

"אנחנו צריכים לנווט במעין מסלול מכשולים שבו רוב הקומבינציות לא טובות, ולהגיע לאלה הטובות", אומר פרופ' אלון. "התקווה שלנו היא שיש מחט בערימת השחת, כלומר שיש קוקטייל מסוים שאפשר להתאים אותו באופן אישי לגידול ספציפי"



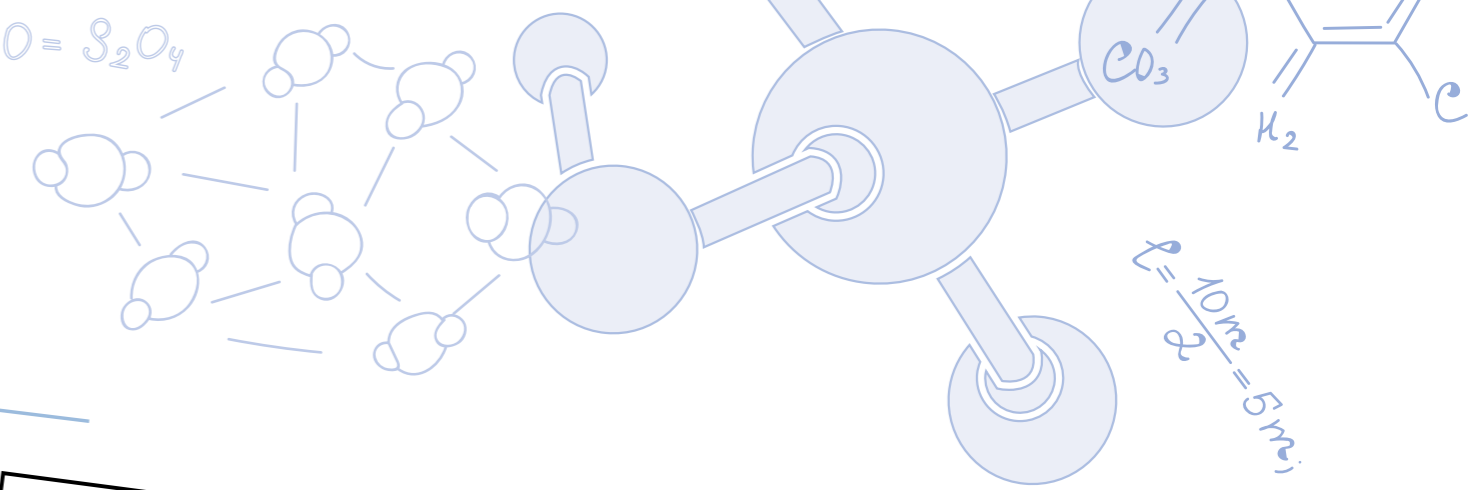
פרופ' אורי אלון (במרכז), עם תלמידיו ענת צימר ואיתי קציר: "זו הייתה חוויה סוערת"

SO₂ ↑

רפואה G

קוקטייל החיים: בעקבות פריצת הדרך

$$S = \frac{10,3 \frac{H}{kg} \cdot 50,8 H}{3} = 0,85 H$$



האל גוריתם? שינצח את הסרטון!

$$\mu = \frac{mv}{2}$$

זה התחיל במקרה, ממיקרוסקופ שהתקלקל, ונגמר בפריצת דרך: מודל מתמטי שמסוגל להעריך אלו תוצאות יתקבלו מערבוב של כמה תרופות בקוקטייל. "מדע חדשני באמת דורש קפיצה אל הלא נודע", אומר פרופ' אורי אלון ממכון ויצמן, ועכשיו רק נותר להוכיח את המודל גם מבחינה קלינית ← רנן נצר

בפרקינסון ועוד. "מדובר בשילוב של תרופות, ללא הגבלה מספרית", מסביר קציר. "ככל שמספר התרופות עולה, מספר הקומבינציות גדל כמובן ובלתי אפשרי לבדוק את כל האפשרויות במעבדה. זה בדיוק הרעיון של המודל, שמטרתו לסייע לחוקרים ולחברות תרופות בעבודה המורכבת של חיפוש אחר קוקטיילים יעילים".

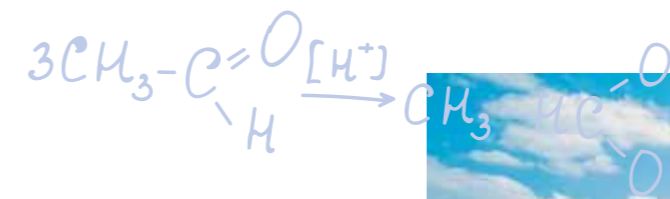
"כשמערבבים הרבה תרופות", מוסיף אלון, "יכולים לקרות דברים לא צפויים, אבל הרבה הכי מפתיע שגילינו בניסויים הוא שאם ידוע מה עושה שילוב של שתי תרופות - לרוב לא קורה מעבר לזה משהו מיוחד. ארבע תרופות, למשל, מתנהגות כמו הזוגות שבתוכן, כלומר אין הפתעות. ברגע שמשלבים ארבע תרופות, חלק יפגעו אחת בשנייה וצריך למצוא את המינון שבו הן יעשו את זה בצורה מינימלית. עד עכשיו לא הייתה דרך מתמטית לעשות את זה".

למרע, וחוקר מוביל בתחום הביולוגיה של המערכות. "כבר שנים אני חושב על הבעיה הזאת. הרבה פעמים, אחרי שהילדים הלכו לישון, הייתי יושב וכותב נוסחאות בליה ומונסה לפתור אותה, ובכל פעם לא הייתי רואה איך אפשר לצאת מזה. זה היה מסע עם הרבה עליות וירידות והיה צריך חוסן בשביל לעבור אותו".

"הבעיה הזאת", שגרמה לפרופ' אלון נרדרי שינה, היא פיתוח מודל מתמטי שמסוגל להעריך אלו תוצאות יתקבלו מערבוב של כמה תרופות בקוקטייל באמצעות מספר קטן בלבד של מדירות. מודל שהגיע אל פריצת דרך משמעותית של אלון עם תלמידיו, המדענים ענת צימר ואיתי קציר, ושעשו לפתוח דלת בכל הקשור לרפואה המתאמת אישית לחולה, כמו גם לשילוב של תרופות במטרה לטפל במחלות סרטן, כויהומים, במחלות נפש,



צילום: ענבל מרמרי



מכון ויצמן. "הגישה שלי היא אלטרואיסטית של פתיחות מסחרית", אומר פרופ' אלון

גם במחקר הזה הייתם ב'ענף'.
 "נכון, וכשאתה נמצא ב'ענף', הדבר הטוב ביותר לעשות הוא להפיץ את העניין ולפתוח אותו. כשאני מיואש, אני מספר על הנושא להרבה אנשים. סיפרתי על הניסיונות של ענת ושלי לאיתי, שהגיע למעבדה שלנו מתחום הפיזיקה. בתוך חודשיים הוא עשה קפיצה גדולה קרימה עם הנוסחה, וביחד הגענו בסופו של דבר לנוסחה יפהפייה. זה מרגין שבא אדם עם פרספקטיבה חדשה ומצליח לקדם את המצב".
 "הבעיה הזאת הייתה יותר מדי יפה מכדי שלא יהיה שם משהו", מוסיף איתי קציר, 30, בעל תואר שני בפיזיקה, שכמו ענת צימר, עושה כיום דוקטורט במעבדה של אלון. "גם אצלי היו הרבה ניסיונות, כולל לקום בחצות מהמיטה עם רעיון, ללכת למחשב ולברוק אם הוא עובד".
 "מסקנה נוספת", ממשיך אלון, "היא שכדאי להקשיב לקול הפנימי. עובדה היא שהבעיה הזאת המשיכה לעניין את ענת ואיתי במשך שנים. אף אחד לא פתר אותה בזמן הזה, והיא כמוכונ בעיה חשובה שהעולם זקוק לפתרון שלה. זו הייתה חוויה סוערת".

בהקשר זה, מעניין לגלות כי אלון עצמו מספר שלמד להיות יצירתי יותר בתחום המדעי כשבשנת 2002 החל להשתתף כשחקן בתיאטרון פלייבק, המבוסס על אימפרוביזציה. ב-2011 הצטרף לאנסמבל קרטושקס, ובהמשך אף הקים מעבדת תיאטרון במכון ויצמן, שפעלה במשך שנתיים, ובה שולבו גישות ממדעי הטבע ומהתיאטרון לחקר עקרונות בסיסיים בהתנהגות אנושית. גם כיום הוא ותלמידיו ממשיכים לחקור נושאים שונים בגישות אלו.

פוטנציאל שטרם מומש

נחזור אל המודל ש"בהחלט מעורר עניין בחברות הפארמה", כפי שאומרת צימר, 33, שהמחקר מהווה את הדוקטורט שלה בביוכימיה, ושמשכיכה מכאן לפוסט דוקטורט בסיאטל, שם היא מתכננת לבצע ניסויים למציאת קוקטייל תרופות לטרטן המוח גליובלסטומה. "אפיק כזה של שילוב תרופות הוא הרבה יותר זול ואקונומי מפיתוח תרופות חדשות. כיום, אם מטפלים בסרטן בתרופה אחת, פעמים רבות רואים חוסר אפקטיביות של תרופה בודדת, התפתחות של עמידות והישנות של המחלה. פעמים רבות אנחנו חושבים שאם נעלה למספר יותר גדול של תרופות בקוקטייל, למשל ארבע או חמש תרופות יחד, זה יכול לעזור מאוד בכל הבעיות שהטיפול התרופתי נתקל בהן".

לאורך המחקר בדקה צימר את השפעתן של תרופות כימותרפיות על תרבויות של תאי סרטן אנושיים בצלוחיות מעבדה. תוך שינוי המינונים, היא בדקה את השפעתה של כל אחת מהתרופות על התאים, וכן בעקבות פריצת הדרך של קציר מבוסס על מדידת צמדים של תרופות ולדברי החוקרים, הוא מאפשר לחוות בצורה פשוטה יחסית אלו תוצאות יתקבלו גם משילוב של הרבה יותר תרופות. אף שהמחקר מכוון למחלות סרטן כתחום היעד העיקרי, פרופ' אלון מציין כי בנוסף "יש עוד מחלות

"מדובר בשילוב של תרופות, ללא הגבלה מספרית", אומר איתי קציר. "נכל שמספר התרופות עולה, מספר הקומבינציות גדל כמובן, ובלתי אפשרי לבדוק את כל האפשרויות במעבדה. זה בדיוק הרעיון של המודל, שמטרתו לסייע לחוקרים בחיפוש אחר קוקטיילים יעילים"

$$E_2 = E_1 + E_{ki}$$

מה קרה בדרך?
 "ענת ואני שברנו על זה את הראש במשך כמה שנים. גם להגיע למצב שבו יודעים לשאול את השאלה הנכונה יכול לקחת שנים. ניסינו הרבה נוסחאות ואנשים נוספים במעבדה, שעוסקים בפיזיקה ובביוכימיה, תרמו רעיונות. בחלק מהפעמים כבר חשבנו שהצלחנו. לפני שנה וחצי, למשל, שלחתי נוסחה לכמה קולגות כדי לקבל פירבק, ואחר מהם אמר לי שזה בולשיט, כי יש שגיאה סטטיסטית. ואז התייאשתי ואמרת שזהו, זה קשה מדי. זו הייתה חוויה לא נעימה, פשוט ייאוש, אבל בדיעבד אני מודה לו על כך, זו הייתה טעות פורה, שלב בדרך".

הכנות שבה אלון מתאר את הליך המחקר, ובעיקר את המהמורות הרבות שידעו החוקרים בדרך, אינה אופיינית. בשנים האחרונות אלון מנסה להוביל שינוי במדע על מנת שהיה יצירתי יותר ומבוסס על קשרי אנוש מיטיבים יותר, ובתוך כך מעלה על סדר היום טאבואים וקשיים שבהם נתקלים חוקרים - קשיים שלדבריו אינם מדוכרים מספיק בלימודי המדעים.

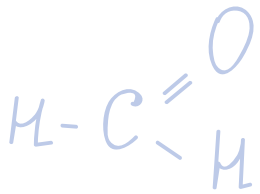
את התקופה הזאת, שבה מדענים חווים מצבים של חוסר ודאות וכישלונות, מכנה אלון "הענף". בהרצאה שנתן במסגרת TED ב-2013, תיאר משבריים שהיו לו כחוקר וציין שהדרך שבה מלמדים מדע, כמסע לינארי משאלה לתשובה, לא הכינה אותו לרגעים של תסכול ותקיעות שכאלה. הוא טוען בה כי אם אדם (גם בחיי האישיים, ולא רק במחקר המדעי) שואל שאלה A במטרה להגיע לתשובה B, המחוקר ייתקל לעיתים בקשיים בלתי צפויים, ורק לאחר זמן מה ב"ענף", הוא יגיע לתשובה אחרת: תשובה C, שלדירי של אלון תהיה תגלית מעניינת וחשובה אף יותר. "מדע חדשני באמת דורש קפיצה אל הלא נודע", הוא טוען.

השחת, כלומר שיש קוקטייל מסוים שאפשר להתאים אותו באופן אישי לגידול ספציפי. התרופות שבקוקטייל יעזרו אחת לשנייה להילחם בתאים הסרטניים, תוך מתן מינון נמוך מאוד של כל אחת מהן וכתוצאה מכך, תופעות הלוואי יהיו מינימליות. המודל יכול לברוק מיליונים של קומבינציות אפשריות, אבל השאיפה היא שהוא ייתן תשובה אחת כאלו תרופות כדאי לבחור".
 היות שבמכון ויצמן "לא רושמים פטנט על אלגוריתמים", כפי שמסביר אלון, "הגישה שלי היא גישה אלטרואיסטית של פתיחות מסחרית - לתת את המודל לחברות פארמה שירצו בכך, כדי להמשיך את הפיתוח. נשמח לשתף פעולה עם גופים שיש להם את הכוח להוציא לפועל את הניסויים".
 קציר מצדו מציין שיתכן שהנוסחה עוד תשתכלל, ולמשל יפותחו קומבינציות ספציפיות מתוחכמות שימנעו עמידות, בעיקר בגידולים סרטניים: "מבחינה מתמטית, השאלה היא איך אפשר למצוא קומבינציה שבה לא יהיה כדאי לחיידק או לתא לפתח עמידות לאף אחת מהתרופות".

שילוב של מתמטיקה ורפואה

עוד נחזור בהמשך אל המודל שפיתחו השלושה, אבל עוד קודם, מסקרן לגלות כיצד הוא נולד ולהיווכח שכמו במיתוס ההוא של ניוטון והתפתח שנפל על ראשו בדרך לגילוי כוח הכבידה, גם הפעם זה התחיל לגמרי במקרה. "לענת התקלקל המיקרוסקופ והיא לא הייתה יכולה לעשות ניסויים אחרים", משחזר אלון את נקודת ההתחלה. "אז היא התחילה לערבב תרופות ולברוק את האפקטיביות של קומבינציות שונות. זה קרה לפני כארבע שנים ומאז הקדשנו זמן רב למחשבה על נוסחאות: זה היה שילוב של חשיבה אבסטרקטית ותוצאות ניסויניות. מה שאני באופן אישי אוהב במדע הוא למצוא תבניות מתמטיות יפות שמתאימות לטבע. במקרה הזה, מדובר בשילוב של מתמטיקה ורפואה. הייתה תחושה שאפשר להגיע ל'הנוסחה', כלומר שיש נוסחה אחת נכונה מבחינה ביולוגית".





החוקרים. "אפיק של שילוב תרופות הוא הרבה יותר זול ואקונומי מפיתוח תרופות חדשות", אומרת צימר

$$h = \frac{h_1 \cdot 2}{h_2}$$

מודלים לבין החלטה על חיי המטופל. כשנותנים למטופל קומבינציה של תרופות, חייבים להסתמך על מחקרים קליניים ולתת קוקטיילים שכבר נוסו. אם אנחנו נושאים, יכול להיות שתיעשה פשרה על רמת המחקרים הקליניים או על השלב שבו הם נמצאים, אבל גם אז אנחנו משתדלים לקבל החלטות כשיש עדות קלינית מינימלית של הצלחה. גם במסגרת של טיפולי חמלה הייתי נוהר מאוד; זה נחמד שרופא רוצה להועיל למטופל, אבל הוא לא יכול להזיק לו בדרך.

זהו גם עקב אכילס של המחקר של אלון, צימר וקציר: ההכרח לבצע ניסויים בבני אדם ולהוכיח את יעילותם של הקוקטיילים. וכך, המודל הזה שהם פיתחו נמצא כיום רק על הנייר, ועוד רחוק היום שבו יוכל חולה להרים טלפון למכון ויצמן או למרכז רפואי ולקבל הצעה לקוקטייל אישי שייטיב עם מצבו. בתעשייה אמנם יוכלו ליישם את המודל על עכברי מעבדה ובהמשך על חיות מפותחות יותר, אבל החשש הוא שהמודל הזה עלול להיעצר שם.

"בריוק בגלל זה מדובר במחקר בסיסי", אומר אלון ומסכים שהמחקר עלול להגיע למבוי סתום. "עם זאת, כשעוברים עם תרופות שכבר מאושרות, היתרון הוא שיש לנו מושג מה הרעילות של כל תרופה בנפרד, ולכן אולי יהיה קצת יותר קל לעשות ניסויים, למשל במסגרת טיפולי חמלה".

(טיפולי חמלה, שכתבה נרחבת עליהם פורסמה בעבר ב-G, הם מצב שבו לאחר שהתרופות והטיפולים הקונבנציונליים שניתנו לחולה, נכשלו - ניתן לעיתים לתת לו תרופות שנמצאות בשלב הניסויים ועדיין לא אושרו לשימוש).

אלון מציין כי "תהיה לנו גישה לנתונים של שירותי בריאות כללית ושל מכבי לגבי תופעות לוואי של תרופות ונוכל לשכלל את הנוסחה בהתאם. אנחנו חושבים שנוכל להגיע למינונים מאוד נמוכים של כל אחת מהתרופות, ואנחנו יודעים שתופעות לוואי תלויות במינון.

ולכן, ככל שהמינון ירד, תופעות הלוואי יפחתו, וזה החלום. כרגע אנחנו מצמצמים את תופעות הלוואי בצלחת. מה יקרה אצל חיות ואחר כך אצל בני אדם? אני אופטימי שלפחות בתחום רפואי אחד זה יעבור. אם לפני עשרים שנה, כשנכנסתי לתחום הביולוגיה, כמעט לא הבינו את הקשר בין המחקר הביולוגי לקליניקה - היום יש אופטימיות בנושא".

ולפני סיום, משהו שאלון למד מתיאטרון האלתור שהוזכר קודם לכן, ושנחשב לאבן דרך משמעותית בטכניקת האימפרוביזציה, שאת עקרונותיו "ייבא" למדע: לאמץ את התשובה "yes - and", שמשמעותה לקבל את ההצעה של הצד השני ולפתח אותה, ולא לתת תשובה חוסמת. "בפעם הבאה שתיתקלו בבעיה שלא תוכלו לפתור, ותהיו בענן, תוכלו לעבור את זה עם מישו שילך איתכם ויגיד לכם לאורך הדרך "yes - and", הוא אומר. "כך תצליחו להגיע לתגלית - לתשובה C".

renen@globes.co.il

"העמידות שפיתחו חיידקים לתרופות אנטיביוטיות שונות זו קטסטרופה שמתקרבת", אומר אלון. "מדברים על כך שנחזור למצב שהיה בתחילת המאה, שבו דלקת ריאות ושחפת היו מחלות קטלניות. יש מאמץ בכל העולם תרופות אנטיביוטיות חדשות, קוקטיילים מהווים דרך נוספת להתמודד עם הבעיה"



שגיאיות ניסיוניות בצורה יעילה מאוד, היא דורשת פחות מדידות והיא הרבה יותר מדויקת, ואלה הם יתרונות פרקטיים שמעוררים עניין בקרב חוקרים וחברות מסחריות.

"ברמה התיאורטית", מוסיפה צימר, "אנחנו מודעים לעוד מודלים שחוקרים פיתחו. השוויון את עצמנו למודלים אחרים והראינו את החוזקות של המודל שלנו. לא ידוע לנו על מודל יישומי כלשהו".

קציר מציין כי "הנוסחה שהתקבלה היא בהשראת חוקר אחר, שהמשכנו במידה מסוימת את העבודה שלו, אבל הקפיצה שלנו הייתה במעבר לקוקטייל של כמה תרופות ולא רק בשילוב של שתיים".

בינתיים, מודל על הנייר

נצא לרגע מן המעבדה ונדלג אל השטח. בתחום האונקולוגיה נעשה כיום שימוש רב בקוקטיילים המשלבים תרופות אנטי סרטניות וטיפולים תומך (למשל, תרופה המונעת בחילות). לצד זאת, נעשה שילוב של כמה תרופות אנטי סרטניות לטיפול בחלק מהגידולים - והתחום האחרון הוא זה שבו עוסק כאמור המודל שפותח במכון ויצמן.

פרופ' ברוך ברנר, מנהל מרכז דוידוף לסרטן בבית החולים בילינסון (שאינו מכיר את המודל המדובר), אומר כי "בהחלט קיים היום צורך בקומבינציות של תרופות. כבר למדנו שקוקטיילים יעילים יותר מתרופה בודדת וכיום אנחנו מטפלים לעיתים קרובות בחלק ממחלות הסרטן באמצעות קומבינציות כדי למקסם את יעילות הטיפול ואת הטיפול התומך. עם זאת, הכלים לחיזוי היעילות מוגבלים כיום ולכן בהחלט יש מקום למודלים מדעיים שינבאו אותה בצורה טובה יותר".

ועדיין, כפי שמבהיר ברנר, "האם מודלים כאלה יאפשרו לרופא האינדיבידואלי לחבר יחד תרופות ולתת למטופל? חד משמעית, לא. יש פער בין

שלגביהן קוקטיילים לא הגיעו למלוא הפוטנציאל שלהם, דוגמת מחלות נפש, מחלות לחץ דם וזיהומים. העמידות שפיתחו חיידקים לתרופות אנטיביוטיות שונות, זו קטסטרופה שמתקרבת. מדברים על כך שנחזור למצב שהיה בתחילת המאה, שבו דלקת ריאות ושחפת היו מחלות קטלניות. יש מאמץ בכל העולם לפתח תרופות אנטיביוטיות חדשות, אבל קשה מאוד לעשות את זה. קוקטיילים מהווים דרך נוספת להתמודד עם הבעיה".

ואכן, קרבם של הקוקטיילים עולה בשנים האחרונות, מסיבות כלכליות ורפואיות גם יחד. חברות הפארמה מצדן, שמחות לייצר מסלול תרופות מקביל לייצור תרופה מאפס, דבר שדורש הון ושנים של השקעה, ולהרחיב את סל המוצרים שבפיתוח. מבחינה רפואית, תרופות רבות מפתחות עמידות לחיידק או לתא סרטני ומפסיקות להיות יעילות, ולעיתים התקפה באמצעות כמה תרופות ביחד אפקטיבית יותר מטיפול בתרופה אחת, כפי שקרה למשל בטיפול במחלת האיידס (HIV).

אלא ששילוב תרופות הוא גם נושא מורכב מאוד: לעיתים תרופות מתנגדות אחת לשנייה ועלולות ליצור תופעות לוואי משמעותיות וקשות. בעוד שבאיידס היה פשוט יותר ליצור קוקטיילים כיוון שתאי הווירוס שונים באופן משמעותי מתאי אדם ותופעות הלוואי היו סבירות, "בסרטן", מסביר אלון, "רוב השלשות שאפשר לבחור עלולות לגרום לתופעות לוואי קשות. הרבה תרופות מפריעות אחת לשנייה וגם גורמות לתופעות לוואי. אמנם יש כיום מחלות סרטן שבמסגרת הטיפול בהן מערבבים ארבע ואפילו שמונה תרופות כימותרפיות, אבל בתחום הסרטן, הרבה יותר נפוץ שתופעות מפריעות אחת לשנייה מאשר עוזרות".

מה קורה בעולם מבחינת מודלים דומים?
"קיימים כיום כמה מודלים. החיסרון שלהם הוא שהם מאוד רגישים לרעש ניסיוני (כלומר יש הרבה טעויות מדידה), והם גם דורשים יותר מדידות. מהסיבות האלה כנראה הם לא תורגמו לקוקטיילים מסחריים. הנוסחה שפיתחנו לוקחת בחשבון

