|  |  |
| --- | --- |
| **השנה** | **2001** |
| **התגלית** | אושרה התרופה גליבק (Gleevec)לטיפול בחולי לוקמיה |
| **החוקרים המעורבים** | פרופ' אלכס לויצקי |
| **תמונת החוקרים** | פרופ' אלכס לויצקי[התמונה מאתר פרס אמת](http://www.emetprize.org/%D7%94%D7%96%D7%95%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%9F/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%90%D7%9C%D7%9B%D7%A1%D7%A0%D7%93%D7%A8-%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%A6%D7%A7%D7%99/) |
| **המוסד בו עובדים/עבדו החוקרים** | **האוניברסיטה העברית, המחלקה לביוכימיה, המכון למדעי החיים.** |
| **פרסים חשובים בהם זכו** | * פרס ישראל למדעי החיים לשנת תש"ן (1990) * פרס וולף ברפואה 2005   פרס א.מ.ת לשנת 2017 במדעי החיים. |
| **נושא בתכנית הלימודים שניתן לקשר את התגלית אליו** | **נושאי ליבה**  התא - מבנה ופעילות  **חילוף חומרים ושינויים אנרגטיים**  -חשיבות ה-ATP כמתווך בתהליכים צורכי אנרגיה כגון שינויים כימיים  -האנזימים כזרזים ביולוגיים, המאפשרים את קיומם של התהליכים בתא.  -פעולת האנזימים מושפעת מגורמים שונים, כמו מעכבים.  **מ-DNA לחלבון**  -ביטוי החומר התורשתי נעשה בדרך כלל במסלול של: DNA 🡨 RNA 🡨 חלבון  - ביטוי גנים מבוקר על ידי אותות תוך תאיים וחוץ תאיים.  **מוטציות**  -מוטציה היא שינוי ברצף הבסיסים ב-DNA**.**  **נושא העמקה**:  בקרה על ביטוי גנים והנדסה גנטית  -אבחון גנטי של מחלות / פגמים תורשתיים נעשה על ידי זיהוי שינוי בקריוטיפ. |
| **"סיפורה של תגלית"** התגלית והעבודה המדעית של החוקרים | ב2001 אישר מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA)את השימוש בתרופה Imatinib (גליבק Gleevec) של חברת נוברטיס, שהמחקר הראשוני שהביא לפיתוחה נעשה במעבדתו של פרופ' אלכס לוויצקי באוניברסיטה העברית. תרופה זו היא אחת החלוצות בקרב טיפולים ביולוגיים מכווני מטרה. טיפול ביולוגי הוא טיפול שמכוון כנגד מסלול, חלבון, או קולטן ספציפי בתא המטרה, במקרה של גליבק תא סרטני.  טיפולים כנגד סרטן  מטרת הטיפול בחולה סרטן היא חיסול תאי הסרטן שבגופו, ללא פגיעה משמעותית בתאים התקינים. תרופות כימותרפיות וטיפול קרינתי, אשר פוגעים בתהליך חלוקת התאים פוגעים בעיקר בתאים סרטניים אשר מתחלקים בקצב גבוה ביחס לתאים בריאים, אבל גם תאים בריאים שעוברים חלוקה מהירה כמו: תאי רירית המעי, תאי מח העצם ותאי זקיקי השיער, נפגעים על ידי טיפולים אלה.   הכרת המנגנונים המולקולאריים שגורמים לתאים להיות סרטניים מאפשרת זיהוי מטרות לטיפול, כגון חלבונים שמבוטאים ביתר או פעילים ביתר בתאים סרטניים. פגיעה במטרה כזאת עשויה להוות טיפול יעיל, מכוון כנגד התאים הסרטניים, עם פגיעה מועטה בתאים התקינים ולכן מעט תופעות לוואי.  טירוזין קינאז כחלבון מטרה  באופן נורמלי, מסלולי העברת האותות בתאים מעבירים בעיקר מסרים מקולטנים  (receptors) שעל קרום התא, הנחשפים לגורמי גדילה (growth factors) ומרכיבים אחרים של הסביבה החוץ תאית. האותות מועברים מסביבת התא, דרך קרום התא לציטופלסמה ולגרעין התא ומשפיעים על חלוקת התא, ייצור חלבונים, פעילויות מטבוליות ולמעשה, כל תהליך המתרחש בתא.  חלק גדול ממרכיבי מערכת העברת האותות בתאים הן קינאזות, כלומר מולקולות שפעילותן הביוכימית היא זירחון, תוספת קבוצת זרחה המכילה אטום פוספאט לחלבונים אחרים. זרחון של חלבונים אלו משנה את המבנה המרחבי שלהם ואת יכולת הקישור שלהם לחלבונים אחרים וכך יכול להפעיל פעילות אנזימית, להפסיק אותה, לשלוח את החלבון לפירוק או לשנות את מיקומו בתוך התא. במקרים רבים, מולקולה שעוברת זרחון משופעלת, ובכך האות מועבר ומוגבר.  חלבונים רבים שמעבירים אותות להתרבות של תאים מופעלים באמצעות זירחון של חומצות אמינו מסוג טירוזין על גבי חלבוני המטרה, ונקראים "קינאזות של טירוזין". הפעילות של כל קינאזות הטירוזין תלויה ב-ATP הנקשר לקינאזות באתר ספציפי. לאחר קישור המצע של הקינאז לאתר אחר על גבי מולקולת הקינאז, מתרחש תהליך הזירחון של המצע. מולקולת ה-ATP תורמת את הפוספט שנקשר למצע בתהליך זה. מעכבי קינאזות הטירוזין שבשימוש כיום מתחרים עם ATP על קישור לאתר הפעיל של הקינאז וכך מונעים את תפקודו. מעכבים מסוג זה נקראים "מולקולות קטנות מעכבות קינאז של טירוזין"  . (small molecule tyrosine kinase inhibitors).  פיתוח של מעכבי טירוזין קינאז נעשה על ידי פרופ' אלכס לויצקי, שב–1988 פרסם את העבודה הראשונה, המוכיחה את קיומה של האפשרות לייצר מעכבים סלקטיביים לטירוזין קיאנז, המגיב לפקטור הגידול .EGF. בהמשך פרסם עבודות שבהן דווח בפעם הראשונה על מעכבים לכמה קינאזות מרכזיות, בהן גם זו שהובילה לפיתוח של גליבק.  הסיפור של גליבק  הפיתוח של גליבק (אימטיניב) התחיל עם הגילוי שקיימים שינויים במבנה הכרומוזומים של חולים בסוג מסוים של סרטן דם- לוקמיה, לוקמיה מיאלואידית כרוניתCML- . שוני זה נודע במהרה ככרומוזום פילדלפיה (Ph), וזוהה בכ- 95% מחולי CML. מאוחר יותר הבינו שמקטע מכרומוזום 22 עבר לכרומוזום 9 – תופעה שנקראת טרנסלוקציה וכך נותר כרומוזום פילדלפיה. רק שנים רבות מאוחר יותר גילו שכרומוזום פילדלפיה מייצר אנזים שמשחק תפקיד מרכזי בגדילה ובחלוקה בלתי תקינה של תאים. האנזים, שנוצר כתוצאה מאיחוי של שני גנים (Bcr-Abl) בנקודת החיבור בין שני הכרומוזומים מגביר את פעילות הטירוזין קינאז וגורם לשינוי בפקודות הגנטיות הרגילות של התא. האנזים הבלתי תקין שולח אותות דרך מספר מסלולים בתא, אשר מובילים לייצור עודף של תאי דם לבנים בגוף. התוצאה היא שבדם של חולה יש  פי 10-25 תאי דם לבנים מאצל אדם בריא.   חלבון זה תורם באופן משמעותי להתרבות תאי הלוקמיה הזאת, ולכן עיכובו מביא לעיכוב התרבות תאי הלוקמיה, ותורם משמעותית לשיפור הריפוי של הלוקמיה.  מנגנון הפעולה של גליבק הינו למעשה קישור לאתר שאליו אמורה להקשר מולקולת ה ATP ובאמצעות חסימה זו מונעת את כל שרשרת העברת האותות לגרעין שגורמות להתרבות התאים. גליבק נקשרת בצורה ייחודית לכיס הקישור של ה- ATP בחלבון  Bcr-Abl  ובאמצעות היקשרות לאתר פעיל זה, גליבק מפסיקה את המשך שרשרת העברת האותות וגורמת להפסקת ההתרבות של התאים הסרטניים ולאפופטוזיס (מות התאים).  מנגנון הפעולה של הגליבק כולל את חסימת הפעילות של החלבון Bcr-Ab כטירוזין קינאז המהווה את השלב התוך-תאי הראשון בשרשרת העברת האותות, ואחראי על זירחון חלבונים הנמצאים בסביבתו. החסימה נעשית על ידי קישור תחרותי לאתר קישור ה- ATPבחלבון, ובכך נמנע הזירחון של החלבון החיוני להתרבותו של התא הסרטני. הגליבק מכונה מעכב טירוזין קינאז.  גליבק היה מעכב הטירוזין קינאז הראשון שהוכנס לשימוש קליני. מחקרים קליניים הדגימו יעילות מרשימה שלו, ברוב אם לא כל החולים, ותופעות לוואי מינימליות.  השימוש בגליבק כטיפול ל-CML הוא דוגמה מרשימה ליעילותם הקלינית של מעכבי טירוזין קינאזות. עם זאת, דוגמה זאת היא יוצאת מהכלל מכמה בחינות. ראשית, מדובר על מחלה התלויה במולקולה יחידה (Bcr-Abl). כאשר מולקולה זאת מבוטאת ביתר, היא הופכת את התאים המבטאים אותה לסרטניים. מולקולה זאת מתבטאת כאמור ב-95 אחוז ממקרי CML ואינה מתבטאת כלל בתאים נורמליים. כמו כן, בשלב מוקדם של הגידול, כנראה שזאת האבנורמליות הגנטית היחידה בתאי הסרטן. שילוב זה של תנאים הוא נדיר ביותר.   רוב הגידולים הסרטניים אינם תלויים באופן מוחלט בחלבון אבנורמלי יחיד, אלא נוצרים עקב פעילות לא תקינה של מספר מסלולי העברת אותות שונים.  בהמשך המחקר נתגלה שגליבק מעכב חלבונים נוספים שחיוניים להתפתחות סוגים אחרים של גידולים: גידולים סרטניים במצב מתקדם של [רקמת החיבור של מערכת העיכול (GIST)](http://www.cancer.org.il/template/default.aspx?PageId=5803) וסוג נדיר של גידול ברקמות רכות הנקרא דרמטופיברוסרקומה (DFSP).  הגליבק ידועה ביעילותה, אך סובלת מהתפתחות עמידות מהירה יחסית.  עקב משטרי הנתינה התכופים. פרופסור לויצקי עוסק בפיתוח מעכבים נוספים של טירוזין קינאזות לטיפול במחלות סרטניות ומחלות אחרות. |
| **פעילויות לתלמידים, כתבות וסרטונים** | סרטון ובו [ראיון עם פרופ' לויצקי](https://www.youtube.com/watch?v=I7G2llS1jnw) באנגלית (2014) על עבודתו המדעית לרגל זכייתו בפרס Wachter.  [סרטון ובו ראיון עם אלכס לויצקי לרגל זכייתו בפרס אמת](https://www.youtube.com/watch?v=uHOkx2Xj8_E) (2017)  [סרטון שמראה את מנגנון הפעולה של גליבק](https://www.youtube.com/watch?v=r8Bor01WGro), הסרטון באנגלית.  [סרטו שמסביר איך נוצר כרומוזום פילדלפיה שגורם ל CML ואת השפעת גליבק על המחלה](https://www.youtube.com/watch?v=maqL26dJ0vM), הסרטון באנגלית. |
| **מקורות מידע** | [המלחמה בסרטן - תחילתו של הקץ או קץ ההתחלה](https://www.youtube.com/watch?v=b9h5lZYOpMs)? (2006) פרופ' אלכסנדר לוויצקי – סרטון הרצאה באוניברסיטה העברית בירושלים (ההרצאה מתחילה מהדקה ה-11.45)  [מעכבי קינאזות טירוזין – פריצת דרך בטיפול בסרטן](http://www.themedical.co.il/Article.aspx?f=12&s=2&id=1007) (2008), ד"ר יאיר בר באתר הרופאים בישראל. מעכבי קינאזות טירוזין לא מהווים עדיין את תרופת הקסם המיוחלת שתפתור את המין האנושי מקללת מחלת הסרטן. עם זאת, תרופות אלו משפרות משמעותית את הטיפול במספר גידולי סרטן.  [לוקמיה מיאלואידית כרונית CML)) מדריך לחולים ולבני משפחתם](http://www.cancerinfo-davidoff.co.il/vault/CML.pdf) (2016) עמותת חולי CML  [על ההיסטוריה ומנגנון הפעולה של תרופת הגליבק-אימנטיב](http://cml.org.il/%D7%AA%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%AA-%D7%94%D7%92%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%A7-%D7%90%D7%99%D7%9E%D7%98%D7%99%D7%A0%D7%99%D7%91/) (2018) באתר הבית של חולי CML בישראל.  [הסיפור של גליבק](https://gist.org.il/%D7%94%D7%A1%D7%99%D7%A4%D7%95%D7%A8-%D7%A9%D7%9C-glivec/)  באתר העמותה לחולי גיסט |