

לא מדע בדיוני

טיפול גני במחלות עיניים תורשתיות - העתיד כבר כאן | ד"ר סאמר ח'טיב, פרופ' דרור שרון, פרופ' איל בנין



פרופ' אפרים דרור | ד"ר סאמר ח'טיב

ריפוי גני יכול להתבצע במספר אופנים, כאשר הנפוץ ביותר הוא הוספת הגן (gene augmentation therapy) ע"י הזרקה של נשא ויראלי המכיל עותק תקין של הגן שהוא פגום אצל החולים. הוירוס, שברוב היישומים הקליניים הינו וריאנט של (Adeno-associated virus (AAV) אשר אינו גורם לתחלואה משמעותית בבני אדם, עובר מודפיקציות באמצעות הנדסה גנטית המונעת את יכולתו להתחלק ומוחדר אליו עותק תקין של הגן אותו אנו רוצים "להחליף". הוירוס יכול להיות מוזרק למרווח התת-רשתית (בניתוח קצר) כפי שנעשה במרבית המחקרים עד כה, או לחלל הזוגית (בפרוצדורה מרפאתית). לאחר ההזרקה, הוירוס מדביק וחודר לתאי הרשתית, והגן שהוא נושא משתחרר לתוך התא ומתחיל להתבטא תוך יצירת החלבון שהיה חסר בשל הפגם הגנטי אצל המטופל. הביטוי של החלבון התקין משפר את תפקוד התא ומונע/מאט את התהליך הגיוני. בנוסף, קיימות שיטות לא ויראליות להעברת הגן הבריא, כגון שימוש בנשאים שומניים וטכנולוגיה מבוססת חלקיקים זעירים (nanoparticles).

מודל כלב

לאחרונה, בדצמבר 2017, אישרה סוכנות ה-FDA האמריקאית את הטיפול הגני הראשון במחלה ניוונית של הרשתית כטיפול מוכר ומוכח מבחינת בטיחות ויעילות, וזאת למקרים של עיוורון מולד חמור (LCA) הנגרמים עקב מוטציות בגן RPE65. מדובר במסע מדעי וקליני שארך כ-17 שנה: בשנת 2001, פרסמה קבוצת חוקרים מפילדלפיה בראשות הפרופסורים ג'קובסון, הווסוורת ונט כי הצליחו לשפר מאד את תפקוד הרשתית במודל כלב הלוקה בראייתו עקב פגיעה בגן RPE65 וזאת בעזרת הזרקה נשא וירלי מסוג AAV הנושא את הגן התקין אל מתחת לרשתית. בשנת 2008, התפרסמו 3 מאמרים ראשונים על

חלות רשתית ניוונית הינן אחד הגורמים העיקריים לעיוורון בעולם. מחלות אלו יכולות להיות תורשתיות, נרכשות במהלך החיים או מולטיפקטוריאליות (נגרמות משילוב של שינויים גנטיים וגורמי סביבה), ובשנים האחרונות תחום זה עובר מהפך בזכות כניסתן של טכנולוגיות חדשניות כולל טיפולים ביולוגיים, גנטיים, תאיים ואף ניסיונות ראשוניים בתחום הראייה המלאכותית. בסקירה קצרה זו, נתמקד במחלות ניווניות תורשתיות ובפיתוח של טיפולים גנטיים עבורם: מות תאי רשתית, ובעיקר קולטני האור שאינם בעלי יכולת לחלוקה ולהתחדשות, הינו הגורם העיקרי לאובדן הראייה במחלות גנטיות דוגמת רטיניטיס פיגמנטוזה (Retinitis Pigmentosa - RP), Stargardt disease, Leber congenital amaurosis (LCA) ומחלת בסט, כאשר המוות התאי נגרם כתוצאה ממוטציות (שינויים פתוגניים) בגנים שונים החשובים לפעילות התאים. מחלות אלו ברובן מערבות את הרשתית והעין בלבד, אולם לעיתים עשויות להתבטא גם כחלק מתסמונת רב מערכתית עם מעורבות של רקמות נוספות כפי שהדבר למשל בתסמונת אשר (Usher syndrome), בה יש מעורבות גם של מערכת השמיעה) או בתסמונת ברדט-בידל (Bardet Biedl syndrome) (בה יש מעורבות של מספר מערכות נוספות). עד כה זוהו מעל 270 גנים שונים ששינויים בהם עשויים לגרום לניוון רשתית תורשתית, דבר המעיד על שונות גנטית רבה המלווה גם בשונות במופע הקליני של המחלה. למעשה, קבוצת מחלות זו מוכרת כקבוצת המחלות הגנטיות ההטרוגנית ביותר באדם. ניסיון לאתר את הגן גורם המחלה בחולים ובמשפחות הלוקים בניוון רטינלי תורשתי הופך כיום להיות ה-"standard of care" וחלק חיוני מן התהליך האבחוני, וזאת משני טעמים עיקריים: האחד הינו האפשרות ליישם באופן מיידי אמצעים למניעת העברת המחלה לדורות הבאים במשפחה (באמצעות אבחון טרום לידתי), והשני הינו תחילת היישום הקליני בשטח של טיפולים גנטיים שמטרתם להתגבר על הפגם הגורם למחלה. למעשה, העין והרשתית הינם כיום האיבר העיקרי בו מיושמת טכנולוגיה זו, בזכות העובדה שהעין הינה איבר קטן, נגיש מבחינה כירורגית, מחולק למדורים מוגדרים מבחינה אנטומית ומזין לשיטות מתקדמות של דימות ובדיקה המאפשרות לבצע את הטיפול עם סיכון נמוך למעורבות סיסטמית ועם אפשרות לבחון את תוצאות הטיפול.

הבסיס בתפקודי הראיה. בנוסף, נערכים ניסויים קליניים בריפוי גני במחלות רשתית נוספות כדוגמת X-linked retinoschisis (XLRS) אשר גורמת לפיצול בשכבות הרשתית הניורוסנסורית ואטרופיה מקולרית כמו גם בניוון רשתית על רקע תסמונת אשר הנגרמת ממוטציה בגן MYO7A. בבית חולים הדסה עין כרם, לאחר הוכחת יעילות במודל כבשה בשיתוף עם פרופ' רון עופרי מן האוניברסיטה העברית ופרופ' אלישע גוטוויץ ממכון וולקני (<https://www.youtube.com/watch?v=OaugUyMDkdk>), עומד להתחיל ניסוי קליני לריפוי גני בחולים הסובלים ממחלת אכרומטופסיה (Achromatopsia) הגורמת לעיוורון יום על רקע פגם בגן CNGA3. זאת כחלק ממחקר רב מרכזי עולמי, כאשר במקביל נערכים מחקרים גם לבדיקת יעילות הטיפול במחלת אכרומטופסיה על רקע פגיעה בגן CNGB3. ניסויים קליניים נוספים נערכים לבדיקת בטיחותם ויעילותם של טיפולים גנטיים במחלות Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) שהינה מחלה מיטוכונדריאלית אשר גורמת לניוון עצב הראיה, בנוסף לבדיקת יעילותם של פקטורים נויורופרוטקטיביים אשר עשויים לעכב או לעצור את התקדמות ניוון הרשתית במחלות גנטיות בניסויים קליניים דוגמת rod-derived cone viability factor (RdCVF) וזאת על-ידי קבוצתו של פרופ' ג'וזף סאהל מפריז.

מחקרים ניסויים

מחלות וגנים נוספים הגורמים לניוון רשתית נמצאים כעת בהליך פיתוח ובדיקה של טיפולים גנטיים. בחיות מודל כבר נבדקו ונבדקים גנים רבים, וחלקם הבשילו לניסויים קליניים בחולים אם כי עדיין לא כטיפולים מאושרים אלא במסגרת ניסיונית. דוגמא אחת הינה מחלת Stargardt הגורמת למקולופתיה תורשתית (פגיעה במרכז הראיה ברשתית- המקולה), ומתבטאת ברוב המקרים בשנות העשרה של החיים. כ-95% מהמקרים נגרמים ע"י מוטציה בגן ABCA4, שבאוכלוסיות רבות (כולל בארץ) הינו הגן המוביל מבחינת שכיחותו. ניסויים מוצלחים במודל חיה הביאו לפיתוח ריפוי גני למחלה אשר נבדק בשני מרכזים בעולם כולל Casey Eye Institute כפורטלנד, ארה"ב ו-National Eye Hospital of Quinze-Vingts בצרפת. לציין כי עד כה הטיפול נחשב בטוח בהקשר של דרך מתן ומינון הטיפול, אך טרם פורסמו תוצאות לגבי יעילותו. כורואידרמיה (Choroideremia) הינה מחלה ניוונית פרוגרסיבית נוספת אשר גורמת לעיוורון והינה כעת בשלבים מתקדמים של ניסוי קליני בחולים. מחלה זו נגרמת כתוצאה ממוטציות בגן CHM המועבר בתאחיזה לכרומוזום X ולפיכך מתבטאת בעיקר בגברים. הניסוי הראשון לבדיקת בטיחות הטיפול הגני במחלה זו בוצע באוניברסיטת אוקספורד באנגליה, ובהמשך גם בפילדלפיה, ודיווחים ראשוניים הראו פרופיל בטיחות טוב של הטיפול עם שיפור מסוים מעל ערכי

הלוקים במחלות אלה.

ד"ר סאמר ח'טיב, פרופ' דרור שרון, פרופ' איל בנין, מחלקת עיניים, בית החולים האוניברסיטאי הדסה, ירושלים

תמונה 1: הזרקה נשא וירלי אל רשתית בחולה ישראלי עם ניוון רשתית על-ידי מוטציה בגן RPE65 הנגרם

