Vanessa: Perfecto a las cinco en punto. Bueno, solo quiero darles la bienvenida a todos esta noche. Estamos muy emocionados de que todos ustedes se unan a nosotros en esta increíble sesión. Mi nombre es Vanessa y seré la anfitriona de la hospitalidad esta noche. Soy especialista en investigación de la fundación. Por lo tanto, estoy muy feliz de verlos a todos en la asistencia. Entonces, se unió a nosotros para la sesión de manejo de enfermedades para niños con la Dra. Lisa Guay Woodford, antes de comenzar, si tiene alguna pregunta durante la sesión, escríbala en el cuadro de chat. Y haré todo lo posible para abordar tantas preguntas como sea posible durante la sesión de preguntas y respuestas. Y le pedimos que mantenga su micrófono silenciado durante la sesión para garantizar que tengamos una buena calidad de audio para todos. Y estoy muy complacido de ceder la presentación a la Dra. Lisa Woodford.

Lisa Woodford: Muchas gracias. Muchas gracias, Vanesa. Entonces, tengo el placer de hablar con ustedes esta noche sobre los aspectos básicos de la atención clínica para niños con ADPKD y ARPKD. Entonces, comencemos de inmediato. He organizado esta presentación en tres partes. Primero, le daré una breve descripción general de lo que es PKD y luego profundizaré en los problemas con ADPKD. Específicamente, los problemas clave en las estrategias de tratamiento actuales de los niños y la promesa de terapias dirigidas y luego hacen el mismo tipo de consideraciones para ARPKD. Entonces, para comenzar a comprender la PKD, primero debemos comprender el riñón normal y el hígado normal, así como comprender los principios fundamentales de la genética. Entonces, permítanme comenzar con el riñón. El riñón realmente se parece a los frijoles.

Son un par de órganos de color marrón rojizo que se encuentran a ambos lados de la columna, justo debajo del diafragma, detrás del hígado y el estómago. Y son del tamaño de un puño si no tiene problemas estructurales con los riñones, la función principal de los riñones es eliminar los desechos del cuerpo a través de la producción de orina. También ayudan a regular la presión arterial, el volumen sanguíneo y la composición química o electrolítica de la sangre. ¿Y cómo pueden hacer esto? Bueno, eliminan los desechos y líquidos de su cuerpo a través de la producción de orina. Regulan continuamente los fluidos del cuerpo y la composición química. Entonces, sodio, potasio, fósforo y calcio. Eliminan drogas y toxinas de su cuerpo. Y producen y liberan hormonas en la sangre de una manera muy regulada.

Así, por ejemplo, la eritropoyetina, que es la hormona que estimula la médula ósea para producir glóbulos rojos, la renina, que regula la presión arterial, y la kalsa , que es una forma de vitamina D que ayuda al intestino a absorber el calcio de la dieta y, por lo tanto, mantener huesos sanos. Cuando pensamos en el riñón manejando agua salada, es realmente una hazaña heroica. El Kill al riñón, filtra la sangre en la estructura llamada glomérulo. Y a nivel del glomérulo. Lo que se filtra a diario en el riñón adulto típico son unos 1500 gramos de sal. Entonces, para decirlo en términos más manejables, eso es alrededor de 50 onzas de sal, y esa sal está contenida en alrededor de 200 cuartos o 200 litros 50 galones de líquido.

El riñón hace su magia, el líquido viaja a lo largo del curso de esta nefrona, los líquidos se reabsorben, las sales se reabsorben o no dependiendo del equilibrio en el cuerpo. Y al final, lo que se excreta aquí al final de este conducto colector es orina. Y en esa orina en los adultos estadounidenses típicos estaba comiendo la dieta estadounidense típica. No, las patatas fritas y la hamburguesa. Excretamos unos seis gramos de sal, lo que equivale a una cucharadita, y eso está contenido en unos dos cuartos de galón o dos litros. Entonces, una tarea notable que el gatito puede lograr. En cuanto al hígado. Es uno de los órganos más grandes y complejos del cuerpo. Pesa alrededor de una libra. Está hecho de una masa esponjosa que tiene forma de pan y se asienta justo debajo del lado derecho de la caja torácica para muchas funciones que son necesarias para la vida en el sitio web. En el tejido rojizo aquí, el tejido rojo ladrillo.

Esta es una especie de fábrica del hígado y ayuda a procesar los carbohidratos, las grasas y las proteínas que se absorben de los alimentos en el intestino y los convierte en materiales que el cuerpo necesita para vivir. Los materiales que son una especie de bloques de construcción de las estructuras que el cuerpo necesita en estas estructuras se llaman conductos biliares. La bilis se secreta para ayudar con la digestión de las grasas. La estructura roja del hígado también produce factores necesarios para la coagulación. Almacena vitaminas y, lo que es más importante, en términos de pensar en los medicamentos que tomamos, es muy importante para descomponer las toxinas y los medicamentos que tomamos en el curso de nuestra vida diaria. Ahora, si cambiamos del riñón normal y el hígado normal a pensar en los principios de la genética, tenemos como humanos unos 20,000 genes que vienen en estructuras emparejadas, cada uno se llama alelo.

Y en el curso de la reproducción, usted hereda un alelo de su padre y un alelo de su madre de manera totalmente aleatoria, en la forma dominante de poliquistosis renal, que se muestra aquí en este cuadrado superior, parte del diagrama, el padre es portando una versión anormal de un gen PKD, y lo transmite completamente al azar a su hijo, quien ahora se convierte en su hijo afectado. Mientras que el padre transmite el alelo normal que se muestra aquí en azul a su hija, por lo que ella no se ve afectada. Esta es la transmisión dominante. En la forma recesiva de la enfermedad, cada padre porta una copia anormal del gen. Y nuevamente, completamente al azar, pueden transmitir una copia efectiva o una copia no afectada a la descendencia, hay un 25% de posibilidades de que tanto la madre como el padre transmitan sus copias anormales a un niño y, por lo tanto, ese niño se vea afectado.

Entonces, ¿por qué con este tipo de manual básico como telón de fondo, qué es la enfermedad renal poliquística y qué sale mal? Bueno, en el riñón, la estructura de esta nefrona puede tener quistes que se forman como una especie de pompa de jabón o como un chicle que brota de la continuidad de la nefrona o la delimitación de esta última parte de la nefrona llamada conducto colector. En el hígado, el tejido rojizo, que es aproximadamente el 95% de la masa del hígado, generalmente no se ve afectado. El problema de la poliquistosis renal realmente implica estas estructuras de los conductos biliares, como veremos en un minuto. Y cuando pensamos en la enfermedad renal poliquística, ha escuchado términos como enfermedad renal poliquística del adulto y enfermedad renal poliquística infantil. Por lo general, la enfermedad renal poliquística del adulto se refiere a la forma dominante de PKD.

Pero realmente no es la forma correcta de describirlo. Porque, de hecho, mientras que la mayoría de los pacientes sintomáticos tienen problemas clínicamente significativos, al principio de la edad adulta, hay un subgrupo de niños que acude a atención médica porque ellos también tienen problemas relacionados con su ADPKD. De manera similar, pero de forma inversa, mientras que la ARPKD es en gran medida un trastorno que recibe atención médica en los primeros años de vida. Hay un subconjunto clínicamente significativo más pequeño, pero clínicamente significativo, de adolescentes y adultos jóvenes que acuden a atención médica por primera vez, más adelante en su curso de vida. Entonces, si pensamos en ADPKD, profundicemos en los problemas clave en los niños. Entonces, la forma dominante de poliquistosis renal tiene una prevalencia en la población de alrededor de uno y 800 a uno y 1000.

En términos de genética molecular, existen principalmente dos genes que están involucrados, PKD-1 y PKD-2. GANAD, que ha sido objeto de conversaciones aquí en PKD connect a lo largo de los años, representa probablemente menos del 1 % de los casos. Y además, hay algunos genes causantes de enfermedades aún más raros que están involucrados en la ADPKD. Pero principalmente la ADPKD es un trastorno causado por uno de estos dos genes. Y como consecuencia del efecto DID en uno de estos dos genes, puede ver el desarrollo de quistes similares a pompas de jabón en cualquier lugar a lo largo de esta nefrona, aunque en general, es principalmente en la segunda mitad de la nefrona. Como resultado, los riñones pueden tener un tamaño muy, muy grande, o pueden tener un tamaño normal con solo unas pocas pompas de jabón, según la gravedad de la enfermedad y, francamente, la edad del paciente.

Lo que es importante tener en cuenta es que este tipo de anormalidad de pompas de jabón solo afecta a alrededor del 1 al 2% de las nefronas, por lo que realmente se convierten en una especie de matones en el carro de manzanas que causan problemas no solo para las estructuras de nefronas que están adyacentes a ellos, pero desencadenando también un proceso de inflamación y fibrosis. Y, en conjunto, eso es probablemente lo que provoca en algunos pacientes una disminución de la función renal. Otras asociaciones en la forma dominante de la enfermedad renal poliquística que aquí en el curso de la poliquistosis renal pueden ser quistes biliares y quistes pancreáticos, aneurismas vasculares, hernias e infertilidad masculina. Pero en general, estos no son problemas clínicamente significativos para los niños en los niños. ADPKD es en gran parte una enfermedad renal. Y cuando pensamos en las manifestaciones de ADPKD relacionadas con la edad, realmente se pueden dividir en tres grupos.

Hay un subgrupo de niños que tienen una enfermedad de aparición muy temprana, se presentan en el período prenatal o en el primer año de vida. Tienen una frecuencia muy alta de presión arterial alta, y alrededor del 25% de ellos pueden pasar a una enfermedad renal en etapa terminal para desarrollar una enfermedad renal en etapa terminal. Para cuando están a punto de convertirse en adultos, la mayor parte de los pacientes con ADPKD clínicamente significativos son diagnosticados en la infancia. Y lo han diagnosticado en la infancia porque tienen sangre en la orina, proteínas en la orina, presión arterial alta y, en raras ocasiones, cálculos renales. Estos niños, cuando los mira desde una perspectiva de imágenes, particularmente con imágenes sensibles, como la resonancia magnética, puede ver quistes hepáticos. Pero, de nuevo, estos son inusuales.

Es inusual que estos quistes hepáticos sean clínicamente sintomáticos. Cuando pensamos en el manejo de ADPKD. Esta tabla es una compilación de información y datos de una variedad de estudios de adultos. Entonces, la hipertensión, sabemos qué tipos de tratamientos debemos usar, esta terapia de primera línea, el dolor abdominal y el dolor en el costado. Conocemos los diferentes tipos de causas para el dolor agudo o crónico y cómo manejar ese quiste, hemorragia y material grueso o sangre que es visible en la orina, cálculos renales, infección del quiste, la progresión a la etapa terminal de la enfermedad renal es muy baja. riesgo de cáncer de células renales. Y tenemos marcadores para identificar cuándo eso podría ser un problema.

Y en años más recientes, realmente hemos aprendido a controlar el aumento progresivo del tamaño de los riñones mediante el control del crecimiento del sistema utilizando una clasificación desarrollada por investigadores de la Clínica Mayo. Pero les señalaría que estos datos se aplican a los adultos, se derivan de los adultos y se aplican a los adultos. Y en este punto, tendemos a extrapolar estos hallazgos de adultos a los niños para que podamos pensar en su manejo de la manera más integral. Pero estos no son datos de la infancia. Reconociendo esa limitación, ha habido un informe reciente de una declaración de consenso internacional sobre el diagnóstico y manejo de ADPKD en niños y jóvenes. Y esencialmente la clave.

Los tres puntos clave de este informe realmente encantador son que los niños con antecedentes familiares positivos deben ser monitoreados para detectar hipertensión y proteínas en la orina, que si desarrollan hipertensión, proteinuria o hiperfiltración, ese hallazgo basado en estudios de laboratorio que el los riñones están trabajando especialmente en que esta es la clase de medicamentos que puede ser más eficaz. Se debe alentar a los niños con ADPKD, como a todos los niños, a lograr una ingesta dietética de sal relativamente baja. En los Estados Unidos, nuestra dieta en general es demasiado pesada en cuanto a la sal que comemos. Por lo tanto, esta no es una referencia particular para los niños con ADPKD, sino solo para decir que todos los niños deben tener una ingesta dietética de sal relativamente baja. Y podemos hablar de eso en la respuesta a la pregunta si la gente tiene preguntas.

Ahora, cuando pensamos en la biología de la PKD, hemos aprendido a lo largo de los años, comenzando en modelos animales y extendiéndonos a los ensayos clínicos, que este diagrama de señalización celular tiene varios objetivos farmacológicos. El primero de ellos es la producción de ANP cíclico. Y eso es generado por el receptor de vasopresina dos. Y ese receptor de vasopresina dos puede ser bloqueado por un fármaco que se llama genérico y como inicialmente su nombre genérico es tolvaptán. Activadores M-TOR. Esta es una vía aquí que también está involucrada en la esclerosis de la tuberculosis y medicamentos como las enviroximas, al menos en estudios con animales, pueden bloquear la actividad de M-TOR y, por lo tanto, disminuir la capacidad de la célula para replicarse a sí misma de una manera un tanto descontrolada.

Y luego, más recientemente, se han realizado estudios que analizan este receptor fuera de lugar en la superficie de la célula que mira hacia la orina y bloquean la señalización de ese receptor, nuevamente, basados en estudios con animales, y ha habido algunos estudios muy preliminares en humanos. . Ahora, cuando pensemos en realidad, permítanme detenerme aquí. Cuando pensamos en los niños, ha habido un estudio reciente, de hecho, acabamos de enviarlo para su publicación, analizando este medicamento, genérico o tolvaptán. Es un estudio que se hizo en Europa, alrededor de 90 niños 65, o 66 de ellos tenían entre 12 y 17 años, y el resto tenían entre cuatro y 11 años, fue un estudio relativamente pequeño. Pero lo que podemos decir es que el tolvaptán, en las dosis que se usaron en ese estudio, es fisiológicamente activo.

Y para que sepamos que se une al receptor V2 y tiene un efecto fisiológico. También sabemos que nuevamente, un número limitado de pacientes, no es un estudio grande, un estudio relativamente pequeño, pero que el aumento en el tamaño de los riñones de los niños que tomaron tolvaptán tendió a ser moderado, no aumentaron el tamaño de sus riñones . , tan rápido como los niños que reciben placebo. Y, por último, uno de los grandes efectos secundarios que estoy seguro de que todos ustedes han oído hablar del tolvaptán es que realmente hace que orinen como un bandido, por así decirlo. Se llama agua, dice Risa, un tremendo efecto operístico. Eso es parte del camino al que se dirige. Eso es parte de cómo funciona ese camino. Y una de las preocupaciones era qué tan bien tolerarán los niños ese efecto secundario operístico.

Y resulta que era razonable, era razonablemente bien tolerado. Y hubo muy pocos niños que abandonaron el estudio debido a sus problemas con Aqua Rhesus. Por lo tanto, esto es muy prometedor para futuros estudios a mayor escala para observar a niños con ADPKD. Pero creo que, en general, la recomendación actual es que este tipo de medicamento, debido a que tiene efectos secundarios, debería reservarse para los niños que tienen ADPKD que progresa muy rápidamente. Hay niños, ciertamente los cuido donde pueden ser tratados fuera de etiqueta, porque en los Estados Unidos, el tolvaptán aún no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años, pero realmente deben seleccionarse cuidadosamente para pacientes rápidamente progresivos. enfermedad. No hay consenso sobre el uso de estatinas.

Para aquellos de ustedes que son padres de niños con ADPKD, que tienen ADPKD, las estatinas son probablemente parte de su arsenal terapéutico. Y a pesar de los datos muy alentadores de estudios en animales, no hay buenos datos en humanos adultos para decir que los inhibidores de M-TOR, o los análogos de estatinas somáticas, en realidad no hablamos de esto, pero no se recomiendan ni siquiera para usarlos fuera de etiqueta en los niños. Y solo quiero llamar su atención sobre el uso de tolvaptán en la enfermedad de aparición muy temprana. Y este es un pequeño querubín que se informó en el Reino Unido, que nació no con una sino con dos copias anormales del gen PKD uno, y tenía agrandamiento renal masivo, hipertensión, compromiso respiratorio con hiponatremia, y fue tratada con tolvaptán desde un mes de edad a 12 meses de edad, y esencialmente lo toleró bien y mejoró.

Ese es un caso importante, tanto para el tratamiento de niños que tienen ADPKD con tolvaptán. Y debido a que tenía una enfermedad tan grave, verán en un momento, es parte de la base que nos permitió desarrollar un protocolo para un ensayo clínico en la forma recesiva de la enfermedad renal poliquística. Entonces , ya estamos con los ensayos clínicos. Bueno, a partir de este mes, hay 22 ensayos que están abiertos e inscritos o que se cerraron recientemente, la mayoría de ellos involucran estudios de tolvaptán, pero hay estudios que analizan la curcumina, la privastatina , la docselona y la terapia de fluidos, solo la terapia de fluidos por en sí mismo, así como una medicina a base de hierbas que se está investigando en China. Entonces, hay actividad de ensayos clínicos en ADPKD en niños. Y hay un registro, hay un registro mundial que ha sido establecido por Jelala Makely en Bélgica, hasta la fecha ha reclutado a casi 1500 pacientes, somos un sitio en América del Norte, hasta la fecha, he reclutado a casi 40 pacientes.

Y con la ayuda de la fundación, estamos reclutando más pacientes y la idea es recopilar a estos pacientes y su información clínica para que podamos clasificar lo que está pasando con estos niños en términos de sus características clínicas, sus características de imagen, sus características de laboratorio, y podemos subdividir a aquellos pacientes que es probable que continúen y desarrollen una enfermedad más grave de aquellos pacientes que tendrán una enfermedad más leve. Por lo tanto, las bases de datos clínicas son muy, muy importantes para que comprendamos realmente el curso de esta enfermedad. Cambiemos de marcha en este punto y reuniremos a ese equipo sobre los registros en un momento. Pero hablando de ARPKD. Entonces, la forma recesiva de la enfermedad es mucho menos común que la forma dominante. La genética molecular apunta en gran medida a que un gen principal está involucrado, hay dos genes que son responsables de casos más raros de ARPKD.

La enfermedad renal es bastante diferente que en la forma dominante de la enfermedad. Hay una delimitación de esta colección que no es tan profiláctica, y otras asociaciones están más o menos restringidas al hígado. Y lo que quiero decir con eso es que esta es la nefrona normal. Este es el túbulo colector normal. Aquí está la delimitación de la herramienta de recolección que puede conducir a riñones enormemente agrandados. En el hígado, existe un problema en el desarrollo de estos conductos biliares que están asociados a una vena porta. Y ese es el complejo de conductos biliares del que hablé antes. Todo ese proceso de creación de patrones sale mal, de modo que conduce a esta formación caótica de conductos biliares y a un patrón que nosotros, como médicos, reconocemos como fibrosis hepática congénita.

La cicatrización alrededor de este complejo de conductos biliares hace que el flujo de sangre desde los intestinos hacia el hígado, a veces retroceda y pueda retroceder hacia el bazo, lo que hace que el bazo sea más grande, puede retroceder hacia las venas alrededor del esófago, poniendo algo de de aquellas estructuras dilatadas con riesgo de sangrado. Y mañana habrá una charla sobre el manejo de la fibrosis hepática congénita, particularmente en lo que se refiere a la ARPKD. En los últimos años, hemos realizado un estudio tratando de hacer la pregunta, bueno, qué tan común es ARPKD y usando el registro de salud electrónico, pudimos determinar que los incidentes es decir cuántos bebés con ARPKD nacen en los Estados Unidos. Estados por año, alrededor de uno de cada 26.000 nacidos vivos.

Y eso se traduce en alrededor de 120 nuevos bebés al año con ARPKD, también podemos profundizar un poco más y realmente abordar la pregunta de que hay todo tipo de números que flotan en Google y cuántos de esos bebés en realidad mueren en el período de recién nacido como una complicación de su pobre desarrollo pulmonar debido a su enfermedad renal. Y nos preguntamos calculamos que la tasa de mortalidad perinatal es de alrededor del 21%. Y finalmente, para hacer la pregunta, bueno, ¿cuántos pacientes significa eso que están vivos en los Estados Unidos con ARPKD, digamos entre cero y 29 años de edad? En el momento en que hicimos este análisis, estimamos que hay alrededor de 1500 pacientes con ARPKD que viven en los EE. UU. en términos de supervivencia del paciente.

Utilizo este diagrama de algunos estudios bastante más antiguos para señalar simplemente que la ARPKD es un trastorno que, si los pacientes mueren, tienden a morir muy temprano en la vida. Y esto, aunque es un número pequeño, realmente demuestra que después de la mortalidad perinatal, el siguiente evento letal importante en los pacientes con ARPKD es hasta bien entrada la edad adulta. Cuando pensamos en las características de ARPKD, realmente tenemos que subdividirlas en dos grupos, recién nacidos, estos niños suelen nacer entre las 34 y 36 semanas de gestación, debido a sus riñones enormemente agrandados y la disminución de la producción de líquido amniótico.

Muchos de ellos tienen un desarrollo pulmonar deficiente que puede causar mortalidad perinatal y el 21 % de estos bebés tienen problemas renales, nuevamente, niveles bajos de sodio en la sangre, eso es un efecto delirante, no es que estén perdiendo demasiado sodio, riñones disminuidos , función, riñones muy agrandados, se puede ver que la barriga de este querubín es realmente bastante pequeña, e incluso en niños muy pequeños, hipertensión, cuando los niños crecen, la enfermedad pulmonar crónica podría pensar que sería un problema importante para estos niños por razones que no Realmente no entiendo, incluso aquellos que están en un ventilador, que no es realmente algo que veamos como un problema tremendo. Sin embargo, estos niños tienen hipertensión y corren el riesgo de disminuir la función renal. Pueden tener enfermedad hepática, hablamos de esta hipertensión portal que puede derivar en un sangrado vertical.

Esos conductos biliares dilatados están preparados para la infección. Algunos de estos niños pueden desarrollar colon Janus debido al aumento masivo en el tamaño de sus riñones, los problemas de alimentación pueden conducir a un crecimiento deficiente. Y el Dr. Arum Hartron del Children's Hospital of Philadelphia y otros investigadores en Europa han informado sobre un puñado menos de un puñado de pacientes que tienen aneurismas intracraneales con la mutación genética que causa la ARPKD. ¿Es eso causal? ¿Existe algún mecanismo por el que un gen defectuoso provoque aneurismas intracraneales? ¿O es algo cierto y no relacionado? Los números son muy pequeños, y no sabemos la respuesta a esa pregunta en este momento, cuando pensamos en el manejo clínico, tenemos que manejar el nivel bajo de sodio, controlar la presión arterial alta, estos querubines corren un mayor riesgo por razones que no entiendo de desarrollar una infección del tracto urinario.

Lo siento, una buena parte de ellos desarrollan enfermedad renal crónica en la infancia, y un subgrupo incluso llega a la etapa final de la enfermedad renal en el crecimiento infantil como un problema, hipertensión portal, como hablamos. Cuando pensamos en la biología, hay similitudes notables en términos del diagrama de señalización celular y lo que sale mal en ARPKD en comparación con lo que sale mal en ADPKD. Muchos de estos mismos agentes potencialmente teóricamente podrían ser útiles en el manejo de niños con ARPKD. El problema es que en este momento solo hay tres ensayos clínicos en curso, y pronto habrá cinco ensayos clínicos en ARPKD en todo el mundo. ¿Entonces, cuál es el problema?

Si tenemos mecanismos de enfermedad relacionados en ADPKD y ARPKD, ¿no puede existir la posibilidad de que las terapias de ADPKD puedan ser efectivas en ARPKD? Bueno, los problemas de la ARPKD han sido el inicio de la enfermedad. Esta es una enfermedad que se desarrolla en el útero y generalmente causa riñones agrandados masivamente al nacer. El volumen de los riñones no aumenta inextricablemente a medida que el niño crece. Es realmente muy grande en los primeros dos a cuatro años de edad, a veces con un crecimiento exponencial en ese período de tiempo, luego el crecimiento se ralentiza hasta convertirse en una cicatriz secundaria y una pérdida de nefronas. Por lo tanto, no tenemos marcadores de imagen fáciles para seguir la trayectoria de la enfermedad, la función renal es variable y no está bien correlacionada con la gravedad de la enfermedad. Y hasta hace muy poco, simplemente no teníamos marcadores predictivos de la progresión de la enfermedad.

Entonces, ¿cómo evitamos las cohortes de pacientes listos para la investigación? Me di cuenta cuando llegábamos a esta sesión, que la fundación PKD realmente está enfatizando la importancia de tener registros de pacientes para que podamos entender la historia natural de estas enfermedades AD y ARPKD. Conocimientos biológicos, ¿qué es común a la poliquistosis renal? Y lo que es específico para ARPKD y sé que hay una cantidad de personas, incluidas algunas en la audiencia de hoy, que están trabajando en un camino específico de conocimientos biológicos en términos de ARPKD, buscando biomarcadores de progresión de la enfermedad, genética bioquímica clínica e imágenes, y luego pensar en la terapéutica, tanto en la reutilización de medicamentos que sabemos cómo usar como en pensar en nuevos agentes, particularmente para estos objetivos específicos que están involucrados en ARPKD, patobiología específica.

Aquí hay una especie de resumen de las bases de datos, la base de datos europea ARPKD dirigida por Max Liebau en Colonia. Estos son datos de 2021. Sé que Max tiene más de 700 pacientes actualmente inscritos en nuestra base de datos aquí en los EE. UU., ahora tenemos 183 pacientes inscritos y también hay un registro en el Reino Unido. Y lo que quiero señalar es que estas bases de datos están dando información. Y así, un hermoso estudio del grupo de Max Liebau habla sobre el hecho de que al observar los datos de allí, luego de unos 300 pacientes con ARPKD, pudieron determinar que un niño nació con todos los embriones o anhidros, ya sea bajos o ausentes. , líquido amniótico, riñones agrandados y quistes renales tenían un riesgo del 32 % de necesitar diálisis a los 12 meses de edad y un riesgo de casi el 35 % de necesitar diálisis a los 36 meses de edad.

Entonces, estos son los tipos de información que las bases de datos pueden proporcionarnos, lo siento, otra cosa que quería decir, tal vez esta es la diapositiva en la que sería mejor hacerlo. Cuando pensamos en el tipo de patobiología, como dije, hay información de que el receptor V2 es un objetivo importante en la patobiología de ARPKD. Y en el próximo mes o dos, vamos a abrir dos ensayos clínicos, uno para niños entre 28 días y menos de 12 semanas de edad y otro entre niños de 28 días y menos de 18 años que usan tolvaptán. En el primer grupo, habrá seguridad y tolerabilidad y alguna información inicial sobre la eficacia porque esos niños están en un fuerte aumento en términos de función renal para ese período de su vida y para los niños mayores que realmente buscan seguridad y tolerabilidad.

Entonces, este es el comienzo de los ensayos clínicos ahora no solo en ADPKD sino también en ARPKD. Permítanme cerrar esta charla diciendo que la PKD es un trastorno clínicamente significativo no solo en adultos, sino también en niños. Y en los niños, es un trastorno clínicamente significativo en la infancia porque estos niños no mueren uniformemente en el período neonatal. A pesar de los profundos recovecos de Internet, aunque las enfermedades renales poliquísticas son clínicamente distintas, hay muchas manifestaciones de enfermedades que son comunes. La terapia actual se enfoca en este momento en el manejo de apoyo. Pero necesitamos más datos clínicos para saber que estamos haciendo este manejo de apoyo de una manera que realmente está dirigida a la enfermedad tal como existe a medida que avanza en los niños. El diseño de ensayos clínicos para dianas terapéuticas se ha visto obstaculizado hasta hace poco por la falta de marcadores pronósticos y predictivos. Con el desarrollo de bases de datos, tenemos más información sobre marcadores pronósticos y predictivos.

Y hemos comenzado ensayos clínicos, ensayos que analizarán no solo la seguridad y la tolerabilidad, sino también la eficacia de estos agentes dirigidos para retrasar la progresión de la enfermedad. En este momento, solo nos enfocamos en el riñón, pero el hígado, particularmente en ARPKD, seguirá adelante. Entonces, creo que eso es muy alentador, y que nuestras cohortes listas para la investigación son parte de la razón por la que este panorama está cambiando. Entonces , permítanme reconocer a mis colegas de la Universidad de Alabama en Birmingham y del Children's National que han sido parte integral de este trabajo. Mis colaboradores en Europa y en Estados Unidos, nuestros ARPKD y ADPKD, colaboradores de bases de datos y, por supuesto, nuestras fuentes de financiación. Esta es mi información de contacto, copiar al campo de preguntas ahora. Y después de que PKD connect concluya, y me encantaría que Vanessa me enviara preguntas.

Vanesa: Impresionante. Muchas gracias por esa presentación. Fue realmente maravilloso. Entonces, ahora mismo vamos a comenzar con las preguntas y respuestas. Entonces, si alguien tiene alguna pregunta, continúe silenciada y envíemela en el chat. Y podemos seguir adelante y comenzar con eso durante los próximos 15 minutos. Pero mientras tanto, mientras esperamos que algunas personas piensen en algunas preguntas, Dr. Woodford, ¿hay algo más que quiera decir antes de que termine esta sesión?

Lisa Woodford: Claro. Entonces, me gustaría hablar sobre los ensayos clínicos, porque he llegado a la conclusión de que he tenido el placer de asistir a una reunión anual de PKD connect durante mucho tiempo. Y que los ensayos clínicos en niños siempre han sido una especie de Santo Grial. Creo que la conclusión exitosa del ensayo en Europa, con niños que tienen ADPKD, probablemente se traducirá en un futuro no muy lejano en ensayos clínicos, que son ensayos clínicos globales, y nuestros niños en los Estados Unidos podrán para participar.

Y eso será muy, muy importante, no solo considerar el tolvaptán como una terapia dirigida, porque recuerde, eso realmente será apropiado para un subconjunto de niños con enfermedad rápidamente progresiva, pero tener un gran número de niños para que realmente entendamos ¿Cómo tratamos y manejamos la presión arterial de la manera más efectiva? ¿Existe un umbral al que deberíamos apuntar al control de la presión arterial, pensando en el uso de estatinas, pensando en otros agentes que pueden retrasar la progresión de la enfermedad? Y luego, por supuesto, para la forma recesiva de la poliquistosis renal, es muy emocionante que vayamos a comenzar estos ensayos, los dos ensayos que mencioné, cada uno inscribe, probablemente, no más de 20 pacientes a nivel internacional.

Entonces, no vamos a tener una gran cantidad de pacientes de ningún país o región del mundo porque, nuevamente, es la primera incursión en seguridad y eficacia. Pero mantener su radar sintonizado con la base de PKD será una forma maravillosa de comprender lo que se avecina a corto plazo.

Vanessa: Sí, los ensayos clínicos son extremadamente importantes, especialmente para la comprensión de la enfermedad, pero también para, con suerte, encontrar alguna terapia. Recibimos una pregunta en el chat. Entonces, alguien pregunta, si tiene alguna idea sobre cómo acceder a una atención óptima, como encontrar un experto quisquilloso, porque esto puede ser difícil, especialmente para las personas que no viven cerca de un gran centro académico.

Lisa Woodford: Correcto. Entonces, les pediría a todos que pensemos en lo que nos ha enseñado la pandemia de Covid-19. Nos ha enseñado que podemos hacer una comunicación efectiva, una educación efectiva utilizando estas plataformas electrónicas como hace unos dos o tres años, no, nunca podremos hacer eso. Es que es demasiado difícil. Realmente necesitamos estar en persona. Esto realmente no funcionará, pero sabemos que podemos hacerlo ahora. Creo que esa es una de las cosas que cuando tienes una enfermedad relativamente rara y no tienes una red distribuida de expertos para esa enfermedad, nuevamente tenemos que pensar en formas creativas. Entonces, por ejemplo, hay muchas personas en los Estados Unidos que están interesadas en los trastornos hereditarios del riñón, tenemos en Washington, y el programa de trastornos hereditarios y poliquísticos del riñón, vemos niños de todo el país.

Pero creo firmemente que esos niños que tienen raíz para estar realmente bien atendidos necesitan tener un proveedor local. Y así, hay ocasiones en las que trabajo con su nefrólogo pediátrico local en Nueva Orleans, en Salt Lake City, en Wichita, Kansas, en otras partes del país, y vienen a verme una vez al año, o tal vez una vez cada dos años, o tal vez sólo vienen una vez. También he trabajado con pediatras. Y cuando estaba en la Universidad de Alabama en Birmingham, algunos de mis compañeros más colegiados y efectivos eran médicos de familia. Entonces, lo que creo, lo que quiere es, si tiene un hijo con una enfermedad rara, la idea de que necesita formar un equipo de atención, con suerte tiene algunos recursos para que pueda ver a un experto al menos una vez y comience a involucrar a esa persona en su equipo de atención para su situación específica, porque podemos hacer estas charlas, pero no es específico para ningún niño. Pero creo que esa es una forma importante para nosotros de tratar los trastornos raros.

Vanessa: Sí, entonces, ¿conoce alguna red específica a la que las familias puedan recurrir o recurrir a esto para que puedan aprender de diferentes expertos, especialmente para niños? Y a veces eso puede ser más difícil.

Lisa Woodford: Entonces, creo que tiene un par de expertos en PKD infantil hablando aquí en PKD connect. Por lo tanto, estoy más que feliz de decir, como dije, que he hecho esto durante años para ver a niños de todo el país, a veces a niños de Canadá ya veces a niños de otros destinos internacionales. El Hospital de Niños de Filadelfia, el Dr. Aaron Hartung, creemos que está aquí este fin de semana, también tiene un gran interés en la PKD.

La Dra. Catherine Dell en Cleveland tiene un gran interés en la PKD. La Dra. Asha Gulati, que estuvo aquí este fin de semana, es una de mis socias en Children's National Dra. Laura Willock. En Children's Mercy en Kansas City. Entonces, hay un número de personas. La otra cosa es que la mayoría de nosotros estamos dispuestos a responder un correo electrónico o una llamada telefónica y ayudarlo a encontrar personas. Entonces, no hay necesariamente una red en la que puedas hacer lo que haces cuando compras en Amazon a las dos de la mañana, no necesitas a nadie más, solo haces clic, clic y lo encuentras. Probablemente eso no exista de la forma en que lo hará, tal vez en los próximos cinco a 10 años. Pero cualquiera de nosotros y creo que puedo hablar por todos nosotros, cualquiera de nosotros estaría dispuesto a enviar un correo electrónico, enviar una llamada telefónica y ayudar a dirigirlo. Y si vemos a su hijo trabajar con sus proveedores locales, para que su hijo tenga la mejor atención posible.

Vanessa: Maravilloso, lo sé, solo por mi experiencia de trabajar con muchos médicos diferentes. Sí, todos están realmente dispuestos a ayudarse unos a otros. Entonces, definitivamente acepta esa oferta. Tenemos otra pregunta en el chat. Éste está diciendo estudios clínicos. Entonces, ¿le importaría explicar la diferencia?

Lisa Woodford: Chris, esta es una gran pregunta. Te has dado cuenta de lo que parece ser algo bastante ilógico. Tenemos dos estudios pequeños y vamos a competir por estos niños entre 28 días y 12 semanas de edad. Parte de la razón es porque es el comité asesor de Sukkah que me siento en el agua y realmente dirijo esta terapia, o esta prueba a niños entre 28 días, tan bien fuera del período neonatal 28 días, pero aún muy jóvenes. Es por eso que se decidió por 12 semanas, dijo la EMA, está bien. Pero también hay que hacer un estudio en todo el abanico de la infancia. Por lo tanto , existe una razón reglamentaria por la que se ofrecen estos dos ensayos. También tendrán una perspectiva algo diferente.

Entonces, realmente estamos buscando eficacia, incluso una señal que sugiera eficacia en ese primer grupo, lo que se llama la herramienta para prueba que vamos a buscar una señal para ver si podemos reducir la tasa de aumento en el riñones porque, como mencioné a esa edad tan temprana, hay muchos de estos niños que todavía tienen un aumento exponencial en el tamaño de sus riñones que solo se aplana más tarde. En la infancia, para el grupo mayor, es seguridad y tolerabilidad. ¿Qué pueden tolerar estos niños en diferentes grupos de edad? Entonces, en realidad, no es que no haya una razón biológica, realmente es una justificación del riesgo regulatorio. Sí, eso es correcto.

vanessa: perfecto Nos quedan unos minutos. ¿Alguien más tiene alguna última pregunta?

Lisa Woodford: Sí. Entonces, Michelle preguntó qué sitios están haciendo esos ensayos. Entonces, hay 35 sitios a nivel mundial, somos uno de ellos. Lo que es realmente genial es que su sucá está funcionando, así que veo niños de todos los países, por ejemplo, hay una familia a la que sigo en Chicago, y apuesto a que estarán interesados porque los niños mayores en sucá están brindando una especie de apoyo de enfermera itinerante. Entonces, si está inscrito, digamos conmigo en Washington, con Erin Hart lengua, en mejilla, porque sé que Filadelfia lo está haciendo con Katherine Dell, en Cleveland, y vive a cientos de millas de distancia, aún puede participar en eso. estudiar. Por lo tanto, no es como los ensayos clínicos de antaño en los que tenías que averiguar cómo ibas a ir y venir al sitio del estudio para ser parte de ese ensayo clínico.

Y creo que eso es algo en lo que trabajamos muy duro con sukkah, para tratar de hacerlo realidad porque creo que eso es importante para una enfermedad rara, nuevamente, sin una red que esté distribuida geográficamente en todo el país.

Vanessa: También me gustaría agregar que acabamos de sentar las bases para el sitio web, el buscador de ensayos clínicos, y tratamos de mantenerlo bastante actualizado, de hecho lo actualizo cada trimestre. Entonces, cuando esos sitios estén listos para registrarse, nos aseguraremos de tener eso allí.

Lisa Woodford: Genial, maravilloso. Una vez más, hay muchos de nosotros aquí que estamos interesados en la PKD infantil. Hablaré aquí solo por mí. Si puedo ayudarte, no dudes en comunicarte. Y quiero agradecer a la fundación por darme la oportunidad de participar en PKD Connect de este año.

Vanessa: Muchas gracias Dr. Guay Woodford. Esta fue una presentación realmente increíble. Y realmente lo aprecio también por los participantes en sus preguntas. Por lo tanto, no olvide responder la encuesta al salir, eso sería muy útil para nosotros. Y también, solo por saber cómo fue y también por planificar PKD connect el próximo año. Disculpe, pero nuevamente, gracias a todos, apreciamos que se hayan tomado el tiempo para estar aquí. Y espero que disfruten del orador principal esta noche. Y el resto de PKD ocurrirá mañana.

Lisa Woodford: Gracias.

vanesa: gracias

*[Finaliza el audio] [01:01:48]*