



פיתוח תרופה נגד טראומה במערכת העצבים

פרופ' רפאל משולם

רוב חומרי הטבע הם חומרים אסימטריים; משמע, לכל חומר כזה ניתן לסנתז חומר שהוא תמונת ראי שלו, וכך מתקבל זוג חומרים שהם תמונת ראי זה של זה.

החומר הפעיל בחשיש, הטרהידרוקנבינול, הוא חומר אסימטרי הפועל באמצעות הפעלת קולטן ספציפי במערכת העצבים. גם הקולטן, בהיותו חומר טבעי, הוא אסימטרי. הנחנו, שהוא יופעל רק באמצעות טרהידרוקנבינול טבעי ולא באמצעות חומר שהוא תמונת הראי שלו. כדי לאשש הנחה זו בדקנו אם תמונת הראי של הטרהידרוקנבינול, שאותה סנתזנו לפני כעשר שנים, מפעילה את הקולטן הספציפי. התוצאה הייתה שהוא אמנם אינו מתקשר, כפי שהנחנו, ואינו גורם בחיות לכל התופעות האופייניות לטרהידרוקנבינול. לעומת זאת ראינו בניסוי שנערך בחיות רמזים לפעילויות פרמקולוגיות אחרות.

על בסיס רמזים אלה, סנתזנו חומרים בעלי מבנה דומה, כולם בעלי אסימטריות הפוכה מזו של הטרהידרוקנבינול, בתקווה שנוכל להגביר את התופעות החדשות שראינו ולהגיע לקבוצת חומרים חדשים בעלי פעילות פרמקולוגית שונה מזו של הטרהידרוקנבינול. החומר שנמצא פעיל ביותר בסדרת חומרים זו, וכונה HU-211, גרם לסדרה של תופעות מעניינות.

יחד עם פרופ' מ' סוקולובסקי ופרופ' י' קלוג מאוניברסיטת תל-אביב, מצאנו ש-HU-211 מדכא את פעילות החומצה הגלוטמית. חומצה זו היא אחד הטרנסמיטרים (המתווכים) החשובים הפועלים בגוף בעלי-החיים. פעולתה בעיקר פעולה מזרזת, וזאת באמצעות הגברת הכניסה של יוני הסידן לתאים. במצבים מסוימים ובמחלות מסוימות, כמו טראומה במערכת העצבים, שבץ (אוטם מוחי) ומחלות נויורודגנרטיביות רבות, מתקיימת פעילות יתר של החומצה הגלוטמית המתבטאת בכניסת יתר של יוני סידן לתאים. ריכוז יתר של יוני סידן יכול לגרום לתמותת תאים. ואכן ידוע שלאחר טראומה או אוטם מוחי יש תמותת תאים מוגברת מסביב למרכז הנזק היכולה להביא למוות זמן מה - שעות או ימים - אחרי האירוע עצמו. יש אפוא צורך דחוף במציאת תרופות המסוגלות לדכא את פעולת היתר של החומצה הגלוטמית לשם הקטנת הנזקים הנוירולוגיים. HU-211 נראה לנו כמולקולה היכולה להיות תשובה טובה לכך.

פיתוח תרופה חדשה מסוג חדש עשוי לעלות היום כ-200 מיליון דולר. ברור שלמערכת האקדמית אין אפשרות לקדם פרויקט בסדר גודל זה. לכן חיפשנו חברה ישראלית שתהיה מוכנה להשקעה כספית בקנה מידה כזה. חברת פארמוס, חברה פיתוח ישראלית אמריקאית, לקחה על עצמה את הפיתוח של HU-211. חוקרי החברה בדקו ואישרו את ממצאינו והרחיבו אותם.

במקביל נמשכה העבודה הפרמקולוגית בירושלים ובתל-אביב. פרופ' מ' סוקולובסקי וקבוצתו חקרו את האספקטים הביוכימיים של פעולת ה-HU-211, ואנו חקרנו בעיקר את הפיתוחים הכימיים. ד"ר א' שהמי מהמתלקה לפרמקולוגיה של הפקולטה לרפואה בירושלים חקרה את יכולת ה-HU-211 להקטין את הנזק הנוירולוגי הנגרם בחיות מעבדה. התוצאות הראו, שאם ה-HU-211 ניתן לחולדות עד שלוש שעות לאחר טראומה מוחית, קטן בצורה משמעותית הנזק הנוירולוגי שגורם האירוע.

החוקרים בפארמוס מצאו של-HU-211 השפעות חיוביות, כגון הקטנת הנזק החמצוני המתלווה לטראומה.

שלב חשוב בפיתוח תרופה הוא מציאת דרכים למתן התרופה כך שהיא תגיע מהר למערכת שנפגעה ובכמויות המתאימות. פיתוח כזה לגבי HU-211 הוא מסובך במיוחד, כיוון שהחומר אינו נמס במים. חברת פארמוס פיתחה מערכת המבוססת על אמולסיה חדשנית המאפשרת מתן HU-211 כנדרש.

כל חומר עלול להיות רעיל בריכוזים גבוהים. HU-211 נבדק לטוקסיות בחולדות ובארנבות. הפער בין המנה הטוקסית למנה התרופתית נמצא גדול מאוד, כך שאפשר להמשיך בפיתוח החומר כתרופה.

הפיתוח המתואר כאן בקצרה נמשך כארבע שנים. כל התוצאות המעבדתיות in vivo וגם in vitro נאספו והוגשו לשלטונות הבריאות בבריטניה כחלק מבקשה לאישור ניסוי בבני אדם. ניסויים אלה נערכים תחילה במתנדבים בריאים, כדי לוודא אם אכן התוצאות של היעדר רעילות בחיות מקבילות לאלו בבני אדם. בדיקות אלה נסתיימו לאחרונה. מנות של עד 50 מיליגרם למתנדב לא גרמו לתופעות בלתי רצויות פיזיות או נפשיות. ניתן להניח שהמנה התרופתית בבני אדם תהיה נמוכה בהרבה ממנה זו.

השלב השני של-HU-211 עומד לפניו הוא ניסויים קליניים בבני אדם אשר נפגעו במערכת העצבים כתוצאה מתאונה. אנחנו מצפים שמתן HU-211 יקל על התוצאות הקשות של פגיעות מסוג זה. ניסויים בנפגעי טראומה במערכת העצבים התחילו לאחרונה בשישה בתי חולים בארץ. לפני שנים רבות ניבא ד"ר חיים וייצמן שישראל תהיה מדינה שכלכלתה מבוססת על מדע. נבואתו נתגשמה בכמה תחומים. פיתוח מודרני של תרופות עשוי להיות נדבך נוסף.