

TREAT-NMD Konferens 2011

08-11 November i Geneve, Schweiz

Session 1

Kate Bushby

Konferensen öppnades av Kate Bushby, koordinator för det europeiska nätverket TREAT-NMD. Hon pratade om samhällets syn på Duchennes muskeldystrofi från mitten av 1800-talet fram tills idag. Ett stort problem som finns kvar än idag är hur man gör en till synes osynlig sjukdom synlig. Fascinerande många omskrivningar för Duchennes finns för att gemene man skall förstå sjukdomen. Beskrivningar för hur kommande mediciner fungerar, till exempel Exon skipping, kräver även omskrivningar. För hur förklarar man på ett bra sätt en medicin som korrigerar en specifik DNA-gens beteende?

Pat Furlong

Pat Furlong, grundare av Parent Project Muscular Dystrophy, berättade om sitt arbete i den amerikanska föräldraorganisationen. Pat har själv förlorat sina två söner till DMD och hennes organisation driver på arbetet med att få fram fungerande mediciner och behandlingar för Duchennes muskeldystrofi.

Panel

I panelen fanns en kvinna med SMA och två män med DMD, alla runt 25 år. De tre berättade om hur deras liv ser ut idag, om motgångar, svårigheter, relationer, målbilder och livsglädje.

Vid frågan om SMA-kvinnan kunde tänka sig att medverka i medicinstudier, Trials, så blev svaret ett klart nej. Hon berättade att hon aldrig kunnat gå, vet inte hur det skulle vara. Varför sträva efter något hon aldrig kunnat göra, aldrig upplevt och inte saknar?

De tre i panelen ser sina liv som bra socialt och har mycket fysisk träning. När de väl insett att människorna runt omkring gärna hjälper till med vardagliga saker blev deras liv mycket bättre. De har idag assistans dygnet runt.

När det kommer till romantik och relationer så blir det problem med dåligt självförtroende. Alla instämde att en nära och bra relation med familj och vänner var det viktigaste.

Alla instämde att det är de själva som sätter sina gränser för vad de kan och inte kan göra. Finns bara viljan så går det mesta att lösa. Den ena stora rädslan är vad som händer när deras föräldrar dör och inte längre kan hjälpa dem. Den andra rädslan är när kroppen inte längre orkar kämpa mer.

Med i panelen fanns även fyra DMD-föräldrar, från USA, England och Rumänien. De berättade om svårigheterna som finns i dagens samhälle som DMD-familjer. Hur det sociala nätverket av vänner och bekanta snabbt förändrats efter diagnosen blev ett faktum.

Varje land har olika kulturell syn på handikappade. Mamman från Rumänien berättade om hur hela hennes familj stöttes bort av samhället hon bodde i. Samhällets syn på hennes familj vara att det var deras eget fel. Mamman, som jobbade som kassörska, fick sluta sitt jobb då kunderna vägrade att bli expedierade av henne.

Alla föräldrar berättade om förändrade familjerelationer, till både släkt och vänner. Många vänner föll bort och ersattes av andra, där ibland DMD-familjer. Det största stödet finns hos familjer med liknande livssituationer.

Läkemedelsbolagen

Idag är det otroligt stränga regler för medicinframställning. Säkerhet och effekt måste alltid vara större än biverkningar. TREAT-NMD sammanför och underlättar arbete och kontakt mellan forskare, experter, patientföreningar och läkemedelsbolag.

PTC fick än en gång förklara vad som gick fel. Information och feedback till inblandade patientorganisationer och familjer har varit under all kritik. Det är mycket viktigt att informera om medicinens effekt, speciellt efter en Clinical Trial. Risk finns annars att färre patienter vill ställa upp i Clinical Trials, vilket vore förödande. Dessa trials innebär mycket lidande, förlorad arbetsinkomst för familjer och patienter.

Session 3

Inom TREAT-NMD har det arbetas fram "Standards of Care" för Duchennes muskeldystrofi. Det består i en familjeguide med bilder och en större mer djupgående guide. Meningen med dessa guider är att läkare, vårdare, familjer och patienter, världen över, skall utifrån dessa guider ges samma möjligheter till bemötande och vård rörande DMD.

Men det finns ett stort glapp mellan att ha tagit fram "Standards of Care"-guider till att faktiskt implementera dem. Vem ser till att alla läkare har tillgång till guiderna? Långt ifrån alla läkare tror att dessa guider hjälper och struntar i att följa dem. Vem ser till att DMD-familjer får guiderna?

Direkt efter denna session lade jag ut en fråga på FaceBook. Frågan publicerades i en sluten grupp, "Föräldrar till pojkar med Duchennes muskeldystrofi". Gruppen har idag 49 medlemmar och företräder ca 36-38 familjer.

Frågan löd "*Det finns ett informationsblad om DMD, kortison, behandlingsplan, progress. Hur många av er föräldrar har fått denna information av er sons läkare?*" Tillsammans med frågan publicerades en länk till familjeguiden.

Än så länge har 16 familjer svarat. Alla 16 familjer har svarat NEJ. Inga familjer som svarat på frågan har sett eller läst "Standards of Care" för Duchennes.

Session 4

Follistatin Gene Therapy

Genom att försöka öka styrkan i främre lårmuskler kan terapin vara till nytta för DMD-patienter. Främst pga av patienternas ofta trillar eller ramlar och drabbas av brutna ben och skadade muskler, vilket alltför ofta resulterar i att killarna sätter sig permanent i rullstol.

Mycket förarbete har gjorts (pre-clinical) för att verifiera att substansen inte är giftigt. Förundersökningen var på över 2000 sidor.

Målet med terapin är att öka muskelstyrkan i de viktigaste musklerna för balans- och gåförmåga. Terapin har visat att behandlade muskler (injicering med spruta i lårmusklerna) blir större och starkare.

Ingen befintlig medicin har än kunnat påvisa ökad muskelstyrka hos DMD-patienter. Mediciner som testats, men som inte gett några förändringar i muskelstyrkan har varit steroider (testosteron), elektronisk stimulans och vanlig viktträning.

FDA har nu godkänt alla testresultat och genterapin rekryterar nu patienter till clinical trail.

PEN connection

Mycket lovande forskning som potentiellt kan hjälpa 1/3 av DMD-sjuka. Genom att INTE använda "exon skipping"-teknik, som endast hjälper en liten procent av DMD-patienter, så använder man sig av en teknik som ändrar kodning av dystrofinprotein på ett annat sätt. Man väntar nu på att få gå in i clinical trial, fas 1.

Panel

Frågor om AAV (genterapi mha virus) medför risk för följsjukdomar, t ex cancer. Panelen svarade att över 500 personer genomgår/har genomgått genterapi med AV utan att man kunnat se att viruset skadat kroppen.

Det unika med konferensen i Geneve är att alla tre sektorerna är närvarande. Forskare, patientföreningar och läkemedelsföretag. Det märks en stor spänning mellan läkemedelsbolagen och mindre forskarföretag. Men alla parter verkar vara villiga att diskutera NÄR och HUR de större läkemedelsföretagen skall gå in i utvecklandet av fungerande genterapier. Forskarföretagen vill kunna känna en större ekonomisk trygghet med att kunna utveckla och säkerställa medicinen utan att behöva stressa fram ett resultat på grund av brist av finansiering.

Session 5

NMD-chip

Försök pågår med att hitta bättre och billigare sätt att diagnostisera NMD-sjukdomar. Uppskattningsvis saknar 40% av patienter med mutation i kända gener en diagnos. Ca 50% av patienter med NMD saknar diagnos helt.

Man har inom TREAT-NMD skapat ett NMD-chip med plats för 12 samtidiga tester. Detta medför lägre kostnader samt möjligheten att upptäcka flera andra NMDs.

För 20 år sedan skulle det tagit 13 år för att kartlägga en människas gener (1990). Med dagens teknik kan kartläggningen göras på en vecka (2011)

Idag får man en otrolig mängd data vid genanalys. Nu återstår utmaningen att genom automatik kunna särskilja "naturliga/neutrala" och skadliga mutationer.

Problem att lösa med all bioinformation är

- Etiskt - flera andra sjukdomsgener kan upptäckas, t ex cancer. Skall patienten få information om detta?
- Precision – att via testerna mer noggrant kunna styra vad man vill ha för resultat
- Sortera den stora informationsmängd som kommer från testena.

Biomarker - BM

- BM är biologiskt mätbara parametrar för att kunna avläsa vad som är normalt eller onormalt.
- BM vara DNA, RNA eller protein som finns i kroppsvätskor, celler, cellvävnad.
- BM är ett kostnadseffektivt sätt att mäta resultat inom Trials.
- Kan undvika biopsier genom att mäta BM i urin och blod i stället

DNA - svårast att ta fram, hög kostnad och tar lång tid, men bäst och mest tillförlitlig.

RNA, protein - från vävnad, dock kan RNA och protein påverkas av andra ämnen i kroppen.

Att få fram tydliga och lättavlästa biomarkers förbättrar möjligheten att följa sjukdomens förlopp; progress, påverkan av medicin.

Biomarkerns har lett till mer specifika diagnoser vilket i sin tur lett till markant högre möjlighet till rätt behandling och överlevnad.

Allt fler biomarkerns hittas. Svårigheterna nu är att utvärdera om nya BM är bättre än gamla och således bör ersätta denna.

Panel

Inom ett år tror man att med låg kostnad och snabbhet kunna analysera fler gener för NMD-sjukdomar.

Många nya biomarkerns finns som kandidater som väntar på att bli godkända. Kandidaterna genomgår hårda tester via Trials, precis som nya mediciner.

Det nya området som är intressant är MicroRNA-biomarkerns som är mer precisa än äldre typer av biomarkerns. Några MicroRNA-biomarkerns har redan blivit godkända för cancer, nu ligger biomarkerns för ovanliga diagnoser näst på tur.

Var drar man den etiska gränsen för genetisk analys.

Exempel: En patient har fått en komplett kartläggning av sina gener och vill veta om det finns fler sjukdomar förutom den eftersökta. Hur hanterar man detta scenario. Genom patientens samtycke innan analys är det endast svaret/svaren på samtycket som skickas tillbaka. Man kan ge samtycke för alla eventuella "fel" som hittas.

Det som debatteras är vilken "frihet" patienten skall ha genom genetisk rådgivning. Skall patienten få information om att han/hon löper en 20% större risk att få cancer efter 50 år ålder än övriga populationen?

Session 6

Summering av Exon skipping 51 (PRO051). Resultaten från trials har varit mycket givande. Fas 3 är avslutad men en förlängd fas 3 är igång. Utvecklandet av PRO051 har varit mycket rigorös, allt för att säkerställa att medicinen verkligen fungerar. Barn och föräldrar har fått svara på frågeformulär som ligger till grund för förbättringar inför kommande trials för t ex Exon skipping 53.

På liknande sätt som Exon skipping stör ut exoner så finns det ett pågående studier på MDX-möss med att återställa saknade exoner, då inom sjukdomsgruppen SMA. För denna studie påbörjas Fas 1 i clinical trials under 2012 i USA.

Session 7

Det finns över 2 dussin mediciner/behandlingar i utvecklingsfas för DMD

- Stärka hjärta
- Immunsystemet
- Stärka återskapande/uppbyggande av muskler
- Ersättning/reparering av dystrofinen

Quality of Life vs Life Quality

Målet med QoL är förbättrad hälsa, mer tid och energi. När en patients basbehov är tillgodosedda; mat, sömn mm, skapas utrymme för att ta hand om behov på högre nivå.

Det har uppstått konstiga frågeställningar och funderingar när DMD-patienter lever allt längre. Patienter kan ha svårt att uttrycka dessa nya behov och det skapar en osäkerhet. Hur ska de bemötas, de "passar" inte riktigt in då de faktiskt borde vara döda.

Det är fastslaget att livskvalitet är inte relaterat med hur svår sjukdomen är. Man kan ha en mycket svår och allvarlig sjukdom men ändå ha bra livskvalitet.

Det är inte upp till föräldrar och samhälle att sätta regler, hinder och barriärer för funktions- och rörelsehindrade personer. Det är den drabbade personen själv som sätter gränserna. I skolan borde den drabbade få bestämma själv hur mycket/lite hjälp och support han/hon vill ha.

Tydliga barriärer är pengar, attityd, policys och standards.

För alla parter (patient, familj och läkare) finns olika typer av hopp. Hoppet förändras också allt eftersom sjukdomen fortlöper. Det är viktigt att lyssna och dokumentera parternas röster då de ger en djupare förståelse av hur sjukdomen påverkar parterna.

Hopp är kritiskt i alla faser av sjukdomen och påverkar livskvaliteten.

Session 8

Del 1

Givande resultat har framkommit med att injicera stamceller direkt i muskler. Dock är det omöjligt att injicera alla muskler i kroppen så det är ingen lösning på DMD. Det man vill fokusera på är de viktigaste områdena, hjärta och diafragma, men även här är det svårt genom injicering

Försök på möss som genförändrats till att åldras snabbt, dör efter ca 21 dagar, har gjorts. Efter att man tillfört stamceller (wild types) tredubblades livslängden, det visade sig att blodtillförseln till muskelceller återställdes till väldigt hög nivå.

En tänkt behandlingsmetod är att ta stamceller (blod, muskler, skelett) från DMD-patient innan symptomen av sjukdomen brutit ner kroppen, t ex 3-5 års ålder. När patienten blivit större och sjukdomen visar sig tydligt, 7-10 års ålder, återinjiceras stamcellerna. Resultat av dessa försök på mdx-möss har visat att mössen återfått mycket av muskelstyrkan och börjat återskapa skelett och benmärg.

Del 2

Stamceller från embryon behövs inte längre. Ett japanskt forskarteam har lyckats ta hudceller från patienter och programmerat om dessa till ett tillstånd liknande "wild type"-stamceller.

Idag dör ca 40% av DMD-patienter på grund av hjärtfel. Genom att injicera stamceller i hjärtat hoppas man kunna undvika eller fördröja dödsfall på grund av hjärtat drastiskt.

Summering PRO051

Genomgång av hur nuvarande trials för exon skipping 51 från Prosensa genomfört. Tester, säkerhet, dosering mm är rigorös och 51:an har gått in i förlängda studier för att säkerställa dosering och effekt.

Prosensa visar även att förhållandevis låga doser av dystrofin (5%) producerad av medicinen påverkar kroppens muskler avsevärt.

Man har även börjat testa och laborera med kombinationer av olika typer av terapier med mycket intressanta resultat.