



מדוע חשוב כל כך לחקור מחלות נדירות: האם שמעתם על המחלה הזו?

Federica Lupoli^{1*}, Annalisa Pastore²

¹המחלקה לביוטכנולוגיה, כימיה ורוקחות, אוניברסיטת סיינה, סיינה, איטליה
²מכון מוריס ווהל, קינגס קולג' לונדון, לונדון, בריטניה

יש מחלות שמשפיעות על אנשים רבים, וזה, כמובן, רע מאוד. יש גם מחלות נדירות, שרק מעטים סובלים מהן, וזה כבר נשמע חיובי יותר, אבל... לא למי שחולה במחלה. העובדה שהן נדירות אפילו פועלת לרעת החולים, כי חברות תרופות רבות לא מעוניינות להשקיע בפיתוח תרופה שרק מעטים יקנו. במאמר זה תספר לכם פדריקה על החוויה שלה כחולה במחלה נדירה, ותסביר מה גורם למחלה קשה זו ומה אפשר לעשות, אם בכלל, כדי לרפא אותה. אנחנו מקווים שבעתיד תוכלו לעזור לנו למצוא תרופה שתאפשר לפדריקה להחלים.

מבוא

שמי פֶּדְרִיקָה. יש לי מחלה עם שם מסובך: **אֶטְקְסִיית פּרִידֵרִיך** [1]. אטקסיה הוא מצב שבו החולה מאבד שליטה על תנועות הגוף. היא משפיעה על שיווי המשקל, על הקואורדינציה, ועל הדיבור. קיימים סוגים שונים של אטקסיה. הסוג שאני סובלת ממנו קרוי על שם ניקולאוס

סוקרים צעירים

FÁBIO,
גיל: 13



JOÃO VICTOR
גיל: 15



LUIZ CARLOS
גיל: 12



MARCOS
גיל: 14



MARIA FERNANDA
גיל: 14



אֶטַקְסִיָּה (Ataxia)

מחלה הגורמת לאובדן יכולת התנועה.

פרידריך (Friedrich)

שמו של רופא שגילה מחלה הנקראת כיום על שמו – "אטקסיית פרידריך".

גֵּנִים (Genes)

יחידות של חומר תורשתי בתאי הגוף, שבהם נמצאות "הוראות הייצור" שלו.

פרידריך, רופא גרמני שאבחן לראשונה את המחלה בשנים 1863-1877 אצל חמישה חולים שאובחנו אצלם לפני כן בטעות מחלות אחרות עם תסמינים דומים (אך לא זהים) [2].

מהי אטקסיית פרידריך?

ראשית ארגיע אתכם: זוהי אינה מידבקת. היא מחלה שירשתי מהוריי, ושאני עלולה להוריש אותה לילדיי. אסביר למה אני מתכוונת: כפי שאולי ידוע לכם, כל תינוק יורש חצי מהמידע הגנטי שלו (שקובע למשל אם יהיו לו עיניים כחולות או חומות, שיער בלונדי או חום, מה תהיה היכולת השכלית שלו וכו') מאמו, וחצי מאביו. המידע נקרא "גנטי" כי הוא מאוחסן ביחידות קטנות הנקראות **גֵּנִים**. כל גֵּן מכיל הוראות לייצור חלבון מסוים. בזכות החלבונים אנחנו יצורים חיים ומתפקדים, וכל חלבון ממלא תפקיד מיוחד בתא. הגנים מסודרים במבנים הנקראים כרומוזומים. בכל תא בגוף האדם יש 23 זוגות כרומוזומים – כרומוזום מהאב וכרומוזום מהאם בכל זוג.

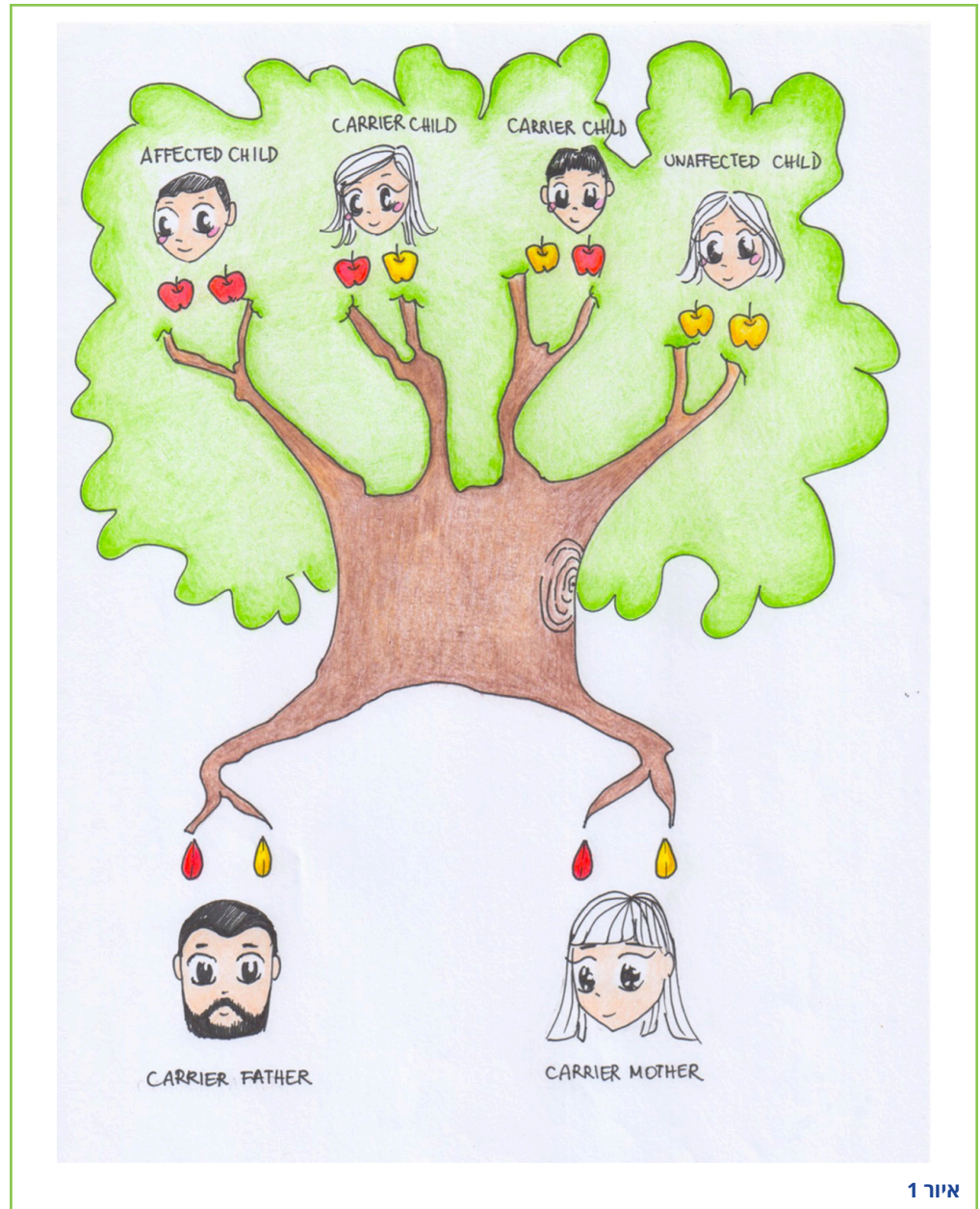
אנחנו יורשים כרומוזומים משני הורינו, כך שכל אחד מאיתנו הוא יחיד במינו. כלומר, בזכות התהליך הזה, כל אחד מאיתנו יורש תכונות מסוימות (למשל צבע שיער או עיניים) מאמו, ואחרות מאביו. חשוב שכל הורה יורש לצאצא רק חצי מהמידע הגנטי, כי שני החצאים יוצרים אדם אחד. מה קורה כשהכרומוזומים של האב ושל האם מכילים מידע שונה? איך הגוף מחליט באיזה מהם להשתמש? האם לתינוק יהיו, למשל, עיניים כחולות כמו לאמא או חומות כמו לאבא, והאם יהיה לו שיער חום או בלונדי? בדרך כלל אחת התכונות פחות "חזקה" מהשנייה. היא נקראת "תכונה רצסיבית", והיא יכולה להתקיים אצל אדם בלי להיראות (להתבטא). במקרה כזה אומרים שהאדם הוא נֶשֶׂא של התכונה. תכונה רצסיבית מתבטאת רק אצל מי שירש אותה משני ההורים, ולא רק מאחד.

אבל המידע הגנטי לא קובע רק מה יהיה צבע השיער או העיניים. יש גֵּנִים השולטים בתפקודים חיוניים של הגוף. אם בגנים כאלה יש פגם קטן (מוטציה), הדבר עלול לשבש פעולות חיוניות בגוף וכך לגרום למחלה. אם הגֵּן הוא רצסיבי והילד יורש אותו רק מהורה אחד, הוא יהיה נשא של המחלה, אך לא יחלה בה ולא יסבול מהתסמינים. אבל אם הוא יורש גֵּן כזה משני הוריו, הוא יחלה במחלה. כפי שאפשר לראות באיור 1, אם שני ההורים נֶשֶׂאים של גֵּן רצסיבי, יש סיכוי של 1 מתוך 4 שלילדם יהיו שני גנים כאלה. ילד שירש שני גנים פגומים יחלה במחלה, למרבה הצער.

אטקסיית פרידריך היא מחלה רצסיבית כזו, והיא נגרמת בגלל מוטציה בחלק של גֵּן מסוים הנקרא FXN. הגן הזה זוהה ב-1996, אחרי שנים רבות של מחקר [3]. לרוע מזלי, שני הוריי היו נשאים של FXN עם מוטציה, ואני ירשתי אותו משניהם. אדם אחד או שניים מתוך 50,000 סובלים ממחלה זו. זהו הסוג הנפוץ ביותר של אטקסייה תורשתית [4, 5]. היא נחשבת למחלה נדירה כי יש מחלות רבות אחרות שהן הרבה יותר נפוצות ממנה, למשל סרטן או סוכרת. אבל אם נדמה לכם שרק מעט אנשים חולים בה, חשבו כמה מהם נמצאים, למשל, בערים כמו לונדון, ניו יורק או מקסיקו סיטי, שיש בהם מיליוני תושבים. בכל מקרה, ודאי תבינו שמבחינתי לא משנה עד כמה המחלה נחשבת "פחות חשובה" מאחרות: אטקסיית פרידריך קרתה **לי**.

איור 1

כיצד תכונות עוברות בירושה. התכונות מועברות מדור לדור לפי ההוראות שבגנים. כל הורה מוריש לכל ילד מחצית מהגנים שלו/שלה, ובכל ילד, מחצית מהגנים הם מאמו ומחציתם מאביו. אם הגן "דומיננטי", התכונה שנגרמת מן זה תופיע אצל הילד גם אם קיבל את הגן רק מהורה אחד. אם הגן "רצסיבי", התכונה תופיע רק אם הילד ירש גן כזה מהאם וגם מהאב. המשמעות היא שלזוג הורים שהם נשאים של גן רצסיבי יש סיכוי של 1 מ-4 להוליד ילד שבו תופיע התכונה הרצסיבית (כמו צבע עיניים, צורת האף או מחלה גנטית).



איור 1

מה התסמינים?

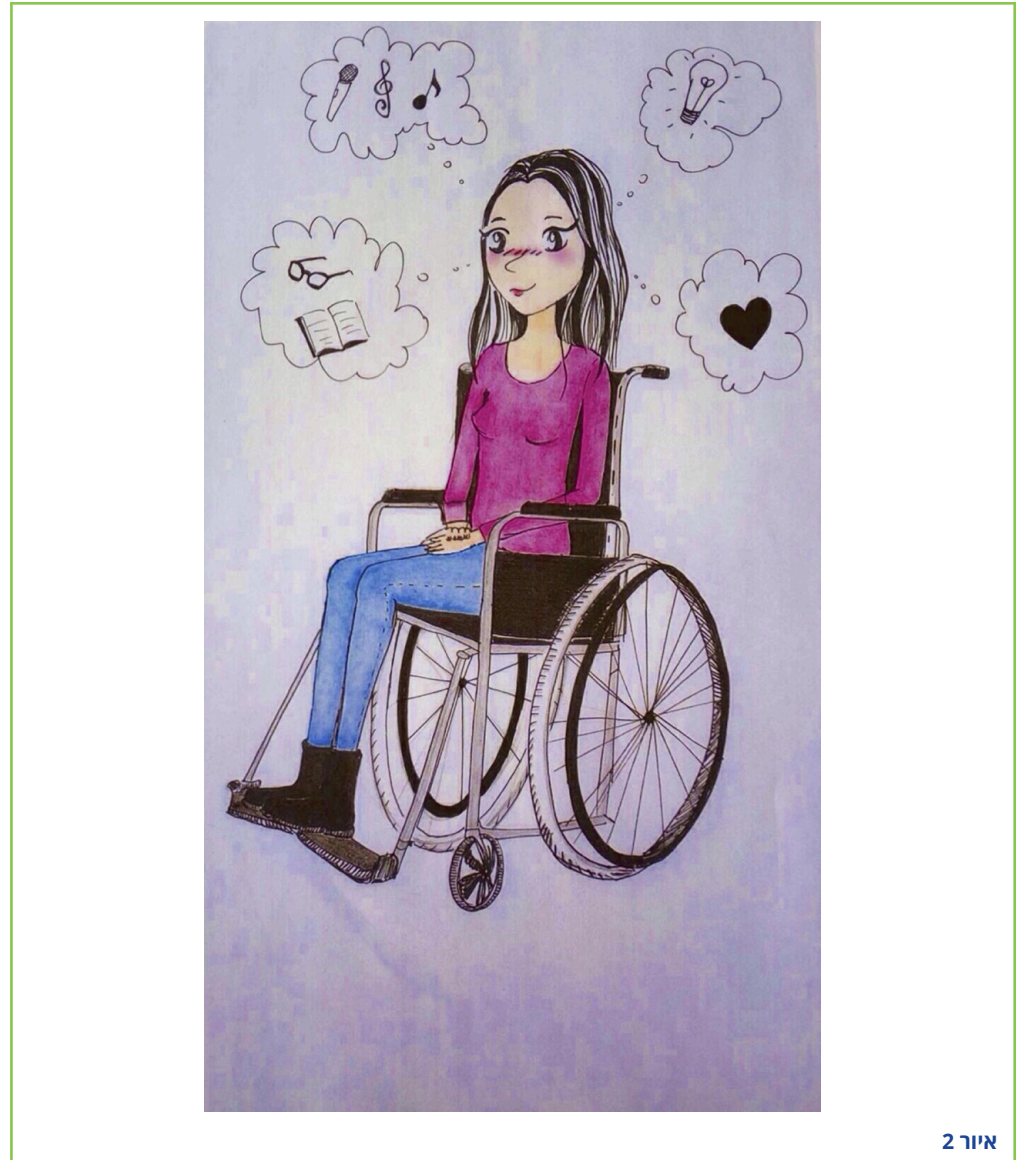
אטקסיית פרידרייך היא אחת מהמחלות הניווניות של מערכת העצבים. המילה "ניונית" פירושה שתסמיני המחלה הולכים ומחמירים עם הזמן. מהם התסמינים האלה? אף על פי שהגורם למחלה נמצא בעיקר במערכת העצבים, התסמינים משפיעים על איברים אחרים בגוף, ביניהם השרירים והלב. התסמינים הטיפוסיים הם חוסר יציבות וסירבול בהליכה, ובעיות בתיאום תנועות הגוף. עקמת של עמוד השדרה מתפתחת בדרך כלל עוד לפני בעיות הקואורדינציה. במקרים נדירים יותר יש הגדלה של הלב לפני שמופיע סירבול בתנועה. עם התפתחות המחלה השרירים נחלשים, ורוב החולים מתחילים בשלב מסוים להזדקק לכיסא גלגלים (איור 2). בגלל אובדן הקואורדינציה, הם מתחילים להתקשות אפילו בפעולות פשוטות כמו דיבור, אכילה, צחצוח שיניים, הסתרקות וכתובה. יש איברים המושפעים יותר מאחרים.

מחלות ניווניות של מערכת העצבים (Neurodegenerative diseases)

מחלות הגורמות לשיבוש הולך ומחמיר של מערכת העצבים.

איור 2

חולה טיפוסית באטקסיית פרידריך, בכיסא גלגלים. החולים במחלה נראים בתחילה בריאים, אבל עם הזמן הם מאבדים את היכולת ללכת. הרגשות, המחשבות, הרצונות והשאיפות שלהם לא משתנים, אבל הם מפתחים נכות.



איור 2

המחלה אינה משפיעה על החושים, כך שהחולים עדיין מרגישים מגע, כאב, קור וחום – אבל בעיכוב מסוים, כי המחלה משנה את המהירות שבה העצבים מוליכים אותות. לכן חולי אטקסיית פרידריך מרגישים לפעמים את התחושה באיחור של חצי שנייה, אבל עוצמת התחושה לא משתנה.

הגיל שבו התסמינים מופיעים לראשונה, וגם חומרת התסמינים, שונים מאדם לאדם. אצל רוב החולים, הם מופיעים לראשונה בגיל ההתבגרות. אני עצמי הייתי רק בת תשע כשהופיע הסימפטום הראשון – בעיית לב. בגיל 13 התחלתי להתקשות בהליכה, אבל עדיין לא הצלחתי לאבחן ממה אני סובלת. האבחון הגיע רק בהמשך, בזכות בדיקה גנטית. כפי שאתם רואים, חשוב מאוד לבצע בדיקות כאלה – אבל כדי לדעת מה לבדוק צריך לדעת קודם באיזה גן מדובר. לא בכל המקרים זה ברור, ואני מכירה תודה עצומה לחוקרים שגילו את הגן FXN.

אפילו אחרי שאובחנתי סוף-סוף, ידעתי רק את שם המחלה שלי: אטקסיית פרידריך. באותן שנים האינטרנט עדיין לא היה בשימוש נרחב כמו היום, ולא הייתה לי גישה קלה אליו. ידעתי

רק שיש לי "הצטברות של ברזל בתאים", מה שאכן נכון. הייתי סקרנית מאוד ורציתי לדעת כמה שיותר. התחלתי לשאול את הוריי הרבה שאלות, שאת התשובות עליהן הם לא ידעו (או טענו שאינם יודעים). התחלתי לחקור בכוחות עצמי ולנסות לגלות את הגורמים למחלה, שעניינו אותי הרבה יותר מהתסמינים: את התסמינים הרי חוויתי כבר בעצמי. במקום זאת התמקדתי בגילוי הגורמים למחלה – וזה היה הצעד הראשון בהתמודדות שלי איתה.

מה גורם לאטקסיית פרידרייך?

מה קורה כאשר יש מוטציה בגן FXN? זה אולי נשמע מוזר, אבל המחלה נגרמת כשחסר בגוף חלבון מסוים. אסביר למה אני מתכוונת. בבשר (כלומר גם בשרירים שלנו), בביצים, ובמזונות רבים אחרים שאנחנו אוכלים, יש כמות גדולה של חלבונים. אבל לא כל החלבונים דומים זה לזה. בגוף האדם יש בין 20,000 ל-25,000 סוגים שונים של חלבונים. כל חלבון מבצע תפקיד משלו, כמו עובד בחברה. בכל חברה יש לכל עובד ועובדת תפקיד אחד לפחות, וחשוב שכל עובד יבצע את תפקידו כדי שגם העמיתים שלו יוכלו לתפקד בצורה תקינה. אצל חולי אטקסיית פרידרייך עם מוטציה בגן FXN, חסר רק "עובד" אחד במערכת – חלבון בשם פֶרְטֶקְסִין. גופם מייצר פרטקסין, אבל לא בכמות מספקת. מתברר שזה חלבון חשוב מאוד, כי לחסרונו יש השפעות חמורות כל כך – אבל עד שהתגלה הגן FXN, איש לא שם לב לקיומו של החלבון הזה! נשאלת כמובן השאלה מה בעצם תפקידו של הפרטקסין. הנושא הזה עדיין שנוי במחלוקת – כלומר, במילים פשוטות, אף אחד עדיין לא יודע.

גם אחרי עשרים שנות מחקר הדרך עוד ארוכה, אבל עכשיו אנחנו כבר יודעים כמה עובדות על פרטקסין. ראשית, הוא נמצא בכל תאי הגוף. רמות הפרטקסין הגבוהות ביותר נמצאות בלב ובחוט השדרה, ורמות פחות גבוהות נמצאות במוח, בכבד, בשרירים ובלבלב. פרטקסין משתתף לפחות בסוג אחד של תהליך תאי. התהליך המסוים הזה מייצר אנרגיה, שבלעדיה אין לנו אפשרות לחיות. בתהליך יצירת האנרגיה אנחנו משתמשים בכמה סוגי "דלק", ביניהם מולקולות הנקראות צבֵרִי ברזל-גופרית. אלה הם מקבצים של אטומי ברזל וגופרית המסודרים בצורות גיאומטריות שונות. יש להם שני מצבים והם יכולים לעבור ביניהם, כמו מתגי חשמל. המעבר ממצב למצב מייצר אנרגיה. בדרך כלל, צבֵרִי ברזל-גופרית צמודים לחלבונים, הנושאים אותם איתם ומשתמשים בהם בשעת הצורך. זוהי צורה מתוחכמת שגופנו פיתח לאחסן את היסודות האלה ולהפיק מהם אנרגיה כשנדרש. אבל הגוף צריך גם לייצר את הצבֵרִים האלה. יש בגופנו מנגנונים מיוחדים למטרה זו, מין פס ייצור המורכב מחלבונים שונים [6]. פרטקסין הוא כנראה חלק חשוב מפס הייצור הזה [7, 8] והוא משמש מין "רמזור": הוא מסמן לגוף שצריך לייצר צבֵרִים חדשים, או שהצטברה כמות גדולה מדי וצריך להפסיק את הייצור (איור 3). התפקיד הזה חיוני, כי ברזל וגופרית הם יסודות חיוניים, אבל גם רעילים מאוד. בכמויות גדולות מדי הם יוצרים משקעים העלולים להזיק לתאים שמכילים אותם. זה מה שקורה אצל חולי אטקסיית פרידרייך.

האם יש תרופה למחלה?

הלוואי והייתה. חולי אטקסיית פרידרייך מופנים לטיפולים כמו פיזיותרפיה, למשל, כי הם מאטים את קצב ההתפתחות של המחלה. אבל פיזיותרפיה רק מקלה על המחלה ואינה מרפאת אותה. סביר להניח שאפשר למצוא מולקולה שתמלא את מקום הפרטקסין, או לגלות שיטות לגרום

צבֵרִי ברזל-גופרית (Iron-sulfur clusters)

מולקולות קטנות המורכבות מאטומי ברזל וגופרית, מסודרים בצורות גיאומטריות שונות – מלבנים, ריבועים, או צורות מורכבות יותר.

איור 3

תפקידו של הפרטקסין בתא. חלבון זה משמש כ"רמזור" שמסמן לתא מתי לייצר צברי ברזל-גופרית ומתי להפסיק.



איור 3

לגוף לייצר עוד פרטקסין, וכך לפתח תרופות לחולי אטקסיה. מחקרים בכיוונים אלה קיימים כיום, אבל הבעיה היא שקשה לגרום לגוף לקבל חלבונים מבחוץ. הגוף נוטה לחשוך בגופים זרים ולהשמיד אותם, או לפרק אותם כדי לייצר מהחלקים חלבונים אחרים. גם תכנות-מחדש של מנגנון ייצור הפרטקסין הוא לא משימה פשוטה.

עכשיו אתם יודעים הכל על המחלה הזו, שהיא נדירה עד כדי כך שרוב האנשים לא מודעים לקיומה. אבל אולי אתם עדיין שואלים את עצמכם: האם אטקסיית פרידריך משפיעה על היכולת השכלית? כלל וכלל לא! רק הגוף משתנה. החשיבה, האינטליגנציה, תחומי העניין, התחביבים והרצונות נשארים כפי שהיו. אני, למשל, בת 22 כיום, והחלום שלי לא השתנה מאז שהייתי ילדה: להבין למה ואיך הדברים קורים, ולהתמקד במיוחד בנושא אחד – אטקסיית פרידריך.

תודות

הכותבות מודות לקיירה פאטרנו על האיורים, ולגרי ניקולאי שהנחתה את פדריקה ותמכה בה בזמן כתיבת התזה לתואר השני. MRC מימנה חלק מהמחקר שתואר במאמר זה.

מקורות

1. Pastore, A., and Puccio, H. 2013. Frataxin: a protein in search for a function. *J. Neurochem.* 126:43–52. doi: 10.1111/jnc.12220
2. Friedreich, N. 1863. Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge [About degenerative atrophy of the spinal posterior column]. *Arch. Pathol. Anat. Phys. Klin. Med.* 26:391–419.
3. Campuzano, V., Montermini, L., Moltó, M. D., Pianese, L., Cossée, M., Cavalcanti, F., et al. 1996. Friedreich ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 271:1423–7. doi: 10.1126/science.271.5254.1423
4. Pandolfo, M., and Pastore, A. 2008. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J. Neurol.* 256(Suppl 1):9–17. doi: 10.1007/s00415-009-1003-2
5. Chiang, S., Kovacevic, Z., Sahni, S., Lane, D. J., Merlot A. M., Kalinowski, D. S., et al. 2016. Frataxin and the molecular mechanism of mitochondrial iron-loading in Friedreich's ataxia. *Clin. Sci. (Lond.)* 130:853–70. doi: 10.1042/CS20160072
6. Maio, N., and Rouault, T. A. 2015. Iron-sulfur cluster biogenesis in mammalian cells: New insights into the molecular mechanisms of cluster delivery. *Biochim. Biophys. Acta.* 1853:1493–512. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.09.009
7. Adinolfi, S., Iannuzzi, C., Prischi, F., Pastore, C., Iametti, S., Martin, S. R., et al. 2009. Bacterial frataxin CyaY is the gatekeeper of iron-sulfur cluster formation catalyzed by IscS. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16:390–6. doi: 10.1038/nsmb.1579
8. Prischi, F., Konarev, P. V., Iannuzzi, C., Pastore, C., Adinolfi, S., Martin, S. R., et al. 2010. Structural bases for the interaction of frataxin with the central components of iron-sulfur cluster assembly. *Nat. Commun.* 1:95. doi: 10.1038/ncomms1097

פורסם אונליין: 31 בינואר 2019

נערך על ידי: Sabine Kastner, Princeton University, USA

ציטוט: Lupoli F and Pastore A (2019) מדוע חשוב כל כך לחקור מחלות נדירות: האם שמעתם על המחלה הזו? *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2017.00003-he

תורגם והותאם:

Lupoli F and Pastore A (2017) Why Studying Rare Diseases is So Important: Do You Know of This Disease? *Front. Young Minds* 5:3. doi: 10.3389/frym.2017.00003

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

COPYRIGHT © Lupoli and Pastore 2017. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים (ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרים צעירים

13 גיל: FÁBIO

הי! אני לומד בכיתה ח' בבית הספר Equilíbrio. המקצועות שאני אוהב הם מתמטיקה, מדעים והיסטוריה. אני נהנה לשחק טניס, לבנות רובוטים, ולפתח תוכנה. אני גם מבלה חלק מזמני החופשי בצפייה ביו-טיוב ובמשחקי מחשב.



15 גיל: JOÃO VICTOR

שלום! אני בן 15 ולומד בכיתה ט'. נולדתי בז'בוטיקבל שבברזיל ואני עדיין חי בה. אני אוהב ללמוד, לקרוא, ולשחק משחקי וידאו. התחביב האהוב עליי הוא כדורגל.



12 גיל: LUIZ CARLOS

שמי לואיס קרלוס. אני בן 12 ולומד בכיתה ו' בבית הספר Equilíbrio. אני ממש נהנה ללמוד מתמטיקה, מדעים, ספרדית ואנגלית. התחביבים האהובים עליי הם כדורגל, משחקי וידאו, ורכיבה על סקייטבורד. אני גם אוהב טיולים ארוכים ברגל עם החברים והמשפחה.



14 גיל: MARCOS

הי! שמי מרקוס ואני בן 14. אני גר בז'בוטיקבל שבברזיל ולומד בבית הספר Equilíbrio. אני אוהב מאוד את בית הספר, ולומד בכיתה ט'. אני אוהב ספורט ואני משחק כדורגל ושוחה. התחביבים שלי הם, בין השאר, בישול, ובילוי עם חברים.



14 גיל: MARIA FERNANDA

הי! שמי מריה פרננדה ואני בת 14. אני גרה בז'בוטיקבל שבברזיל ולומדת בכיתה ט' בבית הספר Equilíbrio. יש לי הורים יקרים, שני אחים, וכלב. הייתי רוצה להיות רופאה. אני חברותית מאוד, ואוהבת מאוד לרקוד נ'אז, לשמוע מוסיקה, ולבלות עם חברים.



הכותבים

FEDERICA LUPOLI

אני סטודנטית לתואר שלישי. למדתי כימיה, ואני מתעניינת במיוחד בביוכימיה. החלום שלי הוא לחקור חלבונים, ובייחוד חלבון אחד: פֶּרְטֶקְסִין. שמעתי את השם הזה מאז גיל 11, כי הסבירו לי שאין לי מספיק מהחלבון הזה, אבל התחלתי להבין מה הוא עושה רק לפני כמה שנים, כשהתחלתי לעבוד על המחקר שלי לתואר הראשון. המטרה שלי לטווח הקצר היא להשלים תואר שלישי, דבר שיאפשר לי להבין יותר על החלבון הזה ולפתח קריירת מחקר. אני עדיין צעירה, ועולם המחקר חדש ומקסים בעיניי: אין לי ניסיון בו, אני רק בתחילת דרכי, ואני מרגישה כמו חוקרת ארצות שמגלה ארץ מרתקת ולא-נודעת.

*federica1204@icloud.com



**ANNALISA PASTORE**

למדתי כימיה, ואני נוסעת בכל רחבי העולם כדי לעשות את העבודה שלי. תפקידי הוא לגלות מה הצורה של חלבונים שונים, כי האופן שבו חלבונים מסודרים במרחב קובע מה הם עושים בתוך הגוף האנושי. אני אוהבת מאוד את עבודתי. לפני עשרים שנה התחלתי במקרה לעבוד על חלבון מסוים, פרטקסין, כי הוא קשור למחלה מסוימת. עד היום אני עדיין חוקרת אותו, והוא יותר ויותר מעניין בעיניי. החלום שלי הוא להבין מה תפקידו של הפרטקסין ומדוע הוא חשוב עד כדי כך שאנחנו נעשים חולים אם אין לנו כמות מספקת ממנו.

Hebrew version
provided by

מזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

