

# פרס נובל לרפואה לשנת 2018 על פיתוח שיטת טיפול המבוססת על אימונותרפיה לסרטן

נכתב על ידי ד"ר קרין הלוי טוביאס

פרס נובל לרפואה לשנת 2018 יוענק לפרופ' ג'ימס אליסון מהאוניברסיטה בטקס שבארה"ב ופרופ' טסוקו הונג'ו מאוניברסיטת קיוטו ביפן, על מחקריהם שהובילו לפיתוח טיפולים חדשניים כנגד סרטן שמיושמים היום לטיפול בחולים בסוגי סרטן מסוימים. טיפולים אלו מבוססים על הבנת הקשר בין מערכת החיסון לתאים הסרטניים והיכולת להפעיל את מערכת החיסון כנגד התאים הסרטניים.

למערכת החיסון תפקיד משמעותי בשמירת הומאוסטזיס של הגוף. לאחר חדירת גורם זר לגוף מופעל לרוב גם קו ההגנה השלישי הכולל תאים לימפוציטים מסוג B ו-T. תאי T שייכים לזרוע התאית של מערכת החיסון אשר מזהה תאי גוף שמבטאים אנטיגנים זרים ומחסלת אותם. לאחר הפעלה והתרבות של תאי T ייחודיים כנגד אנטיגן מסוים, מופעל משוב שלילי, הגורם לביטוי קולטנים על גבי תאי T אשר קישור אליהם גורם לדיכוי פעילותם של תאי ה-T והחזרת מערכת החיסון להומאוסטזיס. קולטנים מדכאים אלו על גבי תאי T נקראים "נקודות בקרה" (checkpoints) של מערכת החיסון. ביטוי שלהם מאפשר הפעלה מבוקרת של מערכת החיסון כנגד גורמים זרים ללא פגיעה בתאים תקינים של הגוף.

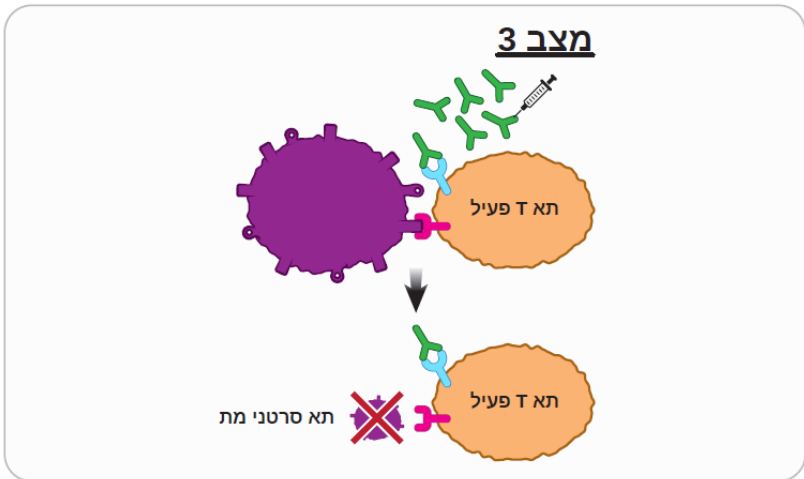
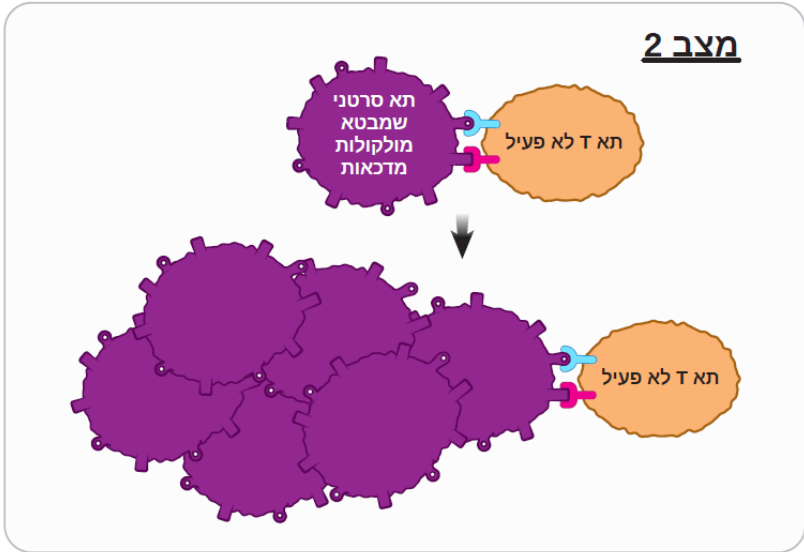
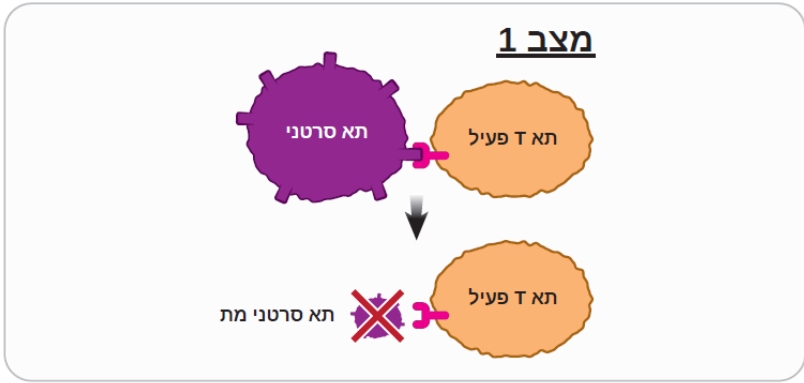
לזרוע התאית של מערכת החיסון תפקיד חשוב בפגיעה בתאים סרטניים שהם תאי גוף שעברו שינוי והפכו לתאים שמתרבים באופן לא מבוקר. תאי T מזהים תאים סרטניים שמבטאים אנטיגנים זרים פוגעים בהם ובכך מונעים היווצרות של גידולים סרטניים. כמו בתהליכים אחרים של ברירה טבעית התאים הסרטניים ששורדים ומתפתחים לגידולים, הם אלו שיש להם יכולת ל"התחמק" ממערכת החיסון. מצב זה שבו מערכת החיסון לא פוגעת בתאים הסרטניים יכול להיווצר כתוצאה מכך שהתאים הסרטניים מבטאים מולקולות אשר נקשרות לקולטנים המדכאים על גבי תאי ה-T וכך גורמים לדיכוי של פעילותם.

במשך השנים היו ניסיונות רבים לפתח טיפולים כנגד סרטן שיפעילו את מערכת החיסון כך שהיא תופעל כנגד תאים סרטניים. שיטות אלו מכונות אימונותרפיה – טיפול באמצעות הפעלת מערכת החיסון. בשנים האחרונות היו מספר פריצות דרך בטיפול בסרטן באמצעות אימונותרפיה.

זוכי פרס הנובל, פרופ' אליסון ופרופ' הונג'ו, הובילו מחקרים אשר הביאו לפיתוח נוגדנים אשר נקשרים לקולטנים המדכאים על גבי תאי ה-T או למולקולות על גבי התאים הסרטניים אשר נקשרות אליהם. מתן נוגדנים אלו לחולים גורם לשפעול ממושך של תאי T ובכך להפעלה ממושכת של מערכת החיסון כנגד התאים הסרטניים. נוגדנים הנקשרים לקולטנים המדכאים או לליגאנדים שלהם, מונעים את הקישור בין הקולטן לליגאנד ובכך שומרים על תאי ה-T פעילים, נקראים "מעכבים של נקודות בקרה" (Checkpoint inhibitor). בתמונה מס' 1 מוצג תרשים המתאר את הפעילות של נוגדנים אלו.

פרופ' אליסון פיתח נוגדנים כנגד "נקודת בקרה" הנקראת CTLA-4 והראה שבחיות מודל הם גורמים לדיכוי של סרטן. למרות חוסר עניין בנושא על ידי חברות לפיתוח תרופות הוא המשיך בתהליך הפיתוח ונוגדנים כנגד CTLA-4 הוכנסו לניסויים קליניים והראו תוצאות מפתיעות כנגד סרטן העור מסוג מלנומה אצל חלק מהחולים. טיפול זה אושר לשימוש על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) בשנת 2011.

פרופ' הונג'ו מצא מולקולה אחרת שהביטוי שלה גורם לדיכוי של תאי T, הקולטן PD-1 שגם הוא "נקודת בקרה" שניקשר לליגאנד שלו PDL-1. מציאת מנגנון זה הוביל לפיתוח נוגדנים כנגד PD-1 וכנגד PDL-1 שמונעים את הקישור ביניהם ושהראו תוצאות מבטיחות כנגד סרטן בחיות מודל. טיפול זה נמצא יעיל מאוד כנגד סוגים שונים של סרטן והיום 5 סוגי נוגדנים שונים כנגד PD-1 או PDL-1 אושרו לשימוש רפואי על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי לטיפול ב- 11 סוגים שונים של סרטן.



**תמונה מס' 1 : מנגנון הפעילות של נוגדן כנגד PD-1 כדוגמה לטיפול ב"מעכבי נקודות בקרה" (Checkpoint inhibitors)**

מצב 1 מתאר מצב בו תא D ייחודי מזהה אנטיגנים על גבי תא סרטני, ניקשר אליו ומביא לחיסולו. מצב 2 מתאר מצב שבו התא הסרטני מבטא בנוסף לאנטיגנים הייחודיים גם מולקולות הנקשרות לקולטנים מדכאים על גבי תאי T, "נקודות בקרה", ובכך מביא לדיכוי פעילותו של תא ה-T כנגד התא הסרטני, התא הסרטני לא מושמד ויכול להתרבות.

מצב 3 מתאר מצב בו נותנים נוגדנים כנגד הקולטנים המדכאים על גבי תאי T (PD-1), "מעכבי נקודות בקרה", אשר מונעים קישור של הקולטן המדכא ובכך לא מתרחש דיכוי בפעילות של תא ה-T והוא מביא לחיסולו של התא הסרטני.

למרות הישגים טיפוליים מרשימים שהתקבלו על יד מתן "מעכבי נקודות בקרה", ישנן עדיין מספר בעיות בטיפולים מסוג זה: הטיפול מצליח רק אצל חלק מהחולים ובנוסף לכך אצל חלק מהחולים יכולות להתפתח תופעות לוואי חמורות ואפילו מסכנות חיים, במקרים מסוימים אפילו דווח על החמרה במחלה בעקבות הטיפול. כמו כן, עלות הטיפולים גבוהה מאוד ומהווה עדיין מכשול לכך שהטיפול יהפוך לשגרתי ובהיקף נרחב.

במשך יותר ממאה שנים חוקרים ניסו להפעיל את מערכת החיסון כנגד סרטן אבל עד לשנים האחרונות ההצלחות הרפואיות של גישה טיפולית זו היו מוגבלות. התגליות של פרופ' אליסון ופרופ' הונג'ו הובילו להצלחות משמעותיות בתחום של אמיונותרפיה כנגד סרטן אשר שינו את ההתייחסות של הרפואה היום לאופן שבו יש לטפל בסוגים מסוימים של סרטן.

**לפניכם קישור לסרטון המציג את שיטת האמיונותרפיה שעליה זכו בפרס:**

[Checkpoint Inhibitors: Taking the Brakes Off the Immune System](#)

**מקורות מידע:**

1. Ribas A, Wolchok JD (2018)  
Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 359  
(6382):1350-1355.
2. [The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018](#)

**מידע נוסף:**

[נובל רפואה 2018: מערכת החיסון נגד סרטן](#) (2018) איתי נבו, מכון דוידסון

[מבצע גיוס – אימונותרפיה כנגד גידולים ממאירים](#) (2018) שמורת טבע, עלון מורי הביולוגיה ומורי מדעי הסביבה, גיליון 196.