

## כיצד העמדת פני מתים מסייעת לתאי סרטן לשרוד טיפולים

Prashant Karki, Mehmet A. Orman\*

המחלקה להנדסה כימית וביו-מולקולורית, אוניברסיטת יוסטון, יוסטון, טקסס, ארצות הברית

### סוקרים צעירים

NAYAN

גיל: 13



STEFANIA

גיל: 16



לעיתים תאים מכילים שגיאות בדנ"א שלהם, טעויות אלה נקראות מוטציות, אשר עשויות להוביל למגוון מחלות. תאי סרטן הם תאים עם מוטציות שאיבדו את יכולתם לשלוט בגדילה של עצמם. התאים האלה מתחלקים במהירות ויכולים להתפשט לחלקים אחרים בגוף. מדענים מנצלים את התכונה הזו של תאי סרטן במטרה לנסות לפתח טיפולים שונים שיהרגו רק תאים שמתחלקים מהר מאוד. אך מה היה קורה אם תאי סרטן היו גדלים לאט, או פשוט היו מפסיקים לגדול? ראיות עכשוויות מלמדות שתאי סרטן כאלה קיימים. התאים האלה, שנקראים תאי סרטן מתמידים (cancer persisters), הם תאים שאינם גדלים, אשר לא ניתן לחסלם באמצעות טיפולי סרטן מסורתיים. במאמר הזה, נתאר מהם תאי סרטן מתמידים, ומדוע אנו משקיעים מאמץ מיוחד בחקירתם.

### סרטן: מחלה קשה

סרטן הוא אחד הגורמים המובילים למוות כיום, ומדענים רבים משקיעים מאמץ רב במטרה למצוא דרכים חדשות לרפאו. ההערכה הייתה שבשנת 2020 יתגלו כ-1.8 מיליון מקרים חדשים של סרטן, ויהיו כ-600,000 מיתות מסרטן בארצות הברית בלבד [1]. בשנת 2015,

כ-80.2 מיליארד דולרים אמריקאים הושקעו בהוצאות רפואיות שקשורות לסרטן [1]. עדיין, לא נמצאה תרופה כוללת לסרטן. אם כן, מהו סרטן ומדוע כל כך קשה לטפל בו?

סרטן הוא קבוצת מחלות שיכולות להופיע במגוון איברים/רקמות של הגוף. רקמות תאי סרטן מתחלקות בדרך כלל בקצבים מהירים מאוד, והתאים האלה יכולים להתפשט לאזורים אחרים בגוף דרך מערכות הדם והלימפה, בתהליך שמייצר **גרורות**. רקמות אלה, שגדלות באופן אבנורמלי, נקראות גם גידולים. בכל רגע, מיליוני תאים מתחלקים ומתים בגופנו. השיעורים של חלוקה ומוות תאי בדרך כלל נמצאים תחת שליטה הדוקה של חלבונים מסוימים. סרטן נגרם לרוב על ידי **מוטציות**, שהן שגיאות בדנ"א. גורמים סביבתיים, כמו למשל כימיקלים בטבק או קרניים אולטרה-סגולות מהשמש, יכולים לתרום להתפתחות המוטציות האלה. דנ"א נושא מידע לגבי איך ליצור את כל החלבונים בתא; לכן, מוטציות בדנ"א עשויות ליצור חלבונים אבנורמליים. אם החלבונים שמווסתים גדילת תאים עוברים מוטציה, הגרסאות הלא נכונות שלהם עשויות להוביל לגדילת תאים אבנורמלית, ולהתפתחות של סרטן.

ישנם יותר מ-200 סוגי סרטן שונים, וכל סוג נגרם על ידי מוטציות שונות. כמו כן מאחר שתאי סרטן מתחלקים מהר כל כך, הם נוטים לפתח מוטציות רבות עוד יותר. לכן, קשה לפתח תרופה אחת לכל סוגי הסרטן. כיום, מרבית הטיפולים השכיחים לסרטן מכוונים לתאים שגדלים/מתחלקים במהירות, מאחר שזוהי אחת התכונות המרכזיות של תאים סרטניים.

## מהם תאי סרטן מתמידים?

מה אם חלק מתאי הסרטן מפסיקים להתחלק או נשארים **רדומים**, כלומר נמצאים במצב דמוי-שינה? מחקרים עכשוויים הראו שתת-אוכלוסיות קטנות של תאי סרטן מפסיקות לגדול בנוכחות של תרופות נוגדות-סרטן [2, 3]. התאים האלה שאינם גדלים נקראים גם **תאים מתמידים**. מאחר שהם לא גדלים, התרופות נוגדות הסרטן לא יכולות לתקוף אותם. אך ברגע שהמטופלים כבר לא נוטלים תרופות, התאים המתמידים-הרדומים מתעוררים וממשיכים לגדול (**איורים 1, 2**). מצב זה גרם לכך שקשה מאוד להביא להכחדה מוחלטת של סרטן.

כיצד חלק מהתאים נעשים מתמידים? חוסר בחומרי מזון וחמצן יכול לגרום לחלק מהתאים הסרטניים להפוך לרדומים. תרופות נוגדות סרטן עשויות גם לעודד כניסה למצב רדום בקרב חלק מהתאים. זה מוביל לשאלה נוספת: אם הימצאות במצב רדום יכולה לסייע לתאים סרטניים לשרוד טיפולים, מדוע רק חלק מהתאים נעשים רדומים? האם לא היה מועיל (לסרטן) שכל התאים היו מתמידים? אחת הסיבות לכך שרק חלק מהתאים נעשים מתמידים היא שתאי סרטן הם מגוונים ביותר. לתאי סרטן יש תכונות שונות, בדומה לאופן שבו לכל אדם יש אישיות ייחודית. המשמעות היא שכל תא סרטן פרטני עשוי להיות שונה מעט משאר אוכלוסיית תאי הסרטן. אם כן, לחלק מהתאים יש חלבונים מסוימים שמאפשרים להם להיכנס למצב רדום, בעוד שלאחרים אין. לרוע המזל, ישנן עדיין הרבה שאלות בלתי פתורות לגבי תאים סרטניים מתמידים, ונדרש לערוך מחקר רב כדי להבין את התאים האלה.

### גרורה

(Metastasis)

התפשטות של סרטן ממיקומו המקורי לאזורים שונים בגוף.

### מוטציה

(Mutation)

תהליך שגורם לשינוי ברצף הדנ"א.

### רדום

(Dormant)

מצב לא פעיל של התא.

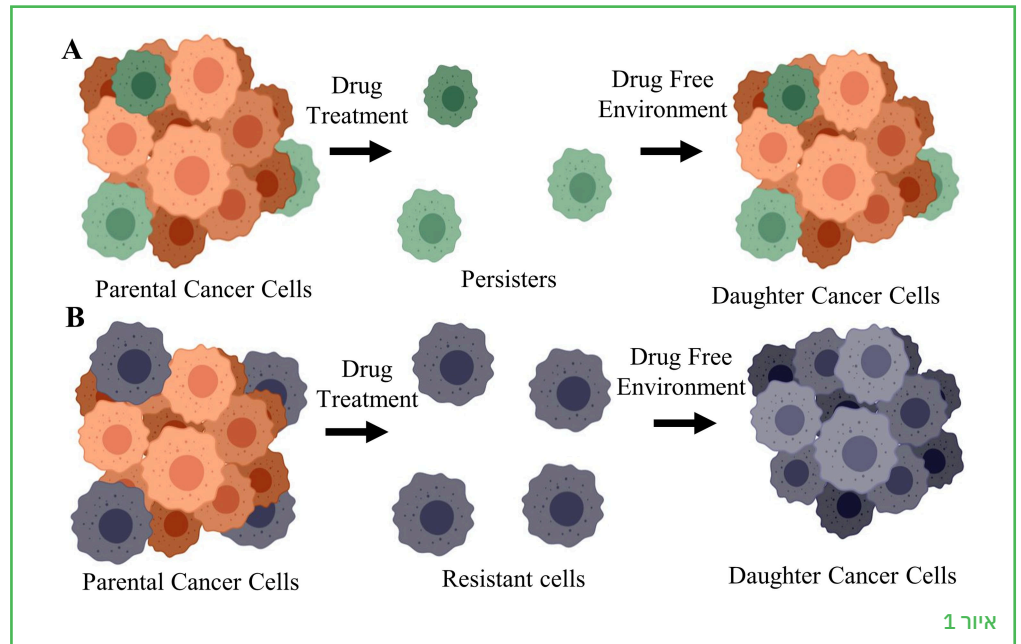
### תאים מתמידים

(Persisters)

תאים סרטניים שאינם גדלים או מתרבים אשר שורדים זמנית טיפול בתרופות אנטי-סרטניות.

**איור 1**

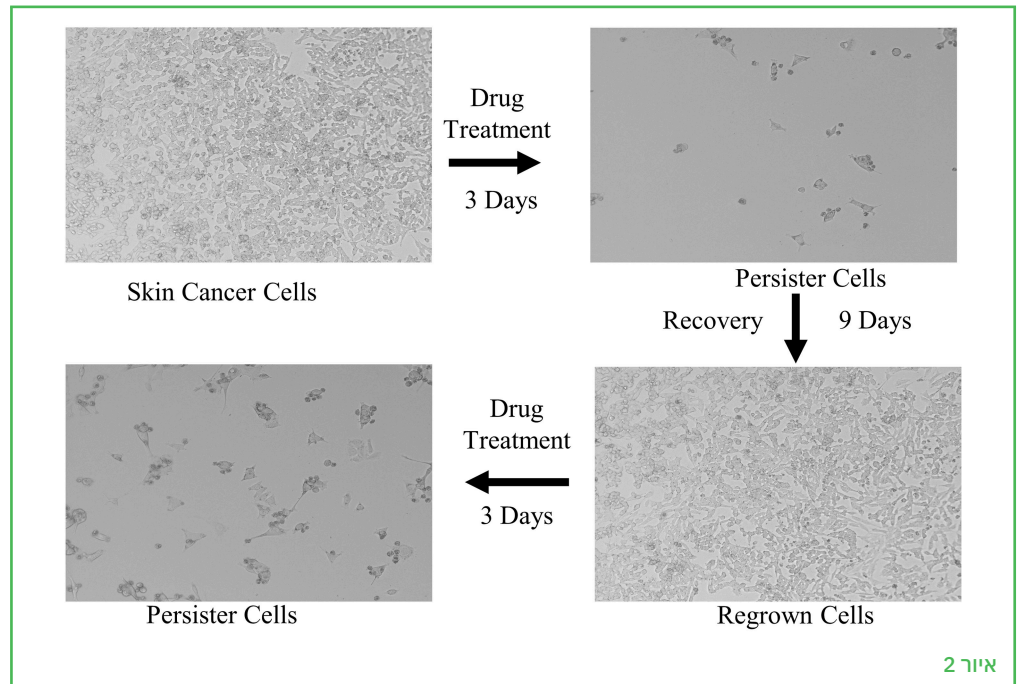
מוטציות מתמידות לעומת עמידות. איור זה מראה את ההבדל שבין תאים מתמידים (בירוק) לבין תאים עמידים לתרופות (באפור). תאי סרטן רגילים (בכתום) לא שורדים מינונים גבוהים של תרופות נוגדות-סרטן. (A) תאים מתמידים שורדים את הטיפול וממשיכים לגדול כשהתרופות מוסרות. תאי התב שמויצרים על ידי תאים מתמידים דומים לאוכלוסיית התא המקורי, והם רגישים לתרופה. (B) תאים עמידים יכולים לשרוד גם הם טיפול תרופתי, אולם תאי התב שלהם גם הם עמידים לתרופה, מאחר שהעמידות מועברת על ידי חלוקה תאית, אך התכונה שגורמת לתאים להיות מתמידים אינה מועברת על ידי חלוקה תאית (האיור נוצר באמצעות [Biorender.com](https://www.biorender.com)).



איור 1

**איור 2**

בידוד של תאי סרטן מתמידים. תאי מלנומה (סרטן עור) טופלו באמצעות מינון גבוה מאוד של תרופה בשם גמציטבין, במשך שלושה ימים. כעבור שלושה ימים, התאים המתמידים ששרדו, נאספו וגודלו מחדש בסביבה נטולת תרופות. התאים שגודלו מחדש טופלו שוב במטרה לבחון את רגישותם לתרופה. תוכלו לראות שתאים מתמידים היו מסוגלים לגדול מחדש וליצור תאי בת אחרי הסרת התרופה. כפי שהיה מצופה, תאי התב נעשו רגישים לתרופה כשטופלו שוב.



איור 2

**כיצד תאים מתמידים שורדים טיפול תרופתי?**

לפני שנדון באופן שבו תאים מתמידים שורדים טיפולים תרופתיים, ראשית אנו צריכים להבין את ההבדלים שבין תאי סרטן עמידים ומתמידים. זוכרים שדיברנו על מוטציות דנ"א שיכולות לגרום לסרטן על ידי הפרעה לגדילה התאית? תאי סרטן עמידים הם תאי סרטן עם מוטציות נוספות שמאפשרות להם לשרוד טיפול תרופתי ולהמשיך לגדול, אפילו בנוכחות של התרופה. בזמן התחלקותם, התאים האלה יכולים ליצור תאים חדשים, שנקראים **תאי בת**, שגם הם עמידים לתרופה. תאים מתמידים, לעומת זאת, לא גדלים או שהם גדלים לאט מאוד במהלך טיפול תרופתי. ברגע שהתאים המתמידים מתחלקים, הם יוצרים תאי

**תאי בת (Daughter Cells)**

תאים שנוצרים אחרי שתא עובר חלוקה תאית.

בת שרגישים לטיפולים נוגדי-סרטן. כלומר, שלא כמו עמידות, מנגנון ההישרדות של תאים מתמידים אינו מועבר הלאה באמצעות חלוקה תאית (איור 1).

אנו יודעים שתאים מתמידים שורדים טיפול תרופתי מאחר שהם רדומים זמנית. אך עשויים להיות מנגנונים נוספים שמסייעים לתאים מתמידים לשרוד טיפול תרופתי. אפשרות אחת היא שתאים מתמידים עשויים לדחוף את התרופות החוצה מהתא בקצב גבוה יותר מזה של תאים שאינם מתמידים. או, שתאים מתמידים עשויים להיות יעילים יותר בתיקון הנזק שנגרם על ידי תרופות. מחקרים שנערכו לאחרונה הראו כי תאים מתמידים עשויים להכיל אנזימים מיוחדים שאין לתאים שאינם מתמידים [2, 3]. האנזימים האלה מסייעים לתאים מתמידים לשרוד גורמי סטרס (עקה) סביבתיים שונים לרבות תרופות. ממצאים אלה מהווים צעד משמעותי להבנת האופן שבו תאים מתמידים פועלים. נדרשים עוד מחקרים רבים לפני שנוכל לגבש הבנה ברורה של תאים מתמידים. אך כדי לערוך את הניסויים האלה אנו צריכים להתגבר על מכשולים מסוימים, שאחד מהם הוא היכולת להפריד בין תאים סרטניים מתמידים, עמידים ו"רגילים".

## כיצד אנו חוקרים תאים מתמידים?

הצעד הראשון שנדרש כדי לחקור תאים מתמידים הוא לבודד אותם מתאי סרטן רגילים. כיצד ניתן לעשות זאת? אנו יכולים לטפל בתאים הסרטניים באמצעות תרופה במשך זמן רב. טיפול זה צפוי להרוג את התאים הרגילים, אולם לא את התאים המתמידים. בסיום הטיפול, אנו מסירים את התרופה ואז מגדלים מחדש את התאים המתמידים בסביבה נקייה, ללא התרופה. תאים מתמידים בסופו של דבר מתעוררים ומתחלקים כדי ליצור תאי בת. לאחר מכן, אנו יכולים לטפל בתאי הבת באמצעות התרופה, ולבחון אם הם רגישים לטיפול (איור 2). אם תאי הבת רגישים לתרופה, אנו יכולים להסיק שהתאים שבודדנו בהתחלה היו מתמידים, ולא עמידים. צעד הווידוא הזה חיוני מאחר שחשוב לזכור כי שלא כמו תאים עמידים, תאי הבת של תאים מתמידים רגישים לתרופות. בידוד של תאים מתמידים באמצעות השיטה הזו שכיח מאוד. לאחר בידוד התאים המתמידים, ביכולתנו לערוך הרבה מחקרים מעניינים: אנו יכולים לחקור את האופן שבו תאים אלה מתפקדים ואת חילוף החומרים שלהם; אנו יכולים לנטר את האופן ואת התזמון שבו הם מתעוררים; ואנו גם יכולים להשתמש בהם כדי לנסות למצוא תרופות חדשות ויעילות יותר כנגד סרטן.

## מדוע אנו חוקרים תאים מתמידים?

אחת הסיבות העיקריות לחקירת תאים מתמידים היא הפחתת קצב ההופעה מחדש של סרטן. ישנם מקרים רבים שבהם מטופלי סרטן עוברים טיפולים יקרים וכואבים. לעיתים, הרופאים מסכמים שהטיפול היה מוצלח; אך מדי פעם הסרטן עלול לחזור אחרי זמן מה. מאמינים שתאים מתמידים מהווים את אחת הסיבות העיקריות להישנות של סרטן לאחר החלמה. תאים מתמידים נמצאו במגוון סוגי סרטן, בין השאר סרטן השד, סרטן הריאות וסרטן העור. אלה חלק מסוגי הסרטן השכיחים ביותר, ולכולם יש סיכויים גבוהים להישנות.

הטיפול בסרטן שמוצע כיום התפתח ביחס למה שהיה לפני כמה עשורים, הודות למדענים ולקבוצות המחקר שמקדישים עצמם לחקר הנושא הזה. לרוע המזל, כל פריצת דרך חדשה

### אנזימים (Enzymes)

חלבונים שמסייעים להאיץ תגובות בגוף ולווסתן.

שאנו עושים בחקר הסרטן מלווה בסיבוכים חדשים שקשורים בה. נוכחותם של תאים מתמידים היא ללא ספק אחד המכשולים העיקריים בטיפול בסרטן. אנו זקוקים לחוקרים נוספים שיכולים לחקור תאים מתמידים כדי לענות על שאלות רבות שקשורות בתאים אלה. ללא הבנת כלל תכונותיהם של תאים מתמידים, טיפול בסרטן או הכחדתו יישארו חלום בלתי מושג.

## מקורות

1. Jemal, A., Siegel, R., and Miller, K. D. 2018. *Home/American Cancer Society–Cancer Facts & Statistics. Cancer Statistics Center*. Available online at: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/> (accessed March 28, 2020).
2. Sharma, S. V., Lee, D. Y., Li, B., Quinlan, M. P., Takahashi, F., Maheswaran, S, et al. 2010. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 141:69–80. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.027
3. Hangauer, M. J., Viswanathan, V. S., Ryan, M. J., Bole, D., Eaton, J. K., Matov, A., et al. 2017. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition. *Nature* 551:247–50. doi: 10.1038/nature24297

פורסם אונליין: 30 במרץ 2023

עורכת: Valerie Gerriets

מנחים מדעיים: Liviu-Catalin Mara and Beti Thompson

ציטוט: Karki P and Orman MA (2023) כיצד העמדת פני מתים מסייעת לתאי סרטן לשרוד טיפולים Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2020.549100-he

תורגם והותאם מ: Karki P and Orman MA (2020) Cancer Persisters: How Playing Dead Helps Cancer Cells Survive Treatment. *Front. Young Minds* 8:549100. doi: 10.3389/frym.2020.549100

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

**COPYRIGHT** © 2020 © Karki and Orman 2023. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

## סוקרים צעירים

### NAYAN, גיל: 13

קוראים לי נַיָאן, ואני אוהב מאוד לשחק כדורגל. אני נהנה להטיס מטוסים ודאונים עם שלט רחוק. כפעילות גופנית, אני נהנה לרוץ ולרכוב על האופניים שלי. מדע זה כיף.



### STEFANIA, גיל: 16

קוראים לי סטפניה. אני בת 16, אוהבת מוזיקה, במיוחד כשאני עצובה. אני נהנית לבלות את זמני הפנוי עם חברי הקרובים ועם משפחתי. התכונות שלי הן שאני חברותית מאוד ואוהבת לסייע בכל הזדמנות.



## הכותבים

### PRASHANT KARKI

אני דוקטורנט באוניברסיטת יוסטון, וכיום אני עובד על הדוקטורט שלי בהנדסה כימית וביו-מולקולרית. פרויקט המחקר שלי מתמקד בהבנת המנגנון שמקושר עם תאי סרטן מתמידים. אני מתעניין ללמוד על סרטן ועל האתגרים השונים שמעורבים בביסוס גישות טיפוליות חדשות שיכולות לספק לנו יתרון כנגדו.



### MEHMET A. ORMAN

דוקטור אורמן קיבל את הדוקטורט שלו ב-2011 מאוניברסיטת הוטנג'רס, והשלים את לימודי הפוסט-דוקטורט שלו באוניברסיטת פרינסטון ובמרכז הסרטן להנצחת קְלוֹאֶן קְטְרִינג. כיום הוא פרופסור במחלקה להנדסה כימית וביו-מולקולרית באוניברסיטת יוסטון. קבוצת המחקר של דוקטור אורמן מתמקדת בתאים מתמידים שנצפים בחיידקים ובתאי סרטן. \*[morman@central.uh.edu](mailto:morman@central.uh.edu)



מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים  
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس  
Bloomfield Science Museum Jerusalem



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל  
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK