

הילד בן שלושים - חקר הגן מדכא הסרטן-p53

מבוסס על מחקר של משה אורן, ורדה רוטר ופרי סטמבולסקי

מדעני מכון ויצמן, מחלוצי חקר הגן מדכא הסרטן p53, שחוקרים את תכונותיו של הגן זה שלושה עשורים, משרטטים מפת דרכים בהתפתחות חקר הגורם שמעורב בכמחצית מקרי הסרטן בבני-אדם

גבוהות של החלבון p53 בסוגים רבים של תאי סרטן - כולל תאים סרטניים שמקורם אינו בהדבקה נגיפית - אך הוא כמעט ולא נמצא בתאים בריאים.

אורן ורוטר חזרו לארץ בשנת 1981, ובתוך זמן קצר הקימו מעבדות עצמאיות במכון ויצמן למדע, במחלקה שהפכה לימים למחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא, והמשיכו לחקור את הגן שעורר את סקרנותם. בשלב זה היה ברור שיש צורך לשבט את הגן. תהליך זה דרש בימים ההם, לדברי פרופ' אורן, "הרבה אילתור, תחכום, ולא מעט מזל". פרופ' אורן, שהתחיל את עבודתו במכון במעבדה של פרופ' דוד גבעול, והמשיך לשתף פעולה עם ארנולד ליון, היה הראשון ששיבט את הגן בשנת 1983. מאז הצטרף פרופ' גבעול למעגל חוקרי ה-p53, ותרם תרומה משמעותית בתחום. פרופ' רוטר, בהמשך לעבודה שהתחילה בארצות-הברית, פיתחה שיטות חדשות לזיהוי p53 בתאים - שיטות המצויות כיום בשימוש במאות מעבדות ברחבי העולם. בשנת 1983 הציעה פרופ' רוטר, כי החלבון יכול לשמש כ"תג" המאפשר לזהות תאים סרטניים.

שני המדענים מספרים, כי עבדו באווירה של "תחרות ידידותית ובונה". בעשור הראשון עבר מחקר ה-p53 מספר תהפוכות מעניינות. בניסויים מסוימים נראה כי הוא ממלא תפקיד מרכזי בהתפתחות סרטן, אך בניסויים אחרים הוא לא היה קשור בהשראת התהליך הסרטני. בנוסף,

בשנת 1979 שיגעון הדיסקו היה בשיאו, והמשא ומתן בין ישראל למצרים הסתיים בהסכם שלום ראשון עם מדינה ערבית. חוקרי הסרטן באותה תקופה חשפו רצף של עדויות לכך שגנים מסוימים מקדמים את התפתחות המחלה. נגיפים מסוימים, למשל, מחדירים את הדי-אן-אי שלהם לתוך החומר הגנטי של התא המארח, ואילו אחרים מסוגלים "להשתלט" על הגנים של התא המארח ולהפעיל אותם באופן לא תקין שמוביל לסרטן. באותה שנה, באופן מקרי, זיהו מספר קבוצות מחקר ברחבי העולם גן החשוד כבעל תפקיד מרכזי בהפיכת תא בריא לתא סרטני, בעקבות חדירת הנגיפים המסרטנים.

שני חוקרים ישראלים צעירים שעבדו באותה שנה בארצות הברית התעניינו בגן החדש, הקרוי p53 (המספר מציין את המשקל המולקולרי של החלבון שנוצר על-פי הגן. מאז נקבע כי משקלו המדויק הוא 43.7, אבל השם נשאר). פרופ' משה אורן עבד אז במעבדתו של פרופ' ארנולד ליון בפרינסטון - אחת המעבדות שפרסמו לראשונה את הגילוי של p53. באותו זמן, זיהתה פרופ' ורדה רוטר, שעבדה בקבוצה של חתן פרס הנובל פרופ' דייוויד בולטימור, את ה-p53 בגידול סרטני, שהושרה על-ידי נגיף אחר.

בעקבות ממצאי המחקרים הראשוניים סברו מדענים, כי p53 פועל כאונקוגן - כלומר, גן המחולל סרטן. בניסויים שביצעה פרופ' רוטר במעבדתו של בולטימור נמצאו רמות

פרופ' משה אורן, פרופ' ורדה רוטר וד"ר פרי סטמבולסקי, המחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא, מכון ויצמן למדע, רחובות מתוך המכון, חדשות מדע בשפה ידידותית, גיליון 58, מרץ 2010



ה-80 בשתי קבוצות שעסקו במחקר חדשני על גן יחיד? פרופ' אורן ופרופ' רוטר סבורים, כי הסינרגיה ביניהם יצרה גרעין שסביבו נאספה "מאסה קריטית" שהציבה את המכון בחזית המחקר העולמי של p53. כיום, מדגישים שני המדענים, פועלות במכון כ-20 קבוצות מחקר שעבודתן קשורה ב-p53. נכון להיום, כמעט

ואין מדען בתחום הסרטן שמחקריו אינם נוגעים ל-p53 בדרך זו או אחרת.

p53 בריא, ללא מוטציות, הוא גן מדכא סרטן, אשר מונע מגנים "בוגדניים" אחרים לדחוף את התא לכיוון של התמרה סרטנית.

הממצאים שעלו ממחקרים שעשו שימוש ב-p53 משובט ממקורות שונים הראו סתירות וחוסר עקביות. בשנת 1989, כאשר פרופ' אורן, פרופ' רוטר וחוקרים נוספים בעולם הישוו בין השיבוטים השונים של p53, התגלה כי כל גרסה שונה מעט מהאחרות. התברר, כי הגן שזוהה והוגדר כאונקוגן - כלומר כמעודד

סרטן - הוא למעשה גרסה מוטנטית של הגן המקורי אשר ממלא תפקיד שונה לחלוטין בתא הבריא.

בהמשך התגלה כי p53 בריא, ללא מוטציות, לא רק שאינו מעודד סרטן אלא להיפך: זהו גן מדכא סרטן, אשר מונע מגנים "בוגדניים" אחרים לדחוף את התא לכיוון של התמרה סרטנית. סר דייוויד לין, אחד ממגלי ה-p53, אף הכתיר אותו בכינוי "שומר הגנום". משמעותיים לא פחות היו הממצאים שהראו, כי גרסאות מוטנטיות של p53 מצויות בכמחצית סוגי הסרטן, ובמקרים רבים אחרים פעילותו משובשת. בעקבות זאת תפס מחקר ה-p53 תאוצה נוספת ברחבי העולם, בניסיון להבין טוב יותר את הגורמים להתפתחות הסרטן. בד בבד עם העלאת הסברה כי ייתכן שגן אחד יספק את התשובה לתעלומה הזאת, החלו המדענים גם להבין עד כמה תפקידו של גן יחיד עשוי להיות מורכב ומשתנה. עד היום התפרסמו יותר מ-50,000 מאמרים מדעים בנושא p53, וזרם הגילויים החדשים עוד לא מראה סימני הידלדלות.

מחקריהם של פרופ' אורן ופרופ' רוטר הלכו והתמקדו, במהלך השנים, בשני כיוונים שונים: בעוד שמחקריו של פרופ' אורן עסקו בהבנת התפקיד של p53 טבעי, נטול מוטציות, בתא הבריא, בחרה פרופ' רוטר לחקור את המוטנטים השונים בתאים סרטניים. עם זאת, שיתוף הפעולה בין השניים התהדק, ועד היום הם פרסמו 15 מאמרים מדעיים משותפים (ראו מסגרת). עבודתם החלוצית זיכתה אותם בפרסים רבים, ובאחרונה התבקש כל אחד מהם בנפרד לתרום מאמר לגיליון מיוחד של כתב העת Nature Reviews: Cancer, שציין 30 שנה לגילוי p53. האם כדאי היה למכון המחקר הישראלי הקטן לתמוך בשנות

מתי לוותר על הוויטמינים

מקובל להניח כי ויטמין D הוא בעל תכונות אנטי-סרטניות. אבל האם הוא יכול להועיל גם כשהאדם כבר חולה בסרטן? ניסויים קליניים בחולים שמטופלים בכימותרפיה עדיין לא הצליחו לתת מענה לשאלה הזאת. שיתוף הפעולה האחרון בין פרופ' אורן ופרופ' רוטר, בו השתתף גם תלמיד המחקר המשותף (דאז) ד"ר פרי סטמבולסקי, ניגש אליה מזווית שונה: ניסויים שביצעו הצביעו על קשר בין p53 לבין המכונות המולקולריות אשר מוציאות אל הפועל את התגובה של התא לוויטמין D. בבדיקה מעמיקה נחשף מנגנון הפעולה של המכונות האלה, אשר מתפקדות כמעין "מגבר" לפעילותו של p53. מדובר בפעילות חיובית כאשר p53 הנורמלי פועל כדי לדכא את הסרטן - במקרה זה יסייע ויטמין D להילחם בסרטן. מצד שני, כאשר הגן הופך לאונקוגן בעקבות מוטציה, עלולות להתעורר בעיות. פרופ' אורן: "p53 תקין מונע סרטן, אבל כשמתחוללות בו מוטציות, הן 'נתקעות בגלגלים' של המכונות שמרחיקות את הסרטן. במקרה כזה, ייתכן שוויטמין D 'דוחף' את המקלות קצת יותר עמוק". פרופ' רוטר: "ייתכן שאין די לקבוע האם התחוללה מוטציה בגן p53, אלא יש גם לדעת את טיבן המדויק של המוטציות האלה, לפני ששוקלים לתת ויטמין D כתרופה".