

מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות

כותבים: ד"ר חמוטל (טלי) אנגל, ד"ר אדי פיצ'נוק וד"ר אבי רוה

מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות BLAVATNIK CENTER for Drug Discovery (BCDD) הוא מכון מחקר על-אוניברסיטאי, שהוקם בחודש מאי 2016 באוניברסיטת תל אביב על בסיס תרומתו הנדיבה של מר לן בלוטניק. מטרת המרכז החדשני היא לקדם מחקר מדעי בסיסי בתחום פיתוח התרופות (Early Stage Drug Discovery) ולהפכן לאטרקטיביות יותר למסחור. לשם כך יש צורך בטכנולוגיה, ידע וכלים מדעיים המשלימים את אלה שקיימים במעבדות המחקר. מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות משלב פעילות של ארבע הפקולטות הרלוונטיות לגילויים חדשים בתחום: הפקולטה למדעי החיים, הפקולטה למדעים מדויקים, הפקולטה לרפואה והפקולטה להנדסה. מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות עובד בשיתוף פעולה עם בתי החולים המסונפים לאוניברסיטת ת"א כדוגמת שיבא-תל השומר ואיכילוב על מנת להשתמש בידע הקליני הנצבר בבתי החולים ובדוגמאות שמקורן בחולים לפיתוח תרופות עתידיות.

מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות מציע לחוקרים מגוון עשיר ורב-תחומי של ידע, תשתיות, מעבדות וטכנולוגיות - הכול תחת קורת גג אחת. המרכז החדש מתפרס על פני שטח של 300 מ"ר וכולל שלוש יחידות מדעיות, שפועלות יחדיו ומשלימות זו את זו: יחידה לפיתוח תרופות בעזרת מחשב בראשות ד"ר חמוטל (טלי) אנגל, יחידה למחקר וסריקות ביולוגיות בתפוקה גבוהה בראשות ד"ר אדי פיצ'נוק ויחידה לכימיה תרופתית בראשות ד"ר אבי רוה. שלוש היחידות עובדות בשיתוף פעולה מלא ומאפשרות להאיץ את המחקר הבסיסי בפיתוח התרופות ולגשר על הפער הקיים בין מחקר אקדמי לבין דרישות תעשיית התרופות.



צילום: יונתן בלום עבור מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות

פרופ' אהוד גזית מהמחלקה למיקרוביולוגיה מולקולרית וביוטכנולוגיה ומהמחלקה למדע והנדסה של חומרים באוניברסיטת תל אביב, אשר יזם את הקמת המרכז ומכהן כמנהלו האקדמי, מסביר כי "פיתוחה של תרופה חדשה הוא תהליך ארוך ומורכב, הכרוך בעלויות גבוהות. תגליות חשובות רבות, שמקורן במעבדות מצוינות ברחבי הקמפוס שלנו ובמוסדות מחקר אחרים ברחבי הארץ, עשויות להוות בסיס לפיתוח תרופות חדשניות למחלות שונות. אך מרבית התגליות הללו נותרות בחוגי האקדמיה ואינן מצליחות לפרוץ החוצה אל עולם המחקר היישומי. לחוקרים של האוניברסיטה אין יכולת, בהיבטים של מימון, ציוד, לוגיסטיקה ושיתופי פעולה מדעיים, לקחת אותן צעד אחד קדימה. זוהי בדיוק משימתו של מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות. עבורי ועבור רבים מעמיתי, זהו המנוע אשר לו חיכינו שנים רבות. ממש חלום שמתגשם".

"פיתוח תרופות הוא ערך מוסף משמעותי ביותר שהאקדמיה יכולה לתת לחברה", אומרת מנהלת המרכז, ד"ר לודמילה בוז'אנסקי. "אנחנו מקווים מאוד שעבודתנו תעשיר את הבנק הגלובלי של תרופות פוטנציאליות. כמעט לכל חוקר שאני מכירה יש 'רעיון מגירה' כלשהו, שהוא חולם לפתח ולהפוך לתרופה. רעיונות חדשניים מסוג זה מגיעים מכל התחומים הרלוונטיים - מדעי החיים, המדעים המדויקים, הנדסה ורפואה. חלקם ממש מבריקים, ובכל זאת עד היום הם נשארו במגירה."

היחידה לפיתוח תרופות בעזרת מחשב (Computer Aided Drug Design Unit)

היחידה לפיתוח תרופות בעזרת מחשב (CADD) עוסקת בהיבטים החישוביים של תהליך גילוי התרופות. ביחידה מתבצעים חישובים ואנליזות מגוונים בעיקר בתחומי הכימיה החישובית וביאוינפורמטיקה מבנית, בפרט מידול מבנה תלת-ממדי של חלבונים, סריקות וירטואליות מבוססות מבנה, סריקות וירטואליות מבוססות ליגנד תרופה, סימולציות מולקולאריות לתנועה של חלבונים וכימואינפורמטיקה.

למטרות אלה היחידה החישובית נעזרת באלגוריתמים שפותחו באוניברסיטת תל אביב, בתוכנות אקדמיות בעלות גישה חופשית ובכלים חישוביים מסחריים כדוגמת תוכנת שרדינגר לכימיה חישובית. מבחינת חומרה בעלות המרכז שרתים ייעודיים לחישובים ואחסון מידע של היחידה החישובית וכן גישה למשאבים החישוביים הרבים של ביה"ס למדעי המחשב ע"ש בלוונטיק באוניברסיטת תל-אביב.

היחידה לפיתוח תרופות בעזרת מחשב עובדת בשיתוף פעולה עם היחידות הניסיוניות במרכז (היחידה לסריקות ביולוגיות בתפוקה גבוהה והיחידה לכימיה תרופתית) במהלך השלבים השונים של פיתוח התרופות: בשלב ההתחלתי הכלים החישוביים משמשים לצמצום ספריות הכוללות מספר גדול של מולקולות, כך שרק מולקולות בעלות סיכוי מרבי להיות פעילות יבדקו בפועל במעבדה. בשלבים מתקדמים יותר מתבססים על ההבנה של המערכת הביוכימית ברמה המולקולרית עבור שיפור (אופטימיזציה) של המולקולות מבחינת אפיניות וסלקטיביות הקישור שלהן לחלבון המטרה. כך שהחישובים תורמים לתהליך גילוי התרופות בשני מישורים מרכזיים: העמקת ההבנה של ההיבטים המבניים והביוכימיים והאצה משמעותית של תהליך גילוי התרופות.

"בעידן המודרני השימוש במדעי המחשב הוא הכרחי בתהליך של פיתוח תרופות", אומר פרופ' חיים וולפסון מבית הספר למדעי המחשב על שם בלוונטיק באוניברסיטת תל אביב, המכהן כמנהל האקדמי של היחידה לפיתוח תרופות בעזרת מחשב. "אנחנו מפתחים אלגוריתמים ובונים מודלים ממוחשבים של תרופות חדשות. בדרך זו אנחנו מסוגלים לבדוק את יעילותן של אינספור מולקולות וגם לגלות פתרונות חדשים. תהליכי הבדיקה שאנחנו מבצעים במחשב מחליפים ניסוי מעבדה בהיקף בלתי נתפס. לאחר שאנו מצמצמים את מספר האפשרויות ממיליארדים למספר קטן בהרבה, יכולים עמיתינו במעבדה לכימיה תרופתית לסנתז את המולקולות, ועמיתינו במעבדה הביולוגית יכולים לבחון את המולקולות שסונתזו בעזרת המכשור והשיטות המתקדמות שלהם."

היחידה לסריקות ביולוגיות בתפוקה גבוהה

ליחידה לסריקות ביולוגיות ישנם שלושה תפקידים עיקריים בתהליך הגילוי והפיתוח הראשוני של תרופות חדשות: ראשית, יצירת מודל מאופיין היטב אשר ישמש לביצוע הסריקות: כל החוקרים אשר מגיעים למרכז מציגים את שאלת המחקר וכן את הממצאים העיקריים של מעבדתם. כעת על חוקרי היחידה לקחת את "סל המידע" שמספקים החוקרים ולהפוך אותו למודל ניסוי אשר יענה היטב על שאלת המחקר ובנוסף לתכנת פרוטוקול אוטומטיזציה אשר יאפשר את ביצוע הניסויים במהירות האפשרית ללא מגע יד אדם. לצורך כך צוידה היחידה במכשור רובטי מהמתקדמים והחדשים בעולם אשר מופעל ע"י שורת חוקרים צעירים המתמחים במשימה הנ"ל.

שנית, לאחר העמדת המודל ובניית פרוטוקול האוטומטיזציה, היחידה מבצעת סריקות של אלפי מולקולות. ליחידה מגוון ספריות של מולקולות קטנות אשר גודלן יכול לנוע בין מאות בודדות ועד עשרות אלפי מולקולות. הספריות מגוונות מאוד ויכולות להכיל מולקולות המאשרות ע"י ה-FDA לצד חומרי טבע וכן גם מולקולות חדשות. על צוות החוקרים ביחידה להתאים לכל פרויקט את הספרייה הרלוונטית, לבצע את הסריקה ולנתח את תוצאות הסריקה. עם סיום כל התהליך, מוצגת לחוקר רשימה של מספר מולקולות שהיו הפעילות ביותר. מולקולות אלו יעברו כעת ליחידות האחרות לצורך אפיון ושיפורן (אופטימיזציה), כלומר, שיפור הפעילות הביולוגית, הורדת רעילות אפשרית ושיפור מאפיינים פרמקולוגיים כדוגמת ספיגה במעי, יכולת מעבר ממברנות וכד'. לבסוף, לאחר ששופרו יעברו מולקולות נבחרות מספר שלבי תיקוף (ולידציה) מתקדמים ביחידה על בסיס מודלים נוספים אשר יותאמו לצורך כך וכמו כן בדיקות רעילות במודלים של כליה, כבד דם ועור.

מוסיף המנהל האקדמי של היחידה הביולוגית, פרופ' מיגל וייל, מהמחלקה לחקר התא ואימונולוגיה באוניברסיטת תל אביב: "אנחנו מייצרים מערכות תאים שמדמות מחלה, בוחנים את התנהגות התאים והגנים, ואחר כך בודקים את יעילותם של טיפולים פוטנציאליים. במרכז החדש אנחנו משתמשים בטכנולוגיית סריקה בתפוקה גבוהה: (High Throughput Screening) רובוטים שסורקים באופן אוטומטי אלפי תרופות פוטנציאליות מדי יום. המחקר שלנו מתמקד במחלות גנטיות, ביניהן 'מחלות יתומות', ובמחלות ניווניות של מערכת העצבים ומחלת הסרטן."

היחידה לכימיה תרופתית מצוידת בכלים המתקדמים ביותר לביצוע אנליזה, סינתזה ואופטימיזציה של מולקולות. ביחידה ציוד מגוון לסינתזה יעילה של פפטידים על מצע מוצק במערכת אוטומטית לחלוטין, השימוש במערכת מקצר את זמן הסינתזה של פפטידים מורכבים (ארוכים מ-20 חומצות אמינו, מעגליים ומסועפים) ממספר ימים למספר שעות, והתוצר מתקבל בניצולת ובדרגת ניקיון גבוהה מהשיטות המקובלות בתחום. חלק גדול מהמחקר ביחידה עוסק בשיפור הפעילות הביולוגית ובהורדת הרעילות של המולקולות הפעילות שהתגלו בתהליך הסריקה הביולוגית ביחידה המקבילה. בתהליך זה יש צורך לסנתז מספר גדול של נגזרות של החומר הפעיל ולאפיין את הפעילות הביולוגית בסריקה חוזרת. על מנת לייעל את התהליך הזה, ביחידה לכימיה תרופתית משתמשים במערכת לסינתזה מקבילה המאפשרת הכנה בו זמנית של נגזרות שונות של החומר הפעיל הראשוני על מנת להאיץ את תהליך הפיתוח ולקצר בצורה משמעותית את פרקי הזמן הדרושים לאופטימיזציה של המולקולות הפעילות. על מנת להשתמש בתוצרי הסינתזה במודלים הביולוגיים השונים יש צורך בחומרים בדרגת ניקיון גבוהה, ולכן יש להפריד את התוצרים הרצויים. על מנת לייעל את התהליך נרכשה מערכת הפרדה אוטומטית שבה תהליך ההפרדה מתבצע על סמך המשקל המולקולרי של התוצר. המערכת יכולה לעבוד 24/7 כדי למצוא את תנאי ההפרדה האידיאליים, להפריד את המולקולה הרצויה ולבדוק את ניקיון התוצר ללא צורך בהשגחת מפעיל.



צילום: יונתן בלום עבור מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות

ד"ר רועי אמיר מבית הספר לכימיה המשמש כמנהל האקדמי של היחידה, מציין: "המרכז בכלל והיחידה לכימיה תרופתית בפרט, פותחים מגוון חדש של אפשרויות של הכנה ושיפור מולקולות בעלות פעילות ביולוגית עבור חוקרים מתחומי מדעי החיים והרפואה שאין להם הידע והכלים לתכנן ולהכין מולקולות אשר יוכלו להפוך בעתיד לחומר הפעיל בתרופות. כמו כן המרכז מאפשר אף לכימאים גישה למכשור מתקדם אשר אינו זמין עבורם במעבדת המחקר שלהם, וכך המרכז תורם גם להכשרתם המקצועית של תלמידי התארים המתקדמים אשר יכולים להתנסות בהפעלת המכשור המתקדם במרכז."

לסיכום, מטרת היחידה היא להכין מולקולות חדשות על סמך תוצאות המודלים החישוביים ותוצאות הסריקה הביולוגית וכן לזרז ולשפר בצורה משמעותית את תהליך האופטימיזציה של חומר פעיל, להפכו ליעיל יותר בפרק הזמן הקצר ביותר על ידי שימוש במערכות סינתזה והפרדה מתקדמות.



צילום: יונתן בלום עבור מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות

מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות חרט על דגלו לתמוך במחקרים במחלות נדירות. כ-7000 מחלות מוגדרות כיום כמחלות נדירות, כלומר, פחות מאחוז אחד מהאוכלוסייה חולה בהן. ההערכה כיום היא שכ-300 מיליון אנשים ברחבי העולם חולים במחלה המוגדרת מחלה נדירה (30% מהילדים החולים במחלה שכזו ימותו לפני גיל 5). בגלל מיעוט החולים בכל אחת מהמחלות הללו, לחברות התרופות לא תמיד משתלם להשקיע משאבים לחיפוש תרופה חדשה, ולכן עיקר המחקר בתחום מבוסס על מחקרים אקדמיים. מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות חבר למרכז לרפואה מותאמת אישית בראשות פרופ' מיגל וייל ומסייע בקידום גילויים חדשים בתחום פיתוח התרופות למחלות נדירות. המרכז מפתח מודלים ביולוגיים וחישוביים למקור המחלה ומחפש תרופות מאושרות לטיפול בהתוויה שונה על ידי ה-FDA, כדי לאפשר טיפול מידי בחולים ללא צורך בתהליך אישורים ארוך.

בנוסף לפעילות המחקרית הענפה, מרכז בלוטניק לפיתוח תרופות מעביר הרצאות, סדנאות וסדורים לבני נוער בגיל התיכון. בין היתר המרכז לוקח חלק בתוכניות של נוער שוחר מדע באוניברסיטת תל אביב וכן בפרויקט "נפלאות הכימיה" שבמסגרתו מבקרים תלמידי תיכון ממגמות מדעיות לסיור במעבדה. הביקור במרכז כולל הרצאה והדגמות ביחידות השונות, והמטרה היא לעודד את התלמידים לבחור בעוד כמה שנים בלימודים גבוהים בתחום.

הקמת מרכז מחקר שכזה באוניברסיטת תל אביב מהווה קפיצת מדרגה ביכולות האוניברסיטה לקדם מחקר בסיסי בתחום פיתוח התרופות ולאפשר מסחר עתידי של טכנולוגיות ייחודיות. במהלך השנה הראשונה להיווסדו תמך מרכז בלוטניק בפיתוח תרופות ב-26 מחקרים שמקורם בפקולטות השונות, ובפתח השנה השנייה יתווספו למרכז כ-15 פרויקטים נוספים. בנוסף לשינופי פעולה אקדמיים המרכז מספק שירותי תעשייה למגוון חברות ביוטכנולוגיה בכלל הנוגע ליכולות האוטומציה, הכרומטוגרפיה והסינתזה המתקדמות שקיימות במרכז.