

# מיגור מנגנונים אנטי־אפופטוטיים בתאים סרטניים



אלכסנדר לויצקי

אסטרטגיה חדשה לטיפול אנטי־סרטני אשר יש סיכוי שייכנס לפעולה בתחילת המאה ה־21. מתברר כי כמה מהאלמנטים הביוכימיים הללו הם אנזימים בעלי פעילות ביוכימית מוגדרת. זיהוי הפעילויות הללו מאפשר תכנון רציונלי של מעכבים סלקטיביים לאותות האנטי־אפופטוטיים המוגברים בתא הסרטני. חומרים מעין אלה מסוגלים לשתק את רשת התקשורת האנטי־אפופטוטית ובכך לרגש מחדש את התא לתרופות אשר כנגדן פיתח עמידות. כלומר, אפשר להכין 'קוקטייל' שבו מערבבים תרופה החוסמת את הסיגנלים האנטי־אפופטוטיים ותרופה המעוררת את תהליכי ההתאבדות של התא. שילוב מעין זה הוא תערובת קטלנית נגד התא הסרטני.

במעבדתנו הצלחנו להוכיח תזה זו במודלים תאיים ובעת האחרונה גם במודל של חיה. מאחר שבכל סוג של תא סרטני המערך האנזימטי האנטי־אפופטוטי הוא ספציפי, צריך להכין 'קוקטייל' של חסם ספציפי של התהליך האנטי־אפופטוטי הספציפי עם תרופה 'קלסית' המפעילה את תהליך האפופטוזיס דרך הנזק ל־DNA או למערכות ביוכימיות אחרות כמו השלד התאי. לפי הידוע לנו היום, מספר האלמנטים הביוכימיים המרכיבים את הרשת נמוך יחסית, ולכן יש להניח שמספר החסמים האנטי־אפופטוטיים אשר יש לפתח אינו גדול. תמונת מצב זו מלמדת אותנו כי למעשה, יש לצפות שבמרוצת הזמן יוכנו כמה סוגי תרופות שכל אחד מהם יתמחה בחסימת תהליך אנטי־אפופטוטי מסוים. כל אחת מן התרופות האלה תתאים לסוג מסוים של תהליך סרטני ותעוררב בתרופות הקלסיות המצויות בשימוש כבר היום. טיפול משולב זה ימנע את הישרדות התאים הסרטניים בעלי חוסן בפני מוות אפופטוטי, ולכן באופן עקרוני בעתיד הלא רחוק יהיה אפשר להגיע לרפוי שלם של מחלת הסרטן.

מצב עניינים זה מראה שהמשאבים העצומים שהושקעו בחקר הסרטן למן שנות השבעים מתחילים להניב פרות. אולם אין ספק שבלי עוד השקעות עצומות תהיה רק התקדמות אטית ביכולתנו למגר מחלה זו. למעשה, אנו עוסקים במיגור משפחה גדולה של מחלות ולא מחלה אחת. פיתוח תרופה יחידה הוא תהליך ארוך ויקר, ולכן יש להניח שתוצאות הידע הנוכחי יתבטאו בירידת התמותה מסרטן רק בעוד שנים, וכי הירידה תהיה הדרגתית.

מאז שנות השמונים מתחוללת התפתחות דרמטית בהבנת התהליך הסרטני. במרוצת שנים רבות חשבו החוקרים כי התכונה העיקרית של התא הסרטני היא קצב התחלקותו המהירה. לכן כווננו רוב התרופות הכימותרפיות לפגוע בתאים הסרטנים אשר מטבעם מתחלקים מהר יותר. פותחו חומרים הפוגעים בסיתנת חלבון, RNA ו־DNA, ומאחר שתהליכי הסיתנת שלהם מהירים יותר הם משמשים את הרופאים עד עצם היום הזה.

כאשר בוחנים מקרוב את סטטיסטיקת התמותה ממחלת הסרטן מתברר כי על אף השימוש בתרופות אלו לא חלה בשנים האחרונות ירידה בתמותה ביותר מ־5%. כאשר בודקים את מקור הירידה מוצאים כי אפשר לייחס אותה לירידה בתחלואה בסוגי סרטן מסוימים בעשור האחרון. הטיפולים הכימותרפיים הקיימים בדרך כלל עוזרים לזמן מוגבל, ובסופו של דבר החולה נפטר מגרורות המתפתחות כעבור זמן־מה מתאים בודדים השורדים לאחר הטיפול.

הגרורות הנובעות מתאים אלו בדרך כלל מייצגות תאים סרטניים אגרסיביים יותר מהגידול המקורי. הם עמידים הרבה יותר בטיפול התרופתי החוזר ומשום כך הם שורדים. ממחקרים שנעשו בשנים האחרונות מתברר כי מקור החוסן של התאים השורדים הוא בהתחזקות מנגנונים ביוכימיים מונעי־מוות. תאי סרטן מפתחים במהירות חוסן בפני אותות ביוכימיים המורים לתא למות מוות מתוכנת (מוות אפופטוטי).

בכל תא יש תכנת התאבדות ביוכימית המופעלת כאשר נגרם לו נזק גדול בחומר הגנטי שלו (DNA). התכנה מאפשרת לתאים נורמליים, שבהם הנזק גבוה, להיעלם בתהליך ביוכימי מתוכנת היטב ולגרור נזק מינימלי לתאים הסובבים אותו, מעין אלטרואיזם תאי. תהליך זה ידוע בשם "אפופטוזיס". תאי הסרטן האלימים איבדו יכולת זו ולמעשה מפתחים מנגנונים אנטי־אפופטוטיים המקנים לתא הסרטני האלים חוסן המאפשר את הישרדותו גם בנוכחות תרופות אנטי־סרטניות חזקות או קרינה מייננת.

בשנים האחרונות למדה הקהילה המדעית להכיר את המכניקה של המנגנונים הביוכימיים המאפשרים לתא הסרטני לפתח חוסן מעין זה. זיהוי האלמנטים הביוכימיים האלה מאפשר באופן עקרוני לפתח