



הארץ - כותרת			25/04/2023	
12.89x5.75	1/3	עמ 1	85851135-1	

בלב הים ובמעמקי
 המוח האנושי,
 חוקרות וחוקרים
 ישראלים חותרים
 להשיג את פריצת
 הדרך המדעית
 הגדולה הבאה
גדעון לב עמוד 10





חמישה חוקרים ישראלים שהלכו אל הלא נודע, כדי לשפר את חיינו

מעבדות ברחבי הארץ בחרו לעסוק בתחומים פחות שגרתיים, אך כאלה שיכולים להביא פריצות דרך חשובות – ממצאות תרופות חדשות ודרכים להאט ההזדקנות ועד חישוב של "מצב הרוח"

גדעון לב



בעולם המחקר התבלטו בשנה האחרונה התפתחויות בחקר החלל ובכינה מלאכותית. אולם המדעניות והמדענים פועלים במגוון תחומים גדול. בחירה במשעול שמעטים הלכו בו עלו לה להוביל אותם למבוי סתום, אך גם מאפשרת מרחב פעולה יצירתי ואחראית לא אחת לתג' ליות חשובות.

חמישה חוקרים ישראלים צעירים בחרו תחומי מחקר חדשניים, שאולי יביאו פריצות דרך שישפרו את חיי בני האדם בכל רחבי הגלובוס. הם צוללים למעמקי הים בחיפוש תרופות חדשות, מנסים להתמודד בדרך חישובית עם מגפת הדיכאון העולמית, מחפשים דרכים לעצור את תהליך ההזדקנות, מפענחים את האופן שבו אורגניזמים פשוטים מפיקים גבישים שהמעבדות המשוכללות ביותר אינן מצליחות ליצור, ומטפלים במחלות מוח נדירות בעזרת תאי עצב מלאכותיים.

תאי גזע לאבחון מדויק

רק אצל כ-15% מהפציינטים הסובלים מהפרעות נוירולוגיות כדוגמת סכיזופרניה, פרקינסון או אוטיזם אפשר לאתר פתולוגיה גנטית ידועה. בשאר המקרים התשתית הגנטית שאחראית לחולי אינה ידועה. במקרים האלה קשה מאוד לבחון כיצד המחלה או התסמונת באות ליידי ביטוי אצל בעלי חיים ולנסות לפתח טיפולים נגדן.

במעבדה של ד"ר שני שטרן מהחוג לנוירוביולוגיה באוניברסיטת חיפה מנסים לפתור את הבעיה בעזרת תאי גזע שנוצרו באופן מלאכותי, ותכונות של תאים בוגרים מחדש. שטרן מנחה את תאי הגזע האלה להתחיל לייצר DNA של הפציינט שנקח ממנו התאים הבוגרים. את

התאים האלה אפשר לחקור שטרן בודקת את תאי העצב בשיטה אלקטרופיזיולוגית. "התפקיד של נוירונים הוא לייצר שינוי מתח חשמלי. כך הם מתקשרים ביניהם. אנחנו אחת המעבדות היחידות בעולם שבדקות באמצעים אלקטרופיזיולוגיים את הפעולה של נוירונים אנושיים שמויננו מתאי גזע", מסביר שטרן.

אנשי צוות המעבדה מצמיחים דים אלקטרודה לתא יחיד, פורצים את קרום התא ולאחר מכן

מוודים את המתח שיש בתא. הם בוחנים את השינוי הפונקציונלי בתאים יחידים, ברשתות נוירונים ובאורגנואידים של מוח, שהם מבנים תלת-ממדיים, מעין מוחות בקנה מידה זעיר על התאים, על רשתות הנוירונים ועל האורגנואידים החוקרים מנסים תרופות קיימות ומאשרות וכן תרופות חדשות. "זו רפואה מדויקת ואישית", אומרת שטרן. נוסף על כך, המעבדה של שטרן מפתחת אלגוריתמים לחיזוי השפעת תרופות שמיועדות

לסובלים מהפרעות פסיכיאטריות. "אנחנו מחפשים סמנים ביולוגיים בנוירונים שפותרו מתאי גזע ובדגימות דם, כדי לראות באמצעותם לאילו תרופות החולה יגיב", אומרת שטרן. לדוגמה, במחקר שמתתפס בו בני אדם שאובחנה אצלם הפרעה דו־קוטבית נבדק אם הם יגיבו לליתיום. "זוהי התרופה הראשונה שנותנים לסובלים מההפרעה, כי היא יכולה להיות מאוד אפקטיבית. עם זאת, רק 30% מהחולים מגיבים לליתיום

ועוברים חודשים עד שהרופאים מבינים אם התרופה עוזרת", מסביר שטרן. בשיטות שפיתחה החוקרת אפשר לחזות את תגובת הפציינטים לליתיום בתוך כמה ימים, וביעילות גבוהה.

שטרן מתמחה בפרקינסון, בהפרעה דו־קוטבית ובסכיזופרניה, אבל במעבדה שלה נערכים גם מחקרים על בני אדם שאובחנו על הרצף האוטוטיטי. "כשחורתי לארץ מפוסט-דוקטורט רט במכון סאלק פנו אליי הורים לילדים עם אוטיזם וביקשו שאעזור להם. לימדתי אותם את שיטות העבודה, והיום הם מגדלים בעצמם במעבדה את התאים של הילדים שלהם". במעבדה נבדקת השפעתן של תרופות קיימות, שמקצנן אינן משמשות לטיפול בהפרעות מוח, על אותם תאי עצב שהופקו מהילדים. "שלושה זוגות הורים מגיעים אלינו כמה פעמים בשבוע, והם עושים את הניסויים על התאים ואת האנליזה. יחד איתם אנחנו מחליטים אילו תרופות לנסות".

סוד הגביש המולקולרי

גבישים מולקולריים אחראים לרבים מהצבעים ומהתכונות שקיימים בעולם החי. היכולת של בעלי חיים רבים לתקשר זה עם זה, להסוות את עצמם ואפילו לראות תלויה ביכולתם לשלוט ביצירת הגבישים האלה. יכולתם של בעלי החיים ליצור גבישים מולקולריים עולה על יכולתם של בני אדם. גם במעבדות המשוכללות ביותר לייצור שבבים מתקשים להגיע להישגיהם של בעלי חיים בתחום הזה. ד"ר דביר גור ממכון ויצמן למדע מנסה לפענח את סודם של בעלי החיים.

גבישים מולקולריים מורכבים ממולקולות אורגניות פשוטות שקיימות בגוף, כגון חומצות הגרעין שמרכיבות את הדנ"א. בגביש המולקולות מסודרות במבנה מחזורי, ולכל אחת מהן יש מיקום מדויק. מינים רבים של בעלי חיים, ובהם זיקיות, סרטנים, דגים, נחשים ואפילו יצורים חד-תאיים, מייצרים גבישים מסוג זה, מסביר גור. עם זאת, פרימטים (קבוצת יונקים הכוללת גם את הקופים ובני האדם), אינם מייצרים גבישים מולקולריים בדרך כלל. כאשר הם נוצרים הם ככלל זאת מתפתח בגוף מצב פתולוגי, דוגמת אבנים בכליות או שיגרון (Gout).



ד"ר חנה קרון, השבוע. "אני מקווה שהשיטות שאנחנו מפתחים יסייעו בטיפול קליני" צילום: רמי שלוש

קיומם של גבישים מולקולריים בגופם של בעלי חיים ידוע זה שנים רבות, אך התהליכים שמאפשרים את היווצרותם אינם ידועים. "זו ביולוגיה מרתקת", אומר גור. "התאים שמייצרים את הגבישים בגוף של בעלי החיים זקוקים ליותר מפי אלף חומצות גרעין מהכמות הדרושה ליצירת DNA או RNA בתאים רגילים. המחקר שלנו עוסק בפיענוח המנגנון שבאמצעותו יצורים קדמונים גוברים על מפעלי הייטק מתקדמים בייצור מדויק של גבישים אלה".

כיוון מחקר אחר במעבדתו של

איברים רבים". אחד המאפיינים הייחודיים של הלימפוציטים הוא יכולתם להתחלק במהירות רבה כאשר הדבר נדרש. "רוב התאים בגוף הבוגר לא צריכים לגדול ולהתחלק וגם הלימפוציטים מסתוריים בגוף במשך שנים, נכנסים ויוצאים מרקמות ובקושי מתחלקים", מספרת רון-הראל. "אבל ברגע שהם מזהים את הסכנה שנגדה נוצרו הם הופכים בתוך שעות מתא שקט לתא שמתחלק יותר מהר מתא סרטני, ויוצרים צבא של תאים שנלחמים בסכנה". שינוי זה מלווה בשינוי מסוים בפעילות המטבולית של התא. "מחקרים שלי ושל אחרים הראו שתאים זקנים לא יכולים לעשות את השינוי המטבולי באתה מהירות", אומרת רון-הראל, שבמעבדתה מנסה להבין למה קורה כך.

ד"ר טל לוצאטור-כנען: "כדור הארץ הוא 70% מים, אבל מחקר החומר מהים החל מאוחר מאוד"

לא רק התא עצמו מזדקן, גם כסביבת התא חלים עם השנים שינויים שמשפיעים על תפקוד הלימפוציטים. למשל, רון-הראל מצאה שעם ההזדקנות סביבת התאים בטחול נהפכת לרעילה, וזאת בשל הצטברות חומרים שהיו אמורים להיות מסולקים. מעבדתה היא מהיחידות בעולם שחוקרות בקרה מטבולית בהקשר של הזדקנות תאי מערכת החיסון. כעת מנסים לבדוק בהדרכים לפרק את החומרים המזיקים בסביבת התא או לספק ללימפוציטים חומרים שיעזרו להם לפעול גם בסביבה שאינה טובה מבחינתם, ובכך "להציעיר" את מערכת החיסון כדי לבלום מחלות רבות האופייניות לגיל המבוגר.

טיפול חישובי בדיכאון

דיכאון קליני מאובחן אצל מאות מיליוני בני אדם בעולם, אך כיום אין דרך מדויקת לאבחון דיכאון או בעיות רגשיות אחרות. ד"ר חנה קרון מהפקולטה לרפואה על שם עזריאלי שבאוניברסיטת

ד"ר דביר גור הוא שימוש בתוכנות מתחום המחקר הביולוגי כדי לפתח ולייצר דור חדש של חומרים מתקדמים. "למשל, גבישים בעלי תכונות אופטיות ייחודיות של החזרת אור, כמו אלה המצויים בגופם של מיני דגים רבים, יכולים לשמש כתחליף יעיל וזול לריא יותר למוצרי קוסמטיקה ומזון ולמכשירים אופטיים שונים, שכיום רבים מהם מכילים מתכות כבדות כדי שיוכלו להחזיר אור", אומר גור.

למחקר יש גם היבט רפואי, מוסיף החוקר. "מיליוני בני אדם ברחבי העולם סובלים מאכזבים בכליות ומשיגדון. מחלות אלו נגרמות כתוצאה מיצירה ספוגית וחסרת שליטה של גבישים בגופם. מכיוון שבעלי חיים רבים יכולים לשלוט הן ביצירת

רת הגבישים והן בפירוקם, אנחנו שואפים ללמוד מנגנונים אלה כדי לפתח טיפולים חדשניים למחלות שפוגעות בבני אדם".

לימפוציטים מזדקנים

לימפוציטים (תאי דם לבנים) מסוג T הם הזרוע התאית של מערכת החיסון האדפטיבית. הם מזהים זיהומים ונאבקים בהם, ודואגים לתחזק את מערכת הגוף, ובכלל זה המוח, ולשמור על תפקודן התקיין. אחד ממאפייני ההזדקנות הוא ירידה בתפקוד הלימפוציטים. ד"ר נגה

במעבדה של ד"ר נגה רון-הראל מנסים לבדוק כמה דרכים "להצעיר" את מערכת החיסון

רון-הראל מהפקולטה לביולוגיה בטכניון מתמקדת בתחום מחקר חדש, המכונה "אימונו-מטבוליזם", ומתמקדת בבקרה המטבולית על פעילות מערכת החיסון והלימפוציטים בפרט. "לימפוציטים הם מהתאים שהכי נפגעים בוקנה, ולירידה בפעילות שלהם יש השלכות הרסניות על הגוף כולו", אומרת החוקרת. "מחקרים הראו שאם מכניסים לגופו של עכבר צעיר לימפוציטים מעכבר זקן, זה גורם לפגיעה בתפקוד של

"הניסוי לא מציג את אותה סביבה לכל נבדק. הסביבה אקטיבית", אומרת קרון. "היא לומדת את הנבדק ומשתנה כדי לנסות ליצור התנהגות מסוימת ומצב רוח מסוים. כך אנחנו מקווים שנוכל להבין מה מאפיין מצבי רוח ומה מאפשר את יציבותם ואת השונות שלהם".

פסיכיאטריה חישובית היא תחום חדשני ואינטר-דיסציפלינרי במיוחד. כך עובדים במעבדה של קרון מהנדס מכונות לצד פסיכולוגית ופסיכיאטרה. "התקווה שלי היא שהשיטות שאנחנו מפתחים יוכלו יום אחד לעזור בטיפול קליני בדיכאון, שיהיה אינדיווידואלי, דינמי וחישובי", מסכמת החוקרת.

כימיה חדשה בלב ים

רבים מהחומרים שבהם משתמשת הרפואה, הן המודרנית הן המסורתית, מקורם בטבע – צמחים, פטריות או בעלי חיים. אלא שכמעט כל האורגניזמים שחקרו עד היום מתקיימים ביבשה. "כוכב הלכת שלנו הוא 70% מים, אבל חומרי טבע מהים החלו להיחקר מאוחר מאוד", אומרת הביולוגית הימית ד"ר טל לוי-צאטור-כנען מאוניברסיטת חיפה. "ביום יש פוטנציאל אדיר שנחקר יחסית מעט, כי היה לא נגיש".

החוקרת וצוותה מתמקדים באצות, והם אוספים אותן בצלילה גם מעומק של 30 מטר. "אלה יצורים נייחים שחייבים להתגורר. מנגנוני ההגנה של אצות הם בחלקם הגדול כימיים", אומרת לוצאטור-כנען. החומרים הכימיים שמופקים מאצות יכולים לשמש ליישומים מגוונים מאוד – החל בתרופות אנטיביוטיות, דרך דשנים עשירים וכלה בהפחתה של כמות גז החממה מתאן שמייצרים חיידקים בקיבות של מעלי גירה, כפי שעושה תמצית שמופקת מאצה מסוג אספרגור פסיס טקסיפורמיס, שלוצאטור-כנען חוקרת במעבדתה.

איסוף האצות למחקר אינו עבודה מובנת מאליה. "גם בצמיחי מרפא, השמאנים והמרפאים המסורתיים ידעו תמיד שצריך לאסוף אותם בעונה הנכונה כדי להפיק את החומרים החשובים. כיום מעולם לא עשו את

זה. לכן אנחנו נוטלים דגימות של אצות פעם בחודשיים, כדי לבדוק את השינויים העונתיים בהרכב הכימי ומתי הכי משמעותי לאסוף את האצה", אומרת לוצאטור-כנען.

לדבריה, תעשיית התרופות מתבססת על מכנים כימיים ומסתוות מהם נגזרות משפחות "כיום התעשייה עצמה פחות מחפשת את מכני הבסיס, אלא עושה שינויים במכנים שידוע שיש להם פוטנציאל. החוקרים באקדמיה הם אלה שמחפשים מכנים לא מוכרים חדשים ואנחנו מחפשים את הכימיה החדשה בים".

המעבדה של לוצאטור-כנען מנסה להבין מה תפקידן של מולקולות קטנות בהקשר הביולוגי שהן באות בו לידי ביטוי, כדי לבחון אם אפשר להשתמש בהן גם בהקשרים אחרים. כאחד המחקרים, לדוגמה, נמצאה פעילות באצות שגורמת למוות תאי מתוכנן (אפופטוסיס) של תאי סרטן, ועכשיו החוקרים מנסים לאתר ולאפיין את המולקולות שאחראיות לה. "חלק מאוד גדול מהכימיה של האצות לא נחקר עדיין", מסכמת לוצאטור-כנען. "ההשערה היא שיש סבירות גבוהה שיש שם חומרים חדשים עם פוטנציאל יישומי, וזו רק טיפה בים".