

ENMC:n nemaliinimyopatia-kokous
6-8 syyskuuta 2019

Järjestäjät: Laurent Servais, Carsten Bönnemann, Ulrike Schara, Carina Wallgren-Pettersson

Kokouksen kuvaus:

Euroopan neuromuskulaarikeskuksen (European Neuromuscular Centre, ENMC) 250. työpaja, **“Clinical trial readiness in nemaline myopathy” (kohti kliinisiä hoitokokeiluja)** pidettiin 6-8 syyskuuta Hoofddorpissa Alankomaissa. Moniammatillinen 21 henkilön ryhmä, 19 tutkijaa kliinisen ja perustutkimuksen aloilta ja kaksi potilasedustajaa, 10 maasta (Alankomaat, Brasilia, Espanja, Italia, Iso-Britannia, Ruotsi, Ranska, Saksa, Suomi ja Yhdysvallat) osallistuivat työpajaan.

Tausta:

Nemaliinimyopatia (NM) on harvinainen lapsuusiässä alkava lihastauti, jonka geneettinen ja kliininen kirjo on laaja. NM:n aiheuttavat useimmin mutaatiot eli tautia aiheuttavat geenimuutokset nebuliinigeenissä tai aktiinigeenissä. Nämä geenit säätelevät keskeisten samannimisten proteiinien rakennetta ja muodostavat tärkeän osan lihaksen supistuvasta koneistosta. Lisäksi tunnetaan joukko harvinaisempia aiheuttajageenejä.

NM:n tyypillisen muotoon kuuluu synnyinäinen lihasheikkous ja -veltous, etenkin kasvojen, nielun, kaulan, hengityslihasten ja raajojen lihasten alueella. Joillakin potilailla lihasheikkous on vaikeaa vastasyntyneenä; myöhemmin kaikkien potilaiden hengitystä on seurattava säännöllisin välein.

Tällä hetkellä NM:a hoidetaan oireenmukaisesti, mutta parantavaa hoitoa ei ole. Nyt uudet tulevaisuuden hoitomahdollisuudet, mm. geenieditointi, ovat herättäneet keskustelua perustutkijoiden ja kliinisten lääkäreiden keskuudessa siitä, kuinka voisimme varmistaa olevamme valmiita NM-potilaille suunnattuihin tuleviin hoitokokeiluihin.

NM:n geeniterapeuttisia hoitomahdollisuuksia rajoittaa se, että sitä aiheuttaa muutokset yli 10 eri geenissä ja osittain tuntemattomat ja eri syntymekanismit näiden välillä. Tämän ENMC:n työpajan tarkoitus oli suunnitella laadukasta ja tarkoituksenmukaista taudin luonnollisen kulun tutkimusta, jossa käytetään käyttökelpoisia taudin kulun mittareita ja valmistelut mahdollisia tulevia hoitokokeiluja varten ~~pitkällä tähtäimellä~~.

Jotta suunnitteilla oleva taudin luonnollisen kulun tutkimus hyödyttäisi tulevia hoitokokeiluja, tutkimuksessa on keskityttävä NM:n vain keskeisiin kliinisiin piirteisiin ja niitä mittaaviin menetelmiin. Näin potilaiden ajankäyttö voitaisiin optimoida ja osallistumisesta olisi heille mahdollisimman vähän vaivaa, jolloin useampi potilas olisi luultavasti motivoituneempi osallistumaan. Tutkimus toteutettaisiin yhdenmukaisesti kaikissa tutkimuskeskuksissa. Mittareita mietittiin tarkkaan erikseen lapsille ja aikuisille, sekä käveleville että kävelykykynsä menettäneille potilaille. Tärkeitä osa-alueita ovat lihasvoima- ja toimintakykymittaukset sekä hengitys- ja nielemistoimintojen mittaaminen.

Uuden tutkimuksen suunnittelun lisäksi sovittiin, että tutkimukseen osallistuneille jaetaan kunkin maan potilasluvut ja kliiniset tiedot sekä kerrotaan aikaisemmista taudin luonnollisen kulun tutkimuksista, sikäli kuin niitä on tehty.

Tarkoituksenamme on hakea maakohtaisesti rahoitusta tutkimusprojektille kansainvälisen rahoituksen lisäksi, sekä keskustella sekä eurooppalaisten että yhdysvaltalaisen viranomaisten ja tutkimuksen rahoittajien kanssa, jotta tutkimuksesta tulisi mahdollisimman tarkoituksenmukainen tuottaakseen tulevissa kliinisissä hoitokokeiluissa hyödynnettävää tietoa.

Työpajan päämäärät:

- Jakaa tietoa tutkimukseen osallistuvien maiden potilaskohorteista.
- Keskustella maakohtaisista mahdollisuuksista toteuttaa tutkimus.
- Sopia tutkimukseen osallistuvista maista.
- Sopia potilaiden osallistumiskriteereistä
- Etsiä rahoitusmahdollisuuksia Euroopassa, Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Brasiliassa.
- Edistää kansainvälistä yhteistyötä.
- Hyödyntää aikaisempia tutkimustuloksia, esim. aikaisemmin tehdyistä muiden myopatioiden luonnollisen kulun tutkimuksista.
- Sopia yhteisistä ja yhdenmukaisista menetelmistä ja käytännöistä (esimerkiksi mittareista ja rekistereistä).
- Luoda tutkimusverkosto ja sopia mahdollisimman sallivista yhteisistä osallistumiskriteereistä, jotta mahdollisimman moni potilas voisi halutessaan osallistua, myös myöhempisiin hoitokokeiluihin, riippumatta siitä, onko hänellä harvinainen vai yleinen geenimutaatio.

Kokoukseen osallistuneet jakoivat tietämystään kliinisesti merkittävistä odotettavissa olevista tuloksistasekä lapsi- että aikuispotilaiden kohdalla.

Puuttuva tieto NM:n luonnollisesta kulusta on suurin este lääkkeiden kehittämiseksi neuromuskulaaritautilien kohdalla yleensä ja myös NM:n kohdalla. Tiedon kerääminen vaatii kansainvälisesti yhtenäisten, luotettavan mittariston käytön kliinisen tilan yhteneväiseksi arvioksi eri maiden välillä. Luonnollisen taudinkulun yhdenmukainen tutkimus eri maissa on välttämätön päätöksenteon tueksi kliinisissä hoitokokeiluissa

Tämä työpaja omistettiin NM:n luonnollisen kulun kansainvälisen tutkimuksen suunnittelulle hyödyntämällä kansainvälisten lääkäri- ja perustutkijoiden sekä potilaiden asiantuntemusta ja osaamista.

Workshopin loppupäätös oli perustaa taudin luonnollisen kulun tutkimuksen verkosto usean Euroopan maan, Yhdysvaltojen, Kanadan ja Brasilian asiantuntijakeskuksen kesken. Tarkoituksena on aloittaa tutkimus monikeskisyhteistyönä, jakaa tietoja ja yhdessä pyrkiä edistämään tulevia kliinisiä hoitokokeiluja.

Työpajan tuloksena sovittiin:

1. yhdenmukaiset kriteerit tautiluokitukseen/diagnostiikkaan kliinisin, patologisin ja geneettisin perustein,
2. kriteereistä, joiden perusteella lapsi- ja aikuispotilaat voivat osallistua NM:n luonnollisen kulun tutkimukseen,
3. yhdenmukaiset mittarit (motoriikka, hengitys, nieleminen) lapsi- ja aikuispotilaille,
4. tiedon ja näyttöiden jakamisesta potilasedustajien näkökohdat huomioiden,
5. yhteistyöstä eurooppalaisen, yhdysvaltalaisen, kanadalaisen ja brasilialaisen tutkimusprojektin haaran välillä

Tiekartta tulevaisuuteen:

Seuraavaksi USA ja Kanada viimeistelevät oman tutkimussuunnitelmansa NM:n luonnollisen kulun kartoittamiseksi hyödyntäen sikäläisen lihastautiliiton, the Muscular Dystrophy Association (MDA) verkostoa. Euroopan tutkimukseen osallistuvat maat ja Brasilia ottavat osittain mallia tästä laatiessaan omia suunnitelmiaan.

Konsortion johtoryhmä jatkaa suunnittelutyötä ja seuraava tilannearvio tehdään kuuden kuukauden kuluttua keväällä 2020.

Kokousraportti julkaistaan [Neuromuscular Disorders \(pdf\)](#) -aikakauslehdessä.

Osallistujamaat:

1. Ranska
2. Yhdysvallat
3. Iso-Britannia
4. Ruotsi
5. Brasilia
6. Espanja
7. Italia
8. Saksa
9. Alankomaat
10. Suomi