



חקירת פגיעה מוחית טראומטית באמצעות חיות מודל

Milin Kurup*, Guriel Kim, Lindsey Morrow, Samuel Ruiz, Kevin K. W. Wang

התוכנית לחקר נוירו-טראומה, נוירו-פראומטיקה וסמנים ביולוגיים, המחלקות לרפואת חירום, פסיכיאטריה, מדעי המוח וכימיה, אוניברסיטת פלורידה, גיינסוויל, פלורידה, ארצות הברית

סוקר צעיר

MAXWELL
גיל: 12



בארצות הברית ישנם מדי שנה 2.8 מיליון ביקורים בחדרי מיון כתוצאה מפגיעות מוחיות טראומטיות (TBI), וכ-1.2 מיליון בני אדם חיים עם בעיות בתפקוד מוחי כתוצאה מ-TBI. אף על פי שמידע רב נאסף ממחקרים ניסיוניים וקליניים ומראה כיצד הפגיעות מתרחשות, כיום אין טיפולים זמינים ל-TBI. כדי להבין את ההשפעות של TBI על המוח ועל עמוד השדרה, מדענים משתמשים בחיות מודל כשיטת מחקר. חיות מודל גדולות כמו חזירים וכבשים קרובות יותר בתפקודי הגוף לבני אדם. אולם השימוש במכרסמים כמודל מועדף מאחר שקל יותר לעבוד איתם במעבדה. חשוב לציין שזה גם תואם את ההמלצות הלאומיות להשתמש ביונקים הפשוטים ביותר שיכולים לספק תשובות לשאלות מדעיות. באמצעות שימוש במכרסמים, מדענים יכולים לשלוט בפרטים מסוימים כמו למשל סוג הפגיעה המוחית וחומרת הפגיעה. ישנם חששות אתיים לגבי פגיעה בחיות בניסויים מדעיים, אולם מדענים עושים מאמצים גדולים לוודא שיינתן הטיפול ההומני ביותר לחיות האלה. לאחרונה, השתמשו בחיות מודל כדי לגלות חלבונים מסוימים שנקראים סמנים ביולוגיים, שנמצאים במוחות של אנשים עם TBI ויכולים להוביל להתפתחות של טיפולים חדשים במטרה למנוע לקויות שנגרמות מ-TBI או להפחיתן.

מדוע חשוב לנו להבין פגיעות מוחית טראומטיות?

פגיעות מוחית טראומטיות (TBIs) הן אחד הגורמים המובילים לפגיעות ולמוות בקרב אנשים בכל רחבי העולם. מוות מ-TBI מגיע למספרים של מאות אלפים, ופגיעות מגיעות למספרים של מיליונים. TBIs מתרחשות אצל ילדים ומבוגרים דרך תאונות רכב, נפילות, התנגשויות בין רכבים להולכי רגל, פיצוצים בצבא ופגיעות ספורט. TBIs יכולות להשפיע על איכות החיים של האדם לכל החיים. ענפי ספורט שכוללים הרבה מגע כמו למשל פוטבול, כדורגל, אגרוף והוקי, יכולים לגרום ל-TBIs. טראומה מוחית חוזרת יכולה להוביל להתפתחות של **אנצפלופתיה כרונית טראומטית (CTE)**, שהיא הדרדרות מוחית שנגרמת על ידי פגיעות ראש חוזרות, אשר מובילה לאובדן של זיכרון ושל כישורים מוחיים אחרים. CTE מקושרת להצטברות של חומר שנקרא **חלבון טאו** במוח. CTE מתחילה עם בעיות בשליטה במצב רוח ובדחפים, ובהדרגה מתפתחת לאובדן חריף של תפקוד מוחי, בדומה למה שרואים במחלות כמו אלהציימר ודמנציה פרונטו-טמפורלית. בהינתן שמיליוני בני אדם, כולל ילדים, לוקחים חלק בפעילויות ספורטיביות מהסוג שמוביל לפגיעות האלה, הֶבְנַת TBI ו-CTE מהותית לבריאות הלאומית.

כדי ללמוד על TBI, מדענים היו רוצים באופן אידיאלי לחקור רקמות מוח של מטופלים עם TBI. אולם דגימות של רקמות מוח אינן זמינות לרוב ממטופלים אנושיים חיים. דגימות מוח ממקרי **פוסט-מורטם** (לאחר המוות) של TBI קטלנית יכולים להיחקר על ידי מדענים, אולם זה לא מספיק כדי להבין את תהליך המחלה. **חיות מודל** מספקות שיטה מהותית לחקר TBI. חיות אלה מסייעות למדענים לחקור ולגלות תרופות למחלות וללקויות שקשה או לא **אֲתִי** לחקור בבני אדם [3, 4].

מהי חייית מודל?

חיות מודל הן מינים לא אנושיים אשר נחקרים ומושויים במטרה להבין תהליכים ביולוגיים שכוחים. חיות מודל ממלאות תפקיד חשוב במחקר של TBI אנושי. ישנם הרבה סוגים של חיות שמשמשות למחקר. אף על פי שחיות גדולות יותר דומות יותר בתהליכי הגוף לבני אדם, מכרסמים משמשים לעיתים קרובות כחיות מודל עקב הגודל הקטן שלהן, העלות הנמוכה והעובדה שקל לחקור הרבה חיות קטנות באותו הניסוי. החיות שמשמשות במחקר TBI כוללות עכברים, חולדות חומות, חמוסים וחזירים מבויתים. לחלק מהחיות האלה יש מוחות שדומים לבני אדם ואפשר להשתמש בהם כדי לחקור את המנגנונים ואת הטיפולים הפוטנציאליים ל-TBI אנושית (איור 1) [4].

כדי להפוך את מודלי החיות של TBI דומים יותר לבני אדם, מדענים מזריקים תחילה גן טאו אנושי לתוך החיות. שימו לב לכך שכל מחקרי TBI נערכים בחיות מורדמות, כך שהן לא חשות כאב. לאחר מכן, מדענים משתמשים במנגנונים שונים כדי לגרום ל-TBI בחיות. שלא כמו בני אדם שאצלם חומרת ה-TBI אינה נשלטת, כאשר מדענים משתמשים בחיות מודל יש להם שליטה מוחלטת על סוג הפגיעה שהם גורמים לה, והם יכולים למדוד בזהירות תגובות ביולוגיות והתנהגותיות מסוימות של חיות ל-TBI. מדענים משתמשים בכמה שיטות כדי לייצר פגיעות במוח שמחקות את הפגיעות שמתרחשות אצל בני אדם. מודלי TBI שונים כוללים יצירת פגיעה מקומית במוח, פגיעה נרחבת יותר כפי שיכולה להתרחש בעזרת מוח, ושיטה

פגיעה מוחית טראומטית

(TBI - Traumatic Brain Injury)

נזק מוחי שנגרם על ידי פגיעות חזקות ישירות בראש, שמתרחשות בתאונות, בספורט ובטראומות אחרות.

אנצפלופתיה כרונית טראומטית

(CTE - Chronic Traumatic Encephalopathy)

הדרדרות מוחית שנגרמת על ידי פגיעות מוחיות חוזרות, ומובילה לאובדן פרונטלי של זיכרון ושל כישורים מוחיים אחרים.

חלבוני טאו

(Tau Proteins)

חלבונים שנמצאים בתאי מוח שנקראים תאי עצב (ניורונים), שמסייעים לתאי העצב לשמור על המבנה התקין שלהם.

פוסט-מורטם

(Post-mortem)

אחרי המוות של מטופל או נבדק.

חייית מודל

(Animal Model)

חיה שמשמשת לחקר ההתפתחות וההתקדמות של מחלה, ולבחינת טיפולים חדשים לפני שהם ניתנים לבני אדם.

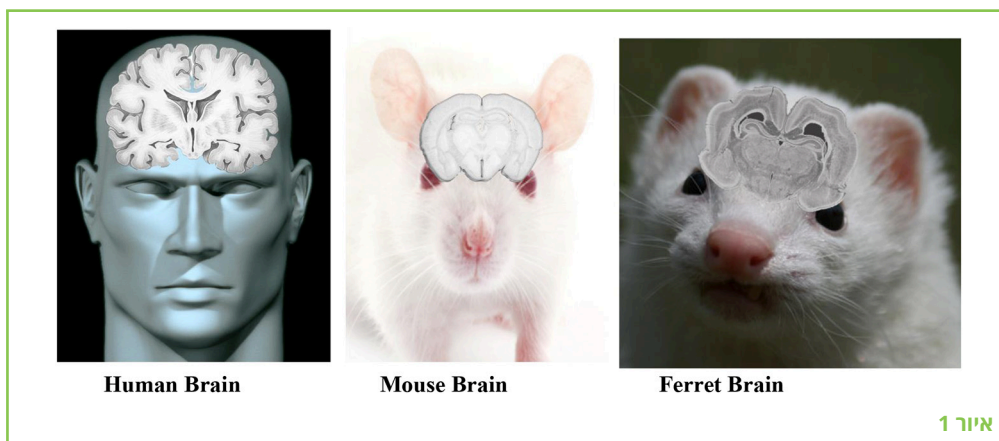
אתי

(Ethical)

שְׁמֵרָב שאלות של נכון ושגוי.

איור 1

האיור הזה מראה את האנטומיה של מוחות של בן אדם (משמאל), של עכבר (באמצע) ושל חמוס (מימין). חיות קטנות חולקות מאפיינים מבניים מסוימים עם בני אדם, והן חשובות בחקירת TBI, אף על פי שהרבה מוחות של חיות קטנים יותר ממוחות של בני אדם. מוחות של בני אדם שוקלים בדרך כלל כ-1.4 קילוגרמים, מוחות של עכברים/ חולדות שוקלים כ-0.002 קילוגרמים, מוחות של חזירים שוקלים 0.18 קילוגרמים, מוחות של חתולים שוקלים 0.03 קילוגרמים, מוחות של חמוסים שוקלים 0.84 קילוגרמים ומוחות של כבשים שוקלים 0.14 קילוגרמים [1, 2, 5].



איור 1

ליצירת פגיעה מפיצוץ כמו שקורה לעיתים קרובות לחיילים. כפי שצויין, החיות לא מרגישות כאב מאחר שהן תחת הרדמה, והמדענים מוגנים מפני כל פגיעה אפשרית בזמן שהם עורכים את הניסויים. אחרי שהפגיעות האלה נגרמות לבעלי החיים, מדענים אוספים נתונים על התגובות של החיות במהלך פרק זמן מסוים, ומשווים אותן לנתונים ממטופלים אנושיים [1, 4, 5].

על מה אנו מסתכלים במוחות של חיות מודל?

כדי לחקור TBI, מדענים לעיתים קרובות מסתכלים על חלבונים מסוימים במוח שנקראים **סמנים ביולוגיים**. סמנים ביולוגיים הם מדד לתהליך של מחלה, שבדרך כלל נמדד אחרי **פגיעה מוקדית**. סמן ביולוגי שכזה יהיה רמת הגלוקוז בדם שלכם, כדרך לנטר סוכרת. ב-TBI, הסמנים הביולוגיים שאנו מתעניינים בהם כוללים חלבוני טאו, חלבון פיברילרי חומצי של תאי גליה, יוביקוויטין הידרולאז עם טרמינל קרבוקסילי L1, ואנולאז תלוי תא עצב. כל החלבונים האלה הם חלק ממבנים מולקולריים שבונים תאי מוח גם בבני אדם וגם בחיות מודל, כמו העץ שמחזיק את מסגרת הבית. כאשר משהו משתבש דרך טראומה או פגיעה, חלבוני המוח האלה מתפרקים, מה שגורם להתנוונת של תאי מוח ולפירוק של מסגרת התמיכה של המוח. בואו נתמקד בדוגמה של חלבוני טאו. בתאי מוח שנקראים תאי עצב (ניורונים), חלבוני טאו מסייעים לבנות את המבנה של זרועות ארוכות ודקות של תאים, שנקראות אקסונים, אשר מתקשרות עם תאי עצב אחרים. המשקע של חלבוני טאו מפריע לתקשורת בין תאי מוח, מה שמוביל ללקויות במחשבה ובהתנהגות. ההצטברות של חלבוני טאו מובילה לאובדן זיכרון, לתנועות איטיות, לאובדן האינטליגנציה ולשינויים התנהגותיים חמורים אחרים. באופן דומה לטאו, כל החלבונים האחרים שהוזכרו קודם גם מצטברים במוח באופן דומה, ויש לכך השלכות חמורות דומות. מדענים ניסו לקבוע מה מוביל לעלייה בהיווצרות של משקעי החלבונים האלה, וכיצד להגביל אותם (איור 2) [3, 4].

מהם היתרונות בשימוש בחיות מודל?

השימוש בחיות מודל מאפשר לחוקרים לחקור מחלות באופן שלא היה אפשרי במטופלים (בבני אדם), בשל חששות אתיים. לבני אדם ולחיות יש תהליכים תאיים בסיסיים דומים, כך שנתונים שנאספים מחיות יכולים לחזות באופן אמין תוצאות דומות בבני אדם. מחקרים בחיות גם מאפשרים למדענים לאסוף נתונים מהרבה חיות שונות, מה שמגדיל את האמינות של

סמן ביולוגי

(Biomarker)

מולקולה שמראה אם ישנה מחלה או בעיה אחרת.

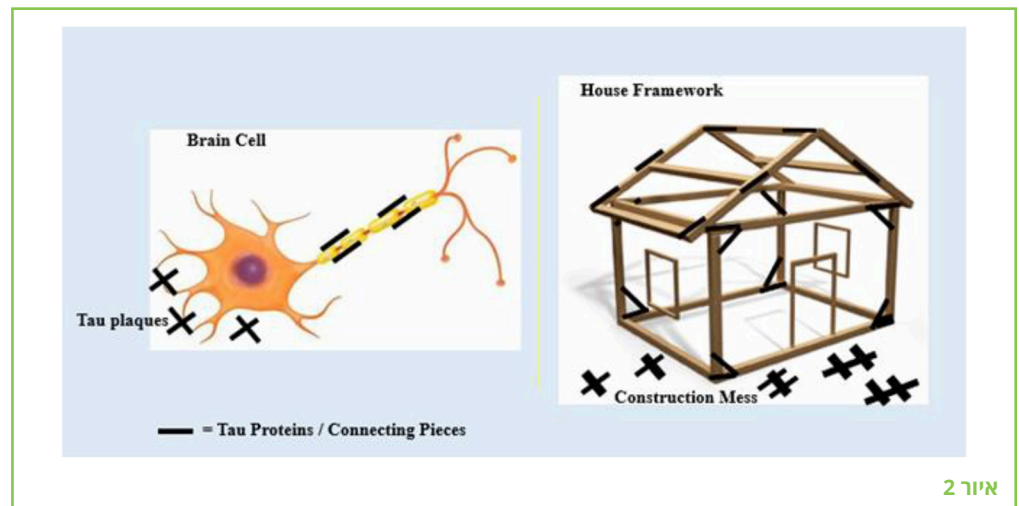
פגיעה מוקדית

(Focal Injury)

נזק מקומי לרקמה שנגרם על ידי כוח ישיר.

איור 2

חלבוני טאו הם כמו המסמרים שמחברים את המסגרת של בית מעץ. חלבוני טאו מחברים חלקים מיקרוסקופיים של תאי מוח יחד כדי ליצור את המבנה שלהם. במהלך TBI, העוצמה של פגיעה יכולה לגרום לחלבוני טאו להגיב עם כימיקלים אחרים, וליפול מהמבנה. חלקי הטאו האלה שנפלו מצטברים, ויוצרים צבירים שנקראים פלקים של טאו. הפלקים האלה גורמים לאי סדר במסגרת, כמו אי סדר של בניית בתים. פלקים יכולים לגרום לתפקוד לקוי של המוח, ועלולים להוביל לאובדן זיכרון, בעיות בתנועה ושינויים התנהגותיים אחרים [4].



איור 2

ממצאי המחקר. חלק מחיות המודל, כמו למשל עכברים, מתרבות בכמויות גדולות מאוד, ולכן ישנם הרבה עכברים שאפשר להשתמש בהם למחקר.

ישנו דיון רב לגבי אם זה נכון או שגוי להשתמש בחיות למחקר. חלק מהאנשים טוענים שאין ראיות מספיק חזקות כדי להשוות בין חיות מודל לבין אנשים. אולם אנשים אחרים טוענים כי שימוש בחיות במחקר הוא הדרך היחידה ללמוד על חלק מהמחלות האנושיות ולמצוא פתרונות למחלות האלה. מחקרי TBI, כמו למשל המחקר החדש על סמנים ביולוגיים של טאו, מסייעים לנו לִאָתֵר אבחונים טובים יותר לזעזוע מוח, ולא הייתה מתאפשרת פריצת דרך בהבנת TBI ללא שימוש בחיות מודל. שימוש בדגימות אנושיות פוסט-מורטם בלבד לא מספק מספיק נתונים כדי לבחון תיאוריות מדעיות על התפקוד שסמנים ביולוגיים ממלאים ב-TBI. חיות מודל מסייעות לנו להבין את המערכת האנושית בדרכים מהירות ועילות יותר.

אנשים רבים נלחמים עבור זכויות אתיות של חיות, ומאמינים שחיות צריכות לחיות ללא המצוקה שניסויים מדעיים גורמים לה. כדי לשמור על הליכים אתיים, מדענים ייסדו ועדות רגולציה שמטרתן לאכוף סט חוקים נוקשה שנוגע למחקרים בבעלי חיים. ישנם דברים שמדענים יכולים ואינם יכולים לעשות, וחוקים לגבי עבור אלו סוגי מחקר חיות מודל יכולות ולא יכולות לשמש. החוקים האלה תומכים בשלושת ה-R: replace (החלפה), reduce (הפחתה) ו-refine (שכלול). מדענים צריכים לארגן את הניסויים שלהם כך שהם יחליפו חיות עם חלופות שאינן חיות לעיתים הקרובות ביותר שניתן. נוסף על כך מדענים צריכים לתכנן את הניסויים שלהם כך שהם יפחיתו את מספר החיות שמשמשות לניסויים למספר הקטן ביותר שיספק להם ראיות אמין לשאלת המחקר שלהם. לבסוף, מדענים צריכים לשכלל את ההליכים שמבוצעים על חיות כדי להפחית נזק או מצוקה לחיות. החוקים והתקנות האלה מאפשרים למדענים לקבל תוצאות טובות עם כמה שפחות השלכות על החיות. ישנן פריצות דרך בהבנת מחלות אנושיות באמצעות חיות מודל, אולם בתקווה, עם התפתחות הטכנולוגיה, מדענים יוכלו עם הזמן להשתמש בפחות חיות במחקרים שלהם [1, 5].

מסקנות

חיות מודל הן כלי חשוב להרבה סוגים של מחקר מדעי. עבור מדענים כמונו שחוקרים את המוח, חיות מסייעות לנו לחקור את אחד האיברים המורכבים ביותר בגוף. חיות מודל עוזרות לנו לחקור מאפייני מפתח של מחלות שקשה לחקור באמצעות נבדקים אנושיים. חיות המודל האלה סייעו לנו להבין את התהליכים שבהם הצטברות של חלבונים מסוימים, כמו טאו, במוח מזיקה למבנה המוח ולתפקודו. עם המידע הזה, מדענים מנסים לגלות שיטות להגביל את הצטברות הטאו, שבתורה יכולה להפחית את ההשפעות של מחלות חמורות כמו CTE, מחלת אלצהיימר, פרקינסון ולקויות מוחיות אחרות.

מקורות

1. Dai, J. X., Ma, Y. B., Le, N. Y., Cao, J., and Wang, Y. 2018. Large animal models of traumatic brain injury. *Int. J. Neurosci.* 128:243–54. doi: 10.1080/00207454.2017.1380008
2. Rogers, S. 2019. *Big Thinkers*. Simonrogersdotnet.files.wordpress.com. Available online at: <https://simonrogersdotnet.files.wordpress.com/2014/03/brain-size.png> (accessed November 4, 2019).
3. Wang, J., Su, E., Wang, H., Guo, C., Lawrence, D. A., and Eitzman, D. T. 2018. Traumatic brain injury leads to accelerated atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Sci. Rep.* 8:5639. doi: 10.1038/s41598-018-23959-2
4. Whitwell, J. L., and Josephs, K. A. 2013. "Tauopathies," in *Magnetic Resonance Imaging in Movement Disorders: A Guide for Clinicians and Scientists*, ed P. Tuite (Cambridge University Press). p. 147–66. doi: 10.1017/CBO9781139207294.014
5. Xiong, Y., Mahmood, A., and Chopp, M. 2013. Animal models of traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 14:128–42. doi: 10.1038/nrn3407

פורסם אונליין: 07 במרץ 2022

נערך על ידי: Robert T. Knight

מנחה מדעי: Zhengyi Yang

ציטוט: Kurup M, Kim G, Morrow L, Ruiz S and Wang KKW (2022) חקירת פגיעה מוחית טראומטית באמצעות חיות מודל. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.00023-he

תורגם והותאם: Kurup M, Kim G, Morrow L, Ruiz S and Wang KKW (2020) Investigating TBI Using Animal Models. *Front. Young Minds* 8:23. doi: 10.3389/frym.2020.00023

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

Kurup, Kim, Morrow, Ruiz and Wang 2022 © 2020 © **COPYRIGHT** זהו מאמר בנישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקר צעיר

MAXWELL, גיל: 12

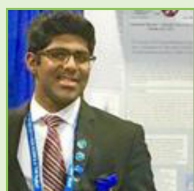
אני מתעניין בהמון דברים ואני סקרן לגבי העולם. יש לי חוש הומור, ועם זאת אני יכול להיות מעט שקט לפעמים.



הכותבים

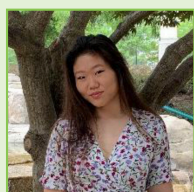
MILIN KURUP

Milin Kurup הוא סטודנט שנה שנייה שלומד באוניברסיטת פלורידה, ועושה תואר ראשי במיקרוביולוגיה ומדעי התא. החוקר הראשי שלו, דוקטור Kevin Wang, והמועמד לדוקטורט Hamad Yadikar עבדו איתו בשנתיים האחרונות על ניסויים שונים שקשורים להצטברות של פלק טאו במוח. אחרי צבירת נסיון במחקר נוירולוגי, הוא מקווה להמשיך לקריירה בניתוחי מוח לילדים ומקווה לעורר השראה בילדים לעסוק במדעי הרפואה. *milinkurup@ufl.edu



GURIEL KIM

Guriel Kim היא סטודנטית שנה שנייה שלומדת באוניברסיטת פלורידה ועושה תואר ראשון במדעי הבריאות ומחקרים בינלאומיים. כיום היא עובדת במעבדה של דוקטור Kevin Wang, ועורכת ניסויים על דגימות שנשלחות מחברות שונות בכל רחבי העולם. אחרי סיום הלימודים, היא מקווה להפוך למנתחת כללית עם מיקוד בניתוחי השתלות.



LINDSEY MORROW

Lindsey Morrow היא סטודנטית שנה שנייה שלומדת באוניברסיטת פלורידה בתוכנית הכבוד של האוניברסיטה, עושה תואר ראשי בביוכימיה ותואר משני בשונאיות בריאות בחברה. דרך מעבדתו של דוקטור Wang, היא נמצאת כיום בצוות שעובד על שיתוף פעולה בינלאומי על פרויקט דלקת מוחית, שבו הם חוקרים את החומרה השונה ואת טווחי הגילים של TBI על הרמה המולקולרית. אחרי סיום הלימודים היא מקווה להמשיך לקריירה ברפואה.



SAMUEL RUIZ

Samuel Ruiz הוא סטודנט שנה שלישית באוניברסיטת פלורידה שעושה תואר ראשי בביולוגיה ותואר משני בספרדית. כיום הוא עובד במעבדתו של דוקטור Wang ולומד על ההיבטים הביו-כימיים של TBI דרך חיות מודל. כמו כן, הוא עובד עם ארגונים ללא מטרת רווח שיזועים בשם Dream Team, שם הוא מסייע למטופלים ילדים עם בעיות לב. בעתיד, הוא מקווה להפוך למנתח אורתופדי.



KEVIN K. W. WANG

Kevin Wang הוא מנהל התוכנית לחקר נוירו-טראומה, נוירו-פרוטאומיקה וסמנים ביולוגיים, ופרופסור לרפואת חירום באוניברסיטת פלורידה ובמכון מקנייט למוח בגיינסוויל, פלורידה, ארצות הברית.



הוא גם מדען שחוקר את בריאות המוח, וחוקר ראשי במרכז לחקר שיקום מוחי במרכז הרפואי מלקום ראנדאל (גיינסויל, פלורידה). *kwang@ufl.edu

מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK