

# עתיד הטיפול: ריצוף רנ"א של תאי סרטן והחזרה של תאי חיסון תשושים למאבק

חוקרים מנסים לפצח: מה חוסם את רפואת העתיד של הסרטן?

עידו אפרתי 02.01.2019 17:11

הטיפולים הביולוגיים והאימונתרפיים (מבוססי מערכת החיסון) נחשבים חוד החנית של טיפולי הסרטן. היכולת לספק טיפול ממוקד ומתוחכם – לחסום ולתמרן תהליכים ביולוגיים בתאים סרטניים בלי לפגוע ברקמות בריאות, או היכולת לזהות ולשלוט ב"מתגים" של מערכת החיסון ולהתערב בפעולתה – הן הדור החדש של טיפולי הסרטן. תחומי טיפול אלה מתפתחים במהירות והם יוצקים תוכן ממשי למושג "רפואה מותאמת אישית" – שהוא כבר שם נרדף לרפואת העתיד בתחום הסרטן. פריצות הדרך הללו אמנם מעוררות השתאות ואופטימיות, אך מבחינה מעשית הן עושות את צעדיהן הראשונים בעלם הרפואי, שעדיין רחוק מלהבין את מלוא השפעתן. בידי הרופאים כלי רב-עוצמה, שיתרונותיו ומגבלותיו עדיין אינם ברורים עד תום.

מדוע חולים מסוימים מגיבים לטיפולים אימונתרפיים ואחרים לא? מדוע תאים חיסוניים מסוימים תוקפים גידולים סרטניים ביעילות, אצל חלק מהחולים, בעוד שתאים חיסוניים מאותו סוג ממש נותרים "אדישים" או מושתקים מול תאי הסרטן אצל חולים אחרים? מדוע טיפולים ביולוגיים משפיעים באופן שונה על התאים סרטניים בשלבי המחלה השונים והאם הדבר קשור לשינויים שעובר התא מהמצב הטרומ-סרטני, למצב סרטני ראשוני ועד למצב של סרטן חוזר?

סדרת מחקרים שעורכים חוקרי מכון ויצמן, בהובלת פרופ' עידו עמית ופרופ' עמוס תנאי, בשיתוף פעולה רחב עם מחלקות אונקולוגיות במרכזים רפואיים רבים בישראל, מנסה לספק תשובות ולהבין את החסמים שמונעים מהטיפולים החדשיים לפעול ביעילות אצל קבוצות שונות של מטופלים. במחקרים משולבים חוקרים מתחומים רבים, כמו ביולוגיה מולקולרית, גנטיקה, חקר הסרטן, מדעי המחשב ומתמטיקה – ושאיתם היא לפצח את אופן הפעילות של התא הסרטני ולפענח את שיטת התקשורת שלו עם תאי החיסון ברזולוציה גבוהה במיוחד.

החוקרים עושים זאת באמצעות שיטה לסריקה גנטית של תאים בודדים שפיתחו. הסריקה משתמשת בטכנולוגיה לריצוף רנ"א – החומר הגנטי שמתווך את הדנ"א לכדי יצירת חלבונים – ברמת התא הבודד (single-cell RNA sequencing). זוהי שיטה בעלת רגישות גבוהה יותר מכל מה שהיה מוכר עד כה בחקר הסרטן.

"ההבדל בין ריצוף דנ"א בתא הסרטני ובין ריצוף הרנ"א של התא הוא גדול. בעוד שדנ"א הוא סטטי, הרנ"א הוא דינמי ונותן לנו תמונה מהימנה ושימושית יותר של פעילות התא הסרטני או התא החיסוני", מסביר עמית. "אחת הבעיות המרכזיות בהבנת תהליכים סרטניים היא שגם אם אתה מזהה את פרופיל הדנ"א של הגידול הסרטני הוא יכול לספק רק קצה חוט. הדנ"א הוא 'תוכנית העבודה' של

התא, והפער בין התוכנית לביצוע גדול. מרחב השינויים קריטי, אבל אנחנו לא יודעים להסביר ולחזות אותו".

האתגר המרכזי שעמו מתמודדים החוקרים קשור להבדל בין רנ"א לדנ"א. מולקולות רנ"א הרבה פחות יציבות ממולקולות דנ"א בעלות הסליל הכפול, ולכן הניסיון לפצח אותן הוא אתגר מדעי מורכב. צוות החוקרים פרסם לאחרונה שני מאמרים ראשונים, על שתי קבוצות של חולי סרטן. המאמרים נותנים הצצה ליכולות המתקדמות של חקר הסרטן ועיצוב רפואת העתיד. באותה נשימה הם גם חושפים את פערי המידע הרבים שקיימים כיום ואת מורכבותה של מחלת הסרטן.

במחקר שפורסם בכתב העת "Nature Medicine", שנערך בשיתוף פעולה עם רופאים מהמחלקות ההמטו-אונקולוגיות בישראל, הציגו החוקרים זיהוי מדויק של הפרופילים הגנטיים של תאי סרטן דם מסוג מיאלומה נפוצה (Multiple Myeloma), המאופיינת בשונות רבה בין החולים ובקושי לאבחן את המחלה בשלבים מוקדמים. במסגרת המחקר זוהו פרופילים גנטיים של תאי הסרטן בארבע קבוצות חולים: חולים שהיו בשלב טרום-סרטני, חולי מיאלומה, חולים לאחר טיפול – וחולים שטופלו, הגיבו לטיפול, אך מחלתם חזרה והפכה לפעילה.

השיטה שפיתחו החוקרים אפשרה להם לרצף רנ"א באלפי תאים בודדים מדם החולה, או מלשד העצם שלו, וכך לקבל את הפרופיל הגנטי של הרנ"א בכל תא בנפרד. באמצעות ריצוף של עשרות אלפי תאים מאנשים בריאים שעברו ניתוח להחלפת מפרק הירך תיעדו המדענים בתחילה את "הפרופיל התקין" של תאי פלסמה נורמליים – אשר שימשו כקבוצת הביקורת במחקר. תאי הפלסמה של קבוצת הביקורת היו דומים מאוד אלה לאלה והציגו פרופיל גנטי אחיד ותקין של תאי פלסמה נורמליים. לעומת זאת, בדיקת תאי הפלסמה של החולים הראתה שלכל חולה דפוס גנטי ייחודי – בחלק מהמטופלים אף נצפו כמה "שבטים" של תאים עם פרופילים גנטיים שונים באותו חולה. "ריצוף רנ"א הוא כמו צילום של פעילות התא, ולכן הוא יכול לספק הרבה מידע", אומר פרופ' גבי ברבש, שמוביל את שיתוף הפעולה המדעי-הקליני בין מכון ויצמן למרכזים הרפואיים, שנמנה על צוות המחקר וחתום גם הוא על המאמר. השיטה שפיתחו החוקרים יוצרת מעין "מיקרוסקופ גנטי", המאפשר לגשת לכל תא בנפרד ולסווג את "פרופיל הפעילות" שלו – זוהי תחילת המהפכה של רפואת העתיד. השיטה מאפשרת לזהות דמיון בין חולים, לצפות את תגובתם לטיפולים שונים ואף לפתח טיפולים ממוקדים חדשים.

מחקר נוסף, שפורסם בכתב העת "CELL", עסק בטיפולים האימונותרפיים, המבוססים על עידוד של מערכת החיסון לזהות ולתקוף תאי סרטן. במחקר, שנערך בשיתוף עם צוות המחקר של פרופ' טון שומאכר מהמכון לחקר הסרטן בהולנד (NKI), נבחנו בשיטה שתוארה לעיל תאי חיסון מסוג T נלקחו מגידולי סרטן מסוג מלנומה שהתפתחו בגופם של חולים. אצל מרבית חולי הסרטן, רק מיעוט קטן מקרב תאי ה-T מתגייסים לתקיפה של תאי הסרטן. היתר, שמוגדרים "תאים מותשים", אינם שותפים למאבק. התאים המותשים הם המועמדים הטבעיים לשמש כלים בשיטות של אימונותרפיה. אפשר לעורר אותם באמצעות מתן תרופה המסירה מהם את העכבות ומניעה אותם לפעולה.

אלא שמתברר שההיגיון הזה לא פועל בשטח בהצלחה מלאה. "אחת הבעיות הכי גדולות הכרוכות בטיפול האימונותרפי היא שחלק גדול מהחולים לא מגיבים לטיפול. בסרטן ריאות, למשל, אתה רואה שיעור תגובה של עשרה אחוזים בלבד. במחקר התברר שלא מדובר סתם בתאים 'תשושים', אלא בתאים ששינו את ייעודם המקורי. הגידול הסרטני, באמצעות תקשורת מולקולרית, גורם להם להפוך מתאי חיסון התקפיים לתאים שמעכבים את התקיפה של תאי הסרטן ואפילו מגינים עליהם. התאים

הללו נוצרים בכמויות גדולות בגידול ולכן נוכחותם משמעותית ומחייבת חשיבה מחדש על הטיפול האימונתרפי הניתן כיום", אומר עמית.  
לדבריו, הגילוי הזה מביא עמו פוטנציאל לאבחון מוקדם של המחלה, על סמך זיהוי של אותם תאים בדם, ואף אפשרות של התערבות שתנטרל את שעבוד התאים הללו לגידולים הסרטניים והשבתם למערך הלוחם של מערכת החיסון בתאי הסרטן. "במחקר הנוכחי שלנו אנחנו מנסים לבחון כיצד מחזירים את אותם תאים לפעילות", מוסיף עמית.