

# פריצת דרך ישראלית בתחום הטיפול בנפגעי חוט שדרה

## ד"ר ניסים פרץ וד"ר ליאור שאלתיאל



ד"ר ניסים פרץ

על רקמות שונות ולעודד התחדשות הרקמה פגועה. תאי הגזע שבמח העצם נחשבים ליציבים ואף לכאלה שאינם מעוררים גידולים סרטניים ברקמות השונות. לכן, נעשו בהם ניסיונות רבים במחקרים קליניים בבני אדם. פגיעות שונות, כגון - ניסיונות לשיקום פגיעות באיברים חיוניים, ואף שימוש טיפולי בהפרעות נוירולוגיות וניונוניות טופלו לאחר שנחקר ארוכות.

נכון להיום, על פי הנתונים של ארגון הבריאות העולמי, למעלה מ-3000 ניסויים קליניים בבני אדם מבוססים על שימוש בתאי גזע בוגרים, ורובם המכריע, ממח העצם.

לאחרונה, התחוללה מהפכה נוספת בהבנת תאי גזע ממח עצם בעקבות חקר חלקיקים המופרשים מתאי הגזע עצמם והשפעתם המיטיבה על מגוון מחלות ופגיעות. הסתבר לחוקרים שתאי הגזע, מפרישים לאורך זמן, גם לאחר שהם מושללים ברקמה אנושית, חלקיקים כדורים בגודל ננו-מטרי (כ-150 ננו-מטר בממוצע) אשר מכילות מידע ביולוגי חיוני המסייע לשיקום רקמות פגועות. החלקיקים



ד"ר ליאור שאלתיאל

העוברי והמוקדם שלאחר הלידה. ככל שמתקרבים לשלבי ההתפתחות הראשונים, כל תא בגוף יהיה תא גזע שיכול להתמייין למספר רב של רקמות. וככל שמתפתח העובר, כך מאבדים תאי הגזע את הפוטנציאל ההתמיינות שלהם והם מסוגלים להתמייין לפחות ופחות סוגי תאים.

לאחר שהתגלה הפוטנציאל של שימוש בתאי גזע לצרכים רפואיים, הנסיונות המדעיים הראשונים התמקדו בניסיונות להשתיל את תאי הגזע ברקמות פגועות על מנת שיתמיינו לתאים מהסוג שנפגע ויחליפו אותם בתאים חדשים ובריאים. משימה זו הסתברה כקשה במיוחד מסיבות מגוונות: התאים לא תמיד התמיינו כראוי ברקמה הפגועה לתאי היעד הרצויים וכן נוצרה סכנה שתאי הגזע יעודדו גידולים סרטניים ברקמה.

אולם, עם הניסיונות השונים הגיעה גם ההבנה שלתאי גזע מסוימים, למשל אלו המופקים ממקור מח העצם, יכולה להיות יכולת נוספת, מבורכת, מלבד התמיינות עצמית, למשל - היכולת להשפיע

לשיקום עצבים, בעיקר - חוט שדרה ופגיעות מוחיות, בעזרת תאי גזע.

פרופ' לבנברג 'הרימה את הכפפה', פתחה מעבדת מחקר לריפוי חוט שדרה, והתחילה במחקר אינטנסיבי, שמתמקד בשיקום חוט שדרה. המחקר מתבצע על חולדות שנפגעו, פגיעה מוחלטת (Complete Transection), בחוט שדרה, שנקטע באופן מלא.

לאחר השתלת פיגום שנבנה במדפסת תלת ממד, ומחקה מבנה של רקמת חוט שדרה, מועשר בתאי גזע, התחילו החולדות להשתמש בגפיים התחתונות, ורובן אף הצליחו ללכת, בצורה תקינה, כמעט כמו לפני הפגיעה.

המחקר של פרופ' לבנברג נעשה בשיתוף פעולה עם מעבדת המחקר של פרופ' דני אופן באוני' תל אביב.

המחקר שהשתמש בתאי גזע לריפוי חוט שדרה זכה להצלחה רבה. במהלך המחקר התברר שקיימת מיגבלה לטיפול בהשתלת תאי גזע בסמוך למועד הפגיעה. לכן, הוחלט במעבדות של פרופ' לבנברג ופרופ' אופן לפתח טיפול מציל חיים, -חוט שדרה ומוח, חדשני ומתקדם עוד יותר. המחקר גילה שימוש בחלקי התא הנקראים אקסוזומים, הניתנים לשאיפה לדרכי הנשימה של הפצועים, בסמוך למועד הפגיעה.

כאמור, גישה חדשה, שפותחה בשנים האחרונות ונמצאת בחית המוצ'פ, מבוססת על שימוש בתאי גזע לעידוד שיקומה של מערכת העצבים לאחר פגיעה. תאי גזע, הינם תאים אשר מסוגלים, בתנאים מסוימים, להתמייין ולהפוך לסוגים שונים של תאים אחרים בגוף, כולל תאי עצב. תאי הגזע נושאים את הפוטנציאל הביולוגי להתמייין לסוגי תאים רבים. חלקם יכולים להתמייין לתאי שריר, תאי שומן ותאי סחוס, ואחרים נושאים את הפוטנציאל להתמייין לתאי מוח, לב וכד.

היכולת של תאי הגזע להתמייין לסוגי תאים שונים נובעת מהמקור ההתפתחותי בגוף שלנו בשלב

לחמת "חרבות ברזל" שפרצה בבוקר יום שמחת תורה, תשפ"ד, בעקבות מתקפת פתע רצחנית רחבת היקף של ארגוני טרור אכזריים מרצועת עזה. למעלה מ-1200 אזרחים ישראלים חפים מפשע, חיילים, ושוטרים נרצחו באכזריות. אלפים נפצעו וניפגעו בגוף ובנפש. בעקבות התקפת הטרור של חמאס נכנסו חיילי צה"ל לרצועת עזה ללוחמה בגבורה רבה, בתנאי שטח קשים. בקרבות נהרגו ונפצעו חיילים רבים. במצבי לחימה כאלו, נפגעים לוחמים ולוחמות פגיעות קשות, כגון חבלות ראש, פגיעות חוט שדרה, פגיעות בעיניים ובעיצבי הפנים. פגיעות דומות ניתן לראות גם בנפגעי הטרור בתוך גבולות מדינת ישראל.

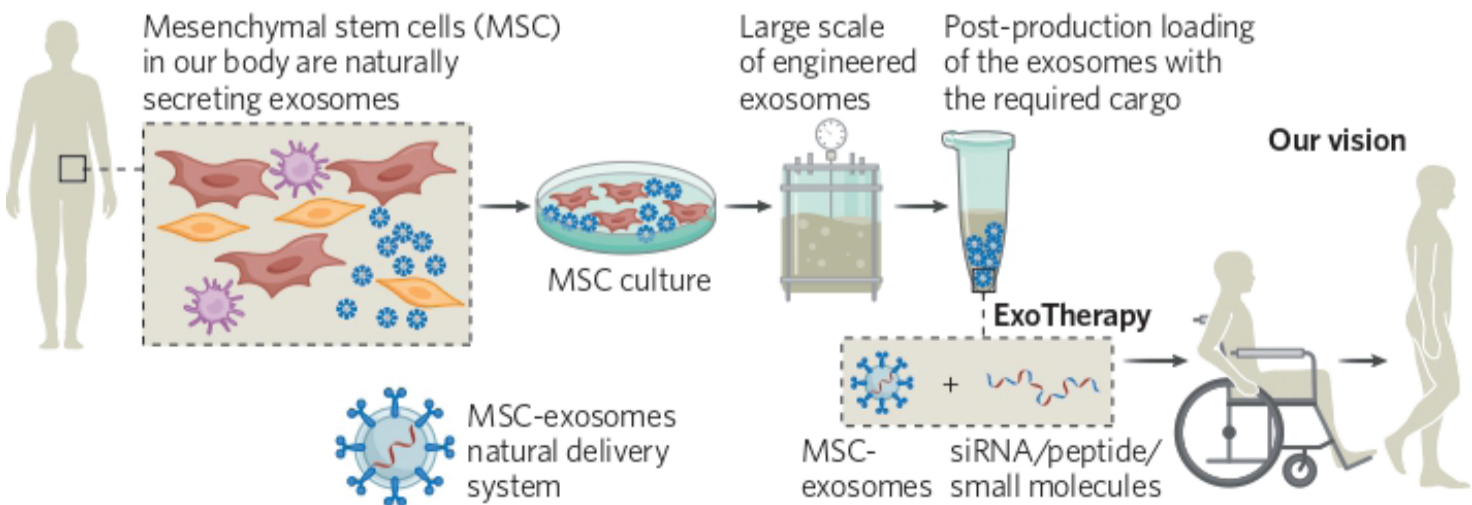
המשותף לסוגי הפגיעות הנזכרות לעיל, הוא נזקים קשים למערכת העצבים המרכזית וההיקפית. פגיעות שגורמות לנזקים שקשה מאוד לשקם ולעיתים קרובות גורמות לנכות לכל החיים.

פגיעות בחוט השדרה, הינן מורכבות מבחינה רפואית ומובילות באופן ישיר לפגיעה קשה באיכות החיים ולעיתים אף לעליית הסיכון בקיצור תוחלת החיים. פצועים הסובלים מפגיעות בחוט השדרה חווים אובדן חלקי או מלא של יכולות תנועה, תחושה, יכולת מוגבלת לביצוע פעולות בסיסיות בהפעלת איברים פנימיים, סבל מכאבים כרוניים ואף תחושה של כאבי פנטום (כאב נוירולוגי חזק המודגש דווקא באיבר הקטוע). כל אלו, מצטרפים לאובדן העצמאות והיכולות היום יומיות, עליה בסיכון לדיכאון קליני, לצד ירידה באיכות החיים ועלויות כבדות של התמיכה הרפואית והסיעודית המשמעותית מצד המשפחה, הקהילה והמדינה.

בנוסף לכך, פגיעות חוט שדרה משפיעות באופן דרמטי על התפקוד הסביבתי והמשפחתי של הפצוע, שמצריכות לעיתים התארגנות לוגיסטית והתגייסות כלכלית של המשפחה כולה. אובדן כושר עבודה ועצמאות של אחד מבני המשפחה עלול להוביל לירידה באיכות החיים ולמצוקה כלכלית של בני המשפחה הקרובה. בעוד חלק מפגיעות חוט השדרה ניתנות לשיפור חלקי מאד באמצעות הליך כירורגי ושיקומי המלווה בתרגול מוטורי ארוך ומייגע, חלק נרחב מהפגיעות אינן ניתנות לשיקום כלל והן גורמות לחוסר תפקודי תמידי. בהתבוננות כללית, על פי ארגון הבריאות העולמי (WHO), בין רבע לחצי מיליון בני אדם נפגעים בחוט השדרה, בכל שנה.

לפני כ-8 שנים הוקמה עמותת "קרן ישראל לרפואה ולנפגעי חוט שדרה". העמותה הוציאה קול קורא לאיתור מחקרים בתחום ריפוי פגיעות ופגיעות בחוט שדרה. כשהתברר שאין בארץ מחקר מתקדם לריפוי חוט שדרה, פנתה העמותה לפרופ' שולמית לבנברג, חוקרת ידועה בפקולטה להנדסה ביו-רפואית בטכניון. המעבדה של שולמית מתמחה בשחזור ובשיקום רקמה אנושית, כמו כלי דם וכד'. השיקום נעשה בעזרת השתלת 'פיגומים' פולימריים, באזור הפגוע, שמדמים רקמה אנושית, הפגומים מועשרים בתאי גזע.

הקרן הציעה לפרופ' לבנברג להקים 'מעבדה ייעודית';



מאקסוזומים לפלטפורמה טיפולית - הפלטפורמה הטכנולוגית של חברת NurExone Biologic. החברה פועלת לייצור בקנה מידה גדול של אקסוזומים תוך אפשרות להטעין בהם siRNA ספציפי כדי לגרום לרגנרציה של תאי העצב שהאינדקציה הראשונה היא פגיעות בחוט שדרה על מנת להביא לשיקום תפקודי של המוטופלים (נלקח מכתבה על החברה שפורסמה בעיתון Biopharma Dealmakers)

# שירות לאומי? צו השעה: שנתיים של עשייה משמעותית

על רקע מלחמת "חרבות ברזל", והאתגרים איתם מתמודדת מדינת ישראל מאז שמחת תורה, נראה כי ישנו צורך לקרוא למתנדבות השירות הלאומי להתחייב לשירות לאומי של שנתיים • יפעת סלע: "מצופה מאיתנו לוותר על הנחות, לעשות את המינימום ולהוסיף עליו עוד"

## אלעד הומינר

דתיות להשתלב במקומי עשייה ובעמדות השפעה. התנועה פועלת במישור המקומי, הקהילתי והארצי מול מקבלי החלטות, והובילה את מהפכת משגיחות הכשרות, מינוי נשים לתפקידי מפתח בשירותי הדת ועוד. בתנועה אומרים כי "אמונה רואה בשירות מלא (בהתאם לחוק שירות) ביטוי לשותפות רעיונית ומעשית באחריות הלאומית".

בימים אלה מתקיים בכיתות י"ב ברחבי הארץ תהליך איתור ומיון לקראת השירות הלאומי. בתנועה קוראים למוסדות החינוך הממלכתיים דתיים ולתלמידות הבחרות במסלול שירות לאומי להצהיר, להתחייב ולהתנדב במשך שנתיים. עוד מוסיפים בתנועה כי צעירות דתיות שתתחייבנה לשירות לאומי מלא לכתחילה, בהתאם למשך השירות הקבוע בחוק "ההוא ראש חץ לפני המחנה לחברותיהן ולכלל משרתי השירות האזרחי מכלל קבוצות האוכלוסייה. אנו מאמינות שמהלך זה ירחיב את הדיון והאפשרויות להשתלבותן של קבוצות נוספות בשירות משמעותי לטובת המשרתות והמשרתים ולחיזוק חוסנה האזרחי של מדינת ישראל".



יפעת סלע

**בימים** אלה החלו תהליכי המיון והגיוס לשירות הלאומי לקראת השנה הבאה, ה'תשפ"ה. עבור מסיימות י"ב ההכונה המוסדית בציבור הדתי-לאומי היא ברובה המוחלט למסלול השירות לאומי, כאשר מתנדבות השירות לאומי פועלות בחזית העשייה החברתית של ישראל - בבתי חולים, בפנימיית לילדים בסיכון, בארגוני ועמותות רווחה ובריאות, במערכת החינוך, השלטון המקומי, גופי הביטחון ועוד ועוד. לעשייה חברתית זו השפעה רחבה וארוכת טווח על החברה הישראלית ועל הבת המשרתת. מאז פרוץ המלחמה, בנות השירות הלאומי לוקחות חלק מרכזי בעשייה החברתית בעורף ובחיזוק חוסנה של החברה הישראלית. עם זאת, למרות שבנות גילן המתגייסות לצה"ל משרתות שירות מלא של שנתיים, בשירות הלאומי המצב שונה. יותר ממחצית ממתנדבות השירות הלאומי בוחרות להתנדב לשנה אחת בלבד.

בישראל משרתים כיום מעל 18,000 צעירים וצעירות המתנדבים לשירות הלאומי, כ-8,000 מהם הנן צעירות בוגרות מוסדות חינוך דתיים לאומיים. הצעירות הדתיות המשרתות בוחרות במסלול זה מתוך תחושת שליחות, שייכות ומחויבות לעם ולמדינה.

על רקע מלחמת "חרבות ברזל", והאתגרים בחזית ובעורף איתם מתמודדת מדינת ישראל מאז שמחת תורה, ולאור ההכרה בתרומתם וחשיבותם של כוחות התנדבות אזרחיים מכלל קבוצות החברה, נראה כי ישנו צורך לא רק להעלות על נס את תרומתו של מערך השירות הלאומי אלא גם לקרוא למתנדבות השירות הלאומי להתחייב לשירות לאומי של שנתיים, ולשנות את המציאות על פיה, כאמור, פחות מ-50% ממשיכות להתנדב בשנת שירות שנייה.

תנועת הנשים הדתיות "אמונה", שנוסדה לפני כ-90 שנה על ידי הרבנית שרה הרצוג מעודדת נשים



החברה נמצאת בשלבי פיתוח התרופה ולקראת ניסויים קליניים ראשונים בבני אדם לבדיקת יעילות וביטחון. בנוסף, קיבלה החברה אישור משמעותי מארגון התרופות האמריקאי (FDA) להכיר בטיפול exo-PTEN כתרופה למחלת יתום, לטיפול בפגיעות אקוטיות של חוט השדרה, כלומר בתקופה של עד כשבועיים ממועד הפגיעה. ההכרה הזו מהווה עבור החברה אבן דרך משמעותית בפיתוח ואף תאפשר לחברה תהליך פיתוחי ורגולטורי יעיל יותר מול ה-FDA, כך שהתרופה, בע"ה, תוכל להגיע לנפגעים בזמן אמת ולסייע להם להשתקם בזמן הקצר ביותר. נוראקסון ביולוג'יק מונפקת כיום בבורסה הקנדית (TSXV: NRX.V)

ד"ר ליאור שאלתיאל, מנכ"ל נוראקסון ביולוג'יק: "אנחנו פועלים בשיא המרץ להביא את פריצת הדרך הזאת לניסוי בבני אדם במספר מרכזים רפואיים בארץ ובחור"ל. כולי תקווה, בע"ה, שמטופלים ראשונים יוכלו לקבל את הטיפול במסגרת המחקר הקליני כבר ב-2025"

דוקטור ניסים פריץ, מדען בכיר בנוראקסון ומומחה להעברת טכנולוגיות: "התוצאות החיוביות הללו מרגשות מאד. הגילויים המשמעותיים במעבדות הייעודיות, למציאת מזור לפצועים, מביאות עימן תקווה לטיפולים יעילים שיסייעו בעתיד לשיקום נפגעי חוט שדרה ויסייעו בריפוי פגיעות נוספות במערכות הקשורות במח ובבעבים. כך נוכל, בע"ה, להקל על חייהם של רבים מהחייילים היקרים שלנו ולסייע לפצועים ולחוללים רבים ברחבי העולם. אני גאה לקחת חלק במחקר פורץ דרך זה".

אנחנו מנצלים במה זו להודות מכל הלב לכל החוקרים ובראשם לראשי המעבדות, פרופ' שולמית לבנברג ופרופ' דני אופן, שמנהיגים, מנחים ולוקחים חלק פעיל במחקר ובגילויים המרעישים. כמו כן, אנחנו מקדישים תודה והוקרה מיוחדת ל'קרן ישראל לרפואה ולניפגעי חוט שדרה', שהגתה, יזמה ותמכה בתהליך של הקמה והפעלת מעבדה ייעודית למחקר ממוקד המיועד למצוא מזור לנפגעי חוט שדרה, מתאונות, מירי ומרסיסים וגם לקרן שרבינגטון שתמכה בקידום המחקר. ■

- Perets N, Betzer O, Shapira R, et al. 1 Golden Exosomes Selectively Target Brain Pathologies in Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. Nano Lett. 2019;19(6):3422-3431. doi:10.1021/acs.nanolett.8b04148
- Betzer O, Perets N, Angel A, et al. In Vivo Neuroimaging of Exosomes Using Gold. Published online 2017. doi:10.1021/acs.nano.7b04495
- Guo S, Perets N, Betzer O, et al. 3 Intranasal Delivery of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Loaded with Phosphatase and Tensin Homolog siRNA Repairs Complete Spinal Cord Injury. ACS Nano. 2019;13(9):10015-10028. doi:10.1021/acs.nano.9b01892

הכדוריים הללו נקראים "אקסוזומים" וניתן להפיק אותם, באופן מבוקר, מתאי הגזע, ואף להימנע מהשתלת תאי הגזע עצמם. ה'אקסוזומים' הללו קטנים כל כך שהם מסוגלים לנוע בחופשיות בין אברי הגוף השונים, "לאתר" פגיעות ונזקים, ואף להיכנס לתאים הפגועים ברקמה הפגועה ולסייע בתהליך השיקום של הפגיעה או המחלה, גם במקרים כרוניים.

בסדרת מאמרים שהתפרסמו בשנים 2017-2019 על ידי ד"ר ניסים פריץ בהנחייתו של פרופ' דני אופן מאוניברסיטת תל אביב, גילו החוקרים של'אקסוזומים', שהפקו מתאי גזע ספציפיים (תאים מזנכימליים) יש יכולת יוצאת דופן להגיע לאיזורים בגוף שסובלים מפגיעות נוירולוגיות ולעודד רגנרציה וריפוי משמעותי באזורים הללו.

בשנת 2019, במחקר משותף עם ד"ר שאווי גאו בהנחייתה של פרופ' שולמית לבנברג מהטכניון, פיתחו החוקרים 'אקסוזומים', שמכילים מולקולה ייחודית, שמסוגלת לעודד, באופן משמעותי, תהליכי ריפוי תוך חידוש תאי עצב בחולדות, לאחר פגיעות קשות בחוט השדרה 1-3.

המחקר של פרופ' לבנברג ופרופ' אופן כלל חולדות אשר נפגעו בחוט השדרה הדומה לחלוטין למצב קליני של פגיעה שידרתית ונכות בבני אדם. מדובר בחולדות שלאחר הפגיעה הקשה - (קומפליט) - לא נותרה להן יכולת להזיז את רגליהן האחוריות.

חולדות אלו קיבלו טיפול באמצעות ה'אקסוזומים', שהפקו בתהליך המיוחד שהתגלה במסגרת המחקר. האקסוזומים הללו מכילים את המולקולה הייחודית לטיפול בחוט שדרה. החולדות החלו להזיז את רגליהן האחוריות לאחר כשבועיים. באופן מדהים, הטיפול נמצא יעיל כשניתן באמצעות טיפות אף, למערכת הנשימה.

על בסיס המחקר פורץ הדרך הזה, הוקמה חברת נוראקסון ביולוג'יק (NurExone Biologic Ltd) כדי להתגייס בכל העוצמה ולקדם את המחקר שהתחיל בטכניון ובאוני' תל אביב. החברה מקדמת טכנולוגיות מבוססות אקסוזומים לטיפול בפגיעות שונות, בדגש על פגיעות בחוט השדרה ומערכת העצבים המרכזית. בימים אלו עוסקת החברה בפיתוח המוצר הראשון שלה exo-PTEN לקראת ניסויים קליניים ראשונים בבני אדם. קרן ישראל לרפואה ולנפגעי חוט שדרה מברכת על זירוז המחקר לקידום טיפולים אלו, שעשויים לתת תקווה גדולה לפצועים, נפגעי חוט שדרה.

בגלל מנגנון הפעולה היעיל של exo-PTEN בשיקום תאי עצב לאחר פגיעה, הטיפול עשוי להיות אפקטיבי גם לפגיעות נוספות כמו חבלות ראש, פגיעות בעצב הפנים ועוד. בנוסף לכך, המדענים של נוראקסון מפתחים טיפולים נוספים, עם מנגנוני פעולה שונים, אשר יכולים להגביר את האפקט השיקומי באופן דרמטי ולסייע בשיקום לאחר פגיעות קשות ושונות של מערכת העצבים.

