

MS in focus

**גנטיקה והיבטים תורשתיים
של טרשת נפוצה**



**תורגם מתוך המגזין "MS in focus"
מגזין הפדרציה הבינלאומית לטרשת נפוצה**

תיקונים , תוספות הערות : ד"ר רוני מילוא ,
מנהל המח' הנוירולוגית,
בי"ח ברזילי , אשקלון

תרגום ועריכה : ג'נין ווסברג

רח' חומה ומגדל 16 , תל-אביב יפו 67771
טל': 03-5377002 ; פקס: 03-5377004
דוא"ל: agudaims@netvision.net.il
אתר: www.mssociety.org.il

תוכן עניינים

4 מבוא לגנים וטרשת נפוצה
7 הבנת הגנטיקה של טרשת נפוצה
11 האתגרים שבחקר הגנים
12 ההתקדמות בגנטיקה וטרשת נפוצה
15 גנים, טרשת נפוצה ומשפחות
18 מחקרים גנטיים בטרשת נפוצה המופיעה בילדות
19 השתתפות במחקר גנטי של טרשת נפוצה ..
	תוצאותיו של סקר בנושא גנטיקה וטרשת נפוצה, שנערך
21 באמצעות האינטרנט
23 תשובות לשאלותיכם
24 MS in focus מראיין את פרופסור מריה ג'ובנה מרוסו
27 מילון מונחים

דבר העורך

תוכנו של MS in focus מבוסס על ידע וניסיון מקצועיים. העורך והמחברים נטלו על עצמם משימה - להביא לידיעת הציבור מידע רלוונטי ועדכני. המידע המועבר באמצעות MS in focus אינו מיועד לשמש כתחליף לייעוץ מקצועי של רופא או איש מקצוע אחר בתחום הרפואה. לקבלת מידע ספציפי אישי, עליכם לפנות לרופא המטפל. MS in focus אינו מאשר, תומך או ממליץ על מוצרים או שירותים ספציפיים, אלא מספק מידע המסייע לאנשים להגיע להחלטות באופן עצמאי.

מבוא לגנים וטרשת נפוצה

אליסטר קומפסטון, המחלקה למדעי נוירולוגיה קלינית, אוניברסיטת קיימברידג', בריטניה

מדוע אני? אדם הלוקה בטרשת נפוצה בוודאי תוהה מהן הסיבות, שאינן נראות ואינן נשמעות, הגורמות למחלה אצל אדם מסוים אך לא אצל אדם אחר, בקבוצת אנשים מסוימת אך לא בקבוצה אחרת, בחלקו האחד של העולם אך לא במקומות אחרים. התשובה נעוצה במבנה הגנטי של כל אדם ושל קבוצות אתניות מסוימות. אך מהם גנים אלה, כיצד הם פועלים, והאם הם ניתנים לתיקון?

לשאלות אלו ואחרות נתייחס בגיליון זה של MS in focus, שבו נציגים מצוותי המחקר המובילים ברחבי העולם מסבירים מהי חשיבותה של הבנת הבסיס הגנטי לנטייה לטרשת נפוצה, כיצד נאסף ברחבי העולם המידע הרלוונטי, מה אנו שואפים ללמוד, ומהי משמעותו של מידע זה בעבור הלוקים בטרשת נפוצה.

לאחד מכל חמישה חולי טרשת נפוצה (כ-20%) יש בן משפחה נוסף הלוקה במחלה. זהו שיעור גבוה מן הצפוי, המעיד על כך כי הדבר אינו מקרי, זאת, לאור העובדה כי שכיחותה של המחלה באוכלוסייה הכללית בארצות הברית היא אחד ל-1000 בני אדם ובישראל בקירוב. כל העדויות מצביעות על סיכון מוגבר ללקות בטרשת נפוצה לאדם בעל קרבת דם לאדם הלוקה במחלה, בהשוואה לאדם אשר בילה במהלך ילדותו בקרבת חולה טרשת נפוצה, ללא קרבת דם ביניהם. למרבה המזל, הסיכון הממשי לקרוב משפחה מסוים הוא נמוך למדי. אז מדוע אנו מתאמצים לפצח את החידה הגנטית?

ידיעת הסיבה לכך שאנשים אחדים הם בעלי סיכון גבוה יותר לפתח את המחלה בהשוואה לאחרים אינה מסייעת במציאת פתרון מידי למחלה. הפיצוי העיקרי יבוא מהבנת המאורעות המתרחשים במוח ובחוט השדרה של הלוקים בטרשת נפוצה. בתחילת דרכו, היה כרוך המחקר לזיהוי הגנים האחראים לסיכון מוגבר למחלה במאמץ אדיר. כיום, הודות לטכנולוגיה מתקדמת, ניתן לגשת לבעיה באופן שיטתי, המעניק לנו סיכויי הצלחה טובים בהתרת הסבך.

גנים הם קודים או מסרים המגדירים את התכונות המבדילות בין אדם אחד למשנהו. הם פועלים בקבוצות או באופן עצמאי. באמצעות רצף אירועים מורכב, הופכים קודים גנטיים אלה לחלבונים, מהם מורכבים כל התאים והרקמות. אנשים נבדלים זה מזה במרבית הגנים הללו. גנים אחדים הם פגומים, ולכן יוצרים חלבונים פגומים, אך אין המצב כך בטרשת הנפוצה: הסברה היא כי אנשים הלוקים בטרשת נפוצה מתאפיינים בשינויים גנטיים קלים, הקרויים פולימורפיזמים.

שינויים אלה אינם פוגעים בפעילות הגנים והחלבונים, אלא חוברים יחד, באופן אקראי, ליצירת שילוב המשפיע על פעילות התאים, ובמיוחד זו של התאים המהווים חלק ממערכת החיסון, חוט השדרה והמוח.

עם היווצרותו, באופן מקרי, של שילוב גנטי "מזיק" מסוג זה בגנום (הרכב ה-DNA המלא) של אדם אחד, ניתן להניח כי חלק מגורמים אלה, או כל הגורמים יחד, יגיעו גם אל בני משפחה נוספים של אותו אדם, זאת, באמצעות מנגנוני ההורשה הרגילים. במילים אחרות: אם גן מסוים תורם להתפתחות הטרשת הנפוצה, ושני בני משפחה לוקים במחלה, סביר להניח כי שניהם ירשו גורם סיכון גנטי זהה. כמו כן, ניתן לזהות גורמי סיכון גנטיים באמצעות השוואה בין אנשים הלוקים בטרשת נפוצה, לבין אלה שאינם לוקים במחלה.

גיליון זה של MS in focus מספר את סיפורם של המדענים אשר ביצעו מחקרים גנטיים בחולי טרשת נפוצה, והתמקדו במיוחד בחולים עם היסטוריה משפחתית, בניסיון לזהות ולמקם את הגנים המגבירים את הסיכון למחלה. התקדמותו של מחקר זה הייתה אטית מסיבות שונות, ונותרו שאלות פתוחות רבות. לאן מועדות פניו של המחקר וכיצד יש לארגן אותו? לפני עידן פרויקט הגנום האנושי היה היגיון רב בבחירת המועמדים המתאימים (בהתאם לתפקוד) מתוך רשימת הגנים המזוהים, אשר הלכה והתארכה. "עבודת הניחוש" לא הובילה להצלחות מרשימות; עם זאת, גישה זו הובילה לזיהוייה של מערכת ה-HLA (המכונה גם בשם "major histocompatibility complex" או MHC) כמערכת המכילה גן אחד (כנראה, הגן החשוב ביותר) המעורב בהגברת הנטייה לטרשת נפוצה. חלבוני HLA נמצאים על פני השטח של כל תאי הגוף. הם מאותתים למערכת החיסון כי התא הוא חלק מן הגוף ואין לתקוף אותו.

כיום, מעניק פרויקט הגנום האנושי הזדמנות פז להתקדמות במחקר. במהלך פרויקט הגנום זהו ומופו כל 30 אלף הגנים המצויים בגופנו, והוחל בתהליך אפיון ההבדלים הגנטיים בין בני האדם, כך שניתן יהיה לבצע חיפוש שיטתי. ייתכן כי נהיה מוצפים בכמויות מידע המתקבלות באמצעות השיטות המודרניות לניתוח הנתונים, ולכן ניאלץ להיעזר בשיטות הניתוח המתפתחות, המיועדות לסייע לנו בהבנת התמונה הגדולה יותר.

מי יכול לקדם מחקר זה באופן מהיר ביותר? יש להחליט אם התשובות המהירות יותר תתקבלנה מעבודה בתוך משפחות עם מספר מקרי טרשת נפוצה, או כתוצאה מהתמקדות באנשים הלוקים במחלה ללא קשר להיסטוריה המשפחתית. שתי הגישות עשויות להיות שימושיות, אך בדרכים שונות.

האם ניתן לתקן את הגנים האחראים למחלה לאחר שזוהו? אין אפשרות לטיפול גנטי (gene therapy), המיועד להחדיר קבוצה חדשה של פולימורפיזמים "טובים יותר". ללא ספק, גנים אלה הם גנים בריאים, וככל הנראה, מבצעים את עבודתם כהלכה בתחומים רבים אחרים.

האם מחלה זו נגרמת אך ורק ע"י גנים מגבירי סיכון? ברור שלא: גנים אלה הם בריאים לחלוטין, והסיבה לנטייה או לסיכון היא זו בלבד: מוכרח לקרות אירוע אחר המפעיל את השפעתם של גנים אלה. האירוע המעורר (הטריגר) - ככל הנראה גורם סביבתי כגון נגיף - הוא המפעיל את תהליך המחלה.

לעתים מרמז המושג "סיכון גנטי" על אשמה. מאין הגיעו גנים אלה? המקור למחלת הטרשת הנפוצה אינו ברור. נראה כי המחלה שכיחה יותר בקרב תושבי צפון אירופה, בהשוואה לאוכלוסיות אחרות, ובמיוחד בקרב העמים הנורדיים. הוויקינגים הואשמו בהפצת הגנים המגבירים את הסיכון למחלה. ייתכן שהם אכן עשו זאת, אך ככל הנראה, מקורם של גנים אלה הוא באבותיהם; הגנים לא הופיעו באופן פתאומי מתוך הערפלים הצפוניים.

ובכן, זוהי תעלומה שהבשיל הזמן לפתרונה. במהלך השנים הבאות צפויות כמה קבוצות מחקר בינלאומיות לסרוק מחדש את הגנום האנושי, בתקווה למצוא את כל הגנים המגבירים את הסיכון לטרשת הנפוצה, או לפחות חלק מהם. המידע החדש צפוי להביא עמו תגליות חדשות החושפות את מנגנוני המחלה, ואולי יסייע בדינו לנתב תרופות ספציפיות לחולים הצפויים להגיב לטיפול. המידע ישלים את החלקים החסרים בתשבץ ויבנה תמונה שלמה וברורה יותר של מחלת הטרשת הנפוצה, הבנתה ודרכי ההתמודדות עמה.

הבנת הגנטיקה של טרשת נפוצה

ג'רמי סטיוארט, בי"ח ווסטמיד, סידני וטרור קילפטריק, ביה"ח המלכותי של מלבורן, מלבורן, אוסטרליה

טרשת נפוצה אינה נובעת מסיבה מוגדרת יחידה. זוהי מחלה מורכבת, המושפעת מגורמים רבים. גורמים תורשתיים הם משמעותיים, אך החשיפה לגורמים סביבתיים משחקת אף היא תפקיד חשוב. מאפיין זה מבדיל בין מחלת הטרשת הנפוצה לבין המחלות הגנטיות "הפשטות", שבהן נגרמת המחלה ע"י פגם (מוטציה) בגן יחיד. נראה כי הסיכון התורשתי למחלת הטרשת הנפוצה מערב מספר גנים (כנראה 5-10) העוברים פעולת גומלין זה עם זה ועם גורמים סביבתיים. אי לכך, חקר הגנטיקה של הטרשת הנפוצה מתמקד בחיפוש גנים התורמים להגברת הנטייה למחלה ו/או לחומרתה, ולהיבטיה הנוספים. לאחרונה, הורחב המחקר הגנטי לחקר תפקידם של השינויים הגנטיים בתגובה לטיפול (פרמקוגנטיקה).

כיצד יודעים כי גנים מעורבים בטרשת נפוצה?

במשך שנים רבות היה ברור כי קרובי משפחה של אדם הלוקה בטרשת נפוצה הם בעלי סיכון מוגבר ללקות במחלה, וככל שהקרבה הגנטית גדולה יותר, כך הסיכון גבוה יותר. בני משפחה ללא קרבת דם (כגון בעל ואישה) אינם נמצאים בסיכון מוגבר, אך ילדים הנוולדים לזוגות שבהם שני ההורים לוקים בטרשת נפוצה הם בעלי סיכון גבוה במיוחד. תוצאותיו של מחקר נרחב בחולי טרשת נפוצה, אשר בוצע באנשים שאומצו מתחת לגיל שנה, מראות באופן ברור כי הסיכון נקבע בעיקר ע"י גורמים גנטיים, ולא ע"י גורמים סביבתיים.

בשנות ה-70, חלה פריצת דרך, בעקבות גילוי של קשר חזק ביותר בין מחלת הטרשת הנפוצה לבין גנים המווסתים את פעילותה של מערכת החיסון, הידועים כגנים ל- HLA. בקרב אוכלוסיית צפון אירופה, כ-60 אחוז מחולי הטרשת הנפוצה הם בעלי אותו הרכב גנטי של HLA, הרכב הנמצא ב-20 אחוזים בלבד בקרב האוכלוסייה הכללית. קשר זה בין טרשת נפוצה לבין סמן גנטי מסוים מהווה מרכיב חשוב במכלול המכונה "גנטיקה של טרשת נפוצה". התקדמותו של פרויקט הגנום האנושי, שמטרתו היא מיפוי מלא של כל הכרומוזומים האנושיים, לצד התקדמות הטכנולוגיות לסיווג מהיר של גנים רבים, מאפשרת את מעורבותן הפעילה של קבוצות מחקר שונות במחקרים הגנטיים.

כיצד מופעלת השפעה גנטית?

הגנים מכילים מידע אותו אנו יורשים מהורינו; מידע זה משמש לייצור חלבונים. חלבונים מהווים מרכיב חיוני בכל התאים החיים: חלקם מספקים חומרי בניין חיוניים; חלקם מווסתים את תהליך הפירוק של מקורות האנרגיה ושל חומרי הפסולת; חלקם פועלים כשליחים חשובים; חלקם מזהים ומשמידים חיידקים ונגיפים; חלקם פועלים כווסתים ראשיים המבקרים את פעילותם של גנים שונים ואת יכולתם לייצר חלבונים אחרים.

מחלות מסוימות, במיוחד אלו המועברות ישירות מהורה לילד, נובעות משכפולם של גנים פגומים בתאי הזרע או בביציות, דבר המוביל להמשכיות השפעתם של חלבונים בעלי תפקוד לקוי, כלומר - למחלה תורשתית. בדומה למחלות מורכבות אחרות, טרשת נפוצה אינה נגרמת ע"י מוטציה הרסנית בגן/ חלבון יחיד. סביר להניח כי המחלה נגרמת ע"י שינויים קלים במבנה ובתפקוד של מספר חלבונים. שילובים גנטיים אלה מגבירים את הסיכון למחלה, אך אינם מהווים סיבה בלעדית. הגורמים הסביבתיים תורמים את חלקם להתפתחות המחלה.

חלבונים רבים אינם מתפקדים באופן מבודד, אלא פועלים כחלק ממסלול ביוכימי כלשהו, בדומה לגלגלי השיניים בפס ייצור. במסלולים אלה, בדומה לתעשייה, ניתן להתגבר על בעיה אחת קטנה, אך לא על מספר ליקויים עוקבים באותו המסלול, או לחילופין, על ליקויים הפוגעים במסלול הראשי ובמסלול המשני במקביל. במקרה זה, יתבטאו הליקויים במחלה גלויה; יתרה מזו, ייתכן כי הליקויים יגבירו זה את זה. בנוסף לכך, אם קיימים ליקויים בחלבונים מווסתים, הם עלולים לפגוע במספר תחנות במסלול מסוים או, לחילופין, במספר מסלולים.

השונויות בין האנשים השונים בנטייתם לפתח מחלות מורכבות נובעת מן השונויות הגנטיות המבוססת על שני גורמים עיקריים. ראשית, מטענו הגנטי של כל ילד מורכב מתערובת של גנים המועברים ע"י שני הוריו. שנית, מקטעי DNA שמקורם בהורים יכולים לעבור שחלוף (רקומבינציה) בעת יצירת תאי הזרע או הביציות - תופעה המגבירה רבות את השונויות הגנטיות. שינויים קטנים אחדים בגן המקודד לחלבון מסוים עלולים להגביר את הסיכון למחלה מסוימת. בנוסף לכך, צירופים שונים של שינויים משניים בגנים שונים במסלול יחיד, או במסלולים הפועלים בשילוב זה עם זה, עלולים להגביר את הנטייה למחלה. השפעות מסוג זה עלולות להתבטא בתאים מסוג מסוים, או בתאים מסוגים שונים, הנמצאים בקשרי גומלין זה עם זה. לדוגמה, השינויים יכולים לפעול ברמת תאי מערכת החיסון, או ברמת תאי המוח או חוט השדרה, המהווים תאי מטרה למערכת החיסון. הדבר עשוי להסביר את העובדה כי לא נמצאה "חתימה" גנטית מוגדרת האופיינית לנטייה מוגברת לטרשת נפוצה. כמו כן, מסביר דבר זה את העובדה כי מחלות מורכבות כגון טרשת נפוצה אינן מועברות, לרוב, בהורשה ישירה מהורה לילד, אלא מופעלות ע"י "תערובת" גנטית ייחודית האופיינית לאדם מסוים.

מהי הסיבה לפעילות הנרחבת במחקר הגנטי בתחום הטרשת הנפוצה?

חשיבותו של החיפוש אחר הגנים המעורבים בטרשת הנפוצה היא בכך שגילויים יספק מידע חיוני אודות המנגנונים הביולוגיים המעורבים במחלה. כתוצאה מכך, הבנה טובה יותר של הסיבות לטרשת הנפוצה תוביל לפיתוחן של גישות חדשות לטיפול במחלה ולמניעתה. קיימת תקווה אמיתית שבעתיד יאפשרו המבחנים הגנטיים לנבא את סיכויי הצלחתו (או את מידת הסיכון לתופעות לוואי) של טיפול מסוים, ולסייע בתכנון תכנית טיפול אישית לכל חולה וחולה. גישה זו כבר פועלת במחלות אחרות, אף כי המחקר בתחום זה עדיין בחיתוליו.

מהם הגנים שהם המועמדים הטובים ביותר לחקר המעורבות בטרשת הנפוצה?

כאשר עלינו למצוא 10-5 גנים מתוך 30 אלף הגנים הידועים בגנום האנושי, החיפוש נראה כבלתי אפשרי. עם זאת, הידע העדכני בתחום הטרשת הנפוצה מסייע לחוקרים להתמקד בקבוצות גנים מסוימות.

הסברה הרווחת היא כי טרשת נפוצה היא מחלה אוטואימונית. מחלות אוטואימוניות הן מחלות המתעוררות כאשר מערכת החיסון של הגוף - החיונית כל כך להגנה מפני חיידקים ונגיפים - תוקפת בטעות את רקמות הגוף עצמו. בטרשת נפוצה מכוונת התקפה זו נגד המוח וחוש השדרה. לכן, סביר להניח כי קבוצת הגנים האחראים לנטייה לטרשת הנפוצה כוללת גנים המשפיעים על תאי החיסון אשר מובילים מתקפה זו. כמו כן, נראה כי גם הגנים המשפיעים על מידת הנזק הנגרם למערכת העצבים מעורבים בכך.

האם קיימות דוגמאות לאינטראקציה בין הגנים לבין הסביבה?

נכון להיום, קיימת סברה כי מחסור בחשיפה לשמש בילדות עלול להגביר את הנטייה לטרשת נפוצה. סיבה אפשרית להגברת הנטייה היא רמה ירודה של ויטמין D, המיוצר באופן נורמלי בעור בעקבות חשיפה לאור אולטרה-סגול (UV). ויטמין D מסוגל למתן את התגובות החיסוניות. ניתן להניח כי ההשפעה הגנטית באה לידי ביטוי בשינויים בקולטן לוויטמין D, או בחלבונים אחרים המופעלים באמצעות קישורו של ויטמין D לקולטן שלו. הדבר עשוי להתבטא בשונות בין בני אדם בדרגת וויסות מערכת החיסון בתנאים נתונים של חשיפה לאור וייצור ויטמין D. כך תורמים ההבדלים הגנטיים לשונות בנטייה למחלה באוכלוסייה גדולה, החשופה באופן אחיד לגורם סיכון סביבתי, כגון מחסור בחשיפה לשמש.

כיוונים עתידיים בגנטיקה של טרשת נפוצה

הגנטיקה של הטרשת הנפוצה איננה תופעה פשוטה הניתנת לפענוח באמצעות ניתוח גנטי של בני אדם ספורים. לאור מעורבותם של גנים רבים, אשר כל אחד מהם הוא בעל השלכה קלה אך אף אחד מהם אינו הגורם הבלעדי למחלה בכל החולים, ברור כי גילוי הגנים המגבירים את הסיכון לטרשת נפוצה יהיה כרוך במחקרים באלפי חולים, ובביקורות מתואמות של רקע אתני דומה. מחקרים נרחבים מסוג זה כרוכים בגיוס משתתפים, הערכת ההרכב הגנטי של כל אחד מאלפי מקטעי ה-DNA הנבדקים, שהם ההפלוטיפים האינדיבידואליים (שילובים של מספר סמנים גנטיים), באמצעות ניתוח סטטיסטי מדוקדק. למרות כל הקשיים, עלינו להתקדם בפתרון החידה הגנטית, על מנת לשפר את רמת ההבנה הבסיסית של מנגנוניה הביולוגיים של הטרשת הנפוצה. קבוצות המחקר הרבות ברחבי העולם משתפות פעולה במבצע זה.

האתגרים שבחקר הגנים

חורחה אוקסנברג, PhD וסטיבן האוזר, MD, המחלקה לנוירולוגיה, אוניברסיטת קליפורניה, סן פרנסיסקו, ארה"ב.

הבנת שורשיה הגנטיים של הטרשת הנפוצה טומנת בחובה פוטנציאל להבנת מנגנוניה הבסיסיים של המחלה, וידע זה יוביל, ללא ספק, לפיתוחן של דרכי טיפול ומניעה חדישות ויעילות יותר.

קיימות ראיות מדעיות מוצקות למעורבותם של גורמים גנטיים בהיבטיה השונים של הטרשת הנפוצה, כגון גיל הופעת המחלה, חומרת המחלה, קצב ההתקדמות והתגובה לטיפול תרופתי, כל אלה, בנוסף להשלתם של הגורמים הגנטיים על דרגת הסיכון למחלה. אנו צופים כי מחקר גנטי נרחב בטרשת נפוצה יהיה בעל ערך רב. לדוגמה, בעתיד, באמצעות ניתוח הפרופיל הגנטי של החולים, יוכלו הנוירולוגים לתכנן בעבור חוליהם אסטרטגיות טיפוליות המותאמות אישית לכל חולה וחולה.

המודעות להיבטיה הגנטיים של מחלת הטרשת הנפוצה התעוררה כבר בסוף המאה ה-19, אך ההתקדמות בהבנת תפקידם של הגנים במחלה זו הייתה אטית. הבנת הבסיס הגנטי למחלה מחייבת, ככל הנראה, עבודת מחקר נרחבת, החורגת מיכולתה של קבוצת מחקר בודדת. לאור מורכבותם של התהליכים הביולוגיים המובילים לטרשת נפוצה, הבנה מדעית בעלת משמעות מוצקה מחייבת שיתוף פעולה הדוק בין קבוצות המחקר השונות, על מנת להגיע למסה קריטית של מומחיות רב-תחומית משטחים שונים, כגון נוירופתולוגיה, גנטיקה, סטטיסטיקה, מתמטיקה, גניאלוגיה (חקר אילנות יוחסין), אפידמיולוגיה וביולוגיה מולקולרית.

למרות המאמץ הרב הכרוך בגילוי הגנים המעורבים במחלה והבנת תפקידם, עשויות השיטות המתקדמות, וגם השיפור בהבנת הפתולוגיה של הטרשת הנפוצה ושל מבנה הגנום האנושי, להוביל לתוצאות כבר בעתיד הקרוב.

תרגום המידע הגנטי מן המעבדה אל המסגרת הקלינית מציב בפנינו אתגרים נוספים. אם, לדוגמה, הגן שהתגלה הוא בעל תפקידים רבים ומגוונים בגוף, עלול הדבר להקשות על תכנון הטיפול לויסות תפקודו, מאחר שאנו עלולים להזיק יותר מאשר לעזור. אך אם הגן אינו חיוני לתפקוד הפיזיולוגי התקין, אזי נוכל לבדוק כימיקלים או מולקולות טבעיות הנמצאות בקשרי גומלין עמו, ולחסום אותו או לנטרלו. כמו כן, נוכל לפתח נוגדנים אשר ינטרלו את החלבון (תוצר הגן) המזיק.

מטרות המחקר הגנטי כולו, לטווח הקצר, הבינוני והארוך, הן למתן את השלכותיה של הטרשת הנפוצה, וליישם את הידע הבסיסי שנרכוש בשיפור יכולתנו למנוע, לאבחן ולטפל במחלה זו.

ההתקדמות בגנטיקה וטרשת נפוצה

סטיבן סוסר, אוניברסיטת קיימברידג', המחלקה למדעי נוירולוגיה, בי"ח ע"ש אדנבורוק, קיימברידג', בריטניה ומרק דלי, ביה"ח הכללי של מסצ'וסטס, בוסטון, והמכון המורחב של הארוורד ו-MIT, קיימברידג', מסצ'וסטס, ארה"ב

התצפית המעידה על מעורבותם של גורמים גנטיים בנטייה לטרשת נפוצה עודדה השקעת מאמצים אדירים בזיהוי הגנים האחראים לכך, זאת, מתוך ידיעה כי זיהוי הגנים יבהיר את המנגנונים הפעילים במחלה. סביר להניח כי ידע זה הוא בעל השלכות מועילות ומשמעותיות, ויוביל, בסופו של דבר, לטיפול טוב יותר, לריפוי או אף למניעת הטרשת הנפוצה.

בשלב זה, התגלית החשובה ביותר, פרי מאמצים אלה, היא זיהוי הקשר בין טרשת נפוצה לבין מערכת ה-HLA (Human Leukocyte Antigens). אנטיגנים אלה הם חלבונים המצויים על פני השטח של תאי הגוף, והממלאים תפקיד חשוב בתהליך המאפשר למערכת החיסון להבחין בין תאים בריאים לבין אלה המיועדים לסילוק, בהיותם אורגניזמים זרים, תאים המזוהמים בנגיף או תאים סרטניים.

ששת האנטיגנים החשובים ביותר ידועים כ- DRB1, HLA-A, B, C, DQA1 ו-DQB1. בדומה לכל החלבונים, כל אחד מאנטיגנים אלה מקודד ע"י גן ספציפי. יצוין כי הגנים לששת החלבונים הנ"ל ממוקמים בסמוך זה לזה, על כרומוזום מס' 6. כל אחד מאנטיגנים אלה עשוי להופיע בצורות שונות, בהתאם לרצפי ה-DNA המקודדים אותם, הנבדלים זה מזה כתוצאה משינויים קלים בלבד. למשל, קיימות מעל 500 צורות שונות של HLA-B (הגן המשתנה ביותר מבין הגנים הידועים). המדענים מתייחסים לגרסאות השונות של אותו הגן כאל "אללים"; ניתן לומר כי מספר הגנים האללים השונים של הגן ל-HLA-B הוא מעל 500, כאשר כל אחד מהם מקודד צורה שונה במקצת של החלבון HLA-B.

לכל אחד מששת הגנים הללו ישנו בכל אדם גן אללי אחד שמקורו באמו וגן אללי אחד שמקורו באביו. השילוב המסוים של 12 האללים (שניים בעבור כל גן) שנושא אדם אחד יהיה, קרוב לוודאי, שונה מזה הנושא אדם אחר, אלא אם הם קרובי משפחה. הרופאים מתייחסים לשילוב אנטיגנים ספציפי זה כאל "סוג הרקמה" של האדם הספציפי. (בדיקת אנטיגנים של HLA מכונה בשם "סיווג רקמות"). כאשר אדם נזקק לתרומת איברים, אומרים הרופאים כי עליהם "להתאים את סוג הרקמה"; משמעות הדבר היא כי עליהם למצוא תורם בעל שילוב אנטיגנים זהה. אם סוג הרקמה לא יתאים, תזזה מערכת החיסון של המקבל את האנטיגנים הזרים, תדחה את האיבר המושטל ותשמיד אותו כגוף זר.

התברר כי אנטיגנים מסוימים מופיעים בשכיחות גבוהה יותר בקרב אנשים הלוקים בטרשת נפוצה, בהשוואה לשכיחותם באוכלוסייה הכללית. הקשר ההדוק ביותר נמצא עם אלל 15 של הגן HLA - DRB1, אלל נפוץ ביותר, הנמצא באחד מתוך ארבעה בני אדם בבריטניה (25 אחוז מן האוכלוסייה). בבריטניה, אשר אוכלוסייתה מונה כ- 60 מיליון בני אדם, נושאים כ-15 מיליון אלל HLA זה. עם זאת, כ-60 אחוז מתוך 60 אלף חולי הטרשת הנפוצה בבריטניה נושאים את האלל 15. תופעה זו מדגימה כמה מן המאפיינים החשובים של הגורמים הגנטיים העשויים להיות רלוונטיים בטרשת נפוצה. ראשית, רובם המכריע של האנשים הנושאים את האלל שבסיכון לא יפתחו את המחלה. 15 מיליון בני אדם נושאים את האלל 15 של הגן HLA - DRB1, אך רק 0.3 אחוז מתוכם מפתחים את המחלה. כלומר, אף כי נוכחותו של האלל 15 מגבירה את הסיכון להתפתחות המחלה, מידת השפעתו היא קטנה, מאחר שמעל 99 אחוז מנשאיו לא יפתחו טרשת נפוצה. שנית, האלל אינו הכרחי להתפתחות המחלה, היות שכ-40 אחוז מחולי הטרשת הנפוצה אינם נושאים אלל ספציפי זה.

הקשר בין טרשת נפוצה לבין HLA זוהה לפני יותר מ-30 שנה. אף על פי כן, עקב מורכבותו הרבה של אזור ה-HLA בגנום עדיין לא ברור למדענים כיצד משפיעים אללים מסוימים של HLA על הסיכון להתפתחות הטרשת הנפוצה. ברור כי הגנים ל-HLA מהווים חלק קטן בלבד במכלול הנטייה הגנטית לטרשת נפוצה. זה זמן רב, שואפים המדענים למצוא אפקטים דומים בגנים אחרים בגנום. למרבה הצער, הגנום האנושי הוא גדול מאוד, וקיימים מיליוני גורמים גנטיים אפשריים העשויים להיות רלוונטיים למחלה. יתרה מזו, מאחר שהשלכותיהם של כל אחד מהגנים הרלוונטיים בנפרד הן מתונות, כל גורם פוטנציאלי חייב להיחקר במאות, ואף באלפי בני אדם הלוקים בטרשת נפוצה, על מנת שניתן יהיה להגיע למסקנה חד משמעית.

בדיקות של מאות אלפי ואף מיליוני גורמים שונים, במאות רבות, אם לא באלפי בני אדם לא התאפשרו עד כה, מסיבות טכניות. בעבר, מדענים אשר חיפשו אחר גורמים גנטיים המשפיעים על הנטייה לטרשת נפוצה הצליחו לבחון קומץ קטן של גורמים ממספר גנים שנבחרו בקפידה. לרוע המזל לא העלו מאמצים אלה ממצאים עקביים מעבר ל-HLA; עם זאת, מחקרים אלה לימדו אותנו רבות אודות השיטות והבעיות שבדרך לזיהוי הגורמים הגנטיים לטרשת נפוצה.

כיום ברור כי המחקר הגנטי של הטרשת הנפוצה עומד לקצור את פירות המאמץ האקדמי שהושקע בו לאורך מספר עשורים, ברובו בתמיכתם של חולי טרשת נפוצה ואיגודי טרשת נפוצה: מתקיימים התנאים ההכרחיים לחיפוש שיטתי של שינויים גנטיים בגנום האנושי; קבוצות גדולות ומאופיינות היטב של חולי טרשת נפוצה נחקרות במסגרת מחקרים גנטיים נרחבים; פרויקט הגנום האנושי ופרויקטים עוקבים סיפקו מידע רב אודות מיליוני שינויים ברצף ה-DNA, העשויים להיות בעלי משמעות במחלה; ולבסוף - קיימת טכנולוגיה יעילה המאפשרת את הערכתם של שינויי DNA אלה בעלות סבירה. סיכויי ההצלחה הטובים מושכים את תשומת לבן של החברות הנכנסות לתחום.

ההתקדמות בזיהוי הגנים הקובעים את הנטייה לטרשת נפוצה מלווה בהתלהבות רבה. עם התגלותם של גנים פוטנציאליים במחקרים אלה, יהיה צורך באישורם באמצעות חקר חולי טרשת נפוצה נוספים. לפיכך, יש לתמוך בגיוס מתמשך של משתתפים במחקרים הגנטיים.

גנים, טרשת נפוצה ומשפחות

ג'ורג' ס. אברס, מרכז Wellcome Trust לגנטיקה של האדם והמחלקה לניורולוגיה קלינית, אוניברסיטת אוקספורד, בריטניה, וא. דסה סדובניק, המחלקה לגנטיקה קלינית והפקולטה לרפואה, מחלקה לניורולוגיה, אוניברסיטת בריטיש קולומביה, וונקובר, קנדה ובי"ח נוטרדאם, מונטריאל, קנדה

אנשים רבים מכירים את התפיסה של מחלת גן יחיד, שבה נוכחות או חסר של צורה אחת של הגן מכתיבה, במידה רבה, את התפתחות המחלה. דוגמאות אחדות למחלות מסוג זה הן מחלת הנטינגטון, ניוון שרירים, ומחלת אנמיה חרמשית. לאחרונה, התברר כי המחלות השכיחות ביותר המופיעות בגיל מבוגר, ביניהן טרשת נפוצה, נובעות מקשרי גומלין מורכבים בין הגנים לבין הסביבה.

תפיסה זו התגלתה במהלך שני העשורים האחרונים, בעיקר הודות למחקרים שנערכו במשפחות לאורך מספר דורות (אפידמיולוגיה גנטית), במיוחד במשפחות קנדיות. מחקרים בתאומים, ילדים מאומצים, אחים למחצה, אחים חורגים, צאצאים מנישואין של בני דודים ראשונים הובילו לתמונה ברורה. הסיכון לטרשת נפוצה אינו טמון בסביבה המשפחתית המשותפת. ההשפעות הסביבתיות הן רחבות יותר, ומעידות על אקלים ו/או תזונה כגורמים סיבתיים חשובים. העובדה כי אדם מסוים חי במחיצתו של אדם הלוקה בטרשת נפוצה, או של אדם העתיד לפתח טרשת נפוצה, אינה מגבירה את הסיכון שלו לפתח את המחלה. מסקנה זו הוסקה לפני 20 שנה ממחקר התאומים הקנדי המקורי.

מה ידוע לנו אודות הסיכונים לרשת טרשת נפוצה?

ייתכן כי אנשים הלוקים בטרשת נפוצה חוששים כי יורישו את המחלה לילדיהם. הסיכון להישנות (הסיכוי שקרוב משפחתו של חולה טרשת נפוצה יפתח את המחלה) בקרובים מדרגה ראשונה (הורים, ילדים, אחים) במשפחותיהם של חולי טרשת נפוצה נחקר באמצעות מעקב אחר המשפחות לאורך פרקי זמן ארוכים. אף כי סיכון זה עשוי להשתנות בנסיבות מיוחדות, אם אחד ההורים חלה בטרשת נפוצה הסיכון לצאצא לפתח את המחלה הוא בין שלושה לחמישה אחוז, בהתאם למין ההורה והצאצא. הסיכון לצאצאים דומה מאוד לסיכון לאחיו ולאחיותיו של החולה. סיכון זה יורד עם הירידה במספר הגנים המשותפים בין החולה לבין בן המשפחה. למשל, בעוד שילדים חולקים עם הוריהם מחצית מן הגנים שלהם, בני דודים ראשונים חולקים שמינית בלבד מן הגנים שלהם, ולכן הסיכון לבן דודו של אדם הלוקה בטרשת נפוצה לפתח את המחלה הוא מעט יותר מחצי אחוז.

סיכוני ההישנות הכוללים, שהם בין שלושה לחמישה אחוז, נראים אולי נמוכים, אך הם גבוהים פי 50 בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. לשם דוגמה - אדם הלוקה בטרשת נפוצה שהוא הורה לחמישה ילדים יהיה בעל סיכוי של אחד לחמישה לכך שאחד מילדיו יפתח טרשת נפוצה במהלך ימי חייו.

מתוך המחקרים הגנטיים-אפידמיולוגיים עולה כי הסיכון המוגבר בקרב קרובי משפחה בעלי קרבת דם, לעומת האוכלוסייה הכללית, נקבע באופן גנטי. ההשפעה העיקרית מקורה בקומפלקס ה-MHC, קבוצת גנים הממוקמים באזור מסוים בכרומוזום 6, והידועים בהשלכותיהם החשובות על פעילותה של מערכת החיסון. זה עתה הראינו כי האללים (צורות שונות של הגן) המועברים לילד ע"י כל אחד מהוריו משפיעים על הסיכון הכולל לטרשת נפוצה. ממחקר זה עולה כי ייתכן שבעתיד הקרוב יוכלו החולים לקבל מידע מדויק יותר לגבי הסיכון של ילדיהם לפתח טרשת נפוצה, מאחר שזוהו אללים מסוימים המדכאים את המחלה. נשמע יותר אודות מחקרים הבודקים כיוון זה כבר בעתיד הקרוב.

ממצאים ממחקרים קנדיים אשר בחנו אחים למחצה, תאומים לא זהים, אחים שאינם תאומים, ומועד הלידה מראים כי הסיכון לפתח טרשת נפוצה הוא גבוה יותר באופן משמעותי לצאצא לאם חולת טרשת נפוצה, בהשוואה לצאצא של אב חולה טרשת נפוצה. ייתכן כי הסיכון לטרשת נפוצה נקבע ע"י גורמים סביבתיים בעת ההתפתחות העוברית או בשלבי החיים המוקדמים. ממצא זה עשוי להיות בעל השלכות חשובות, לא רק לצורך חשיפת המקור לסיכון מוגבר לטרשת נפוצה, אלא גם לצורך הגדרת "התקופה הקריטית" למניעה. קיימים מנגנונים גנטיים וסביבתיים כאחד העשויים להסביר את התצפיות בנושא "הורות כמקור למחלה", ואכן, קשרי גומלין בין הגנים לבין הסביבה הם אפשריים.

סיכונים נוספים המתייחסים לגיל הופעת המחלה, התקפים ופרוגנוזה

חשוב ביותר להבחין בין גורמים המגדירים את הנטייה לטרשת נפוצה לבין אלה המשפיעים על גיל הופעת המחלה, אירועים המעוררים התקפים והפרוגנוזה ארוכת הטווח. מחקר התאומים הקנדי ארוך הטווח הראה כי גיל הופעת המחלה והפרוגנוזה ארוכת הטווח נקבעים, ככל הנראה, ע"י גורמים גנטיים. בקרב כ- 26-20 אחוזים מן התאומים הזיהים (החולקים 100% מן החומר הגנטי), תאום אחד בלבד יפתח טרשת נפוצה, אך כאשר שני התאומים הזיהים לוקים בטרשת נפוצה, גיל ההופעה והפרוגנוזה הם דומים.

ייתכן כי גנים המשפיעים על הנטייה לטרשת נפוצה שונים מאלה המכתיבים את הפרוגנוזה של חולה טרשת נפוצה. אך הגיוני הוא לצפות כי שני קרובי משפחה ביולוגיים (לדוגמה הורה וילד, אח ואחות) הלוקים בטרשת נפוצה יחלקו גנים המכתיבים את הסיכון למחלה. עם זאת, כאשר חקרנו משפחות עם שניים או יותר קרובי משפחה ביולוגיים הלוקים בטרשת נפוצה מצאנו באופן עקבי הבדלים מרשימים בפרוגנוזה. ממצא זה הוא מעודד, מכיוון שמחלה קשה של אחד ההורים אינה בהכרח שוללת צורת מחלה מתונה יותר אצל הצאצאים.

אחת המטרות החשובות של המחקר הקנדי ארוך הטווח הייתה לגלות את אופן פעולת הגומלין בין הגנים לבין הסביבה, על מנת להציע טיפול ודרכי מניעה יעילים.

מחקרים גנטיים בטרשת נפוצה המופיעה בילדות

ברנדה ל. בנוול, MD, FRCPC, מרפאת טרשת נפוצה לילדים, מכון
מחקר, ביה"ח לילדים, אוניברסיטת טורונטו, קנדה

למרות העובדה כי מרבית האנשים הלוקים בטרשת נפוצה מאובחנים בין שנות ה-20 לשנות ה-50 לחייהם, גם ילדים עלולים ללקות בטרשת נפוצה. תופעה זו היא נדירה ביותר, והמדענים עדיין מנסים להבין את הסיבות והמאפיינים של הטרשת הנפוצה בילדות.

אם הופעתה של טרשת נפוצה בילדות משקפת סיכון מוגבר למחלה, סביר להניח כי ילדים אלה ובני משפחותיהם הם בעלי נטייה גנטית מוגברת לטרשת נפוצה. עם זאת, במחקר הבינלאומי שערכנו לאחרונה בקרב ילדים חולי טרשת נפוצה, 11 אחוזים בלבד מן הילדים החולים דיווחו על היסטוריה משפחתית של טרשת נפוצה. סיבה אפשרית לכך היא שבני משפחותיהם של הילדים החולים עדיין לא פיתחו את המחלה, ועשויים לפתח אותה בעתיד. אי לכך, דרושים מחקרי משפחות ארוכי טווח לצורך הערכה מלאה של הסיכון לטרשת נפוצה בקרב בני משפחותיהם של ילדים חולי טרשת נפוצה.

קיים מידע מועט אודות שכיחותה של טרשת נפוצה המופיעה בשלב הילדות במשפחות שבהם אחד ההורים לוקה במחלה. בדומה לכך, מחקרים מעטים בלבד חקרו באופן ספציפי את ההיבטים הגנטיים של טרשת נפוצה המופיעה בילדות. במחקר אשר בוצע ברוסיה, נמצא כי ילדים חולי טרשת נפוצה הם בעלי שכיחות מוגברת של מאפיין גנטי מסוים (פנוטיפ HLA-DR2 (15)), זאת, בהשוואה לאחיהם, הוריהם ובני גילם הבריאים. בוצעו מחקרים גנטיים נוספים בניסיון למצוא ליקויים גנטיים המאפיינים טרשת נפוצה בילדות, אך לא נמצאו ממצאים חריגים במחקרים אלה. מחקר שבו נעשה חיפוש אחר מוטציות בגנים של Leber's Hereditary Optic Neuropathy בילדים חולי טרשת נפוצה עם פגיעה בעצב הראייה העלה מספר שינויים שכיחים, אך לא שיבושים גנטיים ממשיים הגורמים למחלה.

נכון להיום, גן ה-HLA הוא הגן היחיד שהתגלה כסמן המעיד על סיכון מוגבר לטרשת נפוצה באופן עקבי, זאת, על סמך מחקרים אשר בוצעו ביותר מ-20 אלף בוגרים הלוקים בטרשת נפוצה. לאור השכיחות הנמוכה של טרשת נפוצה בילדים, לא ניתן לבצע מחקרים אשר יכללו מספר כה גדול של משתתפים. מחקר מעמיק יותר בילדים חולי טרשת נפוצה יאלץ להמתין לזיהוים של גנים ספציפיים אצל בוגרים הלוקים במחלה, והרחבת המחקרים בגנים אלה למחקרים גנטיים בטרשת נפוצה המופיעה בילדות.

השתתפות במחקר גנטי של טרשת נפוצה

רובין לינקולן, BS, קבוצת הגנטיקה של טרשת נפוצה, אוניברסיטת קליפורניה, סן פרנסיסקו, ארה"ב

מחקר גנטי בבני אדם הוא מפעל משותף של קבוצת מחקר ומתנדבים המשתתפים במחקר. שני הצדדים משקיעים זמן רב בפרויקט, שמטרתו העיקרית היא מניעתה או ריפוייה של מחלת הטרשת הנפוצה.

הכנה

טרם הבאת דבר המחקר לגנטי לידיעתו של המועמד הפוטנציאלי, חייבת קבוצת המחקר לבנות תכנית מחקר המפרטת את מטרות הפרויקט, אופן ביצוע המחקר ו"טופס הסכמה למשתתפים במחקרים קליניים". כל אלה חייבים להיבדק ע"י ועדת האתיקה (ועדת הלסינקי) של המוסד, ולקבל את אישור הוועדה. מטרתה של בדיקה זו היא להבטיח את זכויותיהם של המשתתפים במחקר. אין להתחיל מחקר כלשהו ללא אישור זה, ויש לבחון אותו על בסיס שנתי.

כיצד לומדים המתנדבים אודות המחקר?

לעתים קרובות, מגלים חולי טרשת נפוצה כי נערך מחקר כלשהו בתחום המחלה דרך האינטרנט, במרכז הטרשת הנפוצה בו הם מטופלים, או שומעים על כך מהניירולוג שלהם. עלונים המסבירים את המחקר ומוסרים מידע הדרוש ליצירת קשר עם קבוצת המחקר נמצאים בחדרי ההמתנה במרפאות. פרסומים של איגודי טרשת נפוצה עשויים לספק את המידע הרלוונטי או החוקרים עשויים להיות מוזמנים להרצות בפני קבוצות תמיכה או בכינוסים של איגודי טרשת נפוצה. שיטות נוספות לקידום המחקרים כוללות פרסום בעיתונות וברדיו.

גיוס מתנדבים

תהליך גיוס המתנדבים, רישומם למחקר ותחילת בדיקות דגימות ה-DNA במעבדה עשוי להימשך חודשים מספר.

הגיוס מתחיל, לרוב, בשיחת טלפון. מאחר שהחוקרים עשויים להימצא במרחק של אלפי קילומטרים, שיחת היכרות טלפונית בין המועמד הפוטנציאלי לבין מתאם המחקר תסביר את המחקר ותיתן למתאם המחקר הזדמנות להכיר את המתנדב.

המתנדבים יתבקשו למלא טופס המפרט את ההיסטוריה המשפחתית שלהם, והמספק מידע עליהם ובני המשפחה שלהם, בני הזוג והחברים אשר הסכימו להשתתף במחקר. צוות המחקר לא ייצור קשר עם אדם שאינו מעוניין להשתתף במחקר.

לכל משתתף ייבנה "עץ משפחה" (ראו איור), בהתבסס על המידע שישופק בטופס ההיסטוריה המשפחתית. ניתן להשתמש בו כדיאגרמת ייחוס ולבחון בעזרתו את דפוסי ההורשה, לצד המידע הגנטי שיתקבל במחקר.

אנשים המאובחנים כחולי טרשת נפוצה יתבקשו לחתום על אישור המתיר גישה לתיקים הרפואיים שלהם, מכיוון שהגישה למידע רפואי היא הכרחית למחקר. מציאת מידע בתיקים גוזלת זמן רב, במיוחד בעבור חולים אשר טופלו ע"י כמה רופאים.

לאחר איסוף המידע הרפואי, ייבדק המידע ע"י מתאם המחקר ונוירולוג, אשר יקבעו אם המשתתף עונה לקריטריונים המגדירים את תנאי הגיוס למחקר. בשלב זה, המתנדבים המתאימים למחקר יהיו מוכנים לשלב הגיוס הסופי: מתן דגימת דם.

כיצד ניתנת דגימת הדם ומהו גורלה:

לצורך איסוף דגימות דם למחקר שלנו נשלחות לביתו של המשתתף ערכות ללקיחת דם ורידי. ערכה זו תשמש ללקיחת דגימת דם ע"י הרופא או האחות במרפאה המקומית. לעתים, תיאסף דגימת הדם בביתו של המשתתף. הדגימה תישלח מיד לעיבוד במעבדה.

כל דגימה מעובדת ומתווספת לניסויים הנערכים במעבדה. העברת דגימות בין חוקרים העובדים בשיתוף פעולה היא דבר מקובל. קבוצות אחדות חולקות דגימות DNA עם מדענים אחרים, המבקשים לחקור דגימות חשובות אלו, בתנאי שיש לכך מטרה מדעית מבוססת.

בדרך כלל, אנו מבקשים מאדם הלוקה בטרשת נפוצה, מהוריו ואולי מאחיו, לתרום דגימת דם. בנוסף לכך, תיאספנה דגימות דם מחברים, מבני זוג ומאחרים כדגימות ביקורת.

תוצאותיו של סקר בנושא גנטיקה וטרשת נפוצה, שנערך באמצעות האינטרנט

תשובות שהתקבלו בסקר אשר נערך באתר האינטרנט של MS in (www.msif.org/focus) חשפו את חוויותיהם של כמה מן הקוראים שלנו בעת שלמדו אודות גנטיקה וטרשת נפוצה, וכיצד השפיע מידע זה על חייהם. כמו כן, שאלנו היכן הם מחפשים מידע אודות גנטיקה וטרשת נפוצה וביקשנו את השקפותיהם לגבי מימון המחקרים בתחום זה. 274 בני אדם הלוקים בטרשת נפוצה השיבו לשאלותינו בסקר זה.

אבחון טרשת נפוצה ומידע אודות נטייה גנטית

רובם המכריע של המשיבים (82 אחוז) לא קיבלו מידע אודות הנטייה הגנטית בעת אבחון מחלתם. מתוך אלה שקיבלו מידע אודות הנטייה הגנטית, כמעט שליש (27 אחוזים) חשו כי מידע זה אינו שלם ואינו ברור. מתוך 48 המשיבים אשר קיבלו מידע גנטי בעת האבחנה, כשליש דיווחו על כך כי מידע זה השפיע על החלטתם בעניין הבאת ילדים לעולם.

טרשת נפוצה משפחתית

שישים ושמונה מתוך 274 משיבים (25 אחוז) דיווחו כי יש להם יותר מקרוב משפחה אחד הלוקה בטרשת נפוצה. הפרטים נמצאים בטבלה מס' 1.

בעבור מיעוט מבין המשיבים, העובדה כי יש להם מספר בני משפחה הלוקים בטרשת נפוצה השפיעה על החלטתם אם להביא ילדים לעולם (10 מתוך 68 המשיבים אשר דיווחו על בן משפחה הלוקה בטרשת נפוצה - 15 אחוז).

הלימוד אודות גנטיקה וטרשת נפוצה

מרבית המשיבים חשו כי אין בידיהם מידע הולם אודות ההתקדמות במחקר הגנטי בתחום הטרשת הנפוצה (68 אחוז). האינטרנט דווח כמקור המידע השימושי ביותר לצורך לימוד אודות גנטיקה וטרשת נפוצה, ולצורך קבלת מידע עדכני בנושאים הקשורים בתחום זה (70 אחוז). מקורות מידע אחרים כללו עיתונים של איגוד הטרשת הנפוצה, נירולוגים וכתבי עת מדעיים.

תמיכה במחקר

משיבים אחדים חשו כי איגודי הטרשת הנפוצה ומקורות מימון אחרים אינם משקיעים במחקר הגנטי את המשאבים הראויים (24 אחוז), זאת, לעומת 46 משיבים (17 אחוז), אשר טענו כי המחקרים הגנטיים זוכים למימון הולם. בסקר נמצא כי מספר גדול של חולי טרשת נפוצה אינם יודעים מהם המשאבים המוקדשים למחקר הגנטי ע"י האיגוד שלהם (כ- 60 אחוז)

סיכום

על פי תוצאות הסקר ניתן להסיק כי נושא הנטייה הגנטית אינו נדון, לרוב, בעת אבחון המחלה, אך ייתכן כי תוצאה זו מוטה בהתאם לגיל בו אובחנה המחלה. עם שיפור ההבנה בתחום הגנטיקה, במהלך השנים האחרונות, ניתן לקוות כי נושא הנטייה הגנטית לטרשת נפוצה יובא לדיון בעת אבחון המחלה ומסירת המידע עליה לחולה.

למרבה המזל, אנשים המעוניינים במידע מעודכן אודות ההתקדמות במחקר הגנטי בטרשת נפוצה יכולים למצוא מידע זה במקורות מגוונים. איגודי טרשת נפוצה לאומיים יכולים לסייע לאנשים למיין את המידע המורכב, הלא מדויק לעתים, הזמין באתרי האינטרנט.

תשובות לשאלותיכם

קוראי MS in focus מפנים שאלות לעורך, מישל מסמר אוצ'לי

ש. אני ובן הזוג שלי מתכננים בניית משפחה, אך אני חולה בטרשת נפוצה, וחוששת בעניין הורשת המחלה לילדינו. מה עלינו לשקול?
ת. הסיכוי לכך שילדו של אדם הלוקה בטרשת נפוצה יפתח את המחלה מוערך בכ- 3-5 אחוז, בהתאם למין ההורה והילד. אנא עייני במאמר "גנים, טרשת נפוצה ומשפחות".

נושאים חשובים נוספים אותם עלייך לשקול בעת תכנון ההיריון כוללים השלכות אפשריות של הפסקת הטיפול התרופתי (כגון טיפול לוויסות מערכת החיסון) במהלך ההיריון ו/או ההנקה, הסיכון המוגבר להתקף במהלך שלושת החודשים הראשונים לאחר הלידה, הרעה אפשרית בחלק מן התסמינים, כגון בעיות בשלפוחית השתן ובמעיים במהלך ההיריון, וארגון עזרה נוספת בבית במקרה הצורך.

ש. מהו פרויקט הגנום האנושי וכיצד הוא מסייע למחקר בתחום הטרשת הנפוצה?

ת. פרויקט הגנום האנושי הוא מבצע בינלאומי, אשר החל באוקטובר 1990. מטרתו העיקרית של פרויקט זה הייתה לזהות את כל הגנים ב-DNA האנושי ולקבוע את הרצפים של שלושה מיליארד זוגות בסיסים המרכיבים את ה-DNA האנושי. למעשה, הבנת השלכותיהם של ההבדלים הגנטיים בין בני האדם עשויה להוביל לדרכים חדשות לאבחון, לטיפול, ואולי אף למניעה של מחלות רבות. ניתן למצוא מידע נוסף במספר אתרי אינטרנט המתארים את הפרויקט באמצעות חיפוש "human genome project".

ש. אני לוקה בדלקת מפרקים ראומטואידית וברשת נפוצה. הרופא אמר לי כי שתי המחלות הן מחלות של מערכת החיסון. האם יש להן בסיס גנטי משותף? האם זו תופעה נפוצה בקרב חולי טרשת נפוצה ללקות, בנוסף, במחלות אחרות של מערכת החיסון?

ת. קבוצת המחלות האוטואימוניות כוללת כ-50 מחלות שונות עם תסמינים מגוונים. אף שקיימים הבדלים בין המחלות, ליקוי בתפקודה של מערכת החיסון הוא בסיס המשותף לכולן. אדם הלוקה במחלה אוטואימונית אחת הוא בעל נטייה מוגברת ללקות במחלה אוטואימונית נוספת. כמו כן, במשפחות שבהן אחד מבני המשפחה לוקה במחלה אוטואימונית כלשהי, בני משפחה נוספים הם בעלי סיכון מוגבר לפתח מחלה אוטואימונית אחרת. כך, לדוגמה, במשפחתו של חולה טרשת נפוצה, עלול להיות בן משפחה אחד הלוקה בדלקת מפרקים ראומטואידית, ובן משפחה אחר הלוקה בסוכרת נעורים. המחקרים הגנטיים בטרשת נפוצה הנדונים בגיליון זה של MS in focus בוחנים את נוכחותן של מחלות אוטואימונית אחרות במשפחות המשתתפות במחקר, זאת, בתקווה להבין כיצד ומדוע הדבר מתרחש.

MS in focus מראיין את פרופסור מריה ג'ובנה מרוסו

פרופסור מריה ג'ובנה מרוסו היא חוקרת בתחום טרשת נפוצה מקליארי שבאי סרדיניה, איטליה. היא מספרת ל- MS in focus אודות מקבצי טרשת נפוצה.

פרופ' מרוסו, האם תוכלי לספר לקוראים מהו מקבץ של טרשת נפוצה?

המונח "מקבץ" (cluster) מתייחס למספר דברים. אחד מהם הוא מקבץ משפחתי של טרשת נפוצה, שמשמעותו קבוצת אנשים הלוקים בטרשת נפוצה בתוך משפחה. מקבץ מסוג זה עשוי לכלול אחים, הורה או ילד, וקרובי משפחה רחוקים יותר הלוקים בטרשת נפוצה. סוג אחר של מקבץ הוא מקבץ בזמן ובמקום. במקרה זה, אנו מוצאים מספר רב של חולי טרשת נפוצה בפרק זמן מסוים או באזור גיאוגרפי מוגדר.

כיצד נקבע או מאושר מקבץ של טרשת נפוצה?

ניתן לאשר מקבץ של טרשת נפוצה באמצעות מחקרים אפידמיולוגיים. לדוגמה, חוקרים המחליטים לחקור מקבץ משפחתי מקבלים נתונים מאוכלוסייה גדולה של חולי טרשת נפוצה (ככלל, אוכלוסיית חולים הנמצאים במעקב ביותר ממרפאת טרשת נפוצה אחת), ובונים עצי משפחה בעבור כל אחד מן המטופלים שלהם. אם ישנם בני משפחה נוספים המאובחנים כחולי טרשת נפוצה במשפחת המטופל, הם מוגדרים כ"חולים" בעץ המשפחה. מספר החולים הכולל מושווה למספר בני המשפחה הכולל באותה הקטגוריה (מספר כולל של אחים, או אמהות, או אבות), על מנת לחשב את שכיחות המחלה במשפחות אלו. מספר זה, שהוא אחוז החולים במשפחות, מושווה לאחוז החולים באוכלוסייה הכללית. במקרה של מקבצי זמן, אוספים החוקרים מידע אודות כל חולי הטרשת הנפוצה במדינה מסוימת, אשר נרשמו במהלך תקופה נתונה (ככלל, 20 שנה או יותר). במקרה זה, מטרת המחקר היא לבחון אם חלו תנודות כלשהן במספר החולים בזמן נתון.

כיצד יכולים מחקרי המקבצים לסייע בהבנת הטרשת הנפוצה?

מחקרי המקבצים המשפחתיים הם שימושיים ביותר בהבנת הבסיס הגנטי למחלה. החוקרים קבעו בבירור כי מקבץ משפחתי של טרשת נפוצה נקבע ע"י גורמים גנטיים, ולא ע"י גורמים סביבתיים. אי לכך, חשוב ביותר להבין מהם הגנים המעורבים בהגברת הנטייה לטרשת נפוצה וכיצד הם פועלים.

מקבצי זמן ומקום מסייעים בהבנת הגורמים הסביבתיים האחראים למחלה.

מדוע קיימת שכיחות כה גבוהה של טרשת נפוצה באי סרדיניה, והאם יודעים החוקרים מדוע היא גבוהה בהרבה מזו של אזורי איטליה האחרים?

שכיחותה של טרשת נפוצה בסרדיניה היא גבוהה בערך פי שלוש מזו של אזורי איטליה האחרים. אין בידנו הסבר ברור לתופעה זו, אך אנו חושבים כי הסיבה לנטייה המוגברת לטרשת נפוצה בסרדיניה נובעת מהרכבה הגנטי של האוכלוסייה. תושבי סרדיניה הם בעלי הרכב גנטי השונה מזה של אוכלוסיית כלל איטליה ואירופה. שינויים גנטיים השכיחים בקרב תושבי סרדיניה הם האחראים, ככל הנראה, לנטייה המוגברת לטרשת נפוצה ולמחלות אוטואימוניות אחרות (כגון סוכרת אוטואימונית). מעבר לכך, המחקרים מצביעים על עלייה מתמדת בשיעור המחלה בקרב תושבי האי. תופעה זו, לצד הממצא שלנו המעיד על הופעת המחלה בגיל מוקדם יותר, מהווה עדות למעורבותם של גורמים אחרים, לאו דווקא גנטיים, בשכיחות הדרמטית של טרשת נפוצה בסרדיניה.

האם ניתן למצוא תבנית גיאוגרפית במקבצים?

טרשת נפוצה היא שכיחה יותר בקרב אוכלוסיות ממוצא סקנדינבי, תופעה העשויה לשקף שכיחות גבוהה יותר של גנים המגבירים את הסיכון למחלה באוכלוסייה זו. ככלל, שכיחות המחלה באירופה גבוהה יותר במדינות הצפוניות והולכת ויורדת עם המעבר מן הצפון אל הדרום. למרות העובדה כי מחקרים אלה הם ישנים למדי, התפיסה הכללית עדיין מקובלת. מקבצים מקומיים של טרשת נפוצה באיי פארו תוארו ע"י קרוצקה לפני שנים רבות.

האם קיימים היבטים המשותפים לסרדיניה ולמקומות אחרים בעולם בהם קיימים מקבצים ודאיים? האם כל המקבצים נמצאים באיים?

אין היבטים המשותפים לסרדיניה ולמקומות אחרים בעולם בהם קיימים מקבצים, כגון איי פארו. עם זאת, בדיווחו על איי פארו, האמין קרוצקה בסברה כי נגיפים אשר הובאו לאי ע"י חיילים בריטיים (גורם חיזוני) היו מעורבים במקבץ האפידמי של טרשת נפוצה. ניתן להניח כי אירועים דומים מעורבים בעליית השכיחות ובירידת גיל הופעת המחלה המתרחשות עם הזמן בסרדיניה. אלא שהסבירות למעורבותם של נגיפים ספציפיים במקבץ המחלה בסרדיניה היא נמוכה ביותר. ככל הנראה, שינויים סביבתיים מורכבים שהתרחשו במהלך 30-40 השנים האחרונות הם המעורבים בתופעות המקבץ בסרדיניה.

האם קיים סוג ספציפי של טרשת נפוצה השכיח יותר במקבצים אלה?
לא. אין סוגי טרשת נפוצה הספציפיים למקבצים אלה. הסוג היחיד הקשור במקבץ הוא הסוג האסיאתי של טרשת נפוצה, המערב את חוט השדרה ואת עצב הראייה, השכיח ביפן.

מה למדת מחקר המצב המיוחד בסרדיניה?
לדעתי, אופיה של הטרשת הנפוצה הוא חמקמק ומעורפל וייתכן כי לא נגיע להבנה מלאה של המחלה במהלך ימי חיי. למרות זאת, סרדיניה היא ניסוי מעניין של הטבע, העשוי לשמש כמסגרת להבנת תפקידם של הגורמים הגנטיים והסביבתיים בהתפתחות הטרשת הנפוצה.

מילון מונחים גנטיקה והיבטים תורשתיים של טרשת נפוצה

אלל - צורת גן אחת מתוך כל הצורות האפשריות במיקום מסוים על פני הכרומוזום. לדוגמה, גן אחד עשוי לקבוע את צבע השיער, אך שינויים בגן זה - אללים - מעניקים לאנשים מסוימים שיער בהיר, ולאחרים - שיער כהה.

מחלה אוטואימונית - קבוצת מחלות שבהן מערכת החיסון תוקפת את רקמות הגוף עצמו.

כרומוזום - מבנה בעל צורת חוט הנמצא בגרעין התא והנושא מידע גנטי בתוך גנים.

DNA - חומצת גרעין ממנה מורכבים הגנים והכרומוזומים של כל היצורים החיים. DNA מכיל הוראות מקודדות להעברת מידע גנטי מדור לדור, ולייצור חלבונים הדרושים לצמיחתו ולהתפתחותו של האורגניזם החדש השלם.

מחקר אפידמיולוגי - מחקר סטטיסטי באוכלוסיות של בני אדם, שמטרתו לקשר בין תופעות בריאותיות לבין סיבה מוגדרת.

מקבץ משפחתי - מקבץ של אנשים הלוקים במחלה באותה משפחה.

גנים - תכונות המועברות מהורים לצאצאים, הגנים מקודדים בחומר הגנטי, ומווסתים התפתחות גופנית והתנהגות.

גנום - מערך DNA שלם. הוא מכיל את כל ההוראות הגנטיות לבניית האורגניזם ותחזוקתו.

הפלוטיפ - סדרת אללים הקרובים זה לזה והמועברים כיחידה.

מקבץ משפחתי - קבוצת תכונות המאפיינות משפחה או את בני המשפחה.

HLA - Human Leukocyte Antigens. חלבונים הנמצאים על פני השטח של תאי הגוף, והמאפשרים למערכת החיסון להבחין בין תאים בריאים לבין תאים המיועדים לסילוק. ידוע גם בשם MHC.

פרויקט הגנום האנושי - פרויקט לזיהוי ומיפוי של כל הגנים הנמצאים בגנום האנושי.

תאי חיסון - תאים המסייעים בהגנת הגוף מפני זיהומים.

אימונוגנטי - חקר יחסי הגומלין בין מערכת החיסון למחלה וההרכב הגנטי.

אימונוגלובולין - אחד מקבוצת החלבונים הנמצאים בפלזמה של הדם הפועלים כנוגדנים.

שיעור היארעות (של מחלה) - מספר מקרי מחלה חדשים המתרחשים באוכלוסייה במהלך פרק זמן מוגדר. מספר זה הוא שימושי לאפידמיולוגים, כיוון שהוא מהווה מדד לסיכון למחלה.

מחקר ארוך טווח - מחקר שבו נערך מעקב אחר אנשים מסוימים לאורך פרקי זמן ארוכים, לרוב מספר עשורים.

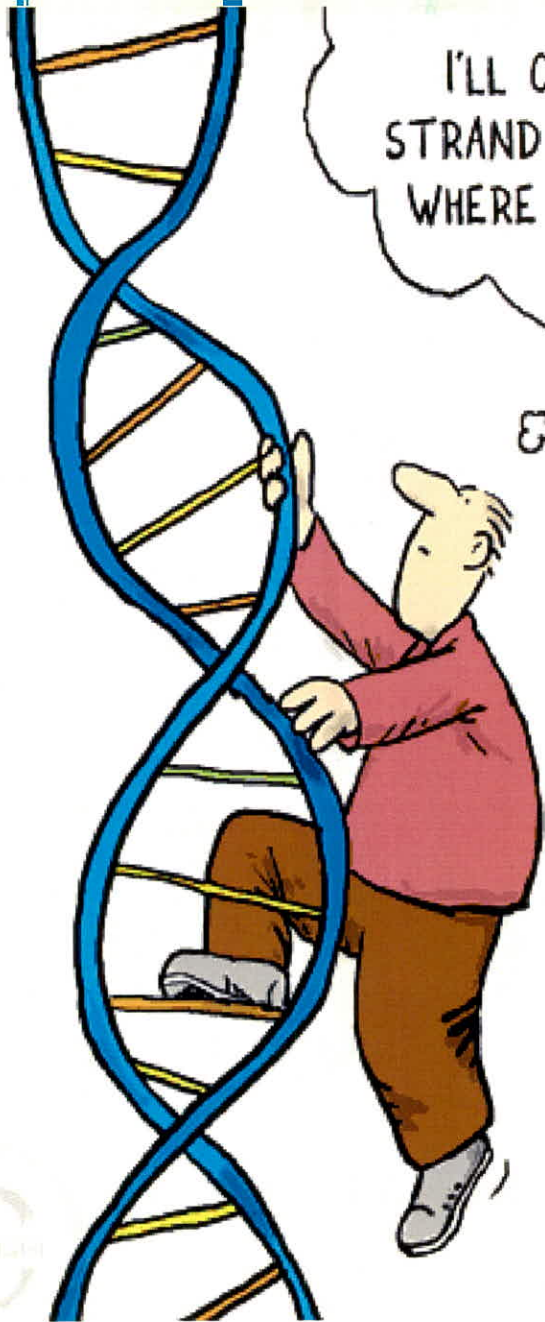
פנוטיפ - תכונות האורגניזם המוגדרות ע"י יחסי הגומלין בין הגנוטיפ שלו לבין גורמים סביבתיים.

פולימורפיזם - מספר אללים של גן מסוים באוכלוסייה.

מקבץ במקום ובזמן - מספר רב של חולים במחלה מסוימת במהלך פרק זמן מוגדר או באזור גיאוגרפי מוגדר.

נטייה - סיכוייו של אדם מסוים לפתח מחלה.

I'LL CLIMB UP THIS
STRAND OF DNA TO SEE
WHERE LIFE TAKES ME



CHRIS MADDEN
www.chrismadden.co.uk

האגודה הישראלית לטרשת נפוצה (ע"ר)
THE ISRAEL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY
الجمعية الإسرائيلية للتصلب المتعدد
Израильская Ассоциация Рассеянного Склероза

