



Αναζήτηση νέων θεραπευτικών επιλογών με το biobank.cy να συντονίζει ένα φιλόδοξο πρόγραμμα που μπορεί να ανοίξει τον δρόμο για μελλοντικές κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους – Το έργο θα παρουσιαστεί στη διεθνή ερευνητική κοινότητα, αυτό το τριήμερο στη Βουδαπέστη

Η Κύπρος στο πηδάλιο έρευνας για σπάνιες νεφροπάθειες

ΤΗΣ ΜΑΡΙΛΕΝΑΣ ΠΑΝΑΓΗ

Στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών επιλογών για σπάνιες νεφροπάθειες η Κύπρος, η οποία βρίσκεται πλέον στο χάρτη της διεθνούς επιστημονικής έρευνας, ενώ το πρόγραμμα ALP-RARE το οποίο συντονίζει θα παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια ερευνητικού συμποσίου που πραγματοποιείται αυτές τις ημέρες στη Βουδαπέστη. Συγκεκριμένα, το ευρωπαϊκό πρόγραμμα ALP-RARE, το οποίο συντονίζεται από το Κέντρο Αριστείας biobank.cy του Πανεπιστημίου Κύπρου, στόχο έχει την επίτευξη της ανάπτυξης θεραπευτικών προσεγγίσεων για τις διαταραχές του φάσματος Alport, μια ομάδα σπάνιων κληρονομικών νεφροπαθειών.

Όπως ανέφερε στον «Φ» ο συντονιστής του προγράμματος, δρ Γρηγόρης Παπαγρηγορίου, το ALP-RARE εξασφάλισε ανταγωνιστική χρηματοδότηση μέσω της νέας Ευρωπαϊκής Σύμπραξης για τις Σπάνιες Νόσους, ERDERA, με το Πανεπιστήμιο Κύπρου να αναλαμβάνει τον συντονισμό της διεθνούς κοινοπραξίας.

Πρόκειται για τριετές πρόγραμμα προκλινικής έρευνας. Φαρμακευτικές ουσίες και συνδυασμοί τους θα δοκιμαστούν σε ζωικά και άλλα πειραματικά μοντέλα που αναπαράγουν βασικά χαρακτηριστικά της ανθρώπινης νόσου. Στόχος είναι να συγκεντρωθούν αξιόπιστα στοιχεία για ενδεχόμενες μελλοντικές κλινικές δοκιμές. «Το ALP-RARE έχει ιδιαίτερη σύνδεση με την Κύπρο, καθώς αξιοποιεί πειραματικά μοντέλα που φέρουν παθογόνες παραλλαγές με αυξημένη συχνότητα σε Κύπριους ασθενείς με διαταραχές του φάσματος Alport και έχουν ήδη αναπτυχθεί από ερευνητές του Κέντρου Αριστείας biobank.cy. Στο προκλινικό στάδιο πρέπει να διαπιστώσουμε όχι μόνο εάν μια θεραπευτική προσέγγιση παρουσιάζει όφελος, αλλά και εάν το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται σε διαφορετικά μοντέλα και από διαφορετικές

ερευνητικές ομάδες. Μόνο οι προσεγγίσεις που θα συγκεντρώσουν επαρκή και συνεπή στοιχεία θα μπορούν να προχωρήσουν σε περαιτέρω ανάπτυξη», εξήγησε ο δρ Παπαγρηγορίου.

Τι προκαλούν οι διαταραχές Alport

Οι διαταραχές του φάσματος Alport συνδέονται με γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν το κολλαγόνο IV, υλικό απαραίτητο για τη στήριξη των φίλτρων των νεφρών. Η βλάβη μπορεί να επιτρέψει σε πρωτεΐνες και ερυθρά αιμοσφαίρια να περνούν στα ούρα και να οδηγήσει σταδιακά σε απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν επίσης προβλήματα ακοής ή όρασης. Η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς ασθενείς με την ίδια γενετική νόσο δεν εμφανίζουν πάντοτε τα ίδια συμπτώματα ή την ίδια πορεία.

«Η διάγνωση των σπάνιων νοσημάτων δεν βασίζεται σε ένα μόνο σύμπτωμα ή σε μια απολύτως τυπική κλινική εικόνα. Απαιτεί τη σύνθεση κλινικών, εργαστηριακών και γενετικών δεδομένων, καθώς και τη σύγκριση των ευρημάτων με περιστατικά που έχουν καταγραφεί διεθνώς», ανέφερε ο δρ Παπαγρηγορίου. «Κάθε νέα διάγνωση μπορεί να διευρύνει τη γνώση μας για τη



νόσο και να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών που προηγουμένως θα παρέμεναν χωρίς σαφή διάγνωση. Η σπανιότητα μιας νόσου, ενδεχομένως, σημαίνει πως δεν έχουμε βρει ακόμα όλους τους ανθρώπους που πάσχουν ώστε να έχουμε περισσότερα δεδομένα για πιο ακριβή διάγνωση».

Το κυπριακό γενετικό αποτύπωμα

Ορισμένα σπάνια κληρονομικά νοσήματα εμφανίζονται με ασυνήθιστα υψηλή συχνότητα σε συγκεκριμένες περιοχές της Κύπρου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η Νεφροπάθεια της Βλενοπρωτεΐνης 1, για την οποία έχουν καταγραφεί πέραν των 160 ατόμων με γενετική διάγνωση, κυρίως στην επαρχία Πάφου. Η μεγάλη συκέντρωση περιστατικών δεν σημαίνει ότι η νόσος απουσιάζει από άλλες χώρες, αλλά, ενδέχεται, να υποδεικνύει ότι αλλού παραμένει υποδιαγνωσμένη.

Η σημασία της γενετικής διάγνωσης

Η γενετική ανάλυση αποτελεί βασικό εργαλείο για τη διάγνωση των κληρονομικών νεφροπαθειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να περιορίσει ή να αποτρέψει την ανάγκη βιοψίας, ενώ συμβάλλει και στην ασφαλέστερη αξιολόγηση συγγενών που εξετάζονται ως πιθανοί ζωντανοί δότες μοσχεύματος. «Η μοριακή διάγνωση προσφέρει στους νεφρολόγους ένα σημαντικό εργαλείο για την ακριβέστερη αναγνώριση της αιτίας μιας νόσου, ενώ στη μεταμόσχευση συμβάλλει στην ασφαλέστερη αξιολόγηση πιθανών συγγενών δοτών», εξήγησε. «Η γενετική διάγνωση δεν μας πληροφορεί μόνο για την αιτία της νόσου. Σε συνδυασμό με τα κλινικά δεδομένα, μπορεί να μας βοηθήσει να εκπιέσουμε καλύτερα την πιθανή πορεία της, να προσαρμόσουμε την παρακολούθηση και, όπου υπάρχουν επαρκή στοιχεία, να καθορίσουμε την καταλληλότερη θεραπευτική προσέγγιση», ανέφερε ο δρ Παπαγρηγορίου.

Η συστηματική μελέτη των κληρονομικών νεφροπαθειών στην Κύπρο άρχισε στις αρχές της δεκαετίας του 1990 στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, με καθοριστική συμβολή του καθηγητή Κωνσταντίνου Δέλτα και των συνεργατών του. «Στην Κύπρο μελετούμε συστηματικά τις κληρονομικές νεφροπάθειες για σχεδόν τέσσερις δεκαετίες. Συνεχίζοντας το έργο που θεμελίωσε ο καθηγητής Κωνσταντίνος Δέλτας, επιδιώκουμε όχι μόνο να καταγράψουμε τις γενετικές αιτίες τους, αλλά και να κατανοήσουμε σε βάθος τη φυσική πορεία της νόσου, τους παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της και τους τρόπους με τους οποίους οι νέες τεχνολογίες μπορούν να βελτιώσουν τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών», δήλωσε ο δρ Παπαγρηγορίου.

Σημαντικό πλεονέκτημα αποτελεί η δυνατότητα στενής και επαναλαμβανόμενης παρακολούθησης των ασθενών, την οποία διευκολύνουν η μικρή γεωγραφική έκταση της Κύπρου και η συνεργασία μεταξύ ερευνητών και νεφρολόγων. «Η γεωγραφική εγγύτητα και η συνεργασία μας με τους κλινικούς γιατρούς μας επιτρέπουν να διατηρούμε στενή επαφή με τους ασθενείς με σπάνιες νεφροπάθειες και να καταγράφουμε την εξέλιξη της νόσου σε πραγματικό χρόνο», ανέφερε. «Με τη συγκατάθεσή τους, οι ασθενείς μπορούν να επανεξετάζονται δύο ή τρεις φορές τον χρόνο, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για τη φυσική πορεία της νόσου και τις μεταβολές που εμφανίζονται με την πάροδο του χρόνου».

Τρεις θεραπευτικές κατευθύνσεις



Ο συντονιστής του προγράμματος ALP-RARE, δρ Γρηγόρης Παπαγρηγορίου

Το πρόγραμμα εξετάζει τρεις πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις, καθεμία από τις οποίες στοχεύει σε διαφορετικό μηχανισμό της νόσου.

Το 4-PBA μελετάται για να διαπιστωθεί εάν μπορεί να βοηθήσει το κολλαγόνο IV να αποκτήσει το σωστό σχήμα και να τοποθετηθεί καλύτερα στη μεμβράνη που στηρίζει τα φίλτρα των νεφρών.

Η φινερενόνη θα αξιολογηθεί για την πιθανή δράση της κατά της φλεγμονής και της δημιουργίας ουλών στους νεφρούς, ενώ συγκεκριμένα πεπτιδία θα εξεταστούν για το κατά πόσο μπορούν να προστατεύσουν τα κύτταρα από βλάβες.

Σε προηγούμενη μελέτη, γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που έλαβαν 4-PBA παρου-

σίασαν βελτίωση στη δομή της μεμβράνης των νεφρικών φίλτρων. Οι σχετικές βλάβες μειώθηκαν κατά περίπου 54%, ενώ περιορίστηκαν η ίνωση και η δημιουργία ουλών στα φίλτρα των νεφρών.

«Εξετάζουμε τρεις θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν σε διαφορετικούς μηχανισμούς της νόσου. Θα τις δοκιμάσουμε τόσο χωριστά όσο και σε συνδυασμούς, για να δούμε εάν μπορούν να προσφέρουν μεγαλύτερο όφελος όταν χρησιμοποιούνται μαζί.

Στόχος του ALP-RARE είναι να δημιουργήσει ένα χαρτοφυλάκιο υποσχόμενων θεραπευτικών επιλογών, υποστηριζόμενο από ισχυρά και αναπαραγώγιμα προκλινικά δεδομένα. Έτσι, οι πιο αποτελεσματικές προσεγγίσεις θα μπορούν να προχωρήσουν σε αξιολόγηση

από τις αρμόδιες ρυθμιστικές Αρχές και στον σχεδιασμό μελλοντικών κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους», εξήγησε ο δρ Παπαγρηγορίου. Στην κοινοπραξία συμμετέχουν πανεπιστήμια, νοσοκομεία, ερευνητικά ιδρύματα, εταιρεία βιοτεχνολογίας και οργανώσεις ασθενών. «Η ουσιαστική συμμετοχή των ασθενών αποτελεί πλέον βασικό στοιχείο της σύγχρονης έρευνας και λαμβάνεται σοβαρά υπόψη τόσο από τους χρηματοδοτικούς φορείς όσο και από τις ρυθμιστικές αρχές», επισήμανε ο δρ Παπαγρηγορίου. «Οι ασθενείς ενημερώνονται για την εξέλιξη του προγράμματος, θέτουν ερωτήματα και μας βοηθούν να κατανοήσουμε ποια συμπτώματα και ποιες επιπτώσεις της νόσου τους επιβαρύνουν περισσότερο».