

III REUNIÓN DE
ENFERMEDADES
MINORITARIAS

HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO
LOZANO BLESA

MESA REDONDA III

- **NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MINORITARIAS**
- MODERADOR:
- **DR. JORGE FRANCISCO GÓMEZ CEREZO**
- SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
- HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA SOFÍA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS

JULIÁN FERNÁNDEZ MARTÍN

AMILOIDOSIS

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HEREDITARIAS

COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE VIGO

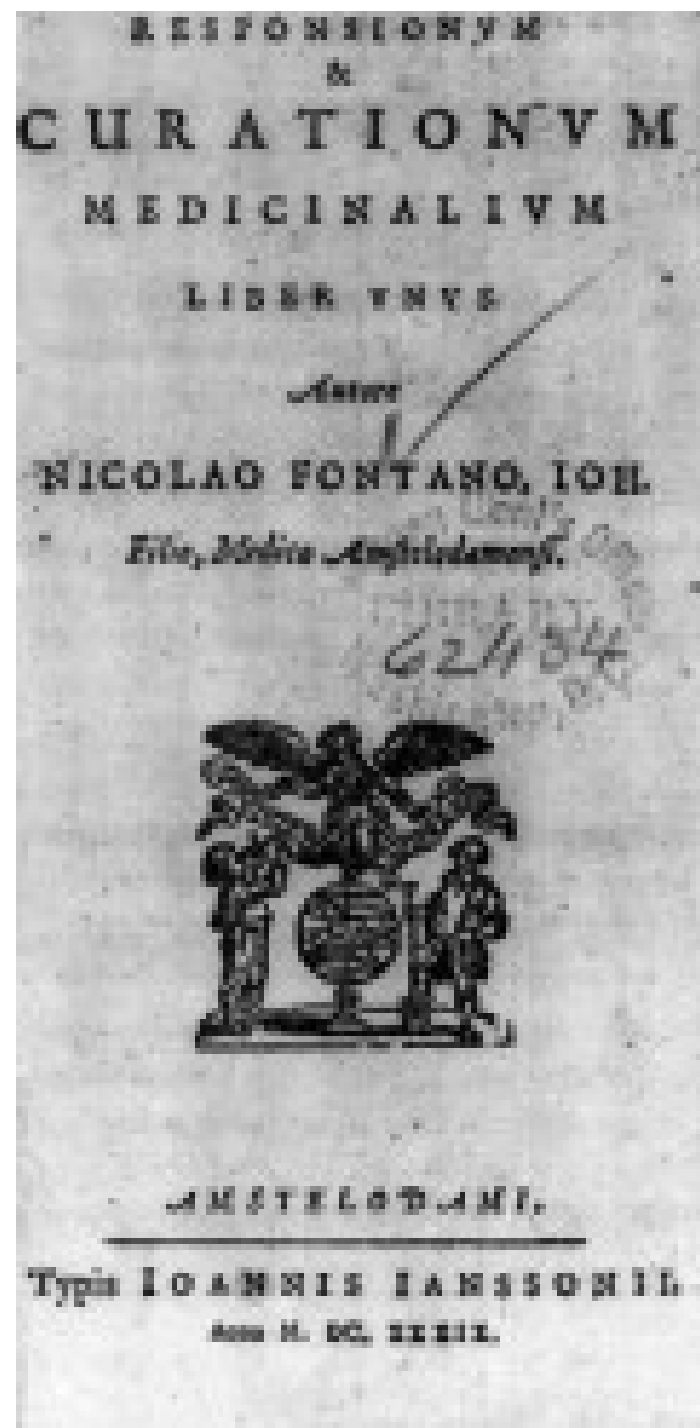
PASADO

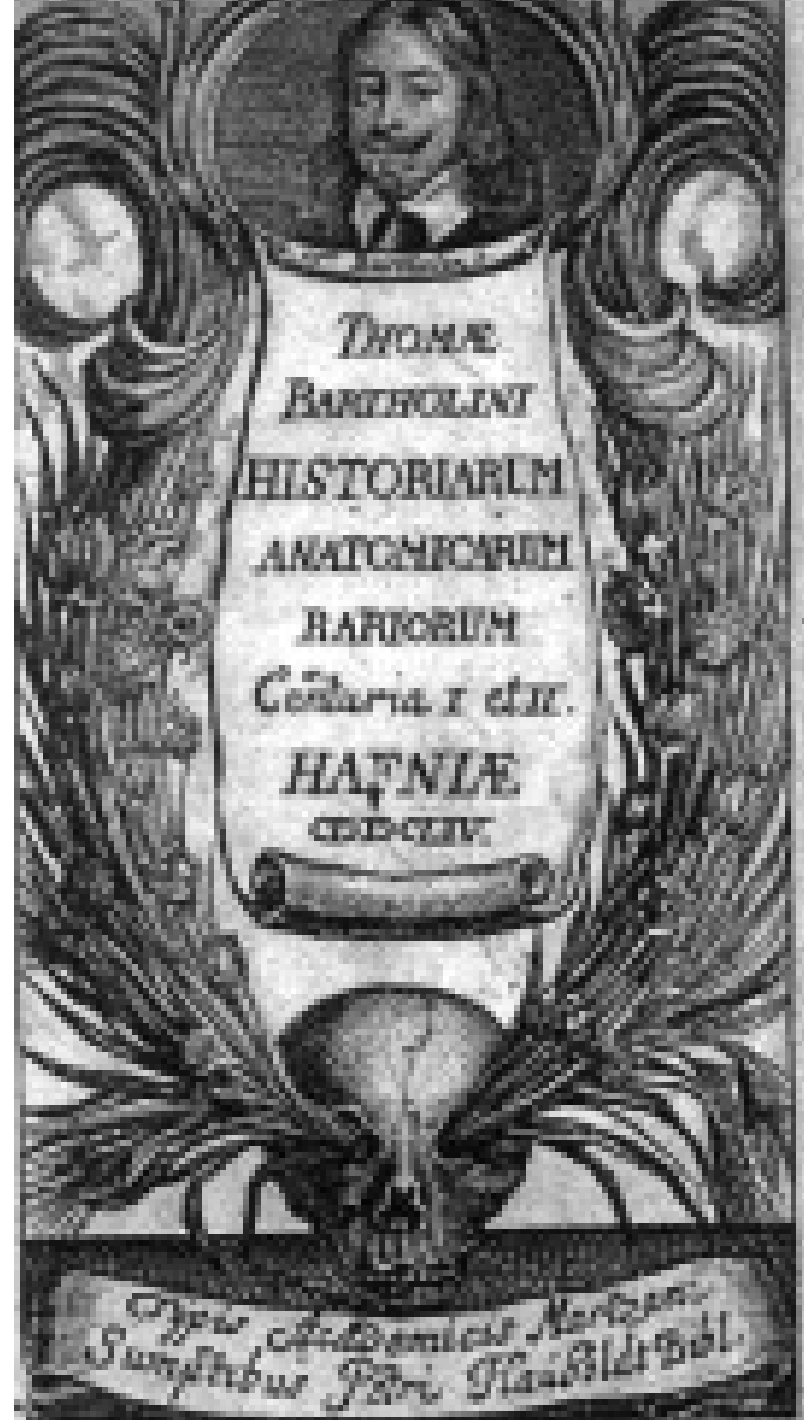
Historical Review

AMYLOIDOSIS: A CONVOLUTED STORY

- **Robert A. Kyle**
- Department of Hematology and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- British Journal of Haematology, 2001, 114, 529-538

1639



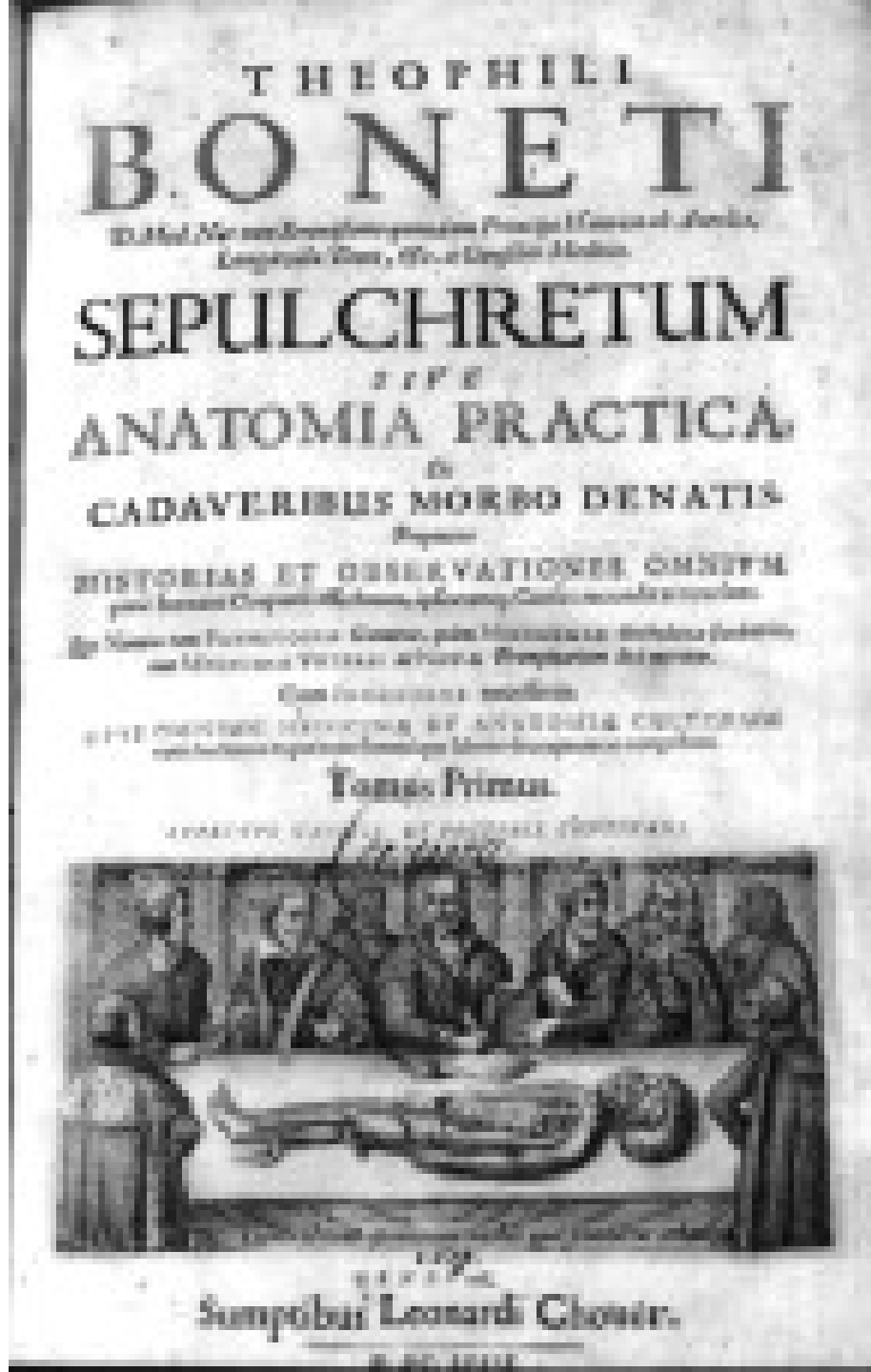


THOMAE
BARTHOLINI
HISTORIARUM
ANATOMIARUM
RARIORUM
COELARIA I. ET II.
HAJNIAE
MDCCLXIV.

Operis Auctoritate Auctoris
Sumptibus Jacobi Hauboldti

1679

- 1700 páginas
- Descriptivo
- No crítico
- Hipócrates





George Budd (1808-1882)

R V
U I
D R
O C
L H
P O
H W

1854



Royal Society of London, 1871

TÉRMINO

“AMILOIDE”

- 1838. BOTÁNICO. **MATTHIAS SCHLEIDEN**
- 1854. **RUDOLPH VIRCHOW**
 - SE ABANDONARON LOS TÉRMINOS: CERÚLEO Y MANTECOSO, LEÑOSO.
- A pesar de que la “Royal Society of London:
- **“Report of the committee of Lardaceous diseases”, 1871**

PRESENTE

AMILOIDOSIS

- PRIMARIAS. AL
- SECUNDARIAS. AA
- HEREDITARIAS
- BETA-2-MICROGLOBULINA
- LOCALIZADAS
- NEURODEGENERATIVAS

AMILOIDOSIS HEREDITARIAS

- PORCENTAJE BAJO EN EL CONJUNTO DE LAS AMILOIDOSIS
- SOLAMENTE EXISTE **TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN LAS AMILOIDOSIS POR MUTACIONES DEL GEN DE LA TRANSTIRETINA**

AMILOIDOSIS

HEREDITARIAS

- **LAS AMILOIDOSIS SECUNDARIAS A ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS:**

- **FMF**
- **TRAPS**
- **CAPS**
- **HIDS**

AMILOIDOSIS

- NECESIDAD DE
DIAGNÓSTICO PRECISO Y
ESPECÍFICO



MISDIAGNOSIS OF HEREDITARY AMYLOIDOSIS AS AL (PRIMARY) AMYLOIDOSIS

HELEN J. LACHMANN, M.B., B.CHIR., DAVID R. BOOTH, PH.D., SUSANNE E. BOOTH, ALISON BYBEE, PH.D.,
JANET A. GILBERTSON, JULIAN D. GILLMORE, M.B., B.S., M.D., MARK B. PEPYS, M.D., PH.D.,
AND PHILIP N. HAWKINS, M.B., B.S., PH.D.

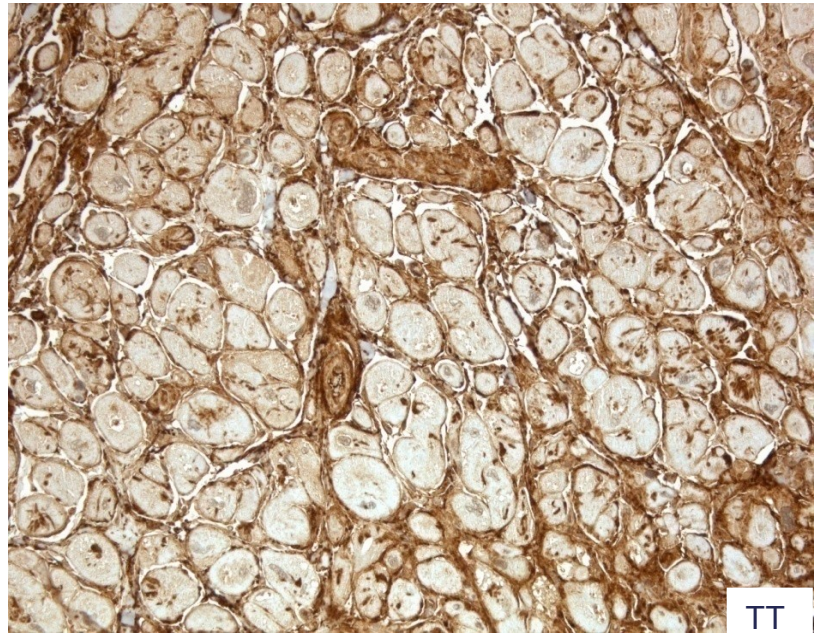
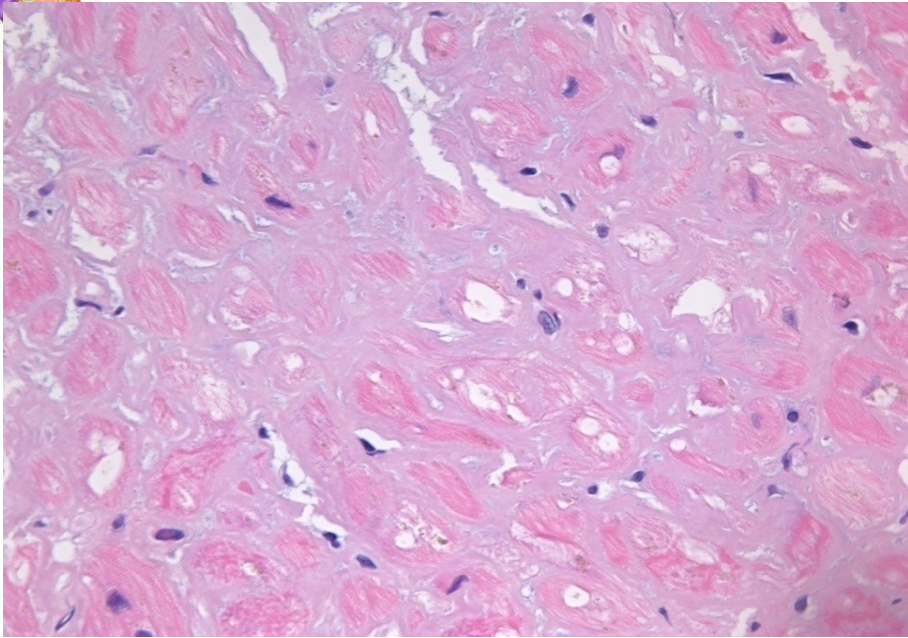
Identification of Hereditary Amyloidosis in 34 of 350 patients with a presumptive diagnosis of AL amyloidosis

- Fibrinogen A: 18 patients
- TTR: 13 patients

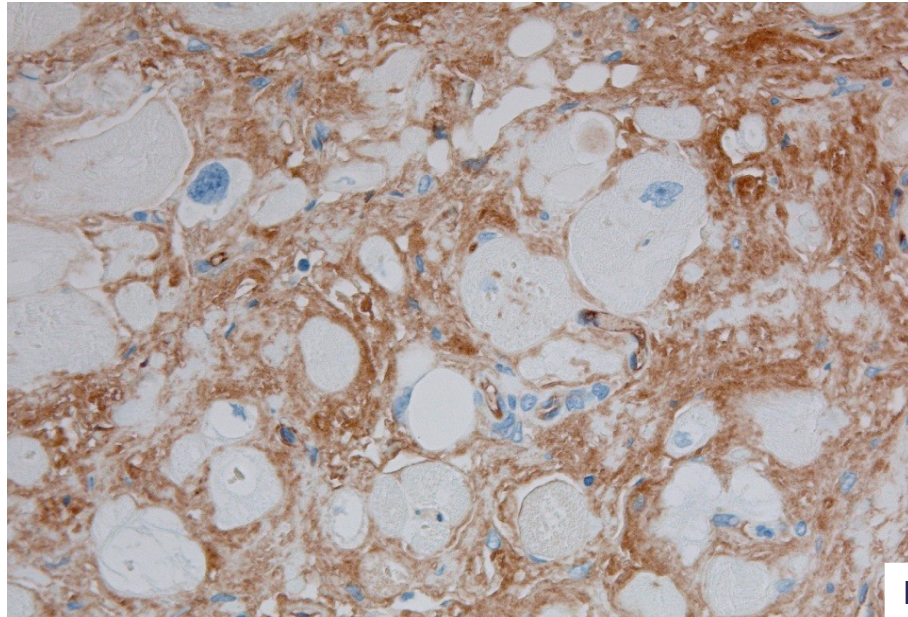
• Identification of AL fibrils by immunohistochemical staining in only 121 of 316 patients with confirmed AL disease

• **N Engl J Med, Vol. 346, No. 23 • June 6, 2002 •**

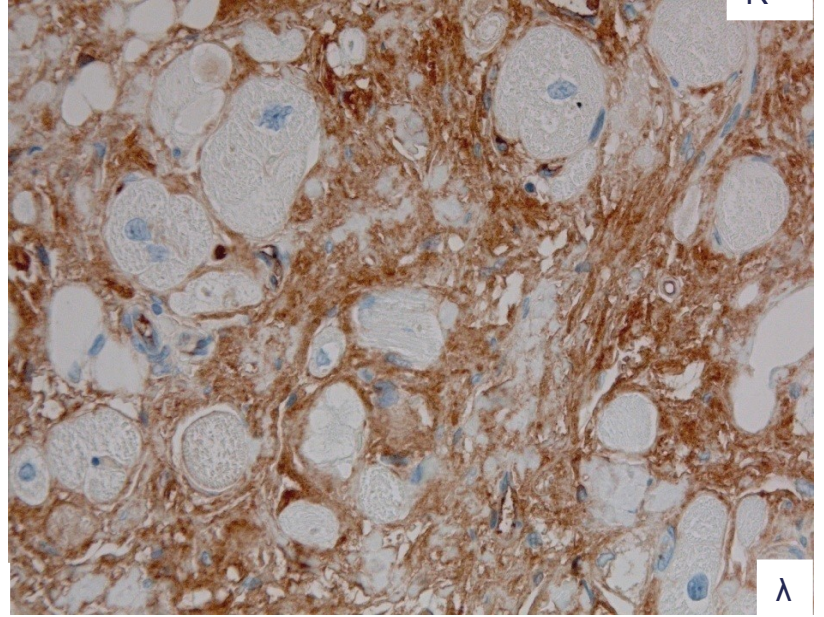
www.nejm.org



TT
R



K



λ

Strong Transthyretin Immunostaining: Potential Pitfall in Cardiac Amyloid Typing

Anjali A. Satoskar, MD,* Yvonne Efebera, MD,† Ayesha Hasan, MD,‡ Sergey Brodsky, MD, PhD,*
Gyongyi Nadasdy, MD,* Ahmet Dogan, MD,§ and Tibor Nadasdy, MD, PhD*

Satoskar et al

Am J Surg Pathol • Volume 35, Number 11, November 2011

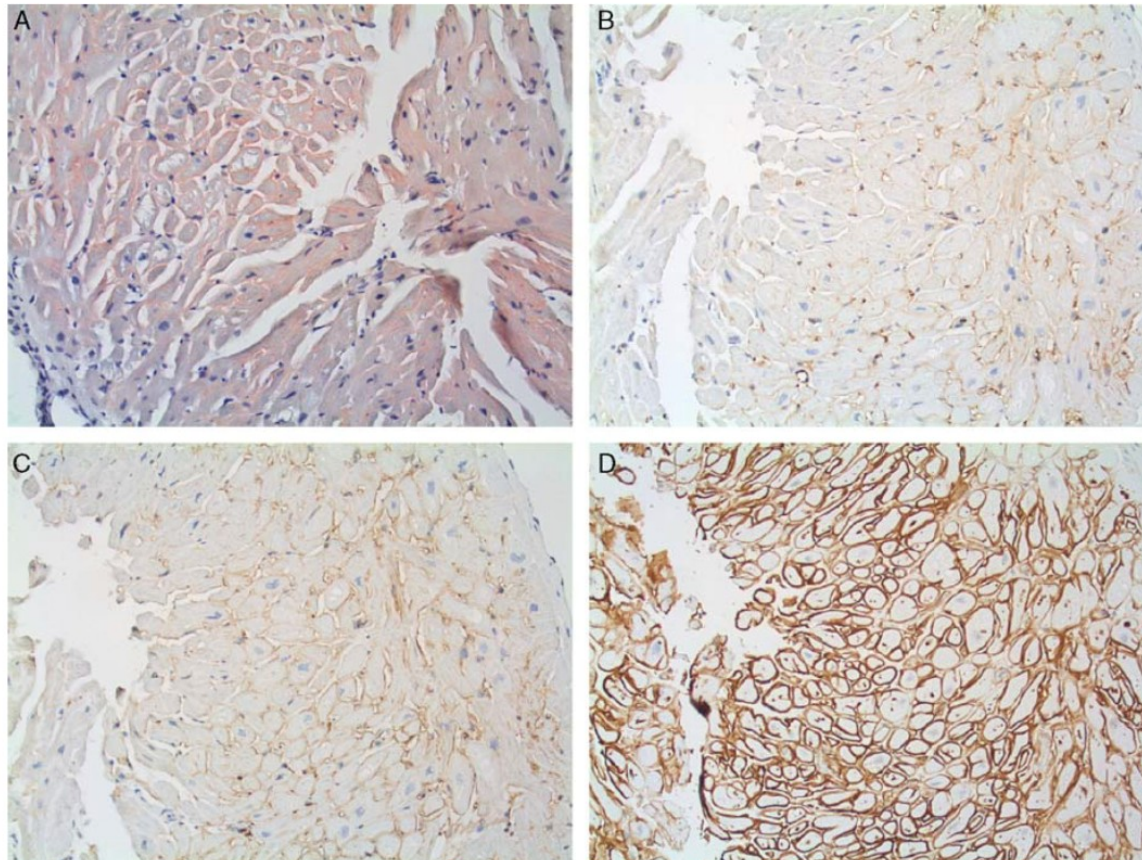


FIGURE 2. Biopsy of case 19, with AL λ amyloid proven by MS. A, Congo red-positive amyloid deposits surrounding individual myocytes. B, Weak staining for λ light chain. C, Weak staining for κ light chain. D, Strong staining for transthyretin.

Laser microdissection and mass spectrometry–based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis

Sanjeev Sethi¹, Julie A. Vrana¹, Jason D. Theis¹, Nelson Leung², Anjali Sethi³, Samih H. Nasr¹, Fernando C. Fervenza², Lynn D. Cornell¹, Mary E. Fidler¹ and Ahmet Dogan¹

1.Division of Anatomic Pathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA;

2.Division of Nephrology and Hypertension, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

3.Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Kidney International (2012) 82, 226–234

AMILOIDOSIS
HEREDITARIAS

PROTEÍNA

PRECURSOR

**TEJIDOS
AFECTADOS**

ATTR

TRANSTIRRETINA

SISTÉMICA, PNP,
CORAZÓN

AApoA-I

APOLIPOPROTEÍNA A-I

NEUROPATÍA, RIÑÓN

AGel

GELSOLINA

CÓRNEA, NEUROPATÍA

ALys

LISOZIMA

NEFROPATÍA

AFib

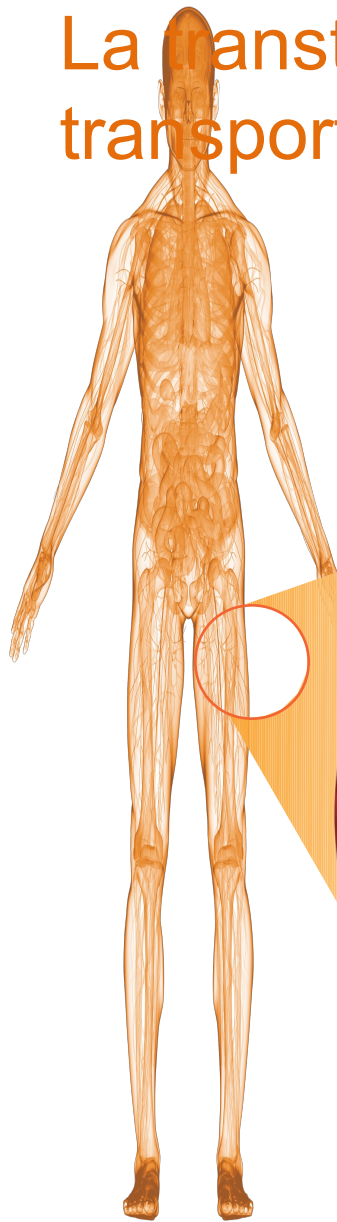
FIBRINÓGENO-ALFA

NEFROPATÍA

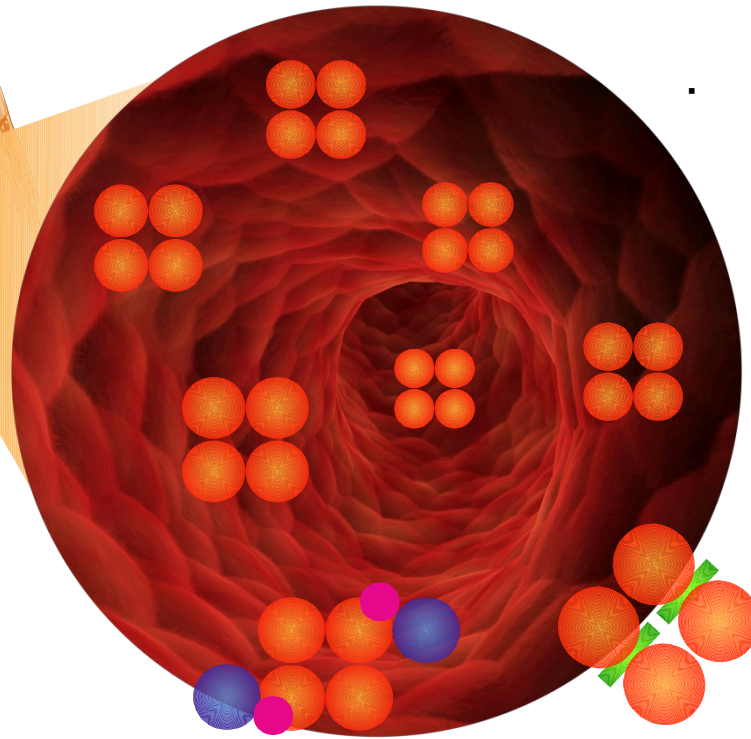
AMILOIDOSIS - TRANSTIRETINA

- FORMAS CLÍNICAS
- POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR
- MIOCARDIOPATÍA
- NEFROPATÍA

La transtiretina (TTR) es una proteína transportadora de tiroxina y RBP/vitamina A1,2



VASO SANGUÍNEO



- La mayor parte de la tiroxina es transportada por la globulina fijadora de tiroxina y por la albúmina²
 - El tetrámero TTR también transporta retinol por medio del complejo RBP y vitamina A
- Menos del 1% de los tetrámeros de TTR transportan tiroxina en la sangre³
- La mayor parte de la TTR circulante está libre³

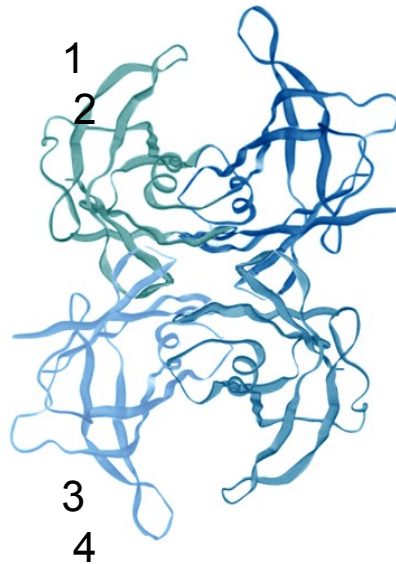


1. Benson MD, et al. *Muscle Nerve*. 2007;36:411-423. 2. Sekijima Y, et al. *Curr Pharm Des*. 2008;14:3219-3230.

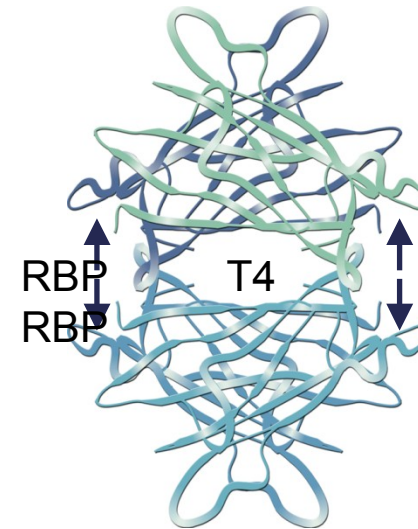
3. Hou X, et al. *FEBS J*. 2007;274:1637-1650

Estructura normal del tetrámero de TTR

- La transtiretina es un tetrámero con sitios de unión para la tiroxina (T4) y el complejo RBP/vitamina A1,2



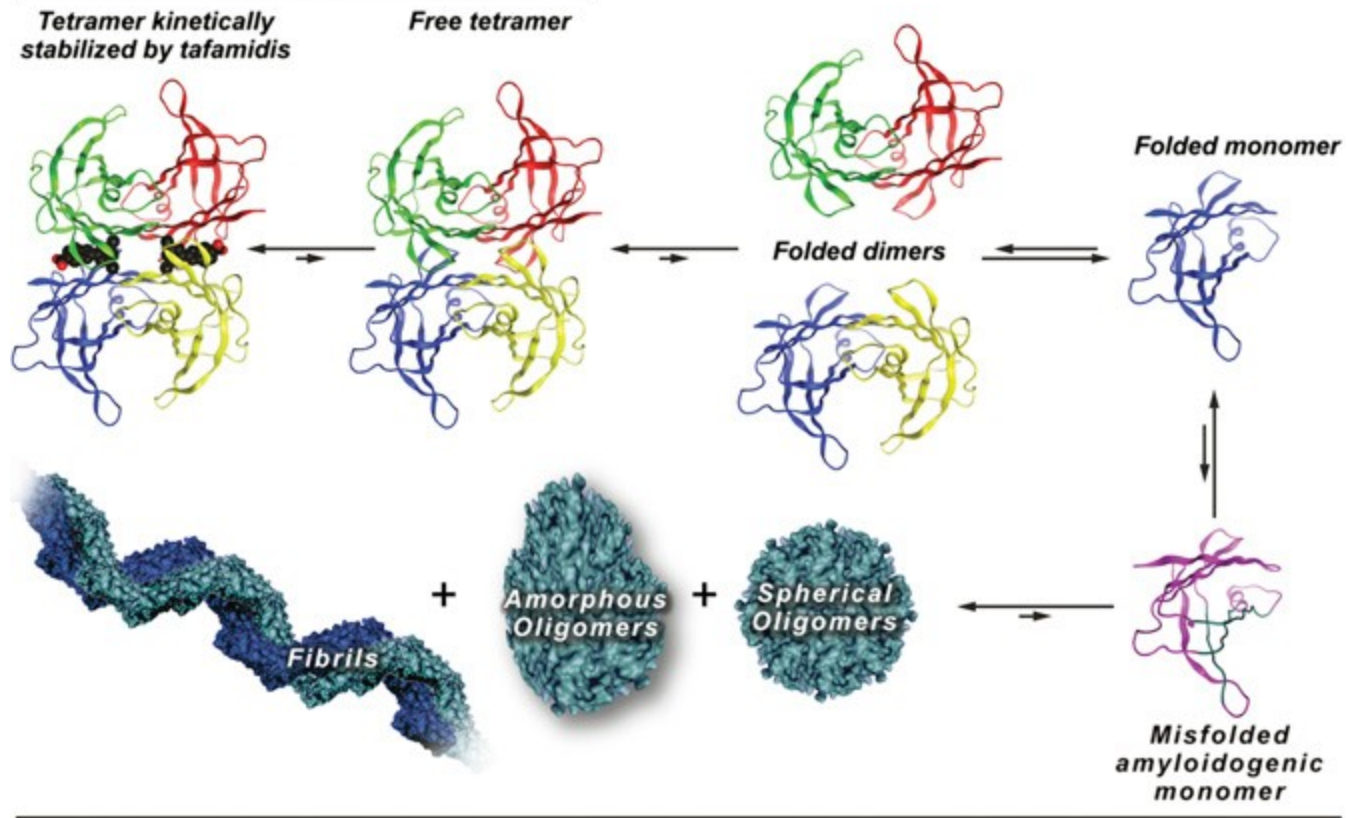
El tetrámero está formado por 4 subunidades idénticas¹



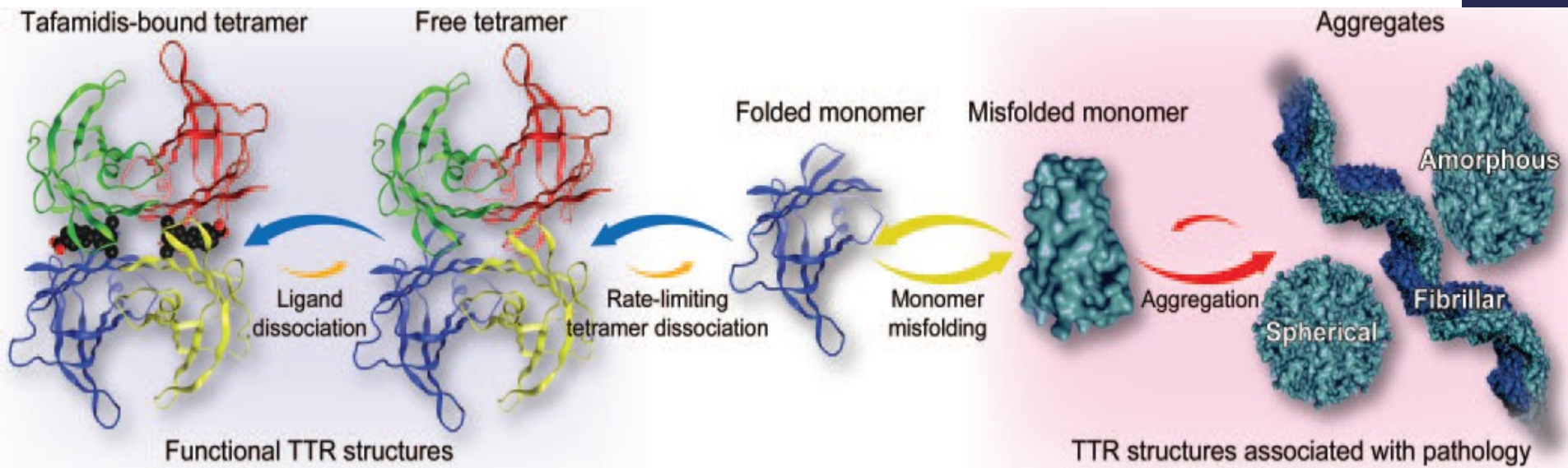
RBP: proteína fijadora de retinol.

Courtesy of J. Kelly, TSRI

Functional forms of TTR



TTR structures associated with pathology



AMILOIDOGÉNESIS

- DIAGNÓSTICO PRECISO MOLECULAR Y GENÉTICO.
- EL DIAGNÓSTICO DE MUTACIONES DEL GEN DE LA TRANSTIRRETINA ES RELATIVAMENTE SENCILLO Y SE REALIZA EN UNA DETERMINACIÓN QUÍMICA

CARÁCTERÍSTICAS DE LAS AMILOIDOSIS POR

TRANSTIRETINA

Mutación	Distribución	Frecuencia	Hombre/mujer	debut	órganos
SSA	mundial	25% >85 a.	25:1 a 50:1	> 60 años	Corazón, TB
V122I	USA, CARIBE ÁFRICA	4% EN NEGROS	1:1 GEN 3:1 ENFERMEDAD	> 65 AÑOS	Corazón, SNP, TB
V30M	Portugal, Suecia, Japón	1:1000	2:1	> 50 años	SNP, Corazón
T60A	Reino Unido, Irlanda	1% en Irlanda del Norte	2:1	> 45 años	Corazón, SNP

TRATAMIENTO DE LAS AMILOIDOSIS HEREDITARIAS

- 1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO
- **2. TRATAMIENTO
ESPECÍFICO DE LA
AMILOIDOGÉNESIS**
- 3. TRATAMIENTO DE
COMPLICACIONES ORGÁNICAS

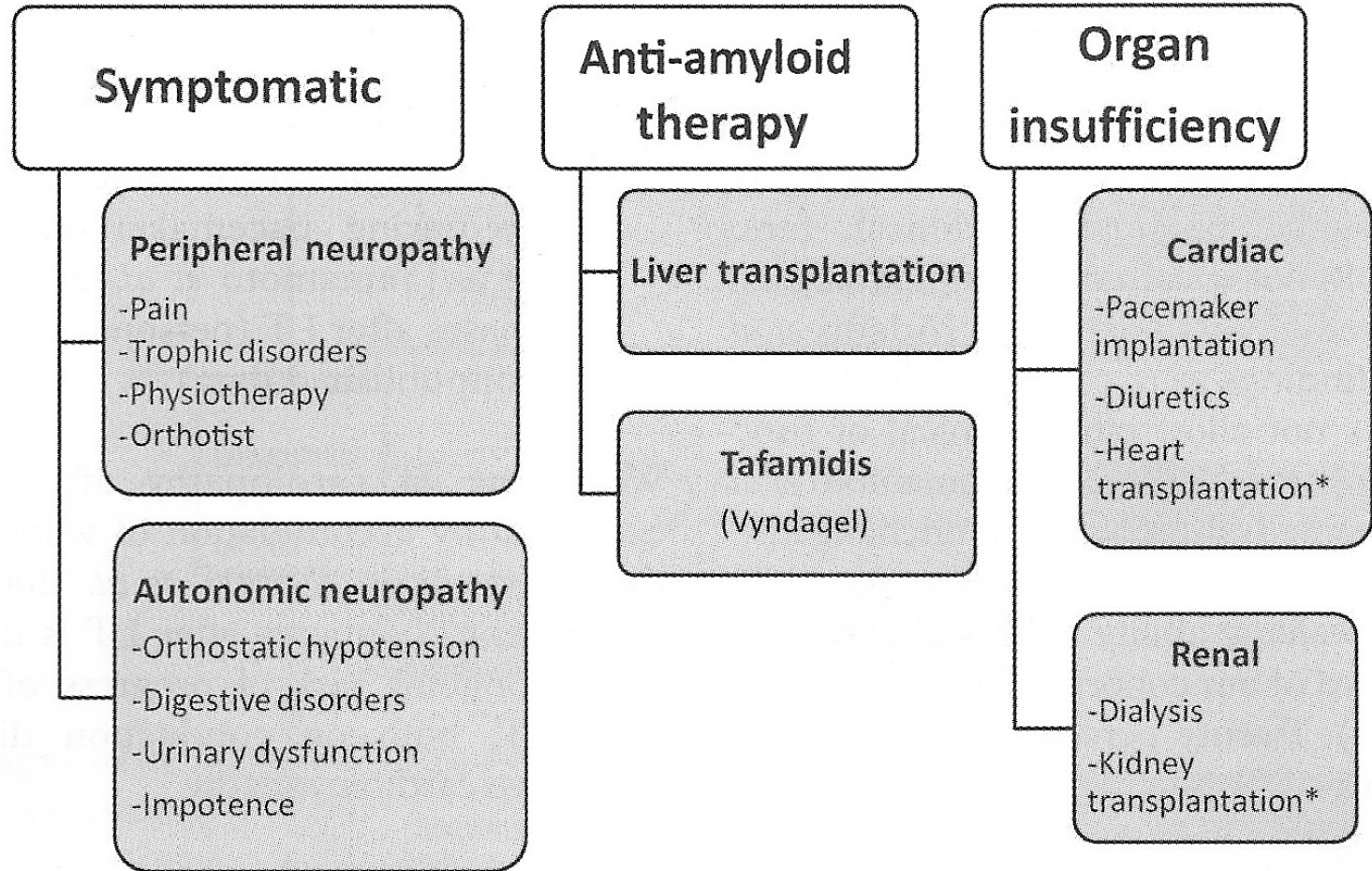


Figure 1. Principles of therapy for familial amyloid polyneuropathy.

*: in association with liver transplantation.

POSIBILIDADES

- TRASPLANTE HEPÁTICO
- 20 AÑOS DE EXPERIENCIA
- 2000 PACIENTES
TRANSPLANTADOS
- ENLENTECE LA PROGRESIÓN
- NO HAY REGRESIÓN DEL DAÑO
ESTABLECIDO
- DEPÓSITO DE TRANSTIRRETINA
“NO MUTADA”

TRANSPLANTE HEPÁTICO

- SERIE PORTUGUESA:
 - 1000 CASOS. HOSPITAL SAN ANTONIO . PORTO

- SERIE FRANCESA (ADAMS ET AL.)
 - 200 CASOS: 1993 1º TX.
 - 38% FALLECIERON, 14% EN EL 1º AÑO.
 - 50% FALLECIERON POR PROGRESIÓN DE AMILOIDOSIS.

 - MEJOR PRONÓSTICO SI SE REALIZA PRECOZMENTE.

MEDICINA ANTI-AMILOIDE

- ESTABILIZADORES DE TRANSTIRETINA
- SILENCIAMIENTO GENÉTICO: EXPERIMENTAL
 - Oligonucleotidos “antisentido”
 - Nanopartículas obstruccionistas
 - Anticuerpos monoclonales anti

Table 3. State of progress of clinical trials with anti-amyloid drugs.

Treatment	Preclinical experimental	Administration	Phase I	Phase II	Phase III	Marketing authorization
Tafamidis*	-	Oral		2007	->2009	EMA : November 2011 ANSM: September 2011 FDA: No
Diflunisal [§]	-	Oral			->2010	
DOXY-TUDCA [‡]	+	Oral		Current		
ASOs [§]	+	SCI	Current		2013	
SiRNA [¶]	+	IVI	2011-2012	2012	2013?	
Anti-SAP Mab [#]	+	IVI	2013?			

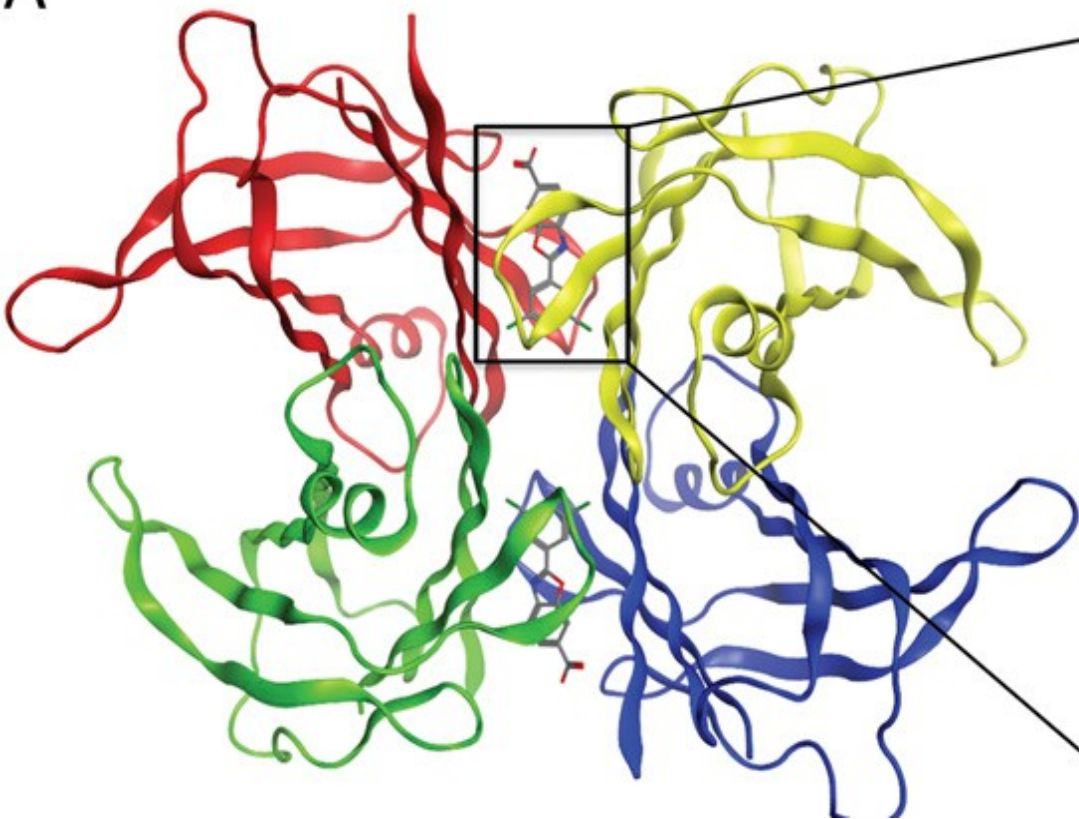
*Coelho *et al.* [2012]; [§]Berk *et al.* [2011]; [‡]Cardoso *et al.* [2010], Obici *et al.* [2012]; [§]Ackermann *et al.* [2012], Benson *et al.* [2006]; [¶]Coelho *et al.* [2011]; [#]Bodin *et al.* [2010].

ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; ASO, antisense oligonucleotide; DOXY-TUDCA, doxycycline taurodesoxycholic acid; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; IVI, intravenous infusion; SCI, subcutaneous injection.

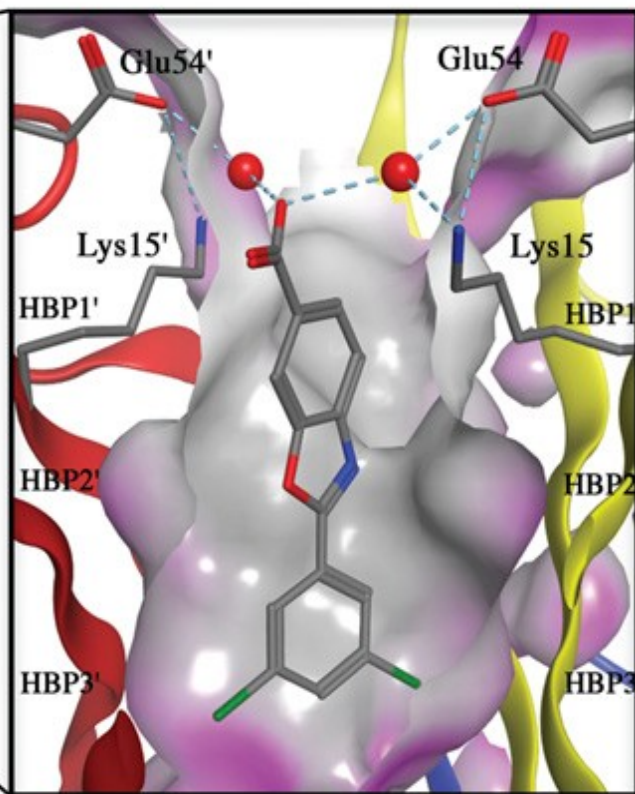
TAFAMIDIS

TAFAMIDIS está indicado para el tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por transtiretina en pacientes adultos con Polineuropatía sintomática en estadio 1 para retrasar el daño neurológico periférico.

A



B



EDITORIAL

A designer drug for amyloid polyneuropathy

Colin Chalk, MD, CM, FRCPC

Correspondence & reprint requests to Dr. Chalk:

colin.chalk@mcgill.ca

Neurology[®] 2012;79:730–731

Long-Term Use of Tafamidis in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: A Single Center Experience

(S58.005)

Neurology **February 12, 2013;**

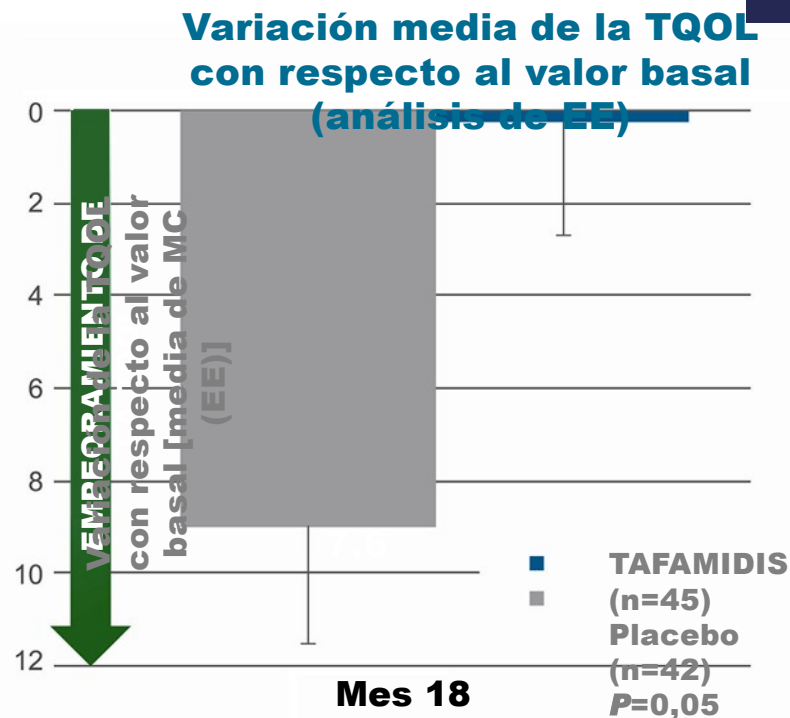
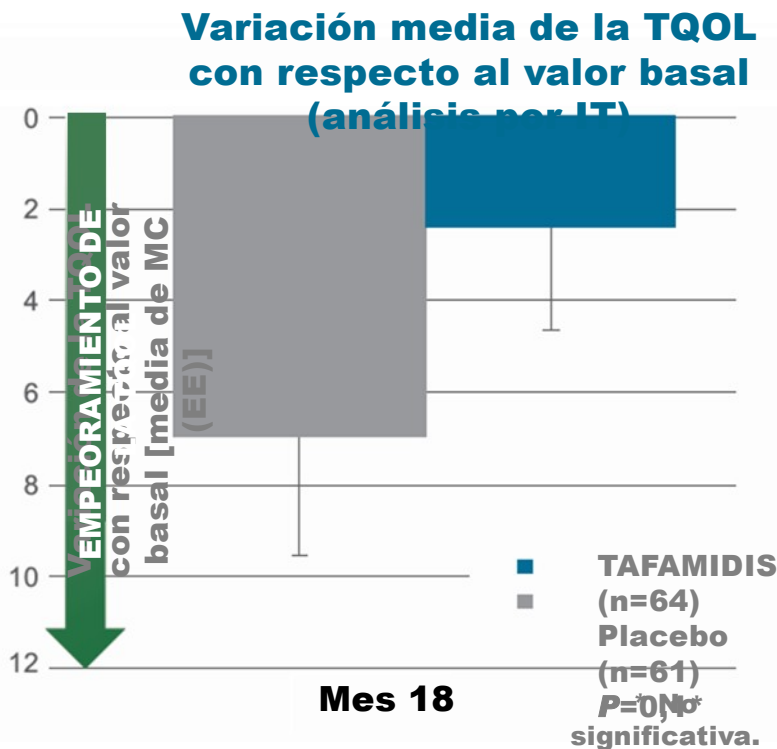
80 (Meeting Abstracts 1). **S58.005**
Teresa Coelho, Ana Silva², Luis Maia³,
Francine Mandel⁴, Gregory Rosas⁵ and Onur
Kerem⁶

TAFAMIDIS es un nuevo estabilizador selectivo de la proteína TTR1

Se observó estabilización de la transtiretina en el 98% de los pacientes tratados con TAFAMIDIS durante 18 meses

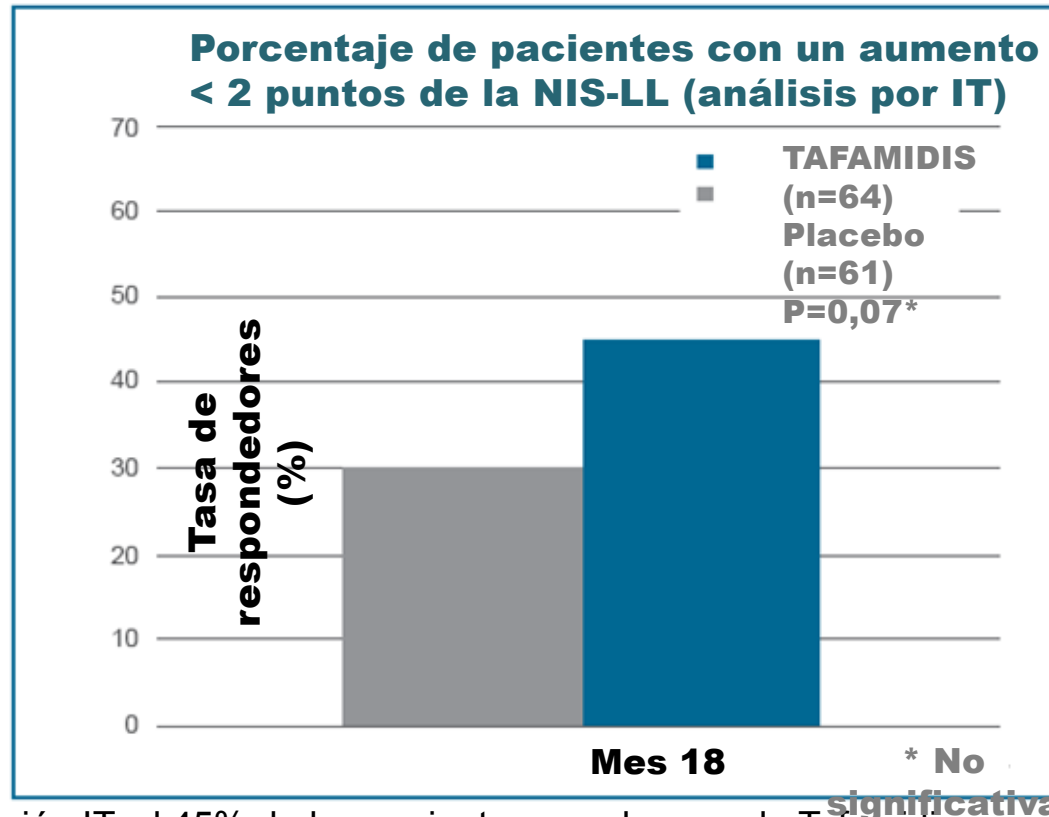
Momento	% de estabilización (número de pacientes)
Mes 18	98% (47/48)

Los pacientes tratados con TAFAMIDIS experimentaron un deterioro menor de la calidad de vida, mientras que los pacientes con placebo empeoraron¹



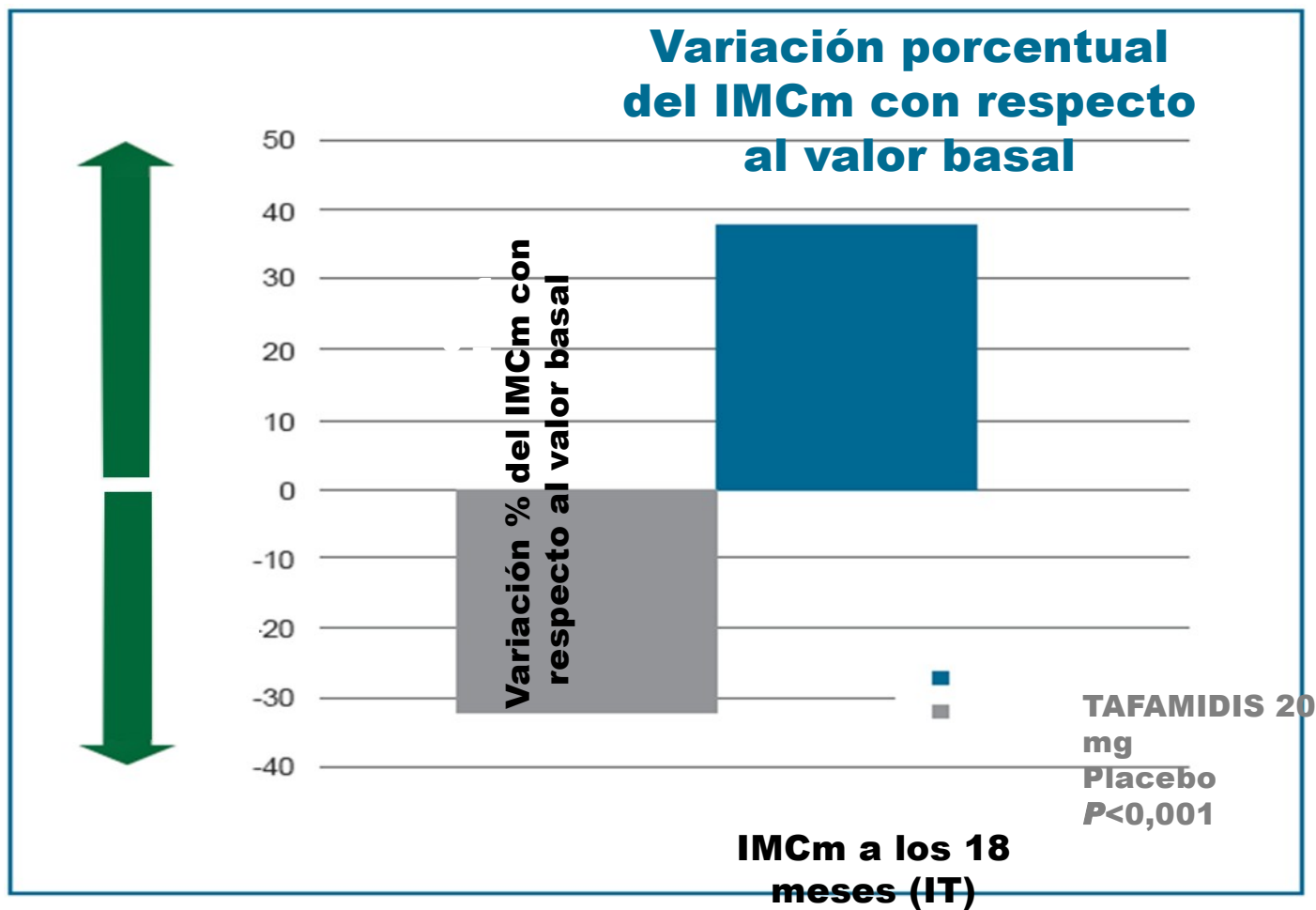
En el mes 18, los pacientes tratados con TAFAMIDIS habían experimentado un deterioro menor de la calidad de vida comparado con los tratados con placebo (ITT, $P=0,1$ y EE, $0,05$, respectivamente)

TAFAMIDIS retrasa el deterioro neurológico periférico en pacientes con PAF-TTR1



- En la población IT, el 45% de los pacientes en el grupo de Tafamidis no presentaron progresión de la enfermedad (definida como un cambio de la NIS-LL respecto al valor basal <2 puntos) en comparación con el 30% de los pacientes que recibieron placebo ($P=0,07$)

Los pacientes tratados con TAFAMIDIS presentaron un incremento del IMCm 1



El deterioro del IMCm estaba correlacionado con la progresión de la enfermedad

Estudio Fx1A-201

Objetivos y diseño1

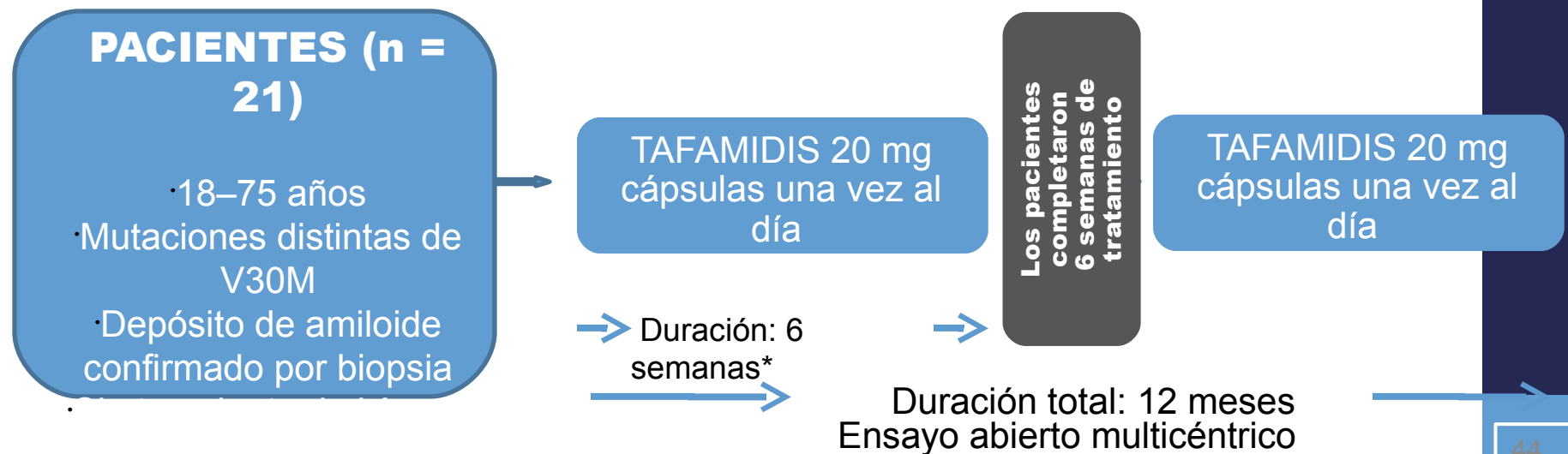
Objetivo principal

Determinar la estabilización de la transtiretina en estado de equilibrio medida con ayuda de un ensayo inmunturbidimétrico validado en pacientes

Objetivos secundarios

Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de TAFAMIDIS en pacientes con mutaciones en la TTR distintas de V30M

Evaluar los resultados clínicos en pacientes con mutaciones distintas de V30M



*Los pacientes que completaron la visita de la semana 6 siguieron recibiendo TAFAMIDIS durante 12 meses como máximo. Si se determinaba que un paciente no se había estabilizado en la semana 6, el paciente era retirado del estudio.

1. VYNDAQEL Informe de evaluación. Agencia Europea de Medicamentos (EMA); septiembre de 2011.

Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Effects on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes

Rodney H. Falk,¹ Mathew S. Maurer,² Savitri E. Fedson,³ Daniel P. Judge,⁴ Steven R. Zeldenrust,⁵ Arshed Quyyumi,⁶ Arian Pano,⁷ Jeff Packman,⁷ and Donna R. Grogan⁷

¹Brigham and Women's Hospital Cardiac Amyloidosis Program, Boston, Massachusetts;

²Columbia University Medical Center, College of Physicians and Surgeons, New York, New York;

³University of Chicago Hospitals, Chicago, Illinois;

⁴Johns Hopkins University Center for Inherited Heart Disease, Baltimore, Maryland;

⁵Mayo Clinic College School of Medicine, Rochester, Minnesota;

FUTURO

DIFLUNISAL

- AINE
- ESTABILIZADOR DE TTR
- ENSAYO FASE III. 130 PACIENTES INCLUIDOS
- NO PUBLICADO
- ESCASOS EFECTOS ADVERSOS EN COMUNICACIÓN PRELIMINAR

DOXICICLINA-TUDCA

- ESTUDIADA EN RATONES TRANSGÉNICOS
- DOXICICLINA: ACTÚA COMO DISRUPTOR IN VITRO DE LAS ESTRUCTURAS FIBRILARES
- EL ÁCIDO TAURODESoxicÓLICO ACCIÓN DUAL ANTIAGREGACIÓN DE MONÓMEROS DE TTR Y ANTIAPOPTÓTICA
- ESTUDIO FASE II EN CURSO

SILENCIAMIENTO GENÉTICO

AOSs

oligonucleótidos antisentido

- Cadenas cortas de nucleótidos
- Se unen y bloquean el RNA que codifica una proteína
- ISIS-TTRrx se ha ensayado para bloquear la síntesis de TRANSTIRETINA en roedores y primates, resultando en la reducción de síntesis de TTR del 80%
- Hay un ensayo en marcha en pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Familiar.

Si-RNA

- NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS CON PEQUEÑOS RNA DE INTERFERENCIA. LA NANOPARTÍCULA SE LIBERA EN LOS HEPATOCITOS E INTERFIERE EN LA SÍNTESIS DE TTR
- ENSAYO EN MARCHA (COELHO ET AL.)
- VÍA IV.
- EN RATONES TRANSGÉNICOS SE COMPROBÓ REDUCCIÓN ROBUSTA DE TTR

ANTI-SAP- Mab

- ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA LA PROTEÍNA SÉRICA AMILOIDE P (SE ENCUENTRA EN TODOS LOS DEPÓSITOS DE TODOS LOS TIPOS DE AMILOIDOSIS)
- SE PRODUCE UNA INTENSA REACCIÓN MACROFÁGICA, DEPENDIENTE DE COMPLEMENTO, QUE REMUEVE DEPÓSITOS DE MATERIAL AMILOIDE TISULAR
- ENSAYO EN RATONES TRANSGÉNICOS