

חוקרים מהאוניברסיטה העברית גילו מנגנון מולקולרי שמעורב בהתפתחות אוטיזם

**לפי מחקר חדש, הסיכוי להופעת אוטיזם עשוי לגדול בעקבות
עלייה בריכוז של חנקן חמצני במוח**

 התראות במייל

גדעון לב

22 במאי 2023

+ תקציר הכתבה ב-111 מילים

אוטיזם הוא שונות נוירולוגית התפתחותית, שמאפייניה הם קשיים בתחום החברתי והתקשורתי ובחלק מהמקרים גם התנהגות חזרתית ובעיות בוויסות החושי. בשנים האחרונות חלה עלייה חדה באחוז הילדים המאובחנים על הקשת האוטיסטית. לפי הערכות של ארגון הבריאות העולמי, אחד ממאה ילדים בעולם הוא אוטיסט. בארה"ב מאובחנת תסמונת על הקשת האוטיסטית אצל אחד מ-30 ילדים ואחד מכל ארבעה אוטיסטים סובל מאוטיזם חמור.

עם זאת, המנגנונים המולקולריים שמעורבים ביצירת אוטיזם אינם ברורים. לכן אין היום שום התערבות תרופתית ייעודית לטיפול באוטיזם, שבה יוכלו להשתמש הורים

המעוניינים בכך. חוקרים מהאוניברסיטה העברית זיהו מנגנון מולקולרי שייתכן כי הוא קשור לאוטיזם, שבו מעורבת התרכובת חנקן חמצני (Nitric Oxide, או NO). במחקר חדש הם מצאו שעלייה בריכוז של תרכובת זו במוח עשויה לתרום בצורה משמעותית להופעת אוטיזם. הממצאים מתבססים על ניסויים בחיות מעבדה וגם בתאים אנושיים. זיהוי המנגנון המולקולרי שלפי ההשערה מעורב באוטיזם עשוי לסייע במאמצים לפיתוח טיפולים לאוטיזם. [המחקר](#) התפרסם היום בכתב העת *Advanced Science*.

פרופ' קובי רוזנבלום מחוג סגול לנוירוביולוגיה באוניברסיטת חיפה, שלא היה מעורב במחקר, אמר: "זו הפעם הראשונה שמראים בצורה ברורה שהמנגנון של NO מקושר לאוטיזם הן בניסויים בעכברים שאצלם יש מאפיינים של אוטיזם והן במדידות בתאים אנושיים. ידוע שיש גנים שמוטציה בהם מגבירה את הסיכון להתפתחות אוטיזם, אבל עדיין אין הבנה מנגנונית שמסבירה את השוני בתהליך התפתחות המוח של ילדים עם תסמונת אוטיסטית. המחקר הנוכחי מוסיף משתנה שלא היה ידוע עד כה ושקשה לחקור אותו. זוהי עבודה חשובה ופורצת דרך".

את המחקר הוביל ד"ר הייתם עמל, פרמקולוג וחוקר מוח. בשיחה עם "הארץ" סיפר עמל שהמחקר החל ב-2015, אז הצטרף למעבדה של פרופ' סטיבן טננבאום במכון הטכנולוגי של מסצ'וסטס (MIT). טננבאום היה החוקר שגילה לראשונה, בשנות ה-70, ש-NO, שמורכבת מאטום אחד של חמצן ואטום אחד של חנקן, שבין שאר תפקידיה משמשת כמוליך עצבי חשוב, מיוצרת בגוף האדם. טננבאום חקר את התפקיד שממלאת המולקולה בהתפתחות של סרטן ותהליכים דלקתיים. אחרי ששמע הרצאה על אוטיזם, עמל בדק ומצא שלא פורסם מחקר שהצביע על קשר סיבתי בין אוטיזם ו-NO.

בארבע שנות מחקר ב-MIT הראה עמל ש-NO משפיעה על החלבונים ומשנה את תפקודם. בהמשך בחן עכברים שלגנום שלהם הוחדרה מוטציה המקושרת עם אוטיזם אנושי. הוא מצא שאצל עכברים כאלה יש עלייה דרסטית ברמת ה-NO במוח. הממצאים פורסמו ב-2018 בכתב העת Molecular Psychiatry. עמל חזר לישראל "ומהיום הראשון חלמתי על המחקר שפורסם כעת", אמר.

הדרך למימוש החלום היתה ארוכה. הצעד הראשון היה איסוף בדיקות דם של ילדים אוטיסטים. עמל וחברי קבוצת המחקר שלו בחנו את בדיקות הדם, שאותן קיבלו מבית החולים שערי צדק, וראו שגם בהן רמת ה-NO גבוהה מהנורמה. הצעד הבא היה בדיקה של עכברים בריאים, שלמוחם הוזרקה NO בריכוז גבוה. התוצאה היתה הופעת התנהגות המקושרת לאוטיזם.

"דרך אחת לבדוק איך משפיעה המולקולה על ההתנהגות היא להניח עכבר שלמוחו הוזרקה NO בזירה שבה יש שני כלובים קטנים – אחד ריק ושני עם עכבר. בודקים כמה זמן העכבר מתעניין בעכבר השני וכמה תשומת לב הוא מקדיש לכלוב הריק", סיפר עמל. "דרך אחרת היא להציג לעכבר אובייקטים חדשים ולבדוק אם הוא מתעניין בהם. בהרבה מקרים ילדים אוטיסטים נוהגים לשוב ולשחק באותם משחקים. אין להם סקרנות לאובייקטים חדשים".

אחרי שנמצא שהזרקה NO יצרה שינוי בהתנהגות, החלו עמל וקבוצתו לבחון את השפעתן של מולקולות שחוסמות את פעולת האנזים שאחראי על ייצור NO במוח. "יש עשרות מולקולות שידוע שהן מעכבות את האנזים הזה, ובדקנו את רובן", אמר החוקר. הוא ושותפיו מצאו שלאחת מהמולקולות שחוסמות את האנזים יש השפעה רבה במיוחד. "בהתחלה בדקנו את השפעת המולקולה במבחנה וראינו שהיא

הביאה לירידה ברמת ה-NO בתאי עצב. בהמשך עברנו לעכברים וגילינו שאחרי שהמולקולה הוזרקה למוחם היתה ירידה ברמת ה-NO בנוירונים במוחם".

בחלק אחר של הניסוי בדק הצוות של עמל סמנים עצביים (ביומרקרים) שקשורים לאוטיזם. כאשר הוזרקה המולקולה שמגבילה את פעילות האנזים שמייצר NO היתה עלייה בסמנים שבאוטיזם שיעורם נמוך. היתה גם עלייה בכמות של מבנים סינפטיים בשם "קוצים דנטריטיים" שמסייעים בהעברת אותות חשמליים מתא עצב אחד לשני - שבמצב של עודף NO היתה ירידה בכמותם.

בחינה התנהגותית הובילה לתוצאות דומות. "לקחנו שתי קבוצות עכברים, שלכל אחת מהן הושתלה מוטציה אנושית אחרת שיש לה תפקיד שונה בתא העצב, שבעבר נמצא קשר בינה לבין אוטיזם - אחת שמשפיעה על הפעולה הפוסט-סינפטית והשנייה על הפעולה הפרה-סינפטית", סיפר עמל (סינפסה היא המקום שבו נפגשים תאי עצב. כלומר, שם נעשית העברת המידע מתא אחד - פרה-סינפטי - לתא השני - פוסט-סינפטי). "בשתי הקבוצות, אחרי הזרקת המולקולה המעכבת ירדה כמות ה-NO במוח ואליה התלווה שינוי משמעותי בהתנהגות". אחרי מתן המולקולה עלו ההתנהגות החברתית והחיפוש אחר חידושים פי שניים וחצי, אמר עמל. ההתנהגות החרדתית, שמאפיינת אף היא אוטיזם, ירדה פי שבעה. "ההתנהגות כבר היתה מאוד דומה לזו של עכברים בלי מוטציה". בניסוי נבדקו יותר מ-700 עכברים, ציין עמל - מספר רב של עכברים בהשוואה למקובל במחקרים מסוג זה.

בניסוי נבדקו עכברים משני המינים, זכרים ונקבות, אף על פי שבמחקרים רבים בתחום הפסיכיאטריה והנוירולוגיה נבדקים רק זכרים. "ידוע שעל כל ארבעה ילדים שאצלם מאובחן אוטיזם יש ילדה אחת. אבל יש הרבה מחקרים שמראים שיש

אבחנת חסר של ילדות, כי מראש לא חושבים שיש להן אוטיזם", אמר עמל. לפי מחקר שקבוצתו של עמל פרסמה לפני שנתיים, יש הבדל בין נקבות עכבר לזכרים בכל הנוגע לשינויים בחלבונים ובמסלולים ביוכימיים במוח בעקבות מודיפיקציה שנגרמה אחרי חשיפה ל-NO. "המוח של הזכר והמוח של הנקבה אינם זהים וייתכן שזה משפיע גם על הביטוי של המחלה וגם על הטיפול בה", אמר עמל.

מלבד ניסויים בחיות מודל, המחקר החדש כלל גם בחינה במבחנה של תאי עצב אנושיים שהונדסו כדי שיכללו מוטציה גנטית שמאפיינת ילדים עם אוטיזם וכן של תאי גזע שנלקחו מאוטיסטים. "בתאים האלה בדקנו סמנים עצביים של אוטיזם והיה שינוי משמעותי אחרי חשיפה למולקולה שחוסמת יצירת NO", אמר עמל.

הקושי הגדול בחקר אוטיזם הוא שיש מאות מוטציות שקשורות לשונות הזאת. כל מקרה של אוטיזם הוא ייחודי. "אם נהיה פסימיים, יכול להיות שכל מוטציה צריכה תרופה אחרת", אמר עמל. "אם זה כך, זה מצב בעייתי מאוד". מקור תקווה לפיתוח תרופה לטיפול במגוון סוגי אוטיזם הוא, שלמרות הייחודיות של כל מקרה המאפיינים הבולטים של אוטיזם נמצאים באחוז גדול של אוטיסטים. ההשערה של עמל היא שבגלל הדמיון ההתנהגותי בין אנשים רבים על הספקטרום, והמצא החדש שלפיו יש שינוי דומה גם במדדים מולקולריים במוח, ייתכן שתרופה אחת תוכל לעזור לרבים.

מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA) אישר עד היום רק שתי תרופות לטיפול באוטיזם. שתיהן למעשה תרופות שפותחו לטיפול בחולי סכיזופרניה. "לתרופות האלה יש תופעות לוואי קשות", אמר עמל. בעקבות המחקר הנוכחי נחתם הסכם שיתוף פעולה עם חברה מארה"ב שנסחרת בנאסד"ק לפיתוח תרופה שתפחית את

רמות ה-NO. יידרשו עוד כמה שנים עד שיפתחו הניסויים הקליניים, שכמובן אין ודאות שיצליחו.

"יש הרבה מחקרים על אוטיזם, אבל אין אף תרופה ייעודית שפותחה לטיפול בסובלים מאוטיזם", אמר עמל. ברוב המחקרים, ציין, נבחן התפקוד העצבי ברמה תאית. "חסרה הבנה פרמקולוגית, כמו שמציע המחקר שלנו. אנחנו מסתכלים ברמה מולקולרית ומשלבים פרמקולוגיה והתנהגות, וזה ייחודי".

פרופ' רוזנבלום אמר שאוטיזם הוא למעשה מגוון של מצבים, שאותם מכלילים תחת אותו "ספקטרום" בגלל דמיון בהתנהגות ולא דווקא בגלל דמיון גנטי או מולקולרי. "השאלה בעבודה החדשה היא אם יש מכנה משותף לפחות לחלק מההפרעות האלה", הסביר. "במחקר נבדקו שני מודלים שונים של עכברים. נמצא שכאשר מפחיתים את העקה שנגרמת בגלל רמה גבוהה בדם של NO, פוחתים ביטויי האוטיזם. החוקרים גם לקחו תאים אנושיים וכמו כן בדקו פלזמה של ילדים עם מחלה קיצונית על הרצף והראו שיש אצלם סמנים מולקולריים של העקה המטבולית. ניסויים בעכברי מודל, בתאים אנושיים ובפלזמה הם אמנם לא מדידות ישירות של מוח האדם, אבל אלה הכלים שיש לנו. המחקר מראה שיש אינדיקציות חזקות לכך ש-NO הוא מכנה משותף בשני סוגים בולטים של אוטיזם. צריך יהיה לבדוק אם זה מופיע גם במוטציות מסוג אחר".

פרופ' אילנה גוזס מהפקולטה לרפואה, בית הספר סגול ומרכז אדמס לחקר המוח באוניברסיטת תל אביב אמרה: "ד"ר עמל בנה פה אבן על אבן. NO היא מולקולה מאוד מרכזית, לכן התעמקות בה חשובה. העבודה מראה שהיא קשורה לאוטיזם מסוגים שונים. עמל בדק כמה גנים, שכל אחד מהם יוצר סינדרום אוטיסטי, ו-NO מאחדת אותם. זוהי הסתכלות חדשנית, שאינה בפרויקט צרה אלא במבט על מנגנון

רחב ומשותף. יש לזכור שיש עוד כמה מנגנונים כאלה, שיש לחקור ולהבין כדי להביא מזור. לדעתי יש להרחיב את מחקר הביוכימיה של האוטיזם". גוזס הוסיפה שמכיוון שבאוטיזם מעורבים מגוון תהליכים מורכבים, ייתכן שכמו בסרטן או באיידס יהיה צורך לטפל בסובלים מהתסמונת באמצעות תערובת של כמה תרופות.

בהקשר של פיתוח תרופה אפשרית, רוזנבלום ציין ש-NO היא מולקולה חשובה, שמעורבת במגוון תהליכים בגוף. "לפי המודל החדש של ד"ר עמל, כדי לשפר את המצב של ילדים אוטיסטים צריך לייצר שיווי משקל דינמי חדש של NO במוח, אבל לא באיברים אחרים. כלומר, להוריד את רמת ה-NO במוח, אבל לא להוריד מדי. זו משימה כבירה, אבל המחקר הזה מסמן דרך חדשה. פיתוח של תרופות למחלות מוח הוא תהליך אטי מאוד".

לחצו על הפעמון לעדכונים בנושא:

מוח 