

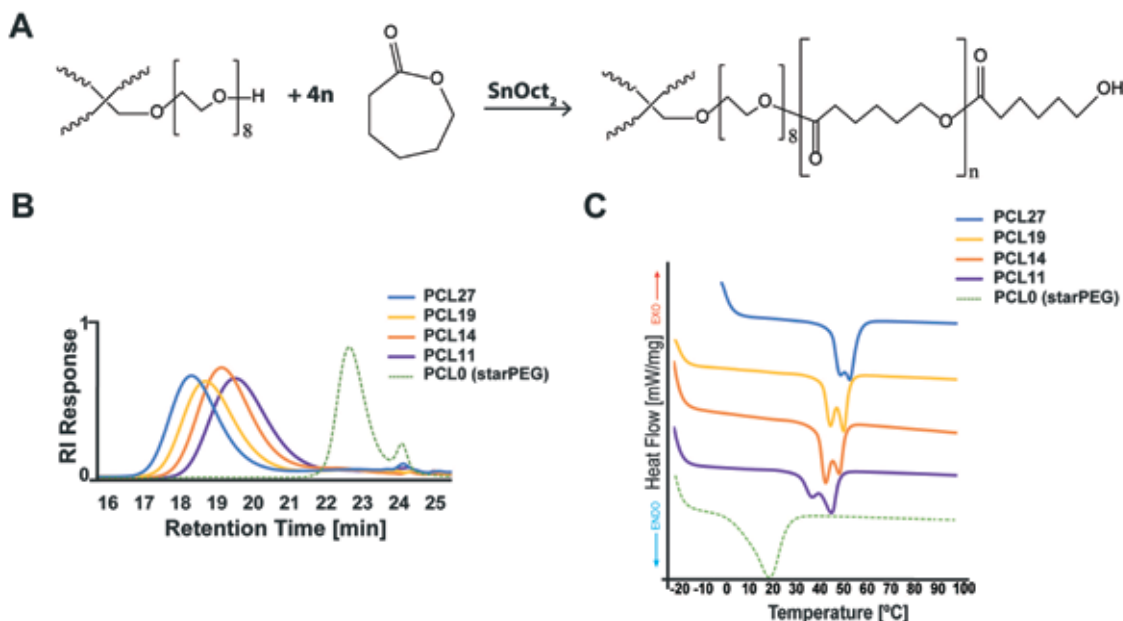
# חומרים מגיבים לאור בשירות הרפואה

אלונה שגן ופרופ' בעז מזרחי, הפקולטה להנדסת ביוטכנולוגיה ומזון, הטכניון<sup>1</sup>

חומרים המגיבים לסביבתם, הנקראים גם "חכמים", לוקחים חלק חשוב ביישומים ביו-רפואיים רבים לרבות מתן והכוונת תרופות, כמלאנים וכחומרי דבק ביולוגי, ציפויים של משטחים רפואיים כגון קטטרים ועוד. חומרים אלו מסוגלים לחוש שינויים קלים בסביבה הקרובה שלהם ולהגיב על ידי שינוי פני השטח או המבנה שלהם. חומרים חכמים יכולים להגיב למגוון רחב של גירויים - כמו אור, רמת החומציות, טמפרטורה, עוצמה וכיוון של שדה מגנטי - ואף למולקולות ביולוגיות כגון אנזימים והורמונים. מבין כלל הגירויים, האור מעורר עניין רב בשל העובדה שניתן בקלות יחסית לשלוט בעוצמתו, במרחק שממנו מאירים ובאורך הגל. בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה בחקר האור, ופותחו יכולות להאיר את החלקים הפנימיים של הגוף בעזרת לייזרים ממוקדים וקטטרים המסוגלים לחדור לגוף בצורה יעילה, ממוקדת ובטוחה או באמצעות הקרנה על ידי מקור אור חיצוני לגוף.

למרות הפיתוחים האופטיים והשיפור ביכולת להקרין איברים פנימיים, מערכות המבוססות על אור טרם הבשילו לכדי מוצר רפואי מאושר לשימוש. הסיבה העיקרית לחוסר ההתקדמות נעוצה ברעילות של החומרים שבהם נעשה שימוש. לעיתים קרובות רעיונות שמצליחים במחקר במעבדה ומתפרסמים בעיתונות המדעית, אינם מספקים את מנהל התרופות והמזון האמריקני (FDA), ולכן אינם מתורגמים למוצר.

במעבדה שלנו נעשים ניסיונות רבים לגשר על הפער שבין היעילות לרעילות של מערכות רגישות לאור, ולאחרונה אף נרשמה פריצת דרך<sup>2</sup>. המודל שלנו מבוסס על שילוב של שלושה גורמים, שכל אחד מהם בנפרד בטוח לשימוש ומאושר על ידי ה-FDA. החלטנו להשתמש בלייזר רפואי כמקור אור, המקרין אלומת אור בתחום ה-NIR (near-infrared) באורך גל 808nm. הלייזר מצויד בחיישן המאפשר לווסת את עוצמת הקרינה ולכוון את האלומה לאיזור מוגדר, כך שהשימוש בו בטוח לחלוטין. זאת בלי להתפשר על חדירות אלומת האור לתוך ובתוך הגוף, שכן בניגוד לאורכי הגל הקצרים, אור בתחום ה-NIR חודר ביעילות אל הרקמות. הרכיב השני במערכת, חומר הציפוי, תוכנן וסונתז במעבדתנו. בחרנו להשתמש בליבה המורכבת מהפולימר PCL (polycaprolactone), בעלות מסה מולרית משתנה (איור 1). בכך השגנו שתי תכונות חשובות: (1) שליטה ובקרה על טמפרטורת ההיתוך של הפולימר: טמפרטורת ההיתוך של הפולימר עולה ככל שאורך שרשרות הקפולקטון גדל (איור 1B ו-1C) (2) הפולימר בעל יכולת התכלות, כיוון



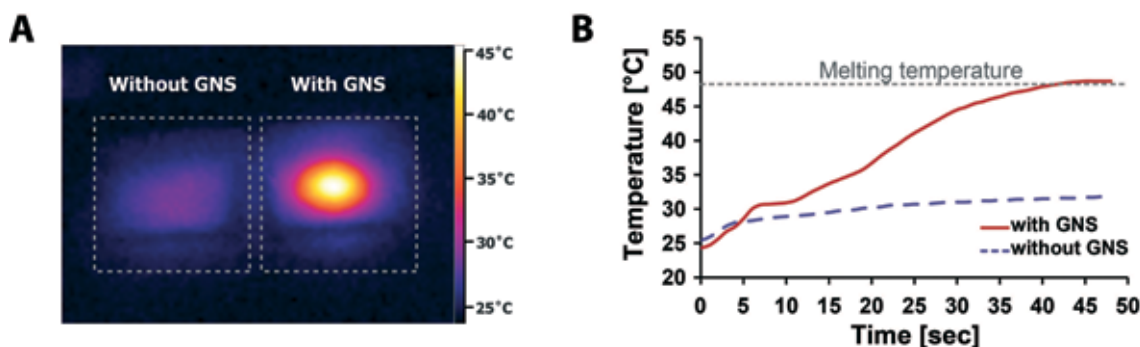
איור 1: סינתזה ואפיון של ספריית החומרים בעלי נקודות התכה נשלטות. (A) polycaprolactone (PCL) פולימר על גבי קבוצות הקצה ההידרוקסיליות של poly (ethylene glycol) (PEG). (B) אורך השרשראות אופיין על ידי Chromatograph Permeation yGel. ניתן לראות שהוכנה סדרה של חומרים. הארוכים יותר משתהים פחות זמן בקולונה ולכן יוצאים מוקדם יותר. (C) נקודת ההיתוך של החומרים נקבעה על ידי Differential scanning calorimetry (DSC).

<sup>1</sup> <https://boazmizrahi.technion.ac.il>  
<sup>2</sup> Shagan, A., Croitoru-Sadger, T., Corem-Salkmon, E. and Mizrahi, B., 2018. Near-Infrared Light Induced Phase Transition of Biodegradable Composites for On-Demand Healing and Drug Release. ACS applied materials & interfaces, 10(4), pp. 4131-4139.

ש PCL - הוא פוליאסטר העובר פירוק אנזימתי בנוזלי הגוף. השליטה בטמפרטורת ההיתוך של חומרים אלו מאפשרת לכנות ספרייה של חומרים בעלי טמפרטורות היתוך משתנות. החומר הקצר ביותר (זה ללא הקפרולקטון) מותך ולמעשה לא ישנה את תכונותיו בתגובה לחימום נוסף (איור 1C, בירוק). שאר החומרים ידרשו טמפרטורה הגבוהה במעט מזו של הגוף כדי להתנזל ובכך יימנע חימום יתר העלול להזיק לרקמות הסמוכות. בעתיד נוכל לבחור בפולימר המתאים ביותר לשימוש, כלומר, כזה שישאר מוצק בטמפרטורת הגוף, אך על מנת להתנזל "ידרוש" חימום מזערי מעל טמפרטורת הגוף ולא יגרום לכוויות. ראוי לציין ששני הפולימרים המרכיבים את השלד, PCL ו-PEG, כבר מאושרים לשימוש פנימי, והחידוש שאנחנו הכנסנו כולל רק את הגיאומטריה: פולימר בצורת כוכב בעל 4 זרועות לעומת מבנה "רגיל", ישר.

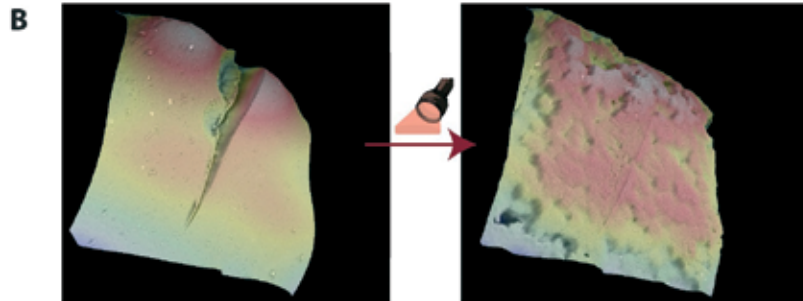
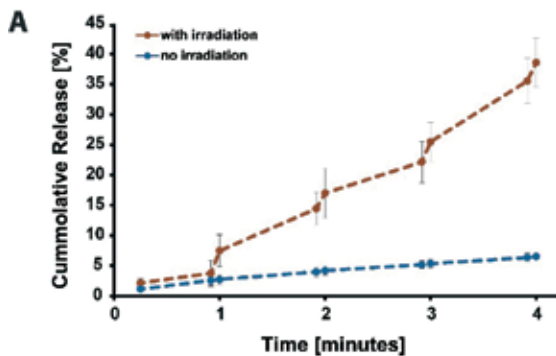
הרכיב השלישי של המערכת מהווה את "גוף החימום", זה אשר מתרגם את קרן האור לחום. בחרנו לעבוד עם חלקיקי זהב ננומטריים (gold nanoshells, GNS) הידועים ביכולתם לספוג קרינת אור באורכי גל גבוהים ולפלוט בתגובה חום לסביבתם. הננו-חלקיקים מיוצרים על ידי ציפוי חלקיקים ננומטריים של קובלט בזהב והמסת הקובלט, כך שנוצרים "צדפי" זהב בגודל ננומטרי. צדפים אלו מתפנים בקלות ובמהירות מהגוף בשל גודלם הזעיר שמאפשר פינוי מהיר דרך הכליות, ומאחר שהם עשויים מזהב טהור שהוא אינרטי למערכת החיסונית.

כעת, כאשר שלושת השלבים מוכנים, כל שנותר הוא לפזר את חלקיקי הזהב בתוך הפולימר ולקוות שקרינת האור תביא לחימום ולהתכת הפולימר. כמו כן נצפה שמיד עם הפסקת ההקרנה, חלקיקי הזהב יפסיקו להמיר אור בחום, והפולימר יחזור למצבו הקודם, המוצק. בדיקה פשוטה הדגימה את תגובת החומר החדש לפנס לייזר רפואי (איור 2): הקרנו פיסת פולימר ובעזרת מצלמה תרמית תיעדנו עלייה בחום של החומר. פולימר זה, אך ללא חלקיקי הזהב, בקושי הגיב ללייזר והראה עלייה קלה בטמפרטורה, המיוחסת לחום הנפלט מהפנס (כמו שנורת ליבון רגילה מתחממת ומחממת את סביבתה). עליית הטמפרטורה כתגובה לאור הודגמה גם בניסוי מדיד (איור 2B). ניתן לראות כי בתוך 40 שניות התחממה המערכת המכילה זהב עד לטמפרטורה שמאפשרת התכה. לעומתה, החומר ללא חלקיקי הזהב מתחמם רק מעט ונותר במצבו המוצק.



**איור 2:** הדגמת השפעת האור על החומרים. (A) הדגמת עליית הטמפרטורה בפיסת פולימר המכילה חלקיקי זהב (מימין) וללא חלקיקי זהב (משמאל) כתגובה לאלומת אור. (B) שינוי הטמפרטורה בעקבות הארה של חומר המכיל חלקיקי זהב (קו רציף, אדום) ושל חומר שאינו מכיל זהב (בכחול).

בהמשך בדקנו שימושים אפשריים לחומר כזה, העובר התכה בתגובה לאור. התחלנו בפיוזר תרופה אנטי סרטנית (כימותרפית), קמפטוטצין, במטריקס הפולימרי והקרנו את הדוגמה פעם בשעה למשך 5 דקות, כשהיא טבולה במדיום פיזיולוגי (איור 3A). ניתן לראות שבכל מחזור של הקרנה שוחררה תרופה לסביבה, ושבאופן כללי ההקרנה מביאה להאצת השחרור בהשוואה למערכת זהה שלא הוקרנה. לאחר 4 שעות, למשל, השתחררו מהדוגמה שהוקרנה 40% מכמות התרופה, לעומת פחות מ-5% בדוגמה המקבילה. תוצאות השחרור מעודדות מאוד ומאששות למעשה את ההיפותזה שלנו שמערכת כזו תוכל לשמש בעתיד לשחרור של תרופות ברקמה המוקרנת. מערכת כזו תהיה שימושית מאוד בטיפול בסרטן, משום שהתרופות השונות גורמות לפגיעה גם ברקמות בריאות. חולים המטופלים בכימותרפיה סובלים מנשירת שיער ומבחילות קשות, מכיוון שתאי זיקי השיער ומערכת העיכול מאופיינים בתחלופת תאים מהירה. לכן תרופות כימותרפיות המונעות שגשוג וחלוקת התאים פוגעות גם בהם. בעתיד ננסה לייצר ננו-חלקיקים ומיקרו-חלקיקים שיכילו זהב ותרופות, ונזריק אותן למחזור הדם. הרעיון יהיה להקרין את האיבר החולה מבחוץ כך שכאשר החלקיקים יגיעו עם מחזור הדם לאיבר, יתיך האור את המבנה הפולימרי, והתרופה תשתחרר רק באיבר החולה.



**איור 3:** הדגמת השימוש בטכנולוגיה. (A) שחרור של התרופה הכימותרפית קמפטוטצין. כאשר הוקרן החומר (באדום), הוא שחרר באופן משמעותי. (B) תיקון של שריטה: פילם דק שעבר שריטה לפני ואחרי התיקון. ניתן לראות שהשריטה "נעלמה".

אנו מעריכים שהטכנולוגיה שפיתחנו תוכל לשמש גם למטרות אחרות, למשל, כדבק רקמות זמני, לקיבוע זמני של רקמות בזמן ניתוח או לפרקי זמן קצרים וכפיגום מתכלה לגידול רקמות המיועדות להשתלה (tissue engineering). כדי להדגים את הפוטנציאל של המערכת, הכנו פילם דק ושרטנו אותו בעזרת סכין מנתחים (איור 3B). איזור השריטה הוקרן במשך דקה, הותר והתמצק, ולמעשה "ריפא" את עצמו. בצורה דומה חתכנו את הפילם לשתי פיסות נפרדות והקרנו את איזור התפר עד לאיחוי. בבדיקה שערכנו התברר כי השחזור היה מלא והכוחות המכאניים של הדוגמה שוחזרו. ניסויים אלו רומזים שהחומר יוכל לשמש בהצלחה כמלאן ויאפשר תיקון רקמה לאחר ניתוח פלסטי כושל, למשל.

לסיכום, פותחה טכנולוגיה חדשה המאפשרת התכה של חומר פולימרי בעזרת פנס רפואי, בהליך שאינו פולשני. הטכנולוגיה תוכל לשמש להכוונת תרופות לאיברים פגועים, כפיגום בהנדסת רקמות או כדבק רפואי. החומרים כולם מתכלים ואינרטיים לגוף, והאור הנדרש אינו מזיק לרקמות, כך שלא צפויות בעיות באישור של הטכנולוגיה מול רשויות הבריאות.

\* כל התמונות באדיבות המעבדה של פרופ' בועז מזרחי