

כשלא מפנים את הזבל של התא: מחלת גושה – הרצאה של פרופ' טוני פוטרמן

יום רביעי, 19.12.2012

רונן: צהריים טובים לכולם. אנחנו מאוד שמחים לפתוח את ההרצאה השנייה במסגרת הסדרה ביולוגיה בגובה העיניים, אני מודה לפרופ' טוני פוטרמן שהסכים להרצות על הנושא המרתק. אני מקווה שנלמד היום הרבה עם טוני. אבל לפני כן יש לי הפתעה... אנחנו רוצים לתת לכם בונוס! אני רוצה להזמין את ריקי בליך שמוכרת לנו מהרבה מאוד אירועים.

ריקי בליך: תודה רבה. גם אני רוצה פרופסורה... אני עובדת קשה. שלום לכולכם צהריים טובים. אני במסגרת פרויקט חדש של מפעל הפיס – כה אמרה השירה. הרעיון הוא שאנו מתפרצים לאירועים כגון אלה, וקוראים לכם שירה. להנאתכם. מקווה שלהנאתכם.. השיר הראשון שאני רוצה לקרוא הוא ירח. של נתן אלתרמן.

ירח / נתן אלתרמן

גם למראה נושן
יש רגע של הולדת
שמיים בלי ציפור
זרים ומבוצרים
בלילה הסהור
מול חלונך עומדת
עיר טבולה בבכי הצרצרים
ובראותך כי דרך עוד צופה אל הלך
והירח על כידון הברוש
אתה אומר אלי העוד ישנם כל אלה
העוד מותר
בלחש בשלומם לדרוש
מאגמיהם המים ניבטים אלינו
שוקט העץ באודם עגילים
ולעד לא תיעקר ממני אלוהינו
תוגת צעצועיך הגדולים

ריקי בליך: השיר השני הוא בובה ממוכנת של דליה רביקוביץ.

בובה ממוכנת / דליה רביקוביץ

בלילה הזה הייתי בובה ממוכנת
ופניתי ימינה ושמאלה, לכל העברים,
ונפלתי אפיים ארצה ונשברתי לשברים
וניסו לאחות את שברי ביד מאומנת.

ואחר כך שבתִי להיות בובה מתוקנת
וכל מנהגי היה שקול וציתני,
אולם אז כבר הייתי בובה מסוג שני
כמו זמורה חבולה שהיא עוד אחוזה בקנוקנת.
ואחר כך הלכתי לרקוד בנשף המחולות
אך הניחו אותי בחברת חתולים וכלבים
ואלו כל צעדי היו מדודים וקצובים.
והיה לי שיער זהב ועיניים כחולות
והיתה לי שמלה מצבע פרחים שבגן
והיה לי כובע של קש עם קישוט דובדבן.

פרופ' טוני: צהריים טובים. לפני שאני מתחיל, אני חייב לומר שכאשר רונן הזמין אותי הוא אמר לי שבסבב הקודם הוא שכח אותי. אני לא בטוח שהוא שכח אותי. הוא אמר: לא הזמנו אותך כי אתה לא יודע עברית. אני בארץ כבר שלושים שנה, לא ברור לי מה השתנה בחמש השנים האחרונות, פתאום אני יודע עברית... אחרי ששמענו את העברית הכלל כך יפה עכשיו, אני מתבייש לעמוד פה. אבל נעשה הכל כדי שתבינו. אני רואה פה הרבה חברים, זה מאוד נחמד. אני הולך לתת הרצאה על מחלת גושה.

מחלת גושה, מי גילה אותה? רופא צרפתי בשם פיליפ גושה גילה את המחלה בשנת 1882. הוא רופא צרפתי, רואים זאת לפי השם. הגיעה אליו למרפאה אישה עם בטן מנופחת. הוא חשב: סרטן. אחר כך גילו אצל אותה חוליה טחול מנופח וכבד מנופח, זה נקרא באנגלית – Hepatosplenomegaly. ובכן, לחולה גושה יש תופעה שנקראת Hepatosplenomegaly.

אני מוֹפֵר כאיש השומנים של מכון ויצמן. לא אמרתי האיש השמן, למרות שגם זה השתנה בשנים האחרונות ולא לטובתי... אבל אני איש השומנים של מכון ויצמן. לצערי הרב אין ליפידולוגים במכון ויצמן, כך שאני איש השומנים, כי אנחנו עובדים על שומנים. מחלת גושה היא בעיה במטבוליזם של שומנים, ואני אסביר לְמָה הכוונה. תמר שעזרה לי להכין את השקופיות בעברית – וזה יצא לא רע למרות שהתלבטנו על כמה מילים – מסבירה מה זה מחלת גושה, למה זו בעיה במטבוליזם של השומנים.

אתם רואים פה שומן – אני מצטער שזה לא שמן זית – אני אשתמש במילה שומן וגם במילה ליפיד. ליפיד ושומן זה לא בדיוק אותו דבר, אך לצורך ההרצאה אשתמש גם במילה ליפיד וגם בשומן. על השומן הזה – במקרה זה שמן תירס – יושב סוכר לבן. במחלת גושה, חלבון שנקרא אנזים גלוקוזיל-סרמידאז, שמפרק את המטבוליטים בתא, לא יודע לפרק את המולקולה הזאת – שעשויה מסוכר ושומן – לשני חלקיה, לליפיד ולסוכר. בגלל בעיה גנטית, שנדבר עליה מאוחר יותר, יש מוטציות באנזים גלוקוזיל-סרמידאז, לכן האנזים לא יכול לפרק את הליפיד שנקרא גלוקוזיל-סרמיד; הליפיד הזה מצטבר בתוך התא והחולים מפתחים סימני מחלת גושה.

אצלי במעבדה אנחנו עובדים על מספר תחומים במטבוליזם של שומנים, אנחנו עובדים גם על יצירת ליפידים, שזה פרויקט אחר, וגם על פירוק ליפידים. ב-1999 במקרה התחלנו לעבוד על גושה. עשינו ניסוי שגרם לנו להבין שאולי נוכל ללמוד משהו ברמת המנגנונים של המחלה.

זה מבנה הליפיד – סוכר ושומן. מי שמבין בכימיה, רואה כאן מבנה סוכרי ומבני שומני. האנזים שלא פועל במחלת גושה אמור לחתוך את הקשר בין השומן והליפיד. עד כאן אני מקווה שהכל היה ברור.

כאן אתם רואים סוגים שונים של חולי גושה. אל תשכחו שמדובר על אנזים אחד ומוטציה קטנה; מכיוון שיש מוטציה, האנזים לא יכול לפרק את הליפיד, ולכן אנחנו רואים ילדים חולים כאלה. כאן רואים דוגמא טובה של מה שאמרת בהתחלה – הגדלת הבטן בגלל הגדלת הכבד והטחול, וכאן אתם רואים סוגים אחרים של חולי גושה. לחלק מהחולים יש פגיעה מוחית, וליד זהו שרואים כאן יש פגיעה מוחית, אתם רואים את העיניים. יש סוגים שונים של מחלת גושה, נדבר עליהם בהמשך.

אני כן רוצה להגיד מילה טובה על השומנים. כשמגיעים לגיל של רובכם, הולכים לרופא; הרופא צועק שהכולסטרול גבוה, אומר שתיתקח סטטינים ואז הכולסטרול יורד. כולם חושבים שלא צריך שומנים, שזה דבר לא טוב. אני רוצה לשכנע אתכם שאנחנו חייבים שומנים בגוף. אנחנו חייבים גם את הכולסטרול. כולסטרול משחק תפקיד חיוני בגוף. אנחנו לא צריכים יותר מדי כולסטרול, אבל צריך כולסטרול. למה צריך ליפידים או שומנים בגוף? כי אנחנו עשויים מאיברים שונים והם עשויים מתאים: תאי כבד, הפטוציטים, תאי מוח, נוירונים. בכל תא בגוף יש סביב התא וגם בתוך התא – פה רואים אברונים תוך תאיים – זו שכבה של ליפידים מסביב לכל תא ולכל אברון תוך תאי. המבנה של הליפידים הוא מאוד מורכב; יש הרבה סוגים שונים של ליפידים בתא, אחד מהם הוא כולסטרול. אנחנו חייבים הרכב מסוים של ליפידים כדי שהתא יתפקד כמו שהוא צריך לתפקד. אתם חייבים שומנים, שוב – לא חייבים יותר מדי. אבל שומנים, סוכרים וחלבונים, יש צורך בכלם וחייבים שומנים כדי לשמור על מבנה התאים שלנו.

מתברר שאותם הליפידים, שאליהם שייך גלוקוזיל-סרמיד שלא מתפרק במחלת גושה נקראים ספינגוליפידים. זה משום שרופא אנגלי בשם ג'ורג' טודיקום ראה את הספינקס ביוון, לא במצרים. הוא שאל: למה הספינקס נבנה? ולא היתה לו תשובה. כשגילה את הליפידים האלה, הוא אמר: אני לא יודע מה הם עושים, כמו שלא יודעים מה תפקידו של הספינקס, אז נקרא להם ספינגוליפידים. סיפור אמיתי.

הליפידים שאנחנו עובדים עליהם לא מעורבים רק במחלת גושה, אלא בעוד הרבה מחלות. לפני חודשיים, עם שני חברים – אחד מגרמניה ואחד מארה"ב – אירגנו כנס בינלאומי ראשון על ההיבט הרפואי של הספינגוליפידים. הבאנו מרצים מכל העולם, ופה רואים תמונה יפה מאוד של משתתפי הכנס במושב רמות, עם הכינרת והשמש. בכנס דיברנו על כל המחלות שהספינגוליפידים מעורבים בהן. בהזדמנות אחרת אספר לכם על מחלות אחרות שאנחנו עובדים עליהן במעבדה, שקשורות לספינגוליפידים. זו תמונה שצולמה באותו כנס – המעבדה שלנו הופיעה בריקוד ספינגוליפידים, כשבריקוד הסבירו הרבה דברים מדעיים על הליפידים הללו. לא אכנס עכשיו לא למדע ולא לריקוד, אבל זה היה יפה. נחזור למחלת גושה. במחלה זו יש בעיה לפרק ליפיד מסוים בשם גלוקוזיל-סרמיד. הליפיד הזה מתפרק באברון בתא שנקרא ליזוזום. הליזוזום אחראי לפרק ולפנות את הזבל של התא – כמו שרומזת הכותרת של ההרצאה, שאני מאוד אוהב אותה. אני קצת מגזים כשאני אומר זבל, כי ליזוזום מפרק את כל המולקולות בתוך התא. זה אחד מהתפקידים שלו.

מה קורה במחלת גושה? החלבון שדיברנו עליו קודם – שבדרך כלל נמצא בליזוזום – לא עובד, יש לו מוטציה, הוא לא מסוגל לפרק את הליפיד. בליזוזומים של תאים בריאים האנזימים מפרקים תוצרי פסולת. במחלת גושה קיים מחסור בכמות או ברמת הפעילות של אנזים מסוים; תוצרי פסולת סוכריים-שומניים מסוימים לא מתפרקים ולכן הם מצטברים בתאים, כפי שאתם רואים בשקופית. בסוף התאים שמתמלאים בפסולת מתנפחים מעבר לגודל הרגיל, ובכך גורמים לבעיות בכל הגוף.

יש מספר מחלות שבהן אנזים זה או אחר לא מתפקד בליזוזום. אני מניח שרובכם שמעתם על טיי-זקס, זו מחלה שנמצאת בעיקר אצל ילדים אשכנזים – היום כבר לא, אבל זה סיפור אחר. לפני שנולד הילד הראשון שלנו, שלחו אותי לתל השומר לעשות בדיקת דם כדי לראות אם אני נשא של מחלת טיי-זקס. ובכן, יש המון אנזימים בתוך

הליזוזום, וכל פגיעה בכל אנזים גורמת לבעיה גנטית אחרת – טיי-זקס ועוד מחלות. המחלה הנפוצה ביותר במשפחה היא מחלת גושה. רואים זאת בשקופית הבאה, שבה רשומות כל המחלות שנגרמות על ידי פגיעה באנזים, בחלבון שמפרק חומר זה או אחר בתוך הליזוזום, האברון הזה בתוך התא. מחלת גושה היא הנפוצה ביותר ביניהן.

המחלה היא רצסיבית. מה זה אומר? אתם יודעים שיש לנו שני עותקים של כל גן בגוף שלנו, בכרומוזום, שנמצא בגרעין התא, יש שני עותקים של כל גן. פגיעה בגן אחד לא גורמת למחלת גושה; חייבים שתהיה פגיעה בשני גנים, בשני עותקים. אתם רואים זאת כאן בתמונה. פה יש שני נשאים, מה זה אומר? שלאבא יש גן אחד נורמלי וגן אחד פגום, גם אצל האמא יש גן אחד נורמלי וגן אחד פגום. עושים הצלבה, ו-25% של הילדים שנולדים להם יוצאים חולים. במקרה של מחלות רצסיביות יש סיכוי של 1 ל-4, 25 אחוז, שיוולד ילד חולה. התפוצה של מחלת גושה היא הכי גדולה אצל יהודים אשכנזים. למה? כי במאה ה-17, 18, 16 כל הילדים האשכנזים גרו ביחד בפולין, בן דוד זה התחתן עם בת דודה זאת, וזה מכפיל את הסיכויים שהגנים הרעים יעברו מדור לדור.

יש המון מחלות אגירה, מחלות ליזוזומליות, שנמצאות בתפוצה מאוד גדולה אצל היהודים האשכנזים. היהודים סובלים מהרבה דברים וזה אחד מהם... אם מסתכלים על המחלות האלה, אנחנו מוצאים שכמעט כולן נמצאות בתפוצה גדולה אצל היהודים האשכנזים. לשני שלישי מהחולים במשפחת המחלות של האנזימים שבליוזוזום, יש פגיעה נירונולית. בחלק מהמחלות הילדים לא שורדים בכלל, הם מתים כמה חודשים אחרי שהם נולדים. מעניין של-90 אחוז מהחולים במחלת גושה אין פגיעה נירונולית (עצבית). במחלת טיי-זקס כמעט ל-100 אחוז מהחולים יש פגיעה עצבית, פגיעה מוחית. במחלת גושה משום מה לרוב החולים אין פגיעה עצבית.

אני חייב להראות לכם סרט. אני לא יודע אם ראיתם את הסרט, זה אחד הסרטים הגרועים שעשה הריסון פורד אי פעם. היה אדם בשם ג'ון קראולי, שנולדו לו שני ילדים חולי פומפה, שזו מחלה שאין לה תרופה. ג'ון קראולי, שהיה בצבא האמריקאי, עשה הרבה כסף בחברה עסקית והחליט להשקיע את כספו כדי למצוא תרופה למחלה. הסיפור כל כך מרגש, שבסוף הצליחו איכשהו לשכנע את הריסון פורד לעשות סרט על הניסיון למצוא תרופה למחלת פומפה. אני מאוד אוהב את הריסון פורד, אני במיוחד אוהב את הסרטים של אינדיאנה ג'ונס... הסרט הזה רחוק מאינדיאנה ג'ונס. אין לי כאן תרגום, אני מקווה שתבינו חלק מהסרט.

(הסרט מספר על האבא שהלך לרופא, הרופא (הריסון פורד) אמר לו שאין שום דבר שיכול לעזור לריפוי המחלה. האבא שואל: כמה יעלה למצוא תרופה? הרופא אומר שזה הון עתק. האבא אומר: יש לי שני ילדים חולים במחלת פומפה, והוא מתעקש שימצאו תרופה. הרופא אומר: אתה משוגע? אתה מסכן הכל, את כל כספך. בסוף הצליחו למצוא תרופה).

פרופ' טוני פטרמן: מהסרט אנחנו לומדים שני דברים, דבר אחד רציני ואחד פחות. דבר ראשון, המחלות האלה, כולל מחלת פומפה שהסרט מתייחס אליה, פוגעות בילדים. אני, בתור אדם שרוב חיי עסק במחקר שאין לו שום קשר לשום דבר – כי במקון ויצמן למדע העיסוק העיקרי שלנו הוא לא מציאת פתרון למחלות, אנחנו לא בית חולים – פתאום אני מוצא את עצמי עובד על דברים, על שומנים, שמעורבים במחלות אנושיות ומחלות של ילדים. בכנסים שהייתי בהם בשנים האחרונות, היה לי הכבוד לפגוש משפחות, לראות את ההורים האלה ללא תקווה, כי לרוב המחלות שהזכרנו אין תרופה. הוזמנתי ללא מעט כנסים, ראיתי ילדים כמו הילדה שראיתם בשקופית, שהסתובבה בכיסא גלגלים.

דבר שני, פחות רציני – אל תחשבו שעושים מדע כמו שהריסון פורד עשה מדע בסרט... ראיתם שהוא הסתובב עם אקדה. אני מבטיח לכם וגם לסטודנטים שלי, למרות שלפעמים הייתי רוצה אקדה, שאני לא מסתובב עם אקדה במעבדה...

אני בתור אדם שעוסק במחקר בסיסי, מוצא את עצמי עובד על מחלה שהמחקר עליה חשוב ביותר, במיוחד לילדים

אשכנזים. יותר מזה, לפני כמה שנים מצאתי את עצמי ביחד עם חבר בירושלים – פרופ' ארי זימרן, שמנהל את מרפאת גושה בבית חולים שערי צדק – עורך ספר על המחלה. אני ערכתי את הפרקים העוסקים במחקר בסיסי, וארי הלך לפרקים שקשורים לחלק הקליני, הרפואי.

עכשיו, בעשרים הדקות שנותרו, בואו נחזור למחלת גושה. דרך אגב, הייתי לפני שנתיים בכנס על מחלות אגירה, ורציתי שהריסון פורד ייתן את הרצאת הפתיחה. אבל הריסון פורד לא הגיע. אמרו לי שהוא מקבל 10,000 הזמנות כאלה כל שנה, ואנחנו לא נבחרנו.

ובכן, מחלת גושה נגרמת בגלל פגיעה ביכולת התא לפרק שומן. זו מחלה רצסיבית; אם שני ההורים נשאים, הסיכוי הוא שאחד מכל ארבעה ילדים שלהם ייוולד חולה במחלת גושה. כי אף פעם אין הורה אחד...

יש כמה סוגים של מחלת גושה. הסוג הזה – סוג 1 – נמצא בתפוצה גדולה אצל יהודים אשכנזים, אחד מכל 850 יהודים אשכנזים חולה, כלומר שיש פגיעה בשני הגנים. למזלנו לא כולם מפתחים סימפטומים של המחלה. יש שני סוגים אחרים – סוג 2 ו-3. אלה לא מחלות של יהודים אשכנזים, מוצאים את החולים האלה בכל העולם. בסוגים 2 ו-3 יש פגיעה מוחית, פגיעה עצבית, ובמעבדה אנחנו עובדים בעיקר על סוגים אלה.

אנחנו שואלים את השאלה הבאה – מצטבר שומן או ליפיד בליזוזום, למה הצטברות הליפיד גורמת לתמותה של נירונים באזורים שונים של המוח? אנחנו לא יודעים מה התשובה, למרות שהתקדמנו לא מעט בשנים האחרונות. גם במחלות אחרות, כמו מחלת טיי-זקס, שואלים את אותה שאלה. במחלת טיי-זקס מצטבר ליפיד (שומן) אחר, הוא מצטבר באזורים אחרים של המוח, והצטברות הליפיד גורמת לבעיות נירונליות. את רוב המימון לעבודה שלנו על מחלת גושה אני מקבל מארגון שנמצא בקליפורניה, The Children's Gaucher Research Fund, שהוקם על ידי שני הורים לא יהודים, שהילד שלהם גרגורי מת בגיל שנתיים מפגיעה עצבית עקב מחלת גושה. הוא מת בשנת 1996, ואחרי שנה בערך ההורים שאלו את הרופא שטיפל בו למה הילד מת. הם הבינו שיש פגיעה בגנים, הצטברות של שומן ופגיעה מוחית. הם שאלו רופא בשם רפי שיפמן, שגדל מול המכון ונמצא עכשיו בארצות הברית, למה הנירונים של הילד מתו? הוא ענה להם שאיננו יודע. שנה אחרי כן, ממש במקרה, פירסמנו מאמר שהראה תמותת נירונים בתרבית רקמה, במודל של מחלת גושה. הם יצרו איתנו קשר, ומאז הם מממנים חלק גדול מהמחקר כדי לנסות להבין למה יש תמותת נירונים אצל חולי גושה, שגורמת לפגיעה מוחית.

זאת שאלה מאוד מעניינת, ויש עוד דבר שדוחף את מחלת גושה למרכז הבמה מבחינת המחלות הנירונליות. אני לא יודע אם שמעתם על מחלת גושה לפני שנכנסתם לאולם הזה, אבל אני בטוח ששמעתם על מחלת פרקינסון. בעשור האחרון גילו שיש קשר גנטי – ואני מדגיש זאת – גילו שיש קשר גנטי בין מחלת פרקינסון למחלת גושה. גילו שבקרב נשאי גושה – אותם אנשים שיש להם פגיעה בגן אחד ואין להם סימפטומים של גושה – הסיכוי שהם יפתחו סימני פרקינסון גדול יותר מאשר בקרב שאר אוכלוסייה. כשגילו את זה אף אחד לא האמין, גם לא אני. הלכתי לכנס בווינגטון על הקשר בין גושה לפרקינסון, אמרו שיש שני חולים כאלה. שאלתי: האם הבאתם אותי לכאן כדי לשמוע על שני חולים? אבל בשנים האחרונות עשו עבודות סטטיסטיות, לקחו חולי פרקינסון ונשאי גושה, והראו שאם אתה נשא גושה, כלומר שיש לך פגיעה בגן אחד, הסיכוי שתפתח פרקינסון הוא גדול יותר מהסיכוי של אדם שאיננו נשא. זה גרם למהפך בעולם הגושה, כי כמו שאמרתי, עד עכשיו היה מדובר במחלה של יהודים אשכנזים מסכנים, אז לאף אחד לא היה אכפת... אבל מחלת פרקינסון, כל העולם סובל ממנה. וגילו קשר גנטי בין שתי המחלות.

למה קיימת סבירות קצת יותר גבוהה שנשאי גושה יפתחו סימני פרקינסון? לא יודע. זה לא ידוע מבחינה מכניסטית כי הליפיד שמצטבר אצל חולי גושה, ולא מצטבר אצל נשאים, משום מה הליפיד הזה מעורב בהתפתחות מחלת פרקינסון. אני חייב לומר שרק 1-2 אחוזים מאוכלוסיית העולם סובלת מפרקינסון, ואצל נשאי גושה שיעור החולים בפרקינסון

הוא 4-5 אחוז. אמנם מבחינה סטטיסטית זה שיעור הרבה יותר גבוה, אך לא מדובר באחוז גבוה. בכל זאת, היו הרבה נשאים מאוד מודאגים כאשר זה התגלה. הם אמרו: האם אפתח פרקינסון? יש קצת יותר סיכוי שכן. אבל לנו בתור חוקרים זה חשוב כי הדבר הקפיץ את המחקר בנושא מחלות אגירה.

מחלת גושה סוג 1 – רשמנו כאן מספר תסמינים. אני חושב שנוותר על זה עכשיו, כי דיברנו על רוב הדברים שרשומים כאן. נגיע לאבחון גנטי של אותם החולים. ניתן לבדוק נשאות למחלה על ידי בדיקת דם שבה נבחן הדנ"א של האדם. או נכון יותר, ניתן לבדוק אם אתה נשא של המחלה על ידי בדיקה אנזימטית. דיברנו על מחלת טיי-זקס שהיא מחלה משפחתית. לפני שהילד ראשון שלנו נולד עשו לנו בדיקת דם, בדקו את האנזים שמפרק את הליפיד, לראות אם הוא פגוע או לא.

למה קיימת בעיה גדולה לגבי מחלת גושה? לא אכנס לנושאים של סל בריאות וכמה זה יעלה, אבל יש בעיה מדעית. כי מסתבר ש-70% מהאנשים שאמורים להיות חולים – כלומר שיש להם פגיעה בשני עותקי הגן – לא מפתחים סימני גושה. קוראים להם א-סימפטומטיים, הם לא יודעים שהם חולים. אתה עושה בדיקה גנטית של הורה, מגלה שגם האמא וגם האבא נשאים, אתה מציע אופציות שלא ניכנס לשאלת המוסריות שלהן, אתה מציע להם אופציות שמבוססות על בדיקה אנזימטית או גנטית, אבל חלק מהילדים לא יפתחו סימנים של גושה. מה עושים? זו שאלה אתית קשה. בספר שערכתי יש קטע ארוך על בעיות אתיות הקשורות למחלת גושה. אתה מציע טיפול לילד שאולי לא יפתח סימני גושה. חברות התרופות כן רוצות להציע תרופה, כי הן עושות מזה כסף. אני לא ציני, זאת הסיבה. הם אומרים שעל ידי טיפול כולם מכוסים, שהם לא יפתחו סימפטומים, אבל בעצם הם רוצים לעשות כסף. יש לא מעט בעיות אתיות בתחום של מחלת גושה.

רות: כשהם א-סימפטומטיים, הליפיד לא מצטבר?

טוני: הליפיד כן מצטבר. אני לא חושב שנעשה מחקר יסודי שמראה אם יש קורלציה בין כמות ההצטברות והתפתחות המחלה אצל הלא-חולים. זה נעשה אצל החולים. מישהו מהקבוצה יודע אם זה נעשה?

אקה עוד 5-10 דקות כדי לדבר על מה שאנחנו עושים במעבדה. בשקופית הבאה מדובר על חולי גושה שיש להם פגיעה עצבית, שיש להם פגיעה בניירונים. אוותר על השקופית הזאת ואעבור ישירות למה שאנחנו עושים במעבדה. תמר שעזרה לי להכין את השקופיות, ויושבת פה באולם, עוסקת בשאלה האם הצטברות השומן, הליפיד שהזכרנו, גורמת ישירות לפגיעה ותמותת ניירונים באזורים מסוימים; האם השומן מצטבר במוח באופן שווה או שיש הצטברות באזורים שונים, והאם יש קורלציה בין הצטברות ניירונים באזורים שונים מסוימים לבין תמותה. כשרוצים לעבוד על שאלות כאלה אי אפשר לעבוד על בני אדם, אז עובדים על עכברי מודל. אחת הסיבות שלא התקדמו הרבה בשאלות הקשורות למנגנון, לשאלה למה ניירונים מסוימים מתים במחלות גושה, היא שלא היו עכברי מודל. כדי לעבוד על מחלות אנושיות, עדיף שיהיה מודל שמחקה את המחלה האנושית. לפני חמש שנים, ב-2007, ייצרו עכבר שהוציאו ממנו את הגן שפגיעה בו גורמת למחלת גושה, כך שהגן הזה לא מתפקד, ובאמצעות העכבר הזה מנסים להבין את התהליכים – מה קורה קודם, איזה אזורים מוח נפגעים קודם, איך הניירונים מתים. יש לנו עוד כלי במעבדה, כי מתברר שיש מעכב כימי של האנזים שנפגע במחלת גושה, המעכב נקרא CVE. בשנה האחרונה מצאנו שניתן לגלות מחלה גנטית אצל העכבר על ידי הזרקת אותו המעכב לעכברים. זה פשוט מאוד. עם המודל הזה תמר הצליחה להגיע לתוצאות, וראה פה כמה תוצאות מהמעבדה. בשקופית שלפניכם רואים חתך של המוח. לקחנו את המוח של העכבר, חתכנו אותו, ורואים כאן אזורים שונים של המוח. כאשר העכברים בני 12 יום אין להם שום סימנים של גושה, ביום ה-16 מתחילים לראות סימפטומים אצל העכברים. רואים גם שבאזורים מאוד ספציפיים של המוח יש תמותת ניירונים, ניירונים מסוימים מתים. ביום ה-21, שאז המחלה חמורה ביותר – ואנחנו מקריבים את העכברים האלה ביום

ה-21 או היום ה-22 - אנחנו רואים פגיעה חמורה בהרבה אזורים של המוח. תמר מנסה להבין האם הליפיד מצטבר כאן; בשקופית הבאה רואים את זה בהגדלה - אפשר לראות פה תאים בתוך המוח, תאי עצב, ואתם רואים שבתוך תאי העצב יש הצטברות של הליפיד, שהצלחנו לראות אותו על ידי סמן כימי.

עכשיו אראה לכם שקופיות של סטודנטים אחרים במעבדה. אניה עשתה עוד דבר בשנה האחרונה. מצאנו עכבר שחלק מהנוירונים שלו מסומנים בירוק - כפי שאתם רואים בשקופית - זה נקרא עכבר YFP. גילינו שחלק מהנוירונים, אלה שמסומנים בירוק, הם אותם הנוירונים שמתים במחלת גושה. אניה, מסטרנטית, התחילה בזמן האחרון לעקוב אחרי תהליך התמותה בתוך המוח של אותם הנוירונים המסומנים בירוק. רואים כאן ביום ה-21 - כמה ימים לפני שמקריבים את העכברים - את שלווחות הנוירונים, רואים שנוירונים התחילו למות. הכלי הזה מאפשר לנו לבחון ולהבין מה קורה אצל אותם עכברים.

מה אנחנו רואים אצל אותם עכברים? רואים כאן עבודה של רן ועינת, שהיא כרגע בחופשת לידה - הם הסתכלו על נוירונים במיקרוסקופיה אלקטרונית, שאתם מכירים, וראינו סוג תמותה מאוד נדיר ומעניין. לא אסביר בדיוק מה ראינו כאן, אבל תאים מתים במספר תהליכים; אולי שמעתם על תהליך האפופטוזה. התהליך שמצאנו כאן אצל חולי גושה הוא לא אפופטוזה, אלא תהליך אחר לחלוטין. עינת ורן מנסים לאפיין ולהבין באמצעות איזה מנגנון תאים מתים אצל חולי גושה.

בואו נדבר מהר מאוד על אפשרויות טיפול, כי אמרנו שהמחלה נגרמת בגלל בעיה גנטית - יש מוטציה בגן, האנזים או החלבון שקודד על ידי הגן מקודד עם מוטציה, והאנזים לא יכול לפרק את התוצר לסובסטרט. מה היינו רוצים לעשות? להחליף את הגן, לקחת את הגן שמקודד חלבון שמפרק ליפיד ולהחליף אותו. לצערנו כרגע הטכנולוגיה הזאת לא עובדת, אתה לא יכול סתם להחליף גן של חולה. זה נכון לגבי כל מחלה, וזה כמובן נכון לגבי מחלת גושה.

אבל יש טיפול שנקרא טיפול באנזים חליפי, ERT - Enzyme Replacement Therapy. זה טיפול שעובד מצוין אצל חולי גושה, אבל לא עובד בכלל אצל חולי גושה עם פגיעה מוחית. למה? כי האנזים הזה לא נכנס לתוך המוח. האנזים, שמוזרק לגוף החולה, כן יודע לתקן כמעט את כל הסימפטומים שאינם מוחיים - גודל הטחול והכבד. את הטיפול הזה מקבלים חולי גושה שהם מספיק חולים, ובכל מדינה יש ועדה שדנה ומחליטה אם אתה מספיק חולה כדי לקבל את האנזים הזה. האנזים מוזרק דרך הווריד, IV, כשכל שבועיים החולה מגיע לבית חולים. במדינות כמו הולנד אפשר לעשות את הטיפול בבית, האחות מגיעה הביתה, אבל לרוב החולים הטיפול נעשה בבית חולים.

למה אמרתי שמקיימים ועדות ובודקים אם אתה מספיק חולה? כי העלות של האנזים לשנה מתקרבת ל-80 מיליון שקל לשנה לפחות מ-200 חולי גושה. יש חולים שמקבלים מינון גבוה יותר, יש חולים שמקבלים פחות. יש ויכוחים אדירים בין רופאי הגושה וחברות התרופות. למשל פרופ' ארי זימרן משערי צדק טוען שאפשר לתת הרבה פחות אנזים ולהוריד את עלות הטיפול. אני לא יכול לשפוט אם הוא צודק או לא, אבל עלות האנזים גבוהה ביותר. בעשור האחרון ישבו אצלי במשרד במוסד למחקר בסיסי הורים שממש בכו אצלי. הם אמרו: מה אתה יכול לעשות? אולי תעזור לנו לפתח אנזים טוב יותר כדי לפתור את הבעיה? זה לא הולך בינתיים.

שלוש חברות קיבלו אישור לספק אנזים לחולי גושה - חברת ג'נזיים שהיו חלוצים בתחום הזה ופיתחו את האנזים, במשך עשר שנים הם היו היחידים בשוק. יש חברה בבוסטון. יש חברת פרוטליקס בכרמיאל, הם יצאו עכשיו לשוק, אפשר לקנות אצלם מניות אבל אני לא יודע אם אני ממליץ... לי אין מניות בכלום. אפשר לקבל את התרופה מהחברה הזאת בכרמיאל; דיברתי עם המנכ"ל שהיה כאן סטודנט, אמרתי לו: עכשיו יש תחרות, אולי תוריד את המחיר כמו שמורידים את מחירי הפלאפונים? לצערי זה לא קורה אצל חולי גושה, כי חברות התרופות השקיעו מאות מיליונים כדי לפתח את האנזים, והן צריכות לקבל החזר על כל ההוצאות. צודקות. אז לא רק שיש בעיות אתיות במחלת

הגושה, יש גם שאלות פיננסיות מאוד-מאוד קשות. לדעתי יש כ-500 חולים בארץ שמקבלים את האנזים, אולי אני טועה, אבל בעולם יש כ-4,000 חולים שמקבלים את האנזים מחברת ג'נזיים, לגבי חברות אחרות אני לא יודע. הייתי בסין לפני כמה שנים, שאלו אם אני יכול לשלוח בקבוק אנזים מישראל כי אין להם כסף.

יש עוד כמה תרופות בדרך, לא אדבר עליהן עכשיו. אראה לכם משהו שעשינו כאן במכון. לפני כמה שנים פגשתי במדרגות את פרופ' ישראל סילמן שהיה מנחה שלי בדוקטורט. כשהייתי אצל סילי הוא התחיל לעבוד עם יואל זוסמן. הוא שאל אותי מה אני עושה, הסברתי לו על מחלת גושה והאנזים, אמרתי לו שאין לנו מבנה פיזי של האנזים. הוא היפנה אותי אל יואל זוסמן ותוך שלוש-ארבע שנים, בעזרת הרבה אנשים, פתרנו את המבנה של האנזים במחלת גושה. מעניין, כי ב-2003 הוצאנו מאמר של שבעה מחברים, שישה מהם כתבו את המאמר כאשר סיימתי את הדוקטורט, המנחה וגם יואל שנשארו חברים במשך 16 שנים, ומאז לא פירסמנו שום דבר... פתרנו את מבנה האנזים, הוא מאוד יקר, חשבתי שיבואו כל החברות, חשבתי שאולי בעזרת מבנה האנזים נוכל להגיע לטיפול אפקטיבי יותר, שנוכל להזריק אותו פעם בחודשיים במקום פעם בשבועיים. פנינו לחברות, הצגנו את המבנה לפני שהוא פורסם, אף אחד לא רצה לשמוע. הם עושים כסף, התרופה עובדת והם לא כל כך מעוניינים לייצר תרופה זולה וטובה יותר. מה לגבי תרופות? אני רוצה להראות לכם סרט. בסרט רואים עכבר אצלנו במעבדה, עכבר חולה גושה, הוא בקושי זז. ולידו רואים עכבר שטופל במשהו. המשהו הזה נותן לנו קצת תקווה שבסופו של דבר נוכל לפתח כיוונים אחרים כדי לעזור לחולי גושה.

אני אסיים. יש לי מעבדה לא קטנה, רק חלק ממנה עוסק במחלת גושה. אתם יכולים לראות בשקופית את אניה, תמר, רן, אנדי, הילה לא היתה, ועינת שהיתה בחופשת לידה. ואם יש לכם שאלות, עדיף שתשאלו אותם. אם בכל מקרה יש שאלות, אפשר. תודה רבה.

(מחיאות כפיים)

רונן: קודם כל תודה לטוני על ההרצאה מאלפת. לפי המסורת שלנו, יש לנו זמן לשאלות חמש דקות.

שאלה: מה ההבדל בגן בין סוג 1, 2, 3 של המחלה?

טוני: לא יודעים. יש מוטציות קצת שונות, אבל משום מה אצל חולים מסוימים יש פגיעה עצבית. אנחנו לא יודעים למה. זו אחת השאלות הקשות. שאלה מצוינת.

שאלה: אתה מוכן להתייחס לאפשרות של ER Therapy אצל חולים עם פגיעה עצבית?

טוני: חצי עולם עובד על זה, אני לא יודע. בסוף זה יעבוד, אני לא יודע מתי זה יקרה.

שאלה: כמה סוגי אנזימים יש שמפרקים את הליפידים? אולי חלק נמצאים במוח וחלק לא?

טוני: שאלה טובה. עד לפני חמש שנים חשבו שאנזים אחד מפרק את הליפיד. עכשיו יודעים שיש שניים. היום דיברתי בסקיפ עם עמית בהולנד כדי לראות אם יש קשר או יחס בין שני האנזימים האלה, שאחראי על פגיעה מוחית או לשינוי של הפגיעה באזורים שונים במוח. אבל זה התגלה רק בזמן האחרון.

שאלה: מדובר על סוג ליפיד אחד?

טוני: בגושה מצטבר סוג ליפיד אחד, עם שינויים קלים. זה מאוד מסובך, כי לחלק הליפידים יש שרשרות באורך שונה. אבל לא ידוע כרגע שום קשר בין הסוגים האלה לבין מחלת הגושה. זה בעיקר ליפיד אחד; ליפיד אחד עם מספר וריאציות קטנות, אבל כנראה הווריאציות לא חשובות.

רונן: תודה רבה.

מחלת גושה – הרצאה של פרופ' טוני פוטרמן
PAGE * MERGEFORMAT2
19.12.2012