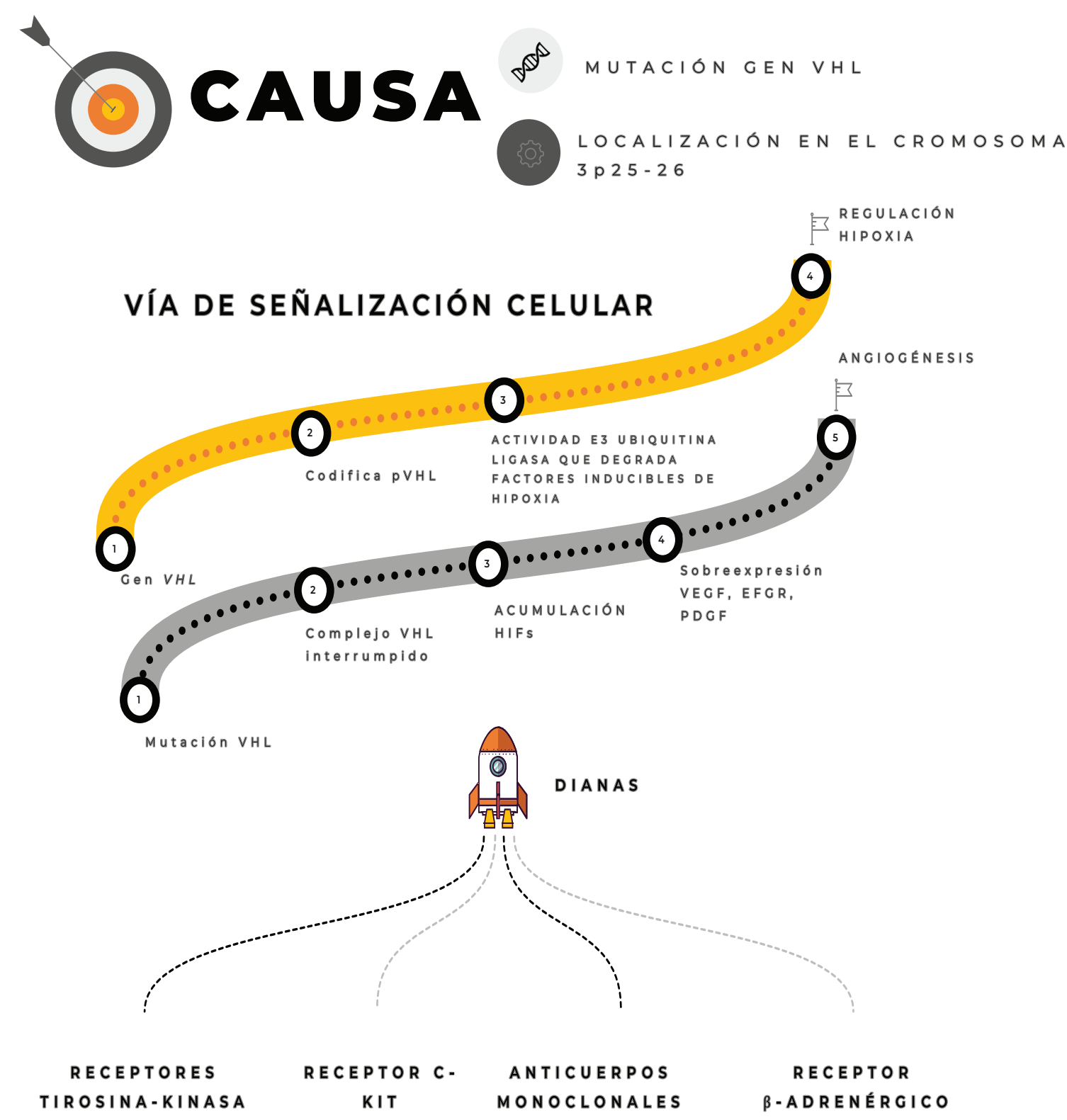




ESTUDIOS SOBRE LOS ABORDAJES EN ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA ENFERMEDAD DE von Hippel-Lindau

Marta Palomo Salgado
Trabajo Fin de Grado.
Facultad de Farmacia UCM
Febrero 2020

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



ONCOGÉNESIS HIPÓTESIS DE KNUDSON MUTACIONES EN AMBOS ALELOS DEL GEN HERENCIA DOMINANTE MUTACIÓN DE NOVO

- TUMORACIONES**
- HEMANGIOBLASTOMAS DE RETINA Y SNC
 - TUMORES DEL SACO ENDOLINFÁTICO
 - CISTADENOMAS PANCREÁTICOS
 - APARATO GENITAL
 - FEOCROMOCITOMAS
 - CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

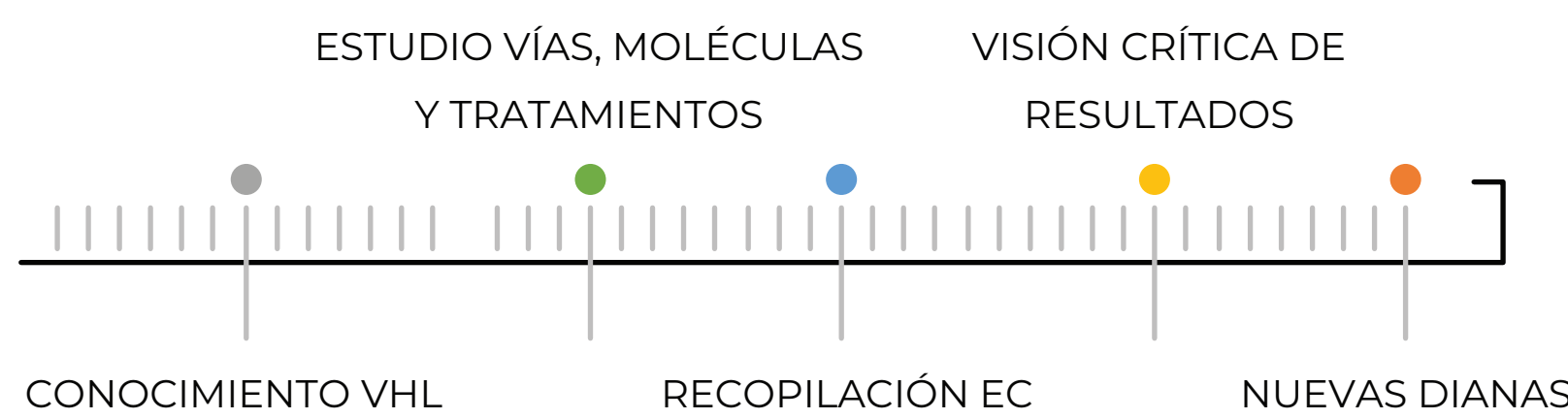
- HISTORIA FAMILIAR DE HBS EN SNC
- DOS HBS EN SNC O RETINA
- DIAGNÓSTICO GENÉTICO

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

ENSAYOS CLÍNICOS



OBJETIVOS



METODOLOGÍA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RANIBIZUMAB

NCT:00089765

ENSAYO CLÍNICO 1
ANTICUERPO MONOCLONAL

ALTA AFINIDAD A VEGF

TRATAMIENTO: HEMANGIOBLASTOMAS CON CAMBIOS EXUDATIVOS Y PÉRDIDA DE VISIÓN

POBLACIÓN: 5 PACIENTES

RESULTADOS: COMO MONOTERAPIA BAJOS EFECTOS BENEFICIOSOS, SÓLO UN PACIENTE DISMINUYÓ EL TUMOR Y CESÓ EXUDACIÓN

1

DOVITINIB

NCT:01266070

ENSAYO CLÍNICO 2
INHIBIDOR TIROSINA-KINASA

AFINIDAD A VEGF, FGFR Y PDGFR

TRATAMIENTO: DOVITINIB PARA TRATAR MÚLTIPLES TUMORES EN DISTINTAS LOCALIZACIONES

POBLACIÓN: 6 PACIENTES

RESULTADOS: NUMEROSOS EFECTOS ADVERSOS, ABANDONO DE TODOS LOS PACIENTES: Toxicity stopping rule

2

SUNITINIB

NCT:01168440

ENSAYO CLÍNICO 3
INHIBIDOR TIROSINA-KINASA

AFINIDAD A PDGFR, VEGF-1, KIT, CSF-1R

TRATAMIENTO: SUNITINIB PARA TRATAR CARCINOMAS RENALES EN PACIENTES SIN MEJORA CON TRATAMIENTO RADIOLÓGICO

POBLACIÓN: 14 PACIENTES

RESULTADOS: 9 PACIENTES RECIST PARCIAL Y TIEMPO LIBRE DE PROGRESIÓN DE DOS AÑOS. MAL PERFIL TOXICOLÓGICO

3

4

PROPRANOLOL

EudraCT Number: 2014-003671-30

ENSAYO CLÍNICO 4
ANTAGONISTA NO SELECTIVO β-ADRENÉRGICO

BLOQUEO DEL RECEPTOR β-1 Y β-2 ADRENÉRGICO

TRATAMIENTO: PROPRANOLOL PARA REDUCIR NIVELES DE HIF Y REGULANDO LA EXPRESIÓN GÉNICA

POBLACIÓN: 7 PACIENTES

RESULTADOS: TUMORES ESTABLES Y DESAPARICIÓN TOTAL DEL EXUDADO ÚNICAMENTE SIENDO OBSERVADA HIPOTENSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

CONCLUSIONES

ENFOQUE COMPLEJO, VACÍOS TERAPÉUTICOS
NECESIDAD DE DIAGNÓSTICO PRECOZ

MOLÉCULAS CON CIERTA EFICACIA PERO ALTO
PERFIL DE TOXICIDAD

EL PROPRANOLOL SE PRESENTA COMO FÁRMACO
PROMETEDOR, APROBADO MEDICAMENTO HUÉRFANO

NO SE DISPONEN DE FONDOS NECESARIOS PARA
AVANZAR, MAYOR VISIBILIDAD ENFERMEDADES Raras

[1] U. E. Paulista, P. D. E. P. Em, and C. Biológicas, "Title: Enfermedad de von Hippel-Lindau. Guía básica para profesionales de la salud," no. December, 2013.

[2] M. Louisa et al., "Von Hippel-Lindau disease (VHL)," España Farm. Hosp., pp. 25-28, 2017.

[3] C. Martínez-Nieto, "Ensayos Clínicos En España," Soc. Española Farm. Hosp., pp. 1-33, 2014, doi:10.1158/0008-5472.SABCS15-55-3.

[4] E. Grande Pulido, A. Martín Centeno, P. Maroto Rey, and E. Solsona Narbon, "Biología molecular del carcinoma de células claras renales: Principios para un tratamiento selectivo," Actas Urol. Esp., vol. 31, no. 3, pp. 233-243, 2007, doi:10.1016/S0004-4860(07)73228-8.

[5] EMA, "Ranibizumab: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1," Agencia Eur. Medicam., pp. 1-33, 2014, doi:10.1158/0008-5472.SABCS15-55-3.

[6] W. T. Wong, K. J. Liang, K. Hammel, H. R. Coleman, and E. Y. Chew, "Intravitreal Ranibizumab Therapy for Retinal Capillary Hemangioblastoma Related to von Hippel-Lindau Disease," Ophthalmology, vol. 115, no. 11, pp. 1957-1964, 2008, doi:10.1016/j.ophtha.2008.04.033.

[7] P. Pillé et al., "Pilot study of dovitinib in patients with von Hippel-Lindau disease," Oncotarget, vol. 9, no. 34, pp. 23390-23395, 2018, doi:10.18632/oncotarget.20171.

[8] EMA, "Sunitinib: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1," Agencia Eur. Medicam., pp. 1-33, 2014, doi:10.1158/0008-5472.SABCS15-55-3.

[9] MINISTERIO DE SANIDAD POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD, "Ficha Técnica: Propranolol," Agencia española Medicam. y Prod. Sanit., pp. 1-12, 2012.

[10] E. N. Hissomatos, R. K. Maturi, and V. Pata, "Long-Term Use of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Von Hippel-Lindau Associated Retinal Hemangioblastomas," Open Ophthalmol., vol. 4, no. 1, pp. 66-69, 2015, doi:10.2174/18743640100400066.

[11] EMA, "Ranibizumab: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1," Agencia Eur. Medicam., pp. 1-33, 2014, doi:10.1158/0008-5472.SABCS15-55-3.

[12] B. Y. S. Kim, E. Jonasch, and I. E. McCutcheon, "Phase II study of intravitreal hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease," Target. Oncol., vol. 7, no. 2, pp. 201-204, 2012, doi:10.1007/s12323-012-0214-0.

[13] A. M. Cuesta et al., "The 2 adrenergic receptor antagonist IC-118,523 blocks the constitutively activated HIF signaling in hemangioblastomas from von Hippel-Lindau disease," Sci. Rep., vol. 9, no. 1, pp. 1-13, 2019, doi:10.1038/s41598-019-44648-8.

[14] A. Fraga, R. Ribeiro, and R. Medeiros, "Hypoxia tumoral: Papel del factor inducible por hipoxia," Actas Biológicas Españolas, vol. 33, no. 9, pp. 940-951, 2009, doi:10.1016/S0001-4860(09)70989-8.

[15] P. Park, S. Zhar, B. Pak, E. Ault, D. Humphrey, J. Samp, P. Hart, T. et al., (2020) Constitutional von Hippel-Lindau (VHL) Gene Deletions Detected in VHL Families by Fluorescence In Situ Hybridization. Retrieved 4 February 2020, from https://cancerres.aacrjournals.org/content/59/21/5560.10

[16] V. Albitrana et al., "Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from von Hippel-Lindau patients," Orphanet J. Rare Dis., vol. 10, no. 1, pp. 1-12, 2015, doi:10.1186/s13023-015-0343-5.

[17] Roma A, et al. (2020). First-Line sunitinib in patients with renal cell carcinoma (RCC) in von Hippel-Lindau (VHL) disease: clinical outcome and patterns of radiological...