

## חקר האלצהיימר נקלע למבוי סתום. האם החוקרים טעו לאורך כל הדרך?

שנים של מחקר, מאות מדענים, עשרות מיליארדי דולרים – וכלום. חקר האלצהיימר עומד במקום. האם החוקרים בכל העולם שבוים בקונספציה שגויה? שתי חוקרות ישראליות משוכנעות שיש ללכת בדרך שונה לחלוטין. אם הן צודקות, ייתכן שתימצא תרופה כבר בעשור הקרוב

סמדר רייספלד 12.12.2018 18:37

בהתחלה נופל עץ אחד. איש לא שם לב לכך ביער הזיכרון העבות ומלא ההוד. אחר כך נופל עוד עץ ועוד אחד, ועצים רבים קורסים. קרחות זיכרון נפערות, משמעויות שחיו בתוכן נמלטות בבהלה, והיער נמחק. איננו. פה ושם נשאר גדם יבש. מי אתה? הבן שלי? נעים מאוד. מי אתה? 5.7 מיליון אמריקאים חיים כיום עם אלצהיימר. 5.7 מיליון בני אדם ששכלם הולך ומידלדל, זיכרונם מתפורר לאבק ואישיותם מתפרקת. בישראל המספר הוא 150 אלף. עם העלייה בתוחלת החיים, מספר החולים צפוי עוד לעלות, והאמריקאים מעריכים שבשנת 2050 יהיו 13.8 מיליון חולים. הנטל הרגשי קשה מנשוא. הנטל הכלכלי עצום. כבר עשרות שנים מדענים חוקרים את המחלה ברחבי העולם, עשרות מיליארדי דולרים הושקעו במחקרים – וכלום. שום טיפול, שום תרופה או הקלה. התרופה היחידה שמאושרת לשימוש משפיעה על תסמיני המחלה למשך חודשים ספורים. מדי פעם מתפרסמת בעיתונות ידיעה על פריצת דרך מבטיחה או על הצלחה בניסוי בעכברים, אך בסופו של דבר התקוות מתבדות. עכשיו, אחרי שיותר מ-400 הניסויים שנערכו בעולם נכשלו בזה אחר זה – מי בשלבים הראשונים ומי בשלב הניסוי בבני אדם – כאשר חברות סוגרות את מרכזי הפיתוח שעוסקים באלצהיימר, מתחילים לעלות ספקות. האם ייתכן שכל כיוון המחקר היה שגוי מלכתחילה? האם ההתרכזות בתיאוריה אחת, שהיתה אמורה להסביר את הכל, היתה טעות? רוב המדענים עדיין אוחזים בתיאוריה המקובלת ומסבירים כל כישלון בניסוי לגופו, אך אחרים טוענים שהתחום הגיע למבוי סתום ושהגיע זמן להתפכח. "אם לא מתכוונים להיכנע לאלצהיימר, דרוש שינוי פרדיגמה", הם אומרים, "צריך לצאת מתבנית החשיבה המקובלת, כי משהו כאן לא עובד".

אך תחילה, כמה עובדות בסיסיות שאינן שנויות במחלוקת. מחלת האלצהיימר היא הסיבה השכיחה ביותר לדמנציה (שיטיון), שפירושה ירידה משמעותית בתפקוד הקוגניטיבי. סיבות אפשריות אחרות לדמנציה הן חוסר בוויטמינים, דיכאון, תגובה לתרופות ועוד. זו מחלה הדרגתית. תחילה בולטת הפגיעה בזיכרון לטווח קצר, אחר כך משתבש גם הזיכרון ארוך הטווח ועם הזמן נפגעים גם תפקודים קוגניטיביים אחרים כמו התמצאות בזמן ובמרחב, יכולת לתכנן תוכניות ועוד. בשלבים הבאים נפגעת גם הפעילות המוטורית. כל השינויים התפקודיים האלה משקפים שינויים פיזיים שחלים במוח, תחילה בהיפוקמפוס שאחראי על יצירת זיכרונות חדשים, ואחר כך גם באזורים נוספים. לאט ובהדרגה תאי עצב נפגמים ומתנוונים, והמוח הולך ומתכווץ. שני סוגים של אלצהיימר מוכרים לנו: האחד תורשתי ונדיר (אחוזים בודדים מכלל החולים). הוא מתחיל בגיל צעיר (בגילאי 30–40) ואחראים לו כמה עשרות גנים שזוהו. השני מופיע בגיל מאוחר, סיבותיו אינן כה ברורות ולכן הוא מכונה "אקראי". גם

לאלצהיימר האקראי יש מרכיב גנטי, אך בסוג זה של המחלה החשיבות המכרעת היא לאורח החיים של האדם (ראו מסגרת בתחתית).

ההיפותזה השלטת במחקר כבר כמעט 30 שנה מפנה אצבע מאשימה לחלבון בשם עמילואיד-בטא, שהצטברותו במוח נחשבת לגורם המחלה הראשוני. הוא מיוצר בתאי העצב ויוצר משקעים בין התאים, שמשבשים את התקשורת העצבית, מנוונים את תאי העצב ומובילים לאובדן היכולות הקוגניטיביות. קיומם של משקעי עמילואיד במוח הוא הסימן המאפיין של אלצהיימר, שמבדיל אותו מכל מצב דמנציה אחר. "היפותזת העמילואיד", שלפיה העמילואיד הוא הגורם לאלצהיימר, החלה לפרוח לאחר שהתברר שהוא נגזר מחלבון ארוך יותר ולאחר שנמצא שכל המוטציות שמופיעות באלצהיימר התורשתית (יותר מ-150) מעורבות בתהליך הגזירה הזה.

ההיפותזה הזאת נתקלה בשני קשיים עיקריים. ראשית, אין מתאם מלא בין קיומם של משקעים ליכולות הקוגניטיביות. במוחם של אנשים רבים נמצאו משקעי עמילואיד, ולמרות זאת מצבם הקוגניטיבי היה מצוין. שנית, אף אחד מתוך מאות הטיפולים שהצליחו להפחית או לסלק את המשקעים ממוחם של החולים, לא הצליח לשקם או לפחות להאט את אובדן היכולות הקוגניטיביות שלהם. ועם זאת, היפותזת העמילואיד נותרה ההיפותזה השלטת. במשך הזמן התבררה מעורבותו של חלבון נוסף — טאו — שיוצר מעין פקעות בתוך תא העצב ממש לפני מותו, וההיפותזה התעדכנה: משקעי העמילואיד מתחילים את התהליך ופקעות הטאו מסיימות אותו. גם העובדה שפגיעה בטאו לא הצליחה לרפא את החולים, לא הדיחה את ההיפותזה ממעמדה. איך זה?

למרות הכישלונות ההולכים ומצטברים, רק מיעוט מדענים מנסים לחשוב אחרת על המחלה. רבים מהם מודים שהם התקשו לפרסם את מחקריהם, ספגו קיתונות של ביקורת, וגרוע מכך — זכו להתעלמות. לפני כשנתיים, למשל, פירסמו 33 מדענים ורופאים מאמר שקרא להפסיק להתעלם ממאות הממצאים שהתפרסמו לאורך השנים ומצביעים על קשר בין חיידקים ונגיפים מסוימים לאלצהיימר. מדובר בממצאים שמציעים לא רק קשר נסיבתי — למשל, שאנשים שנגועים בהרפס נמצאים בסיכון גבוה יותר לחלות באלצהיימר — אלא קשר סיבתי ממש, כלומר שטיפולים מעורבים ישירות בהתפתחות אלצהיימר. כאשר מדביקים תאים בהרפס, או כשמדביקים מוחות של עכברים צעירים בסלמונלה, נוצרים בהם משקעי עמילואיד; במוחות של אנשים שנפטרו מאלצהיימר מוצאים דנ"א של הרפס בדיוק במקומות שיש בהם משקעי עמילואיד; ועוד. גילויים כאלה הובילו להשערה שתפקידו הטבעי של העמילואיד הוא להגן על התאים מפני טפילים, והבעיה נוצרת רק כשהוא נכשל בתפקידו. הפתרון לפי גישה זו פשוט עד כדי גיחוך: מתן אנטיביוטיקה או תרופה אנטי נגיפית לחיסול הטפילים. עובדה, אומרים חסידי הגישה: אנשים שמטופלים בתרופות אנטי ויראליות, נמצאים בסיכון נמוך פי 10 ללקות באלצהיימר. תארו לכם.

עם זאת, סביר שהתמונה מורכבת יותר. אלצהיימר אינו מחלה אחת, כנראה, כפי שסרטן אינו כזה. ייתכן, שהסיבות לו רבות ומגוונות ולכן גם התרופות והפתרונות צריכים להיות מגוונים ומתואמים, לפי הסיבות והנסיבות. ייתכן שכדי שאלצהיימר יתפתח דרוש צירוף של כמה גורמים יחד. לכן חשוב שיותר ויותר מדענים ייצאו לדרכים חדשות ויסתכלו על הנושא מזוויות שונות. כשמחקר יוצא מקיבעון ומצטייד בשלל נקודות מבט, הוא יכול להבשיל באופן בלתי צפוי. בין המדענים שדוחקים לשינוי בולטות שתי חוקרות ישראליות — פרופ' אינה סלוצקי מאוניברסיטת תל אביב ופרופ' מיכל שוורץ ממכון ויצמן. כל אחת מהן יוצאת מנקודת מוצא שונה ומציעה תובנות חדשות שעשויות להזיז את התחום מהקיבעון שבו הוא שרוי.

פרופ' אינה סלוצקי מהפקולטה לרפואה של אוניברסיטת תל אביב ומבית ספר סגול לחקר המוח סבורה שתפיסות מחשבתיות קשות להזזה, בייחוד אחרי שהושקעו בהן כל כך הרבה משאבים. "למדענים שעדיין דבקים בהיפותזה יש, כמובן, הסברים לקשיים" היא מחייכת. "עד לאחרונה אפשר היה לגלות את משקעי העמילואיד במוח רק בניתוח שלאחר המוות. כיוון שלוקח לאלצהיימר 15 ואפילו 20 שנים להתפתח עד שמתגלים הכשלים הקוגניטיביים, המדענים טוענים שסביר כי בנתיחה מתגלים משקעים גם במוחות של אנשים שעדיין לא פיתחו את הסימפטומים, אבל לבטח היו מפתחים אותם אילו היו מתים כמה שנים מאוחר יותר. לעומת זאת, אנשים שמבטאים את הכשלים הקוגניטיביים ולכן מאובחנים כחולי אלצהיימר, כבר נמצאים בעיצומה של המחלה, כ-15 שנה אחרי שמשקעי העמילואיד נוצרו והתחילו אותה. הנזק שהתחולל במוח שלהם במהלך השנים האלה כבר גדול מדי, ולכן סילוק המשקעים לא עובד".

### סוגרים את הדלת אחרי שהסוסים כבר ברחו מהאורווה. מאוחר מדי.

"כן, זו הטענה. לפי ההסבר הזה, העמילואיד הוא בהחלט המטרה הנכונה והטיפוליים שפותחו נגד המשקעים שלו ראויים, אלא שהאבחון צריך להיעשות הרבה יותר מוקדם, כשהאדם בן 50 למשל, הרבה לפני שמתגלים סימני הדמנציה של האלצהיימר. העובדה שכיום יש טכנולוגיית דימות שמאפשרת לזהות עמילואידים גם במוח של אדם חי, נותנת אפשרות להתחיל לטפל באנשים שבמוחם התגלו משקעים כאלה הרבה לפני שהם מראים סימני דמנציה ולפני שחל הרס בתאי העצב שלהם".

### נשאלת השאלה, מי יסכים להיות מטופל בתרופות עוד בטרם התגלה אצלו אלצהיימר.

"אנשים אחרים טוענים שהכישלונות נובעים מכך שהמודל בעכברים לא מספיק טוב. אני חושבת שיותר קל לתלות את האשמה בעכברים מאשר לשאול איפה טעינו. קשה להודות שהגישה היתה שגויה. לא סביר שהעמילואיד הזה שכולם מדברים עליו הוא הגורם היחידי למחלה. עובדה שגם לאלצהיימר התורשתי, שהחולים בו נושאים פגם בגנים שמעורבים ביצירת העמילואיד, לוקח לפחות 30–40 שנה להתפתח. הצטברות עמילואיד, אם כן, היא רק תוצר של שיבוש אחר במוח. לכן, אין לי ספק שהגישה שמתמקדת בסילוק משקעי העמילואיד לא תביא את הפתרון המיוחל".

סלוצקי הגיעה לחקר האלצהיימר אחרי שנים של עיסוק בדרכים שבהן תאי עצב מעבירים, מקודדים ושומרים מידע. "זה תחום כמותי יחסית של מדעי החיים", היא אומרת, "שמשתמש במדידות של אותות חשמליים בשיטות אלקטרו-פיזיולוגיות. כשנכנסתי לתחום האלצהיימר והתחלתי לקרוא מאמרים, הייתי בהלם. על כל מאמר שהציג תוצאה מסוימת, היה מאמר אחר שהראה בדיוק את ההפך, ולא ברמת הפרשנות של התוצאות אלא ברמת התוצאות עצמן. לא הבנתי מה קורה. לתומי חשבתי, שאם רוצים להבין את מחלת האלצהיימר, צריך קודם כל להבין לעומק את מנגנוני הזיכרון, ואז לבדוק כיצד הם השתבשו במחלה, אבל נוכחתי לדעת שזו בכלל לא הגישה. רוב החוקרים באותו זמן באו מתחום הביוכימיה, הפתולוגיה והגנטיקה והסתערו על הפתולוגיה המוכרת של המחלה. מבחינה ביוכימית חקרו כל היבט אפשרי של עמילואיד-בטא — המבנה שלו, מה מאפיין את המשקעים שהוא יוצר וכיצד הוא נוצר בעצמו. מבחינה גנטית, גילו את כל המוטציות שקשורות במחלה התורשית וגם מוטציות שמגדילות את הסיכון לאלצהיימר האקראי. מה שהפליא אותי היה שחקרו את המוח כאילו הוא איבר ככל האיברים, כאילו מדובר בכבד. עושים ממנו פירה ובוחנים את החלבונים שיש בו ואת הגנים שאחראים להם כדי להבין איך הוא פועל. במשך שנים איש לא התייחס

לעובדה שלמוח יש תפקיד ייחודי שכרוך בהעברת אותות חשמליים. נדהמתי לגלות, שכמעט לא השתמשו בשיטות אלקטרו-פיזיולוגיות בחקר האלצהיימר כפי שמקובל לעשות במחלות נוירולוגיות אחרות. את יכולה להעלות על הדעת שמישהו יחקור אפילפסיה ופרקינסון בלי לבדוק את האותות החשמליים במוח של החולים? איכשהו מחלת האלצהיימר חמקה מגישות המחקר המקובלות לגבי רשתות עצביות.

"ב-50 השנים האחרונות חלה התקדמות עצומה בחקר הזיכרון. גילינו איך נוצרים זיכרונות קצרי טווח וארוכי טווח, איפה הם נשמרים וכו'. והנה, במחלה שעוסקת בבעיית זיכרון קשה כל כך, היתה התעלמות מכל התובנות האלה. בעיני, אם המדע הבסיסי מלמד אותנו שהזיכרון תלוי בפעילות החשמלית של הרשת העצבית, אנחנו צריכים להיות מסוגלים לזהות את החתימה החשמלית שמאפיינת את האלצהיימר ולטפל בה".

### אז עכשיו צריך לחזור לשולחן העבודה ולהתחיל הכל מחדש?

"לא. אבל צריך לפתוח את הראש ולשאל שאלות יותר בסיסיות. כיוון שעד היום המחקר שהתרכז בשדה הביוכימי לא עבד, צריך להניח לגישה הזאת ולפתוח עידן חדש. מבחינתי, חלבונים נמצאים בתאי העצב כדי לאפשר את פעילותם החשמלית, ולכן חשבתי שאם נדע מה התפקיד הנורמלי של העמילואיד במוח, נבין אולי מה השלב הראשון שגורם לבעיות הזיכרון".

### לפני כן לא ידעו מה התפקיד הפיזיולוגי הנורמלי של עמילואיד-בטא?

"אף אחד לא התעניין בזה. אנשים עטו על הפתולוגיה של המשקעים כדי לטפל בהם. למרות שהיה ידוע שעמילואיד נוצר במוח של כל אדם בריא, התייחסו אליו כאילו הוא הרשע שתפקידו היחיד הוא לגרום לאלצהיימר".

### ומה באמת התפקיד הנורמלי של העמילואיד-בטא בתאי העצב?

"בגדול, מבלי להיכנס לפרטים, יש לו תפקיד בהעברה התקינה של האותות החשמליים בהיפוקמפוס, בשמירה על הפלסטיות של תאי העצב וביצירת זיכרון. לשם כך דרושה רמה מסוימת, מאוזנת, של עמילואיד בתאים. גילינו שלא רק שרמה גבוהה שלו היא בעייתית, כמו שקורה באלצהיימר, אלא שגם רמה נמוכה מדי גורמת לשיבוש בתקשורת".

סלוצקי גילתה, אם כן, שהעמילואיד משפיע על הפעילות החשמלית התקינה במוח הבריא, ולמרבה ההפתעה שגם ההפך נכון: שהפעילות התקינה במוח הבריא משפיעה על יצירת העמילואיד. מתברר שעמילואיד נוצר בשתי צורות, קצרה וארוכה — הארוכה היא הבעייתית. העמילואיד הארוך הוא "הרע" שמצטבר ויוצר את המשקעים; העמילואיד הקצר הוא "הטוב"; ויש איזון ביניהם. רוב המוטציות שגורמות לאלצהיימר תורשתי מעודדות את יצירתו של העמילואיד הארוך, ה"רע". "כשמדדנו את הפעילות בהיפוקמפוס בריא, ראינו שכאשר קצב הפעילות החשמלית גבוה — מצב שמאפיין למידה ויצירת זיכרון — נוצר הרבה עמילואיד 'טוב' יחסית ל'רע'".

ייתכן שזו הסיבה לכך שממליצים לנו ללמוד דברים חדשים — שפה, תחום ידע חדש, וכו' — כדי למנוע אלצהיימר? כי כשאנחנו מעודדים את הפעילות החשמלית שכרוכה בלמידה ובזיכרון אנחנו מעודדים את יצירת העמילואיד "הטוב" ומעכבים את "הרע"?

"אין לי תשובה פשוטה לשאלה הזאת. אני יכולה רק להגיד שאני מקווה שבשנים הבאות נצליח לגלות תבניות מסוימות של פעילות מוחית "טובה" ונוכל להבין איך לשמור עליהן על ידי למידה, תזונה או פעילות גופנית. בשנים האחרונות פורסמו מאמרים על אנשים שלוקים ב'בעיות זיכרון מתונות (MCI)', מצב שמקובל לראות בו שלב שקודם לאלצהיימר. כאשר טיפלו בפתולוגיה החשמלית אצלם, הזיכרון שלהם השתפר. זה כמובן מאוד מעודד אותי".

מושג המפתח בסיפור של סלוצקי הוא "הומיאוסטאזיס", והפרתו במחלות כמו אלצהיימר. הומיאוסטאזיס הוא עקרון חיים בסיסי, שמשמעותו שמירה על סביבה פנימית יציבה למרות השינויים שחלים בסביבה החיצונית. לחץ הדם, רמות המלח והטמפרטורה — כולם מוחזקים בגוף סביב ערכים קבועים למדי, וכל הפרעה או חריגה מהם מפעילה מנגנונים שמחזירים את המערכת למצבה היציב. הדוגמה הקלאסית למנגנון כזה בגוף האדם היא הפרשת אינסולין לאחר ארוחה ששומרת על רמות הסוכר בטווח הנורמלי. האנלוגיה הטכנולוגית היא מזגן שמכוון לערך מטרה, למשל 24 מעלות. כאשר טמפרטורת החדר סוטה מערך זה, המזגן מקבל פקודה לקרר או לחמם, והטמפרטורה חוזרת לערך הרצוי.

סלוצקי מספרת שגם המוח הבריא עובד כך. בסדרת ניסויים מוכרת שבה מדדו את הפעילות החשמלית במוח של חולדה, סגרו לחולדה עין, וכצפוי הפעילות החשמלית באזור הראייה צנחה. למרבה הפליאה, כעבור יומיים, חזרה הפעילות החשמלית באזור לרמתה המקורית, אף על פי שהעין נשארה סגורה. במילים אחרות, המערכת השתקמה גם אחרי הטלטה שעברה. "גם אנחנו הראינו השתקמות דומה ברשת תאי עצב מההיפוקמפוס", אומרת סלוצקי, "וזה אומר שיש מנגנונים ברשת העצבית שמצליחים לשמור על היציבות החשמלית של המוח, למרות שינויים דרמטיים שקורים בו. היציבות הזאת היא אחד המאפיינים הבסיסיים של מוח בריא, ולמעשה היא תנאי לבריאותו".

### **את מדברת על יציבות, אבל המוח הוא איבר שאמור להשתנות בתגובה לנסיבות.**

"זה בדיוק העניין. יש פה משחק בין שני כוחות: שינוי ויציבות. האפשרות להסתגל לסביבה, והיכולת לייצר ולשמר זיכרונות, תלויות בגמישות של הרשת העצבית. הסכנה במערכת גמישה היא שיש לה נטייה מובנית לחוסר יציבות, ולכן המוח פיתח מנגנוני הומיאוסטאזיס שתפקידם לייצב אותה. "ההשערה שלנו היא שבאלצהיימר חל שיבוש בבקרה ההומיאוסטטית במעגלים העצביים שקשורים לזיכרון וללמידה. תוצאות ראשוניות שלנו מציעות שהגנים שידועים כמעורבים באלצהיימר קשורים בבקרה הזאת. גילינו, למשל, חלבון שמעורב בקביעת ערך המטרה בהיפוקמפוס, כלומר הערך שלפיו המערכת מתארגנת לקצב מסוים של פעילות חשמלית. שיבוש בערך הזה מסיט את המערכת למצב לא נורמלי באופן שפוגע בפלסטיות ובזיכרון, ואנחנו מחפשים דרך לכוון את הערך לערכו המקורי". הפניית תשומת הלב של העולם המדעי להתרחשויות החשמליות הפתולוגיות במוחם של חולי אלצהיימר הניבה לאחרונה כמה ממצאים מעניינים. כך, למשל, מחקר שעקב אחרי הפעילות החשמלית במוחם של עשרות חולי אלצהיימר אקראי גילה של-40% מהם יש התקפים דמויי אפילפסיה בזמן השינה. ולא זו בלבד, אלא שמצבו הקוגניטיבי של מי שהיו לו התקפים כאלה הידרדר הרבה יותר מהר ממי שלא חווה אותם. כלומר יש קשר בין הפתולוגיה החשמלית להידרדרות הזיכרון. לאחרונה התברר שאפילו במוחם של אנשים שנמצאים ממש לפני פרוץ המחלה (כאלה שרק התחילו להתגלות אצלם סימנים של דמנציה שאחר כך התבררה כאלצהיימר), מופיעה הפעילות החשמלית הלא רגילה הזאת, ואם כך, הרי שאולי יש כאן אפשרות לזיהוי מוקדם של המחלה, עוד לפני התסמינים הקשים של איבוד זיכרון ואפילו לפני היווצרותם של משקעי העמילואיד. גם לסלוצקי יש מחשבות דומות. "על בסיס התפיסה שלנו, שהגורם הראשוני לאלצהיימר — או לפחות אחד הגורמים הראשוניים — הוא כשל בבקרה ההומיאוסטטית של המוח, אנחנו רוצים לפתח דרך לאבחון מוקדם של המחלה. הרעיון הוא לגרום לטלטה רצינית במוח ואז למדוד כמה מהר המערכת חוזרת לקדמותה. זמן החזרה לנקודת שיווי המשקל עשוי להיות מדד טוב לבריאות המוח ולכן לשמש ככלי לאבחון מוקדם של אלצהיימר".

**זה מבחן שעלול להיות קצת טראומטי, לא?**

"נכון, אבל הוא אמור להיות קצר. זה דומה לעיקרון של הבדיקה לאבחון סוכרת. מעמיסים על הנבדק כמויות גדולות של סוכר — דבר לא בריא במיוחד — כדי לבדוק איך הנבדק מתמודד וכמה זמן לוקח לו לחזור לשיווי המשקל הנורמלי. זה כיוון מחקר שנמצא בשלבים ראשוניים, כי אנחנו עדיין מתרכזים בעיקר בהבנת המנגנונים הבסיסיים של הזיכרון ושל ההומיאוסטאזיס.

"כשהולכים על מדע בסיסי, אי אפשר להיכשל. תלכי ימינה תגלי משהו מעניין, תלכי שמאלה תמצאי משהו שם. את לא כבולה כמו במצב שבו את יוצאת למצוא תרופה — אז תמיד יש לך הטיה. לכן מבחינתי יהיה בסדר גמור גם אם התיאוריה שלי להתפתחות המחלה תוכח כלא נכונה. גם תשובות שליליות, אם הן מבוססות, מקדמות אותנו למציאת הפתרון. העיקר לא להיות שבויים במוסכמות".

## להצעיר את המוח

מדענית אחרת שבהחלט מסרבת להיות שבויה במוסכמות היא פרופ' מיכל שוורץ מהמחלקה לנוירוביולוגיה במכון ויצמן למדע. שוורץ היתה אחת מארבעת המדענים המובילים שאליהם פנה באחרונה כתב העת היוקרתי Medicine Nature כשביקש להיכנס לעובי הקורה של המבוכה בחקר האלצהיימר. גם שוורץ סבורה שהבעיה במחקר שנעשה עד כה היא שכולו התמקד בטיפול במשקעי העמילואיד ובפקעות הטאו, שנחשבים לגורמי המחלה. שוורץ מפנה את הזרקור לכיוון אחר לגמרי — למערכת החיסון. "זה שינוי פרדיגמה מוחלט", היא אומרת. "לפי הגישה שלנו, אלצהיימר הוא ביטוי של הירידה בתפקודה הכללי של מערכת החיסון. במשך כל החיים המערכת הזאת מתחזקת את המוח ושומרת על שיווי המשקל שלו, וכאשר היא נחלשת — וזה מה שקורה בזיקנה — היא מאפשרת לאלצהיימר להתפתח. מכאן נגזר לתפיסתנו, שללא קשר לגורמי המחלה הראשוניים, הריפוי של המחלה צריך להתמקד במערכת החיסון".

**בואי נעשה סדר. מקובל לתאר את מערכת החיסון כצבא שנלחם בפולשים שחודרים אל הגוף. מה הקשר לאלצהיימר?**

"באופן היסטורי, התפקיד הראשון שיוחס למערכת החיסון היה, אכן, מלחמה בחיידקים, נגיפים ושאר טפילים. תאי החיסון מזהים את האויב שפלש לגוף, מנטרלים אותו, מפרקים, בולעים. בקיצור, מסלקים אותו מהשטח. במשך השנים התברר שיש למערכת החיסון תפקידים נוספים, למשל ניטור של הגוף לגילוי תאים טרום-סרטניים. כאשר היא מוצאת תאים כאלה, היא מחסלת אותם".

**כלומר, לא רק צבא נגד פולש זר אלא גם שיטור פנים.**

"וגם ניקוי פסולת וגם ריפוי חבלות. מערכת החיסון עושה את כל אלה: תאי החיסון מסתובבים בדם, מנטרים את הגוף, ובכל פעם שמתגלה חריגה משיווי המשקל — פלישה של גורם זר, הופעת תא טרום סרטני, הצטברות פסולת או נזק לרקמה — הם נכנסים לפעולה. במשך שנים חשבו שהמוח לא כפוף לפיקוח של מערכת החיסון, ושהוא מהווה טריטוריה עצמאית ונפרדת משאר הגוף. היה ידוע שבכל המחלות הניונויות של המוח — פרקינסון, ALS, אלצהיימר — מופיעה דלקת במוח, כלומר נוכחות מסיבית של מערכת החיסון שם, והפירוש שניתן לזה היה שכאשר תאי החיסון פולשים לטריטוריה האסורה, מתרחשת פתולוגיה".

"דלקת", יש לומר, היא שם כללי לתגובה נמרצת של מערכת החיסון, לא רק בעקבות פלישת חיידקים אלא גם במקרים של נזקים לרקמה. במשך שנים ניסו לתת לחולי אלצהיימר תרופות נוגדות דלקת, כדי להיפטר מתאי החיסון שפלשו למוח, אבל לא רק שזה לא עזר, במקרים רבים זה אף החמיר את המצב. "הממצאים האלה עלו בקנה אחד עם התובנה שלנו שתאי חיסון במוח זה לא בהכרח מצב

פתולוגי, ושנוכחותם במוח האלצהיימרי אינה הגורם למחלה אלא ביטוי לניסיון הריפוי הנורמלי של המערכת". למה הניסיון הזה לא מצליח כשיש אלצהיימר — את זה, החליטה שורץ לברר. **הרעיון הבסיסי הוא, אם כך, שלא רק שאין ניתוק בין המוח לבין מערכת החיסון אלא יש ביניהם קשר רציף והכרחי.**

"בדיוק. אמנם יש למוח את התאים המיוחדים שלו — מיקרוגליה — שאחראים על התחזוקה השוטפת, אבל בשעת מצוקה נוספים לעובדים הקבועים האלה גם עובדים זמניים מבחוץ — תאים של מערכת החיסון. הם מנטרים את המוח, וכאשר מתגלה משהו חריג — חבלה, הצטברות פסולת, וכו' — הם מתבייתים על הנזק, מגייסים תאים נוספים ופועלים לשיקום הנזק". **אבל איך תאי החיסון נכנסים למוח? הרי קיים מחסום בין הדם למוח, שמונע מתאים וממולקולות גדולות לעבור מהדם אל המוח.**

"זה נכון, וקיומו של המחסום הזה הוא שקיבע את התפיסה המקובלת, שתאי החיסון לא יכולים להיכנס למוח. אבל אנחנו גילינו ממשק מיוחד, שבכל זאת מאפשר להם להיכנס. הוא ממוקם בתקרה של חדרי המוח, בגבול בין נוזל המוח לכלי הדם, והוא מתפקד כמחסום שיש בו 'ביקורת גבולות'. יושבים שם שומרי סף, שמאפשרים או מונעים את המעבר של תאי חיסון למוח, לפי הצורך". **הנה הגענו לאלצהיימר. מה משתבש אז?**

"לפי הגישה שלנו, אלצהיימר מתפתח דווקא כשתאי החיסון לא נכנסים למוח כמו שצריך ולא עושים את תפקידם. באופן נורמלי, הם היו צריכים לפנות חומרי פסולת — העמילואיד ביניהם — ותאי מוח מתים. כאשר הם לא עושים את זה, העמילואיד מצטבר ואז מתחילה שרשרת אירועים שמחוללת שורה של נזקים. כך שבעצם, לא רק שלא נכון להיפטר מתאי החיסון במוח, להפך. צריך לגייס עוד תאים ולאפשר להם להיכנס בצורה מבוקרת כדי שיפנו סוף-סוף את הפסולת".

**ומה מונע מתאי החיסון להיכנס למוח האלצהיימרי?**

"מעבר הגבול חסום. אחת הסיבות לכך היא ששומרי הסף, התאים שאמורים להפריש חומרים שפותחים את המעבר, מעוכבים. כאילו ששמו עליהם אזיקים. העיכוב הזה קורה בזיקנה ועוד יותר באלצהיימר. הצלחנו לגלות את אחד החלבונים שאחראים לעיכוב הזה, וכאשר ניטרלנו אותו, שיחררנו את התאים והצלחנו לעשות היפוך של האלצהיימר".

**מה זה אומר "לעשות היפוך של האלצהיימר"?**

"כאשר שיחררנו את שומרי הסף, איפשרנו לתאי החיסון להיכנס למוח של עכברים שיש להם אלצהיימר והיכולות הקוגניטיביות של העכבר השתקמו".

**וזה בעקבות התערבות במערכת החיסון, בכלל לא במוח.**

"בדיוק. זה אומר, שמערכת החיסון היא המפתח לריפוי האלצהיימר, וזה הכיוון שאנחנו הולכים אליו. במובן מסוים, זה כאילו שאנחנו 'מצעירים' את המוח".

**זה נשמע קצת כמו הבטחה לאנטי אייג'ינג — החלקת קמטים, מתיחת צוואר, הצערת המוח.**

"מובן שאנחנו לא מדברים על מוצר אנטי אייג'ינג. המחקר שלנו, כבר בן 20 שנה, התחיל כמדע בסיסי לחלוטין שביקש לאתגר את הפרדיגמה הקיימת. היומרה הזאת עוררה כלפינו התנגדות אדירה, אבל גם הובילה אותנו לפתח גישה שהיא שונה באופן עקרוני מכל מה שנעשה עד כה בתחום. התוצאות במעבדה נותנות לנו סיבות טובות לאופטימיות. כשקיבלנו את הראשונות התקשינו להאמין. ולכן אנחנו באמת מאמינים שאפשר יהיה 'להצעיר' את המוח, במובן של טיפול במחלות הדמנציה או לפחות האטת ההידרדרות שלהן".

עוד סיבה לאופטימיות היא שהטיפול ששוורץ מציעה דומה מאוד לתרופה נגד סרטן, שזיכתה השנה את מפתחיה בפרס נובל. שני הטיפולים מבוססים על ההבנה שהבעיה, לפחות באופן חלקי, וגם הפתרון, טמונים בתפקודה של מערכת החיסון. גם בטיפול היעיל נגד הסרטן, התרופה מבטלת את העיכוב על מערכת החיסון. כאמור, התאים של מערכת החיסון מנטרים את הגוף, ובין שאר משימותיהם, הם אחראים לסלק מהגוף תאים טרום סרטניים. אלא שלפעמים תאים סרטניים בכל זאת מתפתחים, ואז תאי החיסון נלחמים בהם. זוכי הנובל הבינו שתאי הסרטן מצליחים להתחמק ממערכת החיסון על ידי כך שהם מייצרים אותות שמעכבים את פעילותה. אלה הם אותם אותות שמרסנים את מערכת החיסון באופן טבעי כדי למנוע ממנה להשתולל (ולהוביל למחלות אוטואימוניות). כשתאי הסרטן מחקים את האותות האלה, הם מעכבים את תאי מערכת החיסון, "שמים עליהם אזיקים", וכך מונעים מהם לחסל אותם כדי שיוכלו להמשיך להתפרע. התרופות החדשות לסרטן מבטלות את העיכוב הזה ומשחררות את תאי החיסון לבצע את תפקידם. זה גם מה ששוורץ עושה: מבטלת את העיכוב ומשחררת את מערכת החיסון לבצע את תפקידה, הפעם בריפוי האלצהיימר. "בגלל הדמיון בין הגישות, אנחנו צופים שאפשר יהיה להגיע ליישום קליני של הטיפול שלנו בקלות יחסית", היא אומרת. **את מדברת על שינוי פרדיגמה, אבל גם הטיפול שלכם, שנולד מתוך הפרדיגמה החדשה, מסלק בסופו של דבר את משקעי העמילואידים, ואם כך הרי שהוא לא שונה מכל מה שנוסה עד עכשיו. אז מה עשינו?**

"את הנקודה הזאת באמת חשוב להבהיר. הטיפול שלנו מגייס את מערכת החיסון, שלא רק מסלקת את משקעי העמילואיד. היא אחראית גם על סילוק תאים מתים, על ריפוי נזקים ועל ענייני תחזוקה נוספים של המוח. מדובר במגוון תאים ובמגוון חומרים שהם מפרישים, שלא בטוח אפילו שאנחנו מכירים את כולם. וזה מה שיפה בגישה שלנו: שגם בלי להבין עד הסוף מהי הסיבה הראשונה, השנייה או השלישית לאלצהיימר, די אם נחזק את מערכת החיסון כדי להצליח מפני שאנחנו משתמשים במערך הריפוי הטבעי של המוח. הוא לא מכוון לטפל באלמנט מסוים דווקא של האלצהיימר. הוא יודע לעשות את מכלול התהליכים".

**זו בעצם "חבילת שיקום".**

"בדיוק. ברגע שמשחררים את מערכת החיסון מהעיכוב, אנחנו פשוט מניחים לה לעשות את העבודה והיא מחזירה את המוח לשיווי המשקל שלו. לכן אני חושבת שתרופה לאלצהיימר היא עניין של העשור הקרוב".

**פחות סוכר, יותר שינה: יש דרכים לעכב אלצהיימר**

התשובה לשאלה אם אלצהיימר היא מחלה גנטית היא — כן. ככל שהמחלה מופיעה בגיל מוקדם יותר, יש לה מרכיב גנטי חזק יותר, וככל שהיא מופיעה מאוחר, אורח החיים משחק בה את התפקיד המכריע. כיוון שאין כיום תרופה למחלה, ראוי להקדיש תשומת לב לדרכים אפשריות למניעתה. מחקרים מצאו כמה מרכיבים בעלי השפעה על התפתחות המחלה, ומהם נגזרות המלצות התנהגות. באופן כללי, מדובר בהמלצות לאותו סגנון חיים שיאה למניעת סרטן ומחלות לב, אך נמצאו גם מנגנונים שקושרים חלק מהמרכיבים ישירות לאלצהיימר.

שתי ההמלצות העיקריות שהוכחו כיעילות במניעת המחלה או בעיכוב ההידרדרות בשלביה הראשונים הן פעילות גופנית אירובית (לפחות 30 דקות ביום, 3–4 פעמים בשבוע) ותזונה שמבוססת על דיאטה ים-תיכונית (ירקות ופירות טריים, אגוזים וגרעינים, שמן זית, דגים ומוצרי חלב, כמויות מתונות של עוף ושל יין אדום, ומעט בשר אדום).



בשנים האחרונות מתייחסים לסוכר כגורם סיכון ראשון במעלה, עד כדי כך שיש שקוראים לאלצהיימר "סוכרת מסוג 3". לאחרונה התפרסמו תוצאותיו של מחקר שעקב אחרי 5,189 בני אדם במשך עשור, ומצא שככל שרמות הסוכר בדם שלהם היו גבוהות יותר, כך ההידרדרות הקוגניטיבית שלהם היתה מהירה יותר. המתאם הזה נכון גם לגבי אנשים שאינם חולי סוכרת או טרום-סוכרתיים, אלא נמצאים בטווח שנחשב נורמלי. יותר מכך, מחקרים מציעים שהתרופה הנפוצה ביותר לסוכרת מסוג 2 — מטפורמין (שנקראת גם גלוקומין או גלוקופאג') — מגינה על המוח מפני אלצהיימר, פרקינסון ומחלות נירו-גנרטיביות אחרות. יש ראיות לכך שגם מי שאינו סוכרתי יוכל להפיק תועלת מנטילת התרופה, אך הטענה היא שכיוון שזו תרופה גנרית ולכן זולה להפליא, אין לחברות התרופות עניין להשקיע בכיוון מחקר כזה. פרופ' אינה סלוצקי הראתה שחומר דומה מאוד למטפורמין מעורב בבקרת ההומיאוסטאזיס בהיפוקמפוס.

המלצות נוספות — שיעילותן עדיין לא הוכחה באופן גורף, אך נמצאו ראיות לתקפותן — כוללות לימוד של דברים חדשים (שמיעת הרצאות, רכישת שפה חדשה וכדומה) ויצירת קשרים חברתיים. הרציונל מאחוריהן הוא יצירת "מאגרים קוגניטיביים": הפעילויות הקוגניטיביות משפיעות על הזיכרון בכך שהן מפתחות רשתות עצביות מסועפות שמייצגות את המציאות, כך שגם אם נוצר נזק במקום כלשהו בגלל משקעי עמילואיד, הרשת המסועפת יכולה להציע "דרכים חלופיות". לבסוף, לעולם לא מוגזם להדגיש את חשיבות השינה המספקת. מחקרים מצאו קשר בין מעגלי השינה והערות לבין הצטברות משקעי עמילואיד-בטא במוח. סריקות מוח גילו הצטברות של המשקעים בהיפוקמפוס אפילו לאחר לילה אחד של חוסר שינה. במקביל התברר שחלבוני העמילואיד מסולקים בעילות בזמן השינה ולא בזמן הערות. מכאן שחוסר בשינה יכול לגרום או לעודד התפתחות של אלצהיימר — מסקנה שעולה בקנה אחד עם טענתה של פרופ' מיכל שוורץ על מעורבותה של מערכת החיסון בהתפתחות המחלה, שפועלת בעיקר בלילה, בזמן השינה.