

תיקון נזקי דנ"א, מוטציות ומחלת הסרטן

פרופ' צבי ליבנה

הרצאה מיום 17.11.2010

מר רונן אלון: צהריים טובים. אני מאוד שמח לפתוח את עונת 2010 – 2011 – ביולוגיה בגובה העיניים. שמי רונן אלון. אני מארגן השנה. אני מאוד שמח שפרופ' צבי ליבנה, מומחה עולמי בתחום האנזימים שקשורים לנזקי DNA ודיאגנוסטיקה ועוד המון דברים חדשים שצבי יספר לנו ויפתח את הסדרה הזאת. תודה מיוחדת לצבי שהוא גם הדיקן שלנו ומאוד עסוק ומכיר בחשיבות המפעל הזה. בעצם זו פעם שנייה כבר שפרופ' ליבנה הסכים להתנדב ולהרצות. השנה בעקבות יוזמה של מזכירת המחלקה רינה צורף יש לנו את טלי, קלדנית הנחמדה, שמקלידה כמעט כל דבר שאומרים כאן לטובת מי שזקוק ואני מאוד מבקש שתפיצו את ה-feature החדש הזה בקרב החברים. זה מאוד חשוב. אז תודה. כמובן, צבי ישמח לענות על שאלות מיד בתום ההרצאה. תודה.

פרופ' ליבנה: תודה רונן. צהריים טובים לכל אחד. בניגוד למה שרונן אומר זה לא היה הקרבה מצידו משני טעמים. תנו לי הזדמנות לדבר על העבודה שלנו ואני לוקח אותה, זאת כי אנו אוהבים אותה וחושבים שהיא חשובה. סיבה שנייה, בעידן הזה אני חושב שהולך ונוצר פעם עצום בין מה שהמדע יודע ומה שקהל הציבור יודע. חלק גדול הוא בגלל העדר תקשורת מספיק ומדענים שמוכנים לקחת את הזמן לנסות ולהעביר בצורה מובנת לכל את עיקרי עבודתם. זה גורם בעיני להמון נזקים ואי הבנות ואי אפשר היום בעולם לחיות באמת בלי להבין מדע בכלל, ובוודאי מדעי החיים שזה חלק אינטגרלי של כל היבט בחיינו ולכן זה גם משהו שנשיא מועצת המנהלים דיבר עליו וחושב שחשוב. אני מקווה שעוד אנשים ימשיכו בעשייה זו. לענייננו היום. אני אספר לכם על הנושא הזה – תיקון נזקי DNA מוטציות במחלת הסרטן ואחלק את ההרצאה לשלוש. מכיוון שהקהל מאוד מגוון, ואני מזהה החל מפרופסורים רבי הישגים ועד אנשים שאין להם הרבה מושג במדע, האתגר שעומד בפני מיוחד ואתם השופטים. אני מקווה שאהיה מובן. בכל מקרה יהיו שלושה חלקים. החלק הראשון – תמצית ומבוא על מה הוא DNA והחומר התורשתי. אחר כך נדבר איך מתקנים DNA פגום ואיך לנצל את המידע שנרכש בנושא הזה לקידום בריאות ומניעה של מחלת הסרטן. אוקי. אז כפי שאנחנו יודעים, יצורים חיים, רגע, צריך להפעיל שעון שנדע שלא עוברים את הזמן. יצורים חיים יוצרים מגוון עצום של שונות כפי שניתן לראות בתמונות הבאות. לעומת זאת, הביולוגיה שלהם דומה מאוד וכפי שאנו יודעים כל היצורים החיים בנויים מחלקיקים מיקרוסקופיים – רכיבים מיקרוסקופיים שנקראים תאים. יש תאי שומן, כבד, עור, תאים מסוגים שונים. אם צוללים פנימה לתוך תא אחד, יש כאן דוגמא של אחד, התא עטוף בקרום. רכיביו העיקריים חלבונים והמידע איך ליצורם אגור ב-DNA שמאוחסן באברון, איבר קטן שנקרא גרעין התא. פה יושב מרכז הבקרה/אינפורמציה של כל התא וכל האורגניזם. איך מקודדים אינפורמציה לבעל חיים שלם. לכאורה זה נשמע מאוד מורכב והתשובה שהביולוגיה נתנה מפתיעה בפשטותה. הקידוד נעשה בצורה קווית, צורת שרשרת ביטים של אינפורמציה. (מפנה למצגת) בכלום יש 4 כאלה, A – G – C – A. חלקן יכולות מאוד מורכבות. זאת יחסית פשוטה מאוד. עם זאת כפי שאתם רואים לא הכל צריך להיות מורכב כדי ליצר לכם בסופו של דבר יצור שעומד פה ומנופף בידיים. ה-DNA הזה, השרשרת הארוכה, בכל אחד מארבעת הרכיבים מה שקובע את האינפורמציה זה סדר. אנחנו קוראים להם בסיסי ה-DNA והרצף של הסדר שלהם הוא בעצם זה שקובע. הוא הקוד ואחר כך צריך לפענח אותו, אך לא נתעסק בזה כרגע. בשני גדילים, לחדי העין ביניכם, יש כלל אחד מכתוב שתימך מול T יהיה A ומול C יהיה G. אם תרצו, הגדיל השני תואם או משלים את הגדיל הראשון. מה זה נותן? זה נותן שני יתרונות אדירים. אחד – יש גיבוי קליני. סה"כ זה מאגר אינפורמציה מאוד חשוב, ולכן אם יקרה תקלה או שיבוש באחד הבסיסים והוא "יתקלקל" נוכל להשלים או לשחזר את האינפורמציה על בסיס מה שנמצא בגדיל המשלים. עכשיו, יש עוד יתרון גדול במבנה הדו גדילי המשלים הזה והוא יתרון לצורך השכפול הגנטי. אתם יודעים שתאים בגופנו החל מרגע הפריית הביצית התאים מתרבים. הם מתרבים, גדלים, צוברים רכיבים ואז מתחלקים לשניים. אז אלו מתחלקים שוב לשניים. התחלקות – לא נעשים יותר קטנים, גדלים ומתחלקים לשניים. בכל חלוקת תא כל תחולת ה-DNA מוכפלת והתא הבא יקבל עותק שלם של כל ה-DNA. איך זה קורה,

למה זה עוזר לנו? הכלל של ההתאמה הזה מאפשר צורה יחסית פשוטה להבנה איך ש- DNA ישתכפל כדי שיצור שני העתקי DNA זהים. נראה זאת באנימציה פשוטה. שני גדילי DNA ייפרדו עכשיו ועל פי הכלל נראה שלכל כרומוזום יש את המשלים שלו. אם כמו שאמרנו, כשתא מתחלק, התא גדל גדל ומתחלק לשני תאי בת. בכל אחד מתאי הבת יהיה לנו עותק שלם זהה ששומר על האינפורמציה כמו התא ההורה. אוקיי. איך נראה ה- DNA בחיים חוץ משרשרת האותיות? סליחה, בכל תא, צריך לזכור, מכיל שני עותקים מלאים של ה- DNA ומה שזה אומר אגב - כל מי שמדבר היום על תאי גזע והאפשרות ליצור רקמות חדשות - חלק מהעובדה שאפשר לקחת תא בוגר ולהחזיר למצב של תא גזע כך שנוכל לתכנת אותו מחדש וליצור סוגים אחרים, זה בגלל שכל תא כולל את כל האינפורמציה לייצור שלם ולכן יכול באופן תיאורטי ... אם כי זה לא נושא ההרצאה היום, אך מראה כמה חשוב לשמר את הקוד הזה בצורה מדויקת. איך נראה ה- DNA, בצורת סליל, ... כפול. רק הצצה לכימיה, ה- A, G, C, D, למרות שזה מולקולות כימיות פשוטות, הן הנשאים של הזיכרון הגנטי שלנו אם תרצו. ה- DNA, הסליל הכפול הזה, ארוך מאוד. אם תיקחו DNA מתא אחד בגודל מיליונית ס"מ ותפרסו את ה- DNA שלו העור יהיה בסביבות ... כדי שיוכל להיכנס לתוך תא אחד צריך להיות מאוד מקופל ודחוס. אם נסתכל ונציץ, או לפני זה, נגיד שגם העור שלו ארוך מאוד ויש לו 3 מיליארד בסיסים. 3 מיליארד ביטים של אינפורמציה. כל זה לא בא במכה אחת מה שנקרא אלא מחולק למקטעים. אוקיי? פשוט מטעמי נוחות, אם תרצו, וארגון טוב הוא בא מחולק למקטעים שהם כרומוזומים. על המקטעים האלה וה- DNA שבתוכם יש אזורים שונים ומשונים ורק כדי לחבר אותם ... מקטע נוסף שיש לו את המידע ליצור חלבון מסויים, נגיד אינסולין או המוגלובין ... בין כל המידע ליצור חלבון. כל מה שאמרנו בתוך ה- DNA ארוך מחולק למקטעי כרומוזומים. בכל אחד מקטע ארוך מאוד ובתוכו גנים. אפשר לראות בדוגמא - התחלנו עם הסליל הכפול. הסליל הזה מלופף סביב ליבת חלבונים שיוצרים מבנה שנקרא מיקרוזומים, וגם אלה מתחילים להתעטף סביב עצמם ונוצר מבנה מאוד דחוס שנקרא כרומוזומים. וודאי רובכם יודעים שלאדם 46 כרומוזומים. הנה הם פה צבועים. לא שיש להם צבעים בחיים אך היום יש שיטה להשתמש בסמנים עם צבע. כך ניתן למפות בקלות כרומוזומים. ניתן לראות שכל כרומוזום מגיע כזוג. אחד מהאבא ואחד מהאמא. רואים פה הרבה זוגות, קטנים וגדולים יותר. 22 זוגות ממש תואמים ופה למטה יש את כרומוזומי המין שהם קיבלו סימן - X, Y כי הם שונים. במקרה זה XY יהיה גבר ו- XX יהיה אישה. אני רוצה להגיד על זה שני דברים. לגברים שבינינו, אנחנו היחידים שלא מגובים עד הסוף. לנשים יש 2 כרומוזומים. יש לנו אחד Y שלא מגובה. דבר שני, שימו לב לגודל. זה X נקבי וזה Y זכרי שיוכל להסביר למה לגברים מסויימים יש בעיה עם גודל. זה מה שנקרא בדיחה זולה. בכל מקרה, הנה איך נראה DNA, אם תרצו, כמעט כמו בחיים. זה צילום של מיקרוסקופ אלקטרוני. הוא נראה כמו כדור צמר ארוך ומפותל. כאן רואים את גדיל ה- DNA מלופף וארוך. זה מקטע קטן של כרומוזום אחד. בקיצור זה ארוך מאוד. כל פעם שה- DNA מכפיל את עצמו והתא מתחלק כל הדבר הזה צריך להעתיק ובדיוק כי אנו תלויים באינפורמציה שבפנים. לכן תהליך השכפול מדהים בדיוקו. נעשית רק טעות אחת לעשרה מיליון בסיסים. בכל העתקה אולי תהיה טעות אחת. נשמע טוב, נשמע בכלל לא רע, אבל לפי ההקדמה הזאת ברור לכם שזה יותר מידי טוב מכדי להיות נכון ולמה? הרי המציאות בד"כ לא אידיאלית בגלל שבמקרה שלנו מסביב יש כל הזמן גורמים שפוגעים ב- DNA. ההערכה היא שבכל יום כל תא בגופנו סופג 20 אלף פגיעות. יש שאומרים חמישים ואפילו מאה אלף. ניקח את הגישה השמרנית. אחרי ההרצאה הזאת אחד יוצא עם מתנה ממני, לפחות ... פגיעות בגוף. יש את קרינת השמש, אולטרה סגול שיוצר פגיעות ב- DNA, ... חילוף החומרים בתוך התאים אפילו יוצר חומרי לוואי שפוגעים ב- DNA. חלקם באופן פרדוקסלי הם תוצרי לוואי של חמצן שנקראים רדיקלים חופשיים של חמצן. זה יוצר תוצרי לוואי מאוד ריאקטיביים שפוגעים ב- DNA. כל אלה ביחד יוצרים את הכמה עשרות אלפים. אם איתרע מזלך ונסעת לצ'רנוביל ביום מסויים ... זה מה שאתה סופג - נחשף להרבה מאוד קרינה. ביום חם כשיש שמש לוחטת ואתה לא שם קרם הגנה כמות הנזקים בעור תהיה גדולה מאוד. רק להמחיש את חשיבות הנושא, יש את הסיפור של החור באוזון שכולכם מכירים. בשנות השבעים, נגיד ככה, המזיק העיקרי הסביבתי לכדור"א היא הקרינה האולטרה סגולה מהשמש. קרינה מסוכנת, מסרטנת שיוצרת הרבה צרות ותחלואות. יש את שכבת האוזון הידועה שמגינה עלינו, בולעת, היא מעין פילטר שבולע את הקרינה האולטרה סגולה מהשמש ומסננת. לכן מגיע אלינו חלק קטן מאוד שאפשר לחיות איתו. בשנות השבעים הסתבר פתאום ששכבת האוזון הולכת ומדלדלת. ריכוז האוזון הולך ויורד. בהתחלה לא האמינו ועוד פעם בדקו. הדבר גרם למחקרים מאוד אינטנסיביים בניסיון להבין למה כי המשמעות של פילטר שהולך ונהיה דק זה הרבה יותר נזקים לנו ודברים אחרים. אחרי מחקר אינטנסיבי הסתבר שהפושע העיקרי הן תרכובות מסויימות לדוגמת ... אז אחרי מאמצים גדולים הושג הסכם בינלאומי שהחרים, אסר על השימוש ב... וזה הצליח.

בבדיקות אחרונות (ממשיכים לעשות ניטור כל הזמן כמובן) הסתבר שהריכוז מתחיל לעלות חזרה. זה דוגמא טובה לאיך להראות שכשמאיימים על הכדור הזה ויש סכנה מוחשית גם מדינות עם אינטרסים מנוגדים יכולות להתאגד יחד למשהו חיובי. לשוחרי הכימיה ביניכם נאמר שיש הרבה סוגי נזקים שונים ומגוונים, מה שיוצר אתגר מיוחד על מערכת התיקון. יתר על כן, כפי שנדבר, עם הזמן יכולים להיווצר נזקים חדשים שהאבולוציה לא ראתה בעבר ונדבר על זה יותר הלאה. למה נזקים ב-DNA זה רע? באופן אינטואיטיבי אפשר להבין שאם יש שם את המידע הגנטי, ברור שאם הלבשת גידמת או לכלוך או שיבשת חלק מזה – שיבשת את האינפורמציה. בכל זאת, מה קורה למעשה. שתי התקלות המרכזיות, יש עוד, שיכולות לקרות, אחת מהן כמובן שאם שיבשת את האות יכול להיות שתהיה שגיאה והמערכת שמעתיקה את ה-DNA תבין לא נכון ותכניס בסיס – אות גנטית שגויה. ראיתם את תהליך ההכפלה שהראיתי קודם. כאן מקטע של DNA פה צריך להיות C מול ה-G והוא ספג פגיעה ולכן נקרא לו X, משהו מוזר שונה. זה הנזק ואנחנו עכשיו מתחילים להעתיק. גדיל אחד אין שום בעיה – הבסיסים נורמלים. כשהמערכת מגיעה ל-X במקום לשים ממול C היא טעתה ושמה T. זאת מוטציה. היה צריך להיות בסיפור הזה C ויש עכשיו T. זאת אומרת, נזק ב-DNA, פגם, יכול להתבטא במוטציה. מה ההבדל בין מוטציה לפגם? מוטציה זה אות גנטית נורמלית במקום הלא נכון. שינינו אותה, אחת או יותר. זה נזק אחד שיכול להיות. תגידו, מה רע במוטציה? כולנו יודעים שזה רע מאוד כי זה יכול לעשות הרבה צרות. יכול לעשות מחלות. בתאי זרע זה יכול לגרום לשורה של מחלות תורשתיות; המופיליה, סיסטיק פיברוזיס ויש עוד הרבה מאוד. מוטציות בכל תא בגופנו יכולות לגרום לסרטן כמעט בכל תא. נדבר על זה יותר מאוחר. זאת צרה אחת. אם מערכת ההכפלה תולך שולל יגרמו מוטציות. יש עוד צרה שיכולה להיגרם. פה אתם רואים את ה-DNA שהתחיל להיפתח לתוך ההכפלה. מה שקורה, שני גדילים כבר פתוחים. זה מקטע קצת יותר ארוך. כל האותיות הגנטיות. מה שנראה נתחיל להעתיק אותם. הנה ההעתקה על סמך הכלל הידוע וההעתקה של החלק השני. אתם רואים שההכפלה נתקעה. היא יכולה לדלג לפעמים מעבר אבל אז הסתבכנו. כמו שנאמר כי יש לנו פה מקטע חד גדילי ויש עליו נזק. אי אפשר לחתוך אותו החוצה כי לא יהיה לנו מאיפה להשלים. ההשלמה היתה על בסיס הגדיל התואם שאין לנו אותו עכשיו. בגלל שהוא חד גדיל הוא יותר נוטה לשבירה. אם שברנו, אם זה נשבר במקרה הפעם – רמת הנזק עלתה. אם קודם היה נזק נקודתי עכשיו שברנו לשניים את ה-DNA שזה קל לראות. זה צרה יותר גדולה כי מה שעושה שבר גדילי כששוכרים DNA – מורידים מקטע או שניים, זה מזרז שיבושים כרומוזומליים. למה הכוונה. יש לנו פה עוד פעם כרומוזומים שמופיעים בזוגות. זה למשל זוג לגמרי נורמלי. תסתכלו על הזוג הזה שנראה יותר קצר ובצבע אחר. זה נראה בכלל בלגן. מה קורה, אם נשברים גדילים כרומוזומים הם יכולים להתחבר ביניהם, להתחלף ולעשות מה שנקרא בעברית ... הדבר הזה יכול ליצור צרה מאוד גדולה לתפקוד התא. הדבר הזה נקרא בגדול חוסר יציבות גנומית, זאת כשהכרומוזומים לא מופיעים בצורה מסודרת ויפה כזוגות שלמים. זה הזמן לסיכום ביניים ראשון. פה נעשה סקירה קצרה מה אמרנו עד כה.

- א. ה-DNA הוא ספר ההוראות לבניית רכיבי הגוף שהחשובים שבהם הם החלבונים.
- ב. ה-DNA... (לקוח מהמצגת) – אותו כלל של אותיות מול אותיות.
- ג. מבנה זה... (לקוח מהמצגת). החלק הרע שה-DNA בגופנו סופג עשרות אלפי נזקים כל יום שעלולים לגרום לנזק ומוטציות בכרומוזומים.
- ד. מסקנה – צריך להבטיח את תיקונם של נזקי DNA – הריאליטי האמיתי של חיי התא שכל הזמן יש פגיעות שצריך להתמודד איתן.

אז קודם כל כדי לתקן DNA צריך למצוא את מיקום הנזק. איך למצוא מחט בערימת שחת. זה קל להגיד וקשה לעשות. יש שיטה אחת מאוד קלה למצוא את הנזק וזה כשמאוחר מידי. אם אתה מכפיל DNA ונתקלת בנזק, במהלך ההכפלה עוברים על כל ה-DNA. היינו רוצים לתקן לפני התחלת ההכפלה. לכן יש בתא מערכת איתות מורכבת שהיא מיידעת את התא על נוכחות של נזקים ב-DNA - הצורך בתיקון. אנחנו מבינים רק חלק מהמרכיבים וגם די בטוחים שהיא לא מוצאת את כל הנזקים. בגלל שזה מובנה שהיא לא מסוגלת למצוא את כל הנזקים יש גם דרך להתמודד עם זה. אנחנו מבינים בצורה לא רעה איך הנזק מתוקן. מסתבר שבכל, כמו בכל דבר חשוב אתה לא סומך על אסטרטגיה אחת. כל חללית שמשגרים לחלל יש לה מערכת גיבוי. לכן גם מערכות התיקון בגופנו יש מערכות גיבוי שלא עובדות כאסטרטגיה אחת. יש היגיון יפה כאן.

אסטרטגיית תיקון זו! סילוק ספציפי וישיר של הפגם. דוגמא, מה שאתם רואים כאן, בשחור זה הבסיס G, אחת מהאותיות הגנטיות, שחטף נזק. נוסף עליו CH3. הצרה שברגע שזה התיישב שם זה גורם ל-G הזה

לקודד כאילו הוא לא G אלא A. נוצרה מוטציה. מסתבר שיש בגופנו חלבון/ אנזימים זה כאלה שיכולים לזרו כל מיני ... כמו זאת. מה שקורה הוא משחזר את ה-G. לכאורה מדויק ויעיל. זה נפלא. האנזים הזה סורק את ה-DNA, מחפש, מחפש, מצא והוריד. הצרה שזה יקר מידי. מה זאת אומרת? כדי שזה יעבוד כל כך מדויק אותו אנזים, כלי עבודה, צריך לזהות בדיוק את הנזק הזה ולדעת מה להוריד. זה אומר שכדי שהוא יעבוד בצורה הזאת בכל נזק אתה צריך את האנזים הספציפי שלו. אנזים תיקון שלו. אם אנו אומרים שיש אלפים כאלה – זה לא מה שנקרא אקונומי להתחיל לפתח. מה עם נזקים שייווצרו בעתיד גם. לכן האסטרטגיה מוגברת. הגוף משתמש בה לגבי נזקים מאוד ספציפיים במספר קטן שהיו מאוד חשובים לאורך האבולוציה. למשל הנזק הזה נוצר עקב חילוף חומרים בתוך תאים, לכן היה שווה להשקיע בפיתוח של כזה דבר. כבר הבנו ש... ממש לנזק מסויים זה לא כזה טוב. צריך לעשות משהו יותר כללי. הגענו לאסטרטגיה מס' 2: ניקח נזקים דומים עם דמיון כימי מסויים להם אסטרטגיית תיקון משותפת ויש כזה דבר. זה נקרא תיקון DNA על ידי חיתוך בסיס. ה-DNA זה שני הקווים האלה. מה שמחקתי זה את כל האותיות. נתרכז בבסיסים האלה. הנה העשן הגיע ל-G וקלקל אותו. עשה שם נזק. כדי לתקן, כאן נעשה ממש תיקון כירורגי, ברמה מולקולרית. שוב, אנזים תיקון שמזהה את ה-G המחומצן הזה ואוסף של כאלה דומים לו ויכול לעבוד גם עליהם. הוא מנתק אותו מה-DNA – זה שלב א'. ההמשך קצת יותר קל כי אז חותכים את השארית ואז יודעים מה חסר. חסר שם G כמובן. אז מגיע אנזים מעתיק, שם את ה-G. השלמנו תיקון מדויק. שחזרנו את הרצף. לא קרה כלום. מדענים מסוגלים מה שנקרא לבדוד את החלבונים האלה ולראות איך הם ממש נוצרים. יש לנו תמונה שבה רואים איך חלבון כזה עובד. זה ממש נראה ככה אם צוללים לתוך התא, חוץ מהצבעים שמוסיפים ליופי. זה הגדיל הכפול של ה-DNA. האדום זה הפגם, בסיס פגום. האנזים כשהוא מגיע ומזהה אותו הוא מסובב אותו החוצה ואז פשוט חותך אותו. מכניס אותו לגיליוטינה וקוצץ אותו. זה לגבי שורת נזקים ועדיין זה לא מספיק כי העלנו את העניין שבעצם אולי יהיו נזקים חדשים שנוצרים ברגע זה. תשאלו מאיפה יגיע נזק חדש. נזק חדש יכול להופיע מהרבה מקומות ובייחוד התעשייה. התעשייה הכימית מייצרת לנו חומרים נפלאים שאנו משתמשים בהם ביום יום אך חלקם של החומרים מגיעים למים ולאוויר. חלקם משתנים והופכים להיות פוגעים ב-DNA. מערכת ביולוגית, וזה קורה הרבה מהתעשייה, סופות ברקים יש הרבה דברים שיכולים לקרות וקרו במהלך האבולוציה. היום התעשייה הענפה יוצרת דברים כאלה. מערכת אמידה צריכה לתת מענה לסיפור הזה. זה טיפה דומה למערכת החינוך שאנו מקווים שיוודעת להתמודד עם וירוסים שלא הכירה קודם. שהיא מספיק פלסטית ויודעת להסתגל. כאן עוברים לאסטרטגיית תיקון מס' 3: מנגנון תיקון כללי המסוגל לסלק את כל הנזקים. יש מערכת כזו בגופנו שעונה על הצורך של נזקים חדשים במגוון רחב יחסית. כשהייתי ילד אצלנו בשכונה היה ילד שהיה עושה הכל. מתקן חשמל, ברזים, הכל. הוא היה הכולבויניק. אם תרצו היום יש התמחות כמעט לכל דבר. זה הכולבויניק של מנגנון התיקון. איך זה נעשה? שוב הגדיל של ה-DNA, שני הגדילים, יש לנו פה נזק. מה שקורה הפעם יש מערכת חלבונית יותר מורכבת בגלל הצורך להתעסק ביותר נזקים. זה לא חלבון אחד, אלא תצמיד של 20 – 25 חלבונים שעובדים יחד בתור כלי רב עוצמה לחסל נזקים. כשהוא מוציא את הנזק הוא מוציא קטע שלם, לוקח מרווח בטחון משמאל וימין ונקטע החוצה מקטע של כ- 30 אבני בניין כאלה. הסיבה שמה שהוא רואה ומזהה זה לא הנזק עצמו אלא העיוות ב-DNA ששינה את צורתו הרגילה. הוא לא ממש יודע להסתכל. לכן ליתר בטחון הוא מוציא גם משמל וימין. מה עכשיו, נשאר מרווח ב-DNA. זה בעיה קטנה כי יש את האינפורמציה והיא שלמה. השלמנו, חיברנו וסיימנו. נראה כאילו נפלא. למה צריך את כל המנגנונים האחרים אם יש את זה. יש קץ' כמו בכל דבר, אין דיל הכי טוב בעולם – יש מחיר להיקף הרחב של נזקים שמנגנון זה מתקן. היעילות משתנה מנזק לנזק. אמרתי כבר שהמנגנון מזהה עד כמה הנזק גורם לעיוות ב-DNA. כלומר אם מגיע נזק לא גדול, הזיהוי ויעילות התיקון יהיו עדיין זה מנגנון תיקון מאוד חשוב. יש עוד מנגנונים. עכשיו נשאל מה שכבר הזכרנו קודם מה קורה כאשר ה-DNA משוכפל בנוכחות נזקים שלא תוקנו. יש לנו מערכות תיקון מופלאות שבעודנו יושבים פה מתקנות נזקים וסורקות. אידיאלית היה עדיף שמתו שה-DNA יקבל את הפקודה להכפיל את עצמו הוא יהיה נקי מנזקים. זה לא יקרה לעולם. אפשר לצמצם אך לא לגמרי. משני טעמים – קשה לצמצם את כל הנזקים ותא אנושי שמכפיל את עצמו זה לוקח כ- 24 שעות. בתוך זה מקטע השכפול של ה-DNA גם לוקח כמה שעות. בשעה נוצרים בערך אלפים נזקים אמרנו בכל ה-DNA. במהלך ההכפלה נוצרים נזקים חדשים ולא ניתן לנקות את ה-DNA לפני. המצב שנוצר, הוא נפתח וכל אחד מעתיק את עצמו, אופס, סליחה, כמו שאנחנו רואים זה הכפיל את עצמו כאן, הגיע, נתקע ויכול להמשיך מעבר. זה כבר הזכרנו את הצורה הזאת. האסטרטגיה שאמרנו שכאן יכול להיווצר שבר שזה מסוכן. אי אפשר עכשיו לסלק את זה ע"י ניתוח מולקולרי. אי אפשר פשוט כי אז ישבר ה-DNA לשניים ולא יהיה מאיפה

לשחזר את האינפורמציה. לכן האסטרטגיה פה היא מאוד אנושית. אם אינך יכול להם – הסתגל אליהם לפחות זמנית. הבעיה עכשיו היא לא הנזק אלא שזה יכול להישבר ולהיווצר צרה יותר גדולה. לכן נדאג למלא את המרווח הזה. בוא נראה איך זה נעשה. זה נעשה בצורה מעניינת. שוב אותה פרזנטציה של אותו דבר. זה שני גדילי ה-DNA, בסיסים תואמים, נתחיל להכפיל. התחלנו להכפיל, דילגנו, יש פה נזק ומרווח. זה סיפור שיכול להישבר ואת זה אנו רוצים למנוע, ועושים זאת ע"י מילוי המרווח הזה ע"י סינתזה של DNA. בצורה טבעית אמרנו ההכפלה נתקעת שם, אך זה מצב מיוחד ולכן תוך שימוש באנזימים מיוחדים אתה אומר עכשיו חשוב למלא את זה – אמלא את זה. כשאתה אומר את זה תדע שיש מחיר כי להעתיק את אלה משמאל ומימין אין בעיה. כשהמידע משובש יש סיכוי שתעשה שם מוטציה. כאן אנחנו מתחילים להגיע לפתרון הכי פחות גרוע לעומת הפתרון הכי טוב. כאן יש שכפול DNA חוצה/צולח נזק כי במהלך הסיפור הזה עברת. זה אם תרצו מעין מנגנון לניהול סיכונים. מה אתה עושה פה. במצב הזה הסכנה הגדולה הודאית שזה ישבר. ואמרנו שבר דו גדילי עושה שיבושים כרומוזומליים גדולים. לעומת זאת השכפול חוצה נזק הסיכון הוא נזק נקודתי, C במקום A. צרה קטנה יותר. לפני זה אמרנו שמוטציות גורמות למחלות תורשתיות וכו', אז איך אני אומר שמוטציה זה צרה יותר קטנה? הכל יחסי. הסיבה היא שכשמסתכלים על אותם שלושה מיליארד בסיסים של ה-DNA ושואלים כמה חשובים – מכילים אינפורמציה שיוצרת חלבונים חשובים התשובה היא בערך 3%. תשעים ושבעה אחוז לא חשובים ... זאת אומרת שאם, הסיכון הוא שאיפה שתקרה המוטציה זה יהיה באזור חשוב. השאלה היא קודם איפה המוטציה וגם אם היא מתרחשת בתוך איזור חשוב אז תלוי מה ההשפעה, חלשה או גדולה וזה הסיכון. זה עניין של ניהול סיכונים. שבר דו גדילי זה סיכון בטוח. בחוצה נזק זה סיכוי לסיכון. יש לכם כאן דוגמא נפלאה של איך אתה צריך להתמודד באילוצים בכוחות אמיתיים, ואכן מה שנקרא ריאליטי במיטבו, ואיך אתה פותר את זה בצורה שתאפשר חיים טובים וארוכים. זה הנושא העיקרי בקבוצה שלנו. יש 2 נושאים. הנושא הבסיסי מתעסק במנגנונים ה... של התהליך הזה. למען הגילוי הנאות, האנזימים שעושים את העבודה התגלו רק לפני אחת עשרה שנים בארבע קבוצות ברחבי העולם – בארה"ב, יפן ואצלנו במכון. זה היה גילוי שעשה הרבה רעש. מי שירצה לשמוע יותר ילך להרצאה מדעית יותר. התהליך הזה הוא זה שיוצר מוטציות נקודתיות, ומעניין מאוד איך אתה מאזן בין רמת מוטציות סבירה. אפילו נקודתיות זה צרה צרורה. מעניין איך אתה מאזן בין זה על מנת שלא לגרום לשברים דו גדיליים. רק להגיד שהמערכת הזאת בבני אדם התפתחה ויש לה מספר מסלולים ונהייתה מורכבת. יש אנזימים שעושים את זה בצורה, ... נזק בצורה מאוד מהירה ומדויקת. אמרנו שהסכנה בכל הסיפור הזה בעת ההעתקה שתעשה טעות. נזק של קרינת שמש – מסתבר שיש לנו אנזים שעושה את העבודה של שכפול דרך הנזק, שכפול חוצה נזק, בצורה מאוד מדויקת. תשעים ותשע אחוז מדייק. יש סיבוך/תחכום יותר מעניין שבהם שני חלבונים משתפים פעולה. אחד אומר אני אדאג להכנסה של הדבר הנכון מול הנזק ועושים את זה מדויק. אחד אומר אני אקשיב. יש כמובן את המסלול השלישי שיותר איטי ושווה ועושה לנו את מרבית המוטציות. חיפשתי הרבה זמן שם למסלול הזה בו אתה חוצה נזק וגם מתקן. עד שהגיע דוקטורנט אחד, היו שניים שגילו את ה-... המיוחדת. נינה נמצאת במכון וגיא תומר שהציע את השם 'תיקון חצות'. שם מדליק. סיכום ביניים 2: בכל תא ישנם מנגנוני תיקון נזקים... (מהמצגת).

יש מספר אסטרטגיות תיקון, חלקם שמעתם.

מנגנון פשרה, מנגנון סתגלנות מונע נזק גדול במחיר של יצירת מוטציות נקודתיות.

(מהמצגת)

למרות שזה מנגנון מובנה הוא בעצם יוצר מוטציות. במקרים מסויימים הוא מגן עלינו בפני סרטן. אנחנו עוברים לחלק האחרון. מה קורה כאשר מנגנוני התיקון פגומים? לצערנו יש, כולנו מכירים שיש סרטנים תורשתיים. סרטן תורשתי מהו. אני רוצה לעמוד על אבחנה. גנטי זה כל דבר שמקורו ב-DNA. תורשתי זה לא רק מקורו ב-DNA אלא גם עובר מדור לדור. סרטן תורשתי, כל הסרטנים גנטיים כי מקורם ב-DNA. סרטן תורשתי הוא סרטן שעובר בעצם מדור לדור ואנו יודעים שיש לא מעט כאלה. סרטן שד תורשתי. לשמחתנו הם מיעוטים של הסרטנים, לא יותר מ-25%. רוב הסרטנים הם ספורליים. כלומר אם לאבי היה סרטן כזה הסיכוי שלי לחלות הוא לא יותר מאשר כל אדם אחר. ברגע שסרטן תורשתי – מן הסתם הייתה מוטציה שעברה מדור לדור. המוטציות האלה בהרבה סרטנים מקורם בפגם בתיקון נזקי DNA ואתן דוגמא. אם יש יותר נזקי DNA, יש יותר מוטציות ויותר סרטן. תכף נגיע לזה. דברתי קודם על המנגנון שמסנן באופן כירורגי. תקלה בת... ספציפי שלו גורם לסרטן מעי תורשתי. תיקון ככולוביניק הזה שמתקן כמעט הכל גורם לסרטן עור שהיא מחלה תורשתית גם כן. יש עוד תיקון של אי התאמות, מה שמתקן אי התאמות ... DNA שגורם לסרטן אחר. זאת אומרת שתיקון פגמים

תורשתיים גורמים ל... מה לגבי שאר הסרטנים, רובם של הסרטנים. בוא נגיד כמה מילים על הסרטן. מה זה סרטן. יש לנו כאן איזושהי רקמה, אתם רואים את הצבע הכחול, מתישהו קרה משהו לתא, ואם רוצים במשפט אחד לנסות להגדיר זה תא שאיבד את הבלמים. למה הכוונה? אם אני עכשיו שורט את העור שלי וקילפתי אלפי תאים אף אחד כולל אותי לא מודעים. הגוף מבין שיש בעיה, הוא מתחיל להעתיק את התאים ונעצר בדיוק במקום הנכון. זה נכון לגבי כל פצע. פצע מתרפא, מתמלא מה שהיה ונשאר ... אבל לא גדל עד אין סוף. כל הגדילה וההתנהלות של גופנו, תהליכי החיים בגוף מבוססים על יכולת התאים להתרבות אך גם על היכולת שלהם לעצור כשמגיע האיתות. כשמגיע סימן עצור אתה מפסיק להתחלק. אותו זה שהפך תא סרטני, איבד את היכולת להגיב ומתחלק בלי יכולת לעצור. איפה הבעיה שם. הבעיה ב-DNA. באופן אינטואיטיבי אפשר לדעת זאת מכיוון שברגע שתא סרטני אחד התחלק כל תא נוסף שהתחלק הוא גם סרטני. לכן חייב להיות רכיב תורשתי כי ההוראה הזו עוברת מאב לבן או אם לבתה ושוב ושוב. התאים האלו מתרבים עד שרואים גידול סרטני. לכן, כשרואים בשלבים שונים את התאים האלה ומנסים להסתכל על ה-DNA שלהם מה שרואים רקמה נורמלית וזאת כבר סרטן. על ציר הזמן הזה שיכול לקחת שנים כל חץ אדום זה מוטציה שמתרחשת ומרגע שהיא מתרחשת היא עוברת לכל האחרים. בהבנה הזאת שלנו איבוד הבקרה או היכולת לעצור נובעת משיבוש הוראות ב-DNA שנוצרת על ידי מוטציות. שינינו את הפרוגרמה והיכולת להגיב לאיתותים לעצור. כאן לדוגמה סרטן של מלנולמה. בוא נסכם את כל הדברים האלה ביחד. מה הקשר בין תיקון DNA, מוטציות וסרטן? הנה ה-DNA ניוזק כל הזמן, יותר או פחות, תלוי בחשיפה. מנגנוני תיקון DNA עובדים ללא הרף לתיקון הנזקים. אם יש יותר מידי נזק קורה דבר מפתיע – התא מחליט שלא כדאי לו ומוציא הוראת התאבדות. התא מת. מה ההיגיון בהתאבדות מהסוג הזה? ההיגיון אומר שאם יש יותר מידי נזקים ב-DNA הסיכוי שאני אתקן את כולם קטן ולכן יש סיכוי יותר גדול שהתא יהפוך סרטני. אם יהפוך לכזה הוא יהרוג את כל האורגניזם. אנחנו לא עד הסוף מבינים איפה עובר כאן החוט הדק שקובע הרג או לא. אחד הרכיבים החשובים זה ... אחד מנושאי המחקר העיקרי ... איך נעשה המנגנון הזה. עוד נקודה, זה מנגנון שצריך מאוד להיזהר איתו. אתה לא יכול לומר לא ניקח צ'אנסים נהרוג את התא. אם נהרוג יותר מידי תאים לא יהיו חיים. הבקרה והאיזון מאוד מאוד חשובים. בגלל כל הדברים האלה נשארים נזקים של DNA ומצטברות מוטציות עד שבתהליך רב שלבי נוצר סרטן. ההבנה הזאת בטיפול בנזקי DNA פותחת פתח נחמד של תקווה בעינינו ואנו משוכנעים שזה יכול להביא למהפכה בכל הנושא של סרטן. אסביר לכם למה. כולם מסכימים אני חושב שמניעה היא הצורה היעילה ביותר להתמודדות עם מחלות. השאלה שאנו שואלים האם ניתן לנצל את הידע במנגנוני DNA לתיקון נזקי... (מפנה למצגת). בין 1950 – 2004 – שיעורי תמותה ממחלות בארה"ב. העמודה השמאלית היא מחלות לב. הייתה ירידה דרמטית במקרי המוות מסרטן. ב-20 השנה האחרונות ירידה של פי 2 מקרי מוות מהתקפי לב. באנליזה הסתבר שחמישים אחוז זה בגלל ריפוי יותר טוב. חשוב מאוד, חצי מהירידה הזאת היא בגלל מניעה. זה דבר נפלא. מה זה מניעה, מה אתה עושה במניעה? אתה מזהה גורמי סיכון ומטפל בהם. יש מספר גורמי סיכון למחלות לב: עישון, עודף משקל וכו'. מסתבר שהגורם העיקרי לשיפור הזה כל גורמי הסיכון היא רמת הכולסטרול והיכולת לטפל בה. אני בטוח שבקהל הזה יש מי שלוקח תרופות להורדת כולסטרול. חצי מהירידה הזאת בגלל מניעה. לכן זה ה-gold standard, זה הדוגמא, הלפיד שמראה שאפשר לעשות את הדברים האלה ולהערכתי אפשר גם בסרטן. ב-1950 השיעור למאה אלף אנשים (מהמצגת) וזה ב-2004. כמו שאתם רואים בקושי זז. יש מעט מאוד מניעה של סרטן. השאלה שאנו שואלים האם ניתן למנוע מחלות סרטן, ואנחנו נאחזים ביצירת מוטציות שהן כה חשובות ליצירת מחלת הסרטן, ושואלים האם נצליח להאט את קצב הצטברות המוטציות/נזקי ה-DNA ולמנוע סרטן. לא בהכרח למנוע לגמרי אלא להוריד. אי אפשר לעצור מוטציה, זה חלק מהגדיל שנקרא חיים. השאלה אם אפשר להוריד לרמה יותר נמוכה והאם זה יגרום למניעה. כדי להסביר למה אני מתכוון הנה דוגמא לגבי שכיחות מקרה סרטן בקנדה, אך זה דומה בכל הארצות. ככל שהגיל עולה שכיחות הסרטן עולה גם היא. הרעיון שאם תצליח באמצעים כלשהם להאט את קצב יצירת המוטציות אולי תזיז את כל העקומה הזו יותר מאוחר כך שהשיא שלה יהיה בגיל מאה, מאה עשרים. צריך למות ממשו. זה הרעיון. הנה עוד פעם הסכמה הזאת (מהמצגת). תיקון DNA הוא המגן העיקרי שמונע מוטציות. זה ממחיש את שני הגורמים העיקריים לסרטן. אחד חשיפה – אם אני חושף את עצמי לגורמים מזיקים אני מגדיל את הסיכון. לזה יש יחסית טיפול סביר ורגולציה. כל פעם בודקים אם חומר מסוכן או לא ורמות שימוש בטוחות. גם מצילום רנטגן יש נזקים ב-DNA. זה תלוי בעוצמה וכמה. צריך לעשות צילומים במרווחים ולא כל יום כי מצאו מהן רמות בטוחות. סיפור שני בו לא התעסקו בכלל בו מנסים להביא בשורה רצינית, זה התגובה האישית לחשיפה. אנו שונים ביכולת התיקון שלנו ל-DNA ולכן אין ... כמו השני. הדוגמא המובהקת היא מחלת הסרטן. אתם יודעים שרוב האנשים, רוב חולי

הסרטן מעשנים. 85 עד 90 אחוז. אם אתה מסתכל על כלל מעשנים, רק עשרה עד חמש עשרה אחוז מהם מפתחים סרטן ריאות. זה אומר ששמונים וחמישה עד תשעים אחוז שמעמיסים על עצמם המון נזקים לא מפתחים סרטן עור. יש צרות אחרות אך לא סרטן. נשאלת השאלה למה. אחד ההבדלים זה ביכולת הגוף להתמודד. הרעיון היה אוקי, בואו במשוואה הזו של שני גורמי הסיכון העיקרי בחשיפה אנו יותר מכירים. בואו נמצא דרך להתמודד עם נזקים. לצורך הסיפור אתה צריך לפתח שיטות לבנות מודל בדיקת נזקים בבנאדם. לפני מספר שנים פיתחנו בדיקה למדידת כושר תיקון נזקי DNA (מצגת). התחלנו באנזים אחד. בקיצור סתם לסבר את העין, לאלה שלא זוכרים מה שאנו רואים כאן – קבוצה של 120 אנשים בריאים. איש בריא זה כזה שעדיין לא חלה. זה עניין זמני כמובן. זה אחוז האנשים. זה רמת ה-OGG שלהם (אנזים). יש כאלה נמוכים וגבוהים. הרוב באמצע. אם מפלחים את זה אין הבדל בין נשים לגברים. אין הבדלים בין מעשנים ללא שזה גם מעניין. זה לא משנה את יכולתך לתקן נזקים. את היכולת הגנטית המובנית. בקבוצה הזו לפחות לגבי נשים אם הסתכלנו מתחת 55 ומעל אז אין הבדל. אצל גברים מעל 55 יש ירידה קטנה ביכולת תיקון. לא גדולה, מספר אחוזים מצומצם. כמו שהרבה חברים אומרים לי אם אתה משווה את זה להרבה דברים אחרים שיוורדים בגיל הזה אתה במצב טוב. עשינו מחקר קליני ומצאנו שרמת פעילות נמוכה... (מהמצגת). רק כדי להגיד שאנשים שיש להם רמה יותר נמוכה יותר נוטים לחלות. האפקט האמיתי היה אצל אנשים שגם היה להם רמת תיקון נמוכה יותר וגם עישנו. זה רק מראה לכם את הפרשים. הכחול זה תיקון רגיל וזה מעשן שיש לו תיקון רגיל. הגורם סיכון הוא פי 18 וככל שאתה יורד ברמת התיקון נזקים הסיכון למעשן (באדום) עולה בצורה די דרמטית. סיפור דומה בסרטני ראש-צוואר. מה עשינו מאז? פיתחנו בדיקות לארבעה אנזימי תיקון והתאמנו אותן למערכת רובוטית. כאן רואים את תמי, אחראית על כל הנושא הזה של מעורבות נזקי DNA לתיקון סרטן. זו עבודה ארוכה. אני מוכרח להגיד למדענים שיושבים פה שיש הבדל עצום בין מדע בסיסי למדע מהסוג הזה שהוא יותר תרגומי קליני שרובנו לא מעריכים עד שאנו לא נכנסים לביצה הזאת. בסופו של דבר ברור שאם אתה רוצה שיצא משהו טוב מהדברים שלך הדברים האלו חייבים להיעשות. ברור שזה נעשה בשיתוף עם בתי חולים. היכן אנו עומדים היום? (מפנה למצגת) מחקר לעוד בדיקות של אנזימי תיקון נוספים צפוי להסתיים תוך מספר חודשים. הוא נערך בשיתוף עם פרופ' גד רנרט מבי"ס לרפואה של הטכניון ובי"ח הכרמל. דבר מרגש נוסף שקרה – מחקר קליני/אפידמיולוגי (מהמצגת). זה דברים שרצים עכשיו ולזה יש קטע מאוד מרגש שמיד אספר. להתייחס לנקודה שכולנו שואלים. אוקי, איתרת אנשים עם יכולת תיקון DNA נמוכה. יש איך לעזור להם? למשל בסרטן ריאות. יש איך לעזור. מניעת חשיפה שקשה לתקן את פגיעה. יש כל מיני מנגנוני תיקון ואם מנגנון אחד חלש יש להימנע מהיחשפות לגרם המזיק. למשל בנזקי טבק חשוב שהתיקון שיתקן נזקי טבק יהיה בסדר אצלך. למשל אתה יכול אם אתה מוצא אחד כזה שמעשן להגיד לו להפסיק והוא יגיד חוכמה גדולה. כל אחד יודע שלא צריך, אך ההבדל במוטיבציה כי הפעם האזהרה אישית. כשמסתכלים מה שכתוב על עישון זה לא ממש מצליח להוריד. רוב המעשנים לא מקבלים סרטן עור, אך עדיין, כשזו אזהרה אישית הסיכוי להענות יותר גדול. אנו יודעים זאת לדוגמא לגבי התקפי לב ורמת כולסטרול. עם הפחתת העישון רמת הסיכון יורדת. אפשר גם לדבר על שיפור יכולת תיקון נזקי DNA ע"י שימוש בתקופות ותוספי מזון. אפשר עם הבדיקה הזאת לכוון מעשן כבד לבדיקת גילוי מוקדם על ידי CT. בנושא זה הייתה התפתחות. מה הסיפור? סרטן ריאות בו התמקדנו הוא סרטן ראשון וה-1 killer number הוא מסרטן ריאות. זה סרטן שרוב האנשים לא יוצאים ממנו. אחת הבעיות שאין התראה. אני שומע סיפורים שמישהו טיפה משתעל, מי לא משתעל, וכעבור כמה זמן מוצאים אצלו סרטן והבן אדם נפטר תוך כמה חודשים. אין גילוי מוקדם. לפני 4 שנים בארה"ב בשיתוף קבוצות אחרות כולל מהדסה נמצא במחקר ברמות קרינה נמוכות – CT ספירלי שמסתבר שאפשר לגלות סרטן ריאות בשלב מאוד מוקדם שהוא נתיח ובר ריפוי. הם טענו שאם מנתחים אותו ללא פתיחת חזה אלא דרך לפרוסקופיה שזה פחות מסוכן, תשעים אחוז חופשיים מסרטן אחרי עשר שנים. זה היה מהפכה. אחרי זה הייתה הרבה ביקורת לקבוצה הזו כי הם עשו את המחקר על 30 אלף איש במשך 14 שנה והסיפור היה כזה שנעשה. כולם אובחנו וכשהיה צריך לנתח נותחו. לא הייתה קבוצת ביקורת. מכוני הבריאות אמרו שניתוח אמיתי צריך לכלול קבוצת בקורת שמסתכלים ועוקבים אחריה אך לא מטפלים. הם טענו שזה לא אתי אך מבחינה מדעית אי אפשר אחרת להוכיח. הם פרסמו את מה שפרסמו... לבד. מכוני הבריאות חשבו שזה מספיק חשוב להרים ניסוי קליני גדול, 200 ומעלה מיליון דולר. הניסוי הזה לקח 27 אלף חולים ועשה להם את ה-CT הזה ולקח עוד 27 חולים ועשה להם בדיקת רנטגן שכידוע לא מאפשרת גילוי מוקדם. המחקר הזה צריך להיגמר בשנה הבאה ועוד שנתיים. בשבוע שעבר פורסמה ידיעה בכלי התקשורת שהם מפסיקים את הניסוי. במקרה הזה מסיבה חיובית כי התוצאה הייתה שיותר אנשים.... אם מאתרים אותה. לנו זה גרם אקסטזה לא נורמלית. התוצאות היו חיוביות. איך זה קשור

אלינו? בכל דבר יש עז. את ה-CT צריך לעשות כל שנה והוא יקר. בארה"ב זה שבעים מיליון מעשנים, עוד מספר דומה של .. מעשנים. קבוצות סיכון זה הון עתק. כמו שהאמריקאים אומרים זה לא שווה את הכסף. החלטות קשות של משרד הבריאות. בנוסף צריך לעשות את זה כל שנה למשך כל החיים וגם זה עושה קרינה. כאן אנו אומרים פה אנחנו יכולים לעזור. כי אולי בדיקת פרופיל תיקון הנזקים שלהם.. מזה נוכל להיות יותר חכמים, אחד כזה שיש לו רמת תיקון יותר נמוכה שווה אולי לעשות בדיקה בשבילו. זה יעשה את כל הסיפור הזה כדאי. כדי לברר את הסיפור הזה נעשה מחקר בשיתוף פעולה שסיפרתי עם אוניברסיטת קורנל בארה"ב. ניתן לנצל בדיקות של אנזימי תיקון DNA לשיפור הטיפול בחולי סרטן. זה חשוב אך לא כמו מניעה. מנגנוני תיקון ה-DNA נוגדים את הטיפול. איך זה הורג את התא? יש המון נזקים ב-DNA... יתכן שחלק מהסיפור של ליצור תגובה לטיפול, כי התאים מתקנים את הנזקים יותר מידי טוב, לכן בדיקת פרופיל תאפשר את בחירת הטיפול. אנחנו מסיימים בקיצור – מחלות הסרטן.. (מצגת). אני בכל זאת אזכיר את האנשים. זה הקבוצה כרגע. זה האנשים שעושים את המחקר הקצת יותר ביו רפואי בראשותה של תמר. זיו סיביליה, דליה אלינגר, יעל דגן. יש הרבה משתפי פעולה גם בקטע הרפואי. אלו האנשים ותודה רבה לכם על ההקשבה ושגנבתי לכם דקות מהזמן. כל מי שרוצה כמובן לצאת מוזמן לצאת. אם יש למישהו שאלות אני אשמח לענות. נחכה אולי דקה.

השאלה למי שלא שמע, אם אני יכול להרחיב על הסיפור של תוספי מזון בסיכון לסרטן. כפי שכולכם בוודאי שומעים בטח בפרסומות יש שורה ארוכה של נוגדי חמצון. הזכרתי כבר ש.. של חמצן מזיקים ל-DNA. יש אוסף של תוספי מזון, בטא קרוטן וכו' שאמורות למנוע הזדקנות, סרטן ולעשות אותנו .. ומאושרים. הסיפור הזה היו לו קצת חיזוקים ניסויים והוא הוביל לניסוי גדול קליני שנעשה בארה"ב בו לקחו אנשים ועקבו אחריהם. קבוצה גדולה מאוד של אנשים, עשרים אלף איש לדעת, שעקבו אחריהם הרבה שנים. בדקו מי מפתח סרטן ריאות ומי לא. בקרב מעשנים נראה כי יש טיפה ל"ה יותר מקרי סרטן אצל אלה שלא קיבלו את הקרוטן. הכישלון הזה עשה הדים עצומים בעולם והייתה פגיעה מסויימת בכל הנושא של התוספי מזון. אנו חושבים שהניסוי נעשה לא נכון. כמו שהתרשמתי, אני נותן את הדוגמא שלמרות שעישון עושה תחלואים הרבה מעשנים לא מפתחים סרטן. זה אומר שמנגנוני התיקון שלנו מאוד טובים. גם המנגנונים לתיקון נזקי חמצון. לא דברתי על מנגנונים אלו. לרובנו זה לא משנה אם לוקחים או לא חומרים נוגדי חמצון מהסוג הזה. למי זה כן משנה? למי שיש לו יכולת יותר ירודה להתמודד עם נזקי חמצון. כשקראתי על זה אמרתי וואלה לקחו 20 אלף איש. בתוכם אנו מעריכים שאלה עם התיקון הנמוך זה חמישה אחוז. מתוך 20 אלף זה לא כל כך הרבה והשאלה אם זה מספיק אנשים כדי לראות. אלף איש זה קבוצה קטנה. התקשרתי לסטטיסטיקאי שממונה על החישובים שם שיושב בתל השומר ושאלתי אותו דרך אגב – תגיד אנחנו על סמך הדברים שלנו היינו חושבים שאולי לאנשים עם יכולת .. זה כן יעזור. השאלה האם הקבוצה מספיק גדולה כדי לגלות איזשהו שינוי וכך לדעת אם עזר להם או לא. קודם לשמחתי הוא אמר רגע אני צריך לחשוב על זה. חזר אלי כעבור שבוע ואמר על סמך הנתונים האלה אין סיכוי שהיו מגלים את זה. מה שעולה שוב ושוב שאין מידה אחת שמתאימה לכולם ולאנשים כאלה אולי כן יתאים נוגדי חמצון. זה מחייב עוד מחקר. מה שאני אומר שתלוי בסוגי הנזקים שיותר חלשים. זה לא שאין. כמו שראיתם זה התפלגות. בקבוצה בין הנמוך לגבוה ביותר זה היה פי 3. פי 3 תיקון נזקים זה המון. זה יכול לגרום צורה גדולה אם אתה לא נזהר ומונע חשיפה.

ש': האם יש קשר בין מחלות אוטו אימוניות לתיקון נזקי DNA?

ת': מערכת החיסון שלנו מתוכנתת לתקוף פולשים, פרזיטים, חיידקים אבל לעיתים היא טועה וקמה עלינו ומתחילה לתקוף רכיבים שלנו. השאלה אם מעורבים בזה נזקי תיקון DNA. א', יש מחלות שבהן בעצם מערכת החיסון מתחילה ליצור נוגדנים כנגד ה-DNA שזה מעניין. אני רוצה לדבר על הקשר בין תיקון נזקים בכלל במערכת החיסון כי יש קשר חזק מאוד ולמה? מערכת החיסון היא מופלאה כי היא יוצרת, הערכות על כמה נוגדנים יש לנו אני לא יודע, נעות בין עשרות למאות.. במהלך ההתפתחות שלנו, והכל מיוצרים כל מיני וריאנטים חדשים של הנוגדנים האלה. איך נעשה הסיפור הזה? נעשה ע"י מוטציות מכוונות בגנים הבסיסיים. יש לך עשרות גנים של נוגדנים, איך פתאום אתה יוצר מאה מיליון נוגדנים שונים. הגוף שלנו עושה את זה קצת כמו במשחקי לגו. לוקח את הסט הבסיסי, חותך ומערבב ויוצר מוטציות נקודתיות ווריאנטים. מה שיעבור בתורשה זה היכולת לעשות את זה. לכל צאצא יכולה להיות מערכת חיסון טיפה שונה אך מה שעושה זאת זה המערכת הזו. מערכות תיקון מתקנות DNA. אין לכל חיידק מערכת חיסון. מה שקרה שמערכת החיסון אימצה את ... שנקרא אנזימי תיקון לצורך יצירת השונות הזו... מתבטאים גם בפגמים חמורים במערכת החיסון. לדוגמא, ילדי הבועה – כשל חיסוני חמור. זה גם אנזים שתפקידו המרכזי באבולוציה היה לתקן שברים ב-DNA ויש אחרים. את

המוטציות ... זה אותן ... הם אלה שעושים את העבודה הזאת. יש כאן ניצול מופלא. בשביל מה להמציא מחדש כשיש את סט הכלים האלה. למערכת האוטו אימונית עצמה אני לא יודע על קשר אך זה לא אומר שאין.

ש': לגבי הנזקים שנגרמים, יכול להיות שנגרם נזק כתוצאה מחלק חמצן באזור ש ... כגורם נזק שלא התייחסת. התייחסת לגורמים חיצוניים. האם יכול להיות שהיפוקסיה, חלוקת התא יכול לגרום לתא לאי יכולת להתחלק ... ?

ת': החיים זה פשרה שמחייבת מצבים אופטימליים. לא דברתי רק על נזקים מבחון. מצב של היפוקסיה, של חוסר חמצן משפיע על הרבה מאוד דברים. דווקא נושא הנזקים עצמם ב-DNA זה חלק פחות חשוב אך יכול להשפיע באופן עקיף. דווקא נזקים עקיפים ל-DNA, סטרס חיצוני ... שוב מצב קיצוני הוא לא טוב.

ש': כחוקר אני שואל, האם אתה חושב שהעדר אנרגיה לחלוקת התא יכולה לגרום בפני עצמה לשיבוש בתהליך.

ת': בלי ספק. לא נכנסתי לעומק אבל חלק מהתיקון הזה דורש אנרגיה. אתה צריך לבנות, לשחזר DNA וזה דורש אנרגיה. אם יש חסר באבני בניין יש צרות צרורות.

ש': מתחבר לתשובה שנתת קודם. איפה מתחילים להופיע באבולוציה המנגנונים האלה.

ת': אחזור על השאלה, כמה מוקדם באבולוציה מופיעים מנגנוני תיקון נזקים. הם נמצאים בכל יצור חי. למה? כי כמו שהסברתי, אפילו ברמת החידק הפשוט זה ברור שכדי שיוכל לשמר והכל הוא צריך להתמודד ויש שימור מזהים בין מרבית, לפעמים יותר פשוטים מאשר אצלנו, אך בשימור, מישוהו אמר לי תחשוב על זה – החידק המסכן הזה חשוף לכל, אצלנו התיקון יותר טוב. אסביר כמה זה חשוב, מי שמסמל את החיסכון המקסימלי מבחינת אינפורמציה של ה-DNA זה הוירוסים. למה? כי וירוסים זה על גבול החיים. וירוס זה טפיל מושלם. יש לו DNA מעטפת וזהו. הוא נכנס לתא ומתרבה שם. לכן הדברים החשובים של הוירוס, הוא שומר רק על ... ולמרבית ההפתעה, חלק מהוירוסים לא כולם נושאים על עצמם ... של תיקון נזקים.

ש': מבחינה אבולוציונית אין לי אינטרס לשמר את החיים של אותו יצור קטן ולא חשוב כי יש כבר יצורים נוספים אז מה הטענה האבולוציונית ב... מערכות כאלה.

ת': אתה שואל למה להשקיע בחידק קטן. אז מה אם הוא קטן, לא מגיע לו להיות? כדי שתא יהיה הוא צריך לתפקד. תא נחלק לשניים. גדל ומתחלק לשניים שמתחלקים לשניים וכו'. אם לא יהיה לו את כל התהליכים הוא יכחד. הוא לא יכול לגדל דור הבא כי הוא חייב להיות מתוקן. הנזקים ישנם. הנזקים האלה נוצרים כל הזמן וישנם שם ולכן אין מצב. אנו יודעים כי אנו יכולים לפגוע בהם בצורה מלאכותית. הם מאוד פגיעים.

ש': בתוך ה-DNA הכי פשוט יש לי מנגנוני תיקון כשעוד לא היה לי נזקים. איך הם נוצרו.

ת': זה שאלה מעניינת אחרת. אתה שואל איך הייתה בכלל אבולוציה. התשובה קצת קשה לתת כי אנו באמת לא יודעים אך עובדה שזה נמצא בכל היצורים החיים. אנו גולשים לאזור של קדם היצורים שאנו מכירים היום. בסיפור הזה יש רק תיאוריות. איך נוצרו חיים זו גם שאלה מורכבת. יש כל מיני מחשבות בנושא שרובן מבוססות על דברים אקראיים שנוצרו באקראי לחלק קטן מהתאים שאפשרו את ההתפתחות הלאה בשלבים מאוד קטנים ומתמשכים.

ש': יש מחלה אחת בחיינו שעושים ביופסיה לאנשים שנפטרו מעל גיל תשעים. עושים פוסט מורטום ומגלים שלכולם יש סרטן.. סמוי שלא יודעים עליו. מאחר ואתה אמרת שאנחנו, אני למעשה מסכם את ההרצאה שלך, שלמעשה סרטן מפתח אי ספיקה של מערכת הבקרה מול המופע האדיר של הנזקים. אם יש אי ספיקה נוצר מצב כזה. זו האוטוסטרדה. עכשיו אני רוצה לשאול ואתה לא חייב לענות כי אולי אין תשובה. איך זה קרה שתופעה אחת שגורמת לכולם לחלות בסרטן אם הם חיים מספיק זמן כאשר, זאת אומרת שזה לא תקלה מקומית או סיסטמית אלא זה משהו אבולוציוני. למעשה לכולם יש את זה.

ת': השאלה מרתקת. השאלה לאלה ששורדים בקרב הקהל. מי שלא יודע, עשו אנליזה במחקר על גברים שמתו בצורות שונות ובדקו אם יש להם סרטן הערמונית. מצאו שלחלק גדול מאוד היה סרטן הערמונית שלא ידעו עליו. זה חדשות טובות כי בעצם זה אומר שהסרטן לא הפריע להם לחיים. אם אני מבין את השאלה נכון, אז אתה שואל איך זה קורה שדווקא שם ולא במקומות אחרים. כמובן שהתמונה שהצגת על התפתחות סרטן לוקה בחטא האדיר של פשטנות יתר. כשדברתי על המוטציות ובאמת יש להם תפקיד מהותי, אך שמתי לב שעשיתי הרבה חיצים עד שיש סרטן ואמרתי זה לוקח הרבה שנים. מוטציות זה לא הכל בתהליך הזה. יש עוד הרבה מאוד תהליכים אחרים שקורים. איברים שונים בגופנו חשופים/נמצאים

חשופים אל מזיקים שונים. האור שבחוץ לא ... לאותם מזיקים כמו ... במערכת של הדם של החילוף חומרים של הכל ולכן תבין שיש גם נזקים. הצורה הכי ברורה, אמרתי למשל שפגם בתיקון אחד מהמנגנונים גורם לסרטן מעי. סרטן תורשתי. הפגם הזה נמצא בכל תא בגופנו אז למה דווקא מעי? שאלה טובה לא יודעים. המחשבה שיש שם הצטברות של כאלה ולכן התהליך ... יש הרבה שלבים שמושפעים מהרבה מאוד דברים שיכולים להאיץ את התהליך. תודה רבה לכולם ושבוע טוב.