



02.11.2021

הנדון: בקשה לפטור ממכרז

הפרויקט המחקרי הנוכחי הינו פרויקט המשך לפרויקט גדול שבוצע במסגרת מענק האיחוד האירופאי. הניסויים שבוצעו עד כה במחקר בנושא "טיפול ממוקד בגליומה על ידי בועיות מונחות גידול", נעשו בשיתוף פעולה עם חברת אנוויגו סי אר אס (ישראל). חלק מהניסויים שבוצעו עד כה, כמו גם חלק מהניסויים העתידיים, מחייבים שימוש במודל חיה למחלה, כלומר הם מערבים השראה (induction) של הגידול בחיית מעבדה, באותו מקום בו הוא מתפתח בבני אדם, ורק לאחר התפתחות הגידול ניתן להעריך את המדדים הנבדקים של הטיפול או מערכת העברת התרופה. בתחילת הפרויקט (הקודם), הוטס מנהל המעבדה (פרטנר גם במענק המחקר הנוכחי מהצד האיטלקי) במיוחד על מנת ללמד את אנשי המעבדה באנביגו כיצד לעבוד עם הבועיות אשר סינתזו במעבדו. רק לאחר לימוד אינטנסיבי היה אפשר להתחיל בניסויים. כיום בארץ, אנשי חברת אנביגו, **הם היחידים בארץ** אשר עברו הכשרה ע"י פרופ' פאראדוסי גאיו בהכנת הבועיות לביצוע הניסויים.

כמו כן, השראת המודל הספציפי הדרוש להערכת הטיפול, הינה מההשראות המורכבות ומסובכות יותר הקיימות בתחום מודלים בחיות מעבדה לגידולים סרטניים במוח וזאת לאור מגוון עצום של פרמטרים שעשויים להשפיע על הניסוי ועל היכולת להעריך טיפול כנגד הגידול. אחד הפרמטרים המשפיעים ביותר הינו קו תאי הגידול שישמשו להשראת המודל. בהקשר זה לא מן הנמנע (ואף צפוי) שיהיו שינויים בין מעבדות שונות, גם אם הן מחזיקות אותו קו תאים היות שפרמטר זה מושפע רבות ממגוון גורמים כגון:

- מקור תאי הגידול
- מספר ההעברות שקו תאים זה עבר במעבדה הספציפית
- תנאי האחזקה של קו התאים
- פרוטוקול הגידול של קו התאים לקראת השתלתם
- מידת הניקיון של התאים
- מינון התאים הדרוש לביסוס המודל
- ועוד

כל אלו עלולים להביא לתוצאות שונות לגמרי בין מעבדות שונות ולכן כל שינוי במעבדה שמגדלת ומכינה את התאים, עשוי לגרום עלויות נוספות לטובת ביסוס המודל מחדש, כמו גם שימוש מיותר בחיות על מנת לבסס מחדש את המודל (השלכות מבהינת זמן ועלויות).

קו תאי הגידול שמוחזק ונמצא באנוויגו מגודל בתנאים סטנדרטים מוגדרים והדירים וברמת ניקיון שנבדקת על בסיס שגרתי ונשמרת ברמה גבוהה כנדרש (Parodi et al, Yoshino et al; 2002, 2006) וגם מינון התאים להשראת המודל והתנהגותם לאחר ההשתלה ידועים ומבוססים במידה רבה יחסית.

פרמטר נוסף בעל השפעה עצומה על הצלחת המחקר הינו זה הקשור במערכת הניסוי, כלומר בחיות עצמן ובתנאי הגידול שלהן ובדרך המתן הייחודית של החומר/ים הנבדק/ים. במחקר זה מדובר במודל ובדרך מתן ל טיפול שאינם בנאליים לביסוס ויישום כלל וכלל, המערבים הדקקה (thinning) של הגולגולת תוך שימוש בצידו במכשור עדין על מנת לאפשר את הזרקת תאי הגידול ו/או את מתן הטיפול. השראת המודל בצורה טובה וטיפול נכון ומדויק על ידי החומרים הנבדקים, תלוי בפרמטרים רבים, כגון:

- תנאי בית החיות
- רמת הניקיון של החיות
- מיומנות הצוות שעושה את השראת הגידול ואת הטיפול לאחר מכן.

ביסוס מודל מעין זה וטיפול בדרך המתן הספציפית, מחייב כאמור, שמירה על תנאים קבועים וביצוע ניסויים/מקדימים ראשוניים (pilot studies) על מנת להכשיר את הצוות שעובד עם החיות ועל מנת לבסס את אחוז ההצלחה של העמדת המודל (take rate), קצב ההתפתחות של המודל ועל מנת להגדיר מראש נקודות סיום הומאניות למודל הספציפי, כך שמידת הסבל של החיות תהיה מינימלית ומספר החיות בהן ייעשה שימוש יהיה המינימלי הדרוש. הצוות באנוויגו כבר עבר את השלב הזה וכל שינוי של המתקן/חברה שייבצע את הניסוי העתידי וניסויי המשך, משמעו חזרה לנקודת האפס וביסוס מחדש של המודל כולו, כולל הכשרה מחדש של צוות אחר ועיכוב זמני ביצוע הניסוי וכמובן עלויות נוספות.

בנוסף ראוי לציין שמבחינת רווחת חיות, מצופה כיום בקהילה המדעית, להתמקד בנושא זה ופורסמו אף המלצות ספציפיות בכל הנוגע למחקר בנושא גידולים סרטניים (לדוגמה: Workman 2010). המלצות האלו מתייחסות לתכנון הניסוי, ניתוח הנתונים מהבחינה הסטטיסטית, ביצוע ניסויים/מקדימים (כפי שאכן נעשה כבר באנוויגו), בחירת המודל, הטיפול, שיטת ההדמיה והגדרת הנקודות ההומאניות להוצאת חיות מהניסוי. כיום מצופה שבכל מחקר מסוג זה, תהיה התמקדות על רווחת חיות, הן מנקודת המבט



האיתות והן היות שברור שיש לכך קשר ישיר למדע טוב (Osborne et al, 2009). הציפיה היא שהחיות יוחזקו לפי הסטנדרטים הגבוהים ביותר, כמו אלו המתקיימים באנוויגו. מעבר למתקן/חברה אחרת שתבצע את הניסוי משמעו גם שימוש בהרבה יותר חיות (לאור ההכרח לבסס שוב את השיטות המדעיות ואת תנאי המחקר) והכרח זה בא בניגוד גמור לעקרונות הבינלאומיים המקובלים של שימוש בחיות מעבדה במחקר, המחייבים יישום של שלושת ה-R (כלומר: הפחתה במספר החיות, עידון שיטות העבודה או החלפת השימוש בחיות מעבדה לעבודה עם תרבויות תאים או חיידקים כשניתן).

בנוסף, הקהילה המדעית הבינלאומית, הנוגעת ו/או נושקת למחקר בחיות מעבדה, מתייחסת חשיבות אדירה למעורבותם של וטרינרים מומחים בתחום של חיות מעבדה, בכל הנוגע להגדרה ויישום של נקודות סיום הומאניות בחיות מעבדה (כלומר זהו השלב שיוגדר מבחינה קלינית ככזה המחייב הוצאתה של החיה מהניסוי והקרבתה בצורה הומאנית). כל התנהלות אחרת אינה מקובלת. באנוויגו, קרוב ל-20% מהצוות הם וטרינרים בהכשרתם, כולל 2 מומחים מוכרים בחיות מעבדה, אחוז גבוה מעבר לכל צל ספק בהשוואה למתקנים אחרים מתחרים, מה שמבטיח הקפדה על העקרונות וההנחיות לעיל ובסופו של דבר ביצוע מחקר ברמה הגבוהה ביותר והטובה ביותר. מבחינת תקינה ועבודה לפי תקנים בינלאומיים מאושרים, ראוי לציין שחברת אנוויגו, בנוסף להיותה מוכרת ככזו העובדת לפי עקרונות ה-GLP (על ידי הרשות להסמכת מעבדות), יש לה גם אקרדיטציה ממשד הבריאות לעבודה לפי הנחיות ה-GMP בכל הנוגע למכחני שחרור אצוות של תרופות והיא גם בעלת אקרדיטציה לתקן ISO-9001:2015 למעבדה הבקטריולוגית. השילוב של מערכי תקינה אלו יחד, תורם חד-משמעית לאיכות העבודה שנעשית בחברה זו (לראיה - חברת אנוויגו עובדת עם חברות פארמה ענקיות בעולם ועברה מספר לא מבוטל של ביקורות מוצלחות שבוצעו על ידי חברות אלו).

נוכח היות פרויקט מחקרי זה, המשך לפרויקטים קודמים שבוצעו בשת"פ ולאור העובדה שהתשתיות הוקמו והידע של הפרטנר האיטלקי הועבר לאנביגו, חברה זו כיום הינה היחידה בארץ המחזיקה בידע ספציפי זה הנחוץ לביצוע הניסויים המתוכננים בפרויקט מחקרי זה. לאור כל האמור לעיל הנני מבקשת מתן פטור ממכרז בהקשר של פרויקט מחקרי זה.

בברכה,
פרופ' רחל גרוסמן
סגנית מנהל המחלקה הניירוכירורגית
המרכז הרפואי תל-אביב