

# יותר בדיקות בפחות משאבים

בעזרת שימוש ב־group testing (בדיקות קבוצתיות), חוקרים מנצלים את היכולת לאגד דגימות ממספר אנשים לכדי בדיקה משותפת, במטרה לייעל את תהליך האיתור של נשאי נגיף הקורונה. "אנו מקווים ששימוש בשיטה כזאת יוכל לאפשר בדיקות נרחבות שיהיו חלק בלתי נפרד משגרת חיינו החדשה עד שיימצא חיסון לנגיף", אומר ד"ר נעם שנטל, אחד המפתחים של השיטה המתקדמת.

ד"ר נעם שנטל  
חבר סגל בכיר  
במחלקה למתמטיקה ולמדעי המחשב

גיף הקורונה מתפשט במהירות ברחבי העולם ופוגע באופן נרחב הן בנפשות והן בכלכלה העולמית. אחת הסיבות להתפשטות המהירה קשורה לעובדה ש-10%-30% מהנדבקים אינם מגלים סימפטומים של המחלה. כמו כן, קיימים דיווחים מדעיים המעידים שכמות הווירוס המצוי בדרכי הנשימה גבוהה ביותר דווקא לפני הופעת סימפטומים, ולכן מי שנדבק עלול להדביק הרבה אנשים הנמצאים בקרבתו, אפילו מבלי לדעת שהוא מידבק.

אחת הדרכים לאתר נדבקים היא לערוך בדיקות דיאגנוסטיות, אלא שאלה מתבצעות לרוב רק באנשים שמגלים סימפטומים, וזאת בשל מגבלות של המעבדות הדיאגנוסטיות ובשל מחסור בריאגנטים הנדרשים לבדיקות PCR. מאידך, קיים צורך אמיתי להגדיל את היקף הבדיקות ולבדוק אוכלוסיות גדולות. למעשה, הגדלת היקף הבדיקות באוכלוסייה הכללית או באוכלוסיות מסוימות (קבוצות סיכון, עובדי מפעלים חיוניים וכדומה) מהווה תנאי לחזרה לשגרה עד שיימצא חיסון.

על מנת להבין כיצד ניתן לסייע בהגדלת מספר הבדיקות, יש לשים לב שאחוז הנשאים באוכלוסייה, אפילו בשיאה של המגפה, היה יחסית נמוך. כמו כן, עם הזמן אחוז הנשאים יקטן לערכים אפסיים. מצד אחד זהו מצב טוב, אך מאידך יקשה עלינו למצוא את אותם נשאים בודדים לפני שסיפיקו להדביק אחרים. איתורם משול ל"מציאת מחט בערמת שחת".

מסתבר שזה אפשרי. הדרך לבצע זאת היא לאתר את הנשאים על ידי ביצוע בדיקות במאגדים. למעשה, זה מה שעשה הצבא האמריקאי בזמן מלחמת העולם השנייה, כאשר ניסה לגלות מי מהמתגייסים לקה במחלת העגבת. נאספו דגימות דם מכל אחד מהמתגייסים, ואז כל קבוצה של חמש דגימות דם אוגדה למבחנה אחת ונמדדה בדיוק באותו האופן שבו נמדדה דגימה בודדת.

במקרה שהדגימה הייתה שלילית, כל חמישיית הדגימות נזרקה. אך כאשר הדגימה התבררה כחיובית, חזרו ובדקו כל אחת מהדגימות בפני עצמה. מאז התפתח תחום הנמצא על הגבול בין מתמטיקה שימושית לבין מדעי המחשב; תחום זה מכונה group testing, והוא מנסה להשיב על שאלות תיאורטיות בתחום וליצור דרכי איגום לבדיקות יעילות יותר.

אחת השאלות הבסיסיות ב-group testing קשורה במספר שלבי האיגום. מבדילים בין שיטות רב-שלביות לבין שיטות המסתפקות בשלב בודד. שיטה דו-שלבית, למשל, משתמשת בתוצאות בדיקות המאגדים שהוכנו

בשלב הראשון כדי לבנות סבב שני של מאגדים. דוגמה פשוטה לכך היא שיטת האיגום ממלחמת העולם השנייה, אולם קיימות שיטות רבות לכך.

אמנם שיטות רב-שלביות יכולות להיות יעילות יותר, מאחר שהמידע המופק במהלך השלבים מסייע לבנות את המאגדים בצורה 'קולעת' יותר. עם זאת, שיטות המשתמשות בשלב בודד מתאימות יותר לבדיקות במעבדות קליניות, מאחר שהן אינן מחייבות לשמור את הדוגמאות עצמן. מעבדות קליניות מעדיפות שלא לבצע מספר 'סבבי' מדידה ולכן קיימת עדיפות מבחינתן לשיטות המבצעות מחזור מדידה בודד.

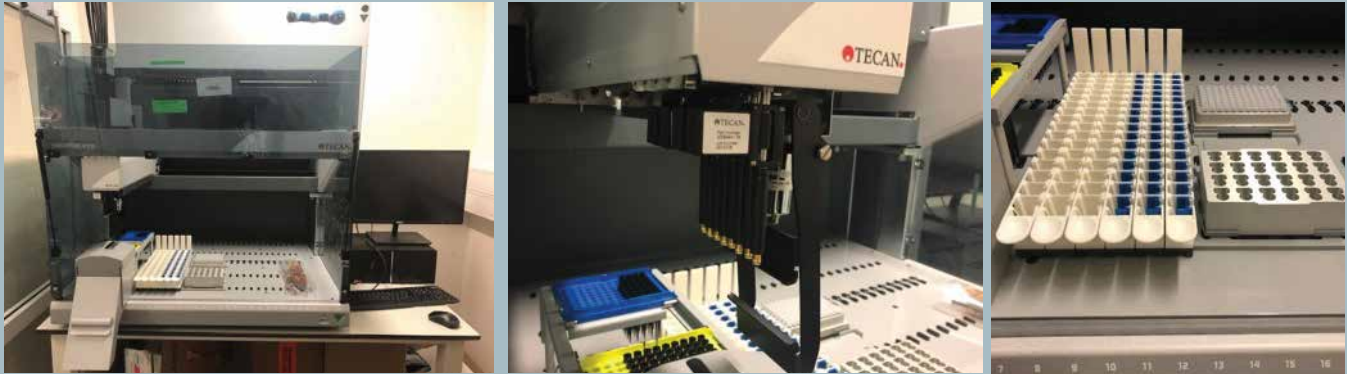
נושא נוסף שאינו חלק מהספרות הקלסית של group testing קשור למדידה עצמה. בדרך כלל מחקרים ב-group testing מניחים שתוצאת בדיקת המאגד היא בינרית - כלומר מכילה שתי אפשרויות: או שהמאגד אינו מכיל חולה או שהוא מכיל לפחות חולה אחד. לפיכך, אין יכולת לדעת מה מספר החולים בכל מאגד או את 'רמת המחלה', גם במקרה שנתונים כאלה קיימים.

כדי להתגבר על שתי הבעיות הללו, כבר בשנת 2010 הוצעה שיטה חישובית שמבצעת group testing בסבב בודד ומסוגלת לשערך את 'ערכם' הרציף של האלמנטים הבודדים. שיטה זו מבוססת על גישה מתמטית הנקראת compressed sensing, והיא הוצגה בהקשר של זיהוי נשאים של מחלות גנטיות נדירות באמצעות ריצוף גנטי של אוכלוסיות גדולות.

בעבודה זו נטלו חלק ד"ר נעם שנטל מהאו"פ, ד"ר אור צוק (כיום באוניברסיטה העברית בירושלים) וד"ר אמנון עמיר (כיום חוקר בבית החולים שיבא, תל השומר). לאחר מכן התבצע ניסוי שהראה את היתכנות השיטה החישובית. בניסוי זה השתמשו בכ-1024 זרעים של דוֹרָה (Sorghum bicolor) שנחשפו לחומר שיוצר מוטציות אקראיות בגנום. כלומר, בכל זרע היו מוטציות אחרות. מטרת הניסוי הייתה למצוא את הזרעים שבהם קיימות מוטציות בשלושה גנים מסוימים שהתעניינו בהם. בניסוי זה השתתפו ד"ר איל פרידמן (כיום במכון וולקני) פרופ' יניב ארליך (העובד כיום בחברת MyHeritage) וד"ר ז'אנגואו שין (ממכון המחקר החקלאי של ממשלת ארה"ב).

בניסוי הופק החומר הגנטי מכל אחד מהזרעים, ואז נבנו 48 מאגדים. כל מאגד נבנה מ-128 דוגמאות, כאשר כל דוגמה משתתפת בשישה מאגדים. תבנית הערבוב של הדוגמאות למאגדים עשתה שימוש בשיטה הנהוגה בתחום התקשורת על מנת להתגבר על 'רעשים'; השיטה הזאת מכונה Reed-Solomon error correcting code. ◀

## תהליך העבודה על הבדיקה



shutterstock\diy13

חיוביות. ערכנו ארבעה ניסויים, שילבנו בהם שתיים, שלוש, ארבע וחמש דוגמאות חיוביות. לאחר מכן בנינו 48 מאגדים, שכל אחד מהם מורכב מ-48 דוגמאות (כל דוגמה מופיעה ב-6 מאגדים), כאשר תבנית המאגדים דומה לתבנית שבה השתמשו בניסוי בדוֹרָה. לאחר בניית המאגדים התבצעה בדיקה שלהם ופענוח על ידי

בניית המאגדים כוללת מספר גדול - 1024 כפול 6 - פעולות פיפטציה המחייבות דיוק רב. לכן, פעולות אלה נעשו באמצעות רובוט המעביר כמות מדודה של חומר גנטי ממבחנות המקור אל המאגדים.

לאחר שנבנו המאגדים הם נמדדו כאילו שהיה מדובר בדגימות בודדות, ואז התבצע פענוח כדי לזהות את נשאי המוטציות. התחזיות שהתקבלו נבדקו לאחר מכן באופן פרטני בשיטה בלתי תלויה וכולן נמצאו נכונות. כלומר, ניסוי זה הצליח לזהות את הנשאים תוך שימוש במספר משאבים קטן פי 20.

כאשר החל משבר הקורונה הבנו שניתן להשתמש בשיטה זו כדי לזהות נשאים. מאחר שקיים מחסור בערכות בדיקה, אזי שימוש בשיטות כאלה עשוי להרחיב את מספר הבדיקות. הקמנו פרויקט משותף בין ד"ר נעם שנטל מהאו"פ, פרופ' תומר הרץ ופרופ' אנג'ל פורגדור מאוניברסיטת בן-גוריון ופרופ' יונת שמר-אבני, מנהלת המעבדה הווירולוגית בבית החולים סורוקה.

ראשית התבצעה בדיקת התכנות. בבדיקה השתמשנו ב-384 דוגמאות שנבדקו לקורונה בסורוקה ונמצאו שליליות. בתוך הדוגמאות הללו שילבנו מספר דוגמאות

## הקשר המרפא שבין חיידקים לתאים סרטניים

Science, Vol. 368, Issue 6494, 29 May 2020, American Association for the Advancement of Science. Illustration: V. Altounian/Science



ד"ר נעם שנטל, ביחד עם ד"ר רביד שטראוסמן מהמחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא במכון ויצמן פרסמו ב-29 במאי בכתב העת המדעי *Science* מחקר אינטרדיסציפלינרי מקיף, בנושא "תאים בתוך תאים: חיידקים החיים בתאים סרטניים".

המחקר התבצע על ידי תלמידות בתר-דוקטורט, ד"ר דבורה נוימן וד"ר אילנה לויתן מהמעבדה של שטראוסמן, ועל ידי ד"ר גארי פוקס מהמחלקה לפיסיקה של מערכות מורכבות במכון ויצמן, תלמיד לדוקטורט ממעבדתו של שנטל. במחקר השתתפו אונקולוגים ומדענים נוספים מרחבי העולם.

המחקר, אשר זכה להופיע על שער הגיליון, מראה כי תאים סרטניים מהווים כר נוח לחיידקים. מן המחקר עולה כי הבנה של הקשרים שבין אוכלוסיות חיידקים שונות לגידולים ממאירים שונים עשויה לאפשר הערכה טובה יותר של סיכויי ההצלחה של טיפולים שונים בגידולים, ואולי בעתיד אף להשפיע על התפתחות מחלת הסרטן וההחלמה ממנה באמצעות השפעה על אוכלוסיית החיידקים בגידול הממאיר.

החוקרים גילו כי חיידקים חיים במגוון רחב של סוגי סרטן, ולמעשה בכל סוג של גידול סרטני שנבדק נמצאו חיידקים. כן התגלה כי סוגי סרטן שונים נוטים "לארח" מיני חיידקים שונים שאותם מִיִּפֶּה המחקר לפי כל אחד מסוגי הסרטן שנבדקו: המוח, העצם, השד, הריאות, השחלות, הלב, המעי הגס והעור. המחקר העלה שהחיידקים נמצאים גם בתאי המערכת החיסונית של הגידולים ומשפיעים על תגובת המערכת החיסונית של הגוף. חיידקים מסוימים עשויים לדכא את תגובת המערכת החיסונית בעוד חיידקים אחרים עשויים דווקא לעודד אותה. כאשר החוקרים ערכו השוואה בין אוכלוסיית החיידקים בדגימות סרטן העור של חולים שונים,

נמצא שיש רמות גבוהות יותר של חיידקים מסוימים בגידולים שהגיבו לטיפול אימונותרפי (שיטת טיפול נגד מחלת הסרטן, אשר מסייעת למערכת החיסון של הגוף לזהות ולתקוף תאים סרטניים) לעומת גידולים שלא הגיבו לטיפול. לכן החוקרים סבורים שממצא זה עשוי לסייע לטיפולים אימונותרפיים בסרטן על ידי שכלול הבנת תגובת המערכת החיסונית לגידול סרטני, תוך התייחסות פרטנית לאוכלוסיית החיידקים. המחקר מסכם שיתוף פעולה בן שש שנים בין קבוצות המחקר של שנטל ושל שטראוסמן שבמסגרתו פותחה שיטה חישובית אשר מאפשרת לזהות חיידקים בתוך גידולים סרטניים.

עד עתה נסרקו כ-1100 עובדים תוך שימוש בכ-140 ערכות בדיקה. אנו נערכים לבנות מערכת שתוכל להיות מופעלת באתרים אחרים; לדוגמה, בתי חולים אחרים בארץ או בעולם, ומקווים ששימוש בשיטות כאלה יוכל לאפשר בדיקות נרחבות שיהוו חלק בלתי נפרד משגרת חיינו החדשה, עד שיימצא חיסון לנגיף. ■

האלגוריתם שלנו. בכל המקרים הצלחנו למצוא את הדוגמאות החיוביות, תוך שימוש במשאבים (ריאגנטים וערכות בדיקה) שמספרם קטן פי 8. לאחר סיום בדיקת ההיתכנות התחלנו לבצע ניסויים קליניים יחד עם ד"ר ליאור נשר מבית החולים סורוקה. בניסויים הללו נסרקים עובדי בית החולים לקורונה.