



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



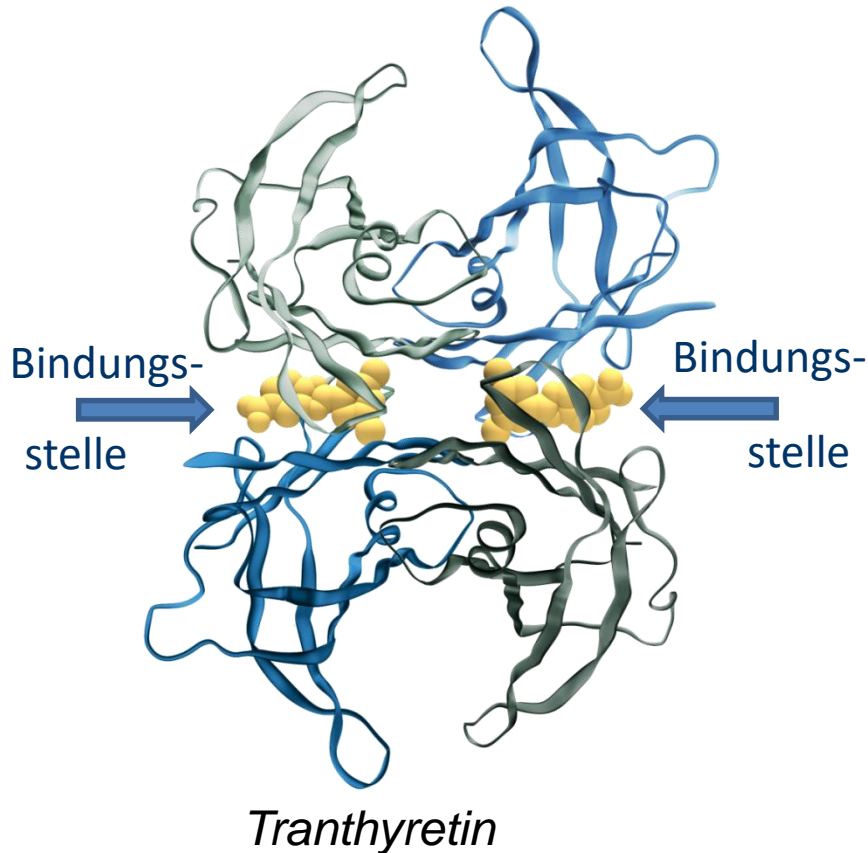

AMYLOIDOSE ZENTRUM
Universitätsklinikum Heidelberg

Wildtyp-Transthyretin- Amyloidose (ATTRwt)

08.09.2022

Dr. med. Fabian aus dem Siepen

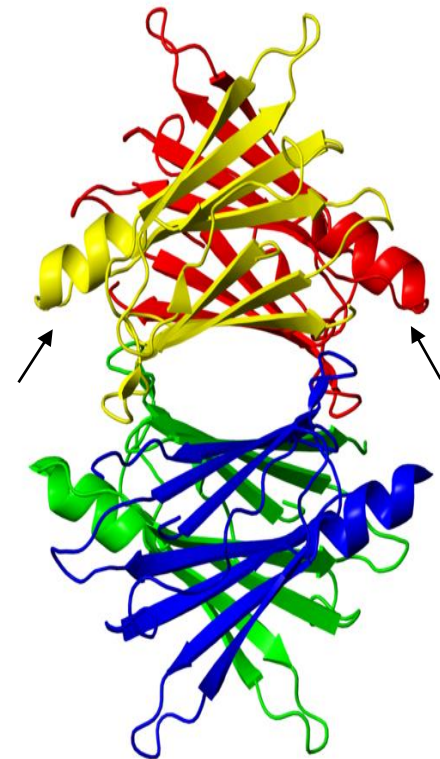
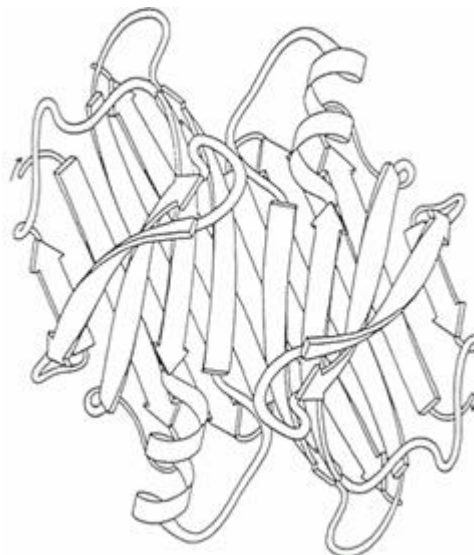
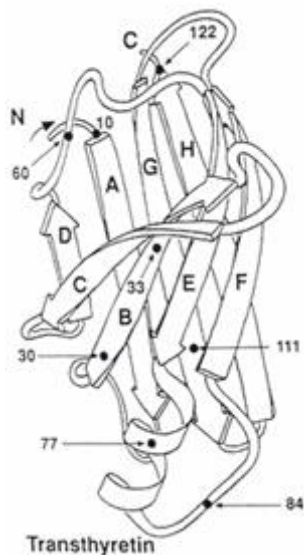
Transthyretin: physiologische Funktionen



- physiologisch aktive Form besteht aus vier identischen Untereinheiten
 - Bildungsort fast ausschließlich in der Leber (<1% Plexus Choroideus)
 - Transportprotein für Thyroxin und retinolbindendes Protein/Vitamin A
 - weniger als 1% der Transthyretin-Tetramere transportieren Thyroxin, Großteil des Thyroxins wird über das thyroxinbindende Globulin und Albumin transportiert
- Transthyretin liegt zum Großteil ungebunden vor

Transthyretin: Struktur

- physiologisch überwiegend Tetramer
- Stabilisierung durch Bindung von Thyroxin und anderen Substanzen



Monomer

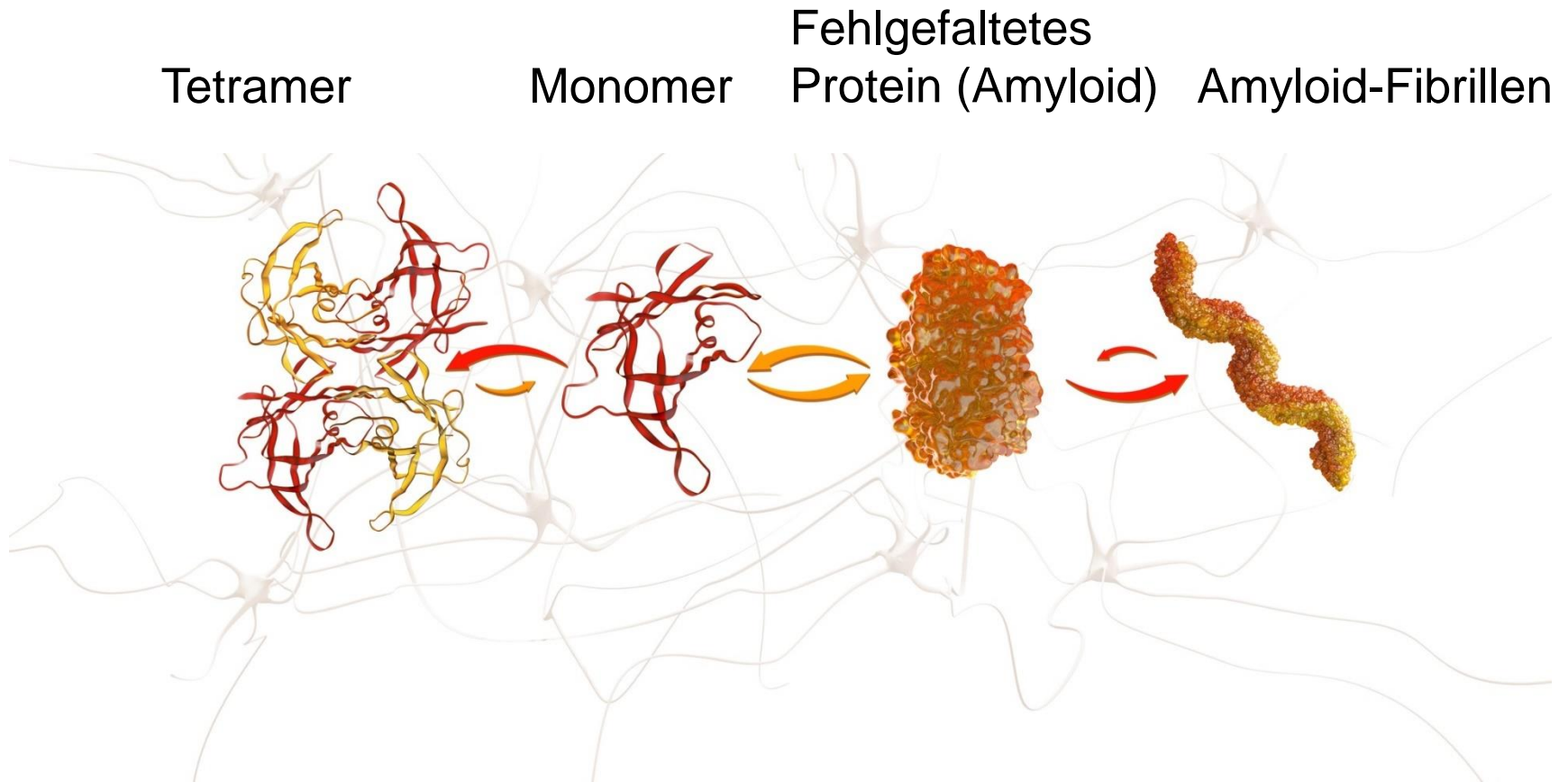


Dimer



Tetramer

Trasthyretin: Amyloidogenität

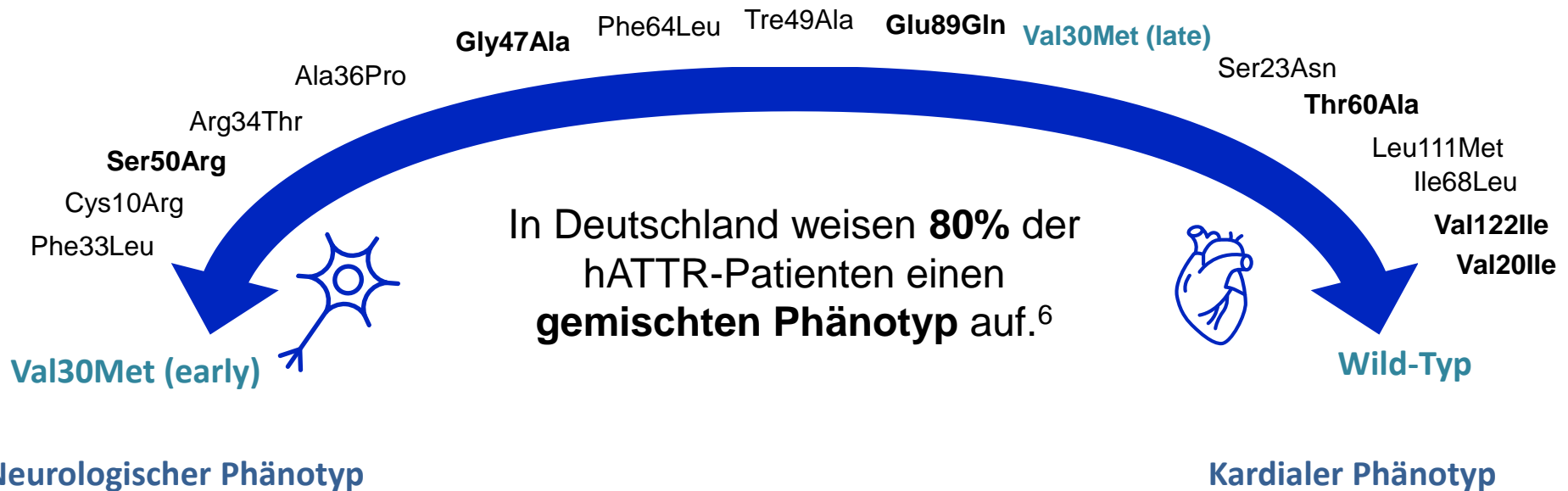


Zwei Formen der Erkrankung sind bekannt:

-> hereditäre Form, **ATTRv** bei Vorliegen einer Mutation im TTR-Gen

-> wildtyp-Form / „Altersamyloidose“, **ATTRwt**

Genotyp-Phänotyp Assoziation bei der ATTR

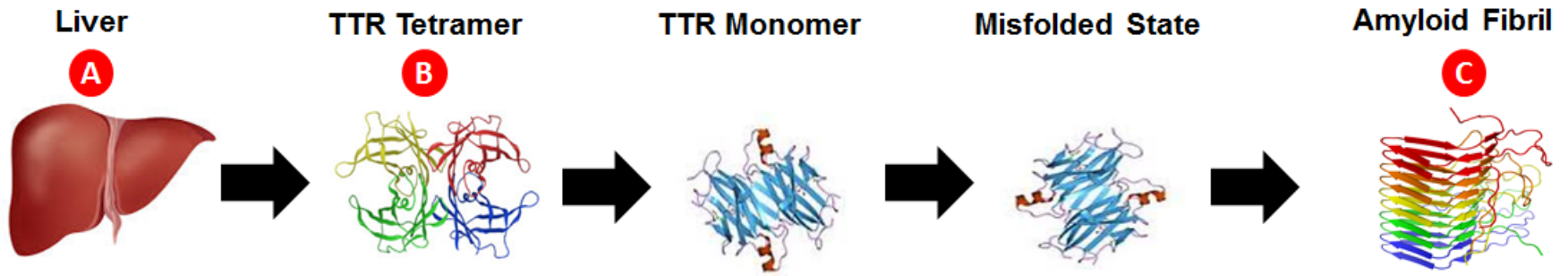


Organbeteiligung bei ATTRwt

- Primär: **Herz**
- Sekundär: “Weichteile”
- Karpaltunnelsyndrom, Spinalkanalstenose, Schultergelenke, Bizepssehne
- Keine Infiltration der Nerven wie bei ATTRv, keine Beteiligung von Niere, Magen-Darm-Trakt, etc.

Therapieansätze bei ATTR Amyloidose

Amyloidogenic TTR Cascade



RNA-Therapie:

- Inotersen
- Patisiran

Studien:

- HELIOS-B (Ph III)
- IONIS-CS2 (Ph III)
- CRISPR (Ph I)

TTR-Stabilisatoren:

- Tafamidis

Studien:

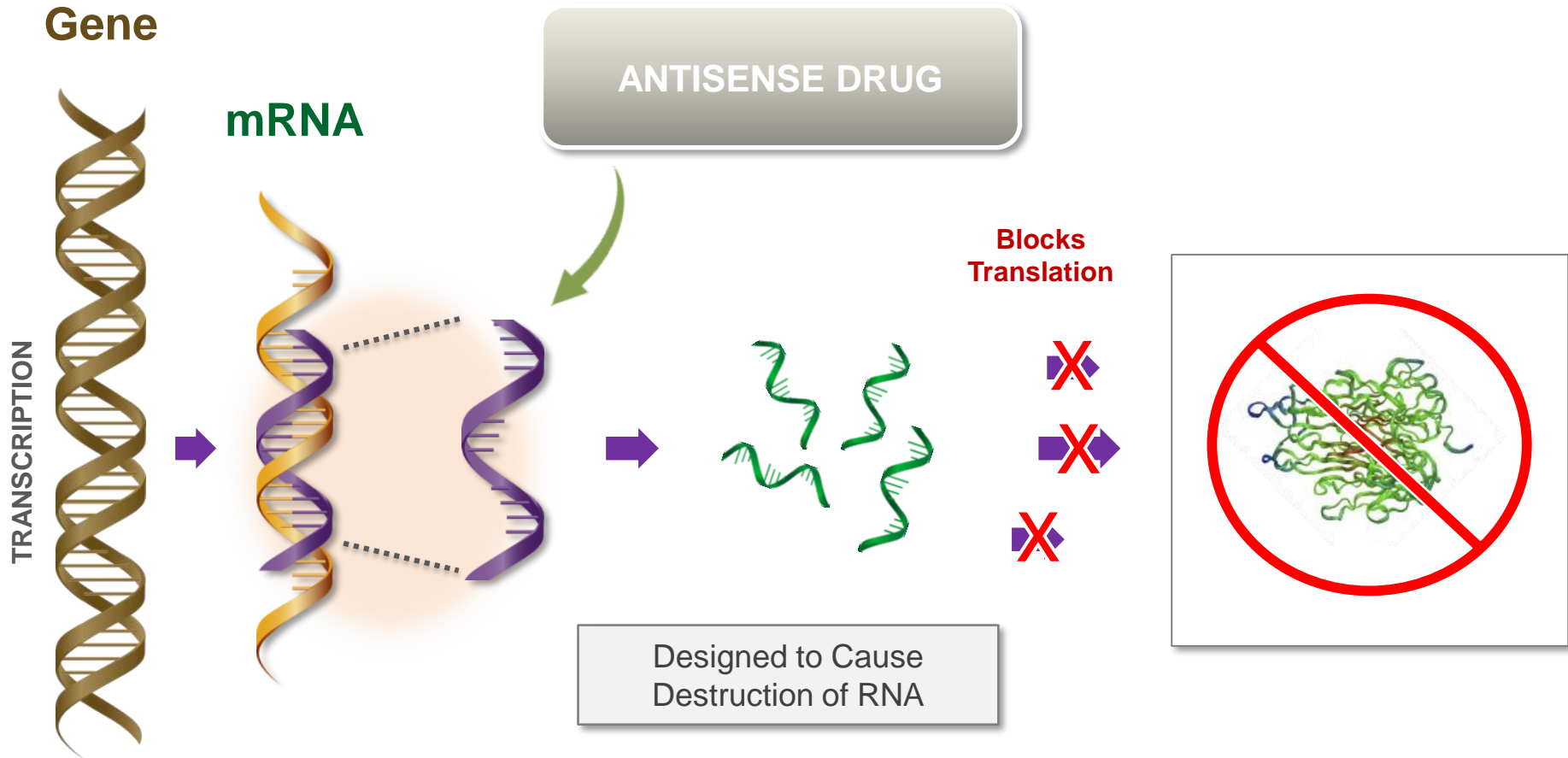
- Acoramidis (AG-10)

Antikörper

Studien:

- NI006 (Ph I)
- PRX004 (Ph. II)

RNA-Therapie



Was gibt es neues?

Inotersen bei ATTRwt:

- Schlechtes Sicherheitsprofil

Patisiran bei ATTRwt (APOLLO-B):

- Erste Daten der Zwischenauswertung

CRISPR:

- Phase II Studie mit ATTRwt geplant. Bisher Knockdown von 85% mit gutem Sicherheitsprofil

Antikörper:

- Drei verschiedene Antikörper in der Entwicklung

Was gibt es neues?

- Die Diagnose ATTRwt wird weltweit früher und häufiger gestellt
- Die Anzahl der Fehldiagnosen hat abgenommen
- Die Anzahl der notwendigen Arztkontakte hat ebenfalls abgenommen

- -> es gibt eine gestiegene Aufmerksamkeit für die Erkrankung weltweit

Fragen?

??????????