



## התוויה מחדש: דרך יעילה למציאת תרופות חדשות

Álvaro Mourenza<sup>1†</sup>, Natalia Bravo-Santano<sup>2†</sup>, José A. Gil<sup>1</sup>, Luís M. Mateos<sup>1</sup>, Michal Letek<sup>1\*</sup>

†תחום מיקרוביולוגיה, המחלקה לביולוגיה מולקולרית, אוניברסיטת לאון, לאון, ספרד  
\*PLC, ANGLE<sup>2</sup> גילפורד, בריטניה

### סוקר צעיר

KIERAN

גיל: 13



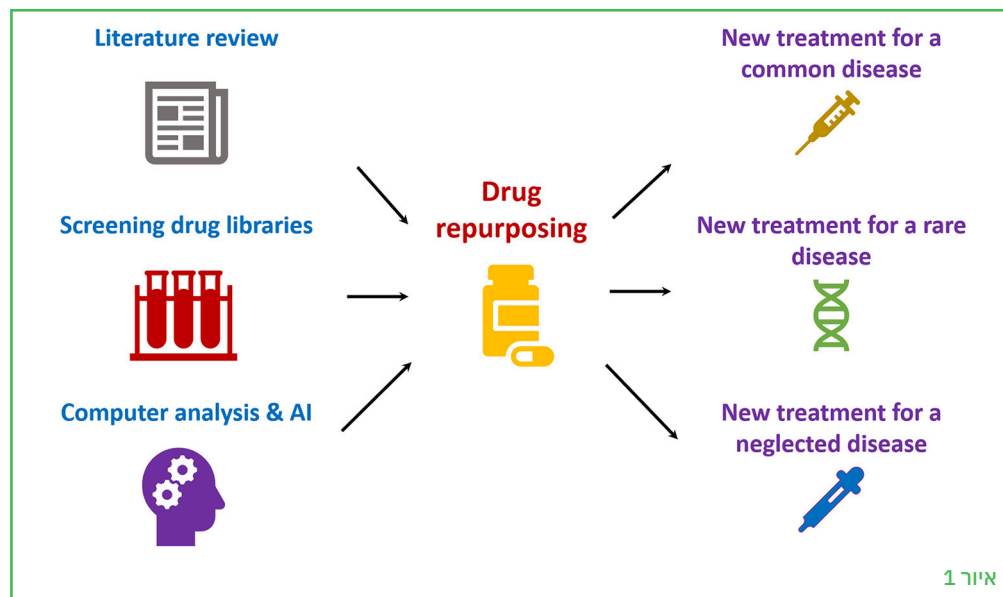
בכל שנה אנו מתמודדים עם התפרצויות של זיהומים אשר נגרמים על ידי מיקרואורגניזמים מזיקים, המכונים "סופר-חיידקים". לעיתים קרובות, אין מספיק זמן למצוא טיפולים חדשים לריפוי מטופלים שנדבקו. פיתוח תרופה חדשה ומבטיחה עד לשלב שבו ניתן להשתמש בה על מטופלים, אורך במוצע כעשור! נוסף על כך תרכובות רבות שאנו מזהים במעבדה בתור נוגדי זיהום מבטיחים, אינן מועילות לשימוש במטופלים, בעיקר בשל תופעות לוואי בלתי צפויות עקב צריכתן. אולם, חוקרים כבר מצאו אלפי תרופות שניתן להשתמש בהן בבטחה כדי לטפל במחלות מסוימות. תרכובות אלה מאושרות לשימוש בחולים במחלה מסוימת, אך רבות מהן לא נבחנו כטיפול בזיהומים אחרים שנגרמים על ידי סופר-חיידקים. במאמר זה נרחיב לגבי חלק מהשיטות המלהיבות שמשמשות למציאת נוגדי זיהום חדשים, באמצעות התוויה מחדש של תרופות.

## הקדמה

**אנטיביוטיקות** התגלו ב-1928 על ידי אלכסנדר פֶּלְמִינג [1]. לפני כן, זיהומים חיידקיים היו בין הגורמים המובילים למוות ברחבי העולם, ותוחלת החיים האנושית עמדה על כ-47 שנים בלבד. מאז, במדינות רבות כמעט הכפלנו את הגיל הזה. אולם, חיידקים נעשים עמידים לאנטיביוטיקות מהר מאוד. חיידקים חדשים ומזיקים עדיין גורמים למיתות רבות, מאחר שאורך זמן ממושך למצוא תרופה יעילה או לפתח חיסון חדש. חיידקים אלה, ומיקרואורגניזמים מסוכנים אחרים כמו וירוסים שמופיעים בפתאומיות והם קשים לטיפול, נקראים לעיתים קרובות **סופר-חיידקים**.

תהליך פיתוח תרופה הוא יקר וממושך מאוד. תגלית של תרופה חדשה מתרחשת בדרך כלל במעבדה, והיא עשויה לארוך שנים. תרופות חדשות נבדקות על בעלי חיים במטרה לקבוע את רמת בטיחותן, מה שמכונה "מחקר קדם-קליני", שאורך בדרך כלל כמה חודשים. אם הכול מתנהל כשורה בשלב הקדם-קליני, התרופה נבדקת על קבוצת אנשים קטנה כדי לוודא שהיא בטוחה לשימוש בבני אדם, ואז על קבוצות גדולות יותר של אנשים, עד שבטיחותה ויעילותה מאומתות. בדיקות בבני אדם עשויות להימשך כמה שנים [2].

במקום להתחיל מאפס בפיתוח תרופה חדשה בכל פעם שסופר-חיידק תוקף, ביכולתנו לבחון את אלפי התרופות הבטוחות שכבר פותחו לטיפול במחלות אחרות, ולבדוק אם הן יעילות כנגד הסופר-חיידק החדש. זה נקרא **התוויה מחדש של תרופה (איור 1)** – תהליך שמאפשר לנו לגלות "כישרונות חבויים" של תרופות קיימות. במאמר זה, נתבונן בדוגמאות שונות של התוויה מחדש של תרופות – דרך מהירה וקלה למציאת **נוגדי זיהום** חדשים.



## אויב בלתי נראה בפתח דלתנו...

בשנתיים האחרונות, כולנו הבנו לפתע עד כמה **מגפה** יכולה להיות מזיקה ומשבשת חיים. הווירוס שכולנו התמודדנו עימו באמצעות הישארות בבידוד בבתינו, עם משפחותינו, העלה

### אנטיביוטיקה (Antibiotic)

חומר כימי המיוצר על ידי מיקרואורגניזם, שעשוי להרוג חיידקים או להאט את גדילתם.

### סופר-חיידק (Superbug)

מיקרואורגניזם שקשה לטפל בו או שנעשה עמיד לתרופות שמשמשות לטיפול בזיהומים שהוא גורם.

### התוויה מחדש של תרופה (Drug Repurposing)

שימוש בתרופות מוכרות עבור יישומים רפואיים חדשים, אשר מפחית את הזמן ואת העלויות הנדרשות לבחינת בטיחותם.

### נוגדי זיהום (Anti-infective)

תרופה שיכולה לשמש לריפוי אנשים שנדבקו על ידי מיקרואורגניזם.

### איור 1

התוויה מחדש של תרופות. הליך זה יכול להיות מושג באמצעות סקירת ספרות, סריקת אוספי תרופות במעבדה, או באמצעות שימוש במחשבים ובבינה מלאכותית. על ידי התוויה מחדש של תרופות ניתן לזהות טיפולים חדשים למחלות שכיחות מאוד, כמו גם למחלות נדירות או זנוחות, שעבורן אין מספיק מימון כדי לפתח תרופות חדשות.

### מגפה (Pandemic)

התפרצות של מחלה המדבקת במהירות.

מאוד את המודעות למידה שבה אנו חשופים לזיהומים. מדענים ורופאים בכל רחבי העולם החלו במרוץ כנגד השעון במטרה למצוא דרכים חדשות להגן על אנשים שנמצאים בסיכון גבוה לפתח מחלה מסוכנת שנגרמת על ידי וירוס קורונה-2 (SARS-CoV-2), ולטפל בהם. זהו זן חדש של וירוס הקורונה, שככל הנראה עבר מחיות לבני אדם בסוף נובמבר 2019, בסין. מאז, כל העולם עמד מלכת לתקופה ממושכת, כדי להבטיח שבתי החולים שלנו לא יוצפו באנשים שנדבקו בוירוס. אם בתי החולים יהיו עמוסים מעבר ליכולות הקליטה שלהם, נשקפת סכנה שמטופלים עם סיבוכים חמורים של קוביד-19 (COVID-19) לא יקבלו טיפול הולם.

עד כה, אין חיסון או תרופה ידועים שיכולים לרפא אנשים עם קוביד-19 חמור. במדינות רבות, אנשים מתחסנים כנגד סארס קוב-2, אך ייקח זמן רב להפיק את החיסון בכמויות מספיקות כדי להגן על כולם. כפי שציינו קודם, אורך כעשור בממוצע לפתח תרופה חדשה שיכולה לשמש לטיפול באנשים שכבר חולים בקוביד-19. תרכובות רבות שזוהו במעבדה הן מועמדות מבטיחות כתרופות, אך לא עברו את כל המבחנים, מאחר שאינן בטוחות מספיק. לפיכך, אנו זקוקים לתוכנית חלופית כדי להגן על אנשים שנדבקו בנגיף ומצויים בסיכון לפתח מחלה חמורה. קבוצה זו כוללת קשישים; אנשים שמתמודדים עם בעיות בכבד או בכליות; מי שיש להם מערכת חיסון חלשה, וכן הסובלים מסוכרת, השמנת יתר, מחלות נשימה כרוניות כמו למשל אסתמה, או בעיות לב חמורות.

## התוויה מחדש של תרופות כאמצעי הצלה!

למרבה המזל, במהלך השנים חוקרים פיתחו מאות תרופות חדשות כנגד מגוון מחלות. רבות מהתרופות האלה עברו את כל המבדקים, ונמצאות כעת בשימוש קליני לטיפול בזיהומים, בשבץ, או בסרטן. אנו יודעים כמעט הכול על התרופות האלה, לרבות האופן שבו צריכים לרשום אותן למטופלים, המינוחים המרביים לצריכתן ותופעות הלוואי שלהן. האם ניתן לייעד מחדש את התרופות המפורות האלה עבור מחלות אחרות? התשובה היא כן! לעיתים קרובות, תרופות מפותחות למטרה מסוימת, כמו למשל טיפול במחלה או בבעיה ספציפית. למדענים אין זמן לבדוק אם התרופות שהם מפתחים יכולות להיות שימושיות גם לטיפול במצבים נוספים. אך ישנו ערוץ אחר – התרופות הבטוחות הרבות שכבר פותחו מסווגות ומופצות על ידי מכון ברואד (קיימברידג', מסצ'וסטס) דרך יוזמה שנקראת מרכז להתוויה מחדש של תרופות<sup>1</sup>. האוסף כולל כיום יותר מ-6,500 תרכובות, והוא גדל מדי יום. כל אחד, בכל מקום בעולם, יכול לקנות "ספריות" של התרופות האלה, שמכילות דגימות קטנות של כל תרכובת במבחנות מעבדה.

המרכז להתוויה מחדש של תרופות הוא רק אחת מבין הרבה יוזמות דומות! אלה עושים את הליך מציאת תרכובת שאפשר לייעד מחדש לטיפול בסופר-חיידק חדש, קל הרבה יותר. כעת אנו יכולים לערוך סריקות נרחבות הודות לאוספי התרופות האלה, וכבר מצאנו כמה תרכובות שיכולות להיות מיועדות מחדש לטיפול בקוביד-19 [3]. ייתכן שנהיה מסוגלים לייעד מחדש תרופות שפותחו לטיפול במלריה או במחלות שנגרמות על ידי וירוסים אחרים, כמו איידס ואבולה. התרופות האלה נבחנות על חולים קשה בקוביד-19, ובקרב נדע אם הן באמת יעילות.

<https://clue.io/1repurposing#conduct-screen>

**שחפת****(Tuberculosis)**

מחלת נשימה שנגרמת על ידי חיידק שנקרא מיקובקטריום טיבֶּרְקוּלוּזִיס.

התוויה מחדש של תרופה אינו אסטרטגיה חדשה – כבר ייעדנו מחדש תרופות כדי להתמודד עם סופר-חיידקים אחרים. לדוגמה, החיידקים שגורמים למחלת **השחפת** נעשים עמידים למרבית האנטיביוטיקות. אנו זקוקים במהרה לטיפולים כנגד הסופר-חיידק הזה, אשר גורם למאות אלפי מיתות ברחבי העולם בכל שנה. תרופות רבות שלא פותחו במקור כנוגדי-זיהום עשויות להיות יעילות כנגד שחפת, לרבות תרופות המשמשות להפחתת רמות כולסטרול או לטיפול בסוכרת [4].

מחשבים יכולים לסייע לנו בהליך התוויה מחדש של תרופה. קבוצת מדענים ממכון מסצ'וסטס לטכנולוגיה השתמשה לאחרונה בבינה מלאכותית במטרה למצוא אנטיביוטיקות חדשות. הם מצאו תרופה חדשה שניתן לייעד מחדש בתור אנטיביוטיקה כדי להרוג סופר-חיידקים רבים שנעשים עמידים לאנטיביוטיקה [5]. מחשב יכול לעבד נתונים רבים בלי שההנחות המוקדמות של מדענים יגבילו את החיפוש. המחשב מלמד את עצמו כיצד למצוא תרופות חדשות, מה שמאיץ גילוי נוגדי-זיהום חדשים. מרבית התרופות מעולם לא נבחנו כנגד זיהומים מאחר שמדענים לא חשבו שהן יכולות להיות מועילות ככאלה. נוסף על כך התוכנה שמשמשת במחקר הזה נעשתה נגישה לכולם!

**המחקר שערכנו על התוויה מחדש של תרופה**

קבוצת המחקר שלנו בחנה התוויה מחדש של תרופות לטיפול בזיהומים שנגרמים על ידי סופר-חיידק מסוכן במיוחד, **סטפילוקוק זהוב** [4]. חיידקים מסוג זה נעשים עמידים בקצב מסחרר כנגד כל האנטיביוטיקות הזמינות. זנים עמידים לאנטיביוטיקה מבודדים ממטופלים אפילו כשמדובר באנטיביוטיקה חדשה שהייתה בשימוש במשך שנה אחת בלבד! הקצב שבו אנו מגלים אנטיביוטיקות חדשות אינו מהיר מספיק כדי להתמודד עם המשבר הזה. יתרה מזו, הרבה חברות תרופות גדולות איבדו עניין בעבודה על מציאת אנטיביוטיקות חדשות. אחרי הכול, הן עלולות להפסיד את כל הכסף והזמן שמושקעים בתהליך ברגע שסופר-חיידק נעשה עמיד לתרופה חדשה שהתגלתה. במקרה של סטפילוקוק זהוב, המצב אפילו מורכב יותר מאחר שהחיידק הזה יכול להשתכפל בתוך תאים אנושיים. לרוע המזל, אנטיביוטיקות רבות לא נכנסות לתאים אנושיים שנדבקו מאחר שאינן יכולות לעבור דרך מַמְבְּרַנַת התא (המעטפת החיצונית של התא). לכן, חיידקי סטפילוקוק זהוב עלולים לשרוד בתוך התאים של אנשים שנדבקו, אפילו אם החיידקים רגישים לאנטיביוטיקות שמשמשות לטיפול בחולים. במעבדתנו, חיפשנו תרופות שניתן לייעד מחדש כדי להתמודד עם סטפילוקוק זהוב. מצאנו מאות תרופות מבטיחות ביותר שיכולות להיות משולבות עם אנטיביוטיקות מסורתיות במטרה לטפל בתאים אנושיים שנדבקו על ידי סופר-חיידק זה [4]. רבות מהתרופות האלה פותחו במטרה לטפל במחלות אחרות, אולם מעולם לא שימשו לטיפול באנשים שנדבקו בחיידק.

לאחרונה גם מצאנו שלחלק מהאנטיביוטיקות יש "כוח-על" נסתר – הן עשויות לייצר מצב שנקרא **לחץ חמצוני**, שעשוי להרוג חיידקים [6]. לחץ חמצוני הוא תהליך שיכול להשתמש בחמצן כדי לפגוע בחלבונים, בדנ"א, או בשומנים בחיידקים. מרבית האנטיביוטיקות שמייצרות לחץ חמצוני אינן יעילות כנגד סופר-חיידקים אם הן משמשות באופן יחידני, אולם הן מועילות מאוד כשמשלבים אותן עם תרופות נוספות. במעבדה, ייצרנו מוטציה של סופר-חיידק שהייתה רגישה במיוחד ללחץ חמצוני. השתמשנו במוטציה הזו כדי

**סטפילוקוק זהוב  
(Staphylococcus  
Aureus)**

פתוגן חשוב שעשוי לגרום לזיהומים בבני אדם, בעור, בריאות, או בדם, ונעשה עמיד לאנטיביוטיקות.

**לחץ חמצוני  
(Oxidative Stress)**

תהליך המשתמש בחמצן כדי לפגוע בחלבונים, בדנ"א, או בשומנים בחיידקים. תהליך זה עשוי להרוג חיידקים.

לחפש אנטיביוטיקה שתהיה בעלת האפקט החזק ביותר על חיידקים. על ידי כך, מצאנו אנטיביוטיקות מסוימות שמשמשות באופן רגיל לטיפול בזיהומים בדרכי השתן, אשר ניתן לייעד אותן מחדש לטיפול בזיהומים נשימתיים [6].

## מסקנות

אנו חיים בעולם שמשתנה מהר מאוד. סופר-חיידקים ישנים וחדשים יכולים לעצור לגמרי את חיינו בתוך ימים ספורים. אנו זקוקים לאסטרטגיות חדשות כדי להתמודד עם וירוסים וחיידקים שגורמים לזיהומים שעבורם עדיין לא מצאנו טיפול. לעיתים קרובות קשה מאוד לפתח חיסונים מאחר שפּתִיגֵנִים רבים יעילים מאוד בלחמוק ממערכת החיסון, וזו הסיבה לכך שחיסונים רבים נכשלים. נוסף על כך חיידקים רבים נעשים עמידים לאנטיביוטיקה – מה שמאיים על אחד מעמודי התווך של הרפואה המודרנית [1]. ללא אנטיביוטיקות, כל התקדמות שנעשתה בתחום של השתלות איברים או טיפול בסרטן נמצאת בסכנה. אפילו פצעים קטנים עשויים להפוך פתאום מסוכנים אם אנטיביוטיקות אינן יעילות. אנשים פצועים עלולים לפתח זיהומים חיידקיים שיכולים לקצר את חייהם באופן משמעותי. ללא אנטיביוטיקות, אנו עלולים לחזור לתחילת המאה הקודמת, ולחיות 47 שנים לכל היותר במדינות רבות בעולם. כיום, כאמור, תוחלת החיים הקצרה הוכפלה, הודות לזמינותן של תרופות לטיפול בזיהומים. אנו צריכים להגדיל את מצאי התרופות שיכולות לשמש בתור חומרים אנטי-זיהומיים, והתוויה מחדש של תרופות יכול להיות דרך קלה וזולה לִמְחֵזר חלק גדול מאלפי התרופות שכבר התגלו ובטיחותם נבדקה!

## תודות

אנו רוצים להודות ל-Junta de Castilla y León, ספרד, עבור מימון עבודת המחקר שלנו על התוויה מחדש של תרופות (סימוכין LE044P20).

## מקורות

1. Letek, M. 2020. Alexander Fleming, the discoverer of the antibiotic effects of penicillin. *Front. Young Minds* 8:159. doi: 10.3389/frym.2019.00159
2. U.S. Food & Drug Administration. *The Drug Development Process*. Available online at: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process> (accessed January 04, 2020).
3. Schlagenhauf, P., Grobusch, M. P., Maier, J. D., and Gautret, P. 2020. Repurposing antimalarials and other drugs for COVID-19. *Travel Med. Infect. Dis.* 2:101658. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101658
4. Bravo-Santano, N., Behrends, V., and Letek, M. 2019. Host-targeted therapeutics against multidrug resistant intracellular *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)*. 8:241. doi: 10.3390/antibiotics8040241
5. Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M., et al. 2020. A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell* 180:688–702.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.01.021

6. Mourenza, Á., Gil, J. A., Mateos, L. M., and Letek, M. 2020. A novel screening strategy reveals ROS-generating antimicrobials that act synergistically against the intracellular veterinary pathogen *Rhodococcus equi*. *Antioxidants (Basel)* 9:114. doi: 10.3390/antiox9020114

פורסם אונליין: 30 במרץ 2023

עורך: Michel Goldman

מנחה מדעית: Gabry Kuijten

**ציטוט:** Mourenza Á, Bravo-Santano N, Gil JA, Mateos LM and Letek M (2023) התוויה מחדש: דרך יעילה למציאת תרופות חדשות Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2020.553424-he

**תורגם והותאם מ:** Mourenza Á, Bravo-Santano N, Gil JA, Mateos LM and Letek M (2021) Drug Repurposing: A Quick and Easy Way of Finding New Medicines. *Front. Young Minds* 8:553424. doi: 10.3389/frym.2020.553424

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

**COPYRIGHT** © 2021 © 2023 Mourenza, Bravo-Santano, Gil, Mateos and Letek. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). 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

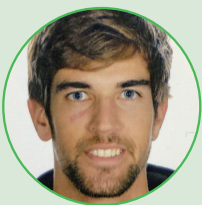
**KIERAN, גיל: 13**

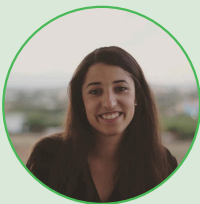
קוראים לי קיאָרן, אני בן 13, לומד בכיתה השלישית של חטיבת הביניים. אני אוהב לשחק כדורסל ולאכול פיצה. הוריי רופאים, ולכן הם מדברים רבות על מדע איתי ועם אחי הגדול. משהו חשוב שלמדתי הוא תמיד לבדוק מהו המקור של כל פיסת מידע שאני נתקל בה.

## הכותבים

**ÁLVARO MOURENZA**

התמקדתי בביווגיה מולקולרית של מיקרואורגניזמים. חקרתי ייצור של דלקים ביולוגיים על ידי מיקרואורגניזמים, וכעת אני מתמקד במנגנונים שמשמשים פתוגנים להתגבר על הגנות של מארחיהם, מה שמאפשר את הישרדותם וגדילתם במהלך זיהום. אני גם מתעניין בעמידות לאנטיביוטיקה, וכיצד מדע יכול להתמודד עם חיידקים שעמידים לחומרים אנטי-מיקרוביים.





**NATALIA BRAVO-SANTANO**

אני מתעניינת במציאת תרופות למחלות אנושיות. כשעבדתי באוניברסיטה, חקרתי כיצד חיידקים שורדים בתוך תאי מארח, וניסיתי לזהות טיפולים חדשים כנגד הזיהומים החיידקיים האלה. כעת, אני עובדת בחברת תרופות ומפתחת כלים לאיתור תאי סרטן בגוף האדם ולשיפור אבחונים של סרטן.



**JOSÉ A. GIL**

פעם (במהלך המאה הקודמת), עבדתי עם סֶטֶרֶפְטוֹמִיֶצֶס, סוג של חיידק שמפיק כמות גדולה של אנטיביוטיקות שונות, ופיתחנו שיטות של הנדסה גנטית כדי לשכפל גֵנִים שמעורבים בייצור אנטיביוטיקה. במהלך 20 השנים האחרונות, חקרנו כיצד חיידקים שחשובים לתעשייה, כמו למשל קוֹרִינְבֶּקְטֶרְיוּס, גדלים ומתחלקים, וכיצד הם מתמודדים עם תרכובות רעילות, כמו למשל אַרְסֵן.



**LUÍS M. MATEOS**

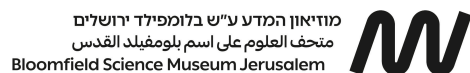
תחומי העניין שלי תמיד התמקדו בחקירת קבוצה רחבה של חיידקים ששייכת לַצֶּבִיר הַקוֹרִינְבֶּקְטֶרְיָה: בעיקר קוֹרִינְבֶּקְטֶרְיוּס, רודוקוס ומיקובקטריום. המחקר ההתחלתי שלי התמקד בייצור מטבוליט ראשוני על ידי חיידקים לרבות חומצות אָמִינוֹ ונוקלאוטידים. אולם לאחרונה הסתכלנו על הזדמנויות של בִּיֹּרְמִדְצָה באמצעות שימוש בחיידקים כמְכֵלִים לצבירת מתכות כבדות, וגם חקרנו את הלחץ החמצוני שמיוצר כאשר חומרים רעילים נמצאים בתוך תאי חיידקים.



**MICHAL LETEK**

עבודת המחקר שלי תמיד התמקדה בזיהוי דרכים חדשות לשליטה בפתוגנים חיידקיים. במהלך השנים האחרונות, חקרתי כיצד חיידקים גדלים ומתחלקים, כיצד הם מְתַקְשְׁרִים עם המארח שלהם במהלך זיהום, ואת תגובת המארח לזיהום חיידקי. אני מכוון למצוא טיפולים חדשניים לשליטה בפתוגנים חיידקיים, ולהבין מה הופך אותנו רגישים לזיהומים שנגרמים על ידי מיקרואורגניזמים, כמו למשל סטפילוקוק זהוב או מיקובקטריום טוֹבְּרֶקוּלוֹזִיס. \*[michal.letek@unileon.es](mailto:michal.letek@unileon.es)

†מחברים אלו תרמו לעבודה זו בצורה שווה.



**הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל**  
Hebrew version provided by

