

THE FRITSMa FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



Terapia para Hemofilia

Desde Rasputin a los Recombinantes



The Fritsma Factor

THE FRITSMa FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Hemofilia Rasputin a los Recombinantes

George A. Fritsma, MS MT (ASCP)
El Factor Fritsma ; Su Recurso Interactivo de Hemostasis
www.fritsmafactor.com
george@fritsmafactor.com

Hemofilia en la historia
Alexis y Rasputin
Avances 1920–70
SIDA y recombinantes
Terapia Futura

The Fritsma Factor

THE FRITSMa FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

1791–1803: Familias Britanicas y Estadounidenses

- 100 AD–1800: Referencias escritas de “hemorragicos”
- 1791 (Gran Bretaña), Zoll: 6 hermanos se desangraron despues de heridas leves
 - Medios hermanos de diferente madres no fueron afectados
- 1803 (Filadelfia), Otto: “Existia una disposicion hemorragica en ciertas familias”
 - Registros de hombres en su propia familia con sintomas y transmision reconocida a traves de mujeres asintomaticas
 - Se siguio el lineaje a una mujer llamada Smith en Plimouth, 1720–30

Otto quoted in Bulloch W, Fildes P. Treasury of human inheritance, parts V & VI, section XIVa, Haemophilia, 1911.

The Fritsma Factor

THE FRITSMa FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Bulloch y Fildes

Bulloch W, Fildes P. *Tesoreria de herencia humana, partes V y VI, seccion XIVa, hemofilia.*

Publicado como Memorias de Laboratorio de Eugenics XII, Francis Galton Laboratorio de Eugenics Nacionales, Universidad de Londres; 1911, Dulau y Co, 37 Soho Square, London.

- 1000 referencias y reporte de casos
- 200 lineaje
- Se identifico la hemofilia como ligado al sexo, pero el estado de portador no se conocia
- Cuidadosamente sigue el dezplazamiento de la mutacion a traves de la familia de la Reina Victoria

The Fritsma Factor

THE FRITSMa FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

La Reina Victoria: 1837–1901

- Presume una mutacion espermatogenica en su padre; Edward, Duke de Kent, que estaba en sus 50s cuando Victoria fue concebida
- Leopoldo, el septimo hijo de Victoria era hemofilico
 - Estigmatizado como un invalido por su madre
 - Se caso a los 29 años
 - Murio de hemorragia cerebral despues de una caida a los 31 años
- Dos hijas, Alice y Beatrice eran portadoras. Alice fue la segunda, Beatrice la novena

Massee RK. Nicholas and Alexandra. (1968). Gollancz, London.

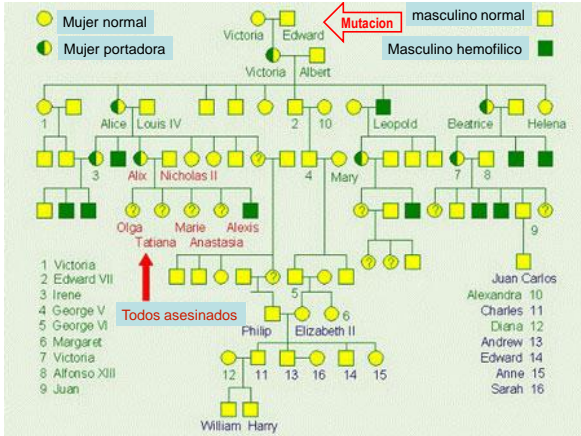
The Fritsma Factor

THE FRITSMa FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

La Reina Victoria y su Familia

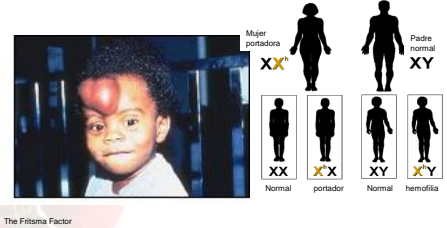


The Fritsma Factor



Herencia de Hemofilia A

- Ligado a sexo ,recesivo, 1/10–20,000
- 25–30% mutaciones espontaneas
- Mutaciones multiples
 - Algunas cualitativas, la mayoría cuantitativas

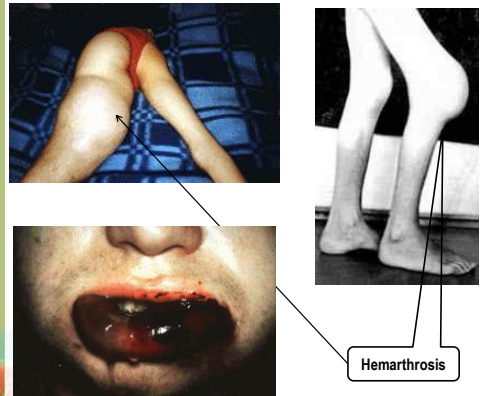


Sintomas de Hemofilia A

Hemorragias anatomicas espontaneas (tejido blando)

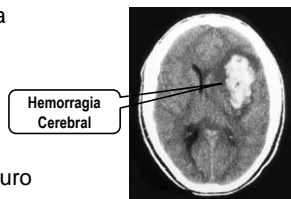
- Sangrado en el muñon umbilical, circuncision
- Hemorragia tardada seguido de lesion
 - coyunturas, musculos, cavidades corporales, tracto intestinal, tejido blando, lengua, riñones, testiculos, Sistema Nervioso Central
- A menudo espontaneo, especialmente en las coyunturas
- Inflamacion, hematomas, hemartrosis

Leve	Moderado	Severo
15%	15%	70%
6-30% VIII	1-5% VIII	<1% VIII
Sangran despues de traumas mayores	Sangran despues de traumas menores	Sangran Espontaneamente

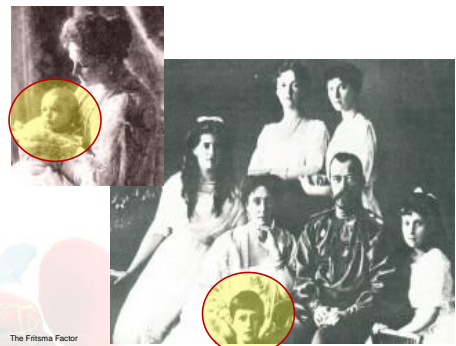


Otras Complicaciones

- Estilo de vida
- Economico
- Vocacional
- Neurologico
- Psicologico
- Falta de Seguro
- Adicciones a Narcoticos
- Social: Revolucion Rusa por ejemplo

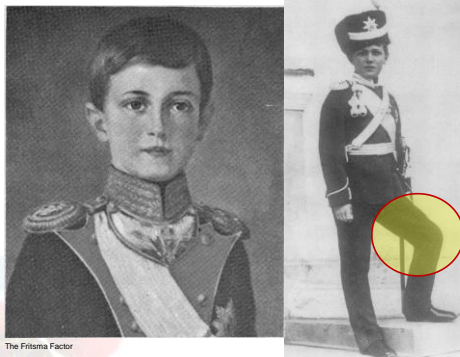


Los Romanovs: Zar Nicholas II, Alexandra y Familia



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Principe Alexis



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

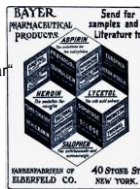
Grigori Yefimovich Rasputin 1869–1916



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

El Poder de Rasputin: 1905–16

- **Influencia que calmaba?**
 - "No dejen que los medicos lo molesten mucho; dejenlo descansar"
 - Distraccion, causando que Alexis se relajara?
- Aspirina?
- Sanguijuelas?
- Curador en Fe, hipnotismo?



Rasputin se convirtio en el principal consejero de Zar y su portero, uso su poder para beneficio economico y libertinaje, y fue intensamente odiado por los nobles rusos, aunque amado como figura mitica por algunos de los pueblerinos.

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Rasputin y sus admiradores, 1914



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Los Romanovs en 1912

Pierre Gilliard, el tutor de Alexis, escribio: "La enfermedad del Zar puso una sombra sobre todo el final del periodo de el reino de el Zar *Nicholas II*. Sin parecerlo, fue una de las causas principales de su caida, ya que hizo posible el fenomeno de Rasputin y resulto en la aislacion fatal de los soberanos que vivian en un mundo aparte, totalmente absorvidos en una tragica ansiedad que debia ser escondida de la vista de todos."

Historiadores han desde entonces disputado la contribucion de la hemofilia de Alexis a la politica Rusa, pero la presion en la casa real es suficientemente clara.

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Palacio Yusupov Moika , St. Petersburgo



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Maj. Felix Yusupov: Dec 29, 1916



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Envenenando a Rasputin



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Tratamientos Efectivos antes de 1960

- 1926, Ministro de Salud: 12 intentos registrados de una completa transfusion sanguinea
- 1934, McFarlane: aplicacion topica de veneno de vivora Russell
- 1938, McFarlane: plasma fresco completo
- 1950s: EJ Cohn fraccionamiento de plasma completo humano y animal
 - Animal: Biggs and Macfarlane, 1954; Bidwell, 1955
 - Kekwick and Wolf, 1957; Soulier, Gobbi, Larrieu, 1957; Blomback, Blomback, Nilsson, 1958

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Avances Sensacionales

- 1964, Judith G. Pool (1919–75, U of C)
 - Crioprecipitado
 - Primera oportunidad para cuidado en casa de pacientes hemofilicos
- 1968, Kenneth M. Brinkhous (1908–2000, UNC Chapel Hill)
 - Primero en caracterizar el factor VIII en 1938
 - Desarrollo AHF en experimentos con perros hemofilicos
 - AHF liberada a traves de Hyland en 1968



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Mas Avances en los 60s

- Delineacion de la enfermedad de Navidad, deficiencia de factor IX , de deficiencia factor VIII
- Extracciones dentales y procedimientos menores utilizando fracciones de Kohn
- Correccion ortopedica de hemartrosis
- Centros de tratamiento de hemofilia 1973
- Concentrado de complejo de protrombina, II, VII, IX, X para hemofilia con inhibidores

Rev. Robert Massie, Jr



Robert K. Massie



Susan Massie



Massie R, Massie K. Journey. Knopf, USA 1973.

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

SIDA

- 1980: pneumonia por *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) y sarcoma de Kaposi en hombres homosexuales
 - Busqueda de causas no infecciosas como las que utilizaban ampollas de nitrato de amilo o relaciones sexuales anales
- Primavera 1982: CDC reporto tres casos de PCP en hemofilicos recibiendo AHF, todos murieron
 - Comportamiento no homosexual o uso ilegal de drogas
 - Llevo al concepto de infeccion viral transmitida por sangre

Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982–1984. J Thrombos Haemost 2006; 4: 2295–301.



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

July 27, 1982

- El CDC reportó a las industrias de sangre y plasma, asociaciones de hemofilia, organizadores homosexuales, FDA y NIH
- Consenso a no actuar
 - Evidencia de tres pacientes demasiado debiles para concluir que los hemofilicos eran un grupo de riesgo
 - Estigmatizo a la comunidad homosexual
 - Se perdieron los donantes homosexuales de los servicios de sangre y plasma
 - Millones de dolares para cambiar las politicas de manufactura
- Otoño 1982: seis casos mas, incluyendo dos receptores de sangre no hemofilicos
 - Los servicios de donantes no podian revelar las identidades de los donantes
 - Una identificacion definitiva

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

January 4, 1983

- El CDC reporto que la prevalencia estadistica de hepatitis B era idetica in los grupos de riesgo de hemofilicos y SIDA
- El CDC reporto a los mismos grupos incluyendo ARC, AABB, Fundacion nacional de Hemofilia, National Hemophilia Foundation, Fuerza de Trabajo homosexual Nacional, Asociacion de productores de farmaceuticos, consejo de Centros de Sangre comunitarios, Epidemilogos de estado y teritorios, e individuos.
- De nuevo, el consenso de no actuar, el debate era irracional, acrimonio y publico, altamente critico del CDC

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Enero 4, 1983

- Servicio de Donantes: *“transfusiones son procedimientos que salvan vidas; algunas reacciones adversas son aceptables para salvar vidas. El raro desorden afectando nueve casos no son suficientes para forzar un cambio de politicas.”*
- El director de la Cruz Roja Americana Dr Cumming escribio: *“Se ha notado por un tiempo que el CDC necesita una epidemia mayor para justificar su existencia.... En pocas palabras, no podemos depender en el CDC para proveer un liderazgo sin influencias, cientifico y objetivo.”*
- La NHF, sin embargo contacto a los fabricantes de plasma.



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Iniciativa NHF : 1983

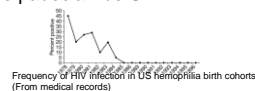
- Dec 1982: Alpha Therapeutics comenzo a tamizar donantes.
 - Concentrados de factor de coagulacion hecho de 20,000 donantes, con la certeza de tener el virus.
- 20% de el plasma comercial provenia de servicios de donantes que rehusaron tamizar donantes por su orientacion sexual.
- Guías del Servicio de Salud Publica, 4 de Marzo, 1983
 - Surrogacion de pruebas: marcadores de Hepatitis
- Marzo, 1983, Baxter Hyland comenzo a tratar plasmas con calor.
- Agosto, 1983, 26 casos confirmados de SIDA transmitida por transfusion, incluyendo uno por deficiencia de F IX



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Aislacion del Virus: 1983

- Mediados-1983: El Instituto Pasteur aisla el virus de pacientes con linfadenopatía.
- Feb, 1984: El Instituto Pasteur aisla el virus de muestras con SIDA provistas por el CDC.
- Sep, 1984: Alpha y Cutter demostraron que el tratamiento de calor es seguro y no altera el producto.
- Oct, 1984: El CDC/PHS publican y adoptan las guías de tamisaje y tratamiento de calor.
- Para 1984, 63% de 15,500 pacientes hemofilicos de los Estados Unidos padecian de SIDA.



THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource

Factores de Coagulacion Recombinantes

- 4/7/1976: *Genentech* incorporado
- 1981: *Genetics Institute* incorporado
- 1982: rFIX clonado por ambos (pequeña molecula)
- Agosto, 1984: Ambos habian clonado el gen FVIII y producido la proteina.
- 1985: rVWF co-expresado



Pipe SW. Recombinant clotting factors. Thromb Haemost 2008; 99: 840–50.

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



Barreras rFVIII

- Extensiva modificacion post-translacional
 - Necesidad de un sistema de clonacion mamifera.
 - Celulas de ovario de hamster chino.
- Afinidad del rFVIII a fosfolipidos
 - Membrana CHO une y degrada al FVIII
 - Celulas CHO transfectadas con FVIII y genes VWF
 - Resuelto por coexpresion rVWF – mayor afinidad.
- Necesidad de un sistema de clonacion libre de suero
 - Elimina virus animales, facilita purificacion.
- Proceso de fermentacion de Alto Volumen
 - Inmunoaafinidad, intercambio de iones, pasteurizacion, solvente-detergente, nanofiltracion reduce 7000 L a 1 L.

The Fritsma Factor

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



rFVIII al Mercado

- Incertidumbre de Regulaciones
 - Esterilidad, consistencia genero 600 pruebas/lote
- Baxter Hyland y Genetics Institute produjeron Recombinate®
- Bayer Miles Lab/Cutter Biological y Genentech produjeron Kogenate®
- 3/27/1987: UNC Chapel Hill, primera fase infusion II en un hemofílico de 39 años.
- Recombinate® aprobado en 1992, Kogenate® 1993



The Fritsma Factor

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



Avances Post-mercado

- B-dominio eliminado: ReFacto®
- Remocion de aditivos de proteinas humanas y animales (albumina): Advate®
- Eficacia Hemostatica : 90% cesacion de sangrado.
- Riezgo de formacion de inhibidores en personas previamente no tratadas (PUPs) es aproximadamente el doble de plasma- derivado FVIII (pdFVIII)
- Riezgo de formacion de inhibidores en PTPs < 1%



Pipe SW. The promise and challenges of bioengineered recombinant clotting factors. J Thromb Haemost 2005; 3: 1692–1701.

The Fritsma Factor

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



rFIX

- 1998: Genetics Institute BeneFix®
- Barera: γ -carboxylation de 12 acidos glutamicos en terminaciones aminicas
 - Vitamina K
 - γ -glutamyl carboxylasa coexpresada
 - Coexpresion de furina
- 90% cesacion de sangrado utilizando 1-2 infusiones
- PUPs—3% titulos de inhibidores altos



The Fritsma Factor

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



1999: rFVIIa

- El mismo problema γ -carboxylation
- Para inhibidores : no DIC comparado a concentrados de complejos de protrombina activados.
- Activacion a travez de factor tisular y agregacion de la superficie de las plaquetas.
- Activacion de inhibidor de fibrinolisis activado por trombina (TAFI) para controlar fibrinolisis.
- Variantes novedosas en modelos animales.

The Fritsma Factor

THE FRITSMMA FACTOR
Your Interactive Hemostasis Resource



Profilaxis Primaria en Niños

- Abundante rFVIII seguro
- Corrida Control al Azar
 - 2005: Estudio de resultados conjuntos: 25 IU/kg día de por medio genera disminucion 6X en el deterioro de coyunturas en RM comparado a tratamiento solicitado hasta 6 YO
 - Estudio de evaluacion Italiana en profilaxis: 10 Y f/u en 25 IU/kg 3X a la semana mostro menos episodios de sangrado.
- Barreras
 - Acceso venoso, costo, sumision, duracion.
 - Formacion de inhibidor en hemofílicos severos.
 - Prediccion molecular
 - Evidencia que la formacion es menor en profilaxis que en tratamiento solicitado

Franchini M, Coppola A, Molinari AC, et al. Forum on the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. Haemophilia 2009; 1–9.

The Fritsma Factor



Futuro

- rVWF
- rXIII
- Transferencia Genetica
 - Un ensayo en humanos fue negativo.
 - Ensayos animales en progreso.
- Necesidad de nuevos bioensayos
 - FVIII cromogenico
- Necesidad para politicas publicas humanitarias.

Lozier J. Gene therapy of the hemophilias. Semin Hematol 2004; 41:287–96.