

# התהליך של העברת אותות ביוכימיים ומשמעותו לריפוי סרטן

מאת: יוסף ירדן

מרכיב אחר של תכונת האל-כשל הוא מערך צפוף של מנגנוני בקרה אשר מקשרים בין רמת הפלט לבין רמת הקלט (feedback control). בדוגמה של רשת השייך צריכת לחם מוגברת למשל תנפיק הזמנות נוספות למאפייה. כצפוי, כשלים בקרתיים גורמים לשיבוש חמור בתפקודן של מערכות, ביולוגיות ואחרות, ובדוגמה שלנו: אם לא תונפק הוראה מרסנת למאפייה, תוצף הרשת בכיכרות לחם. סקירתי מתארת רשת ביולוגית של גורמי גדילה – מולקולות דמויות הורמונים – וקולטניהם אשר על קרומית התא. אתרכז בעיקר במצבים שבהם תהליכים סרטניים רותמים את הרשת לצורכיהם. כמו כן אאמץ גישה מערכתית לתיאור טיפולים תרופתיים המשביתים את פעולת הרשת.



## איור 1: רשת צרכנית

בדומה למערכות אל-כשל אחרות, הרשת כוללת קשת רחבה של ספקים ומוצרי מזון המתכנסים לתהליך ליבה סבוך ביותר, שתפקידו לקשור את רמת הקלט לרמת הפלט. האחרונה מאפשרת מגוון רחב של יישומים גסטרונומיים.

## הקדמה

השלמת המיזם של הגנום האנושי, דהיינו רשימת כל החלבונים בגוף האדם, הציבה אתגר חדש: פיענוח מפת הדרכים רחבת הממדים הקושרת את כל החלבונים למארג דינמי ורב פנים. למרבה ההפתעה, האתגר קוסם לא רק לביוכימאים אלא גם



למתמטיקאים, לפיזיקאים ולמהנדסים. זאת, משום שבד בבד עם החשיפה של דרכי מלך, צמתים עיקריים ודרכים חלופיות הולכת ונגלית חוקיות אוניברסלית, דהיינו: רשתות חלבוניות חולקות עקרונות מבניים ותפקודיים עם רשתות מעשי ידי אדם, כמו רשתות תקשורת, מסחר וחברה. הבסיס למכנה המשותף של רשתות טבעיות ומלאכותיות נובע כנראה ממסלול התפתחותן המשותף, דהיינו הרחבה הדרגתית תוך יצירת סיבוכיות (complexity), התאמה לסביבה משתנה (adaptability) ורכישה של תכונה חשובה מאין כמוה: פעילות חסינה מפני כשלים (robustness).

להמחשת הנושא ניקח לדוגמה רשת צרכנית אשר התפתחה ממכולת שכונתית. כמו במערכות אל-כשל אחרות ניתן להציג את המבנה המיטבי של הרשת בצורת פרפר (ראו להלן איור 1): מגוון רחב של ספקים מהווה את רמת הקלט (input), והרשת מאפשרת לצרכנים קשת מלאה של יישומים (output). הליבה של הרשת מיוצגת בתמונה על ידי עגלת קניות, אך למעשה תהליך הליבה (core process) ברשת זו, כמו גם ברשתות ביולוגיות, הוא מורכב ביותר למרות הממשקים הפשוטים לכאורה עם רמות הקלט והפלט. מלבד מבנה הפרפר האופייני של קלט מתכנס ופלט מתבדר רשתות אל-כשל מצטיינות בחלוקה ליחידות עצמאיות למחצה (modularity) החופפות זו את זו חלקית (redundancy).



## משפחת הקולטנים לגורמי גדילה

בשנות השמונים של המאה הקודמת גילינו משפחה של מולקולות החוצות את קרומית התא: חלקה החיצוני של כל מולקולה נקשר לגורם גדילה מסוים, ואילו החלק הפנים-תאי הוא אנזים (tyrosine) kinase המזרחה שיירי טירוזין (Yarden and Ullrich, 1988). בסך הכול, הגנום שלנו מצפין כ-60 קולטנים אנזימטיים, שקראנו להם receptor tyrosine kinases. כמו כן גילינו כי היקשרות גורם הגדילה לקולטנו מביאה ליצירת צמדי קולטנים ובכך מפעילה את החלק האנזימטי (Yarden and Schlessinger, 1987). האחרון מזרחה במהירות עשרות, או אף מאות, מולקולות שונות ובכך מבקר סימולטנית שורה ארוכה של תהליכים תאיים, ובכלל זה מגביר יצירת מגוון של מולקולות רנ"א שליח (mRNA).

העברת האות מחוץ לתא אל תוכן התא והגרעין (signal transduction) נחקרה הרבה מאוד בעשור האחרון, ונמצא כי סוגים רבים של מחלת הסרטן רותמים את התהליך לצורכיהם, למשל בזמן החלוקה נטולת הרסן של תאים בגידול הסרטני ובתהליך הפלישה של תאים סרטניים אל תוך כלי הדם ליצירת גרורות באברים מרוחקים. משפחת הקולטנים של גורם הגדילה האפידרמלי (Epidermal Growth Factor – EGF) מספקת אינ-ספור דוגמאות לכך: ייצור עצמי של גורמי הגדילה – כדוגמת EGF – על ידי תא המעי הסרטני משחרר אותו מבקרה רקמתית. באופן דומה תאים סרטניים של הראש ושל הצוואר מייצרים את הקולטן במספר גדול מאוד של עותקים, ואלה מגבירים לאין שיעור את פעולתו של גורם הגדילה. לבסוף פגמים מבניים (מוטציות) הם שכיחים בקולטנים של גידולי מוח וריאה; הקולטנים הפגומים משדרים אותות ביוכימיים ללא כל תלות בהיקשרותם של גורמי הגדילה.

## סיבוכיות רשתית של תהליך העברת אותות ביוכימיים

משפחת הקולטנים בעלי פעילות אנזימטית נחלקת לכמה תת-משפחות, הממלאות תפקידים מרכזיים בתהליכים פיזיולוגיים ובמצבים פתולוגיים. לדוגמה, משפחת הקולטנים לאינסולין מעורבת בבקרת רמת הגלוקוז בגופנו, ולפיכך גם במחלת הסוכרת ובבקרה של משקל הגוף. הקולטנים של גורמי הגדילה הפיברובלסטיים אחראים, בין היתר, להתפתחות השלד והגולגולת, ואילו הקולטנים של גורמי

הגדילה האנדותרליאליים אחראים להתפתחות כלי הדם והלימפה ולהתחדשותם. המערכת הנשלטת על ידי גורם הגדילה האפידרמלי וקולטניו היא זו של האפידרמיס והריריות העוטפות את החללים הפנימיים של הגוף, לדוגמה הריאות, הקיבה ובלוטות למיניהן. מובן מאליו כי תיחום הגוף על ידי הריריות (אפיתלים) מציב אותן בחזית הראשונה מול הסביבה, ובכלל זה האוויר שאנו שואפים, מזון, נגיפים, חיידקים וקרינה. מסיבה זו מרבית התחלואה והתמותה הסרטניות נובעות מגידולים של רקמות אפיתליאליות (carcinoma).

לגורם הגדילה האפידרמלי יש כתרסר אחים למשפחה, וכולם מפעילים קולטנים אנזימטיים ממשפחה אחת בת ארבעה אחים. הקולטנים נבדלים זה מזה מבחינת הקשת של גורמי הגדילה שהם מסוגלים לקשור ומבחינת החלבונים התוך-תאיים שהם מסוגלים לזרחה (ראו להלן איור 2). מעניינים במיוחד הם הקולטנים מס' 2 ומס' 3 במשפחה זו (המספרים הסידוריים מציינים את סדר התגלותם): קולטן מס' 2 איננו מסוגל לקשור אף לא אחד מגורמי הגדילה המוכרים לנו, ואילו אחיו, מס' 3, איננו מסוגל לזרחה אף לא אחד מהחלבונים הידועים, כי פעילותו האנזימטית פגומה. בניסיון לפצח את הפרדוקס חפשו גורמי גדילה המסוגלים לקשור ולהפעיל את הקולטן מס' 2. בדיעבד, על בסיס המבנה הגבישי של הקולטן ברור לנו היום כי הוא איננו בר קשירה. למרות זאת מאמצינו נשאו פרי, ואף כפול: הראשון הוא הגילוי של משפחה חדשה של גורמי גדילה החיוניים להתפתחות מערכת העצבים ותאי התמך שלה (ולפיכך שמם נירגולוינים; Peles et al., 1992). הפרי השני היה הגילוי כי קולטן מס' 2, כמו בני משפחתו, מסוגל ליצור צמדים פעילים עם כל אחד מאחיו (הטרנזימריזציה). במיוחד חשוב לציין את הצירוף של קולטן מס' 2 וקולטן מס' 3: אף כי כל קולטן הוא פגום, צירופם מייצר אות הפעלה חזקה במיוחד (Pinkas-Kramasski et al., 1996).

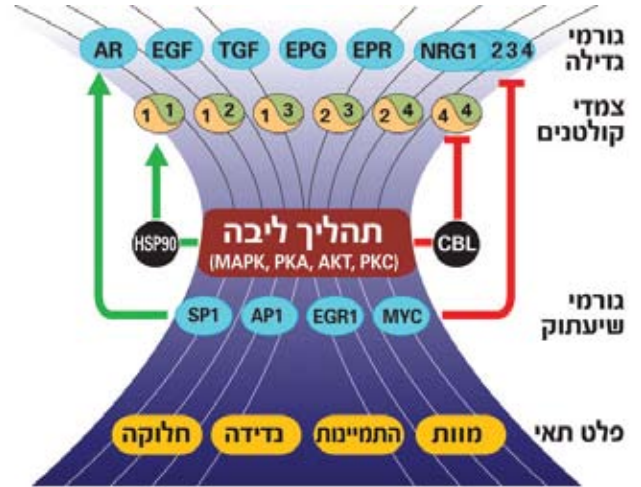
בעקבות גילוי תופעת הטרנזימריזציה וההבנה כי כל צירוף קולטנים, בין שהוא הומו-דימר או הטרנזי-דימר, מייצר אות ביוכימי ייחודי, הצענו בשנת 2001 מודל של צופן מצרפי (combinatorial code). לפי המודל, לכל גורם גדילה העדפה ליצירת סוגים מסוימים של צמדי קולטנים. לפיכך כל צמד קולטנים מזרחה צירוף שונה של חלבונים תוך-תאיים, המפעיל תכנית ייחודית ברמה של תוכן התא

האנזימטיים. האחרונים מזרחנים צירופים שונים של חלבונים תוך-תאיים באופן שיוצר מספר גדול מאוד של אפשרויות פלט. מחקרנו הראו כי צמדים הכוללים את הקולטן מס' 2 הם חזקים במיוחד: משרעת האות וגובהו עולים על הפלט של הצמדים האחרים. לא ייפלא אפוא כי מספר העותקים הגדול של קולטן מס' 2 בגידולים של השד, השחלה והריאות חוזים התנהגות אלימה ועמידות בפני תרופות אנטי-סרטניות.

## האבולוציה של סיבוכיות: ממסלול קווי לרשת איתות

צבר התהליכים שהוביל ליצירת הסיבוכיות של מערכות ביולוגיות ביונקים נמצא במוקד ההתעניינות בשנים האחרונות. מקובל לייחס את היווצרותן של רשתות סבוכות לתהליכים גנומיים, ובראשם הכפלת הגנום והכפלתם של כרומוזומים בודדים. דוגמה לכך ניתנת באיור 3: חלבון (או גן) א מקיים קשר תפקודי עם חלבון (או גן) ב. בעקבות הכפלה של הגנום מופיע חלבון חדש ושונה מעט - א' - אשר ממשיך לקיים קשרים עם ב וכן עם אחיו הצעיר ב'. עם הזמן רכשו הקשרים התפקודיים (למעשה אלה ניתנים לייצוג בפונקציה מתמטית) שונות, והשונות התחזקה בעקבות אירוע נוסף של הכפלת הגנום. ידוע כי חלו שני אירועים גלובליים של הכפלת הגנום באבולוציה של יונקים תוך כדי אירועים אקראיים של הכפלת כרומוזומים בודדים. תהליך גנומי אחר אשר תרם לסיבוכיות הוא איחוי גנים, בהביאו ליצירתם של חלבונים משוכללים בעלי כמה אזורים מבניים ופונקציות. למשל, קולטנים אנזימטיים הם כנראה תולדה של איחוי גנטי בין קולטן ואנזים קדמונים.

גילו של הקולטן האנזימטי הקדום ביותר של גורם הגדילה האפידרמלי מוערך במיליארד שנה. הוא מצוי בתולעים (C. elegans) ויש לו רק גורם גדילה אחד. מספר גורמי הגדילה בחרקים עולה לארבעה, אך כולם מפעילים רק קולטן יחיד. ביונקים כאמור המשפחה מיוצגת על ידי ארבעה קולטנים ותריסר גורמי גדילה, המשקפים כנראה שני אירועים של הכפלת הגנום. במבט לאחור נראה כי האבולוציה הפכה מסלול קווי של גורם גדילה יחיד וקולטן יחיד לרשת איתות רבת גורמי גדילה וקולטנים. יתרה מכך, שלילת גורם גדילה מקולטן מס' 2 ואבדן הפעילות האנזימטית של קולטן מס' 3 חיבו הגדלת הקישוריות הפנימית והמעטת משקלם של המסלולים הקווים.



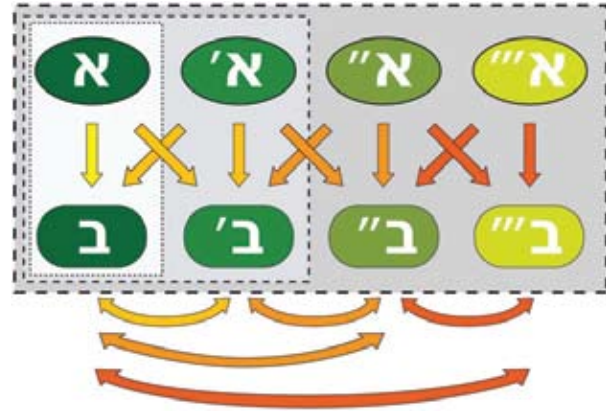
**איור 2: רשת הקולטנים האנזימטיים ממשפחת EGFR**  
 רמת הקלט של הרשת מורכבת ממגוון רחב של גורמי גדילה (לדוגמה EGF וכמה נירגולינים, NRG) הנקשרים לצמדים של קולטנים (לדוגמה צמד של הקולטנים מס' 2 ומס' 3 של המשפחה). קישור גורם הגדילה אל הקולטנים שלו מייצר אות הפעלה המעובד בתהליך הליבה. התהליך הזה מורכב מכמה וכמה מסלולים ביוכימיים חד-סטריים הקשורים זה לזה (לדוגמה MAPK). תהליך הליבה מייצר פלט בדמות גורמי שיעתוק ושורה של מולקולות רנ"א שליח המבקרות תהליכים תאיים כדוגמת חלוקת התא והתמיינותו. בקרת המערכת מורכבת מלולאות רבות של היזון חוזר, למשל: הפעלת תהליך הליבה מייצרת גורמי גדילה החוזרים ומפעילים את המערכת כולה (היזון חוזר חיובי; חצים ירוקים). לחלופין הפעלת תהליך הליבה מרסנת את המערכת באמצעות תהליכים רבים, המיוצגים כאן בקווים אדומים.

והגנום (Yarden and Sliwkowski, 2001). הנחת העבודה הרווחת היום מייחסת לצופן המצרפי את היכולת לשלוט ביצירתן של שורות תאים שונות (cell lineages) במהלך התפתחות העובר ואחריה. למשל, ידוע היום כי גורמי הגדילה האפידרמליים מבקרים את התפתחותה של בלוטת השד בעת ההתבגרות המינית. לרוע המזל, המערכת מתעוררת לפעולה מחדשת בזמן ההנצה של סוגים אלימים של סרטן השד המתאפיינים במספר עותקים גדול במיוחד של קולטן מס' 2 (HER2 בשפת האונקולוגים).

חשוב לציין כי הסיבוכיות של הרשת נובעת מהמבנה הרב-שכבתי שלה: בשכבה העליונה נמצאים כתריסר גורמי הגדילה האפידרמליים הנקשרים לעשרת הצמדים של קולטניהם



ביוכימיות ומטבוליות המעבירות מידע או מחליפות צורתן של תרכובות מטבוליות. מבחינה מבנית חשוב לציין שתי תכונות: האחת היא יכולתה של הרשת להוסיף קלט חדש המוצג לה על ידי סביבה משתנה. תכונה זו משותפת למערכות אל-כשל ומאפשרת את התפתחותן הדינמית (evolvability). התכונה האחרת היא היעדר "הנהלה" מובנית. במילים אחרות, את מקומה של הנהלה - או מרכז הבקרה - המוכרת לנו ממערכות חברתיות והנדסיות, תופס ברשתות ביולוגיות מערך מבוזר של לולאות ביקורת אשר מפאת חשיבותן בסרטן נחקרו על ידינו בשנים האחרונות.



### איור 3: יצירת סיבוכיות באמצעות הכפלת הגנום

המערכת המקורית היא פשוטה: חלבון א מעביר מסר לחלבון ב. בעקבות הכפלת הגנום באבולוציה נוצרים עותקים חדשים של הרכיבים א ו'ב', והם ממשיכים לקיים ביניהם קשרים פונקציונליים. התהליך חוזר בעקבות הכפלה נוספת של הגנום (או כרומוזומים בודדים), והתוצאה היא יצירת רשת דו־שכבתית עשירה בקישוריות פנימית.

### בקרה מערכתית כמרכיב של רשתות אל-כשל

בהיעדר מרכיב בקרה מרכזי, ובמציאות של קלט משתנה, בקרה מערכתית מבוזרת מבטיחה פלט יציב ופעילות סדירה של רשתות ביולוגיות. במקרים רבים אפשר להבחין בין שני מצבים של הרשת, מצב "פעיל" ומצב "לא פעיל". רשתות של קולטנים אנזימטיים מוכנסות למצב הפעיל על ידי גורם הגדילה המתאים, אך הן שבות למצב הלא פעיל בעקבות כניסתן לפעולה של לולאות בקרה רבות (בקרה שלילית). כמו כן הפעלת הרשת עשויה להפעיל מנגנונים המחזקים את פעילותה (בקרה חיובית). למשל, בדוגמה של ארבעת הקולטנים האנזימטיים, בעקבות הפעלה על ידי גורם גדילה חיצוני הרשת עצמה מייצרת כמה גורמי גדילה, הגורמים להארכת משרעת ההפעלה או אף להפיכתו של אות רגעי לאות קבוע.

הבקרה השלילית ברשתות של קולטנים אנזימטיים מתחלקת ללולאות מידיות וללולאות מאוחרות. האחרונות מחייבות יצירתם של חלבונים חדשים ומולקולות רנ"א, כדוגמת מיקרו-רנ"א. מרבית הבקרה המידית כרוכה בשינוי פעילותן של המולקולות המעורבות בהפעלה, אם באמצעות זרחון ואם באמצעות פירוק אנזימטי. לדוגמה: דקות קצרות לאחר הפעלתם על ידי גורמי גדילה מרבית הקולטנים האנזימטיים עוברים פירוק עם גורם הגדילה שלהם יחד. מחקרנו חשפו את הבסיס לתופעה: בעקבות הפעלה נקראת אל הקולטן האנזימטי מולקולה המצמידה אליו שיירים של יוביקוויטין (Levkowitz et al., 1999). קולטנים מסומנים ביוביקוויטין מזהים על ידי מערך של מולקולות קושרות יוביקוויטין, אשר גורם להפנמתן ולהובלתן לליזוזום, האתר המיועד לפירוק חלבונים קרומיים.

מה הם היתרונות של רשת סבוכה על פני אוסף של מסלולים קווים, מנותקים זה מזה? לצד הגדלת מספר אפשרויות הפלט, באמצעות צופן מצרפי, לרשת יכולת טובה יותר להתמודד עם הפרעות פנימיות וחיצוניות. למשל, תאונות גנטיות אקראיות המסלקות רכיב של מסלול קווי ימנעו בדרך כלל היווצרות פלט, אך המתווה של רשת יתגבר עליהן, על פי רוב באמצעות קישורים רוחביים. הגמישות התפקודית (plasticity) של הרשת היא רק אחד ממרכיבי תכונת האל-כשל. בדומה למערכות הנדסיות, החלוקה לארבעה קולטנים החופפים חלקית זה את זה מבחינה תפקודית, היא אמצעי נוסף להבטחת פעילות חסינה מפני תקלות. תכונה מעניינת אחרת היא הסבילות התפקודית (tolerance), דהיינו יכולתה של הרשת לספוג שינויים מבניים ותפקודיים תוך כדי הבטחת פלט סדיר. בדוגמה של המשפחה בעלת ארבעת הקולטנים, הסבילות מוקנית על ידי מולקולות ייעודיות ממשפחת HSP90, אשר מלוות את הקולטנים ומבטיחות כי ימשיכו לתפקד גם אם ספגו מוטציות קלות.

איור 4 מציג את רשת הקולטנים לגורמי הגדילה האפידרמליים במונחים של מערכת אל-כשל אוניברסלית. תהליך הליבה של הרשת דמוית הפרפר מאגד מארג מסועף של רֶאקציות

בעקבות זאת התא המופעל יכול להתחיל לזחול על המצע, תופעה שקשרנו להיווצרות גרורות בסרטן השד.

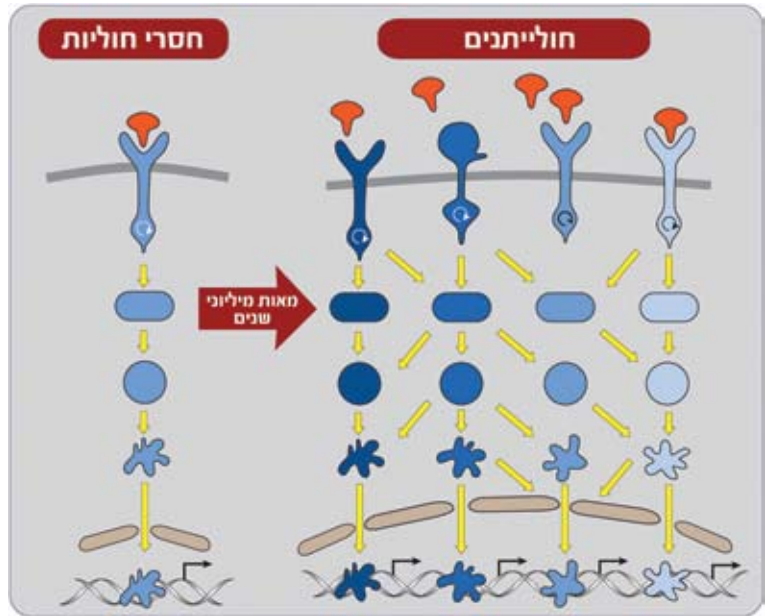
## מחלת הסרטן: כשלים במנגנונים של בקרה מערכתית

סוגים שונים של מחלת הסרטן הם תוצאה של כשל בקרתי של קולטנים אנזימטיים. למשל, הגנום של חלק מהנגיפים מחוללי סרטן מצפין גורמי גדילה, צורות פעילות של קולטניהם או חלבונים המעורבים בתהליך הליבה התאי. באופן זה הנגיף נועל את הרשת במצבה הפעיל, ולפיכך גורם, במרבית המקרים, לחלוקת תאים בלתי מרוסנת. בדומה לנגיפים, מוטציות רבות פוגעות בחלבוני הרשת של קולטנים אנזימטיים. לדוגמה, גידולים סרטניים של הריאה נושאים מוטציות הפוגעות בחלק האנזימטי של הקולטן

לגורם הגדילה האפידרמלי. בעקבות זאת הפעילות האנזימטית מוגברת, ולמרבית ההפתעה גם יכולתו של הקולטן להיקשר ליוביקויטין ולעבור פירוק נפגמת במידה ניכרת. דוגמה אחרת המצביעה על כשל של הלולאות הארוכות של הבקרה השלילית התגלתה לנו לאחרונה. בתאים ממקור שפיר הפעלת הרשת כרוכה בהופעתם של חלבונים חדשים הבולמים את חלוקת התא. מדובר בעיקר בחלבונים קושרי דנ"א (רפרסורים) ובחלבונים הקושרים רנ"א שליח ומקצרים את חייו. בסוגים רבים של סרטן מצאנו כי הבלמים החלבוניים הללו אינם מופעלים, והתא הסרטני נכנס אפוא לסחרור של חלוקות חוזרות (Amit et al., 2007). יתרה מכך, כאשר בדקנו קבוצה של חולות סרטן השחלה, התברר כי רמת "בלמים" נמוכה נמצאת במתאם עם זמן הישרדות קצר של החולות.

## שברירות של רשתות אל-כשל ביולוגיות (או: שעת הכושר של הרוקח האונקולוגי)

רשתות אל-כשל, בין שהן טבעיות או מעשה ידי אדם, מגלות שברירות בלתי צפויה במצבים מסוימים. לפיכך כאשר תכונת האל-כשל נרתמת על ידי מחלות, כמו סוכרת וסרטן, הבנת השברירות חושפת "עקבי אכילס" שאפשר לנצלם במסגרת של פיתוח תרופות. כדי להבין את שברירותן של רשתות ביולוגיות חסינות לכאורה, כדאי לסקור את תהליך



## איור 4: האבולוציה של רשת הקולטנים האנזימטיים

הצורה הראשונית של הרשת בבעלי חיים חסרי חוליות היא פשוטה ולינארית: גורם גדילה הנקשר לקולטן קרומי ומפעיל תהליך רב רכיבים. התהליך מסתיים בהפעלת גורם שיעתוק וביצירת מולקולות רנ"א שליח על פני הדנ"א הכרומוזומלי (חץ שחור כפוף). במהלך אבולוציוני רב שנים, אשר כלל שני אירועים של הכפלת הגנום הראשוני, נוצרה בחולייתנים רשת עשירה בקישוריות פנימית (חצים צהובים) ובעלת היבטים של סיבוכיות (לדוגמה ברמה של מולקולות רנ"א שליח המבוקרות על ידי הרשת). קרומית התא מיוצגת כאן על ידי קו אופקי רחב, וקרומית הגרעין על ידי קו קשתי מופסק, החובק מולקולות דנ"א (מיוצגות על ידי צמה). הפעילות האנזימטית של קולטני קרומית התא מיוצגת על ידי חצים מעגליים.

שלא כמו לולאות הבקרה המידיות, הלולאות המאוחרות תלויות ביצירתן של מולקולות חדשות ולפיכך העיכוב בהפעלתן (מעל 30 דקות). יש לציין כי רק מיעוט של המולקולות הכלולות בגל הרחב של יצירת חלבונים חדשים הן מולקולות בעלות תפקיד בבקרה שלילית; החלק הגדול כרוך בחלוקת התא או בהכנות לקראת נדידה תאית. למשל, מחקרנו האחרון זיהה מולקולה (Cten) אשר יצירתה מושרית על ידי גורם הגדילה. מולקולה זו מנתקת את הקשר בין שלד התא למצע החלבוני החוץ-תאי (Katz et al., 2007).



## נוגדנים חד־שבטיים ופעולתם האנטי־סרטנית

חלק חשוב של המערכת החיסונית משתמש בנוגדנים, מולקולות חלבוניות אשר זרוע אחת שלהן היא בעלת יכולת קישור ספציפית כלפי גיפים, חיידקים וגורמי מחלה אחרים הפולשים אל תוך גופנו. הזרוע האחרת של מרבית הנוגדנים יכולה להיקשר לתאים של המערכת החיסונית, ואלה מתקבצים סביב הפולש ומחוררים את מעטפתו. כדי למנוע התקפה עצמית יצרה המערכת החיסונית חסמים רבים המבחינים בין מרכיבים של גוף האדם למרכיבים של גורמי מחלה חיצוניים.

גיוס מבוקר של המערכת החיסונית נגד תאים סרטניים היה משאת נפש של דורות של אימונולוגים. הדבר התאפשר בעקבות הבשלה ב־זמנית של כמה כיווני מחקר: כיוון אחד התמקד בהשוואה של תאים סרטניים לתאים השפירים שמהם נגזרו, וגילה מספר קטן של מולקולות קרומיות ואחרות הנמצאות בתא הסרטני, כמעט באופן ייחודי. כזה הוא המצב באשר לקולטן האנזימטי של גורם הגדילה האפידרמלי וכן באשר לבן משפחתו השני (HER2). אמנם קולטנים אלה נמצאים ברירות (אפיתלים) מסוגים רבים, אך מספר העותקים בתא הסרטני עלול להיות גדול פי מאה ממספרם בתא רירית שפיר. מאחר ששני הקולטנים מוגדרים על ידי המערכת החיסונית האנושית כמרכיבים עצמיים, היא נמנעת לחלוטין מיצירת נוגדנים כלפיהם. פריצת הדרך הטכנולוגית אשר עוקפת את המחסום, נעשתה בשנות השבעים של המאה העשרים: נמצאה דרך להפקה תעשייתית של נוגדנים חד־שבטיים ממקור עכברי, באופן שהנוגדנים מזהים מולקולות אנושיות. אולם הזרקת הנוגדנים העכבריים למתנדבים ולחולים נתקלה בבעיה חדשה: המערכת החיסונית האנושית סילקה ביעילות את הנוגדנים ממוצא עכברי.

בשלב זה באה לעזרת החוקרים טכנולוגיה חדשנית שלישית והיא הנדסה גנטית של נוגדנים. שיטה זו מאפשרת החלפת השלד המולקולרי של הנוגדן העכברי בשלד של נוגדן אנושי תוך שמירת היכולת של נוגדן הכלאיים לנטרל קולטנים אנזימטיים אנושיים. הזרקת נוגדני הכלאיים לחולי סרטן הוכיחה כי ה"תרמית" הצליחה: המערכת החיסונית האנושית התעלמה כמעט לחלוטין מהנוגדנים המהונדסים, אשר נראו לה נוגדנים עצמיים לכל דבר.

ההצלחה בחזית זו סללה את הדרך למהפכה בריפוי סרטן: נוגדני כלאיים המכוונים כלפי קולטנים אנזימטיים אכן מימשו

החניכה של הרשת (network training). בעת החניכה האבולוציונית של רשתות ביולוגיות הן נחשפות לאירועים אקראיים ונדירים של שיתוק צמתים של רשת הדרכים. השיתוק נגרם על ידי מוטציות המופיעות בגנום בתדירות נמוכה בגלל פגמים מושרי קרינה, תרכובות קרצינוגניות, או בגלל טעויות בתהליך שכפול הדנ"א.

אסטרטגיה יעילה להתגברות על כשלים מסוג זה כרוכה ביצירת קישוריות חדשות אשר עוקפות את הצומת הפגום או מכשירות דרכים חלופיות. במקרים קיצוניים הרשת בונה תת־רשת חלופית המשמשת לגיבוי. לא ייפלא אפוא כי בשעת החניכה של רשת הקולטנים האנזימטיים נוצר מארג בעל קישוריות פנימית גבוהה ומספר גדול של מודולים הדומים זה לזה. תורת הגרפים, ענף המתמטיקה החוקר רשתות, מלמד אותנו כי תהליך הבנייה והחניכה של רשתות מיטביות כרוך גם בהופעת צמתים מעטים בעלי קישוריות גבוהה ההופכים לעמודי תווך חיוניים.

האם קיימים מצבים שבהם רשתות ביולוגיות משוכללות עוברות תהליך של קריסה? מחקרים אשר בדקו רשתות של שרתי אינטרנט הגיעו למסקנה מעניינת אשר יש לה השלכות לרשתות ביולוגיות: רשתות מחשבים קורסות על פי רוב כאשר ההפרעה היא חריגה, דהיינו שונה במהותה מההפרעות שהרשת נחשפה להן בשעת חניכתה. סקירתי להלן תתמקד בשבריריות הפרמקולוגית של הרשת של קולטנים אנזימטיים. אתאר שני טיפולים תרופתיים אשר ניתן לראות בהם הפרעות בלתי צפויים של הרשת. הטיפול הראשון משתמש בנוגדנים מהונדסים, ובכך מגייס את המערכת החיסונית למלחמה בגידול הסרטני. הטיפול השני משתק ב־זמנית שני צומתי מפתח של הרשת, ובכך הוא שונה מההפרעות היחידניות שלהן נחשפה הרשת בעת החניכה.

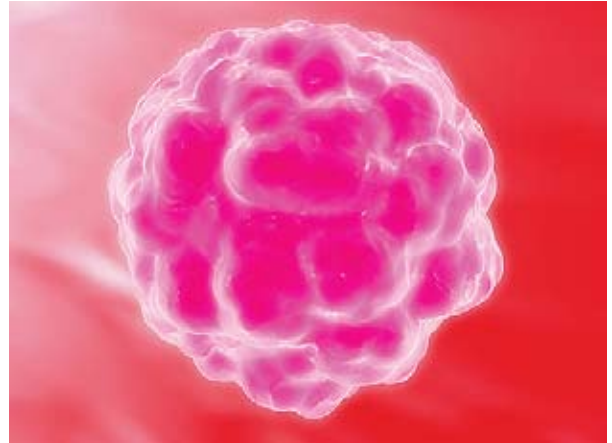
שני הטיפולים התרופתיים שיתוארו להלן הם חלק חשוב במהפכה המתרחשת בשנים האחרונות בתחום של ריפוי סרטן: תרופות וטיפולים קרינתיים הפועלים באופן לא בררני על תאים מהירי חלוקה מוחלפים בהדרגה בתרופות אשר פעולתן ממוקדת (targeted cancer therapy). למטרות המולקולריות של הטיפולים החדשניים חלק חשוב, לפעמים מכריע, בתהליך הסרטני. יתרה מכך, ההתאמה המולקולרית הגבוהה בין התרופה למטרתה המולקולרית משמעותה הקטנה ניכרת של תופעות הלוואי שהיו כרוכות בתרופות של הדור הישן.

הלב ביכולתם של נוגדנים חד-שבטיים לגרום להפנמה (אנדוציטוזה) של קולטנים אנזימטיים. ההפנמה מובילה את הקולטן אל הליזוזום, אתר הפירוק התאי, ובכך מונעת את הפעלתו של הקולטן על ידי גורמי גדילה. לאחרונה גילינו כי יכולת ההפנמה של הקולטן מתגברת כאשר שני נוגדנים שונים פועלים עליו בו-זמנית. מנגנון זה מסביר מדוע צירופים של שני נוגדנים חד-שבטיים מסוגלים לעכב גדולים סרטניים יותר מכל נוגדן בנפרד (Friedman et al., 2005). תצפית זו, אשר מקורה בחיות מעבדה, נמצאת לאחרונה במבחן קליני, וייתכן כי תוביל ליישום ריפויי.

### מעכבי קינאזות כתרופות אנטי-סרטניות

שלא כמו נוגדנים תרופתיים, מעכבי קינאזות הם תרכובות אורגניות סינתטיות, אשר בזכות משקלן המולקולרי הנמוך הן ניתנות לחולים באמצעות גלולות. עקרון הפעולה של המעכבים הוא פשוט: מדובר במולקולות בעלות מבנה דומה למולקולת אי-טי-פי (ATP) אשר חודרות לאתר הפעיל של קולטנים אנזימטיים ומונעות את יכולתם לזרזן חלבונים בתא. אף כי מולקולות אי-טי-פי נמצאות בריכוזים גבוהים בכל תא של גופנו, וישנם חלבונים רבים אשר קושרים אי-טי-פי, הוכיחו עבודות מוקדמות של פרופ' אלכסנדר לויצקי ואחרים כי האנטומיה של אתרי קישור אי-טי-פי של קולטנים אנזימטיים מאפשרת התאמה כמעט מלאה בין הקולטן למולקולה דמוית אי-טי-פי. באופן זה התרופות החדשות משתקות קולטן אנזימטי מסוג אחד ואינן פוגעות בתהליכים חיוניים אחרים העושים שימוש באי-טי-פי.

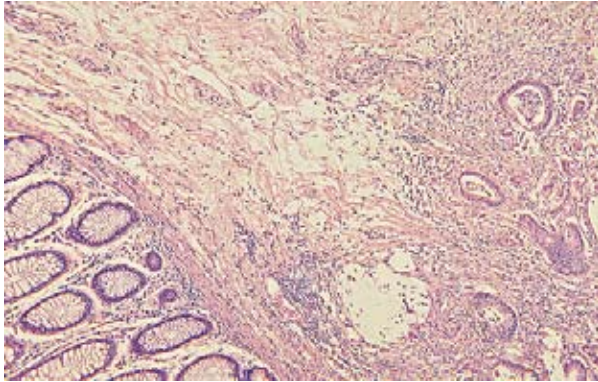
חסימה תרופתית של יכולתו של הקולטן האנזימטי לזרזן חלבונים בתא משמעותה בלימה מוחלטת של כל האירועים התאיים המופעלים על ידי גורם הגדילה המתאים, ובכלל זה חלוקה תאית ויכולת התא לזחול בעקבות הפעלתו. במקרה של הקולטן האנזימטי לגורם הגדילה האפיידרמלי, מעכבי הקינאז (erlotinib, gefitinib) יעילים במיוחד בחסימתם של גדולי סרטן של הריאה, אשר בהם הקולטן נושא מוטציות בחלק האנזימטי. תרופות דומות משתקות את הקולטן של גורם הגדילה של תאי אנדותל בדופן כלי הדם, ובכך הן מונעות את הרישות של הגידול הסרטני בכלי דם החיוניים לצמיחתו. כמו במקרה של נוגדנים תרופתיים, הצירוף של מעכבי קינאזות עם טיפול כימותרפי יעיל מכל תרופה בנפרד, עיקרון אשר הודגם לאחרונה בטיפול בסרטן הלב.



גידול סרטני של המעי. גוש תאים שמקורו בדרך כלל בתא בודד שעבר חלוקות רבות. על פני התאים גבשושיות המאפשרות חדירה לרקמות שכנות ונדידה דרך דופנות כלי דם, לרוב לאחר התפרקות צבר תאים לתאים בודדים.

את הציפיות. למשל, נוגדן המזהה את הקולטן האנזימטי של גורם הגדילה האפיידרמלי (EGFR) מאפשר הארכת חייהם של חולי סרטן המעי הגס, בעיקר כאשר לנוגדן המוזרק מצורף חומר כימותרפי. אותו נוגדן כלאיים (cetuximab או erbitux) מסוגל להאריך את חייהם של חולים בעלי גדולים סרטניים באזור הראש והצוואר. גם במקרה זה הנוגדן יעיל במיוחד כאשר מצורף לו טיפול אחר, דהיינו הקרנה של אזור הגידול. באופן דומה, נוגדן המזהה אח אחר של המשפחה (HER2), מסייע להאריך את תוחלת החיים של חולות סרטן שד גרורתי. גם במקרה של נוגדן זה (trastuzumab או herceptin) הצירוף של כימותרפיה עם נוגדן הוא היישום במקצת: כאן הנוגדן מזהה גורם גדילה (VEGF) אשר פעולתו על קולטן אנזימטי ממשפחה אחרת מגבירה היווצרותם של כלי דם חדשים בסביבת הגידול הסרטני. בדרך זו הנוגדן (avastin או bevacizumab) חוסם את יכולתו של הגידול לקבל חמצן וסוכרים ממערכת הדם.

מלבד יכולתם של נוגדנים חד-שבטיים למקד את המערכת החיסונית בגידול הסרטני, ואשר בהיעדרם המערכת כמעט עיוורת באשר לגידול, יש לנוגדנים תכונות מרפא אחרות, למשל הנוגדנים מעכבים את פעולתו של הקולטן האנזימטי ומונעים את יכולתו ליצור צמדי קולטנים פעילים. בשיתוף עם קבוצת המחקר של פרופ' מיכאל סלע מיקדנו את תשומת



תמונת חתך רוחבי של סרטן המעי. ניתן להבחין בסידור מעגלי, חד-שכבתי, של תאים. גופים אלו מייצגים שלוחות דמויות אצבע הנשלחות אל חלל המעי (פוליפים). מקור הגידולים הסרטניים של המעי הוא בתאי הפוליפים, המצטיינים בקצב חלוקה מהיר במיוחד. המבנה המסודר מופרע בחלק של התמונה שבו גידול סרטני חודר לתוך הרקמה הבריאה.

בפיצוח מנגנוני העמידות בפני תרופות ממוקדות-מטרה. התמונה המצטיירת היום היא של שני סוגים של מנגנוני התחמקות מתרופות: הסוג הראשון מבוסס על מסלולי אוגף-תרופה, כמו למשל הופעת מוטציה באנזים של מסלולי חומרים שומניים (PI3K): גורם הגדילה האפידרמלי מפעיל את המסלול, אך המוטציה מפעילה אותו ללא צורך במעורבות של גורם הגדילה והקולטן שלו, ולפיכך חסימת הקולטן הופכת לחסרת ערך תרופתי. המנגנון השני של עמידות נרכשת מאפשר למטרה "להסתתר" מפני התרופה: לדוגמה, בגידולים של סרטן הריאה, בעיקר במזרח אסיה, מוצאים קולטן (EGFR) הנושא מוטציה בחלקו האנזימטי. המוטציה גורמת להפעלה חלקית של הקולטן, ולפיכך מעכבים של הקינאז יעילים במיוחד בחולים מסוג זה. אולם לאחר כמה חודשי טיפול מתחילה להתפתח עמידות בפני התרופה. לפחות בחלק מהחולים העמידות קשורה בהופעת מוטציה שנייה אשר מונעת מהתרופה להיקשר לקולטן האנזימטי.

פיצוח המנגנונים המולקולריים של עמידות תרופתית והבנת יכולתן הדינמית של רשתות לנתב מסלולים לדרכים אוגפות, הם בעלי ערך רפואי רב. למשל, בשנה האחרונה עלתה האפשרות כי העמידות בפני תרופה החוסמת בו-זמנית שני קולטנים אנזימטיים (lapatinib) נגרמת מהפעלתם של הורמונים סטרואידיים. לפיכך טיפול תרופתי המשלב מעכב

חשיבותו של המבנה המודולרי של רשתות אל-כשל לפעולתן החסינה הודגמה בשנה האחרונה במהלך אשר הוביל לאישורה של תרופה חדשנית לטיפול בגידולים אלימים במיוחד של סרטן השד. כפי שתוארתי בהרחבה, נוגדנים מהונדסים הנקשרים לקולטן האנזימטי הקרוי HER2, יעילים במיוחד בטיפול בחולות בסרטן השד. אולם לרוע המזל, חולות שהתרופה מסייעת להן להתמודד עם המחלה מפתחות עמידות תרופתית בחודשים או בשנים מעטות. המנגנון המולקולרי המאפשר לגידול הסרטני לחמוק מהנוגדן התרופתי איננו ברור, אך נראה כי הוא כרוך במסלולים המפצים על חסימתו של HER2. אחד ממנגנוני ההתחמקות כרוך ביצירה מוגברת של גורמי גדילה אפידרמליים המפעילים את הקולטן האח, דהיינו EGFR. בעקבות התובנה הזו פותח מעכב קינאז החוסם במידה דומה ובו-זמנית את שני הקולטנים האנזימטיים. כצפוי, המעכב החדש (lapatinib) יעיל בריפוי של גידולי שד, ובכלל זה גידולים אשר פיתחו עמידות בפני נוגדנים תרופתיים.

### עמידות בפני תרופות אנטי-סרטניות

התופעה של עמידות בפני תרופות אנטי-סרטניות היא רחבה וחמורה מאחר שהתרופות שאנו עוסקים בהן הן בדרך כלל קו הגנה אחרון במערך הטיפול התרופתי. מקובל לחלק את העמידות לשתי קבוצות: עמידות ראשונית, אשר מונעת טיפול מלכתחילה; עמידות שניונית, אשר נרכשת בשעת הטיפול וגורמת בהדרגה לאבדן היעילות התרופתית. שני סוגי העמידות נובעים מאופייה המולקולרי של ההתמרה הסרטנית: בעת התפתחות המחלה קיימת הצטברות הדרגתית של מוטציות המביאות לאלימות הולכת וגוברת של הגידול הסרטני. לפיכך עמידות ראשונית נובעת כנראה ממוטציות אשר מייתרות את מטרתו של הטיפול התרופתי. למשל, כמחצית מחולות סרטן השד שמאובחנת בהן רמה פתולוגית של הקולטן HER2, אינן מגיבות לנוגדן תרופתי, כנראה משום שהגידול כבר הספיק לצבור מוטציות נוספות המייתרות את הכוח הממאיר של HER2.

מחקרים רבים קושרים את העמידות השניונית ליכולתו של הגידול הסרטני להתאים עצמו ללחץ התרופתי באמצעות יצירת מסלולים אוגפים. התגברות דינמית על חסמים גנטיים ואחרים (plasticity) היא אכן תכונת יסוד של רשתות אל-כשל. שיטות חדשניות ומחקרים רבים עוסקים לאחרונה





חיסון ראשון, המבוסס על תרופה נגד קולטן אנזימטי, הוכנס לשימוש קליני נרחב לפני כשנתיים. אני צופה כי בדומה לאתגרי העבר, הפתרון לאתגרים החדשים נמצא בשילוב מושכל של ידע מתחומים רבים: ביולוגיה מולקולרית, רפואה, הנדסה ומתמטיקה.

## ביבליוגרפיה

Amit, I., Citri, A., Shay, T., Lu, Y., Katz, M., Zhang, F., Tarcic, G., Siwak, D., Lahad, J., Jacob-Hirsch, J., Amariglio, N., Vaisman, N., Segal, E., Rechavi, G., Alon, U., Mills, G. B., Domany, E., and Yarden, Y. (2007). A module of negative feedback regulators defines growth factor signaling. *Nat Genet* 39, 503–512.

Friedman, L.M., Rinon, A., Schechter, B., Lyass, L., Lavi, S., Bacus, S.S., Sela, M., and Yarden, Y. (2005). Synergistic down-regulation of receptor tyrosine kinases by combinations of mAbs: Implications for cancer immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 1915–1920.

Katz, M., Amit, I., Citri, A., Shay, T., Carvalho, S., Lavi, S., Milanezi, F., Lyass, L., Amariglio, N., Jacob-Hirsch, J., Ben-Chetrit, N., Tarcic, G., Lindzen, M., Avraham, R., Liao, Y.C., Trusk, P., Lyass, A., Rechavi, G., Spector, N.L., Lo, S.H., Schmitt, F., Bacus, S.S., and Yarden, Y. (2007). A reciprocal tensin-3-cten switch mediates EGF-driven mammary cell migration. *Nat Cell Biol* 9, 961–969.

Levkowitz, G., Waterman, H., Etenberg, S.A., Katz, M., Tsygankov, A.Y., Alroy, I., Lavi, S., Iwai, K., Reiss, Y., Ciechanover, A., Lipkowitz, S., and Yarden, Y. (1999). Ubiquitin ligase activity and tyrosine phosphorylation underlie suppression of growth factor signaling by c-Cbl/Sli-1. *Mol Cell* 4, 1029–1040.

Peles, E., Bacus, S.S., Koski, R. A., Lu, H.S., Wen, D., Ogden, S.G., Levy, R.B., and Yarden, Y. (1992). Isolation of the neu/HER-2 stimulatory ligand: A 44 kd glycoprotein that induces differentiation of mammary tumor cells. *Cell* 69, 205–216.

Pinkas-Kramarski, R., Soussan, L., Waterman, H., Levkowitz, G., Alroy, I., Klapper, L., Lavi, S., Seger, R., Ratzkin, B.J., Sela, M., and Yarden, Y. (1996). Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. *Embo J* 15, 2452–2467.

Yarden, Y., and Schlessinger, J. (1987). Epidermal growth factor induces rapid, reversible aggregation of purified epidermal growth factor receptors. *Biochemistry* 26, 1443–1445.

Yarden, Y., and Sliwkowski, M.X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2, 127–137.

Yarden, Y., and Ullrich, A. (1988). Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annual Review Biochem* 57, 443–478.

של המסלול הסטרואידי עם מעכב של קולטנים אנזימטיים עשוי לדחות הופעתה של עמידות תרופתית ולהאריך תוחלת חייהן של חולות סרטן שד.

## סיכום ומבט לעתיד

עבודתו של הביולוג המולקולרי משולה כיום למשימה שהוטלה על מהנדס אלקטרוניקה: לשרטט את הרשת האלקטרונית של מחשב-על מתוך התבוננות במחשב בזמן פעולתו. אף כי מיזם הגנום האנושי מפרט את רשימת כל הרכיבים ה"אלקטרוניים" של מחשב-העל, הבנת הקרביים שלו דורשת פיענוח הלוגיקה ועקרונות הפעולה. החוקיות המשותפת למערכות אל-כשל ביולוגיות והנדסיות, ההולכת ומתגלה לנגד עינינו, מובילה רבים לחשוב כי אנו עומדים על סף תקופה חדשה: הביולוגיה המערכתית עשויה להצמיח רפואה מערכתית, דהיינו תפיסה כוללת המבוססת על מידע מרבי ועל אינטגרציה של הפרטים במסגרת של חוקיות פיזיולוגית-הנדסית אוניברסלית. התרגום לפרמקולוגיה לא יאחר לבוא: תרופות מבוססות-קריסטלוגרפיה ורתימה של מערכות הגנה טבעיות, ובכלל זה נוגדנים, מולקולות רנ"א וגורמי גדילה, יאפשרו לא רק ריפוי מחלות כרוניות וחשוכות מרפא אלא גם את מניעתן וחיסון מפניהן.

סקירתי את משפחת הקולטנים האנזימטיים לגורמי גדילה מאפשרת הצצה מבטיחה אל העתיד: בזכות מחקר מאומץ ורב שנים אנו קרובים למפת הדרכים המיוחלת. למעשה, אב-טיפוס ראשון של מפת הדרכים הממוחשבת הוצג לאחרונה על ידי קבוצת מהנדסים מחברת "סוני". במקביל להשלמת הפסיפס ושירת צופן החוקיות שלו, תרופות רבות עושות דרכן ממעבדות מחקר למחלקות אונקולוגיות. התרופות החדשניות מצטיינות ברעילות נמוכה, דהיינו מיעוט של תופעות לוואי, והן יעילות במיוחד עם צירופן לתרופות מסורתיות וכלליות יותר מתחום הכימותרפיה. לצד ההבטחה הגלומה בצבר התרופות הנמצאות כיום במבחנים קליניים, האתגרים העומדים בפני התחום של קולטנים אנזימטיים הם בתחום של מניעה וחיסון: הגורמים להופעתן של מוטציות בקולטנים האנזימטיים ובמסלול שלהם נותרו עלומים. לפיכך אין ביכולתנו להמליץ כיום לציבור, וגם לא לרשויות הבריאות, על כללים למניעת הופעתם של גידולים סרטניים מסוגים רבים. המצב בתחום של הגדרת קבוצות סיכון וחיסון מפני הופעת גידולים סרטניים או הישנותם הוא מעט טוב יותר: