



ההיסטוריה והחזון בטיפול במילומה

דינה בן יהודה
המטולוגיה הדסה ירושלים

מכון ויצמן מאי 2015

קתי גיוסטי, מייסדת הקרן לחקר מיאלומה נפוצה



בגיל 37 בשנת 1996,
חלתה במיאלומה נפוצה.
15 שנים אחרי ב-2011
היא בין 100 אנשי השנה
של TIME:

"באבחון הציעו לי בדיוק
אותם טיפולים

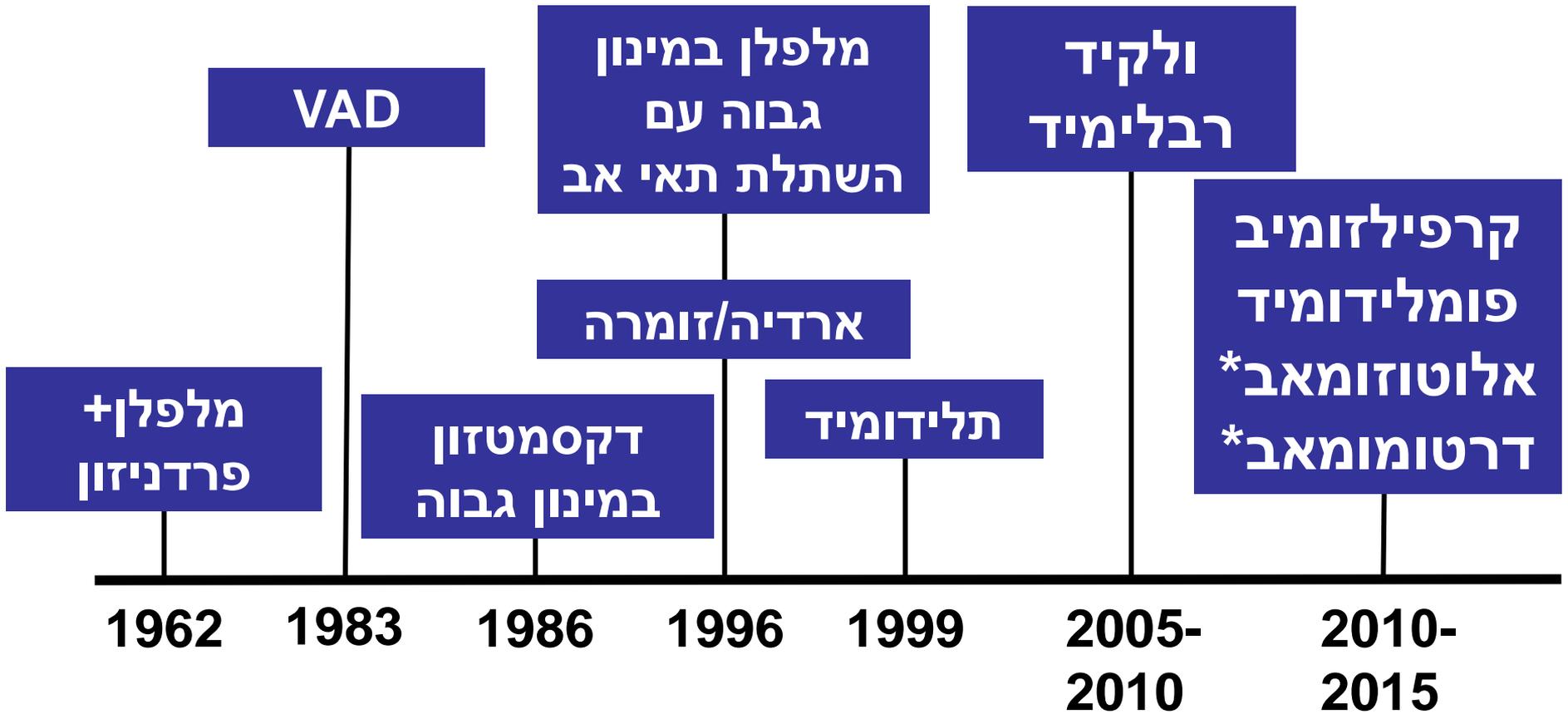
שהציעו לסבי כשהיה
חולה במחלה". גיוס של

250 מליון \$

ב-9 השנים האחרונות אושרו 4

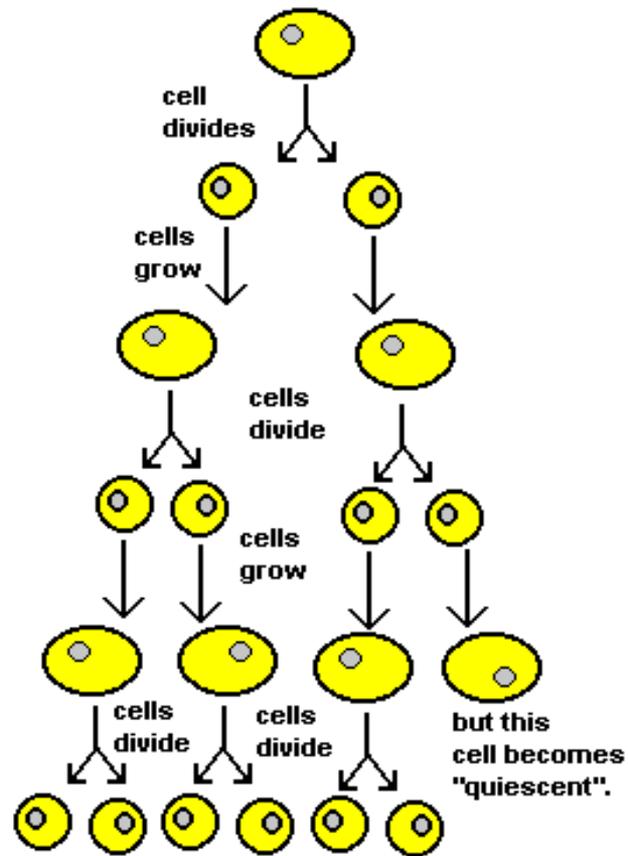
תרופות חדשות ועוד הרבה בדרך

ההיסטוריה של הטיפול במיאלומה

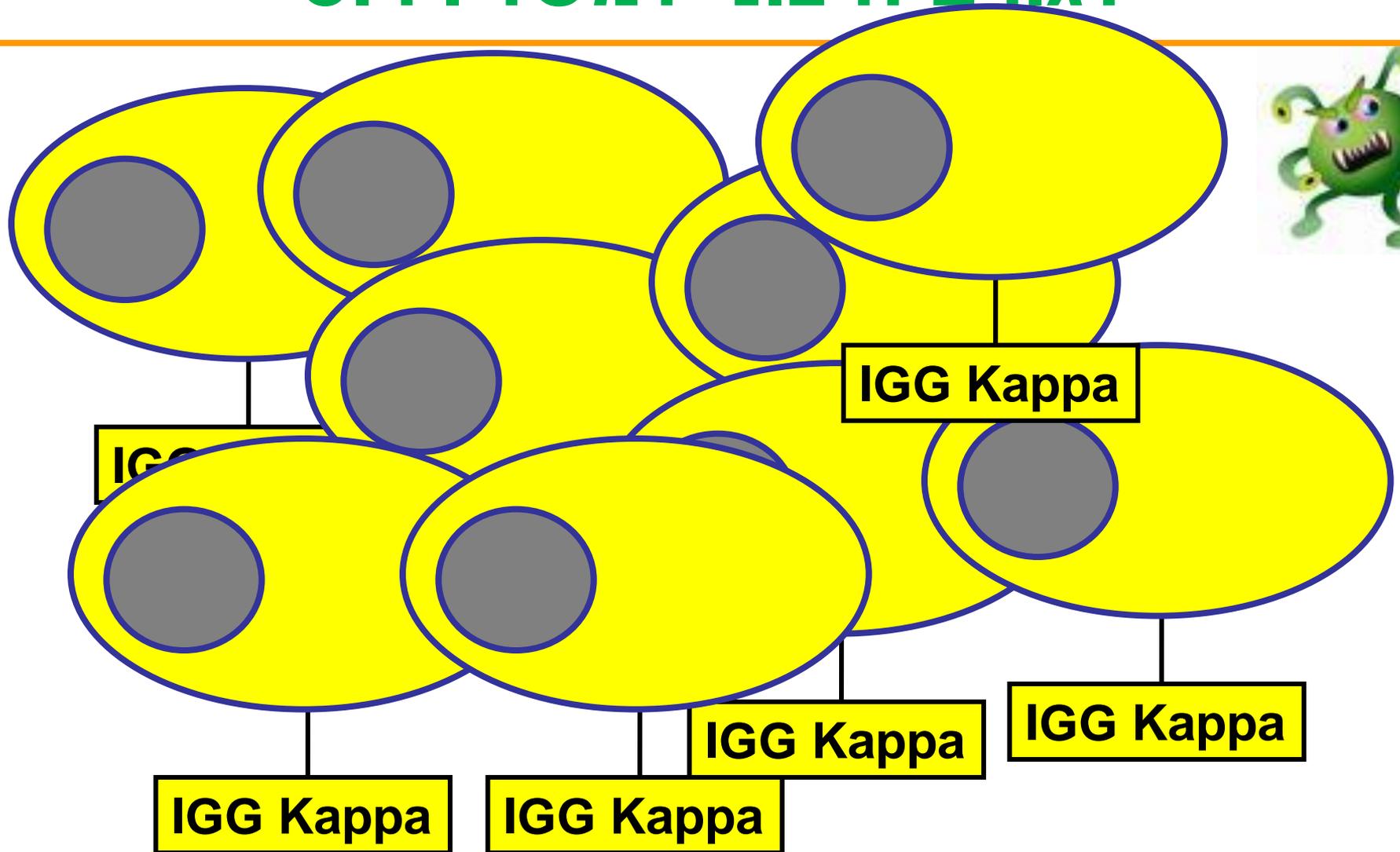


* מחקר קליני מתקדם

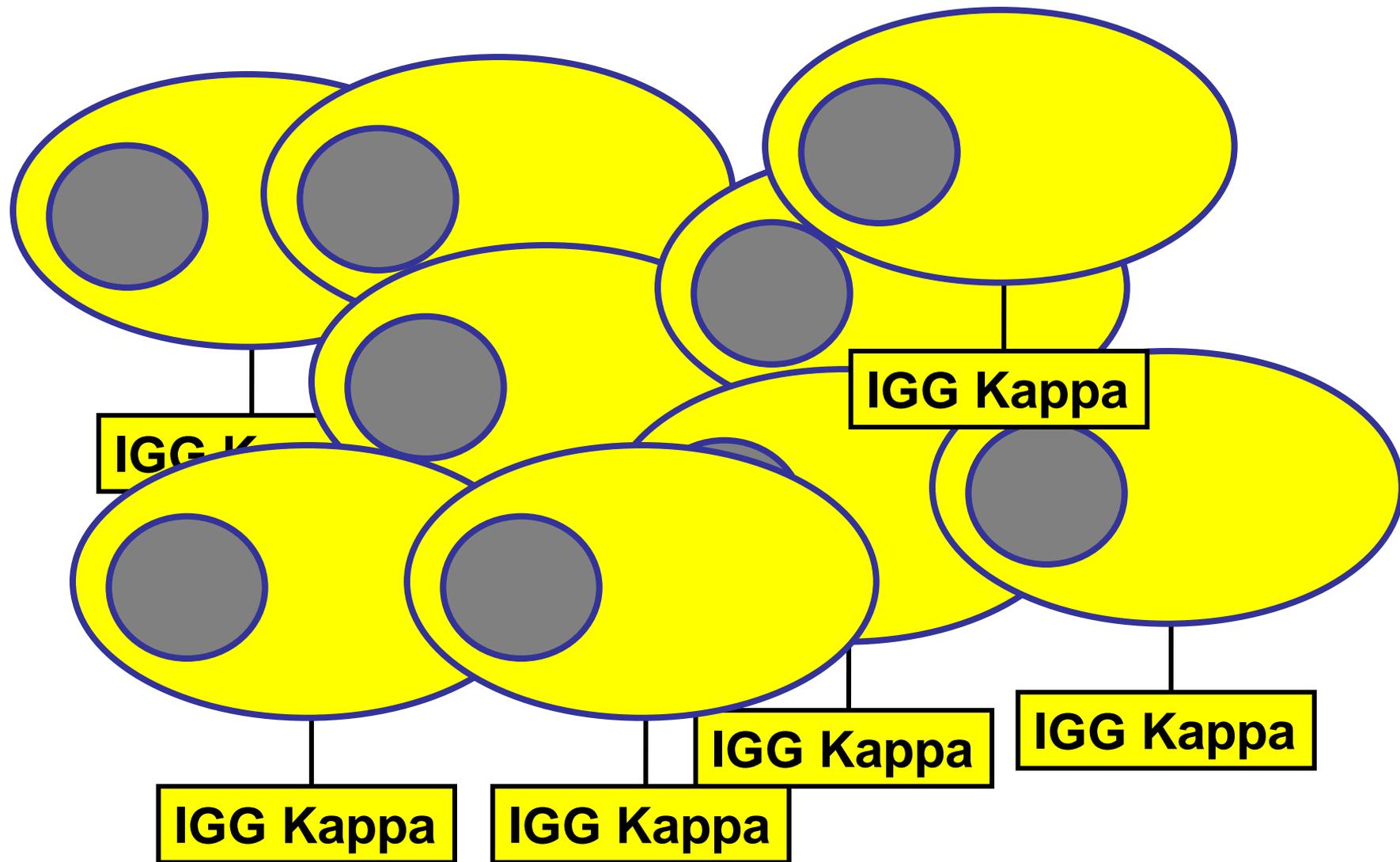
חלוקת התא



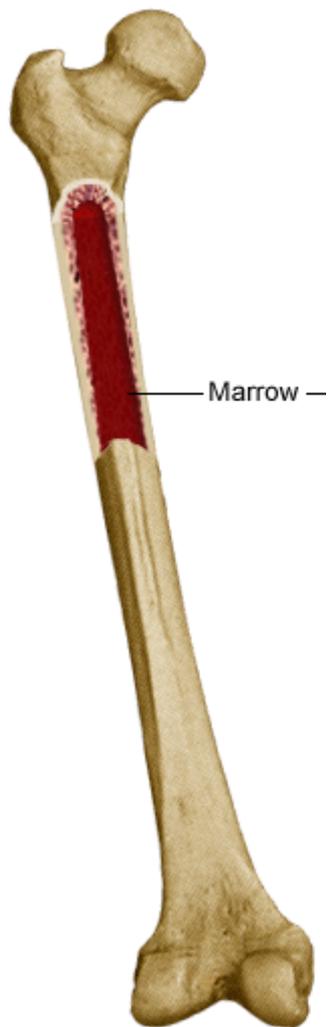
תא פלסמה משכפל את עצמו בתגובה לגורם חיצוני למשל וירוס



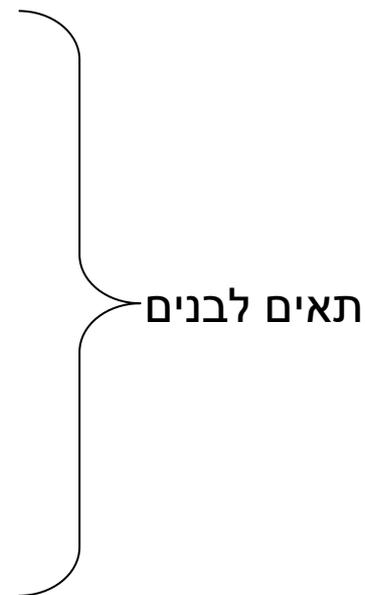
במיאלומה תא הפלסמה משכפל את עצמו ללא גירוי מבחוץ והתאים לא מתים



היכן זה קורה?



תאים אדומים
המוגלובין

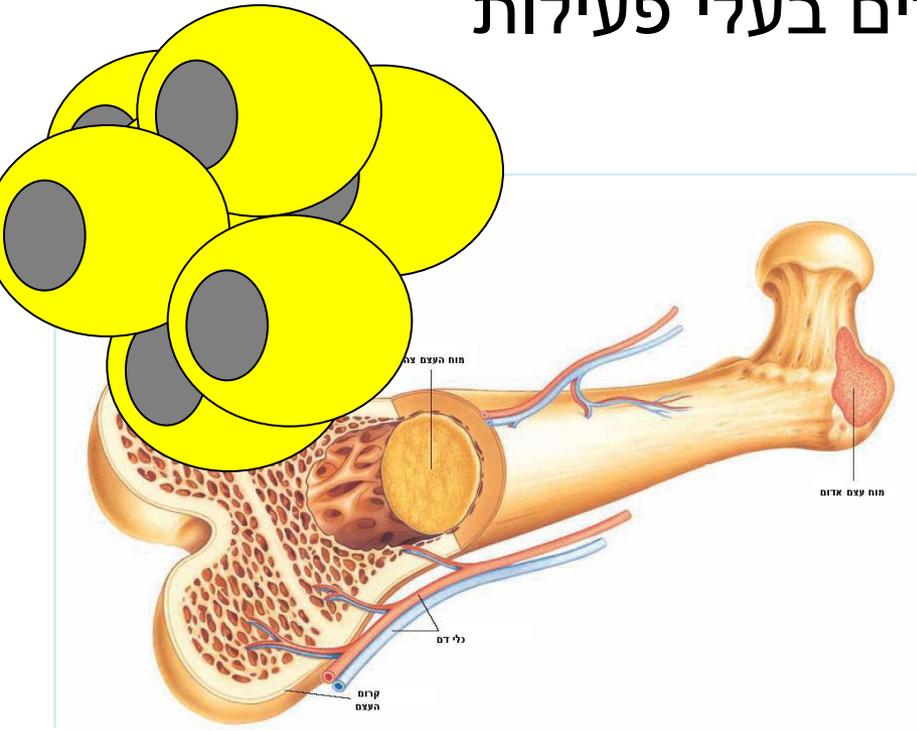


תאים לבנים

טסיות הדם

מה קורה כשיש התרבות של תאי פלסמה במח העצם?

- תאי הפלסמה תופסים את מקומם של התאים הנורמאליים ומתפתח חסר בהם – אנמיה עם או בלי ירידה בתאים הלבנים ובטסיות
- תאי הפלסמה מפרישים חומרים בעלי פעילות ביולוגית
- חומרים מפרקי עצם
- חומרים שמעלים את הסיכון בדם
- חלבוני החיסון
 - שוקעים בכליות
 - מעלים את צמיגות הדם
 - עמילואידוזיס



CRAB

סידן גבוה **Calcium**

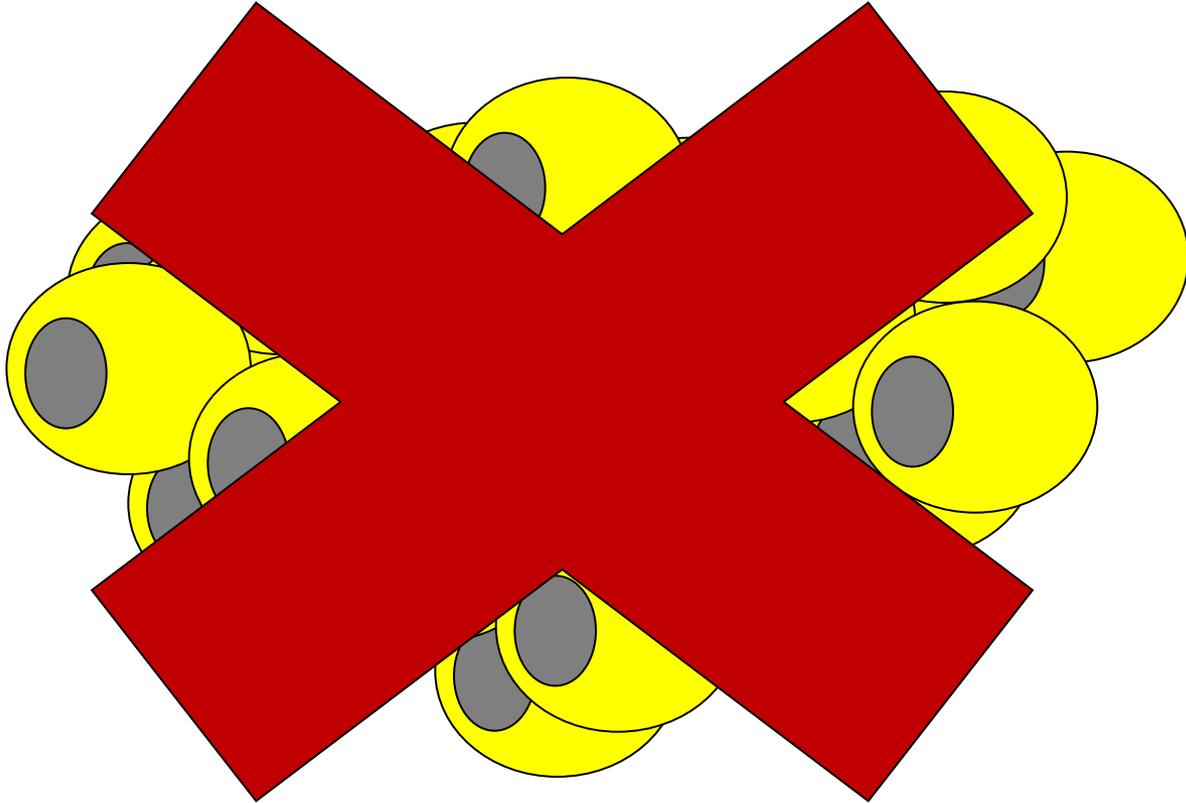
הפרעה בתפקוד הכליתי **Renal**

אנמיה **Anemia**

פגיעה בעצמות **Bone**

עצם כליית סידן אנמיה

מטרת הטיפול היא להשמיד את תאי הפלסמה הגורמים ל-CRAB



מהו תהליך קבלת
ההחלטות שהרופא צריך
לעבור כשהוא מחליט על
הטיפול בחולה המילומה?

השתלה או לא השתלה?
זו השאלה

איך מחליטים?

המחלה החולה

- חומרת המחלה
- שינויים גנטיים
- סמנים
- מולקולאריים

- גיל
- מחלות רקע
- מצב תפקודי
- טיפולים נלווים

X פקטור

החולה

- באבחון

- גיל (כרונולוגי 65 ביולוגי ?)

- מחלות רקע

- בהישנות המחלה

- גיל

- מחלות רקע

- התמודדות הגוף עם טיפולים קודמים "מבחן מאמץ"

איך מחליטים?

- מהן התרופות בהן כדאי לבחור על מנת:
 - להשיג הפוגה?
 - לחזק הפוגה?
 - לשמור על ההפוגה?

קבצנים לא יכולים להיות בררנים



אנחנו כבר לא קבצנים



THALOMID[®]
(thalidomide) Capsules

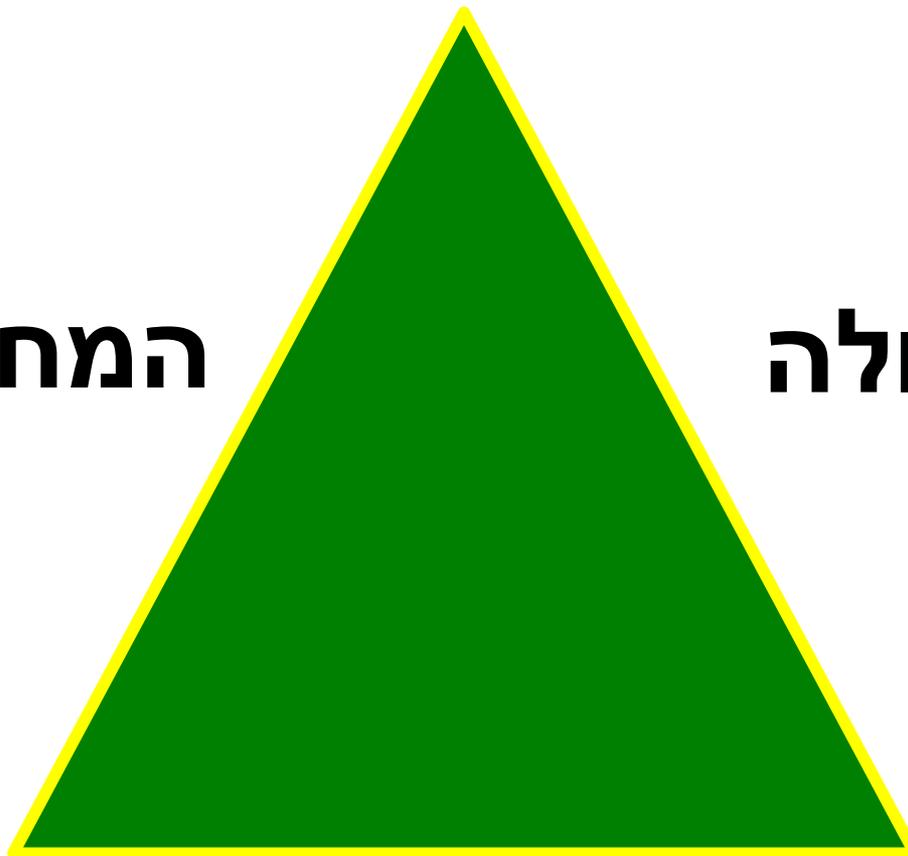
ing Information, including Boxed INDICATIONS, WARNINGS AND DIVERSE REACTIONS.



איך מתאימים תרופה לחולה?

המחלה

החולה



X פקטור

מחלות רקע=תופעות לוואי של הטיפול

תופעות הלוואי	התרופה
נוירופתיה היקפית, אי ספיקת לב, עצירות	ולקיד
דלקת מדממת של כיס השתן ירידה בספירות הדם	ציקלופוספאמיד
השמנה, יתר לחץ דם, סוכרת, חומציות יתר בקיבה, צבירת נוזלים, שינויים במצב הרוח אוסטיאופורוזיס, חולשת שרירים	דקסמטזון
נוירופתיה היקפית, עצירות, פריחה, קרישיות יתר	תלידומיד
ירידה בספירות הדם, (בעיקר באי ספיקת כליות), שלשול, קרישיות יתר, פגיעה בתאי גזע	רבלימיד
ירידה בספירות הדם, עצירות/שלשול, קרישיות יתר	פומלידומיד
פגיעה ריאתית/כליתית חריפה (הפיך)	קרפילזומיב
ירידה בספירות הדם, מערכת עיכול	מלפלן

מאפייני המחלה

• פגיעה באברי מטרה

– כליות ועצמות יתרון משמעותי לולקיד

– מתן מענה מיידי לדברים דחופים

• איס"ק כליות לשקול הורדה מהירה של שרשרות באופן מכני
פלסמפרזיס

• שבר מאיים ניתוח/קרינה

• סידן גבוה

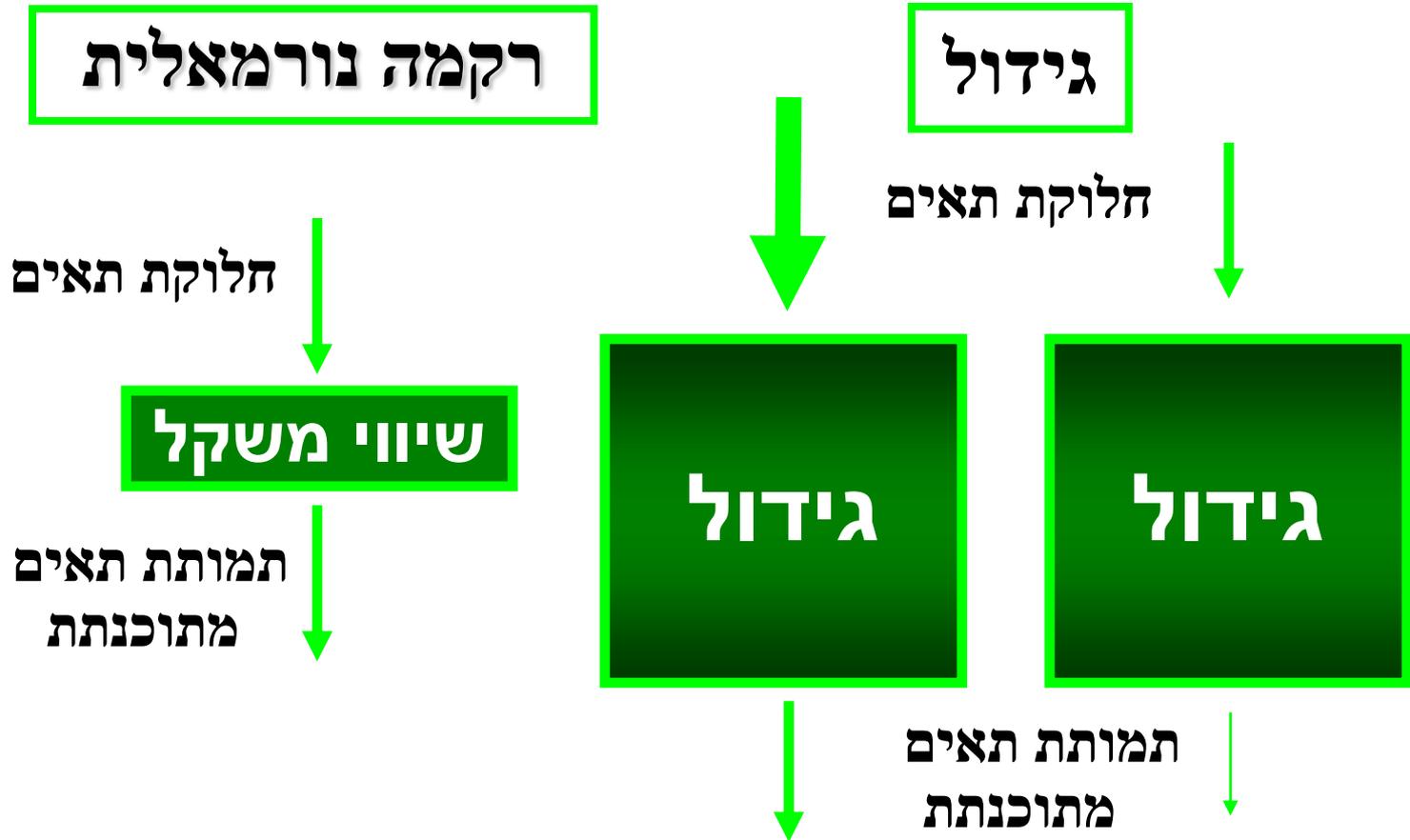
• מאפייני תאי הפלסמה עד כמה הם ממאירים?

– בהסתכלות במשטח מח העצם/קצב חלוקת התאים

– ציטוגנטיקה/FISH

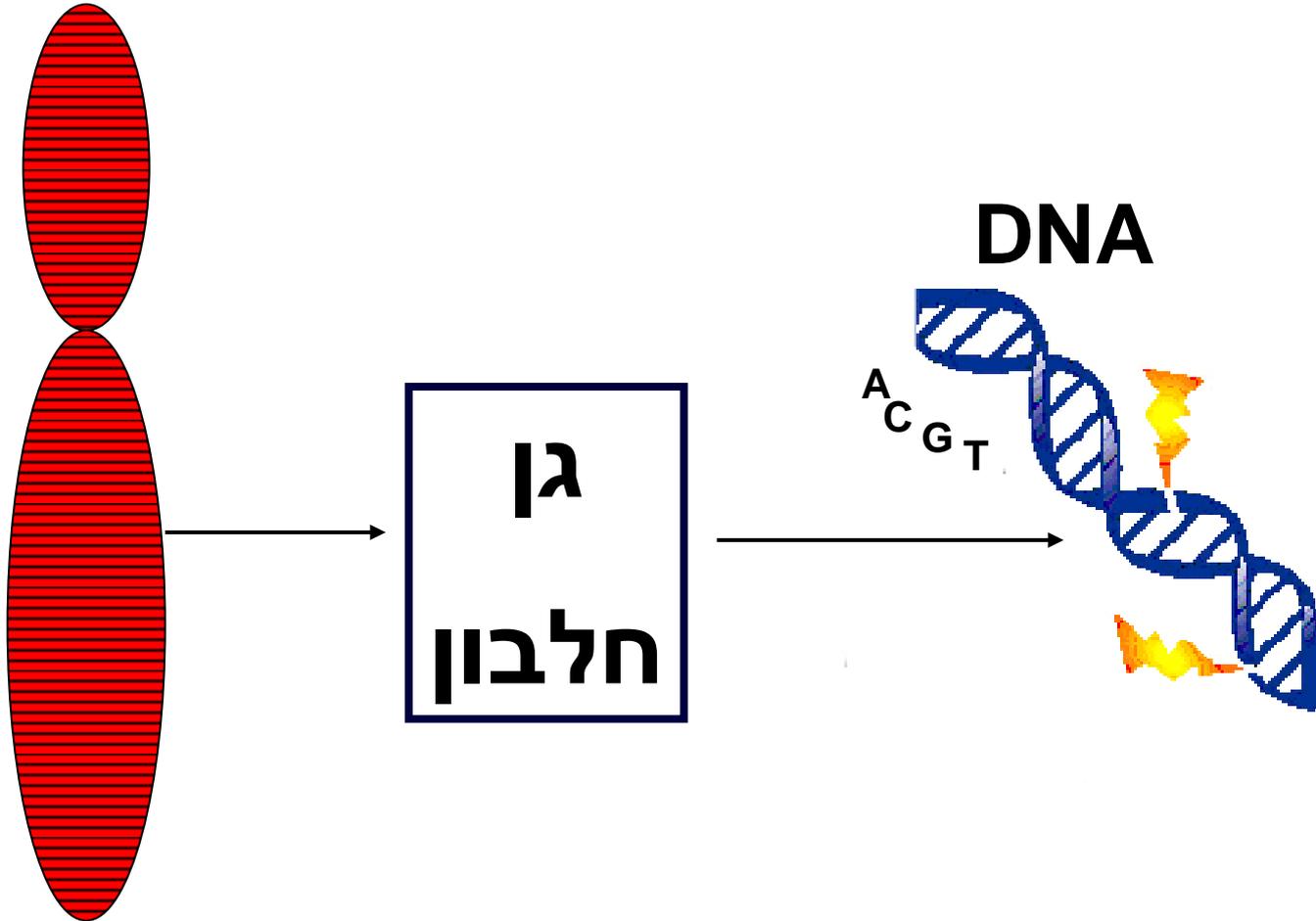
– בדיקות ברמה מולקולארית

דרכים להתפתחות של גידול ממאיר



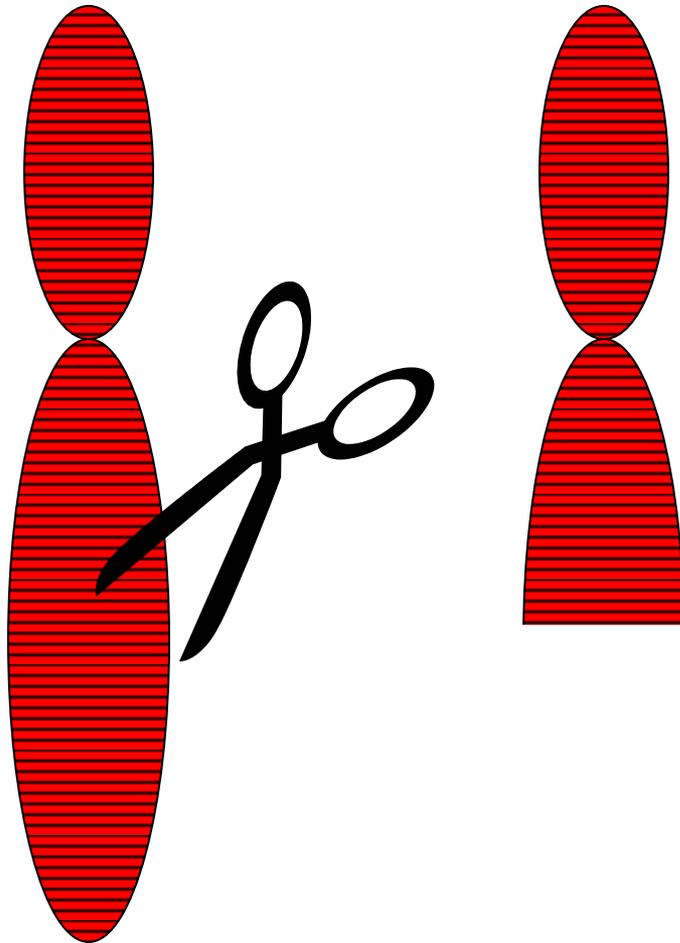
בתאים הממאירים יש שינויים במבנה הכרומוזומים ובתפקוד הגנים

כרומוזום



שינויים כרומוזומאליים ב-MM

כרומוזום



חסר בגנים

שמעודדים

תמותת תאים

כרומוזום 17 P53

עודף בגנים שמעכבים

תמותת תאים NFkB

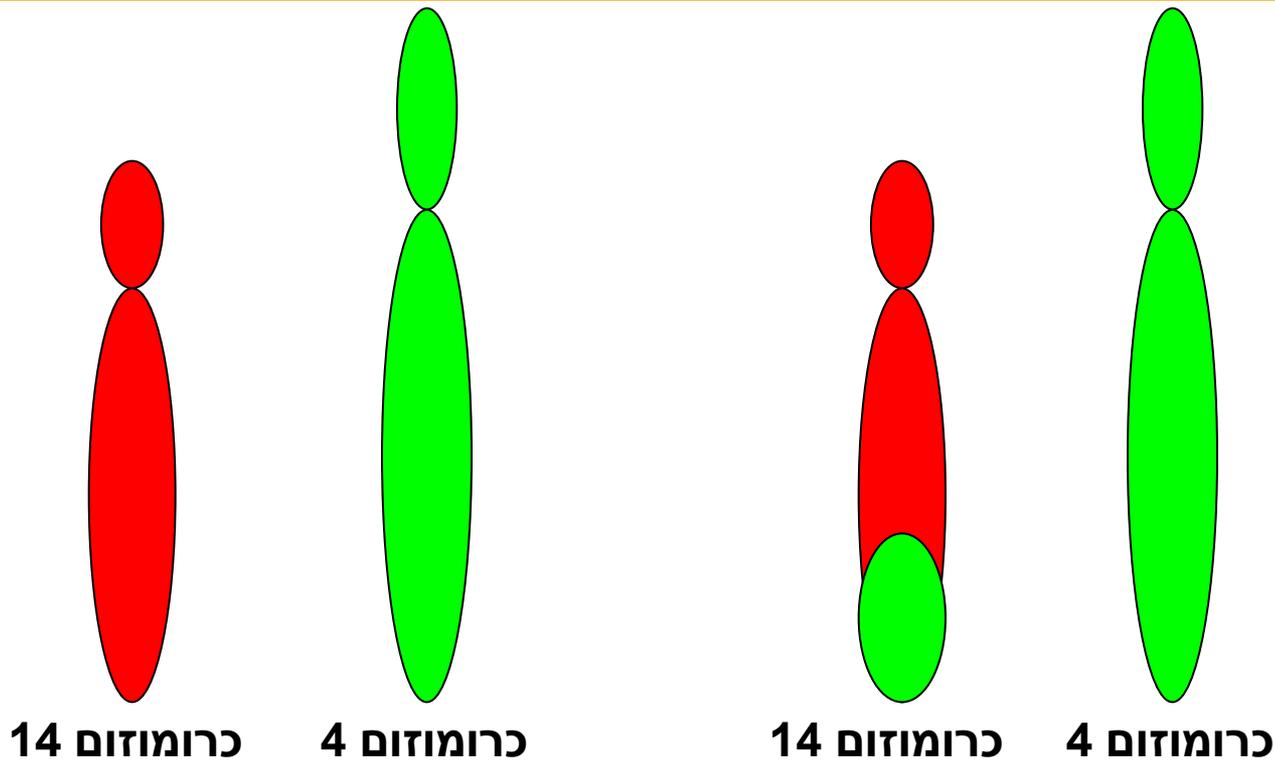
ובגנים שמעודדים חלוקת

תאים

שיחלוף קטעי כרומוזומים

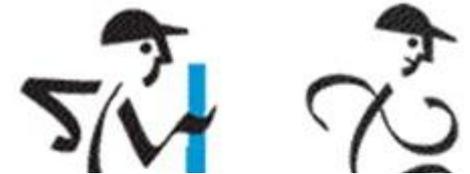
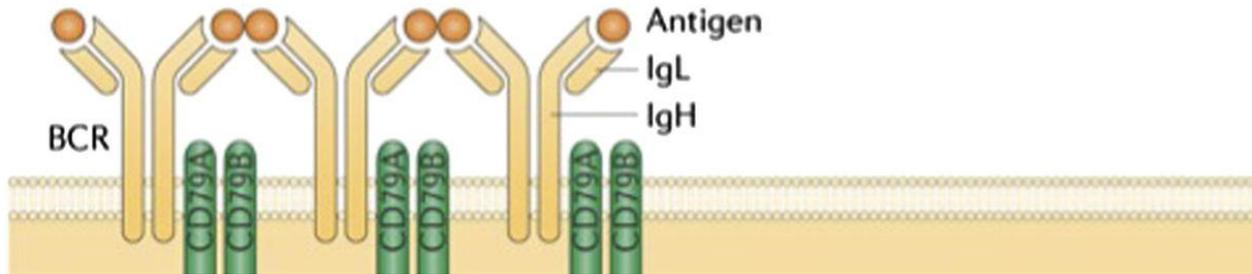
ויצירת גן/חלבון חדש

שינויים כרומוזומאליים ב-MM

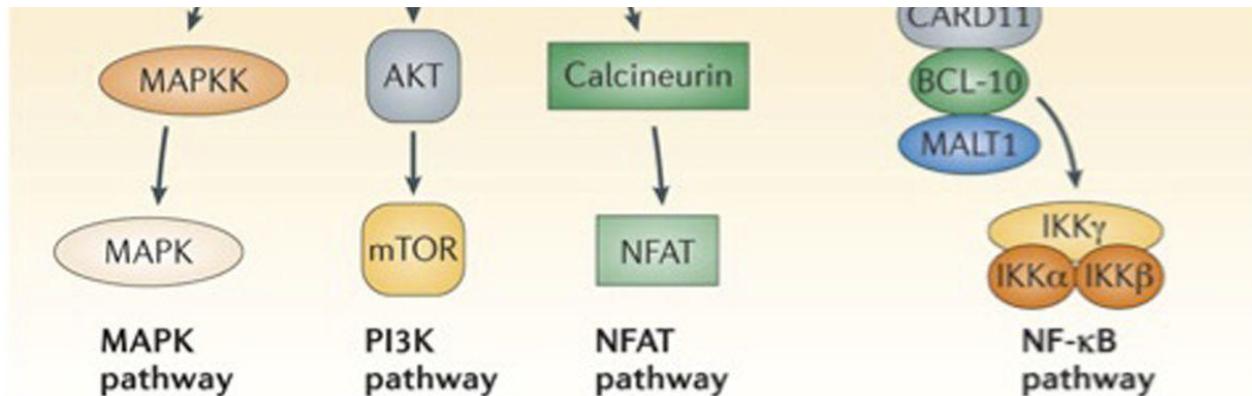


ביטוי יתר של חלבון הגורם להתרבות תאים

פגיעה בהעברת האותות בתא



תא המילומה למד להעלות פעילות של חלבונים מעלי חלוקת תאים ומעכבי תמותת תאים ולהוריד פעילות של חלבונים מעכבי חלוקת תאים ומעודדי תמותת תאים



ה-X פקטור

• זמינות התרופות

- עד כמה הרופא מעודכן בטיפולים החדשים?
- תרופות שעדיין לא פותחו או רק עכשו מפתחים אותן
- סל התרופות
- מחקרים קליניים

אני לא רוצה להיות שפן נסיונות

תמונה: דניאל גולדברג

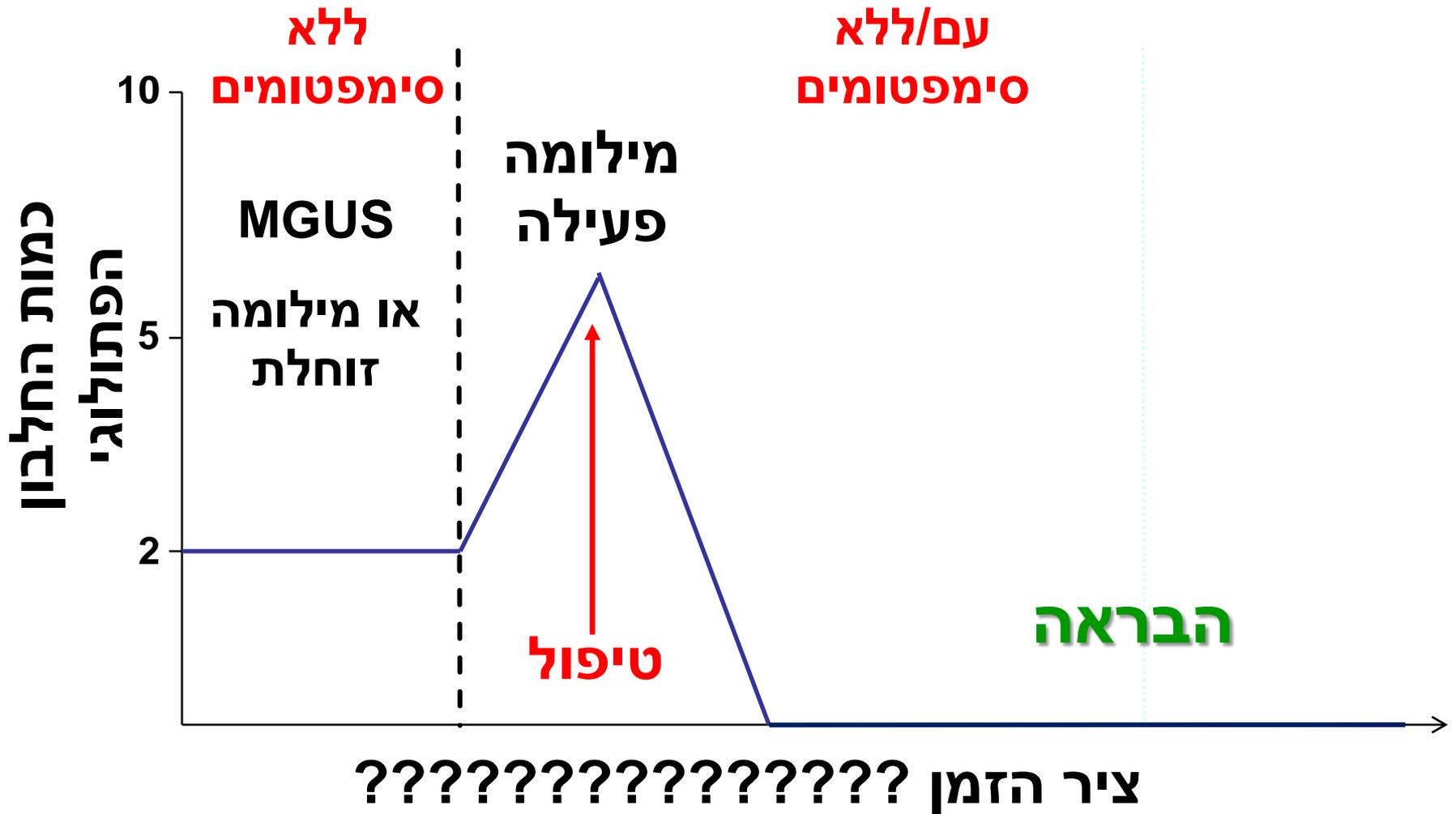


חולה **מנגנוני** **רופא**

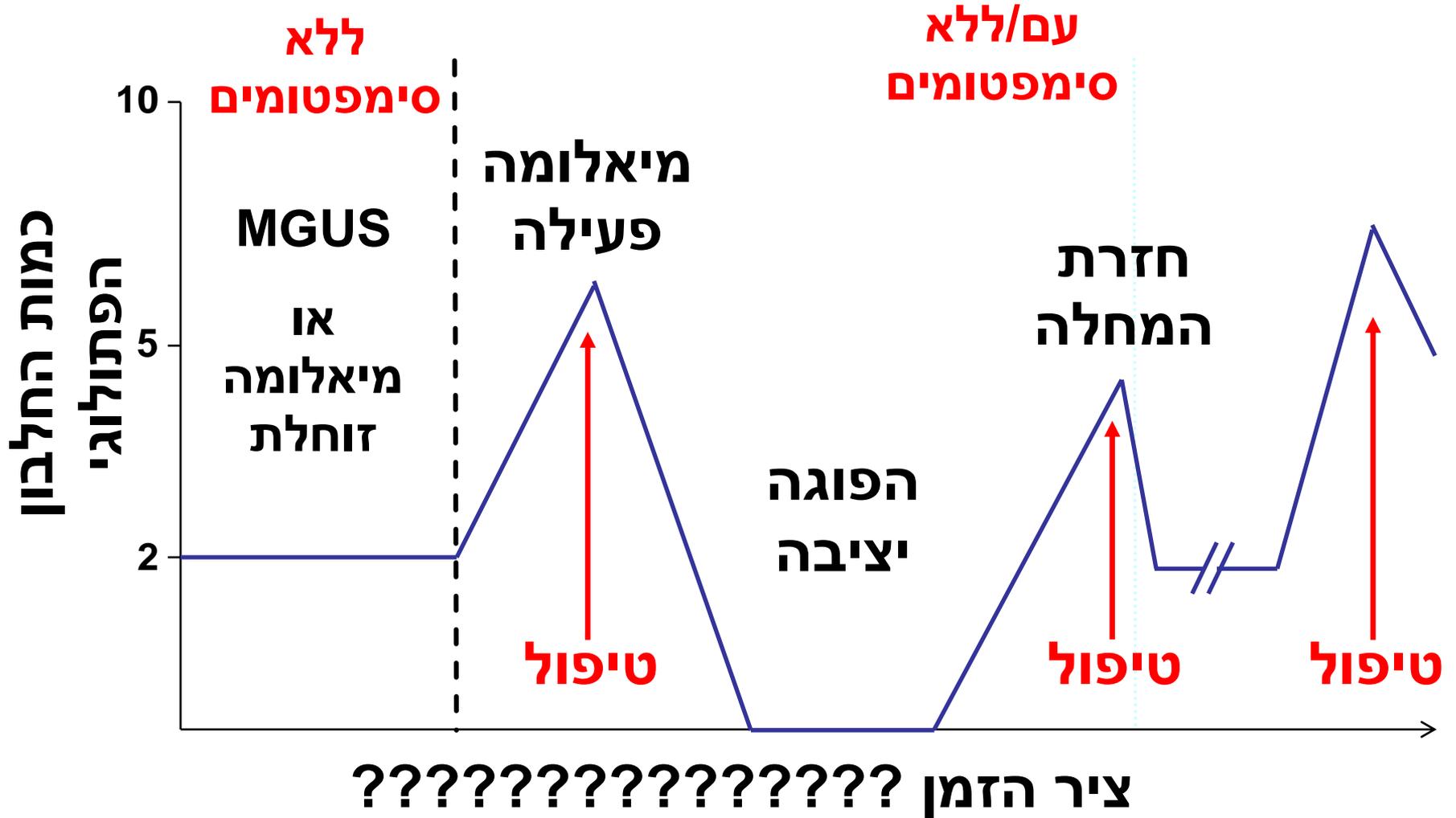
אתיקה
בלתי תלויים

יוזם המחקר

מהלך המחלה



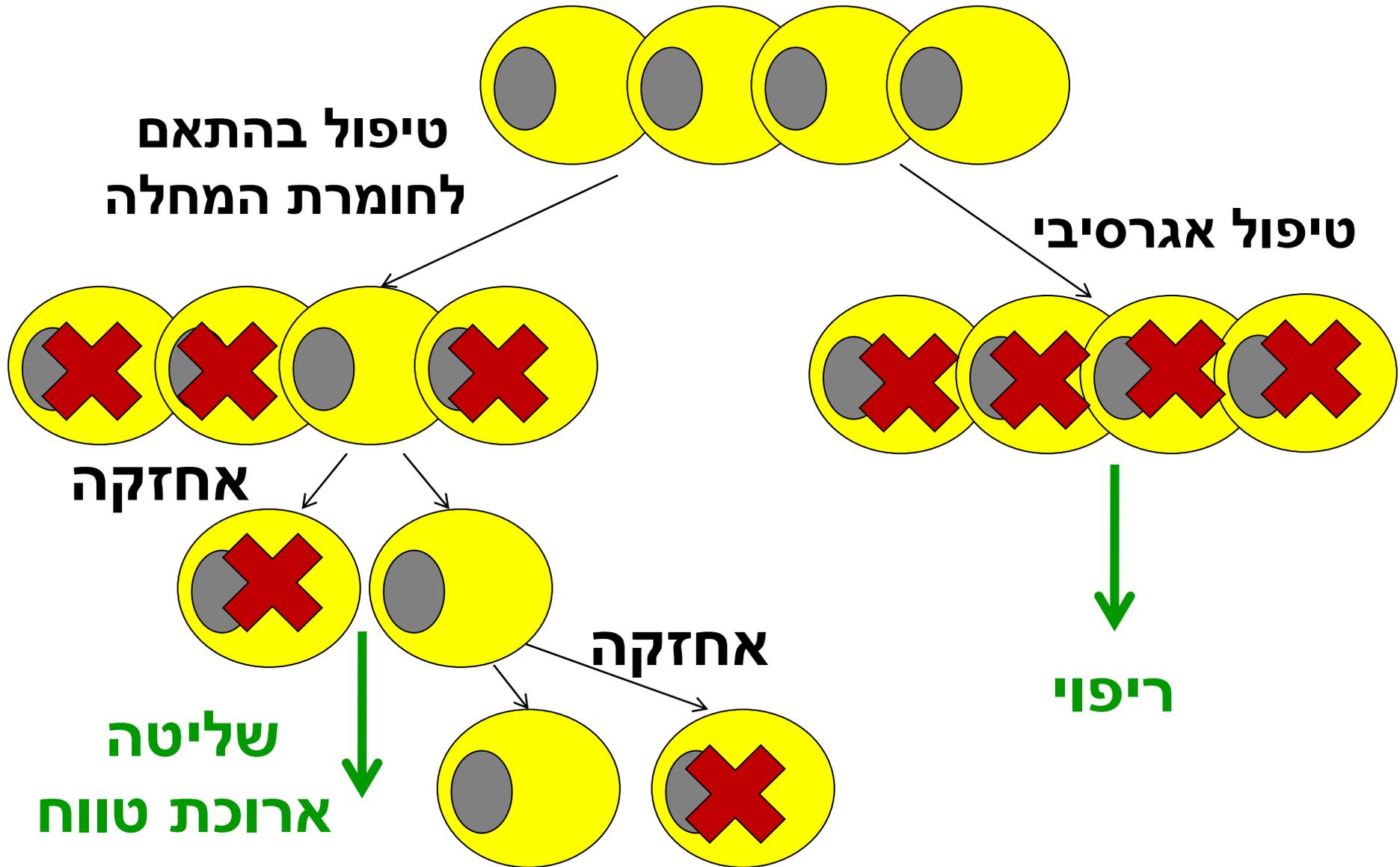
מהלך המחלה



למה לא כולם מבריאים מהמחלה?

**כי אנחנו לא הורגים את כל תאי
המילומה**

ריפוי או שליטה על המחלה?



קיימים יחסים דינמיים בין היעילות לרעילות הטיפול ובהתאם לכך לרצון שלנו לתת ושל החולים לקבל אותו

טיפול שאינו מרפא
יעילות גבולית
יותר רעיל

טיפול מרפא
טיפול עם יעילות גבולית
רעילות נמוכה

טיפול מרפא
יעילות גבוהה
פחות רעיל

טיפול שאינו מרפא
טיפול עם יעילות גבוהה
רעילות גבוהה

טיפול מרפא
טיפול עם יעילות גבוהה
רעילות גבוהה

טיפול שאינו מרפא
טיפול עם יעילות גבולית
רעילות נמוכה

אחוז החולים המוכנים לקבל את הטיפול



**BLACK SWAN
RESEARCH INITIATIVE®**

פרוייקט הברבור השחור BLACK SWAN – החיפוש אחרי ריפוי מלא ממיאלומה הנפוצה

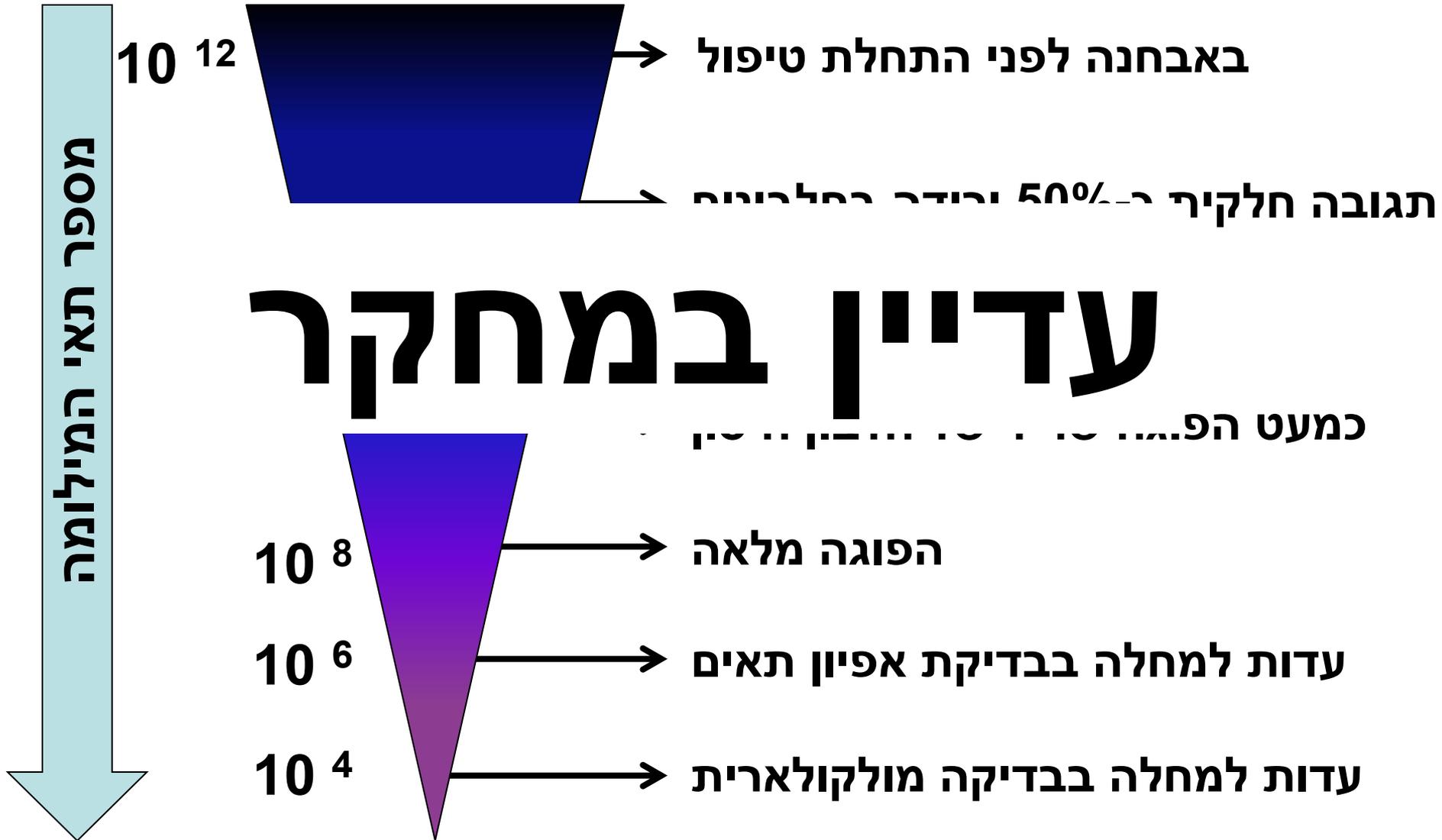


הברבור השחור כמטאפורה לתופעה חריגה ומיוחדת שלא נודעה מעולם

יש להרוג את תא המילומה האחרון

- זיהוי קיומו = חיפוש אחר מחלה שארית מינימאלית
- שיפור הטיפול על מנת לוודא את הסתלקותו
 - רפואה מותאמת אישית למילומה של חולה פרטני
 - תרופות חדשות

זיהוי מחלה שארית מינימאלית



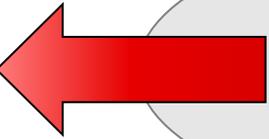
קיימים יחסים דינמיים בין היעילות לרעילות הטיפול ובהתאם לכך לרצון שלנו לתת ושל החולים לקבל אותו

טיפול שאינו מרפא
יעילות גבולית
יותר רעיל

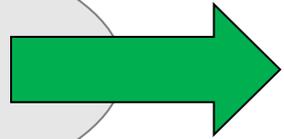
טיפול מרפא
טיפול עם יעילות גבולית
רעילות נמוכה

טיפול מרפא
יעילות גבוהה
פחות רעיל

טיפול מרפא
טיפול עם יעילות גבוהה
רעילות נמוכה



פא
בוהה
יה



טיפול שאינו מרפא
טיפול עם יעילות גבולית
רעילות נמוכה

אחוז החולים המוכנים לקבל את הטיפול

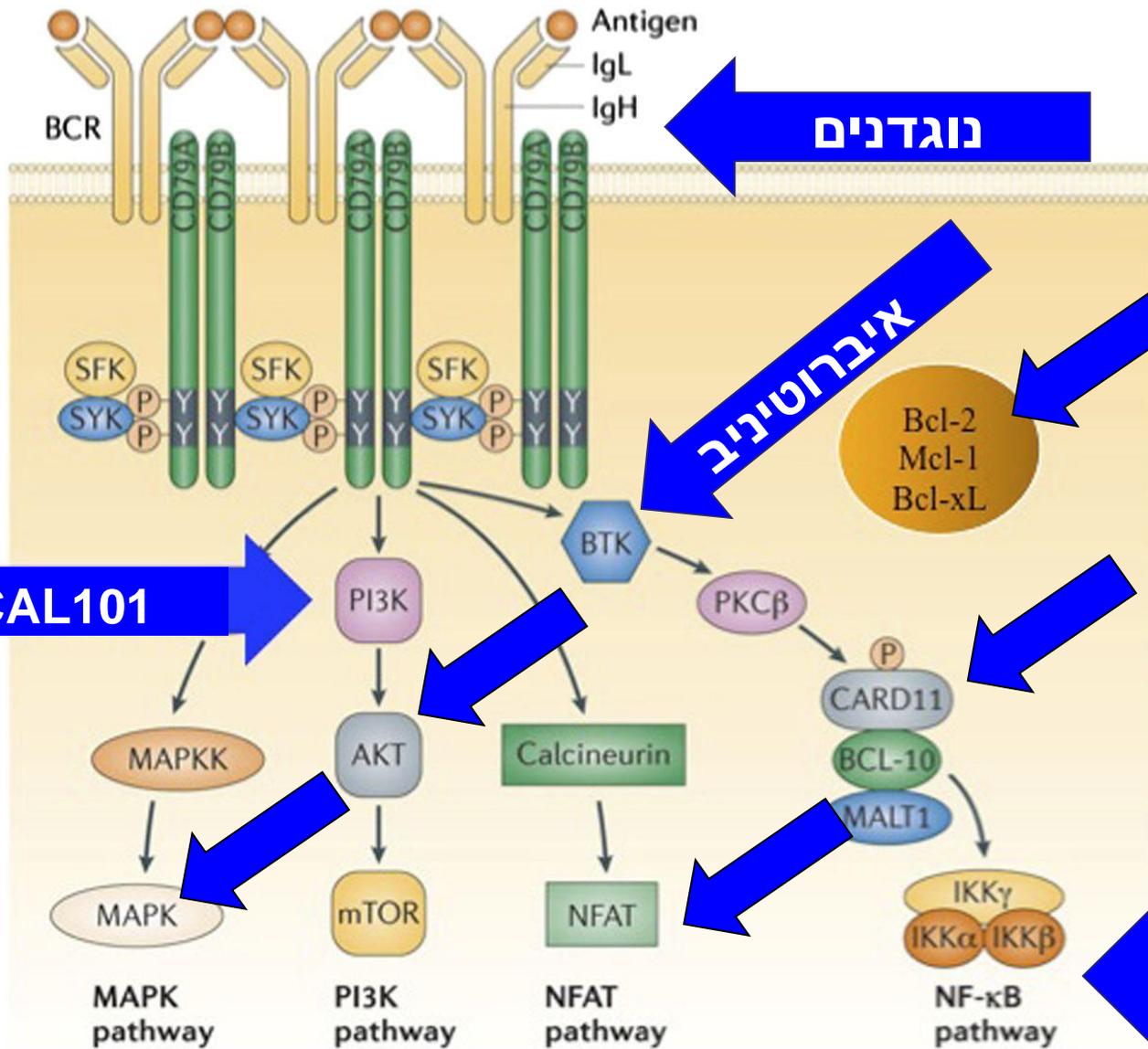
רפואה מותאמת אישית

**Personalized/Individualized/Tailored
Medicine**

הרפואה המותאמת אישית

- מפוי השינויים בכרומים של החולה הפרטני
- מפוי הגנים הידועים שתתפיים בתהליך בכל חולה נתון
- התאמת תרופה הידועה כפועלת ישירות על השינוי שנמצא: תקיפת עקב אכילס של המילומה האישית של החולה

פגיעה בהעברת האותות בתא



נוגדנים

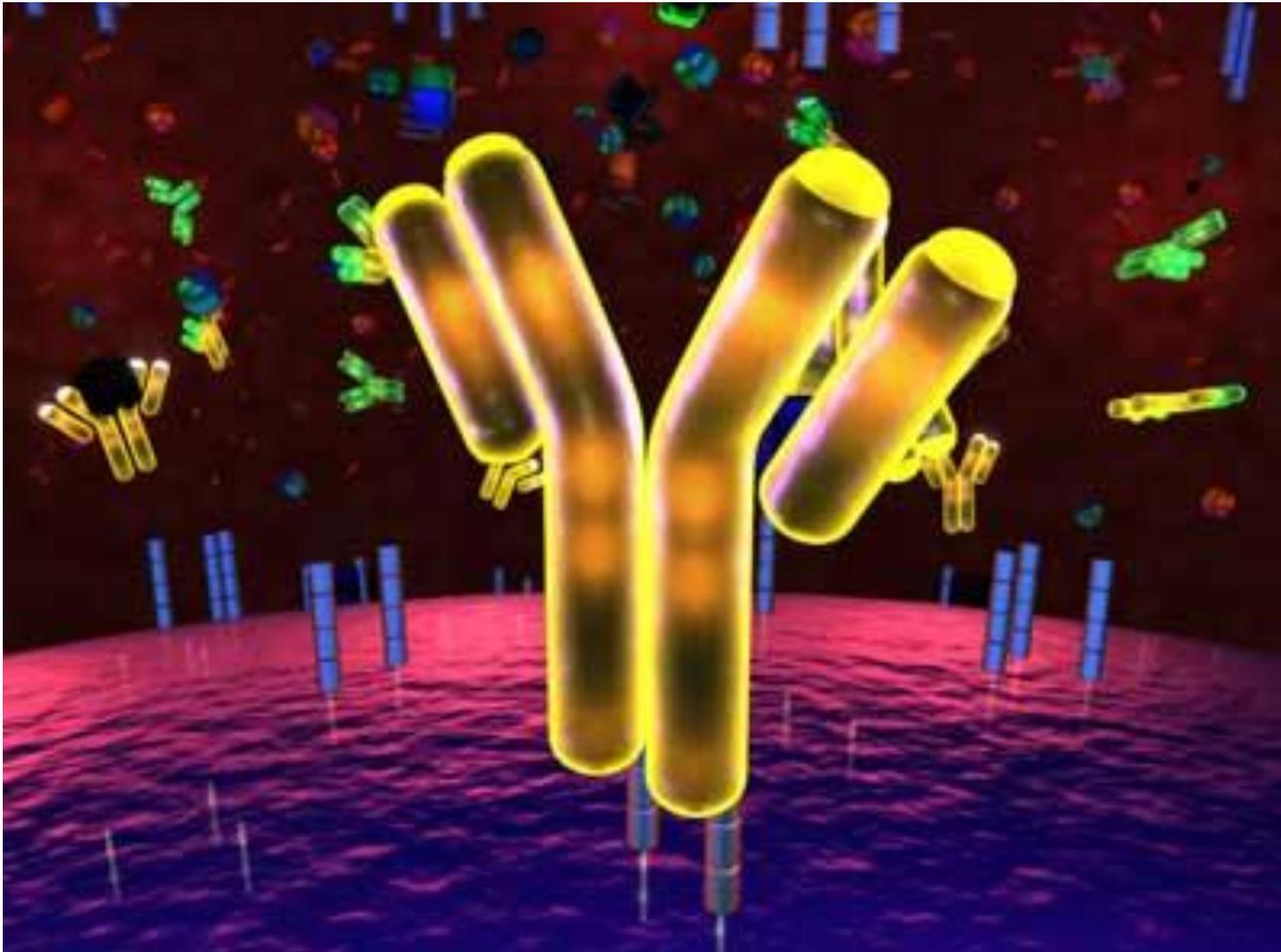
איברוטיניב

CAL101

ולקיד/קרפילזומיב



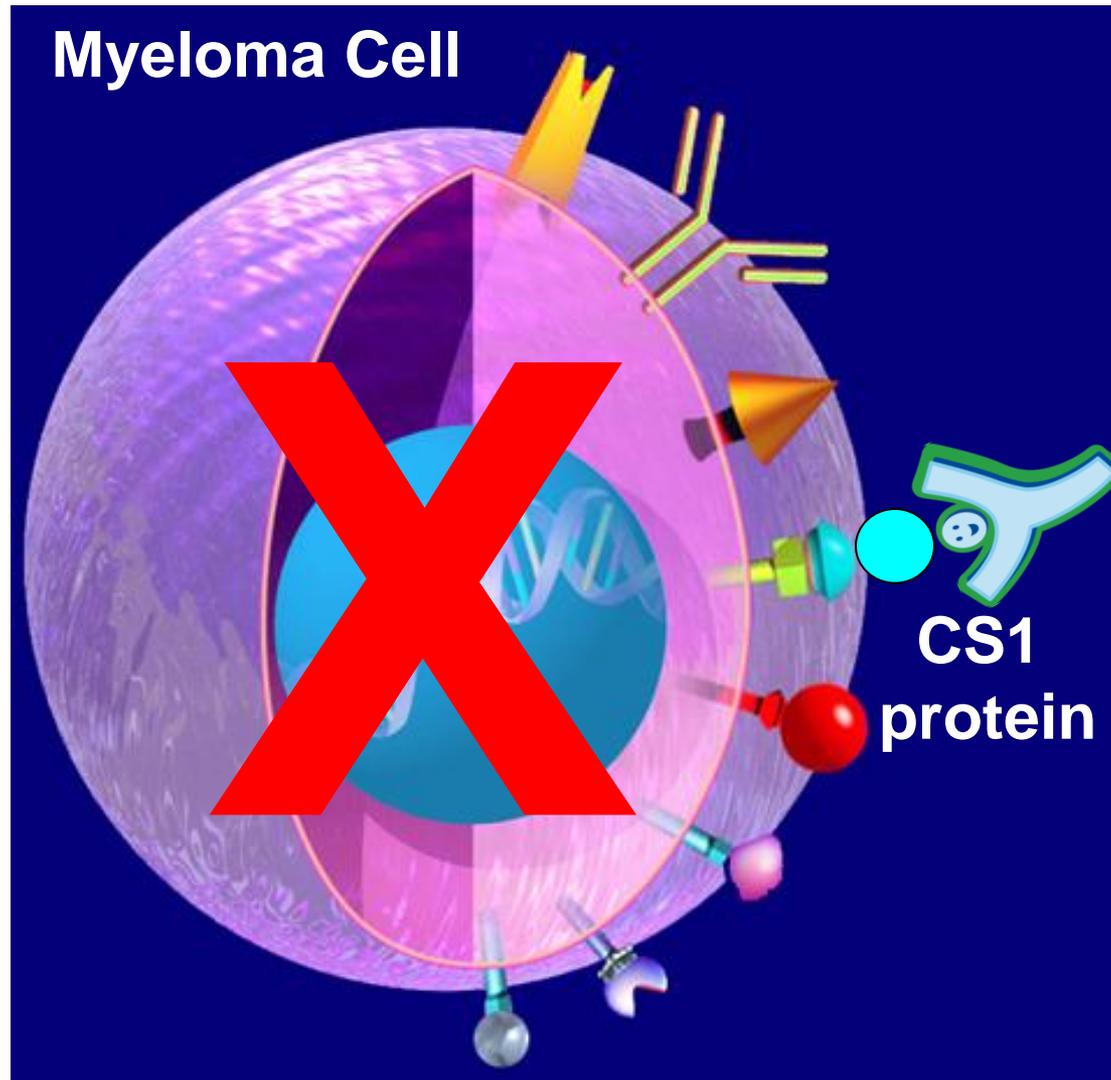
תקיפת קולטנים-רצפטורים על פני התא בעזרת נוגדנים חד שיבטיים



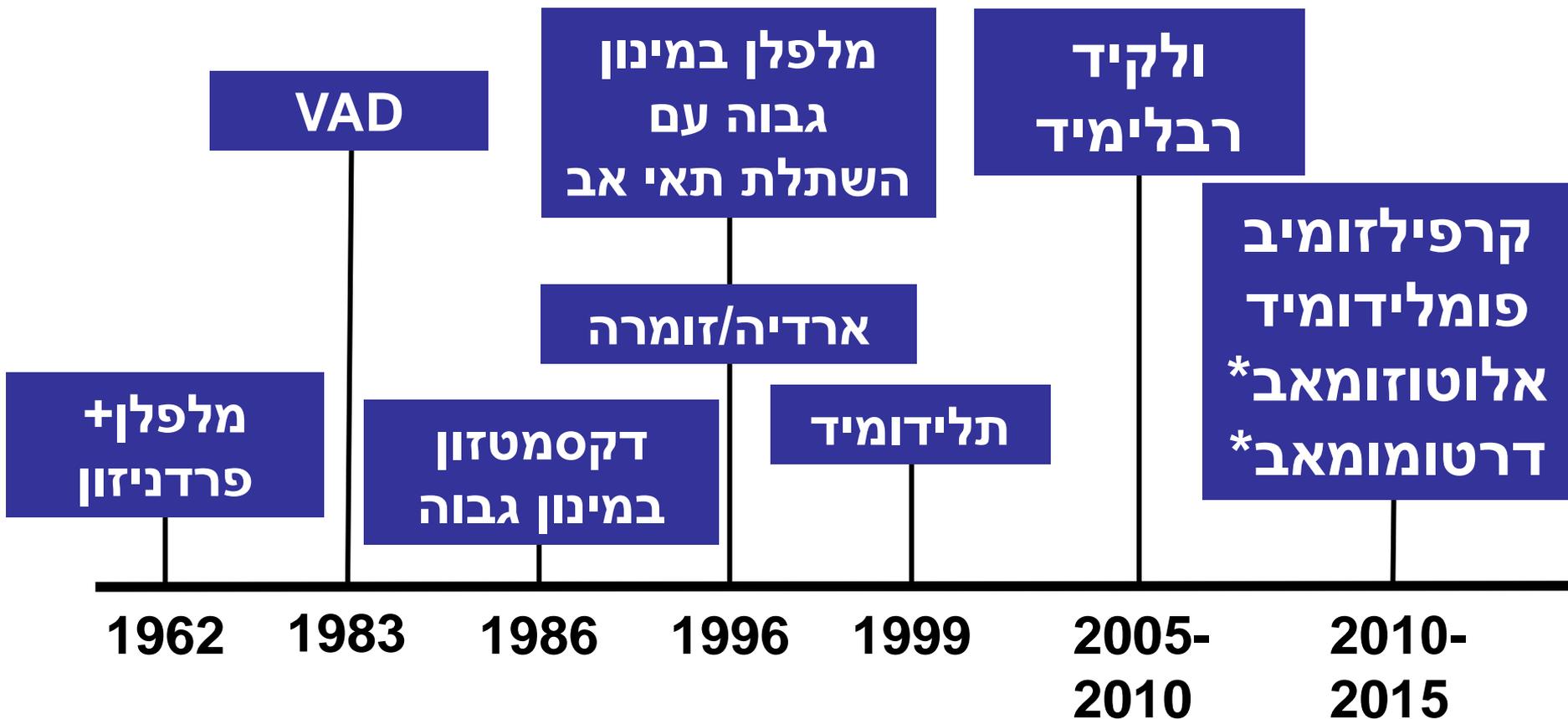
לתאי המילומה יש קולטנים על פני ממברנת התא שיכולים לשמש כ"מטרה" לטיפול



אלוטוזומאב Elotuzumab



ההיסטוריה של הטיפול במיאלומה



* מחקר קליני מתקדם

סיכום

- התקדמנו רבות בטיפול במיאלומה מתוך הבנה טובה יותר של התהליך
- לראשונה מותר וצריך כבר לדבר על הבראה מהמחלה
- מדענים ורופאים בכל העולם מגוייסים היום להשגת המטרה
 - זיהוי של מחלה שארית מינמאלית
 - תקיפת שארית המחלה בתרופות חדשות עם יעילות מקסימאלית ורעילות מינמאלית



10 **צ"ח לאמן**

יום המיאלומה
הכנס השנתי העשירי של אמ"ן
אגודה למיאלומה נפוצה

יום שישי, 29.5.2015 | מכון ויצמן למדע, רחובות



אגודה
למיאלומה
(נפוצה) (ע"ר)

מפגש חברים לדרך
לחולי מיאלומה נפוצה

לחץ כאן <



תודה רבה

קיצ בריא

בשורות טובות