

## מכון המחקר במרכז הרפואי לגליל-

מנהל המכון :

פרופסור חיים פוטרמן

משנה דיקן למחקר

פקולטה לרפואה על שם עזריאלי של אוניברסיטת בר-אילן בצפת

מכון המחקר ממוקם במרכז הרפואי לגליל, ומשמש כמרכז מחקר, הוראה, והשתלמות. סביבת המרכז הרפואי מהווה משכן מצוין לבצוע מחקר תרגומי קליני - בסיסי, ממיטת החולה לשולחן המעבדה ובחזרה.

בראש כל מעבדה עומד רופא בכיר (MD) ומנהל מעבדה (Ph.D)

מעבדת המחקר של המרכז הרפואי הוקמה בתחילת 1988 על ידי ד"ר חזני, מנהל בית החולים דאז, ובעזרת ד"ר תמר שקולניק שניהלה את המעבדה, מתוך ראייה והשקפה שמחקר הינו חלק בלתי נפרד ובעל חשיבות רבה בהתפתחות ובהעלאת רמת שירותי הרפואה. בשנת 1994 המעבדה קיבלה תרומה ממר אלישר וביסוסה הושלם ע"י פרופ' שאול מ. שאשא שהיה מנהל בית החולים. המחקר במעבדה התמקד במחקר נפרולוגי ונוהל על ידי ד"ר שפרה סלע. לאחר מכן, המחקר התרחב, ונוספו תחומי מחקר.

בשנת 2018, כתוצאה מסינוף המרכז הרפואי לגליל, לפקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי בצפת, גדלה מעבדת המחקר ע"ש אלישר והפכה למכון למחקר. מכון המחקר עבר למבנה חדש הממוקם בחלקו המערבי של המרכז הרפואי לגליל, שנבנה בסיוע תרומה של נשיאת עמותת ידידי המרכז הרפואי לגליל, גבי רעיה שטראוס בן דרור, יחד עם אוניברסיטת בר-אילן, והמשרד לפיתוח הפריפריה הנגב והגליל.

המכון כיום, בניהולו של פרופ' חיים פוטרמן, משמש כמרכז מחקר, הוראה והשתלמות, ייעוץ, מתן שרותי מחקר לכל סגל בית החולים, לחברות בתעשייה, ומוקד שיתוף פעולה למחקרים עם מוסדות אקדמיים בארץ ובחו"ל.

### נושאי המחקר במעבדות הם :

• אף אוזן גרון

• גנטיקה

• המטולוגיה

• הנדסת רקמות-פה ולסת

• כאב גינקולוגי

• לב

• מוח

• נפרולוגיה

במכון המחקר סטודנטים ורופאים מבצעים את עבודות המחקר במסגרות הבאות : עבודות גמר במסגרת לימודי הרפואה, עבודות מדעי יסוד לרופאים במסגרת התמחותם (חצי שנה מדעים), עבודות מחקר לתארי מוסמך M.Sc, ועבודות מחקר לתארי דוקטור במדעי הרפואה Ph.D ולימודי רפואה משולבים במחקר MD-PhD.

הצלחת המחקר והישגיו הרבים מתאפשרים הודות לתמיכה כספית נדיבה בנוסף לתמיכה בתחום התשתיות והטכנולוגיה מצד הנהלת המרכז הרפואי בראשות פרופ' מסעד ברהום.

קיים שיתוף פעולה הדוק בין החוקרים לצוות המעבדות הקליניות במרכז הרפואי: המטולוגיה, כימיה מיקרוביולוגיה ופתולוגיה, תשתית שקיימת רק במעבדות מחקר של בתי החולים, וכמובן בעזרתם של מנהלי המחלקות הרפואיות המקדישים זמן ומשאבים למחקר, ומאפשרים זמן מוגן למחקר לרופאים ולאחיות ממחלקתם.

המחקרים המתבצעים במכון ממומנים בדרך כלל על ידי תאגיד הבריאות שליד המרכז הרפואי לגליל, מקרנות המחלקות המבצעות מחקר, ובעזרת הנהלת המרכז הרפואי. כל חוקר מחויב לגייס מענקים לטובת המחקרים שלו, דבר הדורש ממנו להציג הצעות מחקר ברמה גבוהה ואיכותית. קרנות מחקר כמו משרד הבריאות, המדע, הבטחון, קרנות בינלאומיות וחברות תרופות וחברות הזנק הקונות שירותי מעבדה, גם משמשות מקורות מימון.

## אף אוזן גרון-

ראש המעבדה- ד"ר אייל סלע  
מנהל המעבדה- ד"ר עמיאל דרור

המעבדה מכשירה סטודנטים למחקר (מאסטר ודוקטורט), רופאים מתמחים במהלך תקופת מדעי היסוד, סטודנטים לרפואה במסגרת פרויקט גמר ומהווה תשתית למחקר בסיסי עבור כל רופאי מחלקת אף אוזן גרון וניתוחי ראש צוואר בבית החולים. למעבדה מגוון שיתופי פעולה עם חוקרים מהארץ ומהעולם. למעבדה תקציב מחקר מבוסס על מענקים תחרותיים בתמיכת המרכז הרפואי לגליל והפקולטה לרפואה בצפת של אוניברסיטת בר אילן.

עבודת המחקר במעבדה מתרכזת בהבנת הבסיס המולקולרי של תפקודי האוזן הפנימית בבריאות ובחולי. אחת ממטרות המחקר במעבדה היא לפענח את המנגנונים העומדים בבסיס חירשות וזפק (הגדלת בלוטת התריס) עקב מוטציות בגן SLC26A4 בקרב משפחות עם ריבוי נישואי קרובים בגליל. מוטציות ב SLC26A4-מובילות לחירשות מבודדת (DFNB4) או לחרשות בצורה התסמונתית שבה ניכרת גם הגדלה של בלוטת התריס (תסמונת פנדרד). בעוד שכחמישים אחוז מהמקרים של אובדן שמיעה קשורים לגורמים גנטיים, המחצית הנותרת הם תוצאה של טריגרים סביבתיים כמו זיהום, חשיפה לרעש ותרופות אוטוטוקסיות. אנו שואפים לפתח דרכי טיפול כדי למזער את ההשפעות המזיקות של גורמים סביבתיים על מערכת השמיעה במהלך חשיפה מתוכננת (טיפול כימותרפיה) או בעקבות אירועים לא מתוכננים (כדוגמת טראומה אקוסטית). חלק נוסף בעבודתנו מתמקד בקשר בין הפרעות סחרחורת פריפרית (וסטיבולופתיות) כגון BPPV ותכולת מינרלי העצם של מערכת השלד שלנו.

## גנטיקה-

ראש המעבדה- פרופ' ציפורה פליק-זכאי  
מנהל המעבדה- ד"ר גולן נדב

מעבדת המחקר הגנטי בראשות פרופ' ציפורה פליק זכאי מנהלת המכון הגנטי בבית החולים לגליל מערבי. במעבדת המחקר מתבצע מחקר נרחב לאיתור הבסיס הגנטי והביוכימי של מחלות גנטיות נדירות, ייחודיות לאוכלוסיית הגליל והגולן, המאופיינת בריבוי נישואי קרובים.

החזון של מעבדת החקר של המכון הגנטי הוא לסייע לאוכלוסיית הגליל במניעה של מחלות גנטיות קשות וחשוכות מרפא ומומים מולדים קשים ולהוריד את שיעור התחלואה והתמותה של תינוקות באזור הגליל ורמת הגולן.

המחקר מתבצע ע"י צוות חוקרי המכון וסטודנטים לתארים מתקדמים. המעבדה מתמקדת בחקר מחלות נדירות הגורמות לפרכוסים ועיכוב התפתחותי נרחב, מחלות מטבוליות נדירות ותסמונות הקשורות להתפתחות החזה והגפיים. בנוסף, המעבדה חוקרת גם מחלות הנגרמות עקב תקלה במנגנוני תיקון של ד.נ.א הגורמות לתופעות של הזדקנות מוקדמת ונטייה לפתח מחלות סרטן. למעבדה ישנם שיתופי פעולה עם חוקרים בינלאומיים. המחלות נחקרות הן בתאים הומניים של החולים ובני משפחתם וכן במודלים מבוססי חיות שאנו יוצרים. למעבדה יכולות מתקדמות בתחום הריצוף הגנטי, המיקרוסקופיה, הביולוגיה המולקולרית והביוכימיה.

## המטולוגיה-

ראש המעבדה- ד"ר גליה שטאמר  
מנהלת המעבדה- ד"ר רגינה מיכליס

לוקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) היא הסוג הנפוץ ביותר של לוקמיה בקרב מבוגרים, והיא נגרמת על ידי ריבוי לימפוציטים מסוג B. המחלה כיום היא חשוכת מרפא ומטרת הטיפול בחולה היא לאפשר חיים תקינים ככל האפשר ללא תסמינים. בשלבים מתקדמים, החולים יטופלו לרוב באימונותרפיה, בד"כ בשילוב עם תרופות אחרות המעודדות הרס של התאים הממאירים.

אימונותרפיה הינה שימוש בתרופות המבוססות על נוגדנים חד-שבטיים, הנקשרים לחלבונים ספציפיים (כגון CD20) על פני השטח של הלימפוציטים מסוג B. טיפול זה נפוץ גם עבור חולים עם מחלות המטו-אונקולוגיות אחרות ומשפר משמעותית את ההישרדות הכוללת של החולים. עם זאת, מנגנוני העמידות לאימונותרפיה, כמו גם הסיבות לכך שעדיין אין מרפא ל-CLL, מובנים רק חלקית. חלק ממנגנון הפעולה של תרופות אימונותרפיות מבוסס על הפעלת מערכת החיסון של המטופל, לרבות מערכת המשלים (complement system), כנגד הלימפוציטים מסוג B.

המחקר במעבדה מתמקד בהבנת מנגנוני העמידות השונים לאימונותרפיה בקרב חולי CLL וחולים עם מחלות המטו-אונקולוגיות אחרות, ובמיוחד בחקר חלבוני מע' המשלים בהקשר זה, בהבנת הגורמים המשפיעים על פעילות ויעילות המשלים, וכן בניסיון למצוא דרכים לשיפור פעילותן של התרופות האימונותרפיות. במעבדה מתבצעים במקביל מספר פרויקטים מחקריים שונים, ועבודת המחקר המעשית כוללת שיטות מגוונות של חקר חלבונים, תרבויות תאים, פלואו-ציטומטריה, ELISA ושיטות ביוכימיות.

אנו מאמינים שהבנה טובה יותר של מנגנוני העמידות לאימונותרפיה וחשיבותם היחסית בתהליכי סילוק תאי הלימפוציטים מסוג B, אפשרית ע"י שילוב מחקר בסיסי עם פן קליני. המטרה הסופית היא כמובן לשפר את הטיפול בחולים ובכך לתרום לאיכות ולאריכות החיים של החולים עם מחלות המטו-אונקולוגיות.

## הנדסת רקמות-פה ולסת

ראש המעבדה- פרופסור סאמר סרוגי  
מנהל המעבדה- ד"ר עידן רדינסקי  
עוזרת מחקר- גבי רימא פאדול

הנדסת רקמות הוא אחד תחומי המחקר הפעילים בעשורים האחרונים. תחום זה הופיע ככלי יעיל לבניית רקמה אלטרנטיבית שתגביר את תהליך הריפוי והבנייה מחדש של הרקמה שניזוקה בעזרת העקרונות של כמה תחומים: הנדסה, ביולוגיה, כימיה ורפואה. המעבדה לחקר העצם והנדסת רקמות עוסקת בהנדסה וריפוי רקמות כמו רקמת עצם ורקמה רכה שנפגעו כתוצאה ממחלות כרוניות, סרטן או פגיעה פיזית, ע"י השימוש בתאי גזע ממקורות שונים (מח עצם ורקמת שומן), ע"י בניית פגומים (סקפולדים) בשיטות ננוטכנולוגיות שיהוו סביבה מתאימה לגדילת התאים והתמיינותם לרקמה הדרושה או ע"י השימוש ברקמות הגוף כמו רקמת שומן שהינה רקמה הנמצאת בשפע בגוף שמכילה כמות גדולה של תאי גזע ואז לעבד אותה ולחשוף אותה לתנאים שונים לצורך בניית רקמה חדשה ממנה. בנוסף, המחקר עוסק בהדפסת תלת-מימד של רקמות לחקירת מבנה הרקמה והשינויים בה כתוצאה ממפגעים סביבתיים וגם להנדסת רקמות לשימוש רפואי.

## גינקולוגיה- המעבדה לחקר כאב גינקולוגי

ראש המעבדה: פרופסור יעקב בורנשטיין

מנהל מעבדה: ד"ר עילם פלצור

אנו חוקרים את מנגנוני הכאב בדרכי המין והאגן. במיוחד וולודיניה – כאבים בפתח הנרתיק.

יצרנו מודל חיה של וולודיניה, ובו הראינו את התהליך שבו זיהומים חוזרים בקנדידה גורמים לריבוי סיבי עצב והגברת מהירות ההולכה בהם, וכך לרגישות יתר (אלודיניה), הנמשכת גם לאחר שהדלקת הראשונית חולפת. מצאנו שבתגובה לאותות ממדיאטורים המשתחררים במהלך דלקת, חלבוני ההעברה העצבית מובילים לשינוי ארוך טווח בסיבי העצב. הגלוטמאט המשוחרר מרקמות דלקתיות או פגומות מפעיל קולטן מטבוטרופי לגלוטמט 5 במסופי עצבים היקפיים, מה שמוביל לרגישות בתעלת הקולטן TRPV1, האחראית על תחושות חום וצריבה, וקולטן TRPA1, האחראי על תחושת קור וכאב. יתרה מכך, Nerve Growth Factor (NGF) המשוחרר במהלך דלקת מתאי פיטום (Mast cell) או מהרקמה ההיקפית מפעיל את TRKA בעצבים היקפיים, כך שנגרם עיצוב יתר והגברת הרגישות בסיבי העצב. את תפקיד תאי הפיטום ביצירת השינויים בעצבים, הוכחנו על ידי חסימת פעילותם בעזרת תרופות.

בשנים האחרונות הכשרנו Ph.Ds, סטודנטים לתואר שני וסטודנטים בינלאומיים וזכינו במענק תחרותי מארה"ב. יצרנו שיתוף פעולה עם חברת תרופות בינלאומית בפיתוח תכשירים נוגדי כאב. הוזמנו להציג את המחקר שלנו ב-NIH ובישיבות פתיחה של כנסים בינלאומיים.

## לב-

ראש המעבדה- פרופ' שאול עטר

מנהל המעבדה- ד"ר אופיר ארטרכט

אופי המחקר הינו מחקר תרגומי, קרי, מטרתו לדמות את המצב הקליני במעבדה, לחוקרו ולהחזיר לקליניקה הסבר ו/או טיפול. (Bedside to Bench and Back) משרעת המחקר נעה מרמת החיה השלמה, הפיזיולוגיה שלה ושל האיבר הנבדק, עבור ברמות התא ותת התא וכלה ברמה המולקולרית.

במעבדה לחקר הלב, אנו חוקרים תפקוד ומבנה המערכת הקרדיוסקולרית בבריאות ובחולי. אנו חוקרים, א) השפעת טיפולים על תהליך הליפת בשריר הלב לאחר אירוע לבבי חריף; ב) שימוש באולטרא-סאונד ככלי טיפולי. ו-ג) השפעת חומרים פרמקולוגיים חדש על יתר לחץ דם (יל"ד).

## מדעי המח-

ראש המעבדה- פרופ' ז'אן סוסטיאל  
מנהל המעבדה- ד"ר עילם פלצור

המעבדה לחקר פגיעות מוחיות חריפות הוקמה במכון המחקר של המרכז הרפואי לגליל יחד עם הקמת המחלקה הנוירוכירורגית לפני כמעט עשור.

מטרת המחקר העיקרית במעבדה הינה לתרום להבנה עמוקה יותר של המנגנונים העומדים מאחורי תהליך המוות הנוירונאלי השניוני המתעורר בעקבות פגיעות מוחיות עם דגש על פגיעות חבלתיות. מוקד המחקר במסגרת זו הוא הפגיעה במיטוכונדריה ופיתוח דרכי הגנה על המיטוכונדריה ומניעת קריסת המטבוליזם התאי בעקבות החבלה כאשר מחקרים רבים הצביעו על המיטוכונדריה כאברון מטרה של תהליכים פתופיזיולוגיים רבים הפוקדים את התא לאחר הפגיעה המוחית.

המעבדה הייתה חלוצה בהתמקדות במבנה חלבוני הממוקם בדופן החיצוני של המיטוכונדריה, ה-18 kDa translocator protein או TSPO וחשפה לראשונה את הפוטנציאל הטיפולי המשמעותי הכרוך בשיפול החלבון ע"י ליגנדים שונים וכעת שוקדת על פיתוח דרכי יישום קליני לניצול הפוטנציאל הטיפולי של ה-TSPO דרך שימוש בתרופות קיימות ופיתוח תרופות ייחודיות.

## נפרולוגיה-

ראש המעבדה- ד"ר אתי קרוזל-דוילה מנהלת המחלקה הנפרולוגית  
מנהלת המעבדה- ד"ר ליטל רמז

המעבדה הנפרולוגית חוקרת מחלות כליה בהיבטים שונים כגון, זיהוי שינויים גנטיים במשפחות המציגות כשל כלייתי עם מספר חולים הסובלים ממחלות כליה, באמצעות שיטות מולקולאריות הכוללות ריצוף גנים (Whole Exome Sequencing). לאחר זיהוי הגנים, נבחת החשיבות הביולוגית של השינויים הגנטיים. בנוסף, המעבדה חוקרת תהליכים ומסלולים אימונולוגיים המשפיעים על התקדמות מחלת הכליות והמשפיעים על סיבוכים הקשורים למחלת כליות כרונית, תוך בחינת אפשרויות טיפול מיטביות.