

הסדנה הבינלאומית ה-271 של ENMC

מיקום: Hoofddorp, הולנד

כותרת: פגישת ENMC שלישית בנושא SBMA לקראת מאמץ מאחד להילחם במחלת קנדי

תאריך: 20-22 באוקטובר 2023

מארגנים: פרופ' מ. פנוטו (איטליה), פרופ' ג. סורארו (איטליה), פרופ' ל. גרינסמית' (בריטניה), פרופ' פ.פ. פראדאט (צרפת)

משתתפים: ד"ר מ. באסו (איטליה), מר מ. ברטולוטי (איטליה), פרופ' מ. דה קרבליו (פורטוגל), מר ג'י פבריס (איטליה), ד"ר ס. פנו (איטליה), ד"ר ר. ק. פישבק (ארה"ב), פרופ' פ. פראטה (בריטניה), פרופ' א. גוזס (ישראל), פרופ' מ. קצונו (יפן), ד"ר ב. מאליק (בריטניה), ד"ר א. מאיירטולן (ארה"ב), ד"ר נ. פילטי (איטליה), פרופ' א. פולטי (איטליה), ד"ר ק. קוורין (צרפת), ד"ר ג. רונזיטי (צרפת), ד"ר X. סלוטלה (ספרד), מר כ. סלו (בריטניה), פרופ' ג'יי ויסינג (דנמרק), פרופ' מ. ובר (שוויץ), ד"ר פ. וויידט (גרמניה), ד"ר ל. זמפדרי (בריטניה), ד"ר מ. זאנובלו (בריטניה), ד"ר א. זוקרו (איטליה)

תרגום של הדו"ח לעברית: מאת פרופ' אילנה גוזס

## רקע ומטרות הסדנה

בתאריכים 20-22 באוקטובר 2023, בהולנד, התאספו 26 מדענים מהאקדמיה, הבריאות והתעשייה המייצגים 11 מדינות (דנמרק, צרפת, גרמניה, ישראל, איטליה, פורטוגל, ספרד, שוויץ, בריטניה, ארה"ב ויפן) וארבעה מטופלים המייצגים את KDAI-AIMAK, KDUK. סדנה זו, בהנחיית מריה פנוטו, ג'יאני סורארו, לינדה גרינסמית' ופייר-פרנסואה פראדאט, התמקדה בהתקדמות במחקר ובפרקטיקות קליניות הקשורות למחלת קנדי (KD) הידועה גם בשם ניוון שרירי עמוד השדרה והבולבאר (SBMA).

SBMA, הפרעה עצבית-שרירית נדירה הקשורה לכרומוזום X פוגעת בעיקר בגברים עקב מוטציה בגן הרצפטור לאנדרוגן – AR - הקושר את הורמוני המין הזכריים, האנדרוגנים. מוטציה זו גורמת להצטברות עייפות שרירים, חולשה וניוון, במיוחד בגפיים, בפנים ובצוואר, ויכולה להוביל לתסמינים חוץ-ניורולוגיים כגון הגדלת חזה ובעיות מטבוליות. בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בהבנת המנגנונים הפתולוגיים של SBMA והספקטרום הקליני שלה, וכן בפיתוח כלים להערכה קלינית - וכל זה חיוני לביצוע ניסויים טיפוליים.

הסדנה נועדה לגבש ידע ושיתופי פעולה בין מומחים ונציגי מטופלים, ליישר קו עם תכנון ניסויים קליניים ומדדי תוצאות, ולקדם רפואה משתפת, ובכך להגביר את הסיכויים לפתח טיפולים יעילים למחלה.

## מחקר פרה-קליני

החלק הראשון של הסדנה התמקד במחקר פרה-קליני, שבו מדענים שיתפו את הממצאים האחרונים שלהם, כולל תוצאות על מנגנונים מולקולריים חדשים המובילים לרעילות, כמו גם אסטרטגיות חלופיות להתערבות בחולי SBMA. עברו מספר שנים מאז החלו להתייחס ל SBMA-כהפרעה עצבית-שרירית ולא כמחלת ניורונים מוטוריים בלבד. ואמנם, ממצאים חדשים שהוצגו בסדנה זו הצביעו על החשיבות של חקירת המקבילים הניורונים והשריריים של היחידה המוטורית במחקרים פרה-קליניים של SBMA, ושרירים הוצגו כמטרה חשובה להתערבות טיפולית חדשה.

מדענים הציגו גם ממצאים חדשים על מנגנוני פעולה חדשים של ה-AR והראו כיצד מוטציות ב-AR-מובילות לרעילות. הוצגו מספר זוויות חקירה חדשות וגישות חדשניות כמפורט להלן. א) הערכה של התכונות הביו-פיזיקליות של ה-AR-- עם תוצאות המראות של ה-AR-יש יכולת מופחתת לשנות את מצבו הפיזי בעת מוטציה, מה שמוביל בסופו של דבר לתפקוד חריג שלו. ב) חקירה של המטרות הישירות של ה-AR ב-ARs-נורמלי ומוטנטי. ג) מחקר על שיווי המשקל החריג בין הפרוטאזום והאוטופגיה בהשפעת מוטציה ב-AR הפוגעת בפינוי של חלבונים פגומים ואגרנטים רעילים.

אסטרטגיות טיפוליות חדשות הוצעו במהלך הסדנה, כולל אסטרטגיות ויסות פעילות AR, מפעילים נוספים של AR, סינתזה של AR, שינויים לאחר תרגום ופירוק ופינוי של AR רעיל מוטנטי. בנוסף, הוצעו ונדונו מספר כלים למתן התערבויות טיפוליות. יש לבצע מחקרים נוספים בעניין זה כדי למצוא את האסטרטגיה הטובה ביותר שיש לבצע.

הדיון המדעי במהלך מושב זה הדגיש את הצורך הדחוף בגילוי של סמנים ביולוגיים חדשים של מחלות ומעורבות במטרה, שכן אלה יהיו חיוניים להבנת ההשפעה של כל התערבות טיפולית על מחלה בשני מודלים של בעלי חיים, כמו גם בחולים בניסויים קליניים.

## מחקר קליני

עדכונים ממפגש המחקר הקליני חשפו כי מתבצעת התקדמות בזיהוי סמנים ביולוגיים ומדדי תוצאות מחלה עבור SBMA, כגון MRI על שרירים ומדידה ביוכימית של Troponin T שהינם חיוניים לזיהוי התקדמות המחלה ובדיקת יעילות בניסויים קליניים.

דיונים בנוגע לניהול סימפטומים הדגישו את הצורך בניהול רב תחומי ובהנחיות מבוססות ראיות עבור SBMA. הממצאים רלוונטים במיוחד עבור היתרונות הפוטנציאליים של פעילות גופנית, שהוכחה כבטוחה עבור חולים עם מחלות עצב-שריר. יתרה מכך, המשתתפים הכירו בחשיבות של תוצאות המדווחות על ידי מטופלים לצד הערכות ביצועים.

עיצובי ניסוי חדשים נהנים מהתקדמות בגנטיקה ואסטרטגיות טיפול, אך הנדירות וההטרורגניות של SBMA מסבכות את הריבוד והגיוס של המטופלים. משתתפי הסדנה הסכימו ששיתוף פרטוקול בינלאומי ויישום סטנדרטי של טיפול יכולים להאיץ את יישום הניסוי. ניתן לייעל את הניסויים הקליניים על ידי צמצום הביקורים האישיים ושימוש במרכזים מקומיים, יחד עם טכניקות ניטור מרחוק ומדדי תוצאות מדווחים על ידי מטופלים.

מרשם חולי ה-SBMA הבינלאומי, הממנף את הרישום הלאומי האיטלקי, אוסף נתונים על כ-700 חולים מ-9 מדינות, ומסייע להבנה אפידמיולוגית, גילוי סמנים ביולוגיים וגיוס לניסויים קליניים.

## השפעה על החולים ובני משפחותיהם

היום האחרון של הסדנה כלל מפגש מנקודת מבטם של המטופלים, הדגיש את חוויות האבחון שלהם, חיי היומיום עם המחלה ושאיפות לריפוי. סוגיה קריטית שהועלתה על ידי נציגי המטופלים ואיגודי המטופלים הייתה המודעות המוגבלת של הקהילה הרפואית ל-SBMA, שהובילה לעיכובים באבחון וניהול לקוי. הוסכם שאיגודי חולים מהווים תמיכה חיונית לסובלים מ-SBMA, כמו גם קשרים חזקים עם אנשי מקצוע וחוקרים בתחום הבריאות.

## הצעדים הבאים

הסדנה הסתיימה בהתחייבות לחזק שיתופי פעולה מתמשכים, תוך שימת דגש על חשיבותן של גישות רב-תחומיות. אירועים בינלאומיים עתידיים מתוכננים בשיתוף עם איגודי חולים כדי להפיץ טוב יותר ממצאים מדעיים לקהילת SBMA ולערב אותם בתהליך המחקר.

היעדים לטווח קצר כוללים חיזוק איסוף נתונים בינלאומי ושיתוף פעולה עם מטופלים כדי לקבוע קווים מנחים המייעלים ניסויים קליניים. מטרות ארוכות טווח מתמקדות בהעמקת ההבנה של הפתולוגיה של KD לפיתוח טיפולים ממוקדים.