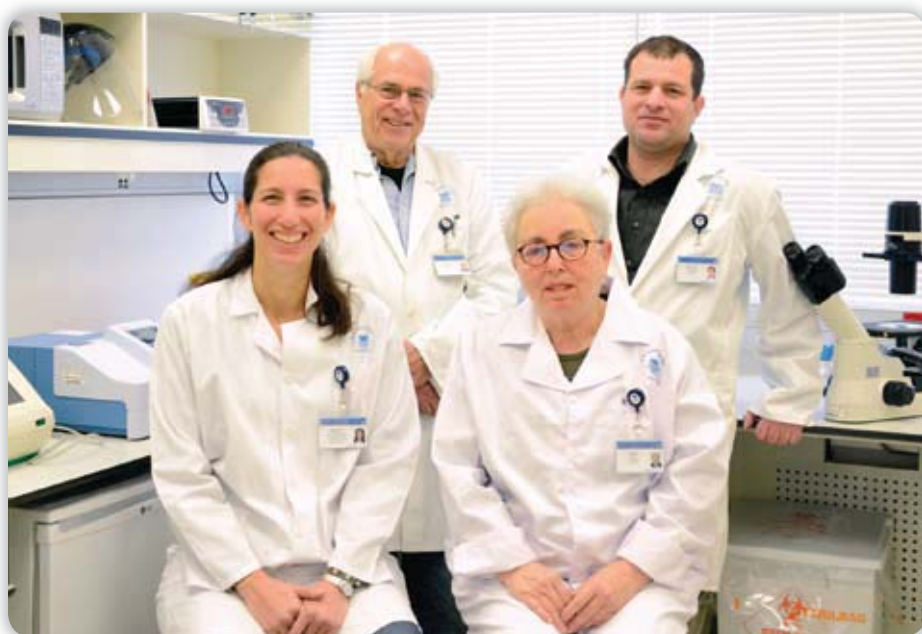


שיטה חדשה לטיפול אימונו-תרפי בסרטן

את המחקר פורץ הדרך פיתח פרופ' זליג אשחר במשך כעשרים שנות מחקר בסיסי במכון ויצמן • הטיפול החדשני מיושם כיום בכמה מרכזים קליניים מובילים במדינות העולם, ובהן ארה"ב, בריטניה, אוסטרליה וסין



מימין, בכיוון השעון: ד"ר דוד שטיינר, טובה וקס, ד"ר ענת גלוברזון-לויין ופרופ' זליג אשחר

לסן בעזרת נוגדן נגד האזור המשתנה של הנוגדן על שטח פני התא המודבק. זה תהליך שגרתו והתנאים הם סטנדרטיים, כך ש־50%-70% מתאי T⁺ שהודבקו יבטאו את הקולטן הכימרי.

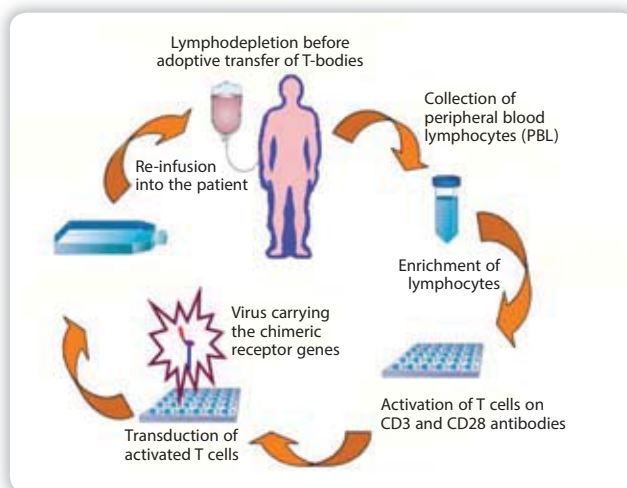
במחקרו הראה זליג כי עכברים נושאי גידולים ובהם עכברי מעבדה מסוג SCID נטולי מערכת חיסונית, שהושטלו בהם גידולים הומניים, או עכברי רים אימונוקומפטנטים המפתחים באופן ספונטני גידולים סרטניים (מעיי, שד, לבלב ואחרים), אשר טופלו ורופאו באמצעות שיטת ה־CAR, וגרמו לדחיית גידולים ראשוניים ומשניים.

ממצאים מסעירים אלו פורסמו בעיתונים יוקרתיים ובהם "Journal of clinical investigation" ו"Blood". בעקבות הצלחת הטיפול בעכברי מעבדה, קבוצות מובילות ברחבי העולם אימצו וניסו את גישת התאים המהונדסים של פרופ' אשחר Chimeric antibody receptors - (CAR) בטיפול חמלה, והיום יש תוצאות מעודדות מניסויים ב־Phase 1/2.

בכנס האחרון בתחום ההמטולוגיה, American Society of Hematology, דווח שמתוך 75 חולים סופניים (החוריים בלוקמיה ובלמפומה), שטופלו ב־complete response או ב־complete remission.

זה תאי T מבודדים מחולים, עוברים שפעול עם נוגדנים נגד CD-3 ו־CD-28, הגורמים להתרבות תאי T בלבד. התאים המתרבים מודבקים בווירוס טור המהונדס, כך שיבטאו את הקולטן הכימרי (תמונה מס' 2). התאים המהונדסים נקראים Chimeric Antibody Receptors - (CAR). התאים המהונדסים מוזרקים באופן סיסטמי לחור, בתהליך שהוכח בטעות.

כדי לאשר שהווקטור חדר לתאים והקולטן הכימרי מבוטא בהם בהצלחה, בודקים את ביטוי הקו־



תמונה 2. פרוטוקול להכנת תאי T מהונדסים וטיפול

פרופ' זליג אשחר הגיע למרכז הרפואי תל־אביב לפני כשנתיים ממכון ויצמן למדע. פרופ' אשחר ניהל במכון ויצמן מעבדה לאימונולוגיה מולקולרית ותאית. לפנייתו של פרופ' ברבש, הצטרף פרופ' אשחר לחוקרי המרכז הרפואי והקים מעבדת מחקר מצוידת היטב, ובה שלושה חוקרים: ד"ר ענת גלוברזון-לויין, ד"ר דוד שטיינר וטובה וקס.

פרופ' אשחר הביא לבית החולים גישה חדשנית לאימונו-תרפיה של סרטן שלאחרונה הוכחה כיעילה במיוחד, ושפותחה במעבדתו במכון ומשתמשת בתאי T מהונדסים גנטית (T-bodies).

המחקר פורץ הדרך, שפיתח זליג במשך כעשרים שנות מחקר בסיסי במכון ויצמן, הביא לפיתוח טיפול קליני חדשני המיושם כיום בכמה מרכזים קליניים מובילים במדינות העולם ובהן ארה"ב, בריטניה, אוסטרליה וסין, שם נעשים ניסויים קליניים Phase 1/2 בחולים סופניים בעלי ממאירויות של לימפומות ולויקמיות. מעבר למחקר, חזונו של פרופ' אשחר הוא להקים בבית החולים שלנו מרכז מחקר טיפולי בשיתוף המחלקות ההמטולוגיות־אונקולוגיות, שישתמש בגישה שפיתח.

גישת הטיפול החדשנית שפיתח זליג בטכנולוגיות של הנדסה גנטית מעניקה לתאי T תכונות של נוגדנים ולמעשה משלבת את היכולת של תאי T לדחות רקמות וגידולים סרטניים עם היכולת של נוגדנים להכיר Tumor Associated Antigens המבוטאים על פני שטח התאים הסרטניים.

כיצד מיושם הרעיון? ע"י יצירת קולטן כימרי, שאזור ההכרה שלו מורכב מהאזור המשתנה (variable region) של מולקולת נוגדן והחלק התוך תאי שהוא מודולרי, מכיל את כל האלמנטים הנדרשים להפעלה מלאה של תאי T, ולאפשר הרג של תאים סרטניים שמוכרים ע"י הקולטן הכימרי.

תאי T יכול להרוג תאי סרטן בעזרת הפרשה של חומרים ציטוטוקסיים והפעלת מנגנון ההרג של התא. כאשר קולטן על פני תאי T מכיר אנטיגן (Tumor Associated Antigen) על פני תא המטרה, נוצר מגע ישיר בין התאים, המביא לשפעול תהליכי הרג בתאי T⁺ המכוונים כלפי תא המטרה. הנדסת תאי T⁺ נעשית באמצעות הדבקה בוווקטורים ויראליים (רטרו וירוסים) מהונדסים שנושאים את הגן המקודד לקולטן הכימרי, ושאינם מסוגלים להתרבות בתאי T⁺. הדבקה תאי T⁺ נעשית מחוץ לגוף. בתהליך



נדקרת - נדבקות!

המחט. בסיום הפעולה המחט (ללא מכסה) והמזרק מועברים לטכנאית והיא מעבירה לציטולוג שיושב בדרך כלל במכון CT. כל זה מוביל לכך שלעתים נעשית העברה משולשת בו בזמן, שכן המחט והמזרק מונחים בתום הפעולה במגש ירוק בעל עומק, אולם לעתים הם מועברים מיד ליד לרופא US, לטכנאית ולציטולוג. לכן עלינו לזכור את ההנחיות ולהקפיד לפעול על פיהן:

- בעת דיקור יש להניח את המחט והמזרק במגש עומק. המגש יועבר רק לאחר שהמזרק הונח בו.
 - במקרים שהציטולוג נמצא בחדר בזמן הפעולה, מומלץ להעביר את המחט בתוך המגש ישירות לציטולוג ללא תיווך הטכנאי/ית בדרך. אם אי אפשר, יש לפעול לפי ההוראה לעיל.
 - בעת העברת המחט אל הציטולוג ביחידת ה-CT יש לקחת את המחט במגש סגור או בקופסה סגורה.
- אירוע נוסף בעל אותו אופי: אחות מתלמדת במיון עזרה בהכנסת צנתר ורידי (VF). בסיום הפעולה המחט הועברה אליה על מנת להיזרק לפח הפסולת החדה, ובזמן ההעברה התרחשה הדקירה.
- אנא פעלו כנדרש והגבירו מודעות צוותכם למיניע דקירות אנשי הצוות ממחטים. ||

מיכל עזרון
ד"ר אמיר נוטמן
ד"ר ג'לאל טרביה

הצוות הרפואי חשוף לסכנות רבות במסגרת עבודתו, סכנות שלפחות מחלק מהן אפשר להימנע, אם נשמור כולנו על כללי הזהירות הנדרשים. אחת הסכנות הגדולות היא דקירת מחט. בחודשים האחרונים מתנהל בבית חולים קמפיין פנימי שנועד להטמעת המסרים והצעדים לנקיטת הפעולות במקרה דקירה.

במסגרת הקמפיין יודבקו מדבקות זהירות בכל מקום שיש בו פח לפסולת חדה ובכל מקום קומות הרלוונטיים ייתלה פלקט ועליו מצויר תרשים זרימה המתאר את כל הפעולות שיש לעשות בכל אירוע דקירה.

אנו מזכירים שוב מעל דפי העיתון שקבלת המדבקות והפלקטים אצל סרגיי במחסן ציוד משרדי. אנא מהרו וטפלו בנושא זה!

לא מעבירים מחטים מיד ליד!

בד בבד עם הקמפיין התחלנו בתחקור כל אנשי הצוות שהיו מעורבים במקרים של דקירה מחפץ חד. במסגרת התחקור עלו עד כה כמה מקרים שהמשותף לכולם הוא העיקרון שעלינו לפעול לפיו - לא מעבירים מחטים מיד ליד! בחוברת מניעת זיהומים - מנהל הרפואה משנת 2001 נכתב: פריטים חדים יוגשו בנפרד ובצורה גלויה לעין, אין להעביר פריטים חדים מיד ליד אלא יש להשתמש בכלי הנחת הפריט וההגשה תעשה אך ורק בצורה שטוחה וזהירה.

מקרים לדוגמה:

פעולת FNA נעשית באמצעות מחט ספינתית כשהחומר נשאב ולעתים נשאר בתוך חלל

גישת הטיפול מוגשת ל-FDA לשימוש בשיטה כטיפול, ונמצאת בשלבי אישור.

בעקבות הכינוס, בחר העיתון היוקרתי "Science" את גישת הטיפול של פרופ' אשחר כפריצת הדרך של השנה.

מהו סוד הצלחתה של שיטת ה-CAR?

נמצא שתאי ה-T המהונדסים שהוחזרו לגוף החולה, מתרבים פי 1,000-10,000 כאשר הם פוגשים את תאי המטרה הסרטניים, והמפגש בין התאים גורם להתרבות תאי ה-T המהונדסים. לאחר שהשמידו את תאי הגידול וגרמו בכך לדחיתו, חלק מתאי ה-T המהונדסים הופכים לתאי זיכרון ומתיישבים במח העצם, כך שאם הגידול פורץ שוב, תאי הזיכרון מכירים ומחסלים אותם.

בין החולים שקיבלו את הטיפול, היו גם ילדים עם ALL ו-CLL, אשר טיפולים אחרים לא עזרו להם וטיפול זה ריפא אותם לחלוטין.

תופעות הלוואי בעקבות הטיפול, ובהן הופעת סימפטומים של דלקת חריפה או פגיעה בתאי B נורמליים נוסף על התאים הממאירים, מווסתות בעזרת טיפולים קיימים.

גישת הטיפול החדשנית מעניקה לתאי T תכונות של נוגדנים ע"י יצירת קולטן כימרי, שאזור ההכרה שלו מורכב מהאזור המשתנה של מולקולת נוגדן. החלק התוך תאי מודולרי ומכיל את כל האלמנטים הנדרשים להפעלה מלאה של תאי T, כדי לאפשר הרג של תאים סרטניים שמוכרים ע"י הקולטן הכימרי

פרופ' אשחר זכה השנה במענק יוקרתי מה-NIH. מטרת בקשת המחקר, שנכתבה בשיתוף חוקרים מאוניברסיטת קליפורניה ו-MD Anderson, היא להתגבר על השלב המורכב בטיפול, שהוא הוצאת תאי ה-T מהחולה, הדבקתם בווקטור הויראלי והחזרת התאים המהונדסים לחולה, תהליך מורכב ויקר שדורש חדרים נקיים וצוות מיומן.

הפתרון שמציע פרופ' אשחר בפרויקט מחקר זה הוא להכין ווקטור ויראלי שיאפשר הכנסת הרצפטור הכימרי באופן ישיר לתאי ה-T, הדבר קה ישירה בווקטור הויראלי, שתמנע את הצורך בהוצאת התאים והחזרתם לגוף. כדי להגדיל את בטיחות הטיפול, יוסף גן שיגרום להתאבדות התאים המודבקים במקרה הצורך, אם פעילות התאים המהונדסים תהיה מסוכנת למטופל. שיטה זו כבר נוסתה בהצלחה בניסויים פרה-קליניים בעכברי מעבדה.

האתגר העיקרי כיום הוא להרחיב את הטיפול לגידולים ממאירים מוצקים. מחקרו הנוכחי של פרופ' אשחר מתמקד במודלים ניסויים כדי לנצל באופן מרבי את הפוטנציאל והספקטרום הרחבים של הגישה. ||

סיכום מבצע חיסוני שפעת

אישית וחסון. מבצע חיסוני השפעת השנה זכה להצלחה. שיעור החיסון של סגל המרכז הרפואי עלה פי שלושה לעומת שנים קודמות. המחלקות שבהן הייתה התגייסות מרשימה של הצוות להתחסן הן: **אונקולוגיה, פנימיית י', מכון ריאות והיחידה למחלות זיהומיות.** ||

שפעת היא מחלה נגיפית מידבקת מאוד. ההעברה של מחלת השפעת בתוך מערכת כות בריאות מעמידה את המטופלים ועובדי הב-ריאות בסיכון להדבקה. בכל שנה 20-30 אחוזים מאנשי הצוות נדבקים בנגיף השפעת. מניעת השפעת במוסד נעשית באמצעות יישום נוהלי עבודה לבקרת זיהומים, שמירה על כללי היגיינה

