

פריצת דרך בעריכה גנטית במודל עכבר של תסמונת רט

שגיאה גנומית הגורמת לתסמונת רט, הפרעה נוירולוגית קשה, ניתנת לתיקון במוחם של עכברים על ידי שכתוב ההוראות הגנטיות ב-RNA.

המחקר החדש, שפורסם ב-14 ביולי בכתב העת Cell Reports, מראה כי עריכת RNA עשויה לתקן את הגורם הבסיסי לתסמונת רט במודל עכבר. הטכנולוגיה קידדה מספיק RNA כדי להחזיר מחצית מהחלבון הרגיל בשלושה סוגים שונים של נוירונים בעכבר רט.

התוצאות מייצגות שלב מוקדם ומבטיח בשימוש בעריכת RNA לטיפול בתסמונת רט, הפרעה הפוגעת בכ-350,000 ילדות ונשים ברחבי העולם. יחד עם זאת, החוקרים במעבדת מדעי המוח של פרופ' גייל מנדל במכון וולום באוניברסיטת אורגון לבריאות ומדע (OHSU) בפורטלנד, מציינים כי יש עדיין עבודה רבה על מנת לקדם את הפוטנציאל הטיפולי למחקר קליני.

"זו הייתה הוכחת עקרון" שהטכניקה עובדת במוח, אומר המחקר הראשי ג'ון סינמון.

לבנות עם תסמונת רט יש מוטציות בגן המכונה MECP2. הגן מייצר חלבון בשפע בתאי מוח ושולט בפעילותם של גנים רבים אחרים.

סימפטומים מופיעים בדרך כלל בין גיל 18-12 חודשים ויכולים לכלול אובדן דיבור ושימוש בידיים, בעיות נשימה, ליקויים מוטוריים, אפילפסיה ובעיות במערכת העיכול והאורתופדיה. אין תרופה לתסמונת, אך מחקרים בעכברים מצביעים על כך ששחזור תפקוד חלבון MeCP2 בריא יכול להפוך את המצב באופן דרמטי.

בקרבת בנות עם תסמונת רט נמצאו מאות מוטציות שונות בגן MECP2. ההוראות לחלבון שנוצר בגן מקודדות בשילוב ייחודי של ארבע "אותיות" גנומיות - A, C, G ו-T. התא מתמלל את קוד ה-DNA ל-RNA ואז לחלבון.

הרעיון העומד מאחורי האסטרטגיה הנהוגה במחקר חדש זה הוא לייצר חלבון MeCP2 בריא על ידי תיקון או "עריכה" של השגיאה הגנטית ב-RNA.

הצוות השתמש במודל עכבר של מוטציה MECP2 אנושית, שבה האות היחידה שגויה, A שבו צריך להיות G. הם התאימו טכניקת עריכה של RNA על ידי תכנון מדריך להכרת החלק המוטה ושינוי ה-A חזרה ל-G הרגיל.

בשנת 2017 דיווחו סינמון, מנדל ועמיתיהם על הצלחתם הראשונה בגישה של ה-RNA, ותיקנו ביעילות את ה-RNA המוטנטי של עכבר רט בפיתוח נוירונים בכלי מעבדה. במחקר החדש הצוות הרחיב את תוצאותיו. הם שאלו שלוש שאלות: האם ניתן לערוך RNA MeCP2 בכמה סוגים שונים של

נוירוניים בעכברים בוגרים *in vivo*? אם כן, אילו סוגי נוירוניים ניתן לערוך?
האם העריכה משחזרת את תפקוד החלבון MeCP2?

כדי לענות על שאלות אלו, הצמידו החוקרים Mecp2 RNA מעכבר עם אנזים עריכה אנושית לווקטור ויראלי והכניסו אותו ישירות להיפוקמפוס, מבנה מוחי שנחקר היטב הקשור ללמידה וזיכרון.

העריכה המוזרקת תיקנה כמחצית מה-RNA המיוצר על ידי הגן המוטנטי MeCP2 בכל אחד משלושה סוגים של נוירוניים שנמצאים באזורים שונים בהיפוקמפוס, וחשוב מכך, תפקוד החלבון MeCP2 תוקן באותה מידה בנוירוניים.

"מאד מעודד שגישה זו לעריכת RNA נמצאה יעילה בסוגים שונים של נוירוניים במוח", אומרת פרופ' מנדל, החוקרת הבכירה שמעבדתה חלוצה בעריכת RNA בתסמונת רט. החוקרים מאמינים כי ניתן יהיה לתקן תיקון דומה בכל המוח, אם ניתן יהיה להעביר וקטור בצורה דיפוזית בכל המוח.

"במערכת הניסויים הבאה", אומרת מנדל, "אנו ניתן את הנגיף בדם, כך שכל המוח נתון לעריכה. זה יאפשר לנו לעקוב אם יש שיפורים כלשהם בתסמיני רט בעכברים."

סינמון אומר כי אסטרטגיה להחזרת הפונקציה התקינה של MECP2, גישת עריכת ה-RNA הבסיסית של החלפת A ו-G יכולה להתייחס לכ- 40% מכל המוטציות הידועות הגורמות לתסמונת רט.

ככל שגישת העריכה של ה-RNA מתקדמת בצעדים ניסיוניים, יהיה צורך לענות על שאלות נוספות. "אנחנו צריכים לדעת כמה MECP2 RNA אנו צריכים לתקן בתא בודד ובכמה תאים במערכת העצבים", אומרת מנדל.

קבוצת המחקר שלה ואחרים בתחום העריכה רוצים גם ללמוד יותר כיצד להגדיל את יעילות העריכה. "יש הרבה חוקרים נחשבים שעובדים על הבעיות האלה", היא אומרת. "תקוותי היא שהמאמר הזה יעודד את המוחות היצירתיים האלה עוד יותר. אנו מנסים לנצל את מה שקורה בתחום בזמן אמת וליישם את האופטימיזציות המתעוררות על רט ומחלות נוירולוגיות אחרות.

"המחקר הוא הדוגמה הראשונה לעריכת RNA במודל עכבר של מחלה נוירולוגית, ולכן מהווה התקדמות חשובה בפוטנציאל של עריכת RNA לרפא תסמונת רט", אומרת מוניקה קואנראדס, מנכ"לית ארגון המחקר של תסמונת רט, אחד הארגונים שמימן המחקר. "אסטרטגיות העורכות את המוטציה הן דרך טובה לטפל בבעיה. התקדמות מרגשת זו לא הייתה אפשרית ללא כל התורמים לארגון והמשפחות שעוזרות לגייס כספים עבורנו."

ארגון RSRT מממן שש גישות גנטיות להשבת חלבון MeCP2 מתפקד בחולים עם מחלות הגורמות למוטציות. מעבר לעריכת RNA, גישות אחרות הן ריפוי גנטי, שהיא הקרובה ביותר למחקר קליני על בנות, עריכת גנים, שחבור טרנס-RNA, החלפת חלבון והפעלה מחודשת של ה-MeCP2 הדומם ב-X הלא פעיל.

המחקר מומן על ידי ארגון המחקר של תסמונת רט והמכון הלאומי לבריאות
בארה"ב. פרופ' גייל מנדל היא מייסדת-שותפה מדעית של חברת Vico
Therapeutics, חברת ביוטכנולוגיה העובדת על גישות לא-ויראליות לעריכת
RNA בתסמונת רט ובמצבים נוירולוגיים אחרים.
(תורגם ונערך מתוך הודעה לעיתונות של ארגון RSRT)