



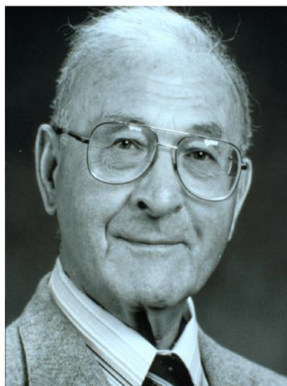
תסמונת אנגלמן – מהגנטיקה אל הקליניקה ואל טיפולים מוכווני מטרה

ד"ר גלי חבצלת-היימר,
מנהלת מרפאת האנגלמן,
היחידה לנוירולוגיה של הילד,
בית החולים ספרא לילדים,
המרכז הרפואי המשולב שיבא

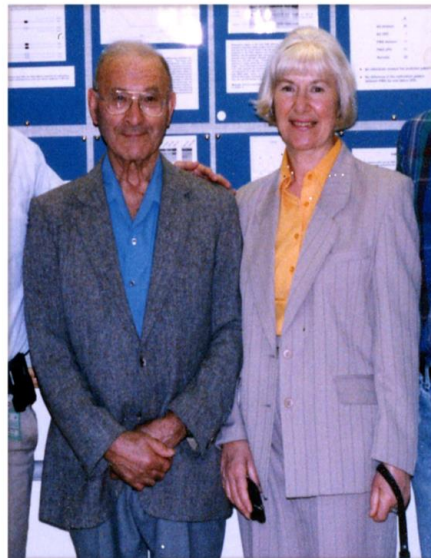
כנס משפחות תסמונת אנגלמן
המרכז הרפואי המשולב שיבא,

05/12/2019

Dr. Harry Angelman (1915-1996) and his wife, Audrey (1936-1999)



Harry and Audrey attended several ASF meetings and Audrey corresponded with many US families.



❖ תסמונת אנגלמן - קרויה ע"ש ד"ר הרי אנגלמן, רופא ילדים באנגליה

❖ ב-1965 – מאמר המתאר 3 ילדים עם תמונה דומה:
הליכה קופצנית, העדר שפה, נטייה לצחוק יתר ופרכוסים

❖ קרא לילדים – PUPPET CHILDREN ורק בהמשך השם הוחלף

אפידמיולוגיה

- ❖ שכיחות התסמונת ~ 1/15,000 לידות
- ❖ בארץ היקף משוער: מעל 400 ילדים ומבוגרים (אך רק כ 100 ידועים לנו...)
- ❖ בנים ובנות בשכיחות דומה
- ❖ האבחנה נעשתה לרוב בין 2-5 ש', כשמאפייני העיכוב ההתפתחותי והמראה נעשו ברורים וספציפיים יותר. היום בעזרת הכלים הגנטיים החדשים ניתן לאבחן את המטופלים כבר סביב גיל שנה ואף מוקדם יותר....
- ❖ ב- 2005 נקבעו קריטריונים אבחנתיים המחולקים ל -

קריטריונים קבועים (consistent) – מופיעים ב-100% מהחולים

1. איחור התפתחותי משמעותי

2. הפרעת תנועה הכוללת:

הפרעה בשיווי משקל (אטקסיה), הליכה קופצנית ורעד גס בתנועת הגפיים

3. מאפיינים התנהגותיים ייחודיים:

חייכניים, פעלתניים, נטייה להתרגשות יתר מלווה בהרמת הידיים ותנועות נפנוף.

4. קושי שפתי ניכר: כמעט ואין שימוש במילים, יכולות ההבנה גבוהות מההבעה.

מרכיבים הנמצאים בשכיחות גבוהה (מעל 80%)

1. האטה בעליה בהיקפי הראש.

- מתבטאת במיקרוצפליה קלה עד גיל שנתיים (ה.ר בד"כ תקינים בלידה)

2. פרכוסים.

- לרוב מופיעים לפני גיל 3 שנים.

- יש נטיית יתר לפרכוסים בחום.

- חומרתם לרוב יורדת עם הגיל אך הפרכוסים נמשכים גם לבגרות

3. תרשים EEG טיפוסי.

- יכול להופיע גם בשנתיים הראשונות לחיים עוד לפני הפרכוסים

והמרכיבים האחרים ולא בהתאמה לפרכוסים

קריטריונים קשורים לתסמונת (20-80%)

מראה אופייני –

1. השטחה אחורית של הגולגולת (בראכיפליה)

2. לשון בולטת

3. נטייה להוצאת והכנסת לשון המביאה לקשיי מציצה/בליעה

4. לסת תחתונה בולטת (פרוגנטיזם) – נהייה יותר בולט עם הגיל

5. פה רחב עם שיניים "מרוחקות"

6. נטייה לפזילה

7. עור, שיער וצבע עיניים בהירים יחסית לבני משפחה אחרים (רק במקרי החסר בכרומוזום 15)

8. עקמת בגיל מבוגר יותר

קריטריונים קשורים לתסמונת (20-80%) – המשך

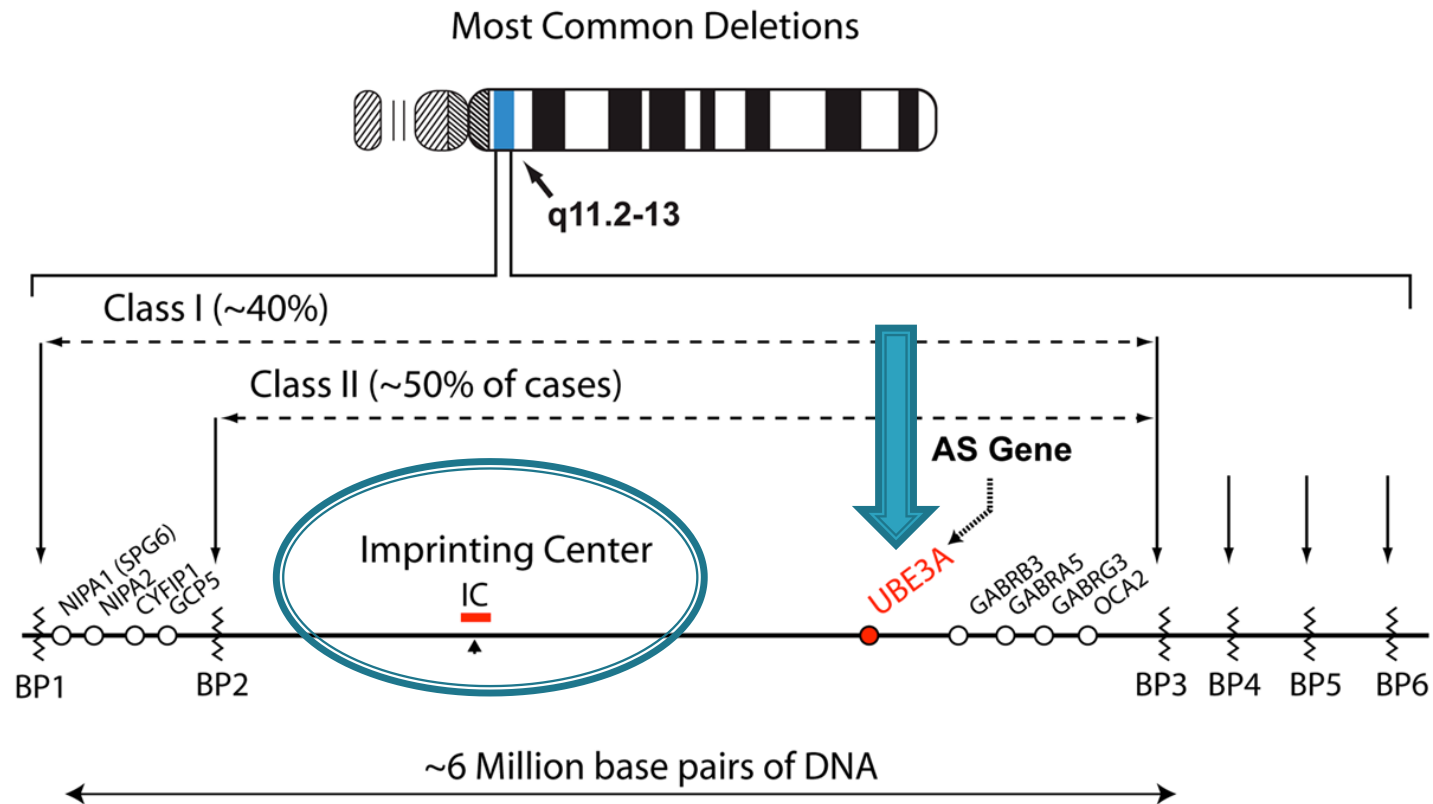
מאפיינים נוירולוגיים והתנהגותיים -

1. היפוטוניה אקסיאלית ניכרת בינקות (טונוס גפיים יתכן גבוה)
2. קשיי אכילה ו- GERD בינקות
3. עצירות
4. ריור יתר
5. נטייה להכנסת חפצים לפה
6. הפרעת שינה (קשיי הרדמות, יקיצות מרובות, סה"כ שינה מועטה)
7. משיכה למים ולחפצים מרשרשים
8. הליכה על בסיס רחב וקצות האצבעות
9. נטייה להרמת ידיים כפופות בהליכה
10. החזרים גידיים ערים

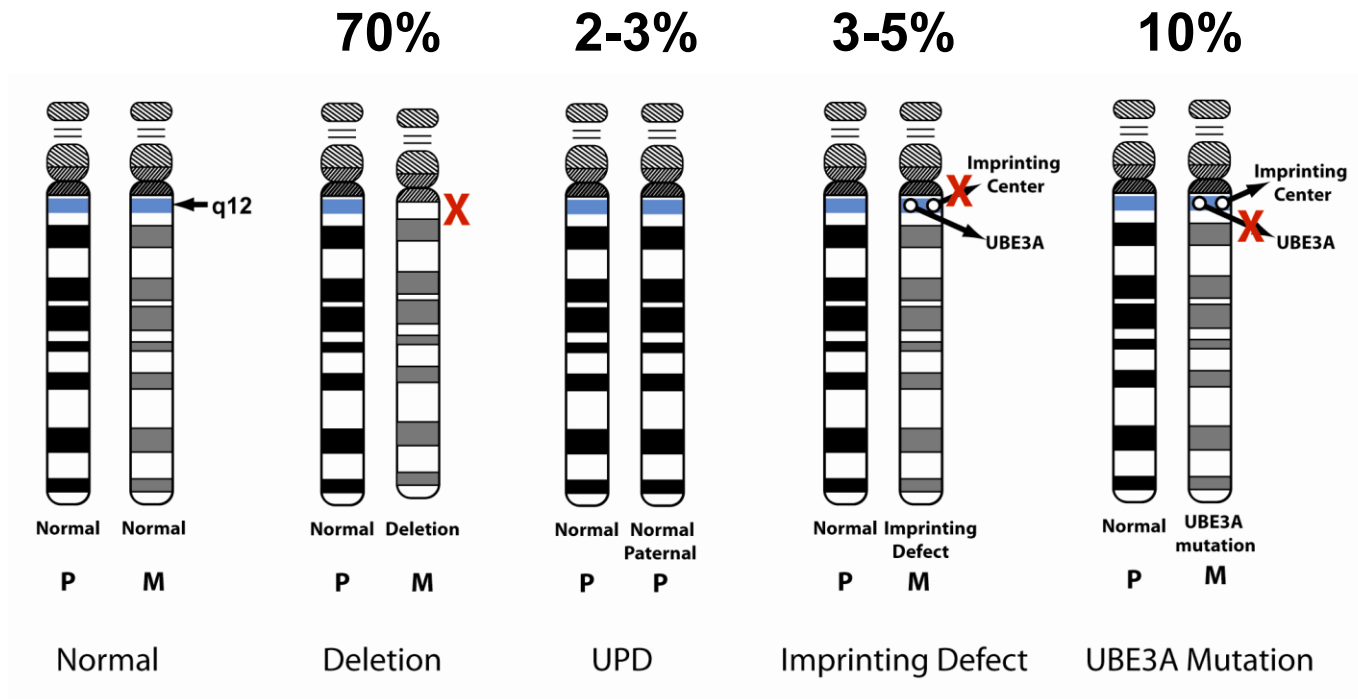
The diagram illustrates the relationship between different levels of genetic organization. On the left, a **Chromosome** is shown as a large, X-shaped structure composed of two sister chromatids. A bracket indicates that a portion of the chromosome contains a specific **DNA** molecule, represented by a double helix. This DNA molecule is further divided into two segments labeled **Gene 1** and **Gene 2**. A final bracket shows that these genes are composed of **Genes**, which are represented by a sequence of colored blocks (yellow, blue, green, red) containing the letters A, T, C, and G, representing the nitrogenous bases of the DNA sequence.

הבסיס הגנטי בתסמונת אנגלמן - המשך

הפגם הגנטי בתסמונת אנגלמן – נמצא על הזרוע הארוכה של כרומוזום 15 האימהי



הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - המשך



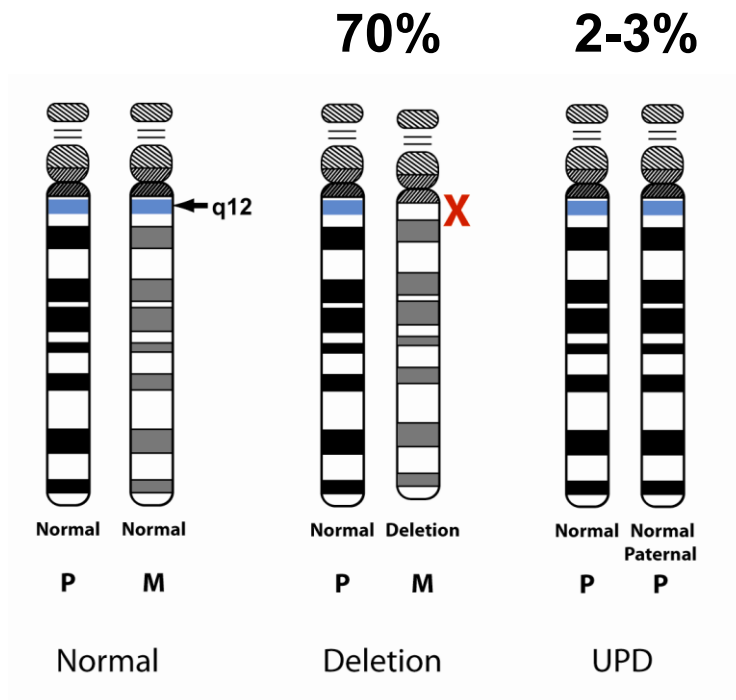
הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - המשך

✓ בדיקת "מתילציה" לתסמונת אנגלמן – שוללת מצב של חסר, UPD והפרעת מתילציה
- יתרון – מכסה את רוב ההפרעות הגנטיות בבסיס של תסמונת אנגלמן
- חסרונות – מצריכה חשד ספציפי בתסמונת ולא שוללת תסמונות אחרות

✓ בדיקת CMA (שבב גנטי) – שוללת מצב של חסר ורק חלק ממצבי ה UPD
- חיסרון – עשויה לפספס סוגים אחרים של התסמונת
- כשיש חסר היא לא מבדילה בין תסמונת אנגלמן ופרדר ווילי
- יתרונות – נמצאת בסל ונשלחת היום אוטומטית לפעוטות עם עיכוב משמעותי
- זוהי בדיקה רחבה היכולה לאתר תסמונות גנטיות אחרות

✓ בדיקת אקסום – מזהה רק מוטציות נקודתיות בגן UBE3A
- יתרונות – משנת 2019 ניתנת לביצוע במימון משה"ב בילדים עם עיכוב משמעותי
- זוהי בדיקה רחבה היכולה לאתר תסמונות גנטיות אחרות
- חסרונות – לא בודקת את סוגי ההפרעה האחרים
- במקרה של מוטציה חדשה קשה לקבוע על איזה אלל היא נמצאת
- אינה מזהה מקרים של חסר קטן בתוך הגן עצמו (לכך דרושה בדיקת MLPA)

הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - המשך



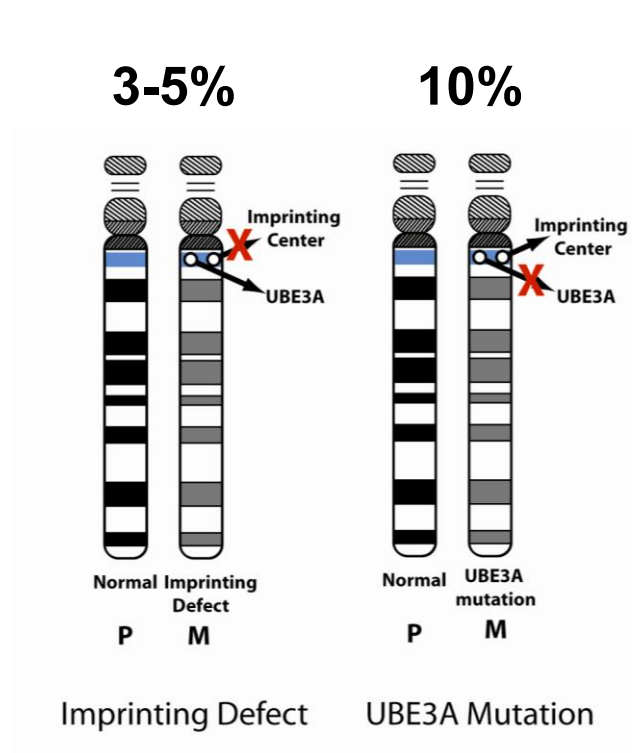
✓ סיכויי הורשה נמוכים

✓ עשוי לנבוע ממצב של
"טרנסלוקציה מאוזנת" באחד
ההורים

✓ על מנת לשלול את סיכויי
ההורשה הנמוכים מומלץ
לבצע בהורים בדיקת קריוטיפ

הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - המשך

- ✓ אישה יכולה לשאת את אחת מ-2 סוגי ההפרעות הגנטיות הנ"ל ולהיות בריאה במידה שהיא ירשה אותם מאביה.
- ✓ במקרה כזה סיכוי ההורשה עומד על 50% בכל הריון!
- ✓ לשלילת מצב זה:
 - במקרה של הפרעת מתילציה יש לבדוק באם את אזור ההחתמה לשלול שקיימת בו מוטציה או חסר קטן (בדיקה שמתבצעת מחקרית בגרמניה)
 - במקרה של מוטציה ב UBE3A יש לבדוק את האמא לנוכחות המוטציה
- ✓ אח שהינו בריא אינו בסכנה להוריש את המוטציה לילדיו



שאלות עד כאן?



מיפוי הבעיות השכיחות במטופלי אנגלמן



מרבית המטופלים סובלים או יסבלו מאפילפסיה:

1. סוגי פרכוסים שכיחים – GTC, מיוקלונים, אבסנס מיוקלוני אטיפי, פרכוסי חום ו- non convulsive status
2. התרופות האנטי-פרכוסיות השכיחות בשימוש במטופלי אנגלמן הן: דפלפט, קפרה, פריזיום, קלונזפם, טופמקס, למיקטל ודיאטה קטוגנית. לאחרונה גם קנביס רפואי כחלק מההתוויה למטופלי אפילפסיה עמידה.
3. בחשד ל- non convulsive status יש להגיע למיון ולבצע EEG
4. טיפול בזמן פרכוס – להשכיב על הצד, אין צורך להכניס יד לפה אלא אם ידוע שבדיוק הוכנס משהו פנימה. במצב של פרכוס שנמשך מעל 3 דק' יש לתת בוקולם ולקרוא למד"א.

יש מגוון רחב של בעיות מוטוריות במטופלי אנגלמן:

1. היפוטוניה בינקות
2. טונוס גפיים מוגבר בהמשך יכול לגרום קיצור גידים
3. הליכה אטקטית עם נפילות חוזרות
4. רעד
5. פריקת מפרק ירך
6. עקמת
7. שברים (עקב נפילות מחד ואוסטיאופרוזיס מאידך)

אך יש גם מגוון טיפולים לבעיות אלו...

1. למניעת קיצור גידים - פיזיותרפיה, מתיחות, תרגול עמידה והליכה (בעזרת עמידון והליכון או עצמאית), התאמת סדים נכונים
2. לטיפול בקיצור גידים - הזרקות בוטוליניום, ניתוח הארכת גידים
3. למניעת עקמת – יש להקפיד על עגלה / כיסא מותאמים וישיבה נכונה
4. לטיפול בעקמת - מחוך או ניתוח לתיקון
5. למניעת פריקת מפרק ירך – ישיבה בפיסוק, הליכה, רכיבה על אופניים
6. לטיפול בפריקת מפרק ירך – ניתוח תיקון
7. למניעת שברים - הקפדה על צריכת סידן ותוספי ויטמין D
8. לרעד – קלונזפם, L-DOPA?

בעיות התנהגות מהוות אתגר גדול עבור המשפחות:

1. היפראקטיביות והיפראקסיטאביליות
2. חרדה ו OCD
3. תנועות חזרתיות
4. רגישות יתר חושית
5. לעיתים רחוקות – דחיפות, צביטות, משיכת שיער

עם זאת הטיפולים לבעיות אלו מוגבלים וחלקיים...

1. עיצוב התנהגות והדרכת הורים
2. מניעת תסכול ומתן ערוצים לתקשורת...
3. אלפאגוניסטים להיפראקטיביות
4. נירולפטיקה להתנהגות מפריעה
5. אנטיאנקזיוליטים לחרדה ו OCD
6. גבוקסדול?

בעיות שינה גם מהוות אתגר רציני בתסמונת:

1. קשיי הירדמות
2. שינה קלה
3. יקיצות מרובות
4. צורך בנוכחות אדם נוסף

גם כאן הטיפולים הם חלקיים בלבד...

1. הכרה בכך שצריכים שינה כמו כולם!
2. הדרכת שינה
3. מלאטונין וצירקאדין, אנטיהיסטאמינים, נירולפטיקה כשאין ברירה
4. גבוקסדול?

המטופלים סובלים מהפרעות אכילה שונות לאורך החיים:

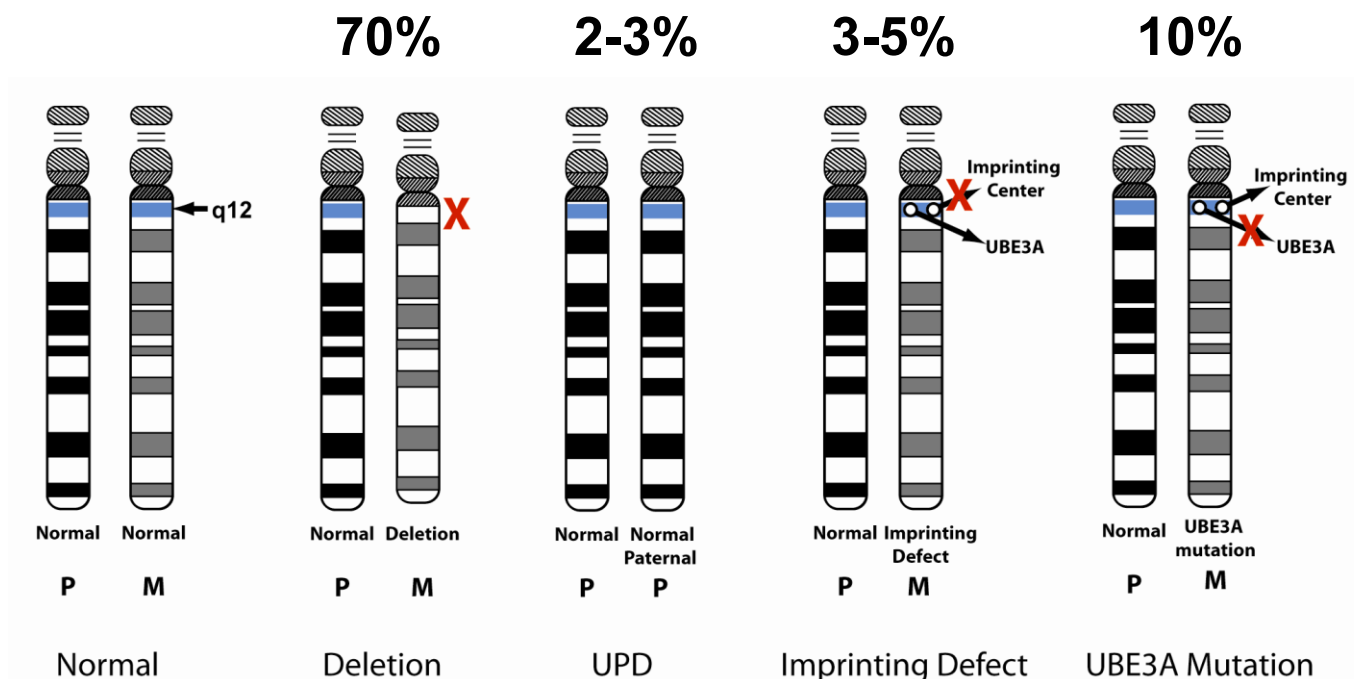
1. בינקות – GERD, הפרעות מציצה ויניקה
2. קושי בלעיסה, שתיה מכוס וריר כחלק מהדיספרקסיה
3. אכילה סלקטיבית (יותר בבעלי חסר)
4. אכילת יתר אובססיבית (יותר בהפרעות מתילציה ו-UPD). מוחמרת ע"י תרופות שונות...

האסטרטגיות הטיפוליות להפרעות האכילה:

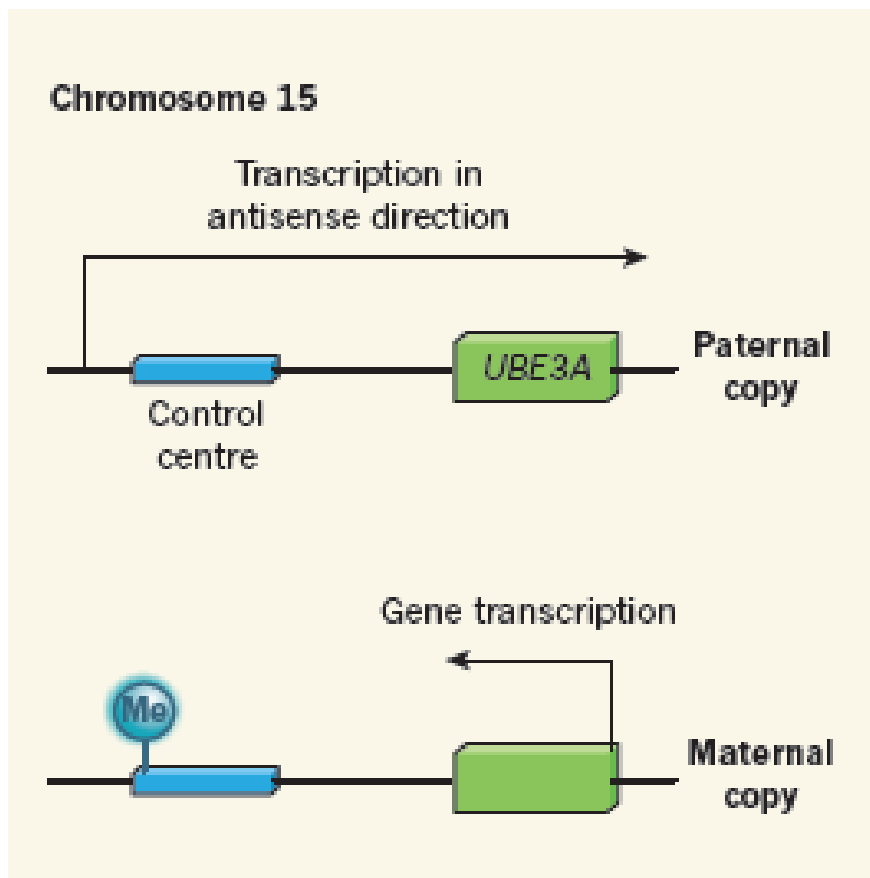
1. אימון אורומוטורי ע"י ק"ת
2. התאמת מזון ועזרים מתאימים
3. לריר – אטרוספן, רובינול (גליקופירולט), סקופודרם
4. העשרת כלכלה במקרים של אכילה סלקטיבית
5. עיצוב התנהגות לאכילה אובססיבית

הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - תזכורת

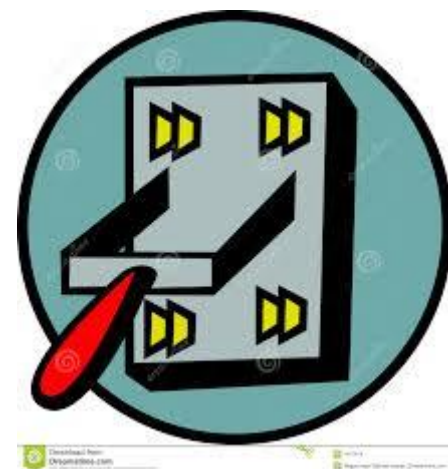
בכל המנגנונים הגנטיים העותק האבאי של UBE3A תקין אך מושתק



הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - המשך

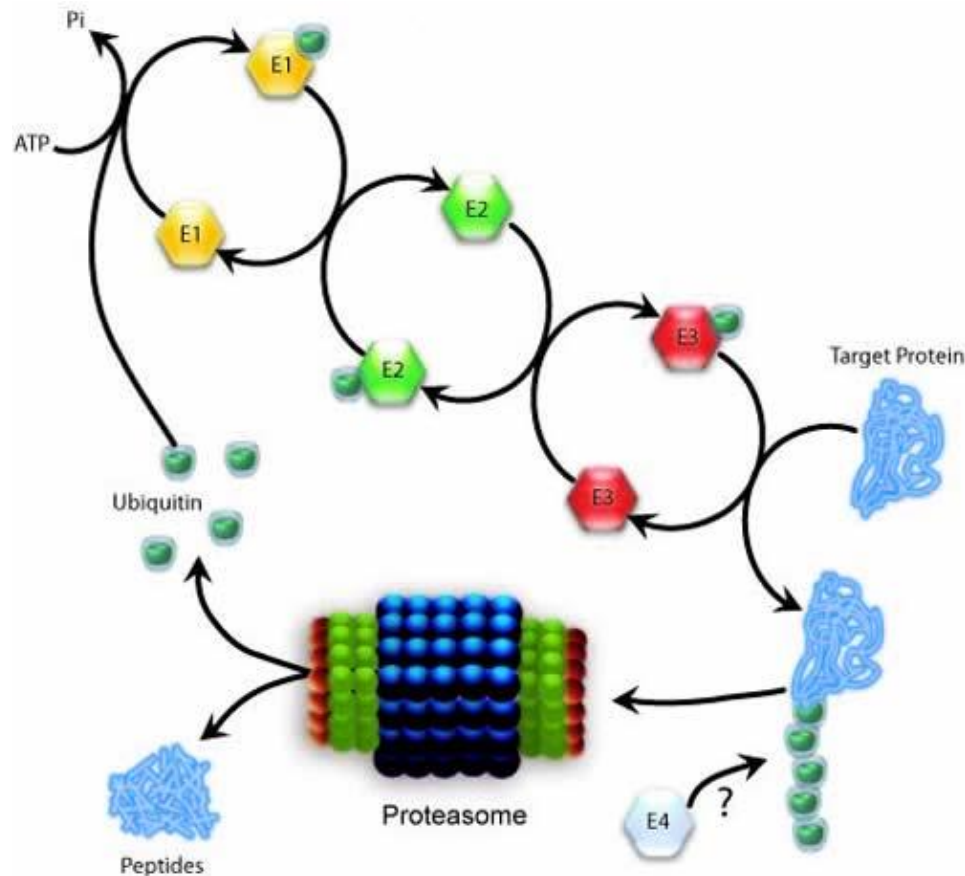


ההשתקה של העותק
האבהי של הגן UBE3A
מתבצעת ע"י antisense



הבסיס הגנטי לתסמונת אנגלמן - המשך

UBE3A אחראי על סימון חלבונים המיועדים לפירוק



גילוי חלבוני מטרה של ה UBE3A והמנגנון שאחראי להחתמה אפשרו התפתחות של מספר אסטרטגיות לטיפולים מוכוונים:

❖ התערבות במסלול בו פועל ה UBE3A

❖ ביטול ההשתקה הטבעית של הגן האבהי:

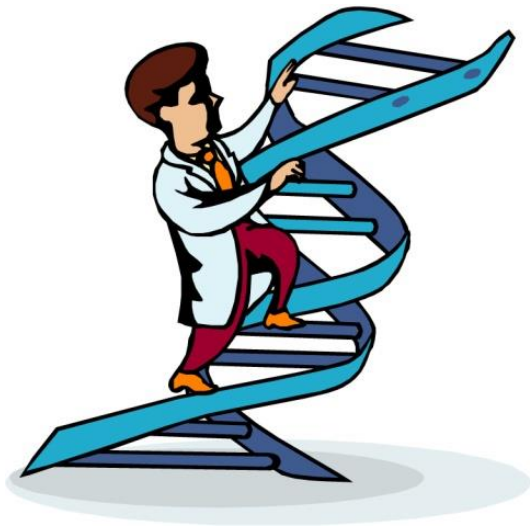
- גישת מעכבי הטופואיזומרז

- גישת ה-Antisense oligonucleotides

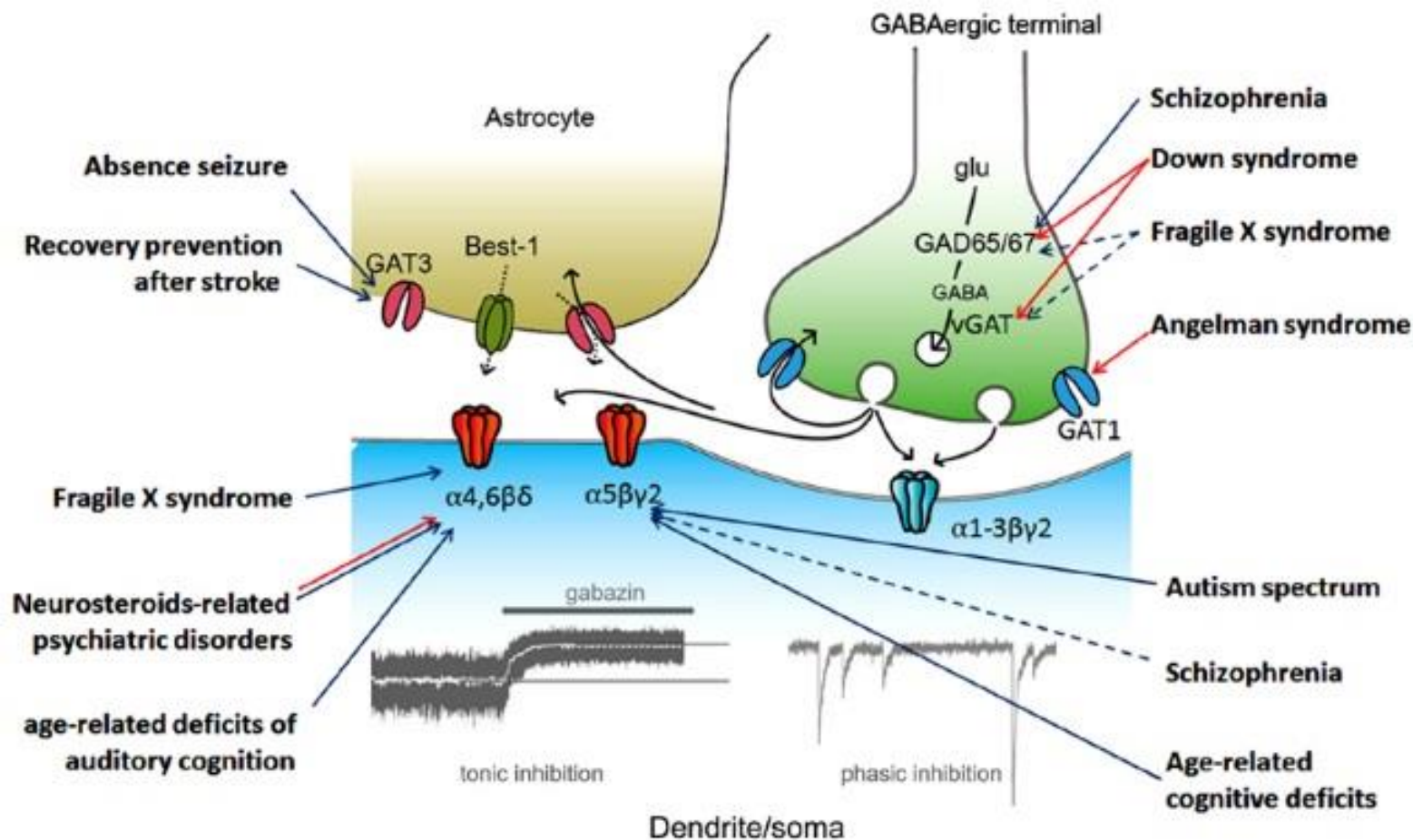
- גישת הנדסת חלבון רקומביננטי

❖ החדרת עותק תקין של UBE3A – עם AAV וקטור

❖ שימוש ב AAV לצורך ביטול ההשתקה של האלל האבהי



תיאוריית ה GABA



Tonic Inhibition- GABA_A

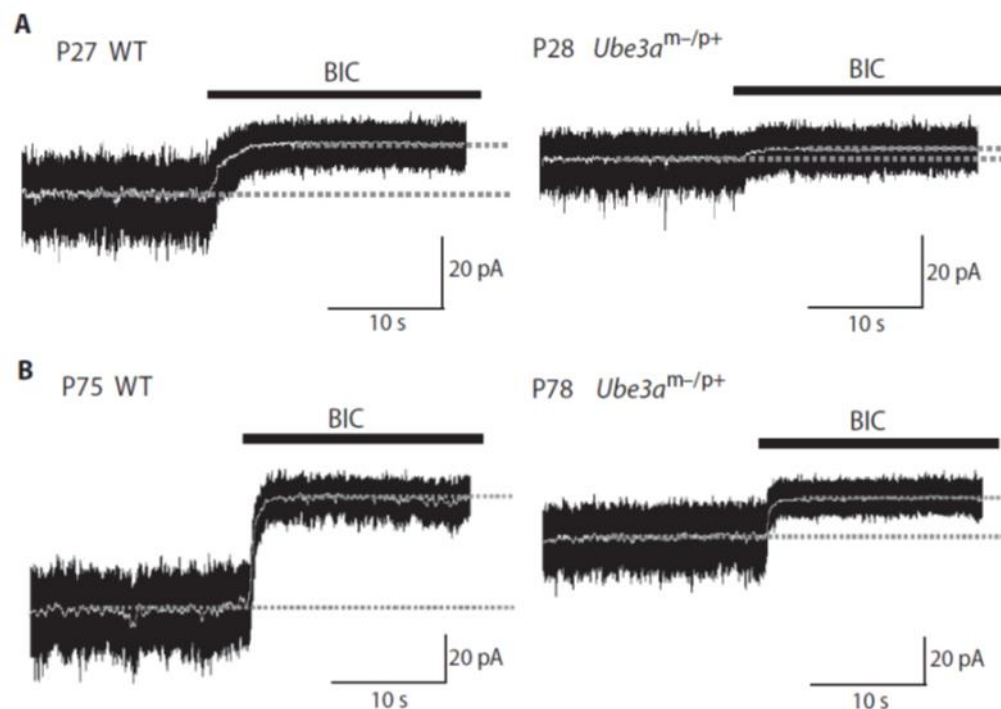
ב 2012 הדגינו כי
בתאי granule צרבלאריים של
עכברי אנגלמן יש רמה
מופחתת של Tonic inhibition

Decreased Tonic Inhibition in Cerebellar Granule Cells Causes Motor Dysfunction in a Mouse Model of Angelman Syndrome

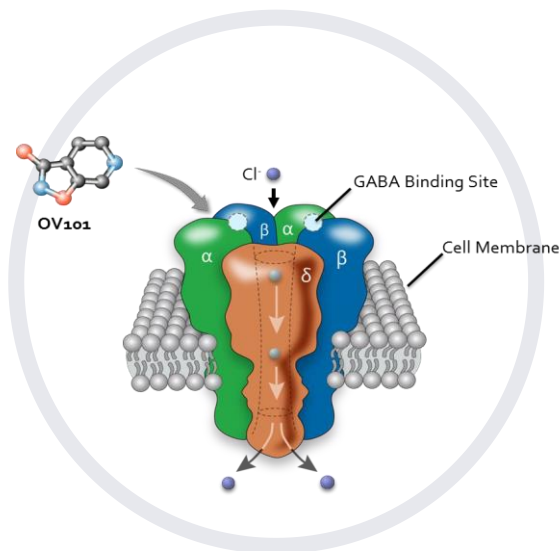
Kiyoshi Egawa,^{1*} Kyoko Kitagawa,² Koichi Inoue,¹ Masakazu Takayama,¹ Chitoshi Takayama,³ Shinji Saitoh,⁴ Tatsuya Kishino,⁵ Masatoshi Kitagawa,² Atsuo Fukuda^{1†}

www.ScienceTranslationalMedicine.org 5 December 2012

בהמשך הדגינו כי הוספת
extra synaptic GABA_A
receptor agonist שיפרה הן
את פעילות ה tonic
inhibition הן בתרבויות והן את
התפקוד המוטורי של העכברים



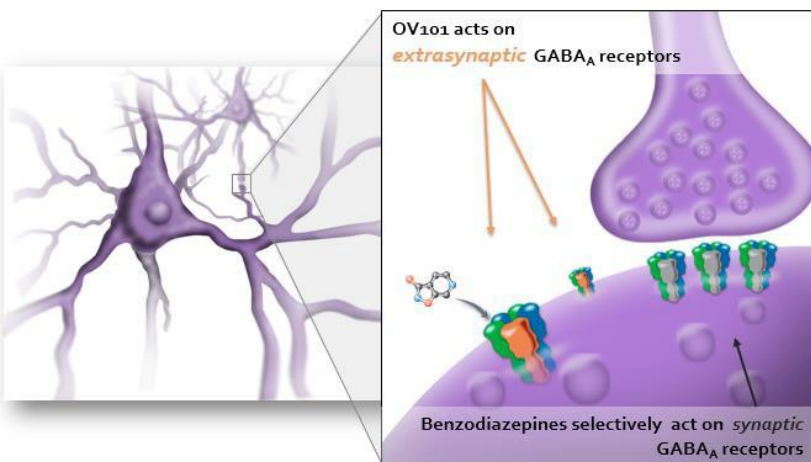
מהו גבוקסדול ?



- זהו תכשיר ראשון מסוגו (First-in-Class) והתכשיר הקליני היחיד שהינו אגוניסט סלקטיבי לתת יחידה דלתא של הקולטן החוץ סינפטי ל GABA_A
- נמצא כבטוח לשימוש בבוגרים בריאים במחקר להפרעות שינה ע"י חברות מרק ולונדבאק ב 2007 בכ- 4000 מטופלים (מעל 900 שנות מטופלים)

- הוא פועל גם בהיעדר GABA אנדוגני ומשפר את עכבת הרקע כבר בריכוזים מאוד נמוכים (של ננומולים)^{1,2}

- ידוע שהוא משחזר את עכבת הרקע במודל העכבר של תסמונת אנגלמן³



מחקר ה STARS – מה משמעות התוצאות עבור המטופלים ומשפחותיהם?

שינה:

- "נרדם מהר יותר בערב"
- "גם אם ישן בצהריים הדבר לא מפריע לשנת הלילה"
- "שינה חזקה יותר ולא מתעורר מכל רעש קטן"
- פחות יקיצות בלילה
- "נרדם בקלות כאשר מתעורר בלילה"
- "לא מתעורר מוקדם בבוקר אלא רק כשמעירים אותו"
- "פחות ניקורים במשך היום"

מוטוריקה גסה:

- הליכה יציבה יותר
- הליכה זקופה יותר
- "הולך למרחק גדול יותר בטיולים בחוץ"
- "פחות הישענות על הזרוע של המטפל"
- "מצליח לעלות מדרגות ללא עזרת מעקה"
- מטופל שהצליח ללכת על הליכון לראשונה בחייו

מה משמעות התוצאות עבור המטופלים ומשפחותיהם?

"האם אפשר לשייך זאת לניסוי?
מבחינתנו זה ממש פלא..."



מה משמעות התוצאות עבור המטופלים ומשפחותיהם?

מוטוריקה עדינה:

- שיפור בתפיסת הפינצטה
- "מצליח במטלות עם חפצים קטנים שלא הצליח לבצע בעבר"
- "שיפור בהורדת הבגדים"
- "מצליח לגרוב גרביים"
- "פחות מלכלך תוך כדי האכילה"

התנהגות:

- פחות אלימות
- פחות צעקות
- פחות התגרות באחרים
- פחות אנטגוניזם
- "יותר רגוע"
- מצב רוח טוב יותר
- יותר שיתוף פעולה

מה משמעות התוצאות עבור המטופלים ומשפחותיהם?

חרדה והתנהגויות חזרתיות:

- פחות הכנסה לפה
- ירידה בריוור
- "יותר מודע לריוור ומנגב לבד"
- "יותר גיוון בחפצים איתם משחק"
- "פחות נלחץ משינויים בסדר היום או בסביבה"
- פחות התקפי חרדה

היפראקטיביות:

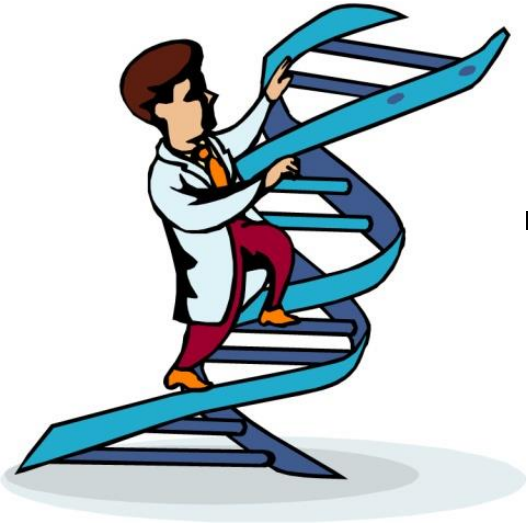
- יותר רגוע, פחות היפראקטיבי ואימפולסיבי
- מצליח להתרכז יותר טוב במשימה
- "מצליח לשבת חצי שעה ברצף בעבודה עם הטבלט"
- "יושב בפעילות משותפת במשך חצי שעה בלי לקום במקום 10-15 דק' לפני כן"
- "מצליח לשבת בשקט גם בפעילויות שלא מעניינות אותו"
- "מצליח לשבת בשקט בארוחת שישי בערב"
- "שם יותר גבולות בהעמסה על הצלחת"

מה משמעות התוצאות עבור המטופלים ומשפחותיהם?

תקשורת:

- יותר קשוב וממוקד
- "מבט יותר צלול ומבין יותר בעיניים"
- רושם שהיה "מסך ערפל שהוסר"
- מטופל שכאשר שאלו אותו לאחר הופעה כמה נהנה מ 10-1 ענה 11...
- שיפור בקשר עיין
- "יותר אקטיבי ומשתף פעולה במרכז היום"
- ממלא הוראות - "קח את הצלחת שלך", "קום אתה צריך להתלבש"
- יותר ווקליזציה
- היגוי מדויק יותר של מילים – "אמא" במקום "מה", "כן" במקום "כ"
- מילים מלאות במקום חלקי מילים
- יותר מילים ברצף
- מילים חדשים - מטופלת שאמרה את שמי פעם ראשונה תחת התרופה
- "פונה למדריכים נוספים במסגרת ולא רק למדריך האישי"
- "יושב יותר זמן עם חברים ולא לבד"

אסטרטגיות לטיפולים מוכוונים פוטנציאליים



❖ התערבות במסלול בו פועל ה UBE3A

❖ החדרת עותק תקין של UBE3A – ע"י וקטור ויראלי

❖ ביטול ההשתקה הטבעית של הגן האבהי:

- גישת מעכבי הטופואיזומרז

- גישת הנדסת חלבון רקומביננטי

- גישת ה-Antisense oligonucleotides

❖ שימוש בוקטור ויראלי לצורך ביטול ההשתקה של האלל האבהי

החדרת עותק תקין של UBE3A

פרופ. אדווין ויבר, מאוניברסיטת דרום פלורידה
בשיתוף עם חברת אגיליס
(Agilis Biotherapeutics)



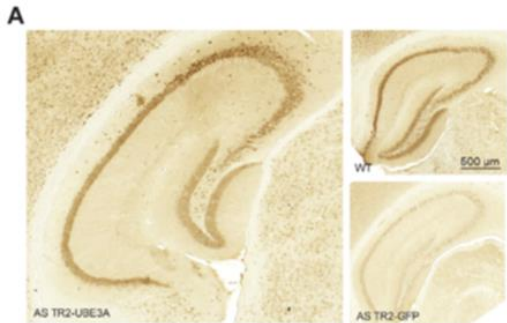
OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Adeno-Associated Virus-Mediated Rescue of the Cognitive Defects in a Mouse Model for Angelman Syndrome

Jennifer L. Daily^{1,4}, Kevin Nash^{1,4}, Umesh Jinwal^{2,4}, Todd Golde^{5,6}, Justin Rogers^{1,4}, Melinda M. Peters^{1,4}, Rebecca D. Burdine³, Chad Dickey^{4,7}, Jessica L. Banko^{4,7}, Edwin J. Weeber^{1,4*}

החדרת עותק תקין של UBE3A - תזכורת למחקר של Ed Weeber



❖ יצרו ע"י הנדסה גנטית וירוס המכיל בתוכו עותק תקין של UBE3A

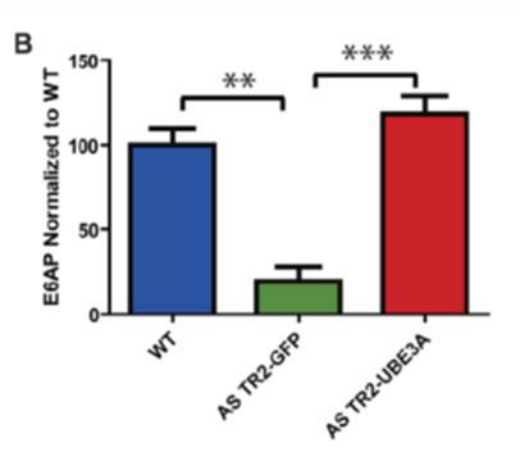
❖ הזריקו את הוירוס ישירות למח בעכברים בוגרים עם תסמונת אנגלמן

❖ ההזרקה הייתה לאזור במח שאחראי על למידה וזיכרון (היפוקמפוס) אך לא לאזור שאחראי על מוטוריקה עדינה.

❖ בעקבות ההזרקה הראו עליה של כמות החלבון לרמות תקינות

❖ בהתאם הראו שיפור ניכר במבחנים של למידה וזיכרון אך לא במוטוריקה העדינה.

❖ הראו שיפור בתפקוד החשמלי של תאי העצב הקשור ללמידה - LTP.





החדרת עותק תקין של UBE3A - עידכונים למחקר של Ed Weeber

❖ חברת Agilis Biotherapeutics לקחה על עצמה את פיתוח התכשיר וקיבלה הכרה של “orphan drug status”

❖ התכנון הנוכחי הוא להגיע למחקר קליני במחצית השנייה של שנת 2020

❖ היתרון – מדובר בהזרקה חד פעמית

❖ החסרונות – בינתיים מדובר על הזרקה למח...

- אין שליטה על כמות העותקים שמגיעים לכל תא עצב, וידוע שביטוי יתר של UBE3A קשור באוטיזם...

אסטרטגיות לטיפולים מוכוונים פוטנציאליים



- ❖ התערבות במסלול בו פועל ה UBE3A
- ❖ החדרת עותק תקין של UBE3A – ע"י וקטור ויראלי
- ❖ ביטול ההשתקה הטבעית של הגן האבהי:
 - גישת מעכבי הטופואיזומרז
 - גישת הנדסת חלבון רקומביננטי
 - גישת ה- Antisense oligonucleotides
- ❖ שימוש בוקטור ויראלי לצורך ביטול ההשתקה של האלל האבהי

גישת ה- Antisense oligonucleotide

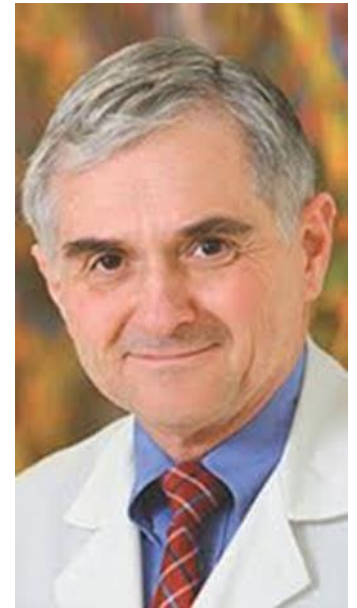
LETTER

doi:10.1038/nature13975

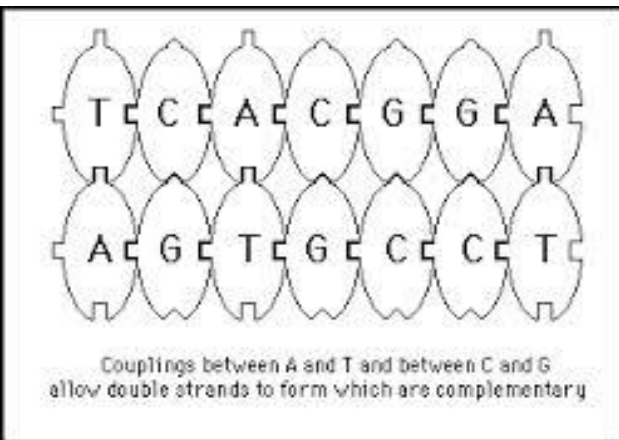
Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA

Linyan Meng^{1*}, Amanda J. Ward^{2*}, Seung Chun², C. Frank Bennett², Arthur L. Beaudet¹ & Frank Rigo²

Prof. Arthur L. Beaudet –
Baylor College of Medicine
& Ionis Pharmaceuticals



Antisense oligonucleotide - המשך



❖ (ASO) Antisense oligonucleotide
הינם רצף של אוליגונוקלאוטידים הנקשרים ל-
Antisense וגורמים לפירוקו

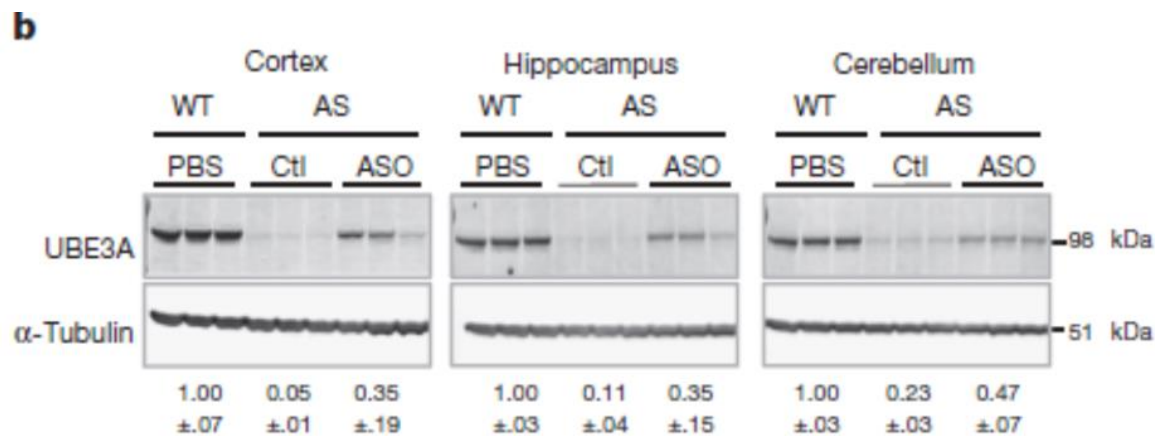
❖ לאחרונה הודגמה הצלחה עם ASOs במחלות
נוירולוגית כגון ניוון שרירים של ילדים (SMA)

❖ פרופ Beaudet בשיתוף עם חברת Ionis
Pharmaceuticals איתרו בעזרת תרביות
נוירונים של עכבר ASOs הנקשרים ל-
Antisense של ה-UBE3A בעכבר

❖ הזרקה יחידה של ה- ASOs למח של עכברי תסמונת אנגלמן בני 2-4 ח' הביאה לירידה ברמת ה- Antisense ועליה בביטוי של ה- UBE3A האבהי.

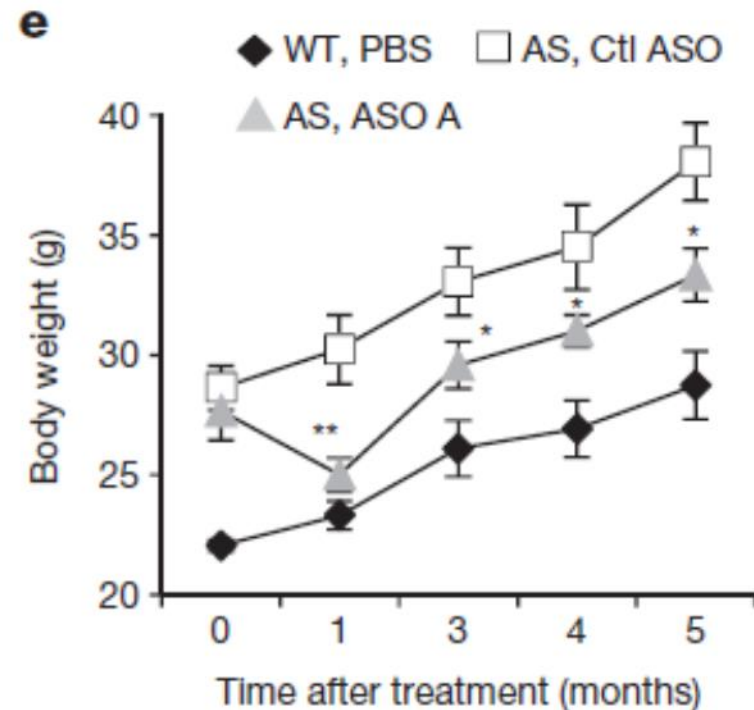
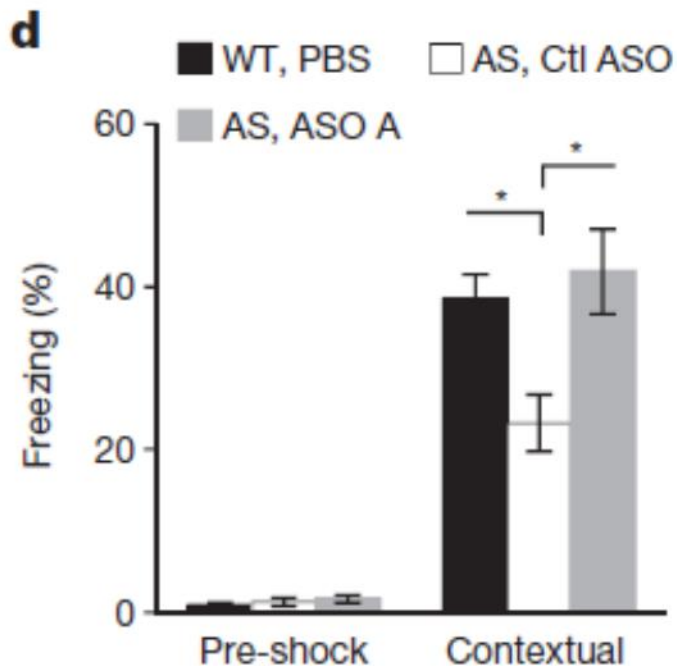
❖ הביטוי המוגבר היה בכל אזורי המח.

❖ האפקט נשאר עד 5 חודשים לאחר ההזרקה



Antisense oligonucleotide - המשך

❖ במקביל לעליית ביטוי ה UBE3A הודגם שיפור במבחנים התנהגותיים ובמשקל העכבר.



ASO - חסרונות ותוכניות לעתיד

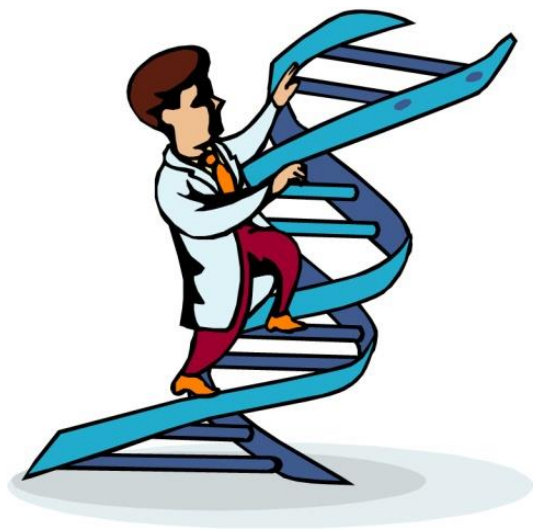
❖ מצריך הזרקה לנוזל חוט השדרה פעם בכמה חודשים.

❖ עליית הביטוי של UBE3A האבהי הייתה פחות מאשר בעכבר בריא.

❖ גם הפנוטיפ בעכבר השתפר חלקית בלבד.

❖ חברת Biogen חברה ל Ionis Pharmaceuticals ומתכננים לצאת עם מחקר קליני ב ASOs באנגלמן במהלך 2020.
חברות נוספות כגון Roche, ו- GeneTX (חברת בת של ה FAST)
יחד עם Ultragenyx פיתחו אף הן ASOs לאנגלמן

אסטרטגיות לטיפולים מוכוונים פוטנציאליים



❖ התערבות במסלול בו פועל ה UBE3A

❖ ביטול ההשתקה הטבעית של הגן האבהי:

- גישת מעכבי הטופואיזומרז

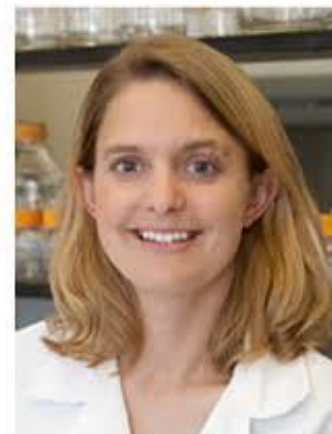
- גישת הנדסת חלבון רקומביננטי

- גישת ה- Antisense oligonucleotides

❖ החדרת עותק תקין של UBE3A – ע"י וקטור ויראלי

❖ שימוש בוקטור ויראלי לצורך ביטול ההשתקה של האלל האבהי

שימוש בוקטור ויראלי לצורך ביטול ההשתקה של האלל האבהי – דרך RNA מעכב



Prof. Stormy Chamberlain from the
University of Connecticut
School of Medicine

שימוש בוקטור ויראלי לצורך ביטול ההשתקה של האלל האבהי – ע"י עריכת DNA



Prof. Marc Zylka,
North Carolina
University



האם ישנו חלון זמן קצוב להתערבויות גנטיות?

The Journal of Clinical Investigation

RESEARCH ARTICLE

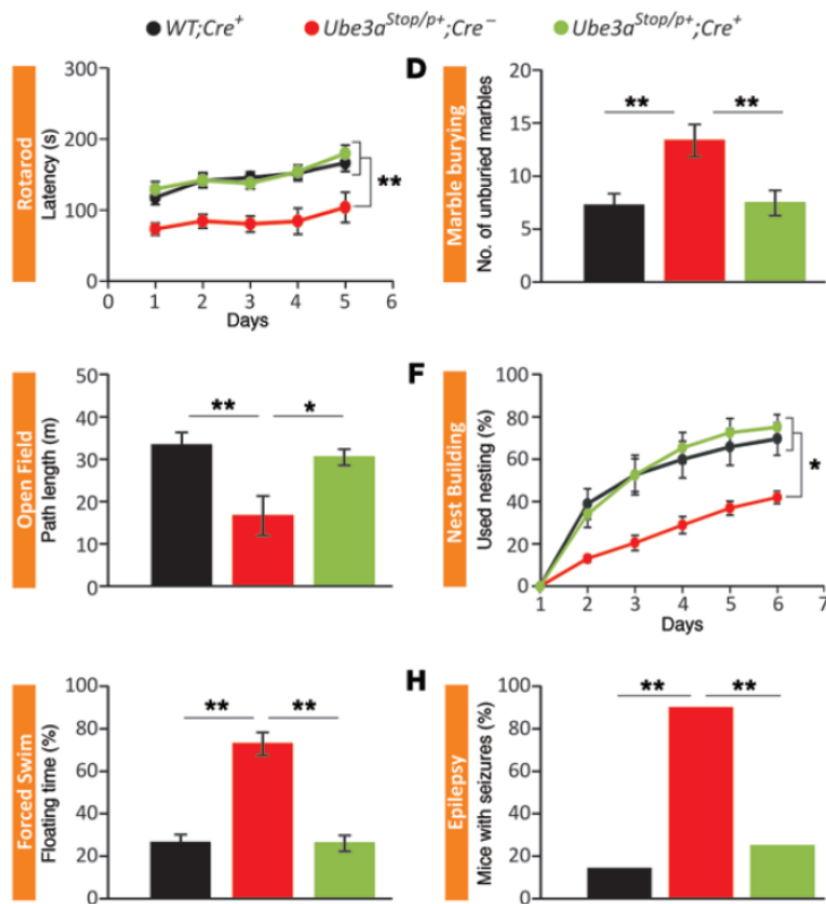
Ube3a reinstatement identifies distinct developmental windows in a murine Angelman syndrome model

Sara Silva-Santos,^{1,2,3} Geeske M. van Woerden,^{1,2} Caroline F. Bruinsma,^{1,2} Edwin Mientjes,^{1,2} Mehrnoush Aghadavoud Jolfaei,^{1,2} Ben Distel,⁴ Steven A. Kushner,^{2,5} and Ype Elgersma^{1,2}

Prof. Ype Elgersma –
Erasmus medical center

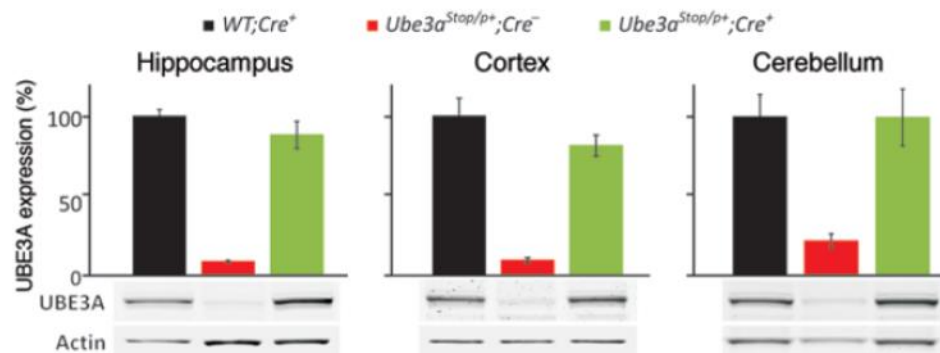


שאלת חלון הזמן



❖ פיתח מודל עכבר שבו ה-UBE3A האימהי מושחק באופן מלאכותי וניתן להחזיר אותו בכל רגע נתון לפי בחירה.

❖ החזרה של הגן עוד בעובר מביאה לתפקוד תקין לחלוטין של העכבר



שאלת חלון הזמן

- ❖ האפילפסיה, הפרעת ההתנהגות והחרדה תוקנו רק כאשר הגן הוחזר בילדות המוקדמת
- ❖ התפקוד המוטורי חזר לתקין גם כאשר הגן הוחזר בגיל ההתבגרות
- ❖ פוטנציאל הלמידה (LTP) היה ניתן לשיפור בכל גיל בו הוחזר הגן

A

