

הנדסה והכוונה של מערכת החיסון לדחייה סלקטיבית של גידולים סרטניים בעזרת תאי ז מהונדסים באמצעות קולטן כימרי (CAR-T)

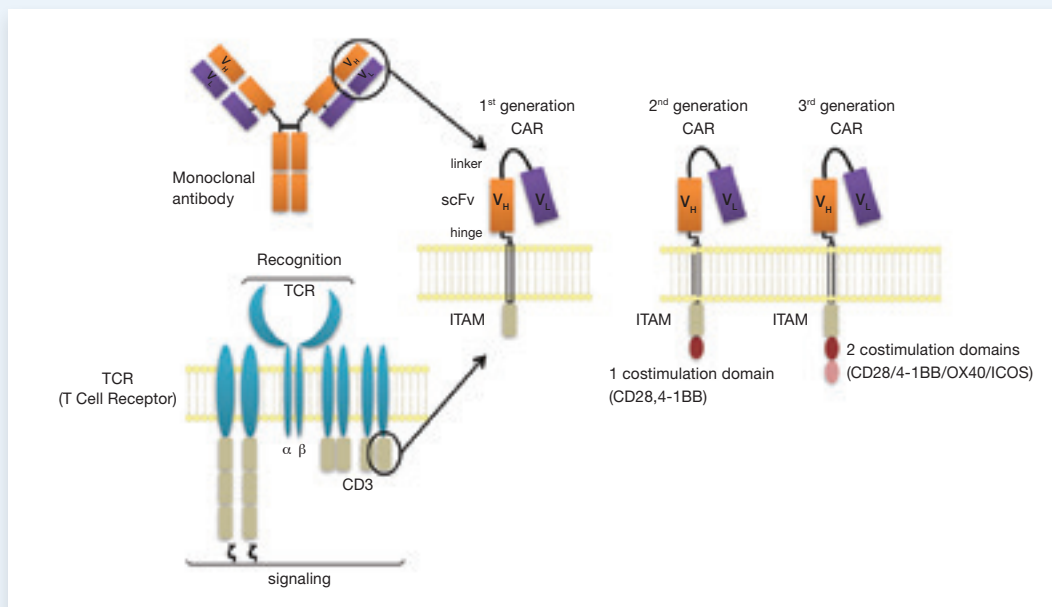


מאת פרופ' זליג אשחר

המרכיבים העיקריים של מערכת החיסון שמשתתפים בדחיית סרטן הם נוגדנים ותאי T. בדמנו יש נוגדנים שהם מולקולות חלבון הנוצרות בבלוטת הלימפה או בטחול, והם יכולים להכיר ולהצמיד אנטיגנים ולבטל את פעילותם, כולל אנטיגנים שנמצאים על פני השטח של התא הסרטני ומבדילים אותו מרקמות אחרות. מערכת החיסון מורכבת מכמה מערכות. אחת מהן היא מערכת תאי T. אלה תאים מיוחדים שנוצרים בבלוטת הטימוס, ומכאן נגזר שמם – תאי "T". תאים אלו מבטאים על פני שטחם קולטנים – "רצפטורים" – היכולים להכיר את הגידול הסרטני, להבדילו מהרקמות האחרות של גופנו ולדחותו. אנחנו יודעים כיצד להכין נוגדנים הנקשרים סלקטיבית לתאים סרטניים. עוד אנחנו יודעים לחסן חולים בחיסון שייצור בגופם נוגדנים, אבל פעילותם של נוגדנים אלו איננה חזקה דייה נגד גידול עצמי.

היחסים בין מערכת החיסון, היודעת להכיר עצמים הזרים לגופנו ולדחותם, לבין גידולים סרטניים הם מורכבים. מחד מערכת החיסון יודעת להכיר גופים זרים ולדחותם, ומאידך כל טעות בזיהוי של עצמי (self) מזר (non-self) עלולה לפגוע בבריאותנו ולהיות הרת אסון. הנושא שאתמקד בו במסה זו דן במערך ההכרה הסלקטיבית בין זר לעצמי ובכלים שפיתחנו על מנת לשכללו ולגייסו לדחייה סלקטיבית של גידולים סרטניים.

נושא זה חשוב ונוגע לכל אחד מאיתנו, ועיקרו ביחסים שבין הסרטן למערכת החיסון, שתפקידה בין היתר הוא להכיר גידולים סרטניים ולדחותם. בסקירה קצרה זו אתמקד ביחסי הגומלין שבין הסרטן למערכת החיסון ובשיטות ובאמצעים שפיתחנו העוזרים למערכת החיסון למלא את תפקידה.



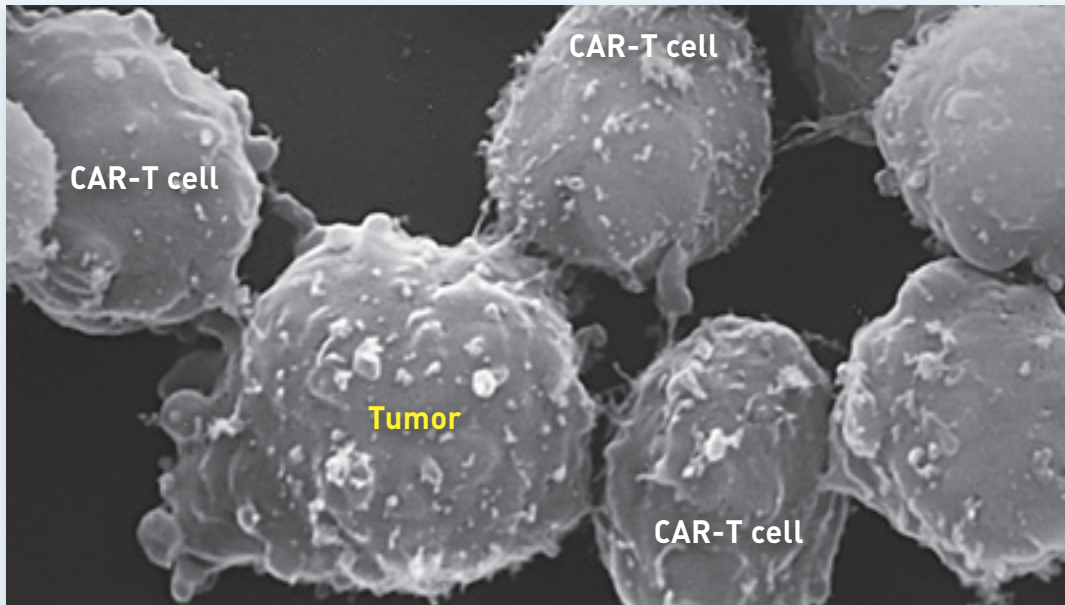
איור 1. מבנה מולקולת CAR-T, המורכבת מהחלק הקושר של הנוגדן (V_H V_H) ומהשרשרת של קולטן תאי ה-T. מתוארים כאן שלושת הדורות של מולקולת ה-CAR-T. האיור באדיבות ד"ר מורן ראופ סליבודקי.

בלימודי במחלקה לאימונולוגיה, בתחילה במכון ויצמן למדע בהדרכתו של פרופ' סלע, התמקדתי בפעילותם של תאי T. בתקופת הבתר-דוקטורט עבדתי עם אחד מחלוצי החוקרים של מערכת החיסון באוניברסיטת הרוורד בארצות הברית, פרופ' ברוך בנאסרף, שם התמחיתי במערכת התאית של מערכת החיסון וביכולתם של לימפוציטים נושאי קולטנים היודעים לדחות גידולים סרטניים או שתלי רקמות זרות. בדרכי חזרה ארצה למכון ויצמן למדע ביקרתי בקיימברידג' שבאנגליה ונפגשתי שם עם פרופ' מילשטיין – אבי הנוגדנים החד-שבטיים. בהמלצתו פניתי לפרופ' ג'ורג' קלר (במכון האימונולוגי בבזל), ובמעבדתו התמחיתי בהכנת נוגדנים חד-שבטיים.

השאלה שנשאלה בימים ההם ושאותה חקרתי לאחר חזרתי למחלקה לאימונולוגיה במכון ויצמן למדע היא כיצד מערכת החיסון יכולה להכיר כמות גדולה כזו של אנטיגנים גם ללא חיסון מוקדם. גם אם היה הידע לייצר נוגדנים שונים, או לחלופין תאי T שונים, ◀

הנוגדנים הידועים ביכולתם לפגוע בפולשים אחרים לגוף, כגון וירוסים, חיידקים ואחרים, פעילותם אינה מספקת למניעת הגידול, והדבר החמור יותר הוא שהגידולים הסרטניים יודעים להתחמק מ"סכנה". הם מצליחים להתחמק הודות לקצב הגידול המהיר שלהם. יכולת ההשתנות המהירה של התא הסרטני גורמת לחיסון לאבד מיעילותו, ולעיתים קרובות התא הסרטני מנצח.

ומה באשר לתאי ה-T? זו מערכת חזקה מאוד ויעילה בדחיית גידולים סרטניים. על פני השטח של תאי T יש קולטנים ייחודיים שמכירים את האנטיגן הסרטני. כשתאי ה-T מזהים את האנטיגן הסרטני הם משתפעלים ומצליחים להרוג את התא הסרטני. לעיתים קרובות גם במקרים כאלה התא הסרטני יודע להתחמק. גורם נוסף בהתחמקות גידול סרטני מתאי ה-T מתאפיין כאמור ביכולתו של התא הסרטני להתחלק ולהתרבות בקצב מהיר. בתוך כדי החלוקה האינטנסיבית התא עובר מוטציות והוא משתנה.



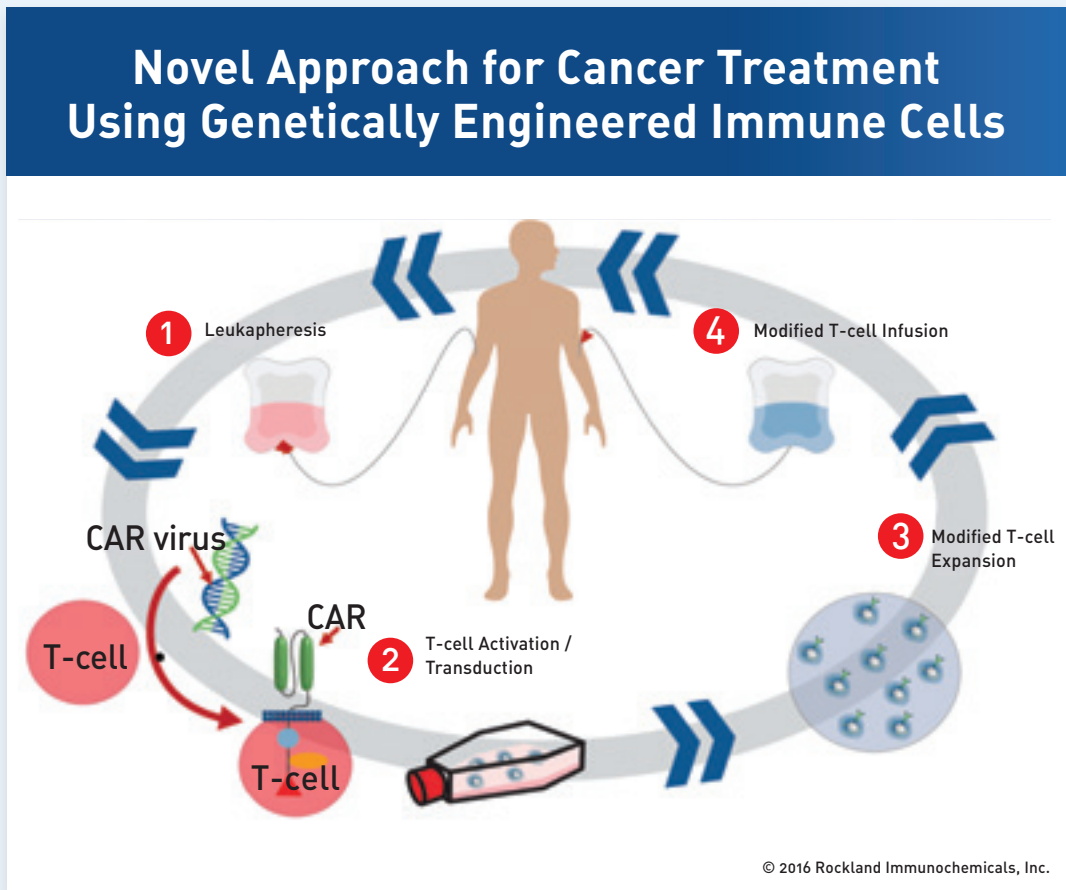
איור 2. תצלום ממיקרוסקופ אלקטרוני של תאי T מהונדסים (CAR-T) הנקשרים לתאי הגידול הסרטני וגורמים להריגתו

יתר על כן, אפשר להשתמש בגנים המקודדים לאותם נוגדנים, לחברם לגן של הקולטן של תאי T ולקבל "תא T כימרי", שהוא תא המורכב מכמה אלמנטים: אזור הכרה חוץ-תאי בעל ספציפיות של נוגדן ואלמנטים תוך-תאיים שמפעילים את תאי ה-T ומאפשרים להם להרוג ספציפית את תאי הסרטן. ניתן להכניס לתאי T של חולים קולטנים כימרים ולבטא אותם בהם בשיטות המקובלות היום: מהנדסים אותם, מרבים אותם ומקבלים תאי T משוכללים המבטאים את התוספת שבנינו בהם. תא משוכלל הוא תא T שיש בו, נוסף על הקולטנים הטבעיים הספציפיים שלו (T-Cell Receptor), גם גנים שמקודדים לקולטנים (CAR) נגד הסרטן המיוחד שאותו אנו מעוניינים לחסל.

במעבדתי במכון ויצמן למדע הנדסנו את אותה כימרה נגד תא המטרה שאנחנו רוצים להשמיד. במקרה שלנו ה"חולים" הם עכברי ניסוי שאנחנו מחזיקים אותם ומטפלים בהם בתנאי גידול מיוחדים ובודקים אותם בגרתי בשומרנו על כל הקודים הנדרשים. במערך

בתוך הגנום שלנו, לא היה מקום להכיל כמות עצומה כזו של אינפורמציה. כיצד אפוא מערכת החיסון עושה זאת? שאלה זו נפתרה. מערכת החיסון לומדת את הגוף עצמו ויודעת להכירו. בכל אינדיווידואל שהיא מתפתחת בו היא מכירה את התאים העצמיים בתור עצמי (self), ובשל כך היא אינה הורגת אותם ואינה דוחה אותם, וכידוע, כל מה שאינו self מערכת החיסון דוחה אותו, ובעיקר תאי T.

הגישה הטיפולית שפותחה בעקבות מחקרים אלו נוקטת השתלה לחולים של תאי T ממערכת החיסון שלהם העוברים מניפולציות שונות, והדבר מגביר את יכולתם לדחות גידולים ממאירים. הגידול הסרטני עדיין מתחמק ממערכת החיסון בעזרת מוטציות. בשלב מסוים בבתר-דוקטורט עלה בי רעיון נוסף – שמא אפשר לקחת מחולה תאי T ולשתול בהם קולטנים מהונדסים בעלי ספציפיות ייחודית של נוגדנים (שהוכנו מנוגדנים ספציפיים לסוג הסרטן שיש לאותו החולה).



איור 3. תרשים זרימה של הכנת CAR-T לטיפול בחולה סרטן: (1) הכנת תאי T מדם חולה סרטן (2) שפעול והתמרה של תאי T בעזרת וקטור ויראלי (3) ריבוי התאים המותמרים (4) עירוי התאים המהונדסים לחולה

הנאור. ההצלחה בטיפול בכמה ממחלות הסרטן הולכת וגדלה. עד היום החלימו יותר מ-1,000 חולים, בעיקר עם גידולים לא מוצקים, ממחלות המטולוגיות כמו לימפומות ולוקמיות – למשך של יותר מחמש שנים. כאמור, הטיפול הזה אושר וננקט היום בכמה מרכזים רפואיים בעולם. בארץ טופלו חולים במרכז הרפואי ע"ש שיבא ובמרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי, ואנחנו מכינים עתה את התשתית הנדרשת להרחבת הפעילות. ■

הניסוי אנחנו משתמשים בחיות מעבדה שניתן לשתול בהן תאי גידול ממקור אנושי. עכברים אלו משוללי יכולת חיסון (nude mice), ולכן מתאפשרת בהם קליטת גידול אנושי. אנחנו מטפלים באותם עכברים בתאי T כימריים אנושיים, והם מזהים את הגידול הסרטני וקוטלים אותו.

הגישה שפיתחנו כבר נוסתה, נלמדה והתפתחה, והיום משתמשים בה בכמה מקומות בעולם

תודות: המון תודות לחברי קבוצתי בכל השנים שליוו אותי בנאמנות ללא גבולות, ביכולות ובכישרון מרקיעי שחקים!