

מחלה במבחנה: שימוש בתאי גזע לחקר מחלות אנושיות

Roni Sarel-Gallily, Dan Vershkov*

מרכז עזראלי לתאי גזע ומחקר גנטי, האוניברסיטה העברית בירושלים

סוקר צעיר

RANIY
גיל: 14



האם תהיתם כיצד מדעניות ומדענים חוקרים מחלות אנושיות ומפתחים טיפולים חדשניים לשיפור בריאותנו? במשך שנים רבות, הדרך המרכזית לעשות זאת הייתה לחקות מחלות אנושיות בבעלי חיים פשוטים, שחולקים מאפיינים משותפים עם בני האדם. על אף שניסויים אלה קידמו מאוד את מדע הרפואה, תוצאותיהם אינן מנבאות תמיד את המצב במטופלים אנושיים. מסֶבֶה זו, מדעניות ומדענים החלו לחקור מחלות באמצעות סוג מיוחד של תאים אנושיים – תאי גזע עובריים. תאים אלה נמצאים בגופנו רק בשלבים המוקדמים של התפתחות העובר, וידועים ביכולתם ליצור את כל סוגי התאים והרקמות בגוף. כיצד ניתן להפיק תאי גזע מחולים במחלות שונות? כיצד אפשר לגרום לתאים אלה להתפתח לסוג התא שנפגע מהמחלה, ולבדוק תרופות חדשות במבחנה? במאמר נבחן את הדרכים שבהן תאי גזע תורמים למחקר מחלות אנושיות ולטיפול בהן.

מודלים מחקריים למחלות

במסגרת עבודתו כרופא כפרי, הבחין הרופא הבריטי אדוארד ג'נר בתופעה מעניינת: נערות שעבדו בחליבת פרות ונדבקו באבעבועות הבקר, מחלה קלה שאינה מסכנת חיים, נעשו חסינות בפני מחלת האבעבועות השחורות – מגפה מסוכנת שהביאה למותם של מיליוני בני אדם. ב-14 במאי 1796, החליט ג'נר לבצע ניסוי: הוא הדביק את ג'יימס, בנו בן השמונה

של גנן המשפחה, באבעבועות הבקר, ולאחר מכן הזריק לגופו נוזל נגוע באבעבועות שחורות. למרבה המזל, הילד לא חלה במחלה המסוכנת, וכך באה לעולם השיטה הטובה ביותר להתגונן בפני מחלות מידבקות: החיסון המודרני.

בימינו, ניסוי דומה לא יעלה על הדעת: ניסויים רפואיים בבני אדם כפופים להגבלות חמורות שנועדו להגן על המשתתפים מההשלכות של טיפולים חדשניים, שיעילותם ובטיחותם טרם נבדקו. שינוי משמעותי זה הציב אתגר בפני מדענים ומדעניות המבקשים לחקור מחלות אנושיות – כיצד יוכלו לבדוק את השערותיהם?

כדי להתגבר על האתגר, הציע מדע הרפואה רעיון מהפכני: לפתח מערכות ניסיוניות פשוטות שמדמות מצב של מחלה אנושית, ומאפשרות לאסוף נתונים בנוגע לגורמי המחלה ולאפשרויות הטיפול בה. מערכות ניסיוניות מהסוג הזה מכונות גם "מודלים מחקרניים למחלות" (איור 1).

המודלים הראשונים והמבוססים ביותר למחלות אנושיות פותחו בבעלי חיים (איור 1A). לאורך השנים הושקעו מאמצים רבים בניסיון לחקות מחלות אנושיות בבעלי חיים פשוטים יותר כגון חולדות, עכברים, דגים ואפילו זבובים ותולעים. כיוון שבני אדם חולקים מגוון מאפיינים עם בעלי חיים אלה, מודלים בבעלי חיים לימדו אותנו רבות על אודות מחלות אנושיות, ואף הביאו לתגליות פורצות דרך ברפואה. דוגמה ידועה לכך היא חקר מחלת הסוכרת שנגרמת משיבוש במאזן הסוכרים בגוף, אשר נשלט על ידי הבלב. כלבים שעברו ניתוח להסרת הבלב שימשו כמודלים המוקדמים ביותר של המחלה, וניתן היה להראות באמצעותם את הקשר בין פעילות הבלב להתפתחות מחלת הסוכרת, ואף לזהות טיפול מציל חיים עבור החולים: הורמון האינסולין.

עם זה במקרים רבים ההבדלים בין בני אדם לבעלי חיים מקשים על חיקוי מצבי מחלה במודל חיה. במקרים כאלה, תוצאות מניסויים בבעלי חיים לא ינבאו את התוצאות מאותם הניסויים לו היו נערכים בבני אדם. מסיבה זו, מדעניות ומדענים ניסו למצוא דרכים לחקור מחלות ישירות בתאים אנושיים. במחקרים רבים נאספו דגימות **רקמה** מחולים במחלות שונות, במטרה לגדלן במבחנה ולהשוותן לרקמות שנאספו מאנשים בריאים, כדי ללמוד על ההבדלים שבין הרקמה החולה לרקמה הבריאה (איור 1B). במצבים מסוימים, כמו במטופלים הסובלים מ**גידול סרטני**, קל יחסית להשיג דגימה מתאימה, לבודד את תאי הסרטן במבחנה ולבצע ניסויים כדי ללמוד על תכונות התאים הסרטניים.

אולם מה בדבר מחלות שפוגעות בפעילות הלב, או בפעילות המוח? הגישה לאיברים אלה מסובכת ומוגבלת, וגם כשמצליחים להשיג דגימות באיכות טובה ובכמות מספקת, קשה לגדלן במבחנה לאורך זמן ולבצע באמצעותן ניסויים.

תאי גזע פְּלוּרִיפּוֹטֶנְטִיִּים: מודל חדש למחלות אנושיות

בעשורים האחרונים התאפשר להתגבר על חלק מהמכשולים הללו בעזרתם של תאים מיוחדים הקרויים תאי גזע עובריים. תאים אלה נמצאים בגוף רק בשלב מוקדם מאוד בהתפתחותנו, כשבוע לאחר ה**הפריה**. בשלב הזה העובר מורכב רק מקומץ קטנטן של תאים ייחודיים, בעלי

תא (Cell)

יחידת החיים הבסיסית והקטנה ביותר. גופנו מורכב מתאים מסוגים שונים: תאי מוח, תאי שריר, תאי עור ועוד.

רקמה (Tissue)

צבר תאים בעלי מבנה ותפקוד משותפים.

גידול סרטני (Cancer)

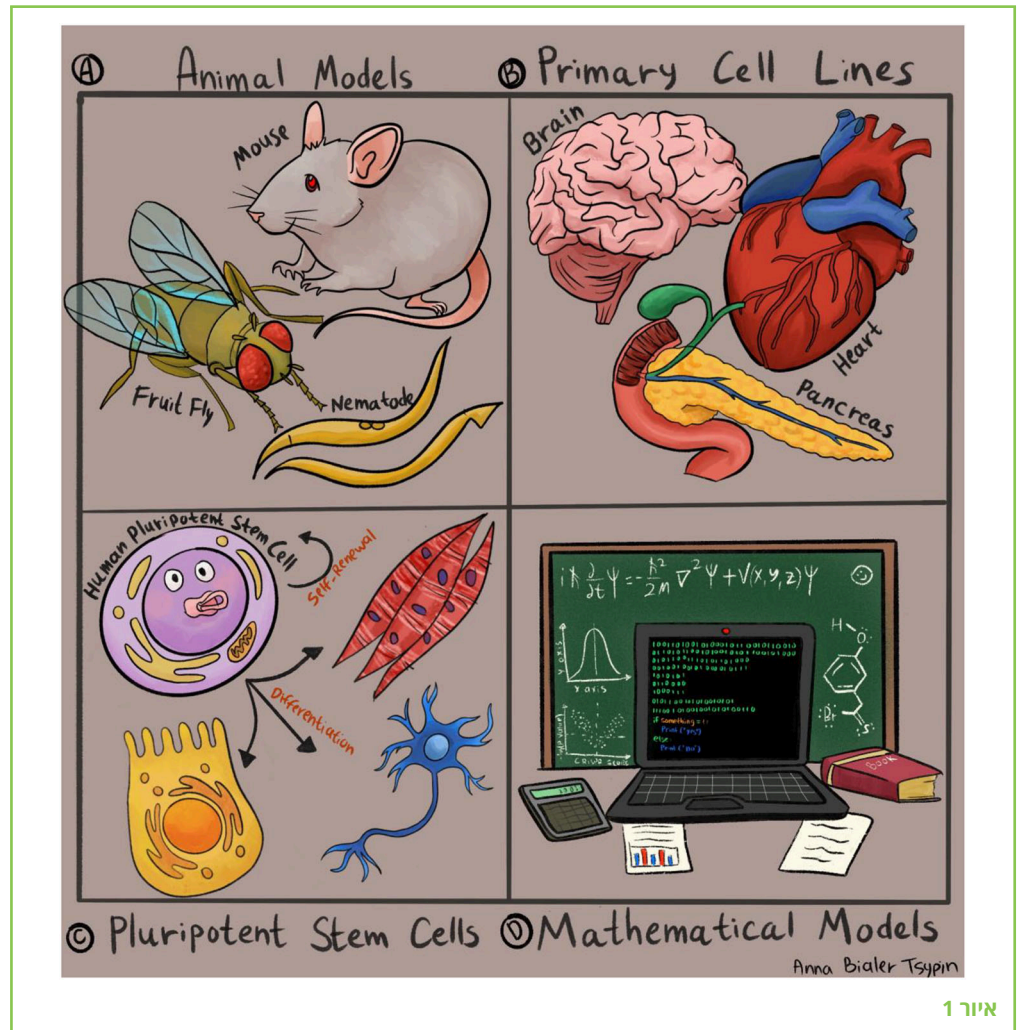
מצב שבו תאים מרקמה מסוימת משנים את תכונותיהם ומתחילים להתחלק ולגדול ללא בקרה.

הפריה (Fertilization)

המפגש בין תא זרע לתא ביצית שמביא ליצירת העובר.

איור 1

פיתוח מודלים מחקריים למחלות אנושיות. מערכות ניסיוניות המשמשות מדענים כדי לחקור מצבי מחלה: (A) שחזור מחלות אנושיות בבעלי חיים כגון תולעים, זבובים ועכברים; (B) ניסויים במבחנה באמצעות תאים שבודדו ישירות מרקמות שונות בגוף כגון לב, מוח ולבלב; (C) מודלים למחלות אנושיות באמצעות תאי גזע פלורופוטנטיים, המסוגלים להתמין במבחנה לכל סוגי התאים בגוף; (D) ניסויים באמצעות מודלים מתמטיים ותוכנות מחשב. איור: אנה ביאלר-ציפין.



איור 1

התמיניות (Differentiation)

התהליך שבו תא גזע הופך לתא בעל תפקיד ומאפיינים מוגדרים בגוף כגון תא מוח, תא לב, תא דם או תא מעי.

פלורופוטנטיות (Pluripotency)

מונח מלטינית ("פלור" = ריבוי, "פוטנטיות" = יכולת) המתאר את יכולתם של תאי הגזע להתמין לכל סוגי התאים המצויים בגוף.

דנ"א (DNA)

החומר התורשתי המצוי בכל אחד מתאי גופנו, ומכיל את "ספר ההוראות" לכל תפקודי הגוף ותכונותיו.

שתי תכונות: ראשית, תאים אלה יכולים להתחלק ולהתרבות ללא כל הגבלה; שנית, הם ניחנים ביכולות **התמיניות** והתפתחות לכל סוגי התאים והרקמות בגוף. תכונה זו מכונה גם **פלורופוטנטיות** (איור 1C).

כדי להשתמש בתאי גזע עובריים לצורכי מחקר, מדענים היו צריכים "לפצח" את תנאי הגידול המתאימים שמאפשרים את קיומם של תאים אלה במבחנה, ושומרים עליהם במצבם הפלורופוטנטי. בד בבד מדענים חקרו כיצד ניתן לגרום לתאי הגזע להתמין במבחנה לתאים מסוגים שונים: תאי מוח, תאי לב, תאי דם ועוד.

תאי גזע פלורופוטנטיים התגלו כשימושיים במיוחד בחקר מחלות תורשתיות הנגרמות מפגיעה בגנים, שהם רצפי **דנ"א** אשר קובעים את תכונות גופנו. הדנ"א נמצא בכל תא בגופנו, ומכיל את ההוראות ליצירתם של חלבונים - אבני הבניין שבאמצעותן הגוף מתפקד. אנו יורשים את רצף הדנ"א באופן שווה משני ההורים, עותק מהאם ועותק מהאב, כך שמכל גן יש לנו סך הכול שני עותקים. כאשר הורינו מורשים לנו רצפי דנ"א שבהם נפלו שגיאות, המכונות מוטציות, ההוראות לבנייתו של אחד מחלבוני הגוף עשויות להשתבש, מה שיביא ליצירתו של חלבון פגום. כיום, מוכרות למדע מוטציות רבות הפוגעות בתפקודם של גנים חשובים, ואחראיות לבעיות רפואיות שונות.

הפרייה חוץ-גופית [In Vitro Fertilization (IVF)]

תהליך שבו מפגישים בין תא זרע לתא ביצית במבחנה, מחוץ לגוף, ויוצרים עובר זעיר שניתן להחזיר אל תוך הרחם.

בתחילה, הדרך היחידה לבדד תאי גזע פלורופוטנטיים הייתה באמצעות תרומות עוברים זעירים מתהליכי **הפרייה חוץ-גופית**, שאליהם מופנים זוגות שמתקשים להיכנס להיריון (איור 2A). במקרים שבהם בני הזוג נושאים מוטציות ידועות ברצף הדנ"א, בדיקות מיוחדות מאפשרות להפריד בין עוברים שירשו את העותק הפגום מההורים, לבין עוברים שקיבלו עותקי גנים תקינים. בעוד שעוברי מבחנה שאינם נושאים את הפגם הגנטי מאפשרים לזוג להביא לעולם ילדים בריאים, העוברים המוקדמים שירשו את הפגם הגנטי יכולים לשמש לצורכי מחקר.

השימוש בעוברים בני כשבוע מעלה בעיות אתיות וטכניות מורכבות, לכן חוקרות וחוקרים עמלו כדי להפיק תאי גזע פלורופוטנטיים בלי להשתמש בעוברים אמיתיים. שיטה אחת שמאפשרת יצירת תאי גזע פלורופוטנטיים מתאים בוגרים היא שיבוט [1]. בתהליך של שיבוט לוקחים תא ביצית, מרוקנים אותו מהדנ"א שלו, ומזריקים לתוכו חומר גנטי של תא בוגר (איור 2B). מרכיבי התא הייחודיים של הביצית גורמים לדנ"א הבוגר לחזור לצורתו העוברית, והביצית המלאה בדנ"א הבוגר מתחילה להתפתח לעובר זעיר, עד לשלב שבו ניתן להפיק תאי גזע עובריים. היתרון בשיבוט הוא שתהליך זה מאפשר ליצור עובר כל אדם תאי גזע עובריים, המכילים את רצף הדנ"א הייחודי שלו. החיסרון הוא שמדובר בתהליך מורכב, המצריך שימוש בביציות אנושיות.

בשנים האחרונות התחוללה בתחום פריצת דרך נוספת: המדען היפני שיניה יאמאנקה הראה כי ניתן לקחת תאים בוגרים לחלוטין ולהעבירם תהליך של "תכנות מחדש", הגורם לתאים לזנוח את ייעודם הבוגר ולרכוש מחדש את התכונות האופייניות לתאי גזע עובריים [2]. התאים המתקבלים בתהליך ידועים גם בכינוי "תאי גזע פלורופוטנטיים מְשֻׁרְיִים" (איור 2C). התגלית של יאמאנקה חוללה מהפכה בתחום חקר מחלות באמצעות תאי גזע: בעזרת "תכנות מחדש" ניתן להפיק תאי גזע פלורופוטנטיים ישירות מחולים בכל מחלה שהיא, לגדלם במבחנה ולהפיק מהם את סוגי התאים שנפגעים באותה המחלה.

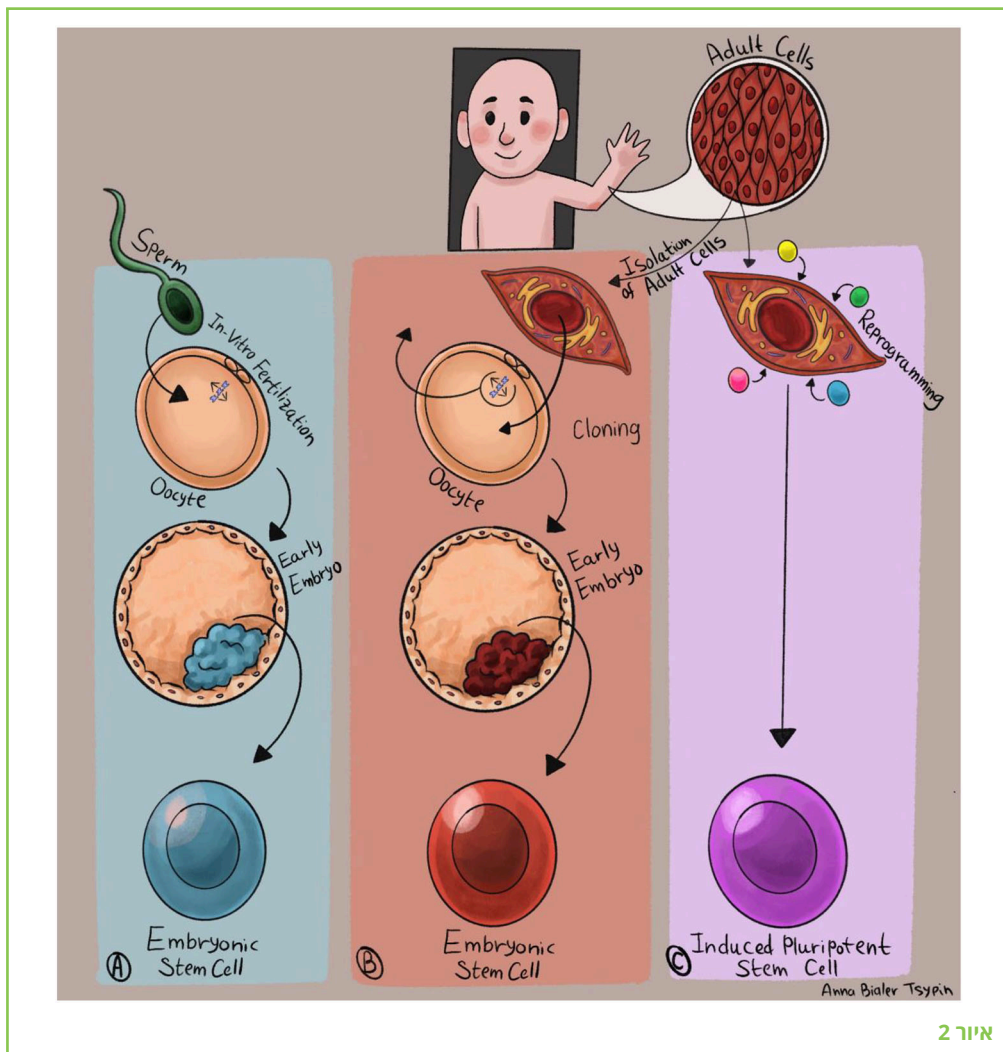
קבלת סוג התא המבוקש

נניח שהשתמשנו באחת השיטות שמְנִינו, והפקנו תאי גזע פלורופוטנטיים הנושאים פגם גנטי אשר גורם למחלה שמעניינת אותנו. כיצד נוכל לנצל את תכונותיהם הייחודיות של התאים כדי ללמוד על הגורמים למחלה ועל אפשרויות הטיפול בה? (איור 3).

ראשית, עלינו למיין את תאי הגזע לסוג התא שנפגע באותה המחלה. פגם גנטי המתבטא בפיגור שכלי, לדוגמה, עדיף לחקור ישירות בתאי מוח. הפרעות לבביות לעומת זאת, נרצה לחקור בתאי לב. כדי להפוך את תאי הגזע לסוג התא המבוקש, עלינו להתאים את תנאי הגידול של התאים ולחשוף אותם לחומרי מזון ולאזויות שינחו אותם להתפתח דווקא לכיוון שבו אנו מעוניינים, ולא לסוגי תאים אחרים. השיטות שמשמשות אותנו למיין תאי גזע הולכות ומתפתחות, והיום ישנם "מתכונים" רבים ליצירת סוגי תאים ייחודיים במבחנה. בשנים האחרונות פותחו אף שיטות גידול תלת-ממדיות, שגורמות לתאים ליצור גרסאות ממוזערות של איברים אמיתיים. גרסאות מוקטנות אלה מכונות "אֶוֹרְגְּנֹאִידִים" [3].

איור 2

דרכים להפקת תאי גזע פלורופוטנטיים. **(A) תאי גזע עובריים:** מפגש בין תא זרע (יורק) ותא ביצית (כתום) מביא ליצירת עובר זעיר במבחנה, שממנו ניתן להפיק תאי גזע עובריים. **(B) שיבוט:** חומר גנטי של תא בוגר מוחדר לתוך ביצית מרוקנת. המאפיינים הייחודיים של תא הביצית גורמים לחומר הגנטי הבוגר לחזור לצורתו העוברית, והביצית המשובטת מתפתחת לעובר שממנו ניתן להפיק תאי גזע פלורופוטנטיים. **(C) תכנות מחדש:** מבודדים תאים בוגרים, מחדירים לתוכם שילוב של ארבעה גנים המתפקדים בשלב העוברי. החדרתם של הגנים העובריים גורמת לתאים הבוגרים לעבור "תכנות מחדש", ולרכוש את התכונות האופייניות לתאי גזע עובריים. תאים אלה מכונים תאי גזע פלורופוטנטיים מושרים. איור: אנה ביאלר-ציפין.



איור 2

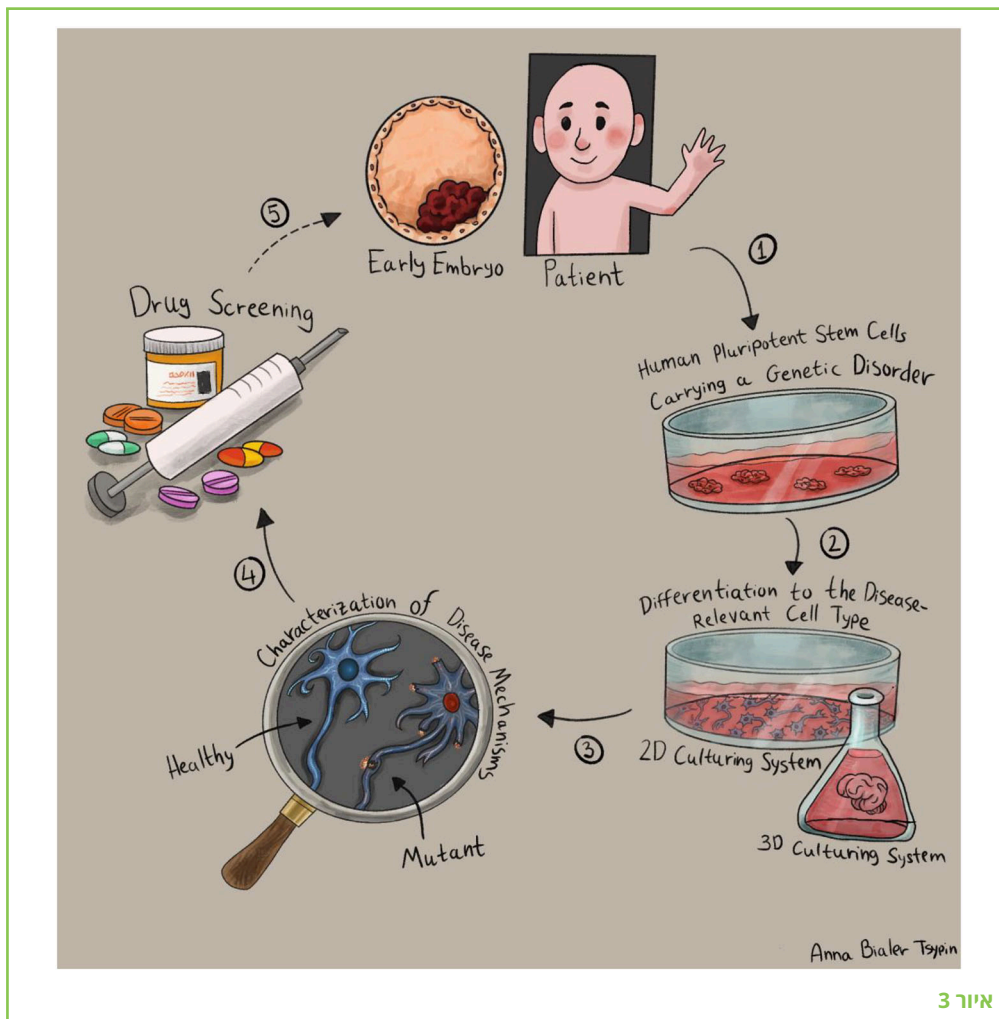
הגדרת יעדים טיפוליים וחיפוש אחר תרופות

לאחר שקיבלנו את סוג התא שנפגע במחלה, עלינו להבין כיצד הפגם הגנטי משבש את תפקוד התאים. האם הוא משפיע על מבנה התא או על חלוקתו, על פעילותו הכימית או החשמלית? כשמדובר בתאים שגדלים במבחנה, זו שאלה מורכבת מאוד – עלינו להבין עד כמה השינויים שאנו מגלים משקפים את המצב בגוף השלם. למרות האתגר, חשיבותם של ניסויים אלה רבה, כיוון שהם מאפשרים לנו להבין את המנגנון שגורם למחלה, ולהגדיר יעדים טיפוליים – תהליכים בתא שההשפעה עליהם תוכל להקל על תסמיני החולים.

אחד היתרונות המרכזיים בשימוש בתאי גזע הוא היכולת לבדוק טיפולים מסוגים שונים על תאי החולים, בלי לסכן את המטופלים עצמם. הקלות שבה ניתן לגדל את התאים במבחנה ולמינם, מאפשרת למדענים ולמדעניות לסרוק אלפי תרופות במקביל, כדי לבדוק אלה תרופות "מתקנות" את תאי החולים והופכות אותם דומים יותר לתאים בריאים. סריקות אלה מאפשרות גם לזהות מראש השפעות בלתי צפויות של תרופות על רקמות שונות. לבסוף, כיוון שניתן להפיק תאי גזע פלורופוטנטיים ישירות מחולים, אפשר להתאים את הטיפול לסוג המוטציה שנושא החולה ולרקע הגנטי שלו, ולתכנן טיפולים מותאמים אישית.

איור 3

חקר מחלות תורשתיות באמצעות תאי גזע פלורופוטנטיים. דוגמה למחקר המתמקד במחלה תורשתית מסוימת. מלמעלה עם כיוון השעון: (1) מפקים תאי גזע פלורופוטנטיים הנושאים את הפגם הגנטי המבוקש, על ידי שימוש בעובריים זעירים (תאי גזע עובריים) או תכנות מחדש של פלורופוטנטיים מושרים. (2) התמיינות לסוג התא שנפגע במחלה: שיטות גידול דו-ממדיות אשר יוצרות כמות גדולה של תאים מהסוג שנפגע במחלה (איור עליון), או שיטות גידול תלת-ממדיות שיוצרות גרסה ממוזערת של האיבר האמיתי, המכונה "אורגנואיד" (איור תחתון) (3) אפיון השיבוש בתפקודם של התאים החולים, והגדרת יעדים טיפוליים - מה מבדיל בין תאי החולים לבין תאי הבריאים? (4) סריקה של תרופות וטיפולים אפשריים למחלה. (5) מעבר מניסויים במבחנה לניסויים רפואיים במטופלים. איור: אנה ביאלר-צ'יפין.



איור 3

לצד השימוש בתאי גזע ככלי מחקרי, מדעניות ומדענים בוחנים שימוש בתאים פלורופוטנטיים גם בתור טיפול. במחלות שנגרמות מפגיעה בסוג תא מוגדר, לדוגמה מחלת הפרקינסון, שבה נפגעים תאי מוח מיוחדים החשובים לשליטה על תנועות הגוף - אם נוכל למיין את תאי הגזע לסוג התא שנפגע, ולהשתיל את התאים הממוינים במוחם של החולים, אולי יהיה באפשרותנו להחליף את התפקוד הפגוע.

סיכום

תאי גזע פלורופוטנטיים טומנים בחובם פוטנציאל רפואי עצום. בעשורים האחרונים נוצרו מודלים מחקריים למחלות רבות בתאי גזע פלורופוטנטיים, פותחו שיטות התמיינות חדשניות ונערכו סריקות תרופתיות רחבות-היקף [4]. גם היום, לאחר מחקרים רבים שנערכו, רב הנסתר על הגלוי - מה עומד מאחורי יכולתם המופלאה של תאי הגזע ליצור את כל סוגי התאים בגוף? האם שיטות גידול מתקדמות יצליחו להביא ליצירת איברים אמיתיים במבחנה, ולענות על המחסור המשמעותי בתרומות איברים מבני אדם? מהי הדרך הנכונה לתווך בין טיפולים שהתגלו במבחנה לבין ניסויים רפואיים במטופלים?

מחקרים רבים עוד יידרשו לצורך ירידה לעומקן של שאלות אלה.

תודות

אנו מודים לאנה ביאלר-ציפין על עזרתה בהכנת האיורים.

מקורות

1. Tachibana, M., Amato, P., Sparman, M., Gutierrez, N. M., Tippner-Hedges, R., Ma, H., et al. 2013. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell*. 153:1228–38. doi: 10.1016/j.Cell.2013.05.006
2. Takahashi, K., and Yamanaka, S. 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 126:663–76. doi: 10.1016/j.Cell.2006.07.024
3. Lancaster, M. A., and Knoblich, J. A. 2014. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. *Nat. Protoc.* 9:2329–40. doi: 10.1038/Nprot.2014.158
4. Avior, Y., Sagi, I., and Benvenisty, N. 2016. Pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 17, 170–82. doi: 10.1038/nrm.2015.27

פורסם אונליין: 10 ביוני 2022

נערך על ידי: Idan Segev

מנחה מדעי: Idan Segev

ציטוט: Sarel-Gallily R and Vershkov D (2022) מחלה במבחנה: שימוש בתאי גזע לחקר מחלות אנושיות. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2022.800682-he

תורגם והותאם: Sarel Gallily RZ and Vershkov D (2022) Disease in a Dish: Using Stem Cells to Study Human Diseases. *Front. Young Minds* 10:800682. doi: 10.3389/frym.2022.800682

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

COPYRIGHT © 2022 © Sarel-Gallily and Vershkov 2022. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתיקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים (המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה). השימוש, ההפצה או ההעתיקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקר צעיר

RANIY, גיל: 14

אני תלמיד כיתה ח'. מנגן בפסנתר מגיל 3 שנים ולומד לנגן בסקסופון. חניך פעיל בצופים ותמיד אהבתי לקרוא ספרים ומאמרים מדעיים. אני לומד במרכז מדע ודעת לתלמידים מחוננים וגם בנוער שוחר מדע השייך לאוניברסיטת תל אביב. נהנה מאזין למוזיקה עולמית ושירים בכל השפות. חובב על האופניים בטבע בסביבת הכפר המקסים שלנו. מבלה בסופי שבוע בחיק הטבע עם המשפחה והחברים שלי.



הכותבים

RONI SAREL-GALLILY

דוקטורנטית במרכז עזריאלי לתאי גזע ומחקר גנטי באוניברסיטה העברית בירושלים. במחקר שלי, אני חוקרת כיצד מוטציות שונות משפיעות על גדילת תאי גזע, הישרדותם והתמיינותם, ובוחנת כיצד גנים הגורמים למחלות בבני אדם בוגרים משפיעים על תאי גזע. תחום נוסף שאני מתעניינת בו הוא השתקה של כרומוזום ה-X בתאי גזע נקביים.



DAN VERSHKOV

דוקטורנט במרכז עזריאלי לתאי גזע ומחקר גנטי באוניברסיטה העברית בירושלים, וסטאז'ר לרפואה במרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא. המחקר שלי מתמקד במודלים של מחלות גנטיות באמצעות תאי גזע פלורופוטנטיים, ובייחוד בחקר תסמונת ה-X השביר - הסיבה המורשת השכיחה ביותר לפיגור שכלי ולאטזים. אני מתעניין באופן שבו הבנתנו את הגנום האנושי תשפיע על אורח חיינו ועל בריאותנו.



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



הוצאת פרונטיירז מדע לצעירים ישראל
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK