|  |  |
| --- | --- |
| **السنة** | 2006 |
| **الاكتشاف** | تمّت المصادقة على الدواء أزيليكت (Azilect) لمعالجة مرضى الباركنسون |
| **الباحثون المشتركون** | بروفيسور موسى يودعيم وبروفيسور جون فينبرج |
| **صور الباحثون** | פרופ' מוסה יודעים  بروفيسور موسى يودعيم - أُخذت الصورة من موقع جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة)  פרופ' גו'הן פינברג بروفيسور جون فينبرج |
| **المؤسسة الأكاديمية التي يعمل فيها الباحثون** | التخنيون، كلية الطب على اسم رببوت |
| **جوائز مهمة حاز عليها الباحثون** | حاز بروفيسور موسى يودعيم على جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) سنة 2010، فئة علوم الحياة، في مجال بحث الدماغ. |
| **الموضوع في المنهج التعليمي الذي يمكن أن نربط بينه وبين الاكتشاف** | جسم الإنسان من خلال التركيز على الاتزان البدني  **جهاز الاعصاب**  - يتمّ انتقال الإشارة العصبية بين خليّة عصبية وأخرى، أو بين خليّة عصبية وخليّة الهدف (عادةً) كإشارة كيميائيّة في التشابك العصبي.  - مبادئ عمل الناقلات العصبية في التشابك العصبي (إفراز، انتقال في التشابك العصبي، ارتباط بمستقبلات خاصة، تفاعل والتخلص من الناقلات العصبية) مثال مناسب. |
| **"قصة الاكتشاف" الاكتشاف والعمل العلمي للباحثين** | استغرقت عمليّة بحث وتطوير دواء أزيلكيت التي تُسوق، اليوم، في العالَم لمعالجة مرض الباركنسون سنوات كثيرة. في سنوات السبعينيات، اكتشف بروفيسور موسى يودعيم وبروفيسور جون فينبرج من التخنيون جزيء "رسجيلين"، وهو المادّة الفعّالة في الدواء، وفي سنة 2006، صادقت إدارة الغذاء والدواء الأميركية على (FDA) على استعمال الدواء.  بروفيسور يودعيم هو أحد الباحثين المعروفين، في العالَم، في بحث أمراض الجهاز العصبي، مثل: الباركنسون والألزهايمر. قال بروفيسور يودعيم: من بين الأمور الأخرى التي جعلتني أبحث تأثير أدوية على الدماغ هو معانة والدي من الاكتئاب. بدأ بروفيسور فينبرج العمل على تطوير أدوية لمرض الباركنسون، وبعد ذلك أُصيب والده بهذا المرض، فمعرفة معاناة المرضى من هذه المرض عن قرب أكسبته دافعية كبيرة لتطوير دواء لهذا المرض.  يحدُث مرض الباركنسون بسبب موت خلايا تُنْتِج دوبامين في الدماغ. النقص في دوبامين هو المسبب لأعراض المرض الذي يشمل رجفة، تصلب عضلات، بطء ومشاكل في الثبات. المشكلة في هذا المرض أننا نرى التغيير في أداء المريض بعد أن يفقد أكثر من %50 من النويرونات التي تُفرز دوبامين. من المعروف أنّ هناك أساس وراثي لهذا المرض، وفي السنوات الأخيرة، تمّ تمييز عدّة جينات تؤدّي طفرات فيها إلى خطورة الإصابة بمرض الباركنسون، مثلًا: التعرُّض إلى موادّ الرش الكيميائيّة والمبيدات.  لا يوجد اليوم علاج يؤدّي إلى الشفاء من مرض الباركنسون، لكن يمكن تحسين أعراض المرض بشكل كبير جدًّا. يتمّ العلاج، بالأساس، بواسطة أدوية ترفع الدوبامين في الدماغ. لا يمكن أن نعطي الدوبامين للمرضى بالأقراص، لأنّه لا يصل الدماغ بهذه الطريقة، لهذا السبب تُعطى مادّة الأصل للدوبامين (لبدوبا)، وهي تصل الدماغ وتتحوّل إلى دوبامين.  هناك أدوية أخرى تحسِّن تأثير لبدوبا أو أنّها تقلد نشاط دوبامين (أجونيستين الدوبامين). هناك مجموعة من الأدوية التي تثبط تحليل الدوبامين في الدماغ، وهكذا تؤدي إلى ارتفاع نشاطه لدى المرضى.  أزليكت مكوَّن من مادّة نسمّيها رسجيلين، وهو يثبط نوع واحد من الإنزيمات مونامين أوكسيداز (MAO-B)، وهو المسؤول الوحيد، تقريبًا، عن تحليل الدوبامين في العُقد القاعدية في الدماغ. يوجد في السوق أدوية لمرض الباركنسون، وهي تعمل بنفس الطريقة، لكن وُجد أنّ رسجيلين أكثر نجاعة في تثبيط الإنزيم، وتبلغ نجاعته 5-10 أضعاف من نجاعة الأدوية الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، يؤدّي إلى أعراض جانبية قليلة.  رسجلين هو مثبط خاصّ وغير عكسيّ للإنزيم MAO-B، حيث يقلل تثبيط هذا الإنزيم من تحليل الدوبامين ويُطيل بقائه في المستقبلات، وهكذا يُعيد حركة الجسم. حاولت أبحاث متقدّمة أن تجد آلية عمل الدواء، ووجدوا أنّ أزيليكت له تأثيرات أكثر من تثبيط الإنزيم الذي يحلّل الدوبامين. على ما يبدو يفعّل أزيليكت بروتينات تحمي خلايا تُنْتِج دوبامين، من التأكسد، ويحفّز إنتاج موادّ تساهم في حفظ ونمو الخلايا ويحسّن الاتصال الكهربائيّ بين الخلايا.  بعد التعاون بين بروفيسور يودعيم وبروفيسور فينبرغ في تطوير الدواء، تمّ اقتراحه سنة 1981 لشركة الأدوية "طيفع" كي تستمرّ في تطويره، لكن الشركة لم تهتم بذلك في حينه. بعد مرور خمس سنوات على تقدُّم هذا البحث، توجّه الباحثان مرّة أخرى إلى شركة "طيفع" ووافقت الشركة على إنتاج الدواء. كانت الدكتورة روت ليفي العالِمة الرئيسية في شركة "طيفع"، وقررت أن تدفع تطوير هذا الدواء. تمّ تطوير الدواء بفضل إيلي هورفيتس، المدير العام لشركة "طيفع"، الذي قرّر أنّه من المهم أن تُطوّر "طيفع" الأدوية الأصلية في إسرائيل. فحصت شركة طيفع الدواء في جميع مراحل التجارب الطبية، بما في ذلك تجارب في متطوعين لفهم كيف يتحمل الجسم هذا الدواء، وبعد ذلك تمّ فحصه مع مرضى يعانون من مرض الباركنسون.  في المراحل المبكرة من التطوير تمّ فحص تأثير أزيلكيت على بقاء الخلايا العصبية في مزرعة نسيج. وُجد أن إضافة أزيكليت إلى مزارع خلايا من دماغ أجنة إنسان وفأر تحسّن حيوية الخلايا التي تُنْتِج دوبامين. في تجربة أخرى، في نموذج مرض الباركنسون في الحيوانات، بيّن الباحثون أنه عندما يُعطى الرسجيلين لفئران وقردة تعرّضت لسم عصبي يُنْتِج أعراض تشبه مرض الباركنسون طرأ تحسُّن ملحوظ في تغيّرات الأنسجة وفي التغيّرات البيوكيميائيّة والسلوكية للحيوانات.  كانت المرحلة الأولى في التجارب، في الإنسان، فحص أمان استعمال الدواء. بعد أن تمّ فحص الدواء في متطوعين معافين، تمّ فحص أمان استعمال الدواء في عدد كبير من مرضى الباركنسون في المراكز الطبية في البلاد، أوروبا والولايات المتحدة. بيّنت جميع الحالات أنّه يمكن تحمُّل العلاج بشكل جيد وكانت الأعراض الجانبية قليلة وهي تشبه مجموعة فلاتسبو (مجموعة من المرضى الذين يشتركون في البحث ويحصلون على قرص لا يحتوي على الدواء) ولم تتمّ مشاهدة أعراض جانبية خطيرة.  كانت المرحلة التالية فحص نجاعة الدواء وتحسين الأعراض الحركية في مرض باركنسون. أجريت تجربة كبيرة لفحص نجاعة الدواء وأمان استعماله، وقد تمّت التجربة في مراكز طبية كثيرة، وشملت 404 مريض يعانون من مرض الباركنسون المبكر. تمّ توزيع المرضى عشوائيًّا إلى مجموعات حصلت على علاج بأزيليكيت أو فلاتسبو لمدّة 26 أسبوعًا. طرأ تحسين ملحوظ في الأداء الحركي وفي جودة الحياة لدى مجموعات المرضى الذين تمّت معالجتهم بالدواء.  أُجري بحثان كبيران على الدواء أزيليكيت في مرضى يعانون من مرض متقدّم ومن اهتزازات حركية، وقد نُشرت النتائج في دوريات علميّة مرموقة. وُجد في البحثين انخفاض كبير مرتبط بالتركيز لدى المرضى الذين تمّت معالجتهم بأزيليكيت مقارنة بمرضى تمّت معالجتهم بفلاتسبو. تمّ تحمُّل الدواء جيدًا دون ظهور أعراض جانبية خاصّة.  يمكن أن نتعلّم من نتائج الأبحاث الموصوفة أعلاه أنّ الدواء أزيليكيت يؤثّر جيّدًا على أعراض المرض. لكن السؤال الذي يُطرح هو: هل يتمّ هذا التأثير نتيجةً لازدياد عمليّة إنتاج الدوبامين، كما هو الأمر مع الأدوية الأخرى، أو أنّ قسم من التحسين الطبي ينبع نتيجةً لإبطاء عمليّة المرض الأساسي لموت الخلايا التي تُنْتِج الدوبامين. للإجابة عن هذا السؤال، أجري بحث تمّ توزيع المرضى فيه إلى ثلاث مجموعات، حيث تمّت معالجة المرضى في مجموعتين بأزيليكيت (بتركيز مختلف) منذ البداية، أمّا المرضى في المجموعة الثالثة، تمّت معالجتهم لمدّة نِصف سنة بفلاتسبوا، وبعد ذلك تمّت معالجتهم بأزيليكيت لمدّة نِصف سنة إضافيّة.  افترض الباحثون أنّه إذا كان لدواء أزيليكيت تأثير على الأعراض فقط، فإنّ المرضى الذين تمّت معالجتهم أولًا بفلاتتسبو وبعد ذلك بأزيليكيت يتحسنون في نفس مستوى المرضى الذين تمّت معالجتهم بأزيليكيت منذ البداية. بيّنت نتائج التجربة أنّ التدهور الحركيّ كان بطيء بشكل واضح لدى المرضى الذين تمّت معالجتهم بأزيليكيت منذ البداية، ممّا يدل ذلك على أن أزيليكيت يؤثّر على تباطؤ سير المرض.  في سنة 2005 تمّت المصادقة على استعمال دواء أزيليكيت في دول أوروبا وفي إسرائيل، وفي سنة 2006 صادقت إدارة الغذاء والدواء العالمي (FDA)على هذا الدواء. أُعد الدواء كعلاج منفرد (دون دمج "لبودوبا") لمعالجة مرض الباركنسون، أو علاج مدمج (يشمل "لبودوبا"). كما هو الأمر مع أدوية أخرى تُستعمل لعلاج مرض الباركنسون، يحسّن دواء أزيليكيت جودة حياة المرضى بشكل كبير. يؤدّي الدواء إلى انخفاض الاهتزازات وإلى تقليل تصلب العضلات مما يُتيح ذلك حركة أفضل، مع إصابة قليلة في الثبات والاتزان. لكن على ما يبدو يؤدّي دواء أزيليكيت إلى تباطؤ موت خلايا الأعصاب ويقلل من تدهور المريض في مرض باركنسون.  ساعدت عدّة عوامل مختلفة في نجاح الدواء: ساهم بروفيسور يودعيم بمعلوماته الواسعة في بيوكيمياء المرض وفي أدوية المرض، أمّا بروفيسور فينبرغ ساهم في معلوماته من علم الصيدلة لتطوير الأدوية، كما ساعد أشخاص مختلفون من شركة "طيفع" في تطوير الدواء من مرحلة البحث الأكاديمي حتى تسويقه في العالَم. |
| **فعّاليّات للتلاميذ، مقالات وأفلام قصيرة** | [אנסין - אזילקט- תרופה ישראלית למחלת הפרקינסון](https://www.bioteach.org.il/%D7%A4%D7%A8%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%AA-%D7%93%D7%A8%D7%9A-%D7%91%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91-70-%D7%A9%D7%A0%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%93%D7%99%D7%A0%D7%94-%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA/2006/4243-%D7%90%D7%96%D7%99%D7%9C%D7%A7%D7%98-%D7%AA%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%94-%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C%D7%99%D7%AA-%D7%9C%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA-%D7%94%D7%A4%D7%A8%D7%A7%D7%99%D7%A0%D7%A1%D7%95%D7%9F/file) - ממחקר בסיסי, דרך השלבים השונים של פיתוח תרופה ועד לחולה  [פרופ' מוסא יודעים על המניע שלו לחקור את מחלות הפרקינסון](https://www.youtube.com/watch?v=uAzZtEl43dE)  (2010), סרטון יוטיוב קצר עם קבלת פרס אמת  [מהי מחלת פרקינסון?](https://www.youtube.com/watch?v=cRLB7WqX0fU) (2017) סרטון באנגלית שמסביר על הסיבות למחלה והתסמינים  [סרטון באנגלית המסביר בקיצור מהי מחלת פרקינסון](https://www.youtube.com/watch?v=ODX2-C2uEAs) (2017) |
| **مصادر معلومات** | [תרופה שפותחה בחברת טבע לפי מחקר בטכניון תאפשר לעכב הרס תאי עצב אצל חולי פרקינסו](https://www.hayadan.org.il/%D7%99%D7%9E%D7%99-%D7%94%D7%9E%D7%95%D7%97-%D7%AA%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%94-%D7%A9%D7%9C-%D7%98%D7%91%D7%A2-%D7%A9%D7%A4%D7%95%D7%AA%D7%97%D7%94-%D7%91%D7%98%D7%9B%D7%A0%D7%99%D7%95%D7%9F-%D7%AA%D7%A1)**ן** (2006) אבי בליזובסקי, כתבה באתר הידען.  [מפתחי התרופה לטיפול בפרקינסון: "בתחילת הדרך טבע לא רצתה את התרופה](https://www.calcalist.co.il/markets/articles/0,7340,L-3082023,00.html)"(2008) תומר קורנפלד, כתבה בכלכליסט  [אזילקט – רסג'ילין מזילאט: מידע מדעי על התרופה למחלת פרקינסון](http://www.parkinson.org.il/%D7%90%D7%96%D7%99%D7%9C%D7%A7%D7%98-%D7%A8%D7%A1%D7%92%D7%99%D7%9C%D7%99%D7%9F-%D7%9E%D7%96%D7%99%D7%9C%D7%90%D7%98-%D7%9E%D7%99%D7%93%D7%A2-%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%A2%D7%9C-%D7%94%D7%AA/), אורן כהן ושרון חסין**,** באתר עמותת פרקינסון בישראל  [הרצאתו של פרופ' ג'ון פינברג, פיתוח תרופה חדשה, שיוצרה בארץ לטיפול במחלת](https://www.youtube.com/watch?v=bEnrb62wxII) פרקינסון (2008) הקלטה של הרצאה בבית חולים רמבם בחיפה.  [טיפול במחלת פרקינסון](https://www.youtube.com/watch?v=hBvM8XmVAiI) (2016) סרטון [Doctors Channel](https://www.youtube.com/channel/UCuIDYNXQSnD70iw8toxab3Q)  [ממולקולה לתרופה – ניסויים קליניים](https://davidson.weizmann.ac.il/online/maagarmada/med_and_physiol/%D7%9E%D7%9E%D7%95%D7%9C%D7%A7%D7%95%D7%9C%D7%94-%D7%9C%D7%AA%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%94-%D7%A0%D7%99%D7%A1%D7%95%D7%99%D7%99%D7%9D-%D7%A7%D7%9C%D7%99%D7%A0%D7%99%D7%99%D7%9D) (2012) ארז גרטי סרטון וכתבה מלווה באתר מכון דוידסון. |