

תורגם לעברית ע"י פרופ' אילנה גוזס (אוניברסיטת תל אביב, ישראל).

מיקום, Hoofddorp: הולנד

הכותרת: לקראת מעבדה אירופית מאוחדת למחלת קנדי

תאריך: 15-17 בפברואר 2019

מארגנים: ד"ר מ. פאנטו (איטליה), פרופ' ל. גרינסמית (בריטניה), ד"ר ג. סורורו (איטליה), ד"ר ג'יי. פי. פראדאט (צרפת).

משתתפים: ד"ר א. בניאחמד (גרמניה), ד"ר מ. בסו (איטליה), מר מ. ברטלוטי (איטליה), ד"ר א. קאריקסקולה (איטליה), מר ג. פאבריס (איטליה), ד"ר ק. פישבק ארה"ב, ד"ר פ. פראטה (בריטניה), פרופ' א. גוזס (ישראל), פרופ' ל. גרינסמית (בריטניה), ד"ר ב. מאליק (בריטניה), ד"ר א. מיירטלין (ארה"ב), ד"ר ד. פאריסון (איטליה), פרופ' מ. פאנטו (איטליה), פרופ' א. פולטי (איטליה), ד"ר פ. פרדט (צרפת), ד"ר ג. קוורין (צרפת), ד"ר ג. רונלדי (בריטניה), ד"ר ג. רונציטי (צרפת), ד"ר פ. רוסמיני (איטליה), ד"ר סלבטנה (ספרד), ד"ר ג. סורארו (איטליה), פרופ' ג. ויסינג (דנמרק), ד"ר ל. זמפדרי (בריטניה).

24 מדענים העובדים באקדמיה, בבתי חולים ובתעשייה מ 8 מדינות שונות (דנמרק, צרפת, גרמניה, ישראל, איטליה, ספרד, בריטניה, ארה"ב) יחד עם שלושה נציגים של חולים (אחד מארה"ב נציג קבוצת החולים - אגודת מחלת קנדי), נפגשו בהולנד בסוף השבוע בין ה-15 ל-17 בפברואר 2019. הם דנו בהתפתחויות האחרונות במחקר ודנו בתצפיות הקליניות האחרונות באטרופיה בשרירים (SBMA) הסדנה נערכה בהנהגתם של מריה פאנטו, ג'אני סורורו, לינדה גרינסמית ופייר פרנסואה פראדאט

רקע ומטרות

SBMA הידועה גם בשם מחלת קנדי, היא מחלה נדירה, המתפתחת במבוגרים וכוללת פגיעה ניורו-ווסקולרית. המחלה מתפתחת כתוצאה ממוטציה בגן הקולטן לאנדרוגן (AR). הגן נמצא על כרומוזום X והשפעת המוטציה תלויה בנוכחות הורמון האנדרוגן הגברי, ולפיכך המחלה משפיעה רק על זכרים. עם זאת, נקבות יכולות להיות נשאיות של המוטציה ואם הן מראות תסמינים, אלה נוטים להיות מתונים.

לקולטן האנדרוגן יש תפקיד חיוני בתיווך השפעתו של ההורמון הגברי, אנדרוגן. נוכחות של מוטציה מובילה לעייפות שרירים, חולשה וניוון שרירי הזרועות והרגליים, יחד עם בעיות בדיבור, בלעיסה ובבליעה והתכווצויות שרירים.

במהלך השנים האחרונות נעשו שיפורים משמעותיים הן בהבנת המנגנונים הפתולוגיים שבבסיס המחלה והן בהכרה רחבה יותר בביטויים הקליניים המגוונים של SBMA ובפיתוח כלי הערכה קליניים, אשר יחדיו מהווים בסיס חיוני לניסויים קליניים בטיפולים תרופתיים.

מטרת הסדנה הייתה להפגיש רופאים חוקרים ומדענים העוסקים בתחום ה-SBMA כדי לדון בהבנה הנוכחית של מנגנוני המחלה הבסיסיים ולשתף ולעדכן בדבר ההתפתחויות האחרונות ביותר בהערכה הקלינית של החולים, במטרה להגדיל את הסיכויים לפתח ולבדוק טיפולים חדשים שיכולים למעשה להאט את התקדמות המחלה בחולים.

מחקר פרה - קליני

הבנת הרקמות הפגועות במחלה

למרות שהמחלה נחשבת באופן מסורתי כמחלת תאי עצב (נוירונים) המשפיעים על התנועה (מוטוריים), מחקרים שנעשו לאחרונה במודלים של בעלי חיים מצביעים על כך שבנוסף לנוירונים המוטוריים, רקמות אחרות מושפעות גם ב SBMA ו-אכן SBMA, נחשבת כיום להפרעה נוירומוסקולרית ולא מחלה עצבית מוטורית טהורה, שכן שריר השלד עשוי להיות אתר מוקדם ופתולוגי של המחלה. המדענים הציגו ממצאים המצביעים על כך ששרירי השלד מייצגים מטרה טובה להתערבות טיפולית, שכן לא זו בלבד שהיא מושפעת בשלב מוקדם מאוד של המחלה, אלא גם יכולה להיות נגישה יותר לטיפול מאשר נוירונים מוטוריים הנמצאים בתוך מערכת העצבים המרכזית. SBMA היא לפיכך הפרעה רב-מערכתית והבנה טובה יותר של רקמות שאינם עצביים המושפעים על התפתחות המחלה מהווה מתווה למחקרים עתידיים. מחקרים עתידיים יתמקדו אפוא בהבנת המנגנונים של השפעת המוטציה בקולטן האנדרוגן ברקמות שאינן דווקא רקמות עצב.

מטרות טיפוליות חדשות עבור SBMA

הגישה הטיפולית האופטימלית לטיפול ב SBMA-אינה ברורה. עם ההתפתחויות האחרונות בטיפול גנטי, גישה אחת מסוימת שהוצעה היא לצמצם את הביטוי של קולטן האנדרוגן. אולם, לא ברור אם זו האסטרטגיה הטובה ביותר לטיפול במחלה. למרות שגישה זו עשויה להפחית את ההשפעות הרעילות של המוטציה ירידה בביטוי החלבון עלולה לפגוע גם כן. הפסד של תופעות פונקציה), למשל בשריר. מחקרים עתידיים יתמקדו בהבנה המולקולרית של ביטוי ופעילות חלבון קולטן האנדרוגן לכיוון הבנה מציאת טיפולים חדשים.

יצירת בנק רקמות וחומרים (ביובנק)

כדי להרחיב את השפעת המחקר, המדענים המשתתפים בסדנה הציעו הקמת ביובנק אירופי של רקמות, פלסמידים, שורות תאים וכיו"ב שיהיו זמינים למרכזי המחקר המהווים חלק מרשת חוקרי מחלת ה- SBMA. משאבים נגישים מבטיחים התקדמות מהירה ויעילה יותר של המחקרים. כדי להקים בנק נדרש מימון מתאים ויהיה צורך בחיפוש ואיתור סוכנויות מימון אירופיות.

מחקר קליני

זיהוי סמנים ביולוגיים אפקטיביים

מנקודת מבט קלינית, המשתתפים שהשתתפו בסדנה הכירו בצורך הדחוף בביו-מרקרים מדויקים ואמינים יותר לזיהוי המחלה, על מנת לאפשר את חלוקת המטופלים לקבוצות ע"ס חומרת המחלה ומהלך התקדמותה. במהלך השנים האחרונות, כלים קליניים למדידת חומרת המחלה וקצב ההתפתחות יושמו במחקרים. חלק מהמדדים הנפוצים ביותר של חומרת המחלה כוללים סולם תפקודי ספציפי (SBMAFRS), מבחן הליכה של 6 דקות, סולם AMAT והערכה כמותית של כוח השריר. עם זאת, לכלים הקליניים האלה ישנה רגישות ואמינות משתנה הם יעילים לבדיקות המראות שינוי מהיר אך המחלה מציגה התקדמות איטית יחסית. במהלך הסדנה הוצע כי מדד כוח אחיזה בידיים יכול להיות אולי כלי יעיל ואמין בניסויים טיפוליים עתידיים.

כלים רגישים יותר כגון MRI-הדמיית שריר פותחו לאחרונה והתוצאות מראות כי MRI הוא מדד יעיל ורגיש מאוד הן בתיאור דפוס של מעורבות שרירים ב- SBMA והן באיתור שינויים לאורך זמן בחומרת המחלה. ממצאים אלה מצביעים על כך ש- MRI עשוי להיות מדד שימושי גם בשילוב עם פרמטרים קליניים לשימוש בניסויים קליניים.

מרכז רישום הבינלאומי לחולי SBMA

הרישום הלאומי האיטלקי הוצג בסדנה. כל המשתתפים הסכימו על החשיבות והערך של פיתוח הרישום הבינלאומי. הרישום יהיה משאב רב ערך לקהילת המחקר כיוון שהוא יעזור לשפר את הידע שלנו על האפידמיולוגיה וההיסטוריה הטבעית של המחלה - ויעזור בזיהוי סמנים חדשים. כמו-כן, מרכז רישום יסייע בגיוס

מוקדם של חולים SBMA לניסויים קליניים. האפשרות לשתף את אותה פלטפורמה ואותו ומערך של הרישום האיטלקי נדונה ע"י כל המשתתפים.

אינטראקציות בין ארגוני חולים לבין חוקרים

החשיבות של שיתוף פעולה בין עמותות המטופלים, רופאים מדענים בסיסיים עבור SBMA הודגש, כולל תפקידן של עמותות החולים בהפצת מידע למשל על הרישום הלאומי וכאמצעי לעדכון קהילת חולי SBMA במחקרים מדעיים בינלאומיים. במהלך הפגישה נכח נציג אגודת החולים האמריקנים - Kennedy's Disease Association (KDA), ותמך ביחסים ובהחלפות מידע בין חולים וחוקרים מכל רחבי העולם. נציגי החולים הדגישו את חשיבות האינטראקציה בין החולים לבין קהילת המדענים, אשר מתמשכת בתקשורת על ידי האינטרנט ועל מדיה חברתית.

הצעדים הבאים

על מנת להגביר את שיתוף הפעולה המדעי והקליני בין קבוצות במדינות שונות, הוסכם כי הוועידה הבינלאומית הראשונה בנושא SBMA תתקיים באביב 2020. החוקרים והקלינאים הדגישו את הצורך בשיתוף פעולה עם עמותות החולים, בארגון הפגישה במטרה לחזק את ההתקדמות של התקדמות מדעית וקלינית לחולים ובני משפחות SBMA, ולספק לקהילה אפשרות לשתף פעולה באופן ישיר בתהליך המחקר.

דו"ח מלא יפורסם ב (pdf) Neuromuscular Disorders