

27.65x32.03	1/2	22 עמוד	גלובס - כותרת	10/07/2015	48703851-6
האוניברסיטה העברית בירושלי - 22111					



העכבר עשה את שלו ועכשיו הוא יכול ללכת?

שיקולים אתיים אבל גם רפואיים וכלכליים מניעים חוקרים לפתח טכנולוגיות חלופיות לניסויים בבעלי חיים • מה האינטרס של חברות התרופות, האם הפיתוחים החדשים יחסכו לגמרי את הצורך בחיות מעבדה ולמה המועצה לניסויים בבעלי חיים לא דנה בצורה מסודרת בחלופות, כפי שטען דוח המבקר מ-2011 / גלי וינרב



על עכברים ואנשים: הטכנולוגיות שיחליפו ניסויים בבעלי חיים

מגידול תאים על שבב, דרך מחקר של תאי גזע ועד הרפסת עור במדפסת תלת-ממד - הפיתוחים שיכולים לחסוך לפחות חלק מהניסויים בחיות • חברות התרופות כבר משקיעות בתעשיית התחליפים, אבל יש גם מי שמצננים את ההתלהבות

גלי וינרב, "חדשות", עמ' 22-23

מתקיימת 'סריקה בקצב גבוה', כלומר בדיקה שיטתית של אלפי הומרים על חומר בגוף שזוהה כרלוונטי למחלה. תהליך סריקה כזה מסתיים עם מאות מולקולות שיכולות להיות תרופות פוטנציאליות, וכעת יש למצוא את אלה שפועלות הכי טוב בריכוז הכי נמוך ועם הכי מעט תופעות לוואי. לא הגיוני בשלב הזה ללכת ישר לבדיקה בבעלי חיים, אלא לבצע קודם כולל אלימינציה כמה שיותר טובה בוול יותר ובדיקת רב יותר". בתעשיית הקוסמטיקה הצורך בחלופות דחוף אף יותר, אומר נחמיאס. "ניסויים בבעלי חיים בתחום הקוסמטיקה אסורים באירופה מאז 2013. אסור לשווק מוצרים חדשים שנבדקו בבעלי חיים והתעשייה למעשה נעצרה במקום ומשווקת רק קומבינציות חדשות של מוצרים שנבדקו בעבר. לכן תעשיית הקוסמטיקה האירופית הקימה קונסורציומים שמחפשים באופן פעיל חלופות". במקביל מתרחש תהליך הפוך.

ויכולים להמשיך כך לנצח, בחברות הפארמה המטרה היא לא המחקר עצמו, אלא להביא לשוק מוצר שיהיה יעיל בבני אדם, כמה שיותר מהר ובזול. לכן חברות התרופות דווקא משקיעות כסף בפיתוח ובדיקה של הטכנולוגיות החלופיות לניסויים בחיות ומתלהבות מהתחום מאוד. עם זאת, חברות הפארמה צריכות להתמודד עם רגולציה, שעדיין דורשת מידע מן החיות. לכן PETA עוברת בכמה רמות: תומכת במימון חלופות לניסויי חיות, וגם מקדמת ניסויים שנועדו לשכנע את הרגולטור שאפשר לסמוך על הטכנולוגיות החדשות לא פחות מאשר על הניסויים בבעלי חיים". נחמיאס מוסיף כי השינויים שחלו בתחום פיתוח התרופות צריכים לעודד את חברות הפארמה לבחור בחלופות. "היום תהליך פיתוח התרופות אינו נובע תמיד ממרען אחד שיש לו השערה לגבי מנגנון שבו יכולה תרופה לעבוד, אלא

באוניברסיטת תל אביב, מוסיפה: "פחות מ-2% מהמחלות של בני אדם מופיעות באופן טבעי בעכברים. מחקר שפורסם לאחרונה בכתב העת המוביל PNAS הראה שהרנ"א של עכברים שונה מזה של בני אדם לא רק ברצף שלו ובתפקידי הגנים השונים אלא גם מבחינה מולקולרית. ומה לגבי מחלות נוירי-פסיכיאטריות? איך אפשר לאשר הזיות והתנהגות מאני-דפרסיבית בעכבר? איך נדע שהעכבר אוטיסט? ובכל זאת נערכים היום מחקרי חיות רבים בתחומים אלה". לדברי ג'סטין גודמן, מנהל תחום מחקרי המעבדה בעמותת People for the Ethical Treatment of Animals (PETA), אחת העמותות הבולטות בתחום זכויות בעלי החיים בארה"ב, חברות התרופות נמצאות במצב מעניין, "כי לעומת החוקרים באוניברסיטה שהמטרה שלהם היא לעשות מחקר לשם מחקר, והם בנו קריירות שלמות על ניסויי חיות

"מפוספסות" משום שהראו רעילות או חוסר יעילות בעכברים, ואולי בבני אדם דווקא היו מוצלחות. קחו לדוגמה את הקופקסון של טבע - מדובר בתרופה רעילה בעכברים מסוימים. אם פרוטוקול הניסוי שלה היה מעט שונה, היא הייתה עלולה שלא להגיע לשוק כלל. "עכברים וחולדות אינם לוקים באותן מחלות כמונו", מסביר פרופ' יעקב נחמיאס מהאוניברסיטה העברית, המפתח טכנולוגיה חלופית. "הם אינם סובלים באופן טבעי מהשמנה, וגם לא מטרשת עורקים או סוכרת, וכרי שיציגו תסמינים כאלה יש לשנות אותם גנטית. מערכת החיסון שלהם שונה, כל הגנטיקה שלהם שונה. אלה חיות קטנות ולכן הדופק שלהן הרבה יותר מהיר. אלה בכלל חיות לילה ונאחזו חיות יום". איריס גריג, יועצת המחקר של האגודה הישראלית נגד ניסויים בבעלי חיים וחוקרת בתחום הגנטיקה של אוטיזם

עלי חיים משמשים את בני האדם לניסויים מדעיים עוד מתקופת היוונים, וגם המתנגדים הגדולים להם כנראה לא יכחישו שהם קידמו את המדע. אבל בשנים האחרונות מתבהרות גם המגבלות של הניסויים הללו ובמקביל מתפתחות טכנולוגיות שעשויות להיות אלטרנטיבה להם. העכברים והחולדות ישמחו ודאי לשמוע שהאינטרסים העומדים מאחורי החלפתם הם לא רק אתיים, אלא גם כלכליים. ניסויים בטכנולוגיות חלופיות עשויים להיות זולים יותר ומדויקים יותר, וטמונים בכך היסכון אדיר בכסף ותועלת משמעותית לרפואה. כבר היום ברור שבתחומים רבים עכברים נותנים תמונה לא מושלמת בלשון המעטה. כ-70% מהתרופות שעוברות היום בהצלחה את הניסויים בבעלי חיים נפסלות לאחר ניסויים בבני אדם. מספר לא ידוע של תרופות

26.69x31.53	2/2	עמוד 23	כותרת	10/07/2015	48703971-9
האוניברסיטה העברית בירושלים - 22111					

תעשיית הניסויים בבעלי חיים, שהיקפה הוא מיליארדי דולרים, הולכת ו"משתפרת" ומציעה כל הזמן מוצרים חדשים, למשל עכברים שמערכת החיסון שלהם עברה מניפולציה כדי שתיראה יותר כמו זו של בני אדם. כך ששתי התעשיות, תעשיית הניסויים בבעלי חיים ותעשיית החלופות מתקדמות ומתחרות זו בזו.

איבר על שבב: לחסוך לכחות חלק מהניסויים

אחת הטכנולוגיות החלופיות לניסוי בבעלי חיים היא "כבד על שבב" שפיתח נחמיאס. "הרעיון הוא לקחת תאים אנושיים ולהטמיע אותם בתוך מערכת מיקרו-פולואידית – משהו שנראה כמו שבב בגודל בול דואר (אם מישוהו וזכר איך נראה בול דואר) ובתוכו יש מערכת גומחות זעירות ותעלות ביניהן", מסביר נחמיאס. "בכל גומחה כזו יש תאים מסוג שונה ואלה מרכיבים מעין איברון, במקרה

שלנו – 'כבדון'. התעלות בין הגומחות מרמות את האינטראקציה בין תאים שונים באיבר הרלוונטי. כך ניתן לדמות, למשל, את זרימת הדם בין הכבד לכליות". החברה המסחרית שנמצאת בחזית הטכנולוגיה הזאת היא Hurel, שנחמיאס היה בעבר אחד מיועציה. היום החברה משתמשת בטכנולוגיה כדי לנבא את דפוס הפירוק של תרופות. "בריוק קיבלנו מהם תמלוגים ראשוניים", הוא מספר. לדברי נחמיאס, הבעיה היא שאם רוצים לראות מה קרה לתאים על גבי שבב כזה, צריך למעשה "להרוג" את השבב, כלומר לעצור את הניסוי ולבצע מגוון בדיקות פולשניות לתאים. אם רוצים לברוק את השפעתה של תרופה על שבב בכל יום במשך חודשיים, צריך 60 שבבים. "לכן הוספנו חיישנים לשבב שיכולים לגלות מה קורה לתאים בכל 15 דקות בלי להפריע לפעילות", הוא אומר. "כך ניתן לברוק את צריכת החמצן ברקמות בתגובה למינונים משתנים של תרופה. זה כמובן טוב יותר מאשר שימוש בחיה, שכאשר רוצים לדעת מה קורה

מקרה, כבר היום מפתחים במעבדה של נחמיאס את הדור המורכב יותר של השבב, כזה המייצג יותר איברים או גרסה מורכבת יותר של הכבד, בתמיכת Birax, שיתוף פעולה בריטי-ישראלי לתמיכה בפרויקטים בתחום הרפואה הרגנרטיבית.

תאי גזע: כשעכברים לא ממש מועילים

בעוד נחמיאס מפתח שבבים שאפשר לגדל בהם תאים, פרופ' ניסים בנבניסטי מגדל תאי גזע שיכולים לתאים הללו. תאי גזע הם התאים הראשוניים שמהם צומחים כל תאי הגוף שלנו. בהתאם לסביבה החיצונית שמציעים להם, תאי גזע יכולים להפוך לתא כבד, כליה, עור, לב ובעצם לכל תא בגוף. בנבניסטי: "כך אנחנו יכולים ליצור תאי אדם שאין לנו גישה אליהם, למשל תאי מוח. אי אפשר להפיק ולגדל תא ממוח של חולה, אבל אפשר לקחת ממנו תאי גזע ולהפוך אותם לתאי מוח, או לקחת תאי עור, להפוך אותם לתאי גזע ובחזרה לתאי מוח. כך עשינו, למשל, כדי לחקור את מחלת ה-X השביר (מחלה

כ־70% מהתרופות שעוברות בהצלחה את הניסויים בבעלי חיים נפסלות לאחר ניסויים בבני אדם. מספר לא ידוע של תרופות "מפוספסות" כי הראו רעילות או חוסר יעילות בעכברים, ואולי בבני אדם דווקא היו מוצלחות

איתה לרוב צריך להרוג אותה. המידע שאנחנו מקבלים שונה מכל מידע מניסוי חיות או תאים שנעשה עד עכשיו". למרות יתרונותיה, הטכנולוגיה הזאת אינה מונעת לחלוטין את הצורך בניסויים בבעלי חיים, אומר נחמיאס. למשל, ניסויים שנערכו בשבב וגילו מנגנון רעילות חדש של אקמול הם מלהיבים מאוד, אך יצטרכו לעבור אישוש גם בניסויים בבעלי חיים ובבני אדם. "השבב שלנו שימושי בין שלב תרבות התאים לשלב העכבר", אומר נחמיאס. "במקרים מסוימים (לא במקרה של הניסוי הזה) המוצר שלנו יספיק כדי לפסול שימוש בחומר מסוים כתרופה ללא צורך לברוק אותו בעכברים, או שהוא ייתן אינדיקציה טובה יותר אילו תרופות כן כדאי להמשיך ולבחון הלאה, ויחסך חלק מהניסויים. אנחנו יכולים לעשות עוד המון דברים שאי אפשר לעשות לא באדם ולא בחיה. למשל יש תרופה לסוכרת בשם Pioglitazone שהייתה רבת מכר עד שהתברר שהיא גורמת תופעות לוואי שליליות בתחום מחלות הלב. הפגיעה הייתה כאחד מכל עשרת אלפים, כלומר שום ניסוי קליני לא היה מגלה את זה. אנחנו מאמינים שהיה ניתן לגלות את הבעיה בעזרת המוצר שלנו, כי הוא היה חושף את מה שהתרופה עושה ישירות לתאים. אם נרע מדוע המוצר לא עבד, אולי ניתן יהיה לשפר אותו. בהמשך ניקח ספריות שלמות של תרופות שווהו כרעילות ונסה להבין מדוע, באיזה פלח אוכלוסיה התרופה רעילה, וכיצד ניתן 'להציל' אותה כך שבכל זאת תהיה שימושית".

לדברי נחמיאס, אפשר לבנות על שבב גם מוצרים מורכבים יותר מכבד, שייטיבו להחליף ניסויים בחיות. בכל

דמוית אוטוים שהמקור שלה גנטי) במכון עזריאלי לתאי גזע ומחקר גנטי, שהוקם לאחרונה באוניברסיטה העברית. "עד היום רוב המחקר במחלות גנטיות בוצע בעיקר בעכברים, אבל מחלות רבות אי-אפשר כלל לחקות בעכבר, וגם יש הבדלים בין עכבר לאדם באופן שבו מחלות מתבטאות. במעבדה שלנו יצרנו כתאי אדם 15 מודלים לתסמונות שבהן העכבר הוא לא מודל טוב, ואנחנו סורקים על גביהם תרופות פוטנציאליות. זה לא בריוק תחליף לניסוי בבעלי חיים, מבהיר בנבניסטי, משום שהניסויים הם במחלות שבהן בלאו הכי עכבר אינו מודל מדויק והניסוי בו אינו יעיל. לגבי ניסויי בטיחות של התרופות, לדבריו לפחות בשנים הקרובות תיבדק הרעילות והבטיחות שלהן בבעלי חיים, עד שיבשילו הטכנולוגיות המאפשרות לברוק את הרעילות במעבדה. "יש לנו פעילות גם בכיוון הזה של בדיקת הרעילות, למשל בתרופות טרטוגניות – תרופות שיכולות לפגוע בעוברים אם הן ניטלות על ידי נשים בהיריון", אומר בנבניסטי. "היום בודקים זאת בבעלי חיים, אך לא בבני אדם, אלא שידועים כמה מקרים שבהם הטרטוגניות הייתה שונה לגמרי בין בני אדם וחיות, למשל במקרה של התרופה תלירומיד, שגרמה פגמים נוראים בעוברים, או אפילו אלכוהול שפוגע מאוד בעוברים בני אנוש, אך לא בעוברי עכבר. או לקחנו תאי גזע עובריים, נתנו להם להתמייין מעט כמו תאים ראשוניים בבני אדם, ועל גביהם אנחנו בוחנים את התרופות. זו טכנולוגיה שכן יכולה לשמש בחלק מהמקרים במקום עכבר. אין לי ספק

יו"ר הכורום האוניברסיטאי למדעי הרפואה: "כיום אין חלופות לניסויים בחיות"

פרופ' ג'ון פיינברג ממכון רפפורט בטכניון ויו"ר הפורום האוניברסיטאי למדעי הרפואה בישראל, מבקש לצנן את ההתלהבות. "ככל שנכנסות לשוק טכנולוגיות ניסויים חדשות, אנחנו כמובן שמחים להשתמש בהן, וכבר בשנים האחרונות הוטמעו טכנולוגיות שהוסכות ניסויים בבעלי חיים היכן שאפשר, אבל הטענה של חלק מהארגונים האקטיביסטיים שניתן כבר היום לוותר על ניסויים בבעלי חיים היא לא נכונה, כי המוצרים הללו הם עדיין בשלבי הוכחה מוקדמים מאוד", הוא אומר.

"גם אם המוצרים הללו יתפתחו, עדיין יש תופעות שצריך להבין ברמה של תא, או ברמה של רקמה, וכאלה שצריך להבין ברמה של חיה שלמה: תגובות התנהגותיות, תגובות של כלל המערכת הקרדיו-וסקולרית, הסינדרום המטבולי, ההשפעה של מערכת העצבים על פעילות הלב. מחלות שבהן צריך להבין מה קורה לא רק בתא מוח אחד אלא בכלל המוח, כמו סכיזופרניה, פרקינסון ו-ALS. החלופות יכולות לעזור, אך לא נעיו להיכנס בתחום כזה לניסויים בבני אדם לפני שבדקנו את פעילות המוצר בחיה השלמה. "נכון, הרבה מוצרים שנועדו לבני אדם נכשלים בעכברים ולהיפך, וזה לא מפליא כי אלה אכן חיות שונות, אבל אנחנו צריכים להצליב מידע – גם מטכנולוגיות המעבדה הכי טובות שיכולות להיות, וגם מבעלי החיים, כדי להשיג את התרופות הכי טובות ובטוחות ולקדם את המדע. כיום – הן אינן חלופות זו לזו." ●

שיש חשיבות גם לניסויים בבעלי חיים, אבל צריך להבין את המגבלות".

הדפסת עור: לא רק לריפוי כוויות

פאני סי, ראש תחום טכנולוגיות ההדמיה ופיתוח מיזמי הסיכון בחברת המסחר MaRS Innovation, הממסחרת את ההמצאות של רוב מכוני המחקר ובתי החולים באזור טורונטו, קנדה, מספרת על טכנולוגיה שנועדה תחילה לריפוי פצעים וכוויות אך יכולה לשמש גם כתחליף לניסוי בבעלי חיים. בטכנולוגיה הזאת, שפותחה באוניברסיטת טורונטו, מרפסת תלת-ממד מרפסה על גבי ג'ל ייחודי תאי עור בצפיפות רבה, וכעבור זמן מה התאים, המונונים היטב וקרוכים זה לזה, מתחילים לתקשר ביניהם ויוצרים רקמה הדומה מאוד לרקמת עור. "כיום, כשמגיע פצע כוויות, עוטפים אותו בתחבושות כדי למנוע זיהום ולאחר מכן מכינים לו שתלי עור מעור בריא

שנקצר ממקום אחר בגוף או מחיות. אנחנו רוצים להגיע למצב שבו במקום התחבושת, נכסה אותו בג'ל שנוערץ לתוכו תאי עור, והם בהדרגה יתרבו ויהפכו לרקמת עור מלאה חלופית", אומרת סי. "הכוונה היא שהרקמה תהיה דומה לרקמת עור אנושית, בניגוד אפילו לעור הצלקתי שנוצר באופן טבעי בהחלמה של כוויה. רקמה כזו יכולה לשמש גם לניסויים בתרופות הניתנות על גבי העור ושל מוצרי קוסמטיקה. המטרה כרגע היא לשלב את הטכנולוגיה הזאת בשלב שבין ניסויי מבחנה לבין ניסויי חיות, משום שהיום רק 5 מכל 100 תרופות שמצליחות בצלחת פטרי יצליחו גם בחיות, וזה עולה כסף וחיים. אנחנו חושבים שבאפשרותנו לעשות זאת כך שהמוצר הסופי יהיה לא יקר ויתאים גם למדינות מתפתחות. יש לנו אפילו שיתוף פעולה מסחרי, שעליו לצערי אינני יכולה לדבר. אנחנו מקווים שבעתיד נוכל להשתמש בטכנולוגיה כך שנתסוך ניסויים בחיות בכל השלבים, אבל יידרש זמן ומאמץ רב להוכיח לרגולטור שהטכנולוגיה שלנו מדויקת לא פחות מחיות".

מיקרו דוזינג: לדלג על החיות

ג'סטין גודמן, מנהל תחום מחקרי המעבדה בעמותת PETA שהוכרנו בפתיח, מציין חלופה נוספת מעניינת לניסויים בחיות, והיא ניסויים מושכלים יותר בבני אדם. הכוונה היא לכך שיבדקו בבני אדם, מתנדבים, מינונים נמוכים מאוד של התרופה. באופן הזה, בלי לסכן את המשתתף בניסוי, אפשר ללמוד לא מעט על פעולת התרופה בגוף שלו היא מיועדת בסופו של דבר – גוף האדם. "האם התרופה מגיעה לכליות או לכבד? האם היא מסולקת מהגוף בקצב שחשבתו? ניתן היום לדעת זאת משום ששיטות הדימות הרבה יותר בטוחות ומדויקות מאשר בעבר", אומר גודמן, "תהליך כזה יכול לחסוך ניסויים מיותרים בחיות וניסויים מיותרים בבני אדם. זה רעיון שמסתובב בשוק כבר עשר שנים, אבל היום הוא הרבה יותר פופולרי. ה-FDA כבר הבהיר שהוא ישמח לראות ניסוי מיקרו דוזינג כחלק מהגשת תיק אישור התרופה". איריס גריג, יועצת המחקר של האגודה הישראלית נגד ניסויים בבעלי חיים, מוסיפה שהיום ניתן לוותר על חלק מהניסויים בעכברים שנועדו ללמוד אותנו בעקיפין על המוח האנושי ובמקום זאת לבצע ניסויי דימות בטוחים יחסית ישירות בבני אדם – למשל ניסוי כמכשיר MRI פונקציונלי, המראה לא רק את האנטומיה של המוח, אלא גם את רמות הפעילות של חלקים שונים בו בתנאים מסוימים, עם חשיפה לתרופות מסוימות). כך ניתן לחסוך גם את פערי המידע הנובעים מכך שעכברים באופן טבעי אינם חולים במחלות נפש ומוח. אופציה נוספת היא מודל ממוחשב, המבא רעילות של תרופות על בסיס דמיון לתרופות קיימות. אם הסיכון לרעילות הוא גבוה, ניתן להימנע מראש מבדיקת המולקולה בעכברים ולחסוך חיי חיה. "בחירת חלופות לניסויים בבעלי חיים היא אחד התפקידים של המועצה לניסויים בבעלי חיים, שכן החוק מציין כי רק בהיעדר חלופות ראויות ניתן לבצע ניסויים בבעלי חיים", אומרת גריג. "על פי דוח מבקר המדינה ל-2011, הוועדה לא דנה מעולם בחלופות הללו באופן מסודר, ולא אישרה אף חלופה מחייבת." ●