

# הקונסורציום הישראלי למחלות רשתית תורשתיות: מיפוי קליני-גנטי ומבט לעתיד

תקציר:

**הקדמה:** חוש הראייה הוא בעל חשיבות מרובה, ואובדן ראייה גורם לפגיעה קשה בתפקוד ובאיכות החיים. מחלות רשתית תורשתיות גורמות לאובדן הראייה עקב חוסר תפקוד או מוות הדרגתי בטרם עת של תאי הקולטנים. מחלות אלו הן הטרוגניות הן מבחינה גנטית והן מבחינת ביטויין הקליני. **מטרות העבודה:** הקונסורציום הישראלי למחלות רשתית תורשתיות שם לעצמו כמטרה למפות את הגורמים הגנטיים ואת ההסתמנות הקלינית של מחלות אלו באוכלוסייה בישראל.

**שיטות המחקר:** האבחון הקליני מתבצע במרכזים אלקטרופיזיולוגיים ובמחלקות עיניים וכולל מדידת חדות ראייה, רפרקציה, בדיקת עיניים מלאה, דימות של הרשתית ומבחנים אלקטרופיזיולוגיים. האבחון הגנטי מתבצע תוך שימוש בריצוף סנגר, אנליזה של מוטציות מייסד (founder mutations) וריצוף אקסומי.

**תוצאות:** עד כה גויסו למחקר מעל 2,000 משפחות ישראליות ובהן מעל 3,000 חולים עם מחלות רשתית תורשתיות. דרך ההורשה הנפוצה ביותר היא אוטוזומית רצסיבית (כ־65% מהמשפחות), ובמיעוט המקרים ההורשה היא שולטנית (דומיננטית) או בתאחיזה לכרומוזום ה-X. מחלת הרשתית התורשתית הנפוצה ביותר היא רטיניטיס פגמנטוזה (45%) ולאחריה פגיעה בתאי המדוכים מסוג cone / cone-rod dystrophy, סטרנרדט ותסמונת אשר. הגורם הגנטי למחלה אותר ב־51% מהמשפחות, וחמשת הגנים העיקריים למחלות הרשתית באוכלוסייה בישראל הם ABCA4, USH2A, FAM161A, CNGA3 ו-EYS. בנוסף, חוקרי הקונסורציום היו מעורבים עד כה בזיהוי 16 גנים חדשים למחלות רשתית. במקביל למחקר הגנטי, מעורבים חוקרי הקונסורציום בפיתוח דרכי ריפוי למחלות אלו שכיום הן חשוכות מרפא.

**מסקנות:** הקונסורציום הישראלי פועל בשיתוף פעולה הדוק בין המרכזים השונים במטרה להמשיך ולגייס למחקר הגנטי את מרבית החולים, לאתר את הגורמים הגנטיים שטרם אותרו עד היום, ולהנגיש לחולים המתאימים טיפולים שיפותחו בישראל ובעולם על ידי איתור קבוצות חולים שיתאימו לטיפולים אלו.

דרור שרון<sup>1</sup>  
תמר בן-יוסף<sup>2</sup>  
ערן פרס<sup>3,4</sup>  
ניצה גולדנברג-כהן<sup>6,5,2</sup>  
ליבה גרדשטיין<sup>7</sup>  
נועם שומרון<sup>4</sup>  
אוהד בירק<sup>9,8</sup>  
מרים ארנברג<sup>10</sup>

חיים לוי<sup>1</sup>  
עידי מצר<sup>11,2</sup>  
שירי סודרי<sup>11</sup>  
יגאל רוטנשטרייך<sup>12,4</sup>  
הדס נוימן<sup>13,4</sup>  
רינה לייבו<sup>11</sup>  
איל בנין<sup>1</sup>  
אדו פרלמן<sup>13,2</sup>

<sup>1</sup> מערך העיניים, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים  
<sup>2</sup> הפקולטה לרפואה רפפורט, טכניון - מכון טכנולוגי לישראל, חיפה  
<sup>3</sup> מחלקת עיניים, בית החולים אסף הרופא, צריפין  
<sup>4</sup> הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב  
<sup>5</sup> מחלקת עיניים, מרכז רפואי בני ציון, חיפה  
<sup>6</sup> המעבדה לחקר העין קריגר, פתח תקווה  
<sup>7</sup> מחלקת עיניים, המרכז הרפואי סורוקה ושירותי בריאות כללית, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע  
<sup>8</sup> המעבדה על שם מוריס קאהן לגנטיקה של האדם, המכון הלאומי לביוטכנולוגיה בנגב, פקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע  
<sup>9</sup> המכון הגנטי, המרכז הרפואי סורוקה, פקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע  
<sup>10</sup> יחידת עיניים, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח תקווה  
<sup>11</sup> מחלקת עיניים, קריה רפואית רמב"ם, חיפה  
<sup>12</sup> מכון עיניים על שם גולדשלגר מרכז רפואי שיבא, תל השומר  
<sup>13</sup> מחלקת עיניים, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב

מילות מפתח: אלקטרוטינוגרפיה; גנטיקה; מחלות רשתית תורשתיות; מיפוי גנטי וקליני; קונסורציום.  
KEY WORDS: Consortium; Electroretinography; Genetic and clinical mapping; Genetics; Inherited retinal diseases

## הקדמה

חוש הראייה הוא ללא ספק בעל חשיבות מרובה לבני אדם בעולם המודרני, ואכן העין האנושית היא איבר מורכב ביותר. צ'רלס דרווין בספרו הנודע "מוצא המינים" התחבט רבות בשאלה כיצד התפתחה העין, על צורותיה המגוונות והמורכבות. הרקמה החשובה ביותר בעין היא הרשתית, שהיא רקמה עצבית המהווה שלוחה של המוח; מצויים בה התאים האחראים לקליטת האור הנקראים תאי קולטנים (פוטורצפטורים). קיימים שני סוגים של תאי קולטנים - מדוכים (cones) האחראים על ראייה בתנאי אור, על הראייה המרכזית ועל ראיית הצבעים וקנים (rods) האחראים על ראיית הלילה. התאים הקולטנים מתמירים אור לאותות חשמליים שעוברים עיבוד ראשוני ברשתית, ומועברים

אל המוח באמצעות עצבי הראייה ליצירת תפיסה ראייתית. התאים הקולטנים נמצאים תחת עומס מטבולי רב, ולכן פגיעה בתפקודם עלולה לגרום לניוון, תהליך שבאופן טבעי הוא בלתי הפיך משום שהרשתית העצבית, בדומה לתאי העצב במוח, אינה יכולה להתחלק ולהתחדש. התנוונות תאי קולטנים רבים פוגעת קשות בפעילות ובמבנה הרשתית ועלולה להוביל אף לעיוורון.

מחלות רשתית תורשתיות רבות גורמות לאיבוד הראייה עקב חוסר תפקוד או מוות בטרם-עת של התאים הקולטנים. הנפוצה ביותר מבין מחלות ניוון הרשתית בעלות הורשה מנדלית היא דלקת רשתית צבענית (Retinitis Pigmentosa - RP), שתדירותה היא כאחד מתוך כ־5,000 בני אדם באירופה ובארה"ב [1-3], עם שכיחות גבוהה יותר (1:2,000) באזור

למורכבות רבה הן באיתור הגן האחראי למחלה והן בפיתוח טיפולים לעיכוב החמרת המחלה או אף למניעתה. המידע על הגנטיקה של מחלות רשתית תורשתיות באוכלוסייה בישראל גדל והולך בעשור האחרון הודות להקמת מספר מעבדות שבהן מתבצע מחקר גנטי של מחלות אלה [7]. על מנת לקדם מחקר זה, הוקם לפני כחמש שנים בחסות עמותת "לראות", ובמימון של העמותה האמריקאית למלחמה בעיוורון (Foundation Fighting Blindness – FFB), קונסורציום המאחד מעבדות גנטיות ומרכזים לאלקטרופיזיולוגיה קלינית של הראייה המפוזרים בכל רחבי הארץ וכן מרכז ביואינפורמטי לעיבוד הנתונים הגנטיים.

**מטרות**

במסגרת מחקר זה הקמנו את הקונסורציום הישראלי למחלות רשתית תורשתיות, שמטרתו לאפיין קלינית וגנטית את כלל החולים במחלות אלו באוכלוסייה בישראל ולזהות קבוצות חולים שעשויות להתאים לטיפולים שיפותחו בעתיד לעיכוב התקדמות או התפתחות המחלה או אף לרפואה.

**שיטות מחקר**

האבחון הקליני מתבצע במספר בתי חולים בארץ במרכזים האלקטרופיזיולוגיים (בתי החולים איכילוב, הדסה, סורוקה, רמב"ם, שיבא, שניידר-בילינסון) על ידי בדיקת עיניים מקיפה הכוללת בין היתר מדידת חדות ראייה ורפרקציה, בדיקת תנועות העיניים ומקטע קדמי ואחורי של העין. בנוסף לכך, מבוצעת בדיקת דימות של הרשתית באמצעות שיטות שונות והערכת תפקודה תוך הסתייעות במבחנים אלקטרופיזיולוגיים. חולים שאובחנו עם מחלת רשתית תורשתית והביעו את הסכמתם להיכלל במחקר, גויסו לקבוצת המחקר. המחקר אושר על ידי ועדות הלסינקי המוסדיות למחקרים גנטיים באדם. האבחון הגנטי בוצע תוך שימוש בריצוף סנגר, אנליזה של מוטציות מייסד, מיפוי הומוזיגוטי, שימוש בשבבי דנ"א המכילים סמנים פולימורפיים מסוג Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) וריצוף אקסומי.

ירושלים הן באוכלוסייה הערבית-מוסלמית (1:1,798 אנשים) והן באוכלוסייה היהודית (1:2,230 אנשים) [4]. בנוסף ל-RP קיימות מחלות רשתית תורשתיות רבות שנקבעות לפי גיל הופעת המחלה [כגון עיוורון רשתית מלידה הידוע בשם Leber Congenital Amaurosis (LCA)], אזור הרשתית הפגוע במחלה (כגון התנוונות מקולרית, Macular Degeneration), סוג התאים שנפגעו (כגון התנוונות מדוכים; cone degeneration) או דגם הפגיעה בתאי הרשתית (כגון ניוון מדוכים-קנים; cone-rod degeneration- CRD). חלק קטן של חולים לוקים במחלות רשתית תורשתיות כחלק מתסמונות מערכתיות שבהן בנוסף לפגיעה בראייה קיימת הפרעה במערכות גוף אחרות. לדוגמה, קיים שילוב של RP עם בעיות שמיעה בתסמונת על שם אשר (Usher syndrome).

הגבול המפריד בין חלק מהמחלות הללו אינו חד תמיד ולעיתים קיימת חפיפה ביניהן. לדוגמה, חלק מהחולים עם איבוד מהיר של מדוכים ואיטי יותר של קנים יכולים להיות מאובחנים כלוקים ב-CRD או ב-RP כתלות בהתרשמות של רופא העיניים לגבי קצב איבוד סוגי התאים השונים. האבחנה המבדלת בין RP חמור לבין עיוורון רשתית מלידה אף הוא אינו ברור בכל החולים. רצוי להבהיר כאן שכל בני האדם מאבדים קולטנים ככל שגילם מתקדם. לאדם ממוצע בן 80 שנים יש בערך 30% פחות קנים מנער ממוצע. משרעת האלקטרורטינוגרם (electroretinography- ERG), שהיא בדיקה אובייקטיבית וכמותית המודדת את תפקוד הקולטנים, יכולה לרדת למחצית מערכה מגיל העשרה ועד להזדקנות, נתון המצביע על כך שקנים "זקנים" שעדיין בחיים באדם בריא בן 80 שנים מתפקדים ברמה נמוכה יותר בהשוואה לקולטנים "צעירים". הגבול המבדיל בין איבוד קנים כתוצאה מהגיל וצורות קלות של RP אף הוא איננו מוגדר.

מחלות רשתית תורשתיות הן הטרוגניות הן מבחינה גנטית והן מבחינת הביטוי הקליני, והן יכולות להיגרם על ידי מוטציות באחד מתוך מספר רב של גנים [5,6]. RP היא ככל הנראה המחלה המנדלית ההטרוגנית ביותר באדם. מאז שאותר רודופסין כגן הראשון שזוהה כגורם ל-RP, אותרו במהלך 25 השנים האחרונות מוטציות בגנים רבים (מעל 250) כגורמי מחלות רשתית תורשתיות, מהם למעלה מ-70 גנים הגורמים ל-RP. המעורבות של גנים רבים בגרימת מחלות אלו תורמת

**עבלה 1:**

מספר המשפחות והחולים שהופנו למרכזים הגנטיים וגויסו למחקר על ידי חברי הקונסורציום

סה"כ		ללא אפיין גנטי		עם אפיין גנטי		חוקר / רופא אחראי	מרכז רפואי
מספר חולים	מספר משפחות	מספר חולים	מספר משפחות	מספר חולים	מספר משפחות		
130	87	90	60	40	27	ד"ר ערן פרס	אסף הרופא וקפלן
2046	1432	833	687	1213	745	פרופ' דרור שרון ופרופ' איל בנין	הדסה
749	577	298	265	451	312	פרופ' תמר בן-יוסף	עכניון
134	55	50	29	84	26	פרופ' אוהד בירק וד"ר ליבה גרדשטיין	סורוקה
104	69	67	44	37	25	ד"ר מרים ארנברג ופרופ' ניצה גולדנברג-כהן	שניידר ובניציון
3163	2220	1338	1085	1825	1135		סה"כ

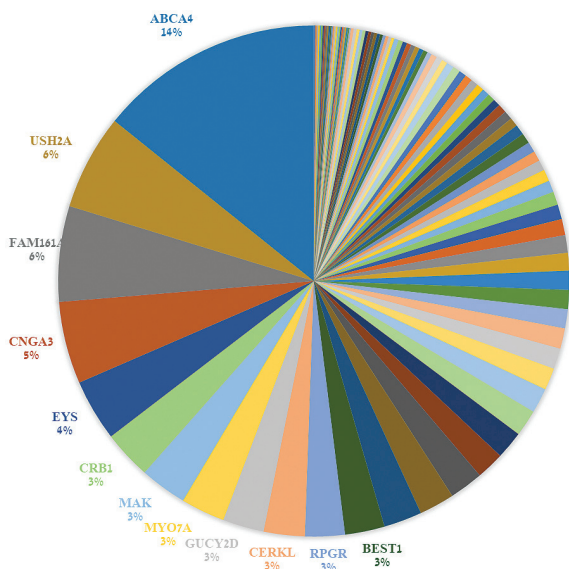
החולים הופנו למחקר על ידי רופאים ומרכזי ERG מבתי החולים הבאים: איכילוב, אסף הרופא, בני ציון, הדסה, סורוקה, קפלן, רמב"ם, שיבא ושניידר.

באיבר אחר, תסמונת אשר (Usher syndrome) הפוגעת בראייה ובשמיעה, היא תסמונת הרשתית הנפוצה ביותר (כ-7% מהמשפחות). מחלת הרשתית התורשתית הנפוצה ביותר היא RP (45%) ולאחריה פגיעה בתאי המדוכים מסוג cone dystrophy/ cone-rod dystrophy (CRD), מחלת סטרגרדט (ניוון של מרכז הראייה) וניוון רשתית מלידה (LCA).

### הגנטיקה של מחלות רשתית תורשתיות בישראל

חוקרי הקונסורציום איתרו את הגורם הגנטי למחלת הרשתית ב-51% מהמשפחות שגויסו למחקר (טבלה 1). מידע מפורט על הגנים והמוטציות שאותרו בעבודה זו נמצא בקישור הבא: <http://drorsharon1.wixsite.com/the-sharon-lab/>. התפלגות הגנים בקבוצה זו (תרשים 2) מראה כי חמשת הגנים העיקריים לכלל מחלות ניוון הרשתית באוכלוסייה בישראל הם ABCA4, USH2A, FAM161A, CNGA3, EYS ב-80% מהמשפחות עם הורשה רצסיבית שבהן ידוע הגן הגורם למחלה, החולים הם הומוזיגוטיים למוטציה הפתוגנית, וב-20% מהמשפחות החולים הם הטרוזיגוטיים מורכבים. חוקרי הקונסורציום היו מעורבים עד כה בזיהוי 16 גנים חדשים למחלות רשתית (טבלה 2). בשנים האחרונות גדל והולך היקף השימוש בשיטות ריצוף של הדור הבא (Next Generation Sequencing – NGS) ובייחוד ריצוף אקסומי, ומרבית הגנים החדשים שזוהו בחמש השנים האחרונות אופיינו תודות לשיטות אלו. ריצוף אקסומי בוצע עד היום ל-500 חולים במחלות רשתית תורשתיות והגורם למחלה זוהה בכ-55% מהאקסומים, בדומה לדיווחים בספרות שמקורם באוכלוסיות אחרות.

**תרשים 2:** התפלגות הגנים הגורמים למחלות רשתית תורשתיות באוכלוסייה הישראלית

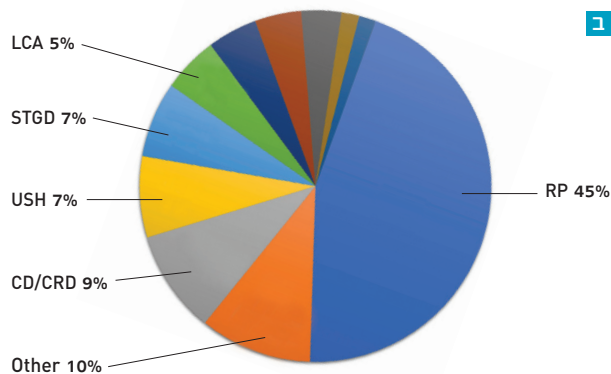
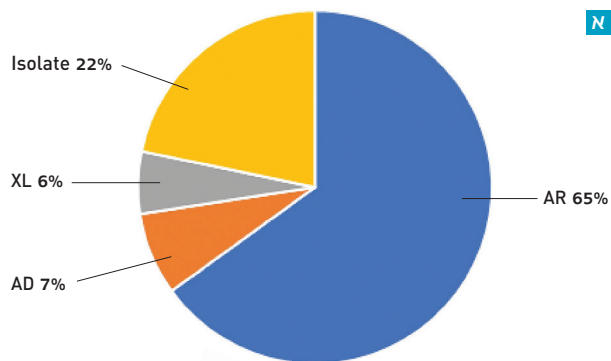


### תוצאות

אפיון קבוצת המחקר:

קבוצת המחקר כוללת 2,220 משפחות בישראל שבהן יש לפחות חולה אחד הלוקה במחלת רשתית תורשתית (סה"כ מעל ל-3,000 חולים גויסו למחקר עד כה). גיוס המשפחות התבצע בשבעה מרכזי גיוס מחיפה בצפון ועד לבאר שבע בדרום (טבלה 1). מרבית מחלות הרשתית התורשתיות הן הטרוזיגוטיות ולכן יכולות להיות מועברות במספר דרכי הורשה. מצאנו, כי דרך ההורשה הנפוצה ביותר במשפחות המשתתפות במחקר היא אוטוזומית רצסיבית (כ-65% מהמשפחות – תרשים 1), ובמיעוט מהחולים עוברת המחלה בהורשה שולטנית (דומיננטית) (7%) או בתאחיזה לכרומוזום ה-X (6%). כאשר אותה הגן הגורם למחלה, דרך ההורשה שנקבעה היא לפי הגן והמוטציה שנמצאו. אולם ב-22% מהמשפחות דווח על חולה יחיד במשפחה, ולא אותה הגן הגורם למחלה ולכן אין דרך לקבוע את צורת ההורשה. תוצאות ממחקרים שונים ותוצאות ממחקר זה מראות, כי ברוב החולים הללו המחלה היא רצסיבית. התפלגות המשפחות לפי סוגי מחלות הרשתית השונות (תרשים 2) דומה לזו שדווחה במדינות אחרות, כאשר ברוב החולים (כ-86%) מחלת הרשתית לא לוותה בפגיעה באיברים אחרים. מתוך התסמינים המערבים מחלת רשתית תורשתית ופגיעה

**תרשים 1:** תיאור של דרך ההורשה (א) והתפלגות המחלות השונות (ב) בקבוצת המחקר



**טבלה 2:**

גנים שדווחו לראשונה כגורמי מחלות רשתית על ידי חברי הקונסורציום

גן	אבחנה	שנת דיווח	מידע נוסף
ADAM9	CRD/RP	2009	
ARL2BP	RP	2013	
ARMC9	Joubert Syndrome	2017	
CDH3	HJMD	2001	
CEP78	CRD and hearing loss	2016	שתי מוטציות מייסד ביהודים ממוצא מזרחי
CEP250	Usher syndrome	2014	משפחה אחת ממוצא פרסי
C2ORF71	RP	2010	
C8ORF37	RP	2012	
DHDDS	RP	2011	מוטציית מייסד באשכנזים
FAM161A	RP	2010	שתי מוטציות מייסד ביהודים: הגן השכיח ביותר כגורם ל-RP בישראל
IDH3A	RP	2017	
IMPG2	RP	2010	
MAK	RP	2011	
PDE6G	RP	2011	
RAB28	CRD	2013	
SCAPER	Syndromic RP	2017	

האפיתל של הרשתית ותוסף של 9-ציס-ביטא-קרופן ממיצוי האצה דונליאלה [12].

**מסקנות**

בעבר הראינו, כי שכיחות מחלות רשתית תורשתיות באוכלוסייה בישראל היא גבוהה יחסית לדיווחים באירופה ובארה"ב, בעיקר עקב נישואי קרובים ונישואים תוך-עדתיים. עד היום נמצא הגורם הגנטי למחלה בכ-51% מהמשפחות במסגרת קונסורציום המחקר. הקונסורציום פועל בשיתוף פעולה הדוק בין המרכזים השונים ומטרתו העיקרית היא לגייס למחקר הגנטי את מרבית המשפחות שבהן מופיעות מחלות אלו ולאתר את הגורמים הגנטיים למחלות רשתית באוכלוסייה בישראל.

**דיון וסיכום**

בעשור האחרון חלה התקדמות רבה בתחום הגנטיקה של מחלות רשתית תורשתיות, והקמת הקונסורציום הישראלי למחלות אלו תרמה רבות להתקדמות זו. מאגר המשפחות הנכללות במחקר הוא אחד הגדולים בעולם, ומראה מחד גיסא דימיון למאגרים דומים בעולם (בעיקר מבחינת שכיחות מחלות הרשתית השונות) ומאידך גיסא מאפיינים הייחודיים למאגר בישראל [7]. מאגר זה מתאפיין בשיעור גבוה מאוד של משפחות עם הורשה רצסיבית הנובעת בעיקר מנישואי קרובים ומנישואים בתוך עדה או קבוצה אתנית. נישואים אלו מעלים באופן מובהק את הסיכוי ששני בני הזוג יהיו נשאים למוטציה באותו גן, ולכן התבטאות המחלה בילדיהם. פרויקט מיפוי מחלות הרשתית בישראל הוא ייחודי, ורק לאחרונה דווח על הקמת קונסורציום דומה באירלנד. בימים

**קשר גנוטיפי-פנוטיפי**

מוטציות שונות באותו הגן גורמות לרוב לאותה הסתמנות ברשתית. ואכן, בכ-85% מהגנים שבהם נמצאו מוטציות במאגר החולים, נמצא קשר ברור בין המוטציה וההסתמנות הקלינית. לעומת זאת, מוטציות במספר גנים גורמות לשונות ברמה הקלינית. לדוגמה, מוטציות רבות בגן USH1C ידועות כבר שנים רבות כגורמות לתסמונת אשר מסוג 1 ללא שונות רבה בחומרת המחלה. במחלה זו, קיימת חירשות עצבית מלידה, עם חוסר תפקוד וסטיבולרי ו-RP. בנוסף, נמצאה מוטציית מייסד בגן זה במצב הומוזיגוטי ב-16 חולים ממוצא תימני שאובחנו עם RP ושמיעה תקינה (תוך שילוב מיפוי הומוזיגוטי וריצוף אקסומי), ורק בחלק מהחולים נפגמה השמיעה ברמה קלה עד בינונית לאחר גיל 40 שנים [8]. מה מיוחד במוטציה זו שאינה גורמת למחלה בחומרתה המלאה? בדומה לגנים רבים בגנום האנושי, גם הגן USH1C מייצר מספר תעתיקים שונים באמצעות מנגנון השחבור החלופי. המוטציה ממוקמת באקסון שמתבטא בעיקר ברשתית ולכן איבוד תעתיק זה מוביל בעיקר לניוון רשתית.

לעומת זאת, מוטציות בגנים מסויימים יכולות לגרום למחלות רשתית שונות ללא קשר גנוטיפי-פנוטיפי ברור. לדוגמה, מוטציית השחבור c.238+1G>A בגן CERKL היא מוטציית מייסד יחסית נפוצה ביהודים יוצאי תימן עם שכיחות נשאים של 4.4% [9]. הומוזיגוטיות למוטציה זו יכולה לגרום לשתי מחלות רשתית שונות, RP ו-CRD, לעיתים אף בחולים מאותה משפחה. אין כיום הסבר לתופעה זו, אך ההנחה היא כי שינויים בגנים אחרים משפיעים על מהלך המחלה וחומרתה.

**פיתוח דרכי ריפוי למחלות רשתית תורשתיות בישראל**

מחלות רשתית תורשתיות הן ברובן הגדול חשוכות מרפא, והחולים הולכים ומאבדים את ראייתם במהלך החיים, בעיקר עקב התנוונות תאי קולטני האור. בעשור האחרון חל שינוי מעודד בפיתוח דרכי ריפוי למחלות אלו וחוקרי הקונסורציום עוסקים גם בתחום זה. השיטות נחלקות לאלו הדורשות מידע מקדים על הגן (ולעיתים גם על המוטציה בגן הגורמת למחלה) ולשיטות שבהן אין צורך במידע מקדים זה. לקבוצה הראשונה שייכים מספר טיפולים ובעיקר ריפוי גני ודילוג על מוטציות פסק על ידי אמינוגליקוזידים. ריפוי גני בוצע עד היום בישראל בשלושה חולי LCA ישראלים עם מוטציה בגן RPE65 [10]. ריפוי גני לגן זה קיבל לאחרונה אישור על ידי ה-FDA. בנוסף, נמצאים בשלבי פיתוח טיפולי ריפוי גני לאכרומוטופסיה (עקב מוטציות בגן CNGA3) ו-RP (עקב מוטציות בגן FAM161A). תרופות אנטיביוטיות מקבוצת האמינוגליקוזידים יכולות לגרום להכנסת חומצה אמינית במקום שבו יש מוטציה הגורמת לקודון פסק. שימוש בחומרים אלו הראה יעילות לתיקון מוטציה הגורמת לתסמונת אשר בתאים של חולים [11]. גישות הריפוי שאינן תלויות בהכרח בגן הגורם למחלה הן מגוונות. חברי הקונסורציום חוקרים שימוש בשתי גישות עיקריות: הזרקה למרווח התת-רשתית של תאי גזע שהחלו התמיינות לתאי

אחרים בעולם, ובאופן זה לספק לחולים אלה אפשרות לעכב את התקדמות המחלה ואולי אף לרפא את הלוקים בה.

**מימון המחקר:** מחקר ייחודי זה הוא פרויקט דגל של עמותת ישראלית בשם "לראות" שפעלה להקמתו בשיתוף עם הקרן למאבק בעיוורון (Foundation Fighting Blindness- FFB) בארה"ב, אשר מכירה ביתרונות הרבים הקיימים בישראל ברפואת ומחקר עיניים. המחקר נתמך על ידי מענק מחקר של FFB בין השנים 2014-2017 וקרן מחקר מספר 12583-3 מלשכת המדען הראשי של משרד הבריאות (2017-2019).

**מחבר מכותב: אדו פרלמן**  
 הפקולטה לרפואה רפפורט, טכניון  
 מכון טכנולוגי לישראל, חיפה  
**טלפון:** 04-8295279  
**דוא"ל:** iperlman@technion.ac.il

אלו פועלים חברי הקונסורציום להקמת מאגר נתונים לאומי שיאפשר לבצע את המחקר ביעילות גבוהה יותר ולבדוק קשר אפשרי בין גורם המחלה לחומרתה (קשר גנוטיפ-פנוטיפ). מעבר לכך, המאגר יהווה בסיס נתונים חשוב לקראת השלב הבא של המחקר ויבדקו בו טיפולים שונים לסוגי המחלות השונים. מאחר שמחלות אלו הן בעלות מורכבות גנטית וקלינית רבה, אנו מצפים כי הטיפולים יהיו שונים בהתאם לסוג המחלה וחומרתה, יותאם טיפול שונה, בדומה לשיטת הרפואה המותאמת אישית אשר תופסת היום תאוצה בריפוי מחלות רבות בבני אדם. כבר היום מתבצע טיפול ניסיוני בחלק ממחלות הרשתית התורשתיות, כולל ריפוי גנטי, טיפול בתאי גזע, וטיפול תזונתי. קיום מאגר מסוג זה יאפשר לזהות תוך זמן קצר מאוד את כל החולים שעשויים להתאים לטיפול מסוים, בין אם פותח במסגרת הקונסורציום ובין אם על ידי מרכזים

## ביבליוגרפיה

1. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC & al, Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol*, 1984;97:357-65.
2. Haim M, Prevalence of retinitis pigmentosa and allied disorders in Denmark. II. Systemic involvement and age at onset. *Acta Ophthalmol*, 1992;70:417-26.
3. Rosenberg T, Haim M, Hauch AM & Parving A, The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations. *Clin Genet*, 1997;51:314-21.
4. Sharon D & Banin E, Nonsyndromic retinitis pigmentosa is highly prevalent in the Jerusalem region with a high frequency of founder mutations. *Mol Vis*, 2015;21:783-92.
5. Rivolta C, Sharon D, DeAngelis MM, Dryja TP, Retinitis pigmentosa and allied diseases: numerous diseases, genes, and inheritance patterns. *Hum Mol Genet*, 2002;11:1219-27.
6. Hartong DT, Berson EL & Dryja TP, Retinitis pigmentosa. *Lancet*, 2006;368:1795-809.
7. Hanany M & Sharon D, The genetics of inherited retinal diseases in the Israeli and Palestinian populations: a lesson from populations with high rates of consanguinity. In: Prakash G, Itawa T. *Essentials in Ophthalmology: Advances in Vision Research, Volume II- Genetic Eye Research in Asia and the Pacific*. Springer, 2018.
8. Khateb S, Zelinger L, Ben-Yosef T & al, Exome sequencing identifies a founder frameshift mutation in an alternative exon of USH1C as the cause of autosomal recessive retinitis pigmentosa with late-onset hearing loss. *PLoS One*, 2012;7:e51566.
9. Auslender N, Sharon D, Abbasi AH & al, A common founder mutation of CERKL underlies autosomal recessive retinal degeneration with early macular involvement among Yemenite Jews. *Investig Ophthalmol Vis Sci*, 2007;48:5431-8.
10. Banin E, Bandah-Rosenfeld D, Obolensky A & al, Molecular Anthropology meets Genetic Medicine to Treat Blindness in the North African Jewish Population: Human Gene Therapy Initiated in Israel. *Hum Gene Ther*, 2010;21:1749-57.
11. Goldmann T, Rebibo-Sabbah A, Overlack N & al, Beneficial read-through of a USH1C nonsense mutation by designed aminoglycoside NB30 in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010;51:6671-80.
12. Rotenstreich Y, Belkin M, Sadetzki S & al, Treatment with 9-cis  $\beta$ -carotene-rich powder in patients with retinitis pigmentosa: a randomized crossover trial. *JAMA Ophthalmol*, 2013;131:985-92.