



El futuro de los tratamientos para los síndromes con epilepsia refractaria

Ana Mingorance, PhD
Dracaena Consulting
Loulou Foundation (deficiencia en CDKL5)

3rd International Online Congress

on Dravet Syndrome and Refractory Epilepsy

17th-20th June 2021



www.draccon.com

ana@draccon.com

[@CNSDrugHunter](https://twitter.com/CNSDrugHunter)

Parte 1



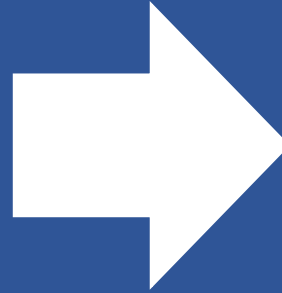
Síndromes genéticos con epilepsia



Dravet Syndrome European Federation



Epilepsia y
problemas de
desarrollo



Durante muchos años **no sabíamos**
que estos síndromes existían



Tratábamos el síntoma

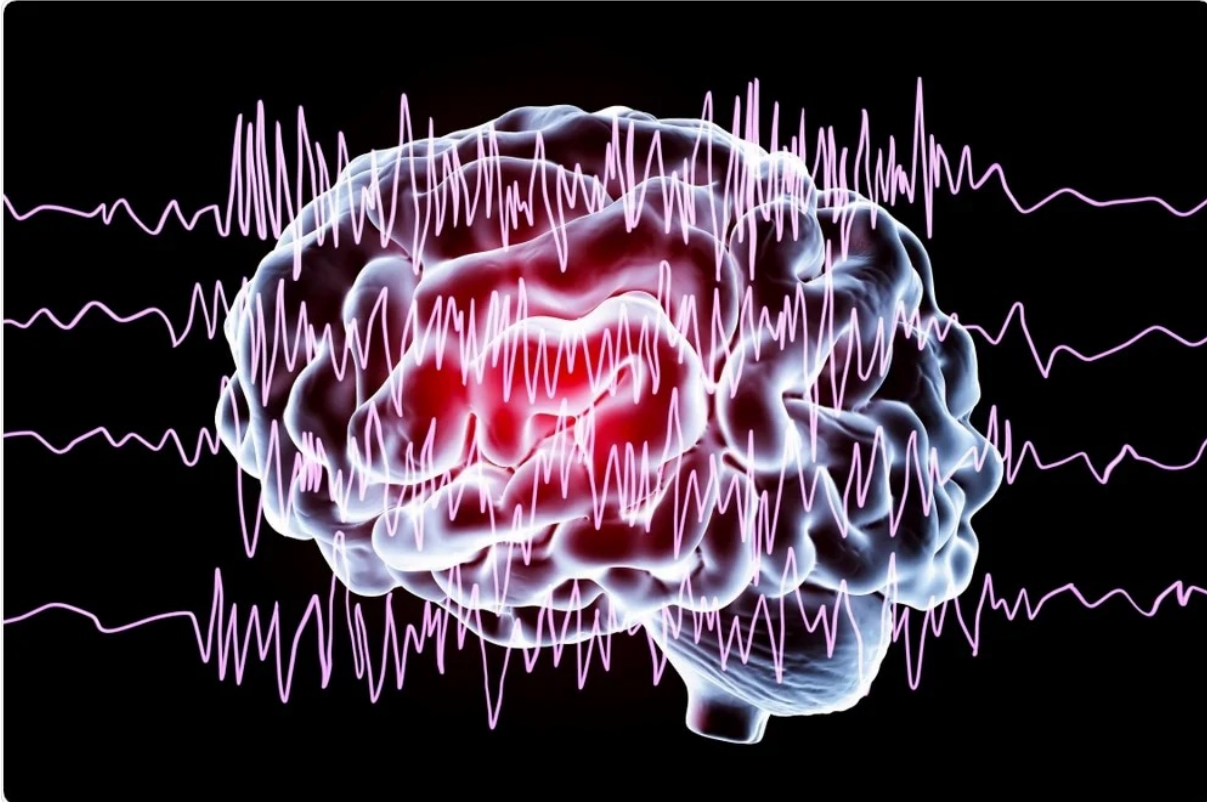
Epilepsia

Epilepsia: uno de los campos con mayor éxito de la neurofarmacología



- Ensayos clínicos fáciles (contar crisis)
- Muy buenos modelos animals
- Muchos pacientes
- Mucha inversion por las empresas farmacéuticas

Muchos fármacos... Pero poca variedad

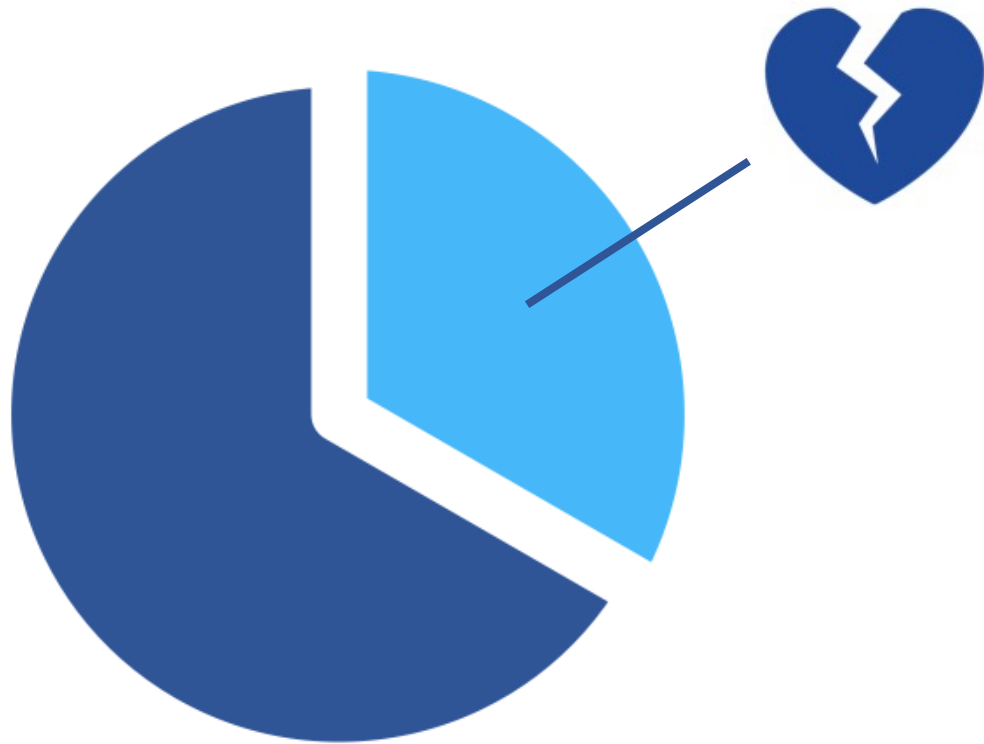


- Suben la inhibición



- Bajan la excitación

Muchos fármacos.... Pero poca variedad

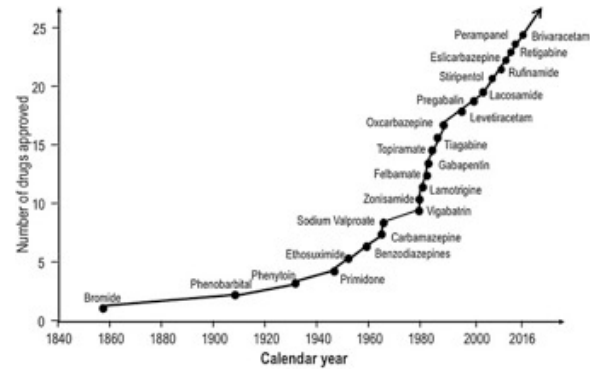


Sin eficacia en 1/3 de los pacientes



Los síndromes que combinan epilepsia con retraso madurativo son **de los más resistentes**

Evolución de los tratamientos para la epilepsia



1ª edad de oro



Saturación



¿y ahora qué?

Progreso rápido

Muchas aprobaciones

Demasiados aprobados

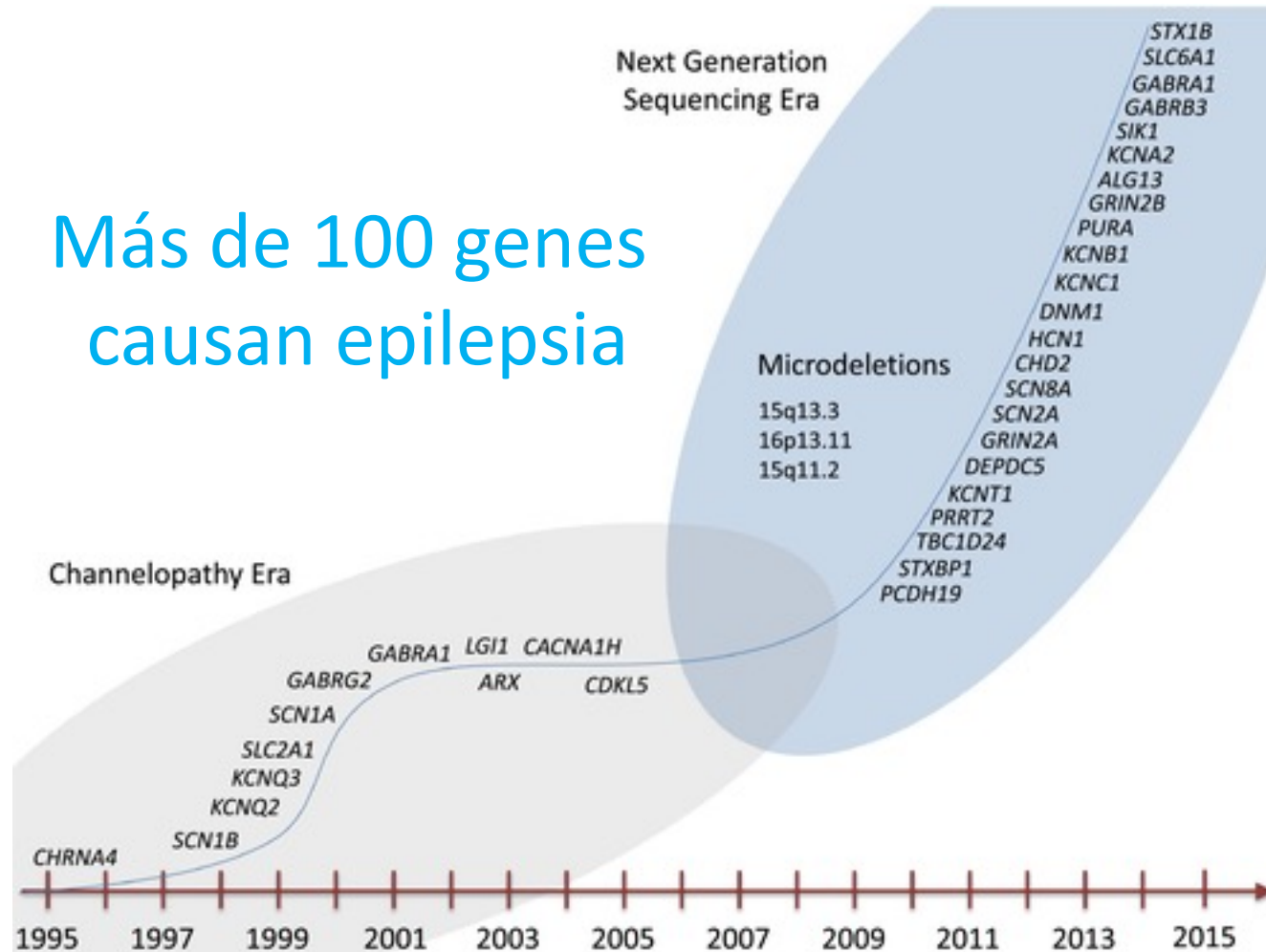
Un tercio sigue refractario



de **síntomas** a **genes**

“Redescubriendo” la epilepsia a través de la genética

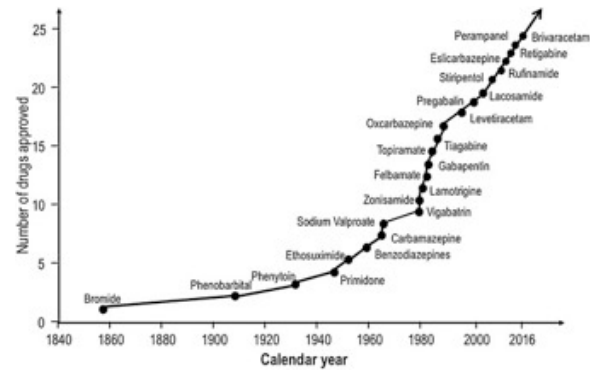
Más de 100 genes causan epilepsia



Ahora sabemos que hay cientos de genes responsables de síndromes

Y usando tests genéticos podemos diagnosticar muchos más casos

Evolución de los tratamientos para la epilepsia



Síndromes genéticos con epilepsia

1ª edad de oro



Saturación



2ª edad de oro

Progreso rápido

Muchas aprobaciones

Demasiados aprobados

Un tercio sigue refractario

Progreso rápido

Muchas aprobaciones

De epilepsia a epilepsias

2010

2020

Crisis parciales / focales

Crisis generalizadas



Síndrome de Lennox-Gastaut

Síndrome de Dravet

Síndrome de deficiencia en CDKL5

PCDH19

KCNQ2

.....



Los primeros ensayos clínicos
suelen ser con fármacos
antiepiléticos normales

MENOS
COMPETICIÓN




SUFICIENTE
MERCADO

- Sintomático: en general poca innovación
- Pero ayudan a tener los primeros ensayos clínicos, a tener aprobaciones y que se conozca la enfermedad

Pero cada vez vamos
teniendo más tratamientos
genéticos



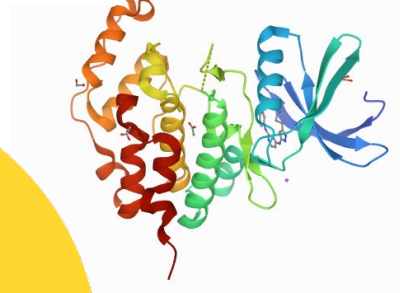
No solo **diagnosticamos** genes,
tambien **tratamos** genes (y proteínas)



Tratamiento **sintomático** para reducción de crisis y mejora de comportamiento y habilidad cognitiva



Fármacos que activan o bloquean la **proteína** (SCN2A, SCN8A, KCNQ2...)

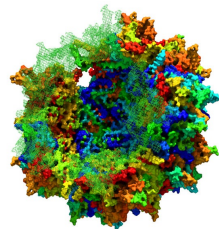


Infusión de la **proteína** (reemplazo enzimático en CDKL5...)

ASOs para aumentar o reducir la **expression del gen** (SCN1A, SCN2A, SYNGAP1...)



Terapias génicas usando virus para dar una **copia del gen que falta** (SLC6A1, KCNQ2...)



Cada vez hay más tratamientos
aprobados para los síndromes,
y cada vez más son tratamientos
específicos y genéticos

Parte 2

1

ANTES DE ENSAYOS

No hay ensayos clínicos en ese síndrome todavía.

Usan medicamentos para la epilepsia clásicos

2

TRATAR SÍNTOMAS

Primeros ensayos clínicos en ese síndrome:
medicamentos **para la epilepsia**.

Oportunidad de encontrar medicamentos con eficacia mejorada (por ejemplo fenfluramina)

3

TRATAR ENFERMEDAD

Ensayos más avanzados para ese síndrome:
Específicos para cada síndrome/gen.

Llamados “tratamientos curativos” o “modificadores la enfermedad”

1

ANTES DE ENSAYOS

- Valproato
- Clobazam
- ...



2

TRATAR SÍNTOMAS

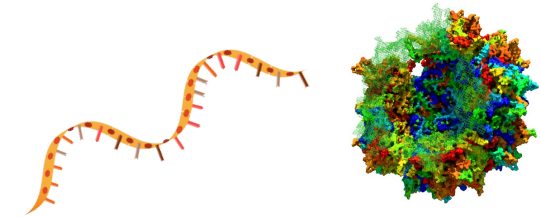
- Estiripentol
- Cannabidiol
- Fenfluramina
- Soticlestato
- Lorcaserina



3

TRATAR ENFERMEDAD

- Stoke
- Encoded
- Tevard
- ...



Progresión en el síndrome de Dravet

¿Por qué algunos avanzan más rápido?

Sintomático
(antiepiléptico)

- **Número de pacientes**, cuantos más mejor
- Si el síntoma que trata el fármaco es adecuado
- Si sabríamos hacer ensayos clínicos (difícil el primero)

Curativo
(causa)

- **Que el síndrome tenga el problema genético adecuado para la tecnología**
- Número de pacientes, cuantos más mejor
- Si sabríamos hacer ensayos clínicos (difícil el primero)

Antes de poder desarrollar un tratamiento hay que poner los bloques para llegar

Esta es la comunidad de pacientes



¿Entendemos la biología?

¿Tenemos herramientas?

¿Hay registros de pacientes?

¿Sabemos diseñar ensayos?

Terapias y ensayos clínicos

Conclusiones: futuro de los tratamientos

1. La genética ha cambiado el campo de la epilepsia, y hemos pasado de mirar y tratar síntomas a **mirar y tratar genes**
2. Los síndromes con epilepsia han **revivido el campo de la epilepsia**
3. Para poder tener tratamientos necesitamos **poner todos los bloques** que hacen esas terapias (y ensayos clínicos) posibles
4. El papel de los **grupos de pacientes es esencial** en las enfermedades raras, y ese es el caso de los los síndromes con epilepsia
5. El futuro es de la **comunidad de pacientes** y de los **tratamientos genéticos**