

מבקרת יצירת חלבונים בגוף עד ליצירת תרופות בהנדסה גנטית

מאת **מישל רבל**

מעורבים ישירות בקישור הריבוזום לאתר זה. הראינו שפקטורי אתחול גורמים לקישור הריבוזום ל-RNA של נגיפי חיידקים (פאג'ים), שפועל כ-RNA שליח ליצירת חלבוני הנגיף בתוך החיידק, ומכוונים באופן מבוקר את הריבוזום לאתרים מסוימים.

ה-RNA של פאג' MS2 מכיל שלושה "גנים" (ציטרונים), שכל אחד מקודד לחלבון אחר של הנגיף. מצאנו שפקטור אתחול IF3 מגביר את הקישור של הריבוזום לאתר הכניסה של אחד משלושת הגנים, ובהיעדרו (כשנוכחים רק IF1, IF2) הריבוזום מתקשר גם לאתרים אחרים. תוצאה זו ותוצאות של חקר פאג'ים נוספים הביאו אותנו להציע שפקטורי האתחול, ובעיקר IF3, ממונים על הבקרה של רמת התרגום של המידע הגנטי. מצאנו עוד שנגיף MS2 משתמש בבקרה תרגומית זו: הוא מכיל חלבון (תת-יחידה של הסינתטזה) המשנה את מקום הקישור והאתחול של הריבוזום ומווסת את סינתזת החלבונים הנחוצים להתרבות הנגיף. למרבה ההפתעה, חלבון זה נמצא על הריבוזום (חלבון S1) ומשם הנגיף לוקח אותו.

השאלה החשובה הבאה הייתה אם בקרת תרגום מהסוג הזה קיימת גם בתאים של בעלי חיים מפותחים יותר, כגון יונקים. כשהכנסנו למבחנה מערכת של תאי עכבר המתרגמת את ה-RNA השליח לחלבוני כדוריות הדם האדומות (המוגולובין אלפא ובטא) יכולנו להראות שהוספת פקטור מבודד מריבוזומים של תא אחר של העכבר משנה באופן בררני את היחס בין שני חלבוני ההמוגולובין המיוצרים. משמעות הדבר היא שבקרת תרגום המבחינה בין גן אחד למשנהו אכן קיימת בתאי יונקים ומאפשרת ויסות בשלב האתחול של יצירת חלבונים תאיים וגם של יצירת חלבונים השייכים לנגיפים המתקיפים תאי יונקים.

פקטורי האתחול של סינתזת החלבונים ובקרת תרגום האינפורמציה הגנטית

שני תהליכים בסיסיים מעורבים בפעילות הגנים בכל תא חי: שעתוק של מקטע DNA ל-RNA שליח ותרגום של ה-RNA השליח לחלבון. התרגום נעשה על ידי ריבוזומים שנעים לאורך שרשרת הנוקלאוטידים של ה-RNA השליח ו"קוראים" את הקוד הגנטי, המורכב מקודונים - סדרות של שלושה נוקלאוטידים. כל קודון גורם לריבוזום להוסיף חומצה אמינית מסוימת ולבנות את שרשרת החומצות האמיניות של חלבון ספציפי. כדי לבצע כראוי את תהליך התרגום הריבוזום חייב להכיר את הקודון ההתחלתי, שבו מתחילה האינפורמציה לבניית החלבון. כמעט תמיד הקודון ההתחלתי הוא של החומצה האמינית מתיונין, אבל ישנו רק קודון מתיונין אחד שממנו והלאה נמצאת הסדרה הנכונה של הקודונים המתאימים להרכבת החלבון. אם הריבוזום אינו מכיר את קודון המתיונין הנכון, הוא ירכיב חלבון לא נכון שלרוב יהיה קצר ביותר וחסר ערך.

במחקר שערכתי בשנת 1966 במעבדתי של פרופ' פרנסואה גרוס (François Gros) בפריז עסקתי בשאלה איך הריבוזום מתקשר ל-RNA השליח ואיך הוא מכיר את הקודון שממנו עליו להתחיל את התרגום. במחקר זה גיליתי - בחיידק E.coli - את "פקטורי האתחול" (initiation factors), שהם שלושה חלבונים ייחודיים הדרושים לריבוזום כדי להתקשר לאתר הנכון על ה-RNA השליח ולתרגם נכונה את המידע הגנטי.

לאחר בידודם ואפיונם של שלושת פקטורי האתחול (IF1, IF2, IF3) התברר שתפקידם בתרגום ה-RNA השליח רחב הרבה יותר מהוספת החומצה האמינית הראשונה (מתיונין) בחלבון. במעבדה שהקמתי אחרי עלייתי ארצה ב-1968 במחלקה לביוכימיה של מכון ויצמן למדע, שבין השאר עבדו בה אז כסטודנטים פרופ' יורם גרונר ופרופ' חיים אביב, מצאנו שפקטורי האתחול מכירים בתוך ה-RNA השליח אזור המסמן את אתר הכניסה של הריבוזום והם גם

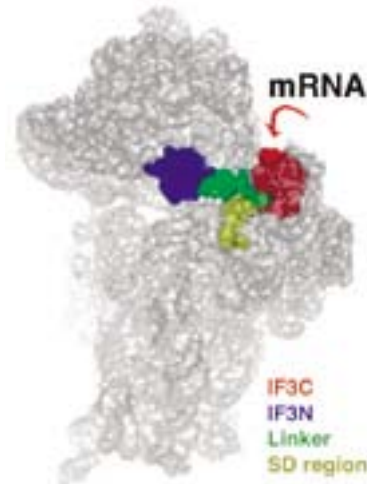
אינטרפרון: מודל לבקרת תרגום גנים

בעקבות הממצאים על בקרת התרגום, חיפשתי בראשית שנות השבעים מערכת ביולוגית בעלת חשיבות רפואית שבה אפשר ליישם את המידע על אתחול ותרגום של RNA שליח. פעולתו של האינטרפרון נראתה מסקרנת ומתאימה. בתצפית המקורית של אליק אייזק (Alik Isaac) מלונדון ב-1958 נמצא שהדבקת תאים בנגיף אחד גורמת עיכוב בהתרבות נגיף שני. היות שהנגיף השני יכול להיות נגיף שהחומר הגנטי שלו הוא RNA, נראתה סבירה האפשרות שמדובר בעיכוב התרגום של אותו RNA לחלבונים הנגיפיים. אז לא היה ידוע מהו האינטרפרון, אבל היה ידוע שהוא מופרש מתאים מודבקים בנגיף המייצר RNA דו-סלילי בזמן הכפלת החומר הגנטי שלו. השלב הראשון בעבודתנו היה להקים מערכת של ייצור אינטרפרון ולנסות לבודד את החומר הפעיל. היה צורך לייצר אינטרפרון גם מתאי עכבר וגם מתאי אדם, כי פעילות האינטרפרון ייחודית למין שממנו הופק. הסיבוך היה אחר כך לברכה, משום שהוא אילץ אותנו לפתח ייצור של אינטרפרון אדם. זוג מדענים ארגנטינאים שעבדו בפריז, ארנסטו ורביקה פלקוב (Ernesto & Rebecca Falcoff), הצטרפו למעבדה בשנת השבתון שלהם ועזרו לנו מאוד בייצור האינטרפרון.

ב-1972 הוכחנו כי אמנם האינטרפרון הוא המודל לבקרת התרגום. כאשר נחשפו תאים לאינטרפרון ולאחר מכן הופקה מהם מערכת תרגום אל-תאית, נצפה במבחנה עיכוב של תרגום RNA שליח. מצאנו שחלק מהעיכוב הוא בשלב האתחול, אבל חלק אחר נובע מפירוק ה-RNA השליח. הצלחנו לבודד מתוך התאים ארבעה חלבונים מעכבי תרגום שפעולתם המעכבת חזקה יותר בתאים אלו מבתאים שלא נחשפו לאינטרפרון. חלבון אחד זיהינו כקינאזה של חלבון (protein kinase – PKR), אנזים המוסיף זרחה לפקטור האתחול eIF2a ומונע בכך את קישור החומצה האמינית מתיונין לריבוזום ואת תרגום ה-RNA השליח (עבודה זו נעשתה בשיתוף עם פרופ' ריי קמפר מן האוניברסיטה העברית בירושלים). פעילות ה-PKR מוגברת מאוד על ידי RNA דו-סלילי, וכמות החלבון PKR עולה בתאים שמטופלים באינטרפרון. בזמן האחרון הוכח בכמה מעבודות בעולם שה-PKR ממלא תפקיד חשוב בכל תאי הגוף במניעת התמרה סרטנית וגידולים ממאירים. חלבון אחר שבודדנו זיהינו כאנזים המסנתז פולימר קצר של הנוקלאוטיד אנדין (2'-5' oligo-A synthetase – OAS). האינטרפרון מעלה את

עבודה זו מראשית שנות השבעים על הבקרה הסלקטיבית של ביטוי גנים שונים בשלב התרגום הובילה להתפתחות תחום מחקר מדעי נרחב, הפעיל מאוד בעולם עד היום. המחקר הזה הראה עד כמה חלבוני האתחול מעורבים בתגובות למצבי עקה ולמצבים פתולוגיים אחרים בבעלי חיים ובאדם. מחקרים במעבדות רבות בעולם, ובמיוחד במעבדתו של פרופ' נחום זוננברג במונטראל, הראו שבתאי יונקים קיימים פקטורי אתחול במספר גדול יותר מבחיידקים ופעולותיהם מורכבות הרבה יותר. לדוגמה, נמצא פקטור eIF4-E הדרוש לאתחול התרגום ב-RNA השליח שבקצה הראשוני שלו נמצא נוקלאוטיד עם קבוצת מתיל (cap), בעוד שפקטור אחר (eIF4-G) מספיק לאתחול באתרים פנימיים של ה-RNA, ובכך מובנת האפשרות של הבחנה סלקטיבית ובקרת תרגום במצבי עקה כגון מות תאית מתוכנן (apoptosis).

התקדמות רבה הייתה גם בהבנת מנגנון הפעולה של פקטורי אתחול בחיידקים, וגולת הכותרת של ההתקדמות היא פיענוח המבנה המולקולרי של הריבוזום. פרופ' עדה יונת ממכון ויצמן למדע הצליחה בשנים האחרונות לבנות מודל קריסטלוגרפי של ריבוזום עם פקטור האתחול IF3, המראה איך פקטור זה מכיר את אתר הכניסה ב-RNA השליח (SD region; ראה תמונה 1). המודל ממחיש את חשיבותם של פקטורי האתחול בתרגום המבוקר של המידע הגנטי.



תמונה 1. מבנה קריסטלוגרפי של ריבוזום המראה את מקום פקטור האתחול IF3 (אדום-ירוק-כחול) במגע עם אתר כניסה על RNA שליח (צהוב). החץ מראה איך ה-RNA השליח משתחל בין תתי-יחידות הריבוזום. באדיבות פרופ' עדה יונת.

גוררי קיבלה את ברכת דודה, הרבי מלובביץ'). התברר שכמות האינטרפרון המתקבלת מתאי ערלה שהתקבלו אחרי גירוי עם RNA דו־סלילי משתנה מאוד מערלה לערלה, והוצרכנו לסקור ערלות רבות. משנמצאה ערלה שתרבית התאים ממנה הניבה כמויות גדולות של אינטרפרון־בטא, היה אפשר להקפיא את התאים ולהמשיך לעבוד אתם במשך שנים.

כך הגענו לתאים FS11, שהניבו די אינטרפרון־בטא לשימוש תעשייתי. בעזרת מי שהיה אז מנכ"ל חברת "ידע" הקשורה למכון ויצמן, ד"ר אהרן מיטל, התחלנו לחפש חברת תרופות שתהיה מעוניינת לפתח את ייצור האינטרפרון, ובתנאי שתבנה מפעל בישראל. ב־1979 נוסדה "אינטר־ידע", חברת בת של "אינטרפרם", בעצמה חברת בת ישראלית של קונצרן התרופות "סרונו" מז'נווה שבשווייץ. "אינטרפרם" הקימה בקרית ויצמן לתעשייה, על יד מכון ויצמן, מפעל לייצור אינטרפרון־בטא מתרביות של FS11, והחלבוני המנוקה שווק בשם Frone. ייסוד החברה היה כרוך גם בקבלת מענק מחקר לצורך חיפוש הגן לאינטרפרון והמצאת שיטה של הנדסה גנטית לייצורו בכמויות גדולות.

בכמה מעבדות בעולם נעשה אז מאמץ גדול לבודד את הגנים לאינטרפרון־אלפא באמצעות שיבוט מ־RNA של כדוריות דם לבנות. אנו התחלנו ניסיון דומה לשבט את הגן של אינטרפרון־בטא מ־RNA שהופק מתאי ערלה FS11. עקבנו אחרי ה־RNA המקודד לאינטרפרון באמצעות תרגומו במערכת אל־תאית או בתוך ביציות של צפרדע (xenopus oocytes), שיטה שלמדנו מפרופ' חרמונה שורק, שהייתה אז במחלקה שלנו במכון ויצמן. מקטעים של RNA שהופרדו לפי גודל עברו תרגום, והתוצרים הוספו לתאים ונבדקה יכולתם לדכא התרבות של נגיף מסוים (VSV). המקטעים הנבחרים שובטו, ונבנה בנק של חיידקי E.coli (בערך 3,000) שכל אחד מהם מכיל פלסמיד בעל מקטע אחד של DNA משובט (cDNA). בתהליך מפרך של היברידיזציה מולקולרית חיפשנו איזה פלסמיד קושר את ה־RNA שאחר תרגומו נותן תוצר בעל פעילות נגד התרבות הנגיף. ב־1980 דיווחו מעבדות של חברת "ביגון" מציריך, בראשות פרופ' שרל וייסמן (Charles Weissmann), ושל חברת "ג'נטק" מסן פרנסיסקו על מציאת כעשרים גנים המקודדים לאינטרפרון־אלפא, ממצא מפתיע שאולי מלמד שסוגים שונים זה מזה במקצת של אינטרפרון־אלפא נוצרים בתגובה לנגיפים שונים. באותה שנה הצלחנו לשבט שני גנים מתאי ערלה המייצרים פעילות אינטרפרון־בטא.

רמתו וגם כאן RNA דו־סלילי מגביר את פעולתו. הפולימור המיוצר על ידי האנזים מפעיל ריבונוקלאזה (RNase L) המפרקת RNA ופוגעת גם בריבוזומים.

התברר כי שני המנגונים האלה מרכזיים בפעולת האינטרפרון, גם למניעת התקפה נגיפית וגם לבלימת גידול תאים בכלל. הוכחנו שהגן OAS, אשר שיבטנו והחדרנו לתוך תאים, מספיק להקנות לתאים עמידות למשפחת נגיפי שיתוק ילדים (פוליו). בהמשך נמצאו יותר משלושים גנים שהאינטרפרון מפעיל בתאים – חלקם פועלים על פקטורי אתחול ועל תרגום, אבל תפקידם של רבים מהם עוד לא ברור. תגובת תאי הגוף לאינטרפרון תלויה בגנים הנמצאים על כרומוזום 21 של האדם, והראינו שגנים אלו מקודדים לקולטנים הנמצאים על הדופן החיצונית של התאים (אחד מן הקולטנים שובט אחר כך על ידי קבוצת פרופ' מנחם רובינשטיין במחלקתנו). האינטרפרון פועל כמו הורמון או ציטוקין: הוא נקשר לקולטנים ובדרך זו מפעיל קינאזות הגורמות לזרחון טירוזין בפקטורי שעתוק מיוחדים (Stat-1,2). אלה עוברים לגרעין התא ונקשרים לרצף קצר ב־DNA של גנים כגון בפרומטר של הגן OAS, וההפעלה (או לפעמים העיכוב) של שעתוק הגנים האלה גורמת בסופו של דבר לפעולה הביולוגית של האינטרפרון.

ייצור אינטרפרון־בטא בהנדסה גנטית ויישום ביוטכנולוגי

מחקר מנגנון הפעולה של האינטרפרון, שהתחיל כניסיון להדגים את בקרת התרגום הגנטי בבעלי חיים, נהפך לנושא המרכזי במעבדה והביא אותנו לפתח מערכת של ייצור אינטרפרון אדם. קיימים כמה סוגים של אינטרפרון, לפי מקור התאים שממנו הופק. כדוריות דם לבנות המודבקות בנגיף מייצרות אינטרפרון־אלפא, ומקור תאי זה היה קל יחסית להשגה מן האדם. לעומת זאת רוב תאי הגוף (תאי עור, כבד, מוח ועוד) מייצרים אינטרפרון־בטא, שהוא גליקו־פרוטאין (חלבון בעל שרשראות סוכריות) ונוצר ברקמות באופן מקומי, להבדיל מאלפא, הזורם בדם. לכן בחרנו לייצר אינטרפרון־בטא דווקא, ועשינו זאת קודם כול בעזרת תאי עור מערלות שנכרתו בזמן מילה. תאים פיברובלסטיים אלו הם נורמליים (דיפלואידיים) וצעירים וקל יחסית להרבות אותם לתקופות ארוכות. המקור היה זמין בזכות נכונותם של מוהלים לשתף פעולה עמנו, אחרי שהסברנו להם את האפשרויות לפיתוחים רפואיים (ובעזרתו הייתה גם העובדה שחברתנו לצוות ד"ר דליה

ביותר לחלבון הטבעי הנמצא בתאי האדם. ואמנם הצלחנו להנדס את התאים כך שיפרישו לתוך המדיום מוצר בעל פעילות ביולוגית גבוהה ביותר (שהעידה על קיפול נכון של החלבון) ובכמויות גדולות יחסית (בשימוש בפרומוטור SV40 חזק והכפלה של הגן המושתל עד ל-100 עותקים, במקום שני העותקים שבתאים רגילים). גידול התאים על נשאים (microcarriers) בפרמנטור תעשייתי שרכשנו הראה שיעילות הייצור מתחרה היטב עם השיטות בחיידקים, וב-1984 העברנו את מערכת הייצור לחברת "אינטרפרם". שם פותחה מערכת משוכללת (תמונה 2), שבה המדיום המוכנס לפרמנטור יוצא ממנו בריכוז אינטרפרון המאפשר טיהור יעיל ומושלם של התוצר. תוצר זה קיבל את השם "רביף" (Rebif). אנליזת הסוכרים הראתה שהחלבון מתאי CHO כמעט זהה לאינטרפרון-בטא הטבעי (תמונה 3). את שיטת ההנדסה הגנטית בתאי CHO שפיתחנו אימצו מרבית גורמי התעשייה הביוטכנולוגית בעולם.

ההנדסה הגנטית המקובלת בתקופה ההיא הייתה מבוססת על החדרת גן לתוך חיידקים כגון E.coli, משום שחיידקים מתרבים מהר וקל להשיגם בקילוגרמים רבים. אך יש להם חסרונות: הם אינם מלבישים את שרשרות הסוכרים על החלבון, והם גם מורידים את החומצה האמינית הראשונה (מתיונין) מן החלבון המוגמר. נוסף על כך חיידקים אלו חסרי אנזים הפותח קשרים בין סיסטאין לסיסטאין (קשרי S-S), ולכן נערמות צורות של החלבון שקיפולן אינו תקין (כי נוצרו בהן קשרי S-S לא נכונים) והן שוקעות בגושים לא מסיסים. בעיות אלו אינן קיימות בתאי יונקים, אך תאי יונקים גדלים לאט ולא נעשה ניסיון להשתמש בהם בתהליך של ההנדסה גנטית.

מתקופת שבתון באוניברסיטת ייל ב-1975 היה לי ניסיון בשימוש בתאי אוגר (תאי CHO), ויחד עם תלמידי יותי טשרניחובסקי ניסיתי לבטא בהם את הגן של אינטרפרון-בטא¹ בתקווה לקבל את הגליקו־פרוטאין בצורה הדומה

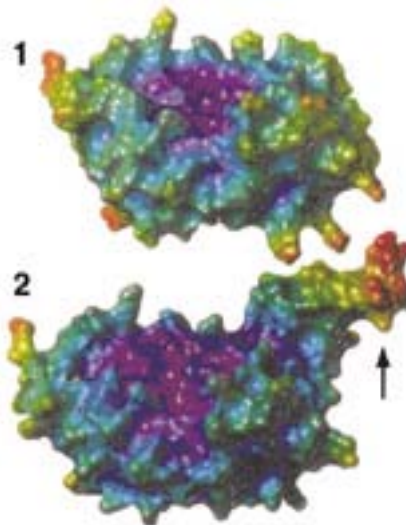


תמונה 2. ייצור רביף (אינטרפרון-בטא) במעבדות אינטרפרם (סרונו). תאי CHO המהונדסים גנטית הגדלים על נשאים (בתמונה הקטנה) מוכנסים לפרמנטורים ומפרישים את האינטרפרון למדיום.

אלים של תאים אימוניים הרסניים. כיוון שפקטור השעתוק Stat-1 (שציון לעיל) משותף למנגנון הפעולה של כל סוגי האינטרפרון, מצאנו שאינטרפרון-בטא מונע את פעולת האינטרפרון-גמא וגם מעכב את יצירתו. בעקבות ממצאים אלו קיוונו למצוא גם שאינטרפרון-בטא מסוגל להשהות את ההתקפה האימונית במחלות כגון הטרשת הנפוצה.

פעילות מבטיחה נצפתה בניסוי קליני ראשוני שעשה ד"ר לורנס ג'ייקובס (Lawrence Jacobs) בבופלו שבמדינת ניו יורק, אבל כיוון שהזריק את האינטרפרון ישירות לתוך נוזל חוט השדרה, הניסוי לא היה משכנע. הדעה הרווחת הייתה שאינטרפרון-בטא אינו מסוגל לפעול בהזרקה תת-עורית, כי אינו מגיע לדם. אך מעבודתנו על הגנים המעורבים בתגובה לאינטרפרון ידענו שהזרקה תת-עורית או תוך-שרירית של רביף לחולים גורמת לעלייה ברורה של תוצר הגן OAS בתאי דם, ובעבודה נרחבת עם ד"ר עמיחי שטנר מבית אופטימלית וקבועה של OAS. הפסקת ההזרקות לשבוע הורידה בחזרה את רמת ה-OAS למצבו ההתחלתי.

השיטה הפרמקו-דינמית שלנו למעשה פרצה את הדרך לניסויים קליניים נרחבים במתן תת-עורי של אינטרפרון-בטא. לאחר יותר מחמש שנים של ניסויים קליניים בחולים רבים בטרשת נפוצה התקפת-הפוגתית (relapsing-remitting MS) השיגה חברת "סרונו" אישור לשיווק תרופת הרביף. התרופה רשומה היום בשמונים מדינות באירופה, באמריקה הצפונית והדרומית ובאסיה וזוכה להצלחה כלכלית רבה. רביף הניתן בכל יומיים במזרק אוטומטי - במינון גבוה יחסית (44 מיליגרם), המתאפשר בזכות צורתה הטבעית של המולקולה - משפיע על מחלת הטרשת הנפוצה בכל הפרמטרים שלה. הוא מפחית את מספרם של ההתקפים (ב-50-60 אחוזים) ואת עצמתם. הוא מאריך יותר מפי שניים את הזמן בין ההתקפים ומאט את ההידרדרות הנירולוגית (ירידה של עד 70 אחוזים במספר ההידרדרויות הממוצע לחולה). מדד אובייקטיבי הוא מספרם של נגעים חדשים ושל נגעים פעילים שנראים בהדמיית המוח בתהודה מגנטית (MRI), שיוורדים ב-75 אחוזים. ניתן להעריך שכרבע מיליון חולי טרשת נפוצה בעולם מטופלים באינטרפרון-בטא, המיוצר בשלוש חברות. ואולם הטיפול אינו יעיל בצורות הפרוגרסיביות של המחלה, כאשר אין התקפים נוספים, מה שמעיד שאינטרפרון-בטא, כמו הקופקסון, פועל בעיקר להשקטת מערכת החיסון וההתקפים האוטו-אימוניים.

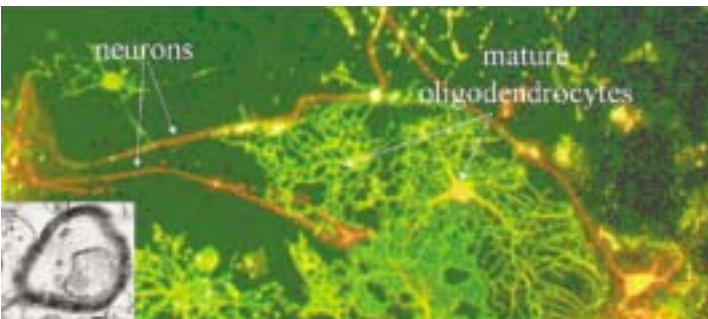


תמונה 3. מודל אינטרפרון-בטא המתקבל מהנדסה גנטית בחיידקים (1) ובתאי יונקים (תאי CHO; 2). החץ מראה את הסוכרים החסרים ב-1. ההבדלים בצבעים מצביעים על שוני במבנה החלבון, דבר המסביר את היתרונות של החלבון המופרש מתאי CHO.

יישומים רפואיים של אינטרפרון-בטא במחלת הטרשת הנפוצה ובמחלות נגיפיות

לאינטרפרון שלוש פעולות עיקריות: עיכוב התרבות נגיפים, האטת חלוקת תאים וויסות מערכת החיסון. ויסות זה נעשה בין השאר דרך השפעתם של אינטרפרונים שונים על הגנים הממונים על התאמת רקמות (HLA, MHC). בתחילת שנות השמונים הראה פרופ' דוד וולך במעבדה שלנו שהגירוי החזק ביותר של הגנים MHC נעשה על ידי אינטרפרון-גמא דווקא, מולקולה המיוצרת על ידי לימפוציטים בזמן תגובה אימונית והיא שונה לגמרי מאלפא ומבטא. רק אינטרפרון-גמא מעלה גנים כמו HLA-DR, המופיע על דופן המקרופאגים וגורם לאקטיבציה של לימפוציטים-T ולתגובה האימונית נגד תאים. טרשת נפוצה (MS) היא מחלה אוטו-אימונית הפוגעת במוח ובחוט השדרה, שבה תאי-T תוקפים את התאים (oligodendrocytes) הבונים את מעטפת המיאלין מסביב לסיבי העצב. תאים אלו נהרסים ונעלמת מעטפת המיאלין הנחוצה להולכה חשמלית תקינה בעצבים, וחולי הטרשת הנפוצה מאבדים בהדרגה את היכולת המוטורית וסובלים מהתקפים של הפרעות נירולוגיות. בהתקף אוטו-אימוני לימפוציטים חודרים למוח ומפרישים אינטרפרון-גמא, הגורם לעלייה של HLA-DR, ונוצר מעגל

תרביות אוליגודנדרוציטים מאדם גם מאפשרות זו הפעם הראשונה לחקור איך תאים אלו נהרסים במחלות ואיך ניתן להגן עליהם, ולנסות לגלות תרופות חדשות מסוג של האינטרפרון-בטא. מעניין במיוחד לעניין זה הוא האינטרלאוקין-6 (IL-6), אשר את הגן שלו שיבטנו יחד עם אינטרפרון-בטא) ומולקולה כימית שבנינו באיחוי עם הרצפטור שלו (IL6RIL6). למולקולה הכימית השפעה גדולה על התמיינות של תאי גזע ועל יצירת אוליגודנדרוציטים. היא גם מגבירה את יצירת המיאלין במערכת העצבים הפריפריית, ועזרה לנו לגלות את פקטור השעתוק ZBP99, חלבון שהתברר שהוא בעל חשיבות לביטוי הגן של החלבון העיקרי של מעטפת המיאלין הפריפריית (Po). ניסויים בבעלי חיים הראו שהזרקות IL-6 מגנות על מעטפת המיאלין ועל תפקוד העצבים בפגיעות נירולוגיות (נירופתיות) הנגרמות ממחלת הסוכרת או מטיפולים כימותרפיים נגד סרטן.



תמונה 4. מתאי גזע עובריים מייצרים במעבדה אוליגודנדרוציטים (ירוק) השולחים זרועות אל עבר תאי עצב (אדום) ובונים מסביבם את מעטפת המיאלין. התמונה הקטנה מראה דרך מיקרוסקופ אלקטרוני את שכבות המיאלין (שחור) מסביב לאקסון, שנוצרו במוח עכבר חסר מיאלין אחרי השתלה.

הביולוגיה המולקולרית והגנטית, אשר פרוחה בחמישים השנים האחרונות, מוכיחה שוב ושוב שמחקרים עיוניים מביאים ליישומים רפואיים בעלי חשיבות, ולפעמים לתרופות חדשות. את השזירה הפורה הזאת של עיוני ויישומי הרגשתי כל חיי כחוקר וכרופא, וניסיתי כאן לסכם בקיצור רב את החוטים המחשבתיים השזורים שלאורכם התגלגלה פעילותי המדעית והביוטכנולוגית. זו גם ההזדמנות להודות לכל אנשי הצוות במעבדה, ובראשם ד"ר יהודית שבת.

בניסויים קליניים שערכה "סרונו" ביפן ובסין הוכח שהרביף יעיל לטיפול בצהבת נגיפית מסוג C. הוא הביא להיעלמות מוחלטת של הנגיף אצל יותר מרבע מהחולים, לעומת אפס בקבוצת הביקורת. מחלה נגיפית אחרת שחקרנו היא הרפס גניטלי (Recurrent Genital Herpes), המעיק בעיקר בגלל ההתקפים התכופים. ניסויים קליניים בארץ הראו שטיפול מקומי באינטרפרון-בטא במשחה מונע במידה רבה את חזרת המחלה, ולכן לטיפול חיצוני כזה בהרפס יכול להיות יתרון גדול על גלולות ועל זריקות. אינטרפרון-בטא מבטיח אפוא יישומים רפואיים נוספים על הטיפול בטרשת נפוצה.

שחזור יצירת מעטפת המיאלין מסביב לסיבי עצבים בעזרת תאי גזע עובריים

מעטפת המיאלין המבודדת את סיבי העצבים נהרסת במחלות שונות, וההרס גורם להפרעות נירולוגיות חמורות כי הוא פוגע בהולכה החשמלית לאורך העצב. זה המצב בטרשת נפוצה, וגם במחלות תורשתיות ובמחלות פוסט-דלקתיות רבות ואף בפגיעות בחוט השדרה בעקבות תאונות. תאי גזע עובריים מסוגלים להתפתח לתאי גוף מסוגים שונים, בהם אוליגודנדרוציטים, אשר מייצרים את מעטפת המיאלין במערכת העצבים המרכזית. תקוות הרפואה הרגנרטיבית היא לנצל תאי גזע לשחזור ולתיקון של רקמות פגועות בגוף, ויעדנו הוא שחזור המיאלין לתיקון פעילות העצבים במחלות נירולוגיות, ובכללן מחלת הטרשת הנפוצה.

בשנים האחרונות הצלחנו למצוא את התנאים שבהם תאי גזע עובריים בתרבות מעבדה נהפכים לתאים מייצרי מיאלין, והשתלנו תאים כאלה במוחות של עכברים בעלי פגם גנטי המונע יצירת מיאלין. כחודש אחר ההשתלה נצפו מעטפות של מיאלין מסביב לעצבים במוחות העכברים (תמונה 4). אחר כך הצלחנו לפתח שיטה המתאימה לתאי גזע עובריים של אדם (שמקורם מביציות מופרות שנשארו ללא שימוש אחרי הפריה חוץ-גופית ונתרמו לפי ההנחיות הביוראטיות הקיימות בארץ להפקת תאי גזע למחקר רפואי). מחקר זה נעשה עם פרופ' יוסף איצקוביץ-אלדור מבית החולים רמב"ם. הניסיונות הוכיחו שהשתלת אוליגודנדרוציטים שהתקבלו מתאי גזע של אדם לתוך מוח של עכבר גורמת ליצירת מיאלין. בזה נפתחה אפוא האפשרות לפיתוח פרמצבטי של תאים אלו לניסויים בחולים בעלי פגיעות חמורות במערכת העצבים.