

כנס מדעי לחקר ה-א.ל.ס בישראל

שהתקיים ביום 15 בנובמבר 2007

ע"י **עמותת ישראל**, העמותה לחקר ה-א.ל.ס בישראל
התקווה חזקה מהפחד

תרגומים: ד"ר רויטל לביא וה"ה פרידה וגבי קובץ'

בידוד ואפיון תאי מוצא עצביים מהדם לטיפול עתידי במחלת ה-א.ל.ס.

חוקרים: אינה שראל, רויטל גולדשמיד, סבטלנה פרוזוב ויעל פורת
תרגום: ד"ר רויטל לביא

רקע:

חברת TheraVitae עוסקת בפיתוח של תאי גזע ותאי מוצא (Stem/Progenitor cells) בוגרים, שישמשו כטיפול למחלות חשוכות מרפא. אחד מפרויקטי המחקר שלהם הוא פיתוח מוצר תאי כטיפול ב-א.ל.ס.

החברה הצליחה לבודד מדם היקפי של אנשים בריאים אוכלוסייה של תאים סינרגטיים (cell population, SCP synergetic). בתנאי מעבדה, אפשר לגרום לתאים אלה להתמייין לשורות תאים ייחודיות, כמו למשל לתאים יוצרי כלי דם (angiogenic cell progenitors, ACP) המשמשים כיום לטיפולים קליניים בחולי לב ומחלות כלי דם.

בכנס הציגו בידוד ואפיון של תאים בעלי מאפיינים של תאי מערכת העצבים, הנגזרים מהתאים הסינרגטיים.

הנחת עבודה:

תאים בעלי מאפיינים של תאי מערכת העצבים הנגזרים מתאי SCP הם בעלי פוטנציאל לטיפול תאי בחולי א.ל.ס.

שיטות ותוצאות:

תאי מוצא דמויי נוירונים נוצרו מדוגמיות תאי דם של מתנדבים בריאים ע"י גידולם בתרבית בתמיסת גידול המכילה סרום עצמי, והפעלתם בתמיסת גידול המכילה גורמי גדילה עצביים.

בדיקות בתרבית מראות: תאי NCP (neural cell precursors) מקבלים מורפולוגיה ומאפיינים של נוירונים ומפתחים שלוחות וקשרים בין תאיים האופייניים לתאים עצביים. התאים מבטאים סמנים האופייניים לתאי עצב צעירים, וכן סמנים של תאים גליה התומכים במערכת העצבים. תאים אלה מפרישים גורמים התומכים במערכת העצבים כגון גורמי גדילה הנגזרים מהמוח (BDNF), וגורמי גדילה הנגזרים מתאי גליה (GDNF). תאים אלו מגיבים לגירוי של שדרים עצביים כמו גלוטמט ו-GABA.

תוצאות ראשוניות מניסויים בחיות מעבדה מצביעות על נדידה והשתלבות תוך רקמתית של תאים כאלה המושתלים בחיות מודל בהן הרשתית פגועה ובחיות מודל אחרי שבץ מוחי.

מסקנות וכיוון מחקר עתידי:

התוצאות מצביעות על ייתכנות השימוש בתאי דם כחומר מוצא לפיתוח תאי גזע ותאי מוצא בעלי מאפיינים של תאי מערכת העצבים. יכולת השתלבות התאים המושתלים ותפקודם יבחנו בעתיד הקרוב בחיות מודל ל-א.ל.ס.

הגנת תאי עצב על-ידי לכידת גלוטמט בדם

חוקרת: פרופ' ויויאן י. טייכברג - המחלקה לנוירוביולוגיה, מכון וייצמן, רחובות

תרגום: ה"ה פרידה וגבי קובץ' וד"ר רויטל לביא

מכל המנגנונים הפתוגנים של א.ל.ס שמוביל למוות נוירונים מוטוריים, מנגנון הרעלת גלוטמט הוא החזק ביותר ובעל עדויות עקיפות רבות. אפשרות אחת הגורמת לסוגים אחדים של המחלה היא שעודפי הגלוטמט שנמצא בנוזל מוח-השדרה אצל חולי א.ל.ס הופך להיות רעיל לנוירונים. ככל הנראה אבדן נשאים לגלוטמט (בעקבות מוטציות, הפיכה לניטרציה, או חוסר בגליקוזילציה - הוספת קבוצה פחמימנית לחלבונים או שומנים) או הגעה שגויה של RNA המקודד לתת היחידה GluR2 של קולטני AMPA וכתוצאה מכך בעיה בוויסות הסידן בנוירונים מוטוריים יכולים להביא לכך. לפי תסריט זה, הסרת עודפי גלוטמט מנוזל המוח-שדרה יכולה להיות בעלת ערך ריפוי משמעותי.

בכנס הוצגו עדויות לכך שעודפי גלוטמט מנוזל מוח-שדרה ניתנים לסילוק על-ידי לכידת גלוטמט בדם. התהליך מעניק הגנה עצבית במוח בעקבות פגיעות מוחיות מסוגים שונים שמאופיינות על-ידי עודף גלוטמט בנוזלי המוח - שדרה, כמו חוסר באספקת דם מקומית למוח או פגיעות חיצוניות בראש. בכנס דנו בעדויות חדשניות מהספרות ויישום של לכידת גלוטמט בדם במצבים כרוניים של ניוון עצבי כמו ב-א.ל.ס.

תאי גזע בוגרים לטיפול במחלת ה-א.ל.ס.

חוקרים: דניאל אופן, יונית פישר, יעל ברהום, נטע שרגא, יוסף לוי, שלמה בולביק, אלדד מלמד - מכון פלסנשטיין למחקר רפואי, אוניברסיטת תל אביב, חברת ברינסטרום לתרפיה תאית, מרכז רפואי לניאדו

תרגום: ד"ר רויטל לביא

מחלת ה-א.ל.ס מאופיינת במוות של תאים מוטוריים במוח השדרה ובקליפת המוח הגורם לבעיות מוטוריות קשות. תרופות המיועדות לשימור תאי העצב, כמו ברילוזול, לא הביאו לשיפור משמעותי. לאחרונה נחקרה האפשרות לשימוש בתאי גזע כמקור להגנה עצבית, הגברת פעילות תאים תומכים או החלפת תאי העצב הפגועים.

בכנס הציגו החוקרים שיטה שפיתחו :

השתלה עצמית של תאי גזע ממוח העצם שהתמיינו לתאי גליה היוצרים גורמי גדילה עצביים. הם מצאו כי תאי הגזע ממוח העצם מקבלים מורפולוגיה ומאפיינים חיסוניים כשל אסטרוציטים והם מפרישים גורמי גדילה כמו VEGF ,1-IGF ,BDNF ,GDNF ועוד. גורמים הידועים כיעילים בשימור תאי עצב מוטוריים.

הזרקה תוך שרירית של תאים אלו לרגל של עכבר מודל א.ל.ס הראתה דחייה בהופעת התסמינים ושיפור ביכולת המוטורית.

האפשרות להפיק תאי גזע מהחולה שימשו להשתלה עצמית של תאי התמיכה, תמנע דחית שתל ופוחתת אופק חדש לטיפול במחלה.

מחלות התנוונות תאי עצב מאופיינות בשינוי גדול בפעילות microRNA

חוקרים : אריאל ישראל, אירית ספיבק, פרופ' רוברט בראון, פרופ' איתן גלון - האוניברסיטה העברית מרכז רפואי הדסה

תרגום : ד"ר רויטל לביא

RNA זעירים או MicroRNA, הם משפחה של RNA קצרים תוך תאיים, שאורכם כ-22 נוקלאוטידים, אשר עוצרים את תרגום ה-DNA ומגבירים את פירוק ה-RNA-שליח (mRNAs) הנושא רצף משלים בקצה הלא מתורגם. מאז שהתגלו, לפני כעשר שנים, התברר ש-MicroRNAs בעלי תפקיד חשוב בתהליכים ביולוגיים בסיסיים רבים, כמו התמיינות, התפתחות, ומוות תאי מתוכנת (אפופטוזה). על ידי מדידה של רמתם במגוון רקמות, ניתן לראות שלכל סוג תא יש דגם אופייני של רמת ביטוי microRNAs. התבנית של רמות ביטוי אלו אופייני לסוג הרקמה, וניתן לגרום לשינוי מופע של תאי תרבית, על ידי החדרה של microRNAs ייחודיים לרקמות מסוימות, כמו מוח, או שריר. נמצא גם כי שינויים רבים ברמות ה-microRNAs קיימים ברקמות שעברו התמרה סרטנית, ורמת שינויים אלו משפיעה על מאפייני הגדילה, כולל מידת הפולשניות של גרורות.

על מנת לזהות שינויים ברמות ה-microRNAs המתרחשים במחלות, פיתחו החוקרים שיטה סטטיסטית חדשה, המאפשרת לזהות שינויים בפעילות ה-microRNAs תוך שימוש ברמת ביטוי גנים שמנובאות על ידי ה-mRNAs. נמצא כי שינוי פעילות ה-microRNAs שזוהו בשיטה זו נמצאים בתיאום עם הרמות הנמדדות באופן ישיר, ושילוב שתי השיטות מאפשר להבין בצורה טובה יותר את ההשלכות של שינויי רמות ה-microRNAs על התא.

על ידי ניתוח נתונים של ביטוי גנים שהתפרסמו, זיהו החוקרים שינויים רבים בפעילות microRNAs במחלות התנוונות עצבית, ובתוכם א.ל.ס. בשיתוף פעולה עם פרופ' רוברט בראון, החליטו לתת תוקף למעורבותם של microRNAs ב-A.L.S על ידי ניתוח משולב של רמות הגנים ורמות ה-microRNAs במוח שידרה מחולי א.ל.ס שנלקח לאחר המוות. במחקר שנמצא בעיצומו, נחקרים בדרך משולבת זו דגימות מוח שדרה מותני מ-7 חולי א.ל.ס ו-2 ביקורות למדידת microRNAs. עדיין אין תוצאות.

עליה דרמטית ביצירת תאים חדשים המבטאים GABA במוח
השדרה של עכברי SOD - אפשרות לטיפול ב-א.ל.ס באמצעות
כימותרפיה

חוקרים: רביד שכטר, אסיה רולס, ענת לונדון ומיכל שוורץ - מכון וייצמן למדע

תרגום: ד"ר רויטל לביא

א.ל.ס מאופיינת במוות מוגבר של נוירונים מוטוריים. החוקרים מצאו שהתקדמות המחלה בעכברי המודל SOD, מלווה ביצירה מוגברת (פי 10) של תאים חדשים אשר מבטאים את השדר עצבי GABA. התאים הללו נמצאים בעיקר בקרן הגחוונית של מוח השדרה, האזור אשר בו מצויים גופי הנוירונים המוטוריים. תאים אלה גם מבטאים סמן הקיים בנוירונים צעירים. חסימת חלוקת תאים באמצעות Ara-c, המשמש כטיפול כימותרפי בסרטן, שגרם לירידה בנוירונים צעירים המבטאים GABA הוביל לעליה בתוחלת החיים של נקבות וזכרים כאחד, בעכברי המודל SOD. טיפול בשלבים מתקדמים של המחלה התגלה כיעיל יותר מטיפול בשלבים מוקדמים.

רפואת א.ל.ס - העבר הקרוב והעתיד הרחוק: אפשרויות אחדות

חוקר: ג'פרי ז. רוטשטיין, M.D PhD, אוניברסיטת גו'ן הופקינס

תרגום: ה"ה פרידה וגבי קובץ' וד"ר רויטל לביא

במשך העשור האחרון מאז הדעיכה בשימוש במודלים טרנסגניים של ALS, נמצאו תהליכים ביוכימיים רבים הקשורים עם התנוונות עצבית. תהליכים המצביעים על אירועים תאיים ותת-תאיים הגורמים להתנוונות עצבית והתנוונות שרירים. המחקר הנוכחי אמור להוביל לגיבוש התפיסות ופיתוח של תהליכי ריפוי רבים עבור חולים. למרות שרק רילוזול אנטי גלוטמט הוכח עד כה כיעיל באופן עקבי, תרופות חדשות רבות ותרופות רבות ששינו את יעודן, מוצאות את דרכן למרפאות.

התהליכים הפתופיסיולוגיים שנחקרו הם:

הובלה אקסונית, תפקודי מיטוכונדריה, התקפלות שגויה של חלבונים ויצירת צברי חלבונים פגומים, מטבוליזם של DNA, RNA.

הרעלה של קולטנים ותהליכי דלקת הנובעים מהפעלת תאי מיקרוגליה ואסטרוגליה.

חומרים המגבירים גידול והנצה של אקסונים מוטוריים שעשויים להיות מועילים.

ריפוי באמצעות מולקולות קטנות תוך שימוש בגישות גנטיות כמו: השתקה של אוליגונוקליאוטידים, נטרול של המוטנט SOD1 בתת-קבוצות רלוונטיות של חולי א.ל.ס, או ריפו גנטי באמצעות וירוסים על מנת לייצר חלבונים תקינים כמו: IGF1, VEGF, GSNF.

גישות תאיות הכוללות שימוש בתאי אסטרוגליה המבטאים חלבונים הגנה עצבית וכן שימוש בתאי גזע עובריים שיהפכו לנוירונים מוטוריים.

גישות רפואיות הכוללות חומרים המשנים מסת וחוזק שרירים כמו: מיוסטטין וגם פעילות גופנית.

החוקרים מעידים כי בחמש השנים הקרובות נהיה עדים לגידול חסר תקדים בניסויים תרופתיים ב-א.ל.ס ובגילויים של תרופות אשר כולם מובילים לתקווה העתידית של ריפוי משולב יעיל.

אסטרטגיה כגורם להתקדמות התנוונות עצבית המשמש כמטרה לפיתוח תרופתי

חוקר: ג'פרי ד. רוטשטיין, M.D PhD, אוניברסיטת גו'ן הופקינס

תרגום: ה"ה פרידה וגבי קובץ' וד"ר רויטל לביא

נתונים מלהיבים מהעת האחרונה מראים על שינוי בתפיסת מדענים בקשר לתפקוד תאי אסטרטגיה בבריאים ובחולים במערכות עצבים. תובנה זו נובעת מהתבוננות ביחסי הגומלין בין אסטרטגיות ותאי עצב. כעת ברור שאסטרטגיות מתפקדים בכמה פנים ובעלי השפעה מצטברת. הם מווסתים את ריכוז גלוקטמט, משתתפים בוויסות דלקת וכן משפיעים על פלסטיות סינפטית, לחץ הדם ומחסום דם-מוח בתגובה לסמנים מקומיים. כעת ברור יותר מאי-פעם שהשפעות אלה מורכבות וחשובות יותר מאשר חשבו בעבר. מחקרים על יחסי הגומלין המורכבים בין תאי עצב ואסטרטגיות מובילים להבנה טובה יותר כיצד המוח פועל ומספקים מטרות חדשות לטיפול תרופתי.

לאסטרטגיות יש תפקיד חשוב במטבוליזם של חומצות אמיניות, חומרי הזנה ויונים במוח, צימוד של פעילות עצבית וזרימת הדם במוח וויסות של פעילות סינפטית מעוררות. מודלים טרנסגניים והשתקת גנים של חלבונים ייחודיים בעכברים מראים כי אסטרטגיות מתפקדים גם בהגנה עצבית וגם בהתנוונות עצבית במיוחד בעקבות פגיעה. לכן אסטרטגיות משמשים כמטרה לתרופות עבור מחלות עצביות ניווניות. התבטאות חלבונים מוטנטיים הקשורים במחלות התנוונות תאי עצב באסטרטגיות, גורמים לנזק עצבי. מחסור בנשאי גלוקטמט באסטרטגיות תורם להתקדמות של מחלות כמו: א.ל.ס, הנטינגטון, ואפילו אלצהיימר. בכנס דנו בממצאים כי אסטרטגיה לא מתפקדת, מקדמת התנוונות עצבית תפקודית, ניוון של תאי פורקיניה ואובדן תאים בקליפת המוח במודלים טרנסגניים של מחלות. בהרצאה דנו במנגנון של פגיעות כולל התפקיד של נשאים שונים בקרומי תא גם חיבוריות אסטרטגיות. לבסוף נראה כיצד השימוש באסטרטגיה מאדם ומכרסמים עוזרת בסריקה ופיתוח תרופות מטרה של אסטרטגיה לשיפור הדעיכה של מערכת העצבים המרכזית במצב קריטי וכרוני של פגיעה וכן השתלה ישירה של תאי-אב כתחליף תאי.

פגיעה בחומר הלבן ב-א.ל.ס: מחקר בשיטת הדיפוזיה הטנזורית ודיפוזיה בערכי b גבוהים

חוקרת: דר' דפנה בן בעש"ט

תרגום: ד"ר רויטל לביא

תקציר מדעי:

השערת העבודה ומטרותיה:

שיטות מתקדמות ב-MRI יכולות להדגים ברגישות רבה פגיעות בחומר הלבן במחלות אבדן מיילין. מטרות עבודה זו היו יישום ואופטימיזציה של שיטות הדמיה מתקדמות ושיטה מתקדמת של דיפוזיה בערכי b גבוהים בחולים עם פגיעה קלינית ברורה בנוירונים מוטוריים עליונים (UMN) וכן השוואת

מדדים מהשיטות המתקדמות ובחינת הערך הדיאגנוסטי שלהן, ביחס לשיטות אחרות ובקורלציה למדדים קליניים.

רקע:

במחלת א.ל.ס ישנה פגיעה בנוירונים מוטוריים עליונים ותחתונים וכן פגיעה בסיבים הקורטיקו-ספינליים (המקשרים בין קליפת המוח למוח השדרה). שיטות מתקדמות ב-MRI רגישות לגילוי מוקדם של מחלות הגורמות לפגיעה בחומר הלבן (המיילין העוטף את האקסונים). עבודות ראשוניות כבר הראו כי דיפוזיה טנזורית מדגימה פגיעה בסיבים קורטיקו-ספינליים בחולי א.ל.ס, ודיפוזיה בערכי b גבוהים הראתה רגישות רבה יותר מאשר דיפוזיה טנזורית במחלות אבדן מיילין כגון טרשת נפוצה ואדרנולאוקודיסטרופיה (ALD), אולם שיטה זו עדיין לא יושמה בחולי א.ל.ס.

שיטות:

בדיקת MRI שגרתית ושיטות מתקדמות של דיפוזיה טנזורית ודיפוזיה בערכי b גבוהים יושמו ב-23 חולים מאובחנים עם א.ל.ס עם תמונה קלינית עיקרית של פגיעה בתא העצב העליון ו-20 נבדקי ביקורת התואמים במין ובגיל. חישובים נעשו על סיבים מוטוריים וסנסוריים בנפרד.

ממצאים:

ירידה משמעותית בערכי FA התקבלה בסיבים הקורטיקו-ספינליים בשתי המדידות (הן בדיפוזיה הטנזורית הרגילה והן בשיטת הדיפוזיה בערכי b גבוהים), הן בסיבים מוטוריים והן בסיבים סנסוריים. עליה משמעותית התקבלה גם בערכי ה-Disp אולם לא בערכי ה-Prob. קורלציות בין FA, ערכים עצמיים ו-Prob, ומשך זמן המחלה התקבלה בתת-קבוצה של חולים עם סמנים ראשוניים בולבריים (5 חולים) אולם לא בקבוצה הכוללת של החולים. באנליזות כלליות של היסטוגרמות, התקבלה פגיעה בערכים של Disp ו-Prob רק בערכים המיצגים חומר אפור.

מסקנות:

ממצאים משיטות רגישות של MRI מראים כי קיימת פגיעה בחומר האפור והלבן בחולי א.ל.ס הן במערכת המוטורית והן מחוצה לה.
