

מחלה נפוצה בין המחלות הגנטיות הנדירות

המחקר נערך בהובלת ד"ר מורן רובינשטיין והסטודנטית סג'א פדילה, [מבית הספר לרפואה ומבית ספר גול למדעי המוח](#), וד"ר אריק קרמר, מאוניברסיטת מונפלייה בצרפת. עוד השתתפו במחקר: ענת מבשוב, מרינה ברוזל וקרן אנדרסון מבית הספר לרפואה ומבית הספר גול למדעי המוח באוניברסיטת תל אביב, וחוקרים נוספים מצרפת, מארה"ב ומספרד. המאמר פורסם בכתב העת *Journal of Clinical Investigation*.

"סמונת דרווה, ששיחותה בערך אחת ל-16,000 לידות, נחשבת לנפוצה יחסית בין המחלות הגנטיות הנדירות. נכון להיום, חיים בישראל כ-75 ילדים הסובלים מדרוה. מדובר באפילפסיה התפתחותית קשה, שמתחילה בפרקוסי חום סביב גיל חצי שנה, ומתקדמת, לאחר גיל שנה, להתקפים אפילפטיים ספונטניים תכופים לצד עיכוב התפתחותי מוטורי וקוגניטיבי", מסבירה ד"ר רובינשטיין.

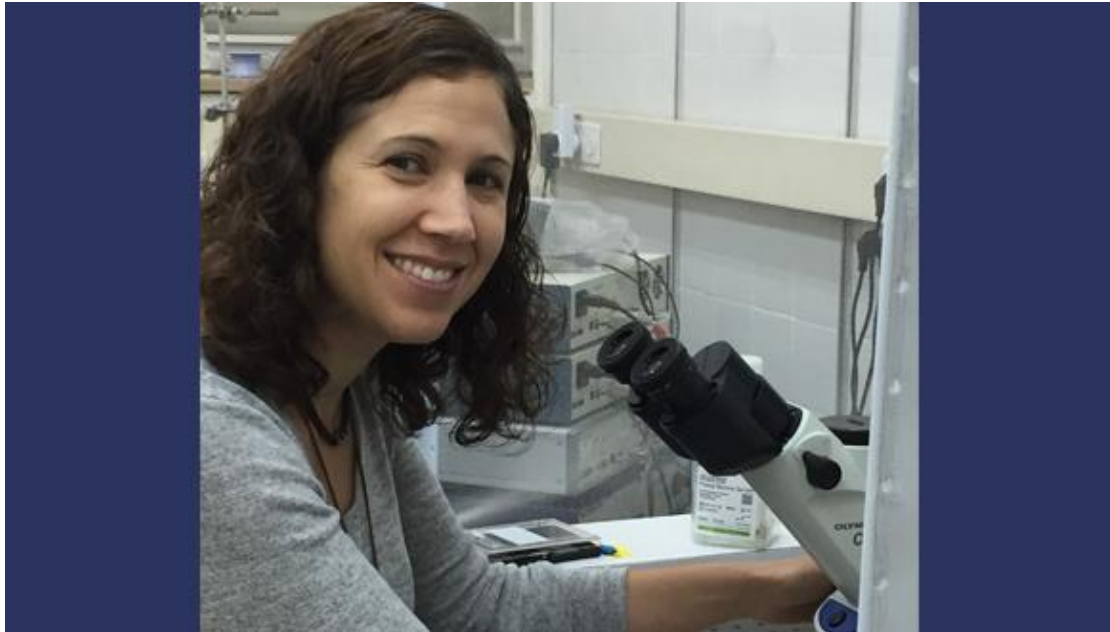
לדבריה, התרופות הקיימות לאפילפסיה אינן מסייעות במידה מספקת לילדים עם דרווה, והם מצויים בסיכון משמעותי למוות מוקדם. ידוע שהתסמונת הקשה נובעת ממוטציה גנטית שאינה עוברת בתורשה מההורים, אלא נוצרת באופן אקראי בעובר בגן שנקרא SCN1A. בנוסף, המחלה אינה מאפיינת מגזר מסוים באוכלוסייה, לא ניתן לצפות אותה מראש, וגם לא לגלותה במהלך ההיריון.

מה עושים כשקשה לבצע אבחון מוקדם?

לדברי החוקרים, כיום מקובל לבצע אנליזה גנטית לילדים שסובלים מפרקוסי חום מורכבים סביב גיל חצי שנה. "עם זאת, גם אם הבדיקה מזהה שהבעיה היא בגן SCN1A האבחנה הסופית ניתנת לרוב לאחר החמרת האפילפסיה - הופעת פרקוסי ספונטניים קשים ועיכוב התפתחותי", הם אומרים.

בעיה נוספת שמעלים החוקרים היא כי "למרות שיש חשיבות רבה לאבחון המוקדם, לעיתים קרובות האבחנה מתעכבת, ולרוב הילדים מאובחנים רק בגיל שנה או שנתיים ולעיתים אף מאוחר יותר. טיפולים גנטיים שפותחו בעת האחרונה נמצאו יעילים בעכברים במודל לדרוה, וחלקם אף נמצאים כעת בשלב הניסויים הקליניים בבני אדם. אולם, טיפולים אלה הראו יעילות בעכברי מודל רק כאשר ניתנו בשלבים מוקדמים מאוד, עוד לפני הופעת התסמינים. מכיוון שטיפול גנטי הוא הליך מורכב ופולשני, הוא לא ינתן לילדים ללא אבחון ודאי. לכן במחקר זה, תוך התחשבות בגיל בזמן האבחנה הסופית, התרכזנו בפיתוח טיפול שיהיה יעיל לאחר הופעת הפרקוסי, ואף בגיל מאוחר יותר. בנוסף, מאחר שהתסמונת כוללת גם עיכוב התפתחותי, ביקשנו לפתח טיפול שיקל הן על האפילפסיה והן על התסמינים הקוגניטיביים."

"בטיפולים גנטיים נהוג להיעזר בנגיפים כנשאים המובילים חומר גנטי תקין לתוך גופו של החולה, על מנת שיתווסף ל-DNA הפגום ויאפשר פעילות תקינה. לצורך זה מהנדסים את הנגיף: מוציאים ממנו את החומר הגנטי המקורי שלו כדי שלא יוכל לגרום למחלה או לשכפל את עצמו, ובמקום זאת אורזים בתוכו את הגן התקין הרלוונטי. במקרה של תסמונת דרווה, מדובר בגן SCN1A שהוא גן גדול מאוד, ולכן ולא ניתן היה להשתמש בנגיפים נפוצים המשמשים בדרך כלל למטרה זו, והיה צורך בנגיף שמסוגל לשאת ולהעביר גנים גדולים. במחקר שלנו פתרנו את הבעיה על ידי שימוש בנגיף בשם Canine adeno virus type 2, כנשא של הגן התקין", מסבירה ד"ר רובינשטיין.



ד"ר מורן רובינשטיין

תוצאות מבטיחות בניסוי המעבדה

במסגרת המחקר, טופלו עכברי מודל בנגיף הנושא גן SCN1A תקין, והטיפול נמצא יעיל במגוון היבטים קריטיים: שיפור באפילפסיה, הגנה ממוות מוקדם, ותיקון משמעותי של היכולות הקוגניטיביות.

בשלב הבא הזריקו החוקרים את הנגיף הנשא למספר אזורים במוחם של עכברי המודל על מנת שידביק את תאי העצב הפגועים. 31 עכברים טופלו בגיל 3 שבועות, לאחר הופעת הפרוסים הספונטניים (מקביל לגיל שנה עד שנתיים אצל ילדים חולים), ו-13 עכברים טופלו בגיל 5 שבועות (מקביל בערך לגיל 6 עד 8 אצל ילדים). בנוסף, הוזרק נגיף ריק למוחם של 48 עכברים לצורך בקרה.

התוצאות היו מבטיחות. היעילות הגבוהה ביותר נצפתה בהזרקה הטיפול בגיל 3 שבועות. בעכברים אלה, הפרוסים פסקו לחלוטין בתוך 60 שעות בלבד מההזרקה, תוחלת החיים עלתה משמעותית, והפגיעה הקוגניטיבית (שאובחנה באמצעות מבחני זיכרון מרחבי), תוקנה באופן מלא.

גם בעכברים שטופלו בגיל 5 שבועות נצפה שיפור משמעותי, שהתבטא בירידה בפעילות האפילפטית ובהגנה מפרוסים חום. בעכברי קבוצת הביקורת שקיבלו נגיף ריק, לא נצפה כל שיפור והם סבלו מתסמיני המחלה ממש כמו עכברים שלא טופלו כלל, וכ-50% מהם מתו מוות מוקדם כתוצאה האפילפסיה הקשה. בנוסף הוזרק הטיפול לעכברים בריאים ולא גרם להם כל נזק – הוכחה לבטיחותו.

" הטיפול שלנו הוסיף לתאי העצב הפגועים במוח גן תקין, שהספיק בכדי להחזירם לתפקוד נורמלי. החזרת הגן התקין בשלמותו חשובה במיוחד בתסמונת דרווה, מכיוון שבילדים שונים המוטציה מתרחשת במקומות שונים בגן, והגן השלם מהווה טיפול יחיד המתאים לכל החולים. בנוסף, מצאנו שהנגיף שנבחר לצורך המחקר מדביק תאי עצב רבים במוח, ומתפזר באופן נרחב מעבר למקום ההזרקה", מסבירים החוקרים.

" הטיפול שפיתחנו הוא הראשון שהוכח כיעיל עבור תסמונת דרווה כשהוא ניתן לאחר תחילת הפרוסים הספונטניים, והראשון שהביא לשיפור בתפקוד הקוגניטיבי של עכברי המודל. רשמנו עליו פטנט, ואנחנו מקווים שבעתיד הוא יגיע לקליניקה ויסייע לילדים שסובלים מהמחלה הקשה. בנוסף, אנחנו בוחנים כעת אם הוא עשוי להתאים גם למחלות נזיר-התפתחותיות גנטיות אחרות. הפלטפורמה שפיתחנו היא פלטפורמת Plug & play לטיפולים גנטיים, ואולי בעתיד נוכל לארוז בנגיף הנשא גם חומר גנטי תקין מסוג אחר, לטיפול במחלות נוספות", מסכמת ד"ר רובינשטיין.