

# p53: מגן טבעי מפני מחלת הסרטן

מאת **משה אורן**



עצמו, היוצר גרסה חדשה של הגן וגורם לתפקוד לא תקין שלו. פעמים אחרות מדובר בשינויים אפיגנטיים, דהיינו שינויים לא במבנה הגן עצמו כי אם ביכולתו של המידע הצפון בו לבוא לידי ביטוי. כיום ידועים מאות גנים ששינויים בהם עלולים להביא להתפתחות מחלת הסרטן. בכל גידול סרטני יש מקבץ מסוים של שינויים גנטיים שהביאו להופעתו ולהחמרתו של אותו גידול סרטני. במילים אחרות, דרכים רבות מוליכות אל הסרטן אך תמיד בסוף הדרך התוצאה דומה וקשה.

מכל הגנים אשר השתנותם גורמת להתפתחות מחלת הסרטן יש אחד שבו הדבר מתרחש בתדירות גבוהה במיוחד: הגן הקרוי p53. שינויים בגן זה נצפו בקרוב למחצית מכלל מקרי הסרטן באדם. מה מייחד את p53 ומה הופך אותו למטרה כה נפוצה לתהליכים סרטניים?

בעידן המודרני כאשר רוצים לחקור לעומק גן כלשהו, קודם כול יש לבדוד אותו מתוך כלל החומר התורשתי כדי שיהיה אפשר להשתמש בו לניסוי מעבדה. תהליך זה קרוי בשפה המקצועית "שיבוט" (cloning) של הגן. ואכן, הגן p53 שובט לראשונה בשנת 1983 [1].

זמינותו של כלי מחקרי חשוב זה אפשרה התקדמות מהירה בהבנת הקשר בין p53 לבין מחלת הסרטן. עד מהרה למדנו ש-p53 שונה תכלית השינוי ממרבית הגנים שהיו ידועים עד אז כמעורבים בסרטן. כמעט בכל הגנים האחרים גורמים השינויים הסרטניים לפעילות יתר לא מרוסנת. גנים מטיפוס זה קרויים "אונקוגנים" (oncogenes). לא כן ב-p53. התברר שהשינויים המתחוללים בגן זה בהתפתחות התהליך הסרטני גורמים לחוסר תפקוד של הגן דווקא, כלומר התפתחות מחלת הסרטן כרוכה באיבוד פעילותו התקינה של p53.

ממצא מפתיע זה לימד את החוקרים ש-p53 משתייך לקבוצה הקטנה יחסית של הגנים מדכאי הסרטן (tumor suppressor genes). כפי שיש בגופנו גנים האחראים לכל אחד מן התהליכים הביוכימיים והביולוגיים המתחוללים בתוכו, כן יש בו גם גנים המופקדים, בדרך זו או אחרת, על מניעת התפתחותם של תהליכים סרטניים. ליתר דיוק גנים אלה מונעים את הפיכתו של התא הבריא לתא סרטני, שממנו

מאז תיארו המצרים הקדמונים את מחלת הסרטן בפעם הראשונה, לפני כארבעת אלפים שנה, מחלה זו היא מקור לחרדה בקרב בני המין האנושי. ביחסו של האדם הממוצע למחלה שלטו תמיד בערבוביה רסיסי מידע, דעות קדומות ואמונות טפלות. גם היום רבים עדיין

חוששים להזכיר את המחלה בשמה המלא והנורא ומעדיפים לדבר על "המחלה", שמה יגרום הציון המפורש, רחמנא ליצלן, נזק לדובר או למי מן הקרובים אליו.

ואולם כיום אנו יודעים על מחלת הסרטן הרבה יותר ממה שהיה ידוע לאבותינו. בתחום זה כמו כמעט בכל תחום אחר במדעי הטבע התרחשה במאה העשרים סדרה של פריצות דרך מהפכניות בהבנת מהות המחלה והתהליכים המחוללים אותה.

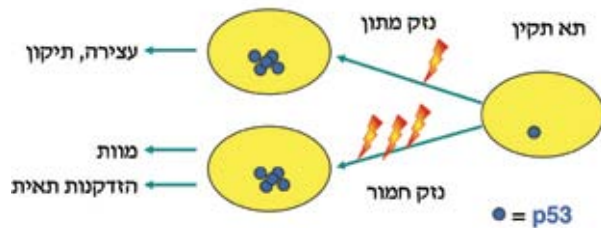
כבר לפני למעלה משישים שנה חולל פרופ' יצחק ברנבלום, אז מדען צעיר מאוניברסיטת אוקספורד, מהפך מחשבתי בהבנת מחלת הסרטן. ברנבלום, לימים המייסד של תחום מדעי החיים במכון ויצמן, הראה לראשונה שהמחלה מתפתחת בתהליך רב שלבי, שבו בכל שלב יש התפתחות נבדלת ומוגדרת. במחקרו המקורי, שפורסם בשנת 1941, הגדיר ברנבלום שני שלבים בתהליך: התחלה (initiation) וקידום (promotion). בשנים שחלפו מאז למדנו שהתמונה שסרטט אכן נכונה במהותה, אך בדרך כלל מספר השלבים בפועל גדול בהרבה. ההערכה היום היא שהתפתחות גידול סרטני ממאיר מתרחשת לעתים קרובות בעשרה שלבים ואף יותר, אלים יותר, עמיד יותר ובעל יכולת טובה יותר לחמוק ממנגונוני ההגנה הטבעיים הפועלים בגוף.

יתרה מזאת, למדנו שיסודו של כל אחד מן השלבים בשינוי כלשהו בחומר התורשתי של התא הסרטני, דהיינו הגנים שלו. לעתים קרובות זהו שינוי במבנה הכימי של החומר התורשתי

בצורה נכונה ורצויה. אולם כאשר חלים בתא שינויים לא רצויים, במיוחד כאלה העלולים לסכן את שלום הגוף, מופעל מנגנון ההתאבדות ומורה לתא המסוכן להמית את עצמו כדי למנוע סכנה לגוף. מנגנון ההתאבדות מופעל גם כאשר תא נורמלי מנסה להפוך לתא סרטני, ו-p53 שולט במידה רבה על הפעלתו של מנגנון זה.

עתה הדברים מובנים יותר. אם ינסה תא בריא להפוך לתא סרטני, יופעל p53 שבתוכו ויפעיל את מנגנון ההתאבדות, וכך ימנע מן התא הסורר להתרבות ולהפוך לגידול סרטני. אולם אם חלה באותו תא פגיעה בגן p53 המונעת ממנו לייצר חלבון p53 תקין, הרי שעתה לא יופעל מנגנון ההרג העצמי והתא יוכל להמשיך ולהתקדם בסולם הממאירות באין מפריע. החזרת p53 תקין לתא כזה לאחר שכבר הפך לתא סרטני תחדש את יכולתו להפעיל את מנגנון ההתאבדות, כפי שהוכיח הניסוי שתואר.

במהלך השנים האחרונות התברר לנו ש-p53 הוא שופט רחמן, שאינו ממהר להורות על הוצאתם להורג של תאים שבהם חלו תקלות, והוא משתמש בנשק הקטלני שבידיו רק כאשר אין אפשרות טובה יותר לפתרון הבעיה. למדנו לדעת ש-p53 מסוגל לקבוע את אופי התגובה התאית ואת עצמתה על פי חומרתו של הנזק שנגרם לתא (איור 1). במקרים



איור 1: תוצאות הפעלת p53 בתאים בעקבות נזק. בתאים תקינים p53 מצוי בכמות קטנה ובמצב פעילות נמוך. בעקבות נזקים לתא, ובמיוחד פגיעה בחומר התורשתי של התא, מופעל p53. בדרך כלל מלווה הפעלת p53 בעלייה ניכרת בכמותו של חלבון p53 בתא. התוצאה הביולוגית של הפעלת p53 תלויה במידת הנזק: נזק מוגבל וניתן לתיקון יביא בדרך כלל לעצירה זמנית של חלוקת התא, לתיקון הנזק ולחזרת התא למסלול הרגיל; לעומת זאת נזק חמור יביא להפעלת מנגנון מוות (apoptosis) או לאיבוד מוחלט של יכולת ההתרבות עם מאפיינים של תהליך הזדקנות תאית. בכך תימנע התפתחות תהליך סרטני.

עלול להתפתח בסופו של דבר גידול סרטני ממאיר וקטלני. כל עוד אותם גנים מבצעים את מלאכתם נאמנה, התפתחותו של גידול סרטני כמעט בלתי אפשרית. אולם כאשר אחד או יותר מהם חדלים לתפקד, מתערער המנגנון האנטי-סרטני הטבעי המובנה בכל תא ונפתח השער להתפתחות גידול סרטני. בתוך אותה קבוצה של גנים מדכאי סרטן שמור מקום של כבוד לגן p53. פעילות תקינה של p53 היא ערובה איתנה נגד הפיכת תאים בריאים לתאים סרטניים, כפי שהוכח בניסוי מעבדה [2], [3]. אולם כאשר הגן p53 נפגע בשל חשיפה לגורמים סביבתיים עוינים, כגון חומרים מסרטנים המצויים בעשן הסיגריות, קרינת שמש אולטרה-סגולה ותקלות בשכפול החומר התורשתי, הוא חדל מלשמש מחסום יעיל בפני הופעת תאים סרטניים.

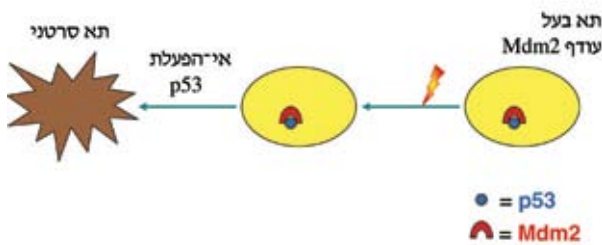
במחצית מכלל הגידולים הסרטניים באדם יש פגיעה כזאת ב-p53. כאשר בוחנים קשר בין גן לבין מחלה יש לזכור כי גן הוא למעשה מאגר מידע, מעין תכנה. על פי רוב משמש מידע זה ליצירת חלבון מוגדר, שהוא המבצע את התפקיד שעליו מופקד הגן המסוים. הדבר נכון גם ל-p53: הגן p53 מכיל את המידע ליצירת החלבון p53, והחלבון הזה הוא האחראי ישירות לפעילות האנטי-סרטנית. כאשר נפגע הגן p53, המידע שהוא נושא משתבש וגורם ליצירת חלבון p53 משובש שאינו יכול למנוע התפתחות סרטן.

ובכן, כיצד מונע p53 את התפתחות מחלת הסרטן? כמו לרוב השאלות בביולוגיה, גם לשאלה הזאת יש יותר מתשובה אחת. פריצת דרך חשובה בהבנת העניין הייתה בראשית שנות התשעים. הרעיון שעליו נבנה הניסוי שהולך לפריצת הדרך היה פשוט: תאים סרטניים רבים אינם נושאים עוד גן p53 תקין ומתפקד, ויש טעם אפוא לנסות ולהחזיר לתוכם גן תקין ולבחון את התוצאה. הביצוע לא היה מסובך במיוחד: ההתפתחויות בתחום ההנדסה הגנטית סיפקו כלים מעולים להחדרת גנים לתוך תאים. ואכן, גן p53 מתפקד הוחדר לתוך תאי סרטן הדם (leukemia).

התוצאה הייתה מרשימה ומפתיעה: התאים שבהם הופעל מחדש p53 לא רק חדלו מלהיות תאים סרטניים - הם חדלו מלהתקיים. הפעלת p53 גרמה למותם של התאים, ותוך יומיים לא נשאר אף תא סרטני חי אחד בתרבית התאים שלתוכם הוחזר p53 מתפקד [4]. מתברר שבכל אחד מן התאים בגופנו מובנה מנגנון ההתאבדות. מנגנון זה יעיל ביותר, אך גם מבוקר בקפידה רבה ואינו מופעל כל עוד התא מתנהג



למותם של תאים חפים מפשע או לפחות כאלה שניתן לתקנם ולהחזירם למסלול פעילות תקין ומועיל. בכך ייגרם לגופנו נזק רב ומיותר. לכן כשם שחשוב שתמוצָה יכולתו בתאים סרטניים, כן חשוב שתימנע הפעלתו בתאים בריאים. למניעת תקלות בלתי רצויות כאלה נתון p53 לבקרה קפדנית ומחמירה. תפקיד מרכזי בבקרה זאת ממלא חלבון בשם Mdm2. החלבון Mdm2 מסוגל לצמד שיירי אוביקוויטין לחלבון p53, ובדרך זאת לשלוח אותו לפירוק מהיר ולמנוע את הצטברותו בתאים תקינים [5]. זהו מנגנון חשוב מאוד, המגן עלינו מפני פעילות יתר בלתי מבוקרת של p53. אך יש כאן גם פתח לסכנה: אם ייעשה Mdm2 פעיל יתר על המידה, הוא עלול לדכא את p53 לחלוטין ולמנוע ממנו למלא את תפקידו כמחסום בפני תהליכים סרטניים (איור 3). ואכן, יש לא מעט סוגים של גידולים סרטניים שבהם נוצר עודף של Mdm2, ובמקרים אלה מתאפשרת התפתחות תהליך סרטני גם ללא פגיעה ישירה ב-p53.



איור 3: תאים שבהם יש עודף של Mdm2 לא יוכלו להפעיל את חלבון p53 גם אם אין מוטציות בגן p53. כתוצאה מכך תתאפשר התפתחות תהליך סרטני.

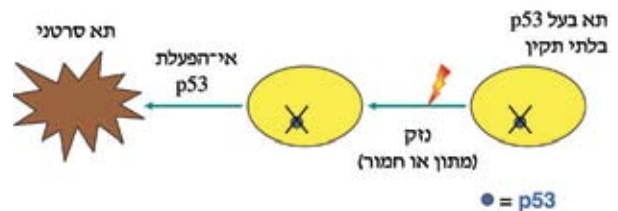
ועתה ניתן לשאול: מה התועלת שצמחה לאנושות מכל המחקר הרב שנעשה עד כה על p53? ובכן, ראשית למדנו והבנו רבות הן על p53 עצמו והן על תהליכי הבקרה המופקדים על מניעת מחלת הסרטן בגופנו. ידע והבנה הם ללא ספק מטרה ראויה בפני עצמה, במיוחד כאשר מדובר בנושא מרתק ועתיק יומין כמחלת הסרטן. אך כאשר מדובר במחלה, טבעי לרצות להשיג יותר. אם כן, כיצד עשוי המחקר על p53 להביא לשיפור הטיפול בחולי סרטן? זכור, החזרת p53 לתאים הסרטניים במעבדה גרמה למותם של אותם תאים. באופן עקרוני ניתן לבצע מהלך דומה גם בגופו של החולה. טיפול כזה מתאים להגדרה של ריפוי גנטי. ואכן, הדבר כבר מתרחש בפועל: בסין אושר לפני כשנתיים

של שיבוש קל p53 עוצר באופן זמני את התרבות התא [3] ומפעיל מנגנונים שמטרתם לנסות ולתקן את השיבוש, כך שהתא יהפוך בחזרה לתא בריא ומועיל. רק אם השיבוש אינו ניתן לתיקון, אזי יפעיל p53 את הכלים הקטלניים המסורים בידו ויורה לתא המסוכן למות או לחלופין להפעיל מהלך של הזדקנות תאית (replicative senescence), שבעקבותיו יאבד התא לחלוטין את היכולת להמשיך ולהתרבות. פעילות הגנתית זאת של p53 באה לידי ביטוי מובהק בעיקר כאשר מתחוללים שינויים בגנום התא, למשל בעקבות חשיפה לגורמים הפוגעים בשלמותו ובתקינותו של ה-DNA. שינויים מסוג זה ידועים כגורם מרכזי להתרחשות תהליכים סרטניים ולהחמרתם.

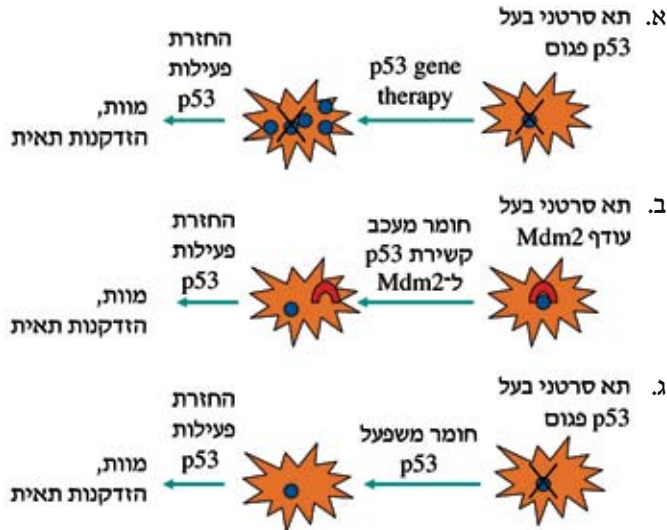
יכולתו המרשימה של p53 לזהות נזקים בגנום התא ולמנוע את המשך העברתו של גנום פגוע לתאים חדשים הנוצרים בגוף זיכתה אותו בתואר "שומר הגנום" (guardian of the genome). ואכן, p53 מסוגל לאמוד את חומרת הנזק שנגרם ל-DNA. כאשר הנזק מוגבל, p53 מפעיל מנגנונים ביוכימיים המיועדים לתקן את הנזק; עם השלמת התיקון מאפשר p53 לתא לשוב ולהתרבות ולהעמיד צאצאים בריאים. לעומת זאת כאשר גנום התא נפגע פגיעה חמורה p53 מורה על הפעלת מנגנון התאבדות או מהלך של הזדקנות תאית, וכך מוסרת הסכנה שהתא הפגוע ימשיך להתרבות ולהעמיד שורת צאצאים בעלי תכונות סרטניות.

מכאן מובנת הסיבה שאיבוד פעילותו התקינה של p53 מאפשר התפתחות תהליכים סרטניים: בהעדר p53 מתפקד לא תופעל תגובה ראויה בעקבות פגיעות בשלמות הגנום. תאים בעלי גנום פגום ימשיכו להתרבות, ובסופו של דבר יוליכו להופעת גידול סרטני (איור 2).

מן הנאמר לעיל ניתן להבין ש-p53 יכול לשמש גם כחרב פיפיות: אם יהיה פעיל יתר על המידה, הוא עלול לגרום



איור 2: תא שבו אין עוד p53 תקין, למשל עקב מוטציה בגן p53, לא יגיב כהלכה לנזקים בחומר התורשתי. כתוצאה מכך תתאפשר התפתחות תהליך סרטני.



טיפול חדשני בחולי סרטן באמצעות ריפוי גנטי המבוסס על החדרת גן p53 לתאי הגידול הסרטני שבגוף החולה. הדבר מתבצע באמצעות שימוש בנגיפים הנושאים גן p53 תקין, והנגיפים הללו מוזרקים לתוך הגידול הסרטני (איור 4א). על פי הדיווחים המתקבלים מסין התוצאות שהושגו עד כה מעודדות, אם כי לא מושלמות. טיפול דומה נמצא עתה בניסויים קליניים מתקדמים בארצות הברית. אם יוכתרו הניסויים הללו בהצלחה, ואם החדשות המעודדות מסין אכן תתבררנה ככוננות, אולי לא רחוק היום שבו יהיה אפשר להציע טיפול דומה גם לחולי סרטן במערב, ובכלל זה ישראל.

גישה ריפויית אחרת מנסה לנצל את העובדה שבמספר לא מבוטל של גידולים סרטניים מצויות כמויות עודפות של Mdm2, המונעות מ-p53 למלא את תפקידו ביעילות. לשם כך פותחו תרכובות כימיות בעלות משקל מולקולרי נמוך המסוגלות להגן על p53 מפני השפעתו המעכבת של Mdm2 (איור 4ב). בניסויים שבוצעו בעכברים הצליחו תרכובות אלה לגרום להפעלה נמרצת של p53 בגידולים סרטניים ולהביא להיעלמות מוחלטת של הגידול. עתה נפתחה הדרך לניסויים קליניים ראשונים בחולי סרטן.

גישה טיפולית ניסיונית נוספת מבוססת על העובדה שכמחצית מכלל הגידולים הסרטניים האנושיים נושאים מוטציות בגן p53. כתוצאה מכך מייצרים תאי גידולים אלה חלבון p53 בלתי תקין (מוטנט), הנמצא לעתים קרובות בכמויות גדולות בתוך התא הסרטני. עובדה זאת מזמינה מאמץ לנצל את החלבון p53 המוטנט כסוס טרויאני. אם יהיה אפשר לגרום לחלבון בלתי תקין זה לרכוש מחדש תכונות הדומות לאלה של p53 תקין, הרי שעתה ימצא את עצמו התא הסרטני מוצף לפתע בכמות גבוהה של מולקולות p53 פעילות, דבר שיגרום למוותו או להפסקה מוחלטת של יכולת ההתרבות שלו (איור 4ג). גם כאן קיימים כבר היום מספר חומרים שהוכחו בחיות מעבדה כבעלי יכולת לשפעל p53 מוטנט בתוך תאים סרטניים ולגרום להרג של אותם תאים ואף לחיסול גידולים סרטניים. בשנים הקרובות צפוי שמקצתם של חומרים אלה ייבדקו גם בחולי סרטן.

כמו בכל טיפול ניסיוני בסרטן, תידרשנה עוד שנים לא מעטות עד שיהיה אפשר לומר בוודאות אם ריפוי המבוסס על הפעלת p53 הגשים את הציפיות שתלו בו מפתחיו. אך לפחות קיים כיום בסיס לתקווה זוהירה.

איור 4: תרופות אנטי-סרטניות המבוססות על p53

- א. ריפוי גנטי. החדרת נגיף נושא p53 לתוך תא סרטני חסר p53 תגרום להחזרת פעילותו התקינה של p53 ותביא למות התא או להפסקה מוחלטת של חלוקתו.
- ב. מניעת עיכוב p53 על ידי Mdm2. מולקולות קטנות המונעות את קשירת Mdm2 ל-p53 תאפשרנה שחרור p53 מעיכוב מתמשך על ידי Mdm2. כאשר הדבר קורה בתא סרטני, יגרמו הנזקים הקיימים בתא כזה להפעלתו של p53 ולתוצאות הביולוגיות הרצויות.
- ג. הפעלת p53 מוטנט. מולקולות קטנות מסוגלות להיקשר לחלבון p53 מוטנט ולגרום להחזרה, לפחות חלקית, של פעולתו התקינה. כאשר הדבר מתרחש בתאים סרטניים הנושאים כמות גדולה של p53 מוטנט, תופיע בתא פעילות ניכרת של p53 שתגרום לתוצאות הביולוגיות הרצויות.

## מקורות

1. Oren, M. and Levine, A.J. (1983). Molecular cloning of a cDNA specific for the murine p53 cellular tumor antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80, 56–59.
2. Eliyahu, D., Michalovitz, M., Eliyahu, S., Pinhasi-Kimhi, O. and Oren, M. (1989). Wild-type p53 can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 8763–8767.
3. Michalovitz, D., Halevy, O. and Oren, M. (1990). Conditional inhibition of transformation and of cell proliferation by a temperature-sensitive mutant of p53. *Cell* 62, 671–680.
4. Yonish-Rouach, E., Resnitzky, D., Lotem, J., Sachs, L., Kimchi, A. and Oren, M. (1991). Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6. *Nature* 352, 345–347.
5. Haupt, Y., Maya, R., Kazaz, A., and Oren, M. (1997). Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 387, 296–299.