

אומנות המוות למען החיים: כיצד מאלצים תאי סרטן להתאבד?

Sarit Larisch*

המחלקה לביולוגיה וביולוגיה של האדם, הפקולטה למדעי הטבע, אוניברסיטת חיפה

כל תאי בגופנו מכיל מנגנון "השמדה עצמית". תהליך זה של מוות תאי, הוא קריטי להתפתחות של הגוף ולתפקודו התקין, ומהווה מנגנון הגנה בפני מגוון מחלות, כולל סרטן. תאי סרטן עלולים להתפתח מתאים בריאים שבהם מנגנון המוות התאי "נתקע" ואינו מופעל. כתוצאה מכך ירכשו תאים אלה תכונת "אלמוות", ויתרבו ללא בקרה. בתאים בריאים ישנה מערכת מאוזנת של חלבונים המפעילים את מנגנון המוות התאי, ואחרים המעכבים את התהליך. בדומה למערכת ההנעה (גז) ובלמים, במכונית. חוקרים מצאו שבתאים סרטניים חסר חלבון בשם ארטס (ARTS), שחיוני להפעלת מנגנון ההרג התאי. ללא ארטס, התאים הסרטניים מתחמקים ממוות, והופכים ל"אלמותיים". גילו מולקולות קטנות דמויות ארטס החודרות לתאים סרטניים ומאלצות תאי סרטן מסוגים שונים "להתאבד". מולקולות אלה נותנות תקווה לפיתוח תרופות אנטי-סרטניות חדישות.

כ-300 מיליון תאים מתים בגופנו בכל דקה. כ-50 מיליארד תאים מתים בגופנו בכל יום. הם מתים, ותאים חדשים באים במקומם. אפשר אפילו לומר שאנו ממש מתחדשים בכל יום. כמעט נולדים מחדש, ברמה התאית כמובן. רוב התאים מתים בתהליך שנקרא "אפופטוזיס", שמשמעותו בלטינית שלכת. ואכן, התאים הישנים, הפגומים, שאינם מתפקדים כראוי,

סוקרים צעירים

DAVID
BEN-GURION
EDUCATION
CAMPUS
HEFER
VALLEY
גיל: 13-15



אפופטוזיס (Apoptosis)

אחד הסוגים העיקריים של מוות תאי מתוכנת. זהו תהליך תאי שבו תאים פגומים או שאינם פועלים כראוי "מתאבדים" ומוחלפים בתאים בריאים, ובכך מגן מפני מחלות רבות. היכולת להימלט מאפופטוזיס היא מאפיין שכיח ברוב סוגי הסרטן.

“נושרים” ומתים, ובמקומם באים תאים חדשים השומרים על גופנו וזואגים שיפעל בצורה הטובה ביותר. התהליך הזה כל כך חשוב ובסיסי, שהוא שמור לאורך האבולוציה ומופיע כמעט באותו האופן בתולעים מיקרוסקופיות זעירות, זבובים, עכברים וחולדות, עד וכולל באדם. האפופטוזה נקרא גם “מוות תאי מתוכנת” וזאת בשל היותו תהליך מסודר, מדויק, הפועל כרצף ארועים שבו כל שלב דוחף לשלב הבא. בדיוק כמו סידורי קוביות הדומינו: מרגע שדחפנו את הקובייה הראשונה התהליך רץ בזה אחר זה, משלב לשלב, עד למוותו של התא. זהו מוות “טבעי” המתרחש כחלק מתהליכי השמירה של הגוף על תפקודו התקין.

איך נראה מוות אפופטוטי של תאים? ראשית, הוא מופעל ברמת התא הבודד. בכל תא מתרחשת “הערכת מצב”, שבה נבדקים נתונים כמו רמת הנזק לתא, יכולת התא לתקן נזקים והיכולת לחזור לתפקוד תקין. כל זה מתרחש תוך כדי העברת איתותים תאיים. מהידיעה על פגיעה בתא (למשל פגיעה בדנ”א שלו) ועד להעברת איתותים על-ידי חלבונים שתפקידם לתקן נזקים בתא. משנשלו חלבונים אלה במשימתם והתא “מבין” שאין עוד ביכולתו להילחם בנזק, מופעל מנגנון ההשמדה העצמית של האפופטוטי.

כיצד פועל מנגנון האפופטוטי?

בתוך כל תא ישנם חלבונים שתפקידם לחתוך חלבונים אחרים. חלבונים אלה נקראים **קספזות** (Caspases). חלבונים חותכים אלה עובדים כ-פאקטורים, ממשחקי המחשב או הווידיאו של פעם. ברגע שהם מופעלים הם מתרבים ומתרבים עד שהם חותכים את כל תכולת התא ומעכלים אותה, שלב המביא למוותו של התא. כדי לאזן את פעילותם של חלבונים הרסניים אלה, הדוחפים למוותו של התא, ישנם חלבונים אחרים, **החלבונים החותכים - קספזות** (IAPs-Inhibitors of Apoptosis Proteins). תפקידם של המעכבים הוא למנוע את פעילות החותכים ולעצור אותה כדי שלא יגרמו למוות בלתי רצוי של תאים.

כשמעבר איתות בתוך התא הקובע שהתא מיועד להשמדה, תהיה עלייה במספר ובפעילות החלבונים החותכים שיחתכו, יפרקו ו”ארזו” את כל תכולת התא בתוך הממברנה העוטפת את התא. ממברנה זו תיצור “בועיות” (איור 1) שלתוכן ייכנסו החלבונים המפורקים ושאר תוכן התא. בשלב הבא הבועיות נסגרות והופכות לגופיפים קטנים המכילים את תכולת התא המת. גופיפים אלה יבלעו על ידי תאים בלעניים בסביבתם, ולא נודע כי בא אל קירבם. כך תאים מתים מוות אפופטוטי [1].

חשוב לציין כי ההחלטה של התא למוות באפופטוזה היא הדרך שלו לתמוך ביצור השלם. כאשר תא בודד, איננו מתפקד כיאות, הוא יכול לסגן תאים אחרים או את האורגניזם כולו, לכן תאים פגועים יקריבו את עצמם לטובת הכלל כדי להציל את הגוף השלם. תחשבו על זה – למדנו מתורות האבולוציה של דארווין, על כך שהאורגניזם המתאים ביותר, הוא שישרוד. עכשיו אנו מבינים שהשרדותו של האורגניזם, הגוף השלם, תלויה לא פחות בתאים הבודדים שבחורים להקריב את עצמם לטובת הכלל.

החלבונים החותכים -

קספזות (CASPAES)

חלבונים המסייעים בתהליך המוות התאי על ידי חיתוך ופירוק של חלבוני התא, מה שמוביל למוותו של התא.

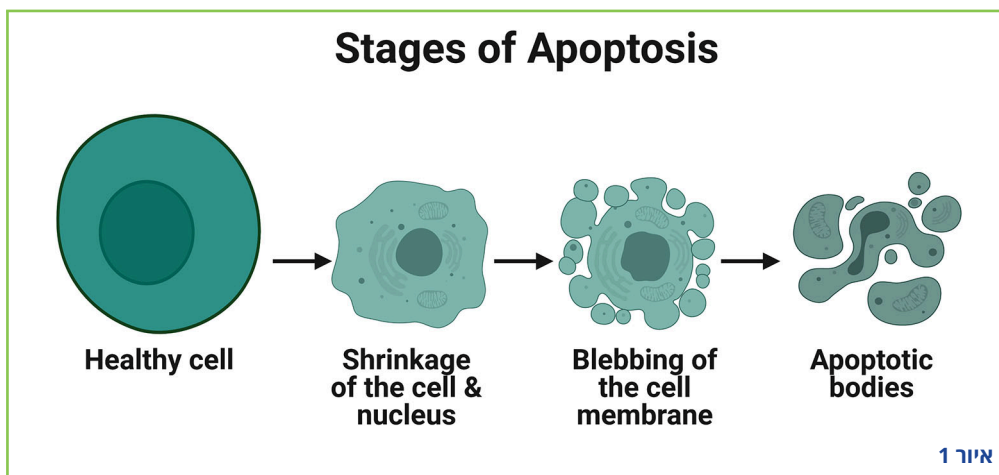
חלבונים מעכבי-מוות תאי

(IAPs-Inhibitors of Apoptosis Proteins)

חלבונים הקושרים את הקספזות ובכך מעכבים או מונעים מוות תאי בלתי רצוי.

איור 1

תמונת מיקרוסקופ של תא בריא (משמאל) לעומת תא בתהליכי מוות – אפופטוזיס (מימין). בעוד שהתא הבריא שלם ועגול, בתא העומד למות יש היווצרות של "בועיות" בקרום התא. בועיות אלה ייסגרו, ויארזו בתוך את כל חלבוני התא שנחתכו ופורקו בתהליכי המוות.



כשהאפופטוזיס משתבש

בשל חשיבותו העצומה של תהליך האפופטוזיס, שיבוש במנגנון זה יגרום למגוון רחב של מחלות. מצד אחד, עלולות להיווצר מחלות כתוצאה ממוות תאי עודף. במחלות כמו אלצהיימר או פרקינסון ישנו מוות רב מידי של תאים במוח. מצד אחר ישנן מחלות שבהן יש חסימה של תהליכי המוות התאי. תהליך זה מאפיין את רוב רובן של מחלות הסרטן למיניהן. תאים בריאים המוצאים דרכים לעקוף את המוות התאי ולמנוע אותו, רוכשים את תכונת ה"אלמוות" והופכים להיות תאים סרטניים המתרבים ללא בקרה. לכן, פענוח של המנגנון התאי המפעיל את מנגנון ההשמדה העצמית טומן בחובו אפשרויות למציאת תרופות חדשות למחלות מוח ניווניות כמו גם למחלות סרטן רבות [1].

"ארטס": חלבון מדכא סרטן

במעבדתנו באוניברסיטת חיפה אנו חוקרים את המנגנונים התוך-תאיים המאפשרים מוות תאי, וכיצד שיבוש בתהליכים אלה גורם להפיכה של התאים הבריאים לסרטניים. אנו מתמקדים בחלבון שאותו גילינו וקראנו לו **אַרְטְס** (ARTS) [2]. ארטס פועל בתחילת רצף האירועים שפועלים בזה אחר זה ומובילים למוות של התא. הוא מאתחל את התהליך על-ידי כך שהוא קושר ומנטרל את החלבונים המעכבים את מוות התאים, וגורם לפירוקם ולהיעלמותם [3]. כלומר, ארטס פועל על-ידי שחרור הבלמים של התא. בכך הוא מאפשר ל"חותכים" להשתחרר, לחתוך ולפרק את כל חלבוני התא, דבר שיוביל למות (איור 2).

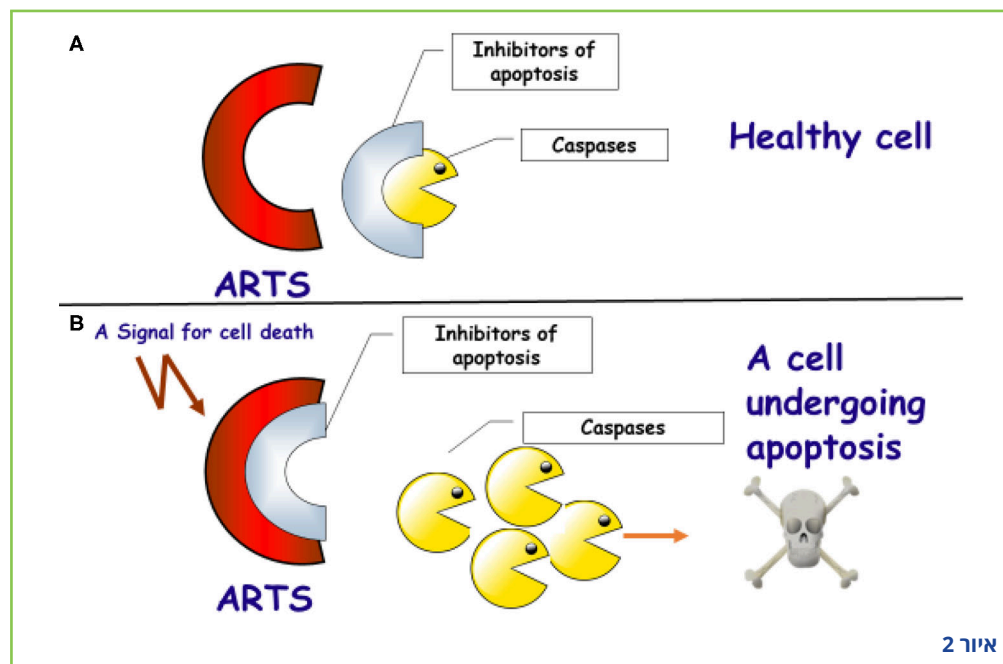
אחת ההוכחות לחשיבותו וחיוניותו של החלבון ארטס להפעלת תהליך המוות התאי היא בכך שלתאים שאיבדו את ארטס יש יכולת נמוכה יותר לבצע אפופטוזיס, ועלולים להפוך לתאים סרטניים. אכן, עכברים שהונדסו להיוולד ללא כל ביטוי של ארטס פיתחו סוגים שונים של סרטן, בעיקר סרטני הדם – לימפומה ולוקמיה [4]. נוסף על כך, במחקרים שנעשו בדגימות של חולים בסוגי סרטן שונים מצאנו כי החלבון ארטס חסר ברובן של הדגימות [5]. כלומר, החלבון ארטס פועל כ"חלבון מדכא סרטן". נוכחותו בתאים מאפשרת הָרַג של תאים בלתי תקינים (איור 2), וחסרונו מאפשר הַתְרַבּוּת של תאים בלתי תקינים אלה והפיכתם לתאים סרטניים.

אַרְטְס (ARTS)

ארטס הוא חלבון החשוב להפעלת אפופטוזיס ולדיכוי סרטן. ארטס נמצא ברוב התאים, אך חסר בסוגים רבים של סרטן, שמתחמקים מאפופטוזיס. ארטס מפעיל אפופטוזיס על ידי שבירה ונטרול של חלבונים מעכבי-אפופטוזיס ושחרור קספוזות שחותכות את רוב חלבוני התא, מה שמוביל למוות של התא.

איור 2

תפקידו של החלבון ארטס (ARTS) בהפעלת מנגנון המוות בתאים. **A:** ארטס (באדום) נמצא בכל התאים הבריאים. החלבונים המעכבים (באפור) קושרים ומעכבים את פעילותם של החלבונים החותכים – הקספוזות (בצהוב). קישור זה ימנע מוות בלתי רצוי של התא. **B:** במצב שבו התא ייפגע ולא יוכל לתפקד, יופעל איתות להפעלת מוות תאי (אפופטוזיס). כתוצאה מכך החלבון ארטס ייקשר לחלבונים המעכבים. קישור זה יגרום לשחרור החלבונים החותכים (הקספוזות). הקספוזות יחתכו ויפרקו את חלבוני התא, וזה יגרום למוות של התא באפופטוזיס.



איור 2

חלק גדול מהטיפולים האנטי-סרטניים הקיימים כיום (כימותרפיה, הקרנות) פועלים על-ידי הפעלה מכוונת של מנגנון ה"התאבדות" התאי – גירוי התאים הסרטניים לעבור אפופטוזיס. אולם לטיפולים הקיימים ישנן בעיות קשות של תופעות לוואי כתוצאה מפגיעה בתאים בריאים, פיתוח עמידות לתרופות ועוד. אם כך, איך מגייסים את הידע על ארטס כדי לפתח תרופות אנטי-סרטניות חדשניות שיכפו על התאים הסרטניים "להתאבד"?

מולקולות קטנות דמויות ארטס באות לעזרה!

מולקולות קטנות דמויות ארטס (ARTS)

יחידות קטנות מאוד של חומר לא ביולוגי המחקות את פעילותו של ארטס בתוך התאים. מולקולות אלה חודרות את ממברנת התא וקושרות את החלבונים המעכבים. קישור זה מאפשר שחרור של הקספוזות החותכים אשר יחתכו ויפרקו את התא הסרטני, ויובילו למוות.

סוגי סרטן רבים מתחמקים ממוות תאי על-ידי השתקת הביטוי של ארטס, והגברת הביטוי של החלבונים המעכבים מוות תאי. על פניו, הפתרון הפשוט יכול להיות להחזיר את ארטס לתוך התאים הסרטניים שאיבדו אותו. בכך, אפשר יהיה לפרק את החלבונים המעכבים ולאליץ את התאים הסרטניים "להתאבד". הבעיה היא שהחלבון ארטס הוא חלבון גדול יחסית, ואין אפשרות להחדיר אותו בשלמותו דרך קרום התא לתוך התאים. אבל מצאנו פתרון! זיהינו מולקולות קטנות מאוד אשר מחקות את הפעילות של ארטס וכן יכולות לחדור את קרום התא. **למולקולות קטנות דמויות-ארטס** אלה יש את היכולת לעכב את המעכבים בדיוק כפי שהחלבון ארטס עושה, ובכך לדחוף את התאים הסרטניים "להתאבד" [6].

ודאי תשאלו – ומה עם התאים הבריאים? הרי חיקויי ארטס יחדרו גם אליהם? התשובה היא שהמולקולות דמויות ארטס אכן "מתבייתות" על המעכבים בשני סוגי התאים, הבריאים והסרטניים. אולם, לתאים הסרטניים חסר ארטס, והם מבטאים רמות גבוהות של החלבונים המעכבים מוות תאי. התאים הסרטניים בעצם תלויים ברמות הגבוהות של המעכבים, כדי לחיות. אפשר לדמות זאת לעמידה על צוק גבוה – התאים הסרטניים נמצאים שם על קצה הצוק, אך מצבם מאוד לא יציב. כמות נמוכה יחסית של מולקולות המחקות את ארטס, שתוריד ולו במעט את רמת החלבונים המעכבים בהן, תדחוף את התאים הסרטניים לנפילה מהצוק, אל מותם. לעומתם, התאים הבריאים המכילים ארטס ורמות נמוכות יחסית של מעכבים, הם

תאים עמידים – הם לא עומדים על הצוק ועל כן יידרשו כמויות גבוהות בהרבה של המולקולות כדי להורגם. הבדל זה בין תאים סרטניים ותאים בריאים מאפשר לנו לטפל בחולים באמצעות ריכוז מסוים של מולקולות קטנות דמויות-ארטס, שיהרוג תאי סרטן ולא יפגע בתאים הבריאים. אנו מקווים שמולקולות אלה דמויות ארטס שאנחנו מפתחים במעבדתנו בימים אלה, תהיינה לתרופות אנטי-סרטניות, שיגרמו למגוון תאים סרטניים לעבור אפופטוזיס, תוך צמצום מירבי של תופעות לוואי.

נסכם בקצרה

מוות תאי מתוכנת, אפופטוזיס, הוא תהליך ביולוגי חיוני שמסלק תאים פגומים ולא מתפקדים שעלולים לסכן את בריאות הגוף. לכן, אפופטוזיס משמש כהגנה מפני הופעתן של מגוון מחלות. תאים אשר מאבדים את יכולתם למות יכולים להפוך לתאים סרטניים. ארטס הוא חלבון הממלא תפקיד מרכזי בהפעלת מנגנון האפופטוזיס. תאים סרטניים יכולים להימלט מאפופטוזיס על-ידי אובדן של ארטס. מולקולות קטנות דמויות-ARTS יכולות לחדור לתאים סרטניים ולהחליף את חלבון ארטס וכך להפעיל מחדש את האפופטוזיס באופן בררני בתאים הסרטניים. מולקולות אלה יכולות להפוך לתרופות אנטי סרטניות חדשות ומבטיחות.

מימון

עבודה זו נתמכה על ידי קרנות מטעם ISF (קרן המדע הישראלית), מענק מס' 1264/06 ו-822/12 ומענק INCPM-ISF מס' 2376/15, קרן הצדקה צ'רלס וולפסון, אנגליה, ובפרס נדיב מטעם קרן Hymen Milgrom.

תודות

אנו מודים לרוקאיה עבאס על עבודה מצוינת בהכנת האיור באיור 1.

מקורות

1. Fuchs, Y., and Steller, H. 2011. Programmed cell death in animal development. *Cell* 147:742–58. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81873-5
2. Larisch, S., Yi, Y., Lotan, R., Kerner, H., Eimerl, S., Tony Parks, W., et al. 2000. A novel mitochondrial septin-like protein, ARTS, mediates apoptosis dependent on its P-loop motif. *Nat. Cell Biol.* 2:915–21. doi: 10.1038/35046566
3. Edison, N., Curtz, Y., Paland, N., Mamriev, D., Chorubczyk, N., Haviv-Reingewertz, T., et al. 2017. Degradation of Bcl-2 by XIAP and ARTS promotes apoptosis. *Cell Rep.* 21:442–54. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.052
4. Garcia-Fernandez, M., Kissel, H., Brown, S., Gorenc, T., Schile, A. J., Rafii, S., et al. 2010. Sept4/ARTS is required for stem cell apoptosis and tumor suppression. *Genes Dev.* 24:2282–93. doi: 10.1101/gad.1970110
5. Elhasid, R., Sahar, D., Merling, A., Zivony, Y., Rotem, A., Ben-Arush, M., et al. 2004. The mitochondrial pro-apoptotic ARTS protein is lost in the majority

- of Acute Lymphoblastic Leukemia patients. *Oncogene* 23:5468–7. doi: 10.1038/sj.onc.1207725
6. Mamriev, D., Abbas, R., Klinger, F. M., Kagan, J. K. N., Weidenfeld, K., Sheppard, D., et al. 2020. A small-molecule ARTS mimetic promotes apoptosis through degradation of both XIAP and Bcl-2. *Cell Death Dis.* 11:483. doi: 10.1038/s41419-020-2670-2

פורסם אונליין: 24 באוגוסט 2021

נערך על ידי: Idan Segev, Hebrew University of Jerusalem, Israel

ציטוט: Larisch S (2021) אומנות המוות למען החיים: כיצד מאלצים תאי סרטן להתאבד? *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2021.633011-he

תורגם והותאם:

Larisch S (2021) The “ARTS” of Cell Death in Service of Life: How Do We Force Cancer Cells to Commit Suicide? *Front. Young Minds* 9:633011. doi: 10.3389/frym.2021.633011

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

COPYRIGHT © 2021 © 2021 Larisch. 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

15-13 גיל: DAVID BEN-GURION EDUCATION CAMPUS HEFER VALLEY

אנו תלמידי כיתות ח'ט', הלומדים בכיתת העתודה המדעית טכנולוגית בכפר מונש.

הכותבת

SARIT LARISCH

פרופסור לביולוגיה מולקולרית ומחקר סרטן באוניברסיטת חיפה. אוהבת מאוד את המקצוע שבחרתי, להקשיב למוזיקה (רוק, פרוגרסיב רוק, אלטרנטיבי, בלוז) וכל מה שעושה לי עור ברווז. צמחונית כמעט מלידה. מחוברת לחיות, בעיקר כאלה שאפשר להכניס הביתה – כלבים וחתולים. אני גם "תלעת ספרים" 😊, רק הלוואי והיה לי עוד זמן לקרוא. *saritlarisch@gmail.com; slarisch@univ.haifa.ac.il



Hebrew version provided by

מזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ע.ר.)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

