

אין לה מוח, אבל את התרופות הבאות לדיכאון וחרדה יפתחו בעזרתה

חוקרות מאוניברסיטת חיפה גילו כי מולקולה שלה תפקיד מרכזי במערכת העצבים האנושית ממלאת תפקיד דומה גם בשושנות ים. הגילוי פותח אפיקי מחקר חדשים לפיתוח תרופות להפרעות שמקורן במוח

אסף הונאל

פורסם ב-22.12.20

הפיתוח של התרופות הבאות להפרעות שקשורות למוח, כמו דיכאון או חרדה, יכול להתחיל במחקר על בעלי חיים ללא מוח ובלי מערכת עצבים מרכזית. כך עולה ממחקר חדש שנערך בשושנות ים, קרובות משפחה של המדוזות והאלמוגים.

המחקר התפרסם בכתב העת המדעי *Nature Ecology and Evolution*. הוא נערך באוניברסיטת חיפה, במעבדתה של ד"ר תמר לוטן מבית הספר למדעי הים על שם צ'רני בשיתוף פעולה עם המעבדה של ד"ר מיקי קוזלוב מהחוג לביולוגיה של האדם, והובל על ידי ד"ר שני לוי. המחקר מצא כי מולקולה שממלאת תפקיד מרכזי בהתפתחות המוח ובתפקודו בבני אדם וביונקים אחרים ממלאת תפקידים דומים גם במערכת העצבים של שושנות הים.

הגילוי מציע אפיקי מחקר חדשים להבנת האבולוציה של מערכת העצבים ולגילוי מנגנונים לא מוכרים שממלאים תפקידים חשובים בהתפתחות ובתפקודה. בעזרת הבנה זו ניתן יהיה בעתיד לפתח תרופות וטיפולים חדשים להפרעות שונות שנוצרות במוח, וגם להשתמש בשושנת הים כדי לבדוק יעילות של פיתוחים חדשים בבעל חיים פשוט וקל למחקר, לפני שעוברים לבעלי חיים מורכבים ודומים יותר לאדם.

אם כן, כיצד גילוי התפקיד של מולקולה מסוימת בבעל חיים ללא מערכת עצבים מרכזית, שחי בים והאב הקדמון שלו נפרד מהאב הקדמון של היונקים לפני יותר מ-700 מיליון שנה, יכול לעזור לפיתוח תרופות חדשות להפרעות מוחיות אנושיות?

כדי להבין לעומק את אופן הפעולה של הגוף, האנושי ובכלל, צריך לגלות כיצד תפקודי האיברים השונים נקשרים זה לזה. כדי להבין את התפקוד של כל איבר, צריך להבין את היחס בין הרקמות השונות

המרכיבות אותו. בדרך כלל, כל רקמה כוללת מגוון רב של סוגי תאים. בכל תא יש מספר עצום של מנגנונים מולקולריים שמכתיבים את אופן פעולתו במצבים שונים.

מנגנונים מולקולריים אלה מקודדים בדנ"א – הקוד הגנטי של החיים. אבל גם הביטוי של הגנים שונה בין תאים שונים, ונקבע לפי מנגנוני בקרה מורכבים. כל המערכות הללו, בכל הרמות, גם מתקשרות זו עם זו וגם מושפעות מהסביבה החיצונית. מורכבות כמעט לא נתפסת זו היא הסיבה לכך שרבים חושבים שהבנת הביולוגיה האנושית עד תום, ובייחוד הביולוגיה של המוח, היא משימה בלתי אפשרית.

למרות זאת, במאה השנים האחרונות המדע המודרני הרחיב את הבנת הביולוגיה באופן ניכר, והבנה זו היא הבסיס לתרופות ולטיפולים רבים מאוד, בהם כאלה שעד לא מזמן נחשבו למדע בדיוני. אחד הכלים העיקריים שמשמשים חוקרות וחוקרים לפענוח המנגנונים הביולוגיים המורכבים כל כך בגופם של בני אדם הוא מחקר בבעלי חיים פשוטים יותר, שעל סביבתם ניתן לשלוט באופן מדויק ואת הביולוגיה שלהם אפשר לחקור בכלים שאינם רלוונטיים במחקר בבני אדם.

בעלי חיים אלה נקראים חיות מודל. כל גילוי של חיית מודל חדשה, או מודל חדש שמאפשר לחקור מערכת אנושית בעזרת חיה שכבר נחקרת במעבדות, יכול לבשר אפיקים חדשים למחקר ההבנה הבסיסית של הביולוגיה האנושית, וגם לפיתוח ובדיקה של תרופות וטיפולים חדשים. לכן כאשר לוי ולוטן בחנו מה קורה כשמוסיפים למים שבהם התפתחו שושנות הים תרופה בשם בקלופן, שעוצרת עוויתות לא רצויות אצל הסובלים מפגיעות שונות במערכת העצבים, הגילוי שהחומר גורם לעצירת ההתפתחות של השושנה סימן אפשרות לפריצת דרך משמעותית.



שושנות ים נמטוסטלה. מודל למחקר של תהליכי אבולוציה של מערכת העצבים צילום: ד"ר שני לוי

שושנות הים הן סדרה במערכת הצורבים, שגם המדוזות והאלמוגים משתייכים אליה. זו אחת ממערכות בעלי החיים העתיקות בעולם, והאב הקדמון שלהן התפצל משאר עץ האבולוציה לפני 700 מיליון שנה. מחזור החיים של הצורבים כולל שלב השוחה במים ושלב ישיב, המתפתח לחיה הבוגרת. שני המינים מפרישים את תאי המין שלהם. התאים נפגשים במים להפריה ויוצרים עובר שמתפתח לפגית (Larva). הפגית, שגודלה כ-200 מיקרון, נעה במים עד שהיא מוצאת מצע מתאים, שעליו היא עוברת מטמורפוזה והופכת לפוליפ בעל גוף מרכזי שממנו יוצאות זרועות ציד. הפוליפ צמוד לקרקע.

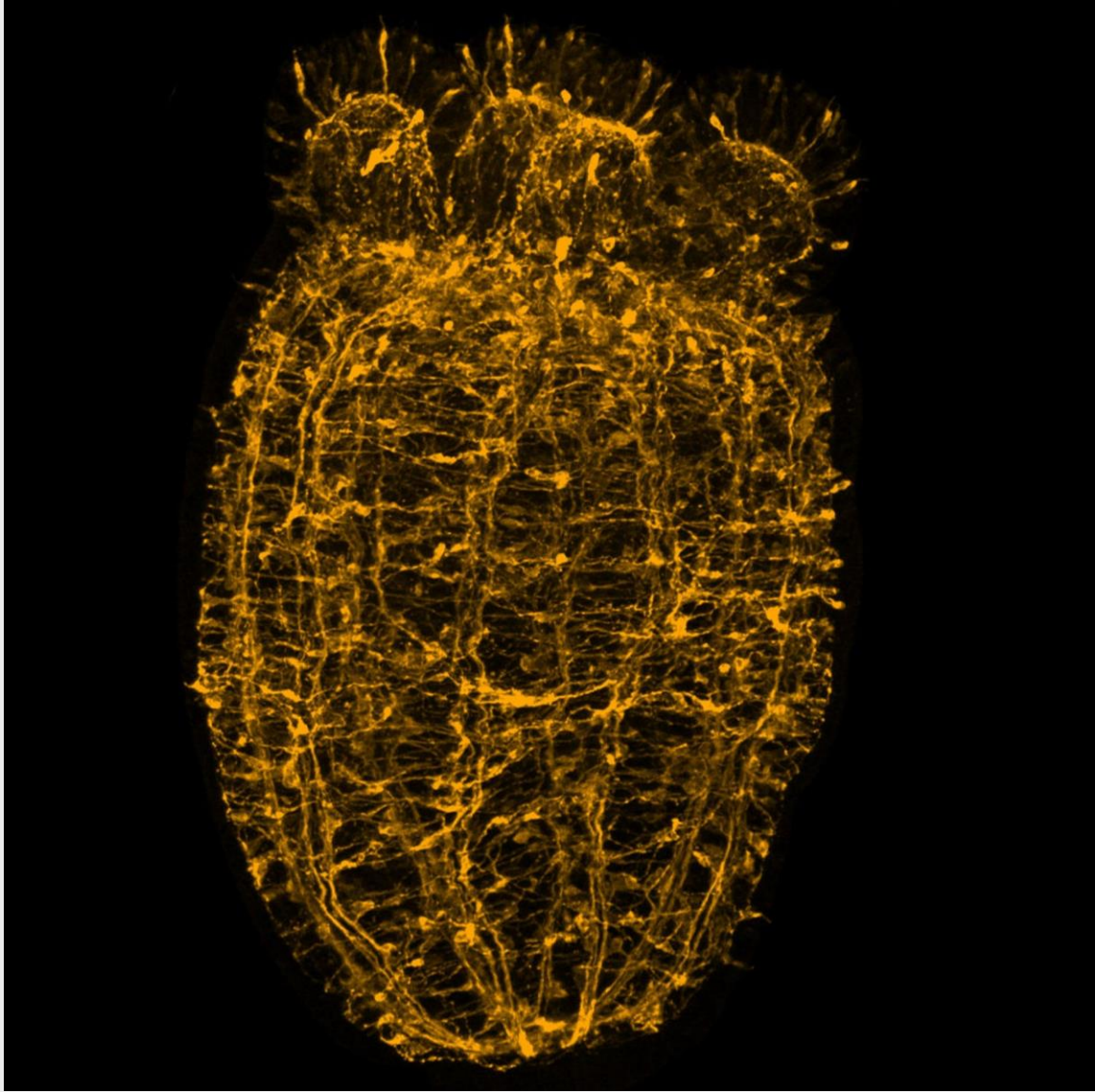
אצל המדוזות והאלמוגים, הפוליפים עוברים שלבי התפתחות נוספים עד שמתקבלים בעלי החיים המוכרים לנו – כמו התפתחות מדוזות מהפוליפ או הפרשת המעטה הקשיח של האלמוגים. אצל שושנות הים הפוליפ גדל ומתפתח עד לשושנות ים בוגרות שרוחבן יכול לנוע בין סנטימטרים

ספורים למטר. לצורבים אין מוח מרכזי, אלא רק מערכת עצבים שפרושה ברחבי גופם, כמו גם תאי צריבה המרוכזים בעיקר בזרועות הציד שלהם.

יצירת התנאים למחזור החיים של מדוזות ואלמוגים במעבדה היא משימה מורכבת במיוחד. לעומת זאת, שושנת ים מהסוג נמטוסטלה היא בעל חיים קל יחסית לגידול. גם אם מדובר בבעל חיים פשוט מאוד, מחקרים הראו כי לשושנות הים יש את רוב הרכיבים שבונים את המערך הגנטי והמולקולרי של מערכת העצבים האנושית, כולל כל הנורטרנסמיטורים (מולקולות המעבירות אותות עצביים) של מוח האדם.

לשושנות הים יש את רוב הרכיבים שבונים את המערך הגנטי והמולקולרי של מערכת העצבים האנושית

הדמיון הבסיסי בין שושנות הים ליונקים, בכל הנוגע לרכיבים השונים של מערכת העצבים, לצד קלות הגידול והפשטות היחסית, הפכו את בעל החיים הימי למודל למחקר של תהליכי אבולוציה והתפתחות של מערכת העצבים, כמו גם למודל למחקר על השפעתם של זיהומים סביבתיים על הים. בעשרות שנות מחקר גם הצטבר מגוון רחב של כלי מחקר מולקולריים וגנטיים המתאימים לשושנת הים, כמו היכולת לבטא חלבונים זוהרים בצימוד לגנים שלה.



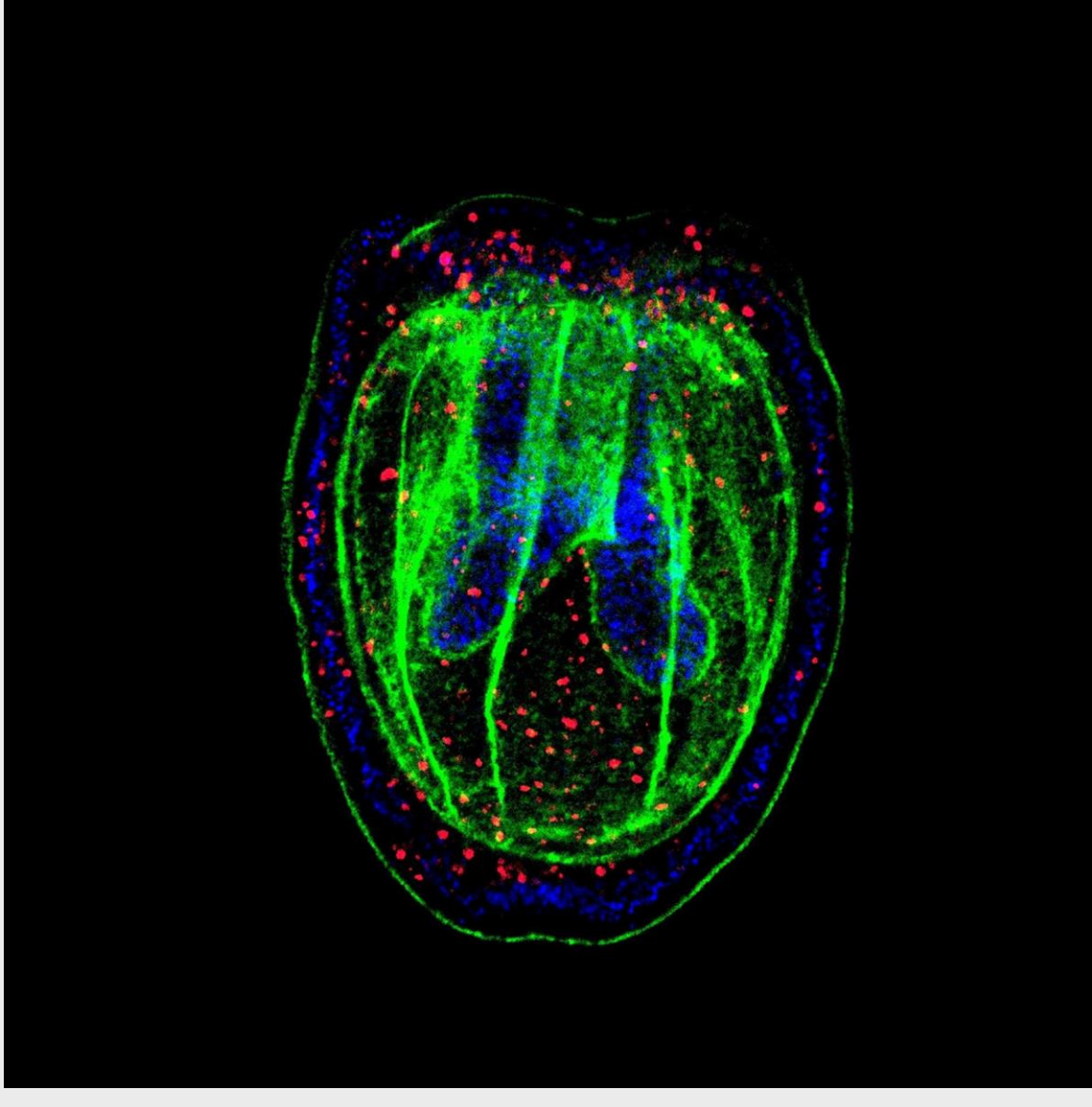
רשת עצבים זוהרת של שושנת ים. התרופה בקלופן מורידה את הזוהר של התאים ולמעשה "עוצרת" את התפתחות מערכת העצבים, שבלעדיה אין מטמורפוזת צילום: ד"ר שני לוי

המחקר של לוטן ושני החל בניסיון להבין טוב יותר את המטמורפוזת של שושנת הים מפגית לפוליפ. "ידוע שהמצע והטמפרטורה משפיעים על המטמורפוזת, אבל המנגנונים המולקולריים של התהליך כמעט ואינם ידועים", אומרת לוטן. במסגרת המחקר הן ביקשו לראות אם נוירוטרנסמיטור בשם GABA יכול להשפיע על המטמורפוזת מפגית לפוליפ. "ברכיכות וחלזונות הראו שה GABA-ממלא תפקיד במטמורפוזת", מסבירה החוקרת.

כדי לבחון אם ההשפעה קיימת גם בשושנות הים טיפטפה לוי בקלופן, תרופה נפוצה שמפעילה את הקולטן (רצפטור) מסוג GABA-B המופעל בגוף על ידי GABA. תרופה זו משמשת למניעת עוויתות מהסובלים מפגיעות שונות במערכת העצבים מסיבות כמו טרשת נפוצה ופגיעות בעמוד השדרה או במוח. ואכן, הוספת בקלופן או הוספת GABA עצרה את הפיכת הפגית לפוליפ, וניקוי המים מהנוירורנסמיטור גרם להתחדשות המטמורפוזה.

כדי לגלות כיצד מערכת ההפעלה של הקולטן ל GABA-B-בולמת את התפתחות מערכת העצבים בדקו החוקרות את התגובה של שושנות ים שלגנום שלהן הוכנס סמן זוהר לסימון מערכת העצבים. הניסוי הראה כי התרופה בקלופן מורידה את זהירות התאים ולמעשה "עוצרת" את התפתחות מערכת העצבים, ובלעדיה – אין מטמורפוזה. בשלב זה, בעזרת המעבדה של קוזלוב ותלמידת המחקר אנה בכמן, החוקרות יצרו הדמיות מחשב של המבנה התלת ממדי של הקולטן והנוירורנסמיטור בתאי העצב בשושנת הים, השוו אותן למבנים של החלבון מהאדם והראו שמנגנון ההפעלה של הקולטן דומה מאוד בבעלי החיים הכה שונים זה מזה.

קוזלוב מתמחה במחקר של תקשורת תאית – בתוך התאים ובין תאים שונים. הוא מסביר שמולקולות הבקלופן או ה GABA-נקשרות לקולטן שעל פני התא ומפעילות אותו. כתוצאה מכך, בחלקו הפנימי, הקולטן בתורו "תופס" ומפעיל חלבון מסוג מסוים שנמצא בתוך התא ומתפקד כ"מתג מולקולרי". לאחר שהמתג מופעל הוא מפעיל בתורו שרשרת של תגובות נוספות, שמשפיעות על התפקוד של התא.



**פגית של שושנת ים. בירוק - הסביבה התאית, באדום
הנוירוטנסמיטור GABA ובכחול גרעינים בתא (דנ"א) צילום: ד"ר שני
לוי**

הבעיה היא שיש מספר עצום של מולקולות, קולטנים וחלבונים שפועלים בתא ובין התאים בעת ובעונה אחת, ומתקשרים זה עם זה. "האתגר הוא להבין מי מדבר עם מי בכל תא בכל מצב", אומר קוזלוב. למשל GABA, ממלא תפקידים שונים באיברים שונים בגוף. במערכת העצבים הבוגרת, הנוירוטנסמיטור ממלא תפקיד מעכב – כשהוא מפעיל את הקולטן הוא מקטין את הסיכוי שתא העצב ישדר אות חשמלי לתאים הקשורים אליו. אולם במערכת העצבים המתפתחת, גם בבני אדם, התפקוד של

המולקולה והקולטן מורכב יותר. במצבים מסוימים הוא יכול להיות מעכב, ובמצבים אחרים מעורר – להגדיל את הסיכוי לשידור אות עצבי.

התרופה בקלופן למעשה "עוצרת" את התפתחות מערכת העצבים. בלעדיה – אין מטמורפזה מפגית לפוליפ

לצד מורכבות זו GABA, ממלא תפקיד מפתח בהתפתחות מערכת העצבים והתפקוד שלה, והוא הניירוטרנסמיטור המעכב הנפוץ ביותר במוח האנושי. הפרעות מוחיות שונות נקשרו לשיבוש בפעולת ה-GABA-מדיכאון וחרדה ועד להתמכרות לאלכוהול. החשיבות הרבה של המולקולה והתהליכים המורכבים שבהם היא מעורבת הופכים את הגילוי שהתפקוד שלה דומה מאוד גם בבעל חיים פשוט ומרוחק מהאדם כמו שושנת ים לחשוב – ומפתיע.

"שמנו תרופה מבית המרקחת על שושנת ים, והמטמורפזה שלה נעצרה", מסביר קוזלוב בהתלהבות. "הגילוי מראה כי תפקודו של GABA והמערכת של הקולטן מסוג GABA-B קדומים משחשבנו, ומדגיש את חשיבותה להתפתחות מערכת העצבים משלב מוקדם באבולוציה", מוסיף החוקר. המחקרים הבאים בשושנות הים, המסתמכים על גילוי זה, יאפשרו לגלות תובנות חדשות על האבולוציה של מערכת העצבים והתפתחותה בבעלי חיים שונים, בהם האדם, היום.

לוטן מוסיפה כי המחקר מקדם את הבנת תהליך המטמורפזה של הצורבים. להבנה זו יכולה להיות גם חשיבות אקולוגית, לנוכח הפגיעה המתמשכת באלמוגים בהשפעת משבר האקלים ושאר הנזקים הסביבתיים שגורם האדם.

ולבסוף, המחקר מראה כי שושנות הים יוכלו לשמש כחיות מודל פשוטות במיוחד לגילוי ובדיקה של מולקולות שאמורות להשפיע על פעילות מערכת העצבים דרך מערכת ה-GABA-B כשרוצים לפתח תרופה בבני אדם, צריך להשתמש בכל מיני מודלים. הראינו שבשלב מוקדם ניתן להשתמש בשושנות הים כדי לבדוק בצורה פשוטה ומדויקת את השפעתם של חומרים חדשים על מערכת העצבים של בעל חיים", אומרת לוטן. אם הפיתוחים החדשים יראו יעילות בשושנות הים, היא מסבירה, המחקר יוכל להתקדם לבעלי חיים מורכבים יותר, כמו יונקים. אבל גם הקיצור ושיפור הדיוק של הבדיקות המוקדמות יהפכו את פיתוח התרופות הבאות לקל יותר.