



כיצד דמכם יודע שמוחכם חולה

Sabrina Loudjani¹, Sridar Narayanan², Arsalan S. Haqqani³ | AmanPreet Badhwar^{1*}

¹מרכז מחקר של המכון האוניברסיטאי לגריאטריה במונטריאול, מונטריאול, קוויבק, קנדה

²מרכז מקקונל לדימות מוח, מכון מונטריאול לנירו-לוגיקה, אוניברסיטת מקגיל, מונטריאול, קוויבק, קנדה

³מרכז מחקר לטיפול בריאות האדם, מועצת המחקר הלאומית, אוטווה, אונטריו, קנדה

סוקרים צעירים

ADRIAN

גיל: 10



ORGANIZATION
FOR HUMAN
BRAIN
MAPPING

גיל: 8-15



נירון

(Neuron)

תא עצב. סוג מיוחד של תא מוח שמסייע לבצע תפקודים כמו למידה וזיכרון.

מחלת אלצהיימר (Alzheimer's disease-AD) היא מחלה מורכבת שתוקפת את המוח ומשפיעה בעיקר על אנשים בגילי 65 ומעלה. מדי שנה יותר ויותר אנשים חולים באלצהיימר. אחת הבעיות המרכזיות היא שהמחלה מאובחנת מאוחר מדי, ולכן מטרה חשובה היא למצוא דרכים לסייע לרופאים לזהות את המחלה מוקדם יותר, כדי שיוכלו לסייע טוב יותר לחולי אלצהיימר. סמנים ביולוגיים הם כלי שיכול לומר לכם אם חלק בגופכם בריא או שהוא מותקף על ידי מחלה. מאמר זה יתאר קטגוריה חדשה של סמנים ביולוגיים שנושאים מידע מהמוח אל הדם, ויכולים לשמש כדי לבחון עד כמה המוח בריא, או האם הוא נפגע על ידי מחלה כמו אלצהיימר.

מהי מחלת אלצהיימר?

אלצהיימר היא מחלת ניוון מוח (ניורודגנרטיבית) חמורה, שבדרך כלל מאובחנת בקרב אנשים בני 65 ומעלה. משמעות המילה 'ניורודגנרטיבית' היא שהמחלה משפיעה על מערכת העצבים, כלומר שעם הזמן היא פוגעת בתאי עצב שנקראים **ניורונים**, ומפרקת

אותם. בפרט, אלצהיימר פוגעת בנוירונים במוח ששולטים על גופנו וקובעים כיצד אנו חושבים, זוכרים ומרגישים. גורמים רבים תורמים לסיכון לחלות באלצהיימר ולמהירות שבה המחלה מחמירה [1] לרבות גיל מבוגר, הצטברות של חלבונים רעילים מסוימים במוח שנקראים **עמילואיד-בטא וטאו**, והגנים של האדם. כיום אין לאלצהיימר תרופה, אך ישנם כמה תכשירים שיכולים להפחית באופן זמני את התסמינים אצל אנשים שלקו במחלה.

מחלת האלצהיימר מתחילה הרבה לפני שהיא מאובחנת, נמשכת שנים רבות ומחריפה עם הזמן. בשלביה המוקדמים ביותר, האדם לא מפגין אף תסמין של אובדן זיכרון, אך המוח מתחיל להיזקק. במשך זמן מה, המוח יכול להמשיך לבצע את תפקודיו על ידי כך שהחלקים הבריאים בו מסייעים לחלקים שניזקו. כאשר הנזק גדל, המוח מתקשה לפעול, והאדם מתחיל לחוות בעיות בזיכרון. בשלב החמור ביותר של אלצהיימר, שידוע בשם **דמנצ'יה**, אנשים חווים אובדן זיכרון חמור; בלבול (כמו בלבול בין העבר להווה); קשיים בהשלמת מטלות יומיומיות (כמו התלבשות או אפילו בליעה) וקשיי דיבור.

עד שאדם מאובחן עם אלצהיימר, מוחו כבר חווה לא מעט נזק, שקשה מאוד לשקם באמצעות תרופות. רופאים זקוקים לשיטה לאבחון אלצהיימר אפילו לפני הופעת תסמינים ברורים, או כשהתסמינים עדיין קלים. זו הסיבה לכך ש**סמנים ביולוגיים** של אלצהיימר הם נושא מחקר נהדר, מאחר שהם מאפשרים לרופאים ולמדענים לאתר את המחלה בשלביה המוקדמים, מה שיכול לסייע לאלפי אנשים.

מהו סמן ביולוגי של מחלה?

סמן ביולוגי של מחלה יכול להיות כל דבר-מחלבון שנמצא במקום כלשהו בגוף, לדוגמה בדם, ועד לתמונה של המוח שמצולמת באמצעות שיטות של דימות מוחי. סמן ביולוגי יכול לומר לכם אם חלק בגופכם בריא או שהוא מותקף על ידי מחלה. לדוגמה, רופאים יכולים לבדוק את כמות הסוכר שנקרא גלוקוז בדגימת דם שלכם, במטרה לבחון אם יש לכם סוכרת. רמת סוכר גבוהה בדם היא סמן ביולוגי של סוכרת. עבור מחלות מורכבות כמו אלצהיימר, רופאים ומדענים נסמכים מאוד על סמנים ביולוגיים לזיהוי אנשים חולים בשלבים המוקדמים, כאשר התסמינים מתונים או עדיין לא קיימים.

סמנים ביולוגיים מקובלים של אלצהיימר

אבחון אמיתי של אלצהיימר יכול להיות מאושר רק על ידי בדיקת המוח לאחר שמטופל נפטר. בפרט, רופאים בודקים אם ישנן כמויות מוגדלות של שני חלבונים במוח: עמילואיד-בטא וטאו. הודות לפיתוחים טכנולוגיים ניתן כיום לאתר עלייה בשני החלבונים האלה אצל אדם חי, באמצעות שתי שיטות מקובלות [2]. רמות החלבונים יכולות להימדד ב**נוזל המוחי-שדרתי (CSF)**, הנוזל שבו נמצאים המוח ועמוד השדרה, או באמצעות שיטת דימות מוחי שנקראת **טומוגרפיית פליטת פוזיטרונים (PET)**, המאתרת הצטברות של חלבונים במוח.

עמילואיד-בטא (Amyloid-beta)

חלבון המצטבר בכמות גדולה במחלת אלצהיימר.

טאו (Tau)

חלבון המצטבר בכמות גדולה במחלת אלצהיימר.

סמן ביולוגי (Biomarker)

סמנים אלה יכולים להיות כל דבר, למשל חלבון שנמצא בדם, המלמד אם אזור בגופכם בריא, או שהוא מותקף על ידי מחלה.

נוזל מוחי-שדרתי (CSF-Cerebrospinal fluid)

הנוזל שבו נמצאים המוח וחוט השדרה.

טומוגרפיית פליטת פוזיטרונים (PET-Positron emission topography)

סריקה מוחית המשמשת לזיהוי כמויות חלבונים במוח של אדם חי.

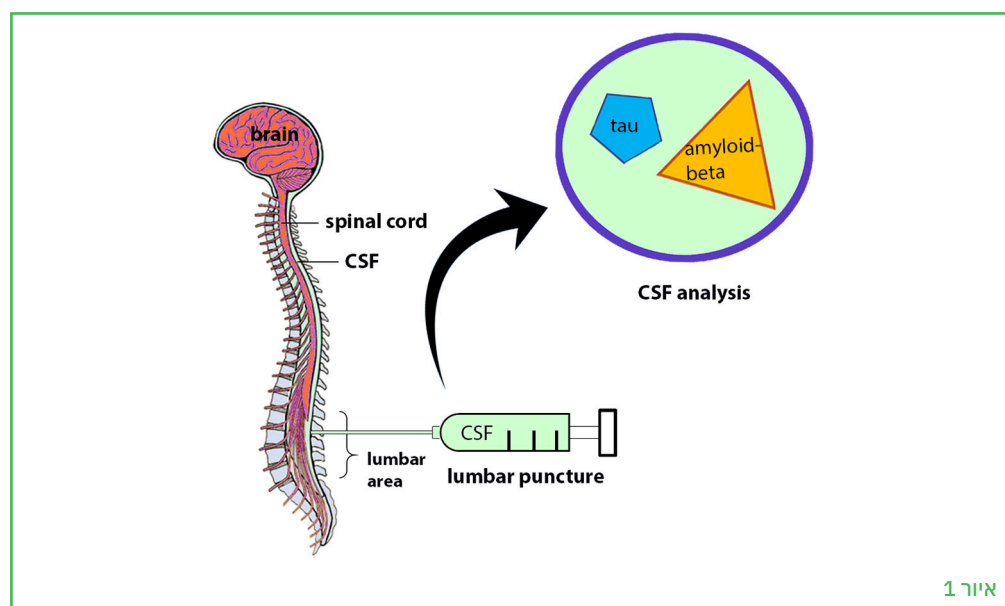
מדוע אנחנו זקוקים לסמנים ביולוגיים בדם עבור אלצהיימר?

לקיחת דגימה מהנוזל המוחי-שדרתי במטרה לבדוק את הרמות של חלבוני עמילואיד-בטא וטאו דורשת החדרת מחט אל תוך עמוד השדרה (איור 1). שנקרא ניקור מותני, אינו נעים עבור מרבית האנשים. בבדיקת PET נדרשת החדרת חומר מעקב רדיואקטיבי אל תוך וריד בזרוע. החומר מאיר את העמילואיד-בטא או את הטאו במוח, כתלות בסוג החומר שהוזרק, מה שמאפשר לסורק ה-PET לצלם את החלבונים האלה במוח (איור 2). אומנם בדיקת PET אינה בלתי נעימה כמו איסוף הנוזל המוחי-שדרתי, אך היא עדיין יקרה מאוד ולא זמינה במרבית המרכזים הרפואיים.

איור 1

איסוף הנוזל

המוחי-שדרתי וניתוחו. כדי לקחת דגימה מהנוזל המוחי-שדרתי, יש להכניס מחט אל תוך הגב התחתון, שידוע בתור האזור המותני של חוט השדרה. מדענים יכולים לחקור את החלבונים בדגימה זו. במחלת אלצהיימר, הכמויות של עמילואיד-בטא וטאו בנוזל המוחי-שדרתי משמשות בתור סמנים ביולוגיים.



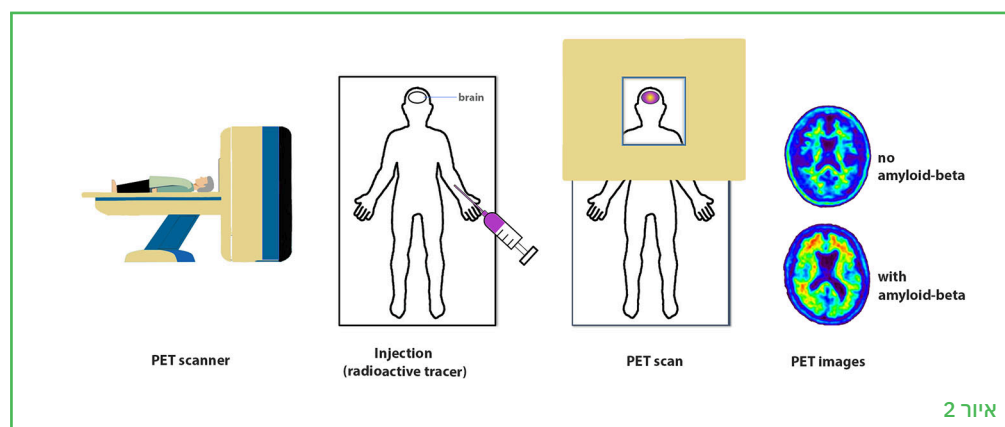
איור 1

איור 2

טומוגרפיית פליטת

פוזיטרונים (PET). שיטה זו משמשת לזיהוי כמויות של חלבון במוח של אדם חי. המטופלים שוכבים על שולחן סורק טומוגרפיית פליטת הפוזיטרונים, שניתן להזיז פנימה והחוצה מתוך המכשיר. ראשית, חומר מעקב רדיואקטיבי (בסגול) מוזרק אל תוך זרועו של המטופל. הרדיואקטיביות מאפשרת למכשיר לאתר את חומר המעקב. לאחר מכן, חומר המעקב נע אל המוח ונקשר לחלבון מסוים שאליו הוא מיועד להיקשר, במקרה הזה עמילואיד-בטא. מכונת הדימות מאתרת אותו ומצלמת תמונה: אזורים אדומים ובהירים יותר משמעותם חלבון רב יותר (מקור תמונת ה-PET:

<https://radiology.ucsf.edu/patient-care/services/specialty-imaging/alzheimer>



איור 2

מדענים מנסים למצוא סמנים ביולוגיים המצויים בדם עבור אלצהיימר, מה שיאפשר לרופאים לבדוק אנשים בקלות רבה יותר ולעיתים קרובות יותר, ולאחר את המחלה בשלב מוקדם יותר. בדיקה מבוססת-דם תכאב פחות מאשר נטילת דגימה מהנוזל המוחי-שדרתי, ותהיה זולה וזמינה יותר מסריקת PET [3]. מדענים ורופאים מאמינים שאם התרופות ניתנות לפני שהמוח ניזוק מדי, הן עשויות להצליח להאט התפתחות אלצהיימר.

סמן ביולוגי אטרקטיבי חדש לאלצהיימר

כיום, מדענים חוקרים כמה סוגים שונים של סמנים ביולוגיים של אלצהיימר בדם. מתוכם, אנו נתמקד בשלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח (BEVs) [4]. מאחר שהמוח הוא איבר כל כך הכרחי שלא יכול לתקן את עצמו כמו אזורים האחרים בגוף, הוא מוגן ביותר על ידי "שומרי ראש" שנקראים מחסום דם-מוח (BBB). מחסום הדם-מוח מאפשר רק לדברים הנכונים להיכנס למוח או לצאת ממנו, בהתבסס על החתימה הכימית שלהם, כמו סוג של דרכון. שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח הן חלק מהמבנים היחידים שיכולים לעבור דרך מחסום הדם-מוח.

אם כן, מהן אותן שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח? באופן כללי, שלפוחיות הן כמו חבילות קטנות שנושאות ומעבירות הודעות, בצורה של מולקולות ביולוגיות, ברחבי הגוף. שלפוחית חוץ-תאית משוחררת מהתא ונושאת הודעות מאותו התא אל תאים אחרים. שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח משוחררות על ידי תאי מוח, ונושאות הודעות מהמוח, דרך מחסום הדם-מוח, אל שאר הגוף. מדענים יכולים לבדוד מהדם בהצלחה שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח, ולנתח את תכולתן, כדי לראות אם הן נושאות כמויות מוגברות של חלבוני עמילואיד-בטא וטאו. זה מגניב, מאחר ששלפוחיות אלה יכולות לומר לנו מה מתרחש ישירות במוח, מדגימת דם בלבד! עד כה, מדעני אלצהיימר חקרו שלפוחיות חוץ-תאיות ששוחררו אל תוך הדם על ידי ארבעה סוגים של תאי מוח: נירונים, קודמנים נירוליים, אסטרוציטים ותאי כלי דם שמרכיבים את כלי הדם במוח [4] (איור 3). מאחר ששלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מתאי עצב (נרירונים) נחקרו הכי הרבה, נתאר כמה עובדות מעניינות לגביהן [4].

שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח (BEVs-Brain-secreted extracellular vesicles)

חבילות קטנות שנושאות ומעבירות הודעות, בצורה של מולקולות ביולוגיות, ברחבי הגוף.

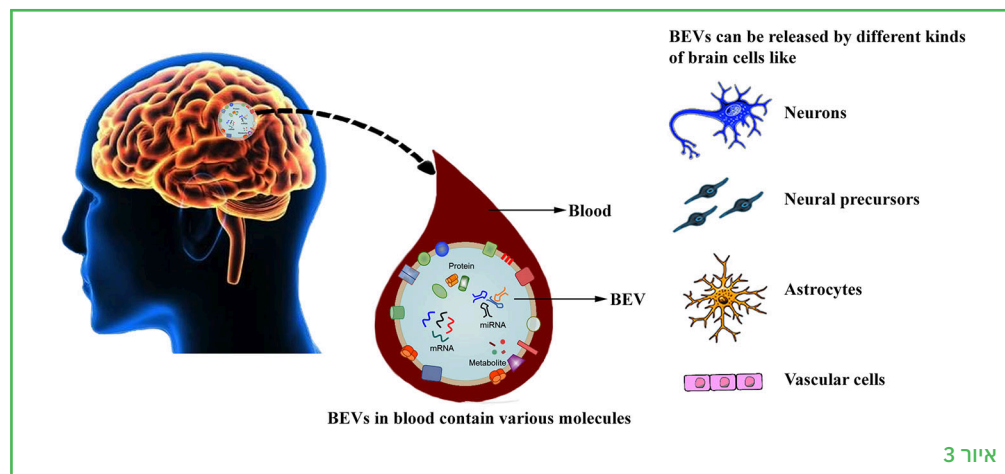
מחסום דם-מוח (BBB-Blood-brain barrier)

שורה של תאים המשמשים כ"שומרי ראש" שמגינים על מוחנו מפני כניסת חומרים מזיקים.

איור 3

שלפוחיות חוץ-תאיות

שמופרשות מהמוח. אלה הן שלפוחיות שמשלחות מהמוח אל שאר הגוף, ונושאות מידע על בריאותו של המוח. אם המוח חולה, שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח יכולות לספר לנו על כך לפני שתסמיני המטופל מתחילים להיות חמורים. משמאל ניתן לראות שלפוחית חוץ-תאית שמופרשת מהמוח ומשוחררת מהמוח אל תוך הדם. שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח יכולות להכיל מולקולות שונות, כמו חלבונים. נכון להיום, מדענים חקרו שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח ושוחררו לדם על ידי ארבעה סוגים שונים של תאים במוח: נירונים, קודמנים נירוליים, אסטרוציטים ותאי כלי דם.



שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח על ידי נירונים

במטרה לבסס את השלפוחיות החוץ-תאיות שמופרשות מהמוח כסמן ביולוגי טוב עבור אלצהיימר, ראשית מדענים צריכים לקבוע אם בשלפוחיות אלה אצל אנשים עם אלצהיימר יש יותר חלבוני עמילואיד-בטא/טאו מאשר בשלפוחיות אצל אנשים שאינם חולים באלצהיימר. באמצעות חקירת שלפוחיות שמופרשות מהמוח לדם על ידי נירונים, מדענים מצאו שישנם יותר חלבוני עמילואיד-בטא בקרב חולי אלצהיימר מאשר בקרב אנשים ללא

אלצהיימר בשלפוחיות אלו, והכמות גדלה כאשר המחלה מחריפה. זה מראה שכמות חלבוני עמילואיד-בטא בשלפוחיות שמופרשות מהמוח קשורה לחומרת המחלה-מאפיין חשוב של סמן ביולוגי טוב. כמו כן עמילואיד-בטא בשלפוחיות שמופרשות מהמוח נמצא בחולי אלצהיימר עד לעשור לפני אבחונם, מה שאומר שמדענים עשויים להיות מסוגלים להשתמש בשלפוחיות אלה כדי לקבוע למי יש אלצהיימר, אפילו לפני שהחולים מפתחים תסמינים כלשהם. חלבון טאו בשלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח גם אותר אצל אנשים עם וללא אלצהיימר, אולם המחקרים אינם חד משמעיים עדיין לגבי השאלה אם כמות הטאו גדלה בשלפוחיות שמופרשות מהמוח של חולי אלצהיימר, ונדרשת עבודה נוספת בנושא.

מאחר שאלצהיימר עשויה להתפתח על ידי כמה גורמים, מדענים החלו לבחון גם חלבוני מוח אחרים המצויים בשלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח כסמנים ביולוגיים פוטנציאליים, לרבות חלבונים מניורונים. בעוד שסמנים ביולוגיים של שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח נראים מבטיחים, נדרשים מחקרים נוספים כדי לדעת מהו השימוש המיטבי בהם עבור מחקר אלצהיימר.

תמונה שלמה יותר

אלצהיימר היא כמו הרכבת פאזל: צריך לחבר יחד פיסות רבות כדי לראות את התמונה הגדולה. מדענים עדיין לא מצאו את כל הפיסות, אך שילוב המידע שבידינו יכול לקרב אותנו להבנת המחלה. שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח הן פיסה אחת בפאזל הזה. ייתכן שניתוח סמנים ביולוגיים כמו שלפוחיות חוץ-תאיות שמופרשות מהמוח יהווה בדיקה מוקדמת פשוטה שתשמש לקביעה ראשונית אם האדם מתחיל לפתח אלצהיימר. לאחר מכן, רופאים יוכלו לעבור לבדיקות מפורטות יותר כמו סריקת PET ודגימת הנוזל המוחי-שדרתי. יחד, השיטות האלה יקרבו אותנו להבנת אלצהיימר כך שנוכל לסייע למטופלים רבים שמתמודדים עם המחלה הקשה הזו.

תודות

אנו רוצים להודות לדוקטורים Noah Canfield ו- Désirée Lussier על שסייעו בהנגשת כתב היד עבור קוראים צעירים סקרנים.

מקורות

1. Badhwar, A., McFall, G. P., Sapkota, S., Black, S. E., Chertkow, H., Duchesne, S., et al. 2019. A multiomics approach to heterogeneity in Alzheimer's disease: focused review and roadmap. *Brain* 143:1315–31. doi: 10.1093/brain/awz384
2. Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., et al. 2018. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14:535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

3. Hampel, H., O'Bryant, S. E., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Masters, C. L., Lista, S., et al. 2018. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nat. Rev. Neurol.* 14:639–52. doi: 10.1038/s41582-018-0079-7
4. Badhwar, A., and Haqqani, A. S. 2020. Biomarker potential of brain-secreted extracellular vesicles in blood in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. (Amst)*. 12:e12001. doi: 10.1002/dad2.12001

פורסם אונליין: 10 באוגוסט 2023

נערך על ידי: Julia W. Y. Kam

מנחים מדעיים: Ignacio Saez

ציטוט: Loudjani S, Narayanan S, Haqqani AS | Badhwar A (2023) כיצד דמכם יודע שמוחכם חולה. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.561561-he

תורגם והתאם מ: Loudjani S, Narayanan S, Haqqani AS and Badhwar A (2020) How Your Blood Knows Your Brain Is Sick. *Front. Young Minds* 8:561561. doi: 10.3389/frym.2020.561561

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

זכויות יוצרים © 2020 © 2023 Loudjani, Narayanan, Haqqani | Badhwar זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים 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

ADRIAN, גיל: 10

קוראים לי אדריאן ואני לומד בכיתה ה'. בשנתיים-שלוש שנים האחרונות אני מתעניין בהיסטוריה. הנושאים האהובים עליי בבית הספר הם היסטוריה ומתמטיקה. אני אוהב מאוד לקרוא.

ORGANIZATION FOR HUMAN BRAIN MAPPING, גיל: 8-15

כחלק מאירוע Kids Live Review בארגון לטיפוי מוח האדם 2020 (OHBM), ריינה, פינקי, לואי, אדריאן וטיאן תשאלו את המדענים על עבודתם לפני קהל. קבוצת עילית זו של סוקרים סיפקה משוב ממוקד ששיפר את איכותם של מאמרים העוסקים במגוון נושאים-משעמום, נרגנות ולמידה חברתית, ועד לניתוחי מוח ומחלת אלצהיימר.



הכותבים

SABRINA LOUDJANI

סברנה לודג'ני היא סטודנטית לתואר ראשון באוניברסיטת מונטריאול, שעושה תואר ראשי במדעי ביו-רפואה. היא מתעניינת בעריכת מחקר על מחלות מוח, כמו מחלת אלצהיימר. מאז 2018, סברנה ערכה כמה התמחויות תחת הנחייתה של דוקטור אַמְנֶפְרִיט בְּדוֹר. עם תשוקה והתלהבות, היא מקווה להמשיך להיות מדענית בתחום זה.



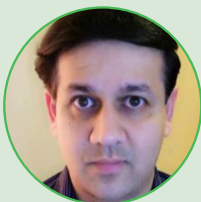
SRIDAR NARAYANAN

דוקטור סְרִידָר נָרַיֵן קיבל את הדוקטורט שלו במדעי המוח מאוניברסיטת מקגיל. כיום הוא עוזר פרופסור במחלקה לנירולוגיה ונירוכירורגיה באוניברסיטת מקגיל, ומדען במרכז מקגיל לדימות מוח במכון הניירולוגיה של מונטריאול. המחקר העיקרי שלו מתמקד בפיתוח דרכים חדשות לסריקה של המוח, ובאופן שבו ניתן לזקק כמה שיותר מידע מתמונות של המוח במטרה לסייע לחקור מחלות ניירולוגיות, כמו טרשת נפוצה ומחלת אלצהיימר.



ARSALAN S. HAQQANI

דוקטור אַרְסָלָן ס. הַקְנִי השלים את הדוקטורט שלו באוניברסיטת מקגיל באוטאוהו במחלקה לביוכימיה, מיקרוביולוגיה ואימונולוגיה בתחום של חֶקֶר סרטן, תחת הנחיה של דוקטור ה.ס. בירנבוים. בשנת 2002 הצטרף למועצת המחקר הלאומית של קנדה (NRC) בתור פוסט-דוקטורנט במעבדות של דוקטור דניסה ב. סְטֵינְמִירֹבִיק ודוקטור ג'ון פ. קְלִי במטרה לחקור סמנים ביולוגיים במחלות מוחיות. כיום הוא חוקר בכיר במועצת המחקר הלאומית, ומוביל פרויקט לזיהוי מולקולות ספציפיות במוח שיכולות לשמש ליצירת טיפולים חדשים למחלות מוח.



AMANPREET BADHWAR

דוקטור אַמְנֶפְרִיט בְּדוֹר גדלה בהודו, שם היא אהבה לטפס על עצי מנגו ולטפל בקופים. היא הגיעה לקנדה כמתבגרת, ועשתה את הדוקטורט שלה באוניברסיטת מקגיל. כיום היא עוזרת פרופסור במחלקה לפרמקולוגיה ופיזיולוגיה באוניברסיטת מונטריאול במונטריאול, קנדה. דוקטור בְּדוֹר משלבת שיטות שונות, מהתבוננות בכל המוח באמצעות דימות ועד להתבוננות במולקולות קטנות שמרכיבות את המוח, במטרה להבין טוב יותר את מחלת האלצהיימר. היא גם מסבירה מדע באמצעות ציוריה. *amanpreet.badhwar@criugm.qc.ca



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