

סיכום מהקונגרס העולמי לתסמונת רט

יוני 2012 ניו אורלינס

מאת: ד"ר ברוריה בן זאב, מנהלת היחידה לניורולוגיה של הילד, מנהלת המרפאה לתסמונת רט ב"ח לילדים ע"ש ספרא, המרכז הרפואי ע"ש שיבא

הקונגרס העולמי השביעי על תסמונת רט שנערך בניו אורלינס התחלק לשני חלקים. להלן סקירת החלק הראשון בו ניתנו הרצאות הקשורות ל- TRANSLATIONAL RESEARCH. משמעות המושג הינה ניסיון לתרגום (העברה) של הידע מתוך המחקר הבסיסי של אנשי המעבדה החוקרים תאים, בעלי חיים ואפילו מערכות בסיסיות יותר אל הקליניקה גם בהבנת התהליכים של המחלה וגם במציאת פתרונות לה.

חלק זה אורגן והונחה על ידי ד"ר ג'ף נואל מאוניברסיטת ביילור שבטקסס, ארה"ב.

ההרצאות שניתנו כללו: הרצאה של ד"ר לייטר מאוניברסיטת דרמוט, ארה"ב אשר השתיל אלקטרודות באזור גרעיני הבסיסי בעכברים עם מוטציה ב- MECP2. לאחר שהעכברים הפכו סימפטומטיים הם קיבלו גירוי (DBS) במשך שעה ליום, לעומת עכברי בקרה. הם הראו שיפור בתפקודים המוטוריים שלהם, עליה טובה יותר במשקל ובמצבם הכללי. מדובר בגירוי במשך שעה ביום ועדיין איננו יודעים מה עשוי לגרום גירוי ממושך, ואילו תופעות לוואי יהיו לו.

קבוצה מצרפת דיווחה שוב על מחקר בעכברים שבו הראו כי אחד מתפקידי הגן הוא גם הובלה של חלבונים לאורך סיב העצב כולל חלבון ה- BDNF שידוע לנו כבר זמן רב כמרכזי במחלה. קבוצת המחקר מצרפת מחפשת דרכים לשפר את תפקוד החלבון. לאחר מתן תרופת Cistemmine היה שיפור בתפקוד המוטורי ותוחלת החיים עלתה בעכברי רט,

קבוצת המחקר של ד"ר ג'ף נואל דווחה על ניסיון חשוב בעכברים בו השתמשו במטבוליט PEG--IGF1 ששונה במידה קלה מ- IGF1 (אבל אולי משמעותית מבחינת פעילותו). מטבוליט זה בעכברים, בריכוזים גבוהים, היה מזיק ולא מועיל. אחד הסיבוכים העיקריים הוא תמונה מטבולית הדומה להפרעה במטבוליזם של אינסולין. ממצאים אלה מעידים על כך שבמעבר מניסיונות חיה לבנות רט נצטרך להיות זהירים ולחשוב על כל האספקטים של השפעת התרופות השונות.

קבוצה משוויץ דיווחה על השפעה חיובית של תרופה אוראלית שפותחה לאחרונה לטיפול בטרשת נפוצה וידועה כמעלה BDNF (שם התרופה Fingolimod). נמצא שיפור בהפעלת מערכת ספציפית על תנועתיות עכברים ונפח גרעיני הבסיס. התרופה רק בחיתוליה בשימוש בטרשת נפוצה ולא נוסתה מעולם בילדים. אך יש לזכור את קיומה בחיפוש אחר תרופות הניתנות דרך הפה ויכולות אולי לשפר מצבן של הבנות בחלק מן האספקטים של המחלה.

מספר עבודות עסקו באפשרות לתרפיה גנטית על ידי העברת הגן באמצעות וקטור ויראלי. שימוש בווקטורים (מעבירים) אלה התחיל בשנים האחרונות במחלות קשות מסוימות. יש איתו סיכונים ובעיקר בעיית יעילות של החדרתם בכמות הנכונה למקום הנכון אך במחקר של ד"ר גריי הייתה הצלחה בשיפור חיי העכבר ואיכותם בשימוש בוקטור AAV9.

אחד החוקרים המרכזיים העוסקים בעיקר בשליטה המרכזית (מוחית) על מערכת הנשימה בתסמונת רט הוא פרופ' ביסונט מאורגון, ארה"ב. אחת מהמערכות הניורטרנסמיטריות העיקריות הקשורות בנשימה היא מערכת הסרטונין. בשימוש בתרופה חדשה שנבדקת כרגע בבני אדם (בחולי

פרקינסון), Sarizotan, הנקשרת לרצפטורים ספציפיים של סרוטונין (וגם דופמין) נמצא שבמתן ממושך (אך לא במתן חריף) יש שיפור בהפרעת הנשימה ללא פגיעה בתפקודים אחרים (שנצפה במתן חריף). מדובר בתרופה מעניינת שניתן יהיה לחשוב עליה ברצינות במחקרים קליניים בבנות עם הפרעות נשימה קשות.

מרכיב נוסף בדרך למחקרים קליניים הוא לקבוע דרכים להעריך את התפקוד של המערכות השונות והתפקוד הכללי של החולות כדי שיהיו בידי החוקרים כלים מדויקים לבדוק האם תרופות שונות אכן משנות את המצב ולא רק בתחושה הלא בדוקה של ההורים או הרופאים והמטפלים. זה נקרא בשפה המקצועית OUTCOME MEASURES ולכך הוקדשו מספר הרצאות.

ד"ר פאורי משיקו, ארה"ב סיפרה על מערכת העוקבת אחר תגובות האישון בחולות עם תסמונת רט (ותסמונת אחרת הקשורה בהפרעות של המערכת האוטונומית) וד"ר סימונס דיווח על מערכת העוקבת בעזרת קרני אינפרא אדומות אחרי טמפרטורת העור. שתי השיטות יכולות להוות כלים למעקב אחר השפעת תכשירים על המערכת האוטונומית - כלים רגישים אבל לא ברור אם משקפים את השינויים הרצויים ודורשים מיומנות ספציפית להפעלתם (חשוב שיהיו ברקע ככלי מחקר). חוקרת נוספת מבוסטון, ארה"ב הציגה כלים להערכת תמונת ה- EEG וגירוי אלקטרופיזיולוגי של מערכת הראיה ככלים להערכת שינוי בתפקוד עם טיפול.

כולנו מכירים ביכולותיהן ה"נסתרות" של הבנות בתחום הקוגניטיבי והתקשורתי אך מחקרים בתחום זה עדיין מעטים (אני מקווה שנתחיל בקרוב מחקר בנושא בישראל בהשתתפות בנות שלנו). ד"ר דוצ'יק מניו יורק, ארה"ב הציגה מחקר של שימוש במערכת MY TOBII להערכת תפקוד חזותי בבנות והראתה בוודאות שהבנות מזהות דמויות וכן שהן מעדיפות באופן מוחלט את הדמות האנושית על פני חפצים (בשונה מילדים אוטיסטים) וכן את יעילות הכלי לבדיקת תפקודים קוגניטיביים.

כל נושא התפקוד ההתנהגותי והקוגניטיבי קשה יותר להערכה מאשר תפקוד מוטורי, תדירות התקפים אפילפטיים או תפקוד נשימתי ולצורך כך ה- International Rett Syndrome Foundation, בניהולו של פרופ' קאופמן, בונה מערכת הערכה התנהגותית חדשה שתוכל לשמש במחקרים השונים. הכלי יוערך בבדיקה של 350 בנות ברחבי ארה"ב.

כידוע התחילו ואמורים להתחיל מספר מחקרים התערבותיים בעולם. המחקר הראשון הינו מחקר ה- IGF1 בבוסטון שלגביו בינתיים עברו את מבחן הבטיחות ללא פיתוח היפוגליקמיה או תופעות לוואי קשות אחרות, ומתחילים עכשיו את המחקר עצמו, תוך מעקב אחר פרמטרים שונים. בקבוצה הראשונה נבדקו בינתיים 12 בנות רק ברמת הבטיחות כך שאין יותר אינפורמציה בשלב זה.

דיווח גם על תחילת מחקר תרופת הדסיפרמין Desipramine בצרפת: תרופה אנטי דיכאונית העובדת דרך המערכת האדרנרגית ואמורה לשפר תפקודים נשימתיים. הדיווחים הם ראשוניים בלבד ולמעשה דיווחו רק על תחילת המחקר ללא תוצאות בינתיים.

קבוצה בניהולה של ד"ר נדיה בהי בוסון מצרפת בדקה השפעת תרופת פלואוקסטין Fluoxetine (פרוזק) על הבנות במחשבה ששימוש בו ישנה שיווי משקל במערכת הסרוטונורגית. גויסו 6 בנות אך בשלוש היו תופעות לוואי קשות. לא נצפה כל שינוי תפקודי לטובה.

עבודתה של פרופ' נידו מבולטימור, ארה"ב בשימוש בתרופת דקסטרומטרפן Dextromethrophan מוכרת לנו משנים קודמות. התרופה עובדת על המערכת של הגלומטט ורצפטורים של NMDA. מחקר זה נעשה על 35 בנות אך אין לנו עדיין תוצאות לגביו.

לסיכום,

ישנן דרכים שונות להתערבות: שיפור סימפטומים קליניים כמו נשימה, מוטוריקה, אפילפסיה, חרדות. דרך נוספת הינה העלאת רמות החלבון התקין כמו באמצעות וקטור ויראלי. דרך שלישית הינה העלאת רמות חלבוני מטרה לדוגמא BDNF.

ישנה יותר ויותר נטייה בעולם ה"רט" לחפש דרכים להתערב ישירות בטיפול בחולות באמצעות תרופות מוכרות או באמצעות תכשירים חדשים, לרוב על בסיס עבודה בעכברים. לגבי תרופות מוכרות ומאושרות, מחקר מקדים בעכברים אינו הכרחי אך יש צורך למצוא דרכים טובות יותר להעריך את השפעתן. יחד עם זאת, עדיין יש להמשיך לחקור ולקדם את הבנת הביולוגיה של תסמונת רט.