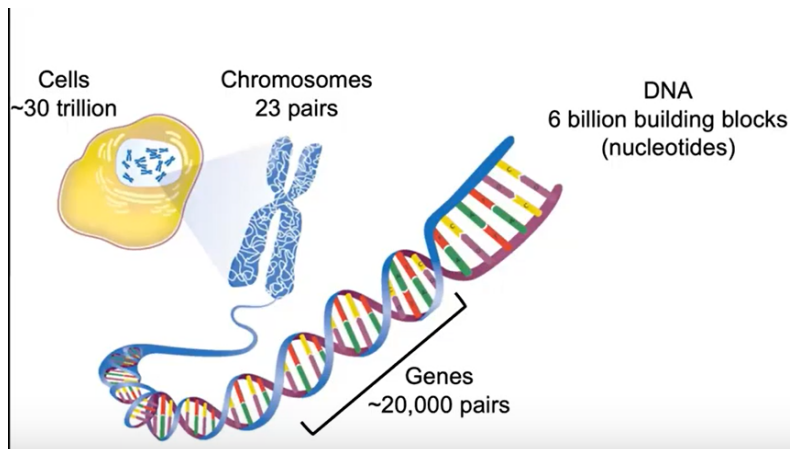


סיכום מתוך הרצאה על שיטת CRISPR, תאי גזע ועריכת שינויים גנטיים - עתיד מחקר תסמונת המרפאן, 27.8.2020, כנס המרפאן העולמי E3 summit - פרופ' האל דיץ Hal Dietz

בהרצאה זו אסביר על טכנולוגיות חדשות יחסית המיועדות לטיפול בתסמונות רקמות חיבור, ובמיוחד במרפאן.

תחילה אגדיר כמה מושגים

בסיסיים.



גופנו בנוי מתאים. אלו אבני היסוד שמרכיבות את גופנו ואת הרקמות שלנו. בגופנו יש כ-32 טריליון תאים. בכל תא ישנם כרומוזומים, שהם בעצם ריכוז של חומר ה-DNA שבתא. ה-DNA הוא החומר הגנטי שאחראי על מנגנון ייצור החלבונים בתא ועל העברת הגנים שלנו לצאצאים.

לכולנו יש 23 זוגות של כרומוזומים. ה-DNA בנוי משישה מיליארד "אבני בניין" שאנחנו מכנים נוקליאוטידים. יש לנו כעשרים אלף זוגות של גנים. גן הוא מקטע של DNA שאחראי על ייצור חלבון מסוים, כך שלכל חלבון שמיוצר בגופנו יש גן מסוים שאחראי על ייצורו. בכל תא בגופנו יש זוג גנים שאחראי על ייצור חלבון הפיברילין 1, שהוא החלבון החסר בתסמונת מרפאן. הגן הזה נקרא FBN1. לכל אדם בעל תסמונת מרפאן יש מוטציה (שינוי) בגן אחד. כלומר, יש עותק אחד נורמלי של הגן, ועותק אחד שבו התרחשה המוטציה, והוא זה שגורם לתסמונת.

מהי עריכת גנטית?

זהו תהליך של שינוי מכוון של ה-DNA בתא מטרה או ברקמה מסוימת. זוהי טכניקה המיועדת לתקן את ה-DNA ולאפשר לתא לייצר את הכמות המתאימה של חלבונים בגוף. בהרצאה זו נעסוק בשינוי של גן ה-FBN1 בקרב הלוקים בתסמונת מרפאן. עריכה זו יכולה להתבצע בתאים שנלקחים מהגוף החוצה, עוברים שינוי או תיקון, ומוחזרים לגוף בתקווה שימלאו את תפקידם המיועד. קיימות היום גם שיטות לעריכת השינוי הגנטי בתאים בתוך הגוף, אך הן נמצאות עדיין רק בשלב הפיתוח.

מה קורה בדיוק בתהליך?

תחילה לוקחים תא מהגוף - זה יכול להיות תא דם או תא עור.

ישנן שיטות שבעזרתן ניתן להפוך את התא הזה לתא גזע. תא גזע

הוא סוג ייחודי של תא - יש לו

יכולת לשכפל את עצמו באופן

בלתי מוגבל, וכן להפוך את עצמו

לכל סוג אחר של תא בגוף. זהו

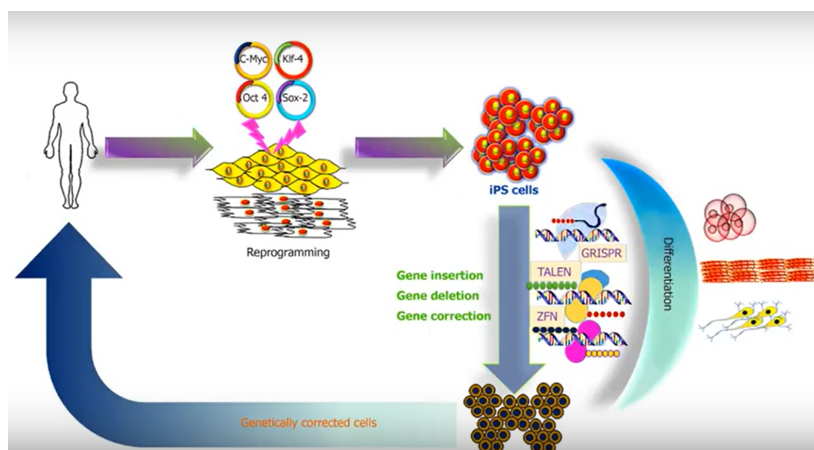
סוג תא שימושי מאוד אם

מעוניינים לקבל כמות גדולה של

תאים ולהשתמש בהם למטרה

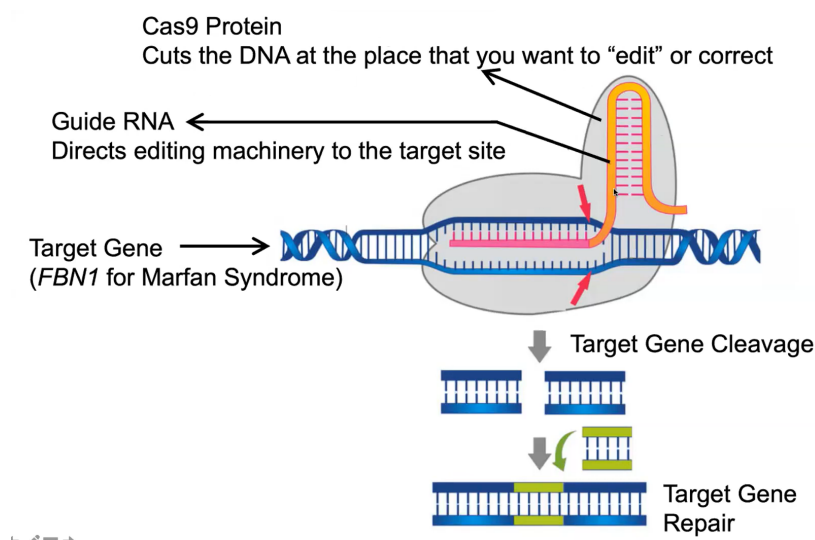
מסוימת, כדוגמת תיקון שריר

הלב, תיקון מסתם או תיקון



האאורטה (אבי העורקים). קיימות מספר שיטות לתקן את תא הגזע הזה, ואז להפוך אותו לסוג התא שבו אנחנו מעוניינים. בחלקו הימני של האיור ניתן לראות תא דם למעלה, תא שריר במרכז ותא עצב למטה. את התאים המתוקנים הללו מחזירים לגוף בתקווה שהם ישפרו את המצב הרפואי. האתגר הרציני הראשון היה להצליח להפוך תאים רגילים לתאי גזע. טכנולוגיה זו קיימת כבר עשר שנים. היא פותחה על ידי פרופ' Shinya

Yamanaka מקיטו זיכתה אותו בפרס נובל בשנת 2012. היכולת לפתח תאי גזע ישירות מתאים שנלקחו מהמטופל סייעה לגבור על מספר מכשולים, ובהם המחלוקת המוסרית בנוגע לשימוש ברקמה עוברית, בעיות הקשורות לדחייה של הגוף את התאים הזרים, בעיות שלא מתקיימות במקרה זה מכיוון שהתאים מגיעים מהגוף עצמו, ואפשרות לאספקה שוטפת של כל סוגי התאים. המכשול הגדול השני היה מציאת דרך יעילה לתקן את ה-DNA. קיימות שיטות רבות, ואחת מהידועות שבהן היא CRISPR.



בשיטה זו משתמשים ברכיבים רבים. ישנו חלבון בשם Cas9 שחותך את ה-DNA במקום שבו מעוניינים לבצע את העריכה/תיקון. ישנו מרכיב שנקרא 'מוליך RNA' שמכוון את כל מנגנון העריכה לנקודה הנכונה על הכרומוזום בגן שאותו רוצים לתקן. ויש צורך גם בקטע קצר של DNA מתוקן שמורה למנגנון הזה כיצד יש לתקן את הטעות, מה בדיוק השינוי שברצוננו לערוך. כשמחדירים את כל המרכיבים הללו לתוך התא, מנגנון העריכה חותך את

ה-DNA, וה-DNA המתוקן בעצם מתקן את הגן. הבעיות העיקריות הקיימות בשיטה זו:

1. לא כל התאים עוברים עריכה.
2. לא כל התאים עוברים עריכה נכונה - במנגנון הזה מתרחשות שגיאות, והוא יכול לשנות את הגן בדרכים שונות מאלה שאליהן התכוונו.
3. ישנה נטייה של המנגנון הזה לטעות בגן, ולערוך שינוי בגן הלא נכון.

כשהתהליך מתבצע במעבדה ניתן להתגבר על בעיות אלה בעזרת מיון וסינון התאים שעברו את השינוי הנכון, גידולם והחזרתם לגוף בתקווה שהם ייצרו את השינוי הרצוי.

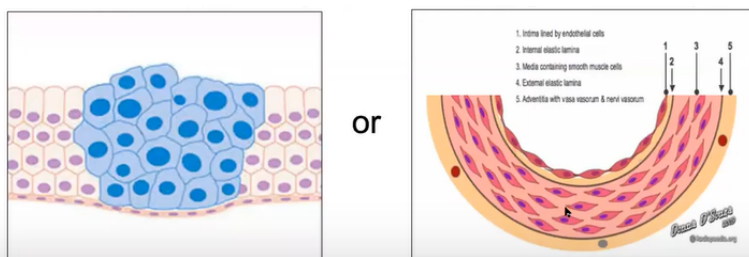
צריך להפוך את תאי הגזע לתאים מהסוג שבו אנחנו מעוניינים. למרות שאנו ניצבים רק בתחילתה של דרך ארוכה, התקדמות עצומה כבר הושגה בתחום הזה, ופותחו שיטות רבות לייצור של רוב סוגי התאים בגוף. בתנאי מעבדה למטרות רפואיות, כולל ייצור של תאי אאורטה, תאי שלד ותאים רבים ושונים שקיימים בעיניים. הצעד האחרון הוא החזרה של התאים לגוף, מתוך ציפייה שיועילו למטופל. וכאן הדברים מתחילים להסתבך. שאלות חשובות שהמחקר בתחום מתמודד איתן כרגע:

איזה אחוז מהתאים צריך לעבור תיקון? האם מספיק ששני אחוזים מהתאים ברקמה המיועדת יעברו שינוי? או ש-90% מהם צריכים לעבור אותו?

מהו המיקום אליו צריכים התאים המתוקנים להגיע כדי למלא את תפקידם? האם מספיק שהם מוחדרים למחזור הדם? האם מספיק שיגיעו לאן שיגיעו, או שהם צריכים להגיע למקום מסוים? מה הקשר שצריך להיות להם עם שאר תאי הגוף? האם מספיק שיש גוש של תאים מתוקנים שיושב במקום

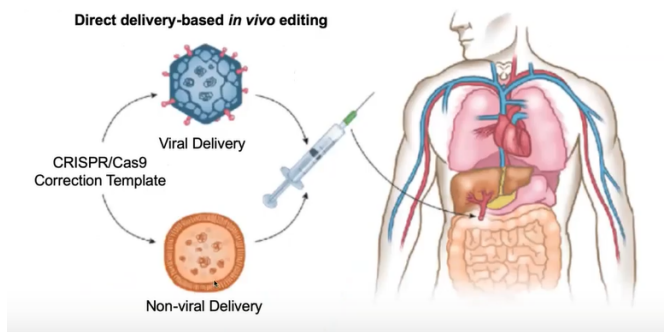
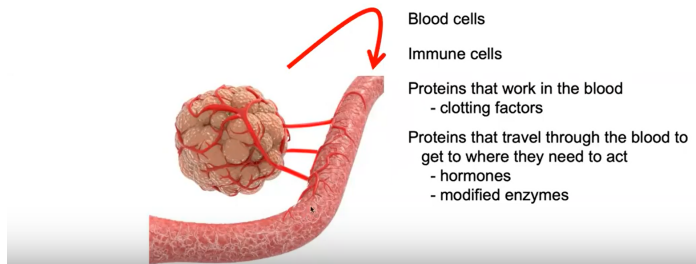
כלשהו על כלי דם כלשהו, או שהם

צריכים להשתלב בתוך המבנה המורכב של דופן כלי הדם? האם ניתן בכלל להגיע למצב כזה באדם מבוגר, או שתיקון של כלי דם ברמה כזו יכול להיווצר רק אצל עובר שמתפתח ברחם?



עלינו לקחת בחשבון את כל הנקודות הללו כשאנחנו מדברים על עריכה גנטית בקרב לוקים בתסמונת מרפאן. שאלה חשובה נוספת היא מידת ההתחדשות של הרקמה המיועדת. האם זו רקמה שבאופן נורמלי מתחדשת ומתקנת את עצמה, כמו הכבד או המעיין או העור, או שזו רקמה יחסית קבועה מחוסרת מנגנון תיקון עצמי?

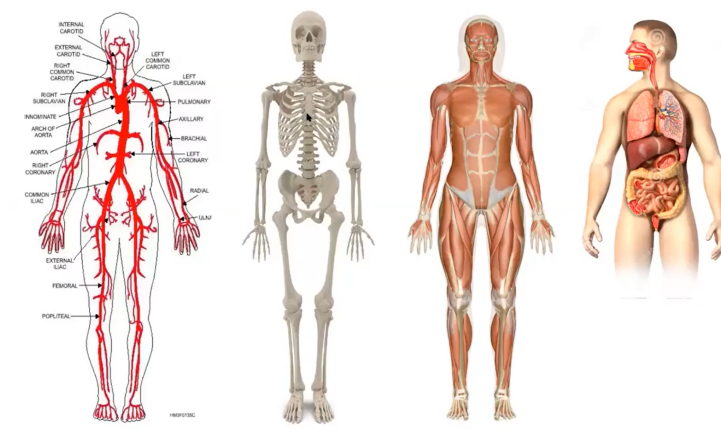
Corrected cell puts something back into the bloodstream that can then perform its intended function:



יש קטגוריה של מקרים שבמסגרתם קל לדמיין כיצד צבר תאים מוחדר למחזור הדם וממלא את תפקידו. במקרה זה מדובר בתאים שממילא נמצאים במערכת הדם: תאי דם, תאים של מערכת החיסון, תאים שמייצרים חלבונים שנמצאים בדם כמו חלבונים שקשורים לקרישה, או תאים שמייצרים חלבונים שממילא עוברים דרך הדם לשאר הגוף כמו הורמונים או אנזימים. קל לדמיין כיצד ניתן להשתמש בשיטה זו גם כדי לנקות את הגוף והדם מחומרים רעילים. קיימות גם שיטות שנמצאות בשלבים ראשוניים יותר של פיתוח, שעוסקות בעריכה גנטית שמתרחשת בתוך הגוף. בשיטות אלה מנגנון העריכה/תיקון מוחדר לגוף בעזרת וירוס או אמצעי אחר שאינו ויראלי, שנקרא וקטור. המנגנון מוחדר כך למחזור הדם או למקום אחר, בתקווה שהוא יתקן את מה שאנחנו רוצים שיתוקן ביעילות סבירה. אותן שאלות שנוגעות לעריכה מחוץ לגוף תקפות גם כאן. איזה אחוז מהתאים צריך לתקן? אם מתקנים רק מעט תאי מטרה, האם הם יכולים להשתכפל בכמות משמעותית? האם לרקמה המיועדת, או לסוג התא המיועד יש יכולת קליטה טובה של הוירוס או של הווקטור? ואם לא, האם ישנה דרך להגביר את היכולת שלהם לקלוט את מנגנון העריכה? ואיך מתמודדים במקרה של שינוי גנטי בגן הלא נכון? ומה עלולות להיות התוצאות של טעות שכזו?

הכבד הוא האיבר המוצלח ביותר לביצוע השיטות הללו. הכבד הוא איבר שמתחדש כל הזמן, תאים שמוחדרים אליו משתלבים בקלות ברקמות, הוירוסים שנושאים את מנגנון העריכה נספגים בו בקלות. גם רקמת השריר מסתמנת כרקמה שקל לבצע עליה את השיטה של עריכה גנטית. וכך גם רקמת מח העצם שמתחדשת כל הזמן ומייצרת גם תאי גזע. ישנן רקמות נוספות שהן אטרקטיביות לביצוע שיטה זו בשל הקלות שבה ניתן להגיע אליהן, כמו רקמת העין, אליה קל מאוד להחדיר את הוירוס או את מנגנון העריכה. קיימים מספר מצבים רפואיים שקשורים לעין, כולל מצבים שפוגעים ברשתית שבחלק האחורי של העין, שבהם כבר מטפלים בהצלחה בשיטה זו.

The challenges of Marfan syndrome (and other connective tissue disorders)



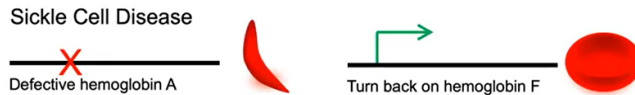
ומה בנוגע למרפאן? המערכות שאליו אנחנו מכוונים הן מערכת כלי הדם שפרושה על פני כל הגוף, מערכת השלד שבה לא מספיק לתקן מקום מסוים, כמו מפרק מסוים, אלא יש צורך להשיג תיקון גם במנגנון צמיחת העצמות. גם שרירי השלד חשובים במרפאן, והדבר נכון גם לגבי העור, הריאות ומערכת העיכול.

יש לקחת בחשבון שהמטריקס החוץ-תאי, החומר שנמצא בין התאים, ובו קיים חלבון הפיברילין הפעיל, הוא חומר מורכב מאד. לא מספיק להחדיר לשם כמויות גדולות של חלבון הפיברילין באופן אקראי. לא ברור האם מספיק להחדיר כמויות גדולות של חלבון הפיברילין לאדם שכבר סיים את תהליך ההתפתחות שלו. זה מורכב יותר מאשר חומר שפשוט נמצא בדם.

ישנן עדויות מרגשות לכך שניתן לטפל במחלות מסוימות בעזרת השיטה הזו, על ידי שפעול מחדש של גנים שנמצאים בעובר אך מנוטרלים אחרי הלידה. אם מצליחים לשפעל אותם מחדש, הגוף מצליח לייצר את החלבונים שמקודדים בגנים הללו, ולרפא את המחלה.

דוגמה טובה לכך היא אנמיה חרמשית. זוהי מחלה שתוקפת מבוגרים ונגרמת בשל פגם בהמוגלובין, חומר שנמצא בכדוריות דם אדומות ונושא חמצן לתאי הגוף. כשקיים הפגם הזה, כדוריות הדם מקבלות צורה של חרמש, נתקעות ברקמות וגורמות לבעיות רבות.

Turning on embryonic genes to compensate for a deficiency of an adult protein:



כעת ברור שאם מצליחים לשפעל מחדש את הצורה העוברית של ההמוגלובין, שנקראת המוגלובין F, ניתן לפצות על החוסר בהמוגלובין של האדם הבוגר ולייצר כדוריות דם רגילות.

Duchenne Muscular Dystrophy

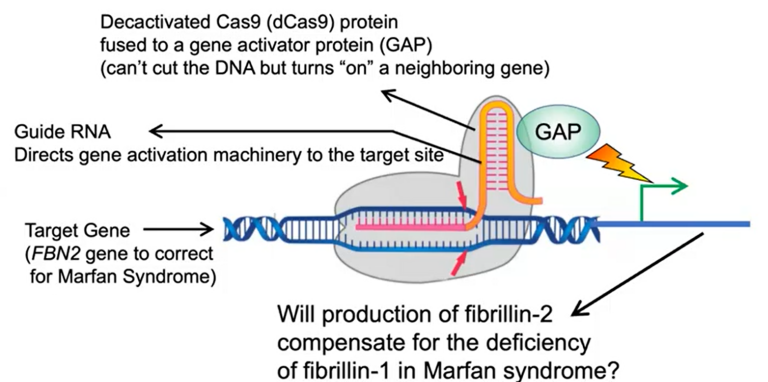
Defective dystrophin



ישנם ניסויים מעוררי תקווה שנוגעים למחלה קשה בשם ניוון שרירים על שם דושן, שבה מופיע פגם בחלבון בשם דיסטרופין. מסתבר שישנו סוג של דיסטרופין שנמצא בעוברים, ונקרא יוטרופין, וניסויים מראים ששפעול של יוטרופין בצורה הבוגרת שלו יכול להועיל מאוד לילדים הלוקים במחלה.

מסתבר שישנה צורה עוברית של פיברילין-1, חלבון שנקרא פיברילין-2 ש"מכובה" בעת הלידה. מה יקרה אם נצליח להפעיל אותו מחדש?

CRISPR-activation (CRISPRa)

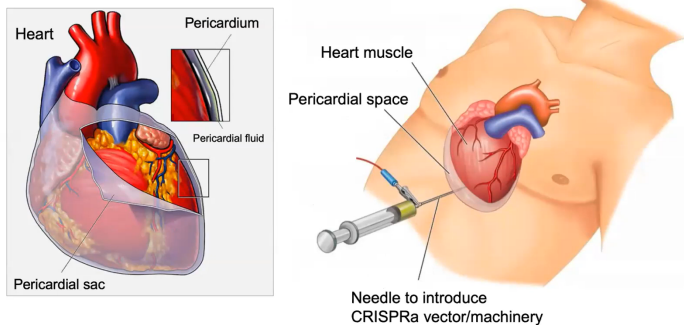


Katelynn Toomer and Emily Juzwiak

שתי חוקרות במעבדה שלנו בודקות את השימוש בוריאציה של שיטת CRISPR בכדי לנסות להפעיל מחדש את גן הפיברילין-2. זוהי טכנולוגיה ידועה שכבר נעשה בה שימוש בגנים אחרים, במסגרתה משתמשים בצורה לא פעילה של חלבון ה-CAS9, אותו חלבון שבו נעשה שימוש בטכנולוגיית ה-CRISPR לעריכת גנים, אך במקרה זה החלבון הלא-פעיל מנוטרל מיכולתו לחתוך את ה-DNA. בשיטה זו חלבון ה-CAS9 מוצמד לחלבון אחר שנקרא GAP, והוא החלבון שאמור להפעיל מחדש את הגן. עדיין ניתן להשתמש ב-RNA מוליך שידריך את המנגנון הזה למקום הנכון - על גן הפיברילין-2. אך מכיוון שחלבון ה-CAS9 אינו פעיל, הוא לא יחתוך את גן הפיברילין-2 אלא יפעיל אותו. בתיאוריה אנחנו אמורים להיות מסוגלים להשתמש בשיטה הזו בכדי להפעיל את הגן אחרי הלידה.

יתכן שתמצאו פגם בטקסט זה

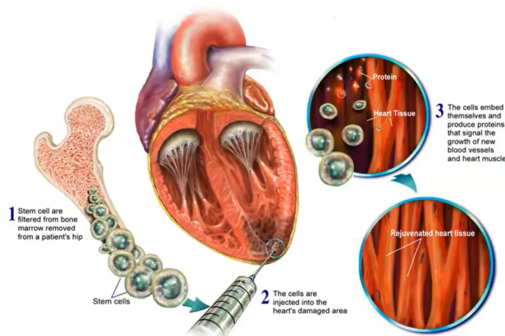
The pericardial sac: A potential mechanism to deliver therapeutic agents to the aortic root



Becky Sorber

אנחנו מנסים לחשוב כיצד ניתן להחדיר את המנגנון הזה לשורש האאורטה. קרום הלב הוא בעצם שק, והוא בדרך כלל מכסה גם את שורש האאורטה, המקום שבו אנחנו מעוניינים לשפועל את פיברילין-2. בתוך קרום הלב באופן נורמלי יש נוזל וכשיש לנו מספיק נוזל, ניתן להחדיר מחט דרך החזה ולשאוב מעט מהנוזל הזה. באיור מתואר התהליך שאותו אנחנו מדמינים, בו משתמשים במזרק כדי להחדיר את מנגנון העריכה לתוך קרום הלב, דרכו הוא יכול להגיע לשורש האאורטה ולהועיל לו, כך אנו מקווים. חוקרת במעבדה שלנו בשם בקי סורבר בודקת את האפשרות הזו, וכרגע מקבלת תוצאות ראשוניות טובות מאוד שעשויות להצביע על היתכנות של תהליך שכזה.

Potential use of stem cells to treat heart failure

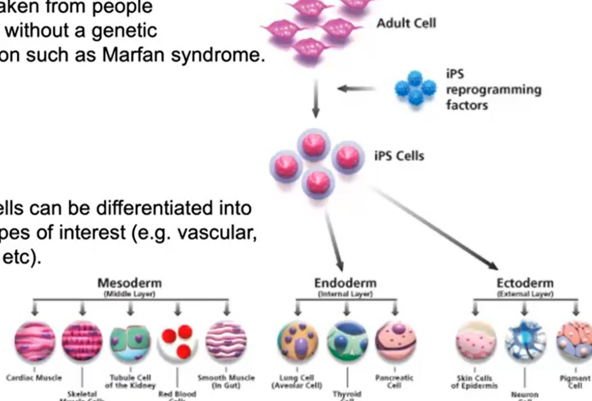


ישנן שיטות נוספות בהן עושים שימוש בתאי גזע והן בעלות פוטנציאל להועיל מאוד ללוקים בתסמונת מרפאן. קיימת פעילות מחקרית רבה, שכרגע נושאת תוצאות מבטיחות, ונוגעת לשיטה להחדרת תאי גזע לשריר הלב. נראה שזהו תהליך שמאפשר ללב לתקן את עצמו במקרים של אי ספיקת לב, או נזק שנגרם כתוצאה מהתקף לב.

היכולת לייצר תאי גזע כבר הובילה להתפתחויות משמעותיות. התנאים עדיין לא הבשילו כדי לעשות בה שימוש לטיפול רפואי, אך קבוצות חוקרים רבות משתמשות בה כדי להבין את הביולוגיה של מחלות, כולל

Cells taken from people with or without a genetic condition such as Marfan syndrome.

iPS cells can be differentiated into cell types of interest (e.g. vascular, bone, etc).

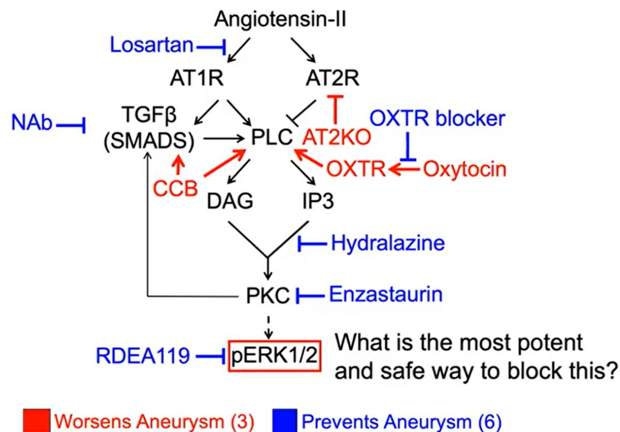


Resulting cells can be studied in the laboratory to identify abnormal behaviors in cells derived from people with Marfan syndrome and ways to correct them.

קבוצות חוקרים שהשתמשו בה באופן ספציפי כדי לחקור את תסמונת מרפאן. לדוגמה, לקיחת תאים מאנשים הלוקים בתסמונת, וכאלה שאינם לוקים בה, הפקת תאי גזע מהם והפיכתם לתאים שונים בגוף, דבר המאפשר בדיקה בתנאי מעבדה של התנהגויות חריגות של התאים הללו שנגרמות מהלקות בתסמונת. כך ניתן לבדוק דרכים לתקן את ההתנהגויות הללו. ניסויים כאלה כבר מבוצעים על ידי מספר קבוצות שחקרות את הנושא.

הנושא האחרון קשור למחקר התרופתי. במהלך עשרים השנים האחרונות נערכו מספר מחקרים-מבוססי-השערה שמטרתם למצוא דרך להחליש את השפעת הפגיעה במנגנון שנגרמת בשל תסמונת מרפאן. מחקר-מבוסס-השערה הוא שיטת מחקר שבה מעלים השערת מחקר מסוימת ואז בודקים אותה בפועל. כשמקבלים תוצאה מעלים השערה נוספת - מה עשויה להיות התוצאה של אותו גילוי, ובודקים אם ההשערה הזו נכונה, ואם היא אכן נכונה - בודקים את השלב הבא של מה שאמור לקרות. הדבר מוביל

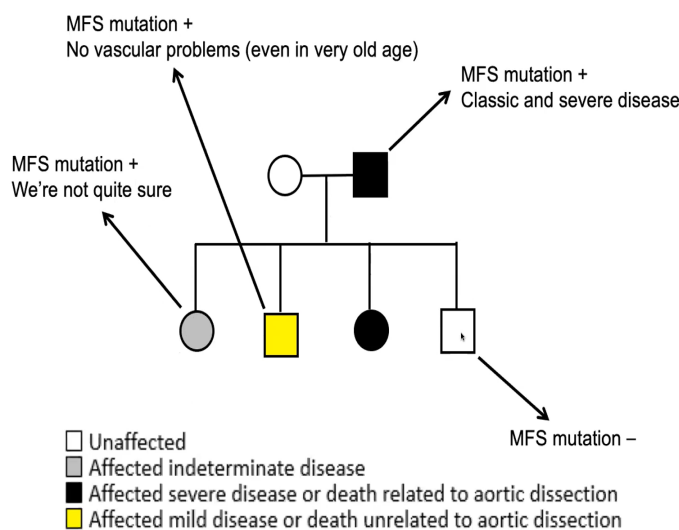
Definition of an Axis for Vascular Disease in Marfan Syndrome



לממצאים חשובים, אך ההתקדמות בשיטה זו היא איטית מאוד וזהירה. המעבדה שלנו הצליחה לזהות את ציר המחלה הוסקולרית שמופיעה בתסמונת מרפאן במשך מחקר שארך כעשרים שנים. מחקר זה מתואר באיור המצורף. הצלחנו לגלות מספר דברים חשובים. אחד מהם הוא חשיבות חסימת מולקולה שנקראת ERK. אנחנו מקווים לעשות שימוש בשיטות פחות מפרכות כדי לשאול שאלות חדשות, כמו מהי הדרך הבטוחה והיעילה ביותר לחסום את המולקולה הזו?

בכוונתנו לעבור לשיטות מחקר שיאפשרו לנו לגלות דברים בלתי צפויים בקצב מהיר יותר, ולנטוש את הגישה המחקרית מבוססת ההשערה.

אחת הדרכים לעשות זאת היא לנסות להבין מה קורה בקרב משפחות שבהן יש תסמונת מרפאן, דוגמת זו שמופיעה פה.

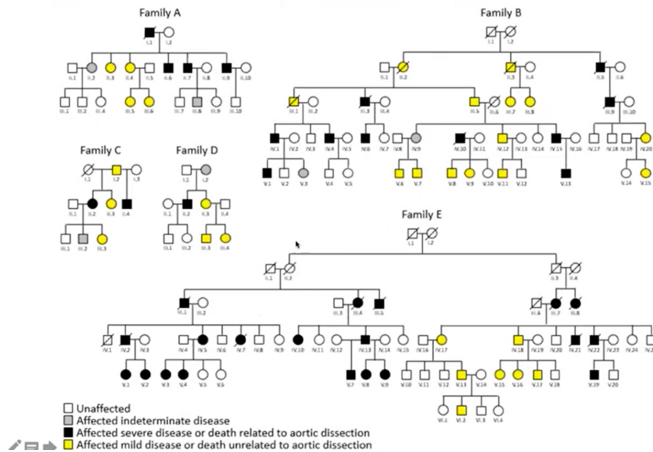


בתרשים מופיעים עיגולים שמסמלים נשים וריבועים שמסמלים גברים. הדור הראשון הוא ההורים, ולמטה נמצאים הילדים. במשפחה זו יש שני בנים ושתי בנות. בני המשפחה המסומנים בשחור לוקים בתסמונת מרפאן, ומראים תסמינים קלאסיים וחמורים, דוגמת התרחבות האורטה בגיל צעיר. בקרב בני המשפחה המסומנים בצהוב קיימת אותה מוטציה, אך אצלם לא קיימות בעיות לבביות גם בגיל מבוגר. אנחנו מתייחסים אליהם בתור 'מוגנים'. קיימים גם בני משפחה אצלם מופיעה המוטציה, אך לא ברור עד כמה היא באה לידי ביטוי בתסמינים, והם צבועים באפור. ויש את בני המשפחה

שמסומנים בלבן שלא לוקים בתסמונת. ההשערה היא שכולנו יורשים וריאציות גנטיות נייטרליות שלא גורמות לבעיות כמו צבע העיניים והשיער, מאפיינים ניטרליים לגמרי. אך בהתבסס על תצפיות במשפחות כמו זו שבתרשים - אנו משערים שישנם מאפיינים תורשתיים שמגנים מפני התסמינים של מרפאן, ואם נצליח לגלות מהם אותם מאפיינים שמגנים, אולי נצליח לחקות את מנגנוני ההגנה האלה בעזרת תרופות. זו מטרת שדה המחקר הזה של הגורמים המשתנים.

קבוצת חוקרים וביניהם בארט לויס, ג'ולי דבקר ואחרים הצליחה להתחקות אחר מספר משפחות גדולות שכאלה בהן ניתן לראות את השינויים הללו. שוב, לו הלוקים בתסמונת והם בעלי תסמינים חמורים קלאסיים

Multiple families demonstrate the potential for protective modification of an overt predisposition for aneurysm in MFS

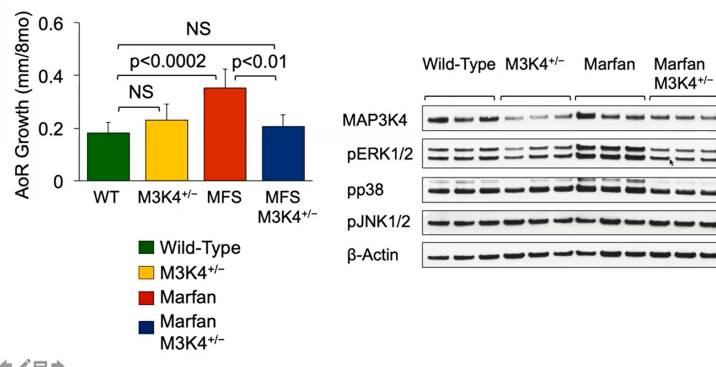


מסומנים בשחור. למסומנים בצהוב יש את המוטציה של המרפאן, אך אין להם בעיות לב. ובקרב המסומנים באפור לא ברור עד כמה התסמינים מופיעים.

החוקרים ניסו לזהות גן שביכולתו להגן על אנשים הלוקים בתסמונת והצליחו לאתר את המיקום של גן כזה על כרומוזום 6. לאחר בדיקה של הגנים שנמצאים באזור הזה, הם הצליחו להתמקד בגן ספציפי שנקרא MAP3K4. זה היה גילוי מרגש, מכיוון שהגן הזה פעיל באורטה והוא אחראי על ייצור חלבון שידוע כמשפיע מולקולות דוגמת ה-ERK, אותו גורם בעייתי שבו אנחנו רוצים לטפל.

הם גילו גם שבני משפחה בעלי ביטויי מחלה חמורים מייצרים כמות גדולה יותר של החלבון שמקודד על ידי גן ה-MAP3K4 מאשר בני משפחה אחרים, אצלם מופיע ביטוי קל של תסמונת מרפאן, ללא השלכות לבביות. בניסויים שנעשו בעכברי מעבדה הם הצליחו "להפריע" לעותק אחד של הגן הזה וגילו שזה היה מספיק בכדי למנוע לחלוטין התרחבות של האורטה בעכבר בעל מוטציה בתסמונת המרפאן. התהליך גרם גם לרמות נורמליות של שפעול ה-ERK בקרב העכברים הללו.

Simply disrupting one copy of the *Map3k4* gene is sufficient to prevent aortic aneurysm in Marfan syndrome mouse models

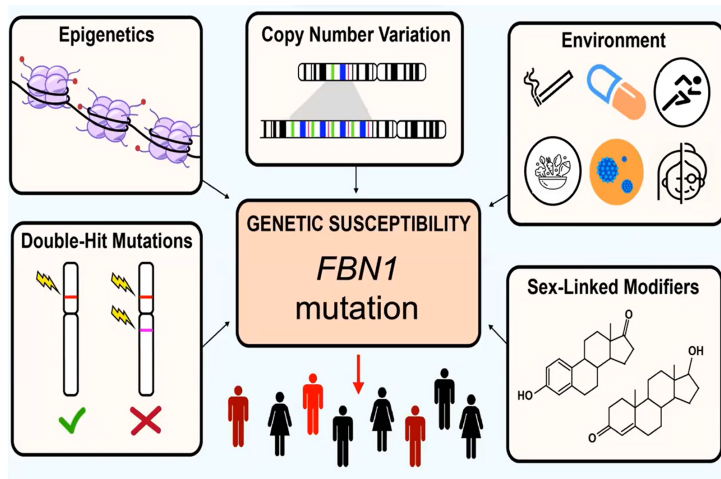


אפשר לראות באיור הבא מימין את רמות ה-ERK שיוצרו על ידי עכברים הלוקים בתסמונת מרפאן, מסומנות בקו שחור בולט, לעומת לוקים בתסמונת שאצלם נחסם עותק אחד של הגן, כפי שניתן לראות בעמודה הימנית ביותר.

כלומר, MAP3K4 עשוי להיות גן מטרה מרגש מאוד לצורך פיתוח טיפול תרופתי. החוקרים גילו גם שהתרופה לוסרטן מגנה מאוד מפני התרחבויות ושפעול ה-ERK. הדבר נכון גם לגבי תרופה חוסמת ERK. הניסויים הראו גם שניטרול של שני גנים מסוימים מספיק כדי להפוך את העכבר לנורמלי לגמרי, ללא כל תסמינים.

בהתבסס על כל המחקרים הללו יש

רשימה גדלה של אסטרטגיות טיפול אפשריות למחלות לב בתסמונת מרפאן. על חלקם אנחנו יודעים - ARB, חוסמי בטא, חוסמי ERK, אך יש כמה פנים חדשות ברשימה הזו, כולל חוסמי MAP3K4, וחוסמי גנים נוספים. אנחנו עובדים עם מעבדות נוספות ועם חברות תרופות כדי לחקור את אפשרויות פיתוח התרופות הללו.



הרבה חוקרים עובדים על בדיקה של גורמים נוספים שעשויים להשפיע על הביטוי של התסמונת. אנחנו רואים שיש תרופות שמשפרות את המצב, ויש כאלה שמחמירות אותו. תרופות מסוג חוסמי תעלת סידן, לדוגמא, מחמירות את המצב. סוג מסוים של אנטיביוטיקה יכול להחמיר התרחבויות בתסמונות רקמות חיבור. יש עבודה מעניינת שנוגעת לפעילות גופנית. ומה שמרגש הוא שאנחנו רואים שיש פעילויות גופניות מסוימות שנראה שמגנות על הלוקים בתסמונת, דוגמת פעילות שכוללת תנועה מתונה. אני חושב שעוד צפויים לנו גילויים רבים בנוגע ליתרונותיה של פעילות

גופנית וגם בנוגע לסיכונים הטמונים בה, כך שנוכל לשפר ולדייק את ההמלצות שלנו בנוגע לשינויים בסגנון החיים.

תזונה היא שדה מחקר חשוב וכן תהליך ההזדקנות. יש מחקרים בהם מנסים להבין למה נשים שנכנסות להריון נמצאות בסיכון למחלות לב. יש עדויות לכך שייתכן שההורמון אוקסיטוצין מעורב בכך. יש מחקר שמתבצע במספר מעבדות ומטרתו להבין מדוע גברים נוטים לפתח יותר מחלות לב מנשים, כולל בתסמונת מרפאן תסמונת אהלרס-דנלוס לבבית.

אני רוצה לציין את שמם של האנשים במעבדה שלי ולהודות להם על כל העבודה שהם עושים. ולהודות גם לארגון המרפאן על התמיכה שלו במחקר.

hhmi			
Dietz lab: Caitlin Bowen Zachary Burger Juan Calderon Sara Cooke Alex Doyle Jef Doyle Elena MacFarlane Jennifer Habashi Tammy Holm Dan Judge Ben Kang Mark Lindsay David Loch Bart Loeys	Gretchen MacCarrick Sarah Parker Rosanne Rouf Graham Rykiel Robert Wardlow Nicole Wilson Jennifer van Eyk Dave Huso Bart Loeys Anne De Paepe Julie De Backer		
		DEFY FOUNDATION	
		Garrett Family Foundation	
		Alison Aldredge Fund for vEDS Daskal Family Foundation Coles Family Foundation	

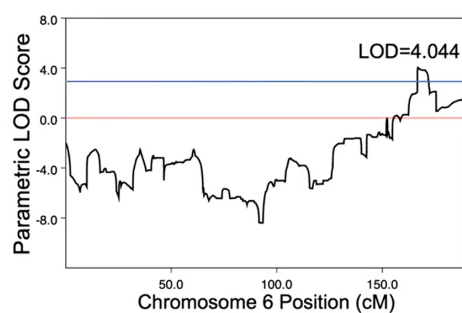
תשובות לשאלות שעלו במפגש:
לפני 5 שנים לא יכולנו אפילו לדמיין את מה שנחשב למיינסטרים היום, אז גם היום אנחנו לא יכולים לדמיין את מה שיקרה בעוד 5 שנים מעכשיו. אין עדיין ניסויים של עריכה גנטית. שמתרחשים בבני אדם. כל השיטות הללו תקפות גם עבור בעלי תסמונת לויס-דיץ' ותסמונת אהלרס-דנלוס וסקולרית. בקרב עכברי מעבדה רואים שלוסרטן מגדיל את מסת השריר ואת כח השריר. הוא משפר את התפתחות הריאות ותפקודן. לא שמעתי על מחקרים בבני אדם.

תרגום וסיכום: קרן אור-פז

<https://www.youtube.com/watch?v=twJ9GVCDGmA>

How does nature modify Marfan syndrome?

Five exceptional families with defined *FBN1* mutation showing discrete intrafamilial variation in phenotypic severity were subjected to linkage analysis to map a protective modifier locus for Marfan syndrome.



32 genes in the critical interval

MAP3K4 (encodes a MAPK kinase)

