

התפתחויות ברפואה רגנרטיבית (Regenerative Medicine) של המוח

תקציר:

תאי אב של מערכת העצבים מתאפיינים ביכולתם להתחדש וכן להתמייין לשורות השונות של תאי מערכת העצבים. במחקרים רבים הודגם שבנוסף לכך יש להם תכונות טיפוליות ייחודיות המדכאות תהליכי דלקת הרסנית במוח, מגינות על סביבתם מפני נזקים ואף משרות תהליכי ריפוי. תכונות חשובות אלו הן הבסיס המרכזי לרוב הניסויים הקליניים הנערכים כיום בתחום הטיפול התאי. עקרונות טיפוליים אלה רלוונטיים ליישום במחלות ניווניות ודלקתיות של מערכת העצבים המרכזית. התרגום הקליני של גישה זאת נשען על מספר פלטפורמות תאיות (כגון תאי אב מזכמיים, תאי אב עצביים, תאי גליה, תאי שליה), הנבדלים ביניהם ברקמת המקור ובפוטנציאל ההתמיינות, במידת היכולת להשתלה עצמית או אלוגנאית, במספר התאים שניתן לייצר ובקשיים האתיים של השגתם. היכולת להשראת ריפוי ישיר של הרקמה יושג על ידי השתלת תאים שמבוססים של טכנולוגיית גידול להתמיינות תאי הגזע עובריים אנושיים ו/או על ידי תרופות שמשרות חלוקה, נדידה והתמיינות של תאי אב ותאי מקור רקמתיים.

תמיר בן-חור

המחלקה לניורולוגיה, מרכז רפואי הדסה והפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים

גילוי נאות: תמיר בן-חור הוא חבר הוועדה המייעצת ב־Kadimastem, Regenera Pharma, MAPI Pharma, Stem Cell Medicine, Sipnose

מילות מפתח: השתלה; תאי אב רקמתיים; תאי גזע של העובר; רה-מיאלינציה.

:KEY WORDS Adult neural stem cells; Embryonic stem cells; Transplantation; Remyelination.

הקדמה

המוח נחשב שנים רבות כרקמה שבה תאי העצב ותאי התמיכה (תאי גליה) דרים בצורה נייחת, ואינם מסוגלים להתחדש. תפיסה שמרנית זו הובילה למחשבה שזק למוח הוא בהכרח בלתי הפיך ואין למוח יכולת לריפוי. מחקרים רבים הפריכו תפיסה זאת, והראו שהמוח הוא רקמה דינאמית ביותר, עם תחלופה גדולה של תאים, יצירת סינפסות חדשות, ויש אף אזורים בהם נולדים תאי עצב חדשים מתוך תאי אב עצביים משך כל החיים. יתר על כן, רקמת המוח זרועה בתאי אב מסוג גליה, ששיעורם הוא 5%–7% מכלל תאי המוח [1]. תאי אב עצביים ותאי גליה נחשבים למקור שממנו מתחדשים תאי מוח. בפרט, יש עדויות רבות ליכולת של תאים אלה להתמייין לאוליגודנדורוציטים ולבנות מיאלין חדש לאחר נזק דמיאלינטיבי. כמו כן, יש עדויות רבות ליכולת של אקסונים לצמוח לאחר פגיעה וליצור סינפסות חדשות. מגבלת המוח היא שמנגנוני הריפוי הטבעיים נכשלים בסופו של דבר. מטרת הרפואה הרגנרטיבית היא, אם כן, לפתח טיפולים לתיקון והחלפה של רקמה עצבית פגועה על ידי השראת מנגנוני ריפוי עצמיים או על ידי השתלת תאים כתחליף למנגנוני הריפוי שנכשלו.

האתגר

האתגר ברפואה רגנרטיבית למערכת העצבים הוא גדול במיוחד. ראשית, מורכבות מערכת העצבים היא גדולה יותר מבכל רקמה אחרת. מעבר לקיומן של ארבע שורות התאים השונים במוח (תאי עצב, אסטרוציטים, אוליגודנדורוציטים,

מיקרוגליה), יש מגוון גדול של תאי עצב עם התמחויות שונות בתכלית, וללא כל יכולת להחליף זה את זה. קיימים תאי

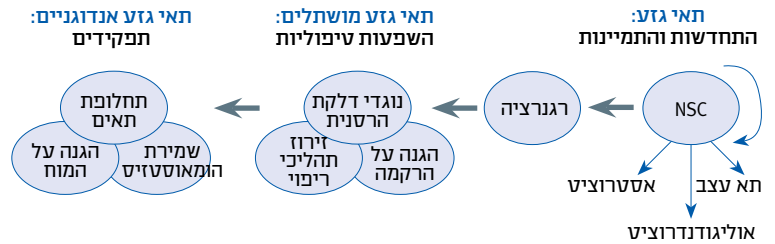
- **התכונות הטיפוליות הנוגדות תהליכי דלקת הרסניים במוח והמזרזות תהליכי ריפוי טבעיים, מספקות את הסיבה לביצוע ניסויים קליניים הנערכים כיום בהשתלת תאי אב במחלות מוח שונות.**
- **פלטפורמות תאיות שונות נבדלות ביניהן במקור התא (תאי גזע עובריים, עצבי, מזנכימלי, שלייתי ואחרים), ובהתאם היכולת לבצע השתלה עצמית או אלוגנאית, ויכולת התא להתמייין ולעבור אינטגרציה ברקמה.**
- **הטכנולוגיה של תאי גזע עובריים ופולוריפוטנטים והכוונתם להתמייין לתאים בעלי מומחיות ייחודית במערכת העצבים עשויה לשמש גם להשראת ריפוי ישיר על ידי התאים המושתלים.**

היום שחוסר תיקון המיאלין וחוסר צמיחת האקסון אינם רק בגלל כשל תא האב או כשל התא הפגוע, אלא גם בגלל

תרשים 1:

תאי אב של מערכת העצבים

תאי האב נחקרו תחילה כמקור להתפתחות שורות התאים השונות במערכת העצבים, וכפוטנציאל לרגנרציה מוחית. בהמשך התבררו תכונותיהם הטיפוליות של תאי אב מושתלים המשפיעות על תהליכי מחלה ברקמה. מתוך כך מתבררים תפקידים של תאי האב הרקמטיים במוח הבוגר.



סביבה מוחית מעכבת ריפוי [2]. ידוע, לדוגמה, על הצטברות חומרים במשתית (מטריקס) החוץ תאית אשר מעכבים ריפוי. לכן עדיין פתוחה השאלה: האם תרופות מעודדות ריפוי או לחילופין השתלת תאי אב יצליחו במשימת הריפוי, או שייקלו באותם גורמים סביבתיים מעכבים וייכשלו?

ריפוי ישיר על ידי תאי מקור מושתלים

בשני העשורים האחרונים חלו התפתחויות מרשימות במחקר בסיסי על התפתחות מערכת העצבים. בפרט התפתחה הטכנולוגיה שמאפשרת גידול כמויות גדולות של תאי גזע עובריים והכוננתם להתמייין לתאי עצב וגליה בעלי מומחיות ייחודיות. יתר על כן, התפתחה הטכנולוגיה המאפשרת לקחת תאים מרקמה בוגרת אחת ולהשרות את התמרתם לתאי אב פלורייפוטנטים (induced pluripotent stem cells) ולתאים בעלי התמחות ייחודית אחרת [3]. קיימים היום בהדסה ובמספר מקומות נוספים בעולם שורות של תאי גזע עובריים שגודלו בחדרים נקיים בתנאי GMP והינם מאושרים לטיפול בבני אדם [4].

מחלת פרקינסון וטרשת נפוצה הן דוגמאות למחלות שהן מועמדות טבעיות לריפוי על ידי השתלת תאים. מחלת פרקינסון נחשבה כמועמדת מצוינת לטיפול תאי לנוכח העובדה שמדובר בפגיעה מוקדית וסלקטיבית בתאי עצב דופמינרגים בגרעין הסובסטנציאלי-ניגרה ובמסלול הניגרו-סטריאטלי ושאתר המטרה של מסלול זה אינו תלוי במערכת קישורים מורכבת, אלא נזקק להפרשה טונית של הדופמין. יתרה מכך, מחקרים קודמים בהשתלת תאים שהופקו מרקמת מזנצפולן של מוח עוברי הראו היתכנות של גישה זו [5]. במחקרים הקליניים הודגמו גם מספר סיבוכים וקשיים בטיפול תאי, כמו הצורך במתן תרופות מדכאות חיסון כדי לעכב את דחיית השתל, והצורך להזריק התאים למספר נקודות רב בגרעיני הבסיס על מנת להימנע מסיבוך של תנועות בלתי רצוניות בחלקי גוף מסוימים בשל עודף דופמין מקומי אל מול נוקשות בחלקי גוף אחרים עקב חסר דופמין מקומי.

השימוש בתאי גזע עובריים סיפק פלטפורמה תאית המספקת כמויות גדולות של תאי עצב דופמינרגים עבור הטיפול במחלת פרקינסון. יישום טכנולוגיה זאת התעכב בשל סוגיות

של בטיחות (הסיכון להתפתחות שאתות ממאירות מתוך תאי גזע בלתי ממוינים שנותרו במוצר ההשתלה) וכן בשל סוגיות של חוסר הישרדות תאים רגישים אלה בפעולת ההשתלה. הוקם קונסורציום אירופאי אשר עתיד להתחיל ניסוי קליני שלב I, וכן החל ניסוי שלב II/I של השתלת תאי אב שמקורם בתאי גזע עובריים בסין, אם כי אין הסכמה ביניהם לגבי מידת ההבשלה המיטבית של התאים המיועדים להשתלה [6].

מחלת טרשת נפוצה נחשבת אף היא ליעד מצויין לריפוי על ידי השתלת תאים. תאי מקור של אוליגודנרוציטים יושבים במוח הבוגר בכמות גדולה, והם בעלי יכולת להתמייין ולבנות מחדש מיאלין בשלבים הראשונים של המחלה. בשלב הכרוני-מתקדם של טרשת נפוצה נכשלים תהליכי הריפוי הטבעיים ולכן הועלתה ההצעה להשתלת תאים חלופיים. גם במצב זה קיימת הטכנולוגיה לייצר כמויות גדולות של תאי מקור לאוליגודנרוציטים מתוך תאי גזע עובריים, שהם בעלי יכולת נדידה, התמיינות ובניית מיאלין לאחר השתלתם למוחות של חיות מודל קדם-קליניים [7]. אף בהוריה זו יש התארגנות בין-לאומית שמטרתה להגיע לניסוי קליני שלב I בתוך מספר שנים, אם כי יש עדיין צורך להוכיח יעילות הגישה במודל ניסויי המחקה בצורה מיטבית טרשת נפוצה כרונית-מתקדמת.

מנגנוני פעולה נוספים של תאי אב: האם העתיד בטיפול תאי או תרופתי?

לנוכח הקושי לשחזר את המוח על ידי השתלת תאים שיחליפו רקמה פגועה, הרי התגלית החשובה ביותר שפתחה את הדרך ליישום קליני של טיפול תאי הייתה בזיהוי התכונות הטיפוליות של תאי אב. בעבר, הוגדרו תאי אב על ידי יכולתם להתחלק ולהתמייין לשורות תאים שונות.

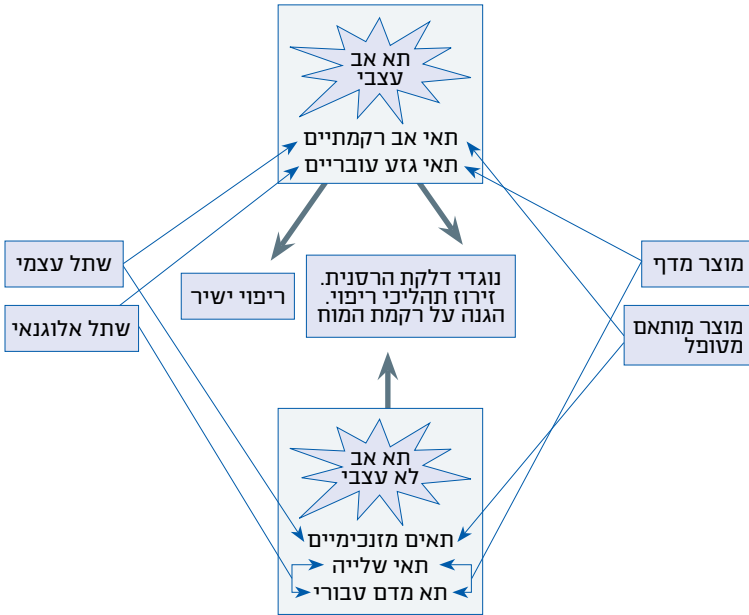
בחמש-עשרה השנים האחרונות התגלו תכונות ייחודיות נוספות של תאי אב. ראשית, נמצא על דינו ואחרים שלתאי אב יש תכונות מדכאות דלקת [8]. תאי אב עצביים מעכבים תאים מציגי אנטיגן, מעכבים הבשלה וחלוקה של תאי T, מעכבים יצירה של ציטוקינים דלקתיים וכדומה. בנוסף, נמצא שתאי אב הם בעלי השפעה מגינה על הישרדותם של תאים אחרים בסביבתם, ובכלל זה הגנה מפני פגיעה דלקתית, עקה חמיצונית, תהליכים ניווניים ועוד. יתר על כן, נמצא שתאי אב מעודדים תהליכי ריפוי בסביבתם הקרובה, כגון האצה של צמיחת אקסונים ושל רמיאלינציה [9,10]. תכונות טיפוליות אלה אינן מוגבלות לתאי אב עצביים, והן כנראה משותפות לתאי אב ממקורות שונים.

תגליות אלה הובילו לשינוי תפיסתי לגבי אפשרויות היישום של טיפול תאי. הואיל והשתלת תאים לצורך החלפת תאי המוח שניזוקו דרך רגנרציה ישירה על ידי תאי השתל לא הייתה ישימה, התפתחה הגישה של השתלת תאים לצורך השפעה תומכת רקמה, שמטרתה לדכא תהליכי דלקת, לעכב תהליכי ניוון ולעודד תהליכי ריפוי אנדוגניים של המוח (תרשים 1). עיקרון זה עומד כיום מאחורי רוב מוחלט של הניסויים הקליניים של טיפול תאי, ובמיוחד בטרשת נפוצה, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), אירוע מוח (stroke), ודלדול רב מערכתי (multi-system atrophy). גילוי התכונות הטיפוליות של תאי אב עצביים מושתלים פתחה אפיק מחקר בסיסי חדש המנסה

תרשים 2:

גורמים המשפיעים על התרגום הקליני של השימוש בפלטפורמה התאית

יש תאי אב המיועדים להשתלה במחלות של מערכת העצבים שהינם ממקור עצבי וממקור לא עצבי (בד"כ מזנכימלי). האוכלוסיות נבדלות ביניהן לא רק בפוטנציאל ההתמיינות, אלא גם במנגנוני הפעולה, ובאפשרות לייצר מוצר מדף שהוא בד"כ שתל אלוגנאי אל מול מוצר תאי אינדיבידואלי ממקור עצמי.



נראה נכון גם לטיפול ב-ALS, כיוון שהוא מביא את התאים המושתלים סמוך לקרניים הקדמיות של חוט השדרה לאורכו, שם יושבים תאי העצב המוטוריים שעוברים ניוון בלוקים במחלה זו [17]. לעומת גישה זו, נערכו ניסויים שהזרקו בהם תאי אב עצביים ישירות לקרניים הקדמיות של חוט השדרה המותני והצווארי על מנת להגן על הישרדותם של תאי העצב המוטוריים המקומיים [18]. בהתאמה לתפיסה, בניסוי קליני שלב IIa בהזרקה לתוך הווריד של תאי אב מלשד העצם בשלב החד לאחר אירוע מוח, הודגמה בטיחות אך ללא שיפור בחומרה הקלינית בהשוואה לקבוצת הבקרה [19]. לעומת זאת, בניסוי שלב I בהשתלה סטראוטקטית של שורת תאי אב עצביים אל מיטת האוטם בשלב הכרוני יציב לאחר אירוע מוח, הודגם שיפור מסוים במצבם הקליני של החולים ונפתחה הדרך לניסויים מתקדמים יותר [20].

ניסויים קליניים בטיפול תאי

כאמור, התבצעו ומתבצעים עשרות רבות של ניסויים קליניים בטיפול תאי בטרשת נפוצה, ALS, פרקינסון, MSA ואירוע מוח. בצד ההתפתחות המשמעותית בחתום, יש מספר מגבלות. ראשית, לא ניתן להשוות בין התוצאות במרכזים שונים, מאחר שאין סטנדרטיזציה בתחום. לדוגמה, אין אחידות בשיטת הגידול של התאים, במספר התאים המוזרק ובמסלול ההזרקה. אין כללים לבחירת החולים המועמדים לטיפול, ואין כללים מנחים למדידת השפעות הטיפול ברמה הקלינית והמעבדתית. נושא זה מתפתח במקביל לניסויים הקליניים כיוון שהרשויות

להבין מדוע תאי האב היושבים במוח הבוגר איבדו תכונות טיפוליות אלה [11] והאם ניתן לשפעלם ובכך לחסוך את הצורך בהשתלת תאים מן החוץ.

פלטפורמות שונות לטיפול תאי

שאלה מרכזית ביישום הקליני של טיפול תאי לצורך ניצול תכונותיהם נוגדות הדלקת ותומכות הרקמה היא בחירת הפלטפורמה התאית ואופן מתן התאים. קיימות מספר קבוצות המקדמות את השימוש בתאי אב עצביים שהופקו וגודלו מתוך מוחות עוברים. היתרון היחסי העיקרי של גישה זאת הינו בשימוש באוכלוסיית תאים המוזרקת לסביבתה הטבעית. יחד עם זאת, גידול תאי אב ממוחות עוברים שעברו הפלה הוא מקור מוגבל מבחינת כמויות התאים שניתן לייצר, וכרוך בקשיים אתיים. רוב המרכזים בעולם העוסקים בתחום פנו לשימוש באוכלוסיות תאים שאינן ממקור עצבי. תאי אב מזנכימיים הם המקור הטבעי להתפתחות תאי סחוס, שומן ועצם. יש להם תכונות נוגדות דלקת ותומכות רקמה בדומה לתאי אב עצביים [12] וניתן להפיקם מתוך לשד העצם (bone marrow) או רקמת השומן של החולה עצמו לצורך השתלה עצמית. היתרון בהשתלה עצמית הוא בביטול הצורך בטיפול למניעת דחיית שתל. החיסרון הוא שאין זה מוצר מדף הניתן להפצה, אלא יש להביא את החולה אל מרכז ייחודי המתמחה בטיפול זה (תרשים 2). היישום הקליני של השתלת תאי אב מזנכימיים נעשה כיום בעיקר בטרשת נפוצה, ALS ו-MSA. פלטפורמה תאית נוספת היא של תאי שליה. הבסיס המדעי על תכונותיהם הטיפוליות של תאי שליה עדיין מוגבל לעומת הידע על תאי אב מזנכימיים ועצביים, אך לתאים אלה יש פוטנציאל חזק של מוצר מדף קל לגידול והפצה.

קיימות גישות מתחרות בשאלת מסלול ההשתלה של התאים. במחקרים רבים בחרו החוקרים בהזרקה לתוך הווריד של התאים כמסלול הפשוט ביותר לביצוע. אחרים בחרו בהזרקה לתוך העורקים מתוך מחשבה שהתאים יגיעו אל המוח, אם כי דווח על חסימת כלי דם קטנים והופעת מוקדים איסכמיים במוח [13]. גישתנו, כפי שנבדקה במחקרים רבים ויושמה בניסויים קליניים, היא הזרקה תאי האב אל נוזל השידרה בפעולה פשוטה של דיקור מותני [14]. ההיגיון בגישה זאת בטיפול בחולי טרשת נפוצה נובע מהעובדה, שבטרשת נפוצה כרונית מתקדמת המחלה מוגבלת בתוך מערכת העצבים הסגורה ואינה מתווכת עוד על ידי מערכת החיסון המערכתית. לכן יש צורך בהבאת התאים ישירות לתוך מערכת העצבים. התאים המוזרקים יכולים להתפזר בנוזל השידרה ולשהות בקרבה המרבית למסלולי החומר הלבן המעורבים במחלה. תאי אב עצביים הם בעלי כושר נדידה אל תוך מסלולי החומר הלבן בתגובה לתהליך הדלקתי שם [15].

סביבת נוזל השידרה (CSF) היא כנראה ידידותית לתאים מושתלים, בעוד שאזורים מסוימים בתוך רקמת המוח (כמו גרעיני הבסיס) אינם תומכים בהישרדות השתל [16]. יתרה מכך, תפליטים דלקתיים היושבים על קרומי המוח הם גורם מרכזי בהנעת תהליך המחלה בצורה הכרונית מתקדמת של טרשת נפוצה, ולכן הבאת התאים לנוזל השדרה בסמיכות לתפליטים אלה היא מיטבית לצורך ניצול תכונותיהם הטיפוליות במנגנון bystander effect. מסלול השתלה זה

בניסוי שלב II בתרופה נוגדת ההיסטמין קלמסטין בחולים לאחר דלקת בעצב הראייה הודגם שיפור מתון, אך משמעותי, במהירות ההולכה במסלולי הראייה [27]. ההבטחה בתרופה זו נשענת על היותה זולה ובטוחה, אך השאלה המרכזית היא האם תרופה זאת (ואחרות) יכולות להתגבר על החסמים הרקמטיים החזקים ולהשרות ריפוי משמעותי של מיאלין בשלב הכרוני-מתקדם של טרשת נפוצה.

לסיכום

הטיפול התאי מתקדם במהירות משלב המחקר לתרגום הקליני. כיום מתנהלים בעולם מגוון רחב של ניסויים קליניים בטיפול תאי. הרשויות הרגולטוריות מפתחות סטנדרטים ברורים שיש לעמוד בהם כדי לקבל הכרה בטיפול. הטיפול התאי יקר ועליו להישען על חברות ביוטכנולוגיה המתמחות בתחום. לבחירת הפלטפורמה התאית, מערכת הייצור ודרך ההשתלה יש השלכות ישירות על המודל העסקי של מסחור הטיפול התאי. הניסיון הקליני הדגים עד כה פרופיל גבוה, לרוב, של בטיחות ורמזים ראשונים ליעילות. בעקבות זאת, המחסום הפסיכולוגי של החשש מפני גרימת נזקים והשראת שאתות הוסר ברובו. ניתן לצפות שבשנים הבאות יושלמו ניסויים מתקדמים ובצדן התקווה להוכחת היעילות של טיפול תאי במחלות מוח שונות. בעתיד נוכל לדעת איזו גישה תשלוט בזירת הרפואה הרגנרטיבית למערכת העצבים – הגישה של טיפול תאי או שמא טיפול תרופתי. ●

מחבר מכותב: תמיר בן-חור

המחלקה לנוירולוגיה, מרכז רפואי הדסה

ת.ד. 12000, ירושלים 91120

טלפון: 02-6777741

פקס: 02-6437782

דוא"ל: tamir@hadassah.org.il

הרגולטוריות נדרשות להגדיר את תנאי הבטיחות לביצוע ניסוי קליני ואת תנאי ההצלחה שמצדיקים רישום הטיפול התאי. ברור הצורך בשימוש בכלי הערכה מעבדתיים אובייקטיביים וכמותיים בנוסף לסולמות ההערכה הקלינית הרגילים. כך, לדוגמה, רפואה רגנרטיבית במחלת פרקינסון צריכה להימדד באמצעות הדמיה מטבולית כמותית של המערכת הדופמינרגית בגרעיני הבסיס [21]. תיקון מעטפות המיאלין בטרשת נפוצה צריך להימדד בכלים אלקטרופיזיולוגיים של מהירות ההולכה (כסמן ישיר של מידת הדה-מיאלינציה), וניתן לבצע זאת במסלולי הראייה במוח ולאורך חוט השדרה. במחקרנו הודגם קשר ישיר בין מהירות הולכה במסלולי הראייה (על פי מדידת גלי פוטנציאלים מעוררים) לבין תפקודים דינמיים של מערכת הראייה התלויים במהירות ההולכה [22]. ממצאים אלה מספקים כלי מדידה חשובים לרפואה רגנרטיבית בטרשת נפוצה. נעשים מאמצים רבים לפתח סמנים ביולוגיים כמותיים ב-ALS [23].

ניסויים קליניים בתרופות מעודדות ריפוי במערכת העצבים

גישה חלופית לטיפול תאי בטרשת נפוצה היא על ידי טיפול בתרופות המזרזות את תיקון המיאלין על ידי תאי מקור אנדוגנים במערכת העצבים. במחקר בסיסי הודגמו מספר מסלולים מולקולאריים היכולים לדחוף תאי מקור של אוליגודנדרוציטים לכיוון התמיינות ולהחיש בניית מיאלין. הפעלת קולטנים מוסקריניים, חסימת קולטנים היסטמיניים מסוג H3, הפעלת קולטן רטינואידי מסוג X, וכן עיכוב LINGO1 המפעיל את מסלול RhoA ומעכב זירחון של Akt באוליגודנדרוציטים ותאי עצב – כל אלה החישו בניית מיאלין במודלים ניסויים [25,24]. בניסוי שלב II בנוגדן חד-שבטי כנגד LINGO1 הודגם שיפור מתון ולא מספק במהירות ההולכה במסלולי הראייה ובדרגת הנכות של חולי טרשת נפוצה [26].

ביבליוגרפיה

1. Bonaguidi MA, Stadel RP, Berg DA & al, Diversity of Neural Precursors in the Adult Mammalian Brain. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016 Apr 1;8(4):a018838.
2. Silver J, Schwab ME & Popovich PG, Central nervous system regenerative failure: role of oligodendrocytes, astrocytes, and microglia. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Dec 4;7(3):a020602.
3. Parr CJC, Yamanaka S & Saito H, An update on stem cell biology and engineering for brain development. *Mol Psychiatry.* 2017 Jun;22(6):808-819.
4. Tannenbaum SE, Turetsky TT, Singer O & al, Derivation of xeno-free and GMP-grade human embryonic stem cells-platforms for future clinical applications. *PLoS One.* 2012;7(6):e35325.
5. Barker RA, Barrett J, Mason SL & Björklund A, Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013 Jan;12(1):84-91.
6. Kirkeby A, Parmar M & Barker RA, Strategies for bringing stem cell-derived dopamine neurons to the clinic: A European approach (STEM-PD). *Prog Brain Res.* 2017;230:165-190.
7. Wang S, Bates J, Li X, Schanz S & al, Human iPSC-derived oligodendrocyte progenitor cells can myelinate and rescue a mouse model of congenital hypomyelination. *Cell Stem Cell.* 2013 Feb 7;12(2):252-64.
8. Fainstein N, Vaknin I, Einstein O & al, Neural precursor cells inhibit multiple inflammatory signals. *Mol Cell Neurosci.* 2008 Nov;39(3):335-41.
9. Einstein O, Friedman-Levi Y, Grigoriadis N & Ben-Hur T, Transplanted neural precursors enhance host brain-derived myelin regeneration. *J Neurosci.* 2009 Dec 16;29(50):15694-702.

10. Jaramillo-Merchán J, Jones J, Ivorra JL & al, Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model. *Cell Death Dis.* 2013 Aug 29;4:e779
11. Fainstein N, Einstein O, Cohen ME & al, Time limited immunomodulatory functions of transplanted neural precursor cells. *Glia.* 2013 Feb;61(2):140-9.
12. Laroni A, de Rosbo NK & Uccelli A, Mesenchymal stem cells for the treatment of neurological diseases: Immunoregulation beyond neuroprotection. *Immunol Lett.* 2015 Dec;168(2):183-90.
13. Lee PH, Lee JE, Kim HS & al, A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):32-40.
14. Ben-Hur T, Fainstein N & Nishri Y, Cell-based reparative therapies for multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Nov;13(11):397.
15. Cohen ME, Fainstein N, Lavon I & Ben-Hur T, Signaling through three chemokine receptors triggers the migration of transplanted neural precursor cells in a model of multiple sclerosis. *Stem Cell Res.* 2014 Sep;13(2):227-39.
16. Fainstein N, Cohen ME & Ben-Hur T, Time associated decline in neurotrophic properties of neural stem cell grafts render them dependent on brain region-specific environmental support. *Neurobiol Dis.* 2013 Jan;49:41-8.
17. Petrou P, Gothelf Y, Argov Z & al, Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2016 Mar;73(3):337-44.
18. Chen KS, Sakowski SA & Feldman EL, Intraspinal stem cell transplantation for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2016 Mar;79(3):342-53.
19. Hess DC, Wechsler LR, Clark WM & al, Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017 May;16(5):360-368.
20. Kalladka D, Sinden J, Pollock K & al, Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):787-96.
21. Politis M, Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol.* 2014 Dec;10(12):708-22.
22. Raz N, Dotan S, Chokron S & al, Demyelination affects temporal aspects of perception: an optic neuritis study. *Ann Neurol.* 2012 Apr;71(4):531-8.
23. Vu LT & Bowser R, Fluid-Based Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017 Jan;14(1):119-134.
24. Bove RM & Green AJ, Remyelinating Pharmacotherapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017 Oct;14(4):894-904.
25. Mullard A, Remyelination researchers regroup after proof-of-concept setback in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jul 29;15(8):519-21.
26. Cadavid D, Balcer L, Galetta S & al, RENEW Study Investigators. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017 Mar;16(3):189-199.
27. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA & al, Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2017 Dec 2;390(10111):2481-2489.

כרוניקה

אבחון של אבעבועות הקוף באדם שחזר מניגריה לישראל



אבעבועות הקוף, זו אוששה באמצעות השיטות הנוספות. כמו כן בוצע ריצוף נוקלאוטידים שקבע כי הנגיף שייך לזן המערב אפריקאי של אבעבועות הקוף. רמות הכייל הגבוהות שנמצאו בדגימות התפרחת מעידות על האפשרות של הדבקה בגורם זה מאדם לאדם, ועל היכולת של הנגיף להתפשט בסביבה. החוקרים ממליצים לעובדי בריאות המטפלים בחולים שאובחנו כלוקים במחלה זו לנקוט אמצעי בטיחות מתאימים, להסתייע בצידוד מגן אישי ולפנות לקבלת חיסון נגד אבעבועות שחורות (Erez et al. Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(5):980-983. <https://dx.doi.org/10.3201/eid2505.190076>).

איתן ישראלי

באוקטובר 2018 אושפז אדם בן 38 שנים בבית החולים שער צדק בעקבות תפרחת על הפנים, הגב, כפות הידיים והרגליים. לאחר שנשללו זיהומים בריקציות, בעגבת, ובאיידס, עלה החשד להדבקה בנגיף ממשפחת אורתופוקס דוגמת אבעבועות הקוף. החולה, שחי בניגריה מספר שנים, דיווח על מציאת שתי גופות של מכרסמים במקום מגוריו שם, שסולקו על ידו. דגימות מפצעי האדם נשלחו למכון למחקר ביולוגי בישראל, המחלקה למחלות זיהומיות, וטופלו במעבדה ברמת בטיחות ביולוגית 3. הדגימות נבחנו במיקרוסקופ אלקטרון, נזרעו לתרבית תאים, וכן בבדיקת ALISA לנגיפי אורתופוקס ובתבחין PCR. השיטות המהירות, PCR ומיקרוסקופ אלקטרון הניבו תשובות תוך שלוש שעות ממועד קבלת הדגימות. האבחנה שנקבעה הייתה מחלת