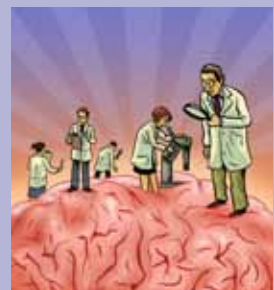


# מצב המוח

אוניברסיטת תל-אביב נמצאת בחזית המחקר העולמי  
בחקר המוח וחלוצה בפיתוח תרופות למחלות קשות  
כמו אלצהיימר, פרקינסון וסכיזופרניה ■ בית הספר  
ללימודי המוח המוקם בימים אלה באוניברסיטה,  
יפגיש בין תחומים מדעיים שונים וכשיר את דור  
העתיד של מדעני המוח בישראל





עורכת: אורנה כהן  
עריכה: מיכל אלכסנדר  
כתיבה: מיכל אלכסנדר, אבי בליזובסקי  
עיצוב: מיכל סמוֹקובץ, יעל כפיר, המשרד לעיצוב גרפי  
צילום: יונתן בלום  
איור השער: גיא מורד  
עריכה לשונית: ספי שפר  
דפוס: איכות

# לראשונה בישראל – בית ספר ללימודי המוח ישמש צומת למפגש בין דיסציפלינות שונות בחקר המוח

**ב**ימים אלה מוקם באוניברסיטת תל־אביב בית הספר הבינתחומי ללימודי המוח, שהוא הראשון מסוגו בישראל. אוניברסיטת תל־אביב, מובילה בינלאומית בחקר המוח, מגייסת כאן את מלוא עוצמתה האקדמית למשימה אדירה וחדשנית: לבנות את דור העתיד של אנשי מדע מצטיינים, חוקרים רחבי אופקים וידע, שינהיגו את מדעי המוח בעשרות השנים הבאות.

בבית הספר החדש יתאספו המובחרים שבסטודנטים, משלב התואר הראשון למצטיינים, דרך תוכניות לתואר מוסמך ועד לדוקטורט בחקר המוח לסטודנטים מצטיינים. כאן הם יפגשו את טובי המרצים והחוקרים בתחום, שיגיעו משבע פקולטות שונות ברחבי הקמפוס: מדעי החיים ומדעי החברה, רפואה והנדסה, המדעים המדויקים, מדעי הרוח והאמנויות. בתוך סביבה מעשירה של שיתוף פעולה בינתחומי, הם ייחשפו לידע עדכני ורב־רבדים, ויתמודדו לראשונה עם אתגרי המחקר המדעי.

ברוח המחקר העכשווי, ישמש בית הספר במה למפגש ולשיתופי פעולה בינתחומיים בין חוקרים שישתלבו בפעילותו. הוא יפתח את שעריו גם לסטודנטים ומדענים מחו"ל, יקדם שיתופי פעולה בינלאומיים, וישים דגש על קליטת ישראלים השבים אלינו במסגרת המאמץ הלאומי המכונה 'החזרת מוחות'.

בית הספר ללימודי המוח נבנה על יסודותיו האיתנים של חקר המוח הבינתחומי, המתקיים באוניברסיטת תל־אביב כבר שנים רבות. יותר מ־70 חוקרים עתירי הישגים פועלים היום בפקולטות השונות תוך שיתוף פעולה עם מרכזי העל לחקר המוח ע"ש אדמס ומכונים ייעודיים נוספים. אוניברסיטת תל־אביב היא חלוצה בתחום חקר המוח, והייתה הראשונה בישראל שפיתחה תוכניות לימוד לתואר ראשון במדעי המוח. פעילותה המחקרית בתחום משלבת מצע פורה של מחקר בסיסי עם מחקר יישומי מתקדם, הנתמך על־ידי 17 מרכזים רפואיים המסונפים לאוניברסיטה. עד היום, הניבו חוקרי המוח של אוניברסיטת תל־אביב מאות פרסומים ופטנטים בכתבי־עת מדעיים מובילים, ואף רשמו לזכותם הישגים מרשימים במאבק למיגור מחלות קשות שמקורן במוח: יותר משש תרופות למחלות האלצהיימר והפרקינסון – מספר שיא בקנה מידה עולמי – נמצאות כיום בשלבים שונים של פיתוח, וכך גם מגוון טיפולים חדשניים לסכיזופרניה, ALS, עיוורון ומחלות אחרות. תרופה פורצת דרך נוספת – סירקדין לטיפול בבעיות שינה, כבר מיוצרת ומשווקת בעולם על־ידי מספר חברות בינלאומיות, ביניהן טבע, לונדבק, נייקומד־טקדה ואספן. בחוברת זו מוגש לכם לקט נבחר של מחקרים מתקדמים ממעבדותיהם של חוקרי המוח באוניברסיטה מארבע פקולטות שונות. אנו מאחלים לכם קריאה נעימה.





# טיפול "גזעי" למחלות ניווניות

**מחלות ניווניות כמו פרקינסון או ALS גורמות להרס מואץ של תאים במוח או בחוט השדרה, ועד היום לא נמצא להן טיפול יעיל שיעצור את התהליך הגורם לנכות קשה ואף למוות. במעבדתו של פרופ' דני אופן – מהמחלקה לגנטיקה של האדם וביוכימיה בבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר ומכון פלסנשטיין במרכז הרפואי רבין בפתח תקווה – גילו כי השתלה עצמית של תאי גזע בוגרים ממח העצם עשויה לבלום את התהליך הניווני**

בעקבות מחקר של ד"ר נירית לב, נוירולוגית מצוות המעבדה, פותח חומר בעל פוטנציאל משמעותי לטיפול במחלת הפרקינסון. המחקר גילה כי אצל חלק מהחולים קיימת מוטציה בחלבון הקרוי DJ-1, שתפקידו, בין היתר, להגן על התאים הדופמינרגיים – תאי מוח הנפגעים במחלת הפרקינסון. מקטע קצר מתוך החלבון בודד במעבדה והוחדר מתחת לעורן של חיות מודל לפרקינסון – והטיפול שיפר את תפקודם של התאים הדופמינרגיים, ואף הביא לשיפור ניכר במצבן של החיות המטופלות. הפיתוח החדשני עשוי לשמש בסיס לפיתוח תרופה שתאט את קצב ההידרדרות של המחלה הנוראה.

■ **פרופ' דני אופן** הוא ראש צוותי מחקר במחלקה לגנטיקה של האדם וביוכימיה בבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר ובמכון פלסנשטיין למחקר רפואי של אוניברסיטת תל אביב במרכז הרפואי רבין בפתח תקווה. הוא זכה בפרס הצטיינות למחקר יישומי לשנת 2011 מטעם אוניברסיטת תל אביב. במהלך השנים פרסם יותר מ-100 מאמרים בכתבי עת מדעיים בינלאומיים.

בהליך בטוח של השתלה עצמית, ונקלטים היטב במקומם החדש. בחיפוש אחר התאים המתאימים ביותר, בודדו החוקרים תאי גזע נדירים המכונים תאים מזנכימאליים – אשר על פי רוב מתמיינים לתאים המייצרים תאי עצם, סחוס ושומן – והצליחו להפיק מהם תאי גזע המפרישים גורמי צמיחה חיוניים (Neurotrophic Factors), שתומכים בתהליכי ההתחדשות של מערכת העצבים.

בשלב הבא ערכו המדענים סדרת ניסויים, בהם השתילו את התאים המיוחדים שפיתחו במוחן של חיות מודל למחלות פרקינסון, הנטינגטון, ALS וטרשת נפוצה. ההצלחה הייתה מרשימה: תאי הגזע הבוגרים הגנו על תאי העצב במוח, ואף הגבירו את צמיחתם של תאי עצב חדשים; כתוצאה מכך נעצרה ההתנוונות המוחית, תהליך הריפוי הטבעי של המוח הוא, ומצבן של חיות המודל השתפר. בעקבות הממצאים המבטיחים, רשמה אוניברסיטת תל אביב פטנט על התהליך החדשני, וחתמה על הסכם עם חברת Brainstorm Cell Therapeutic – חברת ביוטכנולוגיה שהוקמה במיוחד למטרה זו – המבצעת בימים אלה ניסוי קליני בחולי ALS במרכז הרפואי הדסה בירושלים. חידוש נוסף ממעבדתו של פרופ' אופן:

שנים רבות סברו המדענים כי תאי העצב אינם מסוגלים להתחדש. הטענה הרווחת הייתה כי אנו נולדים עם מספר מסוים של תאי עצב במוחנו, ועם השנים מספרם הולך ופוחת, ואין להם תחליף, מסביר פרופ' אופן. "מחקרים מהשנים האחרונות מראים, שבאזורים מסוימים במוח קיימת התחדשות, ונוצרים תאי עצב חדשים בתהליך המכונה Neurogenesis. יתר על כן, במצב של מחלה הגורמת לפגיעה במוח, גובר קצב יצירת התאים, והתאים החדשים נודדים לאזור הפגוע ומחליפים את התאים הפגועים. עם זאת, תהליך יצירת התאים אינו מצליח להדביק את הקצב של הרס התאים, ולכן המחלה מתקדמת. במעבדה אנו מחפשים דרכים למנוע את ההידרדרות, ואף לרפא את נזקיהן של המחלות הניווניות." המפתח לפתרון, על פי גישתם של פרופ' אופן ושותפו פרופ' אלדד מלמד – לשעבר מנהל המחלקה הנוירולוגית במרכז הרפואי רבין – עשוי להימצא בתאי גזע בוגרים, המצויים במרבית אברי גופנו. תאי הגזע, שנלקחים בדרך כלל ממח העצם של החולה עצמו, מושתלים במוח הפגוע

# האם ניתן לחזות ולמנוע סכיזופרניה

**האם ניתן לחזות מראש את מחלת הסכיזופרניה? ואם כן, האם אפשר למנוע את התפרצותה? מחקריה של פרופ' אינה וינר מהמחלקה לפסיכולוגיה מנסים לתת תשובות מדעיות לשאלות קריטיות אלה, במטרה למנוע סבל רב מאנשים המועדים לחלות במחלת הנפש הקשה**

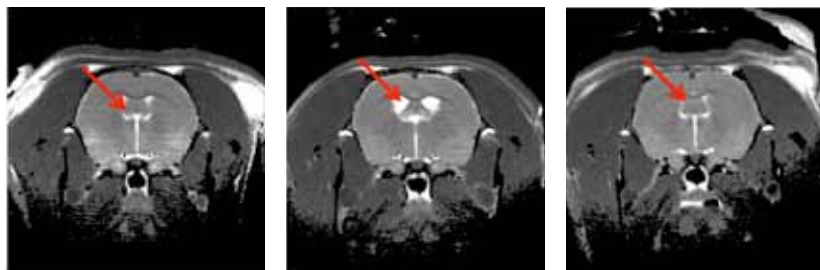
טיפול שימנע את התפרצות המחלה? מספר מחקרים שנערכו בעולם מרמזים כי ניתן, בעזרת הדמיה, להבחין בשינויים מבשרי סכיזופרניה במוח, ואף לצמצם את הסיכוי להתפרצותה בעזרת טיפול תרופתי מקדים. עם זאת, מחקרים מסוג זה, הנערכים בבני אדם, מוגבלים מעצם טבעם בהיקפם ובעומקם.

כדי לבחון סוגיות אלה באופן מבוקר, פיתחו פרופ' וינר והדוקטורנטיות שלה באותה עת, יעל פיונטקביץ ומיכל ארד, מודל מעבדתי לסכיזופרניה בחולדות. מכיוון שמחלה זיהומית בזמן היריון הינה גורם סיכון לסכיזופרניה, נחשפו חולדות הרות במודל לחומר דמוי וירוס. בהמשך, נערך

מספר פרופ' וינר: "היום ידוע, שהפגיעה הגורמת למחלת הסכיזופרניה מתרחשת כבר אצל העובר ברחם, ככל הנראה בשל שילוב של גורמים גנטיים וסביבתיים במהלך ההיריון. עם זאת, תסמיני המחלה מופיעים רק שנים רבות לאחר מכן, על-פי רוב בגיל הנעורים או הבגרות המוקדמת. כלומר, קיים פרק זמן של 15-20 שנה, שבו הילד ואחר-כך הנער מתפקד לכאורה באופן תקין. השאלה הקריטית היא: מה קורה במהלך השנים הללו? האם ניתן לזהות כבר בתקופה זו שינויים במוח והתנהגות המנבאים סכיזופרניה? וחשוב מכול: האם אפשר, באמצעות אבחון מוקדם, לתת לאדם

מעקב אחר התפתחות הצאצאים, בהשוואה לצאצאים של אמהות שלא נחשפו לוורוס. כל הצאצאים נבחנו, החל מגיל המקביל לגיל הנעורים אצל בני אדם, בשני היבטים: התפתחות המוח, באמצעות הדמיה של המוח החי, והופעת התנהגויות המחקות תסמיני סכיזופרניה. החוקרים חיפשו עדויות לשינויים הדרגתיים במבנה המוח, המתרחשים כבר לפני הופעת ה"תסמינים", ועשויים לנבא את התפרצות המחלה.

ואכן, בהדמיות מוח של חולדות שנולדו לאמהות שנחשפו לוורוס, נצפו בביורו שינויים הדרגתיים בנפחם של אזורים ספציפיים, אשר ידוע כי הם נפגעים במחלת הסכיזופרניה: ירידה בנפח ההיפוקמפוס, האונות הקדמיות והסטריאטום, ועלייה



החדרים הלטרליים במוח של חולדות "סכיזופרניות" (במרכז) גדולים משמעותית מאלה של חולדות בריאות (משמאל). בעקבות טיפול מונע בגיל ההתבגרות המוח נותר תקין (מימין)



■ **פרופ' אינה יונר** היא ראש צוות מחקר במחלקה לפסיכולוגיה באוניברסיטת תל-אביב. במהלך העשור האחרון פרסמה יותר מ-40 מאמרים בכתבי-עת מובילים, ועבודותיה מצוטטות באופן נרחב בספרות המדעית הבינלאומית. בשנת 2011 זכתה פרופ' יונר בתעודת הוקרה של האגודה לפסיכיאטריה ביולוגית על פעילותה רבת השנים לקידום המחקר בתחום.

הצליחו לעצור את התקדמות השינויים המבניים במוח. החולדות המטופלות לא פיתחו כל תסמינים התנהגותיים בבגרותן, ונותרו נורמליות לחלוטין!

בימים אלה מתרחב המחקר במספר כיוונים: ראשית, החוקרים בוחנים את ההשפעות של מגוון תרופות, בחיפוש אחר חומר 'תמים', נטול תופעות לוואי ככל האפשר, ששיג תוצאות אופטימליות; גם טווח ההתנהגויות הנבדקות הורחב, והחוקרים עוקבים אחר התפתחות החולדות במספר רב של היבטים; פרויקט נוסף הוא מיפוי מדויק ביותר של התפתחות הפגיעות המבניות במוח, אל מול הופעתם והתקדמותם של תסמיני הסכיזופרניה – במטרה לזהות את המועד האפקטיבי ביותר להתערבות מונעת.

בנפח של החדרים הלטרליים. הבדיקה ההתנהגותית הראתה, כי עם הצטברות הנזק המוחי, ניכרת עלייה בהפרעות התנהגותיות דמויות סכיזופרניה, כמו הפרעות קשב ורגישות לחומרים כמו אמפטמין. יתר על כן, נראה כי קיימת תקופה קריטית בין תחילת התהליך במוח לבין הופעת ההפרעות התפקודיות. וכאן עלתה השאלה המהותית: האם אפשר בשלב ביניים זה לעצור את מהלכה הצפוי של ההידרדרות, ולמנוע את התפשטות הנזק ועמו את התפרצות המחלה? כדי לבחון זאת, טיפלו החוקרים בחולדות המועדות לחלות במגוון חומרים המיועדים לטיפול בחולי סכיזופרניה. התוצאות היו דרמטיות: תרופות שניתנו למשך תקופה קצרה ובמינון נמוך ביותר בתקופת ההתבגרות

# להגן על המוח

**ניסויים מגוונים הנערכים ממש בימים אלה מעצימים שוב ושוב את התקווה כי חומר חלבוני ושמו NAP – שפותח במעבדה של פרופ' אילנה גוזס בפקולטה לרפואה של אוניברסיטת תל-אביב – עשוי לשמש בסיס לתרופות המגנות על המוח מפני מחלות שונות, ביניהן אלצהיימר, סכיזופרניה ופרקינסון**

של סכיזופרניה, החלבון המוחי הפגוע אינו TAU. מדובר בחלבונים אחרים, שחלקם בעלי תפקידים דומים לזה של TAU במבנה התא. למרות ההבדל, נראה כי לחלבון NAP יש השפעה חיובית בשני המקרים.

## פרקינסון

מודל מחקר מעבדתי הצביע על שיפור במוטוריקה (תנועתיות) של עכברים עם מאפייני פרקינסון, ואף הראה תמונה בריאה יותר של המוח בנתיחה פתולוגית – בעקבות טיפול בתרופה החדשה.

■ **פרופ' אילנה גוזס** היא מופקדת הקתדרה ע"ש לילי ואברהם גילדור וראש מרכז על אדם לחקר המוח באוניברסיטת תל-אביב, המדענית המייסדת של חברת Allon Therapeutics והעורכת הראשית של כתב-העת המדעי *Journal of Molecular Neuroscience*. היא כיהנה כנשיאת העמותה הישראלית לחקר המוח, פרסמה יותר מ-240 מאמרים, וזכתה בפרסים רבים; ביניהם, פרס ברגמן, פרס נויפלד, פרס גולדון, פרס טבע, פרס המחקר היישומי של אוניברסיטת תל-אביב (2007), פרס פלור סטרנד (2009) ופרס אולסון (2010).

הזיכרון והלמידה של אנשים עם פגיעה קוגניטיבית קלה, מהסוג המנבא בדרך כלל את תחילתה של מחלת האלצהיימר.

## דמנציה מסוג FTD

משפחה זו של מחלות שיטיון, הפוגעת בדרך כלל באנשים צעירים יחסית, מראה אף היא תגובה חיובית לטיפול החדשני. סדרת ניסויים מבטיחים בעכברי מעבדה הובילה להשקת ניסוי קליני בחולי PSP (Progressive Supranuclear Palsy), מחלה נדירה מקבוצת ה-FTD, הדומה במידת-מה למחלת פרקינסון, ומתבטאת בהפרעות בשיווי המשקל, בכושר התנועה, במיקוד העיניים, ובהמשך גם ביכולת הקוגניטיבית. הניסוי, שהחל בתחילת 2011, צפוי להימשך כשנתיים.

## סכיזופרניה

אנשים הסובלים ממחלת הנפש ההרסנית סכיזופרניה, עשויים גם הם לזכות להקלה בזכות הגילויים החדשים. בניסוי מעבדה שיפרה התרופה הניסיונית את התנהגותם של עכברים בעלי מאפיינים סכיזופרניים: הם היו רגועים יותר, והראו יכולות זיכרון ולמידה מוגברות. עם ההצלחה נערך גם ניסוי קליני בחולי סכיזופרניה, שהביא לתוצאות מעודדות. יש לציין, כי במקרה

NAP הוא מקטע קצר מחלבון ארוך בשם ADNP שגילינו, שיש לו תפקיד חשוב מאוד בתפקוד

המוח, מסבירה פרופ' גוזס. "NAP משפיע על חלבון מוחי חיוני שנקרא TAU, שנפגע במחלות ניווניות רבות של המוח. במוח תקין מבקר TAU את התקינות והפעילות של צינוריות התובלה, המשמשות כשלד פנימי של תא העצב – ממש כפי שהאדנים במסילת ברזל מחזיקים את פסי הרכבת. כש-TAU נפגע, הצינוריות מתפרקות, תאי המוח מאבדים את צורתם ומתים, ותפקוד המוח משתבש." ניסויים רבים שערכו פרופ' גוזס ועמיתיה בשנים האחרונות מראים בבירור כי NAP – שקיבל שם של תרופה ניסיונית, Davunetide – מצליח להגן על המוח מפני תהליכי ניוון הרסניים, ואף לשפר את תפקודן של חיות מודל.

על סמך הניסויים, מפותחת בימים אלה תרופה ניסיונית על-ידי החברה הקנדית Allon Therapeutics Inc., שהוקמה על-ידי פרופ' גוזס, בשיתוף עם חברת רמות שליד אוניברסיטת תל-אביב.

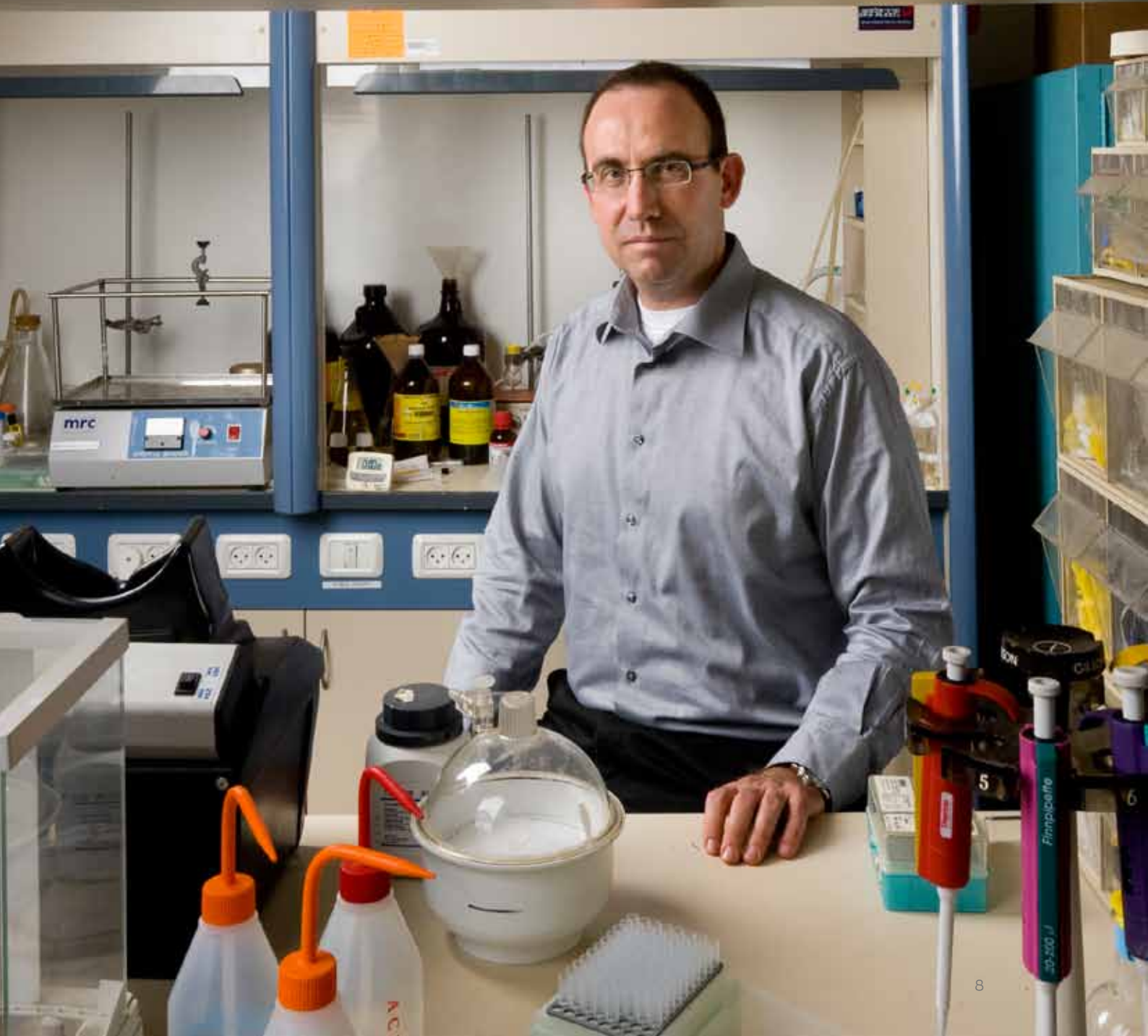
## אלצהיימר

בניסוי קליני התגלתה התרופה הניסיונית החדשה Davunetide כיעילה בשיפור תפקודי





שמאל: תא מוח ללא הגנה; מימין: צינוריות מערכת התובלה ושלד התא מוגנים, שלמים ומסודרים



# ננוטכנולוגיה והמאבק למניעת מחלות ניווניות במוח

**במעבדתו של פרופ' אהוד גזית במחלקה למיקרוביולוגיה מולקולארית וביוטכנולוגיה הולכת ומתגבשת גישה חדשנית ושונה מהמקובל להבנת ומניעת מחלות ניווניות בכלל, ומחלות ניווניות הפוגעות במוח בפרט. החוקרים, האמונים על שיטות מתקדמות של ננוטכנולוגיה, מתייחסים אל תהליכי הניוון ברמה המולקולארית הבסיסית ביותר. הם בוחנים אירועים המתחוללים בסקאלה הננומטרית, בין המולקולות לבין עצמן, ומגלים דרכים להתערב בתהליכים אלה – במטרה למנוע ואף לרפא את תוצאותיהם ההרסניות**

מתקדם בעכברים נרשמה יעילות מרשימה: החומר תיקן לחלוטין בעיות למידה וזיכרון בעכברי מודל למחלת האלצהיימר. בעקבות הצלחת הניסויים, עמלים היום המדענים באוניברסיטת תל-אביב על פיתוחן של כמה משפחות חומרים לטיפול באלצהיימר ובפרקינסון, ואף החלו לשתף פעולה עם חברות תרופות בינלאומיות מובילות – בתקווה להתאים את הגישה החדשנית לטיפול בבני אדם.

■ **פרופ' אהוד גזית** הוא חוקר בתחום הננוטכנולוגיה, העומד בראש מעבדה של יותר מ-20 חוקרים ותלמידי מחקר, מופקד על הקתדרה לננו-ביולוגיה, סגן נשיא אוניברסיטת תל-אביב למחקר ופיתוח ויו"ר הדירקטוריון של חברת "רמות". הוא זכה במספר רב של פרסים, ביניהם פרס לנדאו, פרס הרסטין ועוד.

המדויק שבו הוא מתחבר לחלק הסמוך לו, וגילינו את המנגנון שמביא להתחברות הזאת ומאפשר את בניית הסיבים השלמים. הבנו שאם נצליח להתערב במנגנון ההרכבה, ולהפריע לתהליך ההתחברות, ייתכן שנוכל למנוע את היווצרותו של העמילואיד ההרסני. כך, בטכנולוגיה של הנדסה מולקולארית, בנינו מולקולה חדשה שעשויה להוות בסיס לפיתוח תרופה למחלות ניווניות". בשלב הבא נערכו ניסויים בזבובי פירות, בשיתוף עם פרופ' דניאל סגל מהמחלקה למיקרוביולוגיה מולקולארית וביוטכנולוגיה. החוקרים בדקו את השפעתה של המולקולה החדשה שהנדסו במעבדתם על זבובים טראנסגניים – כלומר, זבובים שמבטאים גנים הקשורים במחלות כאלצהיימר ופרקינסון, וסובלים כתוצאה מכך מתופעות ניווניות, כמו למשל הפרעה בכושר הטיפוס. התברר שהשיטה עובדת: 'הטיפול' החדשני השיב את הזבובים החולים לתפקוד נורמאלי. גם בניסוי

מסגרת המאמץ למצוא מענה למחלות ניווניות, בחרו פרופ' גזית וצוותו להתמקד בסיבים ננומטריים הקרויים עמילואידים. כבר זמן רב ידוע, כי סיבים אלה מצויים בבסיסן של מגוון מחלות ניווניות, ובכללן אלצהיימר, פרקינסון ומחלת קרויצפלד יאקוב ('הפרה המשוגעת'), שממיתות רקמות וזורעות הרס במוח האנושי, וגם סוכרת מבוגרים שהורסת תאים בלבלב. במעבדתם, המתמחה בחקר מבנים אורגניים בסקאלה הננומטרית, בדקו המדענים כיצד נוצרים הסיבים הרעילים הללו, וחישפו דרכים לעצור את בנייתם ברמה המולקולארית. מסביר פרופ' גזית: "משימתנו הראשונה הייתה למצוא את אבני הבניין הראשוניות של העמילואידים – מולקולות החלבון הזעירות ביותר שמתארגנות, ובתהליך של הרכבה עצמית יוצרות עמילואיד. לאחר שזיהינו את החלק המינימאלי, איתרנו את המקום

# מולקולות היברידיות משפרות את היכולת הקוגניטיבית של חולי סכיזופרניה

גישה מהפכנית לטיפול בתסמינים הקשים של מחלת הסכיזופרניה עשויה לשפר באופן משמעותי את תפקודם של החולים, ולמנוע מהם סבל רב. השיטה החדשה מגבירה את נוכחותו במוח של מוליך עצבי הקרוי GABA, האחראי על ריסון פעילותה של מערכת העצבים המרכזית – חומר שאינו מיוצר בכמות מספקת במוחם של חולי סכיזופרניה. הטכנולוגיה פותחה על-ידי חוקרים ממכון פלסנשטיין למחקר רפואי של אוניברסיטת תל-אביב – פרופ' אבי ויצמן, ד"ר עירית גיל-עד וד"ר עדה רפאלי – בשיתוף פעולה הדוק עם פרופ' אברהם נודלמן מאוניברסיטת בר-אילן. תרופה שפותחה על סמך השיטה נרכשה על-ידי חברת תרופות, שתבצע בקרוב ניסויים קליניים רחבי היקף

של החומר החיוני במוח, יצרו החוקרים מולקולה 'היברידית': הם קשרו את מולקולת ה-GABA 'הסרבנית' למולקולה של חומר חוסם דופמין, המשמש בסיס לתרופות אנטי-פסיכוטיות מקובלות. ואכן, המאמץ המחקרי צלח. המולקולות ההיברידיות נספגות היטב, מתפרקות במוח, ופועלות פעולה כפולה: החומר האנטי-פסיכוטי מדכא מחשבות שוא, ואילו ה-GABA נקלט בקצות תאי העצב, ומתקן את החסר ביכולת הריסון. בשלב הבא שיתפו המדענים פעולה עם יצרנית התרופות Bioline Rx, שפיתחה

פרופ' ויצמן וצוותו בחרו להתמקד בהיבט שמרבית התרופות האנטי-פסיכוטיות אינן מטפלות בו: הירידה המשמעותית והמתמשכת ביכולת הקוגניטיבית של חולי סכיזופרניה. המפתח, כך סברו, עשוי להימצא במוליך הכימי GABA, שמרסן את הפעילות העצבית במוח. ידוע זה מכבר, כי מוחם של חולי סכיזופרניה אינו מייצר כמות תקינה של GABA, אך ניסיונות קודמים לפתח תרופות על בסיס GABA כשלו, מכיוון שהחומר אינו נספג במוח. כדי לשפר את הספיגה של תרופות המכילות GABA, וכך להגביר את נוכחותו

הסכיזופרניה היא מחלה נוראה, שמשבשת לחלוטין את כל מהלך חייו של האדם, ותכופות גם את חיי משפחתו; מסביר פרופ' ויצמן, המשמש גם כמנהל יחידת המחקר במרכז לבריאות הנפש גהה. "החולים סובלים מהזיות קול וממחשבות שוא – כמו מחשבות גדלות ורדיפה, וגם מליקוי קוגניטיבי ניכר. כל אלה גורמים לאי שקט, תוקפנות ובידוד חברתי. החולים אינם מסוגלים להתמיד בעתסוקה, תלויים מאוד באחרים, וחוזרים לאשפוז שוב ושוב."

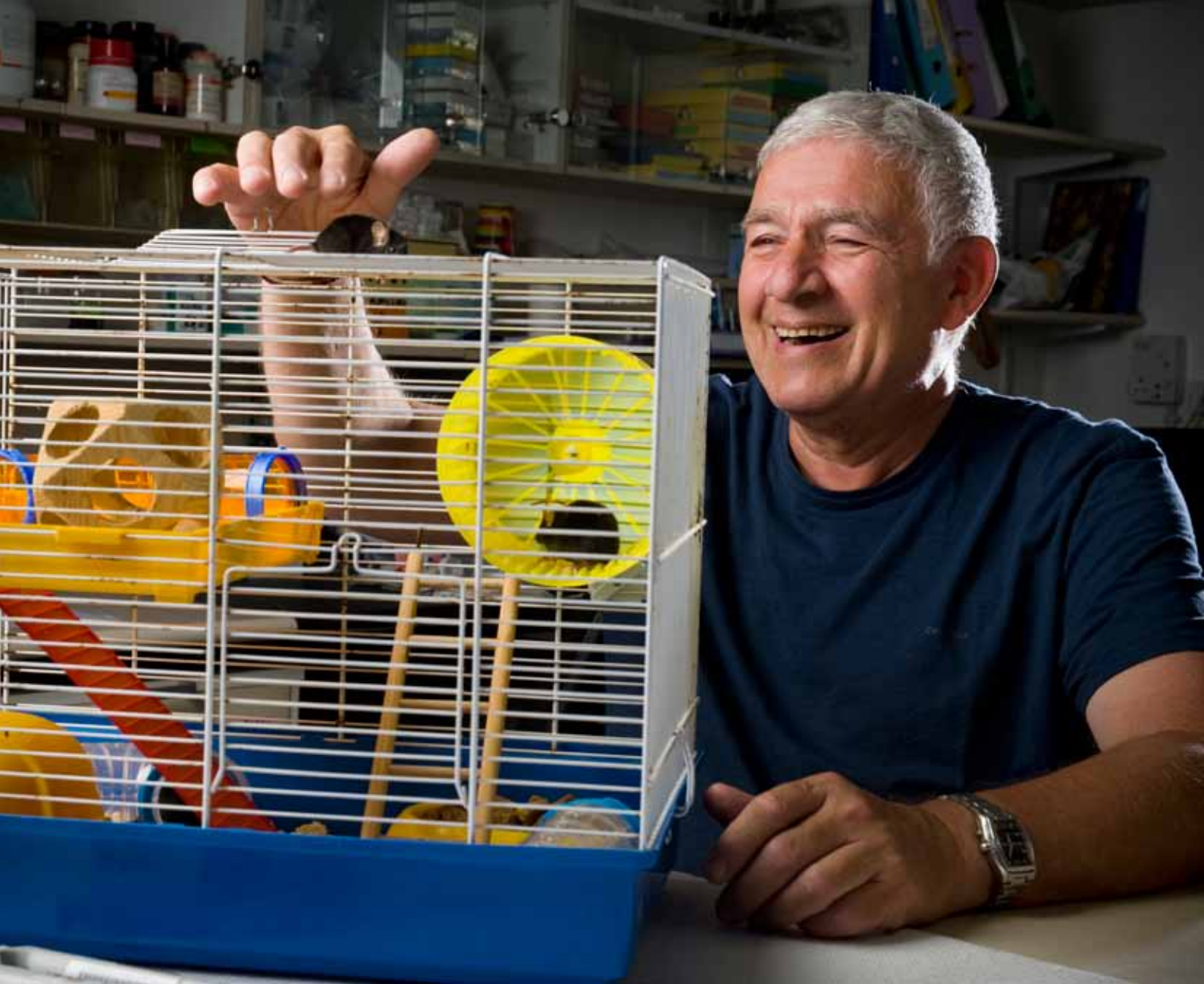


■ **פרופ' אבי ויצמן** הוא מנהל יחידת המחקר במרכז לבריאות הנפש גהה וראש המעבדה לפסיכיאטריה ביולוגית במכון פלסנשטיין למחקר רפואי של אוניברסיטת תל אביב בקמפוס רבין בפתח תקווה. מחקריו פורצי הדרך זכו במענקים מטעם קרנות ומוסדות רבים בישראל ובעולם.

היברידית נוספת, BL-1023, המיועדת לטיפול במחלת הפרקינסון. התרופה, שמשלבת בין GABA לבין חומר נוגד פרקינסון, המעלה את רמת הדופמין במוח, מראה תוצאות מבטיחות: היא הביאה לשיפור משמעותי בתפקוד המוטורי והקוגניטיבי של עכברים במודל לפרקינסון, ונראה כי היא מגינה על תאי הדופמין – שהתנוונתם היא מאפיין מרכזי של המחלה.

על סמך המחקר את התרופה BL-1020. מחקר קליני, שכלל מאות נבדקים, הראה שה- BL-1020 משפרת באופן משמעותי את הכושר הקוגניטיבי של החולים, ובהדמיה מוחית אף נצפתה ספיגתה היעילה ופעילותה במוח. בעקבות ההצלחה, נרכשה התרופה לאחרונה על ידי חברת התרופות Bioscience Cypres, שתבצע בקרוב ניסויים קליניים רחבי היקף.

אך לרעיון התרופות ההיברידיות יש, ככל הנראה, פוטנציאל יישומי רחב הרבה יותר. על סמך מחקריו של פרופ' ויצמן פותחה תרופה



העצב שבמוח, בתהליך שמוכיל בסופו של דבר למות התאים. ממצאים אלה הולידו גישה מקורית, שעשויה להוות בעתיד בסיס לפיתוח תרופה חדשנית למחלה; תרופה שתתערב באינטראקציה בין ה- $apoE4$  לבין הבטא-עמילואיד, תמנע את העלייה המסוכנת ברמת הבטא-עמילואיד, וכך תשבש מראשיתו את התהליך הניווני במוח. במחקר אחר גילו החוקרים, להפתעתם, כי סביבה מועשרת ורבת גירויים, שמעכבת על-פירוב את ההידרדרות הקוגניטיבית – בבחינת 'חדר כושר למוח', על-פי העיקרון האבולוציוני המוכר *use it or lose it* – משיגה תוצאה הפוכה אצל עכברים עם

ונוכחותו אף עלולה להקדים את התפרצותה ב-10 עד 20 שנה. "כדי להבין טוב יותר את השפעתו המזיקה של החלבון, ערכו פרופ' מיכאלסון וצוותו מגוון מחקרים בעכברי מודל, הנושאים את הגן הפגום שגורם ליצירת  $apoE4$ . והתוצאות טומנות בחובן תובנות, הבטחות וגם הפתעות: בניסוי עיקרי, שהתמקד במחלת האלצהיימר, בחנו החוקרים את האינטראקציה בין ה- $apoE4$  לבין הבטא-עמילואיד – חלבון מוחי שהופך רעיל כאשר נוכחותו מוגברת, ומוכר כגורם מרכזי להרס תאי העצב במחלת האלצהיימר. המחקר הראה, כי  $apoE4$  אכן מעודד הצטברות של בטא-עמילואיד בתאי

$apoE4$  הוא גרסה פגומה של  $apoE$ , חלבון חיוני בפעילות המוח, מסביר פרופ' מיכאלסון. "החלבון הפגום מצוי בכ-15% מהאוכלוסייה, ומוכר כגורם סיכון למגוון מחלות ופגיעות הקשורות למוח. לדוגמה, מחקר שבדק שחקני פוטבול בארה"ב, הנחשפים לחבלות חוזרות במסגרת המשחק, גילה כי כ-20 שנה לאחר שפרשו מהמשחק, בסביבות גיל 50, שחקנים שיש להם מוטציה ל- $apoE4$  סובלים מירידה קוגניטיבית גדולה יותר, בהשוואה לבעלי  $apoE$  תקין. בכל הנוגע לאלצהיימר,  $apoE4$  הוא הגורם הגנטי הנפוץ ביותר למחלה,

# המוח הפגיע

חלבון פגום יוצר רגישות יתר לאלצהיימר ותגובה קשה לפגיעות ראש

מי מצוי בסיכון יתר לחלות באלצהיימר בגיל צעיר? למי מומלץ שלא לעסוק באיגרוף? ומתי עדיף שלא "לעייף" את המוח בשלל אתגרים ופעילויות? החוקרים במעבדתו של פרופ' דני מיכאלסון, מנהל מרכז רבין לנורוביולוגיה, בוחנים את החלבון הפגום apoE4, שמעצים את הנזק במצבים של אלצהיימר ופגיעות מוחיות, ומחפשים מענה להשפעתו הקשה



את הנזק הנגרם על ידי החלבון – ומסמנים דרך מבטיחה לפיתוח תרופות עתידיות.

■ **פרופ' דני מיכאלסון** הוא מנהל מרכז רבין לנורוביולוגיה באוניברסיטת תל-אביב. בתחילת דרכו המקצועית, זכה בפרס פולברייט הייז מטעם משרד החוץ של ממשלת ארה"ב. במהלך השנים זכה ביותר מ-30 מענקי מחקר מטעם גופים שונים בישראל ובעולם, ביניהם: חברת טבע, האקדמיה הישראלית למדעים, NIH והאיחוד האירופי.

וההמלצות המתבקשות לבני אדם בעלי apoE4: להימנע מעיסוק בספורט הכרוך בחבלות וזעזועים – כמו פוטבול או איגרוף; לשמור על רגיעה ולהפחית את החשיפה לגירויים; וכמובן, להקפיד עד מאוד על תזונה מתאימה.

לאור ממצאי המחקרים, שואפים כעת פרופ' מיכאלסון וצוותו לפתח חומרים החוסמים את פעילותו של apoE4 ומנטרלים את השפעותיו הקשות. לשם כך הם פיתחו לאחרונה נוגדנים, המסוגלים לזהות באופן ספציפי את החלבון הפגום, והזריקו אותם למוחם של עכברים בעלי apoE4. המחקר הראשוני מראה כי הנוגדנים אכן מצמצמים

apoE4. מתברר שהאתגרים והמתח הרגשי הכרוכים בפעילות המוגברת דווקא מאיצים את הרס תאי העצב במוחם של עכברים אלה, ופוגעים ביכולות הלמידה והזיכרון שלהם. ניסוי נוסף, שבדק את רגישותם של העכברים לזעזועים, העלה כי עכברים עם apoE4 סובלים יותר מפגיעות מוחיות וירידה קוגניטיבית. והחדשות הטובות: מחקר שבדק את השפעות התזונה גילה, כי תזונה נכונה יכולה למתן את השפעתו המזיקה של apoE4. מזון עשיר בכולסטרול העצים את הפגיעה במוחם של העכברים בעלי הגן הפגום, בעוד שמזון עשיר ב-W-3, כמו דגים למשל, סיפק הגנה מוגברת לתאי העצב.

# האם ניתן לנבא ולרפא פוסט־טראומה

התסמונת הפוסט־טראומטית, או בשמה הנפוץ 'הלם קרב', זוכה לתשומת לב רבה בתודעה הישראלית, ולא בכדי: בארצנו שבעת המלחמות והפיגועים, רבים מאוד הם אלה הנושאים בנפשם צלקות עמוקות, ואף פצעים מדממים, לאחר שנחשפו לחוויות קשות מנשוא. האם ניתן לנבא מראש מי מועד ללקות בתסמונת? האם אפשר לעצור את התפתחותה? האם יש דרך למנוע או להקל על הסבל הנורא, שמשבש את חייהם של אנשים צעירים, ואף משפחות שלמות? פרופ' תלמה הנדלר, פסיכיאטרית ופסיכוביולוגית העומדת בראש המכון לתפקודי המוח באוניברסיטת תל־אביב, משקיעה מאמץ מחקרי ניכר בפענוח חידת הפוסט־טראומה, ובפיתוח כלים יעילים לאבחון ולהתמודדות עם ההפרעה

מסוים, ולעקוב אחר התגובה מתחילתה ועד סופה; הדמיה שקולת דיפוזיה ב־MRI (diffusion tensor imaging) מסייעת במיפוי סיבי עצב המחברים בין קבוצות של תאי עצב ויוצרים רשתות סבוכות; וה־EEG (Electroencephalogram) רושם את הפעילות החשמלית במוח, ומלמד על התזמון של פעילות התאים והרשתות. יחד מצליחות השיטות השונות לתת לחוקרים תמונה מפורטת של מבנהו ופעולתו של מוח האדם, ולאפיין את מורכבותו.

## מה מתחולל במוחו של חייל קרבי?

במחקרה המעמיק על תופעת הפוסט־טראומה יישמה החוקרת את שיטות המחקר החדשניות הללו על אוכלוסייה הנחשפת תכופות לחוויות רגשיות קשות: חיילים קרביים בשירות סדיר. החיילים נבדקו בשתי נקודות זמן – מיד עם גיוסם, ושנתיים לאחר מכן – במטרה לאתר סימנים מוחיים שעשויים לנבא

ובעיקר, כמובן, בלב... המדע המודרני חשף, כי מקורה של החוויה הרגשית הוא במוח: המוח הוא שמגיב לאירועים ולגירויים חיצוניים, ותהליכים מוחיים מסמנים ומתרגמים את התגובות לתחושות של הנאה או זעם, תסכול או התלהבות, קנאה או חיבה וכו'. כמו כן, המוח הוא המכוון אותנו לפעולה בעולם, על־פי התחושות שנקלטו, וגם מרסן את התגובות הרגשיות כדי שלא ייצאו משליטה ויגרמו להתנהגות מזיקה. אנו מניחים שחלק מההפרעות הפסיכיאטריות נובעות מתקלה במנגנונים של הכוונת הרגשות ובקרתם."

כדי לבחון את מנגנוני הרגש במוח בכלל, ובמצבי פוסט־טראומה בפרט, נעזרת פרופ' הנדלר בטכנולוגיות מתקדמות של הדמיה לא־פולשנית, המאפשרות הצצה לתוך המוח האנושי החי בפעולה, בזמן אמת: הדמיית fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging) מאפשרת לצוות המחקר לאתר את תאי העצב המתעוררים לפעילות בעקבות גירוי

## מוח – מקור החוויה הרגשית

"הרגשות שלנו קובעים במידה רבה את מהלך חיינו", מסבירה פרופ' הנדלר. "רגשות כמו כעס, פחד, שמחה או אהבה משפיעים על התנהגותנו בכל רגע נתון, ואף מנתבים אותנו בקבלת החלטות – מפעוטות לכאורה ועד למכריעות וכבדות משקל. לאור זאת, מובן כי פגיעות ותקלות במנגנוני הרגש עלולות לשבש לחלוטין את מהלך החיים, והסטטיסטיקה אף מראה שהליקויים הללו נפוצים למדי: כ־1% מהאוכלוסייה חולים בסכיזופרניה, 15%-20% סובלים מדיכאון, ואנשים רבים מתמודדים עם תגובות פוסט־טראומטיות ברמות שונות. היכן, אם כן, נובטים הרגשות, ואיפה הם משתבשים? שאלה זו מעסיקה את האדם משחר ההיסטוריה, ותשובות רבות ניתנו לה במהלך הדורות: בבטן (תחושות בטן), בכליות (מוסר כליות), באף (חרון אף), בכיס המרה (מרה שחורה)



על־פי התוכנית, יצוידו החיילים במכשיר נייד שמוודד את הפעילות החשמלית במוח (EEG), אשר ילווה אותם במהלך השירות, גם בתנאי שדה. בעזרתו הם יוכלו 'להקשיב' למוחם, ולבצע תרגילים מוחיים מיוחדים, המכוונים ספציפית לאותם אזורים בעומק המוח האחראים על תגובות רגשיות למצבי דחק ועל ההתנהגויות הנובעות מהן. החוקרים מקווים כי תרגול ממוקד וחוזר, בעיקר מיד לאחר חשיפה לאירועים קשים, יצמצם משמעותית את השפעת החוויה על המוח, וימנע את התפתחותה של התסמונת החמורה.

### החוויה הרגשית במוח בריא

במחקרים נוספים, מבקשת פרופ' הנדלר לבחון את הדינאמיות של התהוות החוויה הרגשית במוח הבריא – למשל, במהלך צפייה בסרט מרגש או האזנה לקטע מוזיקלי סוחף, ולאחר הבדלים אינדיווידואליים בין נבדקים שונים. ההיכרות עם הדינאמיות של תגובה מוחית תקינה מסייעת לחוקרים לאבחן גם דינאמיות רגשית חריגה במוח, המאפיינת הפרעות כמו סכיזופרניה או אוטיזם. בעתיד, מקווים פרופ' הנדלר וצוותה להיעזר בממצאים אלה כדי לפתח מכשירים שימדדו ויכמתו את הדינאמיות של תגובת המוח הרגשי – בדומה למד לחץ דם או מדחום, המודדים תופעות גופניות. בעזרת כלים מסוג זה, יוכלו הרופאים לאבחן את הקשיים בצורה מדויקת יותר, ואף לעקוב אחר יעילות הטיפולים בצורה מוכוונת מוח, ולא ייאלצו עוד להסתפק רק בדיווחי הסובייקטיביים של המטופל.

■ **פרופ' תלמה הנדלר**, פסיכיאטריה ופסיכוביולוגית בעלת תואר כפול MD ו־PhD, היא המנהלת והמייסדת של המרכז לתפקודי המוח, המשותף למכון לוי־אדרשהיים־גיטר להדמיה של מוח האדם באוניברסיטת תל־אביב ולמכון וואהל להדמיה מתקדמת במרכז הרפואי תל־אביב ע"ש סוראסקי (איכילוב), ומנהלת שירות קליני ליישום הדמיה תפקודית של המוח במרכז הרפואי תל־אביב. היא זכתה בפרס הוקרה מטעם ענף הרפואה של צבא ארה"ב, ופרסמה עד היום יותר מ־80 מאמרים מקצועיים – שחלקם הופיעו בשערי כתבי־העת המובילים *Neuron*, *Cerebral Cortex*, *Nature Neuroscience* ו־*Journal of Neurosurgery*.



המחלה, ולפיכך הם חותרים היום להבנה מעמיקה וכוללת של הרשתות המוחיות המעורבות בבעיה. ידע מדעי מסוג זה עשוי לאפשר אבחון מוקדם של נבדקים המצויים בסיכון לפוסט־טראומה חמורה, ולשפר במידה ניכרת את סיכויי החלמה שלהם.

### מערכת ניידת למניעת פוסט־טראומה

בעקבות ממצאי המחקר, מפתחת היום פרופ' הנדלר, בשיתוף עם פרופ' נתן אינטרטור מבית הספר למדעי המחשב, מערכת חדשנית לאימון המוח, שנועדה לסייע לחיילים להתמודד עם הלחץ הכרוך בשירותם הצבאי. המערכת מאפשרת לכל אדם להכיר מקרוב את הפעילות המוחית שלו עצמו, ואחרי־כך להתאמן וללמוד לשלוט בה, על סמך עיקרון של היזון חוזר מהפעילות המוחית הנמדדת באזור מסוים (בדומה לטכנולוגיות של ביופידיבק, שמלמדות את האדם לשלוט במדדים פיזיולוגיים של גופו).

מי מהם מועד ללקות בתסמינים חמורים של פוסט־טראומה (מתברר כי כ־10% מכלל נפגעי הפוסט־טראומה סובלים מהתסמונת בצורתה הקשה, וחווים את הטראומה שוב ושוב, כאילו היא מתרחשת בהווה); ה־90% הנותרים מצליחים להמשיך בחייהם ולהתנהל באופן תקין, על אף הזיכרונות).

ואכן, המחקר הצליח לאתר גורם מוחי המשפיע ככל הנראה על הסיכוי להתפתחותה של תסמונת פוסט־טראומטית בגרסתה החריפה. חיילים שהראו בעת גיוסם פעילות יתר בגרעין האמיגדלה – צומת מרכזי של עיבוד רגשות במוח – סבלו, בדרך כלל, יותר מתסמיני לחץ בזמן הבדיקה השנייה, בהשוואה לנבדקים אחרים. בבדיקה השנייה אף התברר, כי אצל חיילים אלה ההיפוקמפוס – אזור מוחי הקשור לעיבוד זיכרונות – עבר שינוי גדול יותר בעקבות החשיפה ללחץ נפשי. עם זאת, ברור לחוקרים כי התמונה מורכבת יותר, ואין די בסימן בודד לנבא את התפתחות

# המוח מסוגל להשתנות - והרבה יותר מהר משחשבנו

האם מוחו של אדם בוגר יכול להשתנות? האם הוא מסוגל להתארגן מחדש, לשפר את יכולותיו ואף להתרחב? בעבר סברו החוקרים, כי כישורים אלה שמורים בעיקר למוחות של ילדים. ואולם, מחקרים חדשים, המתבססים על טכנולוגיות הדמיה מתקדמות, מראים כי גם המוח הבוגר משנה את מבנהו ואף מגדיל את נפחו – למשל, בעקבות אימון קוגניטיבי. יתרה מכך, מדדים כמותיים לתפקוד המוח, המתבססים על גילויים אלה, עשויים לסייע לגילוי מוקדם של מחלת אלצהיימר. פרופ' יניב אסף מהמחלקה לנוירוביולוגיה בפקולטה למדעי החיים נעזר בהדמיה בתהודה מגנטית (MRI) כדי לבחון את הסוגיה לעומקה

במוח, כמו ההיפוקמפוס – המוגדר כמשפך הזיכרונות למוח. תוצאות המחקר של פרופ' אסף מוכיחות, כי המוח האנושי הבוגר מסוגל להשתנות במהירות רבה הרבה יותר משחשבו המדענים עד כה. התובנות החדשות תורמות תרומה משמעותית להבנת תהליכי השינוי, ויש להן גם יישומים רבי תועלת: הן עשויות לשמש כבסיס לבניית תוכניות אימון מתקדמות למוח – למשל, משחקי מחשב או משחקי חשיבה – שיעצימו את הגמישות המוחית וישפרו את תפקודי הזיכרון והלמידה. אך אולי חשוב מכול: המחקר החדשני נותן בידינו מדד כמותי לגמישות המוחית. מדד זה עשוי לסייע בעתיד לגילוי מוקדם של מחלות

שינויים כאלה להתרחש. החיים בעידן המודרני מצריכים לעיתים קרובות למידה זריזה, ואף מזמנים לידינו הזדמנויות רבות ומגוונות לרכוש במהירות מיומנויות חדשות. פרופ' אסף בחר לצורך מחקרו להיעזר באחד האתגרים המוחיים האהובים ביותר על האדם של שנות ה-2000: משחקי מחשב. מתנדבים בריאים בשנות ה-30 לחייהם עברו בדיקת MRI, שיחקו מיד אחר-כך במשחק מחשב של מרוץ מכוניות, המעודד למידה מרחבית ומוטורית, וכעבור שעותיים של משחק עברו בדיקת MRI חוזרת. והממצאים: התברר כי שעותיים של פעילות למידה אינטנסיבית הספיקו כדי ליצור שינויים ברורים בקשרים באזורים ספציפיים

” כשאנחנו לומדים דברים חדשים, יש לכך ביטוי במבנה המוח: תאי העצב מפתחים קשרים חדשים, שלא היו קיימים קודם, או מחזקים קשרים קיימים. במילים אחרות: הקישוריות המוחית גדלה. היכולת הזאת, שמכונה גמישות מוחית, היא אחת התכונות הבסיסיות והחשובות ביותר של המוח הבריא – בכל גיל, מסביר פרופ' אסף. ”היום, בעזרת טכנולוגיות ה-MRI, אנחנו יכולים להביט אל תוך המוח החי, ולאתר במדויק את השינויים המתחוללים בו בעקבות תהליך של למידה. במעבדה שלי ביקשנו לקחת את התצפיות הללו צעד נוסף קדימה, ולבדוק באיזו מהירות עשויים



■ **פרופ' יניב אסף** הוא חוקר בכיר במחלקה לנוירוביולוגיה בפקולטה למדעי החיים של אוניברסיטת תל-אביב. הוא זכה בפרס שירצ'קי לחידושים במדעי המוח לשנת 2009, ובפרס הרקטור למרצה המצטיין של אוניברסיטת תל-אביב לשנת 2008, וקיבל מענקים מהקרן הישראלית למדע ומהקונסוליה הבריטית. בנוסף, מרכז פרופ' אסף קבוצת מחקר של האיחוד האירופי, הכוללת 12 קבוצות מבריטניה, גרמניה, איטליה, צרפת, דנמרק ושווייץ. המענק בסך 2.5 מיליון אירו ניתן למחקר שמטרתו לייצר אטלס של קשרי העצבים במוח האדם בשלבים שונים של החיים.

המבנה השונה, גם תהליך יצירת הזיכרונות ושמירתם שונה - והחוקרים משערים כי ייתכן שמנגנון הזיכרון 'נשחק' או 'מתעייף' מוקדם יותר, וזוהי הסיבה להתפרצות המחלה כבר בגיל 50 או 60.

בשלב הבא מתכנן פרופ' אסף ליישם את המדד הכמותי שפיתח, כדי למדוד את מהירות השינוי במוחם של נשאי גורם הסיכון, ולהשוותה עם מהירות השינוי במוחם של אנשים אחרים. הוא מקווה, כי הממצאים ייתנו בידי הרופאים כלי משמעותי לגילוי מוקדם של מחלת האלצהיימר. בדיקה מנבאת מסוג זה - ממש כמו הבדיקות המקובלות לרמת סוכר חריגה או לחץ דם גבוה - תאפשר לנקוט אמצעים למניעת המחלה.

המתאפיינות בירידה בגמישות המוחית - כגון מחלת האלצהיימר - עוד לפני הופעת התסמינים ההתנהגותיים הראשונים.

### **התקווה: גילוי מוקדם של אלצהיימר**

במחקר המשך, בחנו החוקרים את מוחם של נבדקים צעירים ובריאים, הנושאים גורם סיכון גנטי - חלבון מוכר המגדיל את הסיכוי ללקות באלצהיימר בגיל צעיר יחסית. התברר, כי כבר בשנות ה-20 לחייהם, כאשר תפקודם תקין לחלוטין, ניתן להבחין אצל נבדקים אלה בשוני מבני באזורי המוח האחראים לתפקודי הזיכרון (כך לדוגמה, ההיפוקמפוס במוחם קטן יחסית בהשוואה לזה של נבדקים שאינם נושאים את החלבון הפגום). יתרה מכך, בשל



# מדוע כל הסינים נראים לנו דומים

כולנו מכירים את האימרה "כל הסינים נראים אותו הדבר", ומתברר שאכן ניצבת מאחוריה אמת מדעית: אנו הישראלים באמת מתקשים להבדיל בין פרצופים סיניים – פשוט מפני שאיננו מתורגלים בכך. במחקר שנערך לאחרונה נעזרה פרופ' גלית יובל בעובדה זו, כדי לבחון היבטים שונים בתהליך המוחי המסקרן של זיהוי פנים

רווחת זו, ניסו פרופ' יובל וצוותה, בשיתוף עם פרופ' יונתן גושן מהמגמה הקוגניטיבית, לברר מה עשוי לסייע למוח להבחין בין פנים של יילודים. ראשית, הם בחנו אחיות בבית יולדות, שנחשפות מדי יום למספר רב של תינוקות שאך נולדו, וגילו להפתעתם שיכולתן להבחין בין מטופליהן הזעירים אינה עולה על זו של רובנו. בשלב הבא של המחקר הונחו מתנדבים בריאים לשייך שמות אינדיווידואליים למספר מצומצם של פרצופי יילודים. הפעולה הזאת, כך התברר, שיפרה משמעותית את יכולתם של הנבדקים להבחין בין פנים של יילודים בכלל. והמסקנה: אינטראקציה אישית ואקטיבית עם אדם אינדיווידואלי היא גורם הכרחי בתהליך זיהוי הפנים המתרחש במוח האנושי.

## אימון לזיהוי פרצופים

בעקבות הממצאים, פיתחה פרופ' יובל שיטת אימון לזיהוי פרצופים, ובדקה אם אפשר באמצעותה ללמד את מוחם של מתנדבים ישראלים – שפגשו מעט מאוד סינים בימי חייהם – לזהות פנים סיניות.

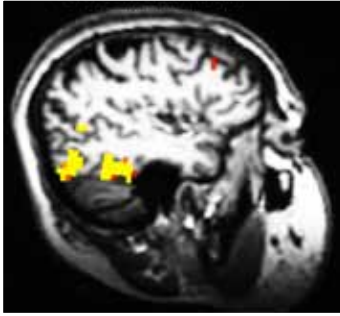
פרצופים במהלך חיינו. יתרה מכך, ההבדל בין פנים מוכרות לבלתי מוכרות משמעותי ביותר באופן שבו אנו תופסים את העולם. מדענים שחוקרים את התהליך המורכב של זיהוי פנים גילו שכאשר אנו רואים פנים של אדם, אנו מעבדים את התמונה באופן הוליסטי: המרכיבים השונים – שיער, צורת האף, העיניים וכד' – מתלכדים יחדיו לכלל תמונה אחת, שאלה אנו מגיבים מיידית: האם אלה פנים מוכרות? זרות? אהובות? דוחות? אצל אדם ממוצע מתרחש התהליך הזה עשרות פעמים ביום, וכך המוח מתרגל זיהוי והבחנה בין אדם לאדם. אלא שמטבע הדברים, אנו בישראל נחשפים למעט מאוד פרצופים סיניים, וזוהי הסיבה הפשוטה לכך שאנו מתקשים להבחין ביניהם.

ולא רק סינים אנו מתקשים לזהות. קטגוריה אחרת של פנים שנראות לנו דומות אלו לאלו היא פניהם של תינוקות בני יומם. עד כדי כך קשה הדבר, שאמהות רבות זוכרות כיצד חיפשו את תינוקן החדש בין העריסות במחלקת היילודים, ואיתרו אותו רק לפי השם שעל הפתקית... על סמך חוויה

**א** יך אנחנו מזהים פנים? "זיהוי פנים הוא פונקציה בסיסית ביותר של המוח האנושי", מסבירה פרופ' יובל, שעורכת את מחקריה במסגרת המגמה הפסיכוביולוגית בחוג לפסיכולוגיה. "אנחנו מזהים פנים מוכרות כבר בשלב מוקדם מאוד בינקותנו, ולומדים לזהות ולהבחין בין אלפי



הדמיה מוחית ב-fMRI במרכז הרפואי תל-אביב (איכילוב)



הקלטה סימולטנית של גלי מוח (EEG) והדמיה מוחית ב־fMRI במרכז רפואי תל־אביב (איכילוב)

### מה קורה במוח כשאנו מזהים פנים?

מחקרי fMRI על זיהוי פרצופים גילו עד היום שלושה מוקדים בחלקו האחורי של המוח (באזור האחראי על עיבוד הראייה), שמגיבים בעוצמה רבה כאשר הנבדק צופה בתמונה של פנים. החוקרים במעבדתה של פרופ' יובל צירפו ל־fMRI גם EEG ו־TMS, והצליחו להעריך מהו הזמן המדויק בו פועל כל אזור. הם מצאו כי המוח מבצע את תהליך הזיהוי בשלבים: בשלב הראשוני, שמתרחש 100 מילישניות לאחר שהתמונה מוצגת לנבדק, מזהה המוקד האחורי ביותר את הפרטים (עין, אף, פה) שמהם מורכבים הפנים. שני המוקדים הקדמיים יותר פועלים 170 מילישניות לאחר הצגת התמונות, ויוצרים תמונה הוליסטית של הפנים. על־פי מחקרים בעולם, המוח מזהה אם מדובר בפנים מוכרות או זרות כ־400 מילישניות לאחר הצגת התמונה – אך המוקד המוחי שפועל בנקודת הזמן הזאת טרם אותר באופן ודאי. לצד נושא זה, עוסקת כיום מעבדתה של פרופ' יובל במספר סוגיות נוספות, כגון: איך מזהה המוח שתמונות חזית ופרופיל שייכות לאותו אדם? ומדוע מתבלבל המוח לעתים בין תמונות מראה, כמו פרופיל ימין ושמאל?

■ **פרופ' גלית יובל** היא חוקרת בכירה במגמה הפסיכויולוגית בחוג לפסיכולוגיה באוניברסיטת תל־אביב. היא נבחרה על־ידי העיתון "כלכליסט", ב־28.3.2010, כאחת מעשרת המדענים הצעירים המבטיחים בישראל. כמו כן, זכתה לאחרונה במענקי מחקר בסך 500 אלף דולר מקרן וולפסון, האקדמיה הלאומית למדעים, והקרנות לשיתוף פעולה ישראל־ארה"ב וישראל־גרמניה, בתחום הפסיכולוגיה וחקר המוח.



בתהליכים המתרחשים בו כאשר הוא קולט, מעבד ומזהה תמונת פנים. ניסויים אלה, הנערכים במרכז ההדמיה המשותף של המרכז הרפואי תל־אביב (איכילוב) ואוניברסיטת תל־אביב, כוללים שילוב של מספר טכנולוגיות מתקדמות: fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging) – שיטת הדמיה המאפשרת מעקב אחר שינויים בפעילות המוח בזמן עיבוד מידע; TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) – המספק גירוי חשמלי לאזורים נבחרים במוח, על מנת לזהות קשר סיבתי בינם לבין תפקידם; והקלטת EEG, ב־רזומנית עם fMRI או ה־TMS. השילובים הללו, שקיימים רק במעבדות בודדות ברחבי העולם, מאפשרים לחוקרים לעקוב ברזולוציה גבוהה – הן בזמן (מילישניות) והן במרחב (מ"מ) – אחר המתרחש בתוך מוחם של הנבדקים במהלך הניסוי, לאתר אזורים במוח המגבירים את פעילותם בתגובה לגירויים ויזואליים שונים, ואף לצפות בשרשרת האירועים המתחוללת בהם, מרגע הצגת התמונה ועד לסימומו של תהליך עיבוד המידע.

הניסוי, שנעזר בגישות מתחום הפסיכולוגיה הקוגניטיבית, חשף את הנבדקים למספר מצומצם בלבד של פנים סיניות, אך כולן היו מזהות בשם, כפניהם הנבדלות של אנשים אינדיבידואליים. ואכן, ממש כמו במחקר על פרצופי יילודים, הצליחו הנבדקים, בעקבות האימון, להבחין בצורה טובה יותר בין פרצופים סיניים בכלל. כעת שואלים החוקרים במעבדתה של פרופ' יובל שאלה נוספת: כיצד שינה תהליך האימון את אופן הייצוג של פנים סיניות במוחם של הנבדקים? כדי לברר סוגיה זו, משווים המדענים בין תגובות הנבדקים לפנים סיניות לפני ואחרי האימון – באמצעות שני כלים טכנולוגיים: מכשיר העוקב אחר תנועות העיניים, ו־EEG (Electroencephalogram) – שיטה אלקטרונית פיזיולוגית למדידת הפעילות החשמלית במוח.

### טכנולוגיה מתקדמת בשירות חקר המוח

במחקרים נוספים נעזרת פרופ' יובל במיטב הטכנולוגיה המודרנית, כדי 'להציף' לתוך המוח בזמן אמת, ולצפות



# הארבה כמודל לתפקודו של המוח

**מ**סביר פרופ' אילי: "מערכת העצבים היא המצאה כליך יעילה של הטבע, שהאבולוציה שימרה אותה כמעט באותה מתכונת, גם בצורות חיים שונות מאוד זו מזו. למעשה, מותר האדם מן החרק בהקשר זה הוא מספרי בעיקרו: מורכבותו האדירה של מוחנו מתאפשרת הודות למספר גדול הרבה יותר של תאי עצב, אך עקרונות התפקוד נותרו דומים. לפיכך, למרות המרחק האבולוציוני הניכר, יכולים חרקים לשמש מודל מצוין למחקר, וללמד אותנו רבות על תפקודו של המוח האנושי. יתרה מכך, דווקא העובדה שהמערכות של החרקים פשוטות

הארבה, אותו חגב שנודע לשמצה בתנ"ך, זוכה לעדנה חדשה במעבדתו של פרופ' אמיר אילי, ראש המחלקה לזואולוגיה בפקולטה למדעי החיים. מחקרים שונים שעורך המדען על תאי העצב של הארבה וחרקים אחרים, מובילים לתובנות חשובות על מוח האדם, ואף זוכים לשלל יישומים – חלקם מפתיעים במיוחד

בהשוואה לאלו של יונקים, מהווה יתרון גדול במעבדה."

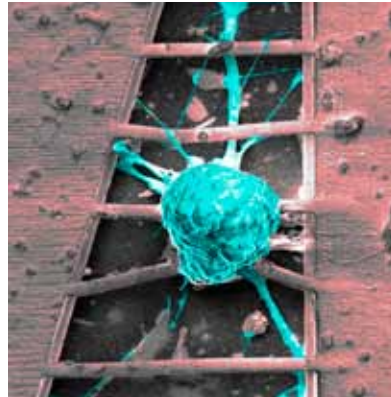
וכך, כאשר ביקש לבחון את תכונות הגמישות של המוח (כלומר, יכולתו להשתנות) – אחד מכיווני המחקר החשובים במעבדה – בחר החוקר בחיית מודל בלתי שגרתית: ארבה המדבר, אותו ארבה שכולנו מכירים היטב ממכות מצרים... לדבריו, אין עוד חרק שהתנהגותו משתנה באופן קיצוני כל-כך: בדרך כלל, הארבה ממעט לעוף ונוהג ככל חגב אחר, אך לפתע פתאום, בעקבות שינויים מסוימים בסביבה, הוא מצטרף לנחילים עצומים פושטים על השדות ומכלים כל בדל ירוק הנקרה בדרכם. השינוי החד הזה הוא חידה שפתרונה מצוי בגמישות של מערכות עצבים בכלל, ושל מערכת העצבים של הארבה בפרט, והתשובות נגישות במיוחד הודות למבנהו הפשוט יחסית של מוח החרק.

על סמך הבנה זו, בחנו פרופ' אילי וצוותו את הבסיס העצבי לשינוי הדרמטי בהתנהגותו של הארבה. ואכן, הם גילו הבדלים בין תאי העצב של ארבה בשני המצבים השונים – בעיקר בתאים האחראים על התעופה. התברר, כי בזמן המהפך מייצר מוח החגב חלבונים חדשים – מאפיין מוכר וחיוני של תהליכי למידה וזיכרון לטווח ארוך גם בבעלי חיים מורכבים יותר. כיום בוחנים החוקרים את תהליכי השינוי לעומקם, בתקווה כי בעתיד ניתן יהיה להסתייע בממצאים כדי להבין טוב יותר את יכולות הלמידה והזיכרון של המוח האנושי.

## על תיקנים ורובוטים

תחום נוסף בו תומכת מעבדתו של פרופ' אילי הוא ביומימטיקה – יצירת מערכות מלאכותיות המחקות את הטבע. כך, בין היתר, חוקר צוות המעבדה את אופן ההליכה היעיל במיוחד של... תיקנים. "כל מי שרדף אי פעם אחר האורח הבלתי קרוא שעלה מן הביוב, הבחין בוודאי כי התיקן שולט ברגליו באופן מדהים", אומר המדען. "הוא רץ על כל סוג משטח, ומשנה מהירות וכיוונים בזריזות כמעט בלתי נתפסת. וממש כמו אצל הארבה, גם יכולת זו של התיקן מעידה על גמישות מוחית מופלאה." כעת מבקשים החוקרים לגלות כיצד הוא עושה זאת, איזה מידע

מהסיבה גורם לו לבצע את תמרוניו, כיצד מערכת העצבים שלו מעבירה את המידע לשרירים, ואיך השרירים מבצעים את התנועה. המחקר, שנערך בשיתוף עם מעבדה בפרינסטון המתמחה במודלים מתמטיים של הליכה, נועד לסייע למהנדסי רובוטיקה לתכנן רובוטים שיהלכו בזריזות על מגוון משטחים – אולי אפילו על פני המאדים...



תא ממוח חרק גדל בצלחת במעבדה. המצע המהונדס מאפשר למדוד את הכוחות הפיסיקליים המופעלים על ידי התא.

## ובחזרה לארבה – החגב כמזל"ט

כושר התעופה המרשים של הארבה העלה במחשבתם של החוקרים רעיון שנראה כביכול מוזר: האם ניתן למצוא דרך לשלוט במעוף החגב, ולהשתמש בו... כמזל"ט? במחקר חדשני, בשיתוף עם פרופ' דני וייס מהמחלקה לאווירונאוטיקה בטכניון (כיום, המדען הראשי של משרד המדע), מבקשים החוקרים לפענח את הפעילות המוחית המנחה את תעופת הארבה. כך, לדוגמה, הם נעזרים בסימולטור טיסה כדי לנסות להבין מדוע וכיצד משנה החגב את כיוון מעופו: כיצד מתקבל מידע מהסביבה, איך הוא משפיע על מערכת העצבים, ואיך היא, בתורה, מפעילה את השרירים שיוצרים את הפנייה לימין או לשמאל. המטרה, בסופו של דבר, היא לבנות מערכת, שבאמצעותה יוכל האדם לשלוט במוח החגב ולכוון את מעופו בשלט-רחוק...

## כיצד מתפתחות רשתות עצביות?

במחקר מרתק אחר, שנערך בשיתוף עם פרופ' יעל חנין מבית הספר להנדסת חשמל

ופרופ' אשל בן יעקב מהמחלקה לפיזיקה, בחנו החוקרים מגוונים של התחברות תאי עצב והתפתחות רשתות עצבים, באמצעות תאים שנלקחו מארבה המדבר. בתוך צלחת מיוחדת, בעלת 'פיגומים', הצליחו החוקרים לבנות רשת עצבית שלמה, לצפות בהתהוות המערכת ובפעילותו של כל תא בנפרד, לבחון כיצד התאים גדלים, מתחדשים ומתחברים, וגם לתעד את הפעילות החשמלית שבתוכם וביניהם.

אחד הממצאים המרכזיים של המחקר הוא תפקידו המרכזי של המתח המכני – הן בתהליך היווצרותה של רשת תאי העצב, והן בחיבור היציב המתקיים בין התאים לאורך זמן. מתברר, כי מתח זה הוא הכוח הפיזיקלי הממקם – ואחר-כך מחזיק – כל תא במקומו הנכון במערכת. אין ספק, כי לתובנה זו יש השלכות רבות משמעות גם להבנת תפקודו של המוח האנושי.

זאת ועוד: רשתות עצבים דומות הגדלות בצלחת, הפעם מתאי עצב של זבובים, משמשות את המדענים במחקר על חומרים הגורמים למחלות עצביות באדם, כמו למשל מחלת האלצהיימר. החוקרים מקווים לפתח בדרך זו מודל ניסוי נגיש ואמין, בו אפשר יהיה לבחון תרופות פוטנציאליות למחלות של מערכת העצבים.

ועוד היד נטויה: פרופ' אילי, צוותו ושותפיו במעבדות אחרות משוכנעים כי יש לאדם עוד הרבה דברים ללמוד מן הארבה בפרט, ומממלכת החרקים בכלל...

■ פרופ' אמיר אילי הוא ראש המחלקה לזואולוגיה באוניברסיטת תל-אביב, וחבר באגודה הישראלית והאמריקאית למדעי העצב, באגודה הבינלאומית לנוירואתולוגיה ובאגודה הבינלאומית לכימיה פיזיקה. מחקריו עוסקים באורגניזם החי בכל הרמות – מהאורגניזם השלם ועד לחלבון ולגן, מאקולוגיה והתנהגות בעלי חיים ועד להתארגנות והתפתחות מעגלים עצביים. פרופ' אילי פעיל בקידום השימוש במודלים של חסרי חוליות במחקר הניורוביולוגי בישראל. הוא פרסם עד היום יותר מ-50 מאמרים בכתבי-עת מדעיים מובילים בעולם.



# במה דומה המוח האנושי למחשב

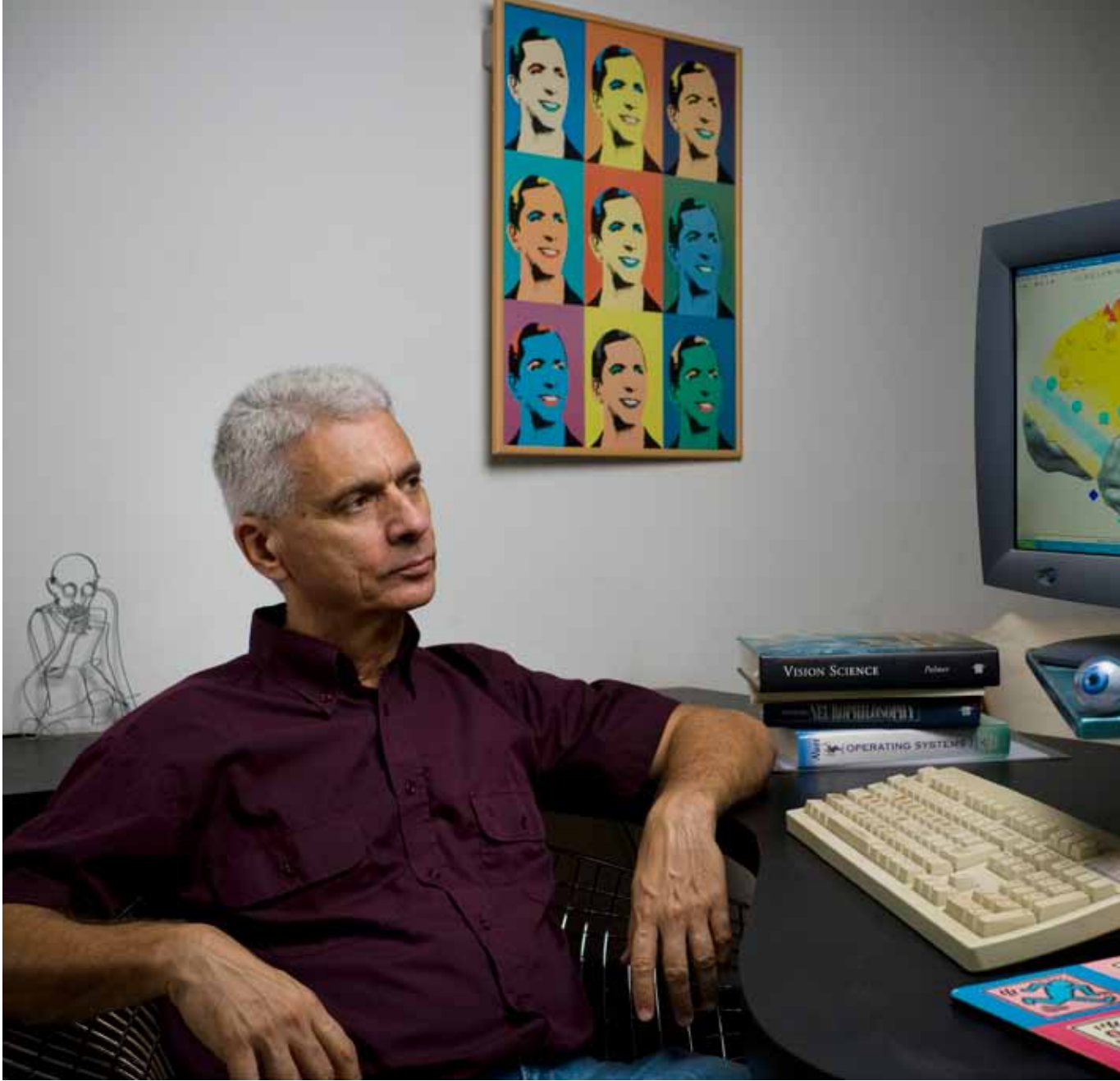
**קלט, עיבוד, פלט – זהו עקרון הפעולה העומד בבסיסה של פעולת המחשב, וזוהי גם התשתית לתפקודו של המוח. פרופ' חזי ישורון מבית הספר למדעי המחשב מסתמך על ההבנה הזאת כדי להשליך תובנות מן המחשב אל המוח, ולהבין יותר על שניהם**

אחד ממחקריו של פרופ' ישורון עוסק בחידת ההסוואה: כיצד יכולה מערכת לראייה מלאכותית להבחין בגוף תלת־ממדי על רקע דו־ממדי, וכיצד עושה זאת העין הטבעית? האם מיומנות זו עשויה לסייע למערכת תצפית ממוחשבת להבחין בחייל אויב שהסווה את עצמו בשטח? מצד שני, האם וכיצד היא מאפשרת לטורף לאתר את טרפו, שצויד על־ידי האבולוציה בצבעי הסוואה? פרופ' ישורון וצוותו פיתחו שיטה חישובית לזיהוי עצם תלת־ממדי בתוך תמונה, וגילו כי האלגוריתם המתמטי שפיתחו דומה דמיון מרתק למנגנון החישוב המוחי הקיים בטבע. יותר מכך, מתברר שיצורים רבים בטבע אף

מאפיינים את המוח החי. כמו המחשב, כך גם המוח – יצירת הפאר של הטבע – פועל כמערכת חישובית: בכל רגע ורגע, לאורך כל שנות חייו, קולט מוחנו גירויים, מעבד אותם בתהליכי חישוב וקידוד שעדיין אינם נהירים למדע, והופך אותם לתמונות וצלילים, תחושות ורגשות, מחשבות ותנועות מוטוריות. אנו, אנשי מדעי המחשב, מתעניינים במהות, ביכולות ובמגבלות של התהליך החישובי, המשותף למחשב ולמוח. שוב ושוב אנו שואלים: מה בכלל ניתן לחישוב, ובאיזה אופן? והתשובות מלמדות אותנו רבות על המערכת המלאכותית ועל המערכת הטבעית גם יחד.

**מ**סביר פרופ' ישורון: "השם 'מדעי המחשב' הוא שם מטעה. ייתכן שצריך היה לקרוא לתחום 'מדעי החישוב'. כי אנחנו, אנשי מדעי המחשב, איננו מתעניינים למעשה במחשב עצמו, אלא בעקרונות החישוביים שעליהם מושתתת פעולתו. המחשב הוא בעיקרו מערכת חישובית, שקולטת מידע, מעבדת אותו באמצעות חישובים מתמטיים, ופולטת את מסקנותיה. בכך הוא אינו שונה מהחשבונייה הפשוטה שהכירו סבינו, או מהמערכות המשוכללות להדהים שישמשו בעתיד את נינינו. ועל־פי תפיסת המדע המודרני, אותם עקרונות בדיוק





■ פרופ' חזי ישורון הוא חוקר בכיר בבית הספר למדעי המחשב באוניברסיטת תל־אביב. הוא כיהן כיו"ר האיגוד הישראלי לזיהוי תבניות, כחבר במועצת המנהלים של האיגוד הבינלאומי לזיהוי תבניות, וכיו"ר הוועדה הלאומית למו"פ בתקשוב. כמו כן, היה פרופסור אורח באוניברסיטאות מקגיל במונטריאול ובאוניברסיטת פריס.

לברר האם אפשר בדרך זו להבחין בין שתי הקבוצות, או במילים אחרות: האם הפעילות המוחית ברגע מסוים מעידה על פעולה מוטורית שבוצעה זמן־מה קודם לכן? ממצאי בדיקת ה־fMRI נותחו באמצעות אלגוריתמים מתמטיים שפותחו על־ידי פרופ' ישורון וצוותו – והחישוב הצליח לתת תשובה נכונה ביותר מ־90% מהמקרים. החוקרים מקווים להיעזר בעתיד בדמיון התפקודי שבין המוח למחשב, כדי לפתח מערכות ממוחשבות שימלאו את מקומן של מערכות טבעיות פגועות, כמו למשל מערכות ראייה מלאכותית, שיחליפו את העין, יתחברו ישירות למוח ויפקחו עיני עיוורים.

פיתחו מנגנוני הסוואת־נגד, כדי להתגבר על יכולת ההבחנה של הטורף, ואותה הסוואת־נגד בדיוק מצליחה לגבור גם על השיטה החישובית שפותחה במעבדה. במחקר אחר, חברו מדעני המחשב לצוות ממדעי המוח, ויישמו שיטות ניתוח חישוביות על ניסוי שבחן את מוח האדם. במסגרת המחקר, התבקשו שתי קבוצות של נבדקים לבצע שתי פעולות שונות. לדוגמה: קבוצה אחת קיבלה הנחיה לקחת ארנק המונח על שולחן, והקבוצה השנייה התבקשה להוציא את אותו ארנק מכיס של מעיל. שעה לאחר מכן נבחנה הפעילות המוחית של כל נבדק בהדמיית־fMRI, במטרה

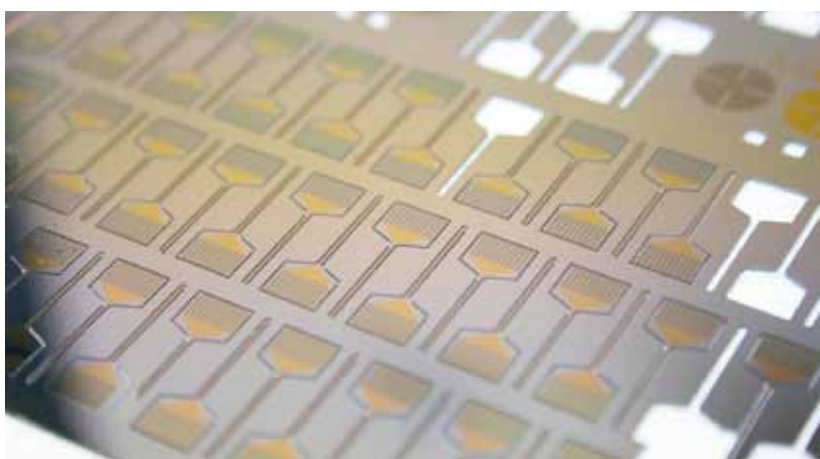
# האם שבבים סינתטיים ישקמו יכולות מוחיות שנפגעו

שבבים אלקטרוניים שיחוברו לקצות העצבים במוח עשויים לשמש בעתיד כתחליף אפקטיבי לאזורי מוח שנפגעו בשל זיקנה, מחלה או אירוע טראומטי. הטכנולוגיה החדשנית יושמה בהצלחה על-ידי פרופ' מתי מינץ מהמגמה לפסיכוביולוגיה בחוג לפסיכולוגיה, במחקר המגיע לסיומו בימים אלה. המחקר נערך בשיתוף עם שלושה חוקרים נוספים מאוניברסיטת תל-אביב: פרופ' יוסי שחם ופרופ' חגית מסר-ירון מהפקולטה להנדסה וד"ר מירה מרכוס-קליש מהמרכז לחיזוי טכנולוגי

אנשי רפואה ומחקר בכל העולם עוסקים היום רבות בשאלה: כיצד ניתן להשיב למוח

”

האנושי תפקודים שנפגעו או אבדו בעקבות שבץ מוחי, מחלה ניוונית, תאונה או פשוט בשל התהליך הטבעי של ההזדקנות? אומר פרופ' מינץ. "הגישות לאתגר רבות ושונות, חלקן תרופתיות, חלקן התנהגותיות, ואילו אנו מבקשים לנצל לעניין השיקום המוחי את הפוטנציאל העצום של הטכנולוגיה המודרנית: ליצור שבב אלקטרוני זעיר שיחובר ישירות למוח, יעקוף את האזור הפגוע, וימלא במקומו את הפונקציה שאבדה או נחלשה."



מערך אלקטרודות המתווך בין המוח לבין שבב אלקטרוני שמיועד להחליף אזור מוחי פגוע



החוקרים מאמינים, כי עבודתם פותחת דרך מבטיחה להתמודדות עם התוצאות הקשות של פגיעה מוחית לסוגיה, ולאישוש יכולות ותפקודים מוחיים שנפגעו.

■ **פרופ' מתי מינץ** הוא חוקר בכיר בתחום הפסיכוביולוגיה במחלקה לפסיכולוגיה של אוניברסיטת תל-אביב. הוא מתמחה בתחום של למידה מוטורית ורגשית, וערך מחקרים במעבדות מובילות של חקר המוח באירופה ובארה"ב.

אחר־כך בנו תוכנת סימולציה, שמעתיקה בדיוק מרבי את הפונקציה המוחית, והעבירו את התוכנה לשבב אלקטרוני סינתטי. הם הרדימו את האזור במוח החולדה, וחיברו את השבב באמצעות אלקטרודות לכניסות וליציאות העצביות של האזור. בדרך זו נוצר מעקף סביב האזור המורדם: השבב קיבל את המידע הרלוונטי מן המוח דרך הכניסות (קלט), עיבד אותו כפי שעשה קודם לכן האזור המוחי הביולוגי, והחזיר את ההוראה המתאימה למוח דרך היציאות (פלט). והתוצאה: תנועת המצמוץ הנלמדת התאוששה, והחולדה ביצעה אותו באופן תקין – באמצעות השבב הסינתטי בלבד!

במחקר בן שבע שנים, המסתיים בימים אלה, עלה בידי פרופ' מינץ ועמיתיו הראות, כי הרעיון המהפכני הזה ניתן ליישום בחולדות מעבדה. החוקרים בחרו להתמקד באזור מצומצם מאוד של המוח הקטן, בחלק האחורי של המוח – אזור האחראי על למידה מוטורית, ובאופן ספציפי על לימוד תזמון התנועות. הפונקציה המוחית הספציפית שנבדקה הייתה: לימוד תזמון של מצמוץ הגנתי מול משבי אוויר.

בשלב הראשון, למדו המדענים כל פרט במבנה ובפעילות של האזור הנבחר במוח בריא – אותה מערכת ביולוגית מתוחכמת, שפותחה ושוכללה במיליוני שנות אבולוציה.



במתח החשמלי. מוטציות ופגיעות אחרות, שמשבשות את פעולת התעלות, עלולות לגרום לכאב נוירופאתי, לאפילפסיה או לתופעה הנקראת מיוקמיה – התכווצות מתמדת של שרירים בגפיים, וייתכן שהן מעורבות גם בסכיזופרניה. במעבדה שלי אנחנו מתמקדים בעיקר בחקר תעלות האשלגן – תעלות יוניות שמאפשרות מעבר של יוני אשלגן.”

אחד המחקרים של פרופ' אטלי וצוותו עוסק במוטציות ממשפחת *KCNQ*, שמדכאות את פעילותן של תעלות האשלגן, בעיקר

תאי העצב במוח מתקשרים ביניהם באמצעות אותות חשמליים, הנישאים על ידי יונים של חומרים כימיים שונים. היונים יוצאים מהתא ונכנסים אליו דרך מבני חלבונים שמכונים תעלות יונים, הממוקמים בקרום התא, מסביר פרופ' אטלי. "יש סוגים מגוונים של תעלות יונים, המותאמים למעבר יונים של חומרים כימיים שונים – תעלות אשלגן, תעלות נתרן, תעלות סידן ועוד; והתעלות, שהן תלויות מתח, נפתחות ונסגרות בתגובה לשינויים

”

# על כאב תמידי, אפילפסיה, סכיזופרניה ותעלות אשלגן

לרפואה המודרנית אין כיום מענה לכאב נורופאתי – כאב מתמיד, בעוצמה גבוהה מאוד, הנובע מפגיעה ישירה בעצב. במקרים רבים, אפילו טיפול במורפיום אינו משכך את הכאב, והסבל נמשך ללא הפוגה או תקווה להקלה. מחקריו של פרופ' ברנרד אטלי, מהמחלקה לפיזיולוגיה ופרמקולוגיה בבית הספר לרפואה, עשויים לשמש תשתית לפיתוח תרופות יעילות למצב זה, וגם למחלות קשות אחרות שמקורן במוח – כמו אפילפסיה וסכיזופרניה



■ פרופ' ברנרד אטלי הוא פרופסור מן המניין במחלקה לפיזיולוגיה בבית הספר לרפואה של אוניברסיטת תל-אביב. הוא פרסם יותר מ-80 מאמרים בכתבי-עת מדעיים מהמובילים בעולם, וזכה בפרסים שונים על מחקריו, ביניהם פרס מטעם הקרן הישראלית לחקר הסרטן ופרס שטאכר של אוניברסיטת תל-אביב.

מבטיחות: הטיפול הניסיוני הצליח למנוע התקפים אפילפטיים והתקפים של כאב נורופאתי באופן ממוקד וסלקטיבי, עם תופעות לוואי מינימאליות. חברה מסחרית, שהוקמה במיוחד למטרה זו, מקדמת כעת את הפרויקט, על מנת להגיע לשלב של ניסויים קליניים. בינתיים, חוקרים במעבדה ממשיכים במלאכתם: כעת הם מנסים ליישם את השיטה על עוברי חולדות המצויים עדיין ברחם אימם, ובודקים האם ניתן בדרך זו למנוע התפתחות עתידית של סכיזופרניה – אצל מי שמועד מלידה ללקות במחלה.

באזורי ההיפוקמפוס וקליפת המוח, וגורמות לפרכוסים ולכאב נורופאתי. החוקרים משלבים כלים ומדדים ביופיזיקליים, ביוכימיים ומולקולאריים, כדי לאפיין תפקוד תקין של התעלות, ומנסים לתקן את הפגמים באמצעות נגזרות – מולקולות קטנות שמחזקות את פעילותן של תעלות האשלגן הפגועות. טכניקת הנגזרות החדשנית יושמה במחקר משותף עם פרופ' אינה וינר מהמחלקה לפסיכולוגיה. המדענים בחנו את השפעתה על אזור ההיפוקמפוס במוחן של חולדות מודל לסכיזופרניה, והתוצאות



מולקולארית, שואף פרופ' דסקל ליישם את הידע והניסיון שצבר על תחום מורכב במיוחד: שפת התקשורת החשמלית בין תאי העצב במוח, המשתייכים אף הם לקטגוריית התאים האקסיטביליים. בעיקר מתמקדת עבודתו במנגנונים המעוררים או, לחלופין, מדכאים פעילות חשמלית, המורכבים משני גורמים מרכזיים: מוליכים עצביים (נוירורטנסמיטורים) – חומרים כימיים המופרשים על ידי תא אחד ומעבירים את המסר החשמלי לתא הסמוך לו; ותעלות יוניות – חלבונים בקרום התא שקולטים את המסר מהמוליך העצבי, ויוצרים שינוי

המדעית של בנה. "לאורך כל חיי המקצועיים אני עוסק במחקר בסיסי" הוא אומר. "כמו כל פירמידה, גם המחקר הרפואי זקוק לבסיס רחב ואיתן – ואני משתדל להניח עבורו את היסודות האלה, ולספק למפתחי תרופות תשתית מדעית מוצקה. אני מאמין בכל לבי, שרק הבנה ברמה הבסיסית ביותר – של המנגנונים המולקולאריים המניעים, מצד אחד, תהליכים תקינים בגוף, ומצד שני, מחלות שמשבשות אותם – מאפשרת לנו לפתח תרופות יעילות וממוקדות, ולהביא מזור לחולים." כיום, במעבדתו שבמחלקה לנוירוביולוגיה

המחקר המולקולארי הבסיסי של פרופ' דסקל נשא פרי, ותרם תרומה משמעותית להתפתחותו של תחום רפואי חדשני הקרוי קרדיולוגיה מולקולארית. הוא חקר חלבונים הקרויים תעלות יוניות, בהם תעלות סידן ו-GIRK, המשתתפים ביצירת האותות החשמליים בתא; גילה את הגנים המקודדים את החלבונים ומוטציות המשבשות את פעילותו; ואף הצליח לשבט את הגן התקין של GIRK כבסיס לפיתוח תרופה. וכך, כעבור שנים, התגשם חלמו, ואימו זכתה ליהנות מתרופות מתקדמות שפותחו על סמך עבודתו

# מתח גבוה

## פענוח הפעילות החשמלית בתאי העצב במוח

**כשפרופ' נתן דסקל היה חוקר צעיר, בראשית דרכו המדעית, לקתה אימו בלחץ דם גבוה. ככל בן אוהב, הוא רצה מאוד לעזור, ובחר בדרך מיוחדת משלו: הוא החל לחקור מנגנוני פעולה של תאים המגיבים לשינויים במתח השמלי – או בשמם המדעי, תאים אקסיטביליים. ייתכן, כך קיווה המדען, כי הבנת התהליכים המולקולאריים הללו, המפעילים, בין השאר, את שרירי הלב, תניב תובנות גם לגבי מנגנונים המשבשים פעולה חיונית זו – ומכאן יצמח מרפא למחלתה של אימו**

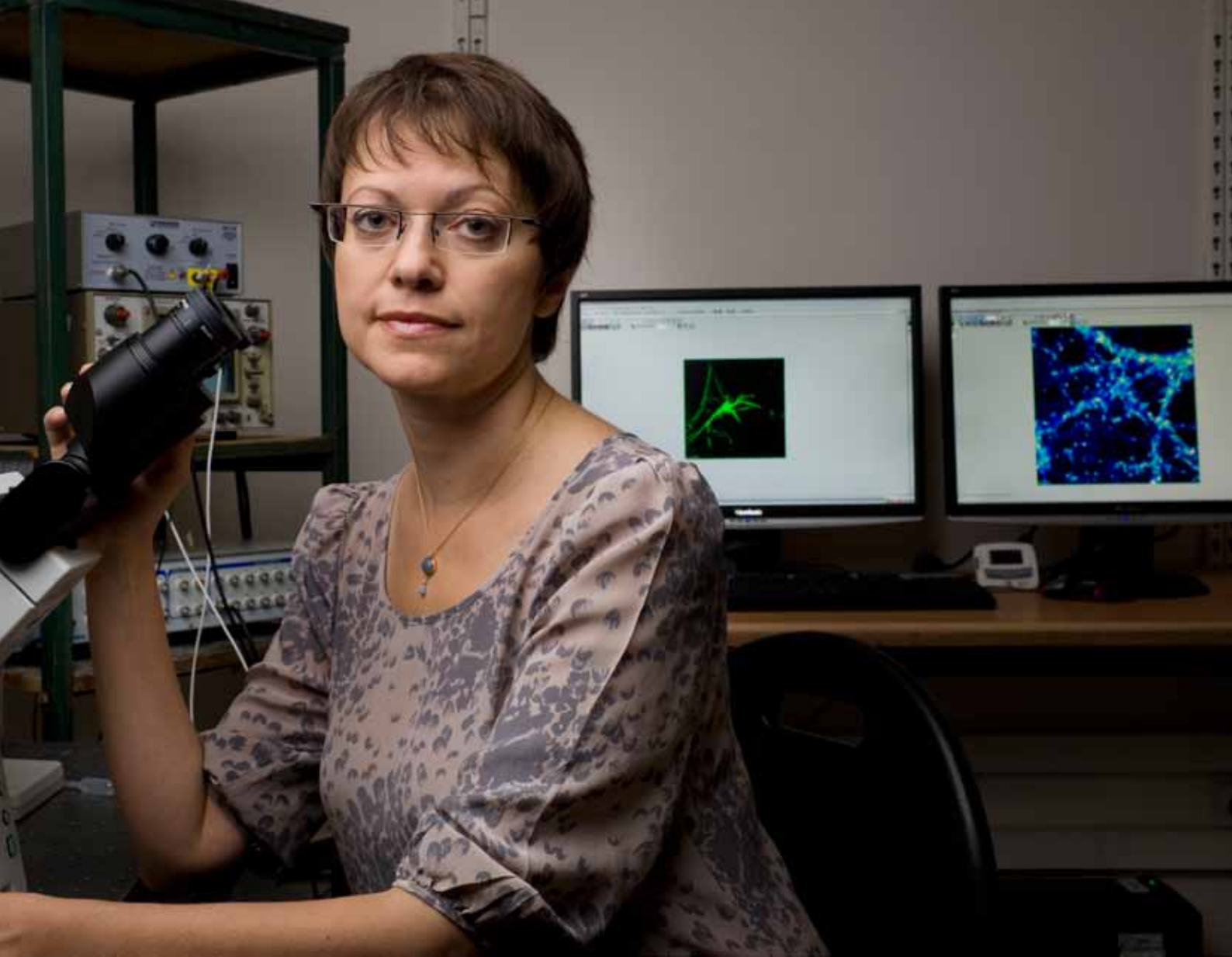


במתח החשמלי של התא.

כך, לדוגמה, נחקרות במעבדה תופעות של זיכרון ברמה התאית ומחיקתו. ידוע שאירוע חיכוני רבי-עוצמה גורם לעלייה רגעית בהפרשתו של מוליך עצבי לאורך מסלול מסוים במוח, והדבר מביא להגברת העוצמה והתדר של הפעילות החשמלית בתאי העצב. התהליך, שנמשך שניות ספורות בלבד, נרשם בזיכרון התא, ומעתה והלאה, כל המסרים במסלול זה יועברו בעוצמה מוגברת. מנגד, בוחן צוות החוקרים מנגנונים מדכאי פעילות, המביאים ליירידה ברמת הפעילות החשמלית ואף למחיקת זיכרונות שאין בהם

עוד צורך (או, במילים אחרות, מנגנוני שכחה), הנגרמים על-ידי מוליכים עצביים מעכבים. מסכם פרופ' דסקל: "פענוח מנגנוני התקשורת החשמלית במוח עשוי, בעתיד, לשמש בסיס לפיתוח תרופות יעילות למחלות נוירולוגיות כמו אפילפסיה, מחלות ניווניות כמו אלצהיימר ופרקינסון, מחלות נפש כמו הפרעה דו-קוטבית וסכיזופרניה, וגם תופעות כמו אוטיזם ורגישות-יתר לאלכוהוליים והתמכרויות אחרות. עם זאת, המוח הוא מערכת מורכבת ביותר – יותר מכל מערכת אחרת בגוף האדם, והדרך להבנה עמוקה של פעילותו עודנה ארוכה עד מאוד."

■ **פרופ' נתן דסקל** הוא ראש מעבדה במחלקה לנוירוביולוגיה מולקולארית באוניברסיטת תל-אביב. הוא תרם תרומה משמעותית לפיתוח תחומי הנוירוביולוגיה המולקולארית והקרדיולוגיה המולקולארית, ולגילוי חלבונים ומנגנונים תאיים המעורבים במחלות תורשתיות. מחקריו מתפרסמים בכתבי-עת מדעיים מובילים כבר יותר מ-25 שנה.

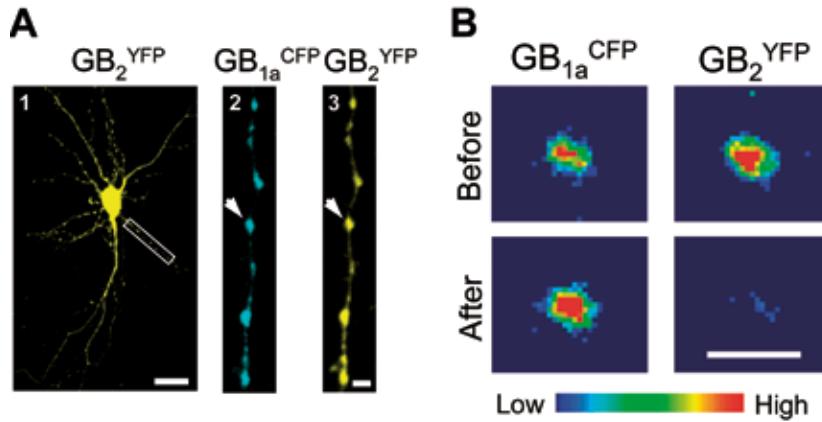


” המפתח לתהליכים תקינים של זיכרון ולמידה מצוי בסינפסות – האזורים במוח המקשרים בין תאי העצב, ואחראים על העברת מידע מתא עצב אחד למשנהו, מסבירה ד”ר סלוצקי. “ליתר דיוק, המפתח נמצא בפעילות הרקע המתמשכת – זו הפעילות המתקיימת בסינפסה החיה גם בשעת מנוחה. רמה אופטימלית של פעילות רקע שומרת על הגמישות הסינפטית, שהיא הכרחית לתקינותם של הזיכרון והלמידה. גילינו שעלייה בפעילות הרקע היא הגורם הקריטי לשיבושים בתהליכי הזיכרון והלמידה בשלבים מוקדמים של מחלת האלצהיימר.”

## כיצד אנו לומדים איך אנחנו זוכרים

**מחקרים שנערכו במעבדתה של ד”ר אינה סלוצקי, ראש הקבוצה לחקר הפלסטיות הסינפטית בפקולטה לרפואה ע”ש סאקלר, מאירים באור חדש את הסוגיה המרתקת של מנגנוני למידה וזיכרון במוח**





מידות של אינטראקציות בין חלבונים בסינפסה בודדת בשיטות ספקטרוסקופיות

ועוד חידוש ממעבדתה של ד"ר סלוצקי, בשיתוף עם קבוצת מחקר בינלאומית: רמת יוני המגנזיום במוח חיונית לתהליכי הזיכרון והלמידה. החוקרים גילו, כי עלייה ברמת המגנזיום במוח הובילה לשיפור בזיכרון המרחבי והאסוציאטיבי, לעלייה בגמישות הסינפטית ולגידול משמעותי במספר הסינפסות בהיפוקמפוס. חשוב לציין, שמגנזיום שיפר זיכרון ותפקוד סינפטי הן בחולדות צעירות והן בחולדות מבוגרות. תגליתיה המגוונות של ד"ר סלוצקי תורמות תרומה משמעותית למחקר המדעי על מגנזיום הזיכרון והלמידה, ועשויות לשמש בסיס לפיתוח תרופות עתידיות, שיחזקו את כושר הזיכרון, ואף ייתנו מענה למחלות ניווניות כמו מחלת האלצהיימר.

■ **ד"ר אינה סלוצקי** היא ראש הקבוצה לחקר הפלסטיות הסינפטית בפקולטה לרפואה של אוניברסיטת תל אביב. היא זכתה בפרסים בינלאומיים יוקרתיים, ביניהם פרס שירצקי על חדשנות במדעי המוח לשנת 2011, פרס ברנד כץ במדעי המוח לשנת 2010, פרס החוקר הצעיר של איגוד האלצהיימר העולמי לשנת 2010, ופרס האגודה האמריקאית לחקר ההזדקנות לחוקר חדש של מחלת האלצהיימר לשנת 2008. מחקרית התפרסמו בכתבי עת מובילים בתחום מדעי המוח, ביניהם *Neuron* ו-*Neuroscience Nature*.

עצביות תקינות במוח. יתרה מכך, חסרונו פוגע בתהליכים אלה ממש כמו הכמות העודפת האופיינית לאלצהיימר.

במחקר אחר יישמה קבוצתה של ד"ר סלוצקי טכנולוגיה פורצת דרך, המהווה מהפכה של ממש בחקר המוח. מדובר בשיטות מתחומי ההדמיה והננסקופיה, שאפשרו לצוות המעבדה לצפות לראשונה בפעילות המוחית ברמה של סינפסות בודדות של תא עצב חי. המדענים בחנו שינויי מבנה המתרחשים בחלבוני האיתות המווסתים פעילות סינפטית, ובעזרת הטכנולוגיה החדשנית הצליחו למדוד שינויים של ננומטרים בודדים. היכולת המהפכנית שימשה אותם בבדיקת תופעה המכונה 'שונות סינפטית' – הבדלים בעוצמת הפעילות בין הסינפסות שונות, המהווים גורם מכריע בתהליכי קידוד ועיבוד מידע. הבדיקה ברזולוציה כה גבוהה חשפה, כי המחולל העיקרי של השונות הוא GABA, מוליך עצבי נפוץ ביותר, שתפקידו לרסן את הפעילות הסינפטית. מתברר, כי ריכוז ה-GABA בסביבתה של כל סינפסה משפיע, דרך חלבוני האיתות, על כמות המוליך העצבי המשתחררת מן הסינפסה ומועברת לתא העצב הקרוב – וקובע בכך את עוצמת הקשר והתקשורת בין תאי עצב סמוכים. וגם כאן, ממש כמו במקרה של בטא-עמילואיד, המפתח לפעילות תקינה מצוי בכמות נכונה: רמה אופטימלית של GABA היא שמאפשרת לרשתות סינפטיות לבצע את תפקידן באופן מיטבי.

באחד ממחקריה בחנה המדענית את תפקידו של החלבון בטא-עמילואיד שהצטבר במוח מוכרת כמאפיין מרכזי של מחלת האלצהיימר. חוקרים רבים בעולם שואפים היום לפתח תרופות שחוסמות או משמידות את החלבון הנחשב לרעיל, אך העבודה של ד"ר סלוצקי וקבוצתה מוכיחה כי זו תהיה טעות קריטית. במסגרת המחקר, גידלו החוקרת וצוותה רשתות עצביות מתוך היפוקמפוס של עכברים – אותו אזור במוח האחראי על תהליכי זיכרון ולמידה – ובחנו את המתרחש בסינפסות. הם גילו כי בטא-עמילואיד, המופרש ברמה מסוימת גם מסינפסות בריאות, ממלא תפקיד חיוני בוויסות תהליכי העברת המידע ברשתות



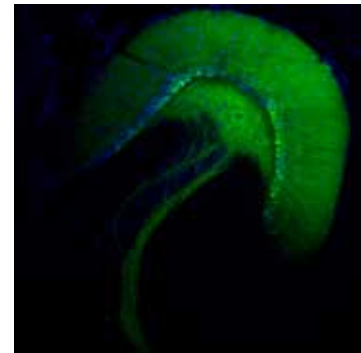
# האם ניתן להשפיע על תהליכי למידה וזיכרון

מה הקשר בין בוטוקס לאלצהיימר? התשובה, כך מתברר, טמונה בסינפסה – אותו אזור בקצה תא העצב, המקשר בינו לבין התא הסמוך אליו – תא עצב נוסף או תא שריר. בשעה שפגיעה בפעולת הסינפסות במוח יכולה לגרום למחלת אלצהיימר, הרי ששיתוק מכוון של סינפסות המתחברות לשרירי הפנים יכול להעלים קמטים... במעבדתו של פרופ' אורי אשרי במחלקה לנוירוביולוגיה חוקרים את התהליכים הבסיסיים המתרחשים בסינפסות, במטרה למצוא מענה לתופעות הזיקנה, מחלת האלצהיימר ופגיעות בתפקודי הזיכרון והלמידה

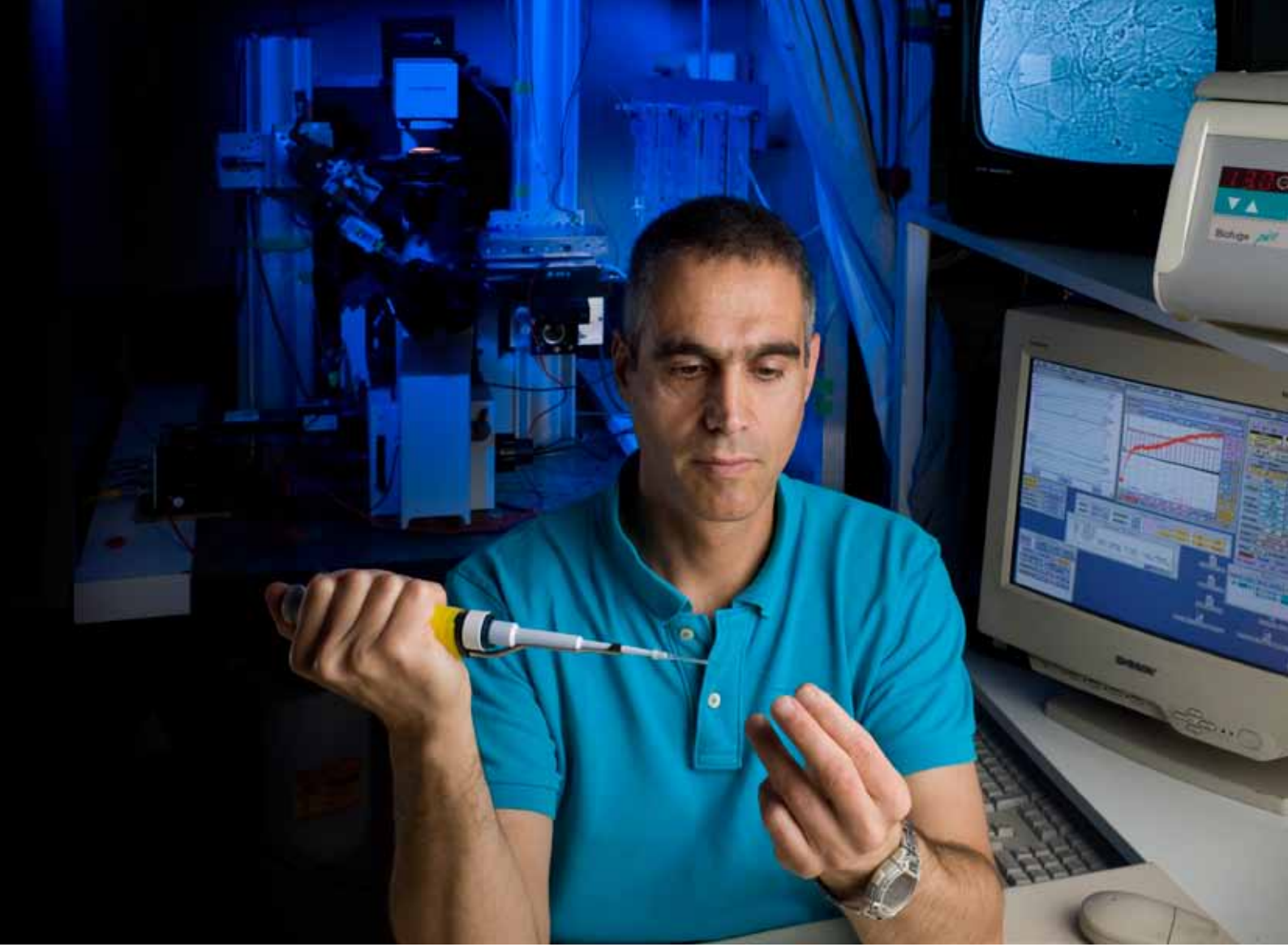
ממוחשבות, כדי לבחון את דרכי הפעולה והתכונות הפיזיקליות של מולקולות החלבונים: כיצד הם נעים, איך משתנה צורתם, איך הם מתקשרים עם חלבונים אחרים, ועוד. כך, על מסך המחשב, היא יכולה לעקוב אחר תהליכים המתרחשים ברמה הננומטרית, שלא ניתן לראותם אפילו במיקרוסקופ רב־עוצמה. המידע הנצבר בדרך זו מסייע לבניית מודלים המנבאים את תפקודן של סינפסות תקינות, מצד אחד, ופגועות, מצד שני.

כך, למשל, ניתן לצפות על מסך המחשב באינטראקציה בין חלבון בצורת קשת המכונה Munc18 לבין החלבון סינטקסין, שנחשב לגורם מרכזי בתהליכי ההולכה העצבית. ידוע שמוטציה ב־Munc18 גורמת להפסקת התקשורת בין שני החלבונים, והמודל הממוחשב מראה בדיוק מה קורה: במצב

בסינפסות יש שלפוחיות המכונות וזיקולות, המלאות בחומר כימי המשמש כמוליך עצבי, ומעביר מסרים מתא אחד למשנהו, "מסביר פרופ' אשרי. "בתהליך העברת המסרים, מתאחה הקרום הפנימי של הוויזיקולה עם קרום התא, הקרום נפתח, והמוליך עובר לתא הסמוך ומשפיע על פעילותו – כלומר, מפעיל אותו או מפסיק את פעולתו. לתהליך הקריטי של איחוי השלפוחית עם קרום התא שותפים חלבונים רבים. שלושה מהם מתחברים ביניהם ומספקים את האנרגיה הדרושה לאיחוי. מוטציה או פגיעה אחרת באחד משלושת החלבונים האלה עוצרת את התהליך כולו – ועל כך, למעשה, מבוסס הטיפול בבוטוקס." באחד הפרויקטים המתבצעים במעבדה, נעזרת הדוקטורנטית דנה בראון בסימולציות



החלבון טומוזין (בצבע ירוק) שיפר יכולת למידה וזיכרון אצל עכברים



ויכולים לסייע בפענוח המנגנונים הגורמים למחלת האלצהיימר ולפגיעות אחרות בתפקודי למידה וזיכרון. הממצאים החשובים עשויים לשמש בסיס לפיתוחן של תרופות יעילות בעתיד.

■ **פרופ' אורי אשרי** הוא ראש המחלקה לניורוביולוגיה, ומרכז את תוכנית הדוקטורט במדעי המוח מטעם הפקולטה למדעי החיים באוניברסיטת תל-אביב. מחקריו, העוסקים בסוגיות שניצבות בחזית המחקר העולמי, התפרסמו בעשרות מאמרים בספרות מדעית מובילה, וזיכו אותו במספר פרסים, ביניהם פרס ברנרד כץ למדעי המוח. שמו נכלל מספר פעמים ברשימת המרצים המצטיינים של הפקולטה למדעי החיים.

האזור במוח האחראי על למידה וזיכרון, שהוא אחד הראשונים להיפגע בתהליכים כמו אלצהיימר – העלתה הגברה ברורה של התקשורת הבין-תאית (ההעברה הסינפטית) בעכברים שגדלו בסביבה המועשרת.

במחקר נוסף בחן ברק חלבון סינפטי בשם טומוזין, הגורם לעיכוב בהעברה הסינפטית בין תאי עצב. במסגרת הפרויקט, שנערך בשיתוף עם מעבדה ב־NIH (National Institutes of Health) שבארה"ב, הוזרק טומוזין באופן נקודתי לאזור ההיפוקמפוס במוחם של עכברים – והתברר שיכולות הלמידה והזיכרון שלהם השתפרו במידה משמעותית, על-פי מגוון מבחנים התנהגותיים.

המחקרים המגוונים הנערכים במעבדתו של פרופ' אשרי מאירים את פעילות החלבונים בסינפסות מנקודות מבט שונות,

תקין חודר הסינפסין לתוך החלל משני צדי הקשת של מולקולת ה־Munc18, אך המוטציה משנה את צורת החלבון, ושני צדי הקשת נסגרים – וחוסמים את כניסת הסינפסין. בניסוי מסוג אחר לגמרי, ביקש הדוקטורנט בועז ברק לבדוק האם סביבה מועשרת ופעילות מנטלית מוגברת – כמו קריאת ספרים, פתרון תשבצים וכדומה – דוחות את התפתחותה של מחלת האלצהיימר, וכיצד מתבטאים התהליכים הללו ברמת הסינפסות במוח. לשם כך הוא עשה שימוש במודל של עכברים: קבוצה אחת של עכברים גדלה במשך חודשיים בכלובים גדולים, המצוידים בגלגלות ריצה, תעלות ומשחקים שגורמים לגירוי של חושים שונים; וקבוצת ביקורת גדלה במקביל בכלוב פשוט, ללא כל גירוי. התבוננות ברזולוציה גבוהה מאוד בהיפוקמפוס של העכברים –



## השעון הביולוגי

"סיבוביו של כדור הארץ סביב צירו וסביב השמש גורמים להשתנות מחזורית וקבועה של הסביבה הביטטית שונים, כמו למשל רמת תאורה, טמפרטורה, קרינה ולחות," מסבירה פרופ' קרונפלד-שור. "רוב בעלי החיים, כולל האדם, פיתחו העדפה לפאזה אחת של היממה – יום או לילה – והם בעלי תכונות מתאימות לפעילות בשעות אלו: לדוגמה, ראיית צבע בפעילי יום וחוש ריח מפותח בפעילי הלילה. בנוסף, גופנו משתנה בהתאם לשעה ביממה במגוון היבטים: מדדים פיזיולוגיים כמו מטבוליזם, קצב לב ולחץ דם, לצד תפקודים קוגניטיביים כמו מהירות תגובה, זיכרון וחרדה, ואפילו ביטוי מחזורי של כ-15% מהגנים שבגופנו. מחזורים אלו אינם תהליכים

פאסיביים התלויים בסביבה, אלא מבוקרים על-ידי שעון פנימי שנמצא בגרעינים במוח, הנקראים 'השעון הביולוגי'. פגיעה בתפקוד השעון הביולוגי או פעילות בניגוד לשעון, כמו למשל במצב של יעפת (ג'ט לג) ועבודה במשמרות, מביאה לפתולוגיות שונות בחיות מודל ובבני אדם, ביניהן נדודי שינה, סרטן, בעיות לב, השמנה, סוכרת ואף דיכאון."

### פעילות יומית

כדי לרדת לעומקן של תופעות אלה, עורכת פרופ' קרונפלד-שור מחקרים השוואתיים בין בעלי חיים ליליים לבין בעלי חיים יומיים – שעמם נמנה האדם. לדבריה, מרבית היונקים, בניגוד לאדם, פעילים בלילה. זאת מכיוון שהאב הקדמון ממנו התפתחו היונקים היה אוכל חרקים קטן

בעידן הדינוזאורים, שעבר לפעילות לילית דווקא מפני שהדינוזאורים היו פעילים ביום. הלילה, שהיה פנוי מתחרות, איפשר באותו זמן התפתחות של מיני יונקים רבים פעילי לילה, אך בעידנים מאוחרים יותר עברו מינים רבים, ובהם האדם, לפעילות יומית. מדענים החוקרים את השעון הביולוגי הביאו בעשור האחרון להתקדמות אדירה בהבנת מנגנון הפעולה שלו – ועם זאת, טרם פוענח ההבדל בין השעון הביולוגי של בעלי חיים הפעילים ביום לבין זה של אחרים הפעילים בלילה. הכרת המנגנון הקובע את שעות הפעילות עשויה להביא לפריצות דרך משמעותיות במחקר הביורפואי.

### מנגנון שיוצר דיכאון

לאור הבנות אלה, בחנה המדענית באחד

# מה הקשר בין דיכאון לבין השעון הביולוגי



פסמון – מכרסם יומי שחי במדבריות בישראל

**בני אדם פעילים ביום. עובדה בסיסית זו אינה מונעת עלידי תנאי הסביבה בלבד, אלא עלידי האינטראקציה בינם לבין שעון פנימי הנמצא במוח. באופן מפתיע, המדע טרם חשף את המנגנון הקובע כי מינים מסוימים יהיו פעילים ביום, בעוד מינים אחרים פעילים בלילה. החוקרים במעבדתה של פרופ' נגה קרונפלד-שור במחלקה לזואולוגיה מוסיפים נדבך בהבנת פעולתם של המנגנונים האחראים לשעות הפעילות מחד גיסא, ולשיבושים המתחוללים בהם, מאידך גיסא**

■ **פרופ' נגה קרונפלד-שור** היא ראש המעבדה לפיזיולוגיה אקולוגית ואבולוציונית, ומנהלת אקדמית של הגן למחקר זואולוגי באוניברסיטת תל-אביב. בשנת 2001 זכתה במלגת אלון למדענים צעירים מצטיינים. עד היום פרסמה יותר מ-60 מאמרים בכתבי-עת מדעיים מובילים, ביניהם: *Annual Review of Ecology Evolution and Systematics*; *American Journal of Physiology*; *Journal of Biological Rhythms* ו-עבודותיה צוטטו בספרות המקצועית יותר מ-700 פעמים.

ואכן, חשיפת פסמונים לשעות אור מועטות מדי יום גרמה להם להתנהג בצורה המקבילה לדיכאון עונתי אצל בני אדם: הימנעות מאינטראקציות חברתיות, חרדה, היעדר תעוזה ונחישות וכו'. כמו כן, התברר שהזרקת מלטונין – הורמון מרכזי בשעון הביולוגי, המופרש במהלך הלילה בחיות יומיות ולילות, ומשך הפרשתו מוגבר במהלך החורף – מביאה אף היא להתנהגות דמוית דיכאון בפסמונים. ניסויים נוספים הראו, כי השפעתם של תרופות וטיפולים שונים, הידועים כיעילים לטיפול בדיכאון באדם, יעילים גם בפסמונים. תוצאות אלו מוכיחות, כי השימוש בחיית מודל יומית אכן יכול לתרום לחקר המנגנון של מחלת הדיכאון. המשך המחקר עשוי לשמש כתשתית לפיתוח תרופות מבוססות מנגנון, שיקלו על סבלם של מיליוני בני אדם בכל העולם.

ממחקרה – בשיתוף עם פרופ' חיים עינת מאוניברסיטת מינסוטה בארה"ב – את הקשר בין השעון הביולוגי לבין אחת הפתולוגיות הקשורות לשיבושו – הדיכאון. אף שהקשר עצמו ידוע זה מכבר, הרי שהמנגנון העומד בבסיס המחלה, והקשר שלה לשעון הביולוגי, עדיין אינם ידועים, ואף התרופות לדיכאון פותחו עד היום על בסיס של ניסוי וטעייה, ולא על סמך הבנה מנגנונית ברורה.

הנחת המחקר הראשונה הייתה, כי ייתכן שאחת הבעיות בפיתוח מודל מתאים לחקר הדיכאון היא השימוש בחיות מודל פעילות לילה – חולדות ועכברי מעבדה. לפיכך, בחרו החוקרים לעבוד עם מכרסם ישראלי יומי הקרוי פסמון, שהוא חיה יומית כמו האדם. עבודתם התמקדה, ראשית כול, בתופעת הדיכאון העונתי, הנובעת ככל הנראה מחשיפה למיעוט שעות אור בחורף.



## החוקרים המשתתפים בחוברת

### **פרופ' אמיר איילי**

טלפון: 03-6409820  
ayali@post.tau.ac.il

### **פרופ' חזי ישורון**

טלפון: 03-6409638  
Hezy@post.tau.ac.il

### **פרופ' מתי מינץ**

טלפון: 03-6408625  
mintz@post.tau.ac.il

### **פרופ' ברנרד אטלי**

טלפון: 03-6405116  
battali@post.tau.ac.il

### **פרופ' נתן דסקל**

טלפון: 03-6405743  
dascaln@post.tau.ac.il

### **פרופ' אינה סלוצקי**

טלפון: 03-6406021  
islutsky@post.tau.ac.il

### **פרופ' אורי אשרי**

טלפון: 03-6409827  
uriashery@gmail.com

### **פרופ' נגה קרונפלד-שור**

טלפון: 03-6405740  
NogaKS@tauex.tau.ac.il

### **פרופ' דני אופן**

טלפון: 03-9376130  
danioffen@gmail.com

### **פרופ' אינה וינר**

טלפון: 03-6408993  
weiner@post.tau.ac.il

### **פרופ' אילנה גוזס**

טלפון: 03-6407240  
igozes@post.tau.ac.il

### **פרופ' אודי גזית**

טלפון: 03-6409030  
ehudg@post.tau.ac.il

### **פרופ' אבי ויצמן**

טלפון: 03-9258290  
weizmana@gmail.com

### **פרופ' דני מיכאלסון**

טלפון: 03-6409624  
dmichael@post.tau.ac.il

### **פרופ' תלמה הנדלר**

טלפון: 03-6973953  
hendlert@gmail.com

### **פרופ' יניב אסף**

טלפון: 03-6407661  
assafyan@post.tau.ac.il

### **פרופ' גלית יובל**

טלפון: 03-6405474  
gality@post.tau.ac.il



