








מגבלות אפשריות	יתרונות	חוקרים	איך זה עובד	הגישה
טיפולים המכוונים לֶגֶן MECP2				
<p>יכול לגרום לרמות גבוהות מדי של MECP2 בתאים שעשויים להיות מזיקים</p> <p>ריפוי גנטי חייב להיות בעל יכולת לחדור את מחסום המוח ומכוון למספר רב של תאים</p> <p>אין עדיין ריפוי גנטי מאושר על ידי ה-FDA בארה"ב</p>	<p>תוקף את הגורם הבסיסי לרט ולכן בעל הפוטנציאל הרב ביותר להשפיע על הסימפטומים</p> <p>מחקרים בבעלי חיים שפורסמו מראים היפוך של סימפטומים מסוימים בנקבות של עכברי רט בוגרות</p>	<p>קבוצת מומחים בתחום הריפוי הגנטי: גייל מנדל, סטיוארט קוב, סטיב גריי ובריאן קספר (פרה-קליני)</p> <p>גימס יובנקס (פרה-קליני)</p> <p>ז'אן-כריסטוף רו (פרה-קליני)</p>	<p>הכנסת גן MECP2 בריא לתוך התאים</p>	<p>ריפוי גנטי</p>
<p>התרופות חייבות להיות חודרות מחסום המוח ומכוונות למספר גדול של תאים</p> <p>קיים פוטנציאל לביטוי מוגבר של גנים אחרים על כרומוזום ה-X</p>	<p>תוקף את הגורם הבסיסי לרט ולכן בעל הפוטנציאל הרב ביותר להשפיע על הסימפטומים</p> <p>אינו גורם ליותר מדי MECP2 ולכן המינון לא מהווה בעיה</p>	<p>בן פילוט, בראיין רוט טרי מגנוסון (גילוי)</p> <p>טוני בדלוב, מריסה ברטלומי (גילוי)</p> <p>גיני לי (גילוי)</p> <p>רודולף גיאניש (גילוי)</p> <p>מייקל גרין. מנסה להפעיל את כל כרומוזום ה-X (גילוי)</p>	<p>מציאת מרכיבים ייחודיים להפעלת כרומוזום X</p>	<p>הפעלת MECP2 על כרומוזום ה-X הלא פעיל</p>
<p>התרופה עשויה להפחית את חומרת המחלה אבל לא לחסל את המוטציה</p> <p>התרופות חייבות להיות חודרות מחסום המוח ומכוונות למספר גדול של תאים</p> <p>יעבוד רק על שליש מהמוטציות הידועות</p> <p>עד כה, היעילות של גישה זו במחלות אחרות הינה נמוכה יחסית</p>	<p>תוקף את הגורם הבסיסי לרט ולכן בעל הפוטנציאל הרב ביותר להשפיע על הסימפטומים</p> <p>אינו גורם ליותר מדי MECP2 ולכן המינון לא מהווה בעיה</p>	<p>פיטר הופקה, טימור בזוב (פרה-קליני)</p> <p>גיפרי נואל, קרולין שאנן אנדרו נאפר (פרה-קליני)</p>	<p>לאפשר את התרגום של החלבון MeCP2 למרות מוטציות העצר (מוטציות שמסתיימות ב-X)</p>	<p>תרופות הקוראות מעל מוטציות העצר</p>

מגבלות אפשריות	יתרונות	חוקרים	איך זה עובד	הגישה
גורמי גדילה וגישות המגבירות גורמים מעוררי צמיחה במוח				
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>תוצאות שלב 1 שפורסמו מראות שהתרופה נסבלת היטב</p> <p>תוצאות שלב 1 שפורסמה הראו שיפורים צנועים ולא עקביים</p> <p>אם תאושר עבור תסמונת רט ככל הנראה תשמש רק עבור ילדים טרום גיל ההתבגרות</p> <p>הזרקה</p>	<p>תוצאות שלב 1 שפורסמו מראות שהתרופה נסבלת היטב</p> <p>IGF1 מפעיל מסלולים היכולים לספק תועלת טיפולית</p> <p>התרופה מאושרת</p>	<p>סור מרינגנקה (פרה-קליני)</p> <p>פיני גיוארגו (שלב 1)</p> <p>וולטר קאופמן (שלב 1)</p> <p>וולטר קאופמן (שלב 2)</p>	<p>מתווך גדילה</p>	<p>IGF1</p> <p> המחקר הסתיים</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>אין מחקרים התנהגותיים שפורסמו במודלים של עכברי רט</p> <p>הזרקה</p>	<p>התרופה מאושרת</p>	<p>אנדרו פיאפר (פרה-קליני)</p> <p>רות ארנון , אהרוני רינה (פרה-קליני)</p> <p>סשה דיוקין</p> <p>ברוריה בן זאב הופסק</p>	<p>מעלה BDNF</p>	<p>קופאקסון של טבע Copaxone</p> <p> המחקר הסתיים</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>מינון גבוה של התרופה יכול להשפיע על תפקוד מערכת החיסון</p> <p>אין נתונים לשימוש בילדים</p>	<p>התרופה מאושרת במבוגרים</p> <p>התרופה ניתנת דרך הפה וחודרת את מחסום המוח</p>	<p>יוואס אלן ברדה (פרה-קליני)</p> <p>פיטר וובר (שלב 1) (שלב 2)</p>	<p>מעלה BDNF</p>	<p>פינגולימוד של נוברטיס Finglomod</p> <p> המחקר הסתיים</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p>	<p>ספציפי מאוד</p> <p>חודר מחסום המוח</p>	<p>דיוויד כץ, פרנק לונגו (פרה-קליני)</p>	<p>מפצה על רמות BDNF מופחתות על ידי הפעלת קולטן BDNF</p>	<p>LM22A-4</p>

מגבלות אפשריות	יתרונות	חוקרים	איך זה עובד	הגישה
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p>	<p>מחקרים שנעשו בבעלי חיים שפורסמו מראים שיפור צנוע בתוחלת החיים ויכולות מוטוריות</p>	<p>לורנט ווילארד (פרה-קליני)</p> <p>חברת Raptor Pharmaceuticals (פרה-קליני)</p>	<p>מעלה BDNF</p>	<p>RP103</p>
תרופות מולקולה קטנה המווסתות פעילות הקולטן במוח				
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>מינונים גבוהים יכולה לגרום להזיות</p> <p>לא ידועה ההשפעה לטווח ארוך בשימוש כרוני</p> <p>הזרקה</p>	<p>נתונים ראשוניים מצביעים שחשיפה קצרה של קטמין מתקן סימפטומים של תסמונת רט בעכברי מעבדה</p> <p>עניין רב בקטמין בגלל יתרונותיו במצבי דיכאון והפרעות מנטליות אחרות</p> <p>חודר מחסום המוח</p> <p>התרופה מאושרת</p>	<p>דיוויד כץ (פרה-קליני)</p> <p>מיכאלה פיגוליני (פרה-קליני)</p> <p>דיוויד כץ (שלב 2) בשבעה מרכזים בארה"ב</p>	<p>חוסם ארעי של קולטני NMDA</p>	<p>מינון נמוך של קטמין</p> <p>מגייסים נבדקים</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>דיווח על תוצאות המחקר הפתוח מופיע באתר : ClinicalTrials.gov אינן מראות השפעה משמעותית מבחינה סטטיסטית על מדד התוצאה העיקרי</p> <p>חוסם NMDA חלש</p> <p>אין מחקרים שנעשו בבעלי חיים שפורסמו</p> <p>העבודה החלה בשנת 2004 - עדיין אין פרסום</p>	<p>התרופה מאושרת</p> <p>חודר מחסום המוח</p>	<p>סקו ביי ניידו</p>	<p>חוסם קולטני NMDA</p>	<p>Dextromethorphan</p> <p>המחקר הסתיים</p>

מגבלות אפשריות	יתרונות	חוקרים	איך זה עובד	הגישה
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p>	<p>ספציפי מאוד (ולכן פחות סיכוי לתופעות לוואי)</p> <p>חודר מחסום המוח</p>	<p>חברת Mnemosyne Pharmaceuticals , מיכאלה פיגוליני (פרה-קליני)</p>	<p>חוסם תת סוגים של קולטני NMDA</p>	<p>SNRM</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p>	<p>מחקרים פרה קליניים מראים כי הפעלת קולטנים 5HT1a משפרת את דפוס הנשימה אצל עכברים</p> <p>התרופה דרך הפה חודרת מחסום המוח</p>	<p>גיון ביסונט , ג'וליאו פטון (פרה-קליני)</p> <p>חברת Newron Pharmaceuticals (שלב 2)</p>	<p>מפעיל קולטן סרוטונין 5HT1a</p>	<p>Sarizotan</p> <p>מגייסים נבדקים</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p>	<p>מחקרים פרה קליניים מראים כי הפעלת קולטנים 5HT1a משפרת את דפוס הנשימה של עכברים</p> <p>התרופה דרך הפה חודרת מחסום המוח</p>	<p>גיון ביסונט , ג'וליאו פטון (נבחן שלב 2)</p> <p>חברת Neurolix (פרה-קליני)</p>	<p>מפעיל קולטן סרוטונין 5HT1a</p>	<p>NLX-101</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>Desipramine יכול לגרום הפרעות קצב הלב. FDA פרסם אזהרה</p> <p>העבודה החלה בשנת 2008 – עדיין אין פרסום</p>	<p>מחקרים שנעשו בבעלי חיים מראים כי העלאת רמות נוראדרנלין מסייעת לשמור על קצב נשימה נורמלית במודלים של עכברי רט</p> <p>אושרה תרופה (דיכאון)</p> <p>התרופה דרך הפה וחודרת מחסום המוח</p>	<p>לורנט וילארד (פרה-קליני)</p> <p>ג'ראגד אילר, ג'וזט מנסיני (שלב 2)</p>	<p>מגביר רמות נוראדרנלין</p>	<p>Desipramine</p> <p>המחקר הסתיים</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>רעילות ברשתית. איסור על שימוש כרוני</p>	<p>תרופה מאושרת ובשימוש לאפילפסיה</p> <p>חודר מחסום המוח</p>	<p>הודא זוגאבי (פרה-קליני)</p>	<p>מגביר רמות גאבא. מוליך עצבי קריטי לתפקוד המוח. נמצא ברמות נמוכות במודלים של עכברי רט</p>	<p>Vigabatrin</p>

מגבלות אפשריות	יתרונות	חוקרים	איך זה עובד	הגישה
גישות אחרות				
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>אין מחקרים שנעשו בבעלי חיים שפורסמו</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p> <p>אין נתונים לשימוש בילדים</p>	<p>התרופה דרך הפה חודרת מחסום המוח</p>	<p>גיפרי נואל, אלן פרסי ארתור בייסנג, חברת Neuren Pharmaceuticals</p>	<p>תרופה אנטי דלקתית המפחיתה ניוון עצבי בעקבות פגיעה</p>	<p>NNZ-2566</p> <p>המחקר הסתיים </p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>לא ידוע האם כל קבוצת גיל תפיק תועלת</p> <p>לא ידוע איזה מסלול של כולסטרול אינו תקין בתסמונת רט</p>	<p>מסלול כולסטרול ידוע היטב תרופה מאושרת FDA וזולה.</p> <p>תרופות רבות העובדות על מסלול כולסטרול, מלבד לסטינים, זמינות לבדיקה</p>	<p>מוניקה ג'סטס (פרה-קליני)</p> <p>סשה דיוקוץ</p>	<p>חוסר איזון בסינטזה של כולסטרול עשוי לתרום לתסמינים של תסמונת רט</p>	<p>סטטינים</p> <p>המחקר הסתיים </p>
<p>ההשפעה של התרופות מוגבלת לסימפטומים מסויימים</p> <p>מעכבי טופואיזומראז הינן תרופות כימותרפיות ולכן הן רעילות ולא תמיד מצליחות לעבור את מחסום המוח</p>	<p>טיפול בשורש הבעיה (תפקוד עצבי לקוי בתסמונת רט) ולא רק בסימפטומים.</p> <p>קיימות תרופות שניתן לבדוק על מודלים של עכברים. במעבר למחקר קליני יהיה צורך להתמודד עם הרעילות של התרופות.</p>	<p>מייקל גרינברג, סשה נלסון (פרה-קליני)</p>	<p>תפקידו של חלבון MeCP2 הוא להפחית ביטוי של גנים ארוכים. בתסמונת רט עקב חסר בחלבון יש ביטוי יתר לגנים הללו. תרופה שתדע להוריד את רמת ביטוי הגנים הארוכים תגרום לאיזון המצב.</p>	<p>תרופות מתקנות ביטוי גנים ארוכים כדוגמת מעכבי טופואיזומראז</p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p> <p>לא פורסמו תוצאות מחקר בבעלי חיים</p>	<p>התרופה דרך הפה חודרת מחסום המוח</p>	<p>לא ידוע (פרה-קליני)</p> <p>חברת Revive Threapeutics (פרה-קליני)</p>	<p>מידע לא זמין</p>	<p>REV-003 Tianeptine</p>

<u>מגבלות אפשריות</u>	<u>יתרונות</u>	<u>חוקרים</u>	<u>איך זה עובד</u>	<u>הגישה</u>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>תוצאות שלב 2 לא שיפרו מדדים עיקריים של סולם חומרת תסמונת רט</p> <p>לא פורסמו תוצאות מחקרים שנעשו בבעלי חיים</p> <p>התרופה עדיין לא אושרה – לוח זמנים ארוך לפיתוח</p>	<p>התרופה דרך הפה חודרת מחסום המוח</p> <p>תוצאות שלב 2 מראות שהתרופה נסבלת היטב וגדל היקף הראש של הנבדקות</p>	<p>ג'וסף האייק, חברת Edison Pharmaceuticals</p>	<p>יש עדויות של תפקוד מיטוכונדריאלי לקוי בתסמונת רט. התרופה פותחה למחלות מיטוכונדריאליות</p>	<p>EPI-743</p> <p>המחקר הסתיים </p>
<p>התרופה אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p>	<p>תרופה בטוחה ונמצאת בפיתוח עבור מחלות אחרות</p> <p>ממצאים פרה-קליניים מעודדים.</p>	<p>גבריאלה רונט (פרה-קליני)</p> <p>ברוריה בן זאב (שלב 2)</p> <p>דניאל טרקנינו (שלב 2)</p>	<p>יש עדויות של תפקוד מיטוכונדריאלי ומטבולי לקוי בתסמונת רט. טריהפטנוהין משקם חוסר איזון מטבולי ומתגבר ייצור אנרגיה.</p>	<p>טריהפטנוהין</p> <p>מגייסים נבדקים </p>

שלב הפיתוח

גילוי = מדע בסיסי

פרה קליני = עבודה בבעלי חיים

שלב 1&2 = ניסויים בבני אדם

פרוצדורות רפואיות				
<p>אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>הליך פולשני</p>	<p>פרוצדורה מאושרת לטיפול בהפרעות רבות</p>	<p>הודא זוגאבי (פרה-קליני) גיימס לייטר (פרה-קליני) זילונג צ'יו (פרה-קליני)</p>	<p>נמצא בשימוש בפרקינסון, OCD, דיכאון, דיסטוניה והפרעות נוירולוגיות אחרות. יכול להיות ישים עבור תסמונת רט</p>	<p>גירוי מוחי עמוק</p>
<p>אינה מטפלת בסיבה הבסיסית של ההפרעה ולכן ההשפעה עלולה להיות מוגבלת לקבוצת משנה של סימפטומים ו/או יחידים</p> <p>דיווחים שלא פורסמו של מספר קבוצות מחקר לא מצאו תועלת כלשהי בהשתלת מח עצם במודלים של עכברים</p> <p>שיפור סימפטומטי בעכברי נקבות לאחר השתלת לא הוכח</p> <p>התהליך הוא יקר, מסוכן וכואב</p>	<p>אושר לטיפול בהפרעות רבות.</p>	<p>יונתן קיפניס (פרה-קליני)</p>	<p>מיקרוגלייה עלולה להיות פגועה בתסמונת רט. השתלה עשויה לספק מיקרוגלייה בריאה</p>	<p>השתלת מח עצם</p>