

לראשונה, כלי העריכה הגנטי קריספר עצר התפתחות סרטן בתאים בגוף

טיפול המשלב את קריספר ומולקולות רנ"א, שפיתחו חוקרים מאוניברסיטת תל אביב, האריך את חייהם של עכברים שסובלים מסוגי סרטן אלימים במיוחד. השיטה תאפשר להוביל תרופות חדשניות באופן מדויק לתאי גוף ספציפיים



עריכת גנים באמצעות קריספר. מחקר ראשון שמשמש במערכת הקריספר כדי לתקוף באופן מדויק תאים סרטניים. צילום: Gregor Fischer / dpa Picture-All

[אסף רונאל](#)

קבל התראות בתיבת הדואר האלקטרוני שלך עבור כתבות מ אסף רונאלהתראות במייל

הארץ, 19.11.20

כלי העריכה הגנטית קריספר קאס-9 זיכה את החוקרות שפיתחו אותו בפרס נובל לכימיה לשנת 2020. מולקולות הרנ"א ממלאות את תפקיד המפתח בחיסונים החדשניים לנגיף הקורונה של החברות פייזר

ומודרנה, שמעוררים תקווה לשינוי אופן ההתמודדות עם המגפה העולמית. מחקר חדש, שנערך באוניברסיטת תל אביב, מראה שאפשר לרתום את שני הכלים הללו יחדיו כדי להילחם בגידולים סרטניים.

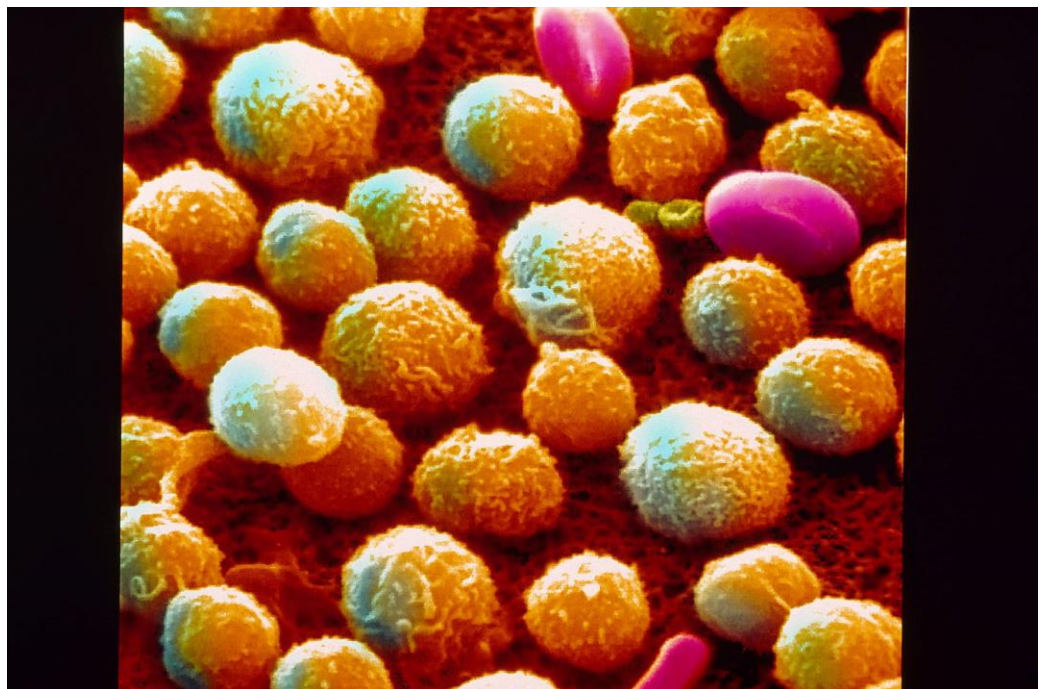
המאמר שמציג את המחקר פורסם אתמול [בכתב העת המדעי Science Advances](#). במאמר מראים החוקרים שמנה אחת של הטיפול המשלב את שני הכלים הגדילה את השרידות של עכברי מודל עם סרטן מוח אגרסיבי ב-30%. שתי מנות שיפרו את השרידות של עכברות מודל עם סרטן שחלות גרורת ב-80%, וחלקן גם החלימו לגמרי מהמחלה.

זהו המחקר הראשון שמשמש במערכת הקריספר כדי לתקוף באופן מדויק את הסרטן בגופן של חיות מודל. המחקר נערך במעבדתו של פרופ' דן פאר, סגן נשיא האוניברסיטה למחקר ופיתוח מבית הספר למחקר ביו-רפואי וחקר הסרטן על שם שמוניס. פאר מכיר בכך שבעכברים, "גם הסרטן וגם האלצהיימר הובסו לפני שנים רבות". אבל השיטה החדשה מעוררת בו אופטימיות. לדבריו, היא מציגה אפיק מבטיח לטיפול בסרטן בבני אדם, בייחוד באלה שסובלים מסוגי סרטן חשוכי מרפא כיום.

מערכת קריספר קאס-9 מורכבת מחלבון שמשמש "מספריים מולקולריות" ויודע לחתוך את הדנ"א, ורנ"א שמנחה את המספריים לנקודה שרוצים לחתוך. הקריספר חולל מהפכה עצומה במחקר המדעי בעשור האחרון, ונכנס לשימוש כמעט בכל מעבדת ביולוגיה מולקולרית בעולם.

-פרסומת-

"אין מחקרים רבים שהגיעו לבשלות בשימוש בקריספר נגד סרטן בבני אדם", אומר פרופ' סיריל כהן, ראש המעבדה לאימונתרפיה בפקולטה למדעי החיים באוניברסיטת בר אילן ונשיא הארגון הישראלי לחקר הסרטן, שלא היה מעורב במחקר הנוכחי. "הקריספר הוא כלי רב עוצמה, אבל היישום שלו נגד סרטן מסובך.



תאי דם סרטניים. המכשול העיקרי הוא הובלת הקריספר אל התאים המסוימים בגוף שאת הדנ"א שלהם רוצים לערוך. צילום: DR AMAR / BSIP

המכשול העיקרי: איך מובילים את הקריספר אל התאים המסוימים בגוף שאת הדנ"א שלהם רוצים לערוך – ורק אליהם. מסיבה זו הטיפולים המתקדמים ביותר שנעזרים בקריספר כיום מתמקדים בתאים כמו תאי מערכת החיסון, שנשאבים מהגוף, הדנ"א שלהם נערך, ואז הם מוחזרים לגוף.

"כדי להביא את הקריספר לקליניקה צריך להביא את המכונה המולקולרית הזאת למספיק תאים, ובצורה מבוקרת לרקמה מסוימת בגוף", מסביר פרופ' איגור אוליצקי, חוקר רנ"א ממכון ויצמן למדע, שלא היה מעורב במחקר הנוכחי.

גישות שונות משמשות מעבדות ברחבי העולם בניסיון להתגבר על אתגר זה. בחלקן מנסים למצוא דרכים להביא את החלבון והרנ"א עצמם לתאים, באחרות בוחנים דרכים לעשות זאת בעזרת נגיפים מהונדסים שגורמים לתאים לייצר את הקריספר בתוכם ויש מעבדות שמפתחות שיטות לשליחת הוראות הבנייה הללו בלבד, ישירות במולקולות דנ"א או רנ"א.

אולם בכל אחת מהאפשרויות, "בשביל להפעיל את מערכת הקריספר צריך להכניס לתאים מולקולה גדולה מאוד, והתאים לא ששים לקבל אותה", מוסיף אוליצקי. "זהו אתגר משמעותי בהשוואה למולקולות של התרופות הקיימות כיום, שקטנות ממנה בכמה סדרי גודל."



הקישור לסרטון על שיטת הקריספר:

<https://youtu.be/UKbrwPL3wXE>

בשנים האחרונות היתה התקדמות משמעותית בפיתוח של מעטפות שומניות ששומרות על מולקולות שרוצים להכניס לתאים. בועיות השומן הללו מגינות על המולקולות העדינות יותר שבתוכן, ויודעות להתאחות עם תאי הגוף ולהחדיר לתוכם את תכולתן. מעטפות שומניות שכאלה הן שעוטפות גם את הרנ"א בחיסונים נגד הקורונה, ומובילות אותו אל תאי הגוף. "חלק ניכר מההתקדמות בשנים האחרונות נעשתה במעבדה של דן פאר", מציין אוליצקי.

בעשור האחרון, מספר פאר, מפתחים במעבדה שלו אלפי מולקולות שומן קצרות שונות זו מזו, ובודקים איזה שילוב של המולקולות יספק את המעטפת השומנית המתאימה ביותר לתפקידים שונים. לדבריו, מאז 2015 המעבדה שלו גם עובדת על אותן מעטפות שומניות עם חברת ביונטק הגרמנית, שבשנת 2018 רכשה רישיון למעטפות אלה מאוניברסיטת תל אביב. ביונטק ופיזר משתפות פעולה כעת בפיתוח החיסון החדש לקורונה. למעשה, ייתכן שהמעטפת השומנית של החיסון כוללת חלק ממולקולות השומן שפותחו במעבדה באוניברסיטת תל אביב.

כדי שהמעטפת השומנית תמצא את דרכה לתאים מסוימים בגוף, היא צריכה אמצעי זיהוי והיקשרות לתאים אלה. אמצעים אלה הם נוגדנים, חלבונים שנמצאים על צדה החיצוני של המעטפת וצורתם כצורת האות Y. כל נוגדן מיועד להיקשר) בצדו העליון של ה (Y-לקולטן מסוים שנמצא על גבי תאים, בדומה לחלבון ה"ספייק" של הקורונה, שמשמש אותו להיקשר לתאים בגוף האדם ולחדור אליהם.

אולם כדי שהנוגדנים יעבדו, הם צריכים להיות מחוברים למעטפת השומנית, והחיבור צריך להיות בכיוון ובזווית הנכונים. אחד מהפיתוחים הקודמים של פאר, שפורסם ב-2018, היה מעין "מחבר" שעשוי בחציו משומן ובחציו מחלבון. החלק הראשון משמש להיקשר לשאר מולקולות השומן של המעטפת, והחלק השני משמש לאחוז את הנוגדן בזווית הרצויה. "כמו מתאם אוניברסלי", הוא אומר.

ב-2018 הראו פאר ושותפיו בסדרת מאמרים אחת כיצד בועיות השומן שלהם מסוגלות להוביל רנ"א ישירות לתאי מערכת החיסון בחיות מודל שסובלות ממחלות מעיים דלקתיות, ולעודד אותם לייצר חלבונים אנטי-דלקתיים. "הראינו שאנחנו יודעים להוביל מולקולות רנ"א לכל תא ספציפי", אומר פאר.

לפיכך, השיטה יכולה לשמש גם כדי להוביל את הרנ"א שיגרום לתאים לייצר בעצמם את כלי הקריספר. אז הכלים הללו יחתכו את הגנום של התאים שיצרו אותם, בהתאם להוראות החוקרים. ואם זה עובד, הוראות ההפעלה של הקריספר יכולות להיות גם לחתוך את הגנום של תא סרטני בצורה שתגרום לו למות. כך נולד המחקר הנוכחי, שמשמש בקריספר נגד הסרטן.

ב-2018 הראו פאר ושותפיו כי בועיות שומן שפיתחו מסוגלות להוביל רנ"א ישירות לתאי מערכת החיסון בחיות מודל שסובלות ממחלות מעיים דלקתיות, ולעודד אותם לייצר חלבונים אנטי-דלקתיים

עברו לתצוגת גלריה



חוקרת עוקבת אחרי תהליך עריכה בקריספר (החוקרת אינה קשורה לכתבה). השיטה שפותחה באוניברסיטת תל אביב יכולה לשמש גם כדי להוביל את הרנ"א שיגרום לתאים לייצר בעצמם את כלי הקריספר. צילום: Gregor Fischer / dpa Picture-All

בשלב הראשון פאר ועמיתיו בחנו עד כמה השיטה שלהם יעילה להוביל את הוראות ההפעלה של הקריספר לתוך תאים במבחנה, "והראינו יעילות של 95%-98%". בהמשך הם פנו לבחון את יעילות הכלים בחיות

מודל. "בחרנו מודלים של סרטן אגרסיבי במיוחד", אומר פאר. הם החלו בעכברים עם [גליומה, סרטן מוח](#) [אגרסיבי מאוד](#), שרק 3% מבני האדם שחולים בו שורדים יותר מחמש שנים, גם בטיפולים הקיימים היום.

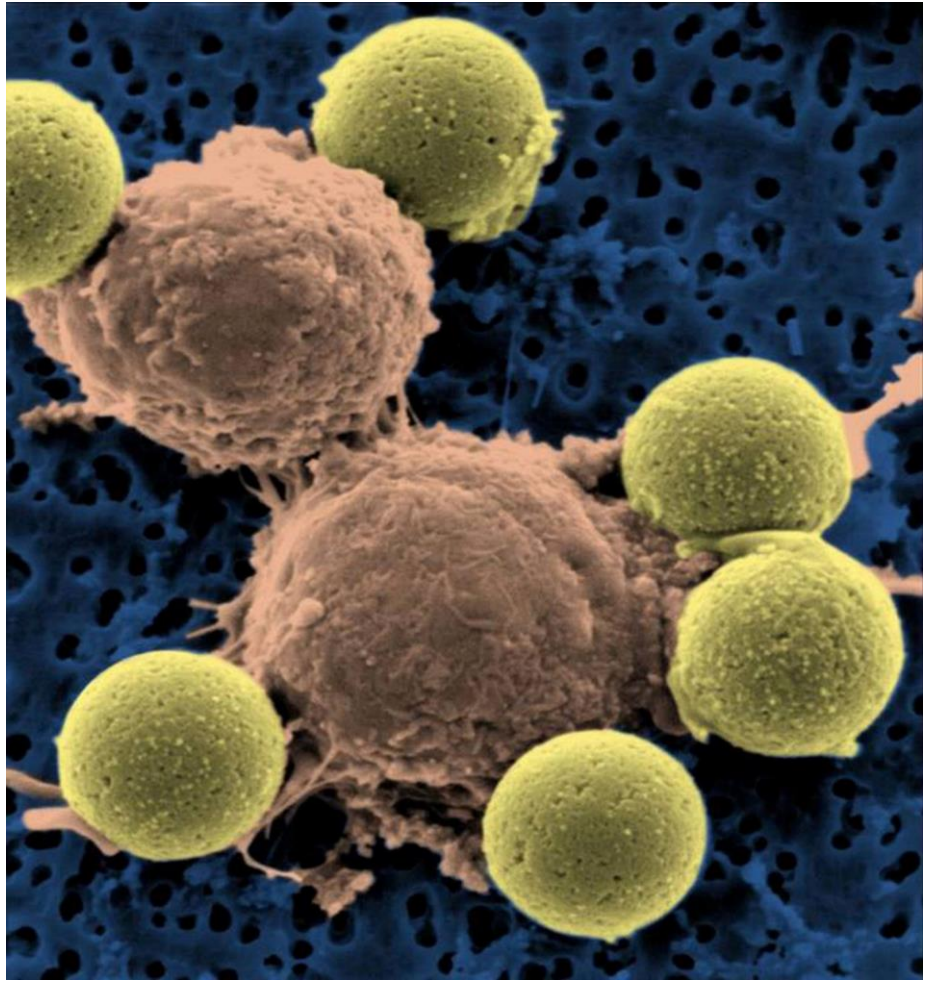
"הזרקנו את הטיפול ישירות לגידול במוח", מספר פאר, "והזרקה חד פעמית הראתה יעילות גבוהה בחיתוך הגנים בתאים הסרטניים ושיפרה את השרידה של בעלי החיים ב-30%". בשלב הבא הם ביקשו לבחון אם ניתן להחדיר את בועיות השומן שלהם לגוף, ושהן ימצאו את דרכן לבדן לתאים הסרטניים. לצורך כך הם בחרו בעכברות עם סרטן שחלות גרותי – סרטן שהתפשט כבר ברחבי הגוף, בעיקר בחלל הבטן, והוא הקטלני ביותר כיום מבין סרטני מערכת הרבייה בנשים.

שתי מנות של הטיפול, מספר פאר, שיפרו את השרידה של חיות המודל ב-80%. בדיקה מעמיקה של התאים הסרטניים הראתה שהרנ"א מצא את דרכו לתאים הסרטניים וחתך 80% מהגנים שהוא תוכנן לחתוך. וחשוב לא פחות, אומר פאר, בדיקת התאים הראתה כי העריכה הגנטית לא פגעה בתאים הלא-סרטניים הסמוכים לגידול.

אוליצקי מסביר כי זהו החשש הגדול ביותר בשימוש בקריספר בגוף האדם – שהכלי יערוך גם גנים בתאים שהוא לא תוכנן לערוך. זו גם המגבלה העיקרית ביותר של המחקר החדש, ושל מאמצים אחרים לרתום את כוחו של הקריספר לרפא בני אדם, מוסיף אוליצקי. הגישה מתאימה רק לגידולים שיש להם מאפיינים ייחודיים דיים על המעטפת, כך שניתן למצוא נוגדן שייקשר אליהם ורק אליהם, ולא לתאים אחרים.

שאלת האיזון בין הנזק לתועלת מלווה את הטיפולים נגד סרטן מתחילתם. כימותרפיה פועלת נגד תאים שמתחלקים מהר, סרטניים ולא סרטניים. טיפולי CAR T, מסביר כהן, פוגעים בתאים הסרטניים, אבל גם בתאים בריאים של מערכת החיסון) תאי "B (ואז מוצאים דרכים לעזור למטופלים לחיות במשך תקופה בלי תאי "B" הוא אומר.

אולם הביולוגיה האנושית מורכבת עד מאוד, ולא תמיד ניתן לדעת בזמן לאילו תאים בגוף כל נוגדן יכול להתקשר. כהן מזכיר שמחקר ניסיוני בתרופה נגד סרטן נגמר בצורה טרגית אחרי שבשלב הניסויים בבני אדם גילו כי החלבון שהתרופה פעלה נגדו מתבטא באחד מכל אלף תאים במוח. כתוצאה מהטיפול, חלק מהנבדקים נכנסו לתרדמת וכמה מהם מתו.



הכנת תאים חיסוניים (במרכז) להזרקה לגופם של חולי סרטן צילום AP :

באופן כללי, אומר חוקר הסרטן מאוניברסיטת בר אילן, בסוגי סרטן שמתאפיינים במספר רב של מוטציות, כמו סרטן העור, סרטן הריאות או סרטן המעי, שנחשפים לעולם החיצון, נוטים להיות בעלי מאפיינים ייחודיים (שנקראים אנטיגנים) שמבדילים בצורה מוחלטת בין תאים סרטניים לבריאים כך שאפשר לכוון אליהם את הנוגדנים בבטחה. אבל בסוגי סרטן אחרים המשימה עלולה להיות מסובכת בהרבה. וגם לסרטן עצמו יש אינטרס (או, ליתר דיוק, לחץ אבולוציוני) להיראות דומה ככל האפשר לתאי הגוף הבריאים – וכך לא למשוך את תשומת הלב של מערכת החיסון.

אם הגישה שפיתחו פאר ועמיתיו תוכיח את בטיחותה בשימוש לטיפול בסוגי סרטן קשים במיוחד, היא תוכל לשמש גם לטיפול במחלות שבהן רוצים לשנות את התפקוד של תאים מסוימים, למשל אם יעודדו אותם לייצר חלבון שחסר בגוף

מלבד הנוגדנים שעל המעטפת השומנית, בשיטה של פאר ועמיתיו לשימוש בקריספר נגד הסרטן יש שכבת הגנה נוספת שמיועדת למנוע פגיעה בתאים בריאים. את מולקולות הרנ"א אפשר לתכנת כך שהוראות העריכה שהקריספר יקבל יהיו רלוונטיות רק לתאים הסרטניים. זו יכולה להיות עריכה של גן שעבר מוטציה רק בתאי הסרטן, או עריכה גנטית שתשפיע רק על הפעילות של תאים סרטניים, ותהיה חסרת משמעות בתאים בריאים.

אולם גם אם מתגברים על האתגרים הללו בחיות מודל, היישום של הטיפול בבני אדם עשוי לחשוף בעיות חדשות. "זו כנראה אחת הסיבות לכך שהמחקר החדש מתמקד בסרטנים אלימים במיוחד", אומר אוליצקי.

"כשאין תקווה לריפוי בשום דרך אחרת, גובר הסיכוי לאישור שיטה שעלולה לערוך גם את הדנ"א בתאים בריאים". כהן מוסיף שזו נקודת חוזקה של המחקר החדש, שבניגוד למרבית מחקרי הסרטן לא בוחר את "המטרות הקלות", אלא מתמקד בסרטנים המתגרים ביותר.

כהן ואליצקי מסכימים כי המחקר החדש פורץ דרך בהצגת טכנולוגיה להובלת הרנ"א לתאי הגוף. אם הגישה תצליח ותוכיח את בטיחותה בשימוש לטיפול בסוגי סרטן קשים במיוחד, מוסיף אליצקי, היא תוכל לשמש גם לטיפול בסוגי סרטן אחרים, או במחלות שונות שבהן רוצים לשנות את התפקוד של תאים מסוימים, למשל בכך שיעודדו אותם לייצר חלבון שחסר בגוף.

בנוסף, תשומת לב מדעית עצומה מוקדשת היום לתחום שנקרא "רפואה מותאמת אישית", שבו מתעמקים במאפייני מחלה בחולים יחידים [ומתאימים את הטיפול לביולוגיה האישית של גופם](#). במקרה של הסרטן, גישה זו יכולה להוביל לניתוח מעמיק של המאפיינים הגנטיים של הגידול במטופלים יחידים. לאחר זיהוי נקודות התורפה של הסרטן, הפלטפורמה שמציגים פאר ועמיתיו תוכל לשמש ככלי יעיל להוביל את הקריספר, עם הוראות מדויקות לחיסול הסרטן, אל התאים המזיקים, ולחסלם.

המחקר נעשה בהובלת ד"ר דניאל רוזנבלום והדוקטורנטית אנה גוטקין, ובסיוע חוקרים נוספים מהמעבדה של פרופ' פאר יחד עם ד"ר דינורה פרידמן-מורבינסקי מבית הספר לביוכימיה, ביופיזיקה ונירוביולוגיה באוניברסיטת תל אביב, ד"ר צבי כהן, ראש היחידה לנירוכירורגיה אונקולוגית בבית החולים שיבא, ד"ר מרק בהלקי וצוותו מחברת IDT באיווה, ארה"ב, ופרופ' ג'ודי ליברמן מבית החולים לילדים בבוסטון ואוניברסיטת הרווארד.

"הקורונה נתנה דחיפה גדולה לתחום הרנ"א-שליח, וראינו בשנה האחרונה את הפוטנציאל שלה ושאפשר לעשות בה שימוש בקנה מידה גדול", מסביר פאר. "כבר פנו אלינו מקרנות וחברות שונות בעולם". כדי שהמחקר הנוכחי יהפוך לטיפול אמיתי בבני אדם, הוא צריך עוד לעבור את כל שלבי הפיתוח של תרופות, מהמבחנה לחיות המודל ואז לניסויים הקליניים בבני אדם. "אולם עם המשאבים והמחויבות הנדרשים נוכל להגיע בתוך שנה וחצי-שנתיים לניסויים בבני אדם", מסכם פאר.