

המרוץ לביליון: שתזור עץ שושלת התאים האנושית

יום רביעי, 16 בפברואר

מרצה: פרופ' אהוד שפירא מהמחלקה לכימיה ביולוגית, הפקולטה לביוכימיה, מכון ויצמן

שאלת המחקר שאנו עוסקים בה שואלת מה ההיסטוריה. מה ההיסטוריה של החלוקה הזו. עכשיו, המדע יודע היום את היסטוריית החלוקה מהתא הראשון עד ליצור בוגר עבור אורגניזם אחד בלבד. האורגניזם הזה הוא תולעת שקוראים לה *C. elegans*. יש מה שנקרא מודל אורגניזם, או יצורי מודל. הביולוגים, בתהליך של קונצנזוס, יבדקו יצורים ברמה שונה של סיבוך, כך שכל הביולוגים שיתמקדו ברמת סיבוך כזו או אחרת יעשירו את המחקר של השני. זהו האורגניזם הפשוט ביותר, הרב תאי הפשוט ביותר שחוקרים אותו כדי להבהיר את תהליכי ההתפתחות. באמת ההישג של להבין מה התהליך מהתא הראשון עד היצור הבוגר, תהליך החלוקה, ידוע נכון להיום אך ורק באורגניזם הזה. ב- *C. elegans* יש אלף תאים פחות או יותר, ואפשר לתאר את התהליך מהביצית המופרית עד היצור השלם בצורה גרפית. מה שנקרא כמו עץ הפוך. מי שראה בעבר עצי משפחה, לפעמים מציירים אותם ככה. האב או האם במקום העליון המכובד והבנים והבנות יותר למטה. כך מציירים גם עצי שושלת של אורגניזם. אנו רואים למעלה את המתג הקטן הזה שמייצג את הביצית המופרית והעלים של העץ, המקומות הנמוכים יותר מתארים את אוסף התאים הנוכחי של אורגניזם בוגר. מסתבר, כמה שהמדע חקר, שכל ה- *C. elegans* הנורמאליות, הבריאות, ... באותן צורה. כולן מתחילות, תהליך החלוקה הוא לפי מה שמתואר בדף הזה, בצירוף הזה. עכשיו, איך המדע גילה את הצירוף הזה? בזכות שתי תכונות. קודם כל ה- *C. elegans* לוקח לה 36 שעות להפוך מביצית מופרית לתולעת בוגרת. אז עבור כל התהליך הזה לא צריך לחכות הרבה זמן. בנוסף ה- *C. elegans* היא שקופה. אפשר להסתכל במיקרוסקופ ולראות כל אחד מהתאים שלה. המדענים עשו סרט שצילם את ה- *C. elegans*. צילם הרבה תולעים במשך כל התהליך הזה. בעבודה מאוד סזיפית וקשה פשוט ניתוחו את הסרט הזה, תא אחרי תא, איזה תא עושה מה והתוצאה של התהליך הזה היה העץ שאנו רואים פה. כמו שאתם מנחשים הסרט הזה לא זכה באוסקר, אך לעומת זאת זכה בפרס נובל שיש כאלו שחושבים שזה לא פחות חשוב, ובאמת המדענים שגילו, חקרו את תהליכי ההתפתחות זכו בפרס נובל. אחד שמו סידני ברנר ויש סיכוי סביר שיבוא בשנה הקרובה לביקור בארץ. הצירוף הזה ציירו אותו על נייר ויש לו תכונות מסויימות גרפיות, אך בעיקרו הוא מייצג אובייקט מתמטי. זו נק' מאוד חשובה וכיוון שיש לי בהרצאה טיפה יותר זמן מבהרצאה מדעית רגילה, וכיוון שהנושא פילוסופי עמוק, אני רוצה להקדיש כמה דקות על הקשר בין מציאות למתמטיקה. קודם כל, אסביר באיזה מובן העץ הזה הוא אובייקט מתמטי, מבנה נתונים של .. המחשב. כל מי שלומד מדעי המחשב, בטוח לתואר ראשון, לומד תחום שנקרא מבנה נתונים. אחד מהמבנים הם עץ כמו שאנו רואים פה במצגת. הצירוף הוא ייצוג ויזואלי של אובייקט מתמטי מוגדר היטב. אני לא אכנס, רק אזכיר את המונחים הפורמליים אבל הם לא חיוניים להעברת כל ההרצאה. אני מעלה אותם כדי להדגיש ש... עץ מוגדר בכך שיש לו שורש, יש לו עצם שהוא השורש שלו. יש עלים לעץ שזה נקודות בעץ שלא יוצא מהן שום ענף. יש צמתים .. כל הנקודות בעץ שהן לא שורש ולא עלים ויש קשתות עם כיוון, לא סתם קשת אלא בעצם חץ, שמתחיל מהשורש והחצים מכוונים כולם לכיוון העלים. בנוסף, זה עץ .. אין עליו שום אינפורמציה חוץ מהמבנה שלו. בנוסף יש במדעי המחשב גם דבר שנקרא עצים עם תוויות שאפשר לתת לעלים, לצמתים או לחצים תוויות. במקרה שלנו מה שיש לנו לא רואים פה בצירוף, אך הביולוגים שיצרו את העץ גם כתבו תוויות לכל תא איזה סוג הוא מבחינת מאפייניו הביולוגיים. עץ זה מבנה קצת מורכב. מבנה אולי יותר פשוט שכולנו מכירים קוראים לו גם מחרוזת. זה פשוט שורה של אותיות. אז כל מסמך שמאוחסן במחשב הוא מאוחסן כמחרוזת. כל ספר, כל מסמך. זה פשוט רצף של אותיות או סימנים כשיש את

הסימן הראשון והאחרון ויש סדר לסימנים. זה מבנה נתונים שכולם יכולים להבין. מבנה יותר מסובך זה מערכים או טבלאות, זה מבנה נתונים מוכר גם כן במחשב, ועצים זה מבנה נתונים קצת יותר מורכב. עכשיו, מה הקשר בין עצים לבין המציאות? ובכן, לכל תולעת *C. elegans* מסוימת שנולדה, מרגע שנוצרה ועד שהגיעה לחייה הבוגרים, יש היסטוריה. ההיסטוריה אחת ואפשר להגיד עליה דברים אמיתיים או שקריים אבל יש לה קיום אובייקטיבי. אם אנחנו מאמינים בזה שיש היסטוריה ומציאות אובייקטיבית אז את אותה היסטוריה אפשר לתאר בצורה שקרית או אמיתית בצורה מתמטית באמצעות העץ הזה. יש עץ שמתאר נכונה ועץ שמתאר לא נכון. העצים האלו יש להם קשר למציאות. הם מתארים אספקט אבסטרקטי, לא מתארים את כל מה שעבר על התולעת בימי חייה ולכל תולעת יש מאפיינים ביוכימיים נבדלים מתא לתא שלא מובאים כאן, אך העץ יכול לתאר אותם בצורה אמיתית או שקרית. באותו מובן לכל אחד מאתנו, במובן האובייקטיבי הזה, יש עץ שמתאר את ההיסטוריה של כל אחד ואחד מאתנו, מהביצית המופרית ועד היום. העץ הזה קיים במובן האבסטרקטי שגם העץ של *C. elegans* קיים. .. מן הסתם גם יודע את העץ של כל אחד מאתנו כי יש לו קיום אובייקטיבי. יש עץ שמתאר נכון את ההיסטוריה ועץ שלא. במחקר שלנו אני רוצה לפתח כלים ולהבין את אותו העץ של שושלת התאים האנושית. בדרך אנו עושים גם דברים יותר קלים אך זו המטרה הרחבה. בואו ננסה להבין קצת מה ההיקף של המשימה הזאת. אז דברנו על *C. elegans* שיש לה אלף תאים. עכבר שנולד שוקל גרמים בודדים אך ברגע שהוא נולד יש לו כבר ביליון תאים. אז המשימה קצת יותר קשה ומורכבת מאשר במקרה של התולעת. ... העכבר מרגע שנוצר ואז נולד זו משימה בסדר גודל אחר. עוד שתי בעיות שצריך לקחת בחשבון הן שקודם כל העכבר לא שקוף והוא נוצר במקום חשוך ואפל שאי אפשר לקחת שם סרט בכלים שהשתמשנו ב- *C. elegans*. אז צריך כלים אחרים. אי אפשר להשתמש בשיטה של *C. elegans* בשביל להבין איך העכבר נוצר מסיבות שונות. נעבור לבני אדם. לנו יש, לאדם בוגר יש פחות או יותר. זו הערכה גסה. נגיד שאנו שוקלים מאה קילו. יש כאלה שזכו ושוקלים פחות. יש בערך מאה טריליון תאים. אז זה המספר שהמדע מתמודד איתו. זה המספר שצריך להתמודד איתו אם רוצים להבין את המבנה. למה בכלל לנסות לחשוב על משימה כל כך מופרכת וגרנדיוזית שאין סיכוי שנגלה אותה בימי חיינו? קודם כל המדע התקדם תמיד על ידי כך שאנשים ניסו לעשות דברים מופרכים. גם פרויקט הגנום האנושי שרבים מהקהל שמעו עליו, שגילה את רצף האותיות שמהוות את הקוד של הגנום האנושי שמכיל 3 מיליארד אותיות. זה בעצם מחרוזת במונחים של מדעי המחשב. על ידי מחרוזת של אותיות, ה... מורכב מ- 4 אותיות והסמלים שמייצגים אותה ופרויקט הגנום האנושי ניסה לזהות את הרצף הזה, ... בין שלושה מיליארד האותיות האלה וכשהתחילו את הפרויקט הזה באמת כל מי שהיה מעורב בו ידע שזה פרויקט שבהינתן הטכנולוגיה שהיתה כשהתחילו את הפרויקט לא היה סיכוי להשלים אותו. דיברו על עשר שנים, דיברו על תקציב של כמה מיליונים. לא היה סיכוי להשלים אותו בתקציב זה אך בכל זאת מדענים התחילו וניסו. הטכנולוגיה התקדמה ולקראת סיום הפרויקט, בשלוש השנים האחרונות שלו, באמת הצליחו לסיים אותו. אני לא זוכר בדיוק אבל בערך עשר שנים, אולי טיפה יותר. והצליחו לשחזר, לפענח את רצף הגנום האנושי. הפרויקט הסתיים, אף אחד לא נח על שמריו ובעצם הטכנולוגיה הזו המשיכה לרוץ עוד, ועוד זאת בעצם אפשר לומר, מי שמכיר את. אני עובר לעברית אז אני ... בכל השמות. חוק מור. מי שמכיר את חוק מור שאומר שכל 18 חודש הטכנולוגיה תייצר... לשניים. כמעט שני עשורים אם לא יותר. חוק מור מתקיים בתחום ה... של ד.נ.א בצורה יותר קיצונית. לדעתי זה מכפיל כל 12 חודש אם לא יותר. יכולת הרצוף של גנומים הולכת ומשתפרת. אם זה לא קרה עד היום זה יקרה תוך שנה שנתיים שיהיה אפשר לרצף את הגנום של בן אדם תוך כמה ימים. זה לא קשור לנושא ההרצאה אך הכיוון של רפואה מותאמת אישית מתכוון להסתמך על האפשרות שכל אחד יוכל ללכת לקופ"ח, יהיה לו כרטיס זהב פלוס, ביטוח משהו, לרצף את הגנום שלו. מן הסתם עד שזה יגיע לארץ זה .. פחות ועל סמך האינפורמציה הזו אפשר להתאים לו יותר טוב את התרופות והטיפולים. מה שדרש כמה מיליארדים ועשר שנים לפני חמש עשרה שנה, מתי שהתחילו את פרויקט הגנום האנושי אז היום ייקח כמה ימים ו... דולר. יכול להיות שעוד

עשור או שניים הפרויקט שלנו לא יהיה מופרך ... כולל התפתחות של רצפים ...

יש המון רעיונות מופרכים שלא שווה לנסות להשקיע בהם מאמץ. למה כן כדאי להשקיע מאמץ בתחום הזה? הסיבה לכך היא תהליך, אני הולך ונחשף לסיבות האלה במהלך השנים האחרונות. לפני שבע שנים כשהתחלנו את הפרויקט וככל שעובר הזמן אני באמת .. כפי שנאמר אני לא ביולוג בהשכלתי אז תמיד יש מקום ללמוד עוד ולדעת עוד. מה שאני לומד וממשיך ללמוד בכל השנים האלה שהמון בעיות מרכזיות בביולוגיה של מערכות, של התפתחות, של מחלות, תחום תחום, כמעט בכל אחד מהתחומים השאלות החמות שמתווכחים עליהם וכותבים מכתבים, והבעיות הכי מרכזיות בכל אחד מהתחומים האלה הם בהרבה מאוד מקרים שאלות על המבנה והדינמיקה של מבנה עץ השושלת האנושי. המונחים האלו לא שגורים עדיין כיוון שהתחום מחקר שאני מדבר עליו הוא עדיין חדש יחסית ולא במיינסטרים, אבל הם משתמשים בשפה אחרת. בהתפתחות הסרטן, או מה קורה לתאי בטא בסכרת. כל אחד מדבר על הבעיות שמטרידות אותו, אך אם לוקחים צעד אחורה רואים שהם מדברים על מבנה ודינמיקת התפתחות. בחקר הסרטן, ליפסון חוץ מלהילחם בויאטנם הכריז גם מלחמה על הסרטן. הוא אמר בזמנו, עד כמה שאני זוכר, תוך 10 שנים נשקיע כך וכך מיליארדים ונביס את הסרטן. זו הייתה אחת ההכרזות שלו. אחרי שקנדי הגיע לירח הוא רצה להביס את הסרטן. קנדי הגיע והוא לא. מאז עברו כמה עשורים ונשפכו הרבה עשרות מיליארדים יורו/שקלים בחקר הסרטן, ועדיין אפשר לומר שהיו המון התפתחויות ותובנות ושיפורים וכו'. אך בגדול אין פריצת דרך בחקר הסרטן במובן הזה שאנו חולים בסרטן. אחת הסיבות שאנו ... בחקר הסרטן היא שאין תשובות עדיין לחלק מהשאלות. שאלות פשוטות שאפשר להבין. רק את התשובות לא יודעים. אני אתן כמה דוגמאות. דוגמא אחת מורכבת וכואבת זה שהטיפול הראשון שמישהו שיש לו סרטן מקבל זה הקרנות. כימותרפיה לצורך העניין. למה נותנים? כי סרטן, המחלה עצמה, היא כמובן תקלה בתהליך התפתחות עץ שושלת התאים של האדם. תאים מתחילים להתחלק ולהתפתח למרות שהם לא אמורים וזה בעצם סרטן. סרטן נגרם מזה שתאים שלא אמורים להתחלק מתחלקים בצורה לא מבוקרת. מה הכימותרפיה עושה? היא הורגת תאים שמתחלקים מהר. התרופה הראשונה שנותנים לסרטן זה מנסים להרוג את התאים שמתחלקים מהר בתקווה שימותו. יש תופעת לוואי שמאבדים את השיער וכו'. הכימותרפיה לא סלקטיבית. היא הורגת את כל התאים שמתחלקים מהר. יש סוגי סרטן, בלוקמיה למשל בלמעלה מחמישים אחוז מהחולים הסרטן חוזר אח"כ. למה הוא חוזר? אפשר לתת בקירוב ראשון 2 תשובות. תשובה אחת, הכימותרפיה לא עובדת מספיק טוב. יש מיליארדי תאים שמתחלקים. היא הרגה 99.9% מהתאים שמתחלקים או יותר ונותרו כמה בודדים שהצליחו להתחמק והמשיכו להתחלק והסרטן חוזר. אם זו התשובה זה אומר שצריך לתת כימותרפיה יותר חזקה פי שניים, עשר, יותר אגרסיבית ולהרוג את כל התאים שמתחלקים. זו אפשרות אחת. אפשרות אחרת שהסרטן חוזר כי יש תאים שמסתובבים בצד, מתחלקים, יושבים ומגרדים את הראש ואחרי שהכימותרפיה מסתיימת הם עושים את הסרטן מחדש. קודם כל השאלה האם זה מקרה א' או ב' זו שאלה על המבנה והדינמיקה. למה? כי אם המבנה של העץ הוא כזה, רואים פה תאים לפני ואחרי כימותרפיה. אם עץ השושלת נראה לפני ואחרי כך זה אומר שהיו תאי סרטן רגילים שהתחמקו והמשיכו להתחלק. אך אם המבנה של העץ הוא כזה ברור למי שמסתכל שהתאים שיצרו את הסרטן אחרי הכימותרפיה, שגרמו לחזרת המחלה, לא קשורים לתאים של הסרטן הראשון. יכול להיות שהכימותרפיה הרגה את כולם אך לא פתרה את הבעיה כי יש עוד תאים שאולי לא מתחלקים באותו קצב. השאלה המרכזית בחקר הסרטן מה גורם לחזרת המחלה היא שאלה על מבנה עץ השושלת האנושית. זה קודם כל. כמובן שאם התשובה היא א' או ב' יש לה השלכות אדירות על הטיפול. אם זה מקרה א' צריך כימותרפיה יותר חזקה ואם זה מקרה ב' צריך להרוג את התאים שאנו לא יודעים מהם ומה הם עושים או לפחות למנוע מהם לפרוץ בסרטן חדש. אם היינו יכולים לדעת את עץ מבנה שושלת התאים האנושית היה לנו תשובה לשאלה מרכזית מכריעה בחקר הסרטן שיש לה אימפקט מידי באיזה טיפול נותנים. אפשר לעבור תחום תחום ולראות מה השאלות המרכזיות שם ואני אתן כמה דוגמאות. רק אני לא רואה שעון אז אני אקח את השעון שלי. אפשר לעבור תחום

תחום ולראות שהשאלות המרכזיות בכל אחד מהתחומים הן שאלות על המבנה והדינמיקה של שושלת התאים האנושית. שוב שאלה נוספת שאגע בה בקצרה בחקר הסרטן – אילו תאים יכולים ליצור גרורות. האם אלו התאים של הגידול המקורי בלבד, האם אלו תאים של הגרורה שמתנתקים ממנה או שזה תאים במערכת הדם שמסתובבים ואנו לא רואים ויודעים מהם והם לא נראים כמו תאים סרטניים אך ברגע שהם שם הם מוציאים עוד ועוד גרורות. ברמה האינטואיטיבית הזו בלי להיות חוקר סרטן ברור לכל מי ששומע את השאלה ברור לו שיש לה משמעויות ... ותרפוטיות. אם נראה את העץ נראה האם תאים הם בניים של גרורה אחרת או שהם בלתי תלויים ותולדה של אוסף אחר של תאים בלי קשר בין גרורה אחת לשנייה למשל. או נוכל לראות האם הגרורות נוצרו מאוסף מסויים של תאים מהאמצע, הצד, או מבעלי תכונה מסויימת או ... המקורי יכול לייצר גרורות. ... כמובן שלשאלה יש משמעויות גם .. וגם רפואיות. אם היינו יכולים להסתכל על עץ שושלת התאים של אותו חולה היינו ישר יודעים את התשובה. דוגמא אחרת זה סכרת. כפי שידוע, המחלה הזו נגרמת מכך שתאים שמייצרים אינסולין מפסיקים לייצר. תאים אלו נקראים תאי בטא. אחד הכיוונים שמנסים אותם ברפואה היום זה טיפול רנגנטיבי שמשחזר את תאי הבטא, לגרום להיווצרות תאי בטא חדשים בחולי סכרת. השאלה המרכזית בחקר ה... זה חקר סוכרת, זה האם תאי בטא יודעים להתחדש. יש 2 אפשרויות. אפשרות אחת שבנאדם נולד עם לבלב עם אוסף קבוע של תאי בטא ... ומאז התאים האלו לא נחלקים או נפגעים כמו בסכרת 1 למשל, אז אין סיכוי להיווצרות תאים חדשים וזהו. אפשרות אחרת שיש תאי התחדשות איטית בבנאדם בוגר נורמאלי, ואם היינו יודעים שיש כזו התחדשות אולי היינו יכולים לגרום לה לקרות אצל חולים. אבל השאלה הבסיסית האם תאי בטא מתחדשים באדם או לא, השאלה המרכזית בחולי סכרת, אין לה תשובה. במקרה של הלב, אם תאי בטא מתחדשים אצל אדם בוגר נורמאלי נראה שככל שהאדם יותר מבוגר תאי הבטא שלו יותר עמוקים בעץ. אם נוכל לקחת תמונות סטילס של אדם בגילאים שונים נוכל לראות שתאי הבטא עמוקים יותר ככל שאנשים יותר מבוגרים. זה נותן אינדיקציה שאכן יש תהליך התחדשות טבעי של תאי לבלב אצל אנשים נורמאליים ואז לומר אוקי, בוא נחקור את זה וננסה לגרום לזה לקרות אצל אנשים חולים. כך שאם התהליך לא קורה אצל אנשים נורמאליים הסיכוי לגרום לו לקרות באנשים חולים מאוד קלוש. אותה שאלה אנלוגית קיימת בחקר הפוריות. נשים יולדות עם אוסף קבוע של ביציות שהולכות ופוחתות עם הגיל וזהו. אבל יש גם כאלה שמערערים על ה... שאומרים שביציות יכולות להיווצר גם אצל אישה, או במקרה של .. אצל נקבה בוגרת ויש לזה משמעויות כמובן, חברתיות וכו'. גם השאלה הזו היא שאלה על מבנה עץ שושלת התאים של השחלות ויכולים לענות עליה באותה צורה וכו'. אז זה רק להסביר למה ממש כדאי להשקיע את המאמץ בשאלה איך, בשאלה מה מבנה עץ שושלת התאים האנושית. מה הסיכוי שלנו בכלל לענות על שאלה כזו קשה וגדולה? הסיכוי נובע מאיזושהי תובנה שהייתה לנו בזמן המחקר שבעצם עץ שושלת התאים של כל אחד מאתנו, אותו עץ שכל אל כל יודע יודע גם אותו, העץ שמשקף את ההיסטוריה של כל אחד מאתנו בעצם מקודד בגוף שלנו. הוא קיים לא רק במובן ההיסטורי, אלא מקודד ברגע זה בגוף של כל אחד מאתנו ובאורגניזם אחרים. הצורה המדויקת שהוא מקודד נובעת מהסיבה הבאה. זו נקודה מרכזית שאני רוצה להסביר לאט. כפי שאמרתי, לכל אחד ואחד מאתנו יש גנום שמכיל 3 מיליארד אותיות. הגנום הזה היה בביצית שלנו ותהליך חלוקת התאים מועתק לכל אחד מהתאים בגוף שלנו. אם יש לנו מאה טריליון תאים בגוף אז יש... הדוגמה, תפתחו כל ספר ביולוגיה, אומרת שהדוגמא בכל אחד מאתנו זהה. אם מסתכלים יותר לעומק רואים שזה לא בדיוק ככה, ולמה? כי תהליך ההעתקה של הגנום שקורה כשתא מתחלק לשניים אכן מתבצע בצורה יוצאת דופן, אך בכל זאת כאשר הגנום מועתק יש טעויות. השאלה כמה טעויות יש בהתחלקות לשניים אין לה תשובות, אך ההערכות הן בין 50 טעויות, וההערכה שלי זה שזה לפחות מאות אם לא יותר. זה לא משנה הכמות המדויקת. גם חמישים מספיק טוב לצורך העניין שלנו. אם קורה טעות והתא מתחלק לשניים ופה יש חמישים טעויות ופה יש חמישים טעויות, כאשר התאים יתחלקו הם ימשיכו להעתיק את הטעויות הלאה והלאה. כך שבמסלול חלוקה של תא כל תא צבר כמה עשרות טעויות ולכל תא יש אוסף טעויות ייחודי שמאפיין

את מסלול החלוקה שהוא עבר. .. באופן מקרי, אקראי. לכן בעצם כל אחד מהתאים בגופנו יש לו את אותו גנום. בגדול זה נכון. אבל עם אוסף ייחודי של טעויות בהיסטוריה של התא הזה. נקודה שנייה שאם התא עבר כמה עשרות חלוקות והתחלק עוד חלוקה אחת או בחלוקה זו נוצרו 50 טעויות חדשות בשני תאי הבת שלו שבכל אחד מהם יש טעויות ייחודיות אך המון טעויות משותפות, כי כל הטעויות שקרו עד אז משותפות לשני תאי הבת. לכן אם ניקח את, נקרא לאוסף הטעויות שכל תא צבר, נקרא לו החתימה הגנטית של התא הזה, אז חתימה גנטית של שני תאים מאוד קרובים בעץ דומות, ותאים רחוקות החתימה הגנטית שלהם רחוקה יותר. העץ מקודד בגופנו. אם ניקח את הד.נ.א של כל 3 מיליארד התאים בגופנו, החתימה הגנטית של 2 תאים, אוסף הטעויות של 2 תאים יהיו מאוד קרובות אם הם קרובים בעץ והפך. המאמר הראשון שעשינו בתחום הזה לפני כמה שנים בשיתוף עם פרופ' פייגה, ראש המחלקה שלי, מדעי המחשב, שראה שיש מספיק אינפורמציה בטעויות האלה שמספיק דומות ומספיק שונות בשביל לשחזר בצורה מאוד מדויקת את עץ החיים האנושי של כל אחד מאתנו. זו היתה הטענה המרכזית. שוב, עוד טענה היפותטית. לו היינו יודעים את כל התאים בגוף בכל ייצור יש מספיק אינפורמציה לשחזור העץ. עוד נקודה מאוד חשובה. כיוון ששחזור עץ שושלת התאים ממוטציות שקורות בגוף זה תהליך שהוא לא פולשני, כן, הוא יכול להיות אחרי המוות או שהוא יכול להיות מדגימות שנעשו, אולי אני אסביר איך בשיטות אחרות עושים את זה. למשל בעכברים פולשים אל העכבר ומסמנים תא מסויים בחומר רדיואקטיבי או פלורסנטי, ואחרי כמה זמן מנתחים אילו תאים נצבעו. אנו יכולים לשחזר ולא צריכים לפלוש ליצור. יכולים לשחזר בדיעבד בצורה רטרוספקטיבית. לכן השיטה הזו אידיאלית לחקר שושלת התאים האנושית, בניגוד לעכברים שאפשר במגבלות אתיות לעשות בהם ניסויים, וסוג ניסויים פולשניים אלה לא נעשה בבני אדם. הבסיס לכל הפרויקט שלנו הוא לאסוף את האינפורמציה הגנטית מהתאים בשביל לשחזר את העץ. נשאלתי האם אני מצפה למצוא הבדלים גדולים בד.נ.א., בכל חלוקה יש 50 שינויים – תשובתי: יש לנו מאה טריליון תאים בגוף ונגיד שאדם תרם את גופו למדע. אפשר לחקור את כל התאים של הגוף ומבחינה תיאורטית אפשר לרצף כל אחד מהתאים בגוף, לקבל את הד.נ.א והוכחנו מתמטית שיש לנו מספיק אינפורמציה. בעיה טכנית שבעלויות של היום זה יעלה מאה אלף טריליון דולר וזה גם מכון ויצמן לא יכול להרשות לעצמו מחקר כזה. הגישה הפשטנית של בוא ניקח את כל התאים או רבים מהם ונרצף את עץ השושלת ... היא נכון להיום לא פרקטית. כשהתחלנו היא הייתה יותר רחוקה מלהיות פרקטית ולכן פיתחנו מערכת שלא מסתכלת על כל הגנום אלא נקראים מסיבות היסטוריות מיקרו... שזה 'רצפים חוזרים קצרים'. זה אזורים בגנום למשל שהאות A חוזרת בה הרבה פעמים, או הזוגות AD חוזרים בה הרבה פעמים. בגנום האנושי וגם בזה של עכבר יש מיליון וחצי רצפים כאלה של חזרות של קטעים קצרים של שתיים – שלוש אותיות. זה אמנם באזור האחוז מהגנום האנושי פחות או יותר אם אני זוכר נכון. לא יותר. אבל שוב באותו מאמר הראנו שאפילו בהינתן מה שמאפיין את התאים האלה שהם עוברים מוטציות בקצב מאוד מהיר. הם מאוד לא יציבים בגנום וכשתא מתחלק יש סיכוי ש... בגנום יעברו מוטציה, יארכו או יתקצרו. מוסף או מוחסר AD וזה נובע בתקלות בהתחברות והפרדות של הד.נ.א. כשהוא מתחבר בחזרה הוא מתבלבל. .. לולאה קטנה שמקצרת את אחד הגדילים ואז באחד הגדילים מוסף או מוחסר .. התקין של החזרה הזו. מה שראינו שעל סמך קצב המוטציות הידוע אפילו ... התאים שיש מספיקים לשחזר את העץ. מה שעשינו, אמרנו בואו לא ניקח מאה מיליון, ניקח מאה ומשהו אתרים כאלה ונסה להפיק אותם מתא בודד. כשהפרויקט התחיל עוד לא היה כלים להפיק ... מתא בודד בצורה בודדה. היה צריך לקחת ... ולהפיק ד.נ.א ולהניח ש... משקף את התא הבודד שלקחנו. לקחו את התא ובדקו אם חלה התקצרות או התארכות, והשתמשנו בשיטות קלסיות של גנטיקה שמשמשים בהם בשחזור עצי שושלת של אורגניזמים, של עץ החיים או את הקשר בין אוכלוסיות שונות אנושיות. זה כיוון מתמטי מוכר, ידוע, יציב ומפותח עם הרבה כלים ושיטות מתמטיות לשחזור עצי שושלת על סמך אינפורמציה גנטית. עד היום שאנו התחלנו להשתמש בשיטה הזו השתמשו בו לחקר מינים, אוכלוסיות, משפחות, אורגניזמים אבל לא לחקר תאים בודדים, אך מסתבר שאותם כלים מתמטיים אפשר היה

לקחת אותם ולהפעיל אותם עם קצת התאמות לחקר התאים הבודדים, וזה בעצם השיטה שפיתחנו, והשתמשנו בכלים של אוטומציה שיש לנו במעבדה, ופיתחנו כלים חשובים שבעצם ... את התאים ומצד שני אתה מקבל עץ שושלת. זה אחד המאמרים הראשונים שהתפרסמו בשימוש בשיטה הזו בנושא הסרטן. חוקרי סרטן מאמינים כבר הרבה מאוד זמן מסיבות טובות שסרטן מתחיל מתא בודד שהשתגע. מספיק אחד שהשתגע ואסף לעצמו תכונות מיוחדות והוא מסוגל לייצר סרטן שאחרי זה מתפתח. לא היו עדויות ישירות לאמונה הזו ואנו בכלי השחזור של שושלת תאים בעכבר נתנו את העדות הכי ישירה שניתנה עד אז לטענה הזו. לקחנו תאים מגידול ולא מגידול והמון קשיים ביוכימיים ואחרים. שחזרנו את עץ השושלת של העכבר וראינו שכל התאים של הגידול אפשר להסבירם כטעויות של המערכת או התהליך. כמעט כל תאי הגידול מקורם מתא בודד שרואים פה שנוצר כשהעכבר היה בן 3 חודשים והתאים שהם לא סרטניים... מאותו עץ. זו ההוכחה הכי טובה היום. יש עוד כמה תוצאות שהתפרסמו. לא אכנס לזה כל כך, אך רק שתראו שאנו יכולים לקבל עצים עם משמעות. שיש קשר בין הביולוגיה של התאים לעומק ומיקום התאים בעץ. בתאי מעי המדע יודע שתאים במעי מתחלקים מהר מאוד בהשוואה לשאר התאים. אנו רואים את זה פה ויש אינפורמציה נוספת. זה תוצאות בחקר תאי שריר, תאים שנקראים .. תאי גזע שנמצאים בשריר, וידוע שהם משמשים לשחזור שריר שנפגע. כאשר השריר נפגע הם בעצם מתגייסים ומייצרים סיבי שריר חדשים, אך לא ידוע מה הקשר ביניהם לסיבי שריר נורמאליים כי הם נראים אחרת. מה שהצלחנו להראות בניית תאים כאלה שבאמת הם קשורים קשר הדוק לתאים של השריר, ושהם מקובצים לפי שריר ולא באופן רנדומאלי, וכנראה נכנס אחד כזה לשריר ומתחלק בשריר. יש נקודה נוספת של תאי גזע בשריר שלא מייצרים תאי שריר ומה הקשר ביניהם לתאי ... וראינו שהם קרובי משפחה קרובים אך שונים, וגם כנראה שיש תא גזע בודד שמגיע לשריר ואז הוא מתחלק לשני סוגים, כזה שמייצר סיבים וכזה שאנו לא יודעים את תפקידו עדיין. יש תוצאות... בחולי סרטן בשיתוף עם ב"ח רמב"ם, חוקרים בב"ח רמב"ם והתוצאות שלנו – מה שרואים כאן, זה תוצאות ראשוניות שטרם התפרסמו, ויתכן שבחקירה יותר לעומק יתבררו כלא מספיק מבוססות, אך בפורום הזה אפשר לספר אותן. מה שאנו רואים שכנראה התרחיש הנכון לפחות בחלק מהחולים שבדקנו זה המקרה השני, כלומר שתאי הסרטן אחרי חזרת הסרטן יותר מקובצים לחדד מאשר בסרטן המקורי. תאי הסרטן המקורי מופיעים פה בשחור ותאי הסרטן שחזר אחרי הכימותרפיה בלבן. רואים פה קבוצת תאים לבנים שהם לא קשורים לתאים השחורים של הסרטן, וגם רואים פה בצד הזה שהם באופן משמעותי יותר רדודים מהתאים השחורים. מה שיש פה שהוא מעניין זה תיאוריה של תאי גזע סרטניים שאומרת שיש בסרטן אוסף מאוד מאוד קטן בחלקיק האחו של תאים שמסוגלים לייצר, שהם מאופיינים בזה שהם מסוגלים לייצר סרטן מחדש. זה קשור לשאלה שאמרתי קודם ובד"כ לא מתחלקים כל כך מהר. לשאלה למה אני קורא רדודים כוונתי יותר קרוב לשורש. עמוק זה רחוק מהשורש ורדוד זה קרוב לשורש. מה שעשינו עוד הפרדנו מכל האוסף של תאי הסרטן הרגילים של החולה שהתגלו בזמן האבחנה על סמך סימנים שהם יודעים או נטענו כסימנים של תאי גזע. הפרדנו את ה... שזה בערך יחס של אחד למיליון וגם לקחנו תאי גזע, ומה שאנו רואים בעץ הזה שתאי הגזע האפורים קרובים מאוד לתאים של הסרטן החדש. אוקי, הם גם רדודים יותר מתאים רגילים ועומקם דומה לעומק של הסרטן החדש, אך הם יותר עמוקים ויש לזה משמעות, ובנוסף הם מקובצים ביחד. זה נותן אינדיקציה שיש סיכוי טוב שהסרטן החדש נוצר מתאי גזע של הסרטן המקורי. ידוע שתאי גזע מתחלקים לאט ולכן לא נפגעים על ידי כימותרפיה, וזה חלקים של הפזל שאנו מנסים לפתח. אלו תאים... מתאי גזע זה אומר שהסרטן לא חזר מתאי גזע רגילים אלא מיוחדים שהם רדודים באופן מיוחד ושאנו יודעים את המאפיינים שלהם. זה על סמך מעט חולים ואולי המידע הזה יתעדכן בהמשך. אוקי, אני רק אולי אגיד שני מילים על המרוץ לביליון. מאיפה הגיע ביליון? הזכרתי את זה פעם אחת כשסיפרתי על עכבר שנולד. הכוונה, יש פרויקט אירופאי שעכשיו בהליכים של הקמה, שהאירופאים קוראים לו פרויקט ספינת הדגל, והם חיפשו הצעות לנושאים לפרויקט הזה, כאשר הכוונה שהפרויקט יערך עשר שנים בתקציב של עשרה מיליארד יורו וביקשו הצעות. אני הייתי לפני חצי שנה,

קצת יותר, באיזושהי סדנה שביקשו ממני לבוא להיות חלק מפאנל של אנשים שיעזרו לפתח קריטריונים איך לבחור את ההצעות האלה. אחרי שישבתי שם יומיים והשתעממתי חשבתי שהפרויקט שאנו עושים מתאים מבחינת חזון, אימפקט וכל מה שיכול להיות לפרויקט כזה של ספינת הדגל, והחלפתי צד מהוועדה המייעצת הזאת, ואמרתי שאני רוצה להגיש גם פרויקט, והתחלתי בתהליך ביוני האחרון של להקים ... בעיקר אירופאי אבל גם בינלאומי שמכיל אנשים שעוסקים גם במתמטיקה ומדעי המחשב, גם חישובים מתמטיים, גם הצד הביזימי, ביולוגי, של אבחון ואיסוף תאים, וגם בצד הביולוגי שרוצים לחקור שאלות ביולוגיות ספציפיות עם השיטה הזו. כל הספקטרום בחקר הסרטן, הלב, לב, כמעט מכל מערכת וכל איבר וכל מחלה מרכזית הצטרפו אלינו ביולוגים. התהליך הזה היה האמתי תהליך די מדהים מבחינתי באופן אישי. כמובן שכשהתחלתי אותו חששתי מהחוק והאימים, ולא הייתה לי את ההגנה של החוק נגד החרם, אבל בכל מקרה קצת לא ידעתי מה יקרה אם אני אעשה את זה... כזה גדול סביב הרעיון הזה וגם בתור אחד שהוא בכל זאת לא מהברנז'ה, לא מבלה יותר מידי בכנסים ביולוגיים, אלא איש מחשב, לא ידעתי איך הדבר הזה יקרום עור וגידים. בתהליך מאוד מדהים שבעזרת קולגות ישראלים במכון ובמקומות אחרים הצלחנו להגיע לטופ של הטופ – האנשים המובילים בכל אחד מהתחומים, במכתב קצר שמסביר את הרעיון והחזון של מה אנו רוצים לעשות הצלחנו לגייס סגל שאין שני לו. בסופו של דבר מי שהגיש את ההצעה היה צוות שכלל 156 מדענים מ-10 מדינות מהרבה מוסדות. כולל... באנגליה, האקדמיה הצרפתית למדעים, ההולנדית, השוודית. לקינוח הצטרפו אלינו מייקרוסופט, גוגל ו-IBM. זה המקרה הראשון בהיסטוריה לדעתי ששלושת החברות האלה חתומות על הצעת מחקר אחת, אך לצערנו זה לא הספיק לאירופאים ובדירוג הסופי של ההצעות דורגנו מספר שמונה כאשר היו שישה מקומות. זה המצב. ניסינו לערער וניסיונותינו לא צלחו אך אני מבין שיש ניסיון להפוך את הקערה על פיה. גם אם לא יצא מזה, גיבוש החזון והעובדה שכל כך הרבה אנשים התגייסו לזה הייתה .. בפני עצמה ואני מאמין שכך או כך המדע יתקדם לגילוי עץ שושלת החיים האנושית.

המנחה:

תודה רבה. זמן לשאלות. אולי ניתן חצי דקה.

ש: העץ שלנו כבני אדם משתנה כל הזמן.

ת: כן.

ש: עץ של עכברים משתנה יותר מהר. איך מתמודדים עם זה?

ת: אני לא מבין. העץ לא משתנה. הוא גדל ככל שהתאים מתחלקים, ומה שהמדע יכול לעשות בכל רגע נתון לפי השיטה שלנו זה לשחזר את העץ אחורה מאורגניזם נתון. אז אם זה עכבר מקריבים אותו, לוקחים .. ומשחזרים. לא ידוע לי שיש הפרש כל כך גדול בין בני אדם לעכברים, אך יש .. שהמנגנון הוא פגום, והאמתי שאנו ספציפית עובדים עם עכברים כאלה כי אנו רוצים כמה שיותר מוטציות, כי המוטציות זה האינפורמציה איתה אנו משחזרים את העץ. ספציפית לשאלה שלך, קיימים עכברים עם עץ שושלת פגום. אלו העכברים שאנו עובדים איתם. כיוון שאנו דוגמים חלק קטן של הגנום ככל שתהיה יותר אינפורמציה, שבמקרה שלנו היא שגיאות, כך יותר טוב.

ש: זנחת את הגורמים החיצוניים שגורמים להשפעה. מבחינה מתמטית, כל תא שמתחלק יש לו טעויות. יש מנגנון לתיקון הטעויות. יש לשער שעל פי דרווין מי שעל פי השושלת שלך הכיל את הטעויות האלה שבסוף גרמו לסרטן נכחד מהעולם. זאת אומרת אין טעם לשים את האצבע רק בשושלת שאתה מספר, כי הרי בן אדם שיהיה לו סרטן בגיל חמישים אם יש לו בגנום אינפורמציה אולי היה צריך לקבל את הסרטן בגיל 20.

ת : זה נכון שסרטן נוצר כטעויות ותקלות בגנום. .. שאנו מסתכלים עליו הוא בלתי תלוי בהתפתחות הסרטן. ספציפית, עד כמה שידוע, אין קשר בין התארכות והתקצרות של אזורים כאלה בגנים לבין התפתחות סרטן שזה תקלות מסוג אחר. לכן, שוב, התקווה וזה קצת יתקף את זה בניסויים ... שהאינפורמציה שאנו מקבלים בשחזור עץ שושלת התאים היא אינפורמציה אמינה ומשקפת. זה ידוע שכחלק מתהליך הסרטן קרו מוטציות נוספות. יש לנו דוגמא באחת השחזורים שבדקנו מוטציה ספציפית לסרטן, ובדקנו אילו תאים יש ואין לה, וראינו שבמוטציה זו .. סרטניים וזה דווקא תיקף את כוח השחזור שלנו.

ש : **נניח, הנחה מתמטית שאנו מוצאים גורם חיצוני לסוג סרטן, יתכן שהמוטציות שאתה בודק, השושלת, נוצרו ממשהו אחר ואתה מנסה לחפש את האב הקדמון שמוביל לשושלת.**

ת : בהחלט יכול להיות שהשיטה שלנו לא נכונה. אם היה לנו .. שהיה מסדר בצורה מסוימת את המוטציות כדי להטעות אותנו אז היינו מוטעים, אך על סמך כל מה שידוע בביווגיה, על הקטעים האלו, הן קורות מטעויות פנימיות של תהליך העתקת הד.נ.א כשהוא משתכפל. הן לא קורות סתם אלא ספציפית לדרך החלוקה, ואין להן השפעה כמעט אף פעם על התנהגות התא ובמיוחד .. סרטן. יש לנו אינפורמציה בלתי תלויה בשאר התהליכים שאנו מסתמכים עליהם.

ש : **.. הרבה שנים בשיטות שלך אך כבר הראו לפני הרבה שנים בשיטות אחרות. למשל, .. זה קודם כל הערה. עכשיו שתי הערות אחרות: אחת, לא כל המוטציות הן רנדומאליות ואנו יודעים זאת בבירור מהפתולוגיה כי יש מחלות גנטיות שהמוטציות שגורמות למחלה יש .. ואותן קל לגלות, ויש גנים גדולים שהמוטציות מפוזרות לאורך הגן וכל אבחנה זה פרויקט. פעם היה לי דוקטורנטית... זה דבר ראשון. יש לי שאלה יותר עקרונית. לפני שאתה הולך ומתעסק עם עכבר שיותר גדול ומסובך מה- *C. elegans* תבדוק את ההצעה, הקונספט. אני לא מתמצא בטכנולוגיה שלך, אבל ה- *C. elegans* שבשיטות שונות ... מההתחלה, הגנום יותר קטן, ולפי התיאוריות שלך אם תיקח כאלה שאתה יודע שהם עברו .. בשלב מוקדם שם המקטעים האלו הם באמת קלסטר שונה וזה יהיה בשבילי לפחות... התחלתי די טוב.**

ת : הרעיון הזה די מצויין וזה אחד התחומים הראשונים שניסינו לבדוק ורבים אחרים וטובים הציעו את ההצעה הזו. יש מגבלות טכניות עם ה- *C. elegans*, אין להם מספיק.. וקצב המוטציות שלהם לא מספיק גבוה. יש צורך לתיקוף בלתי תלוי בשיטה שלנו כמובן, והכיוון שאנחנו כן חושבים שהוא יותר פרקטי, וזה חלק מהתוכנית שהגשנו לפרויקט הזה, זה לשתף פעולה עם קבוצות שעושות ניתוח תאים בשיטות קלאסיות, למשל על ידי סימון התערבותי בעכברים. אז אם אתה מסמן תא בעכבר ובודק את התאים שסומנו לאחר מכן, ובמקביל אתה לוקח את עץ השושלת ורואה ששחזרנו אותם ביחד, זה נותן סוג של תיקוף לשיטה שלנו. זה כיוון יותר פרקטי שיש לנו תוכניות לעשות אותו. יש לנו תוצאות שמתקפות את עצמן, לא הראיתי את זה במעי, אך לקחנו מקרים אחרים. מקרה בו לקחנו את כל התאים מהקריפטה ואנו רואים שכל התאים באותה קריפטה הם מאותו תא. התיאוריה שקריפטה עוברת.. בעכברים הראנו בשיטה שלנו אנו מקבלים קריפטה.. זה עוד סוג של תיקוף שבשיטה שלנו אפשר לראות. אם השיטה שלנו לא היתה טובה היינו רואים סלט, בלגן. לקחנו קריפטות ממקומות שונים במעי וראינו שהתאים הסתדרו ב... שונים.

ש : **גם בעכבר יש יתרון. אנו יודעים שיש .. באופן אנטומי ואפשר להראות את זה.**

ת : תודה רבה לכולם.