

# לעצור את הזמן: חוקרים ישראלים הניחו את האצבע על השלב בו מערכת החיסון 'מתקלקלת' ומאיצה את תהליך ההזדקנות

החוקרים השוו בין תאים של עכברים צעירים ומבוגרים ומצביעים על שורת סמנים ביולוגיים לזיהוי מוקדם של הזדקנות מערכת החיסון, המהווה את התשתית להתפתחות והאצת מחלות ניווניות של המוח

חוקרים מאוניברסיטת בן-גוריון בנגב [והמכון הלאומי לביוטכנולוגיה](#) בנגב התחקו לראשונה בעזרת אמצעים טכנולוגיים אחר השינויים המתרחשים במערכת החיסון עם העלייה בגיל, שינויים אשר מחוללים ומאיצים את תהליך ההזדקנות והתפתחות של מגוון מחלות תלויות גיל- מספר שנים לפני הופעת התסמינים הגופניים שלהן. הממצאים מאפשרים פיתוח של סמנים מוקדמים להזדקנות, ודרכים טיפוליות חדשות למחלות כמו אלצהיימר.

מערכת החיסון מוכרת לנו בעיקר בהקשרים של זיהומים ויראליים וחיידקים. אולם, למערכת זו תפקיד מרכזי בתיקון ואיזון מערכות הגוף. פעולה לא מבוקרת של מערכת החיסון מהווה גורם מכריע במספר רב של מחלות בעלות אופי דלקתי. בעוד שמידע רב הצטבר בהקשר של שינויים שמערכת החיסון עוברת בהזדקנות (כאלה המפחיתים את היעילות החיסונית של הגוף ומגדילים דלקות כרוניות), חסרה הבנה לגבי תחילת שלב השינוי, אפיונו ברמה תאית ומולקולרית וכן הבנת הקשר בין שינויים אלה והגברת הסיכון למגוון רחב של מחלות תלויות גיל כגון סכרת מסוג 2, מחלות לב, סרטן ומוח.

במאמר חדש שפורסם בכתב העת Science Advances בחן צוות מחקר בין-תחומי בהובלת פרופ' אלון מונסונגו ופרופ' אסתי יגר-לוטם מהפקולטה למדעי הבריאות ומהמכון הלאומי לביוטכנולוגיה בנגב, את השינויים החלים עם הגיל בתאים המהווים "שחקנים מרכזיים" במערכת החיסון, זאת באמצעות אנליזה חדשנית של אלפי לימפוציטים מסוג CD4 T אצל עכברים צעירים בהשוואה לעכברים מבוגרים.

"השתמשנו בשיטות חישוביות כדי לעקוב אחר הביטוי של גנים ושל סמנים באלפי תאים שונים של מערכת החיסון, מה שאפשר לנו לקבל תמונה מפורטת על הדרך שבה מערכת החיסון משתנה עם הגיל", אומרת פרופ' יגר-לוטם. "כשסיווגנו את התאים השונים, גם כן בצורה חישובית, ולאחר מכן איששנו בניסויים, הופתענו לגלות סוגי תאים שלא נראו קודם בהזדקנות, מה שהצביע על השינוי שמערכת החיסון עוברת".

יחד עם תלמידי המחקר חזי אליהו ועידן הקסלמן, אופיינו 3 אוכלוסיות לימפוציטים המשתנות עם הגיל ומעידות על שינוי מובהק בתפקוד מערכת החיסון. אפיון מולקולרי של תאים אלה מעיד על אוכלוסיית תאים חסרת יכולת תגובה אפקטיבית, תאים בעלי פעילות מעכבת של מערכת החיסון (לשתי האחרונות זוהה תפקיד מרכזי בגידולים סרטניים), ואוכלוסייה נוספת בעלת אופי דלקתי חריג.

המופע שהתקבל במחקר מספק ראיה מקיפה של ארגון התאים מחדש עם הגיל ומשקף למעשה את השינוי הדרמטי שעוברת מערכת החיסון, 'המוסך של הגוף', במרוצת השנים. ממצאי המחקר מעלים את האפשרות כי יש הידרדרות הולכת וגוברת ביכולתה של מערכת החיסון לתקן את הגוף עם ההזדקנות, וכי הקצב של התדרדרות זו, הוא קריטי עבור תהליך ההזדקנות. עוד מציעים החוקרים במאמר סט שלם של סמנים ביולוגיים המאפשרים לזהות ולעקוב אחר השינויים במערכת החיסון, ובכך גם לבצע תיקון שלהם באופן מולקולרי.

"הצלחנו לראשונה לעקוב אחרי השתנות של גורמים מאד מרכזיים במערכת החיסון שיכולים לגרור את כל הגוף לבעיות הזיקנה", אומר פרופ' מונסונגו. "ממצאי המחקר מספקים כלים למעקב אחרי השינויים, להתערבות ותיקון נזקים שמתרחשים במערכת".

תוצאות מחקר זה תומכות במגמה הולכת וגדלה בשנים האחרונות של רפואה מנבאת, predictive medicine, כלומר זיהוי תהליכי התדרדרות מוקדמים לפני הופעת הסימנים הקליניים, המאפשרת התערבות רפואית בשלב שבו עדיין ניתן לעצור או להאט את

התהליכים הפיזיולוגיים. בנוסף, השינוי הדרמטי שעוברת מערכת החיסון עם הגיל ממחיש את החשיבות של מחקרים הבודקים גישות תרפויטיות למחלות תלויות גיל (במיוחד אלו המתבססות על גישה אימונית) בקונטקסט פיזיולוגי מתאים. לא מעט ניסויים קליניים נכשלו משום שהגישה הטיפולית נבחנה בחיות מודל רק בגיל צעיר.

מחקריו של פרופ' אלון מונסונגו מציעים גישה חדשנית לאבחון ולטיפול במחלות ניווניות של המוח וזאת בהתאם למעורבות מערכת החיסון בתהליכי נזק וריפוי של המוח. "השקענו המון שנים בניסיון לעצור את הנזק, אבל לא ניסינו די לגבש דרכי טיפול שיאפשרו תיקון של המערכת", אומר פרופ' מונסונגו. "אני שותף לגישה לפיה פגיעה משמעותית במערכת התיקון של הגוף היא שמניעה ומאיצה את התהליך המחלתי. אם נצליח לזהות ולאפיין את הנזקים לפני התפתחות המחלה ובמהלכה, יהיה אפשר להביא גישה טיפולית שמתמקדת בתיקון של מערכת התיקון. גישה שכזו תאפשר למעשה לתפוס את כדור השלג לפני שהוא מתחיל להתדרדר ועל ידי שימוש נכון להביא להתייבבות. באלצהיימר למשל, המחלה מתחילה להתפתח 10 עד 20 שנים לפני הופעת סמנים קליניים. זהו זמן יקר שכדאי לנצל".

---

## אודות NIBN

NIBN – המכון הלאומי לביוטכנולוגיה בנגב בע"מ הינו מכון מחקר עצמאי וייחודי הממוקם באוניברסיטת בן-גוריון בנגב, ראשון יחיד מסוגו בישראל, שהוקם במטרה לקדם מחקר יישומי, חדשני ופורץ דרך בתחום הביוטכנולוגיה ולייצר תשתית לקידום תעשיית הביוטק בנגב.

המחקר במכון מתמקד בנושאים בחזית המחקר: מחלת הסרטן, מחלות זיהומיות, מחלות אוטואימוניות ומטבוליות, מחלות נוירו-דגנרטיביות וגנטיות ומחקר ביוטכנולוגי יישומי בתחומי החקלאות וסביבה ירוקה. במכון חברים 24 חוקרים מובילים, חברי סגל באוניברסיטת בן-גוריון בנגב, כ-175 תלמידי מחקר לתארים מתקדמים, כולל פוסט דוקטורנטים, וכ-40 עובדים עובדי מעבדה ומנהלה. המחקר במכון הניב מעל ל-800 פרסומים בעיתונות מדעית מובילה, כ-50 משפחות פטנטים ו-5 עסקאות, שעיקרן מתן רישיון לפיתוח, של טכנולוגיות פורצות דרך שפותחו במכון - לחברות ביוטק וכן כבסיס להקמת חברות הזנק (startups) (חדשות).