

צהריים טובים לכולם. ברוכים הבאים להרצאתו של ד"ר יעקוב חנא.

אין פלא שהגעתם כי באמת היום הרצאת הפתיחה של העונה, כוכב עולה, ד"ר יעקוב חנא מהמחלקה לביולוגיה מולקולארית. יעקוב עשה את הדוקטורט שלו, כפול, הוא רופא והוא סיפר לי אנקדוטה משפחתית: יש לו 3 אחיות, כולן רופאות, מעניין מה אתם מדברים בסעודות המשפחתיות... אבל לא רק שהוא רופא אלא הוא במהלך לימודי הרפואה בהדסה סיים אותם בהצטיינות, התחיל PhD אצל עופר, ופוסט דוקטורט וחזר אלינו לפני 3 שנים ובאמת שמו הולך לפניו, תכף תראו גם את כל ההישגים המאוד יפים שהוא כבר הספיק לעשות בזמן מאוד קצר. אז יעקוב, תודה שהגעת והבמה שלך.

### ד"ר יעקוב חנא:

צהריים טובים. תודה רבה על ההזמנה, תודה על ההקדמה, תודה באמת שבאתם ביום גשום שכזה. אני שמח להיות פה ובמהלך ה-40 דק' הבאות לעבור באופן מאוד-מאוד-מאוד כללי על הכיוון של התחום שלנו, של המילה הגדולה הזאת של תאי סנסס, אולי ננסה להתקדם, אולי לאן אנחנו רוצים שהוא יתקדם, והחלק הקטן שלנו של המעבדה שלי, מפה ומשם אנחנו נראה איך זה מתקדם בקונטקסט של המאמץ של התחום שלנו של תאי גזע. אז כמו שאתם יכולים לתאר לעצמכם, אחת הבעיות או האתגרים של חברה מודרנית בזמננו זה שאנחנו נשריין לכם את החיים... היום אנשים חיים הרבה יותר שנים מאשר לפני מאה שנה ויותר, ולא רק זה, הדרישה לאיכות חיים גבוהה מאוד עלתה. אנשים רוצים לשחק טניס ולטייל ולטפס בגילאים מאוד מתקדמים וזה מצוין; זה יצר אתגרים לחברה המודרנית. אנחנו חולים במחלות חדשות שלא היו כ"כ קודם, כמו פרקינסון, אי ספיקת לב, שחיקת מפרקים, סרטן, והרבה דוגמאות. אחד הפתרונות לאתגרים האלה זה לייצר מקורות להחלפת רקמות, שתהיה רגנרציה. אפשר להחליף איברים ורקמות חולות, והבעיה בחברתנו זה איך אפשר להגיע למקור נגיש שבקלות יהיה אפשר להשיג רקמות בטוחות להחלפת איברים. זה לא אתגר רק של החברה המודרנית אלא גם בתמונה הזאת, זה מעיין הנעורים של האנשים: מבוגרים, חולים, באים ורוצים להתרחץ במי מעיין הנעורים והם יוצאים מהצד השני מאוד צעירים, רעננים וערומים...

בעצם שאלת תאי הגזע היא בעצם ריכוך של השאלה המהותית: איך בן אדם נוצר? מעיין הנעורים שלנו בעצם זה איך עובר נוצר ואיך הוא מעביר את החומר הגנטי שלו מדור לדור. אנחנו מנסים להבין איך כולנו נוצרים מתא אחד. אחרי ההפריה בין תא זרע והמפגש בין תא זרע לביצית נוצר עובר חד-תאי, זיגוטה. העובר הזה, התא האחד, מתחיל להתחלק ומאוד מהר מתחילים שינויים מאוד דרמטיים ששולטים על התפתחות העובר. הוא הופך מתא אחד למספר תאים, נוצר חומר מ-32 עד 34 תאים והוא יודע להשתמש ברחם, ולאחר מכן מתחיל להיות העובר השלם והרקמות שמחוץ אליו. אגב, יש את התאים הדקים האלה שהם יתנו אחר-כך עוד פעם זרע וביציות אצל העובר, ובדור הבא המעגל הזה נסגר ככה. השאלות הביולוגיות שלנו מנסים להבין איך התפתחות המוקדמת של העובר עובדת, מה הרגולציה, ואנו חושבים שאם נבין אותה נוכל באופן מושלם, או קרוב למושלם, נוכל לחקות את התהליך הזה בצלחת פלסטיק. זה התמונה הגדולה.

למה עוברים לצלחות פלסטיק מחוץ לעובר? זה הממצא המדהים, שאם לוקחים עובר מוקטן,

בשלב של 32-34, זורעים אותו, ופה מדברים בהתחלה על עכבר, זורעים אותו בתנאים מסוימים בצלחת, אפשר לייצר תאים רב תכליתיים, או תאי גזע נקרא לזה, עובריים. התאים האלה הם מאוד מעוררי עניין כי יש להם את היכולת, באופן רנדומלי, לייצר את כל סוגי התאים שנמצאים בגוף, ולכן נורא נורא מעניינים כי אולי הם יכולים להוות תחליף או מקור לרקמות! מה שכל-כך טוב בהם הוא שאנו יכולים לגדל אותם בכך שהם יתחלקו כמעט באופן אינסופי; אפשר לגדל אותם בצלחות להרבה זמן ואפשר לעשות אטרובציות, לגרום להם לצאת מהמצב ההתחדשות הזה, ולייצר את העור, המוח, מפריש האינסולין וכו'.

את תאי הגזע העובריים בעכבר גילו בשנות ה-80, תחילת 84' נדמה לי, ו-15 שנה אחרי זה הניסוי הצליח גם בבני אדם, בתנאים אחרים, אבל גם בעוברי אדם אפשר בשלב מוקדם לזרוע אותם ולייצר HUMAN ES שיכולים להתמין לכל תא בגוף. אני רוצה לשכנע אתכם שהשימושים האפשריים והמסלול הארוך של תאי גזע לא רק חשוב להשתלות תאים והחלפת איברים אלא בעצם יכולים להיות הרבה שימושים אחרים מעבר למה שרשמתי. טיפולי פוריות – יכולים להועיל להם אולי, לחקור מחלות גנטיות בבני אדם בעזרת תאי גזע וגם להשתמש בהם כפלטפורמה לגילוי תרופות.

אדגים: החזון של תאי גזע, אם אתרגם אותו, יצר את החלום של רפואה מותאמת אישית בעזרת תאי גזע. למשל, חולה עם פרקינסון שצריך תאים עם דופמין או חולי סוכרת שצריך תאים מפרישי אינסולין. החלום לייצר תאי גזע עובריים, למינם למה שהוא צריך ולהשתיל אותם בחולה. אבל יש בעיה: הם לא זהים גנטית לחולה. לא פתרנו את הבעיה שאם אנו רוצים להשתיל איבר הוא צריך להיות זהה גנטית למושתל; אחרת איך נתאים רקמות? סטרואידים וסיבוכים וזה בעייתי, בנוסף לבעיות אתיות שמשתמשים בהם בתאי גזע ואזכיר זאת עוד מעט. לכן, הרצון לייצר התאמה גנטית לחולה דחף לחשוב איך אפשר אולי לייצר תאי גזע מהחולה עצמו. הפיתרון בא בביולוגיה בסיסית מולקולארית. אם נחשוב, בגוף שלנו, ההבדל בין התאים הוא לא ב-DNA. יש לכל אדם גנום אחד, כל ה-DNA אותו דבר אצלי. ההבדל הוא שבעצם בכל תא בגוף שלנו יש 6 מטר של DNA, אבל הוא ארוז בצורות שונות. זה לא נקרא גנום אלא אפיגנום, בקרה אפיגנטית, ויש לנו בעצם גנום אחד והרבה אפיגניות. האפיגנטיקה זה מדע שחוקר איך סלילי ה-DNA מאורגנים. לכל תא יש אפיגנום אחר. אפשר לחשוב על זה בתור משפט חסר פיסוק, ולפיסוק שמכניסים אליו יש משמעויות אחרות. אותו דבר ב-DNA שלנו, במקום שהוא סגור הגנים לא מתבטאים; במקומות פתוחים הגנים האלה פתוחים. לפני שישים שנה, וודינגטון, תיאר את חד התא הראשון בהתפתחות כמעין כדור שעומד למעלה ויש לו פוטנציאל גדול בלתי מוגבל והוא יכול להתחיל להתמין או להידרדר על המדרון הזה ותוך כדי התא מחליף את האפיגנום שלו בהתאם לסוג התא. השאלה המהותית הייתה: האם השינויים האלה שתאים לובשים בזמן התפתחות הם בלתי הפיכים או לא? האם אפשר לקחת תא ממוין ולהחזירו אחורה לגמרי? והפיתרון הוא פריצת דרך, היא הייתה בעצם בהצלחה של שיבוט, אם זה שיבוט מצפרדעים בהתחלה אצל ג'ון גורדון שקיבל את הנובל לפני שנה, אחרי זה בכבשים, כלבים...

השיבוט לא היה מטרתו לייצר צבא של שיבוטים. קודם כול להראות שאם לוקחים מצד ימין פה רק את ה-DNA של תא עור ולהכניסו לביצית ממקור אחר, שהיא ריקה, מוציאים את

ה-DNA מהביצית ובעזרת המיקרוסקופ מכניסים את ה-DNA וזה גורם בהצלחה לייצר ייצור שלם. כלומר, אפשר למחוק את כל הסימנים ולייצר פוטנציאל. זה קצת שינה את החשיבה איך להגיע לאישית... המחשבה הייתה – בוא ניקח תאי עור, ניקח רק DNA, נכניס לביצית ריקה ונייצר עובר מוקדם, לא יצור שלם, ומהעובר הזה נוכל להפיק תאים שאולי נשתילם בחזרה לחולה הזה. וכך זה יכול להיות מקור של תאי גזע זהים לגמרי לחולה.

אבל ישנה עוד בעיה, ישנו עוד סיבוך: תהליך השיבוט באופן כללי הוא מאוד מאוד לא יעיל, יש בעיות אתיות. יש בעיות איך נשיג ביציות מבני אדם. זה ביציות מנשים שצריך לתת להן טיפולי הורמונים, טיפולים מסובכים, לפעמים מסוכנים... יש גם כאלה שיגידו שבעצם זה שאנחנו מתחילים לייצר עובר מוקדם זה כאילו אנחנו בעצם יוצרים חיים חדשים ואז הורגים אותם ומסיימים אותם – בכנסיה הקתולית יש בעיות עם זה, ולצד פוליטיקה גם כן, אנשים תופסים קצת טרמפים על סוגיות כאלה אבל יש כאן שאלות אתיות: מה זה עובר ומה עושים...? אבל אני חושב שבסופו של דבר הבעיה בשיבוט זה בעצם חוסר היעילות שלו והקושי באמת להפוך אותו לשיטה שהיא מאוד שימושית. אבל מדענים שאלו שאלה בסיסית עוד יותר: אוקיי, הביצית יודעת לעשות את זה, מה יש בביצית שיודע להפוך תא ממין חזרה למצב תאי גזע? ופריצת הדרך, זה כבר 2007, מיפן, שהוא גם קיבל את הנובל עם זה שהצליח בשיבוט לפני שנה, והם אמרו, הצליח למצוא שיש 4 גנים, 4 חלבונים שבד"כ מתבטאים בביצית ואם מבטאים אותם בשיטות הנדסה מסוימות אפשר להפוך תא עור לתא גזע רב תכליתי. קוראים לזה לא מהעובר אלא מושרה. תא רב תכליתי מושרה. בקצרה, iPSC. זה תאי עור שטוחים שמגדלים אותם, אחר כך יש מושבות, תאי גזע בעכבר הם מאוד יפים, בוהקים ויש תמונה... אז כל מושבה כזו זה צבר של הרבה תאים, והמבחן הוא בשביל לראות שהתאים האלה יודעים לייצר רקמות... אם לוקחים תאי גזע כאלה, אפשר לסמנם בירוק פלורוסנטי ובעצם להזריק אותם לתוך לצטוסיט של עובר אחר שמתפתח ולייצר עכבר אורח וגם תאי ה-IPS שהזרקנו ואז משתילים אותם בחזרה אצל אם פונדקאית. זה אנחנו עושים במעבדה, יש לנו כל הציווד, כמו של טיפולי פוריות: מיקרוסקופיה עדינה, מצד שמאל תראו מזריקים את התאים אחד אחד לתוך החלל, נותנים להם להתפתח, וכך אפשר לייצר עכברים ירוקים. כלומר, התא הזה הוא תא עור שהתחלנו, יצרנו תאי גזע, הזרקנו אותם תחת המיקרוסקופיה המתקדמת ואפשר להגיע לעובר שלם. כלומר, הצלחנו לעקוף מה שהביצית עושה ולגרום להם, לשחזר בעצם את האפקט של תאי גזע ולפתור הרבה בעיות אתיות.

עכשיו, נסתכל בוידאו איך זה נראה, אני 7 שנים עובד על זה וכל פעם אוהב להסתכל על זה מחדש. תראו את תאי העור פה מתחלקים, אחרי שמבטאים את הפקטורים ואחרי זה באופן רנדומלי פתאום מושבה מופיעה פה. הופס, רואים את המושבה ככה עגולה... אפשר אחרי זה להרים אותם ולייצר מה שדברתי. כך תהליך של IPS נראה כשעובדים במעבדה. למרות שזה מדהים אבל זה ריאקציה ביולוגית שאפשר להבין אותה ולחקרה לעומק ובזה המעבדה שלי מנסה לעבוד. אנו שואלים מה, איך ולמה של IPS: איך התהליך הזה עובד? איך אפשר לקחת תא ממין שיש לו DNA ולפתוח אותו ולסגור את ה-DNA שלו בצורות מיוחדות בשביל לחזור כל הדרך אחורה? מה האנזימים בדיוק שעושים את התהליך הזה? רצייתי לשאול למה זה עובד בכלל? איך אפשר לקחת תא ממין ופתאום להדליק את התוכנית העוברית הזאת? האם זה אומר שבאופן כללי כל תא בגופנו יש לו קוד שאם אשים 4 גנים כאלה אקבל כבד, 4

אחרים אקבל תא גזע, או שאולי זה אומר שזה משהו מיוחד, כמו איפוס, לעשות ריסטרט למחשב שאפשר פשוט בכל תא להדליק את התוכנית הזאת? זה שאלות אולי קצת תיאורתיות ופילוסופיות טיפה. דבר נוסף אנו מנסים להבין, אם נחזור לעובר: מה הדמיון בין התהליך הזה שדברתי איתכם בצלחת לבין המעגל הראשוני בעובר שדיברתי עליו? האם עקרונות שאנו נלמד בצלחת גם משתנים בתוך העובר? ולהיפך: האם עקרונות ההתפתחות שחלקם אנו מכירים מהעובר, מה יקרה אם נשים אותם בצלחת? האם ישפרו את התהליך ואת החיים וכו'?

אדגים לכם אחד הדברים שהעסיקו אותנו הרבה, עבודה של 3 סטודנטים מאוד מוכשרים, יואב קרייס, שי גאולה ואסף, שאלו למה התהליך של יצירת IPS בעכבר וגם באדם הוא מאוד לא יעיל והוא מאוד רנדומי? למשל, בסרט הזה יש לנו עכברים, כל התאים מסומנים באדום וכשתא גזע נוצר הוא הופך להיות צהוב. ראו איך התאים מתחלקים, מתחילים לראות את האדום, יוצרים מושבות קטנות אבל כמעט ואין צהוב. ובסוף אתם רואים איזה צהוב פה, מושבה אחת קטנה. התהליך מאוד לא יעיל, אי אפשר לחזות איזה תא יצליח מראש, דבר שמקשה עלינו לחקרו. מה שהם גילו שיש חלבון מסוים שמתבטא בכל תאי הגוף אבל כמעט ולא מתבטא בעובר, ואם מורידים אותו ומוציאים אותו מהתהליך מקבלים תהליך מסונכרן והחלטי, דטרמיניסטי. פה תראו איך כל האדום הפך להיות צהוב. התאים מתחלקים, אדום מתחיל להופיע, ואיך כולם ביחד כמו מקהלה מדליקים את הצהוב ביחד. וזה מאוד מרגש אותנו במעבדה כי פה תראו בתמונת ההגדלה של מושבה-מושבה איך הם כולם ביחד בימים שונים בצהוב... זה מאוד מרתק אותנו כי קודם כול מבחינה יישומית זה מאוד חשוב לייעל את התהליך בסדרי גודל וזה מאפשר לנו לקצר אותו. אנחנו גם כעת בודקים אם לתאים יש פחות טעויות, מבחינת ביולוגיה זה מאפשר לנו לחקור איך התהליך הזה עובד. אני אמרתי לכם שעכשיו תוך 8 ימים התהליך הזה נגמר. כל התאים 100% מצליחים, וזה מאפשר לנו להבין איך עכשיו כל יום התהליך עובד. זה לוקח 8 ימים, קוראים לזה פרויקט חנוכה... [צוחקים]. כל יום רוצים לראות איך ה-DNA נפתח ונסגר כדי להבין ברזולוציה מאוד גדולה, ואני רוצה להבין מה עבר על התא בשביל להגיע. זה לא התאפשר עד כה בשום מערכת ואנו מתרגשים מזה. לאט לאט חוזרים לעבודות ישנות – איך אפשר להראות פיתוחים של תאי IPSC. בפוסט הדוקטורט שלי רציתי להדגים את הפוטנציאל, החלום היישומי של IPSC במחלות. עשינו הדגמה בעכברים שיש להם אנמיה חרמשית, זה גורם למחלה בתאי הדם הנפוצים, נפוץ באפריקה, ולעכברים האלה יש מוטציות שהם מאוד חולים. לקחנו תאי עור מהזנב, שמנו אותם בצלחת, הכנסנו את ה-4 פקטורים האלה כדי לייצר IPSC והם מייצרים IPSC גנטית בדיוק לעכבר. כך אנחנו מייצרים בעזרת הנדסה גנטית DNA כדי להחליף את המוטציה, את הגן הפגום, להכניס גן תקין ומה-IPSC המעודכנים לייצר מה עצם בצלחת או תאי דם, תאי גזע של דם ולהשתילם בתוך העכבר החולה ולעקוב אחרי ההזרקה, ההתפתחות, המחלה שלו. באמת ראינו בצורה מאוד ברורה, 80% ריפוי לאורך זמן של העכברים האלה, שהתאים באמת מאוד, וצריך לקדם את זה.

אבל הדרך עדיין ארוכה. יש הרבה אתגרים בשביל לתרגם את זה לאדם. הידע שלנו עדיין מאוד מוגבל בשביל לייצר תא מסוים מאוד יעיל ומאד נקי. כלומר, תאי אינסולין שאנו רוצים, תאי בטא בלבלב, בשביל לייצרם לתאי גזע יש לפתח פרוטוקולים שלא רנדומית נקבל אחוז אחד של תאים וגם באיכות לא כ"כ מוצלחת אלא כל תא בעצמו צריך לפתח פרוטוקולים של

כל התחום איך לפתח בצורה יעילה סוגי תאים ממוינים בצורה נקייה ובטוחה, וכך צריך ללמוד הרבה סוגי תאים וכל פרוטוקול לגופו ויש הרבה התפתחויות בשנים האחרונות.

דיברתי קצת על המאמצים שבשביל לפתח תאים IPSC והשתלות והחלפת רקמות אבל המאמצים האלה מאוד תורמים לפתח אספקט מאוד חשוב נוסף, וזה להשתמש בהם לחקור מחלות בבני אדם. עם כל הכבוד לעכברים ואני מאוד אוהב מחקר בעכברים, אבל עכבר הוא לא בן אדם. בעזרת לקחת ביופסיה דוגמית מחולה מסוים זה קשה... מקבלים בד"כ מעט מאוד חומר, זה הרבה פעמים פרוצדורות מסובכות, אבל הרבה יותר גרוע מזה, כמו בסוכרת או פרקינסון, בזמן אבחון המחלה התאים כבר עברו דגנרציה, אין כ"כ באמת מה לבחון... ואנחנו חושבים שהתחום מראה בשנים האחרונות בהרבה סוגי מחלות כמו מחלות גנטיות, מחלות מטבוליות, טי זקס וכו', אפשר ללכת לחולה שיש לו את המוטציה הגנטית ולייצר תאי IPSC פעם אחת, או מטיפת דם או מתאי עור של החולה הזה, ותאי ה-IPSC האלה אפשר לגדלם בכמות עצומה, הם מתחדשים כל הזמן ומהם אפשר לייצר תאים רלוונטיים למחלה, תאי כבד לחולי כבד, תאי לבלב, תאי נוירונים וכו'. המחשבה היא בעצם: בוא ניקח אדם בריא, או לפעמים אה שלו, או אדם חולה ולייצר IPSC ולהשוות אותם, ללמוד מה קורה במחלה, בצלחת. אם ניקח מחלה, למשל אלצהיימר, נייצר תאי מוח ונשאל: למה תאים מתים? מה הבעיה בביטוי גנים? איך התעליות עובדות? וכו'. יש לנו מקום מאוד מאוד רלוונטי ובטוח לשאול שאלות על מחלות וגם בתאי גזע נורא קל להנדס גנטית, אפשר לתקן מוטציה, אפשר להוסיף עוד מוטציה, אפשר לעשות תאים צהובים במצב מסוים, אדומים במצב אחר, זה נותן גמישות ופלטפורמה מאוד רלוונטית לחקור מחלות. חברות תרופות מאוד מתעניינות בזה כי זה יכול להיות מקור מאוד יעיל להשתמש בחומר הזה לתרופות חדשות. יש חברות שיש להם מאגרים של כימיקלים טבעיים או מהונדסים ואפשר בעזרת רובוטיקה לנסות לשאול איך אפשר לתקן תמותה מסוימת של תאים או להגדיל הפרשת אינסולין ולכן זה יכול להיות בסיס לתרופות חדשות. גם במכון וייצמן יש את המרכז הישראלי, משקיעים הרבה בהכנת תשתיות בשביל לעשות את זה גם למדענים שעובדים פה ולא רק לחברות בחוץ. אנחנו במעבדה שלנו, אני אדגים איך אולי, אנחנו ממדע בסיסי על עכברים מנסים לקדם כמה נקודות, עוד פעם בסיס לכל מה שאמרתי קודם.

תאי גזע באדם אמנם הם מאוד יעילים וכשגילו אותם בשנת 1998 הייתה שאלה מאוד מרתקת: למה הם שונים מתאי גזע בעכבר? תאי גזע באדם, תראו אותם, מאוד שונה ממה שהראיתי קודם. הם לא שטוחים, עגולים ובוהקים... אלא מאוד שטוחים, קצת קשה לגדל אותם, הם מאוד שונים אפילו מאדם עצמו, יש כמה אתגרים והעסיק התחום למה הם מאוד שונים ממכרסמים. המעבדה שלנו לאחרונה החלה להראות: פשוט לא גידלנו אותם בצורה מספקת בצלחת בשביל שיהיו באמת תאי גזע בתוליים, מאוד מוגדרים בתכונותיהם. פשוט עברנו וגילינו מסלולים שצריך לעכב אותם אחד אחד. חישבו על העובר בתור כדור שעומד למעלה, פשוט יש לחסום אותו שלא יזוז ימינה או שמאלה ושיגיע נאיבי לגמרי. הצלחנו לעשות את זה, וזה מראה כמה חשוב לחקור אורגניזמים אחרים, זה מראה שאלות שאם לא היינו עובדים על עכברים לא היינו חושבים על זה. זה גם מראה תפקוד מאוד שונה מתאי גזע באדם שהיו עד כה. חושבים שאולי חלקית זה יוריד חלק מהמכשולים שהיום קיימים בשימוש בתאי גזע עובריים באדם.

אחת ההדגמות האלה זה שרק תאי גזע נאיביים בעכבר, אם מזריקים אותם בתוך עכבר אחר, יודעים לייצר מין יצור בין כלאיים. ואנחנו, התאים שאנחנו מאדם, כמו חולה, התאים הנאיביים האלה, אם מסמנים אותם בירוק, מזריקים אותם לתוך עובר כמוכן, לא לאדם, תחת המיקרוסקופ, רואים שהעוברים מתחילים לגדול, כדורים כאלה ויש את הירוק, ואפשר להשתילם לתוך עכברות פונדקאיות ואחרי שבוע לשאול האם התאים האלה עכשיו, דבר שניסו שנים וזה לא מצליח, בגלל שהתאים לא היו נאיביים – אותנטיים במצב התחלתי - ולהסתכל מה קורה? ובאמת זה עובד! רואים פה עכבר שאם תסתכלו על הסיגנל הירוק, או אפור במקרה הזה, זה מוח של עובר מוקדם, החלק החיצוני, התאים מסומנים באדום, זה עכברים שלא מוזרקים... הכול עכבר פה, אין פה שום ירוק. והעכבר הזה רואים, פה התאים האלה דווקא באים מאדם. אם נסתכל על עובר אחר, רואים פה זה הראש, הזה העין, זה האוזן, זה בהגדלה גדולה, ופה מסתכלים על הצהוב – יש קטעים צהובים באזור העין, האוזן, ממקור אדם, זה מראים בצורה של אפור. אז הדגמות שונות של תאי אדם שיכולים לייצר רקמות בעכברים. פה זה כמו MRI, רואים את התאים באזורים שונים, הצהובים. אנחנו מאוד מאוד מתרגשים מזה כי זה יכול אולי להיות פלטפורמה, מה שדיברנו לעשות הדגמה של מחלות, אפשר לפתע להסתכל על מחלות בתוך רקמה חיה. אם אפנטז למשל, אם זה יעבוד, אם יש לי חולה עם מחלת דם מסוימת, אם אעשה ממנו IPSC ואזריק אותם לתוך עכבר, אתן לעכבר להתפתח חלקית, האם אוכל לקבל עכברים שמח העצם שלהם הוא אדם? ואוכל להסתכל מה קורה למחלה הזו, איך היא מתנהגת. אנחנו לא יודעים מה הכיוונים, מה ההצלחות אבל זה משהו שאנחנו מנסים להסבירו ולדעת מה הגבול וזה יכול לתת הקדמה מאוד חשובה לעבודה בביולוגיה מודרנית.

לקראת סיום, אני רוצה להקדיש אולי נקודה הכי חשובה, לציבור הרחב, כמה שאני מאמין בתאי גזע עובריים והשימושים שלהם בטיפול ובהבטחות שלהם, צריך לזכור שבד"כ לוקח זמן לפתח דברים ומוצרים וטיפולים שהם בטוחים, וזה לא בגלל שהמדענים עצלנים או משהו כזה אלא פשוט לוקח זמן, כמו שאתם רואים, להבין את הביולוגיות, השאלות הבסיסיות. אם לפני 6 שנים הייתי אומר – כן, אפשר לקחת תא עור, להחזיר תא גזע ולייצר רקמות שונות בתוך עכבר הייתם חושבים שזה ממש מטורף ולא מאמינים לזה, ועכשיו זה קיים, בתרומה של הרבה אנשים, אבל הדרך עוד ארוכה וזה בסדר כי צריך להתקדם בקצב אמיתי ובטוח. לצערי, אם תחפשו בגוגל, אנשים מאוד צריכים את הטיפולים האלה, אפשר לראות הדגמות של הרבה טיפולים לא מוכחים, לא מובטחים וצריך מאוד להיזהר מהם. חלקם מצחיקים וחלקם לא... למשל פה חברה טוענת שאפשר לקחת תאי יד ולהזריק אותם, ופה אדם בן 57 וניראה כמו ביל קלינטון... יש חברה שטוענת שאפשר לקחת מהתפוח השוויצרי תאי גזע ולהשתיל בחולים. וכאן העיתונות הצהובה - ליז טיילור והניתוח הפלסטי שלה, אז זה מפתיע אבל כמה שזה נראה מגוחך יש הרבה אנשים שמנצלים חולים ואת כספם על טיפולים, ובאמת צריך להיזהר ולהתייעץ עם הרופא שלכם... לא איתך...

מקווה ששכנעתי אתכם שתאי גזע עובריים יכולים לעזור גם בהשתלות, בטיפולים, בחקר מחלות בצלחת, בביולוגיה, וליצור תרופות חדשות. אני כן אתאר פנטזיה: שכשאהיה בעצמי בן 70 אוכל לעשות את הפעילויות האלה.

אודה לחברי המעבדה שלי, בת 3 שנים באופן פורמאלי, יש פה סטודנטים ופוסטים מעולים, כולם מהארץ ועובדים מאוד קשה, בהזדמנות זו אודה להם על העבודה הקשה. אנחנו פה עובדים בשת"פ עם הרבה במכון- עידו עמית, עמוס תנאי, עם יחידות כמו המרכז הישראלי, היחידה הטנסוגנטית וכו', ובכלל קהילת וייצמן זה פשוט תענוג להיות פה עם כ"כ תמיכה ועזרה שאני מתאר לעצמי שרק ירבו עם השנים ואני לוקח הזדמנות להודות להם, ובסוף רוצה להודות לגופים רבים שמממנים את הפעילות שלנו, במיוחד אילנה ו[?], זוג צרפתי-ישראלי שתורם פה במכון כולל לתחילת המעבדה שלנו ומאוד נודה להם על התמיכה. תודה רבה לכם שבאתם.

### שאלות ותשובות מהקהל

שאלה: הניסויים האלו מכניסים תאי אדם לתוך עובר, כמה שזה אתי, האם יכול לקרות מצב שפתאום כל מיני שיבוטים שלי ירוצו ככה בתעלות...?

תשובה: נשאלה שאלה האם בעצם כשאנחנו לוקחים תאי אדם ומזריקים אותם לעכבר האם אפשר לדחוף את הדבר הזה כ"כ רחוק של לשבט בני אדם וכו'. אז התשובה היא לא. אני אומר לך למה: קודם כול, בשביל לשבט אדם אתה צריך לקחת את התאים האלה, להזריק בתוך ביצית של אדם ולשים ברחם של אישה מבוגרת, זה... אלא אם אתה פושע... אבל לא כשאתה מזריק תאים לתוך עכבר, כי חוסר ההתאמה וההתפתחות היא כל כך שונה לכן התרומה היא מוגבלת. אבל יש גבולות אפורים, כלומר מה הסוגיות שעולות אם נשתיל כזה דבר לתוך קוף. אז קודם כול אני מברך על הדיונים האלה ואני חושב שנכון לדון בזה ולא לערבב דת, פוליטיקה וזה... זה דבר אחד מאוד חשוב. כאילו אם עושים דבר כזה אז פיזיקה גרעינית אסור לחקור, כי אפשר לעשות פצצת אטום... אז יש דברים, יש חוקים. אבל לצורך העניין אפשר למשל לחשוב, אם עושים דברים כאלה בקופים וחוששים, אפשר לקחת תאי גזע אדם ולמחוק תמיד גן אחד שבלעדיו אי אפשר לפתח יצור שלם. אם אני מעוניין לחקור מח עצם, אני יכול למחוק גן שבלעדיו אין רקמת מוח, שזה הקוגניציה והמוח, אז אולי יהיה לי קוף עם תא כבד, מערכת דם, אבל לא יהיה בן אדם. זה ברמת הדיון הפילוסופי. כאילו מי שעכשיו יהיו עוד ועוד דיונים על זה בעקבות ההצלחה, אז לא צריך לפחד מדברים באופן דרמטי וצריך לדון ולחשוב ויש פתרונות. זה דברים דינאמיים.

שאלה: עבודה מהממת. יש לך, ברגע שאתה משתיל את ה-IPS לתוך העובר אתה יכול לדעת איפה הוא ישתלב בתוך העובר? באיזו מערכת?

תשובה: שאלה מצוינת. כרגע לא יודע כי אנחנו באמת מנסים לחזות איזה רקמות זה מצליח, ובאופן כללי גם כשעושים עכבר עם עכבר זה ניסוי שקשה לכמת אותו כי גם שם זה רנדומי, לפעמים מקבלים יותר מוח... אבל השאלה מאוד רלוונטית, האם אפשר להנדס את זה או לדחוף את זה לכיוון... זה לדעתי שנה מהיום, נעשה את זה. צריך לאפיין את הבסיס בשביל לדעת מה רוצים לשפר או לתקן, אבל זה הכיוונים, וגם כשמדברים לא רק בתוך העכבר, אלא אלה שעושים זאת בצלחת היום, גם באמת חושבים איך עוד יותר לדחוף וזה בדיוק הדרך שרוצים לעשות תאי לבלב לא באחוז אלא במאה אחוז, ורוצים לבדוק מה רוצים להוסיף, גן או הורמון גדילה בשביל לעשות את זה.

שאלה: לשאול לגבי תוך כדי ההרצאה, לקחת תאים מאנשים בריאים ולעשות... אתה לא מאבד את המחלה בדרך? זה שאתה מחזירם אחורה אתה יכול לקבל רקמה תקינה.  
ת: שאלה מצוינת. השאלה היא האם כשאנחנו לוקחים תא מאדם חולה, מוטציה, כשאני חוזר אחורה, האם אני מתקן את המחלה? ברוב המקרים – לא! למה? כי מוטציה זה שינוי גנטי, למשל חסר גן... אז יש מוטציה אחת, ואנחנו רק פותחים מחדש, אז מי שחסר לו, חולה טי זקס שחסר לו אנזים, לא יהיה לו את האנזים... אז אמרת שבאמת מחלות מושפעות מרקע גנטי, אבל דווקא פה היתרון של ה-IPSC כי כשאני לוקח מהחולה אני לוקח את המוטציות גם כאלה שאני לא יודע עליהן, הן קיימות שם. אבל יש מחלות כ"כ חזקות שלמשל אצל התינוק רואים אותם, חסר בעיית כבד באנזים, אז זה מאוד קל לראות בצלחת, אבל איך אראה מחלת פרקינסון או אלצהיימר שלוקח לפעמים 70 שנה? קודם כול לא כל המחלות נצליח לשחזר, ודבר נוסף, זה מה שיפה במדע, מתקדמים צעד מתקדמים חמישים... אז איך לזרז? למשל במחלות אלצהיימר, יש אצל משפחות שזה מאוד גנטי וחמור ומופיע בגילאי ה-30, אז קל יותר להתחיל עם חולים כאלה, או האם אפשר להכניס את תאי החולים למצוקה, למשל צוברים נזקי שמש לאורך שנים, אנו נעשה זאת מאוד מהר, ולצד... יהיו הצלחות ויהיו כשלונות.

שאלה נוספת.

תשובה: מה קורה כשאנחנו לוקחים תא גידול, גם צבר הרבה מוטציות וכאלה, אם מצליחים להחזירו אחורה ומה קורה אם שוב עושים את המשחקים האלה קדימה-אחורה? זה מאוד מרתק, תעלולים מודרניים מעניינים ויש הצלחות, חלק מהגידולים באמת אפשר להחזיר לתאי גזע, ובאמת כשעושים תאים אחרים מה התגובה. אז עכשיו מתחילים לעשות את הפרסומים הראשוניים על ההצלחות, דברים שהם קצת טריוויאליים, אבל זה נורא מעניין כי אתה משאיר את השינויים הגנטיים, אבל יש מוטציות אפיגנטיות ואותן אתה כן פותר, אנו לא עובדים על זה אבל יש עניין. עד עכשיו היה קשה לעשות מתאי סרטן אבל כולם עוזרים לכולם, או שלא...

שאלה: כמה זמן אתה חושב עד שאדם יוכל לייצר כליה נוספת? הזרקה של תאי גזע של עצמו. תשובה: אני לא נביא... [צוחק]. אני אענה כך בדרך עקיפה, אם נחשוב על היום, אם מישהו מכיר, נורא נפוץ להשתמש בנוגדנים לטיפולים שונים, אם זה נוגדנים לנימפומות, נוגדנים למחלות פרקים, אם תחשבו כמה זמן לקח לעשות את זה, משנות השישים והשבעים שגילו שאולי קיים משהו כמו נוגדן, עד שהבינו איך המבנה, איך אפשר לשלוט בו, איך אפשר לכוונו ספציפית – לקח 30 שנה, והיום מאוד מאוד מצליח. עכשיו, לנו כבני אדם בודדים, חושבים 30 שנה זה המון, המון. אבל מבחינה מדעית, עוד פעם, זה לא הרבה. זה פשוט לוקח זמן לקדם את הדברים האלה. גם בתאי גזע, אני חושב שמאוד כדאי לקחת את הזמן, לא בגלל שהמדענים לא עובדים והרגולטורים... אלא יש דברים שלא מבינים. זה שאתה יודע לעשות עכבר שלם אישית, אני יודע שהפוטנציאל קיים שם רק צריך לשחזר את זה באדם בצלחת. יהיו הצלחות, כשלונות, דברים יותר קלים ודברים שלא יעבדו אבל אני מאמין שיהיו כמה הצלחות וב-10 השנים הקרובות נתחיל לראות את הראשונות מביניהם. אני מאוד אופטימי וזה מאוד מצליח, אני אישית מאוד מאמין בזה.

שאלה בסיסית: זו פריצה מדעית טכנולוגית, אבל האם מבחינה בסיסית יש עדויות שזה קורה

ספונטני באיזושהי רקמה או מצב סטרס פיזיולוגי ש-4 הפקטורים האלה...?  
תשובה: השאלה היא האם בשלב או בזמן פציעה או משהו יש עדות שהתא חוזר לתא גזע כל הדרך אחורה בשביל לתקן את הרקמה או חלק ממנה. אני לא ידוע לי. היה מדען אחד שטען בלב לב מדי פעם זה קורה, אני מאוד לא... אבל זה צריך להבדיל בין מצבים שלפעמים לא צריך לחזור אחורה כל הדרך, לשאלתך אני לא מאמין שזה קורה, כי התאים עצמם, צריך להבין שהמצב העוברי הוא חולף. זה לא כמו תאי דם. זה תאי גזע בוגרים, והם כל הזמן מתחדשים. בדם, במוח, במעי. תאי גזע עובריים, לעומת זאת, זה מצב חולף של העובר, כי אם זה נשאר אנחנו נהיה כמו כדור סרטני אחד גדול כי אי אפשר להתמייין. ולכן זה מסוכן אם זה היה קורה. לא מאמין.

תודה רבה. [מחיאות כפיים]

PAGE

HYPERLINK "http://www.alon-timlul.com" [www.alon-timlul.com](http://www.alon-timlul.com) | 054-7946296 |  
HYPERLINK "mailto:alon.timlul@gmail.com" [alon.timlul@gmail.com](mailto:alon.timlul@gmail.com)