

סקירה על טיפולים לא-גנטיים המתפתחים לטיפול במחלות רשתית תורשתיות

ד"ר ליבה גרדשטיין

מומחית ברפואת עיניים

התמחות-על במחלות עיניים תורשתיות

ומחלות עיניים בילדים

המרכז הרפואי סורוקה, שירותי בריאות כללית

אוניברסיטת בן גוריון

טיפול לא-גנטיים מקובלים

- טיפול במקרים של בצקת במקולה – Cystoid Macular Edema, לרוב מתפתחת במחלה מתקדמת
- על ידי Diamox בכדורים או טיפות Trusopt
- ניתוח להסרת ירוד (קטרקט) בחולים עם RP וקטרקט (במיוחד Posterior subcapsular cataract- מתפתח ב 35–51 אחוז של חולי RP בוגרים)
- שיפור בראיה מרכזית, ללא השפעה על שדה ראייה או התקדמות המחלה
- יש צורך בביקורות תכופות אצל רופא עיניים
- התאמת משקפיים ועזרי ראייה ירודה



טיפול לא-גנטיים מתפתחים

- ויטמינים ותוספי תזונה
- ראייה מלאכותית: שתלים רטינליים אלקטרוניים
- השתלת תאי רשתית או תאי גזע

השפעה של ויטמינים ותזונה

- הוכחה מדעית של השפעה של תזונה רק על 3 צורות נדירות של RP – תסמונות סיסטמיות עם RP
- Abetalipoproteinemia (Bassen-Kornzweig syndrome) – הפרעה בספיגת שומנים וויטמינים מסיסי שומן, טיפול על ידי תוספי ויטמין A, E
- Phytanic acid oxidase deficiency (Refsum disease) – הפרעה גנטית במטבוליזם מזונות מסוימים – יש צורך להגביל צריכת דברי חלב, בשר, פירות ים
- Alpha-tocopherol transport protein deficiency (ataxia with vitamin E deficiency) - טיפול ויטמין E

ויטמינים ותוספי תזונה

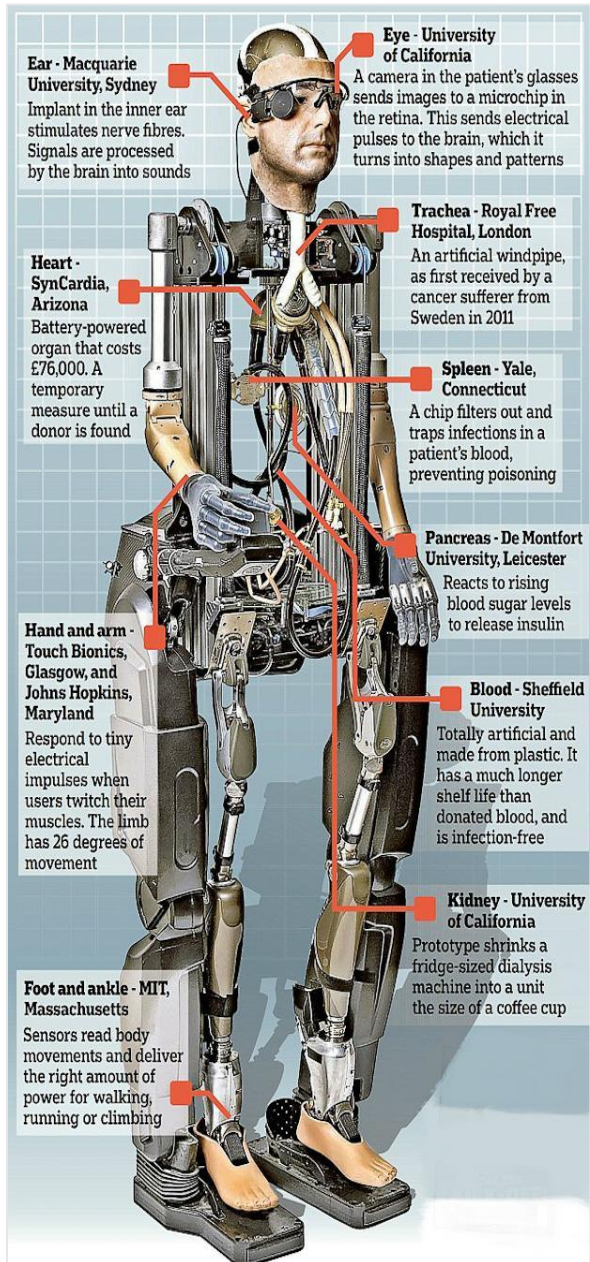
- בעבר היה רושם שבאנשים שנוטלים תוספי ויטמינים E ו A הדרדרות של המחלה היא איטית יותר
- מחקרים על טיפול ויטמין A –
- הדרדרות מעט פחות מהירה -רק לפי ERG ולא לפי מדדים קליניים
- יש חשש לטוקסיות
- אין הצדקה לטפל פרט לתסמונות נדירות
- ויטמין E – השפעה שלילית על ERG, להימנע מנטילה
- חומצת שומן אומגה 3 – מסקנות לא חד-משמעיות
- מומלץ תזונה עשירה באומגה 3 אבל לא תוספי מזון עם DHA

ראיה מלאכותית

- לעקוף קולטני-אור (photoreceptors) פגועים באמצעות התקן אלקטרוני
- תפקידו לקלוט תמונה, לקודד אותה לגירוי חשמלי, להעבירה לשכבות התקינות של הרשתית, לעצב הראיה ולמוח (Retinal prosthesis)
- שתלים רבים בפיתוח במחקרים קליניים
- קושי טכני
- 30 שנה של פיתוח (בעבר אלקטרודות שגרמו לזיהומים)
- נותן ראיה בסיסית: לחוש הבזקי אור, לגלות תנועות, לזהות צללים, חפצים גדולים או אותיות גדולות

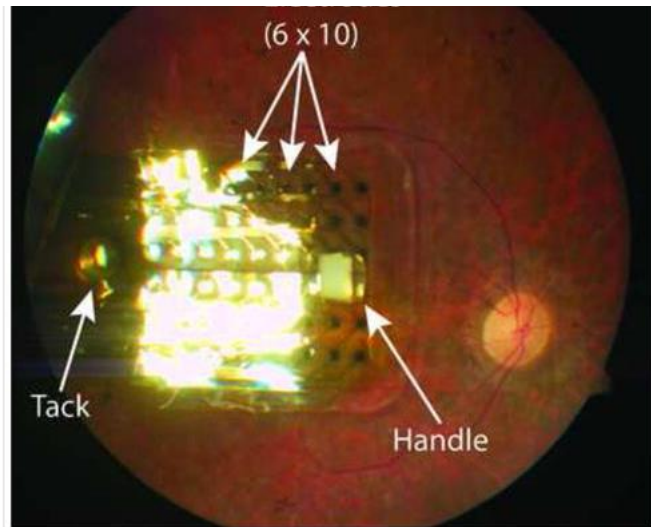
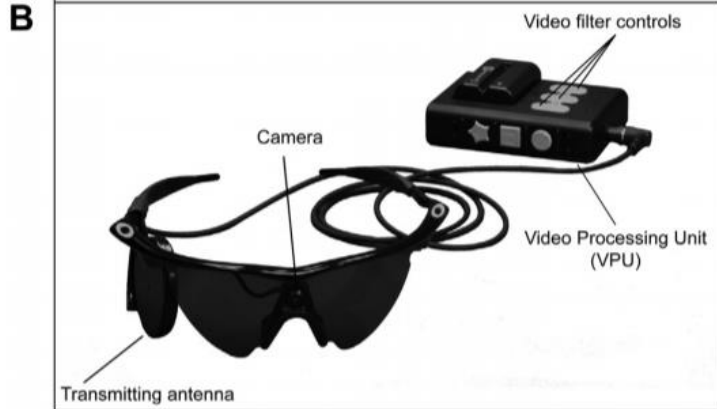
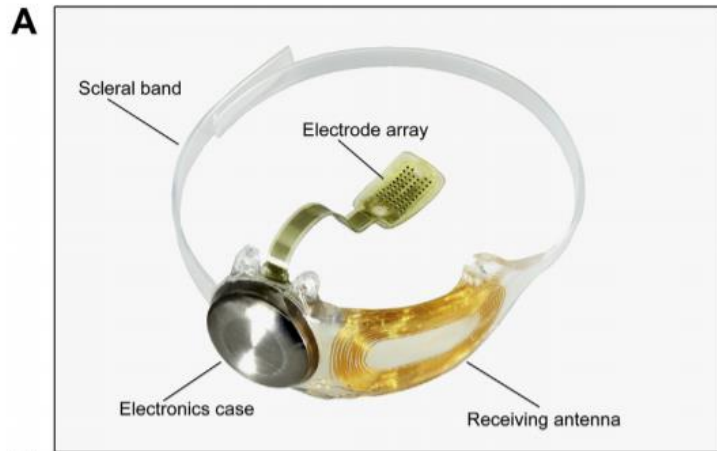
עין ביונית

- ראייה מלאכותית – שתל חשמלי שידע להחליף את הרשתית הפגועה. (בדומה לשתל קוכלארי – לחרשים)
- המטרה - שיפור הראייה.



סוגים של שתלים רטינליים

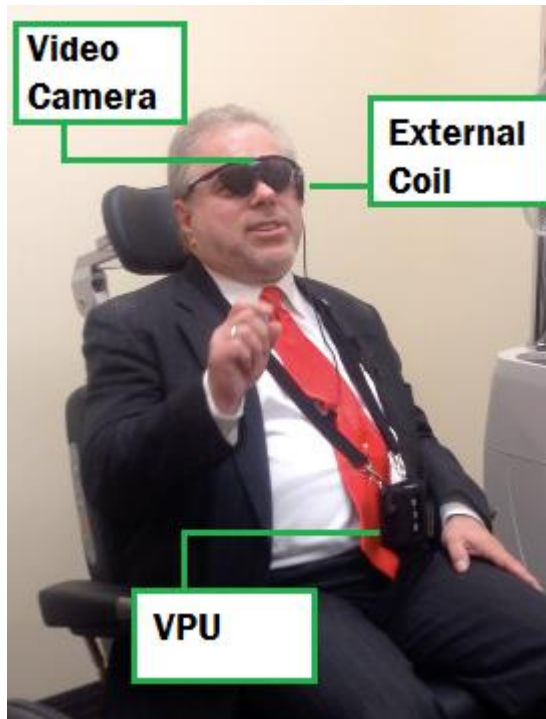
	Argus II Retinal Prosthesis System	Retina Implant Alpha IMS	EPI-RET3	Intelligent Retinal Implant System (IRIS V2)	Suprachoroidal Retinal Prosthesis	Subretinal Retinal Prosthesis
Research Group	Second Sight Medical Products	Retina Implant AG	EPI-RET Project	Pixium Vision	Bionic Vision Australia	Boston Retinal Implant Project
Location	Sylmar, CA, USA	Reutlingen, Germany	Aachen, Germany	Paris, France	Melbourne, Australia	Boston, MA, USA
Website	http://www.secondsight.com/	http://www.retina-implant.de/en/default.aspx	http://www.eyenet-aachen.de/05-07-1-implants.html#epi_ret	http://www.pixium-vision.com/en	http://bionicvis.com/	http://www.bostonretinalimplant.org
Site of Implant	Epiretinal	Subretinal	Epiretinal	Epiretinal	Suprachoroidal	Subretinal
Image Recording/Processing	External video camera and processing unit (VPU)	Internal light-sensitive photodiodes; no image	VPU	VPU	VPU	VPU
Number of Electrodes	60	1500	25	49	33	16
Reported Visual Function (largest cohort)						
Number of Subjects	30	29	6	4	3	NA
Phosphene Perception	30/30	25/29	NA	4/4	3/3	NA
Localization Tests	26/27	17/29	NA	NA	3/3	NA
Best Visual Acuity Outcome	20/1262 (grating)	20/546 (Landolt-C)	NA	NA	20/8397 (Landolt-C)	NA
Status	CE Mark (2011) and FDA (2013) approval as a humanitarian device for patients with retinitis pigmentosa (RP). Clinical trials and post-market surveillance studies are ongoing for 30+ RP subjects. (NCT00407602, NCT02303288, NT01490827, NCT01880092, NCT01999049). A clinical trial enrolling 5 subjects with severe age-related macular degeneration is currently recruiting (NCT02227498).	CE Mark (2013) approved. Ongoing clinical trials for 45+ subjects with RP (NCT02720640, NCT01024803)	No known active clinical trials.	Clinical trial underway for 10 subjects with RP, cone-rod dystrophy, or choroideremia (NCT02670980). Website states development of epiretinal device with 150 electrodes and a subretinal device is underway.	Completed a pilot study of 3 human subjects with RP, choroideremia, or cone-rod dystrophy (NCT01603576). Website states development of 44 and 98 channel device with 44 channel device planned to begin clinical trials in 2018.	Pilot animal studies with 2 mini-pigs complete. Development of 200 electrode device ongoing with plans to enter human clinical trials upon completion.



שתל Argus II

- מצלמה שמחוברת למשקפיים
- רכיב חשמלי שיושב על גבי הרשתית
- השתל הראשון שאושר לשימוש בארה"ב ובאירופה.
- השתל מיועד לאנשים עיוורים. בינתיים מעניק יכולת ראייה מאד מאד בסיסית.
- מחקר 2016: בטוח, 30 חולים עם מעקב ארוך (5 שנים),
- 24/30 שתל פעיל לאחר 5 שנים

חלק חיצוני – ARGUS II



- מצלמה מורכבת על משקפיים
- video processing unit – VPU
- מחשב נייד, עושה איבוד תמונות שקלטה מצלמה
- הופך תמונות לאותות חשמליים
- סליל חיצוני – מאפשר העברה אל-חוטית של מידע
- מ VPU ואותות חשמליים לחלקים הפנימיים של השתל
- משתמש בגלי רדיו

חלק פנימי – ARGUS II

• A - internal coil, B - ASIC, C - cable, D - microelectrode array

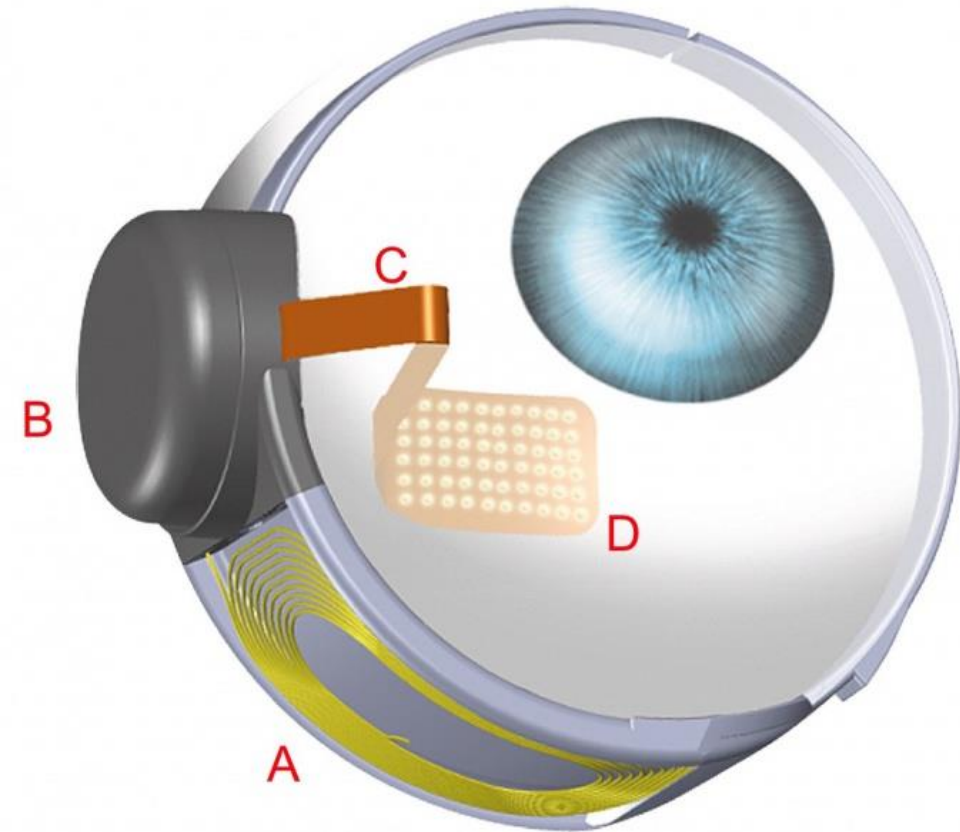
• סליל פנימי – מקבל מידע מסליל חיצוני

• יחידת עיבוד פנימית -

• application specific integrated circuit (ASIC)

• בתוך נרתיק שתפור לסקלרה

• מיקרואלקטרודות



שתל תת-רטינלי

- באירופה קיים גם שתל המושתל מתחת לרשתית Alpha-IMS.
- יתרונות: מורכב מיותר אלקטרודות (1500), לא דורש מצלמה, תאורטית משתמש גם ברשתית הפנימית, יתכן ובעתיד תהיה איכות ראייה טובה יותר.
- כרגע תוצאות מאכזבות מבחינת העמידות.
- Boston Retinal Implant Project

PROCEEDINGS
OF
THE ROYAL
SOCIETY B

rspb.royalsocietypublishing.org

Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS

Katarina Stingl¹, Karl Ulrich Bartz-Schmidt¹, Dorothea Besch¹,
Angelika Braun⁷, Anna Bruckmann¹, Florian Gekeler¹, Udo Greppmaier⁷,
Stephanie Hipp¹, Gernot Hörtödörfer³, Christoph Kernstock¹, Assen Koitschev⁸,
Akos Kusnyerik^{1,4}, Helmut Sachs⁵, Andreas Schatz¹, Krunoslav T. Stingl⁶,
Tobias Peters², Barbara Wilhelm² and Eberhart Zrenner¹

פיתוח חדש – ORION

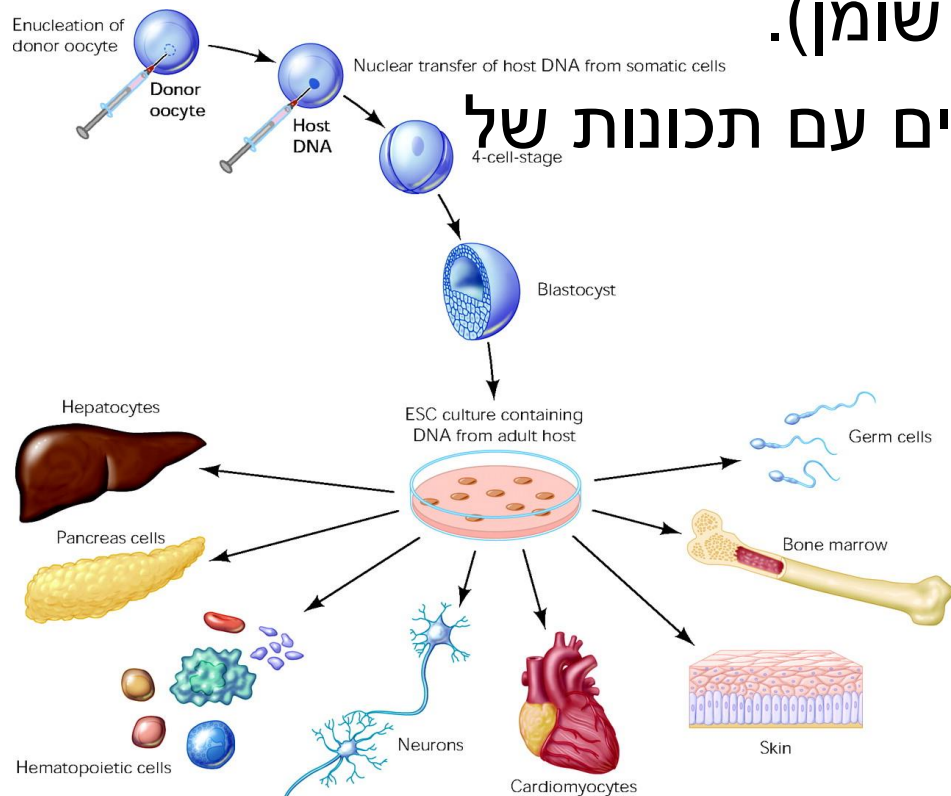
- מחקר חדש בארה"ב 2019
- אלקטרודות מושתלות במוח – לקליפת המוח האחורי שאחראי על הראיה
- האותות מועברים באמצעות מצלמה על משקפיים עם חיבור אלחוטי למוח
- 6 עיוורים שקיבלו ראיה חלקית
- עוקף את רשתית ועצב הראיה ולכן יכול לעזור גם לאנשים עם עצב ראיה חולה כמו מחלות נוירולוגיות וגלאוקומה
- מתאים רק לאנשים שפעם יכלו לראות ואיבדו ראיה, לא לעיוורים מלידה

השתלות רשתית ואפיתל צבעני (RPE) ותאי גזע

- החלפת רשתית ו RPE פגועים ומנוונים על ידי השתלת רקמה בריאה
- ניסיונות השתלת תאי רשתית עוברית ובוגרת בתרחיף ויריעות של תאי רשתית
- השתלת תאי גזע (stem cells) ותאי אב (progenital cells) שעשויים להתמייין לתאי קולטני האור ותאי רשתית אחרים
- היתרון: הטיפול לא תלוי בסוג גנטי מסוים של מחלת רשתית ניוונית

טיפול בתאי גזע (stem cells)

- תאי גזע, הם תאים בעלי יכולת התחדשות והתמיינות לתאים אחרים.
- המטרה – כי תאים אלו יוכלו להחליף את קולטני האור או ה RPE שהתנוונו.
- מקורות שונים: דם עוברי, רקמות שונות (מח עצם, שומן).
- במעבדה גורמים לתאי גזע עובריים להתפתח לתאים עם תכונות של RPE ופוטורצפטורים, משתילים את הרקמה מתחת לרשתית או לזגוגית.



מחקרים רבים בתחום תאי הגזע

- תוצאות מחקר חשוב לגבי השתלת תאי גזע ממקור עוברי שמוינו לתאי RPE - במחלת סטרגרדט ובניוון רשתית מקולרי תלוי גיל AMD (Lancet 2015). התאים הושתלו מתחת לרשתית. סה"כ 18 חולים: 9 עם סטרגרדט ו-9 עם AMD.
- הראיה השתפרה ב- 7/9 חולים עם AMD, 3/9 עם סטרגרדט.

Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies

- מחקרים בארץ בחולים עם AMD.
- קיימים מחקרים רבים בעולם, חלקם לגבי RP (ארה"ב, ספרד, סין).

מחקר חדש: טיפול בתאי גזע ב RP

Phase 2a study shows improved vision with stem cell therapy for retinitis pigmentosa

הוצג בכנס האיגוד הבינלאומי לחקר הראיה ורפואת עיניים ARVO באפריל 2019 (חברה ReNeuron Group)

שלב 1 (phase 1) – כלל 12 חולים, נבדקה בטיחות הטיפול וקביעת המינון. פותחה דרך להקפיא תאי גזע, ניתן לשמור אותם 9 חודשים ולהעביר למקומות אחרים בעולם

שלב 2 – תוצאות ראשוניות: 3 חולים עם RP עם ראייה ירודה מאוד בגילאים 50-70, לאחר הזרקה אחת מתחת לרשתית, נצפה שיפור מהיר ומרשים בחדות ראייה של 4 שורות.

בהמשך יכללו 9 חולים עם ראייה יותר טובה. יש צורך בתפקוד רשתית שארי על מנת כדי שהטיפול יעבוד