הארץ

בדרך לפריצת הדרך? חמישה מחקרים עם רעיונות יוצאי דופן

תרופות מאצות, אלגוריתמים לטיפול בדיכאון, עיכוב ההזדקנות, פירוק גבישים מסוכנים וייצור תאים לטיפול במחלות נוירולוגיות. חמש מעבדות מרחבי ישראל מציגות מחקרים חדשניים

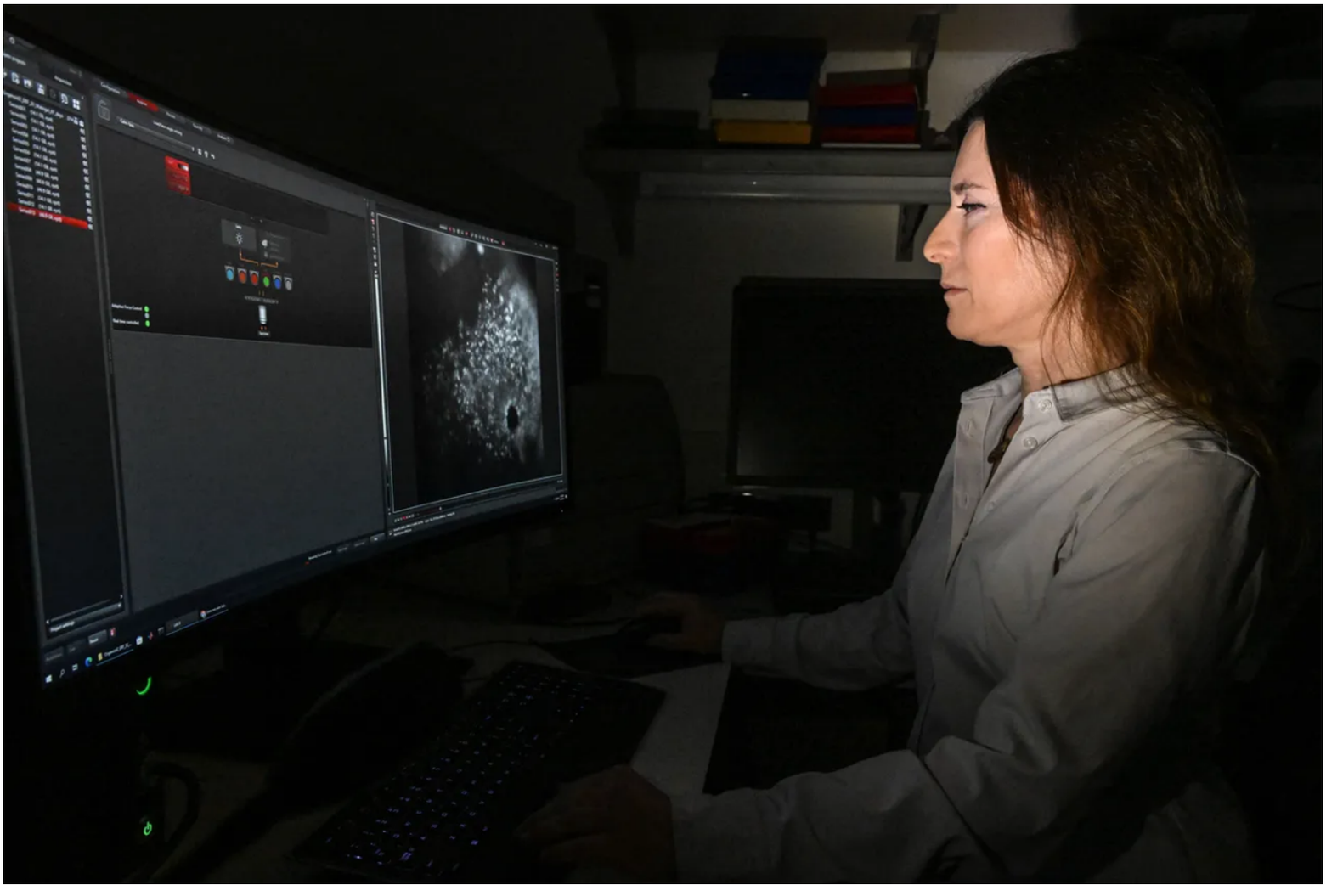
צילום: רמי שלוש ודוד בכר

גדעון לב

27 באפריל 2023

בעולם המחקר התבלטו בשנה האחרונה התפתחויות בחקר החלל ובבינה מלאכותית. אולם מדעניות ומדענים פועלים במגוון תחומים גדול. בחירה במשעול שמעטים הלכו בו עלולה להוביל למבוי סתום, אך גם מאפשרת מרחב פעולה יצירתי ומובילה לא פעם לתגליות חשובות.

חמישה חוקרים ישראלים צעירים בחרו תחומי מחקר חדשניים, שעשויים להביא לפריצות דרך שישפרו את איכות החיים של בני האדם בכל רחבי הגלובוס. הם צוללים למעמקי הים בחיפוש תרופות חדשות, מנסים להתמודד בצורה חישובית עם מגפת הדיכאון העולמית, מחפשים איך לעצור את תהליך ההזדקנות, מפענחים כיצד אורגניזמים פשוטים מפיקים גבישים שהמעבדות המשוכללות ביותר לא מצליחות לייצר ומטפלים במחלות מוח נדירות באמצעות תאי עצב מלאכותיים.



ד"ר שני שטרן. שילוב של מודלים חישוביים מסייע להבנת שינויי המתח בתאי

תאי גזע לטובת תאי עצב

ד"ר שני שטרן

ממעמקי היקום - אליכם למייל: כל מה שחדש בעולם המדע

הרשמה בקליק

רק אצל כ-15% מהפציינטים הסובלים מהפרעות נוירולוגיות כמו סכיזופרניה, פרקינסון, הפרעה דו-קוטבית או אוטיזם אפשר לאתר פתולוגיה גנטית ידועה. בשאר המקרים התשתית הגנטית שאחראית לחולי אינה ידועה. במקרים אלה קשה מאוד לבחון כיצד המחלה או התסמונת באה לידי ביטוי אצל בעלי חיים ולנסות לפתח עליהם טיפולים.

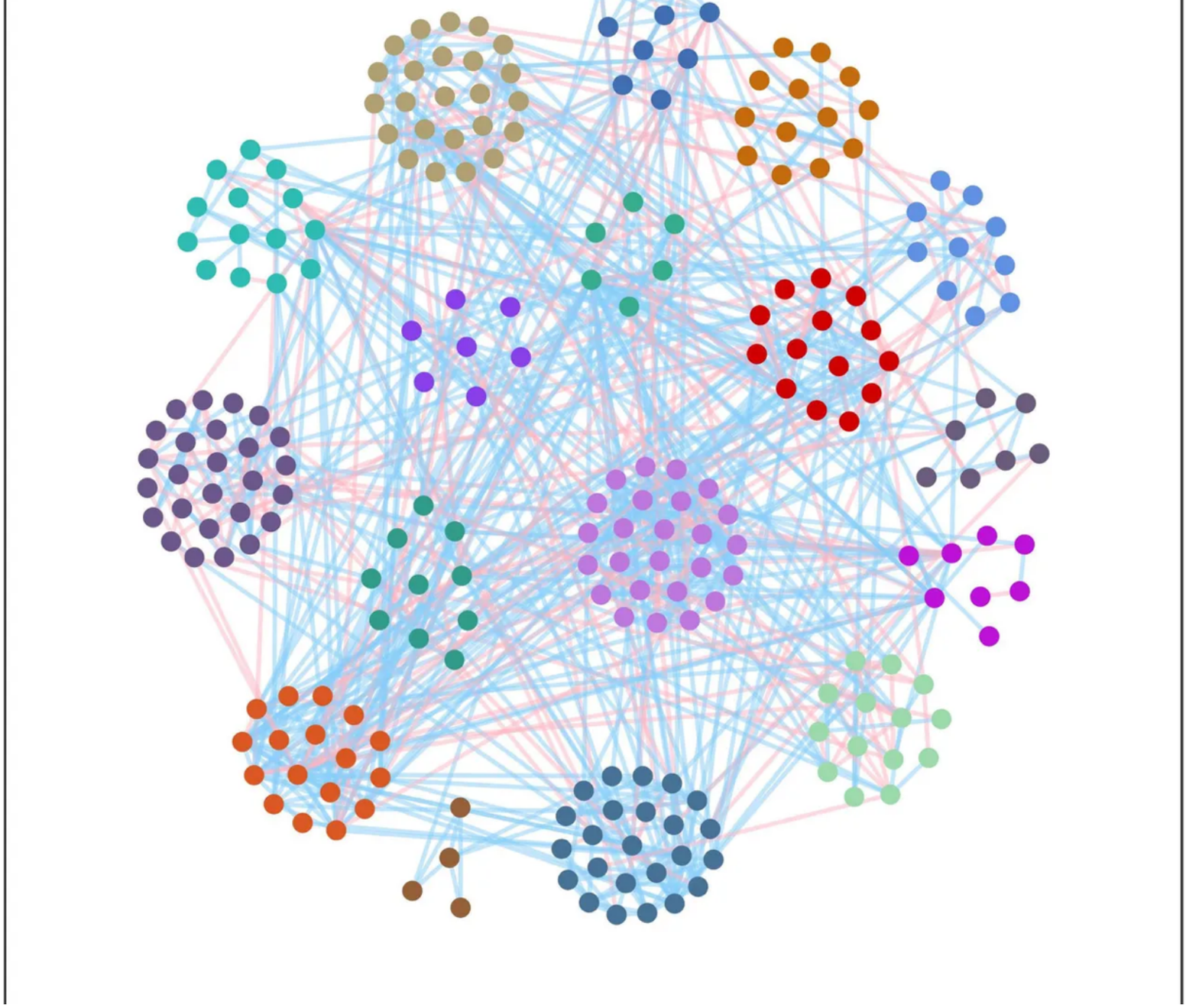
במעבדה של ד"ר שני שטרן מהחוג לנוירוביולוגיה באוניברסיטה חיפה מנסים לפתור את הבעיה באמצעות

תאי גזע מושרים. תאי גזע הם תאים פלוריפוטנטיים ("רבי פוטנציאל"), שיכולים להתפתח לכל אחד מסוגי התאים בגוף. תאים מושרים הם תאי גזע שנוצרו באופן מלאכותי, באמצעות תכנות מחדש של תאים בוגרים. שטרן ושותפיה במעבדה מנחים את תאי הגזע המושרים להתמיין לתאי עצב, שהדנ"א שלהם זהה לדנ"א של הפציינט שממנו נלקחו התאים הבוגרים. את התאים האלה ניתן לחקור.

שטרן ואנשי המעבדה שלה בודקים את תאי העצב בשיטה אלקטרופיזיולוגית. "התפקיד של נוירונים (תאי עצב) הוא לייצר שינוי מתח חשמלי. כך הם מתקשרים ביניהם. אנחנו אחת המעבדות היחידות בעולם שבודקות באמצעים אלקטרופיזיולוגיים את הפעולה של נוירונים אנושיים שמוינו מתאי גזע מושרים. בבדיקה אנחנו משלבים מודלים חישוביים להבנת שינויי המתח בתאי העצב של הפציינטים", מסבירה שטרן.

הארץ
הארץ עוד יותר
מהנה באפליקציה.
רק אומרים.
קדימה

החוקרים מצמידים אלקטרודה לתא בודד, פורצים את קרום התא ואז מודדים את המתח שיש בתא. הם בוחנים את השינוי הפונקציונלי בתאים בודדים, ברשתות נוירונים ובאורגנואידים של מוח, שהם מבנים תלת ממדיים, מעין מוחות בקנה מידה זעיר. על התאים, רשתות הנוירונים והאורגנואידים מנסים החוקרים תרופות קיימות ומאושרות וכן תרופות חדשות. "זו רפואה מדויקת ואישית", אומרת שטרן.



אנליזה לאפיון רשתות נוירונים שנערכה במעבדה של ד"ר שטרן. בעקבות הטיפול נוצרות רשתות הרבה יותר צפופות צילום: ד"ר אבירם שמן וד"ר אשוואני צודהארי

בנוסף לכך, המעבדה של שטרן מפתחת אלגוריתמים לחיזוי השפעת תרופות שמיועדות לסובלים מהפרעות פסיכיאטריות. "אנחנו מחפשים סמנים ביולוגיים בנוירונים שפותחו מתאי גזע מושרים ובדגימות דם, כדי לראות באמצעותם לאילו תרופות החולה יגיב", אומרת שטרן.

לדוגמה, במחקר שבו משתתפים אנשים שמאובחנים כסובלים מהפרעה 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", מסבירה שטרן. בשיטות שפיתחה החוקרת, אפשר לחזות את תגובת הפציינטים לליתיום בתוך ימים בודדים ובצורה אפקטיבית.

- פרסומת -

בהמשך מתכננת שטרן לחקור בשיטה דומה תרופות לטיפול

בסכיזופרניה. "לי יש רקע חישובי ובמעבדה שלי יש סטודנטים מרקעים מאוד מגוונים – ביולוגים, מהנדסים, רופאים – זה מאפשר לנו לעבוד בצורה מעמיקה ולהתקדם במהירות", אומרת שטרן. "אנחנו בונים אלגוריתמים של בינה מלאכותית לחיזוי השפעה של תרופות, וכבר הוצאנו כמה פטנטים על אלגוריתמים לחיזוי טיפול תרופתי".

שטרן מתמחה בפרקינסון, בהפרעה דו-קוטבית ובסכיזופרניה, אבל במעבדה שלה נערכים גם מחקרים על חולים שממוקמים על הקשת האוטיסטית. "כשחזרתי לארץ מפוסט-דוקטורט במכון סאלק פנו אלי הורים לילדים עם אוטיזם וביקשו שאעזור להם. לימדתי אותם את שיטות העבודה, והיום הם מגדלים בעצמם במעבדה את התאים של הילדים שלהם". אצל רבים מהסובלים מאוטיזם, בשלבי התפתחות ראשוניים ברחם תאי העצב מתפתחים במהירות רבה יותר מאשר אצל ילדים בלי אוטיזם. בשלב הבא, שבו תאי עצב רגילים מתפתחים לרשתות נוירונים, מזוהה הידרדרות בדגימות של הלוקים באוטיזם, שנלקחו במעבדה. אצל אוטיסטים יש רשתות פחות מפותחות. במעבדה של שטרן בודקים את השפעתן של תרופות קיימות, שחלקן לא

משמשות לטיפול בהפרעות מוח, על תאי עצב שהופקו מילדים על הקשת האוטיסטית באמצעות תאי גזע מושרים. החוקרים מחפשים דרך להאט את התפתחות תאי העצב בשלב הראשון ולחזק את הרשתות בשלב השני. "שלושה זוגות הורים מגיעים אלינו כמה פעמים בשבוע, והם עושים את הניסויים על התאים ואת האנליזות. יחד איתם אנחנו מחליטים אילו תרופות לנסות".

ד"ר דביר גור עם דגי זברה במכון ויצמן רחובות. מנסה לפענח את המנגנון שבאמצעותו יצורים קדמונים גוברים על מפעלי היי-טק מתקדמים בייצור גבישים מולקולריים צילום: דוד בכר

סודות הגבישים המולקולריים

ד"ר דביר גור

גבישים מולקולריים אחראים לרבים מהצבעים ומהתבניות שקיימים בעולם החי. היכולת של בעלי חיים רבים לתקשר זה עם זה, להסוות את עצמם ואפילו לראות תלויה ביכולתם לשלוט ביצירת הגבישים האלו. 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 הסוד שמעניק לבעלי חיים יתרון כה משמעותי.

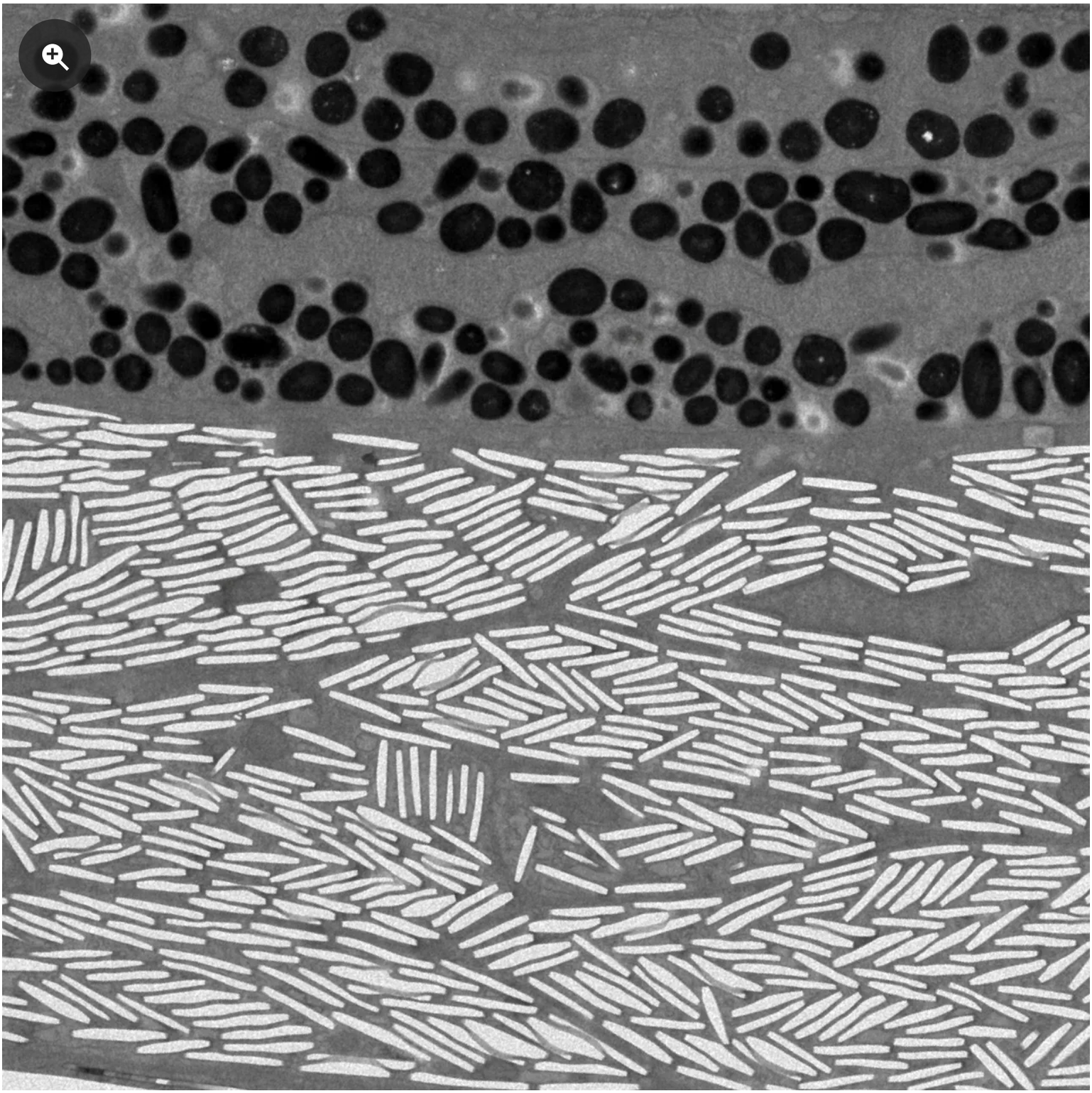
גבישים מולקולריים מורכבים ממולקולות אורגניות פשוטות שקיימות בגוף, כמו חומצות הגרעין שמרכיבות את הדנ"א. בגביש המולקולות מסודרות במבנה מחזורי, ולכל אחת מהן יש מיקום מדויק. מינים רבים של בעלי חיים, שבהם זיקיות, סרטנים, דגים, נחשים ואפילו יצורים חד-תאיים, מייצרים גבישים מסוג זה, אומר גור, רק מיעוט מהיונקים מייצרים גבישים מולקולריים לתועלתם. בעיניים של נמיות, למשל,

יש גבישים שמאפשרים להן לראות טוב יותר בלילה. פרימאטים, לרבות בני אדם, אינם מייצרים גבישים מולקולריים בדרך כלל. כאשר הם נוצרים בכל זאת מתפתח בגוף מצב פתולוגי, כמו אבנים בכליות או שיגדון (גאוט).

- פרסומת -

קיומם של גבישים מולקולריים בגופם של בעלי חיים ידוע זה שנים רבות, אבל 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 דנ"א או רנ"א בתאים רגילים. המחקר שלנו עוסק בפענוח המנגנון שבאמצעותו יצורים קדמונים גוברים על מפעלי היי-טק מתקדמים בייצור מדויק של גבישים אלה".



תאי פיגמנט שחורים ליד תאים עתירי גבישים מולקולריים בקשתית העין של דג זברה. פרימאטים, לרבות בני אדם, אינם מייצרים גבישים מולקולריים. כאשר הם נוצרים מתפתח בגוף מצב פתולוגי צילום: ד״ר זהר אייל וד״ר סמדר זיידמן

כיוון מחקר נוסף במעבדתו של ד"ר דביר גור הוא שימוש בתובנות מתחום המחקר הביולוגי כדי לפתח ולייצר דור חדש של חומרים מתקדמים. "אנחנו רוצים ללמוד מאותם יצורים איך לייצר בעצמנו גבישים עם תכונות אופטיות או מכניות משופרות. למשל, גבישים בעלי תכונות אופטיות ייחודיות של החזרת אור, כמו אלה המצויים בגופם של מיני דגים רבים, יכולים להוות תחליף יעיל ובריא יותר למוצרי קוסמטיקה ומזון ולמכשירים אופטיים שונים, שכיום רבים מהם מכילים מתכות כבדות כדי שיוכלו להחזיר אור. מתכות כבדות מזהמות את הסביבה ויש להן השפעות שליליות על הבריאות. אנחנו רוצים למצוא תחליף בר קיימא ובטוח לשימוש".

למחקר יש גם היבט רפואי, ממשיך גור. "מיליוני בני אדם ברחבי העולם סובלים מאבנים בכליות ומגאוט. מחלות אלו נגרמות כתוצאה מיצירה ספונטנית וחסרת שליטה של גבישים בגופם. מכיוון שבעלי חיים רבים יכולים לשלוט הן

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

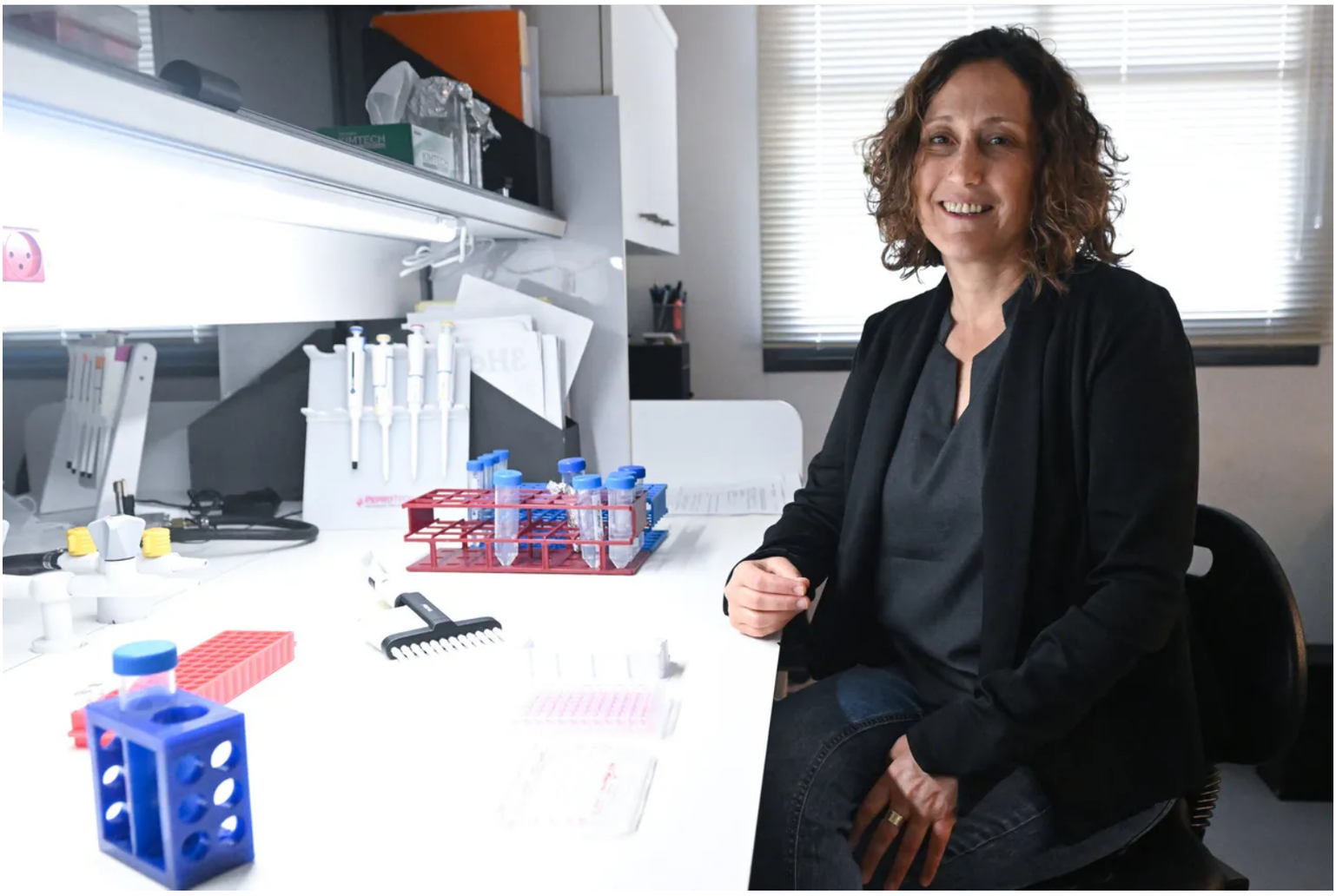
לימפוציטים מזדקנים

ד"ר נגה רון-הראל

לימפוציטים (תאי דם לבנים) מסוג T הם הזרוע התאית של מערכת החיסון האדפטיבית. הם מזהים זיהומים ונאבקים בהם, ודואגים לתחזק את מערכות הגוף, כולל המוח, ולשמור על תפקודן התקין. אחד ממאפייני ההזדקנות הוא ירידה בתפקוד הלימפוציטים, המובילה לעלייה בשכיחות של מחלות זיהומיות וסרטן ולירידה ביעילותם של חיסונים. ד"ר נגה רון-הראל מהפקולטה לביולוגיה בטכניון מתמקדת בתחום מחקר חדש, המכונה "אימונומטבוליזם", שמתמקד בבקרה המטבולית על פעילות מערכת החיסון והלימפוציטים בפרט. "לימפוציטים הם מהתאים שהכי נפגעים בזקנה, 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 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 מסתובבים 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 מסיבי בפעילות המטבולית של התא. "מחקרים שלי ושל

אחרים הראו שתאים זקנים לא יכולים לעשות את השינוי המטבולי באותה מהירות", אומרת רון-הראל. "עם הידע הזה פתחתי את המעבדה שלי, שמתמקדת בהבנה למה זה כך".



ד"ר נגה רון הראל. לירידה בפעילות של הלימפוציטים עם ההזדקנות יש השלכות הרסניות על הגוף כולו צילום: רמי שלוש

לא רק התא עצמו מזדקן, גם בסביבת התא חלים עם השנים שינויים שמשפיעים על תפקוד הלימפוציטים. רון-הראל מצאה, למשל, שעם ההזדקנות סביבת התאים בטחול הופכת לרעילה בשל הצטברות חומרים שהיו אמורים להיות מסולקים. "לימפוציטים לא מתפקדים משפיעים

לרעה על כל הגוף. אם נגלה מה גורם להם לא לתפקד, זה יאפשר לפתח התערבויות רפואיות", אומרת החוקרת. בין היתר מנסה מעבדתה, מהבודדות בעולם שחוקרות בקרה מטבולית בהקשר של הזדקנות תאי מערכת החיסון, לבדוק דרכים לפרק את החומרים המזיקים בסביבת התא או לספק ללימפוציטים חומרים שיעזרו להם לפעול גם בסביבה לא טובה מבחינתם. הפרויקט של רון-הראל זכה לאחרונה במענק ERC של האיחוד האירופי, כדי לבחון אם התערבות במסלולי הזדקנות בבלוטות הלימפה ובטחול עשויה "להצעיר" את מערכת החיסון כדי לבלום מחלות רבות האופייניות לגיל המבוגר.

- פרסומת -

הסרת פטרת ציפורניים ברגליים

עם הלייזר היחיד המאושר ע"י FDA

עם הלייזר היחיד המומלץ ע"י רופאי עור לטיפול יסודי בפטרת ציפורני הרגליים באחריות

lp.contact.org.il

פתח

מחקר חישובי ודינמי בדיכאון

ד"ר חנה קרן

- פרסומת -

הסרת פטרת ציפורניים ברגליים

עם הלייזר היחיד המאושר ע"י FDA

עם הלייזר היחיד המומלץ ע"י רופאי עור לטיפול יסודי בפטרת ציפורני הרגליים באחריות

lp.contact.org.il

פתח

מאות מיליוני אנשים בעולם מאובחנים כסובלים מדיכאון קליני, אבל היום אין מדדים כמותיים ומדויקים מספיק כדי לאבחן דיכאון או בעיות רגשיות אחרות וכדי לאפיין אותם ולעקוב אחריהם. אחד האתגרים הגדולים במחקר המתמקד בתחום הוא פיתוח מדדים כמותיים מדויקים אישיים, אך גם

רציפים ואובייקטיביים, שאופייניים להפרעות רגשיות שונות. ד"ר חנה קרן מהפקולטה לרפואה על שם עזריאלי באוניברסיטת בר אילן מנסה להבין באמצעות מודלים מתמטיים ואלגוריתמים מתחום ההנדסה כיצד אותות של המוח והגוף מאפיינים רגשות, כדי לפתח מדדים כמותיים של "מצב רוח". "יש למדע כוח חישובי גדול ואפשרות לנתח נתונים מאוד מורכבים ולעשות אינטגרציה שלהם. אני מקווה לגייס את הכלים האלה כדי לעזור לפתור שאלות מתחום בריאות הנפש", אומרת החוקרת.

- פרסומת -

הסרת פטרת ציפורניים ברגליים

עם הלייזר היחיד המאושר ע"י FDA

עם הלייזר היחיד המומלץ ע"י רופאי עור לטיפול יסודי בפטרת ציפורני הרגליים באחריות

lp.contact.org.il

פתח

בדוקטורט שלה, שכתבה בטכניון, התמקדה קרן בחקר רשתות נוירונים ושאלה כיצד ניתן להשתמש באותות חשמליים כדי לשנות את דפוסי הפעילות שלהן. בהשתלמות הפוסט-דוקטורט היא עברה לטריטוריה לא מוכרת והצטרפה למחלקה למחקר פסיכיאטרי של המכון הלאומי לבריאות הנפש (NIMH) בארה"ב. "כולם סביבי היו פסיכולוגים קליניים או פסיכיאטרים, ואני הגעתי מעולם של הנדסה", היא מספרת. "זה לא מעבר פשוט, הוא גם פוגע בקשרים שלך, ביכולת לפרסם הרבה מאמרים. אבל היה לזה ערך גדול".

במעבדה בצפת מתכננת קרן ניסויים שבהם יושפע מצב הרוח של נבדקים, שחלקם מאובחנים כסובלים מדיכאון בדרגות שונות, תוך שהם משחקים משחקי מחשב או נמצאים במערכת של מציאות וירטואלית. בעוד הנבדקים משחקים או בזמן הסיור שלהם בסביבה הווירטואלית נמדדים נתונים כמו קצב הלב או הבעות הפנים שלהם. בחלק מהניסויים הנבדקים שוהים בתוך מכשיר fMRI או חובשים חיישנים על הקרקפת, שמודדים את פעילותם המוחית. הנבדקים גם מדווחים על מצב הרוח שלהם.

ד"ר חנה קרן במעבדה בצפת. "הניסויים שלנו אולי יגיעו בסוף לקליניקה, כך שמתוך האינטראקציה עם הסביבה הווירטואלית הפציינט ילמד איך לשפר את הרגשתו לאורך זמן" צילום: רמי שלוש

הניסויים בנויים בשיטה הנדסית שמכונה "חוג-סגור" – תוך כדי המשחק או החוויה בסביבה הווירטואלית המערכת מחשבת מדדים גופניים של הנבדק ומגיבה אליהם בזמן אמת, תוך ניסיון לשפרם או לייצבם באמצעות שינוי הסביבה והחוויות. "הניסוי לא מציג את אותה סביבה לכל נבדק. הסביבה אקטיבית", אומרת קרן. "היא לומדת את הנבדק ומשתנה כדי לנסות ליצור התנהגות מסוימת ומצב רוח מסוים. כך אנחנו מקווים שנוכל להבין מה מאפיין מצבי רוח,

מהם הגבולות והדינמיקה של מצבי רוח ומה מאפשר את יציבותם ואת השונות שלהם".

פסיכיאטריה חישובית היא תחום חדשני ואינטרדיסציפלינרי במיוחד. כך עובדים במעבדה של קרן מהנדס מכונות לצד פסיכולוגית ופסיכיאטר. "הניסויים שלנו אולי יגיעו בסוף לקליניקה, כך שהאינטראקציה עם המשחק תלמד איך לשפר את ההרגשה לאורך זמן", מסכמת קרן. "התקווה שלי היא שהשיטות שאנחנו מפתחים יוכלו יום אחד לעזור בטיפול קליני בדיכאון, שיהיה אינדיווידואלי, דינמי וחישובי".

כימיה חדשה בלב ים

ד"ר טל לוצאטו-כנען

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

נגיש, כמו תיבת אוצר בקרקעית האוקיינוס".

ד"ר טל לוצאטו-כנען. החוקרים נוטלים דגימות של אצות פעם בחודשיים, כדי לבדוק את השינויים העונתיים בהרכב הכימי צילום: רמי שלוש

החוקרת וצוותה מתמקדים באצות, שאותן הם אוספים בצלילה גם מעומק של 30 מטר. "אלה יצורים נייחים שחייבים להתגונן. מנגנוני ההגנה של אצות הם בחלקם הגדול כימיים", אומרת לוצאטו-כנען. החומרים הכימיים שמופקים מאצות יכולים לשמש ליישומים מגוונים מאוד – החל בתרופות אנטיביוטיות, דרך דשנים עשירים ועד הפחתה של כמות גז החממה מתאן שמייצרים חיידקים

בקיבות של מעלי גירה. תמצית שמופקת מאצה מסוג אספרגופסיס טקסיפורמיס, שלוצאטו-כנען חוקרת במעבדתה, יודעת לצמצם את כמות המתאן במערכת העיכול של פרות.

איסוף האצות למחקר אינו עבודה מובנת מאליה. "גם בצמחי מרפא, השמאנים והמרפאים המסורתיים ידעו תמיד שצריך לאסוף אותם בעונה הנכונה כדי להפיק את החומרים החשובים. בים 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 לוצאטו-כנען.

רכשו מינוי ותוכלו לשלוח כתבות במתנה לחברים
לרכישה
×

[illegible] כימיים שמהם מסנתזים נגזרות משופרות [illegible] לוצאטו-כנען. "כיום