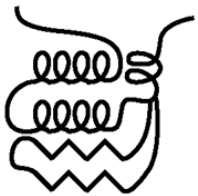


Ontwikkelingen in de behandeling van ATTR amyloïdose (erfelijk en wild type)

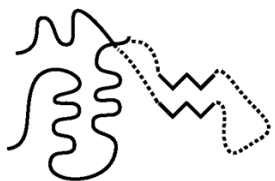
HANS NIENHUIS - UMCG



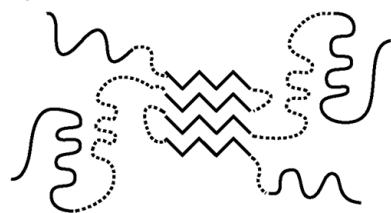
Normaal gevouwen eiwit



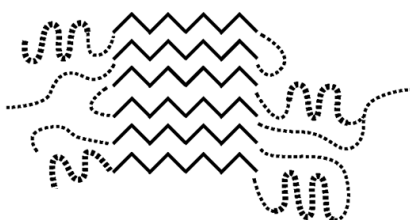
Verkeerd gevouwen eiwit



Verkeerd gevouwen eiwit
gaat **aan zichzelf plakken**



Meerdere verkeerd
gevouwen eiwitten gaan
aan zichzelf plakken



Vezels: amyloïdfibrillen



Amyloïdose

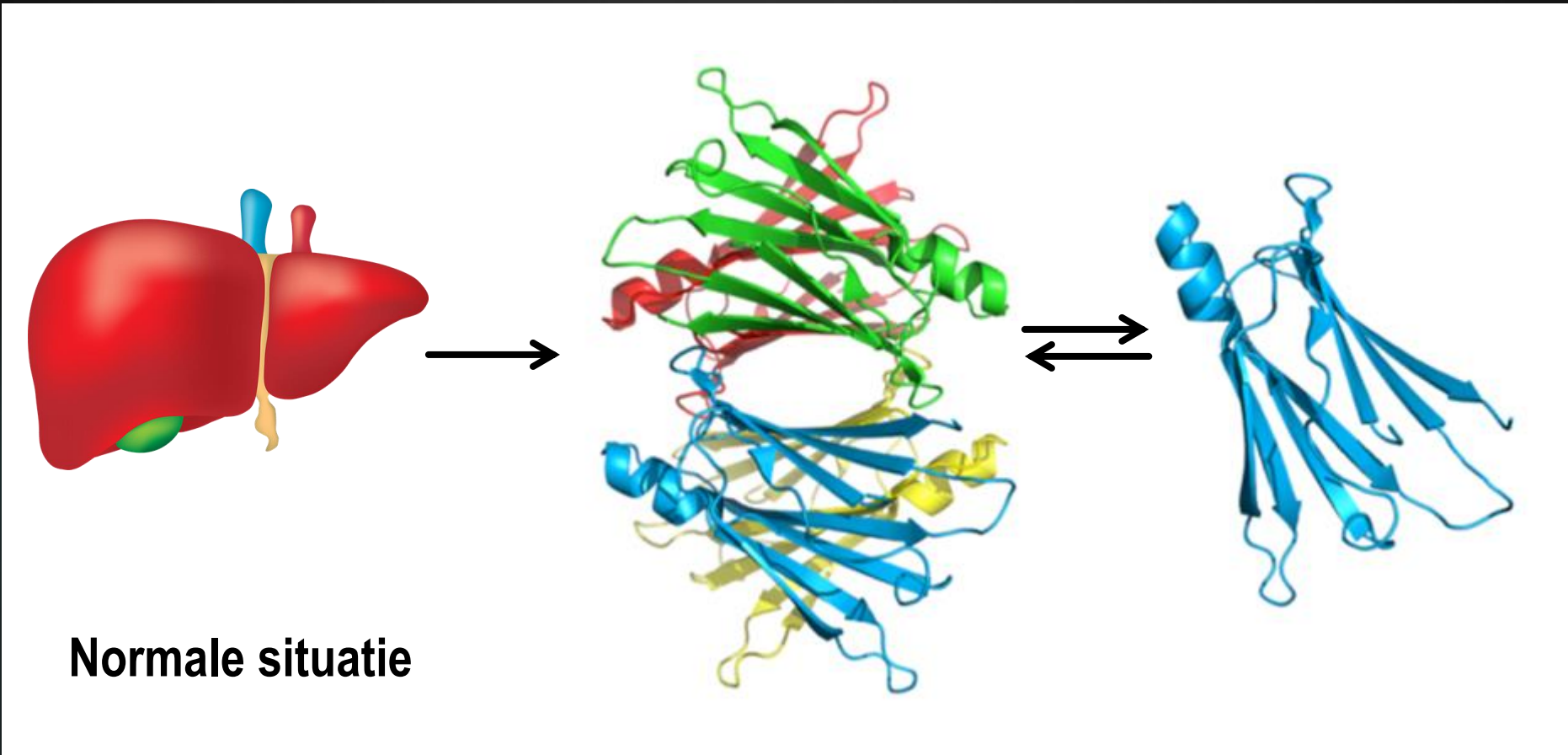
Verkeerd vouwen van **eiwit** → eiwit plakt aan zichzelf → vormt vezeltjes
→ **ophoping** van vezeltjes noemen we **amyloïd**.

Een groep van stapelingsziekten van verkeerd gevouwen eiwitten

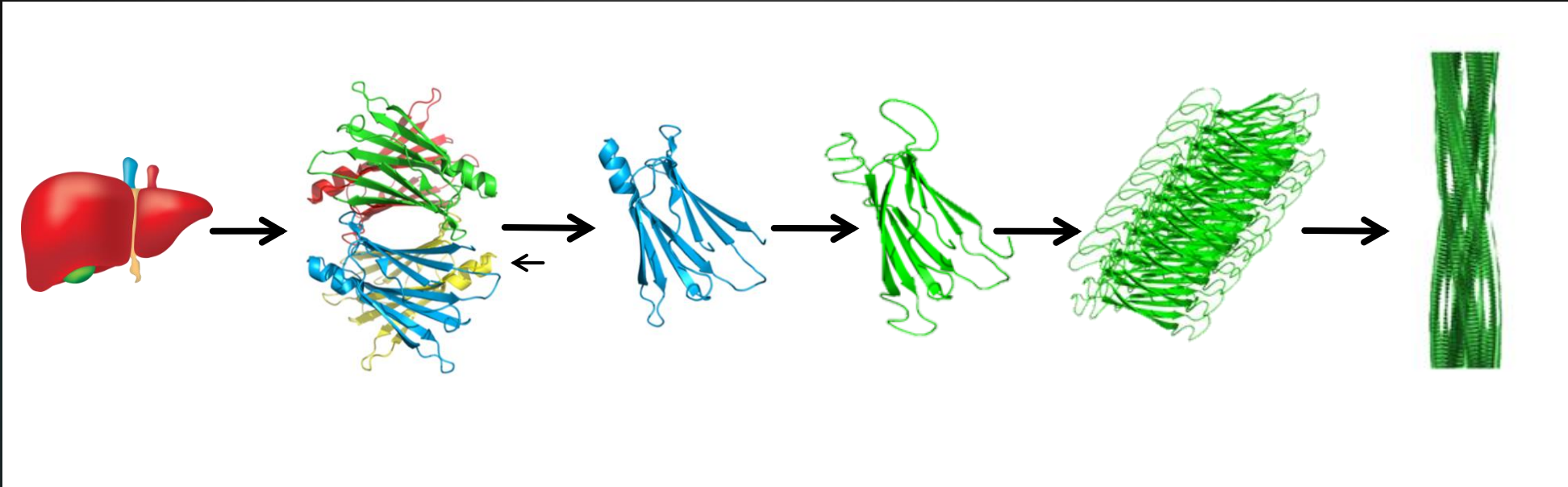
ATTR-amyloïdose

- ▶ Het eiwit dat verkeerd vouwt en amyloïd vormt: **transthyretine**
- ▶ Transthyretine wordt met name geproduceerd door de **lever** en in mindere mate in het hart en in de hersenen
- ▶ Transthyretine is een transporteiwit voor schildklierhormoon en vitamine A (bindend eiwit).

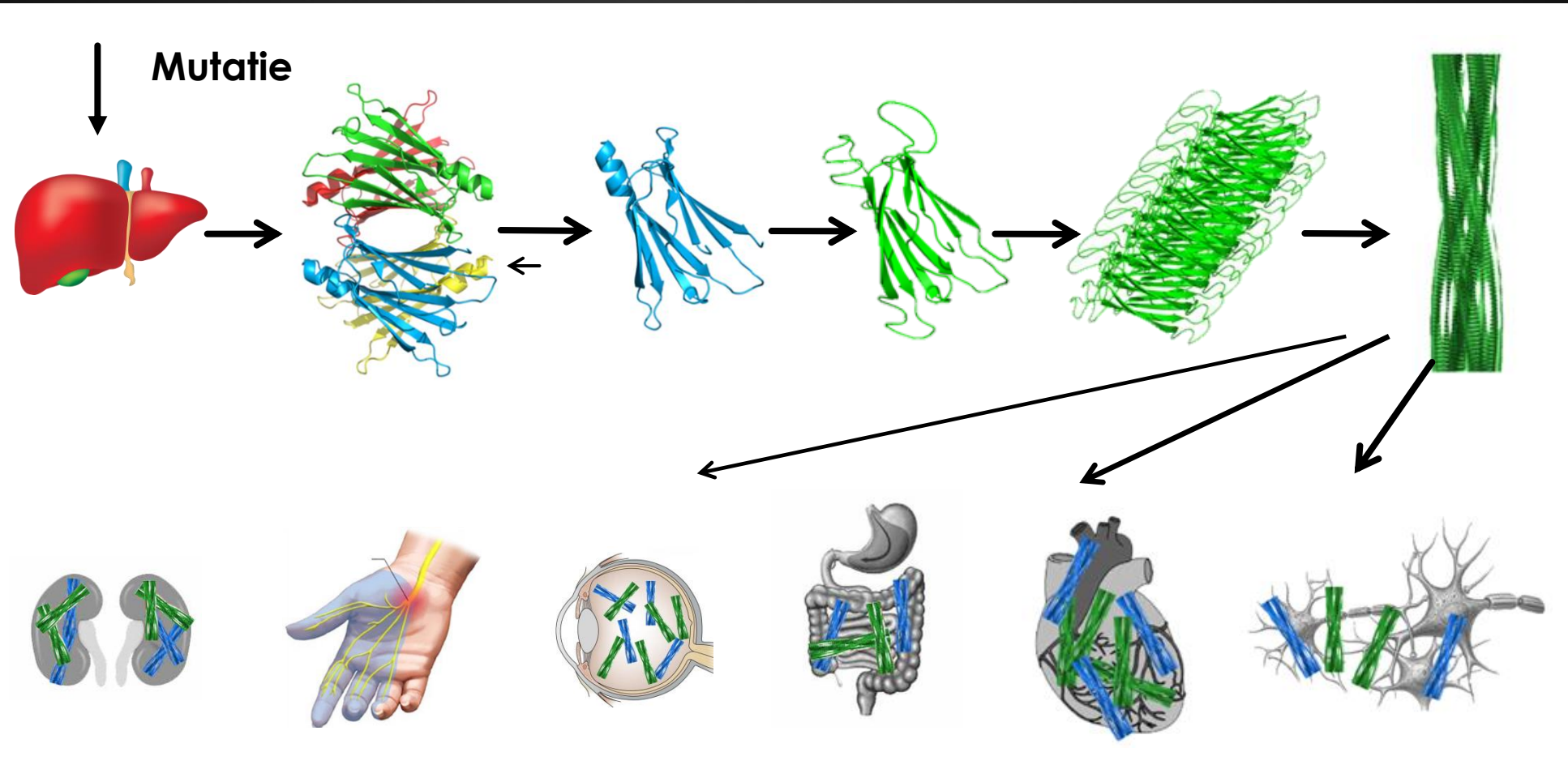
Transthyretine - Normale situatie



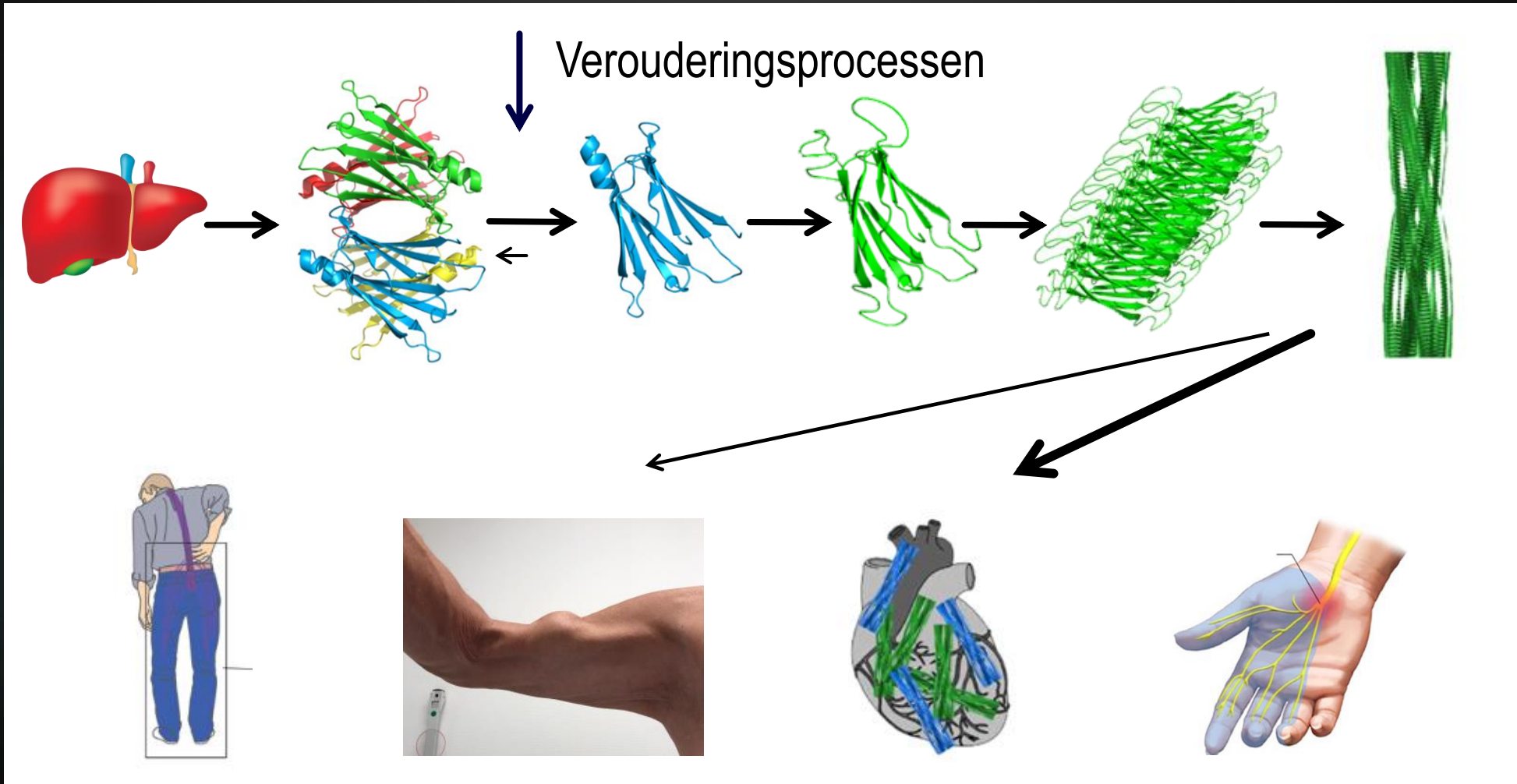
Transthyretine – als het fout gaat



Erfelijke ATTR-amyloïdose

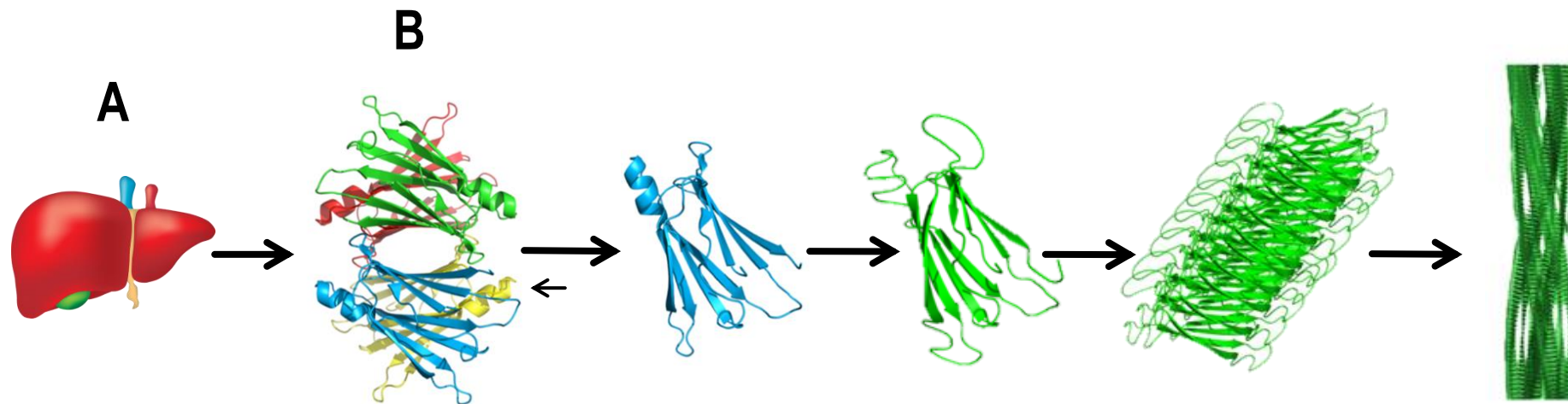


Wild-type ATTR-amyloidose



Behandeling ATTR-amyloïdose

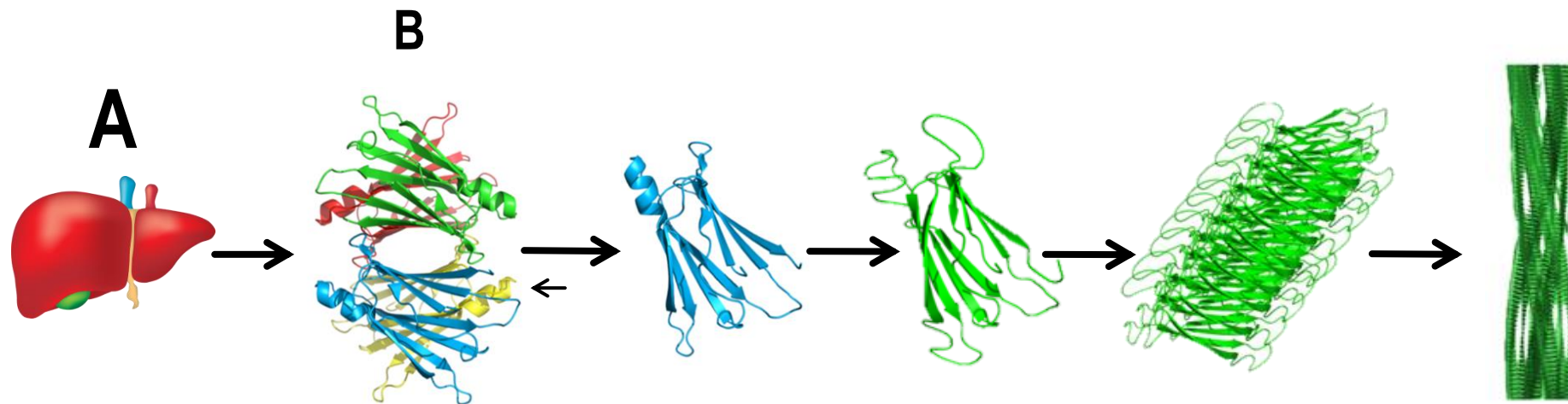
Huidige behandelopties



- A. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: lever transplantatie , gene-silencing
- B. Transthyretine stabiliseren

Behandeling ATTR-amyloïdose

Huidige behandelopties

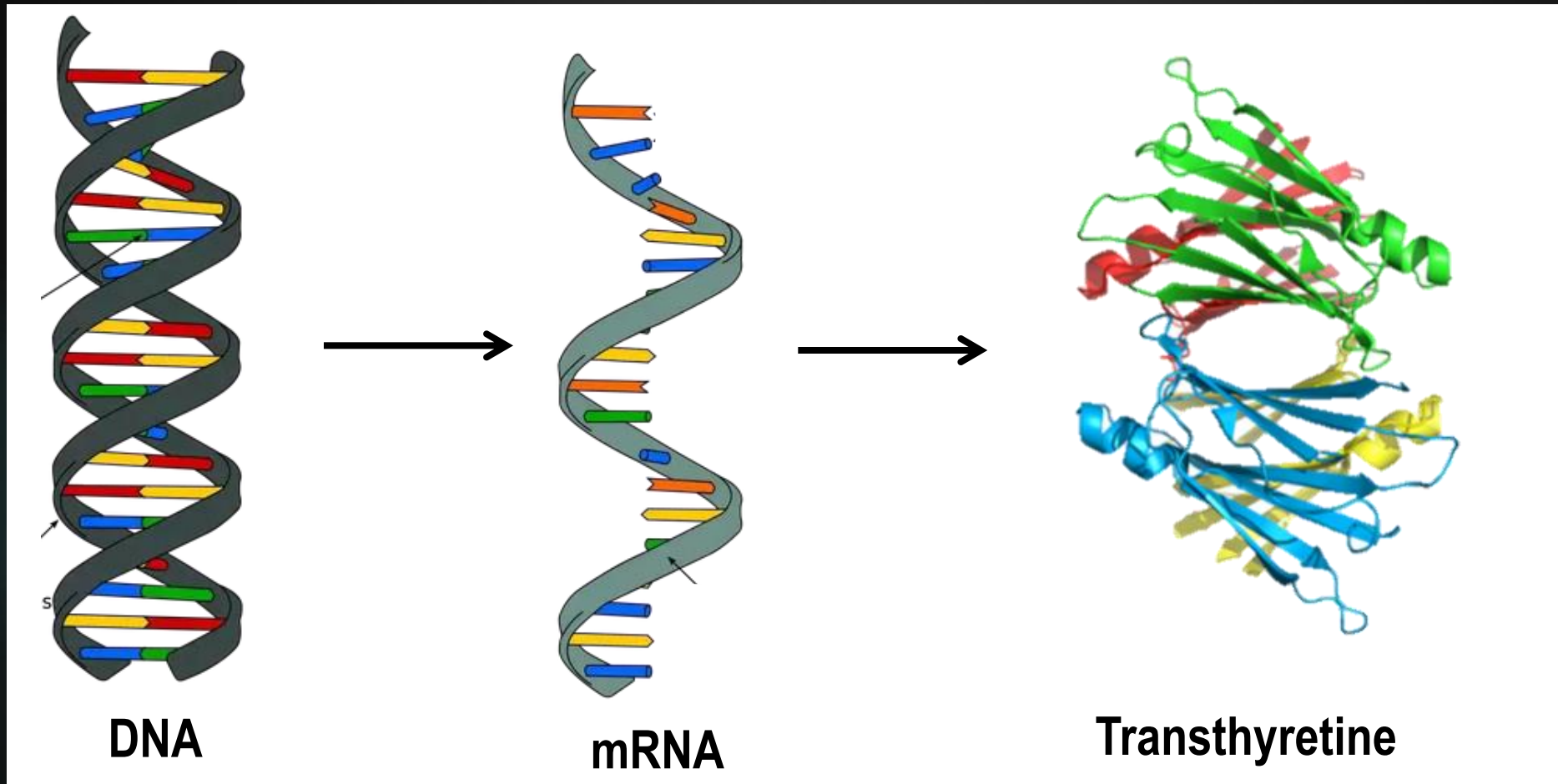


- A. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen:
lever transplantatie , gene-silencing
- B. Transthyretine stabiliseren

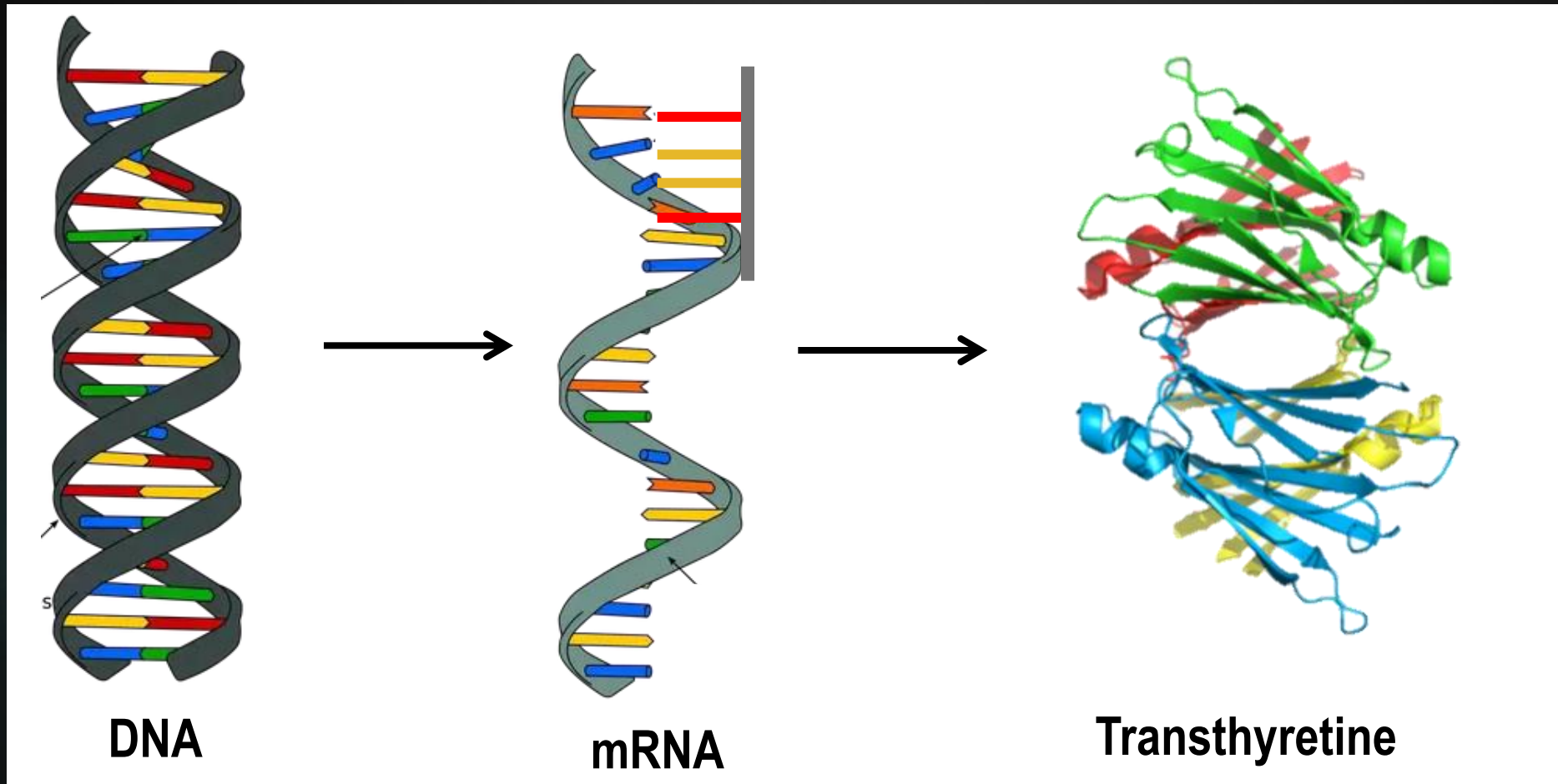
Gene-silencing: productie transthyretine verminderen

- ▶ Het transthyretine-gen bevat de code voor het maken van het transthyretine-eiwit (DNA)
- ▶ Het gen wordt niet rechtstreeks gebruikt om het eiwit te maken, er wordt eerst een proefdruk gemaakt (mRNA)
- ▶ Deze proefdruk wordt gebruikt om het eiwit te maken.
- ▶ Gene-silencing: manier om proefdruk te vernietigen waardoor er geen eiwit meer kan worden gemaakt

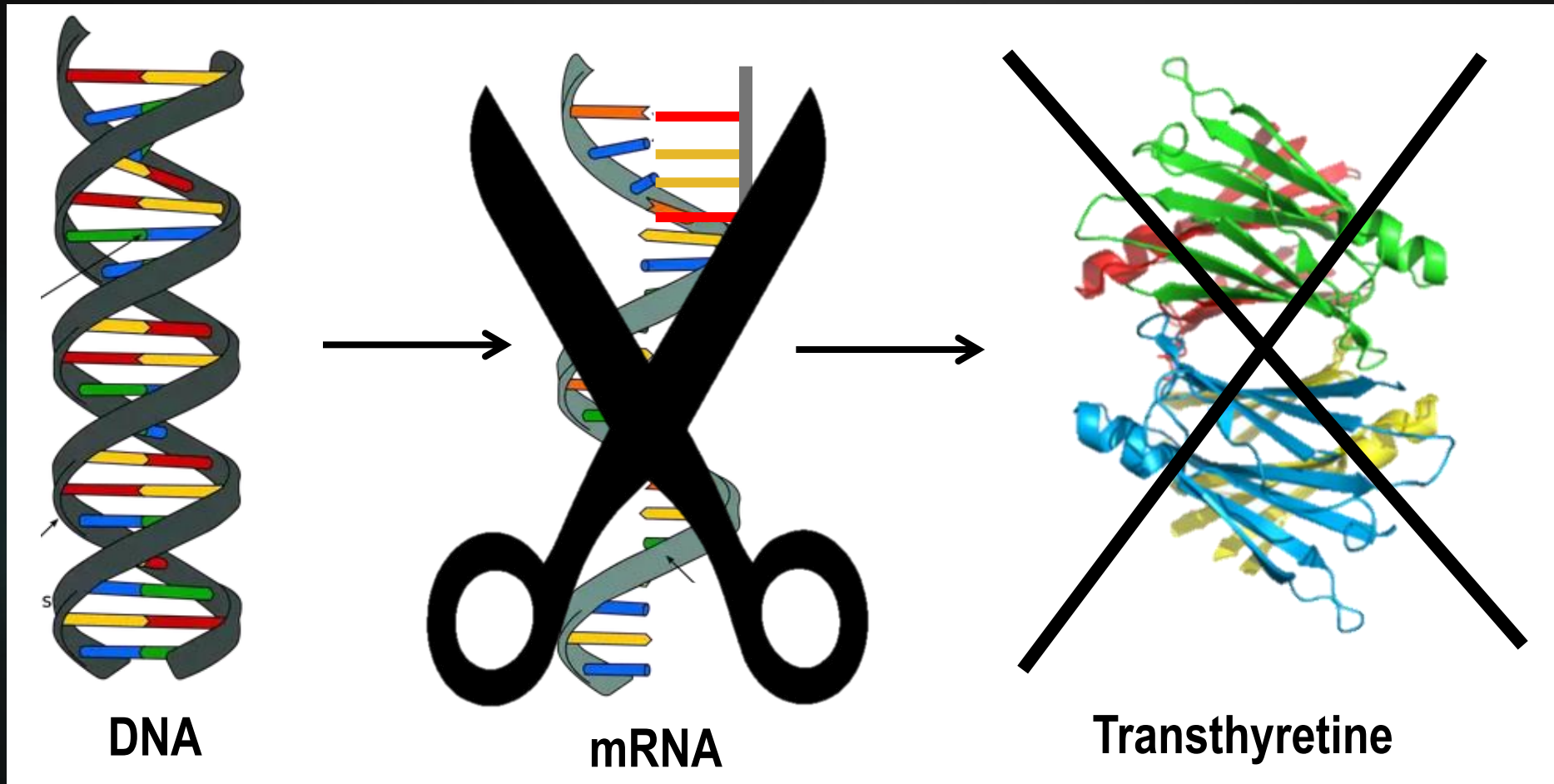
Eiwit productie



Gene-silencing: siRNA/antisense



Gene-silencing: siRNA/antisense

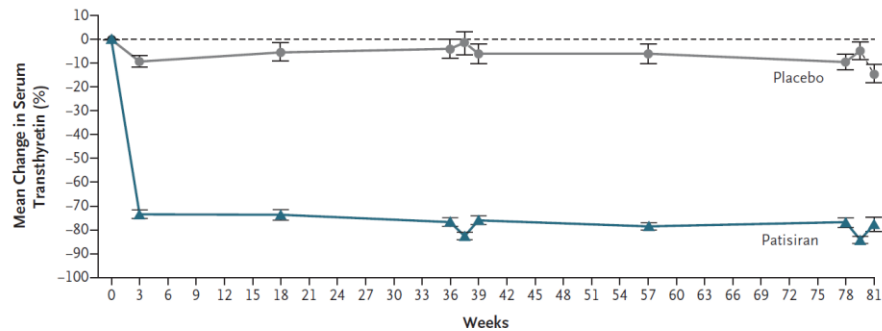


Gene-silencing

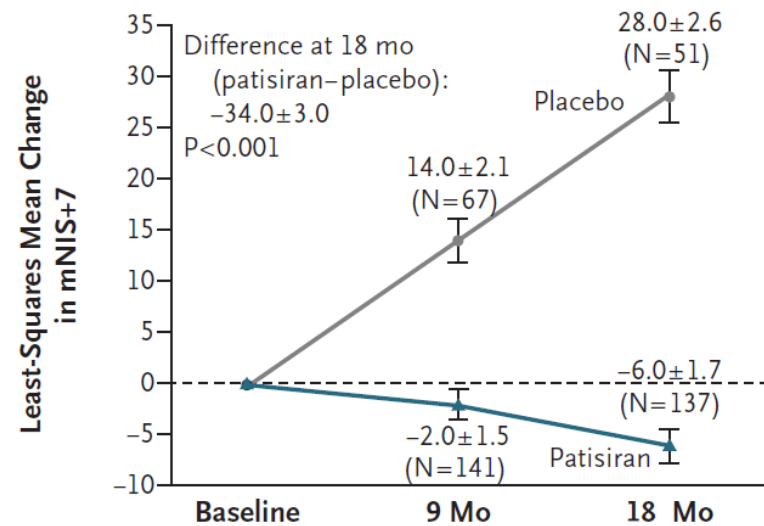
N Engl J Med 2018;379:11-21.

Patisiran

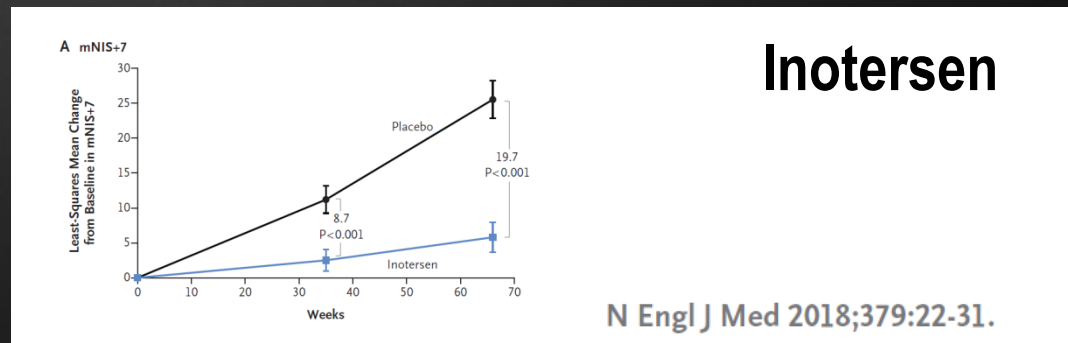
A Serum Transthyretin



B mNIS+7



- Erfelijke ATTR-amyloïdose met stadium 1 en 2 polyneuropathie
- Toediening: 1x per 3 weken per infuus
- Pre-medicatie: dexamethason, anti-allergie tablet
- Meest voorkomende bijwerkingen: vocht vasthouden, reacties tijdens toediening: spier- of gewrichtspijn, blozen, hoofdpijn
- Werkt niet in de ogen of de hersenen



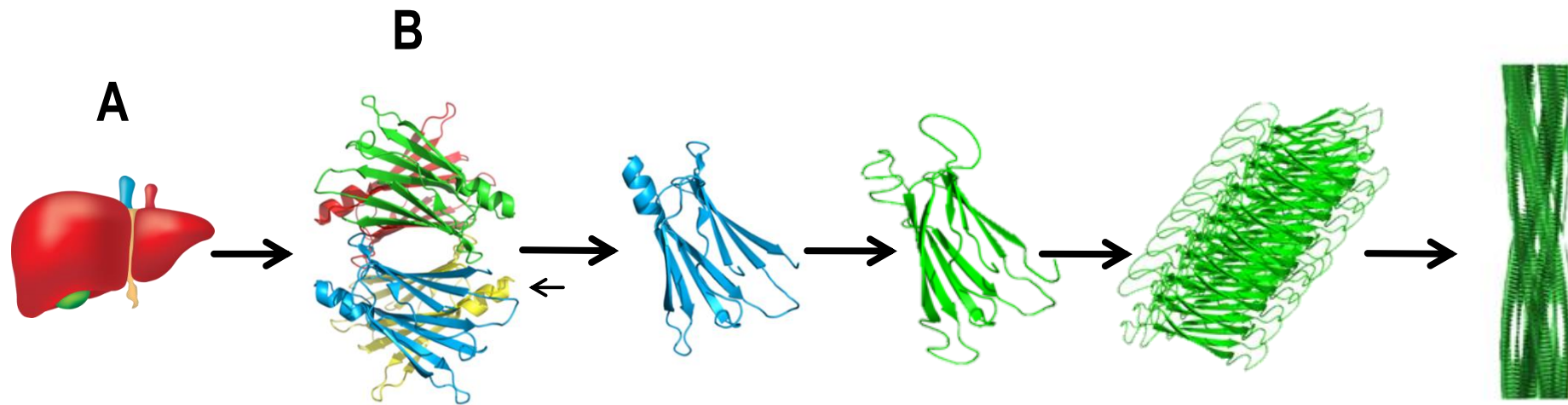
N Engl J Med 2018;379:22-31.

Gene-silencing: studies

- ▶ HELIOS-A: vutrisiran vs patisiran bij mensen met erfelijke ATTR-amyloïdose en polyneuropathie (loopt in het UMCG, gesloten voor deelname)
- ▶ HELIOS-B: vutrisiran vs placebo bij mensen met ATTR-amyloïdose met betrokkenheid van het hart (gaat starten in het UMCG)

Behandeling ATTR-amyloïdose

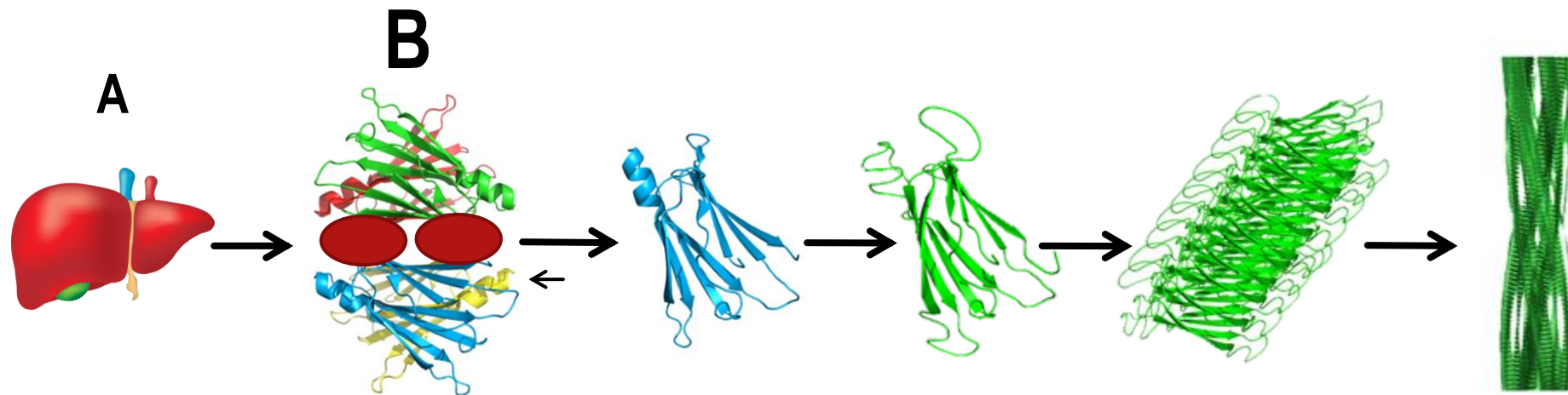
Huidige behandelopties



- A. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: lever transplantatie , gene-silencing
- B. Transthyretine stabiliseren

Behandeling ATTR-amyloïdose

Huidige behandelopties

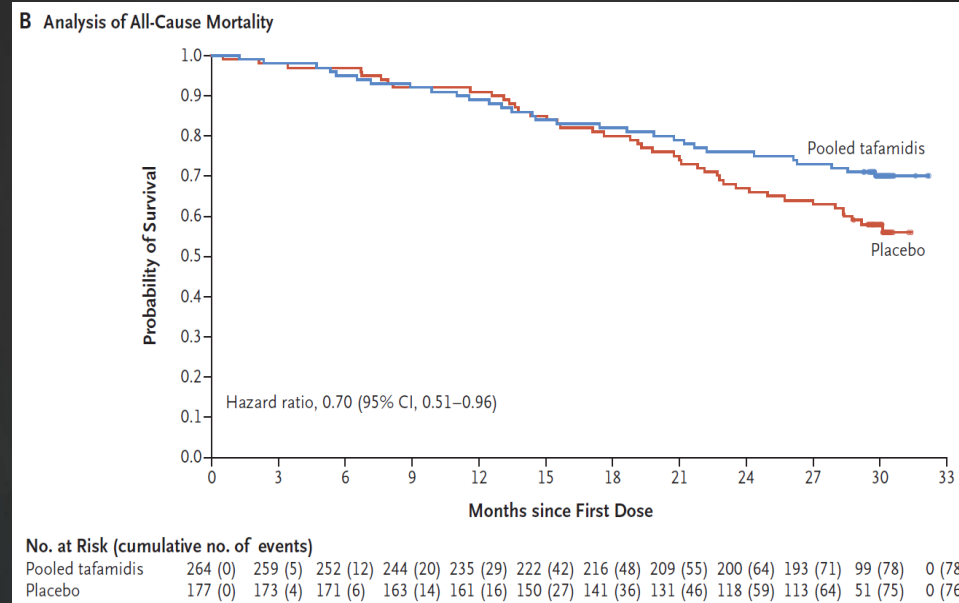
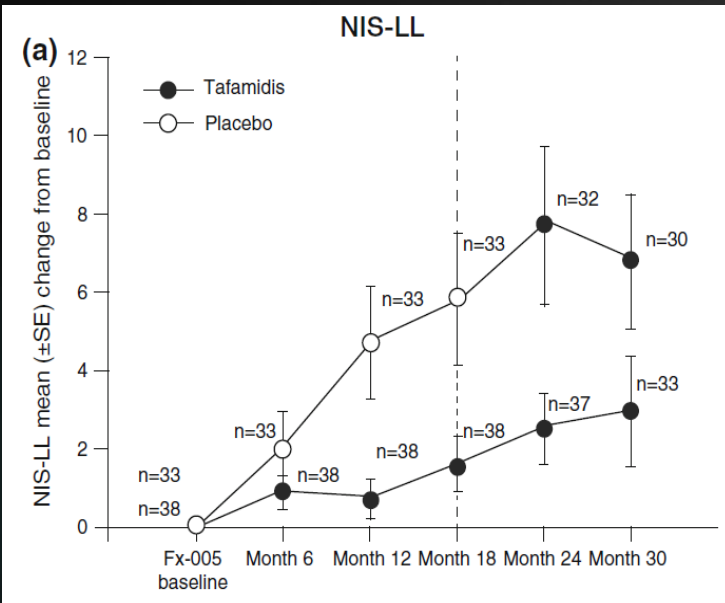


- A. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: lever transplantatie , gene-silencing
- B. Transthyretine stabiliseren

Transthyretine stabiliseren

- ▶ Tafamidis
- ▶ Diflunisal
- ▶ AG-10
- ▶ Tolcapone (fase 2 studies)

Transthyretine stabiliseren tafamidis en diflunisal



J Neurol (2013) 260:2802-2814

N Engl J Med 2018;379:1007-16.

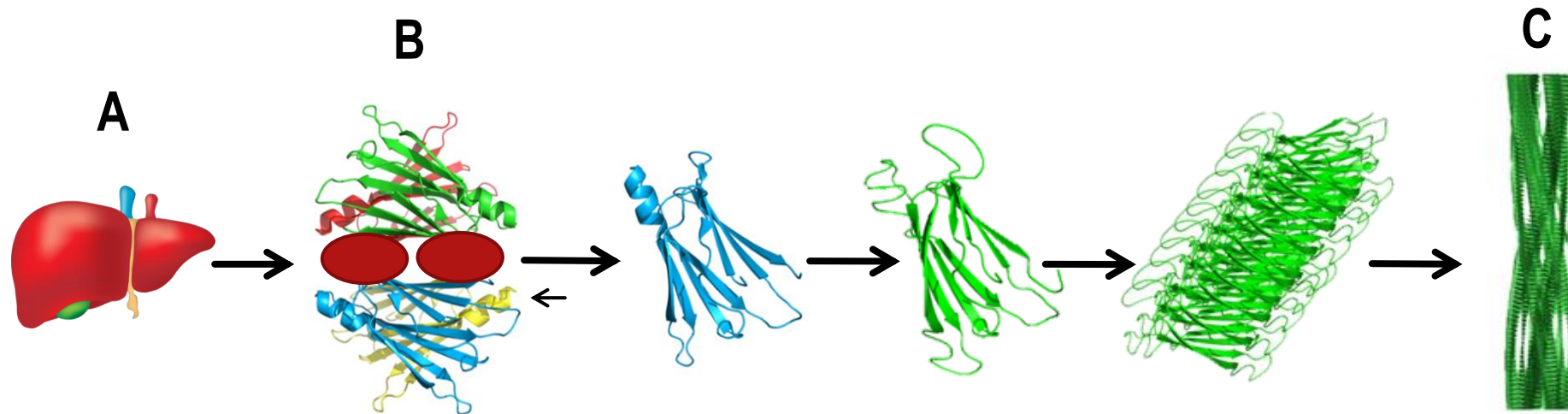
JAMA. 2013 December 25; 310(24): 2658-2667.

Tafamidis:

- Mensen met erfelijke ATTR-amyloïdose en stadium 1 polyneuropathie
- Toediening: tablet
- Bijwerkingen volgens de bijsluiten: urineweginfecties, diarree, buikpijn.
- Komt ook in het hersenvocht en de ogen (lage concentratie)

Behandeling ATTR-amyloïdose

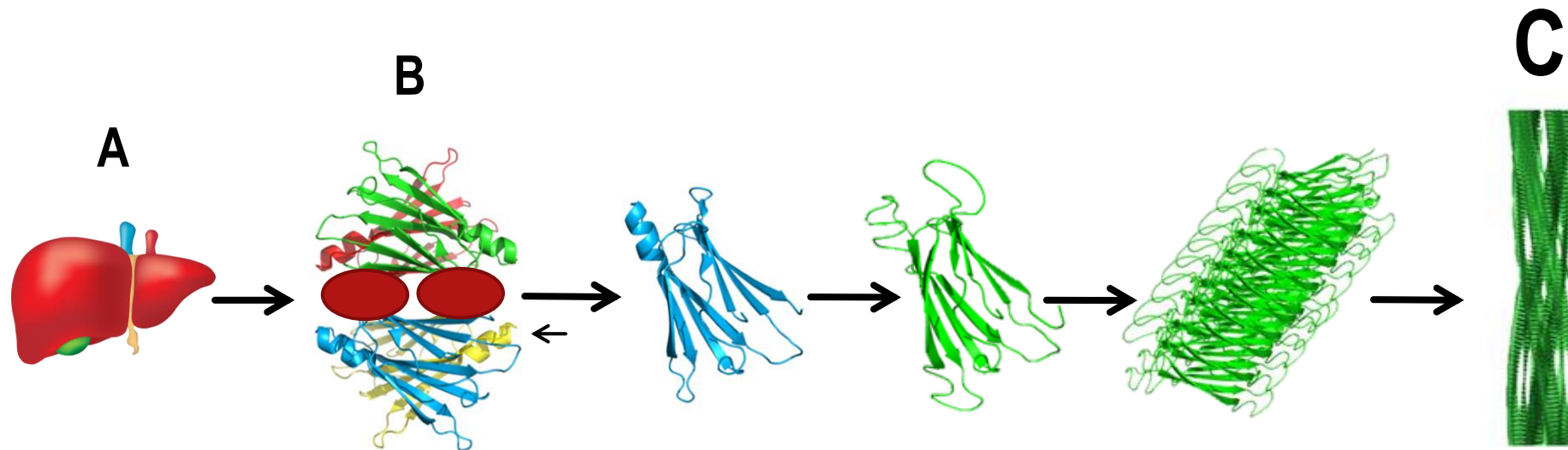
Toekomstige behandelopties



- A. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: lever transplantatie , gene-silencing
- B. Transthyretine stabiliseren
- C. Amyloïd afbreken/opruimen?

Behandeling ATTR-amyloïdose

Toekomstige behandelopties

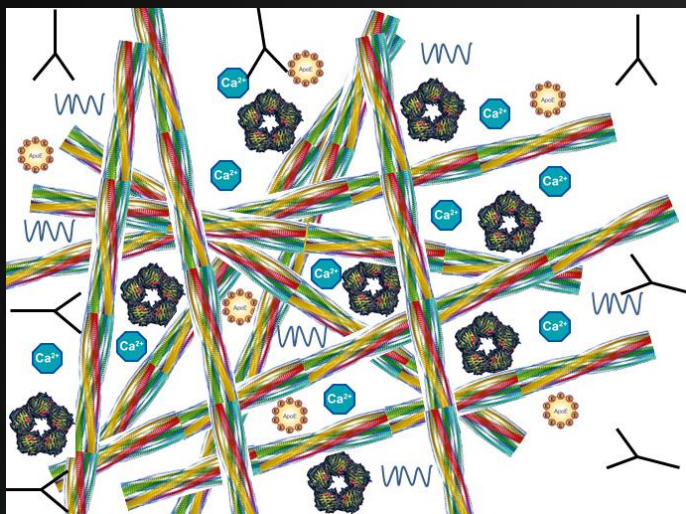


- A. Productie van (verkeerde) transthyretine verminderen: lever transplantatie , gene-silencing
- B. Transthyretine stabiliseren
- C. **Amyloïd afbreken/opruimen?**

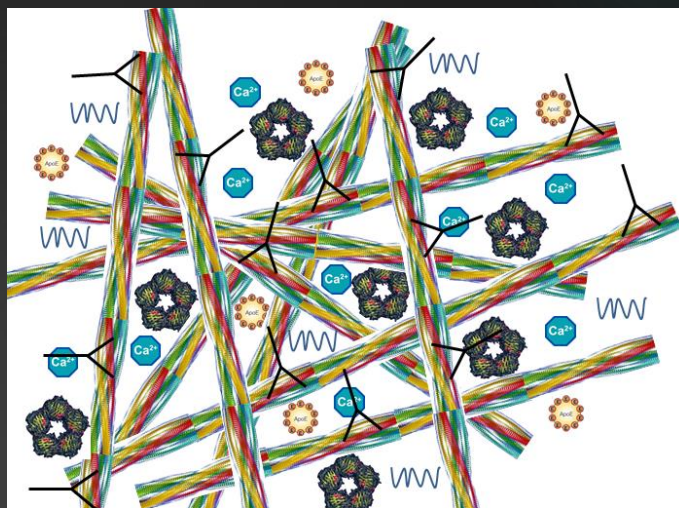
Amyloïd afbreken of opruimen?

- ▶ Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) – stofje in groene thee
- ▶ Doxycycline + tauroursodeoxycholic acid (TUDCA)
- ▶ Afweerstoffen die het afweersysteem aanzetten om amyloïd op te ruimen:
 - ▶ Miridesap + dezamizumab: te grote risico's. Verder onderzoek gestopt.
 - ▶ PRX004: fase 1 studie loopt
 - ▶ GAIM-IgG1-Fc (proclara): fase 1 studie loopt

1.



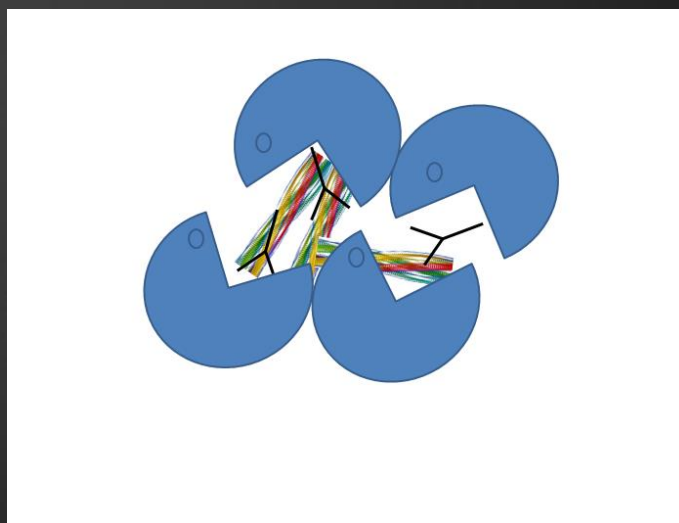
2.



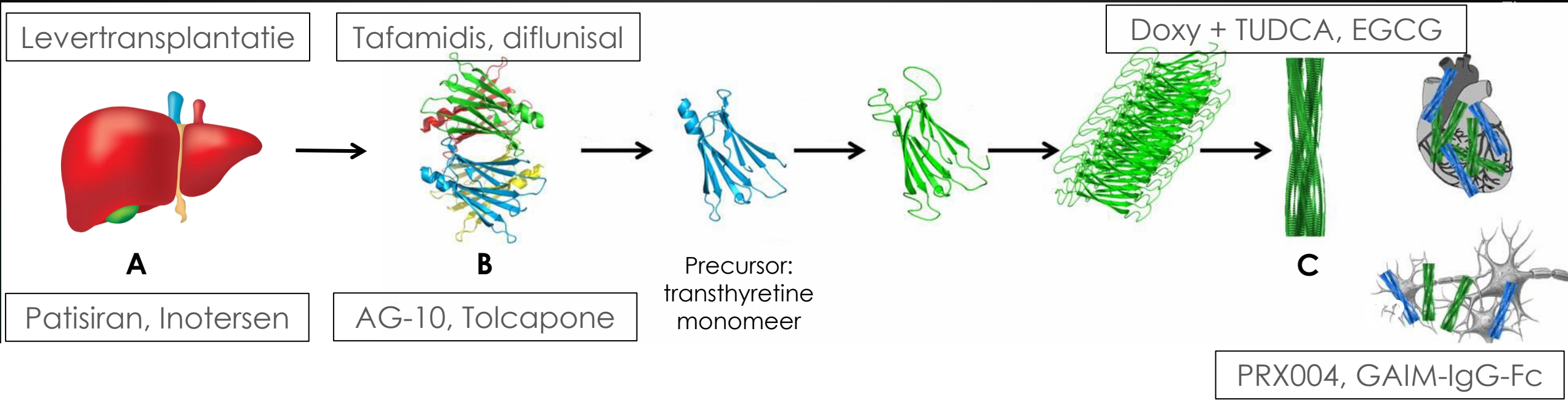
3.



4.

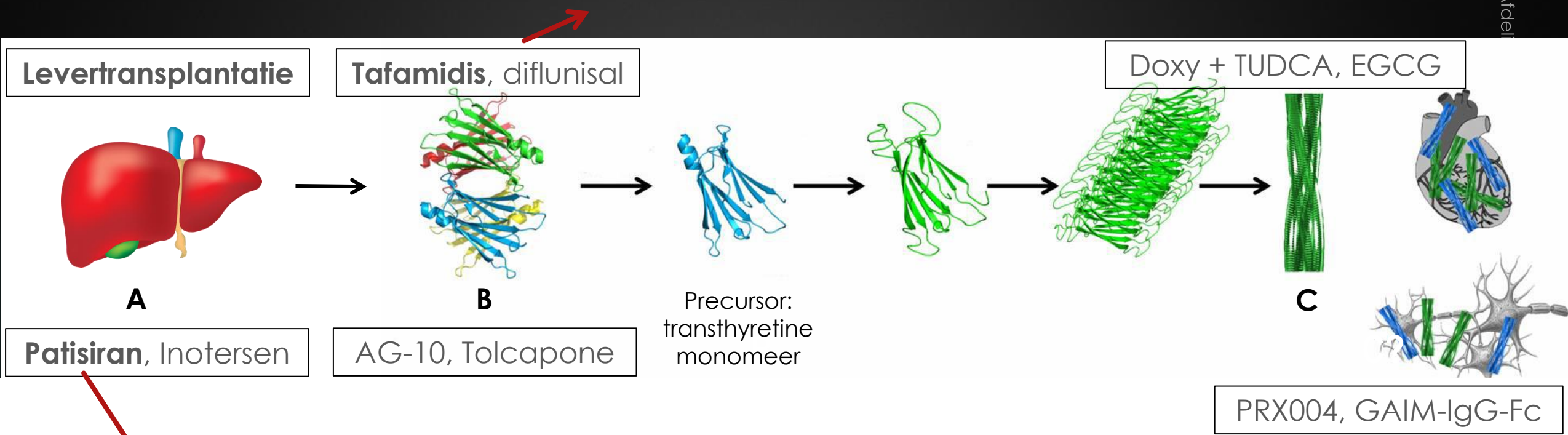


Behandeling ATTR-amyloïdose



Behandeling ATTR-amyloïdose

Erfelijke ATTR-amyloïdose met stadium 1 polyneuropathie



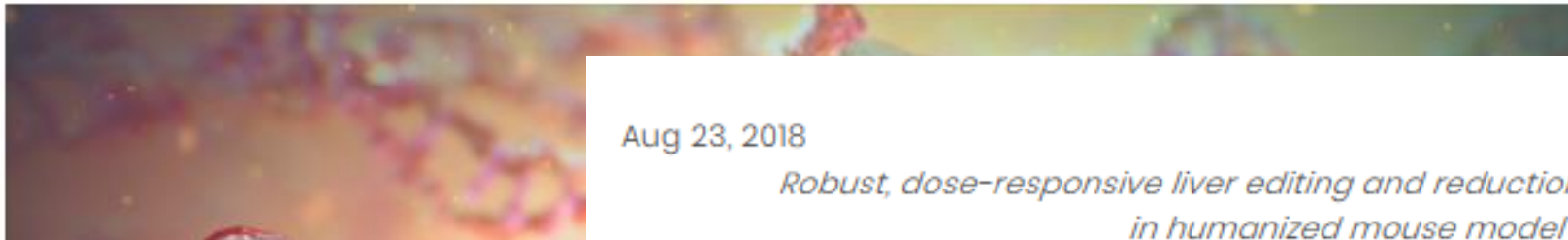
Erfelijke ATTR-amyloïdose met stadium 1 of 2 polyneuropathie

DNA editing: CRISPR-Cas9 - NTLA-1001

Research

Intellia's gene-editing ATTR treatment cuts abnormal proteins in monkeys

by [Amirah Al Idrus](#) | Oct 19, 2018 10:55am



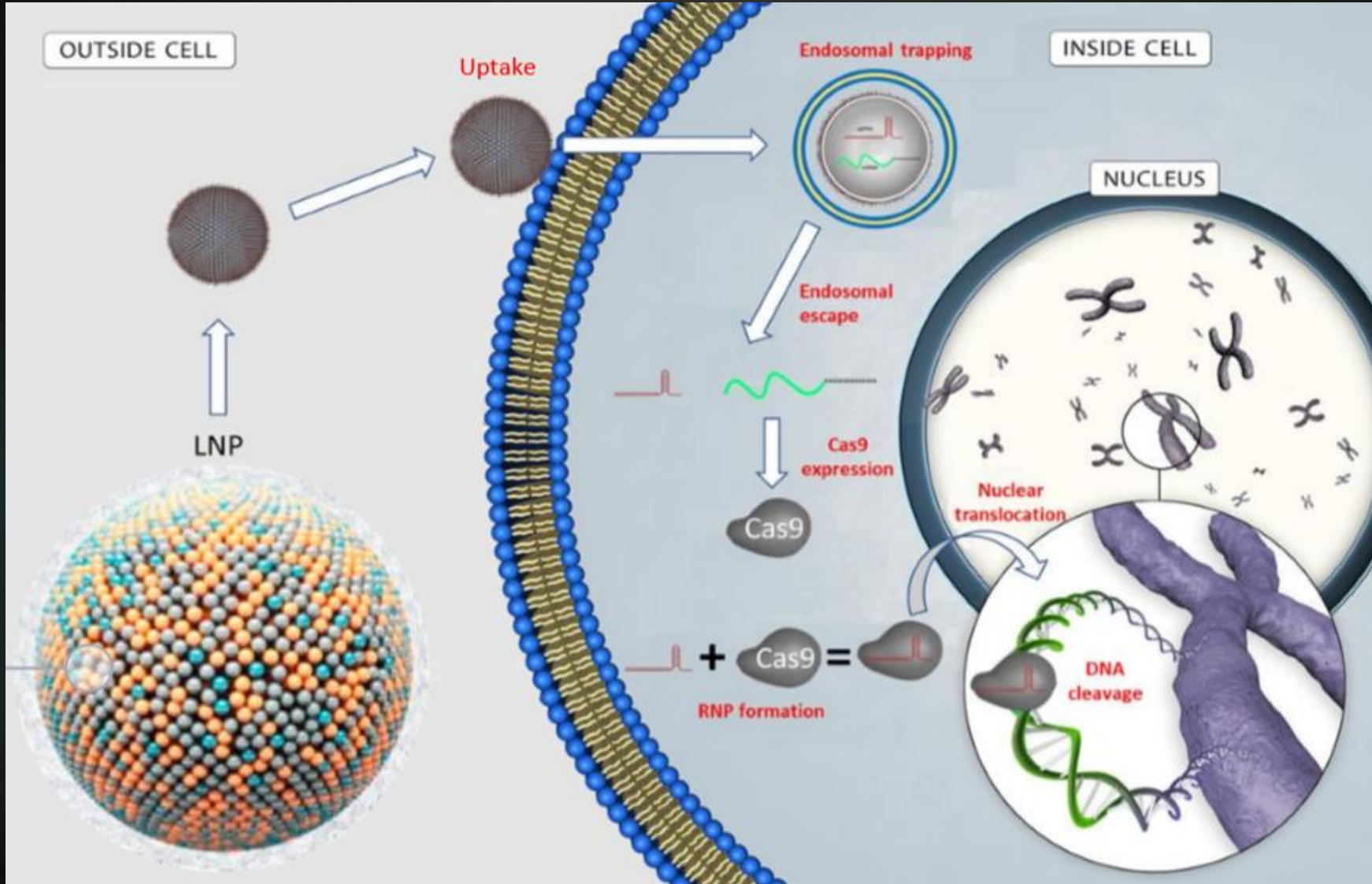
Aug 23, 2018

Robust, dose-responsive liver editing and reduction of TTR protein shown in humanized mouse model

Therapeutically relevant reduction of serum TTR protein correlating with liver editing achieved in non-human primates after a single dose

CAMBRIDGE, Mass., Aug. 23, 2018 (GLOBE NEWSWIRE) -- Intellia Therapeutics, Inc. (NASDAQ:NTLA), a leading genome editing company focused on developing curative therapeutics using CRISPR/Cas9 technology, presented data from studies demonstrating a decrease in amyloid

DNA editing: CRISPR-Cas9



DNA-editing: CRISPR-Cas9

- ▶ Grote en definitieve verandering in het DNA, ook op plaatsen waar dat niet wenselijk is (bijwerking kanker!)
- ▶ Werkt alleen op plaatsen in het lichaam waar het medicijn kan komen
- ▶ Ethische bezwaren

Letter | Published: 16 July 2018

Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements

Michael Kosicki, Kårt Tomberg & Allan Bradley 

Nature Biotechnology 36, 765–771(2018) | [Cite this article](#)

Ondersteunende behandeling

- ▶ Bijvoorbeeld behandeling van:
 - ▶ Neuropathische pijn (amitriptyline, gabapentine, etc)
 - ▶ Lage bloeddruk: (steunkousen, midodrine, zout, fludrocortison)
 - ▶ Misselijkheid: metoclopramide, domperidon
 - ▶ Diarree: loperamide
 - ▶ Urine retentie/incontinentie: katheteriseren
 - ▶ Droge mond/droge ogen: kunsttranen/kunstspeeksel
 - ▶ Hartfalen/ ritme- en geleidingsstoornissen: zoutbeperking, diuretica, amiodaron, PM (ICD)
- ▶ Fysiotherapie
- ▶ Psycholoog/maatschappelijk werk
- ▶ Multidisciplinaire benadering!

Behandeling ATTR-amyloïdose

- ▶ Veld in ontwikkeling
- ▶ Huidige behandelingen gericht op de zenuwen en het hart. Nog geen goede behandeling voor amyloïddepositie in de ogen of hersenen
- ▶ Middelen die nu alleen voor erfelijke ATTR-amyloïdose beschikbaar zijn in de toekomst ook voor wild-type ATTR-amyloïdose
- ▶ Onderzoek naar combinaties van medicijnen
- ▶ Principe van gene-silencing hopelijk ook toegepast bij andere (erfelijke) typen amyloïdose
- ▶ Behandelingen het meest effectief in een vroege fase van ziekte!
- ▶ Ondersteunen zo goed mogelijk te leven met ziekte

www.amyloid.nl

Afdeling Interne Geneeskunde v/h UMCG

