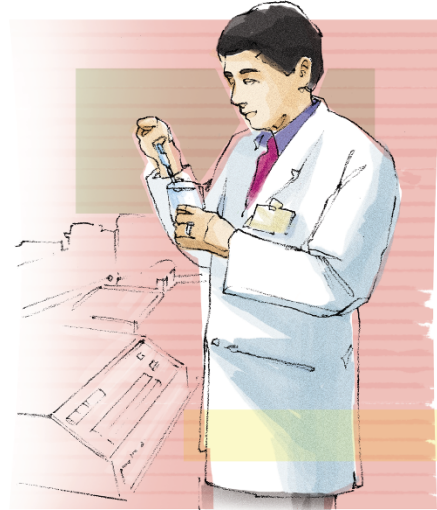




ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ POMPE

Το 1932, ο JC Pompe, ένας Ολλανδός παθολόγος, περιέγραψε ένα βρέφος 7 μηνών με πολύ διογκωμένη καρδιά, το οποίο είχε πεθάνει λίγο μετά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Αυτή ήταν η πρώτη αναφορά της διαταραχής που αργότερα έγινε γνωστή ως νόσος Pompe (για περισσότερες πληροφορίες για την ιστορία του ιατρού Pompe, ανατρέξτε στο Επισυναπτόμενο 1). Τριάντα χρόνια αργότερα, ένας επιστήμονας στο Βέλγιο ανακάλυψε ότι στα άτομα με νόσο Pompe έλειπε ένα ένζυμο που ονομάζεται **όξινη άλφα-γλυκοσιδάση** ή **όξινη μαλτάση**. Αυτό το ένζυμο βρίσκεται συνήθως μέσα σε ένα τμήμα του



κυττάρου που ονομάζεται **λυσόσωμα**. Όπως όλα τα ένζυμα, έτσι και η όξινη άλφα-γλυκοσιδάση έχει να κάνει μία συγκεκριμένη δουλειά. Βοηθά στη διάσπαση του γλυκογόνου, μιας μορφής σακχάρου που αποθηκεύεται στα μυϊκά κύτταρα και απελευθερώνεται όταν το σώμα χρειάζεται ενέργεια. Χωρίς το ένζυμο, το γλυκογόνο συσσωρεύεται στα κύτταρα και αποδυναμώνει τους μύες σε όλο το σώμα. Από τότε που ανακαλύφθηκε η σύνδεση μεταξύ της όξινης άλφα-γλυκοσιδάσης και της νόσου Pompe, ερευνητές σε όλο τον κόσμο αναζητούν τρόπους αντικατάστασης του ενζύμου που λείπει. Αν και δεν έχουμε ακόμη θεραπεία για τη νόσο Pompe, η θεραπεία αντικατάστασης ενζύμων (ERT) παρέχει στους ασθενείς το ένζυμο (άλφα-γλυκοσιδάση) που τους λείπει. Το ένζυμο αντικατάστασης βοηθά στη διάσπαση του γλυκογόνου και σταματά τη μη φυσιολογική συσσώρευσή του στα κύτταρα.

Η ERT είναι μια θεραπεία που προορίζεται για την αντικατάσταση ενός ενζύμου που λείπει ή είναι πολύ ανεπαρκές σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με τη νόσο Pompe. Η θεραπεία με ERT δεν αποτελεί θεραπεία για τη νόσο Pompe, δηλαδή δεν διορθώνει το υποκείμενο γενετικό ελάττωμα.

Ε: Τι είναι η θεραπεία αντικατάστασης ενζύμων; Πώς μπορεί να βοηθήσει τα άτομα με τη νόσο Pompe;

Α: Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Pompe έχουν ελάχιστη ή καθόλου ποσότητα του λυσοσωμικού ενζύμου γνωστού και ως όξινη άλφα-γλυκοσιδάση (GAA). Η θεραπεία αντικατάστασης ενζύμων (ERT) λειτουργεί αντικαθιστώντας το ένζυμο GAA που λείπει ή είναι ανεπαρκές. Η υποκατάσταση ενζύμων αποτελεί μια προσέγγιση θεραπείας που

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ POMPE

χρησιμοποιείται με άλλες διαταραχές λυσοσωμικής αποθήκευσης, όπως η νόσος Gaucher Τύπου 1 και η νόσος Fabry

Η ERT παρασκευάζεται με τη χρήση γενετικής τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA, μιας διαδικασίας που επιτρέπει στους επιστήμονες να τροποποιήσουν τη γενετική σύνθεση ενός οργανισμού για την παραγωγή ανθρώπινων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται σε τρία στάδια:

Στάδιο 1 - Ανάπτυξη κυττάρων για την παραγωγή ανθρώπινων ενζύμων:

Η δημιουργία ERT ξεκινά με την εισαγωγή του ανθρώπινου γονιδίου για το ένζυμο όξινης άλφα-γλυκοσιδάσης (GAA) (το ένζυμο που είναι ανεπαρκές σε άτομα με τη νόσο Pompe) στην κυτταρική σειρά.

Μόλις τα κύτταρα αποκτήσουν το γονίδιο, θα αρχίσουν να παρασκευάζουν το ανθρώπινο ένζυμο GAA. Για να συμβεί αυτό, τα κύτταρα διατηρούνται υπό ειδικές συνθήκες σε μεγάλες δεξαμενές που ονομάζονται βιοαντιδραστήρες. Κάθε μέρα, το υγρό αφαιρείται από τον βιοαντιδραστήρα και το ένζυμο που έχουν παράγει αυτά τα κύτταρα συλλέγεται για καθαρισμό.

Στάδιο 2- Ενζυμικός καθαρισμός:

Η ERT πρέπει να πληροί πολύ υψηλά πρότυπα καθαρότητας και ασφάλειας. Το ένζυμο καθαρίζεται με τη χρήση μιας διαδικασίας που ονομάζεται χρωματογραφία στήλης. Η χρωματογραφία είναι μια μέθοδος διαχωρισμού και απομόνωσης των τμημάτων ενός μείγματος για την απομάκρυνση των ανεπιθύμητων ουσιών. Καθώς το ένζυμο κινείται μέσα από πολλαπλές χρωματογραφίες στήλης, γίνεται πιο καθαρό.

Στάδιο 3 - Πλήρωση και τελική επεξεργασία:

Μετά τον καθαρισμό, το ένζυμο τοποθετείται σε αποστειρωμένα γυάλινα φιαλίδια. Αφού τα φιαλίδια γεμίσουν, τοποθετούνται σε συσκευή λυοφιλίωσης για περίπου 48 ώρες. Στη συσκευή λυοφιλίωσης, το νερό εξατμίζεται από το ένζυμο και αφήνει μια ξηρή ουσία σαν κέικ. Σε αυτή τη μορφή, το ένζυμο είναι πιο σταθερό. Πραγματοποιούνται πολλαπλές δοκιμές καθ' όλη τη διαδικασία παρασκευής για να διασφαλιστεί ότι η θεραπεία πληροί τα υψηλότερα πρότυπα. Κάθε φιαλίδιο επιθεωρείται πριν από την αποδέσμευσή του και τη διάθεσή του στους ασθενείς.

Η δημιουργία της ERT είναι μια περίπλοκη διαδικασία που διαρκεί αρκετούς μήνες και θα μπορούσε να επιτευχθεί μόνο μετά από πολλά χρόνια ανάπτυξης και δοκιμών.

Η ERT χορηγείται **ενδοφλεβίως** (ενίεται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος) έτσι ώστε να μπορεί να φτάσει στους μύες και να διασπάσει το γλυκογόνο που προκαλεί

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ POMPE

βλάβη όταν συσσωρεύεται στα κύτταρα. Αν και η ERT δεν είναι θεραπεία για τη νόσο Pompe, μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της μυϊκής αδυναμίας και μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της μυϊκής λειτουργίας. Η ERT είναι μια μακροχρόνια θεραπεία που χορηγείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η δόση βασίζεται στο βάρος ή την ηλικία του ασθενούς.

Υπάρχουν αρκετές θεραπείες επόμενης γενιάς διαθέσιμες και υπό έρευνα. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ενότητα πληροφοριών για τις Pompe Connections, στον ιστότοπο της IPA ή επικοινωνήστε με τους εθνικούς οργανισμούς ασθενών.

E: Ποια είναι η διαδικασία για την ανάπτυξη νέων θεραπειών;

A: Η διαδικασία ανάπτυξης, δοκιμής και εξασφάλισης έγκρισης για νέες θεραπείες περιλαμβάνει πολλά κρίσιμα βήματα και μπορεί να διαρκέσει περίπου δέκα χρόνια από την προκλινική ανάπτυξη έως την έγκριση του φαρμάκου. Ακολουθεί μια γενική περιγραφή των σταδίων ανάπτυξης φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Προκλινικές δοκιμές:

Διεξάγονται προκλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της ασφάλειας μιας ερευνητικής θεραπείας πριν από τη χορήγηση σε ανθρώπους και για την αξιολόγηση της δυνατότητας της θεραπείας να επηρεάσει μια νόσο. Σε αυτό το στάδιο, οι επιστήμονες δοκιμάζουν τη θεραπεία σε ένα εργαστήριο και μέσω ζωικών πειραμάτων, προκειμένου να συλλέξουν δεδομένα ασφάλειας και να αξιολογήσουν τη βιολογική δραστηριότητα έναντι της στοχευμένης νόσου.

Κλινικές δοκιμές:

Οι κλινικές δοκιμές είναι ερευνητικές μελέτες που εξετάζουν πόσο καλά λειτουργούν οι νέες ιατρικές προσεγγίσεις στους ανθρώπους. Κάθε μελέτη απαντά σε επιστημονικές ερωτήσεις και προσπαθεί να βρει καλύτερους τρόπους πρόληψης, διαλογής, διάγνωσης ή θεραπείας μιας νόσου. Οι κλινικές δοκιμές μπορεί επίσης να συγκρίνουν μια νέα θεραπεία με μια τρέχουσα θεραπεία.

Κάθε κλινική δοκιμή έχει ένα πρωτόκολλο ή σχέδιο δράσης για τη διεξαγωγή της δοκιμής. Το σχέδιο περιγράφει τι θα γίνει στη μελέτη, πώς θα διεξαχθεί και γιατί κάθε μέρος της μελέτης είναι απαραίτητο. Κάθε μελέτη έχει τους δικούς της κανόνες σχετικά με το ποιος μπορεί να συμμετάσχει. Ορισμένες μελέτες χρειάζονται εθελοντές με μια συγκεκριμένη νόσο. Κάποιες χρειάζονται υγιή άτομα. Άλλες θέλουν μόνο άνδρες ή μόνο γυναίκες.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΡΟΜΠΕ

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, μια ανεξάρτητη επιτροπή ιατρών, στατιστικολόγων και μελών της κοινότητας πρέπει να εγκρίνει και να παρακολουθεί το πρωτόκολλο. Διασφαλίζουν ότι οι κίνδυνοι είναι μικροί και τα πιθανά οφέλη αξίζουν.

Οι κλινικές δοκιμές έχουν 4 φάσεις:

Κλινική δοκιμή φάσης I

Οι κλινικές δοκιμές Φάσης I πραγματοποιούνται για τον έλεγχο μιας νέας βιοϊατρικής παρέμβασης για πρώτη φορά σε μια μικρή ομάδα ατόμων (π.χ. 20-80) για την αξιολόγηση της ασφάλειας (π.χ. για τον προσδιορισμό ενός ασφαλούς εύρους δοσολογίας και τον προσδιορισμό ανεπιθύμητων ενεργειών).²

Κλινική δοκιμή φάσης II

Οι κλινικές δοκιμές Φάσης II πραγματοποιούνται για τη μελέτη μιας παρέμβασης σε μια μεγαλύτερη ομάδα ατόμων (αρκετά εκατοντάδες) για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας (δηλαδή, εάν λειτουργεί όπως προβλέπεται) και για την περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειάς της.²

Κλινική δοκιμή φάσης III

Οι μελέτες Φάσης III πραγματοποιούνται για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης σε μεγάλες ομάδες συμμετεχόντων στη δοκιμή (από αρκετές εκατοντάδες έως αρκετές χιλιάδες) συγκρίνοντας την παρέμβαση με άλλες τυπικές ή πειραματικές παρεμβάσεις (ή με μη επεμβατική φροντίδα προτύπου). Οι μελέτες Φάσης III χρησιμοποιούνται επίσης για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και για τη συλλογή πληροφοριών που θα επιτρέψουν την ασφαλή χρήση της παρέμβασης.²

Κλινική δοκιμή φάσης IV

Οι μελέτες Φάσης IV πραγματοποιούνται μετά την κυκλοφορία μιας παρέμβασης στην αγορά. Αυτές οι μελέτες έχουν σχεδιαστεί για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της εγκεκριμένης παρέμβασης στον γενικό πληθυσμό και για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την εκτεταμένη χρήση κατά τη διάρκεια μεγαλύτερων χρονικών περιόδων.²

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΡΟΜΠΕ

Μόλις η θεραπεία κυκλοφορήσει στην αγορά, μπορεί να πραγματοποιηθούν πρόσθετες μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας κατά τη διάρκεια της συνήθους χρήσης ή για την αξιολόγηση της θεραπείας σε νέα τμήματα του πληθυσμού ασθενών.¹

Ε: Ποια είναι τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συμμετοχή σε μια κλινική δοκιμή;

Α: Για σπάνιες διαταραχές όπως η νόσος Pompe, η συμμετοχή σε μια ερευνητική μελέτη μπορεί να δώσει στους ασθενείς πρόσβαση σε πειραματικές θεραπείες που θα μπορούσαν να βελτιώσουν, να σώσουν ή να παρατείνουν τη ζωή τους. Τα προγράμματα εκτεταμένης πρόσβασης θα μπορούσαν να παρέχουν θεραπεία σε ασθενείς με πιο βαριά νόσο, οι οποίοι διαφορετικά δεν θα μπορούσαν να είναι κατάλληλοι για μια κλινική δοκιμή. Τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες εντάσσονται μεγαλύτεροι αριθμοί ασθενών (αλλά αντιστοιχίζονται σε διαφορετικές ομάδες για τη σύγκριση θεραπειών) θα μπορούσαν να δώσουν σε άτομα με λιγότερο βαριά νόσο την ευκαιρία να ξεκινήσουν θεραπεία πριν η μυϊκή αδυναμία εξελιχθεί πέρα από την ήπια αναπηρία. Επειδή η υγεία σας παρακολουθείται στενά, η συμμετοχή σε μια κλινική δοκιμή σας παρέχει επίσης πρόσβαση σε ιατρική φροντίδα από ειδικούς στη νόσο Pompe.

Πριν αποφασίσετε να συμμετάσχετε σε μια κλινική δοκιμή, είναι σημαντικό να σταθμίσετε τους πιθανούς κινδύνους καθώς και τα οφέλη. Διαβάστε το πρωτόκολλο και μιλήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας (ή τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης του παιδιού σας) για να έχετε μια καλύτερη ιδέα για τις πιθανότητές σας να γίνετε δεκτοί στην κλινική δοκιμή και για το πόσος καιρός μπορεί να περάσει πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Σκεφτείτε πώς η συμμετοχή στη δοκιμή θα μπορούσε να επηρεάσει την υγεία σας, την οικογένειά σας, την εργασία σας και οτιδήποτε άλλο μπορεί να έχει σημασία για εσάς. Βεβαιωθείτε ότι θα ρωτήσετε τι είδους υποστήριξη θα είναι διαθέσιμη σε εσάς εάν αποφασίσετε να εγγραφείτε. Επίσης, φροντίστε να ρωτήσετε εάν κάποια από τα έξοδά σας θα καλύπτονταν, εάν πρέπει να ταξιδέψετε σε οποιαδήποτε απόσταση από το κέντρο της μελέτης.

¹ Κατανόηση των κλινικών δοκιμών: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΡΟΟΔΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΡΟΜΠΕ

Ε: Πώς μπορώ να μάθω για τις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιούνται στην περιοχή μου; Ανατρέξτε στην ενότητα Περισσότερες πληροφορίες και στο φυλλάδιο για τη Γονιδιακή Θεραπεία στις Pompe Connections.

Αυτή η δημοσίευση έχει σχεδιαστεί για να παρέχει γενικές πληροφορίες σχετικά με το θέμα που καλύπτεται. Διανέμεται ως δημόσια υπηρεσία από τη Διεθνή Ένωση Ρομπρε, κατανοώντας ότι η Διεθνής Ένωση Ρομπρε δεν ασχολείται με την παροχή ιατρικών ή άλλων επαγγελματικών υπηρεσιών. Η ιατρική είναι μια διαρκώς μεταβαλλόμενη επιστήμη. Το ανθρώπινο σφάλμα και οι αλλαγές στην πρακτική καθιστούν αδύνατη την πιστοποίηση της ακρίβειας τέτοιων σύνθετων υλικών. Απαιτείται επιβεβαίωση αυτών των πληροφοριών από άλλες πηγές, ειδικά από τον ιατρό του ασθενούς.