



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**

Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia(XV)

MIOPATÍAS CONGÉNITAS ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Francina Munell MD, PhD
Neurología Pediátrica
VHUH, VHIR

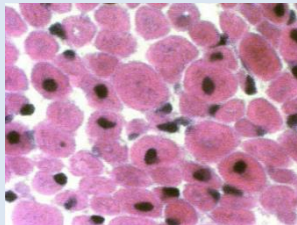


CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

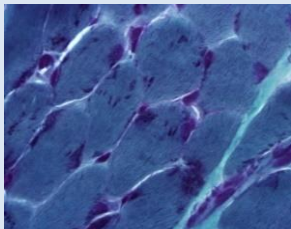
- GROUP 1. MUSCULAR DYSTROPHIES
- GROUP 2. **CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHIES**
- GROUP 3. **CONGENITAL MYOPATHIES**
- GROUP 4. DISTAL MYOPATHIES
- GROUP 5. OTHER MYOPATHIES
- GROUP 6. MYOTONIC SYNDROMES
- GROUP 7. ION CHANNEL MUSCLE DISEASES
- GROUP 8. MALIGNANT HYPERTHERMIAS
- GROUP 9. METABOLIC MYOPATHIES
- GROUP 10. HEREDITARY CARDIOMYOPATHIES
- GROUP 11. CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROMES
- GROUP 12. SPINAL MUSCULAR ATROPHIES
- GROUP 13. HEREDITARY ATAXIAS
- GROUP 14. HEREDITARY MOTOR SENSORY NEUROPATHIES (HMSN)
- GROUP 15. HEREDITARY PARAPLEGIAS
- GROUP 16. OTHER NEUROMUSCULAR DISORDERS

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

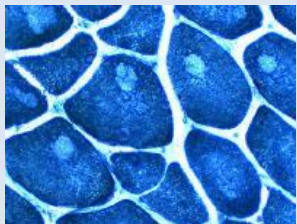
- Inicio **precoz** con **hipotonía**, **hiporreflexia**, **debilidad generalizada** y **atrofia muscular**
- Relativamente **no progresivas**
- Rasgos **faciales dismórficos**, por debilidad
- CK normales habitualmente
- BM: **Hallazgos morfológicos únicos**



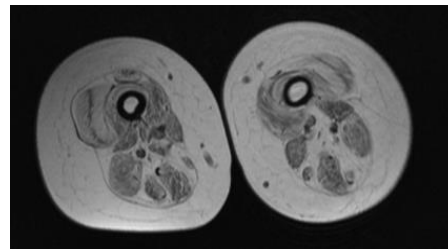
MTM1
RYR1
BIN1
DNM2
TTN



TMP3
NEB
ACTA1
TPM2
TNNT1
CFL2



RYR1
SEPN1



DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

- Inicio **precoz**
- **Debilidad proximal severa** precoz
- **Lentamente progresivas**
- **Contracturas frecuentes**
- Posibles **anomalías SNC**
- CK moderadamente elevadas o normales
- BM: signos de **distrofia** sin elementos distintivos



Defectos en las proteínas de matriz extracelular

LAMA2 (MDC1A)

Col6A1, Col6A2, Col6A3 (Ullrich, Bethlem)

Déficit de Integrina- α 7

ITGA7

Glicosiltransferasas

POMT1, POMT2, POMGnT1, FKTN, FKR, LARGE

Proteínas de retículo endoplásmico

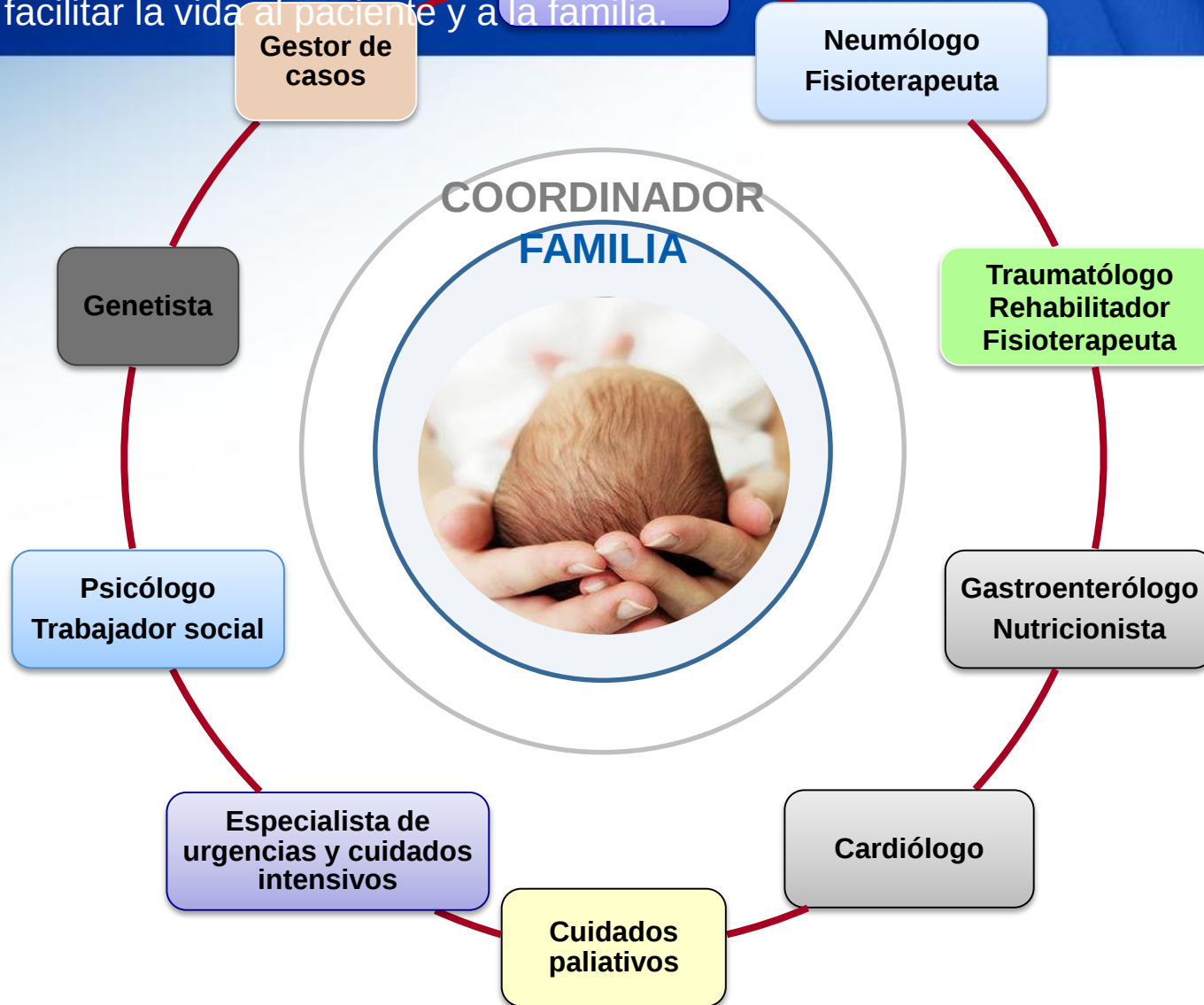
SEPN1 (RSMD1)

OBJETIVOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- 1. Mantener la fuerza**
- 2. Mantener la movilidad (prevenir contracturas articulares)**
- 3. Evitar/eliminar el dolor**
- 4. Mantener la función respiratoria**
- 5. Mantener la función cardíaca**
- 6. Conseguir un buen estado nutricional**
- 7. Conseguir un lenguaje comprensible**
- 8. Conseguir el mayor grado de independencia posible**
- 9. Conseguir una bona autoestima**

TRATAMIENTOS GENÉRICOS
STANDARDS OF CARE

La atención a estos pacientes debe estar al cargo de un equipo multidisciplinar formado por especialistas con experiencia en enfermedades neuromusculares. El objetivo es conseguir el mejor nivel funcional y de independencia y facilitar la vida al paciente y a la familia.



FUNCIÓN RESPIRATORIA

Es esencial hacer un **seguimiento cuidadoso de la función respiratoria** y **anticipar, diagnosticar y tratar** todos los aspectos posibles como son:

- **Evitar el acúmulo de secreciones:** asistencia a la tos manual i mecánica, aspiración de secreciones
- **Controlar las infecciones:** evitar determinados ambientes y ofrecer tratamiento precoz con antibióticos
- **Detectar y tratar el reflujo:** tratamientos médicos con protectores gástricos, reguladores de la motilidad intestinal, técnicas quirúrgicas anti-reflujo
- **Tratar la escoliosis:** corsés especiales, cirugía.
- Mantener buen **estado nutricional** y buena **hidratación**
- Seguir un **calendario vacunal** incluyendo la vacuna de la gripe, la neumocócica y la del VRS (palivizumab)



FUNCIÓN GASTROINTESTINAL Y NUTRICIÓN

Los principales problemas son:

- (1) **Dificultad para alimentarse y deglutir**, principalmente debidos a debilidad en la musculatura masticatoria y incoordinación, que puede provocar **neumonía y bronquitis por aspiración**. Pueden requerir alimentación por **sonda nasogástrica o nasoyeyunal** para asegurar una alimentación adecuada. Si la necesidad es prolongada, deberemos plantear la necesidad de **gastrostomía**.
- (2) **Alteración de la motilidad gastroesofágica con estreñimiento**, retraso en el vaciamiento gástrico y **reflujo gastroesofágico**. El tratamiento consistirá en neutralizar o inhibir la secreción ácida y la administración de fármacos procinéticos y alimentos prebióticos principalmente después de la toma de antibióticos. Si el reflujo es importante y el riesgo de aspiración elevado, debe valorarse la posibilidad de practicar cirugía anti-reflujo
- (3) La disminución de la masa muscular y de la actividad física puede comportar **osteoporosis** y riesgo elevado de fracturas. Por este motivo deberemos controlar la densidad mineral ósea y los niveles de calcio y vitamina D y suplementarlos en caso necesario, así como ser cautos en las transferencias.
- (4) Existe una mayor propensión a sufrir hipoglucemias en períodos de ayuno, principalmente en situaciones de estrés (infecciones). Deberemos evitar ayuno prolongado.



ORTOPEDIA Y REHABILITACIÓN

PAUTAS GENERALES

- La debilidad muscular puede provocar **contracturas, deformidades de la columna, dolor, osteoporosis y fracturas**.
- Las principales intervenciones se orientan a preservar las actividades de la vida diaria, mejorar la postura, asegurar la máxima movilidad, evitar o disminuir las contracturas y la deformidad de la columna, prevenir el dolor y evaluar los trastornos de la voz y el habla.
- Para conseguir la máxima preservación de las actividades de la vida diaria, se **alertará y aconsejará a las familias ante las situaciones que deben atender de una manera especial** en función de la edad y estado del paciente (necesidad de ayuda para vestirse y en el baño, escaleras, irregularidades en el terreno).
- Los **objetivos** de la terapia rehabilitadora y de la cirugía **dependerán del nivel funcional de cada paciente**. Incluso a los pacientes más jóvenes se les debería ofrecer la posibilidad de conseguir la **máxima independencia** en su movilidad para las tareas que deben llevar a cabo, incluyendo el juego.

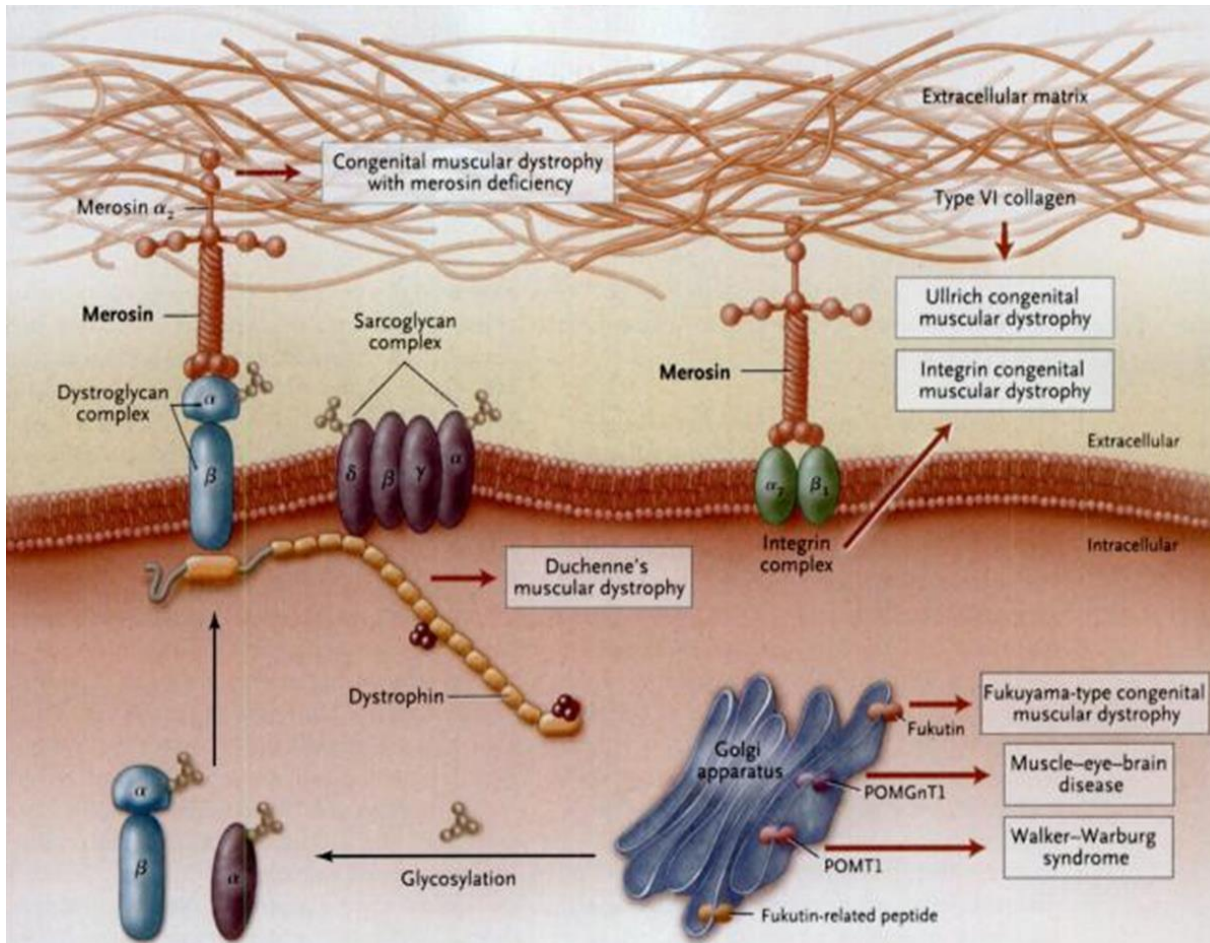
TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Dependerán de la estructura, tamaño y función del gen y de los mecanismos patogénicos

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Existen 3 tipos principales de DMC:

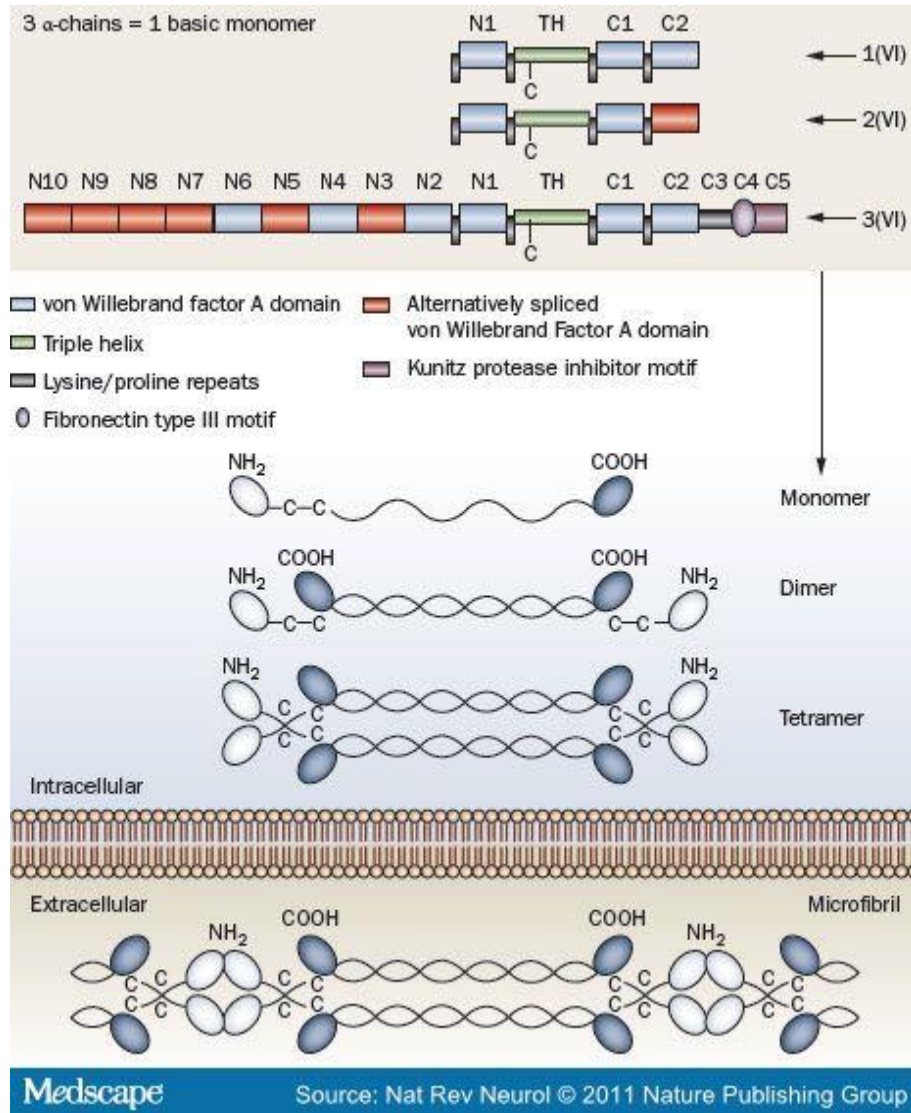
- Déficit de merosina (MDC1A o relacionada con LAMA2)
- Déficit de colágeno VI (DMC Ullrich y miopatía de Bethlem)
- Distroglicanopatías (mutaciones en distroglicano o los genes que lo glicosilan)



Otros subtipos

- **Laminopatías** (mutaciones en LMNA)
- **Sd Marinesco -Sjogren** (mutaciones en SIL)
- **Sd espina rígida** (mutaciones en SEPN1, RYR1 i MYH7).

DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA POR MUTACIONES EN COLVI



COL6A1 + COL6A2 + COL6A3 = 107exones

Col6A1 y Col6A2: cadena α corta + dominios globulares C y N term

Col6A3: cadena α similar + dominio globular N-terminal mucho mayor

Splicing alternativo

Tres formas clínicas

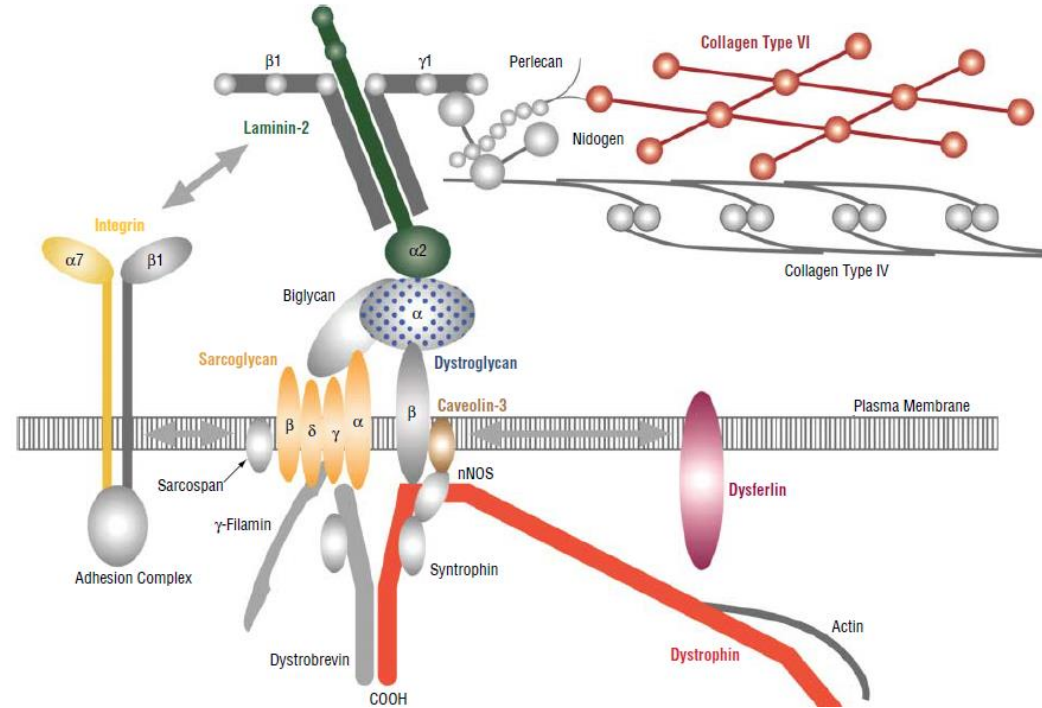
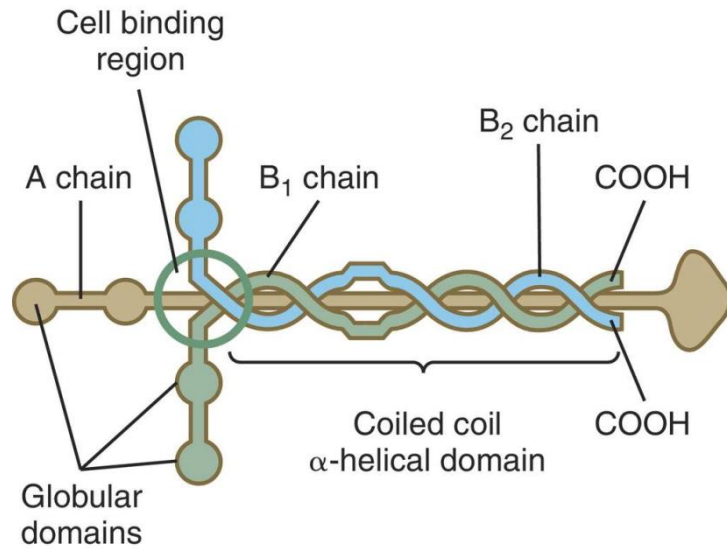
- ✓ **DMC Ullrich:** AD (de novo) o AR (mutaciones truncantes o en localizaciones específicas, p. e.C-term)
- ✓ **Miopatía de Bethlem:** forma menos severa
- ✓ **Formas intermedias**

Mutaciones

- Frecuentes **mutaciones de splicing**
- Las mutaciones pueden ser **dominantes** o **recesivas**
 - **DMC Ullrich:** AD (de novo) o AR (mutaciones truncantes o en localizaciones específicas, p. e.C-term)
- La localización de la mutación también determina el fenotipo:
 - Mutaciones de splicing en C-term fenotipo más severo, en N-term de Col6A3 más leve

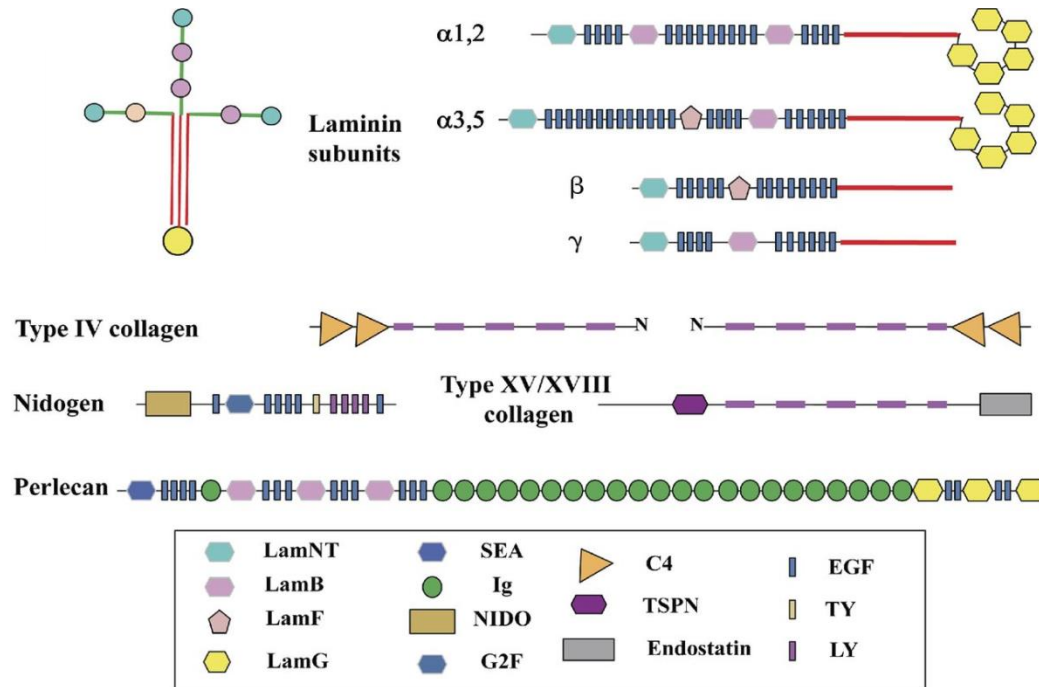
ALPHA 2 LAMININA (MEROSINA)

LAMININAS

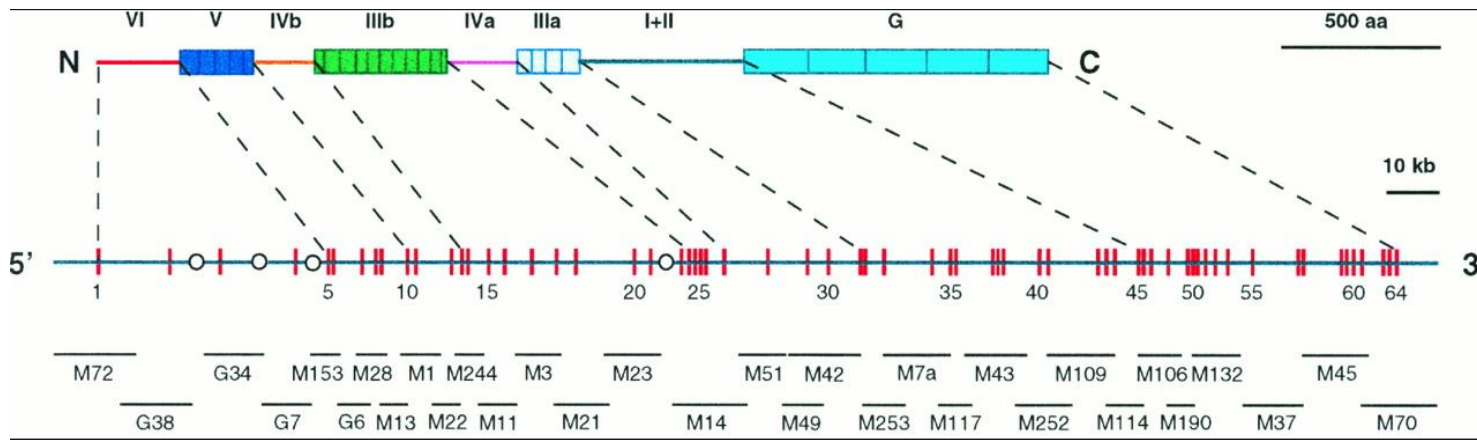


Glicoproteínas de gran tamaño constituidas por 3 unidades polipeptídicas unidas en la membrana basal. Facilitan la unión al colágeno y a otros componentes de la membrana basal.

ALPHA 2 LAMININA (MEROSINA)



Gen LAMA2 humano:
260,000 bp, 64 exones
cDNA ~ 10 kb
Proteína: 3122 aminoácidos



DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Actualmente no existen tratamientos específicos para las DMC pero se están desarrollando diversas estrategias terapéuticas, algunas en fase de ensayo clínico

MODELADORES DE APOPTOSIS

Se ha demostrado un aumento de apoptosis en el músculo de modelos animales y de pacientes afectados de MDC por LAMA2 y ColVI

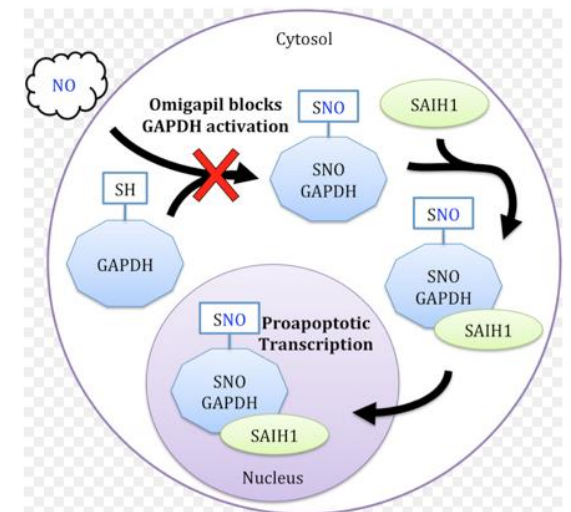
- **OMIGAPIL** (NCT01805024, Santhera): Inhibidor de gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) que actúa como agente anti-apoptótico.

Ensayo clínico en fase I para comprobar la seguridad en pacientes con DMC de Ullrich por mutaciones en Col6A1, col6A2 y col6A3 y en pacientes con MDC1A
20 participantes, de 5 a 16 años

En los modelos animales se comprobó un aumento de la fuerza y una mejoría en los cambios histopatológicos. No hay aún datos clínicos

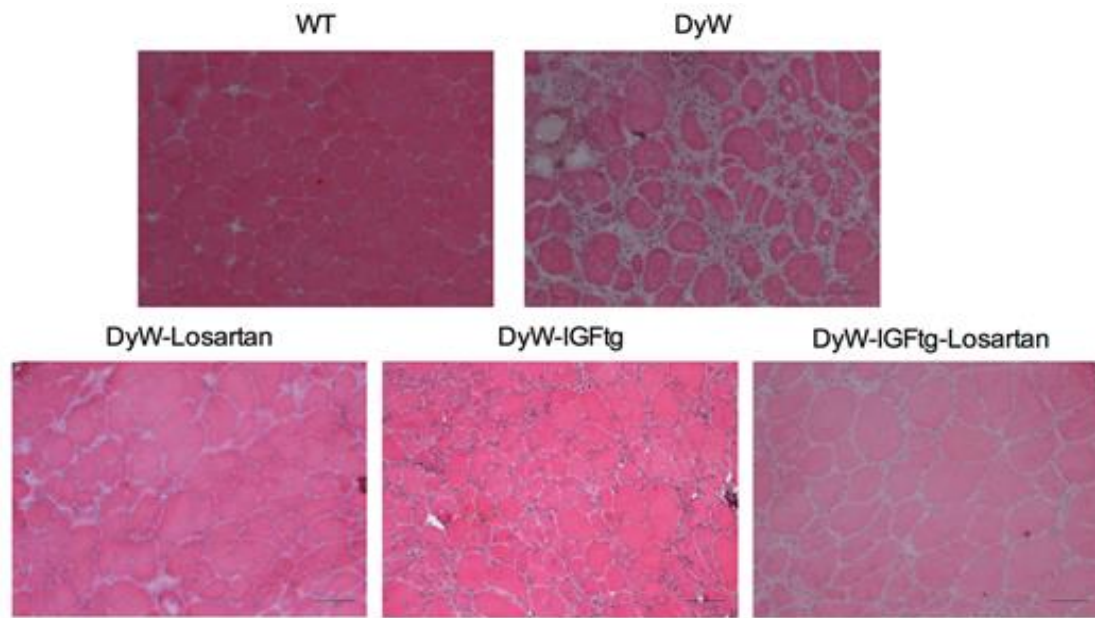
- **CICLOSPORINA A** (Merlini et al., 2008)

Estudio piloto en pacientes con UCMD ha demostrado que corrige la disfunción mitocondrial y aumenta la regeneración muscular
Efectos secundarios



TERAPIA ANTIFIBRÓTICA

- **Inhibidores de TGF β : LOSARTAN** (Meinen et al., Skelet muscle 2012)
- Inhibidor del receptor tipo I de angiotensina 2
 - Se ha comprobado su acción anti-fibrótica en el modelo murino de MDC1A
 - Traslación a pacientes: en discusión si incluir placebo en el ensayo



La sobreexpresión de **IGF-1** aumenta la acción de losartan en el modelo murino de LAMA2 (Accorsi et al., Hum Mol Genet 2016)

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

MDC1A (Déficit de merosina)

En desarrollo preclínico

ESTABILIZADORES DE MEMBRANA con la finalidad de reestablecer la interacción entre músculo y matriz extracelular (MEC)

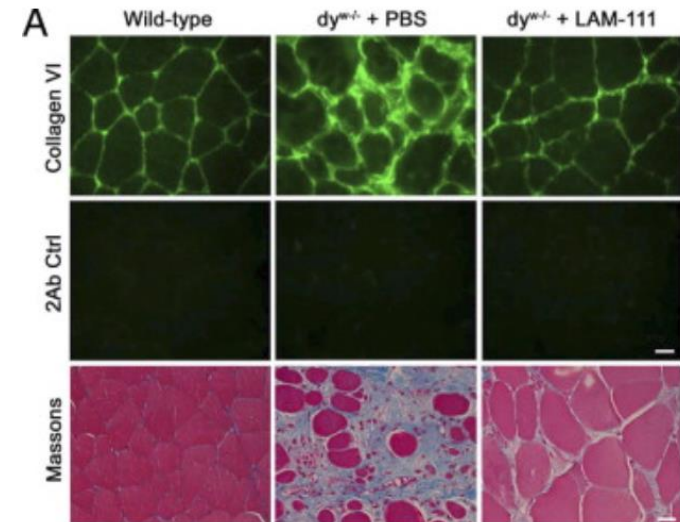
- **Laminina 111** (Rooney et al, Am J Pathol 2012; Van Ry al., Hum Mol Genetics 2014)

Laminina 111 es una proteína similar a la merosina. Su administración IM en el modelo murino: reduce apoptosis, aumenta el tamaño de la fibra y mejora la fuerza

- **Mini-agrina** (Reinhard et al, Sci Transl Med 2017)

La agrina es una proteína de la MEC que actúa como puente entre esta y receptores de la membrana muscular, uniéndose a lamininas y al distroglicano-alfa.

La sobreexpresión de mag en el modelo murino restablece la estabilidad de la membrana y recupera la fuerza muscular y Mejora la supervivencia y el crecimiento de los animales



TRANSLACIÓN A PACIENTES: ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA? DOSIS ? RESPUESTA INMUNE?

TERAPIA GÉNICA EN DMC

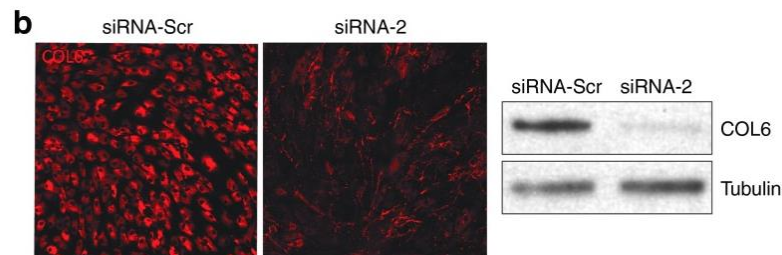
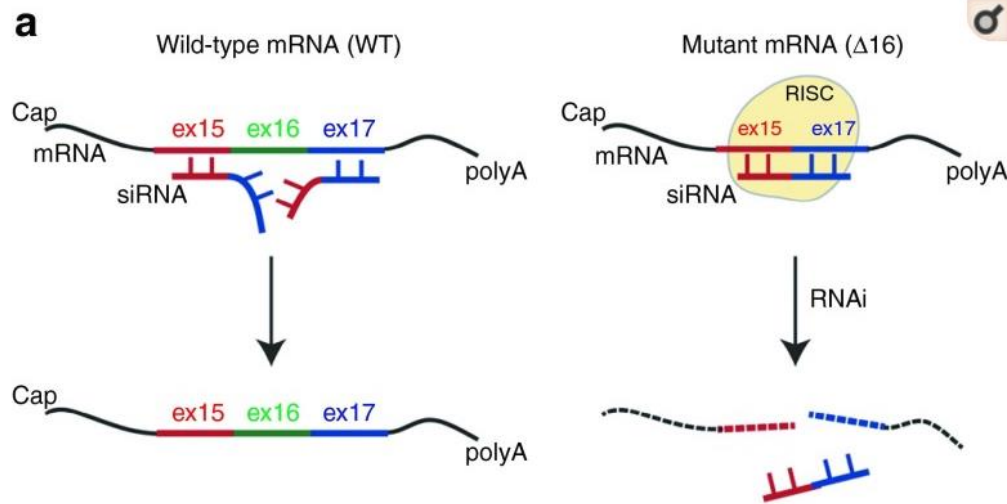
Feature	Adenoviral vector	Helper-dependent adenoviral vector	AAV vector	Retroviral vector	Lentiviral vector
Particle size (nm)	70–100	70–100	20–25	100	100
Cloning capacity (kb)	8–10	~30	4.9 (10 after heterodimerization of two AAV virions)	8	9
Chromosomal integration	No	No	No (yes if <i>rep</i> gene is included)	Yes	Yes
Vector yield (transducing units/ml)	High (10^{12})	High (10^{12})	High (10^{12})	Moderate (10^{10})	Moderate (10^{10})
Entry mechanism	Receptor (CAR)-mediated endocytosis, endosomal escape and microtubule transport to the nucleus		Receptor-mediated endocytosis, endosomal escape and transport to the nucleus	Receptor binding, conformational change of Env, membrane fusion, internalization, uncoating, nuclear entry of reverse-transcribed DNA	
Transgene expression and practical application	Weeks to months; highly efficient short-term expression (e.g. for cancer or in acute cardiovascular diseases)	>1 year; highly efficient medium- to long-term expression	>1 year; medium- to long-term gene expression for non-acute diseases (onset of transgene expression after ~3 weeks)	Long-term correction of genetic defects	
Oncolytic potential?	Yes	No	No	No (but has potential to spread through the tumour without lysis, thereby spreading a suicide gene that encodes a pro-drug-converting enzyme)	
Emergence of replication-competent vector <i>in vivo</i> ?	Possible but not a major concern	Negligible, low risk	Possible but not a major concern	Risk is a concern	Risk is a concern
Infects quiescent cells?	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Transcriptional targeting affected by chromosomal integration site?	No	No	No	Yes	Yes
Risk of oncogene activation by the vector?	No	No	No	Yes	Yes

AAV, adeno-associated virus; CAR, coxsackie and adenovirus receptor; Env, viral envelope protein.

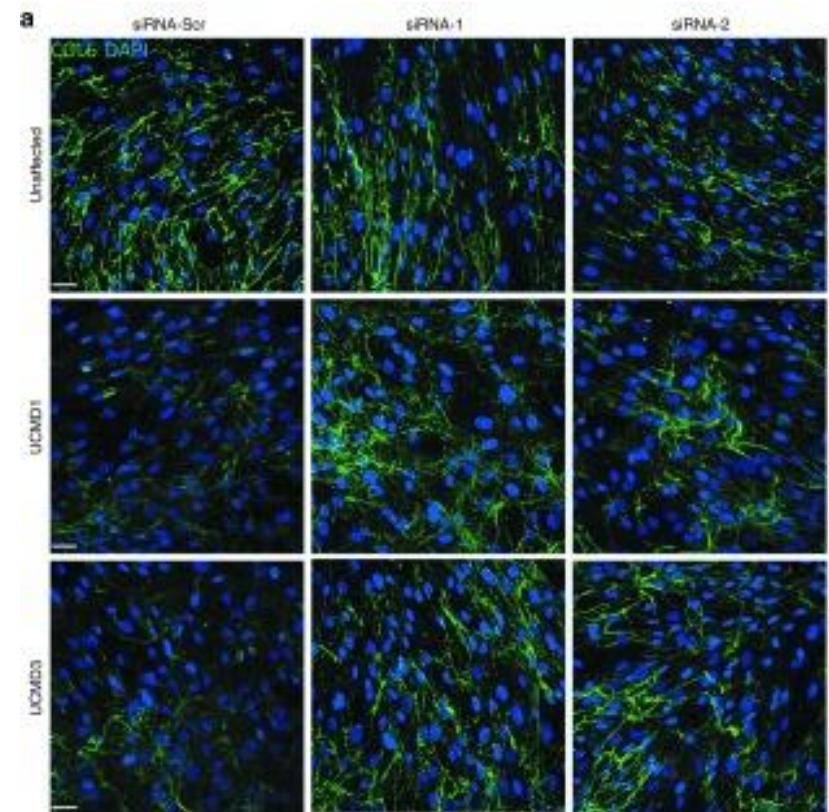
TERAPIA GÉNICA EN DMC

1. Silenciamiento alelo específico con oligonucleótidos (si-RNA)

Restauración de la producción de fibrillas en una línea celular derivada de un paciente con Ullrich con una mutación dominante en COL6A3 (Bolduc et al, Mol Ther Nucleic Acids 2014)



Fracción intracelular de COL6



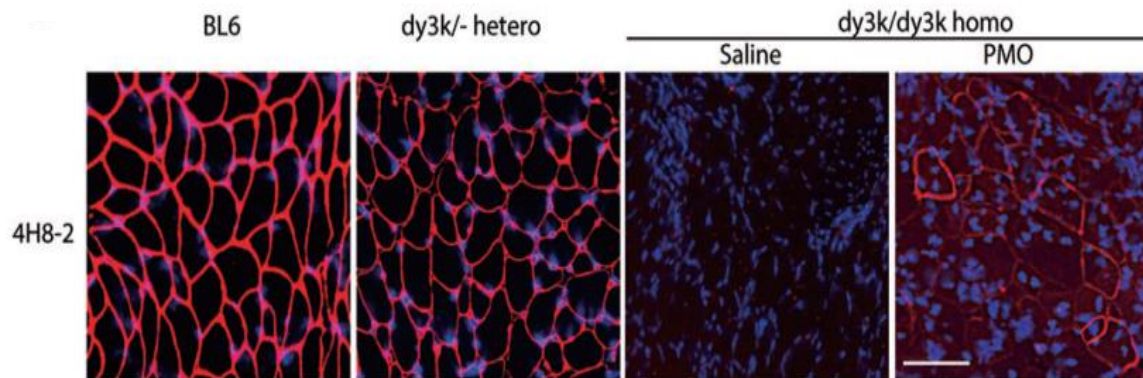
Inmunofluorescencia COL6

TERAPIA GÉNICA EN CMD

2. Exon skipping con oligonucleótidos antisentido (PMOs) (Aoki et al., Hum Mol Genet 2013)

Recuperación de la expresión de LAMA2 en el modelo animal de MDC1A (dy3K/dy3K) con un codón stop en el exon 4

PMO entra en las fibras regenerantes y corrige la mutación ya que en MDC1A hay una regeneración activa muscular

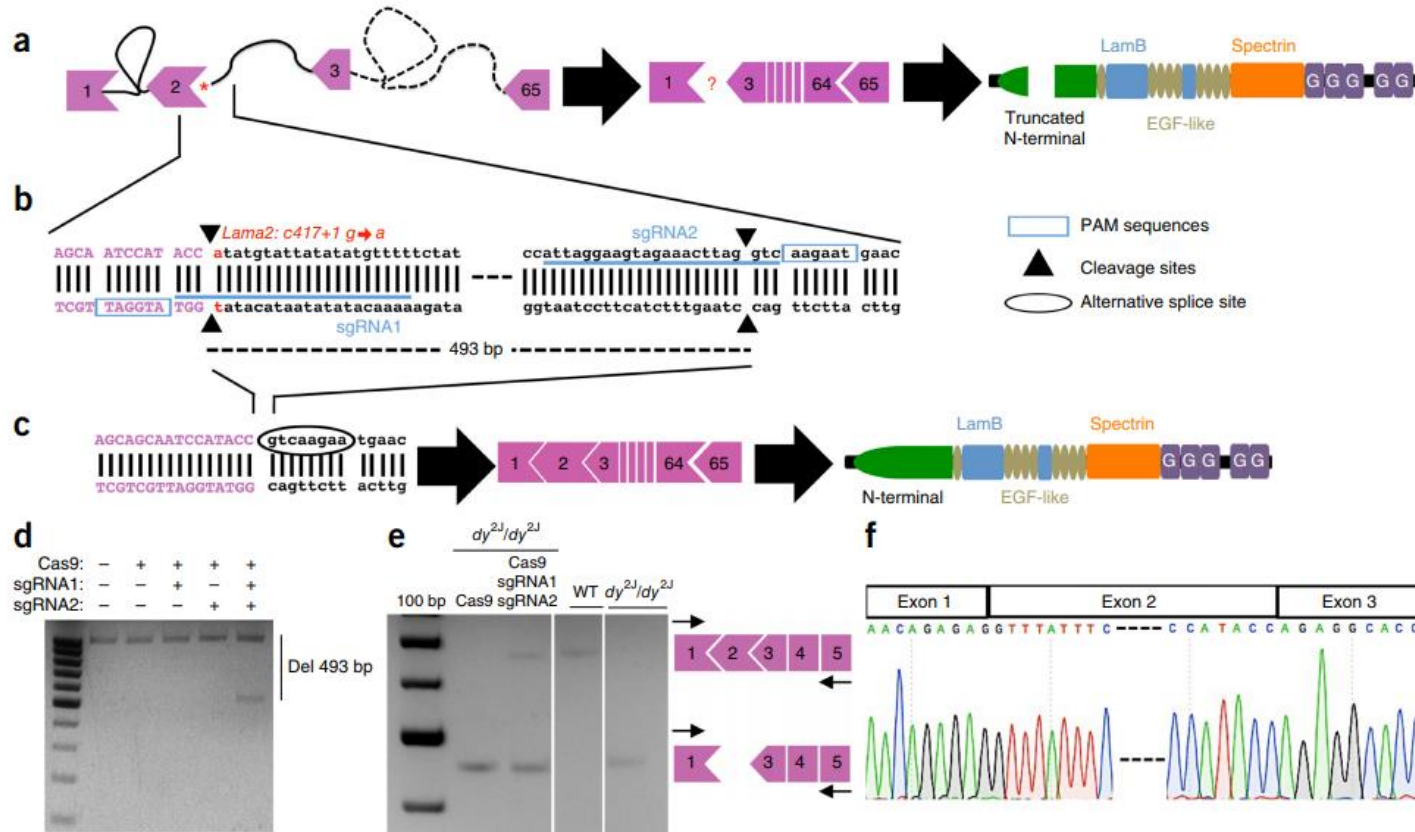


Inmunofluorescencia para LAMA2

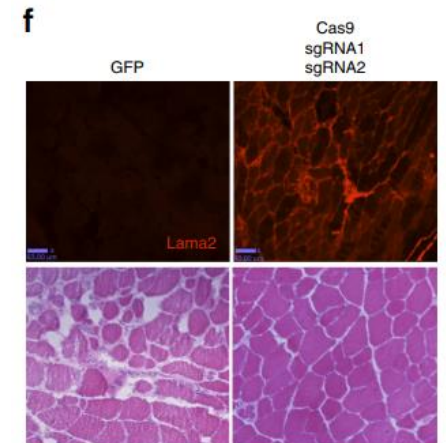
TERAPIA GÉNICA EN CMD

3. Corrección de mutaciones de splicing en MDC1A mediante CRISPR/Cas9 (Kemaleddewi et al., Nat Medicine 2017)

Las mutaciones de splicing representan el 40% de las mutaciones en MDC1A



Administración sistémica de AVV9-CRISPR en el modelo murino *dy2J/dy2J* en período neonatal



ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN MIOPATIAS CONGÉNITAS

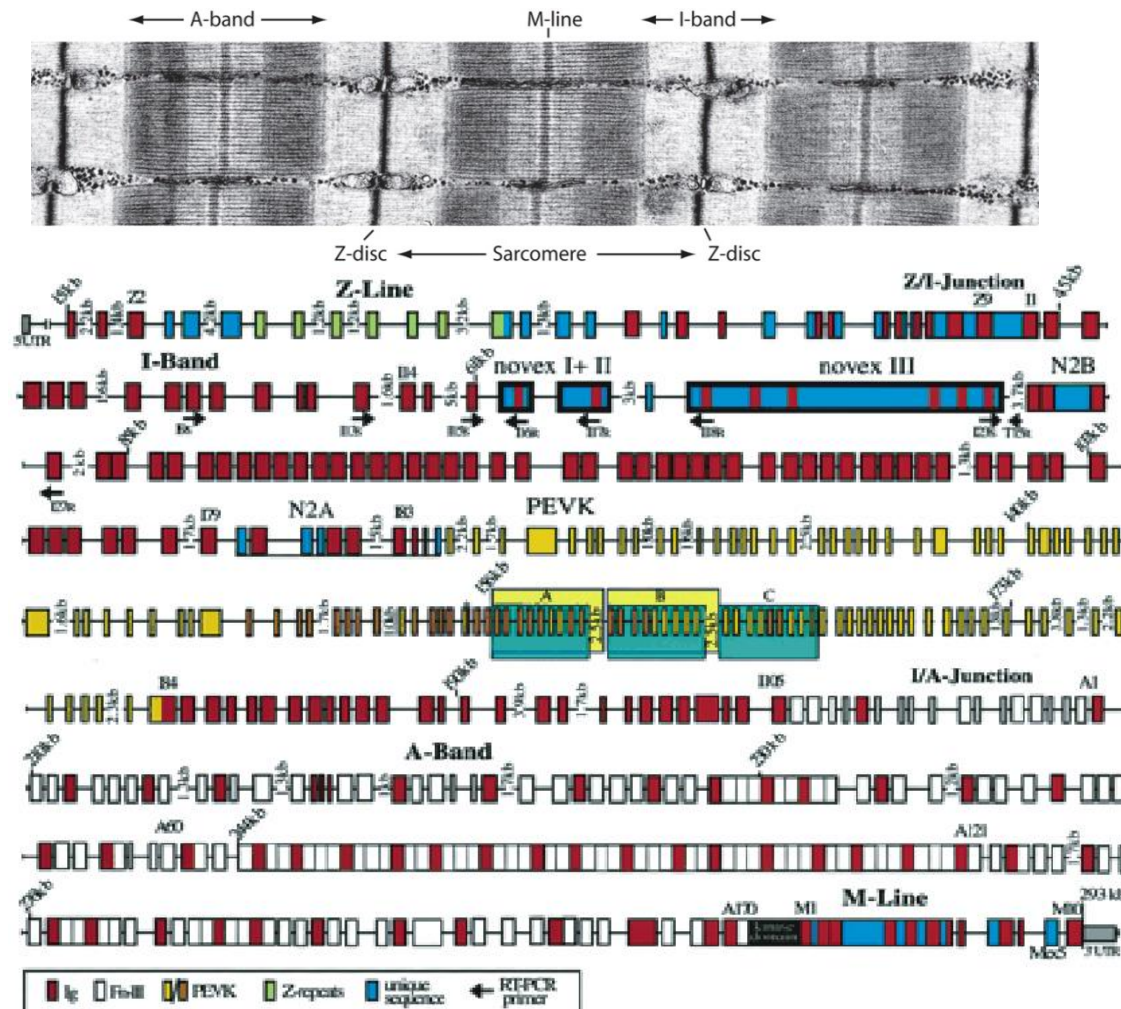
Número,
tamaño y
complejidad
de algunos genes

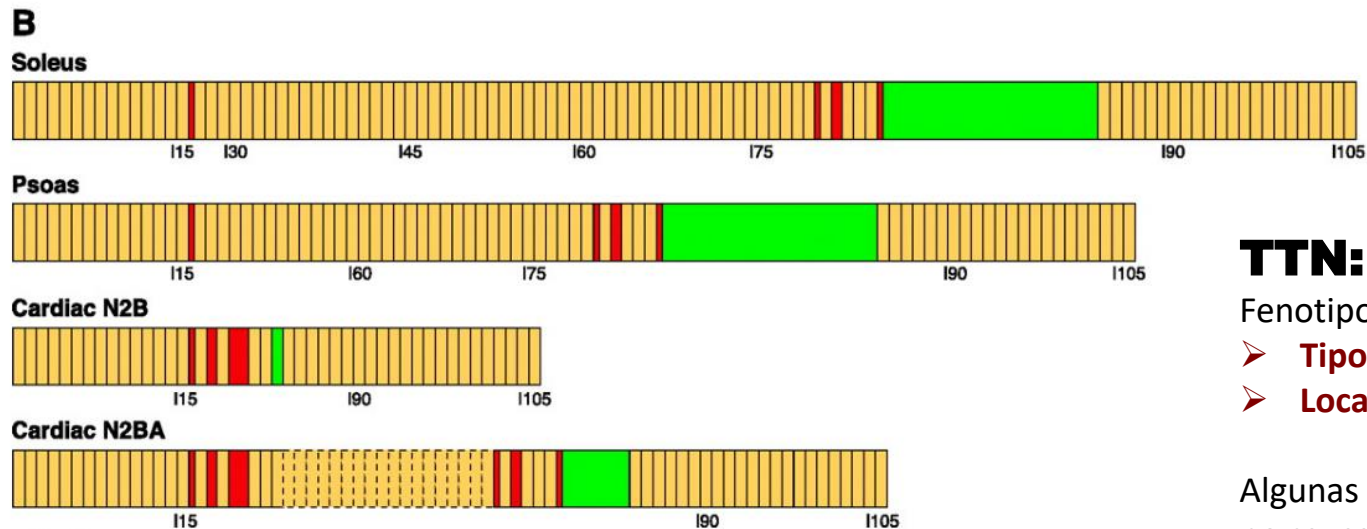
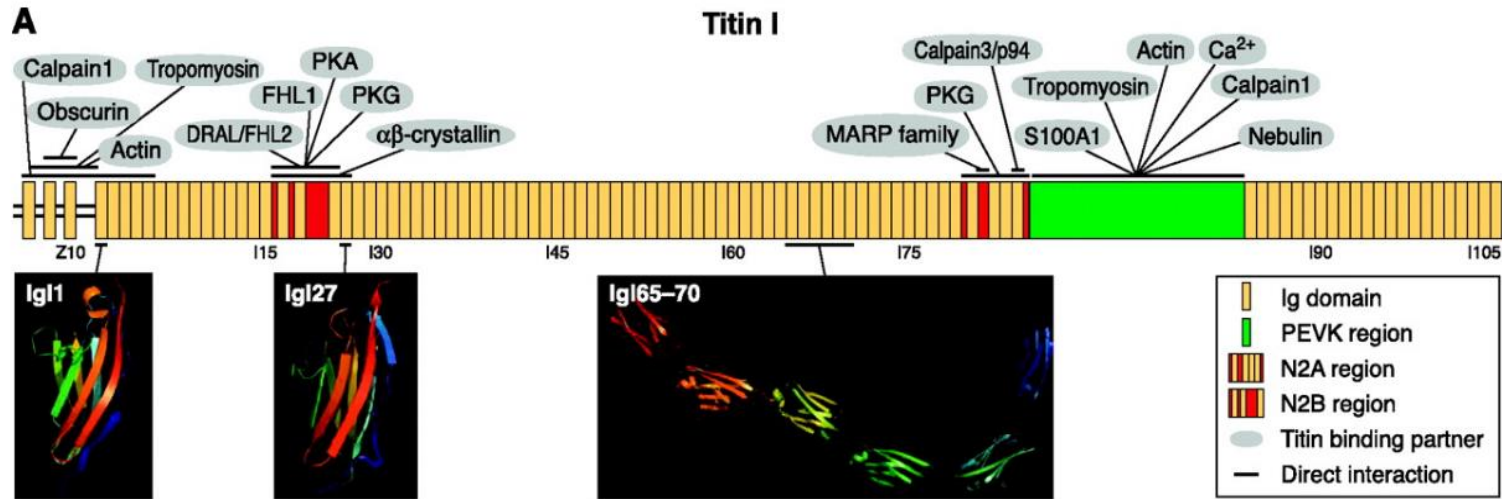
Largest Genes in the Genome			
Gene	Size (Mb)	Protein	Section
CNTNAP2	2.30	Caspr2 protein	Neurons
PTPRD	2.30	receptor protein tyrosine phosphatase D	Protein Tyrosine Phosphatases
DMD	2.22	dystrophin	Muscle
DLG2	2.17	chapsyn-110	Synapses
CSMD1	2.06		Additional Interaction Domain Families
MACROD2	2.06		Additional Genes in Development
EYS	1.99		Crystallins and Other Eye proteins
LRP1B	1.90	lipoprotein receptor family	Lipoproteins
CTNNA3	1.78	α catenin 3	Cadherins and Related Proteins
A2BP1	1.69	ataxin 2 binding protein	Cerebellum
FHIT	1.50	dinucleoside triphosphate hydrolase	Nucleotide Pathways
AGBL4	1.49		Carboxypeptidases
FAM190A	1.47		
GPC5	1.47	glypican 5	Protein Glycosylation
GRID2	1.47	glutamate receptor	Glutamate
NRXN3	1.46	neurexin 3	Neurons
MAGI2	1.44	membrane guanylate kinase	PDZ Domain
DPP10	1.40	dipeptidyl peptidase family	Serine Proteases
PARK2	1.38	parkin	Neurons
IL1RAPL1	1.37	receptor accessory protein	Interleukins and Their Receptors
CNTN5	1.34	contactin 5	Neurons
PRKG1	1.30	protein kinase	Cyclic Nucleotides
DAB1	1.25	<i>D. melanogaster</i> disabled homolog 1	Additional Membrane Functions
ANKS1B	1.25	cajalín 2	Nucleus and Nucleolus
GALNTL6	1.23		Protein Glycosylation
KCNIP4	1.22		Potassium Channels

Genes with the Most Exons			
Gene	Exon count	Protein	Section
TTN	312	titin	Muscle
NEB	150	nebulin	Muscle
SYNE1	146	nesprin 1	Spectrin and Plectin Families
COL7A1	118	collagen type VII	Collagen
SYNE2	116	nesprin 2	Spectrin and Plectin Families
HMCN1	107	hemicentin 1	Additional Immunoglobulin-related Receptors
RYR1	106	skeletal muscle ryanodine receptor	Muscle
UBR4	106	retinoblastoma-associated protein	RB1 and Related Functions
OBSCN	106	obscurin	Muscle
RYR2	105	cardiac muscle ryanodine receptor	Muscle
RYR3	104	ryanodine receptor	Muscle
SSPO	103	subcommissural organ spondin	Additional Genes in Development
MDN1	102	midasin	Nucleus and Nucleolus

PROTEÍNAS SARCOMÉRICAS GIGANTES

- **titina** (3– 4 MDa)
 - **nebulina** (600 – 800 kDa)
 - **obscurina** (720 –900 kDa)
- tienen un papel crucial en la miofibrillogénesis y la organización del sarcómero





TTN:

Fenotipos muy diversos que dependen de:

- **Tipo de mutación**
- **Localización de la mutación**

Algunas mutaciones truncantes pueden **no** causar patología

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN MIOPATIAS CONGÉNITAS

ESTRATEGIAS NO GENÉTICAS

Category	Compound	CM Subtype	Action	Company	Dosing and delivery	Phase of clinical trial	Results	Safety	Reference
Molecules	Pyridostigmine (mestinon)	RYR1 MTM1 DNM2 TPM2 TPM3 KLHL40	Increase acetylcholine in the NMJ	-	Oral	No formal systematic analyses	Evidence based on case reports and animal models	No significant concerns	Dowling et al. (2012b), Gibbs et al. (2013), Illingworth et al. (2014), Robb et al. (2011)
	Dantrolene	RYR1 mutations associated with MHS	Antagonizes the intracellular release of calcium by RyR1	-	Oral (Intravenous)	No formal systematic analyses	Systematic analysis have been done for malignant hyperthermia (MH)	Standard use in MH. Case reports of use in patients with myalgias	Dowling et al. (2014)
	L-tyrosine	Nemaline myopathy	?	-	Oral	No formal systematic analyses	Subjective improvement in sialorrhoea	No significant concerns	Ryan et al. (2008)
	Salbutamol	RYR1 (central core disease)	Not well understood	-	Oral	Control study	Off label indication	No significant concerns identified	Messina et al. (2004)
	N-acetylcysteine	SEPN1 RYR1	Improvement of aberrant oxidative stress	-	Oral	Phase 1/2 Phase 2/3	Pre-clinical data	No available data yet	Clinical.trials.gov NCT02362425 NCT02505087
	Wortmannin	MTM1	Inhibition of PIK3C2B enzyme activity restoring PI3P levels	-	Oral	Zebrafish and mouse model	Pre-clinical data	No available data yet	Sabha et al. (2016)
Small molecule	CK-2066260	NEB	Improves actin-myosin cross bridging	-	-	In vitro studies	Increase of contraction	No in vivo studies.	Marieke de Winter et al. (2013)

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN MIOPATIAS CONGÉNITAS

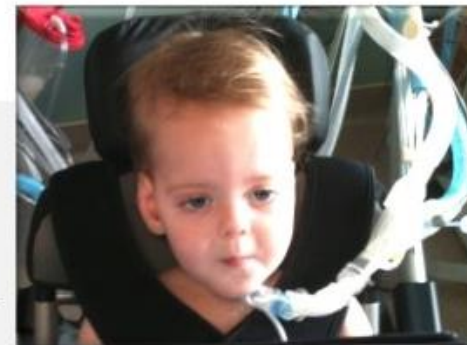
TERAPIA GÉNICA

Category	Compound	CM Subtype	Action	Company	Dosing and delivery	Phase of clinical trial	Results	Safety	Reference
Genetic based therapies									
Gene therapy	AT132	MTM1	Gene replacement	Audentes	Intravenous	Phase 1	Pre-clinical data	No results in humans yet	Clinical.trials.gov NCT03199469
Gene modulation	DNM2 PIK3C2b	MTM1	Gene modulation	-	-	Mice models	Successful models rescue	No results in humans yet	Cowling et al. (2014), Sabha et al. (2016)
Enzyme replacement	VAL-0620	MTM1	Enzyme replacement	Valerion	Intramuscular	Mouse model	Successful model rescue	No results in humans yet	Lawlor et al. (2013)

► XLMTM Overview

A Fatal Disease with no Treatment Options

Serious, life-threatening rare disease	➤ Significant impairment of respiratory and neuromuscular function ➤ Estimated 50% mortality by 18 months ➤ Incidence: 1 in 50K newborn males
Monogenic, well-understood biology	➤ MTM1 gene encodes myotubularin, an enzyme required for normal development and function of skeletal muscle
Target for AAV gene therapy	➤ AAV8 effectively penetrates skeletal muscle ➤ Muscle tissue is otherwise reasonably healthy and exhibits no dystrophic or inflammatory change
Clear clinical measures	➤ Respiratory function measured by maximum inspiratory pressure (MIP) ➤ Neuromuscular function as measured by validated scales ➤ Muscle biopsy



► AT132 Clinical Development Program

RECENSUS

A Medical Chart Review of
Patients with XLMTM
N=112

Characterize aspects of the
disease and medical
management of XLMTM

Identify potential outcome
measures for ASPIRO

Initial presentation Q1:17;
Publication planned Q4:17

INCEPTUS

Prospective Natural History
Run-in Study in XLMTM Patients
N≈16

Longitudinal baseline and
within-patient control for
ASPIRO

Facilitates enrollment in and
operational aspects of ASPIRO

Preliminary data available
from on-going study

ASPIRO

A Phase 1/2 Gene Therapy
Study in XLMTM Patients
N=12

Assessment of safety
and tolerability and
preliminary efficacy

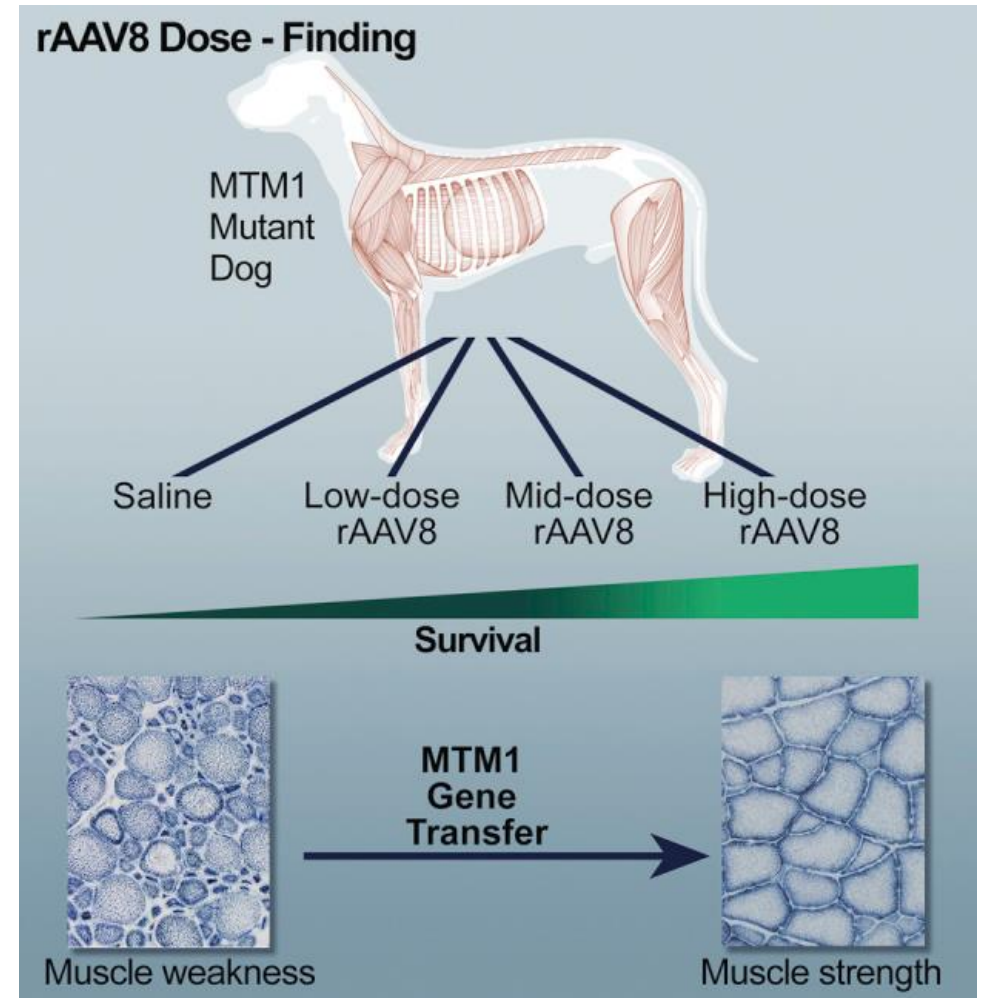
Focus on neuromuscular &
respiratory measurements

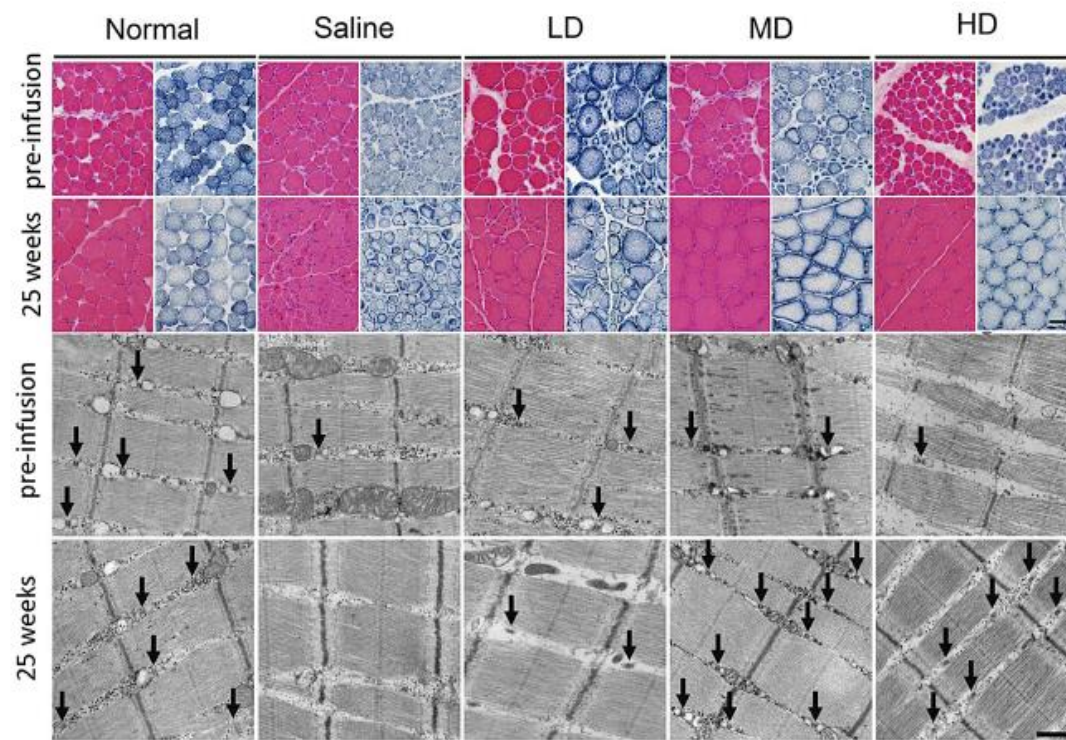
First patient dosed Q3:17;
Prelim. data expected YE:17

- Orphan Drug Designation received from FDA and EMA
- Rare Pediatric Disease and Fast Track designations granted

TERAPIA GÉNICA EN MIOPATÍA MIOTUBULAR

Una infusión única de rAAV8-cMTM1 consiguió una amplia biodistribución en el modelo animal y una expresión evidente y dosis-dependiente de miotubularina





Imágenes representativas del músculo vasto lateral de perros sanos y afectados de miopatía XLMTM

A distintos momentos pre- y post-infusion

Tinción H&E: tamaño de las miofibras y la posición de los núcleos

Tinción NADH: distribución de las organelas

Microfotografías de ME: organización de las tríadas

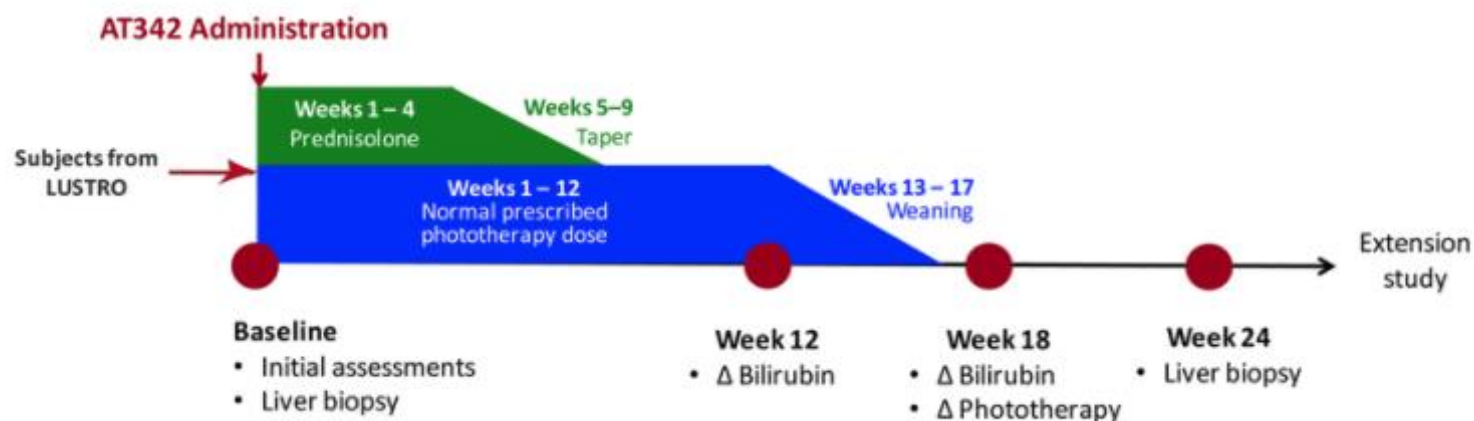


Audentes ha desarrollado el compuesto AT132 para el tratamiento de la miopatía miotubular
AT132 es un vector AAV8 que contiene una copia funcional del gen humano MTM1 (hMTM1)
12 participantes

▶ VALENS Phase 1/2 Clinical Study

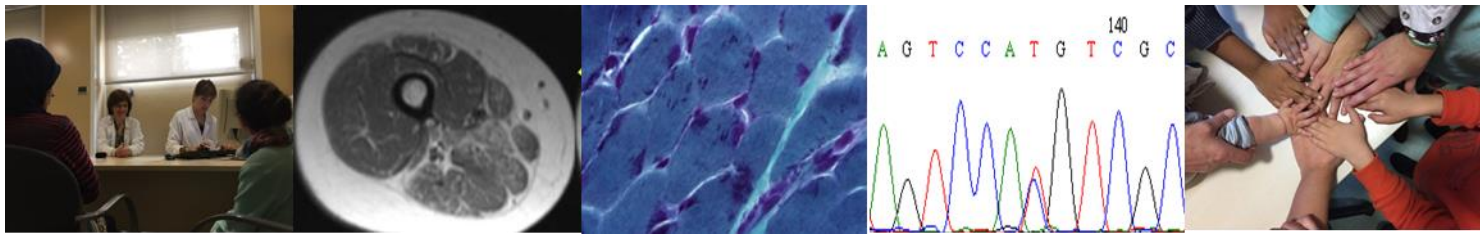
Open-Label, Ascending-Dose, Safety & Preliminary Efficacy Study

- ▶ N=12, roll-over from LUSTRO subjects
- ▶ Three ascending dose cohorts
- ▶ 4 subjects per cohort (3 active, 1 delayed-treatment control)
- ▶ Planned doses: 2.5×10^{12} , 1.0×10^{13} , 2.5×10^{13} vg/kg



CONCLUSIONES

- El **diagnóstico específico (conocimiento del gen causante de la enfermedad)** en pacientes con Miopatía/Distrofia Muscular Congénita permite llevar a cabo un **cuidado más personalizado y anticiparnos a las complicaciones**. También permite poner en contacto a las familias con las **asociaciones de pacientes** y proporcionales acceso a los **nuevos conocimientos** sobre su enfermedad
- El **diagnóstico molecular específico** posibilita además realizar **consejo genético** a las familias, **registrar a los pacientes en bases de datos** nacionales e internacionales, **mejorar los conocimientos sobre la historia natural y la correlación fenotipo-genotipo** e identificar **candidatos a futuras terapias**
- El **aumento de número de pacientes registrados** facilitará el **desarrollo de nuevas terapias**
- La aplicación de los ***standars of care*** para cada enfermedad específica permite **aumentar la esperanza de vida y mejorar la calidad de vida** de los pacientes
- Aunque no existen aún **tratamientos específicos** para cada enfermedad el desarrollo de los mismos está **creciendo de manera exponencial**. Esperamos que algunos de ellos puedan aplicarse en un futuro próximo y tengan un **impacto real en la historia de estas enfermedades**



Neurologia Pediàtrica

Alfons Macaya

Mireia del Toro

Miquel Raspall

David Gómez Andres

Anna Felipe

Belen Pérez-Gómez

Francina Munell

