

## האם חיתוך דנ"א לפי הזמנה יכול לעזור לריפוי של מחלת דושן?

טכנולוגיה הקריספר מאפשרת לתקן מקטעים פגומים בדנ"א והמדענים חושבים שהיא יכולה להיות הבסיס לריפוי מחלות גנטיות. מחקר חדש בעכברים מציג תוצאות מעודדות ליישום השיטה באחת המוטציות הנפוצות במחלת ניוון השרירים על שם דושן

ברי דנינו 02.04.2019 09:59 עודכן ב: 10:06

ניוון שרירים על שם דושן (Duchenne muscular dystrophy) הוא המחלה הגנטית השכיחה ביותר של ניוון שרירים. המחלה נגרמת מפגם בגן שאחראי על ייצור החלבון דיסטרופין שנמצא בכל תאי השריר בגוף וחינוי לפעולתם. הפגם הזה גורם להרס תאי השריר והם מוחלפים בתאי שומן וברקמת חיבור.

הסימנים הראשונים למחלה מתגלים כבר בעשור הראשון לחיים, בשלב מסוים נפגעת יכולת התנועה ובהמשך עקב ניוון שרירי הנשימה והלב מתים החולים במחלה בגיל צעיר. שכיחות המחלה היא כאחד לכל 3,500 בני אדם, ורוב החולים הם בנים. עד היום זהו אלפי מוטציות הגורמות לפגיעה בייצור הדיסטרופין בחולי דושן והטיפול המקובל היה סטרואידים, תרופות שמאטות את התקדמות המחלה כך שהחולים נשארים ניידים עד גיל מאוחר יותר, איכות החיים שלהם משתפרת והם חיים זמן רב יותר מאשר בעבר. הבעיה היא שהסטרואידים אינם מטפלים בגורם המחלה, מה גם שהטיפול באמצעותם כרוך בתופעות לוואי לא מבוטלות כמו דלדול מסת העצם, עלייה במשקל, שיעור יתר, עיכוב בגדילה ופגיעה במערכת החיסונית.

בשנים האחרונות התרחב השימוש בהנדסה גנטית לטיפול במחלות רבות. אחת השיטות המבטיחות היא קריספר (CRISPR, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), טכנולוגיה המאפשרת לשנות דנ"א לפי הצורך. המערכת פועלת כמעין מספריים שחותכים את החומר הגנטי במקומות שנקבעו מראש, והיא יכולה גם להחליף מקטעים פגומים בתקינים.

הקריספר הוא אזור בדנ"א של חיידקים, ובמקור התפתחה המערכת כדי לחתוך את החומר הגנטי הזר של נגיפים שחודרים אליהם. בשנים האחרונות שכללו חוקרים את המערכת כך שתוכל לחתוך ולתקן דנ"א לפי דרישה. השימוש בטכנולוגיה זו כרוך בסוגיות אתיות מורכבות, שכן שינויים מכוונים בדנ"א יכולים לעזור בריפוי מחלות אך הם גם הבסיס לבניית בני אדם לפי הזמנה.

מחקר חדש שהתפרסם בכתב העת Science Advances מציג שיטה חדשה המבוססת על טכניקת עריכת הגנים הזו. מטרתה להחליף את אחד הגנים הפגומים שגורמים למחלה כך שייצור הדיסטרופין יהיה תקין, ולשנות את מהלך חייהם של אלה שהמוטציה התגלתה בגופם. המחקר מבוסס על כך שהגן שאחראי על ייצור הדיסטרופין בעכברים דומה לזה שבבני אדם.

בשלב הראשון החוקרים מאוניברסיטת טקסס הפיקו תאי גזע ראשוניים (תאים שעדיין לא עברו התמיינות) מאדם חולה בדושן. בתאים האלה קיימת מוטציה מוכרת שגורמת למחלה. התאים עברו "תכנות מחדש" באמצעות קריספר, ולאחר מכן הצליחו לייצר במעבדה חלבון דיסטרופין תקין. בהמשך הניסוי הנדסו החוקרים עכברי מעבדה עם מחלת דושן שנגרמת על ידי המוטציה המסוימת, והזריקו להם נגיף שנמשך לתאי שריר שלד ותאי שריר הלב.

בשלב הבא הוזרק הנגיף לשריר הקדמי בשוק. כשהנגיף שנכנס לתאים הוא מחדיר את המערכת המתקנת את הדנ"א במקום המתאים בשני אופנים – חיתוך של המקטע החסר שמפריע לתרגום

המידע הגנטי לייצור של חלבון הדיסטרופין, או תיקון המקטע הפגום. כך מתאפשר ייצור תקין של החלבון החיוני. שלושה שבועות אחרי ההזרקה נמצא שחזור של הדיסטרופין בשריר הרגל, כלומר המערכת תיקנה את האזור הפגום והחליפה אותו במקטע תקין.

אחרי בדיקת ההשפעה המקומית הוזרק הנגיף לחלל הצפק בבטן. ארבעה שבועות לאחר מכן נלקחו דגימות שריר ממקומות שונים בגופם של העכברים, ונמצא ייצור של חלבון הדיסטרופין ביותר מ-90% מסיבי השרירים שנדגמו, הן בשרירי השלד והן בשריר הלב. זאת ועוד, החוקרים ביצעו בדיקה תפקודית של השרירים על ידי מבחני אלקטרופיזיולוגיה - בדיקה הרושמת את הפעילות החשמלית הנוצרת על ידי סיב השריר, והוכיחו שתפקודם משתפר בהתאם לריכוזי החומר המוזרק - משיפור חלקי של היכולת עד שחזור מלא.

לפי תוצאות המחקר, טכניקת הקריספר לחיתוך ולתיקון דנ"א בעכברים עם מוטציה בגן מסוים מאפשרת לשחזר כמעט לחלוטין את יכולתם של תאי השריר לייצר את חלבון הדיסטרופין שנפגעה בגלל המחלה. למרות האופטימיות, צריך לזכור שהחוקרים הצליחו להוכיח שייצור החלבון מתחדש בתוך ארבעה שבועות ממועד ההזרקה, אבל אי אפשר לדעת אם האפקט הזה נמשך זמן רב יותר. בעיה נוספת שיכולה להתגלות במעבר לבני אדם היא שההזרקות החוזרות והחשיפה לחלבון הדיסטרופין המיוצר מחדש יעוררו תגובה של מערכת החיסון.

אין זו הפעם הראשונה שבה נעשה שימוש בטכניקת קריספר במודלים של מחלת דושן: אותה קבוצה פרסמה בשנתיים האחרונות ניסויים דומים שעסקו במוטציות אחרות שגורמות למחלה. ההצלחה החוזרת שעליה הם מדווחים כעת היא שלב נוסף בהתקדמות לעבר פתרון ארוך טווח לייצור חלבון הדיסטרופין במחלת דושן, והניסוי בעכברים הוא צעד נוסף הדרוש לפני המעבר לבדיקה קלינית בבני אדם.