

האם אימונתרפיה תנצח את מחלת האלצהיימר? – פרופ' מיכל שוורץ, 4.12.2018

פרופ' מיכל שוורץ: שלום. צהריים טובים, אני לא יודעת אם הנושא פופולרי או ההרצאה, קשה להחליט לפי מספר האנשים בקהל. אולי הייתי צריכה להוריד את מילה אלצהיימר מהכותרת. המחקר שלי במחלקה לנוירוביולוגיה עוסקת בקשר בין מערכת החיסון למוח. הנושא הזה בעצם היה שנוי במחלוקת במשך המון שנים, אנחנו התחלנו עם היפותזה, באותן שנים לא חקרנו את מחלת אלצהיימר, המחקר היה מונע על ידי סקרנות ותהייה, אחרי 20 שנה הגענו לאימונתרפיה כדי להתמודד עם אלצהיימר. מה הכוונה באימונתרפיה? אימונתרפיה - הכוונה היא לא שמנצלים את מערכת החיסון כדי ליצור טיפול מבוסס על מערכת החיסון, הכוונה היא שמטפלים במערכת החיסון. אני רוצה לחדד שכשמדובר באימונתרפיה, מדובר בטיפול שבו אנחנו מתבייתים על מערכת חיסון. למרות שזו מחלת מוח, היעד הטיפולי הוא מערכת חיסון. היום אני רוצה להראות לכם את המסע שעברנו כדי להגיע להצעה של אימונתרפיה למחלת אלצהיימר, ואיפה אנחנו עומדים מבחינת טיפול ופיתוח.

לצערנו, האלצהיימר היא מחלה מאוד פופולרית, השכיחות עולה עם עליית תוחלת החיים. המחלה מאופיינת בפתולוגיה, בהתחלה בעיקר באובדן זיכרון והתמצאות. יש אומרים שכל עוד אנחנו לא זוכרים איפה המפתחות אין אלצהיימר, אם אנחנו לא זוכרים מה עושים עם המפתחות זה אלצהיימר. באלצהיימר יש פתולוגיה מוחית, המחלה מאופיינת על ידי ירידה קוגניטיבית, ירידה בזיכרון ויכולת התמצאות. בנוסף, רואים שאחד המאפיינים של פתולוגיה במוח, זה יצירת פסולת, יצירת פלאקים. המחלה נקראת אלצהיימר על שם המדען שגילה את הפסולת או הפלאקים במוח. רואים כמה מופעים של המחלה. יש הצטברות של אובדן מבנים בתוך תאי עצב, זה נקרא tangles, יש תאים של עמילואיד בטא, חלבונים שהיו אמורים להיות מסולקים ולא מסולקים. אנשים שואלים האם זה אלצהיימר או שטיון, דמנציה? דמנציה זה מטרייה להרבה מחלות מוח שגורמות לירידה קוגניטיבית. השם דמנציה הוא יותר כללי, כשהאלצהיימר זה אחת מצורות המחלה. אנחנו יודעים שזו בעצם משפחה של מחלות, שכולן גורמות לירידה בזיכרון.

ב-30 שנים אחרונות היו מאמצים לפתח תרופות לאלצהיימר, אף תרופה לא צלחה. רוב התרופות היו מכוונות לירידת אותם צבירים, פלאקים, שמצטברים במוח או מיתון האגרטים שרואים בתוך הנוירונים. ההנחה הייתה שהמחלה מתחילה עם הצטברות פלאקים, ואם נמגר אותם תהיה חזרה של תפקוד והמחלה תיעצר. עשרות מאות מיליוני דולרים הושקעו בתרופות האלה, היתה הצלחה בירידת הצבירים של הפסולת, אך עד היום אין תיעוד לעצירת המחלה ולא להיפוך המחלה. נכון להיום אין תרופה למחלת האלצהיימר. יש גורמים שיכולים לגרום לאלצהיימר. זהו מספר גנים שמועברים בתורשה ומגבירים את הסיכון לאלצהיימר, בדרך כלל מזהים את הגן שהמחלה מועברת באמצעותו, ואז מדובר במחלת אלצהיימר משפחתית. היא פורצת בסביבות שנות ה-60 בחיי אדם. רוב מחלות האלצהיימר צעות עם הזיקנה, והן נקראות מחלות ספורדיות בלי תיעוד גנטי ברור. במחקרים גנטיים מסיביים נמצא שיש גנים שלא גורמים למחלה אבל עלולים להשפיע על קצב ההידרדרות שלה, רובם קשורים במערכת החיסון. הגיל הוא גורם למחלה, יש גם גורמים סביבתיים שקשורים בפעילות ספורט, תוחלת החיים, אופן החיים, תזונה. יש גורמים סביבתיים שיכולים לגרום להאצת המחלה ועיתוי פריצת המחלה.

אחד הדברים שמאפיינים את המחלה זה דלקת סטרילית, באנגלית זה inflammation, זו לא דלקת זיהומית אלא תגובה של מערכת החיסון שבמשך שנים נקראה תגובה דלקתית שגורמת להאצת המחלה. גם כאן היו ניסויים רבים מאוד להשתמש בתרופות אנטי דלקתיות וכולן כשלו, חלק אפילו האיצו את המחלה. יש תהייה במשך שנים רבות איפה נכשלנו בהבנת המחלה, האם לא מבינים את הדלקת או את המחלה, או שמה שאנחנו עושים הוא הכרחי אבל לא מספיק.

קבוצת המחקר שלי, במשך שנים, עסקה בקשר בין מערכת החיסון למחלה. לפי התוצאות שלנו, טיפול בתרופות נוגדות דלקת זה כמו לנסות לרפא כוויית קרח עם קרח. בתוך המוח יש דלקת, אבל כדי לכבות את הדלקת צריך להביא את תאי מערכת חיסון לאזור הדלקת. כדי להביא את התאים של מערכת החיסון לאזור הדלקת, צריך להפעיל את מערכת החיסון כדי שיהיה שער שמאפשר כניסה. אראה איך הגענו לידיעה שצריך להביא את מערכת החיסון לאזור הדלקת כדי לכבות אותה, איך הגענו למסקנה שצריך להפעיל את השער הזה. מכאן יש לנו הצעה לרפא אלצהיימר באמצעות מערכת החיסון.

מערכת החיסון היא מערכת הניטור הטובה ביותר של הגוף, תאי מערכת החיסון מסתובבים בגוף כל הזמן, הם מזהים אם נכנס חיידק או וירוס כדי למגר אותו לפני שהוא מגיע למוח. תפקיד נוסף, תאי מערכת החיסון צריכים לזהות תא שעלול להתפתח לתא סרטני ולמגר אותו לפני שהוא יוצר סרטן. מכיוון שהמוח מבודד ממערכת החיסון על ידי מחסום דם-מוח, ההנחה הגורפת היתה שתאי מערכת החיסון אסור להם להיכנס למוח, ואם הם נכנסים הם מעוררים דלקת. לכן כאשר ראו דלקת סטרילית, נתנו תרופות נוגדות דלקת.

בנוסף למחסום דם-מוח, יש שני מחסומים נוספים שהזנחנו במשך השנים מבחינת תפקוד. המחסום דם-מוח הוא חזק מאוד, ולא מאפשר לתאי מערכת החיסון להיכנס, ואם הם נכנסים הם גורמים מחלה. יש מחסום נוסף, במוח יש 4 חדרים, יש בהם נוזל מוח השדרה, הנוזל מכיל את כל החומרים שהמוח צריך לתפקוד, תסנין של דם. התסנין נוצר על ידי זה שבגבול בין הנוזל לבין כלי דם יש מחסום שאינו מחסום דם-מוח, אלא מחסום של רקמת אפיתל שיכולה לווסת כניסת תאים, דומה לרקמה שמכסה את האיברים הפנימיים שלנו. זה מחסום שאמור לאפשר לתאים להיכנס. המחסום הזה הזנח לגמרי.

קצת לתת לכם תחושה איך הגענו למה שהגענו. זה מדע שבהתחלה הונע על ידי סקרנות. את הדוקטורט עשיתי במחלקה לאימונולוגיה, את הבת-דוקטורט במחלקה לחקר המוח בארצות הברית. הגעתי למסקנה שלא יכול להיות שאיבר כמו המוח, שכל כך יקר לנו, שאי אפשר להחליף אותו כמו איברים אחרים – את המוח לא נוכל להחליף וטוב שכך – לא יכול להיות שאיבר שאינו בר החלפה ייתר על עזרה ממערכת החיסון. הגעתי למסקנה שכדאי לבדוק מחדש אם אי אפשר לתת למערכת החיסון להיכנס למוח. ראינו שצריך את מערכת החיסון כדי לעזור למוח להתמודד עם מחלות.

בשנות ה-50 חוקרים שקיבלו פרס נובל, אחד מהם אמר שתאים שמזהים את חלבוני ה-self שלנו, צריכים להיות ממודרים מהגוף בכל תנאי. על זה קיבלו פרס נובל. אקסיומה נוספת מקובלת היתה שתאי מערכת החיסון אסור להן להיכנס למוח. כך היה מקובל. משנת 90 הצלחנו להראות שחלק מהדוגמות האלה אינן מדויקות, והמוח צריך את מערכת החיסון, תאים שמזהים את ה-self, תאים אוטואימוניים דרושים כדי להתמודד. עם שינוי הדוגמה המקובלת, הגענו למקנה שצריך את מערכת החיסון, ועל סמך המסע הזה הגענו לאימונותרפיה.

המסע התחיל ב-1998, זיהינו סוג נוסף של תאי מערכת החיסון שדרושים לריפוי המוח. השינוי הדרמטי שגילינו הוא שהעכבר צעיר ובריא לגמרי, אם מערכת החיסון שלו פגומה, הוא מאבד את היכולות

הקוגניטיביות. הגענו למסקנה שגיל כרונולוגי לא מכתוב את הגיל האימונולוגי; אם הזיקנה של מערכת החיסון מואצת, מוח צעיר בגיל יכול להיות זקן בתפקוד. הגענו למסקנה שגם אם המוח בריא וצעיר לחלוטין, ומערכת החיסון מזדקנת מהר, אנחנו יכולים לאבד את היכולות הקוגניטיביות. לקחנו עכברים בכלובים, שנחשבים מעודדים יכולות קוגניטיביות; לעכבר יש אפשרות להיות בחברה טובה, הוא יכול לעשות פעולות ספורט, הוא מגורה קוגניטיבית ופיזית, ויש לו יצירת תאי גזע חדשים. עכבר בן גילו שמערכת החיסון שלו פגועה, לא יכול ליהנות מכל הגירויים האלה. מצאנו שבין הפעילות הספורטיבית לבין הסביבה המועשרת חברתית, עומדת מערכת החיסון. פה בדקנו עכבר בריא – הכנסנו אותו לאמבט מים, יש בה פלטפורמה, עכברים שונאים לשחות, הם לומדים איזה תמונות יש להם מסביב לבריכה, וכך הם יכולים לצלול בקלות אל הפלטפורמה ולברוח מהמים. אחרי כמה ימים הם שוחים, הם עוברים את הבריכה כדדי להגיע לפלטפורמה. עכבר צעיר לחלוטין שגרמנו למערכת החיסון שלו להזדקן, לא זוכר ולא לומד. כתוצאה מזה הבנו שמערכת החיסון שומרת על המוח, יותר מזה – היא שומרת על תפקוד המוח. היא לא חלק ממערכת נוירולוגית של המוח, המוח לא צריך את מערכת החיסון כדי להעביר מסרים, אבל הרשת לא תעבוד אופטימלית בלי תמיכה של מערכת החיסון. חשפנו עכברים עם כשל חיסוני להתמודד עם עקה נפשית, יכולת ההתמודדות ירדה מאוד. חושפים עכבר לריח חתול, הוא לא ראה מעולם חתול, מספיק שהוא מריח שתן של חתול והוא נכנס ללחץ. עכבר צעיר שמערכת החיסון שלו לוקה בחסר מפתח סימפטומים של הלם כבר. הגענו למסקנה שמערכת החיסון מווסתת את היכולת של המוח להתמודד עם כל גורם חיצוני ומכתובה את הגיל האימונולוגי ולא את הגיל הכרונולוגי. אימונולוגי. גיל אימונולוגי משפיע על הגיל התפקודי של המוח.

איפה מתקיים דיאלוג בין מערכת החיסון למוח? ב-2013 גילינו שדיאלוג בין מערכת החיסון למוח מתקיים בממשק של מחסום דם-מוח, ולא במחסום המוח נוזל חוט שדרה. אז בגג של 4 חדרים המוח, המוח צף בתוך נוזל, בגג של כל חדר כזה עם נוזל נמצא ממשק שהוא שונה מממשק דם מוח, אפשר לראות תאים זוחלים לנוזל הזה.

הממשק שבין המוח לבין נוזל חוט שדרה נראה כך (בשקף). אלה התאים, אלה תאי הדם, אנחנו רואים תאים של מערכת חיסון יושבים מחוץ לכלי דם, מצאנו שהם המפתח לוויסות הקשר בין מערכת החיסון למוח. הממשק נראה כך: זאת רקמת אפיתל, רקמה שפונה לנוזל, כאן כלי הדם; מצאנו שהממשק שפונה לנוזל מוח חוט שדרה מרגיש אותות שמגיעים למוח. בין כלי הדם לממשק יש מרווח, ובו יושבים תאי מערכת החיסון. במצבים של פתולוגיה, של מצוקה, יוצא סיגנל מהמוח שעובר דרך הנוזל. הצד הזה של הממשק מרגיש אותו, קוראים לזה סיגנל של SOS, הצד הזה בממשק – בין כלי הדם לבין הממשק הזה יושבים תאי מערכת חיסון. כשיש סיגנל שמגיע מהמוח, התאים האלה מייצרים חלבונים, שהאימונולוגים מכירים אותם כציטוקינים. הקואורדינציה ביניהם לבין סימני SOS מפעילה את הממשק ומאפשרת כניסת תאי מערכת החיסון למוח. בדקנו גם בתוך חיה, גם מחוץ לחיה, מצאנו שבזמן מצוקה – בין אם זו מחלה, בין אם זו עקה נפשית – המוח משדר אותות מצוקה. הצד הזה קולט אותם, ויש סינגרגיזם מלא בין תאי מערכת החיסון שבאים מהדם אל הממשק ומפעילים אותו, הם מאפשרים לתאי מערכת החיסון להיכנס סלקטיבית אל המוח. האנימציה פה מדגימה שכאשר המוח במצב מצוקה, הוא משדר שֶׁדֶר שהוא צריך עזרה. השדר מגיע למערכת החיסון, מערכת החיסון לוקחת את הכלים שלה, מפעילה את הממשק בין המוח למערכת החיסון, תאי מערכת החיסון נכנסים, מחזירים את המצב של הומיאוסטזיס, והכל בא על מקומו בשלום.

מה קורה בזיקנה ובאלצהיימר? התמקדנו בשאלה האם הממשק בין המוח למערכת החיסון אינו מתפקד בזיקנה. מצאנו שבזיקנה הממשק הזה נסגר לגמרי ולא מאפשר תקשורת בין מערכת החיסון למוח. בדקנו – הממשק מבטא חלבון שנקרא אינטרפרון גמא, שמבטא את התקשורת. קיבלנו חתכי מוח אנוש ממרכז בלונדון, שסיפק לנו חתכים של מוחות מאנשים שמתו מזיקנה ולא ממחלה נוירולוגית. מצאנו שהחלבון שחוסם את התקשורת בין המוח למערכת החיסון בעכברים, נמצא באדם עם הזיקנה. השתמשנו פה במודל של עכבר כדי לראות את הירידה הקוגניטיבית של עכבר זקן. כאן זה כמו waze שהעכבר לומד את הזירה הזאת, יש שני גופים שהוא לומד לזהות אותם ומיקומם. אחרי זה מזיזים אחד מהעצמים ומכניסים שוב את העכבר. אם הוא למד וזכר איפה העצם היה לפני כן, הוא יודע לזהות אותו. אם לא, הוא לא יודע לזהות. בהתאם לכך לקחנו עכברים זקנים ובדקנו אותם. ראינו ש-70% מהעכברים איבדו את היכולת הקוגניטיבית, בדומה למה שקורה אצל אנשים בזיקנה. לקחנו את העכברים שאיבדו את הזיכרון, וטיפלנו בהם בחלבונים שיכולים להחזיר את תקשורת לממשק. ראינו שכתוצאה מהזרקת נוגדן שמבטל את הדיכוי של הממשק, החזרנו לממשק את התפקוד ואת היכולות קוגניטיביות לעכבר.

בלי להיכנס לפרטים, התוצאות האלה הביאו למסקנה שאפשר להחזיר למוח את הנעורים שלו על ידי שמירת קשר עם מערכת החיסון. מכאן הגענו לאלצהיימר. הראינו שצריך את מערכת החיסון למוח, שהתאים צריכים להיכנס דרך ממשק מיוחד שתלוי גם באותות שמגיעים למוח וגם באותות ממערכת החיסון. בזיקנה הממשק לא עובד.

מה קורה באלצהיימר? התחלנו בעכברי מודל לאלצהיימר, עכברים מהונדסים גנטית שמוכנסים אליהם גנים אנושיים שנמצאו כמודלים שגורמים לאלצהיימר מורשת. אנחנו לא יכולים לחקות את האלצהיימר הספורדי, אלא רק את המורשת. אנחנו יכולים לחקות אלצהיימר מורשת שהיא באחיזה עם יצירת פסולת, גם לקחת מודלים שיש להם מודל אלצהיימר או שטיון שיש בו tangles. התחלנו עם מודל אלצהיימר שיש הצטברות פסולת. לפני כמה שנים גם קבוצת המחקר שלנו וגם קבוצות נוספות בעולם, הראו שהתמודדות עם אלצהיימר טובה יותר אם מצליחים להכניס למוח תאי מערכת חיסון שיכולים להתמודד עם פסולת; אלו מקרופאגים, תאים בולעניים שעובדים כמו בולעי זבל של המוח. ב-1998 99 גילינו שהתאים האלה דרושים לריפוי המוח, בדקנו תאים שעושים את זה באלצהיימר. (מראה בשקף) פה יש פסולת, ופה התאים של מערכת החיסון (באיור הם בצבע ירוק) שהבאנו אותם לאזור המוח; הם מכתרים את הפסולת ועוזרים בסילוק. השתמשנו בשני מודלים. אחד מהם הוא מודל שהוכנסו אליו חמש מוטציות גנטיות של בני אדם שמפתחים אלצהיימר, בעכברים האלה רואים הצטברות פסולת, ירידה קוגניטיבית, גם יצירת דלקת מקומית, כל התסמונות של אלצהיימר. השתמשנו גם במודל שבו יש קריסה של תאי עצב והצטברות פרגמנטים של חלבונים השלד בתוך גוף התא, וזה גורם למוות תאים. התמקדנו בתפר שבין מערכת החיסון למוח, לראות אם התפר שדרוש לוויסות כניסת תאים למוח מתפקד כמו שצריך. ניטרנו את החלבונים שאחראים לכניסת תאים למערכת החיסון בממשק הזה, והקו האדום מראה שבעכברי אלצהיימר, עם הגיל, הממשק לא רק שלא מתפקד אלא קורס.

רואים את זה במספר שיטות. רואים שהממשק שאחראי לתקשורת בין המוח למערכת החיסון קורס עם הגיל. הקו המקווקו מראה עכבר בריא תואם גיל. לגבי כל אחד מהחלבונים, קו מקווקו הוא תואם גיל. רואים ירידה עם הגיל. בדקנו אם הירידה עם הגיל מלווה בשינוי במערכת החיסון, ראינו שכל

שמתקדם הגיל יש ירידה בכמות תאי מערכת החיסון שזיהינו שדרושים להפעלת הממשק. מה שדרוש להפעלת הממשק זה אינטרפרון גמא, עם הגיל יש ירידה במספר התאים שאחראים להפעלת הממשק. בעולם חזרו על עבודה שלנו, בזן אחר של עכברי אלצהיימר, וראו אותו הדבר. במודל אחר של אלצהיימר יש ירידה בחלבון שדרוש לממשק וירידה בתאים שמווסתים את כניסת התאים למוח. בעצם, למרות שבמחלת אלצהיימר יש סיגנלים של SOS שהמוח משדר שהוא צריך עזרה, המסר הזה מגיע למערכת החיסון, תאי מערכת החיסון מגיעים לשער, והשער לא נפתח. כלומר הם נשארים בשער, דופקים בדלת ואין כניסה. המוח ממשיך לייצר את הפתולוגיה, את הפסולת, ותאי מערכת החיסון עם כל הרצון להגיע – לא מצליחים להיכנס, כי יש ירידה בכמות תאי מערכת חיסון שיכולים להפעיל את השער. כלומר, ברור שיש ירידה בתאים שיכולים להפעיל את השער.

ניסינו לראות מה יכול להפעיל את השער. הצלחנו להראות שאם מפעילים את השער בצורה מלאכותית על ידי עלייה בתאים שפותחים את השער, אפשר לעשות רברסיה למחלה. זה הזכיר לנו סטואציה ידועה היום בסרטן, שתאים של מערכת החיסון נמצאים כל החיים תחת ריסון חזק, כלומר יש מולקולות שמרסנות את מערכת החיסון כדי שלא תעבוד בצורה עודפת, ותעבוד רק כשצריך. יש לנו עלייה ברמה של המולקולות הללו, ככל שמערכת החיסון יותר מותשת. בסרטן גילו שתאי מערכת החיסון נהדפים ומנוטרלים על ידי המולקולות האלה. במקרה של סרטן מדובר בתאי מערכת החיסון שמגיעים לסרטן ורוצים למגר אותו, ובעצם הסרטן מבטא מולקולות CTAL-4 שנקשרות לתא שבא למגר, והתא לא מסוגל לעשות את העבודה. הונג'ו ואליסון מצאו – ועל זה קיבלו פרס נובל – שבסרטן, אם הנוגדן מכונן או כנגד הרצפטור על התא החיסוני, או כנגד תא T שמנסה להילחם בגידול, אפשר לעשות דיסוציאציה ביניהם, להפריד, ואז תאי מערכת החיסון יכולים לחסל את הסרטן, וזו אימונותרפיה לסרטן.

ראינו את התוצאות שלנו באלצהיימר, ידענו שתאי סרטן מבטאים מולקולות שנמצאות גם במערכת החיסון. יכול להיות שתאי מערכת החיסון שרלוונטיים לאלצהיימר, הם גם מדוכאים. אימונותרפיה בסרטן התחילה ב-1890, הגיעה למימוש סופי ב-2011. 120 שנות מחקר שנהדפו על ידי סקפטיות, לקח 120 שנה להגיע לאימונותרפיה. הנחנו שבמערכת שלנו צריכים תאי מערכת חיסון שונים, אבל ידענו שגם הם מבטאים את מולקולות הריסון; הליגנדים יושבים על תאי אפיתל, והם יכולים לשבת על תאים מווסתים. הנחנו שעם אותו נוגדן שמשמש באימונותרפיה בסרטן, נוכל לשקם את מערכת החיסון לאלצהיימר. מה שעושים באלצהיימר, זה שמצעירים את מערכת החיסון או מחזירים לה את הנועורים. אנחנו לוקחים עכברים במבוך; יש בו שש זרועות, באחת יש פלטפורמה. מכניסים את העכבר, כאשר הוא נכנס פעם ראשונה הוא לא יודע איפה הפלטפורמה, עושה ניסוי וטעייה. אחרי כמה ניסויים הוא לומד איפה הפלטפורמה, כי סביב הבריכה יש תמונות. דוגמים את מספר הפעמים שהוא נכנס לזרועות הלא נכונות. לקחנו עכברי אלצהיימר עם דמנציה מתקדמת, ובמשך יומיים עוקבים אחרי כמה שגיאות העכבר עושה כאשר מכניסים אותו לבריכה, עד שמגיע לפלטפורמה. זו עקומת הלימוד של עכבר בריא (בשקף), זו עקומת הזיכרון והלמידה שלו ביום השני, בפעם הראשונה הוא שוחה ממש לפלטפורמה. לעומתו עכבר בגיל 10 חודשים עם אובדן מלא, כל העיגולים שלו אדומים. לא משנה כמה פעמים הכנסנו אותו לבריכה, הוא לא זוכר ולא מגיע לפלטפורמה כדי לברוח מהמים. עכבר שקיבל נוגדן פלצבו (האפורים בשרטוט), לא לומד ולא זוכר – כמו עכבר אלצהיימר. עכבר שקיבל נוגדן, כלומר את הרצפטור על תאי מערכת החיסון, למד וגם זכר, יש לו עקומת לימוד דומה אך לא זהה לעכבר בריא. העכברים האלה מאבדים את יכולת הזיכרון ב-6 חודשים. פה (בשרטוט) זה הרבה אחרי איבוד הזיכרון. רואים

פה פתולוגיה של העכברים, הגושים האדומים זה צבר הפוסלת המוח, הירוק זה תאים שיוצרים גליוזיס. ראינו עכבר שטופל בפלצבו חודשיים אחרי תחילת הטיפול, וזה עכבר שטופל עם נוגדן. רצינו לראות – אם נתחיל את הטיפול בגיל שלוש חודשים, האם נדחה את גיל הדמנציה. עכבר הפלצבו יש לו קצת שייר זיכרוני בפעם העשירית, אחרי שישה חודשים איבד גם את זה. עכבר שקיבל נוגדן anti-PD-1, יש פה עקומה ירוקה, עקומת למידה של זיכרון ששרד. רצינו לוודא שלא רק מאטים את המחלה אלא גם מצליחים להחזיר יכולות קוגניטיביות. אמנם נזכרונים שמתים, מתים. אבל אסביר בהמשך איך אפשר להחזיר יכולות.

פה העכברים (בשרטוט) – במשך כל המבחן, ביום ראשון וגם שני אין להם שום יכולת זיכרון ולמידה, בניגוד לעכבר בריא. כשפיצלנו אותם אחרי המבחן הזה לשתי קבוצות, קבוצה אחת קיבלה נוגדן פלצבו, השנייה קיבלה נוגדן כנגד הליגנט ולא רצפטור, וראינו שבקבוצה השנייה יש חזרה של חלק מיכולות הלמידה. מאחר שהטיפול היה ראשוני, בדקנו את הליגנט מול הרצפטור. לרצפטור יש שני ליגנטים, החלטנו להיות ספציפיים ולהתמקד בנוגדן כנגד הליגנט ולא כנגד הרצפטור. מאחר שהטיפול פה הוא באלצהיימר, אבל לא מכוון למוח אלא למערכת החיסון, הנחנו שהוא לא ספציפי לסוג השיטיון. לכן בדקנו אם הוא משפיע גם על מחלה שלא מלווה ביצירת פלאקים אלא באובדן מבני של תאי העצב; הצטברות של אגרגטים בתוך התא, מות התא, ואחרי זה הצטברות אגרגטים מחוץ לתא. לקחנו עכבר מודל שהונדס, יש שני גנים פגומים באנשים שמפתחים מופע שמזוהה כשיטיון ופחות כאלצהיימר. במקרה הזה, מכיוון שהפגיעה היא באזור מוח אחר, מודדים את יכולת זיכרון הקצר ולא הארוך. יש שלוש זרועות שמכניסים לעכבר למבחן הזה, זרוע אחת סגורה ושתיים פתוחות. העכבר לומד לזהות את שתי הזרועות הפתוחות. חשוב לציין שעכברים הם סקרנים; אם הם למדו וזכרו, כאשר נפתחת זרוע חדשה, הם יבלו בה מרבית הזמן. אם לא זכרו, הם יהיו בצורה אקראית זמן זהה בכל הזרועות. הם צריכים להיות יותר מ-33% מהזמן בזרוע החדשה, כדי שנדע שלמדו וזכרו. זה עכבר בריא (בשרטוט), הוא נמצא מרבית הזמן בזרוע החדשה שלא הכיר. עכבר האלצהיימר (שמיצג באדום) שוהה בשלוש הזרועות במידה שווה. עכבר שטופל בנוגדן כנגד הליגנד, יש לו העדפה ברורה לזרוע החדשה. בריכוז נמוך אין העדפה, בריכוז גבוה יש העדפה גדולה יותר, בריכוז הזה ההעדפה יותר גדולה.

אותו טיפול שניתן לעכבר מודל של אלצהיימר שמהונדס על ידי יצירת פלאקים, רואים גם בעכבר שהונדס גנטית לפגיעה מבנית בנזירונים והצטברות פוסלת בנזירונים. רצינו לראות אם הוא מלווה בירידת חלבוני דלקת; יש פה אחד מחלבוני הדלקת שעולה משמעותית בעכבר אלצהיימר ויורד עם הטיפול. פה אפשר לראות צביעה לחלבוני דלקת בעכבר אלצהיימר, וירידה כתוצאה מהטיפול.

אנחנו מקבלים שיפור קוגניטיבי, רצינו לראות אם מורידים את חלבוני האגרגט שנפלטו מתאים מתים וגם ירידה בתאים מתים. בניסוי נוסף אנחנו בודקים את הזמן ששוהה העכבר בזרוע החדשה. זה עכבר בריא, הוא מעדיף זרוע חדשה. עכבר עם אלצהיימר אין לו העדפה, וגם עכבר שטופל בפלצבו. עכבר שטופל ב-anti-PD-1 מגיע לדרגה קוגניטיבית דומה לעכבר בריא. פה (בתמונה) רואים עכבר בריא בלי פוסלת, פה עכבר עם פלצבו, ופה עכבר שהנוגדן מוריד את הפוסלת.

הטיפול מכוון למערכת החיסון, לא למוח, הוא עובד בשני מודלים של אלצהיימר, חברת התרופות Lundbeck חתמה חוזה עם עוד חברה, עשו ניסויים וקיבלו אותן תוצאות. הטיפול לא תלוי במופע המחלה של אלצהיימר, אלא מטפל במודלים שונים, לפחות בחיות מעבדה.

גילינו שצריך להביא מקרופאגים למוח, כתוצאה מהטיפול רואים מקרופאגים במוח, הם מבטאים את הפקטורים שדרושים לכיבוי דלקת, מבטאים חלבונים שמסלקים פסולת. בשיתוף פעולה עם ד"ר אסף וינר מהמעבדה של פרו' עידו עמית, ניסינו לראות מה מבטאים המקרופאגים שנכנסים למוח, שתאי מערכת החיסון בתוך המוח לא מבטאים. גילינו שהתאים שמגיעים מבחוץ מבטאים משפחת חלבונים שידועים בסילוק פסולת, גם פסולת חלבנית וגם שומנית. הם מביאים בטרייה של מולקולות שיכולות לסלק פסולת, מה שמערכת החיסון במוח לא עשתה מספיק או לא מספיק ביעילות. ניסינו לראות אם הטיפול תלוי בחלבונים האלה, ראינו שכאשר תאי מקרופאג שמגיעים למוח לא מצליחים לבטא את בחלבונים של סילוק פסולת, הטיפול לא עובד. בשיתוף פעולה עם המעבדה של פרופ' עמית, הצלחנו לראות שגם תאי מערכת החיסון בתוך המוח מתפתחים לתאים שמסלקים פסולת, אבל הם מסלקים פסולת במערכת החיסון של המוח עצמו; והרמה לא מספיק גבוהה, היא די נמוכה, הם לא מביאים את כל החלבונים לסילוק פסולת שמביאים מקרופאגים מבחוץ. תאים שידועים לסלק פסולת מתיישבים סביב הפלאקים וידועים לסלק את זה.

לסיכום, במצב של מחלה יש אותות מהמוח שדרושה עזרה. הראיתי שבעכבר בריא האותות האלה מספיקים כדי לגייס את מערכת החיסון ויש מספיק ויסות של השער כדי להכניס את התאים. באלצהיימר השער לא מקבל מספיק סיגנלים ממערכת החיסון כדי להיפתח. כאשר אנחנו מטפלים במערכת החיסון כנגד צ'קפוינט, נפלטים תאים למערכת החיסון שמעודדים פתיחה של השער ומביאים להומיאוסטזיס. ממסע שהתחיל בסקרנות האם המוח ויתר על מערכת החיסון, הגענו למסקנה שהמוח צריך את מערכת החיסון ליום-יום, להחזרת שיווי משקל למוח בכל רגע. הראינו שבאלצהיימר, כמו בזיקנה, הממשק מוח מערכת החיסון לא מתפקד, לפחות לא בחיות מעבדה, כי מערכת חיסון קרסה או מדוכאת. אנחנו נותנים תרופה כנגד הנוגדן, הצ'קפוינט, שמשחרר לדם תאי מערכת חיסון ברמה גבוהה יותר. הם מאקטבים את הממשק, הקורטקס מעלה מולקולות של דרישה להכנסת תאי מערכת חיסון למוח. לתוך המוח נכנסים בעיקר מקרופאגים, המקרופאגים מבטאים משפחה של מולקולות שיכולות לבטא סילוק פסולת, הן מבטאות גם מולקולות שיכולות לרסן תגובה דלקתית.

זו עבודה ראשונית לא לפרסום, מצליחים להפעיל את תאי מערכת חיסון שיושבים במוח, הם 10% מתאי מוח. מהטיפול שהוא בתחילתו מחוץ למוח, מביאים לאירועים שעוזרים להוריד גם את הכמות פסולת שמצטברת במוח, צריכים לראות שמורידים את המוות של תאים ומאפשרים תפקוד טוב יותר של הנוירונים. לא מחיים מתים, עושים את הטיפול עם פריצת המחלה לפני שיש ירידה קוגניטיבית, גם מורידים את הירידה הקוגניטיבית. בחיות מעבדה הטיפול עובד בכל שלב, לא יודעים מה יהיה בבני אדם. אבל צריכים טיפול מרווח, כי הנוגדן ניתן כל החודש, במשך כל החודש לא מטפלים, בחודש אחרי זה רואים שיפור קוגניטיבי. אחרי שבועיים לא רואים שיפור. השיפור הקוגניטיבי תלוי בשורת אירועים שיתנהלו ברצף ובתזמון הנכון, כדי שנוכל לקבל את כל הביטוי שלהם. הוקמה חברת הזנק שקיבלה רישיון ממכון ויצמן, היא חתמה חוזה עם שלוש חברות, אחת מהן חברה שמפתחת תרופות ל-CNS. נחתם חוזה עם חברה בריטית שיצרה עבורנו נוגדן שהוא שונה מהנוגדן שמשמש לסרטן, כי יש דרישות אחרות. גם שלב החיים שונה, כך שייצרנו נוגדן שנתפר במיוחד לאלצהיימר. זה נעשה בתמיכה מסיבית של ERC, שגם הוסמכה על ידי קונסורציום של שוק אירופי ועל ידי הקרן הלאומית למדע, Israel Science Foundation ואיגוד תומפסון.

אלה סטודנטים, ארבעתם סיימו את דוקטורט, שתרמו משמעותית לעבודה שהצגתי. זה נעשה בשיתוף פעולה עם קבוצת עידו עמית, אסף ויינר והדס קרן-שאל, ושיתופי פעולה נוספים שלא הגעתי לדבר אליהם. כיוון שזו עבודה בת עשרים שנה, אני חייבת תודה להרבה סטודנטים לשעבר שחלקם עכשיו במוסדות אחרים בארץ ובעולם, גם במכון ויצמן.
מחיאות כפיים.

יש שאלות?

שאלה: מתי את חושבת שיהיה אפשר לממש את זה? או שזה בהרצאה הבאה...

פרופ' מיכל שוורץ: אני מעורבת בפיתוח, אבל זה מחוץ לשליטתי. אני יכולה להביא לו"ז כללי. נוגדן שנועד להגיע לבני אדם כבר מיוצר, זה שלב שמייצרים אותו בצורה כמותית תואם דרישות לשימוש בבני אדם, הוא עבר שלב אחד של ולידציה, צריך לעבור שלב נוסף, ההנחה שזה יקרה תוך שנה. אבל המחקר התרופתי ברובו הסתיים.

שאלה: האם מחלת הפרקינסון מאיצה את ההתקדמות של אלצהיימר. האם התרופות האלה יכולות להקל גם על פרקינסון?

פרופ' מיכל שוורץ: תרופות של פרקינסון שקיימות כיום אינן רלוונטיות לאלצהיימר. אם התרופות שדיברתי עליהן תעזרנה בפרקינסון? על סמך המנגנון אולי כן, אבל לא בדקתי. יש סיכוי, כי התרופה לא מוכוונת מחלה אלא מוכוונת מערכת חיסון.

שאלה: מה לגבי תופעות לוואי?

פרופ' מיכל שוורץ: במה שניתן היום לסרטן יש תופעות לוואי, כי זה עלול לעורר מחלות אוטואימוניות. בנוגדן שייצרנו פה לאלצהיימר, יש סיכוי לתופעות לוואי הרבה יותר קטנות, כי בסרטן תרופה ניתנת לעתים תכופות כדי לשמור כל הזמן על הרצף של נוגדן בדם, במקרה של אלצהיימר זו חשיפה קצרה, לאורך זמן רב לא צריך אותה, החשיפה מרווחת אז יש סיכוי לתופעת לוואי קלות יותר. הסיכוי שהוא שיהיו פחות תופעות, אבל הנבואה לא ניתנה לי...

שאלה: מה עושה התרופה הקיימת לאלצהיימר?

פרופ' מיכל שוורץ: התרופה היחידה שקיימת באלצהיימר, היחידה שיש לה אפקט לזמן קצר, זו התרופה שמעכבת אצטילכולין אסטראז, אבל לתקופה קצרה.

שאלה: באיזה שלב של אלצהיימר התרופה הזאת עוזרת?

פרופ' מיכל שוורץ: אני יכולה לומר רק מה שראינו בחיות מעבדה, נתנו נוגדן בשלושה שלבים. אחרי יצירת הפסולת ולפני ירידה קוגניטיבית, זה היה יעיל. כשהמחלה היתה בשלב מסיבי עם ירידה קוגניטיבית גדולה – עד 12 חודש השפעה היתה יעילה. כמה זה יתורגם לבני אדם, אני לא יודעת. כל עוד יש תאי עצב, אני מניחה שתהיה השפעה. כשיש תמותה מסיבית של תאי עצב, כנראה שלא. אבל זה כן יעיל גם בשלב חריף של המחלה.

שאלה: דיברת על אלצהיימר תורשתי וספורדי. במודלים של עכברים זה תורשתי. האם מצפים לפתרון גם בספורדי?

פרופ' מיכל שוורץ: זה נבדק בשני מודלים אצלנו וגם בחברה שאנו משתפים איתה פעולה. מכיוון שזה לא תלוי בסוג הפתולוגיה אלא במערכת החיסון, אני מניחה שזה יעזור גם בספורדי. תודה רבה.

