

חקר הסרטן: מבט לעתיד

מבוסס על מחקר של משה אורן ועמיתים

חתן פרס ישראל פרופ' משה אורן: "כפואה אישית, גבורה על-פי מאפיינים גנטיים של כל חולה, גאפשי או לחסל את הגידול האי אפשרי המטופל."

אדם בנפרד? פרופ' אורן: "קוקטייל התרופות יכוון למאפיינים גנטיים דומיננטיים בסרטן של כל חולה. יש לקוות שלא נצטרך להמציא כל קוקטייל מחדש, אלא נוכל לזהות קבוצות של חולים אשר מגיבים היטב לשילובים מסוימים של תרופות קיימות. חשוב יהיה לתת את התרופה הנכונה מהר, כי לחולי סרטן, לעיתים תכופות, אין הזדמנות שנייה".

מספר טיפולים מולקולריים אשר נבדקים כעת בניסויים קליניים מבוססים על מחקרו של פרופ' אורן על p53, גן המדכא גידולים - ואשר שיבושים בו קשורים למקרים רבים מאוד של סרטן בבני-אדם. הגן הזה ידוע בכינוי "שומר הגנום", מפני שהוא בולם את התפתחות הסרטן כאשר הגנום של התא נפגע. כאשר ה"מגן" הזה אינו מתפקד כראוי, אין מי שיבלום את הסרטן בדרכו הקטלנית. בשנת 1983, יחד עם שותפים למחקר, היה אורן הראשון אשר בודד ושיבט את הגן p53, ובשנים לאחר מכן הוא גילה שורת תגליות חיוניות הקשורות בטיפקודו של גן זה בתאים בריאים וסרטניים.

פרופ' אורן, על טיפולים המבוססים על p53: "אנחנו יודעים שטיפקודו האנטי-סרטני של p53 פגום במרבית הגידולים הסרטניים. בערך בחצי מהחולים, הפגם נובע מפגיעה ישירה בגן p53 עצמו. במקרים כאלה, הגישה

"קוקטיילים. זו מילת המפתח במלחמה העתידית נגד הסרטן. כך אומר פרופ' משה אורן מהמחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא במכון ויצמן למדע, מחלוצי חקר המנגנונים המולקולריים של הסרטן. הרפואה המתקדמת תהיה מותאמת באופן אישי לכל אדם, ומבוססת על הפרופילים הגנטיים של החולה ושל הגידול גם יחד. ומה שאולי חשוב עוד יותר, בעתיד אפשר יהיה לתכנן לכל אדם תוכנית אישית למניעת סרטן. אם מחלה ממארת תתפתח בכל זאת, יוכלו הרופאים להשתמש בטיפולים יעילים בעלי סיכוי גבוה להביא להחלמה. פרופ' אורן, חתן פרס ישראל לשנת 2008, מאמין שטיפולים אלה יורכבו משילוב של מספר תרופות, בדומה לקוקטיילים המשמשים כיום לבלימת גופים שונים, לרבות נגיף ה-HIV הגורם איידס. פרופ' אורן: "נראה ששום טיפול יחיד לא יפעל ביעילות מספקת כנגד הסרטן, וגם אם ימצא טיפול יחיד יעיל, הרי שהגידול עלול לפתח עמידות כנגדו. אך אם החולה יקבל תרופות אשר תוקפות בעת ובעונה אחת שני מנגנונים שונים - או יותר - הגידול יתקשה לשרוד ויכנע".

תרופות המותאמות אישית לחולה מביאות איתן יתרון חשוב נוסף: הן יחלישו ויפחיתו במידה רבה מאוד את השפעות הלוואי. כך הן יוכלו לחסל את הגידול בלי לפגוע בחולה. איך אפשר להתאים את התרופות לכל

פרופ' משה אורן - המחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא, מכון ויצמן למדע, רחובות
מתוך המכון, חדשות מדע בשפה ידידותית, גליון מס' 54 מרץ 2009



אם כן, אני יכול לדמיין קוקטייל של שתי תרופות אשר יתקיף שני מנגנוני Mdm2 שונים - את זה שגילינו לפני יותר מעשר שנים ואת החדש שגילינו לאחרונה".

מקור המורכבות

"ברור שהטבע לא המציא כמה מנגנוני שליטה ב-p53 רק כדי לאתגר או לתסכל את חוקרי הסרטן. מטרתו של הטבע היא לשמור על רמה נמוכה של p53 כשהכל כשורה, אך להעלות את הרמה הזאת מהר וביעילות כאשר קורים בתא שינויים סרטניים לא רצויים. קשה להגיע לכך בעזרת מנגנון אחד בלבד".

אתגרים עתידיים

"רוב תרופות הסרטן מהדור החדש תוקפות אנזימים המעבירים אותות, אשר נחקרו רבות. בין אנזימים אלה יש קולטנים אשר מוצגים לעיתים תכופות על קרומו החיצוני של התא וקל להגיע אליהם, במיוחד באמצעות נוגדנים. לעומת זאת, p53 פועל בגרעין התא, מקום שקשה יותר להגיע אליו, ואפשר לעשות זאת רק באמצעות מולקולות קטנות המעוצבות במיוחד לצורך זה. עיצוב מולקולות כאלה הוא אחד האתגרים המרכזיים העומדים לפנינו בעתיד".

הטיפולית הסבירה ביותר היא החדרת עותקים של p53 תקין לתאים בדרך של ריפוי גנטי, גישה הנבדקת כעת בניסויים קליניים בסין. במקרים אחרים, הפגם נמצא בגנים השולטים ב-p53 או במנגנונים מולקולריים שבהם משתמש p53 כדי לבצע את פעילותו - כפי שאומרים מדענים, 'במעלה הזרם' או 'במורד הזרם' מ-p53. במקרים כאלה, הטיפול המתאים הוא תיקון הפגם כדי לאפשר ל-p53 לבלום את הסרטן.

"לפני כעשר שנים גילינו מנגנון אחד 'במעלה הזרם' ל-p53: מתג גנטי הנקרא Mdm2, אשר שולט בפעילות ה-p53. תפקידו של Mdm2 הוא להרוס עודפים של p53 כדי לוודא ש-p53 נמצא בתא בדיוק במיון הנכון. אך אם ה-Mdm2 פעיל מדי, הוא עלול להרוס יותר מדי p53, ובכך לסלק מהתא מנגנון חיוני לדיכוי גידולים. פעילות יתר כזאת של Mdm2 קיימת ב-10 עד 20 אחוז של גידולים סרטניים, במיוחד בסרקומות ובסוגים מסוימים של לויקמיה. תרופות אשר בולמות את ה-Mdm2 כדי למנוע הרס מיותר של p53 נבחנות כעת בשלב ראשון של ניסויים קליניים בארה"ב".

חדשות מהחזית

"במחקר שפורסם לאחרונה בעיתון Molecular Cell ונערך יחד עם עמיתנו בארה"ב, גילינו מנגנון חדש בו ה-Mdm2 יכול להפחית את רמת ה-p53 בתא. התברר, שבנוסף לכך ש-Mdm2 נצמד ישירות ל-p53 וגורם להריסתו, יכול המתג הזה להפחית את רמת ה-p53 באופן עקיף - בכך שהוא חוסם חלבון הנקרא L26, אשר ממלא תפקיד מכריע ביצירת ה-p53. במילים אחרות, ה-Mdm2 יכול גם לחסום את יצירת החלבון p53 וגם להאיץ את הריסתו של החלבון אשר כבר נוצר. כדי שנדע אם ממצא זה יכול להוביל לפיתוח תרופה, צריך לבדוק האם אתר הקישור בין שתי המולקולות, Mdm2 ו-L26 הוא בעל מבנה מתאים להתערבות תרופתית, אך