

## תיאור

בחודש יוני האחרון (2017), נערך מפגש בין חמישה עשר רופאים, מדענים, קרובי משפחה של חולים ונציגים של חברות תרופה שונות במחוז Heemskerk, הנמצא בהולנד. הנציגים השונים הגיעו ממספר מדינות, אשר חלקן הגדול חברות במרכז האירופי למחלות עצב/שריר (ENMC). הנושא המרכזי בו עסק המפגש הינו תסמונות הנגרמות עקב תקלות בתחזוקה של החומר הגנטי המקודד במיטוכונדריה (mitochondrial DNA (mtDNA) maintenance). במהלך העשור האחרון, התקיימו כשני מפגשים נוספים, מלבד הנוכחי, האחד בספטמבר 2007 והשני נערך כשנה לאחר מכן (דצמבר 2008). הנושא המרכזי שבו עסק המפגש הראשון היה "Polymerase gamma and disorders of mitochondrial DNA synthesis", ואילו המפגש השני עסק בעיקר ב-"Mitochondrial DNA disorders".

## רקע ומטרות המפגש

מבנים המצויים בתוך התא, הנקראים מיטוכונדריה, קיימים ברוב סוגי התאים האנושיים. מבנים אלה מהווים מקור בקרה משמעותי עבור תפקוד תקין של התא, שכן אחראיים בין השאר על ייצור האנרגיה התאית. בשל כך, אברונים אלה מוגדרים לעיתים כ"תחנות הכוח" של התא. מיטוכונדריה מכילים חומר תורשתי (DNA) עצמי, הנקרא "mitochondrial DNA" (או בקיצור: mtDNA). החומר התורשתי הנ"ל הכרחי לתפקוד מיטוכונדריאלי תקין. קבוצת מחלות מיטוכונדריאליות מרכזית הנקראת "mtDNA maintenance disorders", נגרמת ע"י שינויים ("מוטציות") בגנים המקודדים לחלבונים הנדרשים לשכפול ושימור של החומר הגנטי במיטוכונדריה, דבר המוביל לפגיעה בחומר הגנטי שמקודד במבנים אלה. כיוון שייצור חלבונים רבים להם חשיבות רבה עבור תפקוד תקין של המיטוכונדריה מבוסס על בסיס מידע המקודד בחומר הגנטי במיטוכונדריה, פגיעה בשלמות מולקולה זו עשויה להוביל להפרעה בתפקוד התקין של המיטוכונדריה, ולכן לביטויים קליניים מגוונים בחולים. ביטוי סימפטומים שונים משתנה בהתאם לגן הספציפי או הפקטור התאי אשר בו התרחש השינוי הגנטי ("מוטציה"). כך למשל, במקרים מסוימים נצפה בעיקר ביטוי המחלה בתאי השריר, מה שעלול להוביל לכשל נשימתי ולמוות בינקות או בילדות. מופעים קליניים נוספים כוללים גם תפקוד לקוי של הכבד, מערכת העיכול, או מערכת העצבים המרכזית, כאשר גם מופעים אלה עשויים לגרום למוות בגיל הצעיר.

המטרה המרכזית של המפגש הנ"ל הינה שיפור ההכרה הקלינית, האבחון, והטיפול בחולים מסוג זה, וכן דיון ממוקד באפשרויות הטיפול עבור שתי מחלות המשתייכות לקבוצת המחלות שנידונה "mitochondrial DNA (mtDNA) maintenance" - שתי המחלות אשר נידונו במפגש הינן "thymidine kinase 2 (TK2) deficiency" ו-"mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)".

## מטרות המפגש

1. להציג ולדון בממצאים המעודכנים ביותר ובכלים הקיימים בידינו לשם השגת אבחון וטיפול בקבוצת המחלות "mtDNA maintenance diseases", כולל איסוף מידע על אודות גנים חדשים שנמצאו כקשורים לקבוצת מחלות זו, ממצאים חדשים על אודות הקשר שקיים בין התפקוד הלקוי של החלבונים שמקודדים ע"י הגנים שעברו את השינוי הגנטי ("המוטציה") וחלבונים נוספים לבין התוצאה הסופית שהיא הסימפטומים החמורים ביותר, וכן דיון הנוגע לאפשרויות הטיפול הקיימות כיום לרשותנו.
2. ליצור קווים מנחים מקובלים (קונצנזוס) לניהול ולטיפול במקרים של TK2 deficiency and other mtDNA maintenance diseases.
3. לפתח אסטרטגיות לגיוס חולים עבור מחקר קליני בינלאומי לטיפול בחולים להם תפקוד לקוי של TK2, זאת מאחר שהמפגש כלל בתוכו ניירולוגים, ניירולוגים-ילדים, ונציגים מטעם משפחות החולים.

## תוצאות/ השלכות המפגש

המפגש כלל בתוכו סדרת הרצאות בנושא הביולוגיה הבסיסית של שכפול החומר הגנטי שמקודד במיטוכונדריה (mtDNA) (Drs. Copeland, Rampazzo, and Wang) וכן הרצאה בנושא מחלות שנגרמות על ידי פגיעה בשימור החומר הגנטי המקודד במיטוכונדריה (Drs. Rahman and Martí). בסיום חלק המבוא, הקבוצה דנה בנושאים מרכזיים, כגון: הסימפטומים והסימנים המרכזיים בקבוצת המחלות הנ"ל, השינויים הגנטיים והביוכימיים הידועים, האבולוציה בין המצב בו המחלה טרם באה לידי ביטוי (pre-symptomatic) לבין המצב הקליני הסופי, גישות לאבחון מהיר ומדויק של תסמונות אלה, וכן זיהוי של התוצאות הקליניות בחולים לשימוש כמדד אובייקטיבי ליעול ושיפור של הטיפולים העומדים לרשותנו בניסויים קליניים (Drs. Lombès, Garone and Saada). חיות מודל לתסמונות שונות מהוות כלי חשוב להבנה כיצד שינויים גנטיים ("מוטציות") גורמים למחלה בבעל החיים וכן לאבחון השפעות טיפולים שונים על הסימפטומים של המחלה. כיוון שכך, החוקרים בקבוצה תיארו את הניסיון המחקרי שלהם עם שתי חיות מודל: עכברים ודגי הזברה (Drs. Hirano, Karlsson, Suomalainen, Spinazzola, and Horvath). ראוי לציין כי מספר מחקרים מדעיים שכללו שימוש בעכברים ובתאי מודל הראו את חשיבות מאזן המאגרים של ארבעת הבסיסים שמרכיבים את ה-DNA הנדרשים לבניית החומר הגנטי המיטוכונדריאלי: dATP, dGTP, dCTP and dTTP. ארבע המולקולות הללו, נקראות "dNTP", משמשות כאבני הבניין של החומר הגנטי בתא, כולל החומר הגנטי הנמצא במיטוכונדריה. אחוז מסוים מהמחלות הללו נגרמות על ידי גנים וחלבונים המעורבים ביצירה של ה-dNTP. כך למשל, חלבון הנקרא thymidine kinase (TK2) הינו חלבון שנדרש ליצירה של dTTP ו-dCTP במיטוכונדריה, ואילו חלבון הנקרא deoxyguanosine kinase (dGK) נדרש ליצירה של dATP ו-dGTP במיטוכונדריה גם כן. ישנן ראיות מצטברות אודות התרומה הטיפולית הפוטנציאלית במתן מולקולות שהן חומר הגלם הדרוש ליצירה של dNTP (deoxynucleoside and deoxynucleotides).

מתן החומרים הללו לתאים בתרבית (*in vitro*) או לחיות המודל (*in vivo*) משקמת את מאזן ה-dNTP שהופר כתוצאה מפגיעה באחד מהחלבונים שתוארו לעיל (TK2 or dGK) אשר נגרמה עקב מוטציה ברצף הגנטי המקודד לחלבונים אלה.

כדי שיתאפשר לבחון האם ניתן יהיה לנצל טיפולים אלה עבור מחלות נוספות המשתייכות אף הן לקבוצת ה-"mtDNA maintenance diseases", נדרשים מחקרים נוספים בחיות מודל (*in vivo*) שונות (Drs. Horvath, López, Cámara and Saada). בהתבסס על מחקרים אלה, חולים שונים מאירופה וצפון, דרום ומרכז אמריקה, הנושאים פגם בחלבון ה-TK2, טופלו באמצעות מתן המולקולות הללו (deoxynucleoside and deoxynucleotides) תחת הנחיות ברורות. תוצאות הטיפול היו מרשימות ומעודדות ( Drs Hirano and Paradas and Mr. Arturo Estopiñán and Mr. Lander (Nogués). על מנת לקבל אישורים בקרטיים רשמיים ממנהל התרופות והמזון (FDA) וכן מסוכנות התרופות האירופאית (EMA) לשימוש בחומרים אלו כטיפול בחולים להם פגיעה בחלבון ה-TK2, נדרשים ניסויים קליניים שיתמכו ביעילות המוצר. להשגת מטרה זו, קבוצת רופאים, אנשי תעשייה, ומומחים לניתוח מידע רפואי בחנו את הכשלים האפשריים והמורכבות הקיימת בבחינת תרופות חדשות בניסויים קליניים (Peter Barber, Curtis Cui, John Thompson). בניגוד לאפשרויות הטיפול העומדות בפני חולים להם פגיעה בחלבון ה-TK2, לחולים בתסמונת MNGIE קיימות מספר אפשרויות טיפול (Drs. Hirano, Carelli, Martí, and De Co) תחת הנחיות ברורות.

## תרומת המפגש למטופלים

אחד הנושאים המרכזיים אשר נידונו במפגש זה היה תכנון להמשך בחינת הטיפול הנעשה על-ידי מתן deoxynucleoside (dNTP) עבור חולים להם פגם בחלבון ה-TK2. במידה ויעילות הטיפול תמשיך להיות יעילה, אישור התרופה כטיפול הראשון מסוגו שממוקד ויעיל עבור מחלה זה יוביל לזמינות גבוהה יותר של הטיפול לכלל החולים עם פגם בחלבון ה-TK2.

כמו כן, נושאים נוספים אשר עלו על הפרק ולהם תרומה למטופלים כללו: 1. אבחון מהיר של חולים להם פגם בחלבון ה-TK2; 2. הבהרת והדגשת הנחיות אשר תסייענה לרופאים בבחירת אפשרות הטיפול הטובה ביותר עבור חולי MNGIE; 3. תכנון ניסויים קליניים עתידיים באמצעות מתן dNTP בחולים הלוקים בתסמונות אחרות המשתייכות לקבוצת מחלות ה-mtDNA maintenance disorders.

.Translated by: Liza Douiev and Tamar Harel