|  |  |
| --- | --- |
| **السنة** | 1987 |
| **الاكتشاف** | تمييز طريقة عمل مستقبلات عوامل النمو من عائلة تيروزين كيناز، حيث يؤدي التغيير فيها إلى مرض السرطان |
| **الباحثون المشتركون** | بروفسور يوسف يردن |
| **صور الباحثون** | פרופ' יוסף ירדן  أُخذت الصورة من موقع جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) |
| **المؤسسة الأكاديمية التي يعمل فيها الباحثون** | معهد وايزمن، قسم المراقبة البيولوجية |
| **جوائز مهمة حاز عليها الباحثون** | حاز بروفسور يوسف يردن على:  جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) سنة 2007 في علوم الحياة – بيوكيمياء.  جائزة إسرائيل في بحث علوم الحياة سنة (2017) |
| **الموضوع في المنهج التعليمي الذي يمكن أن نربط بينه وبين الاكتشاف** | **الموضوع الأساسي:**  الخليّة – مبنى وأداء  من DNA إلى بروتين،  مراقبة التعبير عن الجينات بواسطة إشارات داخل الخليّة وخارجها (هورمونات، مستقبلات).  يتمّ تحديد الوظائف المختلفة في الخليّة، في الكائنات الحيّة متعدّدة الخلايا، خلال التمايز، بواسطة عمليّات مراقبة على نشاط الجينات (تفعيل، تثبيط).  **موضوع التعمق:**  مراقبة التعبير عن الجينات والهندسة الوراثية  يتمّ التشخيص الوراثي للأمراض / العيوب الوراثية بواسطة تمييز التغيّرات في تسلسل النوكلوئوتيدات في جين المرض، أو في منطقة المراقبة. |
| **"قصة الاكتشاف" الاكتشاف والعمل العلمي للباحثين** | ركّزت معظم أبحاث بروفسور يردن على مستقبلات عوامل النمو، وكان طلائعيًا في عزل عدّة عوامل نمو مع مستقبلاتها، وقد أدّت مكتشفاته عن مبنى وأداء المستقبلات وعوامل النمو إلى الاعتراف بأهميتها للأداء السليم للخلايا، وكيف يؤدّي تشويش في عملها إلى السرطان؟  عوامل النمو هي بروتينات تشبه الهورمونات، ترتبط بمستقبلات خاصّة على أغشية الخلايا، وتفعّل سلسلة من الأحداث تحفّز انقسام الخلايا وتمايزها. وهي المسؤولة أيضًا عن التسريع المراقب لانقسام الخلايا في الجسم، مثلًا: بعد حدوث جرح في الجسم. تتجاهل الخليّة السرطانية هذه المراقبة وتنقسم بطريقة لا تخضع للمراقبة.  اكتشف بروفسور يردن وفريقه، في سنوات الثمانينيات، عائلة من المستقبلات في غشاء الخليّة، حيث يوجد لها قسم خارج الخليّة، قسم داخل غشاء الخلية وقسم داخل الخليّة.  يرتبط عامل نمو معيّن في القسم الخارجي للمستقبل، أمّا القسم الداخلي في الخليّة يحتوي على إنزيم يضيف ذرة فوسفات إلى الحامض الأميني تيروزين في بروتينات معيّنة داخل الخليّة. لذا سُميت هذه المستقبلات تيروزين كيناز. أحيانًا تتمّ فسفرة عشرات أو مئات الجزيئات المختلفة بسرعة وبالموازاة، مما يؤدّي ذلك إلى مراقبة عدّة عمليّات، داخل الخليّة، في الوقت نفسه. يتمّ تفعيل هذه العمليّات بواسطة ازدياد نسخ عدّة جينات بالموازاة. هكذا تشترك هذه المستقبلات في نقل إشارات من خارج الخليّة إلى داخل الخليّة، وهي تفعّل عمليّات مختلفة داخل الخليّة. اكتشف بروفسور يردن وفريقه أنّ ارتباط عوامل النمو بهذه المستقبلات يؤدّي إلى إنتاج أزواج من المستقبلات، وهكذا يتمّ تفعيل إنزيم المستقبل داخل الخليّة. الأزواج الناتجة مكوّنة من وحدتين مختلفين للمستقبل من العائلة نفسها، هذا يعني أنّ الأزواج هتروديمر (مختلفة بالوحدات الثنائية)، أو من أزواج مكوّنة من الوحدة نفسها للمستقبل، هذا يعني أنّ الأزواج هوموديمر (متساوية بالوحدات الثنائية). يتميّز كلّ زوج من المستقبلات بطابع معيّن وفقًا لتركيبه.  מבנה של כמה לקולטני טירוזין קינאז  مبنى عدّة مستقبلات للإنزيم تيروزين كيناز  تمّ بحث نقل الإشارات في الخلايا كثيرًا، ووُجد أنّ أنواع سرطان مختلفة تَنْتُج بسبب تفعيل غير مراقب لهذه العمليّة التي تؤدّي إلى انقسام خلايا غير مراقب في ورم السرطان، وفي عمليّة غزو الخلايا السرطانية الأوعية الدموية لإنتاج نقائل الأورام في الأعضاء البعيدة. يمكن أن يتمّ تفعيل هذه العمليّة بطريقة غير مراقبة بواسطة ازدياد إنتاج عوامل النمو، أو ازدياد إنتاج مستقبلات عوامل النمو، أو خلل في مبنى (طفرات) المستقبلات يؤدّي إلى تفعليها دون ارتباطها بعوامل النمو. أتاح فهم هذه العمليّات تطوير أدوية جديدة لمعالجة السرطان.  نشاط جميع مستقبلات تيروزين كيناز مرتبط ﺒ ATP يرتبط بموقع خاصّ في الإنزيم. عندما ترتبط مادّة أساس الكيناز بموقع آخر على المستقبل تحدُث عملية فسفرة مادّة الأساس. جزيئات اﻟATP هي التي تعطي الفوسفات الذي يرتبط بمادّة الأساس في هذه العمليّة.  مثبطات كينازات التيروزين، المستعملة اليوم، تتنافس مع اﻟ ATP على الارتباط بالموقع الفعّال للكيناز، وهكذا تمنع تنفيذ عمله. نسمّي هذا النوع من المثبطات "جزيئات صغيرة تثبط تيروزين كيناز"  (small molecule tyrosine kinase inhibitors)، وقد وُجد أنّ هذه المثبطات ناجعة ضد أنواع معيّنة من السرطان، وهي تُستعمل اليوم في العلاج الطبي.  بالإضافة إلى مثبطات إنزيمات مستقبلات تيروزين كيناز داخل الخليّة، هناك أجسام مضادة ترتبط بمستقبلات تيروزين كيناز، وقد وُجد أنّها ناجعة وتُطيل حياة مرضى السرطان وتُستخدم اليوم كدواء لمعالجة السرطان. يختلف نشاط هذه الأجسام المضادة عن الجزيئات الصغيرة. لا تدخل الخليّة، لذا فهي تعمل ضد الجزيئات الموجودة على الغشاء الخارجي للخليّة فقط. بالإضافة إلى ذلك، تأثيرها غير واضح دائمًا أو أنها تثبط الكيناز مباشرة. في قسم من الحالات، الجسم المضاد الذي يرتبط بالمستقبل المناسب يؤدّي إلى تفعيل جهاز المناعة ضد الخليّة التي ترتبط به. في حالات أخرى، يؤدّي ارتباط الجسم المضاد إلى دخول المستقبل مع الجسم المضاد إلى داخل الخليّة بعمليّة الابتلاع الخلوي (endocytosis) ، وهكذا يتوقف نشاطها. تختلف الأجسام المضادة عن الجزيئات الصغيرة، لأنّها تُحقن في الجسم عبر الوريد، أمّا الجزيئات الصغيرة تُستعمل كدواء بواسطة الابتلاع. بالإضافة إلى ذلك، الأجسام المضادّة خاصّة بمستقبلات معيّنة، أمّا الجزيئات الصغيرة فهي موجّه للارتباط بموقع ارتباط ATP ، لذا فهي تثبط عدة إنزيمات تيروزين كيناز مختلفة دائمًا.  اكتشف بروفسور يردن في بحث وظائف عوامل النمو في تطوّر الأمراض السرطانية أنّ تفعيل مستقبل معيّن بواسطة مستقبلات أخرى لعوامل النمو يعمل ﮐ "مكبِّر" يضخم الإشارات التي تستقبلها الخليّة. تؤدّي الإشارة المكبَّرة إلى انقسام الخلايا بشكل سريع، مما يؤدّي ذلك إلى تطوّر السرطان. فيما بعد ركّز في أبحاثه على فهم عمل هذا "المكبِّر" كي يطوّر طرق تطعيم وطرق أخرى لكبح نشاطه، وهذا يعني أنّه يمكن منع تطور السرطان. أدّت مكتشفات بروفسور يردن في هذه القضية إلى تطوير عدّة أدوية من نوع جديد "موجّه إلى الهدف"، وقد تبيّن أنّها ناجعة لمعالجة عدّة أنواع سرطانات، وهي موجودة اليوم في استعمال واسع.  في الآونة الأخيرة، وسّع بروفسور يردن أبحاثه في مجال ممتع جدًّا، وهو مجال RNA لا يشفِّر إلى بروتينات. كما تتناول أبحاث بروفسور يردن الأخيرة عمليّة إنتاج النقائل الورمي وردود فعل السرطان لأدوية جديدة. بالتعاون مع بروفسور ميخائيل سلع بيّن بروفسور يردن أنّه يمكن تحسين نشاط الأجسام المضادة أحادية النسيلة التي تعرقل الارتباط بين المستقبلات وعوامل النمو. اكتشفوا خلال هذا التعاون أن تراكيب أجسام مضادة ترتبط بمناطق مختلفة وبعيدة عن المستقبل، وهي تؤدّي إلى ابتلاع خلوي سريع وإلى تحليل المستقبل بواسطة الليزوزم، وهكذا يتمّ تثبيط السرطان بنجاعة في الفئران. بيّنت أبحاث بروفسور يردن وبروفسور سلع نجاعة هذه الطريقة بمعالجة سرطان الأمعاء، سرطان الثدي وسرطان البنكرياس. طوّر الباحثان دواء "فرجيتا" ، وهو يعمل حسب المبدأ الذي اقترحه الباحثان، وفي الآونة الأخيرة تمّت المصادقة على استعماله في معالجة المرضى بسرطان الثدي. |
| **فعّاليّات للتلاميذ، مقالات وأفلام قصيرة** | [רצף הוראה - חידושים בחקר הסרטן](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90%D7%99-%D7%94%D7%A2%D7%9E%D7%A7%D7%94/%D7%91%D7%A7%D7%A8%D7%94-%D7%A2%D7%9C-%D7%91%D7%99%D7%98%D7%95%D7%99-%D7%92%D7%A0%D7%99%D7%9D-%D7%95%D7%94%D7%A0%D7%93%D7%A1%D7%94-%D7%92%D7%A0%D7%98%D7%99%D7%AA/%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-20/3905-%D7%97%D7%99%D7%93%D7%95%D7%A9%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%9F-2017) (2017) ד"ר זהר סנפיר, ד"ר ציפי הופמן. **דפי עבודה** לתלמידים המשולבים ברצף הוראה סביב חידושים בחקר הסרטן ומבוסס בעיקר על מחקריו של פרופ' ירדן.  [שקופיות המציגות העברת אותות בתא באופן פשוט](https://www.bioteach.org.il/%D7%A4%D7%A8%D7%99%D7%A6%D7%95%D7%AA-%D7%93%D7%A8%D7%9A-%D7%91%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91-70-%D7%A9%D7%A0%D7%95%D7%AA-%D7%94%D7%9E%D7%93%D7%99%D7%A0%D7%94-%D7%A4%D7%A2%D7%99%D7%9C%D7%95%D7%99%D7%95%D7%AA/1977/4120-%D7%94%D7%A2%D7%91%D7%A8%D7%AA-%D7%90%D7%95%D7%AA%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%AA%D7%90/file) |
| **مصادر معلومات** | [התהליך של העברת אותות ביוכימיים ומשמעותו לריפוי סרטן](https://www.academy.ac.il/SystemFiles/21389.pdf) (2008) פרופ' יוסף ירדן. כתבה מקיפה, מלווה באיורים בעתון האקדמיה הלאומית למדעים.  [מעכבי קינאזות טירוזין – פריצת דרך בטיפול בסרטן](http://www.themedical.co.il/Article.aspx?f=18&s=2&id=1007), (2008) ד"ר יאיר בר, אתרThe Medical, אתר הרופאים של ישראל.  [מחלת הסרטן – מהותה והטיפול בה](https://www.youtube.com/watch?v=FxMHDm-CHt8) (2013), הרצאה של פרופ' יוסף ירדן בטכניון בחיפה.  [החוט המשולש לא במהרה יינתק - מדוע לפעמים הסרטן חוזר, גם לאחר הצלחת טיפול כימותרפי?](https://heb.wis-wander.weizmann.ac.il/%D7%94%D7%97%D7%95%D7%98-%D7%94%D7%9E%D7%A9%D7%95%D7%9C%D7%A9-%D7%9C%D7%90-%D7%91%D7%9E%D7%94%D7%A8%D7%94-%D7%99%D7%99%D7%A0%D7%AA%D7%A7/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D) (2015) עוד על מחקריו של פרופ' יוסף ירדן.  [Yarden Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yarden%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Escobedo JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Escobedo%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Kuang WJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuang%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Yang-Feng TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang-Feng%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Daniel TO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Daniel%20TO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Tremble PM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tremble%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Chen EY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20EY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Ando ME](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ando%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Harkins RN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harkins%20RN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), [Francke U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Francke%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3020426), et al. (1986) Structure of the receptor for platelet-derived growth factor helps define a family of closely related growth factor receptors. [Nature](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3020426) ;323 (6085): 226-32.  [Yarden Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yarden%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3494472), [Schlessinger J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schlessinger%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3494472). (1987) Self-phosphorylation of epidermal growth factor receptor: evidence for a model of intermolecular allosteric activation. [Biochemistry](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3494472) 26(5):1434-42.  .  [Yarden Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yarden%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3052279), [Ullrich A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ullrich%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=3052279). (1988)Growth factor receptor tyrosine kinases  [Annu Rev Biochem.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3052279) ;57:443-78. |

.