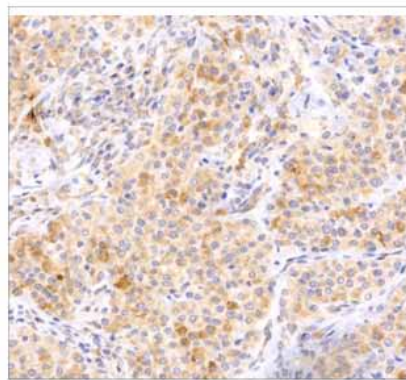
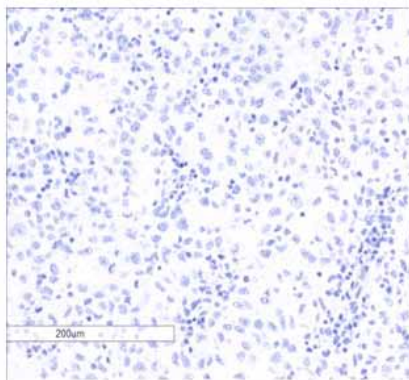




מדעני מכון ויצמן למדע גילו:

## גן חדש, שמוטציה בו מובילה להתפתחות סרטן

בעתיד עשויה התגלית לאפשר פיתוח טיפולים נוגדי סרטן חדשים



גורות מלנומה. משמאל: הגן RAS2 מתבטא מעט או כלל לא. תוחלת החיים נמוכה מהרגיל בכ-35 אחוז מהחולים. מימין: ביטוי גבוה של הגן RAS2. תוחלת החיים גבוהה מהרגיל

בחולי מלנומה קיימות לפעמים מוטציות במאות גנים, אבל רק מעטים מהם באמת גורמים סרטן. במחקר חדש, שפורסם באחרונה בכתב-העת המדעי *Nature Genetics*, מדווחים מדעני מכון ויצמן למדע כי גילו את אחד הגנים המובילים בסוג מסוים – קטלני במיוחד – של מלנומה. הגן שהתגלה משתייך לקבוצת גנים אשר מדכאים גידולים סרטניים, והמוטציה גורמת להפחתה בתיפקודו, דבר שמאפשר לסרטן להתפתח. מתרחשת בו מוטציה ב-5.4% מן המקרים של מלנומה, והוא אינו מתבטא ביותר מ-35% מהחולים במחלה זו. על-פי המחקר החדש, תוחלת החיים של חולים אלה נמוכה מהממוצע. גילויים אלה עשויים לפתוח פתח להבנת הצמיחה וההתפשטות של מלנומה, ובעתיד, אולי גם לפיתוח כיוונים חדשים לטיפול במחלה.

פרופ' ירדנה סמואלס וקבוצתה, במחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא, חיפשו גנים המדכאים גידולים במאגר המלנומה של המעבדה, שהוא הגדול בעולם לסרטן זה, הכולל נתונים על גנומים של יותר מ-500 חולים. "חקר הגנים מדכאי הגידולים הוא חיוני בביולוגיה של הסרטן", אומרת ד"ר נואר קוטוב, חוקרת בתר-דוקטוריאליה בקבוצתה של פרופ' סמואלס שהשתתפה במחקר. "קיים צורך דחוף לזהות פגמים גנטיים במלנומה אשר יכולים להוות מטרה לתרופות. הבנת המוטציות האלה היא צעד ראשון בחשיפת מנגנונים האחראים לצמיחת מלנומה".

המדענים מצאו, כי הגנומים של חולי מלנומה כללו מוטציות במספר גנים הידועים

מסלול זה. אומרת פרופ' סמואלס: "שיבושים במסלול ה-RAS נפוצים ביותר בסרטן. גילוי מנגנון חלופי להפעלת המסלול הזה עשוי לעודד ריבוי מחקרי המשך בכיוון זה, ולהוביל לתוצאות בעלות משמעות רפואית. אנחנו נתמקד כעת ב-RAS2 כדי למצוא עם אילו חלבונים הוא מתקשר בתאים בריאים ובתאי מלנומה, וכן בדרך שבה התאים מגיבים לטיפולים ממוקדים". מוסיפה רנד ארפה, תלמידת מחקר בקבוצתה של פרופ' סמואלס, והמחברת הראשונה של המאמר המדעי: "רוב הטיפולים הממוקדים בסרטן פועלים היום באמצעות חסימה של חלבונים גורמי סרטן בעלי פעילות יתר. אך פעילות פחותה של הגן מדכא הסרטן RAS2, הנובעת ממוטציה בגן זה, תורמת גם היא להתפתחות מלנומה. לכן בכוונתנו להמשיך לגלות את מסלולי הפעילות של הגן".

כמדכאי גידולים, אך בין הממצאים בלט גן אחד חדש, הקרוי RAS2. הצעד הבא של המדענים היה ביצוע סדרת ניסויים שנועדו לגלות את תפקידו המדויק של גן זה. הם שיבטו גם את החלבון הרגיל שהגן מקודד, וגם את הגרסה המוטנטית שלו, השכיחה ביותר, כדי לגלות את השפעותיהם על תאי מלנומה. הם מצאו, כי RAS2 מבצע בקרה על חלבון מפתח בתא הקרוי RAS. ידוע, כי חלבון זה גורם גידול בלתי-מבוקר של תאים. כאשר החזירו המדענים לתאים בעלי המוטציה בחלבון RAS2 את היכולת להפיק אותו, חדלו התאים הסרטניים להתרבות, ובסופו של דבר מתו.

תוחלת החיים אצל החולים שמסלול ה-RAS אצלם פגום קצרה מזו של החולים בסוגים אחרים של מלנומה. עד עכשיו לא הצליחו מדענים ליצור תרופות המשפיעות על

למאמר המדעי: <http://www.nature.com/ng/index.html>

## זהירות, תסמונת מטבולית

דרך כלל אנו נוטים לחשוב על המערכת החיסונית כעל מנגנון השומר עלינו מפני חיידקים, נגיפים ופולשים אחרים. אלא שלמערכת זו יש גם תפקידים אחרים – ומפתיעים. מדעני מכון ויצמן למדע זיהו תת-קבוצה קטנה של תאים של המערכת החיסונית אשר מונעים כנראה את התסמונת המטבולית, המתבטאת בהשמנת יתר, בחץ דם גבוה, וברמות גבוהות של סוכר

תפקיד בהשמנת יתר ובשאר המרכיבים של התסמונת המטבולית, ללא כל קשר למזון שמן. המחקר התמקד בתאים דנדריטיים, אשר מתפקדים כמעין זקיפים של המערכת החיסונית, ומזהירים מפני סכנות שונות. המדענים חקרו תת-קבוצה קטנה של תאים דנדריטיים המכילים את החלבון פרפורין (Perforin), המאפשר להם להרוג תאים

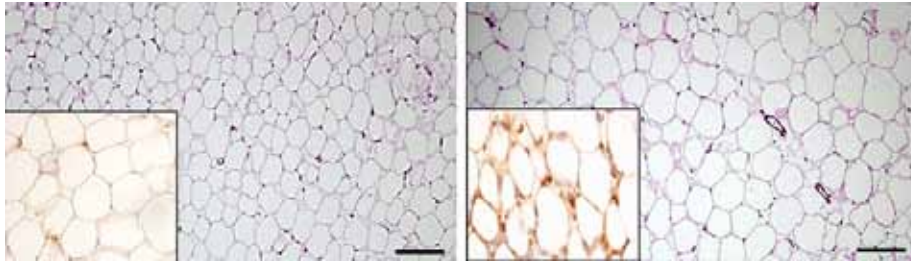




אחרים בעת הצורך. כדי לברר את תפקידם של תאים דנדריטיים אלה בגוף, יצרו מדענים בראשות פרופ' יאיר רייזנר, מהמחלקה לאימונולוגיה במכון ויצמן למדע, עכברים ללא תאים דנדריטיים עתירי פרפורין. להפתעתם גילו המדענים, כי משקלם של העכברים האלה עלה משמעותית, ולאחר מכן הם פיתחו תסמונת מטבולית.

בהמשך גילו המדענים, כי רקמת השומן של עכברים אלה מכילה כמויות גדולות של תאי T של המערכת החיסונית, אשר גורמים דלקת. כאשר המדענים השמיטו את תאי ה-T האלה – העכברים לא השמינו. ממצא זה מצביע על כך, שתאים דנדריטיים עתירי פרפורין מבצעים בקרה על תאי T מסוימים, ובכך מונעים את היווצרות התסמונת המטבולית.

המחקר העלה תובנות חדשות ביחס לתסמונת זו, אך נוסף על כך הוא גם



תאי רקמת השומן מוגדלים ומסודרים פחות מהרגיל בעכברים חסרי תאים דנדריטיים עתירי פרפורין (מימין), לעומת אותה רקמה בעכברים רגילים (משמאל). תמונה קטנה למטה משמאל: מבנים דמויי כתר בתוך רקמת השומן (חום כהה) מצביעים על תהליך דלקתי מוגבר בתוך הרקמה

פרופ' רייזנר ושותפיהם למחקר מהמחלקה לאימונולוגיה: ד"ר יעל קליאונסקי, בר נתנזון לוי, ד"ר אליאס שצן, ד"ר חווה רוזן, ד"ר סיון קגן, ד"ר ליאת בר-און, פרופ' סטפן יונג, ד"ר אריק שיפרוט, ד"ר שלומית רייך-זליגר, ד"ר ניר פרידמן, ד"ר רינה אהרוני, פרופ' רות ארנון, אורן יפעה וד"ר אנה אהרונוביץ'. |

שופך אור חדש על התופעות האוטואימוניות. לעכברים חסרי התאים הדנדריטיים עתירי הפרפורין הייתה נטייה לפתח מחלה אוטו-אימונית המקבילה לטרשת נפוצה בבני-אדם. כעת מציעים המדענים לחקור, האם תאי בקרה אלה חסרים גם בבני-אדם החולים במחלות אוטו-אימוניות מסוימות. את המחקר ערכו חברי קבוצתו של

למאמר המדעי: <http://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613%2815%2900347-7>

## כיבוי אורות

שנוהגים במכונית לא מומלץ, בלשון המעטה, ללחוץ בעת ובעונה אחת על דוושת הדלק ועל הבלמים. אך מדעני מכון ויצמן למדע גילו כי כך בדיוק נוהגים הצמחים בחלק מתהליכיהם החיוניים.

פרופ' אביחי דנון מהמחלקה למדעי הצמח והסביבה וחברי קבוצתו, החוקר הבתר-דוקטוריאלי ד"ר ארז אליהו ותלמידי המחקר דאז עידו רוג וענבל דנגור בחנו את המנגנונים השולטים בצמח בהפקת עמילן, הפחמימה הנפוצה ביותר במזון האדם המצויה בכמויות גדולות במזונות בסיסיים כגון אורז, תפוחי אדמה ותיירס. הצמח מתחיל לייצר עמילן ברגע שבו אור השמש מפעיל בבוקר את הפוטוסינתזה ומפסיק את הייצור בערב.

המתג המולקולרי אשר מפעיל את ייצור העמילן ידוע למדע כ-40 שנה. מדובר באנזים המופעל, באמצעות שורה של חלבוני בקרה, באמצעות קבלת אלקטרונים הנוצרים בתהליך הפוטוסינתזה. במחקר חדש, שפורסם באחרונה בכתב-העת המדעי רשומות האקדמיה למדעים של ארה"ב, PNAS, דיווחו מדעני המכון כי גילו את מתג הכיבוי של תהליך זה, בניסויים בצמח הדומה לחרדל, הקרוי Arabidopsis, שבאמצעותו האנזים מאבד אלקטרונים וחדל מפעולתו. הם פיענחו את שרשרת האירועים המולקולריים המובילים לכיבוי: הפחתת האור גורמת לחלבון איתות קטן הקרוי ACT4 לאבד אלקטרונים, דבר הגורם לו לשלוח איתות "הפסק" לאנזים שאחראי להפקת העמילן. היכולת להפסיק במהירות את הפקת העמילן בעת הצורך הינה חיונית לתפקודם התקין של מנגנוני הצמח. הייצור הזה חייב לחדול עם הפסקת האור, כדי שבשעות

במהירות ויגרמו נזק לצמח. הלחיצה הכפולה על דוושות הדלק והבלמים מאפשרת לצמח לשלוט באופן מהיר ומדויק על ייצור העמילן – באמצעות ההתאמה היחסית של עוצמות הלחיצה על שתי ה"דוושות". יתר על כן, הלחיצה הקלה והמתמדת על "דוושת הבלמים" משאירה מקום להאצת הייצור כאשר אור השמש מתעצם בפתאומיות. בניסוייהם מצאו המדענים כי כאשר עוצמת האור גברה באופן פתאומי, גבר בהתאמה גם ייצור העמילן. אילו הצמחים היו מנהלים את הפקת העמילן שלהם ביעילות מירבית כל הזמן, הם לא היו יכולים להגדיל אותה במהירות הנדרשת והיו מתים מעודף רדיקלים חופשיים בזמן הגברה פתאומית של הפוטוסינתזה. הלחיצה על שתי הדוושות במקביל הינה חלק מהמנגנונים שאיפשרו לצמחים לשרוד במשך מאות מיליוני שנים בסביבה המשתנה לעיתים קרובות באופן בלתי צפוי. |

הלילה יוכל הצמח לפרק את העמילן ולנצל את חומרי הפירוק לצמיחה ולהתפתחות. אם ההפקה לא תיפסק, עלול הצמח להיכנס למחזור עקר ובזבזני בו הוא ימשיך להרכיב את העמילן בחזרה מחומרי הפירוק שלו במקום להשתמש בהם לצרכי קיום, גדילה והתפתחות.

למדענים שבחנו את מנגנון הכיבוי הזה ציפתה הפתעה: מנגנון הכיבוי נשאר פעיל ברמה נמוכה במשך כל היום אפילו כאשר השמש זורחת והפוטוסינתזה פעילה. כאילו הצמח מנהל את הפקת העמילן שלו בכך שהוא לוחץ באותו זמן על דוושת הדלק ועל הבלמים: הוא מפעיל את הייצור אך גם בולם אותו. כאשר הוציאו המדענים את ה"בלמים" מהצמח באמצעות הנדסה גנטית, הוגברה ההפקה בכמעט 20%. הדבר מצביע על כך שיעילות הפקת העמילן עומדת על כ-80% בלבד מפני ש"דוושת הבלמים" פעילה כל הזמן. בעתיד, ייתכן שאפשר יהיה להגדיל את הפקת העמילן בגידולים חקלאיים בהתבסס על התובנות החדשות.

מדוע הצמחים פועלים בדרך כל-כך לא יעילה? המדענים סבורים שגישה בזבזנית לכאורה זו הינה למעשה חלק בלתי נפרד ממנגנון הסתגלות אבולוציוני. מכיוון שהעוצמה של האור ושל הפוטוסינתזה משתנות לעיתים במהירות במשך היום, חייב הצמח לשנות בהתאם את קצב חילוף החומרים שלו. כך קצב ייצור העמילן חייב להיות מותאם לעוצמת הפוטוסינתזה, כדי שהחומרים טעוני האנרגיה הנוצרים באמצעותה ימצאו שימוש מהיר – אחרת, כמויות גדולות של מולקולות חמצן פעילות הקרויות רדיקלים חופשיים, אשר נוצרות כתוצר לוואי של הפוטוסינתזה, יצטברו



ארבידופסיס. כמו צמחים אחרים, פיתח יכולת להתמודד עם שינויים פתאומיים בעוצמת האור