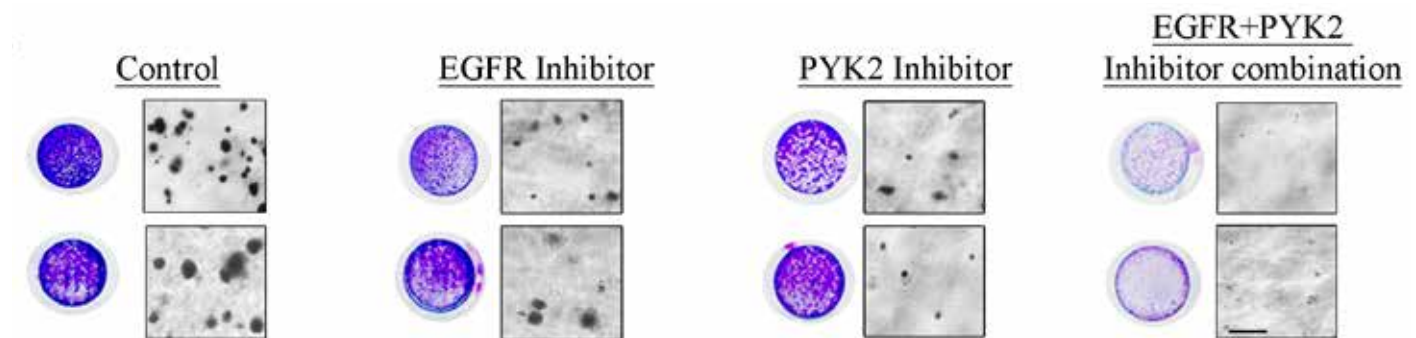


שילוב תרופתי מנצח



הטיפול המשולב (מימין) עיכב באופן ניכר את גידול התאים הסרטניים (נקודות שחורות/סגולות), בהשוואה לטיפול המבוסס על דיכוי מולקולה אחת בלבד.

מהרה התברר שהטיפול אינו יעיל בבני אדם, שכן הגידול מפתח עמידות לטיפול, שבחלקה נובעת מביטוי של קולטן נוסף מאותה המשפחה, בשם HER3. קולטן זה "עוקף" את הדיכוי של EGFR, וכך מאפשר לגידול להתפשט.

אולם, במחקר הנוכחי התברר למדענים, כי אם מדכאים את EGFR בניסויים בבעלי חיים, ניתן לעצור את התפשטות הגידול באופן חלקי. אך אם מדכאים אותו במשולב עם דיכוי PYK2, הגידול נעלם כמעט כליל. יתרה מזאת, הם מצאו ששילוב זה מצליח גם לגבור על העמידות לטיפול עקב עליית רמות הביטוי של HER3. "מצאנו כי העיכוב של PYK2 מזרז את הפירוק של HER3", מסבירה פרופ' לב, "וכן גילינו מהו המנגנון המולקולרי המעורב בתהליך זה. אנו מאמינים שהטיפול המשולב של EGFR ו-PYK2 הוא גישה מבטיחה, אשר עשויה לסייע לקבוצת משנה של חולות סרטן 'טריפל נגטיב' בצורה יעילה הרבה יותר בהשוואה לטיפולים משולבים שנוסו עד כה. זאת, לאור יכולתו של הטיפול המשולב לא רק לעכב את התפשטות הגידול, אלא גם למנוע את העמידות לטיפול התרופתי".

גבוהות יותר של שתי מולקולות: EGFR ו-PYK2 – קולטן שמצוי על פני קרום התא – מעורב בכמה סוגים של סרטן, עקב מוטציות או ביטוי יתר. PYK2 – מולקולה שפרופ' לב זיהתה בעבר –

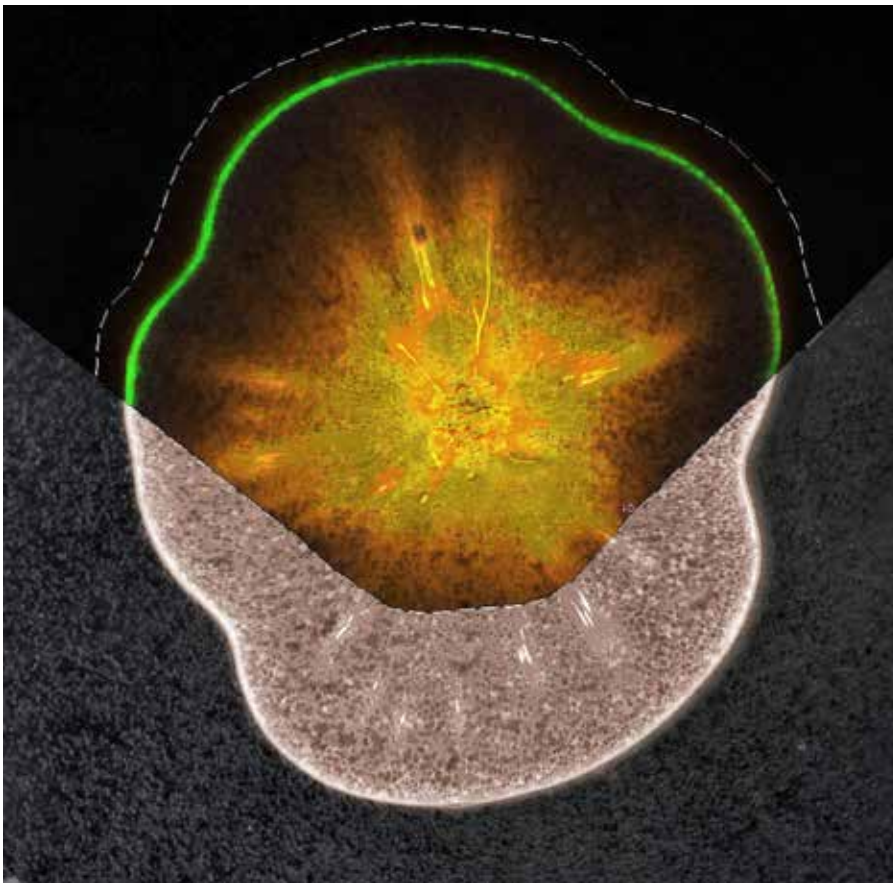
אנו מאמינים שהטיפול המשולב הוא גישה מבטיחה, אשר עשויה לסייע לקבוצת משנה של חולות סרטן 'טריפל נגטיב' בצורה יעילה הרבה יותר בהשוואה לטיפולים אחרים שנוסו עד כה

תורמת לתהליך ההתפשטות של הגרורות הסרטניות בסרטנים שונים, לרבות סרטן השד. בעבר סברו מדענים, כי בדיכוי של EGFR לבדו ניתן להועיל לחולים, אך עד

אחד מכל חמישה מקרי סרטן שד הוא סרטן מסוג "טריפל נגטיב" – סרטן הידוע כאלים וככזה שקשה לטפל בו. משמעות הדבר היא, שאצל יותר מ-300 אלף נשים ברחבי העולם מאובחן מדי שנה בשנה סוג זה של סרטן, שקיים סיכון מוגבר כי יתפשט בגוף וישוב ויתקוף. הסרטן מכונה "טריפל נגטיב", שכן חסרים בו שלושה קולטנים שלרוב משמשים יעד לטיפול במחלה זו, ולכן, באנשים שלקו בסרטן זה לרוב אפשר לטפל רק באמצעות כימותרפיה, וזו אינה תמיד מועילה. אך כעת עשוי טיפול תרופתי משולב חדש, שפותח במכון ויצמן למדע, לשמש פתרון לקבוצה של חולות בסרטן שד מסוג "טריפל נגטיב". טיפול זה לא רק מעכב את התפשטות הגידול, אלא גם מונע היווצרות עמידות לטיפול. המחקר תואר באחרונה בכתב העת *Cancer Research*. את המחקר הובילו פרופ' סימה לב והחוקרים הבתר-דוקטוריאליים ד"ר ננדיני ורמה וד"ר אנה קתרין מולר, מהמחלקה לביולוגיה מולקולרית של התא במכון ויצמן למדע, בשיתוף עם עמיתים.

במסגרת המחקר נטלו המדענים דגימות רקמת שד מחולות בסרטן "טריפל נגטיב", ומצאו שבחלקן יש רמות

למה לא לקלף עגבנייה



חתך של עגבנייה בשלה. בכתום: תפוצה של סוכרוז בבשר הפרי. בירוק: אחד מנוגדי-החימצון המיוצרים בקליפה. החומרים מופו ברקמת הפרי באמצעות דימות ספקטרומטריית מסה (MSI)

הנה סיבה טובה לכך שלא כדאי לקלף את קליפת העגבנייה: דווקא בקליפה, כך גילו מדעני מכון ויצמן למדע, מצויים נוגדי-חימצון שעד כה היו מזוהים בעיקר עם קטניות וזרעים. ממצא זה הוא פרי מחקר חדש שבעזרתו התברר – הודות לפיתוחה של שיטה חדשה – כי חומרים אורגניים פעילים, אשר מזוהים עם צמחים בודדים, נפוצים בממלכת הצמחים יותר מכפי שנוטים לחשוב. הדבר נכון גם לגבי חומרים אורגניים פעילים המשמשים לייצור תרופות ותכשירי טיפוח. ממצאים אלה דווחו באחרונה בכתב-העת המדעי *Nature Communications*.

כל צמח מייצר בממוצע כ-15,000 חומרים אורגניים פעילים, הקרויים מטבוליטים. כדי להתמודד עם המשימה הכבירה של זיהוי מטבוליטים עיקריים בכל צמח נתון, יצרו ד"ר ניר שחף וחברי קבוצה נוספים, בראשות פרופ' אסף אהרני מהמחלקה למדעי הצמח והסביבה, מאגר מידע של מטבוליטים מצמחים בשם WeizMass. בהמשך פיתח ד"ר שחף תוכנת מחשב, MatchWeiz, המאפשרת לזהות מטבוליטים באמצעות השוואת תוצאות ניסוי עם מאגר המידע. כאשר בחנו המדענים באמצעות כלים

ממוחשבים אלה את המיצוי מבשר עגבניות ומקליפתן, הם הצליחו לזהות יותר מ-20 מטבוליטים בעגבנייה אשר לא זוהו מעולם בצמח זה, לרבות נוגדי-חימצון בקליפתה השייכים לקבוצת הליגנאנים. כאשר הישוו בין שלושה צמחים – העגבנייה, עדשת המים הידועה בכינוי "עשב הברווז, ואראבידופסיס (תודרנית לבנה), שהוא צמח ממשפחת המצליבים – התגלה כי קיימת חפיפה בין המטבוליטים שמכילים הצמחים, על אף שהצמחים עצמם שונים לגמרי זה מזה. כך למשל, המדענים מצאו כי הצמחים עדשת המים ואראבידופסיס מכילים כמויות קטנות של חומרים אורגניים הרותמים ברפואה האלטרנטיבית. חומרים אלה הופקו עד כה רק מצמחי המרפא זנגוויל (Zingiber elaniffio), גינקו דו-אונתי (Ginkgo biloba) ואורוסטכיס (Orostachys japonicus). "משמעות הדבר היא, כי ייתכן שניתן להפיק מצמחים שכחים את החומרים שעד עתה הופקו מצמחים נדירים בלבד", אומר פרופ' אהרני. "בכך נקטין את הסיכון שמטבוליטים ייחודיים יעלמו מהעולם במקרה שיוכחדו זני צמחים

נדירים".

"MatchWeiz-I WeizMass", מוסיף

פרופ' אהרני, "עשויים להיות כלים בעלי עוצמה רבה בחקר חילוף החומרים של הצמחים ובזיהוי מטבוליטים בעלי פעילות ביולוגית מועילה, למשל – לצורך פיתוח תרופות עתידיות". את המטבוליטים בצמחים מאפיינים בדרך כלל באמצעות טכנולוגיה המזהה חלקיקים על סמך היחס בין המטען לבין המסה שלהם (ספקטרומטריית מסה). אך שימוש בשיטה זו ללא עזרים נוספים הוא בעייתי, מפני שישנם מטבוליטים שאמנם המסה שלהם זהה, אך המבנה שלהם שונה, ולכן תכונותיהם שונות בתכלית זו מזו. כך למשל, המטבוליטים המאפיינים קימל או נענע הם בעלי הרכב כימי זהה, אך מבנם השונה קובע את ההבדל ביניהם. לכן, כדי לאפשר זיהוי מדויק של המטבוליטים, כוללים WeizMass MatchWeiz-I לא רק את נתוני המסה, אלא גם תכונות מידות אחרות, כמו הנוסחה הכימית והאפינונים המבניים של המטבוליטים. איפיון כזה יכול להיות,

למשל, האופן שבו מתפרק כל מטבוליט למרכיבים בתנאי ניסוי, או האופן שבו הוא בולע קרינה אולטרה-סגולה. "בתחילת הדרך", מספר ד"ר שחף, "בנינו את WeizMass עם מידע שקיבלנו ממקורות שונים על כ-3,500 מטבוליטים, וכעת אנחנו מרחיבים את המאגר ליותר מ-6,000 מטבוליטים. בעזרת WeizMass אנחנו מפתחים כלי חישוב שיאפשר לקבוע את סוג הצמח על סמך הרכב המטבוליטים שלו".

המדענים מסבירים, כי ניתן להשתמש ב-WeizMass וב-MatchWeiz לא רק לחקר החומרים בצמחים, אלא גם לחקר מערכות חיות ותהליכים ביולוגיים אחרים, כמו חילוף החומרים של בעלי חיים, כולל בני אדם.

במחקר השתתפו מדעני סגל ד"ר אילנה רוגצ' וד"ר סרגיי מליצקי; טכנאית המעבדה ד"ר שגית מאיר; החוקרים הבתר-דוקטוריאליים ד"ר אווה היינינג וד"ר שונינג זנג; תלמידי המחקר מאור בטט והילרי ויינר; וכן ד"ר רון ורנס מאוניברסיטת וגנינגן שבהולנד. ■

קוצים וקיפודים (במי הים)

פרופ' אדדי ופרופ' וינר מדגישים, כי זו אינה הפעם הראשונה שמתברר כי בעלי-חיים צורכים יוני סידן באמצעות שאיבת מי ים. בעשור הקודם תיאר פרופ' יונתן ארז מהאוניברסיטה העברית בירושלים את התופעה כפי שהיא מתרחשת במיקרואורגניזמים חד-תאיים קושי-שריון ששםם "חורירות" (Foraminifera). "בזמנו, נהוג היה לחשוב שהתופעה הזאת חריגה", אומרים המדענים. "אבל כעת, לאחר שנצפתה בשני יצורים שונים בתכלית זה מזה, ייתכן כי היא דווקא שכיחה למדי. ייתכן שאפילו התאים שמהם בנויות עצמותינו משתמשים בשיטה דומה כדי להשיג את הסידן הדרוש להם".

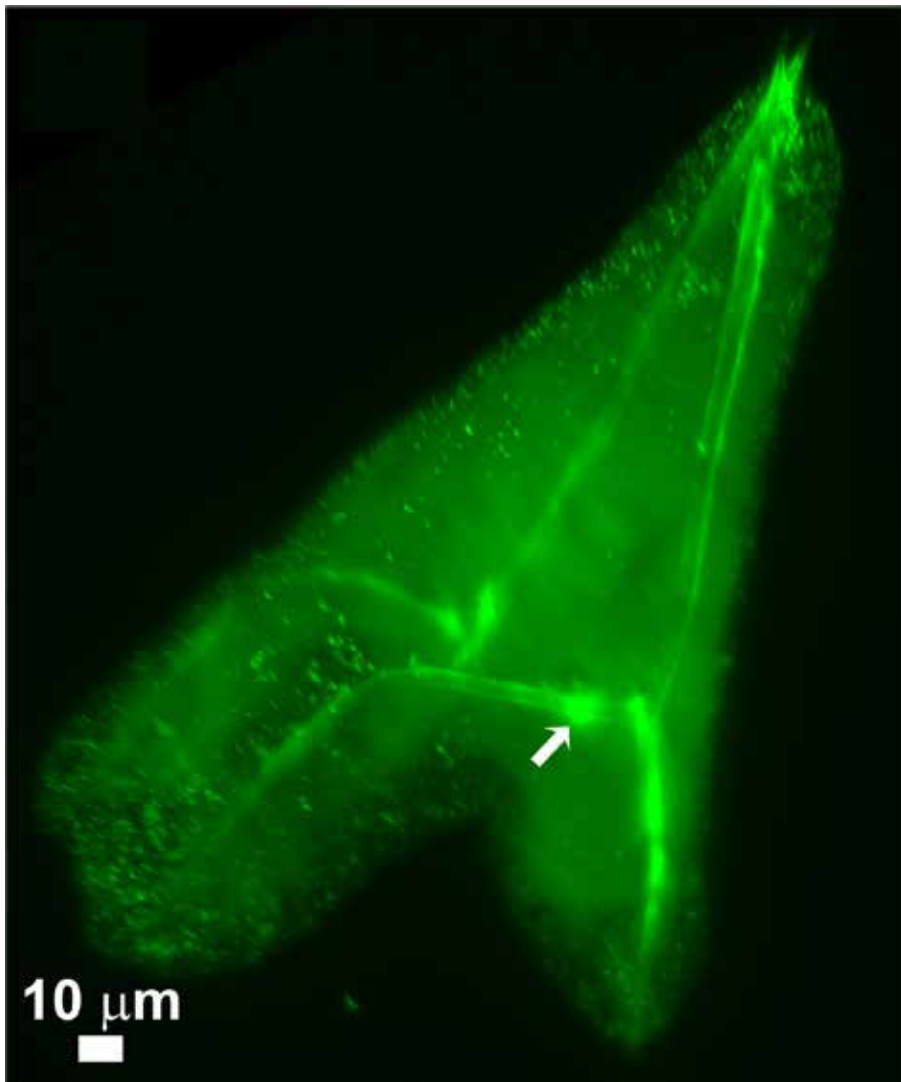
אומרת פרופ' אדדי. "בדרך זו, התאים שואבים מים פנימה, ואז מבצעים מניפולציה המאפשרת את 'סינון' יוני הסידן ואגירתו בתא". עוד התברר במחקר, כי כחלק מהמנגנון שנצפה בו, תאי העוברים מתמלאים ברשתות של "חלוליות" (Vacuoles), ואלה אוגרות בתוכן את מי הים. המדענים מסבירים, כי רשתות אלה יוצרות ככל הנראה מאגר של סידן המשמש לבניית עמוד השדרה, והיתרון הגלום בשיטה זו הוא יעילות אנרגטית גבוהה יותר. עם זאת, הם אומרים, "השיטה גם טומנת בחובה בעיות, שכן היא מחייבת את התא להיפטר מיונים שאינם נחוצים לו, כמו יוני נתרן וכלוריד".

יצד משיגים קיפודי הים את הסידן הדרוש להם לצורך בניית קוציהם? שאלה זו עמדה במרכזו של מחקר חדש שערכו פרופ' ליאה אדדי ופרופ' סטיב וינר, מהמחלקה לביוכימיה מבנית במכון ויצמן למדע, בשיתוף עם מי שהייתה תלמידת המחקר של השניים, ד"ר נטע וידבסקי. הממצא שעלה ממנו – שקיפודי הים מחלצים את כמות הסידן הדרושה להם ישירות ממי הים – הפתיע את המדענים. "גילוי זה עשוי לשנות את הדרך שבה מדענים תופסים את תהליך הביו-מינרליזציה (התהליך שבמסגרתו מייצרים אורגניזמים מבנים מינרליים, כמו עצמות הגוף)".

במחקר קודם על קיפודי ים גילו המדענים, כי הקיפודים בונים את קוציהם מחבילות זעירות של מינרל "לא-מאורגן", שכאשר הוא מונח במקומו, הוא מתקשה לכדי גביש. "ואז הלכנו צעד אחד אחורה", אומרת פרופ' אדדי, "ושאלנו את עצמנו: כיצד בכלל קיפודי הים משיגים את יוני הסידן הדרושים להם לשם יצירת החומר הזה?" פרופ' וינר מוסיף: "סידן מצוי במי ים בריכוזים נמוכים, ולכן הבנו שהשיטה שבה משתמשים קיפודי הים לצורך מיצוי יוני הסידן מהמים חייבת להיות יעילה מאוד".

כדי לענות על שאלת המחקר נזקקו המדענים לטכנולוגיה שתאפשר להם לצפות בתאי הקיפודים "כפי שהם", כלומר בתנאים הקרובים ככל האפשר לתנאי חייהם בטבע. שניים סייעו להם בכך: ד"ר אנדריאס שרטל מחברת האופטיקה הגרמנית "קארל זיס מיקרוסקופיה", וד"ר ספי אדדי, מהמחלקה לשירותים ביולוגיים במכון ויצמן למדע. וכך, באמצעות טכנולוגיה מיקרוסקופית חדשנית שמאפשרת ביצוע דימות תלת-ממדי לתאי העוברים, הצליחו המדענים לעקוב אחר התהליך של כניסת יוני הסידן לתאים. "עד לפני שנים ספורות לא יכולנו לבצע מחקר כזה", מציינת פרופ' אדדי.

כשצפו בתמונות, התברר למדענים כי תאי העוברים "שואבים" לתוכם טיפות של מי ים, ובדרך זו הם מכניסים את הסידן לתא. "בניגוד לתיאוריה המקובלת, שגרסה כי התאים קולטים יונים אך ורק דרך תעלות מיוחדות בקרום התא, גילינו כי ישנה דרך נוספת להכנסת הסידן לתא",



מיפוי התפוזות הסידן בעוברי קיפודי ים על-ידי תיוג פלורסנטי. התיוג מראה קוצים מינרליים זעירים ובעות בעלות כמויות גדולות של סידן