



איבר-על-צ'יפ – להפחתת ניסויים בבעלי חיים והפיכת תרופות לבטוחות יותר

Julia Rogal^{1,2*}, Madalena Cipriano¹, Peter Loskill^{1,2*}

¹טכנולוגיות תא ורקמה, מכון פראונהופר IGB להנדסת ממשקים ולביוטכנולוגיה, שטוטגרט, גרמניה
²מכון מחקר לבריאות האישה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת אברהרד קארלס טובינגן, טובינגן, גרמניה

סוקרים צעירים

AMY

גיל: 11



EDWARD

גיל: 12



האם אי פעם דמיינתם את עצמכם בתור דמות-מיני של לגו®? זה די מגניב, נכון?! אולם כעת, במקום לדמיין את עצמכם כאסטרונוט או גיבור-על, נסו לדמיין את גופכם נבנה באופן מיניאטורי מלגו® – לְבָנָה אחת עבור כל אחד מאיבריכם. נשמע מוזר? בואו נסביר מדוע גרסת המיני לגו® של עצמכם יכולה להיות שימושית ביותר ולהפוך למציאות בעתיד. טכנולוגיה כזו עשויה לתרום לסיום השימוש בניסויים על בעלי חיים, ולסייע לרופאים שלכם להבין את מחלותיכם. אנו משתמשים בתאים של אנשים ובמשטחי פלסטיק קטנים כדי לבנות מיני-איברים בגודל של לבני לגו® קטנות, כמו למשל לב פועם או רקמת שומן שאוגרת אנרגיה. באופן דומה למשחק בלגו®, אנו גם יכולים לחבר לבני-איברים שונות במטרה לחקור כיצד הן "מדברות" זו עם זו ופועלות יחד. במאמר הזה, נספר לכם כיצד הטכנולוגיה פועלת, ומדוע היא טובה הרבה יותר מאשר ניסויים בחיות.

איברים בנויים מיחידות פונקציונליות

גופכם מלא באיברים, כמו למשל הלב או העיניים. כל איבר מתמחה בתפקוד אחר: הלב שלכם מפמפם דם דרך גופכם, והעיניים מאפשרות לכם לראות מה קורה סביבכם. כמעט כל האיברים שלכם מכילים הרבה חלקים קטנים יותר שנקראים **יחידות פונקציונליות** (יחידות תפקודיות). יחידות אלו בנויות מסוגים שונים של תאים שמאומנים היטב לביצוע המטלות המיועדות להם. אם נשתמש בדוגמה של הלב, היחידה התפקודית שלו היא סיב שמורכב מכמה תאי שריר שמתכווצים באופן קצבי. על ידי כריכת מספר רב של סיבים יחד, הלב יכול לפמפם דם ברחבי הגוף כולו. הודות לתגליות חדשות ולטכנולוגיות חדשניות, אפשרי כעת לגדל את היחידות התפקודיות האלה בתור מיני-איברים מחוץ לגוף, בלי צורך לחתוך אף אחד על מנת להוציא דגימה מתאי שריר הלב!

איבר-על-צ'יפ – יחידות איברים תפקודיות מחוץ לגוף האדם

לפני מספר שנים, מדענים מצאו דרך להנחות תאי עור (שמתמחים בחישה של סביבתכם ומגינים עליכם מפני נזק) לוותר על התמחותם ולהפוך חזרה לתאים שדומים לאלה שנמצאים אצל עֶבְרִים, הנקראים **תאי גזע**. מדענים אחרים הצליחו לגרום לתאי גזע להתמחות שוב, ואפילו להפוך לסוגי תאים שאינם תאי עור. לפיכך, כעת ניתן להתמיר את תאי העור לכל סוג של תא, למשל לתא שריר הלב¹.

אולם, גידול התאים המתמחים האלה לבדם מחוץ לגוף, או *in vitro* (שפירושו בלטינית - "בזכוכית"), עשוי שלא להיות נוח במיוחד. בגוף, זרימת הדם ומגע עם תאים ואיברים אחרים הם המפתח לשמירה על תאים בריאים ותפקודיים. במטרה לגרום לתאי *in vitro* לחוש בנוח יותר, מדענים המציאו טכנולוגיה של איבר-על-צ'יפ (Organ-on-chip). אל תתנו למונח "צ'יפ" לבלבל אתכם – אלה אינם צ'יפים של מחשב, אך הם בעלי גודל דומה ומיוצרים בשיטות דומות (**איור 1**). לבני איבר-על-צ'יפ מורכבות **מפולימרים** (בדומה לפלסטיק), והן בדרך כלל לא גדולות יותר מלבנת לגו[®]. הן מכילות הרבה תעלות וחדרים קטנים, כמו בית עם חדרים ומסדרונות. מאחר שהתעלות והחדרים האלה קטנים כל כך, ומאחר שנוזלים וגזים זורמים דרכם, לבני הפולימר נקראות **פלטפורמה מיקרו-פלוואידית**. החדרים הקטנים מספקים סביבה נוחה לתאים, מה שמסייע להם לשכוח שהם כבר לא נמצאים בגוף. התאים יכולים לארגן את עצמם במערך שבו הם מורגלים, ולתקשר עם התאים השכנים, באופן דומה למה שהיו עושים בגוף האדם, וליצור מיני-איברים, או יחידות תפקודיות (**איור 1B**). ברגע שהשתקעו, התאים ניזונים באופן רציף מסוכרים וחומרי הזנה אחרים שמומסים בנוזל שזורם דרך התעלות ליד החדרים שלהם, בדומה לדם שזורם בוורידים (**איור 1C**). חומרי המזון יכולים לעבור דרך נקבוביות זעירות בין התעלות והחדרים, בעוד שהתאים לא יכולים לברוח מהחדרים. באופן דומה, הזרימה מסייעת הלאה ומסלקת את תוצרי הפסולת של התאים וחומרים מעבירי מסרים (מולקולות-שליח).

המעבדה שלנו עבדה על מזעור רקמות שומן ולב [2, 3]. פיתחנו גם גרסאות מיניאטוריות של עין ושל לבלב, ואם היינו אוספים את לבני האיבר-על-צ'יפ ממעבדות אחרות ברחבי העולם, היינו מקבלים אוסף יפה של כמעט כל האיברים בגוף האדם.

תאי גזע (Stem Cells)

תאים מיוחדים מאוד שיכולים לשכפל את עצמם אינסוף פעמים, ולהשתנות לכל סוג תא אחר בגופכם (תהליך השינוי נקרא התמיינות ובסופו מתקבל תא מתמחה)¹.

¹אם ברצונכם ללמוד כיצד השיטה הזו פועלת, קראו את מאמר פרונטיר-מדע לצעירים שמסביר על תאי גזע בפירוט רב יותר [1].

פולימר (Polymer)

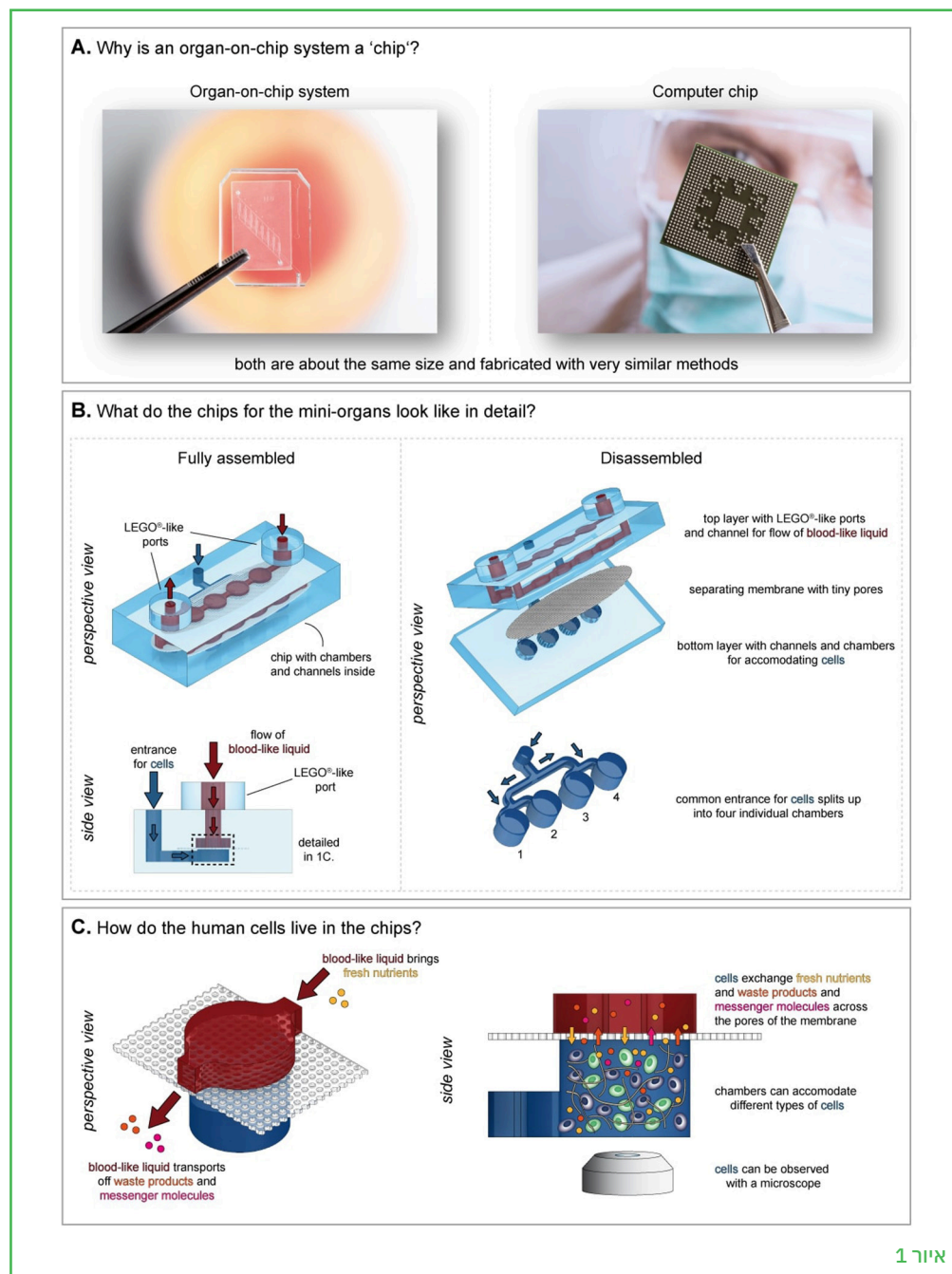
מולקולה ענקית שהיא שרשרת ארוכה שמכילה הרבה מולקולות קטנות זהות. פלסטיק הוא דוגמה לפולימר.

פלטפורמה מיקרו-פלוואידית (Microfluidic Platform)

לבנה פולימרית עם תעלות קטנות (בעובי של שיער בודדת, ואף דקות יותר) וחללים שדרכם ניתן להזרים נוזל או גז.

איור 1

(A) דוגמה לאיבר-על-צ'יפ. איבר-על-צ'יפ נקרא "צ'יפ" מאחר שהוא בערך באותו הגודל של צ'יפ מחשב, ומיוצר באותן שיטות. **(B)** איבר-על-צ'יפ הוא בגודל של לבנת לגו® קטנה. הוא מכיל תעלות, חדרים ונקודות כניסה. לצ'יפ יש שכבות רבות. כאן, השכבות התחתונה והעליונה מחזיקות ביניהן ממברנה. **(C)** החדרים בשכבה התחתונה יכולו תאים. לתאים מסופקים באופן שוטף חומרי מזון מהתעלה שלמעלה. תוצרי הפסולת ומולקולות השליח מהתאים מוסעים החוצה עם הזרימה. ניתן לראות את התאים באמצעות מיקרוסקופ, דרך חלון זעיר בחלק התחתון של הצ'יפ.



איור 1

תאי שריר הלב (Cardiomyocytes)

סוג תא מתמחה ברקמת שריר הלב. תאים אלה הם מאורכים ויכולים למשוך זה את זה כדי לגרום ללב לפעום.

תאי שומן (Adipocytes)

סוג תא מתמחה ברקמת שומן. תאים אלה הם עגולים וענקיים, והם מאחסנים אנרגיה או משחררים אנרגיה מהמזון שאתם אוכלים.

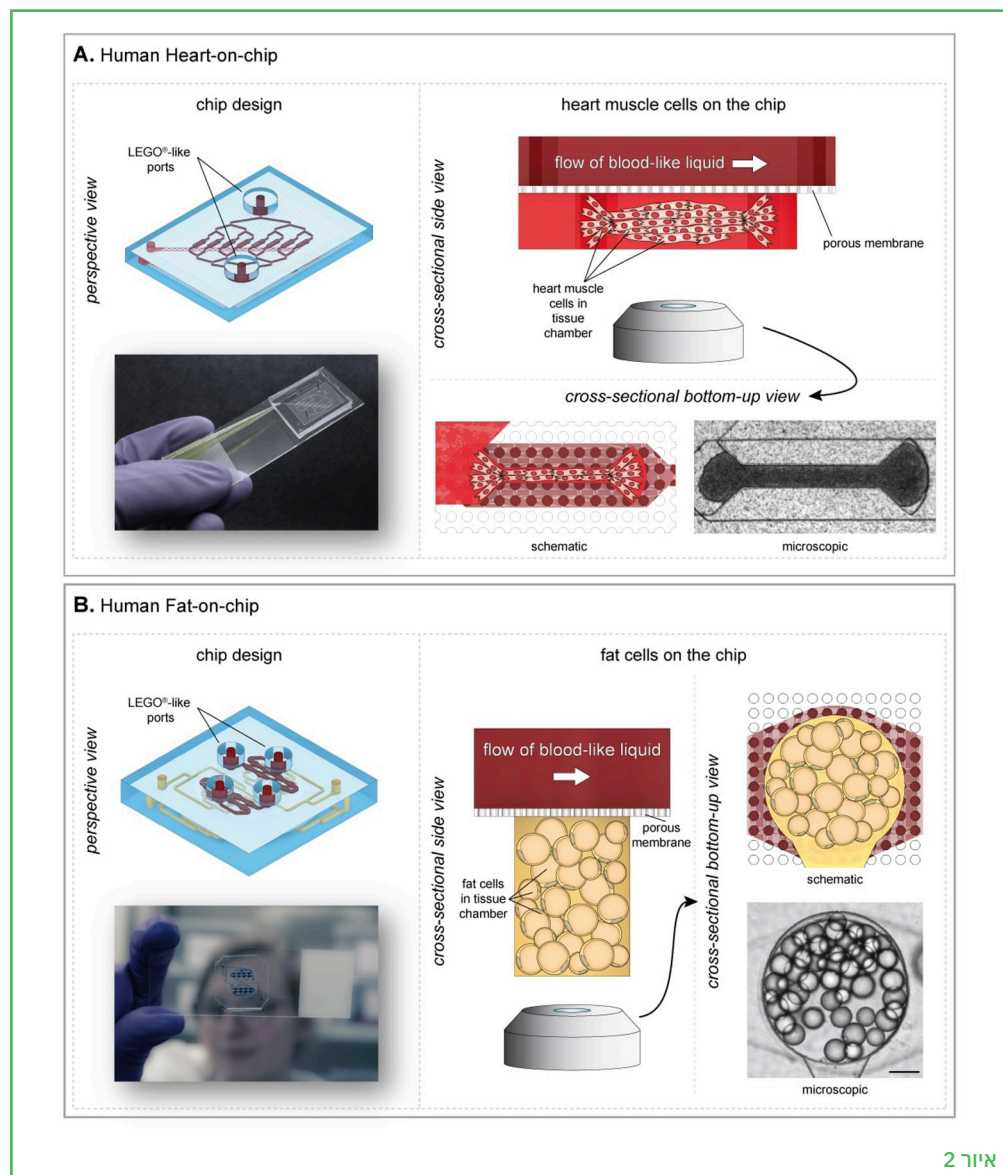
דוגמאות לאיבר-על-צ'יפ: לב ושומן

כדי למקסם את ביצועיו, לכל איבר יש צרכים משלו. לכן, צ'יפ שמאכלס תאי שריר לב נראה שונה מאוד מצ'יפ שמאכלס סוגי תאים אחרים. **תאי שריר הלב** הם מוארכים ומסודרים זה לצד זה. בחלל בצורת עצם של כלב, הם יכולים ליצור סיב שריר אמיתי ולהגיע לכוח מקסימלי בכל פעימת לב (**איור 2A** ווידאו בהפניה [3]).

רקמת השומן בגופכם, שנקראת גם רקמה אדיפוזית, מאחסנת אנרגיה או משחררת אנרגיה ומאותת למוחכם אם אתם רעבים או אם אכלתם מספיק. שומן הוא גם איבר. **תאי השומן** שלכם הם עגולים ועצומים. הם מאחסנים אנרגיה מהמזון שאתם אוכלים. כאשר איבר אחר

איור 2

דוגמאות ללב ולשומן על צ'יפ. (A) תאי לב מרגישים בנוח בחלל בצורת עצם של כלב, מאחר שהם יכולים לסדר את עצמם כך שיפעמו בחוזקה. (B) לשומן-על-צ'יפ יש שתי מחלקות. תאי שומן מעדיפים חדרים מאורכים (אומץ מרוגל ושות' [3], ומלוסקיל ושות' [4]). (CC BY 4.0).



איור 2

זקוק לאנרגיה, לדוגמה בין ארוחות, תאי השומן משחררים אותה, במטרה לוודא שלגופכם תמיד תהיה מספיק אנרגיה. מאחר שתאי השומן לא אוהבים קצוות חדים, הם מרגישים הכי בנוח בחדרים בצורת גלילים ללא קצוות כלל (איור 2B ווידאו 1).

וידאו 1 (Video 1)

תאי שומן אוגרים שומן (צבוע בצבע ירוק) כאשר מזון נמצא בשפע, ומשחררים אותו כאשר אספקת המזון מפסיקה.

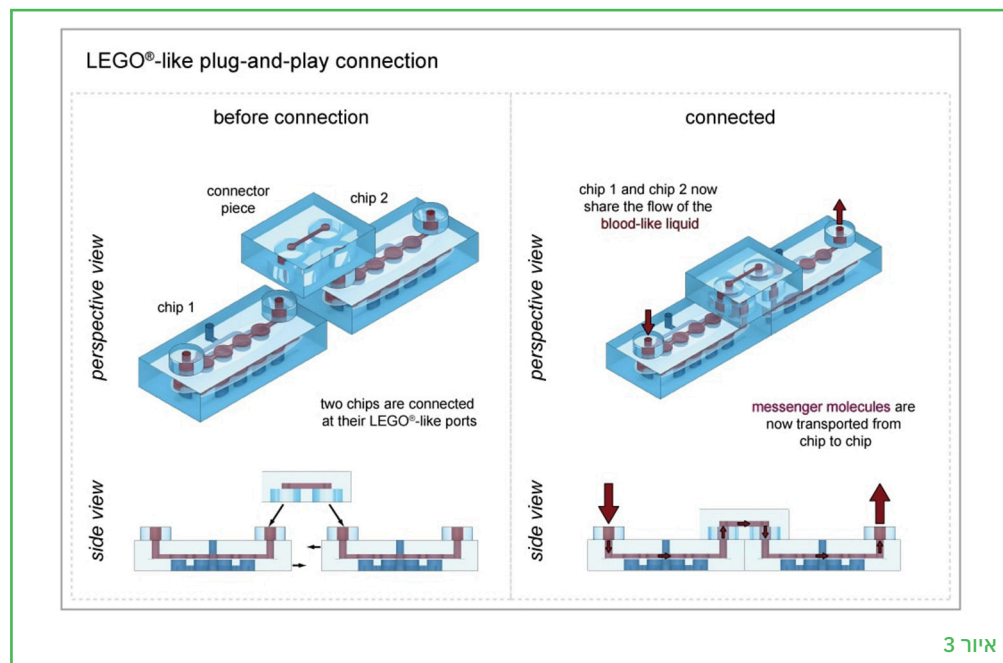
מציפים חד-איבריים לציפים רב-איבריים

למרות הצרכים האינדיבידואליים שלהם, כל איבר תלוי באיברים האחרים כדי למקסם את ביצועיו: הלב זקוק לאנרגיה שמסופקת על ידי רקמת השומן בין ארוחות, בעוד שרקמת השומן תלויה בלב שיפמפם דם ויספק לה חומרי הזנה רעניים וחמצן. כל האיברים מתקשרים זה עם זה באמצעות מולקולות שליח. בדומה לחומרי הזנה וחמצן, השליחים האלה "מטיילים" דרך מחזור הדם. אם כן, כאשר מקשרים בין שתי לבני איבר-על-צ'יפ באמצעות לבנה מְחִבֶּרֶת, מתקבלת תעלת דם משותפת (איור 3). אז, האיברים יכולים "לדבר" זה עם זה. לדוגמה, מולקולות השליח שהלב שולח לשומן עשויות

לבקש "שלח עוד דלק". החיבור של לבני איבר-על-צ'יפ בודדות יחד נקרא צ'יפ רב-איברי (multi-organ chip). באמצעות חיבורים דמויי לגו®, אין מגבלות לסוג האיברים שניתן לקשר, או לכמותם [4, 5]. צ'יפים רב-איבריים שעושים אינטגרציה לגרסאות מיני של כל האיברים העיקריים, בסופו של דבר ישרתו בתור גרסת מיני לגו® של בן אדם.

איור 3

בניית מיני-אדם באמצעות משחק בלגו®. באמצעות לבנת חיבור, אנו יכולים לחבר בין שתי לבני איבר-על-צ'יפ באופן דומה ללגו®; לדוגמה, צ'יפ 1 יכול לאכלס רקמת שומן וצ'יפ 2 יכול לאחסן את הלב. אחרי החיבור, שני הצ'יפים חולקים את אותו הנוזל דמוי הדם ויכולים לתקשר זה עם זה באמצעות מולקולות שליח.



שימושים שונים בטכנולוגיית איבר-על-צ'יפ

אם כן, מדוע שנזדקק לטכנולוגיית איבר-על-צ'יפ? אחד היישומים החשובים ביותר לאיבר-על-צ'יפ הוא פיתוח של תרופות חדשות. כיום, משתמשים בחיות במטרה לבחון אם תרופה פועלת, או אם היא מסוכנת מדי לשימוש בבני אדם. ניסויים על בעלי-חיים הם בעייתיים מבחינה אתית, ויותר מכך, עכברים אינם זהים לבני אדם. אף על פי שחלק מתהליכי הגוף הבסיסיים עשויים להיות דומים, תהליכים רבים שונים מאוד בין בני אדם למכרסמים. ליבו של עכבר, לדוגמה, פועם 330-840 פעמים בדקה, בעוד שליבו של אדם בדרך כלל פועם 70-100 פעמים בדקה. מאחר שהעכבר והאדם כל כך שונים, תרופה פוטנציאלית יכולה להיות בטוחה ויעילה עבור עכברים, אולם מאוחר יותר עלולה להתגלות כרעילה או בלתי יעילה עבור בני אדם. אם נשתמש במערכות איבר-על-צ'יפ, נוכל להוסיף תרופה לנוזל דמוי-דם הזורם בצ'יפ, ואז לחקור אם התרופה פועלת ו/או אם היא מזיקה. על ידי כך, כבר לא נצטרך להשתמש בחיות מעבדה לצורך בדיקת בטיחותה של תרופה.

השלב הבא של שימוש באיבר-על-צ'יפ יכול לשמש למציאת התרופות הטובות ביותר לכל אדם באופן פרטי. אנו שונים זה מזה באופן שבו גופנו מתמודד עם מחלות ומגיב לתרופות. תרופות מסוימות במינונים מסוימים עשויות לסייע לכם לטפל במחלה, אך אין זה אומר בהכרח שהן תסייענה גם לחבריכם. בעתיד, ייתכן שתהיו מסוגלים לתרום תאים ללא כאב כדי לבנות איבר-על-צ'יפ שייצג אתכם, ולבחון כיצד תרופה תשפיע עליכם באופן אישי. תחום המחקר הזה נקרא **רפואה מותאמת אישית**.

רפואה מותאמת אישית (Personalized Medicine)

מאחר שכל אדם הוא ייחודי, לעיתים קרובות תרופות פועלות אחרת בקרב מטופלים שונים. במטרה להעניק לכל מטופל את הטיפול המיטבי, חוקרים מנסים ליצור תרופות מותאמות אישית, מסוימות לכל אדם.

מסקנות

טכנולוגיית איבר-על-צ'יפ נהפכה לכלי משמעותי בשנים האחרונות. באמצעות שימוש בהנדסה מודרנית ובסוגים חדשים של חומרים, חוקרים יוצרים בתים מלאכותיים עבור תאים שגורמים לתאים להרגיש ולהתנהג כמעט כאילו הם נמצאים בגוף אנושי. באמצעות שילוב בין טכנולוגיית איבר-על-צ'יפ לבין פיתוחים חדשים בטכנולוגיה של תאי גזע, אפשר ליצור מיני-איברים מכל פרט, לדוגמה מכם. בקרוב, טכנולוגיית איבר-על-צ'יפ צפויה לסייע לנו להבין טוב יותר מחלות, ליצור תרופות חדשות בטוחות וזולות יותר, ותאפשר לספק לכל מטופל טיפול מתאים ומותאם אישית.

מקורות

1. Luk, F., Eggenhofer, E., Dahlke, M., and Hoogduijn, M. 2017. The use of stem cells for treatment of diseases. *Front. Young Minds* 5:9. doi: 10.3389/frym.2017.00009
2. Schneider, O., Zeifang, L., Fuchs, S., Sailer, C., and Loskill, P. 2019. User-friendly and parallelized generation of human induced pluripotent stem cell-derived microtissues in a centrifugal heart-on-a-chip. *Tissue Eng. A* 25:786–98. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0002
3. Rogal, J., Binder, C., Kromidas, E., Roos, J., Probst, C., Schneider, S., et al. 2020. WAT-on-a-chip integrating human mature white adipocytes for mechanistic research and pharmaceutical applications. *Sci. Rep.* 10:66. doi: 10.1038/s41598-020-63710-4
4. Loskill, P., Marcus, S. G., Mathur, A., Reese, W. M., and Healy, K. E. 2015. μ Organo: a Lego[®]-like plug & play system for modular multi-organ-chips. *PLoS ONE* 10:e0139587. doi: 10.1371/journal.pone.0139587
5. Rogal, J., Probst, C., and Loskill, P. 2017. Integration concepts for multi-organ chips: how to maintain flexibility?! *Future Sci. OA* 3:FSO180. doi: 10.4155/fsoa-2016-0092

פורסם אונליין: 28 בפברואר 2023

עורכת: Tansy Hammarton

נמחה מדעית: Helen Price

ציטוט: Rogal J, Cipriano M and Loskill P (2023) איבר-על-צ'יפ – להפחתת ניסויים בבעלי חיים והפיכת תרופות לבטוחות יותר. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.544390-he

תורגם והותאם מ: Rogal J, Cipriano M and Loskill P (2020) Organ-on-Chip: Playing LEGO[®] With Mini-Organs to Reduce Animal Testing and Make Medicines Safer. *Front. Young Minds* 8:544390. doi: 10.3389/frym.2020.544390

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

Rogal, Cipriano and Loskill 2023 © 2020 © COPYRIGHT 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.

סוקרים צעירים

AMY, גיל: 11

Amy היא ילדה בת 11, אוהבת את מרבית סוגי הספורט, ובמיוחד שחייה. היא גם אוהבת לאפות עוגות ולבלות זמן עם חבריה. היא לא אוהבת פטריות, וכשתגדל תרצה להיות מורה.



EDWARD, גיל: 12

Edward הוא ילד בן 12 שאוהב אומנות ומרותק על ידי מדע. הוא אוהב לצפות ביוטיוב ולשחק בנינטנדו סוויץ' שלו. בעתיד, ירצה להיות מהנדס או טכנאי מחשבים.



הכותבים

JULIA ROGAL

אני דוקטורנטית במעבדת μ Organo בפראונוהופר IGB בשטוטגרט, ובאוניברסיטת טובינגן (שניהם בגרמניה). אני מהנדסת ביו-רפואה ונלהבת מאוד מעבודה בתחום של איבר-על-צ'יפ. כאן, אני יכולה לשלב בין הנדסה למדעי הביו-רפואה במטרה לסייע למזער את השימוש בחיות מעבדה, ותוך כדי כך לקדם את מציאתן של תרופות יעילות לטיפול במחלות. המיקוד שלי הוא בפיתוח מודל לחקר רקמת שומן של בני אדם, שיכול לסייע לנו להבין מחלות כמו השמנת יתר וסוכרת, ולטפל בהן טוב יותר.

*julia.rogal@igb.fraunhofer.de



MADALENA CIPRIANO

אני טוקסיקולוגית במעבדת μ Organo בפראונוהופר IGB בשטוטגרט, גרמניה. יש לי עניין ממושך בשימוש בביוטכנולוגיה במטרה לשפר את ההחלטות שמתקבלות לגבי שימוש בתרופות. למדתי מדעי הפרמקולוגיה באוניברסיטת ליסבון, פורטוגל. אחרי שעבדתי עם ביו-ריאקטורים לחקירת מטבוליזם של כבד, עבדתי במעבדה של האיחוד האירופי לחלופות לניסויים בבעלי חיים (European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing) באיבר-על-צ'יפ במטרה לבחון השפעות של תרופות על הקרנית, ואני מפתחת מודל של המחלה האנושית סוכרת על ידי חיבור שומן-על-צ'יפ עם איברים אחרים.



PETER LOSKILL

אני פרופסור במעבדת μ Organo. לפני שנים, למדתי פיזיקה וביולוגיה באוניברסיטת סאארלנד (סאארברוקן, גרמניה), שם קיבלתי את הדוקטורט שלי בביופיזיקה. אחרי כמה שנים כחוקר פוסט-דוקטורנט באוניברסיטת ברקלי קליפורניה, ארצות הברית, חזרתי לגרמניה ב-2015. באותה השנה, הייתי בר-מזל להיכנס לרשימה הטכנולוגית של "זימי חדשנות צעירים מתחת לגיל 35 בגרמניה", ולקבל את



פרס ATTRACT מחברת פראונוהופר. זה סייע לי להקים את מעבדת Organo μ , שמחברת בין מהנדסים, ביולוגים, פיזיקאים, כימאים, פרמקולוגים ורופאים. [*peter.loskill@uni-tuebingen.de](mailto:peter.loskill@uni-tuebingen.de)

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