

## **ספרייה קומבינטורית של פפטידים אנטי-מיקרוביאליים לטיפול בדלקות עטין בבקר**

דר' צבי חיוקה - המכון לביוכימיה מדעי המזון והתזונה, האוניברסיטה העברית.

פרופ' נחום שפיגל - בית הספר לרפואה וטרנירית, האוניברסיטה העברית.

### **תקציר מדעי**

דלקות עטין קליניות ותת-קליניות הנן גורמי התחלואה הנפוצים ביותר בעדרי בקר לחלב בארץ ובעולם. דלקות העטין גורמות לנזק כלכלי כבד ביותר בעקבות הפגיעה בתנובת החלב ואיכותו, יציאת פרות מהעדר ועלויות טפולים רפואיים ומניעתיים. הטיפול ובמידת מה גם מניעת דלקות עטין מתבסס כיום על שימוש בחומרים אנטיביוטיים שונים שיעילותם מוגבלת והשימוש הרחב בהם כרוך בהתפתחות זנים עמידים המהווים סכנה לבריאות הציבור ופגיעה תדמיתית במוצרי החלב. המחקר המוצע הינו חלק ממאמץ כלל עולמי לפיתוח חומרים אנטימיקרוביאליים חליפיים אשר יפחיתו את בעיית העמידות ויהוו מענה יעיל יותר ויעודי לשימוש בחיות משק מייצרות מזון. במעבדתנו פיתחנו גישה חדשה המבוססת על סינתזה של תערובות אקראיות של פפטידים לשימוש כחומרים אנטי-בקטריאליים יעילים ובטוחים. שני היתרונות המשמעותיים לחומרים אלו הם: 1. סינתזת החומרים הינה זולה ויעילה. 2. תערובות פפטידים אלה מכילות מליוני פפטידים בעלי רצפים שונים הפועלים יחד ובמנגנונים שונים כנגד מגוון רחב של חיידקים. לפיכך, אחד היתרונות הבולטים של שימוש בתערובות פפטידים הגנתיים הינו קצב פיתוח עמידות איטי בהשוואה לחומרים אנטיביוטים ידועים. מטרת המחקר הנוכחי היא לפתח פפטידים אנטימיקרוביאליים לטיפול ומניעה של דלקות עטין בפרות חלב. עד כה תוכנו וסונטזו מספר תערובות אשר הראו פעילות אנטימיקרוביאלית גבהה כנגד חיידקים מחוללי דלקת עטין אשר בודדו ממקרי שדה בפרות חלב. בנוסף נבדקה בטיחות התערובות הפעילות בתרביות תאים ובמודל עכברות מיניקות ולא נצפו השפעות מזיקות על התאים או בלוטת החלב והעכברות. הראנו כי תערובות אלו מסוגלות לנטרל שפעול מערכת החיסון ותגובה דלקתית ע"י אנדוטוקסינים בתאי בלוטת החלב. לפיכך כבר בשלב זה של המחקר עלה בידנו לפתח תערובות פפטידים בטוחות לטיפול תוך-עטיני ובעלות פעילות כפולה; אנטימיקרוביאלית ואנטי דלקתית. לאחרונה, סרקנו זנים שונים של א. קולי מחוללי דלקת עטין ומצאנו תערובות פפטידים בעלת פעילות גבוהה לזן זה בחלב. בהמשך העמדנו בהצלחה מערכת מודל של דלקת עטין בעכברות עם הזן הנבחר בהשוואה לזן הפרוטוטיפי. בשלב הבא בעזרת מערכת מודל זו למדנו את ההשפעה של תערובות הפפטידים הנבחרת על התפתחות דלקת עטין ומדדי דלקת שונים. מהממצאים עולה כי תערובת הפפטידים הנבחרת בטוחה לשימוש אך ישנו צורך באופטימיזציה של משטר הטיפולים לשיפור יעילות הטיפול.

לראשונה הראנו כי תערובות אלו מסוגלות לנטרל שפעול מערכת החיסון ותגובה דלקתית ע"י אנדוטוקסינים בתאי בלוטת החלב. לפיכך כבר בשלב זה של המחקר עלה בידנו לפתח תערובות פפטידים בטוחות לטיפול תוך-עטיני ובעלות פעילות כפולה; אנטימיקרוביאלית ואנטי דלקתית.