

# מפת הדרכים למוות תאי מתוכנת: מוות למען חיים



## מאת פרופ' עדי קמחי

המחלקה לגנטיקה מולקולרית, במכון ויצמן למדע

### 3. נקרוזיס מתוכנת (programmed necrosis) –

ערוץ שמוביל לפירוק מהיר של הקרום החיצוני של התא ומסתיים בפיצוץ התא ושפיכת תכולתו החוצה. בעקבות זאת מופעלות מערכות חירום בגוף, כמו למשל תגובות דלקתיות שמתגייסות למקום האירוע.

הערוצים השונים נחקרו באינטנסיביות בעולם לאורך שלושה עד ארבעת העשורים האחרונים. מחקר האפוסטוזיס אף זיכה את רוברט הורביץ' פרס נובל בשנת 2002, והשנה יקבל את פרס נובל יושינורי אוסומי, על תגליותיו בתחום האוטופגיה. מחקרים מצאו שערוצי המוות התאי השונים השתמרו לאורך האבולוציה, ועובדה זו מעידה על החשיבות הגדולה שיש להם בקיומם התקין של יצורים רב־תאיים, וחלקם מופיע אף ביצורים חד־תאיים כמו שמרים.

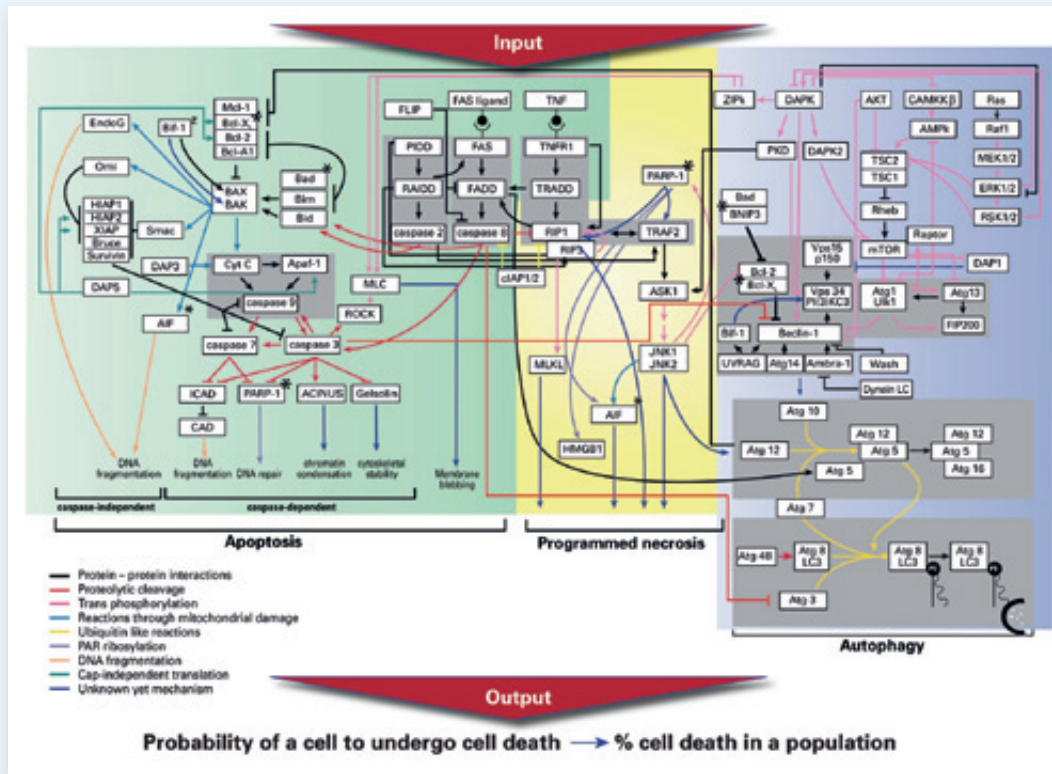
נשאלת השאלה מהם אותם תהליכים ביולוגיים שדורשים הפעלה של מוות תאי ותלויים בה, וממה נבע הצורך לשמר לאורך הסולם האבולוציוני כמה ערוצים, שונים זה מזה, כדי להגיע בסופו של דבר לתוצאה דומה, דהיינו ההחלטה בין מוות לחיים של תא.

### 1. סוף ידוע מראש

ל אחד מביליוני התאים בגופנו נולד עם תכנה מובנית, קובץ הוראות גנטי המורה לתא להתאבד לכשיינתן האות (programmed cell death). זוהי תכנה מדויקת, דטרמיניסטית, שמופעלת במקום הנכון ובזמן הנכון. היא מסוגלת לפעול בשלושה ערוצים אפשריים, שונים זה מזה:

1. **אפופטוזיס (apoptosis)** – בערוץ זה התא מתפרק לחלקים קטנים, ואלה נבלעים ו"נאכלים" על ידי תאים שכנים. זה ערוץ מהיר. הפעילות בו מתבצעת במשך דקות או שעות אחדות ואינה משאירה עקבות, למשל אין מופעלות מערכות החירום בגוף;

2. **אוטופגיה (autophagy)** – אכילה עצמית. בערוץ זה התא מעכל את עצמו מבפנים באמצעות יצירת שלפוחיות מיוחדות שאורזות אברונים פנימיים וחלקי תא ומובילות את התכולה לפירוק מלא בליזוזום (lysosome). ערוץ זה אטי מקודמו ופועל למשל במצבים שבהם על רקמות שלמות בגוף להיכחד בזמן מסוים;



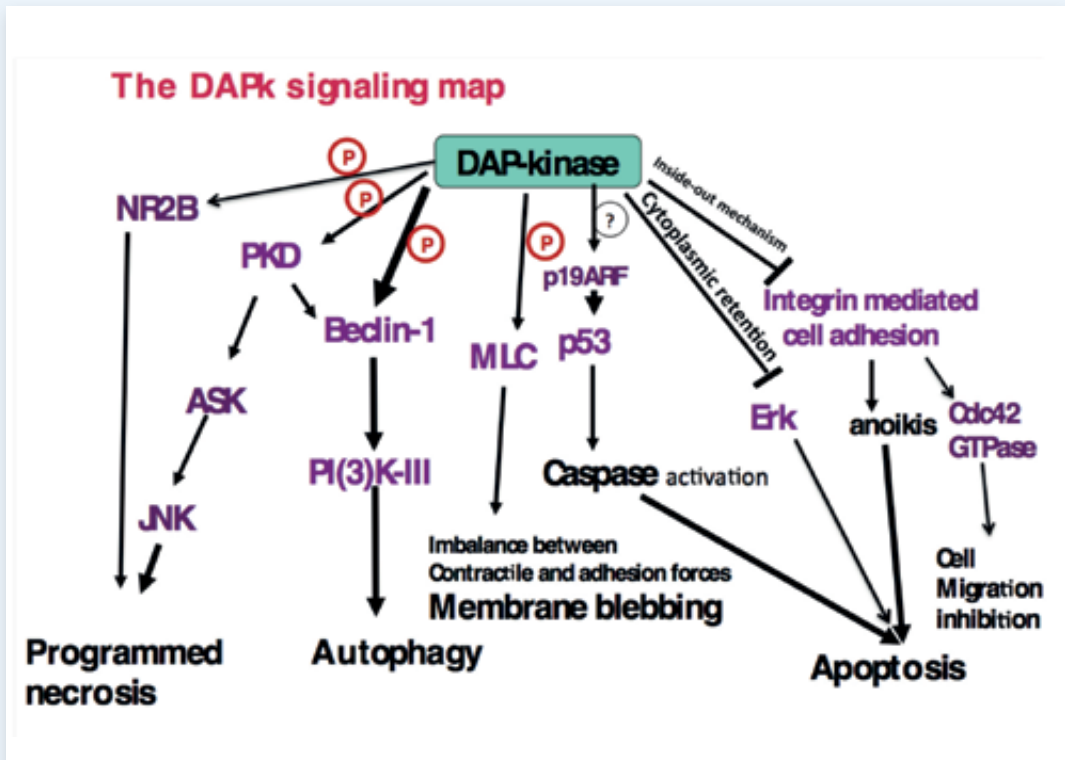
חיים 1. מפת הדרכים של מוות תאי מתוכנת. המפה מתארת את מיקומם של חלבוני האפופטוזיס (בירוק), אוטופגיה (בכחול) ונקרוזיס מתוכנת (בצהוב) לאורך מסלולים ביוכימיים. החצים שמקשרים בין החלבונים צבועים בקוד המשקף סוגי תקשורת שונים כמפורט במפת הצבעים. מתחמים אפורים מגדירים קומפלקסים רב-חלבוניים.

היא יצירת הרווח בין אצבעות הגפיים של עוברי יונקים שמתבצעת בהרג התאים ברקמה העודפת שמחברת ביניהם.

לאחר הלידה, באורגניזם הבוגר, יש למנגנוני המוות התאי תפקיד מרכזי בשמירה מתמדת על מספר התאים התקין ברקמות השונות. תאים זקנים שסיימו את תפקידם מושמדים בזמן הנכון, ובכך נשמר שיווי המשקל העדין בין קצב חלוקת התאים לקצב התמותה בכל רקמה. נוסף על כך, תאים שנפגעו מגורמים שונים כמו קרינה, הדבקה בנגיפים, או שנחשפו להתמרה סרטנית, מושמדים באמצעות מנגנונים אלו של מוות תאי. דוגמאות אלו ואחרות ממחישות שאין חיים תקינים באורגניזם הבוגר ◀

## 2. אין חיים ברמת האורגניזם ללא מוות תאי מתוכנת

מתברר שכבר בשלבים מוקדמים בהתפתחות העוברית מופעלים ערוצי המוות התאי כדי לאפשר את התפתחותו התקינה של העובר. למעשה, העובר מייצר תאים רבים מהדרוש, ותמותה מבוקרת שלהם קובעת את המספר הסופי של תאים ברקמה המתפתחת. למשל, ערוץ האפופטוזיס משמיד תאי עצב שלא התקבעו במקומם הסופי במוח העובר המתפתח. הוכחה ניסיונית לחשיבות התהליך סיפקו כמה קבוצות מחקר שהראו שפגיעה ממוקדת בערוץ האפופטוזיס גרמה לפתולוגיה קשה בעכברים שנולדו עם מוחות מוגדלים. דוגמה קלאסית נוספת



תרשים 2. מסלולים מולקולריים שמקשרים את DAP-kinase (DAPk1) לתוצאה הסופית ברמת התא

המתקדמות בגנטיקה נפרצה הדרך להתמודד עם כמה אתגרים. בשלב הראשון היה האתגר לזהות את החלבונים (תוצרי הגנים) שמבצעים את פעולת ההרג, ואלו שמתניעים את התהליך, ובשלב השני – לחקור את שיבושם האפשרי במחלות השונות. מאות קבוצות תרמו לזיהוי הגנים בתחום הזה. תחילה זוהו החלבונים האפופטוטים, ולאחר מכן החלבונים האוטופגים ואלו המשתתפים בנקרוזיס מתוכנת, כמתואר בתרשים 1.

את הדיון המפורט כאן אקדיש לדרכי החשיבה והטכנולוגיות שפיתחתי במשך השנים, שהובילו את קבוצתי לזיהוי גנים חדשים ומסלולים ביוכימיים (pathways) בתחום המוות התאי. בהמשך אתמקד בהסבר כיצד ההבנה שלנו בתחום, שנבנתה על גישות לא משוחדות (unbiased), הובילה אותנו

◀ ללא מוות תאי מבוקר, ולפיכך שיבושים בתכנה צפויים לגרום למחלות שונות. ואמנם נצפה שהפעלת יתר לא מבוקרת של מסלולי מוות, למשל בתאי עצב, גורמת למחלות נירו-דגנרטיביות כמו אלצהיימר, פרקינסון או ALS. לחלופין, האטה או חסימה של מנגנוני מוות תאי גורמות להצטברות יתר של תאים ברקמה שבה חל השיבוש. פגיעות אלו נצפו ונלמדו למשל בגידולים סרטניים שבהם תכנת המוות התאי עברה חסימות בנקודות קריטיות במנגנון, ובעקבות זאת הוסיפו התאים הפגועים להתחלק כשהם מתחמקים מהאותות שהיו אמורים לחסלם.

כל הדוגמאות הללו הובילו לתובנה שהאתגר המרכזי בתחום הוא לפצח את המנגנונים המולקולריים שאחראים ישירות לביצוע התהליך הביולוגי המפליא הזה של מוות תאי. עם התפתחות השיטות

גנטיות פונקציונליות בשורות תאי יונקים. המטרה הייתה לחלץ מתוך המספר הכללי של 20,000 הגנים שמתבטאים בתאים כמה מועמדים חדשים שמשותפים במוות תאי, כשהסלקציה מבוססת על כך שנטרולם יאפשר לתאים לשרוד בתנאים שבהם האותות למוות תאי הופעלו (דהיינו סלקציה חיובית).

הטכנולוגיה שפיתחנו התבססה על נטרול אקראי של רנ"א שליח (mRNA) באמצעות החדרתן של ספריות ביטוי של cDNA משוטטות בכיוון ההפוך (anti-sense cDNA library) לתוך תאים. המטרה הייתה לחלץ מתוך התאים את אותם חלבונים (תוצרי הגנים) שפגיעה בתרגומם דרך נטרול באמצעות גדיל ה-anti-sense המתאים עזרה לתאים לשרוד בתגובה להפעלת המוות התאי.

בדרך זו הצלחנו לזהות קבוצת חלבוני מוות חדשים, שלהם קראנו DAPs (Death Associated Proteins). התמקדנו במשך השנים בארבעה נציגים נבחרים של הקבוצה. המפורסם שבהם הוא DAP-kinase (DAPK1), שהוא אנזים גדול בעל מבנה מורכב שמתפקד כקינז המזרחן חלבונים תאיים כחלק מפעולתו ההורגת. מצאנו שהפעלתו בתאים מבוקרת על ידי יוני סידן וגילינו מגוון רחב של בקורות ביוכימיות ששומרות עליו במצב לא פעיל בתאים חיים ובריאם. עוד למדנו את הפעלתו בתגובה לאותות שונים שפועלים באורגניזם הבוגר, כמו חשיפה לציטוקינים, התנתקות תאים ממשטח או הפעלת אונקוגנים מסרטנים. כמו כן יצרנו עכברי knock out שבהם DAPK1 חסר וחקרנו אילו מערוצי המוות המתוכנת מתקלקלים בהיעדר גן זה ברקמות מסוימות בעכבר. קבוצות אחרות מצאו ש-DAPK1 הוא בעל פעילות מרכזית במוות של תאי עצב במצבים היסכמיים. תגלית זו זירזה את המרוץ לאיתור תרופות שמעכבות בצורה ייחודית את פעילות הקינז.

להסתכלות מערכתית שמאחדת את שלושת הערוצים העיקריים במפת דרכים משותפת ולניתוח הקשר שביניהם.

### 3. ציד "חלבוני המוות": חשיבה "מחוץ לקופסה" הובילה לזיהוי מסלולים חדשים

כמו בהרבה תחומים בביוכימיה מולקולרית, גם בתחום המוות התאי השתמשו קבוצות רבות בעולם בכלים הגנטיים החזקים שקיימים במערכת המודל של התולעת העגולה - *C.elegans* - ושל זבוב הפרות - *Drosophila*. שימוש זה נבע מההנחה, שהתבררה בדיעבד להיות נכונה, שהרבה מנגנוני מוות תאי השתמרו לאורך האבולוציה. הסריקות הגנטיות שקבוצות אלו ביצעו הביאו לחילוץ ולזיהוי של גנים מרכזיים בערוץ האפופטוזיס כבר בשנות השמונים והתשעים, ובהמשך זוהו הגנים התואמים (ortologue genes) ביונקים ובעלי חוליות אחרים, באמצעות חיפושי רצף דומים.

הנחת היסוד שלי בשנות התשעים המוקדמות הייתה שמנגנוני המוות התאי ביונקים, בעיקר בשלב האורגניזם הבוגר, מורכבים הרבה יותר מהמערכות בחסרי חוליות, וייתכן שחלקם הוסף מאוחר יותר באבולוציה כדי לאפשר מגוון רחב של תגובות למצבי לחץ שאינם מצויים במערכות המודל של חסרי חוליות. לפיכך הצעתי להפעיל סריקות גנטיות לא משוחדות (unbiased) ישירות על שורות תאי יונקים שגדלים במעבדה תוך כדי חשיפתם לאותות מפעילי מוות תאי בתנאי מבחנה.

הנחת העבודה הייתה שבדרך זו יהיה אפשר להרחיב את מפת הדרכים של מוות תאי ולאתר גנים שהיה בלתי אפשרי לזהותם במערכות המודל הפשוטות יותר. באין טכנולוגיה מתאימה באותם זמנים לבחון כיוונים אלו פיתחנו גישה ייחודית של "ציד" גנים, שאפשרה לראשונה לבצע סריקות

#### 4. זיהוי DAPK1 כ-Tumor Suppressor (גן מדכאסרטון) - חוליה חשובה בהבנת הקשר בין מוות תאי להתמרה סרטנית

הרעיון שפגיעה בביטוי של חלבוני מוות מסוימים או השבתת תפקודם באמצעות מוטציות או חסרים גנטיים גורמים להתמרה סרטנית, עלה כבר בשנות התשעים המוקדמות, כשהוכח שגן ה-p53, שהוא tumor suppressor ידוע, מפעיל מסלולים אפופטוטיים. מאז נקשרו גנים נוספים הפועלים במסלולי מוות תאי לתהליך הרבי-שלבי של התפתחות גידולים סרטניים, ותוארו דרכים שונות להשבתתם. לאור הידע שהצטבר על האותות שמפעילים DAPK1 בתאים שונים עלתה האפשרות שהחלבון פועל כ-tumor suppressor, ולפיכך יש לבדוק את מצבו בגידולים שונים. ואמנם בסדרת עבודות במערכות מודל סרטניות בעכברים הוכחנו לראשונה ש-DAPK1 מרסן הופעת גרורות בריאה ומחסל תאים שהותמרו על ידי אונקוגנים.

על יסוד תוצאות אלו בדקו קבוצות קליניות רבות אלפי גידולים בבני אדם, כגון קרצינומות שונות, לוקמיות, לימפומות ועוד, ומצאו שביטוי ה-DAPK1 משותק בהם. אופיין מנגנון אפיגנטי מסוים (מתילציה של הפרומוטור של DAPK1) שחוסם את יצירת הרנ"א אצל חולים רבים, והמעקב אחרי השינוי האפיגנטי הזה הפך עם השנים לסמן פרוגנוסטי ודיאגנוסטי חשוב. בנוסף, זוהתה מוטציה נקודתית בפרומוטור של DAPK1 העוברת בתורשה (germ line mutation), משתקת את ביטוי החלבון וגורמת להתפתחות chronic lymphatic leukemia (CLL) בנושאים אותה בגיל צעיר יחסית.

מכל התוצאות הללו ניתן להסיק שחלבון ה-DAPK1 מתפקד כ-tumor suppressor, והשבתתו מקנה יתרון לתאים סרטניים שמצליחים לשרוד בתנאים שתאים המבטאים DAPK1 תקין מחוסלים.

◀ נציין שמאז ש-DAPK1 התגלה בקבוצתנו בשנת 1995, קבוצות שונות בעולם פרסמו על אודותיו יותר מאלף מאמרים, ולאחרונה שתי מערכות עיתונים הקדישו כרכים מיוחדים למאמרי reviews על DAPK1. בנוסף מצאנו ש-DAPK1 הוא אבטיפוס של משפחת קינזות חדשה: DAPK family, שלפחות שניים נוספים מתוכה – DAPK2 ו-DAPK3 – משתתפים במוות תאי מתוכנת בתגובה לאותות מסוימים, והללו מופיעים בסולם האבולוציה מאוחר ברמת החולייתניים.

בד בבד עם עבודות על DAPK1 נחקרו במשך השנים גם יתר חלבוני ה-DAPs, שחולצו באותה סריקה גנטית המתוארת לעיל. לדוגמה, מחקר ה-DAP1 הוביל לגילוי משובים שליליים הפועלים בערוץ האוטופגיה כראוסטט שמונע הפעלת יתר של התהליך. DAP5 זוהה כחלבון המשתתף במנגנוני תרגום של חלבונים מסוימים במצבי לחץ, ו-DAP3 זוהה כחלבון מיטוכונדריאלי שמוביל לחיתוך מיטוכונדריות בזמן מוות תאי.

הצלחנו אפוא להאיר צמתים חשובים במפת הדרכים של מוות תאי שלא היו ידועים קודם לכן, דרך הגילוי של חלבוני ה-DAP. משם התקדמנו לעבר "זיהוי מסלול", זיהוי החלבונים האחרים שחלבוני ה-DAPs פוגשים, וכיצד הם מתווכים את פעולת ה-DAPs באחד משלושת ערוצי המוות. בתחום ה-DAPK1 זהו כמה מסלולים המורכבים מהחלבונים שעוברים זרחון ישיר על ידי הקינז, ומחלבונים נוספים שיוצרים קומפלקסים עם DAPK1 דרך "עוגנים" המצויים במקומות שונים בחלבון. להפתעתנו התברר שחלק ממסלולי DAPK1 מובילים לאפופטוזיס, וחלק לאוטופגיה או לנקרוזיס מתוכנת (תרשים 2). נתון זה היווה בסיס לרעיון שיש חלבונים המסוגלים לשנות כיוונית במפת הדרכים, ויש גמישות לא צפויה בפעולתה של רשת חלבוני מוות, כפי שיתואר בהמשך.

## 6. ניתוח רשת החלבונים של מוות תאי

### א. פיתוח גישה המאפשרת מעקב אחרי

### אינטראקצייה בין חלבוני המוות ברמה

### מערכתית בתוך התא

האתגר הבא שהצבנו בקבוצתנו היה לנסות ולפתח את היכולת למדוד בזמן אמת את כל מכלול האינטראקציות בין חלבוני המוות בבת אחת, ובכך להפוך את מפת הדרכים למפה דינמית. למטרה זו בנינו ספריות של כמאה חלבונים שמרכיבים את מפת הדרכים המתוארת לעיל (PCA libraries) כשכל אחד מהחלבונים מסומן במחצית "תווית" (מחצית חלבון ה-*Luciferase* שמשמש גן מדווח).

כששני חלבונים נקשרים זה לזה, התוויות מתאחדות ליצירת סיגנל אור שניתן לאמוד את עצמתו. החדרת הספרייה כולה לתאים אפשרה לקבל תבניות של אינטראקציות בין כל הזוגות האפשריים של חלבוני המוות ומעקב אחרי שינויים בתבנית בזמן הפעלת התכנה של מוות תאי (תרשים 3). בעקבות זאת הצלחנו לגלות אינטראקציות חדשות בין חלבונים שלא דווחו קודם לכן. הספרייה משמשת כיום בקבוצתי כלי יעיל גם לסריקת תרופות שעשויות לעכב את האינטראקצייה בין זוגות חלבונים במפה, ובכך לעכב את התהליך הביולוגי.

### ב. דרכים לאיתור נקודות תורפה ברשת

### החלבונים (*soft spots*) וקביעת התרומה של כל

### חלבון לתוצאה הסופית (*Output*)

התבוננות במפת הדרכים של מוות תאי מגלה שבדומה להרבה תהליכים ביולוגיים, גם בתהליך זה החלבונים מתארגנים במבנה רשתי לא לינארי. יש חלבונים שמקושרים עם הרבה חלבונים אחרים בזמן אמת, כפי שגם הוכחנו בספריית ה-PCA שהרצנו בתאים (תרשים 3). בנוסף אפשר לראות במפה משוברים חיוביים ושליליים שבכוחם להשפיע על הדינמיקה של תהליך.

## 5. הסתכלות מערכתית על חלבוני המוות

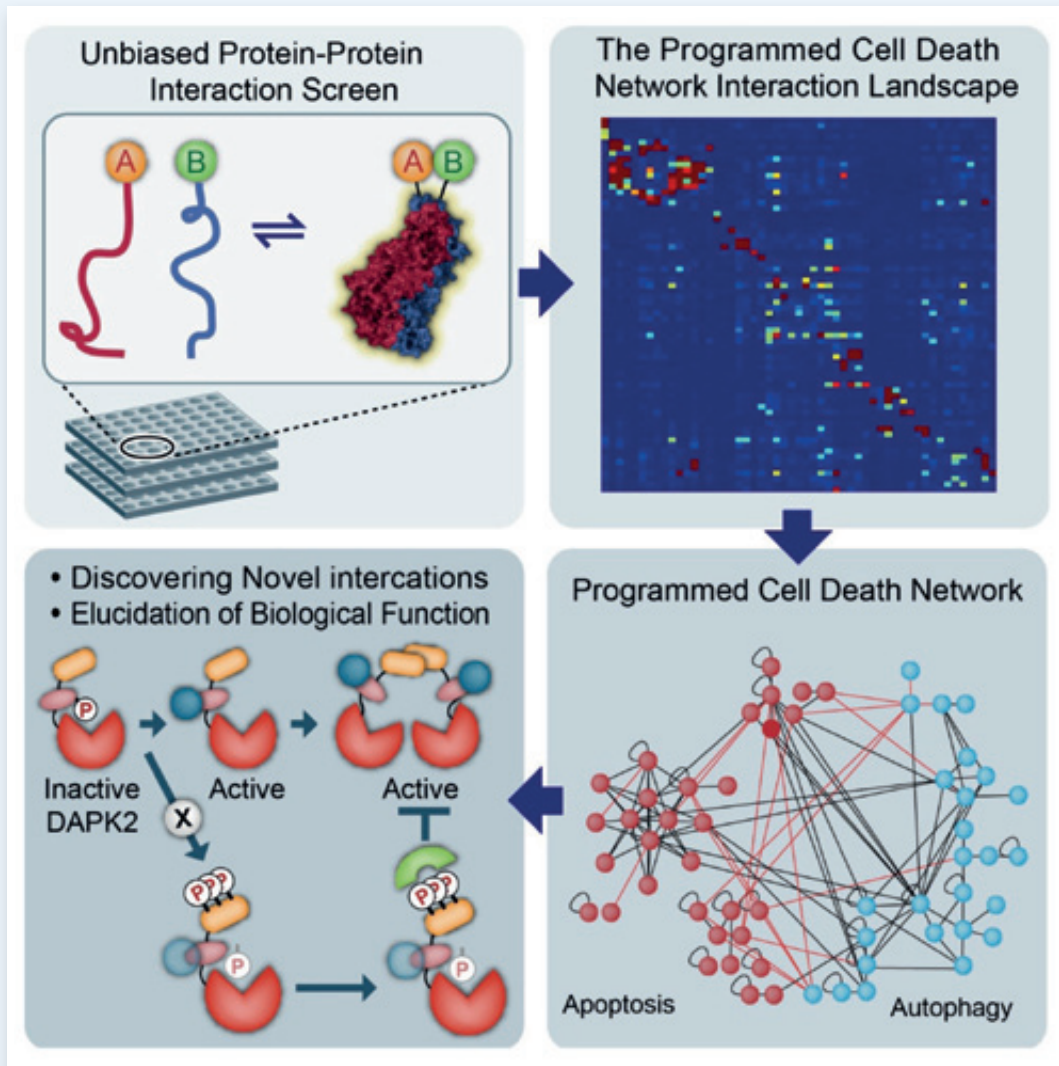
### התאי: סרטוט מפת הדרכים

בתחילה נלמדו ונחקרו כל אחד משלושת הערוצים המזכירים לעיל – אפופטוזיס, אוטופגיה ונקרוזיס מתוכנת – בנפרד זה מזה. עם הזמן התברר שיש קשר הדוק בין הערוצים. למשל, אופיינו מנגנוני גיבוי שמפעילים נקרוזיס מתוכנת כשמסלול האפופטוזיס נחסם, כלומר המערכת יכולה לעבור מערוץ לערוץ במעבר מבוקר דרך חיישנים מתאימים.

זוהו חלבונים ב־פונקציונליים, שנוסף על תפקידם הידוע באחד הערוצים, הם יכולים בשעת הצורך להתגייס לערוץ אחר. כמו כן נמצא שחלבונים כמו *DAPK1* ו-*DAPK2* מסוגלים לפעול לשינוי ערוצים בתגובה לאותות מסוימים.

לפיכך החלטתי לפני כמה שנים לסרטוט מפת דרכים שמאחדת את כל שלושת הערוצים יחד. המפה סורטטה על יסוד ניתוח מבוקר של מאות מאמרים שפורסמו בעשורים האחרונים על אודות המסלולים השונים של אינטראקציות בין חלבונים בכל ערוץ וערוץ, כולל הקשר ביניהם. כך נולדה מפת דרכים מפורטת שכוללת כמאה חלבונים ש"מדברים" זה עם זה בדרכים שונות, כגון זרחונים, תהליכים דמויי-יוביקוויטינציה (*ubiquitin like*), חיתוכים על ידי פרוטאזות ועוד (תרשים 1). המפה מסכמת את כל הידע שהצטבר עם השנים בשלושת הערוצים, וברור שרק חלקים ממנה מופעלים בזמן אמת בהפעלה מבוקרת.

כיצד אפוא ניתן להפוך מפה וירטואלית זו לרשת שמשקפת את מגוון האינטראקציות בין חלבונים בזמן אמת? האם ניתן לעקוב בתוך התאים המגיבים לאותות מסוימים אחר מנגנון האינטראקציות בין החלבונים ולקבל תמונה דינמית ברמה מערכתית?



תרישים 3. ספריית ה-PCA מכילה עשרות רבות של חלבונים מוות תאי השייכים לערוצי האפופטוזיס והאוטופגיה. כל חלבון מסומן במחצית "תווית". כששני חלבונים נקשרים זה לזה, התוויות מתאחדות ליצירת סיגנל אור, ומתקבלת תבנית המשקפת את מכלול האינטראקציות בין כל החלבונים בבת אחת, שניתן להציגה במתאר רשתי של ערוצי האוטופגיה והאפופטוזיס, ואת התקשורת ביניהם. הרצת הספרייה בתאים אפשרה לאחד זוגות חדשים של אינטראקציה בין חלבונים שלא זוהו קודם לכן.

המקור: Gilad Y., Shiloh, R. Ber, Y. Bialik S. Kimchi, A. (2014). Cell Rep. . 8. 209-21

בכל תרחיש של מוות תאי, ואם קיימת כפילות (redundancy) בפעולתם. מכאן ברור שהמבנה הרשתי המורכב מקשה לחזות מראש את תרומתו של כל "שחקן" ברשת לתוצאה הסופית (output), דהיינו לעצמת המוות התאי.

◀ יצוין גם שחלבונים מסוימים הם חלק ממשפחות שחבריהן דומים זה לזה במבנם ובתפקידם הביוכימי (למשל משפחת ה-Bcl2, משפחת ה-IAPs ועוד), ועדיין לא הובהרה החוקיות שקובעת מי מחברי המשפחה ישתתף

אמפירית ללא סריקה מוקדמת ובלי לוודא מראש אם המסלול הרלוונטי שאליו כוונה התרופה "פעיל". זו נקודה קריטית שהתעלמו ממנה בעבר.

ברור היום שכאשר תא סרטני מתגלה, הוא נושא פגיעות במפת הדרכים של מוות תאי, וחלק מהמסלולים ברשת חסומים ואינם פעילים. החסימות מתבצעות באמצעות מוטציות, חסרים גנטיים או שינויים אפיגנטיים, ואלו מאפשרים לתא סרטני לשרוד בתנאים קשים, למשל בזמן נדידתם של תאי סרטן גוררתיים בדם. הבעיה בתחום זה היא איתור הפגיעות הללו, כי מגוון הפגיעות ומקומן במפת הדרכים של מוות תאי יכול להשתנות מחולה לחולה, גם באותו סוג סרטן. לפיכך יש לפתח גישות שיבחנו את רשת החלבונים בכל גידול כדי לכוון את התרופות הביולוגיות לעבר מסלולים שעדיין פעילים או לגרום באמצעות המידע שמצטבר לעבור מערוץ לערוץ כפי שמתואר לעיל.

מורכבותה של הרשת מחייבת יישום גישות פונקציונליות (ראה ב6). בדיקת רצף גנומי או מעקב אחרי ביטוי ה-mRNAs של כל אחד מהשחקנים ברשת לא יהיו יעילים כאן.

אנחנו מציעים בהקשר זה להפעיל גישות של ניתוח המפה של מוות תאי בכל גידול סרטני באמצעות הפעלתה של ספריית ה-siRNA המתוארת לעיל המכוונת נגד כל אחד ממאת הגנים.

בשלב הראשון תתבצע קביעה כמותית של השפעתם על עצמת המוות התאי (output) כדי לאתר את המסלולים הפעילים ברשת. קביעת התבנית הפונקציונלית בכל גידול (functional signature) תאפשר את בחירת התרופות המתאימות. בעתיד יכוונו מודלים חישוביים שיחזו את תרומתו של כל חלבון בגידול הסרטני לפי מבנה הרשת, תרופות נבחרות לעבר תמותת תאים מרבית. ■

האם חלבון בעל מספר גדול של אינטראקציות עם חלבונים אחרים יהיה בעל תרומה רבה יותר לתוצאה הסופית? או שמא דווקא גיבויים חזקים יכולים למנוע את השפעתו, ולכן פגיעה בו לא תשפיע על התוצאה הסופית? האם ניתן לזהות את נקודות התורפה ברשת שפגיעה בהן תגרום לקריסת הרשת? יצוין שמלבד ההבנה הבסיסית, יש לשאלות אלו חשיבות רפואית בהרבה תחומים, כמו למשל באיזה חלבון רצוי לפגוע כדי להאט את קצב תמותת תאי העצב במחלות נירודגנרטיביות. קיימות תרופות המסוגלות לחסום חלבוני מוות שונים, ובחירת התרופה המתאימה תלויה באיתור החלבון שפגיעה בו תהיה בעלת תרומה ניכרת לתוצאה הסופית.

כדי לפצח את החוקיות בפעולת הרשת ולענות על השאלות שהעליתי לעיל החלטנו בשלב ראשון לערוך ניסויים שמודדים בפועל את התרומה של כל חלבון ברשת. בשלב זה אנו אוספים נתונים כמותיים במצבים שבהם מריצים פגיעות ממוקדות בכל אחד מִמֵּאת החלבונים במפה באמצעות כלים גנטיים מסוימים (siRNAs). מדידות מדויקות של השפעת הנטרול של כל "שחקן" על עצמת המוות התאי נפרסות על גבי מפת הדרכים ונחקרות על פי מקומו של כל חלבון ברשת. ברור שאלו הם צעדים ראשוניים לקראת עתיד המחקר בכיוונים אלו, שידרוש בניית מודלים חישוביים שיחזו בסופו של דבר את תרומתו של כל חלבון לפי הרכב הרשת ויציעו את מקומן של נקודות התורפה בתהליך.

## 7. חזון הריפוי המדויק (precision therapy) בסרטן

הרעיון לטפל בתרופות שפותחו נגד חלבוני מוות, כמו למשל ה-BH3-mimetics, כדי להרוג תאים סרטניים הוצע בעבר. נערכו ניסויים קליניים בנידון, שהסתיימו ללא הצלחה רבה. הבעיה המרכזית, כפי שניתן להניח היום לאור המידע שהצטבר, היא שתרופות אלו ניתנו