**מאת פרופ' רות גביזון**

 **מחלקה נוירולוגית הדסה עין כרם מיסדת חברת Granalix.**

איגוד האלצהיימר הבינלאומי מדווח כי עד שנת 2030 יוכפל מספר חולי הדמנציה ויגיע לכ-70 מיליון איש ברחבי העולם. עוד מעלה הדו"ח כי עלות הטיפול הגלובלית בחולים עומדת היום על 600 מיליארד דולרים - 70% מהם באירופה המערבית וצפון אמריקה בלבד.

בישראל חיים כיום כ-120 אלף חולי דמנציה; בקרב בני 60 שכיחות הדמנציה היא 1%, ושכיחות זו מוכפלת בכל חמש שנים עם העלייה בגיל, עד לנתון אודות בני85-90 ששכיחות הדמנציה בקרבם היא כ-30%, ומעל גיל 90 כשני שלישים.

נתון מדאיג זה הופך למוחשי ככל שהתמיד מדע הרפואה לפתור בעיות שכיחות (הנראות לנו כיום כזניחות - בינהן תזונה, כולסטרול, סוכרת, בעיות לחץ דם, היגיינה ועוד) שהעלו את ממוצע תוחלת החיים ויצרו מציאות דמוגרפית חדשה.

בשני העשורים האחרונים ישנה התגיסות מאסיבית של טובי חוקרי המח באיתור הסיבות ודרכי ההתמודדות עם מחלות דמנטיות על סוגן, מתוך ההבנה שפיתרון דחוף והכרחי לפחות כניסיון להציל חיי אדם ולהאריך את תוחלת חיי המין האנושי.

**אם כך מה הוא הזרז להתפרצות מחלת מח ניוונית? האם יש דרך להמנע מלהיכלל בסטטיסטיקה?**

את כל החולים במחלות מוח ניווניות ניתן לחלק בחלוקה גסה - לבעלי מוטציה גנטית הגורמת לאחת ממחלות אלה ה - אשר גורלם היה ידוע מראש, ומי שאינו בעל מוטציה מובהקת, והמחלה התפרצה אצלו באופן ספונטאני, תחת הכותרת "כמחלת מוח ניווניות המתחילות בגיל מבוגר". ההבדל בין בעלי מוטציה ומי שאינו נשא - הינו בגיל התפרצות המחלה ומעבר לכך - בהיבט הפסיכולוגי של חיים תחת איום התפרצות המחלה, כשעון חול, בקרב הנשאים.

**מה בעצם משמעות הדבר?**

באו ניתן דוגמא קונקרטית באחת ממחלות אלה, קרויצפלט-גקוב תורשתי. גבר צעיר או אשה, בני 30 לערך, בתחילת חייהם. לא מזמן סיימו את לימודיהם והחלו לפתח קרירה, נישאו, הקימו משפחה - אולי כבר נולד ילד ובתוך כל העשיה האינטנסיבית הזו ושגרת היום יום לפתע חלה האב או האם, אפשרות גם לדוד מאחד הצדדים. החולים אינם מבוגרים במיוחד בני 50-60 ועדיין מאופיינים בעשייה אינטנסיבית, תוכניות לעתיד, מטרות שלא מימשו, אך המחלה כבר הופיעה וצוברת תאוצה באופן בלתי נתפס. ראשית, החולה לא זוכר פרטים קטנים או לא מדבר באופן משובש. הולך לאיבוד בדרך שגרתית מוכרת וידועה, מאבד שיווי משקל...משהו קורה. משהו מקנן. עם ההגעה לרופא משפחה ומשם לנאורולוג בין התורים השונים לבדיקות ה CT או MRI המצב של החולה ממשיך להתדרדר בלי שליטה ואוטוטו קרוב המשפחה האהוב כבר לא באמת אתנו, גם אם לכאורה עדיין בחיים לעוד זמן קצר. כל זה כמובן מאוד עצוב ומזעזע. אבל כאן הספור רק מתחיל.

באמצע כל הטרוף הזה מגיעות שאלות הרופא המומחה - אתם ממוצא לובי טוניסאי? ולאחריהן הבדיקה התורשתית. כך נודע לבחור/ה שלנו (עדיין בני 30) ולכל המשפחה שהמחלה של בן המשפחה תורשתית. שקימת מוטציה שגורמת לחלבון חשוב במח (בשם - PRP) לשנות את צורתו באופן שבמקום להתפרק כשהוא מסיים את תפקידו, הוא מתחמצן ונאגר בתאי המח בצורת צברים הנקראים אמילואידים.

תופעת לוואי להצטברות החלבונים הפגומים באשכולות צברים, הינה הווצרות "רדיקלים חופשים" הרסניים, הפוגעים ב"איכות" תאי המח. תהליך משולב זה הכרוך האחד בשני (העדר פירוק החלבון, הצטברותו בצברים היוצרים רדיקלים חופשיים הפוגעים באיכות תאי המח ) יוצרת לבסוף תהליך של השמדה והרס מואץ של תאי המח.

 תהליכים דומים לאילה שתוארו במחלת הקרוייצפלדט גיקוב, מככבים במחלות מח ניווניות אחרות, כמו אלצהיימר (חלבון הABETA ), פרקינסון , SYNUCLEIN חלבון ה )ניוון שרירים ועוד. בכל אחת ממחלות אלה ישנה קבוצת חולים תורשתית, ועוד הרבה חולים בהם מבנה החלבון הרלונטי מתקלקל ללא צורך במוטציה, מסיבות שלא את כולם אנחנו מבינים- הם קבוצת החולים ה"ספורדים או מיקרייםr".

**אם נחזור לזוג הצעיר החוגג את תחילת חייו, נמצא שבנוסף לסבל הנורא בלראות אדם אהוב מתדרדר קוגניטיבית ותפקודית, צריכה כל המשפחה להתמודד עם האפשרות שהגן הפגום, "כפצצה מתקתקת" ימצא ויופיע אצל הילדים, האחים ,הבני דודים והנכדים וכד ולא משנה מי בני הזוג נשא המחלה, בהיותה "דומיננטית" - כך שמספיק הורה אחד נגוע, כדי להעבירה הלאה למחצית מהילדים.**

בין השנים 1985-1988 בעת שהותי בארה"ב במסגרת עבודת הפוסט דוקטורט שלי, במעבדתו של פרופ' סטנלי פרוסינר חוקר מח וחתן פרס נובל לרפואה (1997) באוניברסיטה של קליפורניה שבסאן פרנסיסקו, התמקדנו כולנו בנושא מדהים מבחינת הביולוגיה והרפואה. רצינו להוכיח שחלבון ה PrP המקולקל הנמצא במחלת CJD (קרויצר גיקוב) ובמחלות דומות נוספות, יכול "להדביק" במחלה בעצמו את הנשא - האדם, ללא צורך בנוכחות DNA - נוכחות המוטציה של המחלה עצמה אצל החולה.

הינו עסוקים בבדיקת תכונות החלבון הפגום ומנגנון יצירתו בתאים - זו "תאורית הפריונים" עליה קיבל פרופ פרוסינר את הפרס וזכה להכרה בינ"ל על עבודתו בנושא החלקיק החלבוני שגורם למחלות אלה.

כשחזרתי לישראל ב1988 והמשכתי בחקר "מחלות פריונים" במעבדה שבניתי במחלקה הנאורולוגית בהדסה, לא נשתמרה לי ה"פריבילגיה" בניתוק מהחולי הפיזי והתעמקות במדע בלבד, אלא הייתי חלק ממחלקה קלינית, חשופה לחולים ולבני משפחותיהם.

שינוי מהותי זה יצר עיינין ואמפטיה גוברת לחולים ובני משפחותיהם, שכעשר שנים לאחר חזרתי לארץ, התגלה ייעודו. בשנת 1998 עם התפרצות מגפת הפרה המשוגעת, התמקדנו במעבדת המחקר בחיפוש אחר תרופה לחולים שיבואו. ( מחלת הפרה המשוגעת ו CJD הם "קרובות משפחה" בשתיהן PrP הוא החלבון המקולקל.

חיפוש התרופה/טיפול למחלה זו, הקשורה לקבוצת המחלות הדמנטיות המושפעת גם היא מהצטברות צברי חלבונים פגומים במח והשמדה מוגברת של תאי מח, התבססה על הניסיון למציאת נוגדנים או מולקולות אחרות שיפרקו את הצברים ויעלימו אותם. בכמה מודלים שהצליחו חוקרים שונים (**לא אני**), בעיקר במחלת האלצהיימר הנפוצה ואחרי השקעות אדירות של כספים, הצברים האמילאוידים אכן נעלמו ממוחות החולים, אך המחלה המשיכה להתנהל כרגיל. חשנו שאנו מגיעים למבוי סתום.

**האם בעתיד נמצא את הנוגדן שימנע או יעצור את הרס תאי המח - ימים יגידו. האם טעינו בבחירת האסטרטגיה המחקרית לטיפול בבעיה? לה' פתרונים. ובינתים כיצד נסייע ונתמודד עם חולים CJD שנהרו למחלקה? כיצד נוכל לסייע לצעירים המצויים בסיכון?**

לגבי החולים עצמם, בשל התפתחות המחלה בקצב מהיר מגיעים החולים לאבחון בשלב מתקדם (קרוב לסופני) בו אין בידינו לשחזר את תאי המח שכבר מתו. אך נשאי המוטציות הצעירים ולמעשה כל אדם הצפוי לחלות במחלה דמנטית עמדו לנגד ענינו.

לאור המבוי הסתום אליו הגיעו כל החוקרים בשטח באסטרטגיה המחקרית בטיפול במחלה, החלטנו במעבדה שלנולתקוף את הנושא מכיוון אחר לגמרי. אם אין ביכולתנו "לנקות" את תאי המח מצברי חלבונים פגומים הרסניים ובכך לרפא את החולה, אולי נוכל לחזק את עמידותם, להאריך את תוחלת חייהם של התאים, לשפר את תפקודם גם בתנאים קשים אילה, בנוכחות "הזבל הביולוגי" וכל אותם רדיקליים חופשיים מחמצנים הרסניים.

לצורך כך החלטנו לחקור את השפעות נוגדי החמצון דווקא על תאי המח, באמצעות עכברי מעבדה בהם הושתלה המוטציה הלובית של חלבון ה PRP. הנחת המחקר היתה - אם נטפל בהם בנוגדי חימצון חזקים שביכולתם להגיע למח, אולי יגנו על התאים ויפצו על הנזק.

דרישה נוספת שהצבנו למחקר, היא שהתכשיר יהיה בטוח לחלוטין מתופעות לואי, במטרה להציע אותו לנשאים צעירים - עוד לפני התפרצות המחלה, כאמצעי מניעה שניתן לצריכה לאורך שנים, ללא סיכון.

לשם כך נבחר מיצוי שמן רימונים - המכיל מרכיב ייחודי, חומצה פוניסית, אנטי מחמצן (אנטי אוקסידנט) מהחזקים בטבע באחוז גבוה ביותר. יחד עם המעבדה של פרופ מגדסי מהמרכז לננוטכנולוגיה של האוניברסיטה העברית הצלחנו לייצר תוסף טבעי בבליעה, בעל נוסחה ייחודית . בהגעתו לקיבה, ותודות למרכיבים הנוספים של הנוסחה, מתמוסס השמן לכדי מקרו-טיפות. טיפות השמן הקטנטנות יכולות לחמוק מפרוק בכבד, שזהו גורלם של כל השמנים שאנו אוכלים, ולהגיע למחזור הדם ובאמצעותו אל מערכת העצבים המרכזית ולמח.

כבר בניסוי הראשון היה ברור שהתכשיר מצליח לשמר את חיות המעבדה בחיים זמן רב יותר מטיפול פלסבו.

בבדיקות מעבדה נוספות מצאנו שהתוסף, שניתן לו השם GranaGard" " אכן מונע את חמצון ומוות של תאי מח. שהוא משחרר את התאים ממרכיבי האמילאויד שונים, ושפעילותו כנראה קשורה למערכת יצירת אנרגיה בתאים. בבדיקות ביוכימיות התגלה שטיפות השמן המיקרוסקופיות אכן מגיעות למח ומערכת העצבים המרכזית במינון ובאפקטיביות מוכחת, שם הופכת החומצה הפוניסית שבמיצוי שמן זרעי הרימונים ל CLA - רכיב הידוע כחומר ששומר על תאי המח בעצמו. בניסיונות נוספים מצאנו שהתכשיר יעיל גם במודל עכבר של תרשת נפוצה, מחלה שגם בא חימצון ליפידים הוא גורם חשוב.

עם תוצאות מעודדות אילה, התחלו שותפי למחקר -צוות המעבדה ואני לצרוך את התוסף שאושר בינתיים לציבור הרחב ע"י משרד הבריאות, בכדי להבין את השפעותיו. אלינו מהר מאד הצטרפו נשאי מוטציות מבין משפחות החולים ומהם למדנו מספר דברים נוספים על התכשיר - הוא ממריץ בצורה עדינה גם מנטלית וגם פיזית ומסייע קוגנטיבית. כל דיווח כזה "מהשטח" של הנסיינים מחזיר אותנו למעבדה לבנית ניסוי נוסף מתוך הבנה שההנחה שחיזוק התא והארכת תוחלת חייו אפשרית ויכולה להוות את פיתרון הביניים לנשאים וכאמצעי שיפור מצבם של חולים במחלות דמנטיות, עד למציאת תרופה מלאה למחלה.

בימים אילה אנחנו בעיצומם של תיכנון של כמה ניסיונות קלינים במחלות שונות ובראשם כמובן נשאי וחולי מחלת ה CJD האכזרית. כולנו בתקווה שאולי נוכל להציל את דור החולים הבא.

בברכה איילת אליעזרי יחסי ציבור 09-7688999 0507-445338

 **\* \* \* \* \* \* \***

**מחלות המוח הניווניות השונות פוגעות ב-50% מהאוכלוסייה, מעל גיל 80 - וגורמות סבל משמעותי, נפשי וגופני. טרם נמצא טיפול למחלה, אולם תוסף תזונה חדש עשוי למנוע אותה**

**מאת: פרופ' רות גביזון**

## מחלת הדמנציה השכיחה ביותר בישראל (ובכל העולם) היא מחלת אלצהיימר, על צורותיה השונות. מחלה זו מתאפיינת בבעיות זיכרון, ירידה קוגניטיבית ולבסוף גם בעיות נוירולוגיות אחרות.

## מחלת דמנטית עלולה, במקרים מסוימים, להופיע כבר בגיל שישים, אבל בדרך כלל מופיעה בגיל מבוגר יותר - ופוקדת כ-50% מהאוכלוסייה אחרי גיל שמונים. ישנו גם מצב ביניים, הנקרא ירידה קוגניטיבית קלה, שממנו יכולה להתפתח בהמשך (אם כי לא בהכרח) מחלת אלצהיימר.

## מה גורם לדמנציה?

ככל הנראה, הסיבה העיקרית להיווצרות דמנציה וסקולרית היא אזורים מרובים של אוטמים מוחיים, אשר גורמים למוות של תאים, בגלל חוסר חמצן, המביאים לסימפטומים של דמנציה.

בנוסף, דמנציה עלולה להיגרם בגלל שלל מחלות מוח ניווניות, שבהם היא לא בהכרח סימפטום ראשוני מרכזי, אלא תוספת לסימנים נוירולוגיים אחרים. למשל, מצב זה מאפיין את מחלת פרקינסון, מחלת קרויצפלד יעקוב (CJD) ואחרות. זהו המצב גם בשלבים מתקדמים של טרשת נפוצה.

**מהם הגורמים הידועים למחלות אלה?**

יש לציין כי לא הכל ידוע על המנגנונים הפתולוגיים במחלות אלה. עם זאת, שני גורמים ידועים הם תקלה במבנה המרחבי ובתהליך הפירוק של חלבוני מפתח, הייחודים לכל מחלה, כמו A-BETA באלצהיימר, αSYNUCLEIN בפרקינסון ו-PrP במחלות פריונים, כמו מחלת CJD. בנוסף, בכל המחלות האלה ישנו חמצון מוגבר של חלבונים (בעיקר החלבונים הפגומים) וליפידים, אשר מרכיבים את ממברנות התא. יחד, שני התהליכים הפתולוגיים המדוברים - גורמים למוות מואץ של תאי עצב.

**כיצד מאבחנים מחלות דמנטיות, באבחון ראשוני?**

בדרך כלל, האבחון הראשוני הוא אבחון סימפטומטי. החולה מגיע לרופא המשפחה, עם תלונה נוירולוגית כלשהי - ומופנה להמשך בירור, אצל רופא נוירולוג. בהמשך, החולה מופנה לאבחון מתאים, הכולל בדיקות הדמיה, בדיקות מעבדה ובדיקות נוירופסיכולוגיות, להערכת דרגת הדמנציה.

**מהם הטיפולים השמרניים השכיחים כיום במחלות אלה?**

בשעה שלמחלות כמו פרקינסון וטרשת נפוצה, קיימת שורה של טיפולים ספציפיים, הרי שבמחלות הדמנציה האחרות, נותנים בעיקר טיפול סימפטומטי; ובנוסף, מנסים להוריד את גורמי הסיכון להחמרה, כמו שמירה על לחץ דם תקין וכן על רמות תקינות של כולסטרול וסוכר.

תזונה בריאה והתעמלות פיזית וקוגניטיבית גם תורמות לשמירה על תאי המוח. בנוסף, ישנן תרופות המיועדות לשמור על מעבר האותות החשמלי התקין במוח, כמו אקסלון ואריספט.

**מדוע נדרש פיתוח תרופתי חדש, לטובת טיפול במחלת אלצהיימר?**

עבודה רבה הושקעה בשנים האחרונות, במציאת תכשירים היכולים למנוע היווצרות של מצבורים עמילואידיים, המכילים חלבוניA BETA , או לפרק אותם, אחרי שנוצרו. עם זאת,

 בינתיים, אין לקונספט טיפולי זה הצלחה. מסתבר שעל אף שנוגדנים מיוחדים יכולים לפרק את מצבורי החלבונים הפגומים (הוכח כטיפול מוצלח בחיות מעבדה) - לא נמצא שינוי בבני אדם, בבדיקה של מצב החולים; ואפילו לא נגרמה האטה, בקצב החמרת המחלה.

כך, עבור חולים "ממש" - וגם עבור אנשים עם ירידה קוגניטיבית קלה. אין משמעות הדבר כי הקונספט כולו נכשל, אבל הקונספט בהחלט ספג מכה קשה. נראה אפוא כי נדרש למצוא פתרון נוסף, לטובת טיפול במחלות דמנטיות.

**מה מציע הטיפול החדשני של "מיקרו טיפות"?**

הגורם המשותף לכל מחלות המוח הניווניות הוא חמצון פתולוגי של מרכיבים בתאי העצב; לכן, הטיפול החדשני יוצא מנקודת הנחה - שכאן צריך להתחיל. מכיוון שאין דרך חזרה לתאי עצב פגומים מאוד (ובוודאי לא לתאים שכבר מתו), הטיפול גורס שיש להתמקד בעיקר בשמירה על הקיים. משמע: שמירת תאי המוח שלנו - לכמה שיותר שנים.

כך, נולד מרכיב טיפולי שאפשר לתת לאנשים בריאים במשך שנים רבות, ללא תופעות לוואי. השימוש בחומרים טבעיים, שהותאמו באמצעים מדעיים לצרכי הטיפול, הוביל לכך שה"מיקרו טיפות" משתמשות במקור חמצון טבעי, כמנגנון ששומר על תאי המוח.

**ממה עשויה תרופת "מיקרו טיפות"? כיצד היא פועלת?**

ברוח זאת יצרנו, יחד עם הקבוצה של פרופ' שלמה מגדסי, מהמרכז לננוטכנולוגיה של האוניברסיטה העברית, את GRANAGARD , תוסף תזונה המורכב כולו מחומרים הנמצאים בטבלת החומרים הבטוחים של ה-FDA. בקפסולות גרנגרד יש שמן זרעי רימונים, אשר כ-90% ממנו חומצה פוניסית (אומגה 5), חומצה בלתי רוויה.

מדובר באחד החומרים האנטי-מחמצנים החזקים בטבע. בנוסף, יש בקפסולה חומרי אמולסיה מאושרים לתעשיית המזון. ביחד עם השמן, כשהתערובת נפגשת עם מים (כמו בקיבה), נוצרות מיקרו טיפות של שמן, אשר במקום להתפרק בכבד (כמו שמנים רגילים) - מגיעות לדם; ומשם - למוח (תכונת המעבר מהדם למוח - ידועה עבור חומצות שומן לא רוויות). ניסינו את התכשיר בשני מודלים של חיות מעבדה, עם מחלות מוח ניווניות - וקיבלנו תוצאות מרשימות, שהראו דחיה משמעותית בהופעת המחלות בחיות. בחיות אלה, בדקנו את נכונות הקונספט - ומצאנו ירידה משמעותית בחמצון חומצות השומן בתאים; וכן ירידה משמעותית במוות התאים.

**כיצד נוטלים את התרופה? האם נוטלים את התרופה באופן קבוע?**

כדאי לקחת את התוסף באופן קבוע, שני כדורים בכל בוקר.

**תוך כמה זמן ניתן לראות תוצאה? מהי יעילות התרופה, כפי שידוע עד כה?**

למעשה, ברוב המקרים שבהם אנשים בריאים לוקחים את התכשיר - איננו מצפים לתוצאה ברורה, מכיוון שהתכשיר הינו בעיקר מניעתי. להפתעתנו, מספר לא מבוטל של משתמשים מדווח על עליה באנרגיה הפיזית והמנטלית. הדבר נכון גם לחולים שונים.

**האם יש ליטול את התרופה החדשנית לאורך כל החיים, או שמא מדובר בטיפול תרופתי?**

אנחנו בודקים את התשובה לשאלה זאת במודלים של חיות מעבדה, המייצגות מחלת מוח ניוונית. תוצאות ראשונות מראות שכדאי להמשיך לקחת את התוסף, לאורך זמן. נלמד יותר על מנגנון הפעולה של התכשיר, בניסיונות נוספים בעתיד.

**לסיכום**: מחלות דמנטיות הינן שכיחות באוכלוסייה - פוגעות בבריאות הגוף והנפש ופוגעות באורח החיים, באופן מהותי. טיפול "מיקרו טיפות" החדשני (המוסיף להתפתח), יוכל להצטרף בעתיד לסל התרופות המטפלות במחלות אלה. ובעיקר: למנוע את הופעתן.

**פרופ' רות גביזון היא חוקרת בכירה בנוירולוגיה ניסויית, המחלקה לנוירולוגיה, בית חולים הדסה.**