

לפני עשור הן גילו כלי לעריכה גנטית. כיום מתבררות ההשלכות הבלתי נתפסות

לרפא איידס, עיוורון וגם דלקות בדרכי השתן ■ לסלול את הדרך להשתלת איברים של חזירים בבני אדם ■ ואפילו למחוק את המין הזכרי אצל חיות משק. כששתי חוקרות גילו ב-2012 מנגנון שמאפשר לערוך את הדנ"א, אמרו שהתגלית הולכת לשנות את עולם המדע. עשור אחרי כבר ברור: הנובאות היו מדויקות

15:03 16.12.2021 נטע אחיטוב

פרסי נובל בתחומים מדעיים מוענקים בדרך כלל באיחור של שני עשורים. לרוב נדרשות שנים רבות כדי להבין את גדולתה של תגלית מדעית, את תרומתה לאנושות ואת השלכותיה החיוביות על עולם המדע. אבל במקרה של החוקרות פרופ' ג'ניפר דאודנה ופרופ' עמנואל שרפנטייה, הנובל הגיע במהירות שיא: המחקר המכונן שלהן פורסם בכתב העת Science ב-2012, ובשנה שעברה ועדת הנובל כבר החליטה שהן ראיות לזכות בפרס.

הסיבה שהנובל הגיע כל כך מהר ידועה לכל מי ששהה בשנים האחרונות במעבדת מחקר כלשהי שעוסקת במדעי החיים. המנגנון שגילו שתי המדעניות — המכונה קריספר (CRISPR) — נמצא בשימוש כמעט בכל ניסוי ביולוגי, בין אם המחקר עוסק בבני אדם, בבעלי חיים, בצמחים או במיקרואורגניזמים. מאז 2012, מספר המחקרים שמשתמשים במנגנון מוכפל מדי שנה. הוא מופיע ביותר מ-485 אלף מאמרים מדעיים וביותר מאלף פטנטים שונים.

מהו בדיוק הקריספר? אם הדנ"א מורכב מ"אותיות" (נוקלאוטידים), שיוצרות יחד מילים (גנים), שהם ספר ההדרכה לייצור חלבונים האחראים על כל פעולות הגוף שלנו, אז מה שדאודנה ושרפנטייה הציעו לעולם זה את מקשי ה-Cut וה-Paste של הדנ"א. באמצעות טכנולוגיית קריספר אפשר בקלות לחתוך כל מקטע דנ"א שרוצים, ואז לאפשר לגנום לתקן את החסר בעצמו או להחדיר את מקטע הגנום הרצוי במקום זה שנחתך.

שתי המדעניות — דאודנה האמריקאית מאוניברסיטת ברקלי, ושרפנטייה הצרפתייה שעומדת בראש מכון מקס פלאנק בברלין — נכללו ברשימת מאה האנשים המשפיעים של מגזין Time כבר ב-2016. ועדת הנובל הכריזה שהפרס ניתן להן "על כתיבה מחדש של קוד החיים", וכתב העת ניצ'ר כינה את המחקר שלהן "גילוי שמשנה את כל החוקים של המדע".

לכולם היה ברור מהרגע הראשון שהטכנולוגיה שהן גילו מתפקעת מפוטנציאל. אבל עשור לאחר התגלית, כבר ברור שהפוטנציאל העצום הזה קורם עור וגידים. "זו כבר לא פנטזיה, אלא מציאות", אומרת דאודנה (57) בראיון למוסף הארץ, הראשון שהיא מעניקה לכלי תקשורת ישראלי מאז זכייתה בנובל. "קריספר כבר מרפא מחלות רבות. יש הרבה ניסויים קליניים שמשתמשים בקריספר, ובקרוב חלקם יפכו לחלק מהאפשרויות הרפואיות הזמינות לכל אדם. זה מרגש מאוד".

ובאמת, שורה של מחקרים ברחבי העולם מגיעים בימים אלה לישורת האחרונה. למעשה, ריפוי מבוסס קריספר עתיד להיות זמין בקרוב כנגד מחלות שתוקפות מאות מיליונים ברחבי העולם: החל

בדלקות בדרכי השתן, דרך ניוון שרירים, עיוורון גנטי, כשל של מערכת החיסון וכלה באיידס וסרטן הדם.

אבל ריפוי מחלות הוא רק צד אחד של הקריספר. באמצעות מנגנון העריכה הגנטית, הצליחו חוקרים להכחיד יתושים מעבירי מלריה, לטפל בעמידות חיידקים לאנטיביוטיקה, לאבחן מחלות, לייצר ערכות בדיקה לקורונה, ליצור דלק ביולוגי מסוג חדש, ואפילו לקדם השתלות לבני אדם מאיברים של חזירים.

וגם זה רק חלק מהפאזל. "גם בחקלאות יש הזדמנות נפלאה להשתמש בטכנולוגיה הזאת כדי לשנות גן אחד או יותר בצמחים", אומרת דאודנה. "אפשר לערוך שינויים שיובילו לעמידות ליובש, יגדילו את היבול ויסייעו להתמודד עם האתגרים של ההתחממות הגלובלית. מהבחינה החקלאית, מדובר בטכנולוגיה שהגיעה בזמן הנכון".

ההזדמנות הזאת כבר מבשילה במחקרים ברחבי העולם, וגם בישראל. קריספר מאפשר לחוקרים להפוך צמחי בר לכאלה שמניבים פירות, לחזק עמידות של גידולים בפני מחלות ומזיקים, לגדל תפוחי אדמה עם יותר עמילן, ואפילו להפוך פרחים סגולים ללבנים. אם לא די בכך, חוקרים ישראלים מצליחים למנוע מתרנגולות להטיל ביצים עם אפרוחים זכרים, לגדל כבשים בריאות יותר ולהגדיל את כמות הבשר בדגים למאכל.

כל אחד מההישגים המדעיים הללו, שחלקם היו עד לא מזמן בגדר מדע בדיוני, פותח עוד ועוד נתיבי מחקר, שהולכים ומסתעפים. לאורך הדרך מתברר שבחלק מהנתיבים צריך לפסוע מאוד בזהירות, וחלק מעלים את החשש שמא ייתכן שעדיף לא לפסוע בהם כלל.

"הגילוי של הקריספר הגיע מתוך סקרנות מדעית טהורה", אומרת דאודנה, שמודעת היטב לסוגיות האתיות כבדות המשקל שצצו בעקבות הגילוי, בעיקר ביחס לאפשרות לערוך את הגנום האנושי. "ככל שהמחקר התקדם, הבנו את היכולת של הקריספר ואת הפוטנציאל האדיר שלו ככלי להנדסת גנום, כל גנום. אז גם התחלנו לחשוב ברצינות על ההשלכות האתיות של הטכנולוגיה".

CRISPR הוא ראשי תיבות של Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats — שם ארוך לאזור בדנ"א של חיידקים שמספק להם הגנה מפני וירוסים. דאודנה ושרפנטייה הצליחו לרתום את המנגנון הזה לעריכה גנטית של כל ישות בעלת גנום. השתיים לא גילו את הקריספר עצמו, אלא הפכו את המערכת המורכבת ליעילה ובעלת שני מרכיבים בלבד – רנ"א וחלבון Cas9. במאמרו המפורסם הן הסבירו כיצד תיכנתו את מערכת חיתוך הדנ"א של חיידקים חד-תאיים בשם סטרפטוקוקוס פיוג'נס כך שתהיה מסוגלת לחתוך כל דנ"א בעולם — ויצרו מספריים גנטיים על אמת. הן גם הראו איך להחדיר באמצעות רנ"א מקטע גנטי רצוי במקום זה שנחתך.

החידוש שלהן הפך באבחה את המנגנון לפשוט, זול ונגיש. כיום פועלות ברחבי העולם עשרות חברות ביוטכנולוגיות שמוכרות קריספר למעבדות העולם. כל מה שצריך זה לציין אילו גנים מעוניינים להוציא ואילו להכניס במקומם, ואז אפשר להזמין אונליין ערכת קריספר במשלוח. העלות נעה בין כמה מאות לכמה אלפי שקלים, תלוי במידת המורכבות של ההליך הרצוי.

דוגמה פשוטה שמבהירה כיצד "שינה הקריספר את כל חוקי המדע" מצויה בטיפול חדש לשתי מחלות תורשתיות שנגרמות בגלל גן אחד פגום. הראשונה, תלסמיה, שגורמת למחסור בייצור המוגלובין, מאלצת את 280 מיליון האנשים שחולים בה לקבל עירווי דם במשך כל חייהם. השנייה, אנמיה

חרמשתית, שפוגעת בכ-4.5 מיליון איש, גורמת לתאי הדם האדומים להיראות כמו חרמש במקום טסית עגולה ולכן הם מתקשים לשאת חמצן לחלקי הגוף.

ב-2019 החלה חברת התרופות האמריקאית ורטקס (Vertex) – אחת מ-15 חברות הפרמצבטיקה המובילות בעולם – לפתח תרופות מבוססות קריספר לשת המחלות. שנתיים וחצי בלבד לאחר מכן, התרופות עברו בהצלחה את הניסויים הקליניים וכבר מצויות בהליכי אישור. "הגורמים לשת המחלות ידועים כבר עשרות שנים, אבל רק עכשיו בזכות הקריספר יש לנו אפשרות לטפל בשורש המחלות ולא רק להקל על הסימפטומים", אומר למוסף הארץ רוב קלארק, מנהל התקשורת של החברה.

"אלה מחלות לכל החיים בעלות השפעה משמעותית על חיי היומיום של החולים בהן", מוסיף קלארק. "הפיתוח שלנו הוא טיפול חד-פעמי שניתן לחולים בכל אחת מהמחלות". במסגרת הטיפול החד-פעמי, קודם כל שואבים מהחולה דם. אחר כך, באמצעות קריספר, עורכים את הגנים בתאי הגזע שבדגימת הדם – חותכים את הגן הפגום ומציבים במקומו מקטע תקין. אז משתילים בחזרה את הדם "המתוקן" בגופו של החולה באמצעות השתלת מח עצם.

"15 המשתתפים בניסוי הקליני בתלסמיה לא זקוקים יותר לעירוי דם", אומר קלארק, "ומשתתפי הניסוי הקליני שערכנו השנה לאנמיה חרמשית הפסיקו לחוש כאב קשה שנגרם בעקבות חסימת כלי דם והיעדר חמצן". קלארק לא יודע עדיין לומר כמה יעלו הטיפולים הללו ועד כמה יהיו נגישים, אך לדבריו, אם יאומצו על ידי מערכות הבריאות הציבוריות, אין מניעה שיהיו זמינים בכל בית חולים בעולם.

טיפולים מבוססי קריספר מובילים בימים אלה גם לפריצות דרך ברפואת סרטן. בשנה שעברה פורסמו ממצאיו של הניסוי הקליני הראשון שהיה מעורב בו טיפול קריספר – ניסוי שחתר לעכב התפתחות של סרטן ריאות. במסגרת המחקר, שנערך באוניברסיטת סצ'ואן בסין, הוזרקו לתריסר חולים תאי חיסון שעברו עריכה גנטית שגרמה להם להיאבק בתאים סרטניים. התוצאות, שפורסמו בכתב העת Nature Medicine, הראו שבקרב 11 מתוך 12 החולים תאי הדם הערוכים הופיעו גם חודשיים לאחר העירוי. ככל ששיעורם בדם היה גבוה יותר, כך המחלה עוכבה יותר.

ניסויים קליניים דומים נערכו גם באוניברסיטת פנסילבניה בארה"ב על 18 אנשים הסובלים מסוגים שונים של סרטן דם – והטיפול בינתיים הוכתר בהצלחה. גם במעבדה לננו-רפואה מדויקת של פרופ' דן פאר, בבית הספר לחקר הסרטן באוניברסיטת תל אביב, עובדים על פיתוח ריפוי לסרטן באמצעות עריכה גנטית. כאן השיטה שונה: פאר מבצע עריכה גנטית של התאים הסרטניים עצמם, ולא של מערכת החיסון שאמורה להילחם בהם. הניסויים הקליניים אמורים להתחיל כבר בשנה הקרובה.

"זה מורכב לרפא סרטן באמצעות קריספר כי יש הרבה גנים שגורמים לגידול הסרטני. אז גם אם הוצאת גן אחד, יש אחרים שעשויים לפעול", מסביר פאר, שהצליח לראשונה לעצור בעזרת קריספר התפתחות סרטן בתאים. "ובכל זאת, היינו הראשונים להראות שכן אפשר לעשות עריכה גנטית לתאים סרטניים ולעשות זאת בבעל חיים שלם, במקרה שלנו בעכבר. היום אנחנו בפתחו של עידן הרפואה האישית המותאמת וזה כלי מרכזי בתחום. נפתח צוהר חשוב בתחום רפואת הסרטן".

זה נכון גם ברפואת איידס. לאחרונה קיבלה חברת תרופות אמריקאית אישור מה-FDA להתחיל בניסויים קליניים לטיפול מבוסס קריספר. במסגרת הניסוי החוקרים לוקחים דם מחולי איידס, עורכים את הדנ"א של תאי מערכת החיסון כך שהווירוס לא יוכל לתקוף אותם, ואז משיבים את הדם לגוף בתקווה שהתאים הערוכים יתפשטו לכל עבר.

יש עוד ועוד דוגמאות. בקרוב צפויים להיערך ניסויים קליניים גם בריפוי מחלת ניוון שרירים קשה מסוג דושן, שגורמת למוות בגיל צעיר. החוקרים מאוניברסיטת טקסס סאות'-ווסטרן שפיתחו את הטיפול כבר יישמו אותו בהצלחה על כלבים שסבלו מהמחלה. גם חברת Intellia האמריקאית, שכל ייעודה הוא פיתוח תרופות מבוססות קריספר, מתחילה בימים אלה ניסויים קליניים בשלוש מחלות לב וכבד שנגרמות מליקוי גנטי. "אני מאמין שבעוד כמה שנים נוכל לרפא מחלות מוכרות כמו סוכרת או פרקינסון", אמר מנכ"ל החברה ג'ון לאונרד למוסף הארץ. "במחלות אלה הניסויים מצויים עוד בשלב חיפוש האתרים בדנ"א שיעברו בבוא העת עריכה".

גם מי שסובלים ממחלות שגורמות לכשל חיסוני — אלה שכוננו בעבר "ילדי בועה" כי נאלצו לחיות בתוך בועת בידוד — עשויים לקבל בקרוב מזר בזכות הקריספר. ד"ר איל הנדל מהמעבדה לריפוי תאי וגנטי באוניברסיטת בר-אילן, בשיתוף פעולה עם פרופ' רז סומך, מנהל מחלקת ילדים במרכז הרפואי שיבא, חוקרים יחד ריפוי למחלה באמצעות קריספר ומצויים רגע לפני ניסויים קליניים. "אנחנו חותכים את הגן הפגום ומחליפים אותו בפיסת דנ"א תקינה", מסביר הנדל. הטיפול יינתן באמצעות השתלת מח עצם סטנדרטית.

יש גם מחלות פשוטות יותר — אבל נפוצות במיוחד. אחת מהן, לדוגמה, היא דלקת בדרכי השתן, שתוקפת יותר ממחצית מהנשים בעולם. המחלה, שנגרמת מחיידקים לא רצויים במערכת השתן, מטופלת בדרך כלל באנטיביוטיקה. אבל חברת הפארמה האמריקאית Locus Biosciences פיתחה באחרונה טיפול ראשון מסוגו שעוקף את האנטיביוטיקה. מדעני החברה יצרו קוקטייל של שלושה וירוסים שתוקפים חיידקים (בקטריופאגים), וביצעו להם עריכה גנטית כך שיתקפו את זני החיידקים שאחראים לרובן המוחץ של הדלקות הללו. הניסויים הקליניים, שנערכו בפברואר השנה, עברו בהצלחה וללא כל תופעות לוואי.

לפיתוחים מסוג זה יש משמעות לא רק בריפוי מחלה שפוגעת באיכות חייהן של מיליארדי נשים, אלא בהתמודדות עם אחד האתגרים הרפואיים המשמעותיים בימינו — העמידות הגוברת של חיידקים בפני אנטיביוטיקה.

השימוש בקריספר בעולם הרפואה לא מסתכם בריפוי מחלות. אחד השימושים המדוברים בטכנולוגיה טמון במאמץ לקדם תרומות איברים לבני אדם — מחזירים. אחד האתגרים המשמעותיים בדרך כרוך בסכנה שהאנשים שיקבלו את האיברים יידבקו בוורוסים שמגיעים מהחזירים. במעבדות חברת eGenesis, מייסודו של הגנטיקאי הנודע מהרווארד פרופ' ג'ורג' צ'רץ', כבר הצליחו לגדל עשרות חזירים שעמידים בפני הוורוסים האלה. בנוסף עמלים בחברה על פתרונות למניעת דחיית האיברים המושתלים.

הטכנולוגיה יכולה לשמש גם למניעת מחלות — מלריה למשל. חוקרים מאיפריאל קולג' בלונדון הצליחו לערוך את הדנ"א של יתושים מעבירי מלריה, כך שהנקבות לא יוכלו להטיל ביצים. ובאמת, אוכלוסיית היתושים שלקחה חלק בניסוי נכחדה בתוך שמונה דורות. לשיטה של הפצת גן פגום באוכלוסייה שלמה קוראים "כונן גנים", והיא מתבצעת בזיהרות מרבית מתוך חשש שהשינוי יעבור מוטציה לא מכוונת ואז יפיץ תכונה לא רצויה לכלל האוכלוסייה. במחקר הזה עלה שהכונן הגנטי העביר את התכונה הרצויה (עקרות) ב-100% מהמקרים. למרות זאת, הכלי עוד לא אושר להפצה מחוץ לקירות המעבדה.

הקריספר משתלט במהירות גם על תחום זיהוי מחלות, שם הוא מסייע באיתור וירוסים וחיידקים. איך זה עובד? הקריספר מזהה מקטע דנ"א של וירוס או חיידק מסוים, גוזר אותו ומחליף אותו במקטע

שמעניק אור או צבע מסוים. אם הבדיקה חוזרת עם אותו אור או צבע, סימן שיש הדבקה של אותו חיידק או וירוס. אם הבדיקה נותרה באותו הצבע, אין הדבקה. הערכות האלה, שהן לרוב זולות ומהירות, נהיות נפוצות בבתי חולים, מרפאות וגם במדפי הבדיקות הביתיות.

השימוש המוכר ביותר בתחום הוא ערכות בדיקה לזיהוי Covid-19. במעבדה של דאודנה בברקלי, למשל, הצליחו חוקרים לייצר ערכת מטוש עם תוצאות בתוך 20 דקות. הבדיקות הללו עוד לא משווקות בישראל, אבל הן אושרו לשימוש על ידי ה-FDA וצפויות להתפשט לרחבי העולם בקרוב.

ד"ר דודו בורשטיין סיים את הפוסט-דוקטורט שלו במעבדה של דאודנה לפני שלוש שנים ומשמש כיום חוקר בבית הספר שמוניס לחקר הסרטן באוניברסיטת תל אביב. בעבודתו בברקלי הוא חיפש אחר מערכות קריספר חדשות, כאלה שמגיעות מחיידקים אחרים מאלה שחקרו דאודנה ושרפנטייה. "החלבון Cas9 לחיתוך דנ"א, שג'ניפר ועמנואל מצאו, הוא הכי מוכר ונחשב לאחד האנזימים היעילים שהתגלו עד היום. אבל יש חלבונים Cas נוספים בעלי תכונות שונות, למשל קטנים יותר, שמסוגלים לעשות פעולות שהן לפעמים מדויקות יותר".

בורשטיין פירסם שני מאמרים על חלבוני Cas-ה שמצא, אחד פורסם בכתב העת Nature והשני ב-Science. היום הוא עובד, בין היתר, על חלבוני Cas12 שמאפשרים לזהות לאילו זיהומים ויראליים או חיידקיים נחשפו הנבדקים. בשיתוף ד"ר גור פינס ממכון וולקני, הוא בודק בימים אלה אם אפשר להשתמש בערכות דיאגנוסטיקה מבוססות קריספר כאלה בחלל. איתן סטיבה, מי שעומד להיות האסטרונאוט הישראלי השני, ייקח עמו לתחנת החלל הבינלאומית שתי ערכות כאלה ויבדוק שם את יישומן. "כשאת בחלל, את לא רוצה להזדקק למכשור מסורבל, שדורש מומחיות להפעלתו, אז הערכה שאנחנו בודקים מציעה דיאגנוסטיקה קלה, מהירה וקטנה לזיהוי מחוללי מחלות. ככה אסטרונאוטים יידעו אם יש להם חיידק במעיים או שסתם הבטן שלהם מנסה להתרגל להיעדר הכבידה", מסביר בורשטיין את ההיגיון הגלקטי.

את הגיליון החגיגי לרגל 75 שנות קיומו בחר כתב העת המדעי Journal of Food Science להקדיש לקריספר ולהבטחה שהטכנולוגיה מביאה עמה ל-75 השנים הבאות בתחום המזון. כך נכתב בהקדמה: "שיגעון הקריספר מתמקד בעיקר בפוטנציאל האדיר לריפוי מחלות, אבל קריספר עומד לחולל מהפכה גם במדעי המזון, מהחווה עד למזלג".

הקריספר חביב במיוחד על חוקרי הפיתוחים לחקלאות כי הוא לא נחשב להנדסה גנטית, אלא לעריכה גנטית. בהנדסה גנטית מכניסים מקטע דנ"א של אורגניזם זר לאורגניזם הרצוי, לדוגמה דנ"א של חיידק עם עמידות לארבה מתמזג בדנ"א של תירס. לעומת זאת, בעריכה גנטית רק קוטעים דנ"א של הצמח או בעל החיים, בלי להכניס דנ"א זר במקומו.

המוצר המסחרי הראשון שעבר עריכה גנטית יצא בארה"ב ב-2018. זהו שמן סויה בשם Calyxo, שנוצר מפולים שנערכו גנטית כדי שיפיקו פחות שומן טראנס לא בריא. "הוא בעל פרופיל שומן בריא בדומה לשמן זית, רק ללא הטעם החזק והמריר של שמן זית", הסבירו בחברת Calyxo, שהוציאה אותו. השמן עוד לא נמכר בסופרמרקטים, אלא רק לכמה רשתות מזון אמריקאיות, אבל השיווק שלו מסמן רגע חשוב בהיסטוריה החקלאית — זוהי נקודת הפתיחה לעידן המזונות הערוכים גנטית, שעברו שינוי לא רק כדי להקל על חקלאים, אלא גם כדי להקל על בריאותם של צרכנים.

גם בישראל, שנמצאת בחזית המחקר והפיתוח בתחום החקלאות, הקריספר נשזר פנימה בקול תרועה. בשנה שעברה הוקם המרכז הלאומי לעריכה גנומית בחקלאות, שמאגד תחתיו כ-30 קבוצות

מחקר משישה מוסדות מחקר בישראל. לדברי ד"ר עמיר שרמן ממכון וולקני, שמרכז את פעילות המחקר, מטרתו היא "יצירת מוצרים חקלאיים על בסיס עריכה גנומית ויצירת תשתית מדעית בתחום". בינתיים נבדקים בו גידולים כמו חיטה, שעורה, תפוח, גפן, דלועים, מלונים, מלפפונים, אבטיחים, פלפל, תפוחי אדמה ואפילו דגים, כבשים ותרנגולות.

"על הדגים עובדות כמה קבוצות מחקר, שעוסקות בהגדלת כמות הבשר שלהם כדי שאפשר יהיה לקצר את משך הזמן שהם שוהים בבריכה עבור אותה כמות חלבון", מספר שרמן. "יש גם פרויקט שבו קבוצת חוקרים הצליחה ליצור דגי אמנון ללא הפסים השחורים המאפיינים אותם, דבר שיכול להיות פופולרי באסיה, שם אוהבים דגים אדמדמים. בפרויקט הכבשים מפותחת מערכת של עריכה גנומית שמטרתה שיפור רווחת הכבשה, והמחקר כרגע עורך ניסיונות לביצוע הפריה חוץ גופית של עוברי כבשים. בפרויקט תפוחי האדמה מבקשים להשפיע על כל פקטור בחייו של הירק כך שיהיה יעיל יותר לאחסון. יש גם קבוצה שמנסה לייצר עמידות של דלועים וסולניים למחלות. כמה קבוצות מחקר עוסקות בפיתוח צמחי נוי כגון חרציות שאינן מושפעות מאורך היום. קבוצה נוספת עוסקת ביצירת פנים שיהיה אפשר לגדל בתוך חממה".

על עריכה גנטית של עגבניות, לדוגמה, עובדות שתי קבוצות מחקר, האחת מהאוניברסיטה העברית, שמבקשת להגביר את צבעה האדום של העגבנייה, והשנייה ממכון וולקני, שפועלת לשיפור העמידות של עגבניות למחלות. בראש הקבוצה הזאת עומדת ד"ר מיה בר, ראש המעבדה לחקר חסינות צמחים במכון להגנת הצומח.

"אנחנו עובדים על כמה פרויקטים שיהפכו את העגבנייה לעמידה יותר", מסבירה בר. "פרויקט אחד בשיתוף אוניברסיטת תל אביב, שם במקרה התגלה שעריכה גנטית מסוימת הופכת את העגבנייה לעמידה בפני פטריות, חיידקים וגם בפני מזיקים מסוימים כמו עש. ההתערבות הזאת נמצאת כבר בהליך רישוי, בתקווה שבקרוב תצא לשוק וחקלאים יוכלו לרכוש את הזרעים הללו. בפרויקט אחר דווקא הגברנו את היכולת של העגבנייה להיקשר לפטרייה חיובית שמגנה עליה מפני מחלות ומזיקים, מה שמאפשר הדברה ביולוגית יעילה וחסכון בהדברה כימית. פה אנחנו בתהליך לרישום פטנט".

גם צמחי נוי זוכים לעריכה גנטית. בישראל חוקרים אם אפשר באמצעות קריספר להגדיל את קצב הגידול ואת הריח הנעים שמפיקות פטוניה וחרצית. גם ביפן עובדות כמה מעבדות במרץ בתחום. אחת מהן, מאוניברסיטת צוקובה, הצליחה לערוך גן בפרח בשם לפופית כך שבמקום צבע סגול הצמח יפרח בלבן.

באוניברסיטת תל אביב עובדים על התערבות קריספרית שנשמעת די קיצונית, על מנת לפתור את אחת הבעיות הגדולות בעולם החקלאות — הרג מיותר של חיות משק מהמין הלא רצוי. החוקרים פרופ' אודי קימרון, ד"ר עידו יוסף, פרופ' מוטי גרליץ ופרופ' אריאל מוניץ ניסו זאת בהצלחה על עכברים. הם ביצעו עריכה גנטית לכרומוזום Y, שנמצא רק אצל זכרים, כך שמיד לאחר ההפריה עוברים שמכילים כרומוזום Y לא יוכלו להתפתח. באופן הזה, רק מפגש בין שני כרומוזומי X מסוגל ליצור עכבר, וכך נולדות רק עכברות.

לאחר שהעריכה הגנטית הובילה להולדת נקבות בלבד, החוקרים עוברים כעת לתרנגולות מטילות ביצים וליונקים גדולים בתעשיית החקלאות. בתעשיית הביצים עושים שימוש רק בתרנגולות נקבות, ועל כן את האפרוחים הזכרים גורסים למוות עם בקיעתם מהביצה. מדי שנה ברחבי העולם נגרסים כן מיליארדי אפרוחים זכרים בעודם בחיים. גם בתעשיית החלב יש צורך רק בנקבות, ועל כן את הזכרים שנולדים הורגים בגיל צעיר. מדי שנה מוצאים להורג מיליוני פרים צעירים, כי הם נחשבים לחסרי ערך כלכלי.

התערבויות מסוג זה בדנ"א של בעלי חיים כבר הובילו ללא מעט הפתעות בתחום. מתברר שהעריכה הגנטית יכולה להשיג את מטרתה, אך גם להוביל לתופעות לוואי בלתי-צפויות. במקרה אחד, חוקרים בסין ניסו להפחית שומן בארנבים, ובדרך גרמו ללשונות שלהם להיות ארוכות במיוחד. כשניסו לעשות זאת לחזירים, התברר שהדבר הוביל ליצירת חוליה מיותרת בעמוד השדרה שלהם. במחקר נוסף שנערך בסין, חוקרים ביצעו עריכה גנטית בטלאים, ואז נאלצו ליילד אותם בניתוח קיסרי כיוון שהם נהיו גדולים מדי ללידה טבעית.

באופן כללי, כפי שהראתה סקירה בנושא שערך הוול סטריט ג'ורנל, ככל שבעל החיים גדול יותר, כך הסיבוכים רבים יותר. כשחוקרים בניו זילנד ניסו לערוך שינוי גנטי קטנטן להבהרת פרווה של פרות כדי שיסבלו פחות מחום השמש, העגלים שנולדו לא שרדו. במקרה אחר, חברה אמריקאית ייצרה עדר בקר ללא קרניים. הפרות הפכו לסלבריטאיות ואף כיכבו על שערי מגזינים ואז התברר שהעריכה גרמה לכך שהן נושאות כעת גנים שמחזקים את עמידותן בפני אנטיביוטיקה.

הדוגמאות הללו ממחישות היטב את כוחו המאיים של הפוטנציאל הקריספרי — ואת הפחד הגדול שהוא מביא עמו. אנחנו לא באמת יודעים מה עשויות להיות ההשפעות מרחיקות הלכת של שינויים גנטיים שנדמים קטנטנים. בנוסף לכך, הכלי כל כך יעיל, שאפשר לעשות באמצעותו הכל — גם דברים גרוטסקיים. בסוף 2015 למשל, הראו מדענים סינים כיצד הם הצליחו לייצר עוברים מהונדסים של כלבי ביגל כך שיכילו מאסת שרירים כפולה. המטרה היתה להפוך אותם למועילים יותר לפעילויות צבאיות ומשטרתיות.

הדילמות הללו מתחדדות עוד יותר כשמגיעים לעריכת הדנ"א האנושי. תיאורטית, כבר היום אפשר להשפיע באמצעות הטכנולוגיה על תכונות אנושיות שמקורן במקטעי דנ"א ידועים: לבחור מאפיינים פיזיולוגיים לעוברים וליצור יכולות משופרות כמו כוח פיזי קיצוני, עמידות למעט שעות שינה או יכולות ראייה מוגברות.

"לא מן הנמנע שבעתיד נמצא את הגנים שגורמים להפרעת קשב וריכוז", אומר למוסף הארץ חתן פרס נובל לכימיה פרופ' אהרן צ'חנובר. "האם תבקשי לערוך החוצה את הגנים הללו בהריון הבא שלך? הטכנולוגיה תאפשר בקלות ליצור ילדים לפי בחירה — גובה, כישרון, צבע שיער, עיניים וכדומה. לא מן הנמנע שמדינה שאינה כפופה למשמעת האתיקה של שאר העולם, כמו צפון קוריאה לדוגמה, תייצר בעתיד עוברים עם עמידות לנשק כימי וביולוגי וכך תיצור דור של חיילים משופרים".

מדענים ומדינות ברחבי העולם לוקחים חלק פעיל בדיון המוסרי לגבי השימוש בקריספר. דאודנה ושרפנטייה הקימו קונסורציום בינלאומי, שנפגש אחת לכמה שנים וכולל מדענים, משפטנים, פילוסופים ופוליטיקאים, שתפקידו לדון בהצבת הקו האדום של עריכת גנים, בעיקר בקרב בני אדם. במרץ 2022 תיערך בלונדון ועידה בינלאומית נוספת על הנושא.

גם בישראל עוסקים בסוגיה. בכנס על אתיקה ברפואה, שערכו בחודש שעבר מכון ון ליר וארגון "בשער — קהילה אקדמית למען החברה בישראל", אחד המושבים הוקדש לשאלות אתיות שקשורות בקריספר. דאודנה וצ'חנובר דנו בנושא בשיחת וידאו.

אילו גבולות אתיים יש להציב לקריספר? שאל צ'חנובר את עמיתו. "כשמשתמשים בקריספר כדי לרפא מחלה כמו אנמיה חרמשית, הטיפול משפיע רק על האינדיבידואל", השיבה דאודנה. "זה לא שינוי בדנ"א שאפשר להעביר לדורות הבאים. הבעיה האתית מתחילה עם השימוש בקריספר בתאי

זרע, ביצית או עובר, שם השינויים עוברים לדורות הבאים. האם זה יכול לקרות שאנשים יעשו עריכה גנטית לתאי רבייה? כן. האם צריך לעצור את זה? התשובה גם כאן היא כן".

צ'חנובר הסכים עם דאודנה, אך ביקש לסייג. "הצבת הגבלות על מדע יכולה להשפיע על איכות המחקר, אז צריך להיזהר עם זה, כי אולי נגביל כך ידע חדש והרחבה של ידע קיים". עתה היה תורה של דאודנה להסכים.

במדינות רבות בעולם, ובהן גם ישראל, קיים חוק שאוסר על התערבות גנטית, שיבוט אדם או שינוי גנטי בתאי רבייה. בכל הנוגע לניסויים על עוברים, הקהילה המדעית תמימת דעים שניסויים כאלה מותרים עד 14 יום מרגע היווצרותם כי לאחר מכן מתחילה להתפתח מערכת העצבים של העובר. ובכל זאת, הפיתוי לעריכה גנטית אנושית גדול מדי, כפי שנוכחו דאודנה ושרפנטייה במו עיניהן, כשהגיעו בנובמבר 2018 לכנס בינלאומי על עריכה גנטית בהונג קונג. שם, לתדהמת באי-הכנס, חשף החוקר הסיני הא ז'יאנקוי, מהאוניברסיטה למדעים וטכנולוגיה בעיר שנג'ן, כיצד הצליח באמצעות קריספר לערוך את הגנום של שתי תאומות סיניות, לולו וננה, כך שאחת מהן נולדה חסונה מפני הידבקות בנגיף HIV. ז'יאנקוי סיפר שחתך החוצה את הגן CCR5 שאחראי לייצור החלבון שדרכו ה-HIV חוזר לתא בתוך ביציות מופרות של שבעה זוגות הורים, שעברו טיפולי פוריות. לולו וננה, אמר, הן תוצר של הטיפול היחיד שהסתיים בהריון מוצלח. מאז התגלה כי מתוך הניסויים הללו נולדה תינוקת שלישית, אך גורלה אינו ידוע.

התדהמה היתה גדולה והקהילה המדעית מיד הוקיעה את ז'יאנקוי. גם הרשויות בסין הבינו את גודל הדרמה ומיהרו להעמיד אותו למשפט, שהסתיים בשלוש שנות מאסר. איך עשויה העריכה הגנטית להשפיע על גורלן של התאומות? כפי שתיאר זאת מגזין Time, הקריספר עושה לפעמים טעויות, כמו מערכת תיקון אוטומטי שמנסה לתקן משהו, ובטעות מייצר מילה חדשה לגמרי. במקרים אחרים, הוא לא עורך את התיקון באופן שיטתי מספיק, כך שחלק מהתאים ערוכים, חלקם ערוכים חלקית ואחרים לא ערוכים כלל. מומחים שבחנו חלק מהחומרים שהציג ז'יאנקוי סברו שזה בדיוק המקרה אצל התאומות — לא כל התאים עברו את העריכה, ולכן ההליך לא דווקא מגן עליהן מפני HIV. בנוסף, להעלמת הגן הספציפי עשויות להיות השלכות נוספות, ובהן הפיכת הילדות לרגישות יותר למחלות אחרות, בהן שפעת.

ונניח ששתי הילדות יגדלו בריאות. מה יקרה כשהן ירצו להביא ילדים לעולם? האם תינתן להן הרשות ללדת תינוקות שיירשו גנום שעבר עריכה גנטית?

"אנחנו יודעים מעט מאוד על גורל שתי הבנות", אמרה דאודנה כתשובה לשאלה של צ'חנובר על הניסוי השנוי במחלוקת. "אבל ההכרזה של ז'יאנקוי גרמה להסכמה בינלאומית בקרב מדענים ברחבי העולם לאסור את השימוש בטכנולוגיה הזאת באופן הזה, לפחות לא עכשיו".

ז'יאנקוי אינו הראשון וגם לא האחרון שערך דנ"א של עוברים אנושיים, אבל ככל הידוע, עובריו הערוכים הם היחידים שהושתלו ברחם של אישה. בניסויים האחרים שנעשו על עוברים היה זה תמיד לצורכי מחקר בלבד.

במאמר שפורסם בכתב העת Cell ב-2020 הראו חוקרים מאוניברסיטת קולומביה מה יכול להשתבש בעריכה של עוברים. בניסוי שערכו על עוברים לצורכי מחקר בלבד בדיוק באותה הטכניקה של ז'יאנקוי התברר שבמחצית מהמקרים, העריכה גרמה לשינויים לא מכוונים, כגון אובדן כרומוזום שלם. למעשה, המחקר הראשון שהתנסה בעריכה גנומית על עוברים נערך בסין ב-2015, אז הצליחו

מדענים סינים לערוך החוצה את הגן הגורם לתלסמיה בעוברים. כבר אז ציינו החוקרים כי תוצאותיהם "חושפות מכשולים רציניים לשימוש בשיטה ביישומים רפואיים".

דאודנה מודעת היטב לתרחישי האימים. "כל טכנולוגיה חזקה היא בעלת פוטנציאל שימוש לרעה", היא אומרת בראיון. "קריספר לא שונה בהקשר הזה. אי-אפשר להחזיר את הג'יני חזרה לתוך הבקבוק, אי-אפשר למחוק משהו אחרי שהוא כבר נלמד, ואי-אפשר לחזור אחורה אחרי שגילינו את הטכנולוגיה של עריכת גנים. אז מה שנותר הוא לנהוג באחריות".

יש מובן נוסף שבו הנובל שהוענק לדאודנה ושרפנטייה הוא תקדימי. זו היתה הפעם הראשונה בהיסטוריה שבה נשים זכו בקטגוריה מדעית של הפרס, ללא אף גבר לצדן. בסרטון דוקומנטרי קצר, שמתעד את דאודנה ברגעים שלאחר התבשרותה על זכייתה, היא שומעת את העובדה הזאת ומתקשה להאמין. "באמת? אף פעם? אף פעם? אף פעם?" היא חוזרת על השאלה שוב ושוב בתדהמה גלויה. למעשה, אם מביטים ברשימת זוכי הנובל בכימיה, מגלים 178 גברים, בעיקר לבנים, ושבע נשים בלבד (אחת מהן היא פרופ' עדה יונת).

דאודנה, שנולדה בווינגטון די.סי ובגיל שבע עברה עם משפחתה להוואי, מעידה על כך שחלמה להיות ביולוגית מגיל צעיר. הוואי זה מקום אקזוטי ושופע טבע, וכילדה סקרנית, היא מצאה את עצמה שואלת שאלות רבות עליו. אביה, מרצה לספרות אנגלית באוניברסיטת הוואי, זיהה את התשוקה של בתו. כשהיתה בת 12, העניק לה את הספר "הסליל הכפול" שכתב מגלה מבנה הגנום וחתן הנובל ג'יימס ווטסון, והמתנה הובילה אותה לחקור את הטבע דרך עיני המיקרוסקופ. משם המשיכה ללימודי כימיה בתיכון, לתואר ראשון בכימיה ולדוקטורט בבית הספר לרפואה של הרווארד, תחת הנחייתו של הגנטיקאי זוכה הנובל ג'ק שוסטק.

"זה חשוב שילדות צעירות ונערות יהיו מסוגלות לראות את עצמן כמדעניות", היא אומרת. "כשאני גדלתי, באה לבית הספר שלנו מדענית שחקרה סרטן והרצתה בפנינו. ברגע אחד היא עיצבה מחדש את הדימוי שלי על מדע ועל מדענים. היא עוררה בי השראה להגשים את התשוקה שלי לכימיה, למרות שרבים אחרים לא חשבו שזה 'מתאים' לי".

"עלינו לחגוג את התרומה של חוקרות, מתמטיקאיות ומהנדסות לעולם", היא ממשיכה. "נשים אחראיות לגילויים מופלאים, שמשפיעים ועוד ישפיעו על העתיד של החברה שלנו. מדע הוא טוב יותר בזכות המגוון שלנו והשוני בפרספקטיבה שכל אחד מביא עמו".