

Muchas gracias a todos



cíberer isciii

*Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Raras*

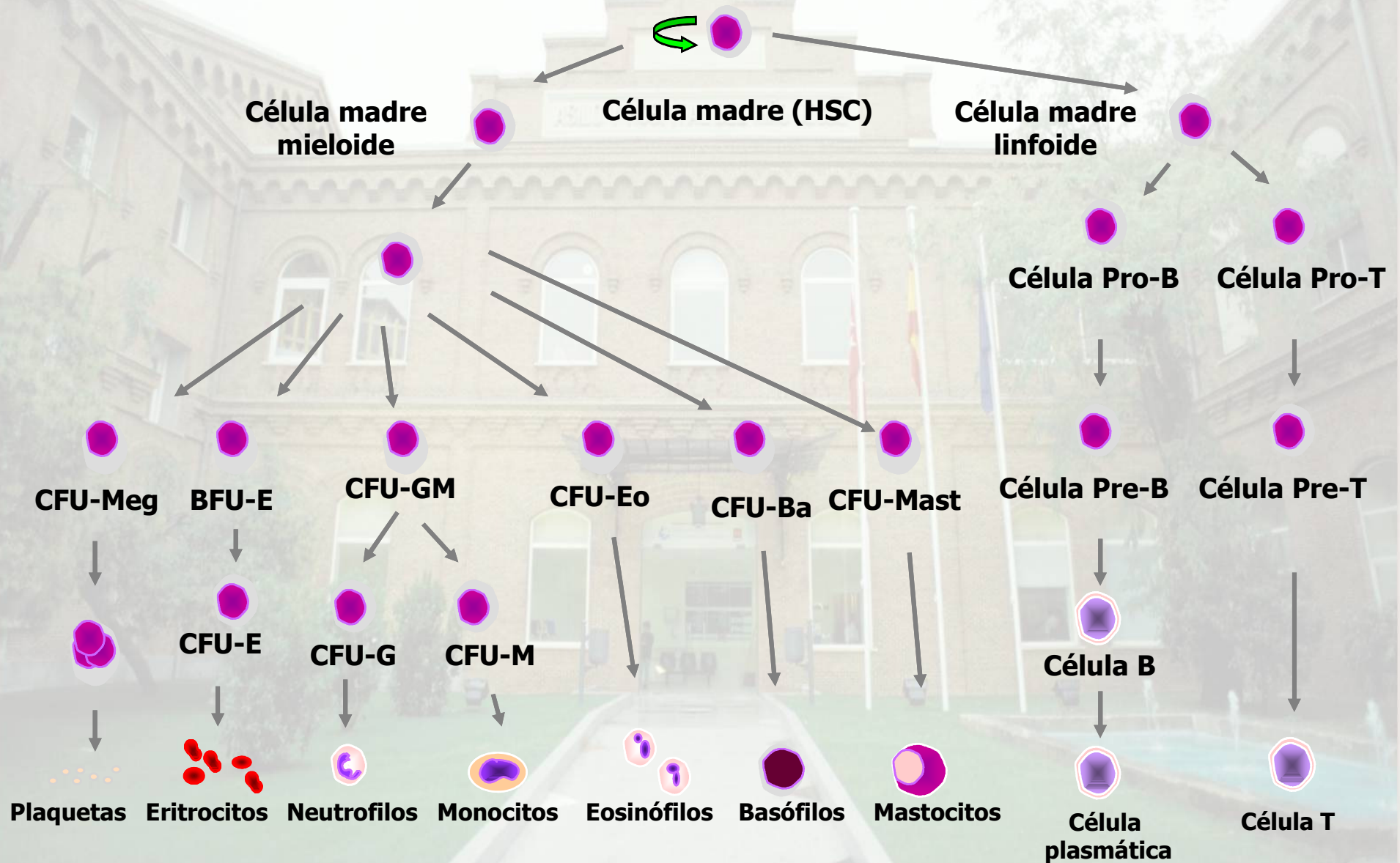
AGENDA REUNIÓN PROYECTO BLACKFAN DIAMOND

FECHA: 29 SEPTIEMBRE 2016

LUGAR: CIEMAT. Avda. Complutense 40. 28040 Madrid
Edificio 1. Salón de actos

11:00-11:10	Bienvenida y presentación
11:10-11:25	Anemia de Blackfan Diamond. Introducción. Dr. Julián Sevilla. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER
11:25-11:35	Tratamiento de la enfermedad. Dr. Albert Catalá. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER
11:35-11:50	Trasplante hematopoyético en pacientes con Anemia de Blackfan Diamond. Dra. Cristina Diaz de Heredia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
11:50-12:10	Discusión
12:10- 12:30	Registro Español de la enfermedad. Dónde estamos y donde queremos ir. Dra Cristina Beléndez. H. General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. CIBERER
12:30 – 12:45	Panel de genes para el diagnóstico de fallos medulares Dra. Eva Gálvez Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER
12:45-13:00	Discusión
13:00-13:20	Proyecto de investigación en Anemia de Blackfan Diamond Dra. Susana Navarro División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético. CIEMAT/CIBERER/IIS-FJD
13:20-13:30	Discusión
13:30 – 15:00	Comida
15:00-	Asociación Anemia Blackfan –Diamond: Presentación, objetivos Dudas, debate, discusión.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

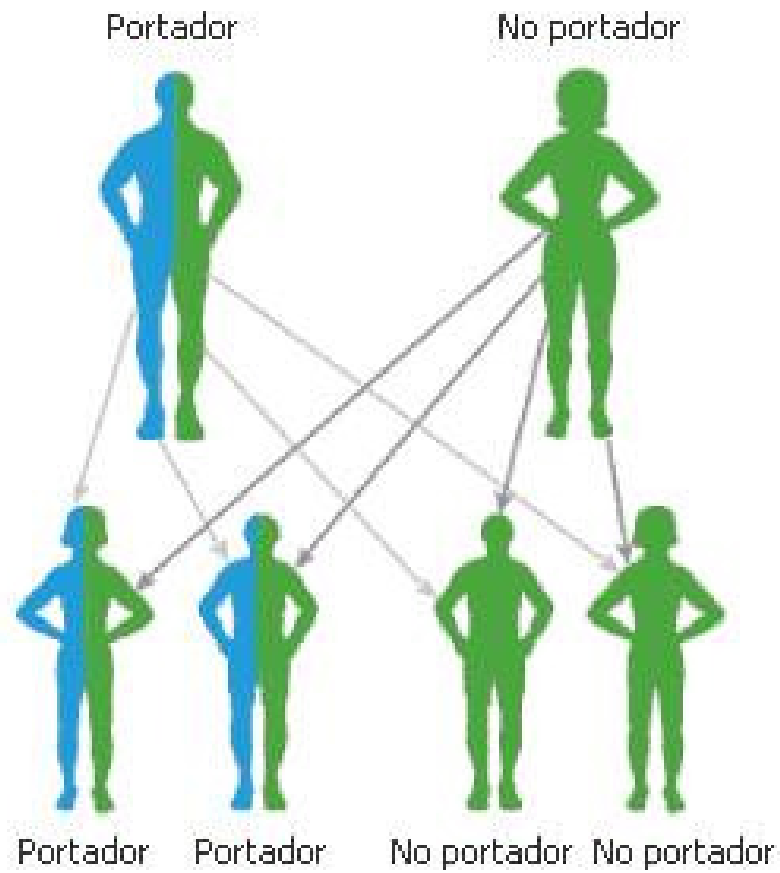


ASPECTOS COMUNES DE LOS FRACASOS MEDULARES CONGÉNITOS

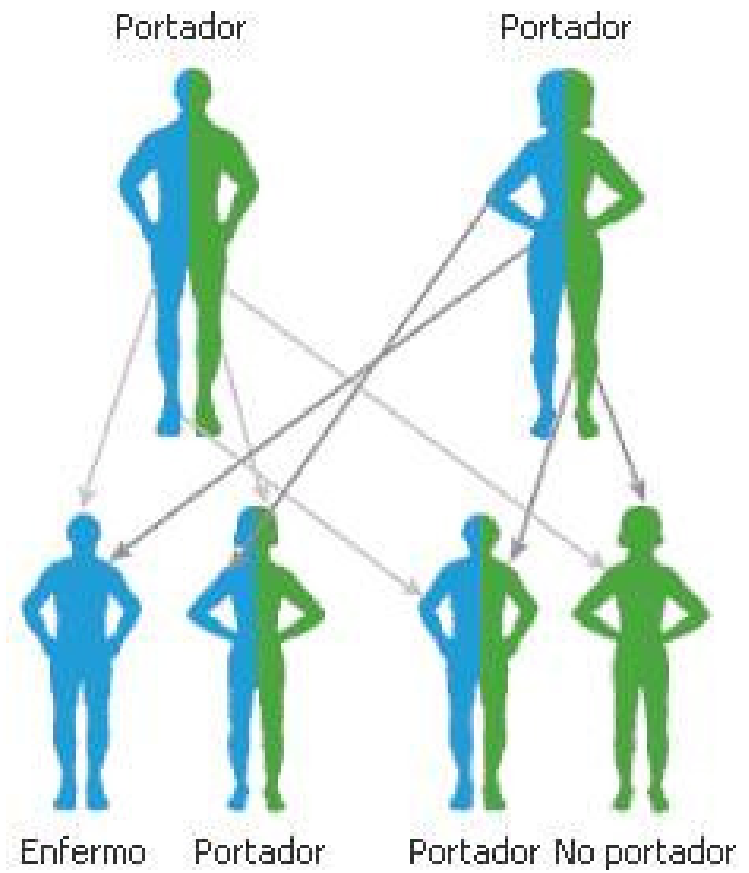
Rasgos comunes:

- Fracaso medular de una o varias líneas hematopoyéticas
- Carácter congénito de base genética **MUY HETEROGÉNEO** (distintas penetrancias)
- Rutas que afectan a la supervivencia de la célula produciendo apoptosis o transformación
- Con frecuencia síndromes con afectación sistémica:
malformaciones, infertilidad, riesgo de tumores, ...

Uno de los padres portador



Ambos padres portadores



ASPECTOS COMUNES DE LOS FRACASOS MEDULARES CONGÉNITOS

Rasgos comunes:

- Fracaso medular de una o varias líneas hematopoyéticas
- Carácter congénito de base genética **MUY HETEROGÉNEO** (distintas penetrancias)
- Rutas que afectan a la supervivencia de la célula produciendo apoptosis o transformación
- Con frecuencia síndromes con afectación sistémica:
malformaciones, infertilidad, riesgo de tumores, ...

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS FRACASOS MEDULARES CONGÉNITOS

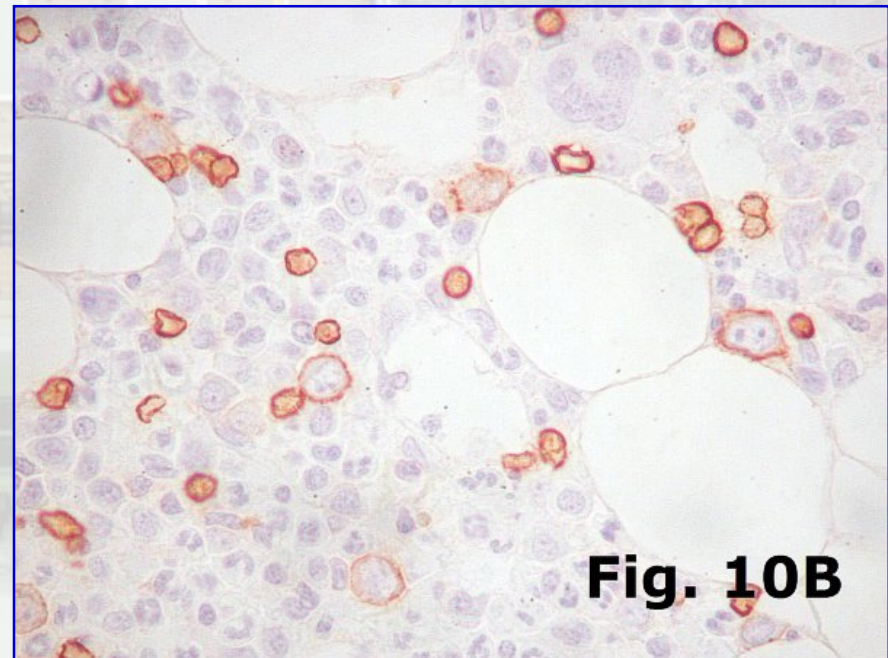
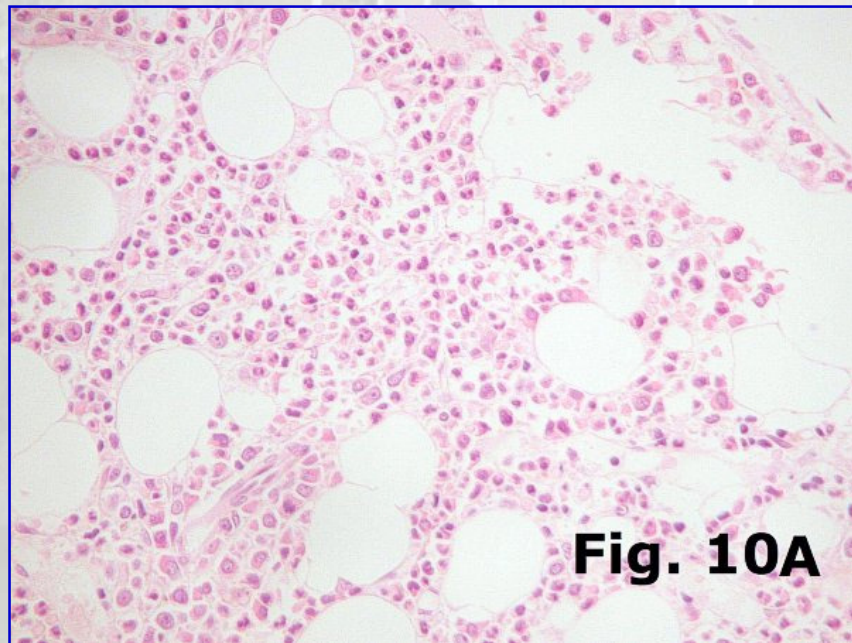
Enfermedad	Herencia	Citopenia	Leucemia	Tumores sólidos	Malformaciones
Trombopenia amegacariocítica	AR	Trombopenia, Pancitopenia progresiva (>90%)	Si	NO	Raro
Anemia de Fanconi	AR, ligX	Pancitopenia	SI	SI Carcinomas de cabeza y cuello, y ginecológicos	SI
Diskeratosis congénita	AD, AR, ligX	Pancitopenia	SI	SI Carcinomas de cabeza y cuello, y anogenitales	SI
Anemia de Blackfan Diamond	AD	Eritroblastopenia	Si	Si Osteosarcomas	Si
Síndrome de Shwachman-Diamond	AR	Neutropenia, Pancitopenia (20%)	SI	NO	Si

FRACASOS MEDULARES CONGÉNITOS

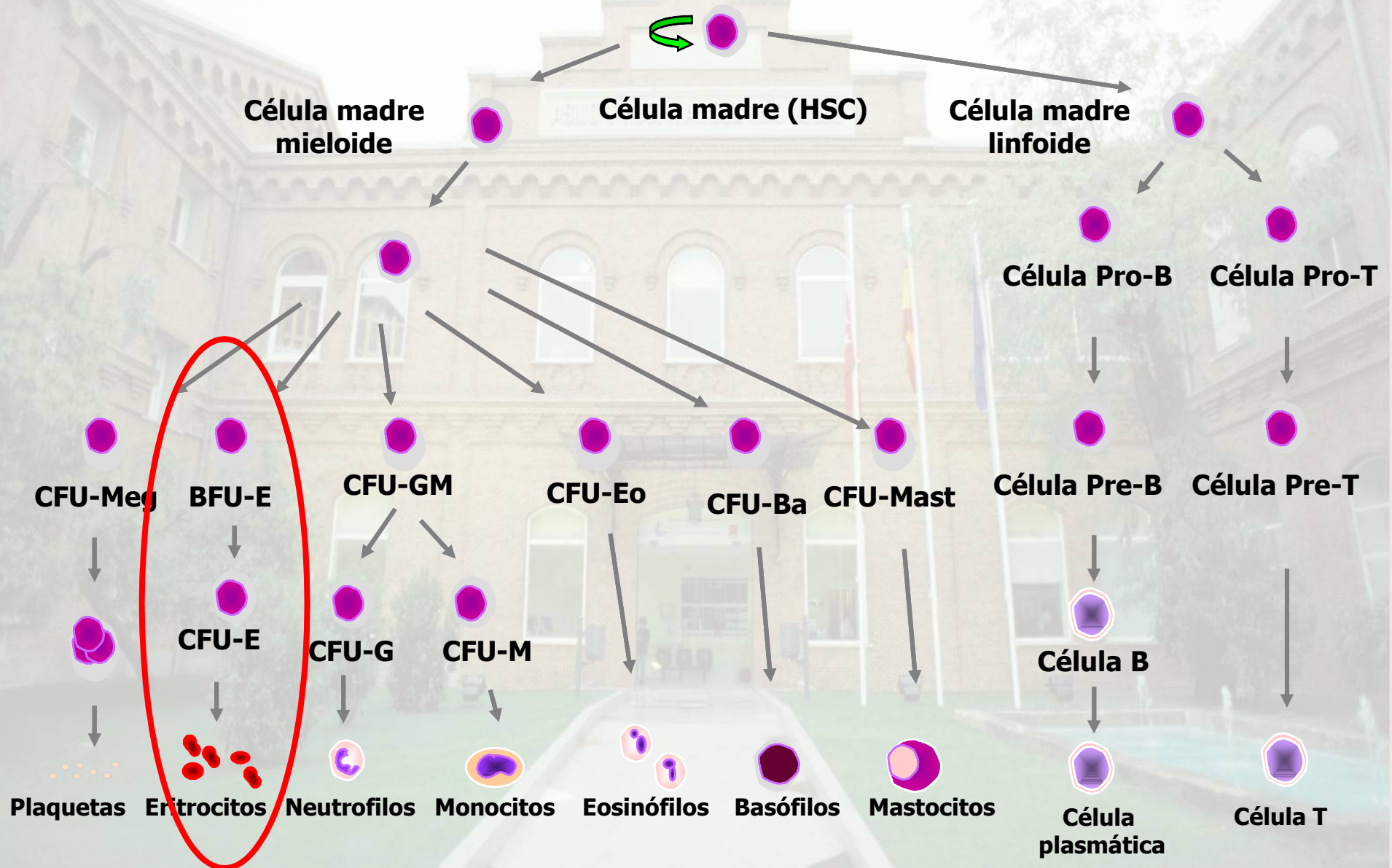
Significativos avances en el conocimiento en los últimos años

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Anemia hiporregenerativa con ausencia de eritroblastos en médula ósea.



SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

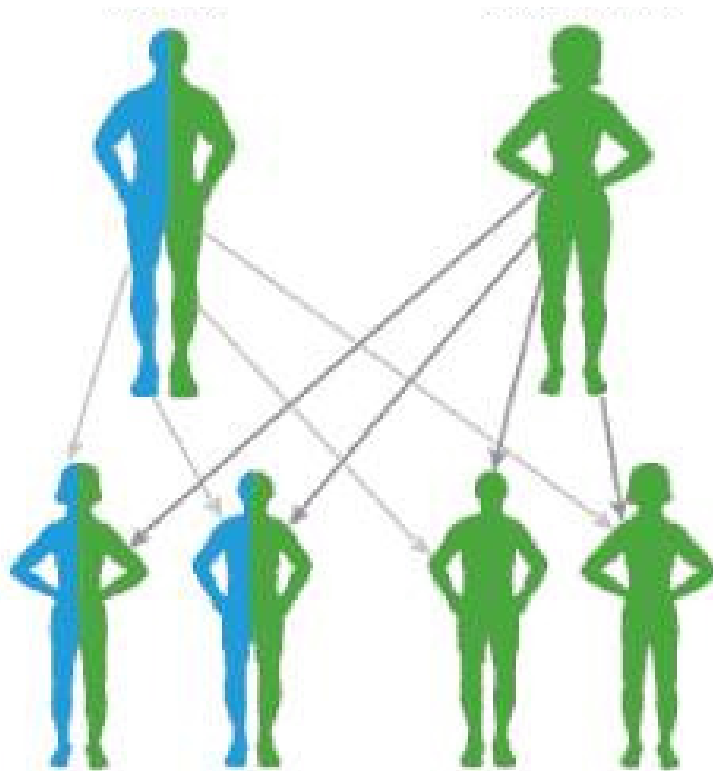


ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

- Incidencia: 5-7 por millón de nacimientos.
- Herencia autosómica dominante.



Enfermo



Enfermos

Herencia autosómica dominante

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Criterios diagnósticos:

1. Edad menor de 1 año
2. Anemia macrocítica sin otras citopenias
3. Reticulocitopenia
4. Celularidad normal en médula ósea, con escasez de precursores eritroides

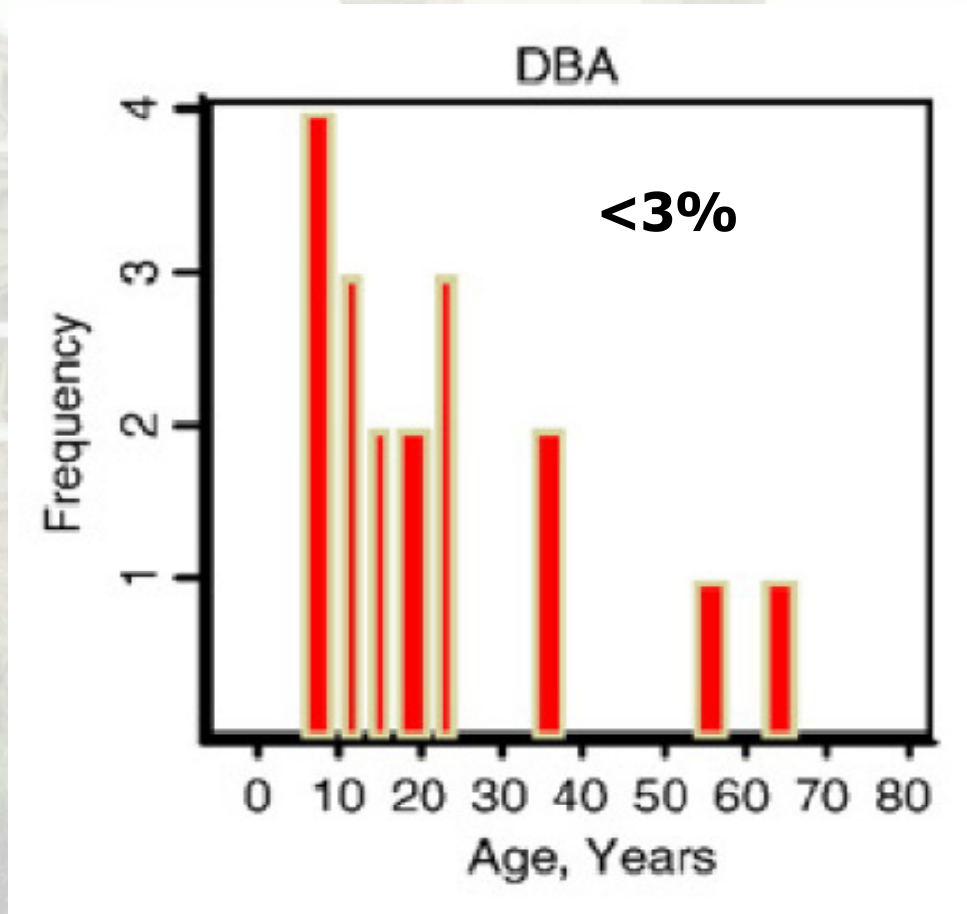
Criterios de soporte (o menores):

- Mayores
 1. Mutación en genes clásicos de ABD
 2. Historia familiar
- Menores
 1. Aumento actividad adenosindeaminasa eritrocitaria
 2. Anomalías congénitas descritas en ABD
 3. Hemoglobina F elevada
 4. No exista evidencia de otros fallos medulares congénitos

Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142(6):859-876.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS FRACASOS MEDULARES CONGÉNITOS

EDAD



ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Criterios diagnósticos:

1. Edad menor de 1 año
2. Anemia macrocítica sin otras citopenias
3. Reticulocitopenia
4. Celularidad normal en médula ósea, con escasez de precursores eritroides

Criterios de soporte (o menores):

- Mayores
 1. Mutación en genes clásicos de ABD
 2. Historia familiar
- Menores
 1. Aumento actividad adenosindeaminasa eritrocitaria
 2. Anomalías congénitas descritas en ABD
 3. Hemoglobina F elevada
 4. No exista evidencia de otros fallos medulares congénitos

Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142(6):859-876.

Gene	% of affected individuals	Type of mutation	References
<i>RPS19</i>	~25	Single-nucleotide variant (SNV) (missense, nonsense, splice site mutations), microinsertions, microdeletions, single copy deletions	Draptchinskaia et al., 1999; Farrar et al., 2011; Gazda et al., 2004
<i>RPL5</i>	~7	SNV (missense, nonsense, splice site mutations), microinsertions, microdeletions	Cmejla et al., 2009; Gazda et al., 2008; Quarello et al., 2012
<i>RPS26</i>	~6.5	SNV (missense and splice site mutations), microinsertions, single copy deletions	Doherty et al., 2010; Farrar et al., 2011
<i>RPL11</i>	~5	SNV (missense, nonsense, splice site mutations), microinsertions, microdeletions	Cmejla et al., 2009; Gazda et al., 2008; Quarello et al., 2012
<i>RPL35A</i>	~3	SNV (missense, nonsense, splice site mutations), microdeletion, single copy deletions	Farrar et al., 2008; Farrar et al., 2011
<i>RPS10</i>	~2.5	SNV (missense and nonsense), microinsertion	Doherty et al., 2010
<i>RPS24</i>	~2	SNV (nonsense), microinsertion/microdeletion, large deletion	Gazda et al., 2006b; Landowski et al., 2013
<i>RPS17</i>	~1	SNV (missense), microinsertion, single copy deletions	Cmejla et al., 2007; Farrar et al., 2011; Gazda et al., 2008
<i>RPS7</i>	<1	SNV (splice site mutation)	Gazda et al., 2008
<i>RPL26</i>	<1	Microdeletion	Gazda et al., 2012
<i>GATA1</i>	<1	SNV (missense, splice site mutations)	Sankaran et al., 2012
<i>RPL15</i>	<1	Large deletion	Landowski et al., 2013
<i>RPS29</i>	<1	SNV (missense mutations)	Mirabello et al., 2014
<i>RPS28</i>	<1	SNV (missense mutations)	Gripp et al., 2014
<i>TSR2</i>	<1	SNV (missense mutation)	Gripp et al., 2014
<i>RPL31</i>	<1	Single copy deletion	Farrar et al., 2014
<i>RPS27</i>	<1	Microdeletion	Wang et al., 2015
<i>RPL27</i>	<1	SNV (splice site mutation)	Wang et al., 2015

Genes ordered according to the percentage of DBA-affected individuals who carry a certain mutation. RPL, RP from large ribosomal subunit; RPS, RP from small ribosomal subunit.

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Criterios diagnósticos:

1. Edad menor de 1 año
2. Anemia macrocítica sin otras citopenias
3. Reticulocitopenia
4. Celularidad normal en médula ósea, con escasez de precursores eritroides

Criterios de soporte (o menores):

- Mayores
 1. Mutación en genes clásicos de ABD
 2. Historia familiar
- Menores
 1. Aumento actividad adenosindeaminasa eritrocitaria
 2. Anomalías congénitas descritas en ABD
 3. Hemoglobina F elevada
 4. No exista evidencia de otros fallos medulares congénitos

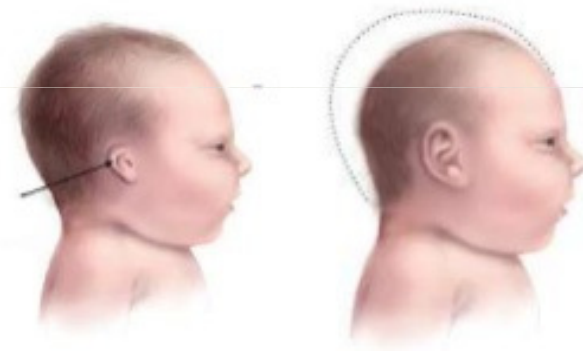
Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142(6):859-876.

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Manos

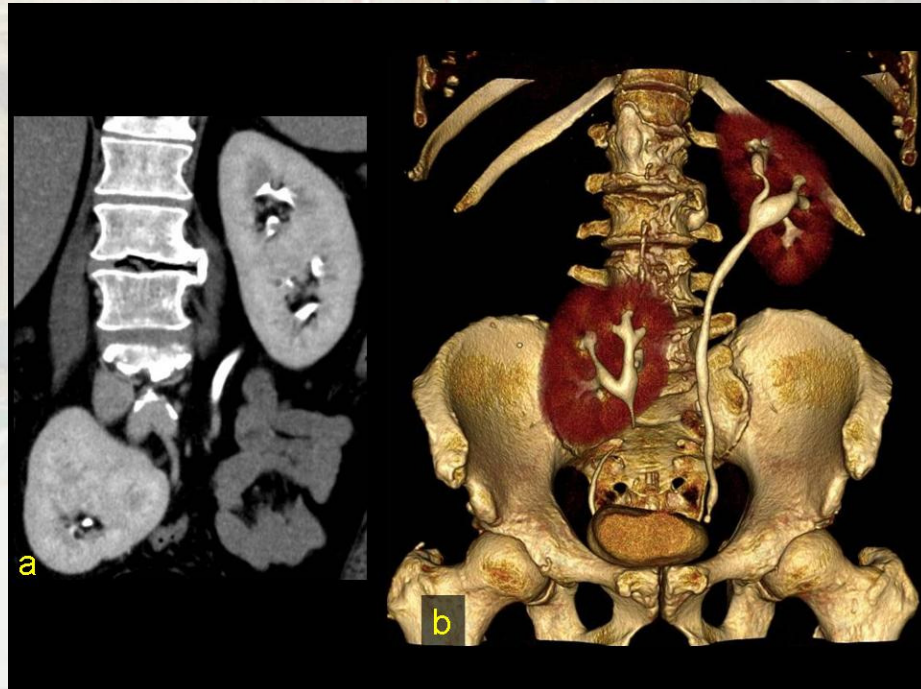
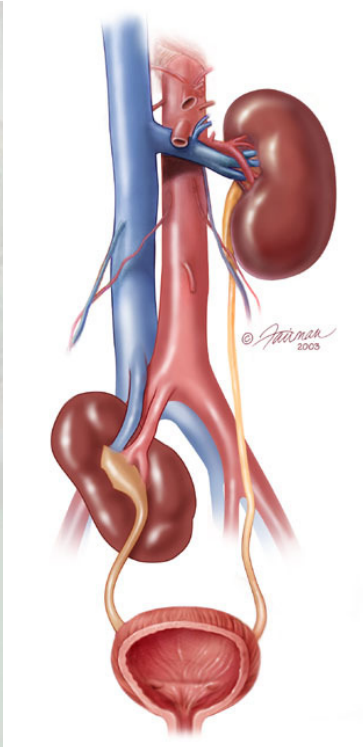


Cabeza y cara



RPL5

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND



ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Criterios diagnósticos:

1. Edad menor de 1 año
2. Anemia macrocítica sin otras citopenias
3. Reticulocitopenia
4. Celularidad normal en médula ósea, con escasez de precursores eritroides

Criterios de soporte (o menores):

- Mayores
 1. Mutación en genes clásicos de ABD
 2. Historia familiar
- Menores
 1. Aumento actividad adenosindeaminasa eritrocitaria
 2. Anomalías congénitas descritas en ABD
 3. Hemoglobina F elevada
 4. No exista evidencia de otros fallos medulares congénitos

Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008;142(6):859-876.

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

- Clásica:
 - Cumple todos los criterios
- No clásica:
 - Historia familiar con mutación positiva y sin anemia
- Esporádica, no clásica
 - Mutación presente, con sospecha que no cumple todos los criterios

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

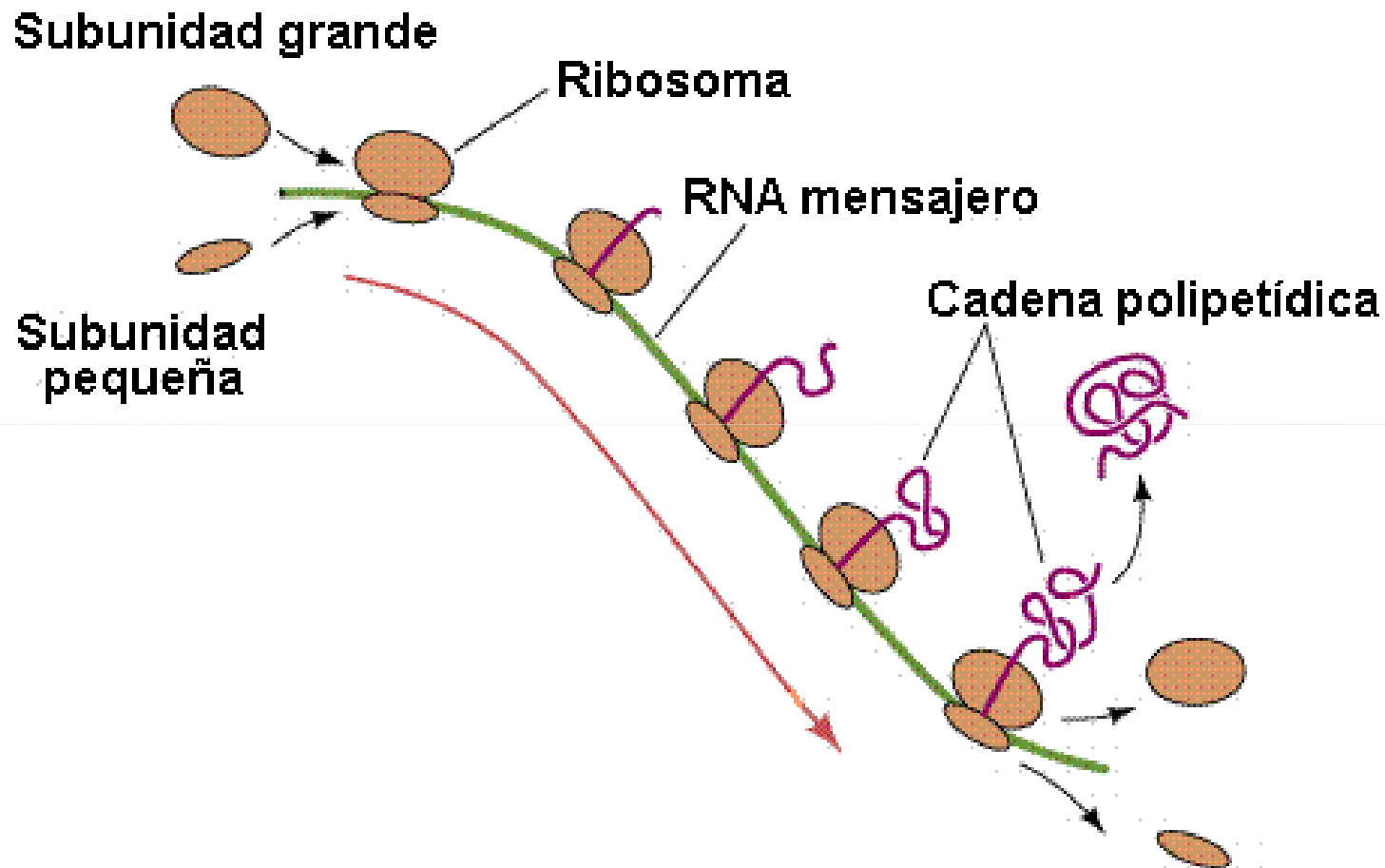
- Probables:
 - Tres criterios diagnósticos + historia familiar
 - Dos criterios diagnósticos + tres criterios menores
 - Historia familiar positiva + tres criterios menores (aún sin criterios diagnósticos)

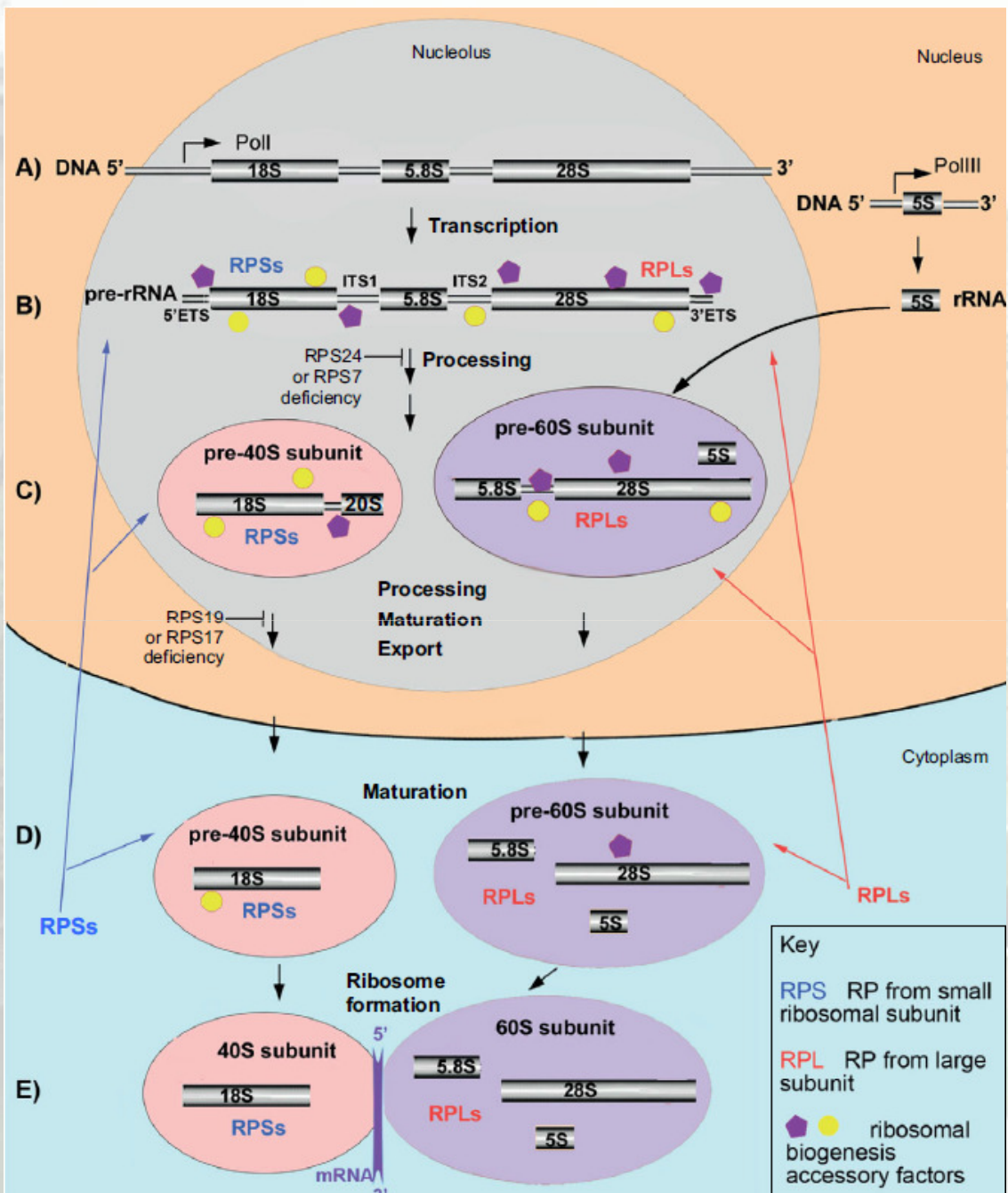
ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Ribosomopatías



ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND





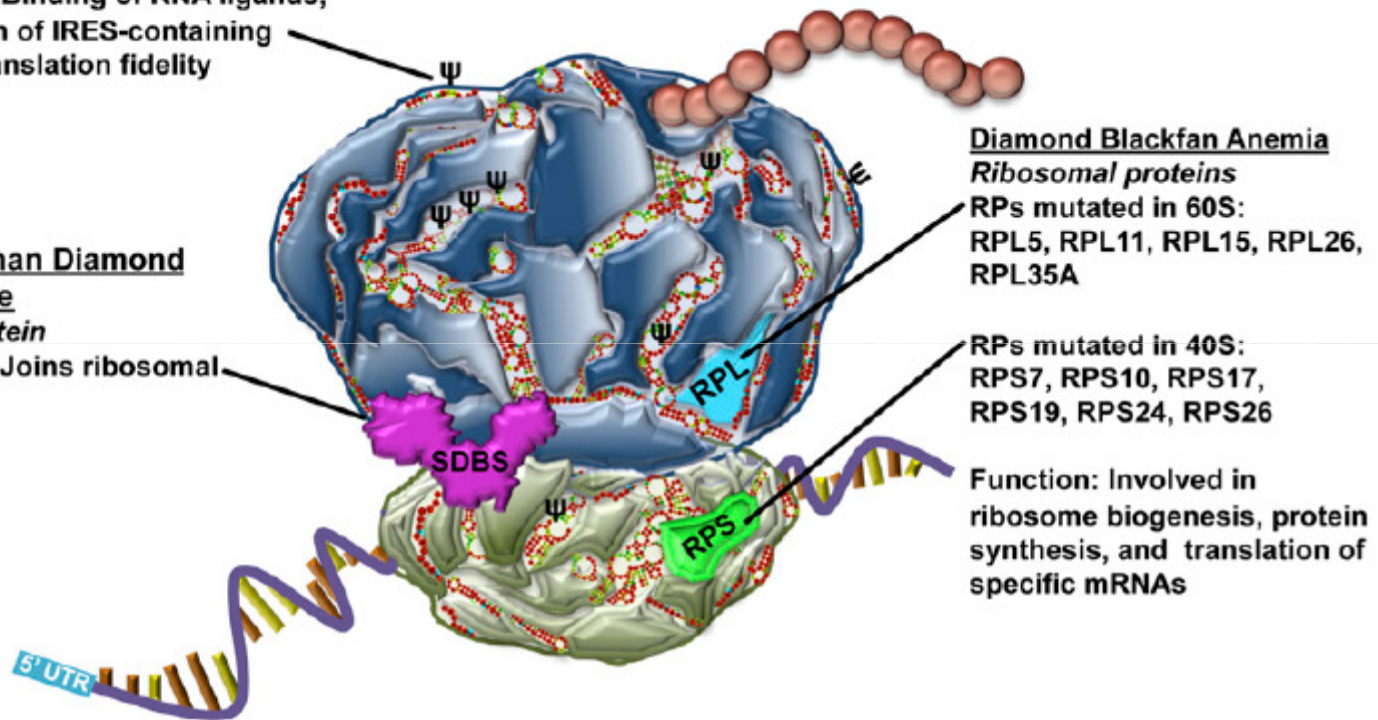
ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

Dyskeratosis Congenita

Dyskerin protein: Converts
Uridine $\rightarrow$ Pseudouridine (ψ)
Function: Binding of RNA ligands,
translation of IRES-containing
mRNA, translation fidelity

Shwachman Diamond Syndrome

SDBS protein
Function: Joins ribosomal
subunits



ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

- Otras ribosomopatías más complejas:
 - Síndrome de Treacher Collins
 - Síndrome de Bowen-Conradi
 - Cirrosis infantil de los Indios de norte América

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

- ¿Por qué afecta solo a los glóbulos rojos?
- ¿Por qué no igual a todos los pacientes, incluso con la misma alteración genética?
- ¿Cuál es el mecanismo por el que se produce el problema?
- ¿Cómo de afectadas están las células del resto del organismo?
-

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

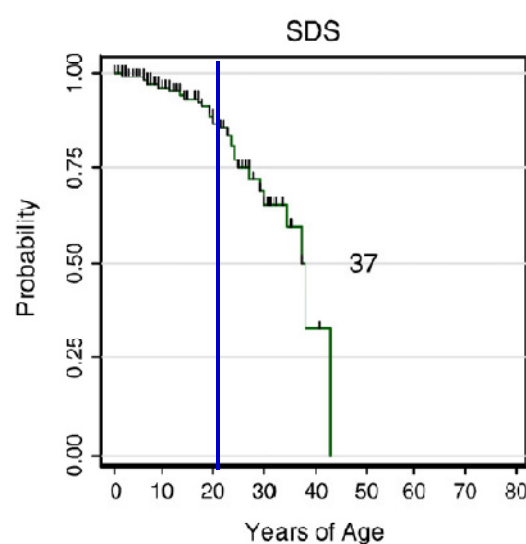
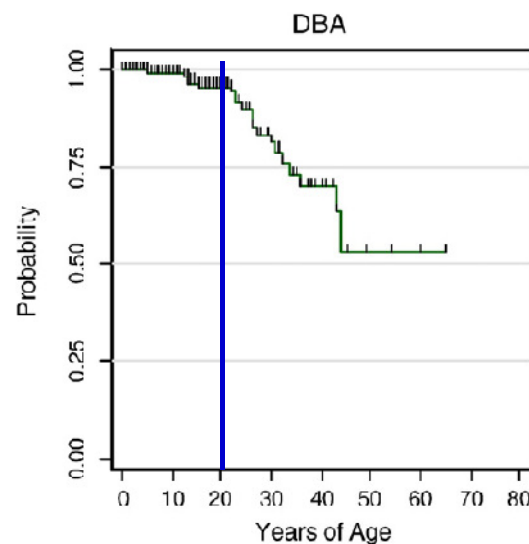
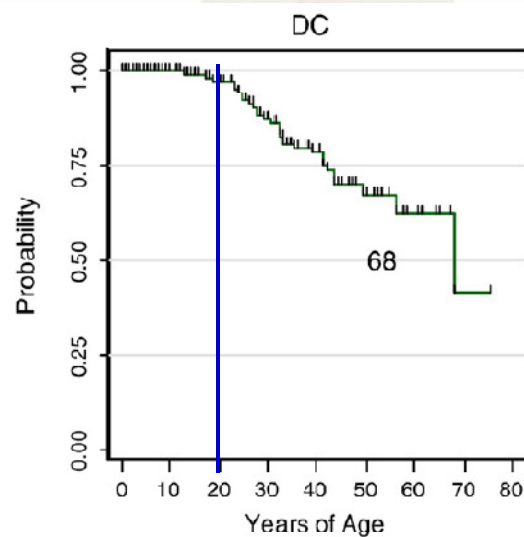
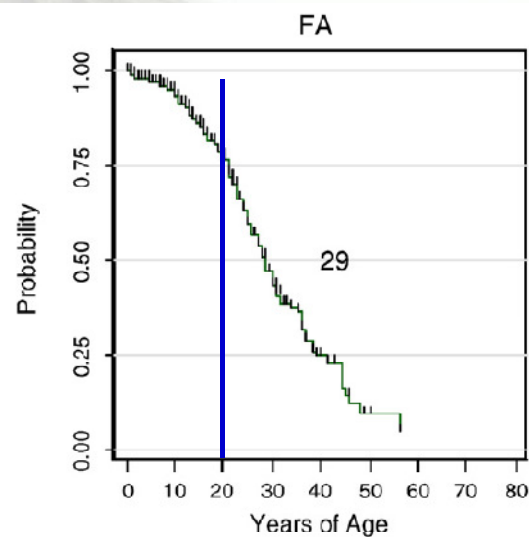
- Alteraciones en la biogénesis de los ribosomas
- Activación de p53
- Respuesta al stress ribosomal independiente de p53

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

- Descenso de niveles de GATA1
- Arresto en el ciclo celular y apoptosis
- Alteraciones metabólicas
-

ASPECTOS COMUNES DE LOS FRACASOS MEDULARES CONGÉNITOS

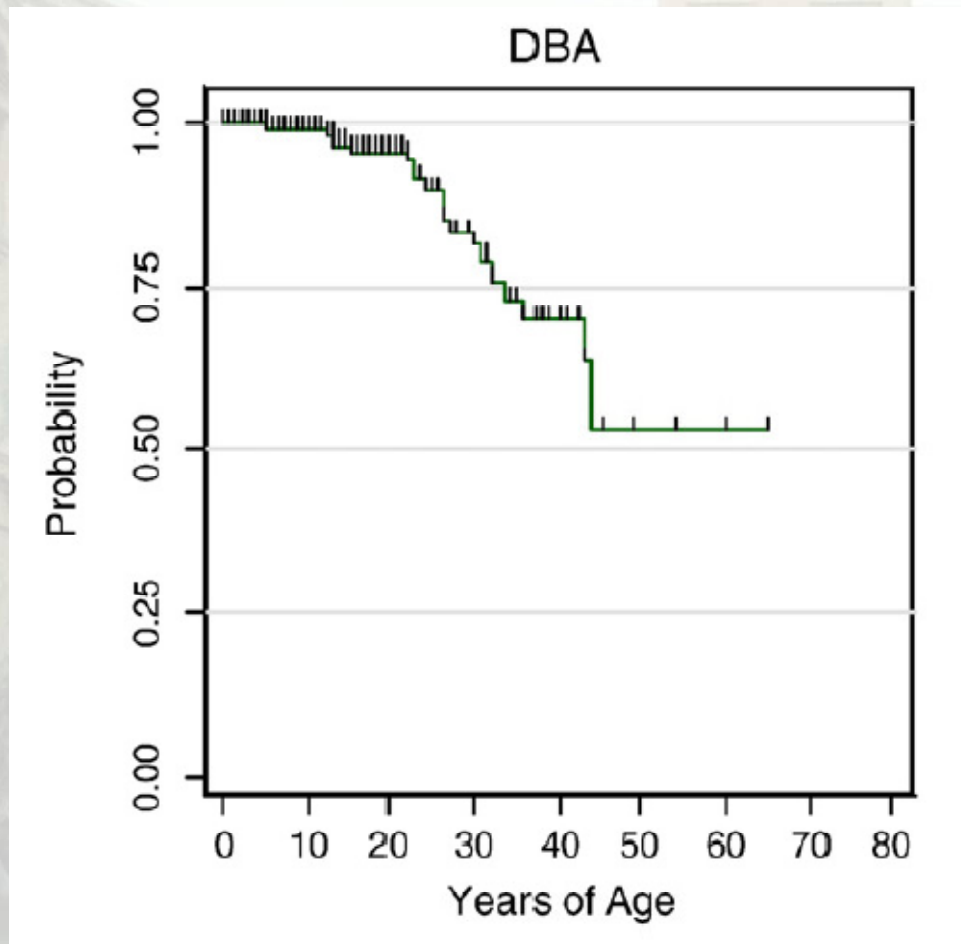
CANCER



Probabilidad de supervivencia libre del primer cáncer en casos reportados en la literatura

ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

CÁNCER



ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

CÁNCER

Table 3. Observed cancers, O/E ratios, and 95% CIs

Cancer type	No. of observed cancers*	O/E Ratio	95% CI
Events with significant O/E ratios			
All cancers	18*	5.4	3.2-8.6
Colon (adenocarcinoma)	3	36.2	7.5-105.8
Bones (osteogenic)	2	32.6	4.0-117.7
Female genital†	3	12.0	2.5-35.1
AML‡	2	27.9	3.4-100.9
MDS‡	4	287.0	77.2-734.7
Events with nonsignificant O/E ratios			
Oral cavity	1	15.9	0.4-88.3
Soft tissue sarcoma	1	9.8	0.3-54.8
Lung	1	8.3	0.2-46.4
Testis	1	8.3	0.2-46.1
Non-Hodgkin lymphoma	1	5.7	0.1-31.7
Melanoma	1	4.5	0.1-25.3
Breast	2	4.1	0.5-14.9

blood

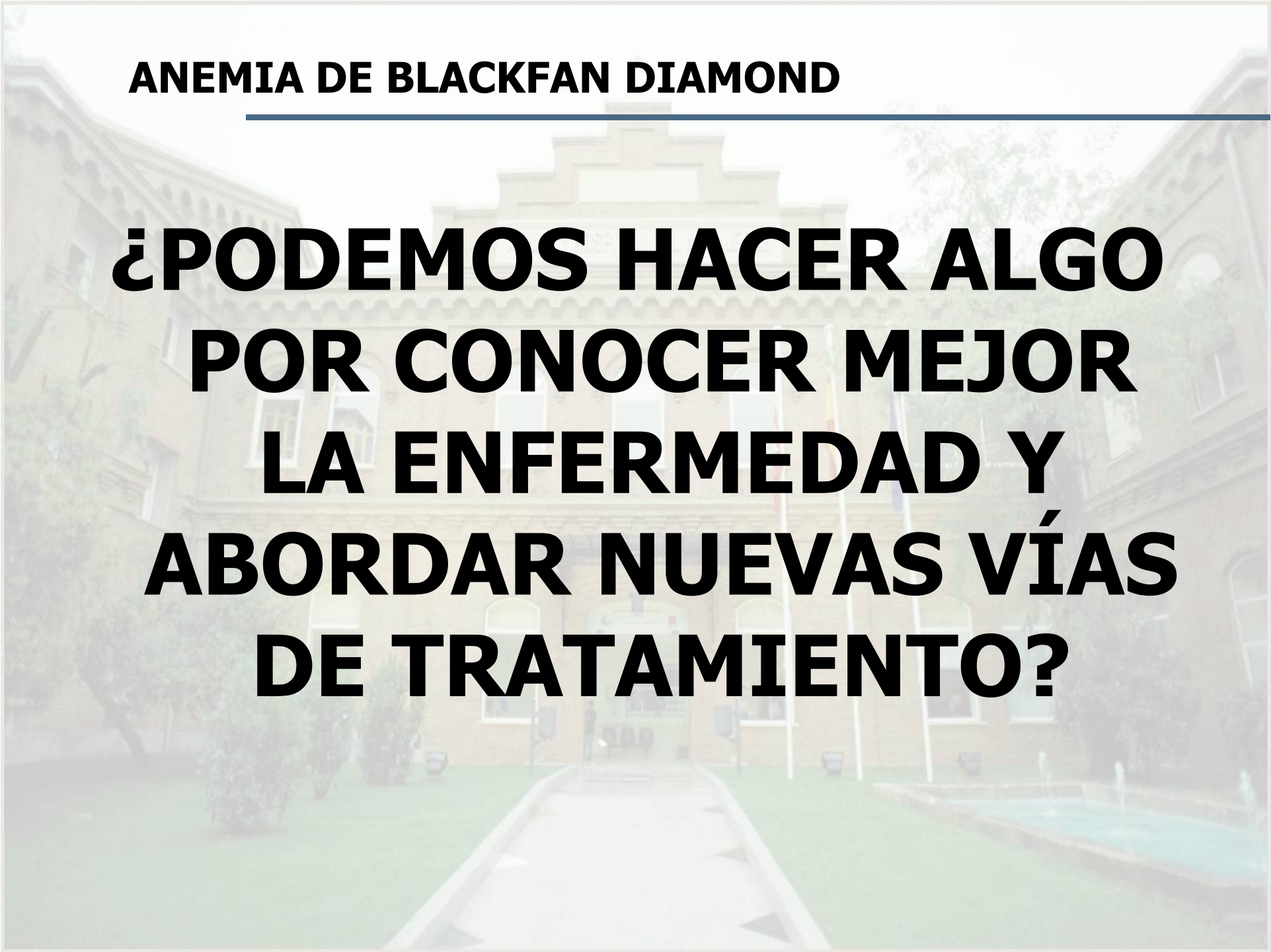
2012 119: 3815-3819
Prepublished online February 23, 2012;
doi:10.1182/blood-2011-08-375972

Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry

Adrianna Vlachos, Philip S. Rosenberg, Eva Atsidaftos, Blanche P. Alter and Jeffrey M. Lipton

Incidencia acumulada de tumores a los 40 años 20% vs 30% en AF o DC

**En AF incidencia similar de tumores sólidos y SMD/leucemias agudas
EN DC y ABD mayor incidencia de tumores sólidos**



ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND

**¿PODEMOS HACER ALGO
POR CONOCER MEJOR
LA ENFERMEDAD Y
ABORDAR NUEVAS VÍAS
DE TRATAMIENTO?**

ANEMIA DE FANCONI

Primer Simposium Nacional sobre Anemia de Fanconi:

Aplicaciones de la biología molecular
y celular al diagnóstico y tratamiento
de una enfermedad hereditaria.

Organizado por:

Programa de Terapia Génica
CIEMAT/ Fundación Marcelino Botín
y
Departamento de Genética y
Microbiología de la Universidad
Autónoma de Barcelona

Con la colaboración de :

Organización Nacional de Trasplantes
y
Fanconi Anemia Research Fund. Inc

10 de Septiembre de 2001

Lugar: *Salón de Actos del CIEMAT
Avenida Complutense 22. Madrid*

Fundación
Marcelino Botín



CIEMAT
Centro de Investigaciones
Médicas y Tecnológicas

Universitat
Autònoma
de Barcelona



**Sesión 6: Coloquio: Conveniencia de crear el Grupo
Español de Anemia de Fanconi. (18.45-19.45h).**

Moderadores:

- Blanca Miranda. Coordinadora Nacional de Trasplantes
- Juan A. Bueren. CIEMAT

Con la participación de investigadores clínicos y
básicos, familiares de enfermos con Anemia de
Fanconi y representantes de la Administración.

AGENDA REUNIÓN PROYECTO BLACKFAN DIAMOND

FECHA: 29 SEPTIEMBRE 2016

LUGAR: CIEMAT. Avda. Complutense 40. 28040 Madrid
Edificio 1. Salón de actos

11:00-11:10	Bienvenida y presentación
11:10-11:25	Anemia de Blackfan Diamond. Introducción. Dr. Julián Sevilla. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER
11:25-11:35	Tratamiento de la enfermedad. Dr. Albert Catalá. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. CIBERER
11:35-11:50	Trasplante hematopoyético en pacientes con Anemia de Blackfan Diamond. Dra. Cristina Diaz de Heredia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
11:50-12:10	Discusión
12:10- 12:30	Registro Español de la enfermedad. Dónde estamos y donde queremos ir. Dra Cristina Beléndez. H. General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. CIBERER
12:30 – 12:45	Panel de genes para el diagnóstico de fallos medulares Dra. Eva Gálvez Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. CIBERER
12:45-13:00	Discusión
13:00-13:20	Proyecto de investigación en Anemia de Blackfan Diamond Dra. Susana Navarro División de Terapias Innovadoras en el Sistema Hematopoyético. CIEMAT/CIBERER/IIS-FJD
13:20-13:30	Discusión
13:30 – 15:00	Comida
15:00-	Asociación Anemia Blackfan –Diamond: Presentación, objetivos Dudas, debate, discusión.



Gracias