



טיפולים חדשים - הווה ועתיד בתסמונת רט תקציר הרצאה של פרופ' ברוריה בן זאב למשפחות לבנות רט / מרץ 2025

Taysa Gene Therapies ניסוי קליני לטיפול גנטי בתסמונת רט: TSHA-102

סקירה כללית:
הטיפול **TSHA-102** מבוסס על העברת **miniMECP2**, גרסה מקוצרת של **MECP2**, דרך וקטור **AAV9**. הוא כולל מערכת רגולציה **miRARE** המאפשרת שליטה בביטוי החלבון **MECP2** התוך-תאי והחיצוני.

מהלך הניסוי:
ניסוי במתבגרות ובבוגרות החל במרץ 2023 ב-CHU Sainte-Justine אוניברסיטת מונטריאול. בתחילה, הניסוי גייס **מטופלים מעל גיל 18**, ובהמשך **הגיל ירד ל-12 שנים**. נבדקים שני מינוני טיפול:
• מינון נמוך **5x10¹⁴ vg**
• מינון גבוה **1x10¹⁵ vg**
מספר משתתפים מתוכנן **18 : מטופלים** בשתי קבוצות מינון. מוקדי מחקר פעילים: **קנדה (קוויבק), שיקגו (אילינוי)**, עם אתרים נוספים המתוכננים להצטרף (קליפורניה, בוסטון, טקסס ועוד).

מדדי תוצאה:
תוצאה ראשית – בטיחות
תוצאות משניות – שינוי בדירוג **CGI-I** (מותאם לתסמונת רט), מדד תפקוד מוטורי **R-MBA** ומדד תפקוד ידיים **RSHFS**.
מדדים נוספים: **תדירות פרכוסים, התנהגות אדפטיבית (Vineland-3) שינויים ב- EEG עם גירויים חזותיים ושמיעתיים.**

ניסוי קליני בילדים:
לאחר שהוכחה **בטיחות** בניסוי המתבגרים/מבוגרים החלה בדצמבר 2023 **Phase 1/2 Pediatric REVEAL** לילדים בגילאי **5-8 שנים**. מספר משתתפים מתוכנן **20 ילדות**. נכון לאוקטובר 2024, מוקדי מחקר פעילים: **סיינט לואיס (מיזורי), סיינט פול (מינסוטה) ושיקגו (אילינוי)**. מוקדים נוספים צפויים להצטרף.

תוצאות ראשוניות: מבוגרות וילדות

✓	שיפור מהיר ומתמשך בתפקוד קליני תוך 4 שבועות לאחר קבלת מינון נמוך.
✓	שיפורים בתחומי מוטוריקה עדינה וגסה, תקשורת, תפקוד אוטונומי והפחתת פרכוסים.
✓	המטופלות הראו המשך שיפור עד 52 שבועות לאחר הטיפול.
✓	תופעות לוואי קלות בלבד – לא נצפו תופעות לוואי חמורות (SAEs) או מגבלות מינון (DLTs).

התקדמות המחקר ומעבר למינון גבוה:
המינון הגבוה (1x10¹⁵ vg) הוכח כנסבל היטב בקרב שני נבדקות בוגרות ונבדקת אחת בילדות.





המעקב העצמאי (IDMC) אישר המשך גיוס מטופלות בקבוצת המינון הגבוה. השלב של מינון נמוך הושלם. מעתה כל המשתתפות יקבלו מינון גבוה. מחקר קליני בבריטניה (Evelina Children's Hospital) מתוכנן להתחיל ב- 2025.

תחזיות עתידיות:

דיווח נוסף על נתוני בטיחות ויעילות מהקבוצה במינון גבוה ($n=3$) והעדכון על הקבוצה במינון נמוך ($n=2$) צפוי במחצית הראשונה של 2025. המשך שיתוף פעולה עם ה- FDA תחת מנגנון (RMAT) לקידום מסלול הרגולציה של TSHA-102. 2025 צפויה להיות שנה משמעותית להתקדמות המחקר והרגולציה.

Neurogene Inc

ניסוי קליני פרוספקטיבי ופתוח של NGN-401 עם מעקב של 5 שנים ומעקב נוסף לטווח ארוך של 10 שנים.

הטיפול הגנטי יינתן כהזרקה תוך-חדרית (ICV) יחידה של AAV9 המכילה את הגן MECP2 במלואו, עם מנגנון RNA ייחודי לבקרת המינון.

הניסוי יכלול בתחילה 8 ילדות בגילאי 4-10 שנים עם תסמונת רט טיפוסית ומוטציה מחוללת MECP2. מחלה מתועדת בגן MECP2.

משתתפות עם תפקוד תקין של הידיים לא יכללו (למשל, יכולת להחזיק עט/עיפרון בצורה יעילה ו/או לצייר צורה).

אתרי הניסוי הקליני נמצאים בארה"ב (טקסס, בוסטון וקולורדו), בריטניה ואוסטרליה.

תוצאות ראשוניות:

ארבעת המשתתפות הראשונות שקיבלו מינון נמוך הראו שיפורים עקביים בסולמות מדידה מרכזיים של תסמונת רט.

כל המשתתפות השיגו שיפור קליני משמעותי לפי דירוג "much improved" בסולם CGI-I ושיפור של 28%-52% בשאלון ההתנהגות של תסמונת רט (RSBQ).

המשתתפות השיגו שיפורים תפקודיים והתפתחותיים משמעותיים בתחומי הליכה של תסמונת רט:

✓ תפקוד ידיים/מוטוריקה עדינה

✓ תקשורת/שפה

✓ הליכה/מוטוריקה גסה

שיפורים אלו הושגו למרות שונות קלינית בין המשתתפות בתחילת הניסוי, ולא היו צפויים על פי ההיסטוריה הטבעית של תסמונת רט.

בטיחות:

הטיפול ב- NGN-401 נסבל היטב והציג פרופיל בטיחות חיובי בקרב 5 המשתתפות הראשונות שקיבלו מינון E15 vg.1. כל תופעות הלואי הקשורות לטיפול היו בדרגה 1 (קלות).





עם זאת, משתתפת שלישית שקיבלה מינון גבוה יותר (**3E15 vg**) חוותה אירוע שלילי חמור (**SAE**) הקשור לטיפול. בעקבות זאת, חברת **Neurogene** הפסיקה את השימוש במינון **3E15 vg** ואינה מתכננת לגייס מטופלות נוספות במינון זה.

ה- **FDA** בארה"ב השלים את סקירת נתוני הבטיחות של **NGN-401** ואישר ל- **Neurogene** להמשיך את הניסוי בשלב **1/2** עם מינון **1 E15 vg** בלבד.

עם זאת **Neurogene** עדכנה כי השלמת הגיוס תתעכב עקב הצורך לעדכן את פרוטוקול הניסוי להסרת מינון **3 E15 vg**. החברה צופה חידוש הטיפולים לאחר עדכון הפרוטוקול.

מדדי התוצאה העיקריים:

✓ **תוצאה ראשונית – בטיחות!**

✓ **תוצאות משניות – שאלונים ובדיקות שונות להערכת יעילות הטיפול.**

(Daybue) Trofinetide

התרופה הראשונה שאושרה לטיפול בתסמונת רט. התרופה היא נגזרת של **IGF-1** חלבון המעורב בתהליכי התפתחות מוחיים ותיקון נוירולוגי. מנגנון הפעולה של **Trofinetide** מתמקד בשיפור התפקוד הסינפטי ובהפחתת תהליכים דלקתיים במוח, אשר תורמים לחלק מהתסמינים של תסמונת רט, כגון פגיעה בתקשורת, קשיים מוטוריים, הפרעות נשימה ואי-יציבות התנהגותית. מחקרים קליניים הראו שיפור מדוד בתפקוד החברתי והקוגניטיבי של המטופלות, לצד שיפור קל ביכולת השימוש בידיים. עם זאת, לתרופה עשויות להיות תופעות לוואי כמו שלשולים ועייפות. **Trofinetide** מסמלת צעד משמעותי בטיפול ממוקד בגורמים הביולוגיים של תסמונת רט ומעלה תקווה לפיתוח טיפולים נוספים בעתיד. כרגע התרופה מאושרת **FDA** בארה"ב וקנדה ובתהליך אישור באיחוד האירופי. אנו תקווה כי התרופה תגיע במהרה לישראל.

Nutritional and gastrointestinal manifestations in Rett syndrome: long-term follow-up

המאמר חוקר את ההיבטים התזונתיים והגסטרואינטסטינליים בתסמונת רט לאורך זמן. המחקר, שנערך במרפאה הרב תחומית לתסמונת רט בתה"ש כלל 141 מטופלות (139 ילדות ונשים). הממצאים מצביעים על ירידה משמעותית במדדי המשקל, הגובה ו- **BMI** עם הגיל. תסמינים גסטרואינטסטינליים נפוצים כללו עצירות (47.5% במצגת הראשונית, עם 33.3% נוספים במהלך המעקב), קשיי לעיסה/האכלה (20% במצגת הראשונית, עם 17% נוספים במהלך המעקב), אירופאגיה (20%) ורפלוקס גסטרואזופגיאלי (31.2%). לא נמצא קשר בין סוג המוטציה הגנטית לבין התסמינים הקליניים, אך תסמינים גסטרואינטסטינליים היו נפוצים יותר בקרב מטופלות עם הצורה הקלאסית של תסמונת רט.





Scoliosis in RETT Syndrome: A National Referral Centre Experience

המאמר "עקמת בתסמונת רט" הוא מחקר רטרוספקטיבי הבוחן את האתגרים בטיפול בעקמת בקרב מטופלות עם תסמונת רט שנמצאות במעקב במסגרת המרפאה הרב תחומית לתסמונת רט בתה"ש.

החוקרים ניתחו מאפיינים מבניים של העקמת, גיל ההופעה, סוג המוטציה הגנטית, מצב ההליכה והטיפול במהלך התקדמות התסמונת, במטרה להציע קווים מנחים לטיפול בעקמת בקרב מטופלות אלו. המחקר כלל 102 מטופלות עם תסמונת רט, מתוכן 36 הציגו עקמת, ו-18 מהן טופלו כירורגית. העקמת מסוג C נמצאה ב-17 מטופלות, בעוד שסוג S נמצא ב-19. הגיל הממוצע לתחילת הטיפול היה 8.76 שנים בקבוצת סוג C ו-13.88 שנים בקבוצת סוג S. העקמת הממוצעת בזמן הניתוח הייתה 52.42 מעלות, והזמן הממוצע עד לניתוח היה 2.44 שנים. המוטציה הנפוצה ביותר הייתה R255X (30% מהמקרים), בעוד שהעקמות החמורות ביותר נמצאו במוטציות R168X ו-R270X.

החוקרים ממליצים על מעקב מוקדם אחר מטופלות עם תסמונת רט ועקמת בשל התקדמות מהירה של העקמת, ומציעים טיפול כירורגי בכל עקמת מעל 45 מעלות, ללא תלות בגיל המטופלת.

Rett syndrome

המאמר "Rett syndrome" שפורסם ב- Nature Reviews Disease Primers מספק סקירה מקיפה על תסמונת רט. ברוב המקרים, התסמונת מקושרת למוטציות פתוגניות בגן MECP2 אשר החלבון המקודד על ידו MeCP2 ידוע כמווסת ביטוי גנים ומבוטא ברמות גבוהות במוח. התסמונת מאופיינת בגרסיה התפתחותית של שפה מדוברת ושימוש בידיים, יחד עם תנועות ידיים סטריאוטיפיות ופגיעה בהליכה, המהווים את ארבעת המאפיינים האבחנתיים המרכזיים. בנוסף, חולות בתסמונת עשויות להציג ליקויים נוירולוגיים נוספים ותחלואות נלוות, כגון פרכוסים, אי-סדירות בנשימה, חרדה ועצירות. מחקרים באמצעות הדמיה עצבית, נוירופתולוגיה, נוירוכימיה ומודלים של בעלי חיים מראים ירידה בגודל המוח וירידה גלובלית בגודל הנוירונים, וכן שינויים במערכות נוירטרנסמיטורים שונות. הטיפול בתסמונת מתמקד בעיקר במניעת התקדמות התסמינים, ומשתפר כיום באמצעות הנחיות המבוססות על מחקרי היסטוריה טבעית. מודלים של חוסר ב-MeCP2 בבעלי חיים ובתאים סייעו בהבנת הפתופיזיולוגיה של התסמונת והובילו לפיתוח טרופינטיד, תרכובת הקשורה ל-IGF1 שהיא תרופה מאושרת לתסמונת רט, וכן לתרופות וטיפולי גנים נוספים הנמצאים כעת בחקירה.

