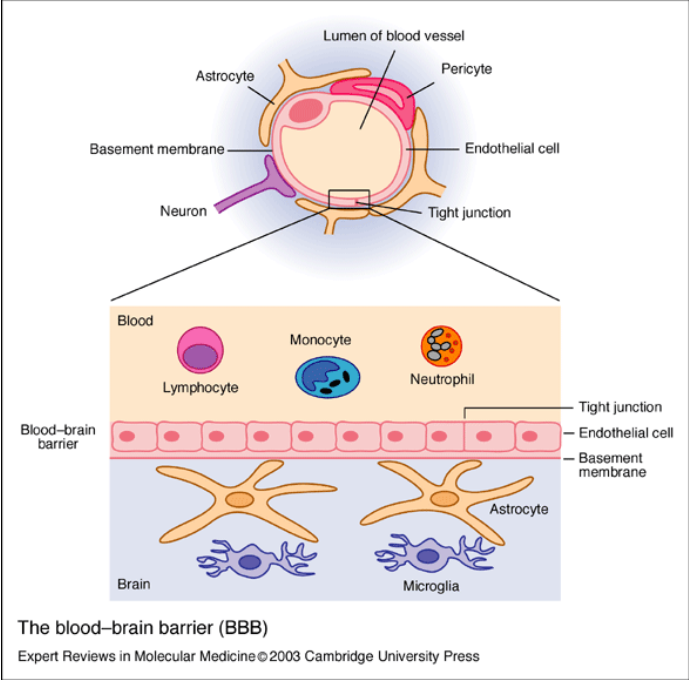
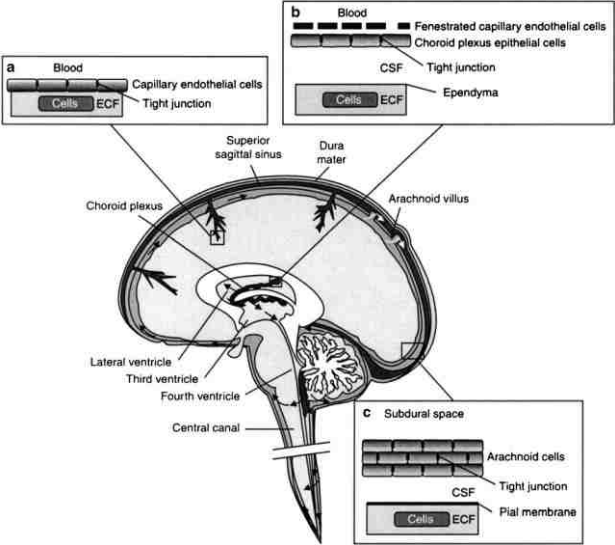
Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients

R. Giugliani^{a,*}, P. Harmatz^b, S.A. Jones^c, N.J. Mendelsohn^d, A. Vellodi^e, Y. Qiu^f, C.J. Hendriksz^g, S. Vijayaraghavan^h, D.A.H. Whiteman^f, A. Pano^{f,1}

Successful reduction of high-sustained anti-idursulfase antibody titers by immune modulation therapy in a patient with severe mucopolysaccharidosis type II

Katherine H. Kim^{a,*}, Yoav H. Messinger^b, Barbara K. Burton^a

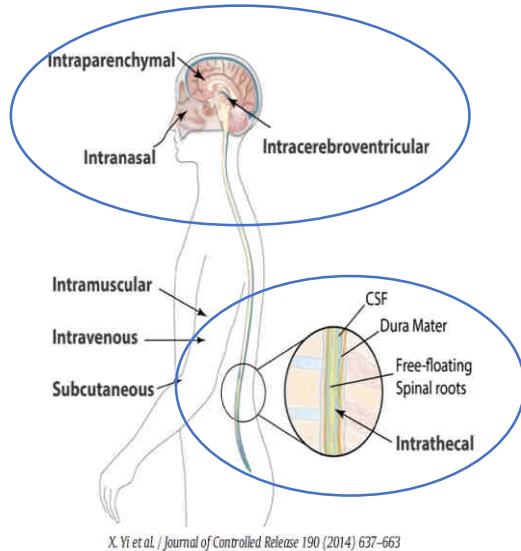
BARRERA HEMATOENCEFÁLICA



ADMINISTRACIÓN INTRATECAL

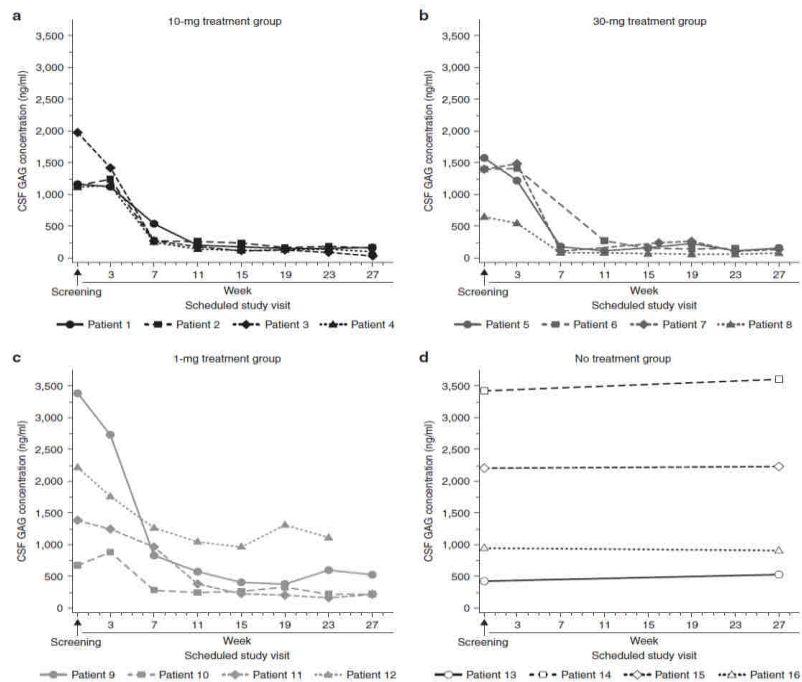
- Intracerebroventricular (ICV)
- Intratecal (IT)
 - Punción Lumbar
 - Dispositivo Intratecal

- No estudios comparativos en humanos
- Ambas rutas son eficaces para disminuir el acumulo de GAGs en modelos animales
- Ambas vías son, en general, bien toleradas
- Inyecciones rápidas resultan en detección de enzima hasta 24 a 36 horas

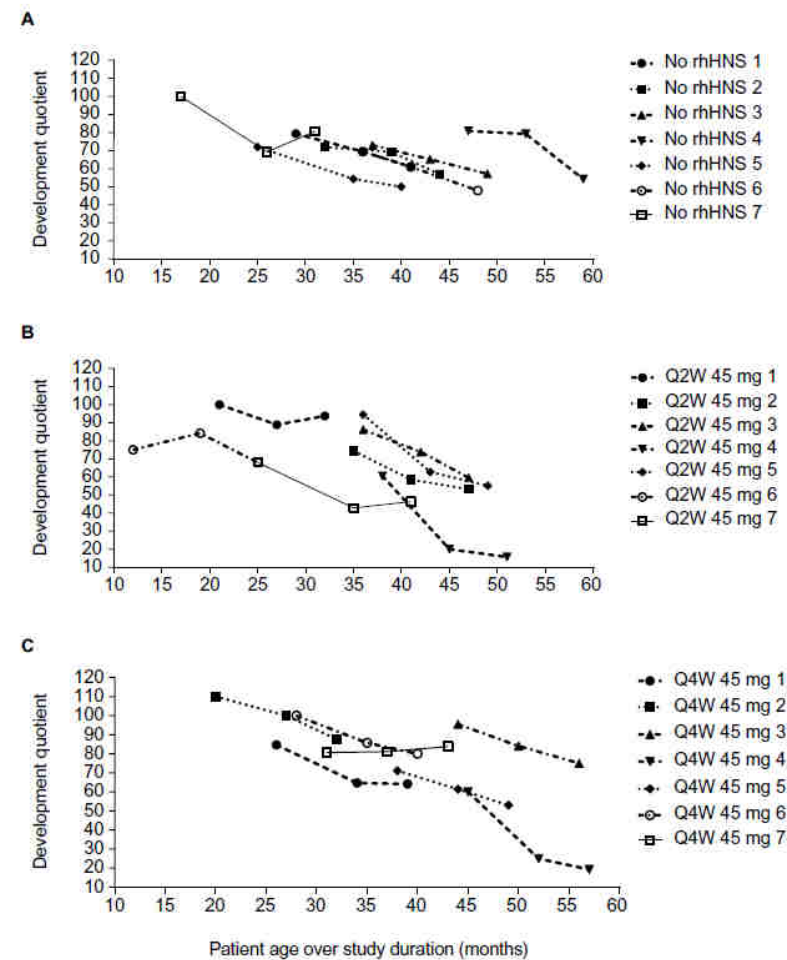


- | | | |
|--------------|----------------|------------|
| • MPS I: | Clinical trial | (Genzyme) |
| • MPS II: | Clinical trial | (Takeda) |
| • MPS IIIA: | Clinical trial | (Takeda) |
| • MPSI IIIB: | Clinical trial | (BioMarin) |

INTRATHECAL ERT MPS II



INTRATHECAL ERT MPS IIIA



A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II

Muenzer J, et al. Genet Med 2016;18:73-81

MODIFICACIÓN ENZIMÁTICA

- **Deglicosilación:**

- Inactivación de la terminal glicosilada
- Destruye el reconocimiento manosa 6P

- **Fusión con péptidos:**

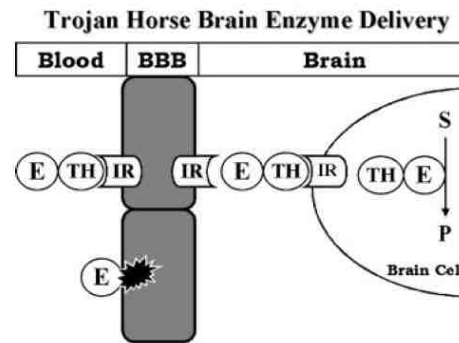
- Insulin growth factor (IGF II)
- Proteínas asociadas al receptor (transferrin)
- Anticuerpos monoclonales

- A Study to Assess the Safety and Tolerability of SOBI003 in Pediatric MPS IIIA Patients
- A Study of DNL310 in Pediatric Subjects With Hunter Syndrome
- A Phase III Study of JR-141 in Patients With Mucopolysaccharidosis II
- A Study of GC1111 in Hunter Syndrome Patients
- Safety and Dose Ranging Study of Human Insulin Receptor MAb-IDUA Fusion Protein in Adults and Children With MPS I

ARTICLE

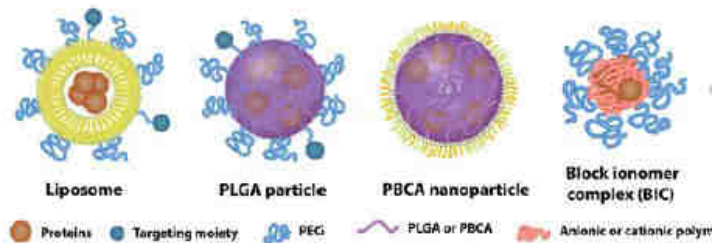
Genetic Engineering of a Lysosomal Enzyme Fusion Protein for Targeted Delivery Across the Human Blood-Brain Barrier

Ruben J. Boado,^{1,2} Yun Zhang,^{1,2} Yufeng Zhang,¹ Chun-fang Xia,² Yuntao Wang,² William M. Pardridge²



NANOPARTICULAS

- Encapsulación de las proteínas terapéuticas en partículas de tamaño de nanomicrones
 - Disminuye la respuesta inmune
 - Mejora la estabilidad y alarga la vida media
 - Atraviesa la BHE



Yi X et al. *J Control Release* 2014; 90: 637–663

Proteomic Analysis in Morquio A Cells Treated with Immobilized Enzymatic Replacement Therapy on Nanostructured Lipid Systems

J. Víctor Álvarez ^{1,2,3,†}, Susana B. Bravo ^{4,†}, María García-Vence ⁴, María J. De Castro ², Asteria Luzardo ^{5,6}, Cristóbal Colón ², Shunji Tomatsu ³, Francisco J. Otero-Espinar ^{1,6,*} and María L. Couce ^{2,*}

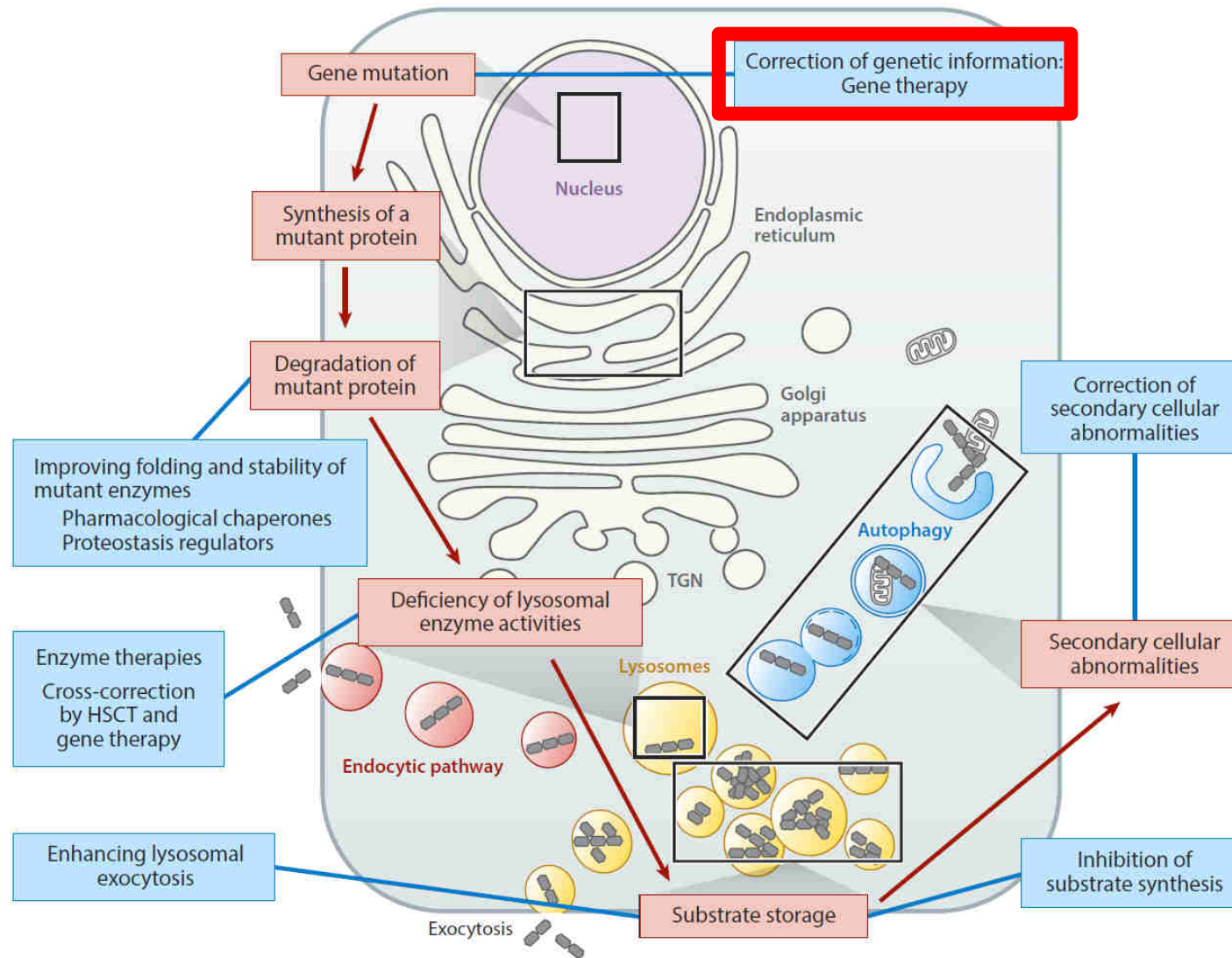
OTRAS APROXIMACIONES



Mejoría de los Biomarcadores

Nuevas terapias

Optimización de los tratamientos sintomáticos

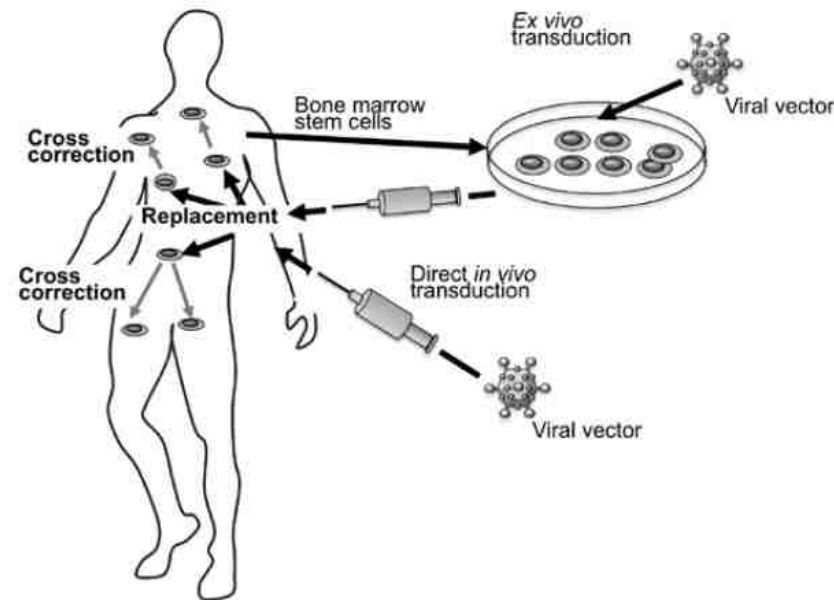


TERAPIA GÉNICA

- Introducción de un gen funcional al paciente
- Ex vivo: células modificadas con un vector para que sobreexpresen la actividad enzimática
- In vivo: inyección directa de un vector portando un gen normal

- Vía endovenosa
- Vía intratecal

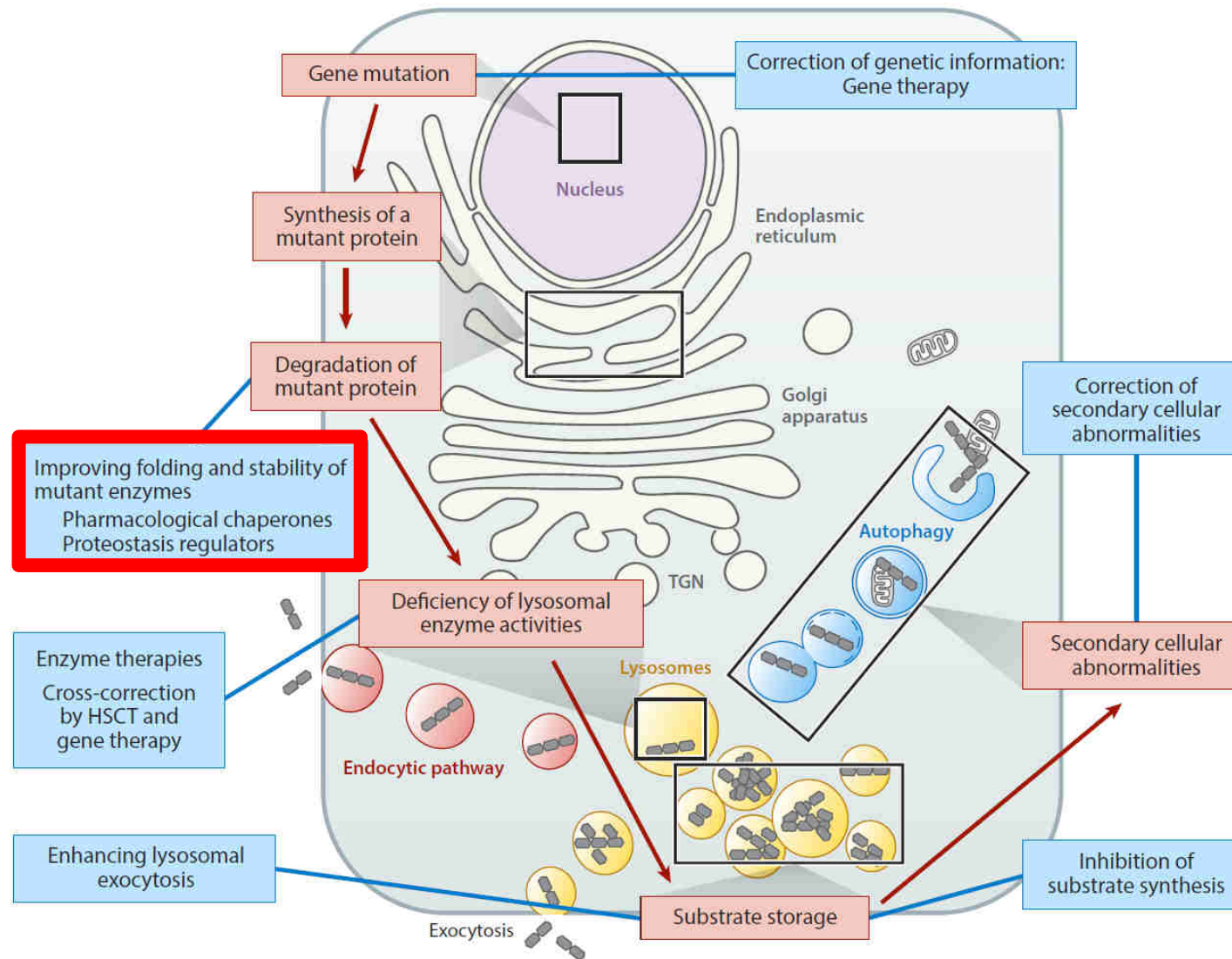
Inmunogenicidad
Niveles de enzima
Duración
Distribución



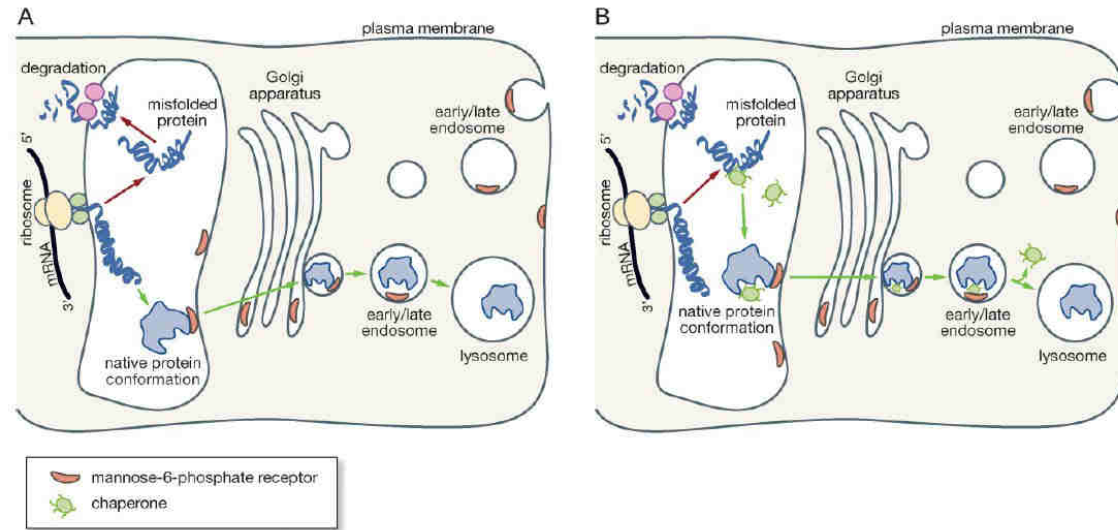
	Vector	Gen	Via	
MPS IIIA	AAV9	SSGH	Intraparenquimatoso	Tardieu et al.

	Vector	Gen	Via	Trial
MPS IIIA	AAV9	SGSH	IV	NCT02716246
MPS IIIA	AVV9	SSGH	Intravent.	2015-000359-26
MPS IIIIA	AVV10	SSGH	Intracereb.	NCT03612869
MPS IIIB	AAV9	SSGH	IV	NCT03315182
MPS II	AAV9	IDUA	IV	NCT03042324
MPS I	AAV6	IDS	IV	NCT02702115

Via
MPS I y VI
Ex vivo

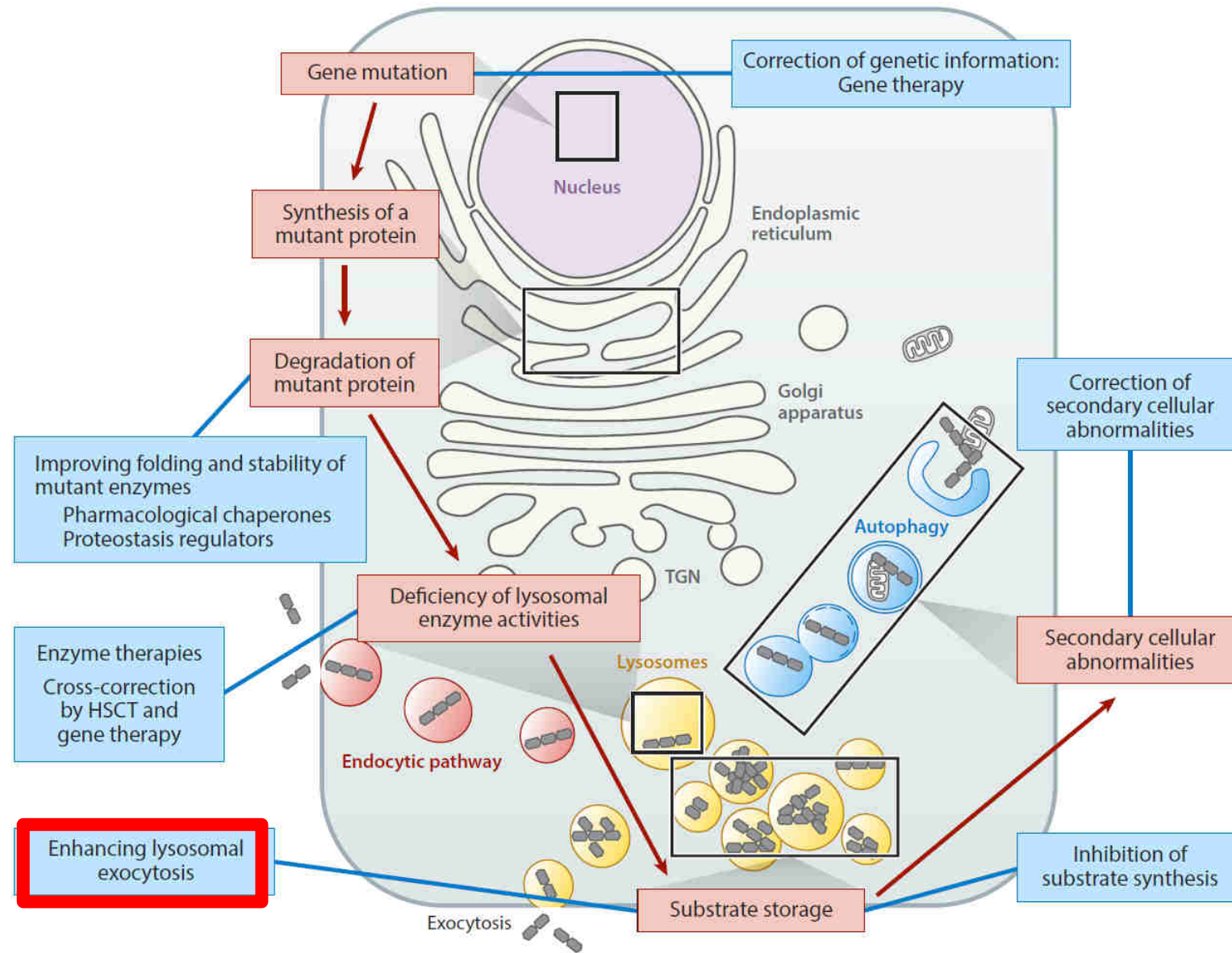


CHAPERONAS



- MPS II: Δ - ácido 2-sulfouronico-N-sulfoglucosamina
- MPS IVA: Ezetimiba y Pranlukast
- MPS IVB: NOEV, 4-epi-IFGy DGJ

- Aumentan la actividad enzimática restaurando la forma de proteínas malplegadas y normalizando su actividad
- Administración oral
- Buena distribución en tejidos por su pequeño tamaño
- Pueden atravesar la BHE
- **Limitaciones:**
 - No todos los pacientes son candidatos
 - No hay experiencia en niños
 - No indicado en casos graves

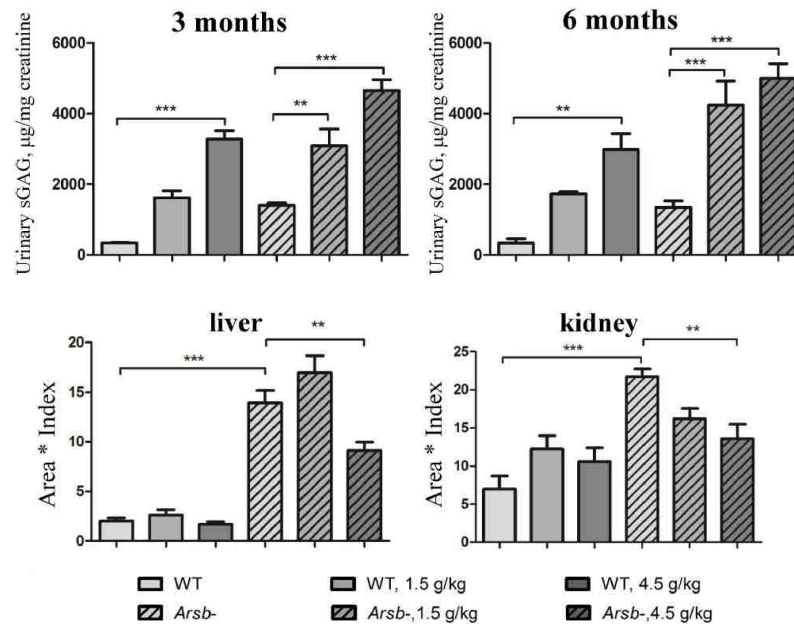
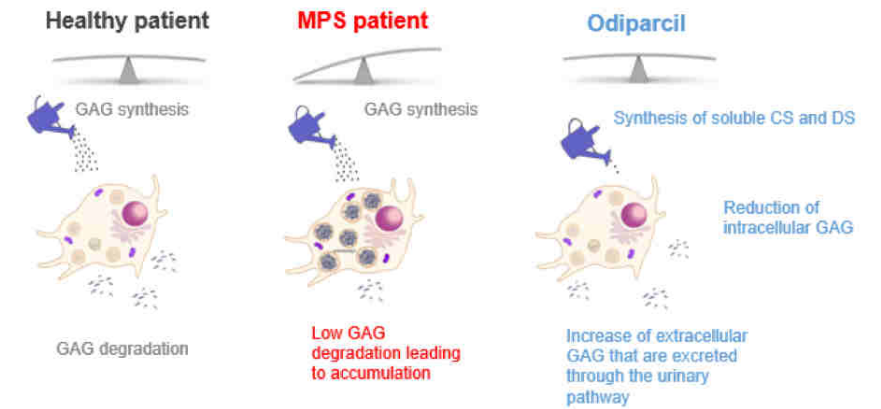


ODIPARCIL

Análogo del beta-d-tioxilosido

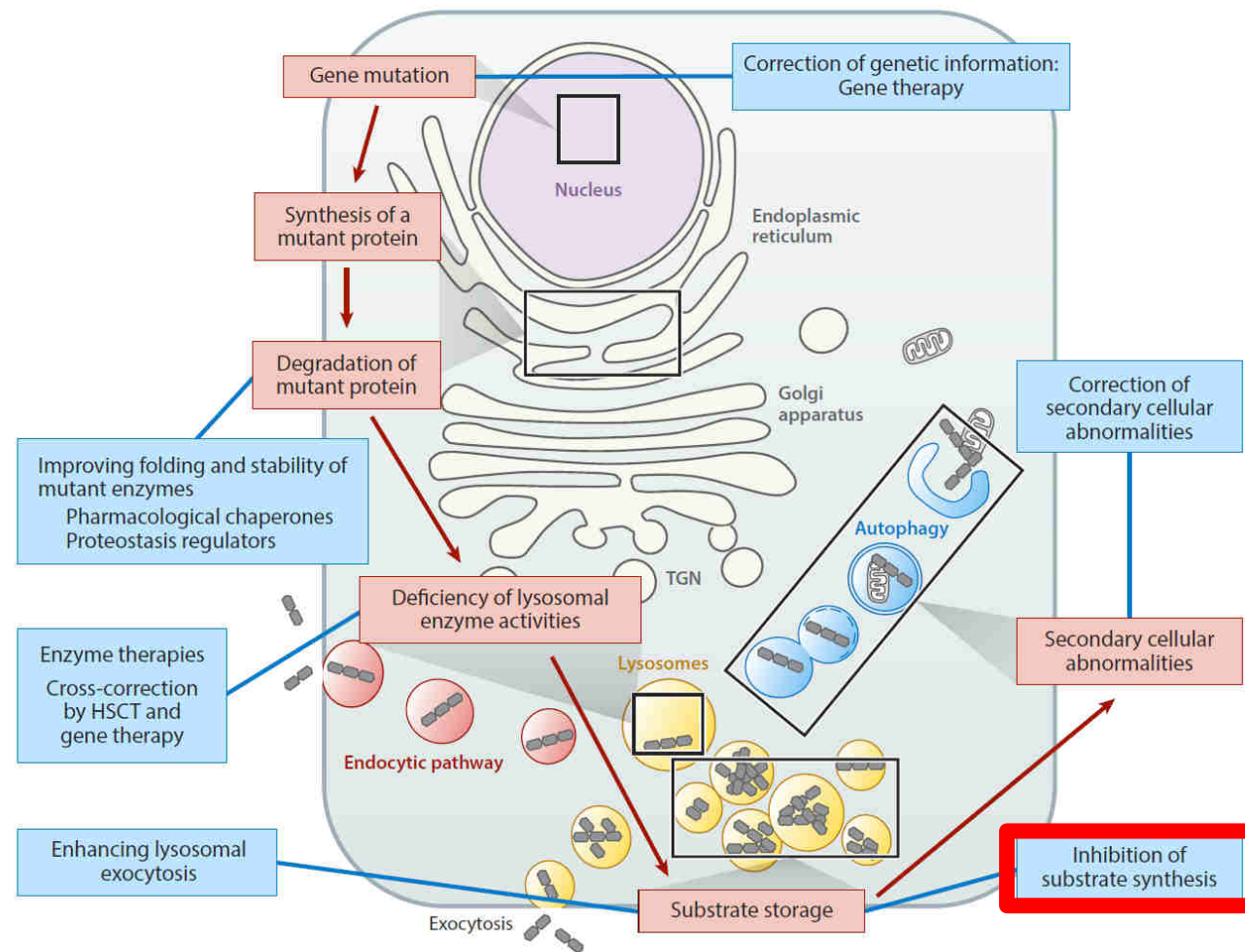
Efecto anticoagulante

Aumento de GAGs (Dermatan y Queratan Sulfatos)



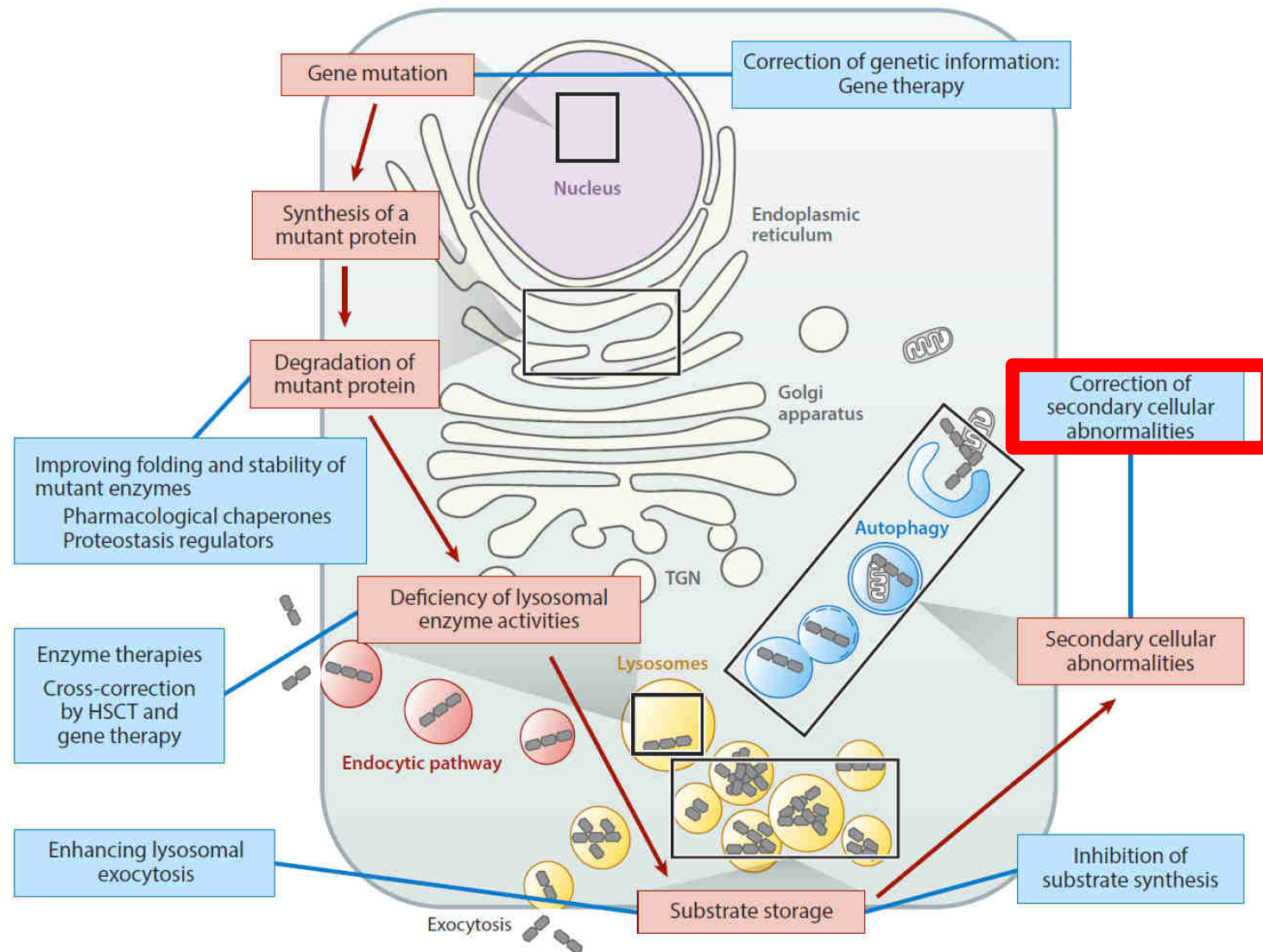
Odiparcil, a potential glycosaminoglycans clearance therapy in mucopolysaccharidosis VI—Evidence from *in vitro* and *in vivo* models

Eugeni Entchev^{1*}, Ingrid Jantzen¹, Philippe Masson¹, Stephanie Bocart¹, Bruno Bournique¹, Jean-Michel Luccarini¹, Andre Bouchot², Olivier Lacombe¹, Jean-Louis Junien¹, Pierre Broqua¹, Mireille Tallandier^{1*}



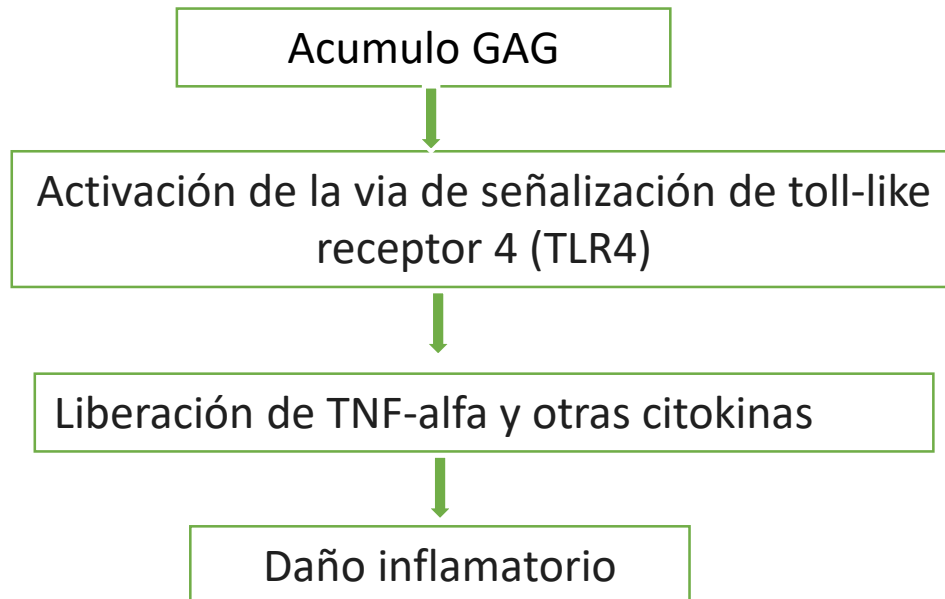
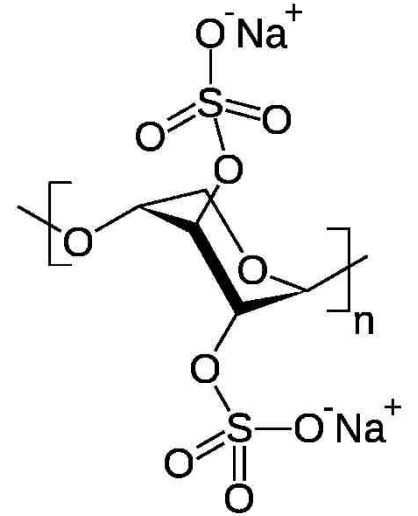
GENISTEINA

- Familia isoflavonas
- Inhibe la actividad tirosina-quinasa del receptor EGF que es necesaria para la expresión de genes involucrados en la producción de GAGs.
- Utilizado en pacientes con MPS III.
- Resultados inicialmente prometedores pero que no han sido reproducidos en otras series a la dosis de 5 mg/kg/día.
- Ensayos a dosis altas de hasta 150 mg/kg/día.



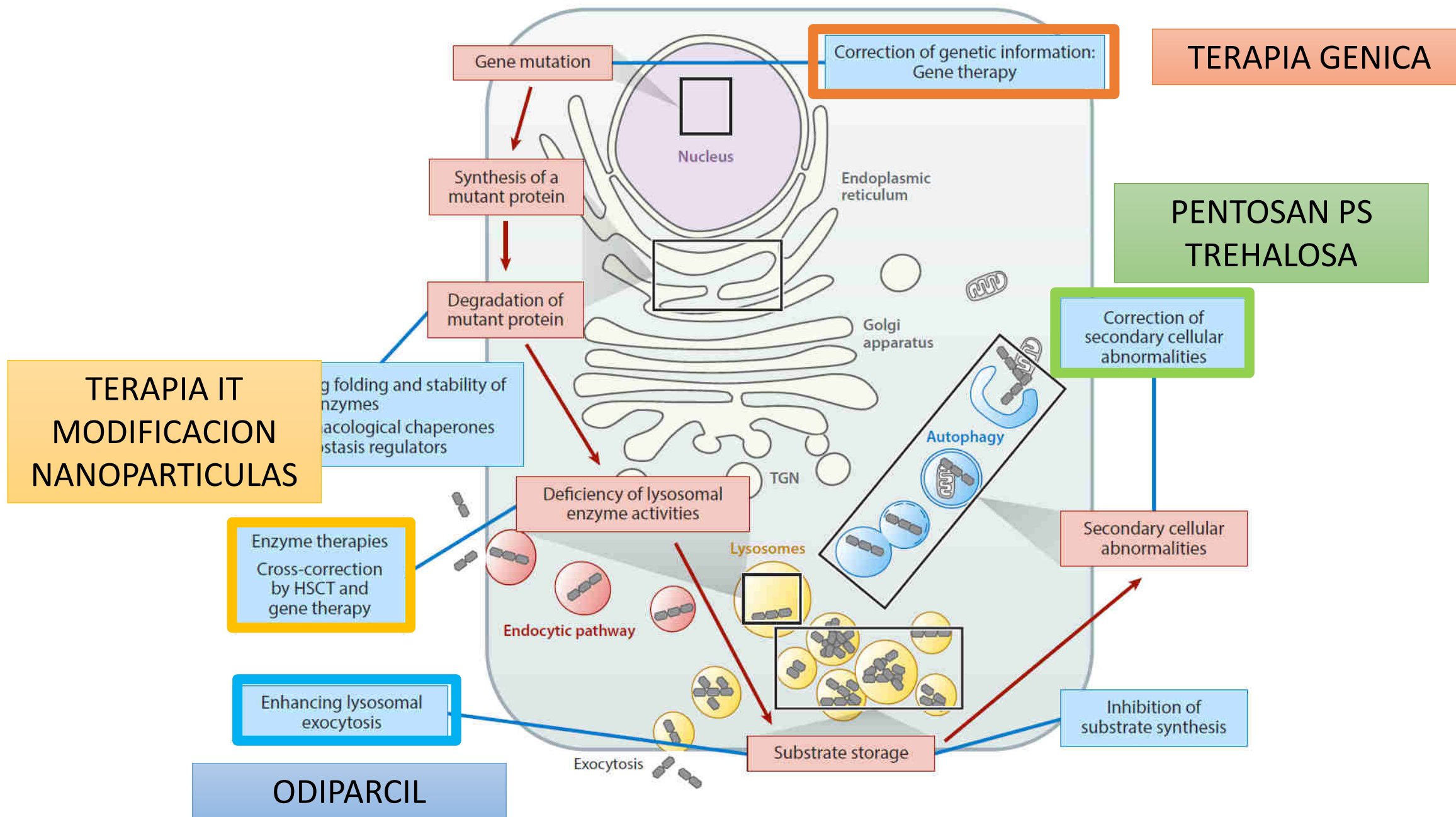
PENTOSAN POLISULFATO

- Polímero polisacárido sulfatado semi-sintético aislado de las hayas
- Tiene propiedades anticoagulantes, pro-condrales y antiinflamatorias (*Francis et al 1993; Ghosh et al 2010*)
- Se utiliza en el tratamiento de trombosis, artritis y cistitis intersticiales.



Treatment with pentosan polysulphate in patients with MPS I: results from an open label, randomized, monocentric phase II study

Pentosan Polysulfate Treatment of Mucopolysaccharidosis Type IIIA Mice



THM

- Las MPS continúan siendo enfermedades multisistémicas y progresivas con gran impacto de la calidad de vida incluso en las formas “atenuadas”.
- No existe un tratamiento curativo de las MPS si bien, la TRE ha supuesto un cambio muy favorable en el pronóstico de los pacientes con varias de ellas.
- Quedan muchos problemas por resolver pero se están llevando a cabo investigaciones y ensayos clínicos con resultados favorables.
- Será probablemente necesario incluir a las MPS en los programas de cribado NN dado el impacto positivo de las terapias cuanto antes se inician.

GRACIAS



mdeltoro@vhebron.net