

Salto de exón para el Tratamiento de la Distrofia Muscular Duchenne.

Entrevista con el Prof. Gertjan van Ommen, Director del Departamento de Genética Humana en el Centro Médico Universitario de Leiden, Holanda.

El 30 de marzo de 2011, en el 20vo Congreso del Consejo Científico de la "Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke" (Asociación alemana de pacientes con enfermedades musculares) en Ulm en Alemania, yo, Günter Scheuerbrandt, PhD, grabé la siguiente entrevista con el Profesor Gertjan van Ommen en el desarrollo de la técnica de salto de exón (omisión de exón, exon skipping) para el tratamiento de la distrofia muscular Duchenne, que actualmente está siendo probada en ensayos clínicos en pacientes, para demostrar si esta técnica es segura y efectiva. El siguiente texto es una versión editada de la entrevista hablada realizada en diciembre de 2011. Ha sido aprobada por el profesor van Ommen, y para su publicación. Mis preguntas están impresas en letra cursiva, respuestas del profesor van Ommen en letra normal. El nombre científico de un potencial fármaco de salto de exón es *oligoribonucleótido en antisentido*, que es a menudo abreviado como *oligo en antisentido* o simplemente *oligo*, también en este texto.

¿Cómo el salto de exón para la distrofia Duchenne comenzó?

Cuando nos reunimos en Leiden hace 16 años, en 1995, aprendí de ustedes, por primera vez, que estaban pensando en una nueva técnica genética, llamada salto de exón, que parecía ser prometedora de convertirse en una terapia para aminorar la rápida Duchenne en una mucha más lenta distrofia muscular Becker. ¿Dónde fue que más o menos alguien la inventó?

Cuando es el momento adecuado, ideas como éstas aparecen de forma simultánea en diferentes lugares. Creo que ambos, *Steve Wilton*, actualmente en Perth, en Australia, y también se le ocurrió la idea de manera independiente, por encima de todo, a *Johan den Dunnen* en nuestro laboratorio. Pensé que esto era una muy buena idea, pero como Johan siempre fue muy bueno y creativo con las cosas tecnológicas, empezamos en 1996 a discutir seriamente este proyecto internamente.

Luego tuvimos contacto con *Judith van Deutekom*, que quería volver a Leiden después de haber trabajado con *Johnny Huard* en Pittsburgh y Texas. Así que hicimos una solicitud de subvención para ella en el Grupo de Distrofia Muscular en Inglaterra, en el que nos propone dos cosas: una era hacer un ratón con el gen Duchenne humano en él, y la otra cosa era el salto de exón.

La respuesta de los revisores Británicos fue que teníamos que enfocarnos en conseguir un ratón con el gen Duchenne humano, creían que el salto de exón era una buena idea, pero que no iba a funcionar. Por lo tanto, presentamos una solicitud con *Elisabeth Vroom* del Parent Project holandés para trabajar en el salto de exón. Tuvimos el dinero en 1997, y fue entonces cuando empezó todo. Judith volvió en ese momento y comenzó a experimentar durante unos dos años junto a *Mattie Bout*, un técnico, en otro proyecto. Entonces nos dieron fondos de otra fuente para un estudiante de doctorado para trabajar en el salto de exón, y que fue *Annemieke* que todo el mundo en este campo, ahora conoce muy bien y que ahora es la Profesora Asociada *Annemieke Aartsma-Rus* en el Centro Médico de la Universidad de Leiden.

Así que comenzó Annemieke a trabajar para hacer un ratón "humanizado", un ratón normal que contiene el gen DMD humano, ¿no es así?

No, eso fue antes de su tiempo. Annemieke se unió a nosotros más tarde, para el trabajo con el salto con oligonucleótido en antisentido. El ratón hDMD fue un trabajo que, de hecho, comenzó años antes de esto, en primer lugar recomponer el gen DMD junto en un cromosoma artificial en células de levadura. Eso fue hecho por *Petra Grootsholten*, bajo la dirección de Johan. Pensamos que esto llevaría años y años. De hecho, resultó que tomó sólo la mitad de un año. Y cuando se publicó, muchas personas nos dijeron que esto estaba bien, pero preguntaban qué íbamos a hacer con él.

Y entonces decidimos trasladar estas células de levadura con el gen Duchenne humano al ratón, con la financiación del MDC, esto fue la obra de *Joris Heus*. Tuvimos que usar todo tipo de trucos para debilitar las paredes celulares resistentes de la levadura para que fueran extremadamente frágiles y se fusionaran con las células madre del ratón que a su vez hiciera sus fibras musculares. Y cuando buscamos los cromosomas después de la transferencia, teníamos uno o dos o tres de los cientos de células de ratón que tenían el cromosoma artificial con el gen Duchenne en forma intacta. A continuación, fueron capaces de levantar una colonia de ratones que tenían este cromosoma extra con el gen Duchenne humano, además de su propio gen Duchenne normal en sus propios cromosomas X.

Al principio todo el mundo pensaba que estos ratones con DMD humanizados eran un truco espectacular pero por lo demás inútil. Ahora la mayoría de los laboratorios que trabajan en la DMD han pedido el ratón y lo reciben. Es una forma única para estudiar la terapia en un gen humano, en vivo, en el ratón, en lugar de tener que probar un oligo de ratón en el gen de ratón, que por supuesto no es lo mismo. Así que son un buen modelo para todo tipo de terapias genéticas con adeno-virus, o virus adeno-asociados o con oligonucleótidos en antisentido para el salto de exón, porque, por supuesto, una terapia en antisentido es realmente **una terapia genética**. Y como no queríamos curar ratones, necesitamos la secuencia de Duchenne humana en ellos para desarrollar el

tratamiento antisentido para un niño humano.

¿Y el gen de ratón es diferente del gen Duchenne humano?

Sí, pero no es muy diferente, sólo aquí y allá, que tiene una pequeña secuencia de ADN diferente. Por lo tanto, si desea que sus oligos reconozcan la secuencia humana, entonces usted tiene que usar el ratón humanizado con su gen de ratón normal y copias adicionales del gen humano.

¿Este gen humano era un gen normal en un ratón normal, y usted puede quitar alguno de sus exones?

Sí, exactamente, ese es el gen normal. Así que solicitamos dinero de nuevo, para hacer todo tipo de diferentes mutaciones Duchenne humanas en el ratón, deleciones (supresiones) de exones específicos, y luego tratar de repararlas con oligonucleótidos en antisentido. Pero es muy difícil, debido a que el genoma del ratón, por razones que no entendemos, está muy bien protegido contra las deleciones, por lo que el ratón no cuenta con deleciones en el gen Duchenne propio. La mayoría de sus mutaciones son mutaciones puntuales como la que tiene en el exón 23 el ratón mdx.

¿El salto de exón también se puede utilizar para hacer algo en contra de otras enfermedades?

En un principio, el salto de exón para Duchenne es un proyecto temporal para nosotros, mi laboratorio trabaja ahora a tiempo completo en muchos otros proyectos, también. Y es que vale la pena subrayar que, además de Duchenne, el desarrollo de la tecnología en antisentido se ha abierto como una nueva forma de interferir con la biología, que se puede utilizar para la búsqueda de terapias para otras enfermedades también.

Por lo tanto, estamos trabajando en tres enfermedades musculares, distrofia muscular de cinturas (anillo óseo, limb-girdle), facioescapulohumeral, y óculo-faríngea, cáncer de colon, hiperlipidemia, y la enfermedad de Huntington. Por ejemplo, el gen de Huntington tiene muchas repeticiones de las letras genéticas CAG en su secuencia. Pacientes con Huntington tienen más de 39 repeticiones de CAG que suman otras tantas unidades de glutamina a su proteína. La adición de un oligo en antisentido desarrollado específicamente degrada el ARN mensajero, con la repetición ampliada. El ARNm con la repetición de tamaño normal, desde el cromosoma sano, es menos sensible a esta acción, por lo que está protegido preferentemente. Esta tecnología, desarrollada por Prosensa, debería conducir a una reducción de la proteína tóxica huntingtina anormal. Y también hay una enfermedad llamada CADASIL, que conduce a apoplejías que amenazan la vida causadas por la agregación de la proteína NOTCH3 en los vasos sanguíneos del cerebro. Salto de dos exones en el ARN mensajero de esta proteína inhibe la agregación. Así que hay muchas otras aplicaciones potenciales para el salto de exón.

Prosensa Therapeutics.

Es muy importante que la investigación de Duchenne también ayude con otras enfermedades. Por favor, vamos a

hablar ahora acerca de la compañía Prosensa Therapeutics en Leiden. Me han dicho que fue fundada por personas de su departamento.

No fundada, sino que nos involucramos con ellos poco después de su puesta en marcha. Prosensa fue fundada en 2002 por la gente de la Universidad de Leiden, por el *Dr. Gerard Platenburg*, que se convirtió en su primer presidente, junto con *Herman de Boer*, un científico que comenzó la empresa Pharming y era financiera de Prosensa, y *Jacques van Boom*, un profesor de biomoléculas de gran tamaño. Estas personas se conocían desde los días de Pharming. Un desarrollador de negocios, también trabaja en Pharming antes, *Otto Postma*, se convirtió en mi consejero en el año 2003 para la comercialización de las ideas.

Ellos estaban buscando una relación entre las enfermedades y las moléculas grandes, como el ARN o proteínas. Y desde el principio estaban activos, no sólo para encontrar explicaciones de las causas de las enfermedades, sino también a su vez volver las explicaciones en aplicaciones. *Otto Postma* me puso en contacto con ellos, inmediatamente se dio cuenta de que el salto de exón es una útil aplicación real, y que teniendo la experiencia de Duchenne, de la proteína distrofina, y el diagnóstico, y que era, se podría decir, un partido en el cielo. Prosensa ni siquiera estaba muy lejos, en el Parque de Biociencias de Leiden, a sólo medio kilómetro. Así fue como se inició y mi instituto, LUMC, con licencia de nuestras patentes de salto de exón para ellos.

La protección de patentes.

¿Usted tiene las patentes? ¿Se pueden patentar las secuencias o sólo la tecnología?

Usted puede patentar ambas. En realidad, patentamos la tecnología, y patentamos las secuencias específicas de los oligonucleótidos en antisentido, ya que en el año 2000, cuando *Judith van Deutekom* había estado trabajando durante dos años, tuvimos la primera demostración de que el salto funcionaba en cultivos de células de los pacientes, y lo publicó en *Human Molecular Genetics*. La actitud general de la mayoría de los científicos en ese momento no estaba muy a favor de las patentes, ya que pensaban que impide un mayor desarrollo. Esto es válido para el diagnóstico, donde una amplia aplicación puede seguir al descubrimiento hasta semanas más tarde. Sin embargo, para los procesos largos, costosos y complicados como el desarrollo de una terapia es todo lo contrario: si usted no patenta sus invenciones, a continuación, sus invenciones son menos interesantes para las empresas para desarrollar una terapia con ellas. Si no está protegido, y si ellos no tienen control sobre quién utiliza la tecnología, entonces no van a invertir millones en desarrollar el método, cuando, después de tener resultados positivos como en los ensayos clínicos que se están haciendo ahora, entonces alguien más puede intervenir y decir: "Bueno, eso fue un buen trabajo, muchas gracias, y ahora acabo de tomarlo y continuarlo yo."

Pero se necesitaría de varios diferentes oligos en

antisentido para saltar cada uno de todos los 79 exones de la distrofina.

Sí, eso es cierto. Para cada exón hay un par de oligos ideales, y así en una patente como esta se puede escribir una pequeña lista de los mejores oligos que tenga, y luego, a veces, hay que abogar por un largo tiempo con la oficina de patentes si este es una sola invención o invenciones múltiples.

Pero si no se puede patentar el enfoque básico, entonces usted tendría que tener todas estas cosas en secreto para siempre. Así corre el riesgo de que otros lo encuentren como sea, y que nadie puede protegerlo más, con el resultado anterior. También el secreto sería aún peor, porque la idea de patentar es hacer que la invención se conozca para la investigación, pero comercialmente protegida por 17 años y tal vez por 3 más, pero aún así recompensar al inventor original. Y usted ha visto cuanto tiempo ha tomado para que este salto sea desarrollado. Nuestras primeras patentes son de 2000, y ahora estamos ya en el año 2011.

Así que la protección de las patentes estará disponible por sólo 6 o 9 años más.

Sí, pero no es raro que el desarrollo de un nuevo medicamento tarde 10 o más años. De hecho, éramos bastante pesimistas al principio, y podría haber estado de acuerdo con la gente que dijo que era muy ingenuo y que algo no funcionaría como se esperaba. Pero ahora, estoy tan feliz como Prosensa de lo bien que parece estar yendo. Sin embargo, usted debe darse cuenta de que todavía no estamos allí. Todavía algo puede aparecer, y nos envíe de nuevo a la mesa de dibujo. Que con frecuencia se pasa por alto o es minimizado por algunos de los participantes en este campo.

Desarrollo de fármacos.

¿Qué efectos secundarios podrían interferir con un tratamiento que, en el caso del salto de exón, probablemente tendrá que ser aplicado durante toda la vida del paciente?

Efectos secundarios podrían suceder, pero para Duchenne la diferencia entre el tratamiento y no el tratamiento será bastante notable, por lo que una cierta cantidad de efectos secundarios pueden ser tolerados, dependiendo de su gravedad. Después de todo, el salto de exón interfiere con la información genética de un solo gen. Pero tenemos más de 20,000 genes, por lo que debemos estar seguros de que ninguno de estos otros genes estén alterados en su función normal. Así que, después de haber visto los resultados de los primeros ensayos clínicos, creo que estamos en algo que no es muy tóxico, y que realmente tiene una notable gran funcionalidad.

La primera fase I y fase II de los ensayos clínicos para saltar el exón 51 tuvieron bastante éxito. Ellos mostraron que la distrofina acortada esperada se produjo realmente en los músculos distróficos después de los tratamientos locales y sistémicos. Y ahora, la internacional a gran escala fase III de ensayo está en marcha, y puede mostrar en unos pocos años, que no sólo nueva distrofina aparece, si no que los músculos realmente funcionan mejor según lo medido por la prueba de

caminata de 6 minutos.

Incluso ahora, antes de que los resultados finales estén disponibles de este decisivo ensayo "fundamental", los estudios extendidos de método abierto en los pacientes tratados en los estudios de fase II, muestran después de más de dos años que la función muscular realmente mejora durante el tratamiento a largo plazo.

Durante nuestra primera entrevista, grabada en Mónaco, el 17 de enero de 2004, le pregunte "¿Cuánto tiempo tenemos que esperar hasta que una terapia efectiva esté disponible para nuestros niños?" Después de explicar los muchos pasos que deben tomarse para el desarrollo de un fármaco de salto de exón, usted dijo: "Estaríamos decepcionados si todo el procedimiento tarda más de 10 años hasta que el primer resultado realmente alentador con la administración sistémica sea obtenido". Me parece notable cómo esta predicción sea probablemente precisamente cuando se haga realidad en el 2014 en el estudio de fase III mostrando que el salto de exón definitivamente funciona.

Incluso en ese momento, sabía que el desarrollo de un nuevo medicamento lleva 10 años o más, por lo que la predicción de esto no era tan difícil. Pero es bueno saber que estaba en lo correcto al dar esa fecha.

Pero permítame decir algo más en este contexto: Para el desarrollo de un medicamento nuevo, hay varias reglas a seguir para que la FDA en los Estados Unidos y la EMA en Europa lo apruebe para su comercialización. Una de las reglas normales de los medicamentos es que la sustancia objeto de estudio primero debe ser probada en voluntarios sanos. Pero en nuestro caso, dar medicamentos de salto de exón a las personas sanas sería peligroso. Retirando un exón como el exón 51, lo cual causa que el exón quede fuera del marco, fuera del ARNm de la distrofina de una persona sana, cuyo gen tiene todos los 79 exones intactos, ¡le daría a esta persona distrofia muscular Duchenne! Después de explicar esto, la gente de los comités, finalmente lo entendieron, pero todas estas discusiones, incluso para los permisos en primer lugar, han tomado como ¡nueve meses!

Desarrollo de salto de exón no sólo para los niños con mutaciones frecuentes, sino también con mutaciones raras.

Prosensa y GlaxoSmithKline están ahora desarrollando el salto del exón 51, porque 13% de todos los pacientes se beneficiarían de ello. Los cinco oligos para omitir los exones 44, 45, 52, 53, y 55 están en su lista de prioridades y se están desarrollando para después, porque todos los 6 juntos ayudarían a alrededor del 40% de los pacientes. La lista de Annemieke de medicamentos de salto para tratar casi todos los pacientes con deleciones contiene 130 grupos de pacientes que necesitan saltar uno o dos exones. ¿Existe la posibilidad de que la gran mayoría de los oligonucleótidos antisentido para los pacientes con mutaciones raras también se desarrollará en el futuro previsible?

La misión de Prosensa es realmente el desarrollo de todos

los oligonucleótidos que puedan ser desarrollados. Por lo tanto, ciertamente las mutaciones menos frecuentes no van a ser consideradas comercialmente no importantes. La pregunta es qué tan rápido los otros oligonucleótidos van a seguir, porque eso depende en gran medida del éxito y los resultados de los ensayos con los primeros.

Cuando el gran ensayo del exón 51 haya sido favorable, y si el ensayo para el exón 44 y también los otros 4 ahora en preparación hayan tenido éxito, no se detendrá ahí. Con el tiempo un par de estos medicamentos o todos los seis serán desarrollados, y vamos a tener más conocimientos acerca de los efectos que tienen y lo que van a hacer en el largo plazo. Entonces, las agencias esperamos se comprometan a hacer los procedimientos de aprobación más sencillos y rápidos.

Uno de los problemas al intentar hacer un oligo para una mutación muy rara es que va a ser difícil encontrar suficientes pacientes para las tres fases de ensayos clínicos. ¿No podría ser resuelto haciendo cócteles de oligos para saltar más de un exón?

Sí, por supuesto, varios oligos raros podrían ser combinados en cócteles. Entonces, un número suficiente de pacientes con muchas mutaciones raras diferentes se puede encontrar para grandes ensayos clínicos. Pero si uno hace un cóctel con varios oligos, estos deben sacar exones continuos en una fila que debe estar dentro del marco de lectura. Esto significa, que la larga delección que entonces fue creada, tiene que empezar entre dos palabras genéticas enteras y también terminar entre dos palabras y no en medio de una palabra. Dos ejemplos serían los exones 50 al 55, o los exones 43 al 49. Un cóctel con oligos para omitir exones separados podría reparar una mutación, pero también crear nuevas delecciones fuera del marco, que serían nuevas mutaciones Duchenne.

Terapias para todos los chicos con Duchenne independientemente de sus mutaciones.

Pero incluso con un cóctel podría ser difícil desarrollar oligos en antisentido para todo el cerca del 80% de todos los pacientes que podrían beneficiarse del salto de exón. Para ellos y para el 20% restante a quien el salto de exón no puede ayudar, otras técnicas mayormente farmacológicas se están desarrollando, también. ¿Podría decir algo sobre esto?

Sí, y yo sería el primero en admitir que para algunas de las delecciones va a ser muy difícil a corto plazo hacer algo con el salto de exón. Hay terapias de apoyo que se están desarrollando para Duchenne independientemente de la mutación, y sólo estoy mencionando dos de ellas: la mejora de la miogénesis, la generación de músculo, por la inhibición de la miostatina, o encontrar un sustituto de la distrofina por el aumento de la utrofina.

La fibrosis, el crecimiento de tejido conectivo en los lugares de las fibras musculares perdidas, es también una causa importante de debilidad muscular. Si se pudiera reducir la fibrosis, entonces tal vez usted podría dar a un paciente de Duchenne una enfermedad como la del ratón mdx, que tiene una forma mucho más leve de la enfermedad.

Así que realmente creo que varias de esas intervenciones farmacéuticas van a llegar y mejorar la condición del músculo. Y se pueden utilizar solas o en combinación con el salto de exón.

El salto de exón funciona.

Usted dijo que al comienzo de su trabajo, casi nadie creía que el salto de exón iba a funcionar. Esto ha cambiado, ¿no es así?

Al principio, no estaba muy de moda tratar de desarrollar tratamientos que se ven sólo como tratamientos de emergencia. Todavía puedo recordar desde los primeros días del salto de exón, que incluso los expertos en el campo estaban en contra. En primer lugar, no quisieron creer que iba a funcionar, y entonces pensé que cuando funcionara, no sería fácil.

Pero, de nuevo, también en principio se oponían a la idea de curar una enfermedad, dando a los niños otra enfermedad: distrofia muscular Becker.

Pero retardar la enfermedad tampoco es poco, dando a los niños una vida mucho más larga, e incluso pueden tener una familia propia con hijos sanos e hijas que, sin embargo, serían todas portadoras. Pero cuando se tengan hijos en 20 años más o menos, una cura real probablemente se tenga, y no sólo una terapia.

Creo que sería una mejora importante para los chicos, pero su vida no va a ser completamente sin discapacidad. Y cuando usted habla con pacientes con Duchenne, entonces muy a menudo, cuando ellos tienen como 10 a 16 años de edad, ellos entienden lo que está pasando y ven que los médicos piensan que lo único que quieren es vivir más tiempo.

Sin embargo, su deseo principal es ser capaz de moverse mejor, y mover sus músculos mejor, para poner sus manos sobre el escritorio para que puedan usar la computadora y que se pueda utilizar por más tiempo. He visto chicos con Duchenne mayores que, incluso usando corticoesteroides, se vuelven demasiado débiles incluso para poner sus manos sobre la mesa para usar el teclado de la computadora. Y perder eso para ellos es realmente una gran pérdida. Y si se pudiera retrasar, entonces ya les ayudaría un poco.

Yo sé que hay proyectos en curso en las escuelas técnicas y las empresas donde dispositivos, "bio-robots", se están desarrollando para que ayude a los chicos y a los hombres jóvenes con Duchenne a hacer los movimientos que son demasiado débiles para hacer ellos mismos.

Diagnóstico precoz mediante por tamiz neonatal

Vamos a terminar esta entrevista con mi declaración sobre el tamizado de Duchenne: Yo empecé mi trabajo en Duchenne hace 40 años en 1972, cuando visité al profesor Hans Zellweger en Iowa City, EUA, que había propuesto el tamizado neonatal para la distrofia Duchenne con una prueba de bioluminiscencia "luciérnaga".

Con la ayuda del profesor Peter E. Becker en Gotinga, Alemania, el Becker que descubrió la distrofia Becker,

comencé un programa de detección precoz en Alemania en 1977. Después de haber analizado 537,000 niños entre los que se encuentran 155 con Duchenne y 35 con distrofia Becker, tuve que dejar este programa el 30 de noviembre de 2011 para razones financieras.

Como el salto de exón no será capaz de reemplazar la pérdida de fibras musculares, los oligonucleótidos en antisentido tendrán que darse a un niño con Duchenne tan pronto como sea posible después del nacimiento, cuando la mayoría de sus músculos todavía están intactos. Por esta razón, existe un interés en países como los Estados Unidos, México, Australia, Chipre, Gales, Taiwán y, posiblemente Holanda, también, para iniciar o reiniciar este tipo de tamizado, mientras que los chicos alemanes con Duchenne tendrán que perder muchos de sus músculos antes de tener acceso a un tratamiento eficaz.

Sí, cuando los fármacos de salto de exón lleguen al mercado, los chicos con Duchenne detectados tempranamente, por lo menos algunos de ellos, serían efectivamente tratables. Por lo tanto, el tamizado de recién nacidos de Duchenne se volverá norma de los programas de tamizado públicamente pagados.

Este tamizado puede seguir siendo confiado en pruebas de sangre seca para creatina kinasa incluso utilizando la nueva tecnología de chip en un futuro próximo. Pero al mirar a la aceleración de la secuenciación del genoma completo, el desarrollo de tamizado del gen entero de la distrofina de los leucocitos en la mancha de sangre seca podría ser posible a precios razonables. Entonces, la mutación exacta de un niño con Duchenne recién nacido inmediatamente se conocería. Que esto es indudablemente posible como se ha demostrado por el profesor *Jerry Mendell* y sus colegas en el Hospital Nacional Infantil en Columbus (Ohio, EUA) en un programa piloto, tal como se publicó en enero de 2012 en *Annals of Neurology*.

Ya veo en el horizonte la posibilidad de hacer análisis de portadoras-con-mutación sobre las manchas de las madres de todos los recién nacidos sometidos a las pruebas de tamizado establecidas. En el futuro, con mejores diagnósticos, podría ser posible evitar con más frecuencia al nacimiento de un niño afectado en primer lugar, pero yo no creo que será posible "acabar con Duchenne", como al PPMD y a todos nos gustaría hacerlo. Esto puede ser posible para reducir su incidencia. Es por ello que el desarrollo de terapias es tan importante.

¿Podría explicar por qué esto es así? Creo que tiene algo que ver con las mutaciones espontáneas que afectan sólo a los óvulos, solos o en un mosaico en los ovarios de la madre que no se pueden encontrar con las pruebas genéticas realizadas en los glóbulos blancos en las manchas de sangre seca.

No sólo eso, sino que la dinámica de la intervención de la enfermedad siempre termina por debajo de las expectativas. En la mayoría de los países en los que miden esto, el efecto del diagnóstico prenatal, incluso en la aparición de la enfermedad no es tan grande como esperábamos. Nadie sabe todavía por qué es así. Así para Duchenne y muchas otras enfermedades, estará entre nosotros por mucho tiempo. Esto nos recuerda no solo el trabajo por delante, ¡sino también del trabajo realizado!

Creo que no sólo estoy hablando por mí, sino también en nombre de las muchas familias con chicos con Duchenne que leerán esta entrevista, cuando digo que todos agradecemos en gran medida respondiera a todas estas preguntas. Ahora sabemos cómo el salto de exón se convirtió en importante y ahora es el camino más prometedor hacia un tratamiento efectivo para nuestros chicos.

Prof. dr. Gertjan B. van Ommen
Jefe del Departamento de Genética Humana de la Universidad de Leiden,
Eindhovenweg PO Box 9600
2300 Leiden, Países Bajos
gjvo@lumc.nl
www.humgen.nl
www.cmsb.nl

Guenter Scheuerbrandt, PhD.
Im Talgrund 2, 79874 Breitenau, Alemania
gscheuerbrandt@t-online.de
www.duchenne-information.eu

Traducción al español por:
Ricardo Rojas Caballero
distrofiamusculares@gmail.com
<http://www.distrofia-mexico.org>