|  |  |
| --- | --- |
| **السنة** | 1989 |
| **الاكتشاف** | اكتشاف الجين الذي يؤدي خلل فيه إلى مرض التليف الكيسي |
| **الباحثون المشتركون** | بروفسور بات شيفع كرم |
| **صور الباحثون** | פרופ' בת שבע כרם  أُخذت الصورة من موقع جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) |
| **المؤسسة الأكاديمية التي يعمل فيها الباحثون** | الجامعة العبرية، قسم علم الوراثة |
| **جوائز مهمة حاز عليها الباحثون** | جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) في بحث علم الوراثة سنة 2008. |
| **الموضوع في المنهج التعليمي الذي يمكن أن نربط بينه وبين الاكتشاف** | **الموضوع الأساسي:**  جسم الإنسان من خلال التركيز على الاتزان البدني  جهاز التنفس  الخليّة – مبنى ونشاط  طفرات  وراثة مندلية: علم الوراثة في عائلة الإنسان  **موضوع التعمق:**  مراقبة التعبير عن الجينات والهندسة الوراثية  تمّ تحديد تسلسل نوكلوئيدات الجينوم البشري بشكل كامل. تشخيص وراثي للأمراض / والعيوب الوراثية بواسطة تمييز تغيير في تسلسل نوكلوئوتيدات الجين المسبب للمرض.  تطبيق المعرفة في علم الوراثة والهندسة الوراثية في الطب. |
| **"قصة الاكتشاف" الاكتشاف والعمل العلمي للباحثين** | التليف الكيسي هو مرض وراثي يؤثّر على جهاز التنفس والهضم. الأشخاص المصابين بالتليف الكيسي يحصلون بالوراثة على جين فيه خلل، هذا الجين موجود في كروموسوم رقم 7 وهو يشفر للبروتين CFTR  cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, (CFTR)  في سنة 1989، وُجد الجين الذي تؤدي طفرات فيه إلى مرض التليف الكيسي. كان اكتشاف الجين مَعلم طريق في علم الوراثة، اشتركت برفسور بات شيفع كرم في هذا الاكتشاف عندما كانت في مرحلة ما بعد الدكتوراة. نشرت في هذه السنة ثلاثة مقالات، اختارت الدورية العلميّة Science هذا المشروع وأطلقت عليه اسم مشروع العقد (عشر سنوات) في علم الوراثة. أصدرت الدورية العلميّة Nature  خريطة تُشير إلى مَعالم طريق علم الوراثة وعلم الجينات، وقد كان مَعلم الطريق، سنة 1989، اكتشاف هذا الجين.  **مرض التليف الكيسي ( CF)**  التليف الكيسي، CF ، هو مرض وراثي، كروموسوم جسمي متنحي، وهو مرض متعدّد الأجهزة. هذا المرض هو أحد الأمراض الوراثية الشائعة، وهو يظهر في 1 من بين 2500 طفل أبيض.  يحدُث مرض التليف الكيسي بسبب خلل في البروتين - CFTR   (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) الذي يؤدّي إلى تشويش في نقل الأيونات، خاصّة الكلور والصوديوم عبر الخلايا الطلائية (خلايا تغلّف أوعية الجسم).  أعراض المرض الأساسية: سعال مستمرّ وبلغم كثير، التهابات متكررة في الرئتين، وزن متدني على الرغم من أنّ الشهية سليمة، عمل الأمعاء غير سليم، أحيانًا إسهال مزمن، عمليّات أمعاء متكررة، حجمها كبير، دهنية وتطلق رائحة نتنة، مذاق الجلد مالح.  **بيولوجيا المرض**  تُخرج الخلايا الطلائية أيونات الكلور إلى الخارج كي تحافظ على اتزان سليم بين السائل خارج الخليّة والسائل داخل الخليّة. عندما تتراكم أيونات كلور خارج الخليّة ترافقها جزيئات ماء وتخرج من الخليّة بعمليّة الأسموزة. يتمّ إخراج أيونات الكلور بواسطة قنوات صغيرة جدًّا مبنيّة من البروتين. يتمّ إنتاج هذه البروتينات داخل الخليّة، وعندما ينتهي إنتاجها تدخل إلى غشاء الخليّة.  الجين الذي تمّ اكتشافه، سنة 1989، مسؤول عن مرض التليف الكيسي، وهو يشفِّر إلى أحد هذه البروتينات، وهو CFTR الذي ينظّم عمليّة النقل في مرض التليف الكيسي. الصيغة السليمة للجزيء مبنيّة من تسلسل دقيق لحوالي 1,500 حامض أميني تبني بشكل معقد ومثير الإعجاب سلسلة من الحلقات والسطوح ثلاثية الأبعاد التي تنتج مناطق ثانوية مختلفة في البروتين. انتقال جزيئات الماء الذي يحدُث في أعقاب حركة أيونات الكلور في القناة يساعد في أداء المخاط الذي يغلّف مسالك التنفس في الجسم وأعضاء جهاز الهضم: الأمعاء، البنكرياس والكبد.  تؤدّي الطفرات في الجين إلى نقص قنوات CFTR سليمة في الجسم. نتيجةً لذلك، يُنْتِج الأشخاص المصابين بالتليف الكيسي مخاط لاصق ولزج يشوش على عمليّات فسيولوجية كثيرة.  في الرئتين، المخاط يشبه الجل، وهو يشوش على انتشار الأكسجين في حويصلات الرئتين، ويؤدّي إلى صعوبة في عمليّة التنفس. بالإضافة إلى ذلك، يشكّل المخاط اللزج وسط جيد لتكاثر البكتيريا الضارة، لذلك يَنْتُج تلوث خطير والتهابات متكرّرة في الرئتين. في البنكرياس، يمنع الإفراز اللزج انتقال إنزيمات الهضم عبر قنوات مختلفة إلى الأمعاء ويشوش على عمليّة الهضم. نتيجة لذلك، يعاني المرضى المصابين بالتليف الكيسي من نقص في الوزن ومن سوء تغذية. كما تؤدي عصارات المرارة إلى انسداد في الكبد، وفي أعقاب ذلك يتضرر تحليل الدهنيات، ويؤدّي الانسداد في الأمعاء إلى إمساك، وأحيانًا إلى انهيار خطير في كلّ جهاز الهضم.  قبل اكتشاف المضادات الحيوية لمعالجة التلوث المتكرّر في الرئتين، وقبل تطوير علاج غذائي محسّن، مات معظم الأطفال المصابين بالتليف الكيسي في سن الرضاعة. على مدى العقود الماضية طرأ تقدم في الطب وفي العلاج المساعد، وقد ساعد ذلك في إطالة حياة المرضى بشكل ملحوظ.  عندما تمّ تشخيص مرض التليف الكيسي، أول مرة، سنة 1938، فكّروا أن لا يعيش معظم الأطفال المصابين في هذا المرض أكثر من الشهور الستة الأولى في حياتهم. في سنة 1950، كان معدّل حياة المرضى في التليف الكيسي C.F خمس سنوات فقط، هذا يعني أنّ نِصف مرضى اﻟ C.F، فقط، بلغوا سن 5 سنوات أو أكثر. حتّى سنة 1966 كان معدّل حياة المرضى أحد عشر سنة. في أعقاب تحسين الوعي، التشخيص المبكر وطرق العلاج الناجعة طرأ تحسين ملحوظ في معدّل حياة مرضى اﻟ C.F وجودة حياتهم. اليوم يبلغ سن أكثر من نِصف المرضى 30 سنة فما فوق. يبلغ مرضى كثيرون سن 40 وَ 50 سنة، وهناك من يبلغ 60 سنة فما فوق.  يعتمد العلاج اليوم على مساعدة المريض وعلى إبطاء وتيرة تدهور أداء الرئتين. بالإضافة إلى ذلك، يشمل العلاج المساعد الحفاظ على تغذية جيدة.    العلاج الأساسي:  **علاج الرئتين،** يشملعلاج طبيعي (فيزوترابيا) وتمارين يوميّة تهدف إلى إبعاد البلغم وإلى تقليل انسداد مسالك التنفس الذي يحقق أداء جيد للرئتين، كما يساعد استنشاق المحاليل في تليين وإبعاد المخاط لمعالجة التهاب الرئتين، وتُستعمل المضادات الحيوية في كثير من الأحيان.  في السنوات الأخيرة، هناك إمكانيّة زرع قلب – رئتان في هؤلاء المرضى، أو زرع الرئتان معًا، أو زرع رئة واحدة من متبرع حيّ في مرضى يعانون من مرض خطير في الرئتين. على الرغم من أنّ السيرورة معقدة، إلّا أنّ هناك نسبة نجاح حوّلت هذه السيرورة إلى إمكانيّة جيدة لمرضى. C.F  **معالجة جهاز الهضم**: تحدُث مشاكل الهضم عند 85% من مرضى التليف الكيسي، وهو يشوش على امتصاص الدهنيات، البروتينات والكربوهيدرات. لذا يحتاج مرضى CF إلى ضعفيِ كمّيّة الغذاء الذي يحتاجه الشخص المعافى بسبب خلل في الامتصاص، وبسبب ارتفاع عمليّة التنفس التي تستهلك كمّيّة طاقة كثيرة. يتناول مرضى CF إنزيمات البنكرياس بواسطة أقراص أو مسحوق كي تساعدهم في هضم الغذاء، تغذيتهم غنية بالسعرات الحرارية، البروتينات وفيتامينات تذوب في الدهنيات وهي .A,D,E,K إنزيمات البنكرياس التي يتناولها المرض عبر الفم تصحح معظم النواقص التي تحدُث بسبب المرض. تساعد الجسم على امتصاص مكوّنات الغذاء، تُقلص حجم البراز وكمّيّة الغازات وتخفف الآلام وانتفاخ البطن.    **فهم الأساس الجزيئي للمرض وتطوير علاج جديد:**  المرحلة الأولى في عمليّة إيجاد دواء يرمم نشاط قنوات أيونات الكلور المصاب هي فهم التشويش الذي يحدُث في المستوى الجزيئي. فحص علماء الوراثة عيّنات DNA من مرضى في التليف الكيسي في جميع أنحاء العالم، ووجدوا حتى الآن أكثر من 1,600 طفرة مختلفة في الجين CFTR ، وهي تؤدّي إلى المرض بدرجة خطيرة جدًّا. يمكن أن نقسم التأثير السلبي للطفرات على بروتين CFTR إلى عدّة مجموعات.  تمّ بحث ثلاث فئات بشكل عميق: القناة لا تصل غشاء الخلية بتاتًا، تَنْتُج قناة جزئية وتتحلل بسرعة، تنتج قنوات بشكل سليم، لكنها لا تستطيع أن تفتح أو لا تستطيع أن تمرر أيونات كلور وأيونات أخرى. يجب تطوير أدوية مختلفة كي تعالج كل واحدة منها الخلل الوراثي المسؤول عن وضع المريض.  طفرة F508del  يحدُث النقص المطلق في قناة أيونات الكلور في غشاء الخلية نتيجةً لطفرة وراثية شائعة يكون فيها نقص في حامض أميني واحد فقط من بين اﻟ 1,500 حامض أميني للقناة. بما أنّ الحامض الأميني الناقص هو فنيل الانين (الممثل بالحرفF)، وبما أنّه الحامض الأميني اﻟ 508 في سلسلة البروتينات، نسمّي الطفرة F508del طفرة F508del (النهاية del هي اختصار كلمة deletion، حذف).  أدت هذه الطفرة إلى مرض كان مفاجئًا في البداية. على الرغم من الطفرة، استطاعت الخلية أن تبني القناة وأن تنقل أيونات الكلور بمدى معيّن. لكن تؤدّي آليات مراقبة الجودة في الخليّة نفسها إلى هدم البروتين المصاب. نتيجة لذلك، القناة التي نشاطها جزئي لا تستطيع أن تصل غشاء الخليّة بتاتًا.  في سنة 2015 صادقت إدارة الغذاء والأدوية الأميركية على استعمال الدواء الأول، في العالَم، لمعالجة مرض التليف الكيسي. طوّرت الشركة Vertex الدواء أوركمبي المعدّ للمرضى الذين أعمارهم 12 سنة فما فوق، وهم يعانون من طفرة F508del. يشمل الدواء جزيئان "يثبتان" البروتين داخل الخلية الطلائية، ويتيحان له وصول غشاء الخلية. تحسّن أداء التنفس لدى المرضى الذين تناولوا هذا الدواء الجديد.  طفرات "توقف" تنتج قناة CFTR قصيرة  طفرات اﻟ "توقف" مسؤولة عن حوالي %10 من حالات مرض التليف الكيسي في العالَم. خلل وراثي واحد اسمه W1282X يؤدّي إلى حوالي %40 من حالات مرض التليف الكيسي في إسرائيل. يَنْتُج بروتين قصير، لأنّ الجين يحتوي على كودون توقف في المكان 1282 في السلسلة، ومن المفروض أن يكون هناك الحامض الأميني تريبتوفن (رمزه W).  في سنوات التسعينيات أُجريت عدّة أبحاث، وقد استعملوا فيها المضاد الحيوي جنطميسين كي يفحصوا إمكانية اجتياز إشارة "التوقف" في منتصف البروتين، وهكذا يمكن قراءة تسلسل كلّ إشارات البروتين. بيّنت هذه الأبحاث أنّ اجتياز إشارة اﻟ "توقف" يؤدّي إلى إنتاج بروتين فعّال. على الرغم من أنّ نتائج هذا البحث مهمة، لا يمكن استعمال جنطميسين مدّة زمنيّة طويلة، لأنّ هناك أعراض جانبية صعبة لهذا الدواء.  طوَّرت الشركة الأميركية "PTC Therapeutics" دواء نشاطه يشبه نشاط جنطميسين، وقد سُمّي PTC124. الدواء PTC124 ليس مضاد حيوي، ولا يؤدّي إلى أعراض جانبية خطيرة، ويمكن تناوله عبر الفم. نجح هذا الدواء في جميع التجارب الطبية التي تسبق العلاج. بيّنت هذه التجارب أنّه سهل الاستعمال، يُمتص جيّدًا وآمن الاستعمال (كانت أعراض جانبية خفيفة عند قسم قليل من المرضى).  ما زال هذا الدواء قيد الفحص لمعالجة مرضى التليف الكيسي، لكن تمّت المصادقة على استعماله في أمراض أخرى سببها طفرة كودون اﻟ "توقف".  الطفرات التي تؤذي قدرة القنوات على الفتح  هذه المجموعة من الطفرات مسؤولة عن حوالي 5% من حالات مرض التليف الكيسي في جميع أنحاء العالَم. تؤدّي هذه الطفرات إلى خلل في عمل قناة غشاء الخليّة عندما تكون في حالة مغلقة، مما يؤدّي إلى انخفاض قدرة القناة على نقل أيونات الكلور إلى خارج الخليّة. تؤدي إحدى الطفرات (المسمّاة G551D) إلى أعراض خطيرة بشكل خاص.  **أبحاث بروفسور كرم**  وجدت بروفسور كرم في إطار أبحاثها الخلل الوراثي الذي يؤدّي إلى التليف الكيسي في فئات سكانية من العرب واليهود. وجدت أن تنوع الخلل في مرضى التليف الكيسي عند العرب واليهود يختلف عن التنوع الموجود عند المرضى في العالَم كله. تمّ اكتشاف أكثر من 1600 خلل في العالَم، أمّا في البلاد وُجد حوالي 20 نوع من أنواع الخلل الموجودة في العالَم، وذلك بسبب المبنى الخاص للسكان العرب واليهود. يمكن الكشف عن المرضى وتشخيصهم بواسطة تمييز الخلل الوراثي. ننفذ في البداية فحوصات للكشف عن الأشخاص الذين يحملون المرض، وإذا كان الوالدان يحملان المرض يمكن معرفة الأجنة المصابة بالمرض وإجهاضها، أو يمكن إجراء تخصيب خارج الجسم كي نميّز الأجنة السليمة ونزرعها في رحم الأم.  بحثت بروفسور كرم المرض باتّجاه آخر، قامت ببحث تأثير الخلل الوراثي على أداء الجين، وحاولت تطوير طرق علاج جديدة تعتمد على الطفرات. ركّزت على نوعين من الخلل في الجين:  النوع الأول من الخلل، في الجين، هو خلل في عمليّة توصيل الإنترونات والإكسونات. هناك طفرة شائعة كهذه بين اليهود. يبحث فريق بروفسور كرم عن طرق لمعالجة المرضى المصابين بالطفرة، وذلك من خلال تحفيز عمليّة توصيل سليمة.  النوع الثاني من الخلل الوراثي هو النوع الذي يؤدّي إلى إيقاف مبكر في إنتاج البروتين المشفّر بواسطة الجين. هذه الطفرة شائعة لدى اليهود الأشكناز. تحدُث الطفرة في منتصف الجين وتؤشر كودون التوقف قبل كودون التوقف العادي الذي يقع في نهايته. تبحث بروفسور كرم عن طرق تتيح قراءة كودون التوقف الذي فيه خلل لإنتاج بروتين سليم. أجرت هذا البحث بالتعاون مع زوحها بروفسور إيتان كرم. عندما تمّت معالجة هذه الطفرة فُحصت ملايين الجزيئات وُوجد جزيء واحد قادر على التصحيح. أجري البحث بالتعاون مع شركة أدوية تقوم بتجارب علاج طبية بواسطة هذا الدواء . |
| **فعّاليّات للتلاميذ، مقالات وأفلام قصيرة** | * הריאות של רועי, משימה אוריינית על מחלת הסיסטיק פיברוזיס. [**בעברית**](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%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%92%D7%95%D7%A3-%D7%94%D7%90%D7%93%D7%9D-%D7%91%D7%93%D7%92%D7%A9-%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%90%D7%96%D7%99%D7%A1/%D7%92%D7%95%D7%A3-%D7%94%D7%90%D7%93%D7%9D-%D7%91%D7%93%D7%92%D7%A9-%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%99%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-%D7%9E%D7%A9%D7%99%D7%9E%D7%95%D7%AA-%D7%90%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%99%D7%A0%D7%99%D7%95%D7%AA/1358-%D7%94%D7%A8%D7%99%D7%90%D7%95%D7%AA-%D7%A9%D7%9C-%D7%A8%D7%95%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%9E%D7%A9%D7%99%D7%9E%D7%94/file)[**בערבית**](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%9C%D7%99%D7%91%D7%94/%D7%92%D7%95%D7%A3-%D7%94%D7%90%D7%93%D7%9D-%D7%91%D7%93%D7%92%D7%A9-%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%90%D7%96%D7%99%D7%A1/%D7%92%D7%95%D7%A3-%D7%94%D7%90%D7%93%D7%9D-%D7%91%D7%93%D7%92%D7%A9-%D7%94%D7%95%D7%9E%D7%99%D7%90%D7%95%D7%A1%D7%98%D7%96%D7%99%D7%A1-%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-%D7%9E%D7%A9%D7%99%D7%9E%D7%95%D7%AA-%D7%90%D7%95%D7%A8%D7%99%D7%99%D7%A0%D7%99%D7%95%D7%AA/1387-%D8%A7%D9%84%D8%B9%D8%B1%D8%A8%D9%8A%D8%A9-%D7%94%D7%A8%D7%99%D7%90%D7%95%D7%AA-%D7%A9%D7%9C-%D7%A8%D7%95%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%9E%D7%A9%D7%99%D7%9E%D7%94/file) * הריאות של לירון **–** משימה אוריינית מתוקשבת על מחלת הסיסטיק פיברוזיס[בעברית](https://tdigital.lms.education.gov.il/mod/scorm/player.php?a=50&currentorg=Lnet&scoid=98&sesskey=IcRCqm7Im1&display=popup&mode=normal)[בערבית](https://tdigital.lms.education.gov.il/mod/scorm/player.php?a=236&currentorg=Lnet&scoid=449&sesskey=Q5p5WGzDmG&display=popup&mode=normal) * דף עבודה: [ציסטיק פיברוזיס: ממולקולה לגוף, ובחזרה לגן](http://belmonte.huji.ac.il/sites/default/files/belmonte/files/pgd_theory_teacher.pdf) (2005), מנון הרן ויעל להמן, במסגרת מעבדות בלמונטה, האוניברסיטה העברית. * [מוטציות](https://www.bioteach.org.il/%D7%AA%D7%95%D7%9B%D7%9F-%D7%A2%D7%99%D7%95%D7%A0%D7%99/%D7%97%D7%95%D7%9E%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%9E%D7%AA%D7%9B%D7%A0%D7%99%D7%AA-%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9E%D7%95%D7%93%D7%99%D7%9D-%D7%A2%D7%93-%D7%AA%D7%A9%D7%A2-%D7%93/%D7%AA%D7%95%D7%A8%D7%A9%D7%94-1/%D7%AA%D7%95%D7%A8%D7%A9%D7%94-%D7%93%D7%A4%D7%99-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94/816-%D7%9E%D7%95%D7%98%D7%A6%D7%99%D7%95%D7%AA-%D7%A6%D7%99%D7%A1%D7%98%D7%99%D7%A7-%D7%A4%D7%99%D7%91%D7%A8%D7%95%D7%96%D7%99%D7%A1), דף עבודה המבוסס על מוטציות במחלה ציסטיק פיברוזיס, אילנה אדר * [דף עבודה עם שאלות בנושא של סיסטיק פיברוזיס](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/1989/4137-%D7%93%D7%A3-%D7%A2%D7%91%D7%95%D7%93%D7%94-%D7%A2%D7%9D-%D7%A9%D7%90%D7%9C%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90-%D7%A9%D7%9C-%D7%A1%D7%99%D7%A1%D7%98%D7%99%D7%A7-%D7%A4%D7%99%D7%91%D7%A8%D7%95%D7%96%D7%99%D7%A1/file) * [סרטון של פרופ' בת שבע כרם, באתר פרס א.מ.ת](https://www.youtube.com/watch?v=qW7MOhads7w) (2008) * סרטון בו [פרופ' קרסו מראיין את פרופ' איתן כרם על מחלת הסיסטיק פיברוזיס](https://www.youtube.com/watch?v=4HAj_vLNpiI) |
| **مصادر معلومات** | רואו סטיבן מ', קלנסי ג'יי פ', סורשר אריק ג' (2011) אוויר צח לנשימה - [הבנת הביולוגיה הבסיסית של הסיסטיק פיברוזיס הכשירה את הקרקע לפיתוח טיפולים חדשים למחלה](http://www.sciam.co.il/archive/archives/4592) כתבה בסיינטיפיק אמריקן ישראל  [מחקר בנושא סיסטיק פיברוזיס](http://www.hadassah.org.il/children-site/parents/chronicdiseaseshelp/סיסטיק-פיברוזיס-cf/מחקר-בנושא-סיסטיק-פיברוזיס.aspx) (2009) מרכז רפואי הדסה  ענבר אורי (יושב ראש [איגוד סיסטיק פיברוזיס](https://www.facebook.com/CFF.Israel/?fref=mentions)  ואבא של חולה (CF. (2017) [פוסט אורח](https://www.facebook.com/MadaGB/posts/790302811128520:0), אתר "מדע גדול בקטנה"  בלאו חנה, (2010) [סיסטיק פיברוזיס](http://www.themedical.co.il/Article.aspx?f=24&s=2&id=2714), The Medical מגזין הרופאים בישראל, גיליון מס' 28, עמ' 22-28   מפה שמסמנת [ציוני דרך בגנטיקה וגנומיקה](http://tecfa.unige.ch/perso/lombardf/bist/ressources/humanGenometimeline.pdf) של כתב העת Nature  Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 1989;245(4922):1073-1080.  Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989;245(4922):1066-1073.  Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989 Sep 8;245(4922):1059-1065.  The cystic fibrosis gene is found JL Marx Science 1 September 1989: 923-925. |