

# מהמנגנון הגנטי של תסמונת האיקס השביר לפיתוח תרופות ממוקדות בגישת הרפואה המותאמת אישית

תקציר:

בשלהי המאה הקודמת כבר זוהתה תסמונת האיקס השביר, הוגדרו מאפיינייה הבולטים של התסמונת, זוהו המנגנון והתפקיד של חלבון הפגום בתסמונת. התסמונת נגרמת מפגם גנטי הנובע מרצף חזרות גדול מדי בסליל הדנ"א של שלישיית נוקלואוטידים המקודדים ייצור חלבון שהוא קריטי בהתפתחות תקינה של המוח. כתוצאה מהלקות הגנטית חלה הפרעה בהתפתחות הקשרים העצביים במוח ונגרמים התסמינים הקליניים הנירו-התפתחותיים הכוללים לקות שכלית, אוטיזם והפרעות נוספות שנמצאו כקשורות להפרעה באותו הגן. למספר חזרות הגן משמעותיות מרחיקות לכת על התחלואה הצפויה ועל הצורך בייעוץ גנטי. חשוב לשקול ביצוע הבדיקה בכל ילד עם איחור התפתחותי, לקויות למידה, לקויות בספקטרום האוטיזם ובייחוד לקות שכלית או פיגור על רקע לא ידוע.

כמו כן, מומלץ לבדוק את גודל הגן בנשים עם בעיות פוריות או חדילת אורח (בלות) מוקדמת, ובהסתמנות מוקדמת של מחלת פרקינסון ואו הפרעה בשיווי משקל ורעד במבוגרים, ללא אטיולוגיה ברורה. נוסף על כך, בעקבות התקדמות העצומה בהבנת המנגנונים הביולוגיים הלקויים הגורמים לתסמונת, התפתחה תיאוריה אשר יכולה להיות בסיס לטיפולים בתרופות לתסמונת האיקס השביר. על בסיס תיאוריה זו, נערכים מחקרים רבים שמטרתם למצוא טיפול בתרופות שיעוקף את המנגנונים הפגועים ולשפר חלק מהמאפיינים הקליניים של הלוקים בתסמונת. במאמר זה אנו סוקרים הן את התרופות הבולטות כיום במחקר בתחום זה והן את הטיפולים התרופתיים השכיחים בתסמונת האיקס השביר.

לידיה גביס<sup>6,5</sup>  
שחר שפר<sup>5</sup>  
נועה גרובר<sup>6,4</sup>  
רווית רביב<sup>5</sup>  
יורם כהן<sup>6,1</sup>  
מיכל ברקנשטט<sup>6,2</sup>  
ליאת ריסלבי<sup>6,3</sup>  
אורית פנחסמיאל<sup>6,4</sup>  
שי אליצור<sup>6,1</sup>

<sup>1</sup>היחידה להפריה חוץ גופית, מרכז רפואי שיבא, <sup>2</sup>מערך הייעוץ הגנטי, המכון הגנטי, <sup>3</sup>היחידה הביוכימית ומעבדת האיקס השביר, המכון הגנטי, <sup>4</sup>היחידה לאנדוקרינולוגיה וסוכרת נעורים, <sup>5</sup>המכון להתפתחות הילד, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן  
<sup>6</sup>הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

מילות מפתח: גנטיקה; לקות שכלית; אוטיזם; פיגור.  
:KEY WORDS FMRP; FXS; FMR1; Genetics

## הקדמה

זיהוי התסמונת והתקדמות המחקר הבסיסי והקליני: שנים רבות ידוע שלקויות שכליות שכיחות יותר בבנים ובייחוד לקויות שכליות הקשורות למנת המשכל של האם. הראשונים אשר דיווחו על הקשר משפחתי גנטי ברור בין לקות שכלית ותורשה הקשורה לכרומוזום X היו חוקרים בשם פורדון מרטין וג'וליה בל [1] במאמר משנת 1943 ולכן התסמונת כונתה מרטין בל. בשנת 1969 מצא הרברט לובס [2] בדיקת מעבדה שאפשרה זיהוי חזותי של הפגם בכרומוזומי ה-X, ובכך נפרצה הדרך לזיהוי ואבחון התסמונת ולמחקר בתחום זה. משנת 1991 חלה התקדמות מהירה במחקר בתסמונת זו עם זיהוי המנגנון של החזרות בגן (ראה המנגנון הגנטי) ובהמשך בשנת 1994 יצירת מודל חיה והבנת התפקיד המשמעותי של החלבון שפעילותו נוגעת בתסמונת זו עם זיהוי המנגנון והתפקיד של חלבון ה-FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) [3]. כבר בשנת 2004 התפתחה

תיאוריית Bear [4] המציעה מעקף של המנגנון, עם אפשרות לשיפור של חלק מהמאפיינים הקליניים במודל חיה. משנת 2009 החלו להיערך מחקרים קליניים רבים בחיפוש אחר טיפול פרמקולוגי בתסמונת זו [5].

## המנגנון הגנטי ותפקיד הגן

תסמונת האיקס השביר נובעת ממוטציה בגן FMR1 Fragile X mental Retardation 1 הנמצא על כרומוזום האיקס (שינוי צורני בקצה הזרוע הארוכה של כרומוזום X). בגן FMR1 של נושאי התסמונת, קיים אזור שבו שלישיית בסיסים CGG החוזרת על עצמה מספר רב יותר של פעמים מאלה שאין להם את התסמונת [6]. הארכה של כרומוזום האיקס כה משמעותית, עד כי הכרומוזום עצמו נראה כשבור תחת מיקרוסקופ בתנאי מעבדה מסוימים, ומכאן ניתן במקור שם התסמונת. עוצמת הליקויים של התסמונת מושפעת ממספר חזרות הגן, כאשר 55-199 חזרות מוגדרת כטרומ מוטציה

## טרומ מוטציה (Pre mutation)

ב-55-200 חזרות CGG קיים מצב של חוסר יציבות בהעברה מדור לדור, בנוסף לסיכון יתר לאי ספיקת שחלות ולהפרעת ההליכה FXTAS. כמו כן, בילדים עם מצב של טרום מוטציה יש רושם לשכיחות גדולה יותר של לקויות למידה ושל לקויות בספקטרום האוטזים [11], אולם לנוכח שכיחות הממצאים באוכלוסייה נתון זה לא הוכח עדיין. נשים הנושאות מספר חזרות בתחום הזה נמצאות בסיכון להגברה של מספר החזרות ובמקרים מסוימים אף ללידת צאצא עם יותר מ-200 חזרות שילקה בתסמונת ה-X השביר. בתחום של 55-57 אין סיכון להגברה למוטציה מלאה. אי לכך הוחלט על ידי איגוד הגנטיקאים בישראל שבבדיקות הסקר המבוצעות בארץ, שמטרתם לזהות נשים בסיכון ללידת ילד חולה בתסמונת X שביר, הגדרת הנשאות תהיה מ-58 חזרות ומעלה. בדיקת הנשאות ומדידת כמות החזרות על שני כרומוזומי ה-X מומלצות לכל אישה בגיל הפוריות ולכל מי שתסמונת ה-X השביר זוהתה במשפחתו [12, 13]. חשוב מאוד לשקול ביצוע הבדיקה בכל ילד עם איחור בהתפתחות, לקויות למידה, לקויות בספקטרום האוטזים ובייחוד לקות שכלית או פיגור על רקע לא ידוע. כמו כן, מומלץ לבדוק את גודל הגן בנשים עם בעיות פוריות או חדילת אורח (בלות) מוקדמת, ובהסתמנות מוקדמת של מחלת פרקינסון או הפרעה בשיווי משקל ורעד במבוגרים, ללא אטיולוגיה ברורה. כאשר ידוע שהאם היא נשאית לטרומ מוטציה, מומלץ ייעוץ גנטי לגבי בדיקת סיסי שלייה או זיקור מי שפיר ולגבי אפשרות של אבחון טרום השרשה. עם זאת, למרות ההמלצות לביצוע הבדיקה הגנטית טרום היריון, קיימות בישראל קבוצות שאינן מבצעות את הבדיקות הללו כלל או בשכיחות נמוכה ביותר [14].

## מוטציה מלאה

ביותר מ-200 חזרות CGG, יש הסתמנות מלאה של התסמונת בבנים והסתמנות משתנה בבנות (מאחר שבבנות קיים כרומוזום איקס נוסף תקין, ותרגום המטען הגנטי לחלבונים עשוי לנוע על פני טווח נרחב של אפשרויות). האם קיים טיפול בתסמונת ה-X השביר? עיקר הטיפול התפתחותי ושיקומי במאפייני הליכה של לקות שכלית, לקויות למידה ולקויות בספקטרום האוטזים. הטיפול התפתחותי בגיל הרך, טיפול התנהגותי ובהמשך לעיתים טיפול בתרופות פסיכיאטריות לתסמינים המפריעים, משפרים את התפקוד של האדם הלוך בתסמונת ושל בני משפחתו.

טיפולים פרמקולוגיים מיועדים בעיקר לסייע בעבודה הטיפולית אם קיים תסמין נלווה שמפריע להתקדמות הילד. ניתן לומר כי כיום הטיפול השיקומי והפדגוגי הוא הבסיס, והטיפול הפרמקולוגי הוא למעשה טיפול תומך. להלן מספר טיפולים פרמקולוגיים שיכולים לסייע לתחלואה הנלווית.

## טיפול בתרופות בהפרעות ההתנהגות בתסמונת האיקס השביר

תסמונות האיקס השביר מאופיינת ברמת חרדה גבוהה, בעקבות זאת חלק מהטיפול כולל טיפול בתרופות בנוגדי

(פרה-מוטציה), כלומר חוסר יציבות של הגן, שבו ייצור החלבון FMRP אומנם לא נפסק, אבל סיכויו של גן עם טרום-מוטציה להפוך לגן עם מוטציה מלאה גדלים ככל שמספר החזרות של שלישיית CGG רב יותר. אם מספר החזרות של שלישיית בסיסים CGG הוא מעל 200, הרי שלגן יש מוטציה מלאה ואותו אדם מוגדר כלוכה בתסמונת האיקס השביר [4]. בישראל מגדירים את הנשאות כ-58-199, משום שבטווח שבין 55-57 אין סיכון הרחבה למוטציה מלאה. בגן עם מוטציה מלאה ייצור החלבון החיוני FMRP נפסק וסימני תסמונת ה-X השביר באים לידי ביטוי. ייצור של החלבון FMRP חיוני להתפתחות תקינה של האדם, במיוחד במוח ובאשכים, אך גם באיברים רבים נוספים [4]. כיום ידוע כי לחלבון FMRP תפקיד מכריע בבקרה ובוויסות כמות החלבון המיוצר על ידי גנים רבים אחרים. היעדר הבקרה גורם לייצור לא מאוזן של סוגים שונים של רנ"א שליח (mRNA) ושל חלבונים תוך תאיים רבים, שלחלקם תפקיד מרכזי בבניית סינפסות מוחיות תקינות ובתפקוד איברים נוספים [7]. לפי תיאוריית Bear, חלק מהייצור הלא מרוסן של חלבונים תוך תאיים נובע מחוסר איזון של פעילות אחד מהרצפטורים לגלוטמט המכונה mGluR5 אשר ללא פעולת הדיכוי של ה-FMRP עובד ביתר וגורם לייצור יתר של חלבונים תוך תאיים. ריבוי החלבון התוך תאי מתבטא בעיות ובחוסר גיזום של סינפסות, בגדילת יתר של המוח, והן בגדילת יתר והפרעה בתפקוד האשכים [8]. כתוצאה מהפרעה זו בהתפתחות הקשרים העצביים במוח, נגרמים הסמנים הקליניים הניר-התפתחותיים של הלקות השכלית, אוטיזם והפרעות הנוספות [9]. ניתוח שינויים מרובים ברצף הגנטי, המקושרים ללקויות בספקטרום האוטזים, הראה שיותר ממחצית מהגנים הקשורים לאוטזים עוברים בקרה של כמות הרנ"א שליח שלהם על ידי החלבון FMRP. בהיעדר בקרה זו, ניתן להבין את ההקשר של חסר חלבון FMRP לסמנים קליניים של אוטיזם [10].

## מתי יש צורך בייעוץ גנטי?

קיימות מספר אפשרויות מבחינת מספר החזרות בגן ה-X השביר: גן תקין - עד 44 חזרות של CGG (רצף נוקליאוטידים שהם אותם אבני בניין של הדנ"א). החזרות הללו נקטעות כל 9-10 חזרות לטובת רצף משולש שונה של נוקליאוטידים AGG. החוקרים משערים שתפקידם של הרצפים הקוטעים הללו הוא לייצב את מולקולת הדנ"א ולמנוע את הגדלת מספר הרצפים לתחום הלא רצוי. עובדה נוספת הידועה אודות הרצפים החוזרים היא שככל שהרצף המשולש (CGG) מופיע יותר פעמים ללא קטיעה של הרצף AGG הנטייה לחוסר יציבות עולה (בעיקר כשיש מעל 35 חזרות רצופות של CGG ללא קטיעה). טרום נשאות (התחום האפור) - כאשר בגן יש 44-54 חזרות CGG הוא נקרא "התחום האפור". בטווח חזרות זה, בזמן ההעברה לצאצא הוא לא יהפוך לגן בעל מוטציה מלאה ואם כבר חל שינוי במספר הרצפים החוזרים, הרי שהשינוי הוא קטן של 1-2 רצפים. במצב זה יש חשיבות לכמות ה"עוגנים" של AGG. עדיין ממצב של טרום נשאות יש סיכון להעברה בדור השלישי (של הנכדים).

הפעילות של הקולטן MGLuR5, שהוא אחד הקולטנים של המתווך העצבי גלומט – MGLuR5 מתווך בתהליך ייצור החלבונים בתא. בהיעדר האיזון של FMRP (שלובר מתפקד כמעכב), מתרחשת יצירת יתר של חלבונים [5]. גישה זו הביאה לייצור תרופות החוסמות חלקית את MGLuR5 או מאזנות בדרך אחרת את יצירת החלבון ובאופן זה ממתנות את השפעת החסר של FMRP. כבר בשנת 2009 נערך מחקר קליני ראשון שהצליח להראות כי התרופה פנובאם (Fenobam), שהיא אנטגוניסט לקולטן MGLuR5, עשויה לשפר את התסמינים ההתנהגותיים של הלוקים באיקס השביר, אך מחקר זה היה "מחקר פתוח" ולא כפול סמויות ובקבוצת נבדקים מצומצמת [20]. תרופות נוספות הפועלות במנגנון חסימת MGLuR5 נמצאות כיום בשלבים שונים של ניסוי קליני כדי לבדוק את השפעתם על הלוקים בתסמונת כגון: STX107, AFQ056, MPEP, CX516 (תרופות המבוססות על מולקולות חדשות שעדיין חסרות שם גנרי) ו-Bryostatin-1 Basimglurant [21]. עד כה לא הוכחה יעילותן של אף אחת מהתרופות הללו לשיפור תסמיני האיקס השביר. נמצא כי גם המערכת הגבארגית (GABA) מעורבת באיקס שביר. במחקרים

נמצאה תת רגולציה של קולטני GABA, שיש להם השפעה על אזורים נרחבים במוח, ביניהם האמיגדלה (המעורב בפחד וחרדה), הסטריאטום (המעורב בהתנהגות חזרתית) והקורטקס (המעורב בתפקודים קוגניטיביים רבים) [21]. תת הרגולציה באזורים אלו עשויות להסביר חלק מהתסמינים ההתנהגותיים של התסמונת. התרופות הנמצאות במחקר מקבוצה זו הן: Acamprostate,

אשר בנוסף לפעולתה המעכבת על גלומט היא בעלת השפעה מעוררת על GABA, והתרופות Ganaxolone ו-Baclofen. נראה כי גם תרופות הניתנות במקור להפחתת כולסטרול עשויות להיות בעלות השפעה מיטיבה על התסמינים של איקס שביר, נמצא כי התרופה לבוסטטין (Lovastatin) ממשפחת הסטטינים, שיפרה הן תסמינים הקשורים למצב הגופני והן תסמינים התנהגותיים [22]. מנגנון הפעילות הגורם לשיפור בתסמינים אינו ברור עדיין.

במחקר חדש נתגלה כי התרופה הוותיקה מטפורמין, או בשמה המסחרי המוכר יותר גלוקופאג' (אשר נפוצה מאוד בטיפול בחולי סכרת סוג 2), עשויה להיות יעילה לטיפול בלוקים באיקס שביר. במחקרי מעבדה ובחולדות עם חסר הגן של FMR1, נמצא כי המטפורמין פועלת במנגנון אפיגנטי הקשור ל"מעקף" לפעילות החלבון, ונמצא שיפור משמעותי בתפקוד במודל החיה [23]. במחקר פתוח קטן בבני אדם נמצא שהתרופה לא רק שיפרה את המדדים הגליקמיים של החולים הלוקים באיקס שביר (חלק גדול מהלוקים באיקס שביר מפגינים גם אכילת יתר ועלייה במשקל), אלא נמצא גם כי התרופה שיפרה שפה, התנהגות והפרעות בקשב והריכוז, בדומה לממצאים במעבדה. מחקר זה בוצע על כמות מצומצמת של שבעה חולים בלבד. כמו

חרדה (Anxiolytic). התרופות הנפוצות בטיפול הן ממשפחת הבנזודיאזפינים, תרופות גירולפטיות ותרופות ממשפחת מעכבי ספיגה מחדש של סרוטונין (SSRI). פירוט התרופות הנפוצות בטיפול מובא בטבלה 1.

## טיפול בלקויות הליבה בספקטרום האוטיזם בתסמונת האיקס השביר

יותר ממחצית מהלוקים בתסמונת איקס שביר עונים גם על הקריטריונים לאבחנה על הרצף של הספקטרום האוטיסטי וייתכן ויש שכיחות יתר גם בנשאים ממין זכר [15]. לפיכך במקרים רבים טיפול בילד עם איקס שביר מצריך התייחסות למאפיינים של ספקטרום האוטיזם והטיפול התרופתי בהתאם. עד כה לא קיימת תרופה המטפלת בתסמיני הליבה של האוטיזם, והתרופות ניתנות לתחלואה הנלווית הפסיכיאטרית כגון תרופות גירולפטיות אטיפיקליות [16]. ממשפחה זו, ריספרידון היא אחת מהתרופות המקובלות ביותר בטיפול באוטיזם. התרופה רספרידון יחד עם התרופה אריפיפרזול, שייכות שתיהן לאותה משפחה, והן למעשה התרופות היחידות הרשומות בהוריה של טיפול בלקויות בספקטרום האוטיזם [17]. בנוסף, פעמים רבות משלבים תרופות המיועדות לטיפול בהפרעות במצבי הרוח והתנהגות כגון ליתיום, חומצה ולפראית או למוטריג'ין [16,18]. תרופות נוספות הניתנות באקראי ומצויות כעת בשלבי מחקר מקיף הן אלה הקשורות לגורמים האטיולוגיים של אוטיזם, כגון תרופות מקבוצת מעכבי אצטיל כולינ אסטרזה, התרופה דונפזיל או ההורמון אוקסיטצין – שנבדקה יעילותו במחקרים שונים לשיפור כישורים חברתיים. נחקרת השפעתן של תרופות אלו על התסמינים הבסיסיים של אוטיזם. בנוסף תרופות אלו נמצאות בשלבי מחקר שונים כטיפול בתסמיני האוטיזם בתסמונת האיקס השביר.

## טיפול בלקויות שינה

בעיות שינה נפוצות בילדים, בעיקר על רקע התנהגותי ובמיוחד בגיל צעיר. אך הן שכיחות יותר בילדים בספקטרום האוטיזם (אבחנה המתאימה כאמור לשיעור של עד כמחצית מהילדים הלוקים באיקס שביר). בלוקים באיקס שביר קיימת גם תופעה שכיחה של אי נקיטת שתן בשינה. במספר רב של מחקרים הודגם, כי בחלק ניכר מהילדים הלוקים באוטיזם קיימת בעיה ברמות הורמון השינה מלטונין [19]. אי לכך קיימת תגובה טובה לטיפול לסירוגין במלטונין פומי. בנוסף, חלק מהתרופות הניתנות לוויסות התנהגות יכולות לסייע גם בשינה ולשפרה, כגון ריספרידון, אטומין או בנזודיאזפינים.

## כריצת דרך במחקר

מהמנגנון הגנטי לפיתוח תרופות העוקפות את מנגנון הפעולה המשובש של החלבון: בשנים האחרונות הביא המחקר על חוסר הפעילות של חלבון FMRP – לפריצת דרך בהבנת התהליך המתרחש בתאים של הלוקים בתסמונת האיקס השביר. נמצא כי FMRP ממלא תפקיד חשוב באיזון

■ **הסקירה נועדה להציג את המנגנון הגנטי של תסמונת האיקס השביר.**

■ **לשם כך נסקרים מחקרים לגבי הטיפול בתרופות הניתן ללוקים בתסמונת האיקס השביר.**

■ **התקווה לעתיד היא תיקון של לקויות קוגניטיביות ואחרות במנגנון עוקף אפיגנטי על ידי פיתוח תרופות מתאימות.**

**טבלה 1:**

סקירת מחקרי תרופות המיועדות לטיפול בתסמונת האיקס השביר המבוססים על הבנת המנגנון הגנטי של התסמונת

שם התרופה	עדות ליעילות במחקרים
Fenobam	הנבדקים במחקר הראו שיפור בתסמינים ההתנהגותיים, מחקר פתוח שבוצע על 12 נבדקים בלבד. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
CX516	הנבדקים במחקר לא הראו שיפור שפתי, בזיכרון או בתסמינים ההתנהגותיים, מחקר כפול סמויות שבוצע על 49 נבדקים. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
STX107	המחקר עדיין בשלבי ביצוע, טרם פורסמו ממצאי המחקר, מחקר כפול סמויות על 40 נבדקים.
MPEP	מחקר בבעלי חיים (עכברים), החיות שינו התנהגות במבחן מרחב פתוח, בנוסף, נצפתה עלייה במספר הסינפוסות וצורה תקינה יותר של הדנדריטים. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
AFQ056	בוצעו 2 מחקרים נפרדים. הראשון כלל 175 נבדקים והשני כלל 139 נבדקים. אף אחד מהמחקרים לא הצליח להראות שיפור בתסמינים ההתנהגותיים של התסמונת. המחקרים היו כפולי סמויות. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
Bryostatin-1	מחקר בבעלי חיים (עכברים), החיות השתפרו במטלות זיכרון ומטלות מרחביות, כמו כן חל שיפור במבנה של הדנדריטים. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
Basimglurant	מחקר כפול סמויות, על 183 נבדקים. לא נמצא יעילות של התרופה במדדי ההתנהגות שנבדקו. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
Acamprostate	מחקר בשלושה נבדקים בלבד, הנבדקים הראו שיפור בתקשורת לאחר טיפול בתרופה. אין מחקרים פעילים כעת ויש מחקר פעיל המתקיים כעת בתרופה זו, להערכת היעילות באוטיזם
Ganaxolone	המחקר הראה ממצאים שאינם חד משמעיים, לא נצפו שיפורים לפי מדד Clinical Global Impression כן נמצאה הפחתה ברמות החרדה ושיפור במדדי אינטליגנציה. המחקר היה כפול סמויות על 61 נבדקים. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
Baclofen	מחקר בבעלי חיים (עכברים) שבדק את יעילות התרופה לשיפור התנהגויות חברתיות. התוצאות הראו כי שימוש כרוני מחמיר פנוטיפ של FXS, בהתנהגויות החברתיות שנבדקו. אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
Lovastatin	15 נבדקים טופלו במינונים עולים של Lovastatin למשך 3 חודשים. גם במדדים ראשוניים של ABC-C וגם במדדים שניוניים (הקשורים להיבטים ספציפיים של FXS) היה שיפור לאחר הטיפול התרופתי. נערכו שני מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס השביר.
Metformin	בוצעו שני מחקרים בתרופה זו. במחקר שנערך בבעלי חיים (וחלודות), נמצא שיפור משמעותי בתפקוד החיות. במחקר מבני אדם שכלל 7 נבדקים נמצא שהתרופה שיפרה שפה, התנהגות והפרעות בקשב והריכוז בנוסף למדדים גליקמיים. המחקר לא היה כפול סמויות, בוצע על שבעה נבדקים בלבד. קיים מחקר פעיל אחד בתרופה זו כעת.
minocycline	ממצאי המחקר הראו כי נבדקים השתפרו באופן משמעותי מאינבו (פלטבו) במדד Clinical Global Impression Scale. כמו כן היה שיפור במדד של חרדה והתנהגויות הקשורות למצב הרוח. במחקר כפול סמויות הוכללו 69 נבדקים. קיימים כעת שני מחקרים בשלב גיוס.
Metadoxine	מחקר בבעלי חיים (עכברים). במחקר נמצא שיפור במשימות המערבות למידה, זיכרון וחברותיות, אין מחקרים פעילים כעת בתרופה זו לטיפול באיקס שבייר.

יעילות בטיפול בתרופה, אך מסקנות ממחקרים בנושא הן מוגבלות, מאחר שאלו מחקרים פתוחים ולא כפולי סמויות [25,26]. מינון גבוה של ויטמין B6, מטודקסין (Metadoxine) נחקר בתסמונת האיקס השביר וב-ADHD. ניסוי שלב 2 הושלם באיקס שבייר ולא הוכיח את המדד העיקרי, אך חל שיפור במדדים משניים הקשורים לתפקודי היום יום [27].

**לסיכום**

בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה בהבנת המנגנונים הגורמים לליקויים המופיעים באנשים הלוקים בתסמונת האיקס השביר. התסמונת היא מחלה גנטית הגורמת ללקות שכלית ולמאפיינים התנהגותיים ייחודיים. הבנת המנגנון שבאמצעותו מתרחשים הליקויים בתסמונת יוכלו לסייע בפיתוח תרופות שיכוונו לטיפול במאפייני הבסיס של התסמונת, ואולי אף לטיפולים שמטרתם לאפשר פעילות תקינה ברמת התא וייצור החלבונים באורח תקין. הגילוי

כן, המחקר לא היה כפול סמויות והחשש להשפעת אינבו על ממצאי המחקר עשויה להסביר את ממצאיו. מחקר נוסף דרוש על מנת לאשש ממצאים אלו [24]. בנוסף לכך, כיום נמצאות בבדיקה מספר תרופות אשר ידועות כבעלות פוטנציאל לשיפור שפה, זיכרון ותפקוד כללי בתסמונות אחרות. תרופות אלו עובדות על הגברת מתווכים עצביים כגון אצטילכולין, אוקסיטוצין וגלוטמט. תרופות אשר משנות רמות מוחיות של המתווכים דופאמין וסרוטונין כבר נמצאות היום בשימוש כנגד התסמינים הניורופסיכיאטרים של התסמונת. תרופות המשנות רמות ניורטרנסמיטורים נוספים או משפעלים קולטנים כגון הקולטן לגלוטמט, נמצאים בשלבים ראשוניים של מחקר. במחקרים אחרים נבחנים מנגנונים נוספים ועימם תרופות נוספות לטיפול בתסמונת האיקס השביר. מינוצקילין, שבהוריייתה המקורית היא תרופה אנטיביוטית, נבדקת כטיפול תרופתי לאיקס השביר. מחקרים במודל איקס שבייר בעכברים הראו כי מתן מינוצקילין הפחית אבנורמליות סינפטית. כמו כן, במחקרים בחולי איקס שבייר הודגמה

אפשרות למעקף פרמקולוגי היא אבן דרך חשובה ביותר במחקר הנירור-התפתחותי.

**מחברת מכותבת: שחר שפר**

מרכז רפואי שיבא - תל השומר, רמת גן

דוא"ל: DRShahar.Shefer@sheba.health.gov.il

של טיפול תרופתי שעשוי לשנות את המנגנון הפגום בתא, מציב חזון לשינוי התפקוד של החולים בתסמונת קשה זו. בשלב זה יש 12 תרופות בשלבי ניסוי שונים בעולם. אפשרות של שינוי תפקודי באמצעות תרופה היא בבחינת פריצת דרך בחשיבה לגבי תסמונות רבות הקשורות ללקויות שכליות או לאוטזים, ולכן הבנת המנגנון האפיגנטי יחד עם

**ביבליוגרפיה**

1. Martin JP & Bell J, A Pedigree of Mental Defect Showing Sex-Linkage. *J Neurol Psychiatry*, 1943; 6(3-4): p. 154-7.
2. Lubs HA, A marker X chromosome. *Am J Hum Genet*, 1969;21:231-44.
3. *Fmr1 knockout mice: a model to study fragile X mental retardation.* The Dutch-Belgian Fragile X Consortium. *Cell*, 1994. 78(1): p. 23-33.
4. Bear MF, Huber KM & Warren ST, The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci*, 2004. 27(7): p. 370-7.
5. Pop AS, *Fragile X syndrome: a preclinical review on metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) antagonists and drug development.* *Psychopharmacology (Berl)*, 2014. 231(6): p. 1217-26.
6. Koukoui SD & Chaudhuri A, Neuroanatomical, molecular genetic, and behavioral correlates of fragile X syndrome. *Brain Res Rev*, 2007. 53(1): p. 27-38.
7. Hagerman RJ & Hagerman PJ, *Fragile X Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Research, 3rd edition.* 2002, Baltimore, MD.: The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD.
8. Doleng & Bear MF, Role for metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in the pathogenesis of fragile X syndrome. *J Physiol*, 2008. 586(6): p. 1503-8.
9. Dolen G, Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron*, 2007. 56(6): p. 955-62.
10. Steinberg J & Webber C, The roles of FMRP-regulated genes in autism spectrum disorder: single- and multiple-hit genetic etiologies. *Am J Hum Genet*, 2013. 93(5): p. 825-39.
11. Gabris LV & Pomeroy J, An etiologic classification of autism spectrum disorders. *Isr Med Assoc J*, 2014. 16(5): p. 295-8.
12. McConkie-Rosell A, Genetic counseling for fragile x syndrome: updated recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*, 2005. 14(4): p. 249-70.
13. משרד הבריאות ישראל. תסמונת האיקס השביר cited 2018; Available from: [www.health.gov.il/Subjects/Genetics/genetic\\_disorders/Pages/Fragile\\_X.aspx](http://www.health.gov.il/Subjects/Genetics/genetic_disorders/Pages/Fragile_X.aspx).
14. Sukenik-Halevy R, Compliance for genetic screening in the Arab population in Israel. *Isr Med Assoc J*, 2012;(9)14. p. 538-42.
15. Gabris LV, Fragile X Premutation Carrier Epidemiology and Symptomatology in Israel-Results from a Tertiary Child Developmental Center. *Cerebellum*, 2016.
16. Berry-Kravis E, Clinic-based retrospective analysis of psychopharmacology for behavior in fragile x syndrome. *Int J Pediatr*, 2012. 2012: p. 843016.
17. Ghanizadeh A, Sahraeizadeh A & Berk M, A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2014. 45(2): p. 185-92.
18. Torrioli M, Treatment with valproic acid ameliorates ADHD symptoms in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet A*, 2010. 152A(6): p. 1420-7.
19. Rossignol DA & Frye RE, Melatonin in autism spectrum disorders. *Curr Clin Pharmacol*, 2014. 9(4): p. 326-34.
20. Berry-Kravis E, A pilot open label, single dose trial of fenbam in adults with fragile X syndrome. *J Med Genet*, 2009. 46(4): p. 266-71.
21. Bagni C, Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*, 2012. 122(12): p. 4314-22.
22. Caku A, Effect of lovastatin on behavior in children and adults with fragile X syndrome: an open-label study. *Am J Med Genet A*, 2014. 164a(11): p. 2834-42.
23. Gantois I, Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. 2017. 23(6): p. 674-677.
24. Dy ABC, Metformin as targeted treatment in fragile X syndrome. 2017.
25. Imbesi M, Minocycline increases phosphorylation and membrane insertion of neuronal GluR1 receptors. *Neurosci Lett*, 2008. 447(2-3): p. 134-7.
26. Utari A, Side effects of minocycline treatment in patients with fragile X syndrome and exploration of outcome measures. *Am J Intellect Dev Disabil*, 2010. 115(5): p. 433-43.
27. Alcobra A, A 6-week, Study of MG01CI Low Dose and High Dose Compared With Placebo in Adults and Adolescents With Fragile X Syndrome. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02126995*, 2015. Alcobra Ltd.