

מחקר – נושאים כלליים

ד"ר מייקל בינקס מחברת פייזר דיבר על מה ניתן ללמוד ממחקר ש'נכשל'. הכוונה כאשר המחקר אינו עומד ביעדיו ואינו מצליח להשיג את התוצאות אותן הגדירו במחקר כיעדים להצלחה. גם למידע הנאסף במקרה כזה ישנה חשיבות לא מבוטלת. התנסות כזו יכולה ללמד אותנו עוד על מדדי הערכה נכונים לשימוש במחקרים, הגדרה נכונה יותר להשתתפות, פרוטוקולים ועוד.

פרופ' אנמיקה ארטסמה-רוס, חוקרת מובילה בתחום הדושן, הציגה שיטות טיפול מתקדמות במחלה, הנמצאות בשלבים שונים של התקדמות במחקר ובאישורים לטיפול.

1. טיפול גנטי- מטרתו לספק דיסטרופין פונקציונאלי לשריר. מרכיבי הטיפול יכללו: וקטור בתוכו מועבר מקטע הגן, כיום מקובלים רק האדנו וירוסים (AAV), מקטע הגן המקוצר ו'פרומוטור' המורה לגן היכן לפעול. עד היום טופלו בעולם בשלבי המחקר השונים כ-100 מטופלים עם דושן. במחקרים מתוארות תופעות לוואי בדרגות חומרה שונות וכן בזמני הופעה מוקדמים ומאוחרים. נמצא גם כי תופעות הלוואי קשורות במינון ובגיל החולה (ככל הנראה יותר בבוגרים) ובמקרים בהם יש חסרים גדולים יותר בגן. המיקוד היום בתחום זה הוא על פיתוח מערכת הובלה (וקטור) טובה יותר, או ע"י מולקולות אחרות מהוירוס ו/או שיפור הוירוסים עצמם וההגעה שלהם אל רקמת המטרה. כמו כן, נעשת עבודה על הורדת תגובת המערכת החיסונית והאפשרות לטיפול חוזר.
2. דילוג על אקסון- ישנן כבר תרופות מאושרות עבור המתאימים לדילוג על: 51, 53 ו-45, שהם כ-30% מהחולים. הטיפול לא מתקן את הגן עצמו ולכן יש לקבלו כל שבוע. נמצא כי הטיפול משפר רמות דיסטרופין בערכים נמוכים 5%-1 (מתחת ל-10% שקיים כן עושה הבדל). צוואר הבקבוק בשיטה זו כיום הוא יכולת ההובלה ללב ולשרירים. למרות שקיימות תרופות שמאפשרות יש כל הזמן מחקרים בתחום שמטרתם בין השאר היא להמשיך ולהעריך את ההשפעה על התקדמות המחלה, לשפר יעילות, שיפור הקליטה של התרופה והובלתה ספציפית לשריר (ופחות לכבד). בחברות סרפטה, פפג'ן הראו יותר קליטה אך לצד זה היו גם תופעות לוואי של מגנזיום נמוך.
3. Crisper- מטרת הטיפול היא לתקן את הגן עצמו. מרכיבי הטיפול כוללים 'מספריים' לחיתוך הגן ו'GPS' להכוונה איפה בדיוק צריך לחתוך. תחום המחקר הזה נמצא עדיין רק בשלב מחקרים פרה קליניים בדושן- בקר ויש עוד צורך בהוכחת יעילות. יש הרבה נושאי בטיחות במתודה זו וייקח זמן עד ליציאה למחקרים קליניים ועד לשיפור הטכנולוגיה לכדי יישום גם בבני אדם וברקמות שונות (כיום נמצא רק במחקר קליני במחלות כבד). טכנולוגיה נוספת דומה שנחקרת כיום היא 'מחיקה' (במקום חיתוך של הגן) שיטה זו קרוב לוודאי יותר בטיחותית וספציפי אך כרגע מראה יעילות נמוכה.

מחקרים בדילוג על אקסון- להלן החברות שהציגו במושב זה:

1. חברת Sarepta - שלושה מחקרים עיקריים: Mission51- להערכת מינון גבוה של אקסונדיס. המחקר יכלול כ 154 נבדקים בגילאי 4-13 בעלי יכולת אמבולטורית. במחקר זה לא יהיה פלצבו ומבחן ה- NSAA יהווה מדד עיקרי להוכחת השינוי. Essence לדילוג על 53, 45 שעדיין מגייס ו-momentum שמטרתו להעריך דור מתקדם יותר של הדילוג על 51. מחקר זה נעצר לאחרונה בארה"ב בגלל תופעת לוואי של ירידה במגנזיום.
2. חברת WAVE - לדילוג על אקסון 53 עובדים על נוסחה ייחודית שמטרתה להיקלט טוב יותר בגוף.
3. חברת Avidity לדילוג על 44,45,51- מתכננים התחלת מחקר קליני בסוף השנה.
4. חברת DYNE-לדילוג על 51, 53, 45, 44. מתכננים להתחיל במחקר קליני לדילוג על 51 בחצי שנה הקרובה.
5. חברת Pep Gen- לדילוג על 51 מתכננים להתחיל מחקר קליני בחצי השנה הראשונה של 2023
6. חברת Entrada- לדילוג על 44,45 מתמקדים בהכנסת התרופה לתא ומניעת הוצאה מהירה שלה. מתכננים להתחיל מחקר קליני בבריאים בסוף השנה/ תחילת שנה הבאה.
7. חברת Biomarine לדילוג על 51 מתכננים להתחיל במחקר קליני בשנה הבאה.

מחקרים בטיפול גנטי- בפאנל הציגו החברות הבאות:

חברה	שם המחקר	שלב/סוג המחקר	וירוס	מדד תוצאה עיקרי	משתתפים	משך	סטטוס
Pfizer	CFFREO	שלב 3 מגייס	AAV9	NSAA	100 נבדקים, גילאי 4-7 לא נכללים- אקסונים 9-13 וחסרים ב 29, 30	עד 5 שנים	מגייס מתכננים מחקר נוסף בגילאים צעירים
Sarepta-Roch	SRP 9001 301 EMBRAK	שלב 3 מגייס	rAAVrh74	NSAA	120 נבדקים גילאי 4-7 נכללים חוסרים באקסון 18-44, 46-79	עד 5 שנים	מגייס
Solid	SGT-001 IGNITE DMD	שלב 1/2	AAV9	תופעות לוואי, רמות דיסטרופין	9 נבדקים 4-17		סיים גיוס עובדים על דור SGT 003.
רג'ונקסביו	RGX 202 AFFINITY	פרה קליני	AAV8	רמות דיסטרופין, כח שריר			צפויים להתחיל מחקר קליני בתחילת 2023 בגילאי 4-11

החברות שתפו בעיקר בתוכנית המחקר וההתקדמות/ שלב בו הן נמצאות.

[תוכלו לקרוא בהרחבה על המחקרים באתר העמותה](#)

אתגרים בתחום המחקר הגנטי: תחום מחקר זה טומן בחובו גם לא מעט אתגרים בניהם- ההתמודדות עם תגובה של מערכת החיסון לוירוס ולמקטע הגן, הובלה וקליטה טובה של המקטע לאזורים ספציפיים, משך השפעת הטיפול, אפשרות לטיפולים חוזרים ואחרים, השפעה לבבית, הוכחות למידת היעילות, מינון אופטימלי, גיל אופטימלי לטיפול, מטופלים מתאימים, אסטרטגיות להימנע/ לשלוט בתופעות הלוואי.

גישות מחקר נוספות-

- **חברת Capricor - מחקר HOPE 2** - הטיפול מופק מתאי לב, מטרתו לעודד גדילת תאי שריר. סיימו מחקר שלב 2 בלא אמבולטוריים. המדד העיקרי שבדקו היה מבחן לתפקוד גפה עליונה - PUL. בדקו גם תפקוד לבבי. במחקר זה הוכיחו הבדלים משמעותיים סטטיסטים בקבוצת הטיפול גם בתפקודי ידיים (26 נקודות הבדל מפלצבו) וגם בתפקוד לבבי. היו תופעות לוואי בתחילת המחקר. החברה מתחילה בגיוס למחקר שלב 3. במחקר יכללו 70 נבדקים בני 10 ומעלה ללא יכולת אמבולטורית או עמידה עצמאית. המחקר יבוצע בכ-25 מרכזים בארה"ב.
- **חברת Edgewise - מחקר EDG 5506** - מטרת טיפול זה היא להגן על נזק שרירי (סיבים מהירים). התרופה (ניתנת דרך הפה) יכולה להילקח גם במקביל לתרופות אחרות. במדדי התוצאה השתמשו בביומרקרים לנזק והראו ירידה ב CPK וטרופנין. במחקר שלב 1 בדקו נבדקים בריאים (כדי להראות שהתרופה בטוחה) ונבדקים עם בקר. יש מחקר המשך לשנה נוספת. לחברה מחקר נוסף העוסק בהתקדמות הטבעית של המחלה במאובחנים עם בקר. כמו כן, החברה מתכננת להתחיל מחקר נבדקים עם דושן ונבדקים עם בקר בני 12-50, אמבולטורים, שאינם מקבלים סטרואידים. מחקר זה יכלול גם קבוצת פלסיבו.
- **חברת Regeagen/Santera בתרופה ומורולון** - המחקר מתבצע בשנים האחרונות בחולי דושן בגילאי 4-7 (ישנו אתר מחקר גם בארץ) יש מחקר נוסף בדושן לגילאי 8-18 שמתקיים ב-3 מדינות ומחקר נוסף בחולי בקר שמתקיים בשתי מדינות. הטיפול מיועד להפחית את התהליך הדלקתי, כפי שסטרואידים מסוג דפלזקורט / פרדנזון עושים כיום אך עם פחות תופעות לוואי. התרופה מיועדת לחולים עם כל המוטציות. לגבי המחקר שנעשה עם הילדים הצעירים, החברה בשלבי הגשת בקשה ל FDA לקבלת אישור לשיווק התרופה.
- **חברת Astellas** - מטרת המחקר - שיפור תפקוד מיטוכונדריה. התרופה תינתן דרך הפה ואפשר לקבלה במקביל לתרופות אחרות כמו דילוג על אקסון. השלימו שלב 1 בבריאים. מחקר בשלב B 1 מגייס ומטרתו היא לבדוק יעילות ובריאות. מדדים תפקודיים - PUL, 2 דקות הליכה וסבוב אופניים. במחקר ישתתפו 18 נבדקים בגילאי 8-16, עם וללא יכולת אמבולטורית.
- **חברת Antisense** - נמצאים במחקר קליני בשלב 2 בנבדקים שאינם אמבולטוריים. מטרת הטיפול היא להוריד דלקת ופיברוזיס. במחקר מצאו שיפור ב PUL בהשוואה לנתונים מתוך ההתפתחות הטבעית של המחלה לאחר 24 שבועות ו-6 חודשים של טיפול. מתכננים שלב 2b/3 בגילאי 10-18, ללא יכולת אמבולטורית המדד עיקרי גם במחקר זה יהיה מבחן PUL, מדדים נוספים יכללו כח שריר, תפקוד נשמת, איכות חיים, בטיחות.
- **חברת PTC בתרופה Translarna** - תרופה זו מאושרת על תנאי לשיווק באירופה. החברה ביצעה מחקר תפקודי ובדקה את עליית הדיסטרופין על מנת להגיש את התרופה לאישור גם בארה"ב ל FDA וגם לצורך קבלת אישור קבוע באירופה. תוצאות המחקר הראו באופן עקבי שיפור במדדי תוצאה

תפקודיים. במחקר השתתפו 359 נבדקים. הדגימו שמירה בתפקודי גף עליון לפי PUL . עד היום
טופלו בתרופה כ 3,000 חולים ברחבי העולם.

מתוך סיכום ההרצאות בכנס ארגון הדושן האמריקאי, PPMD יוני 2022
סוכם על ידי
שירלי אקרמן לאופר, רכזת תחום המחקר והטיפול, עמותת צעדים קטנים
טלי קפלן, מנהלת עמותת צעדים קטנים