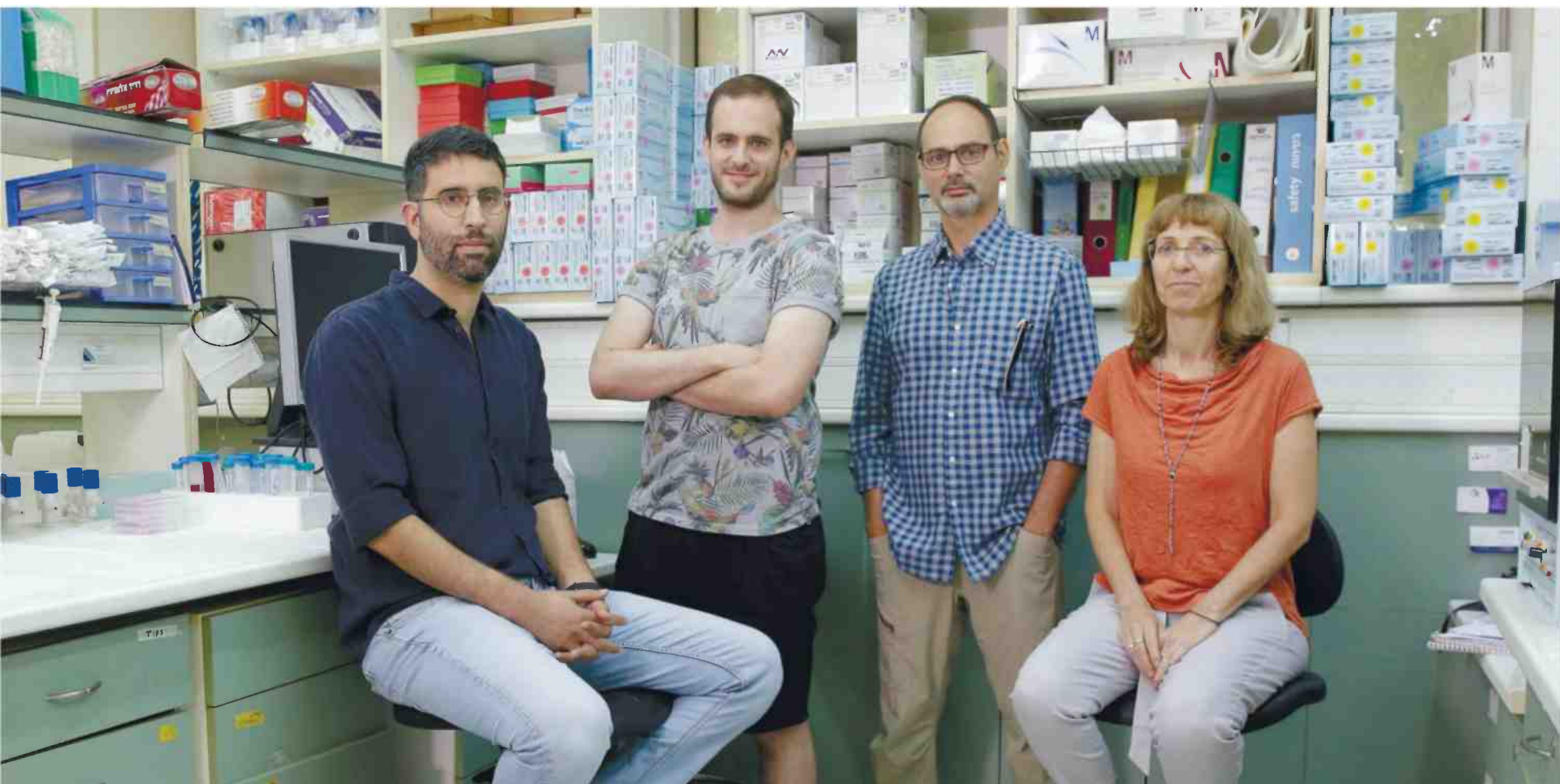




25.38x26.9	1/2	1	עמוד	הארץ - כותרת	22/08/2019	69732813-9
אוניברסיטת בן גוריון - 12440						



החוקרים מאוניברסיטת בן גוריון במעבדתם, שלשום: "מחלות כמו אלצהיימר קשורות לכשלים של מערכת החיסון, והממצאים שלנו יכולים לאפשר זיהוי מוקדם של ההידרדרות" צילום: אילן אסייג

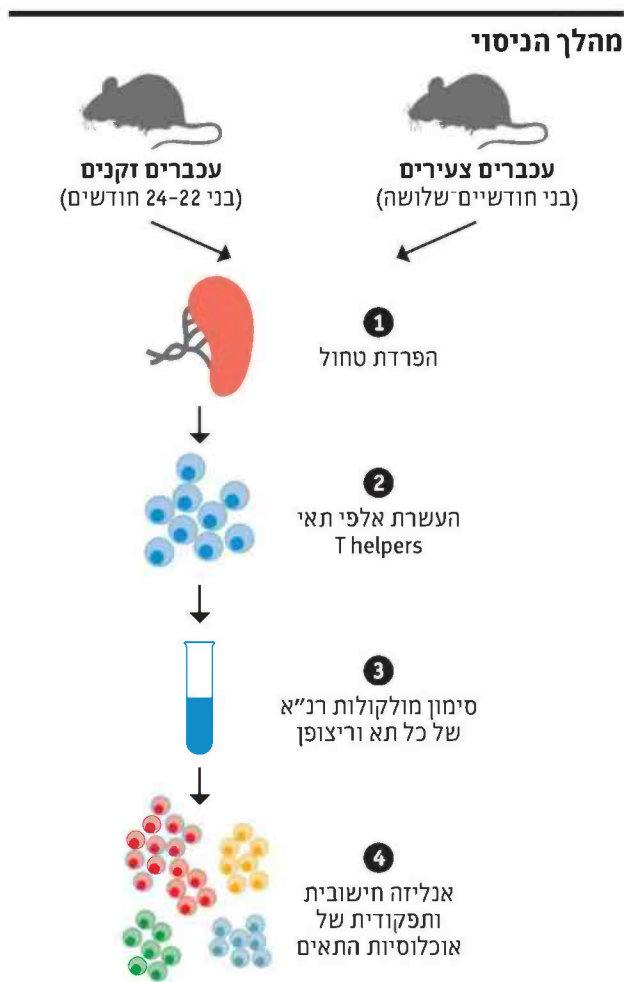
חוקרים מישראל גילו מה קורה למערכת החיסון כשמזדקנים

אסף רונאל

אחד המאפיינים הבולטים של ההזדקנות הוא הפגיעות הגוברת למחלות, שנובעת בין השאר מהידרדרות היכולת של מערכת החיסון להגן על הגוף מנזקים. הירידה ביכולת החיסונית מובילה – מלבד סכנה מוגברת להידבק בוירוסים – גם לעלייה בשכיחות סרטן ומחלות לב. מחקרים מהשנים האחרונות הראו גם כיצד מערכת החיסון ממלאת תפקיד משמעותי בהגנה על המוח מנזקים, וכי היחלשות תורמת להתפתחות מחלות עצב ניווניות כגון אלצהיימר.

אולם מה קורה למערכת החיסון עם הגיל? מדוע הגוף מתקשה יותר ויותר להתמודד עם וירוסים ועם נזקים? מחקרים קודמים הראו כי יש שינוי בסוגים של תאי מערכת החיסון הקיימים בגוף, ובפרט עלייה בשיעור התאים הפגומים.

המשך בעמוד 3





25.39x36.12	2/2	3	עמוד	הארץ - כותרת	22/08/2019	69733059-2
אוניברסיטת בן גוריון - 12440						

לא מחוסנים מפני הגיל

מחקר ישראלי מציג לראשונה מבט מעמיק על השינויים במערכת החיסון מבגרות עד זקנה, בניסיון להבין את היחלשות יכולתו של הגוף להגן על עצמו מנזקים. החוקרים מקווים כי הממצאים יעזרו לפתח טיפול המותאם לגיל, שיוכל לשקם תאים פגומים ולסייע למערכת התיקון בגוף

אסף רונאל

המשך מעמוד 1

אולם מחקרים אלה, שנערכו בעכברים, התמקדו בתהליך ההזדקנות עצמו תוך בחינה של מספר תאים מצומצם יחסית. כעת מחקר ישראלי חדש, שהתפרסם בכתב העת המדעי Science Advances, וקב לראשונה בפרוטרוט אחר השינויים המתרחשים במערכת החיסון מבגרות עד זקנה – כיצד אופי התאים והאיוון ביניהם משתנים, וכיצד נחלשת יכולת הגוף לייצר תגובה חיסונית יעילה. המחקר, שנערך בהובלת פרופ' אלון מונסונגו ופרופ' אסתי יגר לוסטם מהפקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת בן גוריון ומהמכון הלאומי לביוטכנולוגיה בנגב, התמקד בתאים של מערכת החיסון בשם תאי T helper (לימפוציטים תומכים). לתאים אלה תפקיד מרכזי במערכת החיסון הנרכשת – הם מזהים זיהומים ומפעילים תאים נוספים של מערכת החיסון שיחסלו אותם. במחקר השתמשו המדענים בשיטות גנטיות וחישוביות מתקדמות כדי לבחון מקרוב

בויהומים חדשים או בנוקי הגוף. אולם הבלוטה מתנוונת עם הגיל, והתנוונות זו מואצת בהשפעת הורמוני המין עם תחילת ההתבגרות המינית. פרופ' מונסונגו מסביר כי הידרדרות נוספת בתפקוד מערכת החיסון כנראה מתרחשת בסביבות גיל 40. עד אז המערכת יעילה מספיק כדי לתקן את הנוקים המצטברים לגוף בחיי היומיום, אולם לדבריו, "מגיל זה מערכת התיקון של הגוף נחלשת, והנוקים לגוף מצטברים". במחקר החדש ביקשו פרופ' מונסונגו ופרופ' יגר לוסטם, בשיטות תלמידי תוכנית רפואה ומח"ק (MD-PhD) חזי אליהו ועידן הקסלמן, להבין אילו שינויים מתרחשים במבנה אוכלוסיות התאים השונות של מערכת החיסון. כדי לגלות זאת הם ריצפו תחילה את ה-RNA ביותר מעשרת אלפי תאי T helper של עכברים צעירים וע"י שרת אלפים תאי עכברים זקנים. הרנ"א הוא מולקולות שמתרגמות את ההוראות של הדנ"א לחלבונים ומכתיבות אילו תכונות של כל תא יתבטאו בכל רגע נתון. פרופ' יגר לוסטם מסבירה כי

נסתרים מהעין". השיטה מאפשרת בין השאר להבדיל בין מצבים שונים של אותו תא. "השיטות החישוביות החדשות מאפשרות גם לחלק את התאים לפי מידת הדמיון בין התפקודים שלהם". כך, באמצעות שיטות מתקדמות מע"ן לם נתוני העתק (Big data) כגון למידת מכונה, מיינו החוקרים את תאי מערכת החיסון לקבוצות שונות, ואז זיהו את התפקודים של כל קבוצה לפי סמנים גנטיים וגורמים אחרים.

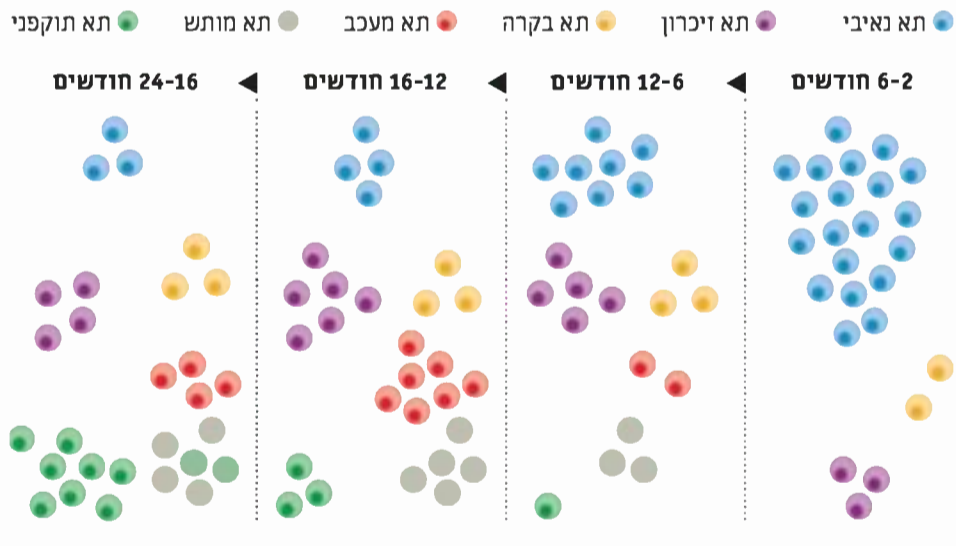
כל אחד מזדקן אחרת

פרופ' מונסונגו מספר כי השינוי הכולט הראשון שהם זיהו עם הגיל הוא ירידה חדה בכמות התאים הנאיביים – התאים ש"רם הותאמו להילחם בויהומים מסוים. במקומם, הוא אומר, עולה עם הגיל השיעור של שלושה סוגי תאים אחרים. הסוג הראשון הוא תאים "מותשים" שאיבדו את יכולת התגובה. הסוג השני הוא תאים "תוקפניים" המעודדים תהליכים דלקתיים ובעלי פוטנציאל להרג ישר של תאים אחרים. הסוג השלישי הוא תאים

רמו להשפעה משמעותית שיש לגורמים סביבתיים, כגון חשיפה לפתוגנים או לעקה (סטרוס), על קצב הזדקנות מערכת החיסון. ד"ר נגה רון-הראל, חוקרת מערכת החיסון מהפקולטה לביוולוגיה בטכניון, שלא היתה מעורבת במחקר, מסבירה כי מחקרים קודמים כבר הראו את מות השינוי בהרכב תאי מערכת החיסון ואת הירידה בשיעור התאים הנאיביים בגוף. אולם לדבריה החידוש במאמר הח"דש הוא קודם כל בשיטת המחקר, שמצליחה לאפיין את התאים דרך חקר אופן הביטוי של הגנים הקיימים בהם ומציעה תמונה רחבה ומפורטת יותר על האופן שבו ההזדקנות משפיעה על תפקוד מערכת החיסון. "גישה מחקרית זו מספקת מידע רב שלא היה קיים קודם על מה שהתאים השונים מבטאים", ציינה רון-הראל והוסיפה כי "המאמר יכול לשמש כר פורה למחקרי המשך שיגלו מדוע יש עלייה עם הגיל בשיעור התאים שאינם תפקודיים, וכיצד אפשר לעזור להם לתפקד טוב יותר".

זמן יקר שכדאי לנצל, והממצאים שלנו יכולים לאפשר זיהוי מוקדם של ההידרדרות הזאת כמערכת החיסון". שאיפות החוקרים אינן נעצרות שם: פרופ' מונסונגו מספר כי המחקר שלהם מסמן כיוונים לשיטות טיפוליות פורצות דרך. אפר שרות אחת, הוא אומר, היא לשפר את הטיפולים האימונותרפיים של תאי T תקינים והתאמת הטיפול לגיל המטופל (מה שאינו קיים כיום). אפשרות שנייה היא לזהות אוכלוסיות תאי T פגומות ולהשתמש בטכנולוגיות עריכה גנטית (כמו קריספר קאס-9) כדי לתקן אותן ברמה המולקולרית. אפשרות שלישית היא לשקם את פעילות בלוטת התימוס כך שתחזיר זור לייצר תאי T נאיביים. לדברי פרופ' מונסונגו, פריצת הדרך שלהם מסמנת אפשרות מבטיחה לפיתוח טיפולים רפואיים מותאמים באופן אישי, שבהם מכודדים תאי T helper תקינים ועושים בהם מניפולציה גנטית – כדי שיפעלו במערכת

השינוי בהרכב תאים במערכת החיסון עם הגיל



נמצאה שונות רבה בין עכברים עם גנטיקה זהה – רמז להשפעת גורמי סביבה על מערכת החיסון

החוקרת מהטכניון מוסיפה כי ממצא מעניין במיוחד הוא השריני שנמצא בין העכברים הזקנים השונים. "זו הבעיה עם הזקנה: כל אחד מזדקן קצת אחרת, ומערכת החיסון של כל אחד מגיבה קצת אחרת", אמרה והוסיפה כי כיום מוקדשת תשומת לב מחקרית ורפואית רבה בניסיון להבין מדוע מערכת החיסון אחרי גיל מסוים מגיבה באופן יעיל פחות ואיך אפשר שר לעודד אותה: "המחקר החדש מסמן את האפשרות שיום אחד נור"כל לקחת דגימת דם מאנשים, לבדוק את הרכב תאי מערכת החיסון שלהם ולדעת איך הם יגיבו על חיסון או איך להתאים להם טיפולים אימונותרפיים".

טיפול אישי בניוון

יגר לוסטם ומונסונגו מתכננים בהמשך לבחון כיצד תנאים סביבתיים שונים משפיעים על שינויים בהרכב אוכלוסיות תאי T עם הגיל. הם גם רוצים לבדוק את השינויים בהקשר של מחלות ספציפיות האופייניות להזדקנות – כחיות מודל ובכני אדם כאחד. מונסונגו מסביר כי מאמצים מחקריים רבים מושקעים כיום למציאת סמנים ביולוגיים (ביומרקרים) מוקדמים להתפתחות מחלות ניווניות.

"אנחנו מבינים כיום כי מחלות כמו דמנציה, ובפרט אלצהיימר, קשורות גם לכשלים של מערכת החיסון – כשיכולת התיקון של המוח נפגמת וכוללת ירידה בתפקוד מערכת החיסון", אומר חוקר הנזיר-אימונולוגיה, "כאל"צהיימר, למשל, המחלה מתחילה להתפתח עשר עד 20 שנים לפני הופעת סמנים קליניים. זה

"מעכבים" שפועלים כדי לעכב את פעילות מערכת החיסון ומדכאים תגובה חיסונית מועילה. הגילויים האלה מציעים הבנה מעמיקה יותר לשתית תופעות בריאותיות המאפיינות מאוד את הזקנה: היחלשות התגובה החיסונית והופעת דלקות כרוניות. בשלב השני של המחקר בדקו החוקרים איך היחסים בין תאי T helper השונים משתנים לאורך הזמן. אם בשלב הראשון הם התמקדו בעכברים צעירים ומבוגרים במיוחד, בשלב זה הם בדקו את הכמות ואת החלק היחסי של סוגי התאים השונים לאורך כל מחזור החיים של העכבר. מחקר זה הראה כי תהליך השינוי בחסות בין התאים השונים הדרגתי: בעכברים צעירים כמעט לא נמצאו שלושת סוגי תאי T helper שאינם נאיביים (המורכבים, התוקפניים והמעכבים), אולם הם מצטברים, ובזקנה כבר מייצגים 30% מתאי T helper הקיימים בגוף. כמו כן נמצאה שונות רבה בין עכברים שנבדקו למרות הגנטיקה הזוהה שלהם

בטכנולוגיות קודמות אפשר היה לגלות רק את הרנ"א המתבטא באוכלוסיית תאים שלמה, וכך לקבל תמונה ממוצעת של המרקולות המתבטאות בתאי הרקמה הנבחרת. אולם בשנים האחרונות התפתחו שיטות המחקר והן מאפשרות לבודד תאים ולסמן מן את הרנ"א עם "ברקוד" ייחודי

החוקרים רוצים לבודד תאים כדי לבלום דמנציה: מערכת החיסון קלה לתיקון יותר מהמוח

לכל תא. הכלים החדשים אף מאפשרים לרצף את הרנ"א מהתאים השונים, ובעזרת כלים חישוביים מתקדמים למיין את המולקולות לפי הברקודים שלהן, כלומר לדרג את מאיזה תא הגיעה כל מולקולה. "בעבר יכולנו ללמוד על סוגי תאים לפי המורפולוגיה (הצורה) שלהם", אומרת יגר לוסטם, "עתה אנחנו יכולים לחקור תאים לפי ביטוי הגנים בתוכם, המצביע על התפקוד שלהם, ולגלות דברים

יותר מ-20 אלף תאי T helper בעכברים צעירים (בני שלושה-ארבעה חודשים) וזקנים (24 חודשים ומעלה).

תאי T נוצרים במח העצם ואז נודדים לבלוטת התימוס, אבר הנמצא בבית החזה. תפקיד בלוטת התימוס הוא למיין את תאי ה-T לסוגים שונים ולברור את התאים הפגומים, כדי שלא ישתחררו לגוף ויגרמו למחלות אוטו-אימוניות. תאי ה-T היוצאים מהתימוס מוכשרים למלחמה בפוליסים לגוף ולאיוון מערכות הגוף, אולם הם עדיין תאים "נאיביים" – תאים שלא נחשפו לחלבון (אנטיגן) זר או עצמי כלשהו. רק לאחר היציאה מהתימוס, תאים אלה נחשפים לאנטיגן ועוברים את תהליך השפעול שהופך אותם לפעילים. הפעלה זו מייצרת בין השאר תאי זיכרון המצטברים עם הגיל ומאפשרים זיכרון חיסוני ספציפי לאורך שנים.

בלוטת התימוס וייצור התאים הנאיביים חשובים לפלסטיות של מערכת החיסון – כלומר, ליכולת שלה להתגמש וללמוד להילחם