



בריאות

גידול נדיר אצל נערה בת 13 הוביל למסע מחקרי בן ארבע שנים

הגידול שהתגלה לפני כמה שנים אצל נערה צעירה הסובלת מתסמונת גנטית נדירה בשם תסמונת H הוביל לא רק לטיפול מוצלח, אלא לפריצת דרך מדעית חשובה שממצאיה פורסמו לאחרונה בכתב עת רפואי

התראות במייל

עידו אפרתי

2024 ביוני 17 • 14:59

ככל שהמחקר הגנטי מתקדם, מעמיק ומשתכלל כך נגלה גוף האדם כמכונה פיזיקלית מורכבת ומסועפת, עתירת קשרים ותגובות שרשרת, שרבות מהן עדיין אינן מפוענחות. הקשרים הביוכימיים והאותות החשמליים היו שם תמיד, אבל היכולת המעשית לזהות "מתגים" - מעין "כפתורי הפעלה וכיבוי", הופכת את הגוף האנושי למכונה בעלת "קופסת שליטה" מעשה ידי אדם.

העובדה שניתן כיום לנטרל תגובות ותסמינים שלילים שמקורם בשיבוש גנטי, בין אם תורשתי ובין אם לאו, מעידה עד כמה דרמטית מהפכת חקר הגנום האנושי, שמתקדם בצעדי ענק כבר למעלה משני עשורים. המסתורין עדיין רב, אבל מחקרים מתקדמים חושפים עקב בצד אגודל עוד ועוד טפחים של המורכבות והשבריריות של מערכת הקיום של הגוף האנושי, ובד בבד את הקדמה המדעית.

כאשר המקרים הקליניים פוגשים את היכולות המעבדתיות, נחשפות לעיתים תגליות מופלאות שאינן נשארות בין דפי כתבי העת, אלא משנות מציאות ומצילות חיים. לעתים, המחקרים עצמם נולדים מתוך מקרה רפואי מורכב ומסקרן, כפי שקרה במקרה של גידול נדיר שהתגלה אצל נערה צעירה לפני כמה שנים, והוביל לפריצת דרך מדעית חשובה, שממצאיה פורסמו לאחרונה בכתב עת רפואי וחתמו מסע מחקרי מרתק ומפותל בן ארבע שנים.

"כשגידולים מהסוג הזה נגרמים לילדים בריאים, ללא רקע גנטי, המסלול הביולוגי שלהם כבר מאופיין ומוכר וישנן תרופות שמכוונות למסלול הביולוגי הזה. אבל כשמדובר בילדים בעלי רקע גנטי של תסמונת H הגורם לא היה ברור"

ד"ר רותי שילה, ממובילות המחקר מהמעבדה האונקולוגית של המערך ההמטו-אונקולוגית

צילום: דוברות מרכז שניידר

תסמונת גנטית נדירה

במהלך שנת 2020 אושפזה נערה בת 13 במחלקה האונקולוגית במרכז הרפואי שניידר בשל כאבי ראש קשים. בבירור נמצא גידול גדול במערות האף. הגידול גרם ללחץ על עצב הראייה, והיה ברור כי אם לא יטופל קיים סיכון ממשי לאיבוד הראייה ולסיבוכים קשים נוספים.

במהלך הבדיקות שנערכו בוצעה ביופסיה של הגידול והתקבלה תשובה כי מדובר בגידול מסוג היסטיוציטוזיס. גידולים מסוג זה נוצרים כתוצאה מהצטברות חריגה של תאי דם ברקמות שעלולה להוביל לפגיעה קשה בתפקוד ולעתים אף למוות. הנערה טופלה בטיפול הרפואי המוכר שכולל סטרואידים, תכשירים נוגדי-דלקת ותרופות כימותרפיות, אך ללא הועיל.

במקרה הזה, הגידול לא הופיע סתם כך וללא הקשר. עוד טרם הופעתו אובחנה הנערה עם תסמונת גנטית נדירה בשם תסמונת H, הנגרמת בשל מוטציות גנטיות בחלבון בשם ENT3. הסיבה לכך שהתסמונת זכתה להיקרא באות "H" נובעת משורת התסמינים המאפיינים אותה שרובם מתחילים באות זו (בכלל זה היפרפיגמנטציה, היפרגליקמיה, הופוגונדיזם ועוד). גידולים מסוג זה שכיחים יותר בקרב חולים עם תסמונת H.

בית חולים שניידר. חוקרי מעבדה במחלקה האונקולוגית החליטו לחקור את המנגנונים העומדים מאחורי המחלה צילום: הדס פרוש

"כיוון שהתסמונת של הנערה הייתה מוכרת ומאובחנת, היא הייתה לאורך השנים במעקב במרפאה הראומטולוגית, בשל העובדה שאחד המאפיינים הבולטים שלה הוא ריבוי של מחלות דלקתיות. אלא שבשלב מסוים התגלה אצלה גידול באזור האף, ואז היא הגיעה אליי", מספרת ד"ר שרה אליצור, מנהלת שירות ממאירויות המטולוגיות של המערך ההמטו-אונקולוגי בשניידר.

"בעיקרון, גידולי ההיסטוציטוזיס מופיעים אצל ילדים בשכיחות של 1 ל-200 אלף. זה אמנם נחשב נדיר יחסית אבל ישנם גידולים ותופעות נדירות יותר. משך שנים, התקיים דיון בקהילה הרפואית איזו מן סוג של מחלה זו ואיך יש לסווגה. לפני כעשור, חל מהפך בהבנה של גידולים אלו, ונולדה ההבנה שמקורם אינם בהכרח תולדה של תאי הגידול עצמו. "ישנה מוטציה גנטית הגורמת להפעלה של מסלול מסוים בתאים, שמגדיל את הסיכון להופעת גידולים מהסוג הזה, והדרך המקובלת לטפל בהם הייתה באמצעות כימותרפיה", מסבירה אליצור. גם במקרה של הנערה, התברר כי ההסבר להופעת הגידול אינו נמצא בתאי הגידול עצמו.

"התפיסה הרווחת כשמדובר בגידולים היא שצריך לחפש מוטציה בתוך תאי הגידול, ופה לא מצאנו כזו. גילינו שבמקרה של התסמונת, מה שגורם לגידולים היא מוטציה שנמצאת בכל תאי הגוף ויוצרת מסלול הפעלה עקיף שגורם להיווצרות הגידולים"
ד"ר רותי שילה

מחקר גדול שהחל בנערה אחת

מה בכל זאת גורם להיווצרות גידולים אלו אצל נשאי התסמונת? השאלה הרפואית הזו סקרנה את אליצור ואת החוקרת ד"ר רותי שילה מהמעבדה האונקולוגית של המערך ההמטו-אונקולוגית, והוליד מחקר בינלאומי ממושך, שממצאיו פורסמו לאחרונה בכתב העת Blood, מכתבי העת המובילים בחקר מחלות הדם.

המחקר החל באותה נערה עם גידול שלא הגיב לטיפול תרופתי, המשיך במעבדה במטרה לחקור את המנגנונים העומדים מאחורי המחלה, ומשם המשיך לצבור תאוצה ולהתרחב בתוך שנייזר ומחוצה לו.

הוא כלל שיתופי פעולה בין קלינאים וחוקרי מעבדה מהמחלקה האונקולוגית בשנייזר בניהולו של פרופ' שי יזרעאלי, לצד רופאים נוספים בבית החולים, וכן רופאים מבית החולים סורוקה ואת ד"ר סימון יונה מהמעבדה לחקר פאגוציטים מונונוקלארים בבית החולים הדסה עין כרם. כל אלה הובילו למחקר קליני בחולים בתסמונת, במטרה להתחקות אחר המקור להיווצרות הגידולים הללו.

"המחקר כלל תשעה חולים. זה נשמע אולי מעט, אבל כשמדובר במחלות נדירות זה נחשב מחקר גדול. המורכבות כאן נובעת משילוב בין תסמונת תורשתית מולדת ומחלה אונקולוגית. התסמונת התורשתית נגרמת כתוצאה מפגיעה בגן מוכר בשם ENT3. הפגיעה גורמת לתסמונת רב-מערכתית שמשפיעה על הרבה מערכות בגוף ומתבטאת בצורות רבות ומגוונות, ובהתאם לכך, גם החולים הללו מטופלים במחלקות שונות. אחד המאפיינים של התסמונת היא נטיית יתר לפתח סוג מסוים של גידולים אונקולוגיים", מסבירה שילה.

"כשגידולים מהסוג הזה נגרמים לילדים בריאים, ללא רקע גנטי, המסלול הביולוגי שלהם כבר מאופיין ומוכר וישנן תרופות שמכוונות למסלול הביולוגי הזה. אבל כשמדובר בילדים בעלי רקע גנטי של תסמונת H הגורם לא היה ברור, כיוון שהוא לא קשור לאותו המסלול הביולוגי של הגידולים שמופיעים אצל ילדים בריאים. זו הייתה חידה שעניין אותי לחקור. התחלתנו לבדוק את תאי הדם שלה במטרה להבין מה מיוחד בתאים שלה, ומה הקשר לאותו מסלול ביולוגי מוכר", אומרת שילה.

**"לאורך המסע הזה למדנו דבר חשוב על גידולי
ההיסטוציטוזיס - חשפנו מסלול שלא היה מוכר עד**

כה ומקשר בין המוטציה של החולים בתסמונת H

ובין היווצרות הגידולים"

ד"ר שרה אליצור, ממובילות המחקר, מנהלת שירות ממאירויות המטולוגיות של המערך ההמטו-אונקולוגי בשניידר

צילום: דוברות מרכז שניידר

מוטציה עם מסלול הפעלה עקיף

בישראל, מחלות נדירות הן נדירות פחות ביחס למקומות אחרים בעולם. הדבר נובע מאוכלוסיות שבהן מתקיימים משך שנים ארוכות נישואי קרובים. "גילינו, שכמו בהרבה תסמונות תורשתיות אחרות, יש עוד חולים שניתן להגיע אליהם. איתרנו חולים נוספים בשניידר, ופנינו גם לבית החולים סורוקה והצלחנו להשיג דגימות שונות נוספות של התסמונת", מספרת שילה.

בדיקה וניתוח מעמיק של הדגימות מהחולים הובילה את החוקרים להבנה, שאצל הילדים נשאי תסמונת H גידולי ההיסטוציטוזיס אינם נגרמים על ידי מוטציה שקשורה לתאי הגידולים עצמם. "התפיסה הרווחת וההגיונית, כשמדובר בגידולים, היא שצריך לחפש מוטציה בתוך תאי הגידול, ופה לא מצאנו מוטציה בתאי הגידול. זהו גם המאפיין הקלאסי של גידולים אלו כשמדובר בילדים בריאים. אבל גילינו שבמקרה של התסמונת, מה שגורם לגידולים היא מוטציה שנמצאת בכל תאי הגוף ויוצרת מסלול הפעלה עקיף שגורם להיווצרות הגידולים", מסבירה אליצור.

"מה שעוד גילינו, שבמקרה הזה הגידול מגיב לטיפול תרופתי במעכבי MAPK, שניתנים כטיפול בגידולים דומים ללא רקע גנטי. זה לימד אותנו שהטיפול יעיל גם כשאין מוטציה בתאי הגידול עצמו".

בעקבות זאת, טופלה הנערה בטיפול התרופתי. "הצלנו את הראייה שלה, הגידול נעלם, והטיפול גם תרם לתופעות אחרות שהיא סובלת מהן בעקבות התסמונת. "לאורך המסע הזה למדנו דבר חשוב על גידולי ההיסטוציטוזיס - חשפנו מסלול שלא היה מוכר עד כה ומקשר בין המוטציה של החולים בתסמונת H ובין היווצרות הגידולים", אומרת אליצור. ארבע שנים עברו מאז אושפזה הנערה וכיום היא בת 17.

לדברי אליצור מאז שטופלה לא הופיעו אצלה גידולים חדשים, מצבה טוב והיא חייה את חייה ככל מתבגרת ישראלית.

"התגלית הזו, שנעשתה במעבדה, הביאה לטיפול תרופתי מכוון מטרה בתרופה קיימת - לא רק בחולה שפיתחה את הגידול אלא בכל החולים עם התסמונת הקשה הזו, ולמחקר קליני בינלאומי בעקבותיה" אומר פרופ' שי יזרעאלי מנהל המערך ההמטו-אונקולוגי בשניידר.

הצג עוד

מערכת | הנהלה | מדיניות פרטיות | תנאי שימוש | צרו קשר | רכשו מינוי | ביטול מינוי דיגיטלי | שאלות ותשובות | פרסמו אצלנו

חדשות, ידיעות מהארץ והעולם - הידיעות והחדשות בעיתון הארץ. סקופים, מאמרים, פרשנויות ותחקירי עומק באתר האיכותי בישראל

© כל הזכויות שמורות להוצאת עיתון הארץ בע"מ