|  |  |
| --- | --- |
| **السنة** | 2001 |
| **الاكتشاف** | تمّت المصادقة على دواء جليفيك (Gleevec)لمعالجة مرضى سرطان الدم |
| **الباحثون المشتركون** | بروفيسور أليكس ليفيتسكي |
| **صور الباحثون** | פרופ' אלכס לויצקי أُخذت الصورة من موقع جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) |
| **المؤسسة الأكاديمية التي يعمل فيها الباحثون** | **الجامعة العبرية، قسم البيوكيمياء، معهد علوم الحياة.** |
| **جوائز مهمة حاز عليها الباحثون** | * حاز بروفيسور أليكس ليفيتسكي على: * جائزة إسرائيل في علوم الحياة سنة (1990) * جائزة فولف في الطب سنة 2005   جائزة א.מ.ת (אמנות, מדע ותרבות – الفن، العلم والثقافة) سنة  2017 في علوم الحياة. |
| **الموضوع في المنهج التعليمي الذي يمكن أن نربط بينه وبين الاكتشاف** | **المواضيع الأساسية**  الخليّة – مبنى ونشاط  **العمليّات الأيضية (تبادل الموادّ) وتغيّرات الطاقة**  - أهمّيّة اﻟ ATP كوسيط في عمليّات استهلاك الطاقة ، مثلًا: تغيّرات كيميائيّة.  - الإنزيمات منشطات بيولوجية تُتيح حدوث عمليّات في الخليّة.  - يتأثّر نشاط الإنزيم من عوامل مختلفة، مثلًا: مثبطات.  **من DNA إلى بروتين**  - يتمّ التعبير، عادةً، عن المادّة الوراثية بالمسار التالي: DNA 🡨 RNA 🡨 بروتين  - تتمّ مراقبة التعبير عن الجينات بواسطة إشارات داخل الخليّة وخارجها.  **طفرات**   * الطفرة هي تغيّر في تسلسل القواعد النيتروجينية في اﻟ DNA**.**   **موضوع التعمق**:  مراقبة التعبير عن الجينات والهندسة الوراثية   * يتمّ التشخيص الوراثي للأمراض / العيوب الوراثية بواسطة التغيير في الكروموسومات. |
| **"قصة الاكتشاف" الاكتشاف والعمل العلمي للباحثين** | في سنة 2001 صادقت إدارة الغذاء والأدوية الأميركية دويأدوية (FDA)على استعمال الدواء Imatinib (جليفيك Gleevec) التابع لشركة نوفرطيس، وقد أُجري البحث الأوّل لتطوير هذا الدواء في مختبر بروفيسور أليكس ليفيتسكي في الجامعة العبرية. هذا الدواء هو أحد الأدوية الطلائعية في العلاجات الطبية الموجّه لهدف معيّن. العلاج البيولوجي هو علاج موجّه ضد مسار معيّن، أو بروتين، أو مستقبل خاصّ في الخليّة المستهدفة، وفي هذه حالة دواء جليفيك موجّه ضد الخلايا السرطانية.  علاج السرطان  الهدف من علاج مرض السرطان هو إبادة الخلايا السرطانيّة، في الجسم، دون إصابة الخلايا السليمة. الأدوية المستعملة بالعلاج الكيميائيّ والعلاج بالإشعاع التي تؤذي عمليّة انقسام الخلايا تؤذي بالأساس الخلايا السرطانيّة التي تنقسم بوتيرة عالية مقارنة بالخلايا السليمة، لكن الخلايا السليمة التي تمرّ عمليّة انقسام سريعة، مثل: الخلايا المخاطية في الأمعاء، خلايا النخاع العظمي وخلايا بصيلات الشعر تتضرر بواسطة هذه العلاجات.  تُتيح معرفة الآليات الجزيئية التي تؤدّي إلى الخلايا السرطانية أن نميّز أهداف العلاج، مثل: البروتينات التي يتمّ التعبير عنها بشكل زائد أو أنّها فعّالة بشكل زائد في الخلايا السرطانيّة. إنّ إصابة هدف كهذا قد تكون علاجًا ناجعًا موجّهًا ضد الخلايا السرطانية، مع إصابة قليلة في الخلايا السليمة، لذا تكون الأعراض الجانبية قليلة.   تيروزين كيناز بروتين مستهدف  في الحالة الطبيعية، تنقل مسارات نقل الإشارات في الخلايا، بالأساس، رسائل من مستقبلات، (receptors) ، على غشاء الخلية، تعرضت لعوامل نمو (growth factors) وإلى مكوّنات أخرى في البيئة المحيطة الخارجيّة للخلية. تُنقل الإشارات من البيئة المحيطة للخلية عبر غشاء الخلية إلى السيتوبلازم ونواة الخلية، وهكذا تؤثر على انقسام الخليّة، إنتاج البروتينات، العمليّات الأيضية، وفي الواقع، كلّ عمليّة تحدُث في الخليّة.  قسم كبير من مكوّنات نظام نقل الإشارات في الخلايا هي كينازات، هذا يعني أنّ الوظيفة البيوكيميائية لهذه الجزيئات هي الفسفرة، إضافة مجموعة فوسفات إلى بروتينات أخرى. تغيّر فسفرة هذه البروتينات المبنى الفراغي للبروتين وقدرة ارتباطه ببروتينات أخرى، وهكذا يستطيع أن يفعّل نشاط إنزيماتي، إيقافه ، إرسال البروتين للتحليل أو تغيير مكانه داخل الخليّة. في حالات كثيرة، الجزيء الذي يمرّ بعمليّة فسفرة يتمّ تفعيله، وهكذا تنتقل الإشارة وتزداد.  هناك بروتينات كثيرة تنقل إشارات تكاثر في الخلايا، ويتمّ تفعيلها بواسطة فسفرة حامض أميني من نوع تيروزين في البروتين المستهدف، حيث نسمّيها "كينازات تيروزين". نشاط جميع كينازات التيروزين مرتبط باﻟ ATP الذي يرتبط بالكينازات بموقع خاصّ. بعد ارتباط مادّة الأساس للكيناز بموقع آخر على سطح جزيء الكيناز تتمّ عمليّة فسفرة مادّة الأساس. يساهم اﻟ ATP بذرة فوسفات ترتبط بمادّة الأساس في هذه العمليّة. مثبطات كينازات التيروزين المستعملة اليوم تتنافس مع اﻟ ATP على الارتباط بالموقع الفعّال في الكيناز، وهكذا تمنع أدائه. نسمّي هذا النوع من المثبطات "جزيئات صغيرة تثبط كيناز تيروزين" . (small molecule tyrosine kinase inhibitors)  طوّر بروفيسور أليكس ليفيتسكي مثبطات تيروزين كيناز، وقد نشر سنة 1988 البحث الأوّل الذي يبيّن وجود إمكانيّة إنتاج مثبطات خاصّة للتيروزين كيناز، الذي يستجيب لعامل النمو .EGF فيما بعد، نشر عدّة أبحاث تبيّن أنّ هناك مثبطات لعدّة كينازات مركزية، من بينها المثبط الذي أدّى إلى تطوير جليفيك.  قصة جليفيك  بدأ تطوير دواء جليفيك مع الاكتشاف أنّ هناك تغيّرات في مبنى كروموسوم في نوع معيّن من سرطان الدم المزمن CML . عُرّف هذا التغيّر ككروموسوم فيلادلفيا (Ph)، وقد وُجد في حوالي 95% من مرضى CML. فيما بعد فهموا أنّ مقطع من كروموسوم 22 انتقل إلى مقطع 9 – نسمّي هذه الظاهرة انتقال متبادل وهكذا بقي كروموسوم فيلادلفيا. بعد مرور سنوات كثيرة اكتشفوا أنّ كروموسوم فيلادلفيا يُنْتِج إنزيم يقوم بوظيفة مركزية في نمو وانقسام الخلايا بطريقة غير سليمة. الإنزيم الناتج نتيجة لدمج الجينين (Bcr-Abl) في نقطة الربط بين الكروموسومين يؤدّي إلى ازدياد نشاط تيروزين كيناز ويؤدّي إلى تغيّرات بالأوامر الوراثية العادية في الخليّة. الإنزيم غير السليم يُرسل إشارات عبر عدّة مسارات، في الخليّة، تؤدّي إلى إنتاج زائد في خلايا الدم البيضاء في الجسم. النتيجة أنّ دم المريض يحتوي على 10-25 ضعفًا من خلايا الدم البيضاء عند الشخص المعافى. يساهم هذا البروتين بتكاثر خلايا السرطان بشكل كبير جدًّا، لذا يؤدّي تثبيطه إلى تثبيط تكاثر الخلايا السرطانيّة ويساهم في تحسين الشفاء من السرطان بشكل كبير جدًّا.   آلية عمل دواء جليفيك أنّه يرتبط بالموقع الذي يرتبط به اﻟ ATP وبواسطة تثبيط هذا الارتباط نمنع من حدوث سلسلة انتقال إشارات إلى النواة التي تؤدّي إلى تكاثر الخلايا. يرتبط دواء جليفيك بشكل خاصّ بموقع ارتباط اﻟ ATP في البروتين  Bcr-Abl  وبواسطة الارتباط بهذا الموقع الفعّال يوقف جليفيك استمرار سلسلة نقل الإشارات ويؤدّي إلى إيقاف تكاثر الخلايا السرطانية وإلى موت الخلايا.  تشمل آلية عمل جليفيك تثبيط نشاط البروتين Bcr-Ab كتيروزين كيناز الذي يشكل المرحلة الأولى داخل الخليّة في سلسلة نقل الإشارات، وهو المسؤول عن فسفرة البروتينات الموجودة في بيئته المحيطة. يتم التثبيط بواسطة الارتباط التنافسي مع موقع اﻟ ATPفي البروتين، وهكذا نمنع فسفرة البروتين الضروري لتكاثر الخلايا السرطانية. نسمّي جليفيك مثبط تيروزين كيناز.  استُعمل جليفيك في العلاج الطبي كأول مثبط للتيروزين كيناز. بيّنت الأبحاث الطبية نجاعة رائعة لهذا الدواء عند معظم المرضى مع أعراض جانبية قليلة.  استعمال جليفيك كعلاج لمرضى CML هو مثال رائع للنجاعة الطبية لمثبطات تيروزين كيناز. على الرغم من ذلك، هذا المثال رائع من عدّة جوانب. بداية، يدور الحديث عن مرض مرتبط بجزيء وحيد (Bcr-Abl) . عندما يتمّ التعبير عن هذا الجزيء بشكل زائد يحوّل الخلايا التي تعبّر عنه إلى خلايا سرطانيّة. يتمّ التعبير عن هذا الجزيء في %95 من حالات CML ولا يتمّ التعبير عنه بتاتًا في الخلايا العادية. كما يبدو في مرحلة مبكرة من النمو أنّ هذا التشوه الوراثي هو الوحيد في الخلايا السرطانية. هذا الدمج من الظروف نادر جدًّا.  معظم الأورام السرطانية غير مرتبطة بشكل مطلق ببروتين غير سليم واحد، بل تَنْتُج في أعقاب نشاط غير سليم لعدّة مسارات نقل إشارات مختلفة.  فيما بعد، اكتُشف أنّ جليفيك يثبط بروتينات إضافيّة ضروريّة لتطوّر أنواع أخرى من السرطان: ورم سرطاني في حالات متقدِّمة في النسيج الضام في جهاز الهضم  [(GIST)](http://www.cancer.org.il/template/default.aspx?PageId=5803) وفي نوع سرطان نادر آخر في الأنسجة اللينة المسمّى سرطان الجلد (DFSP).  الدواء جليفيك معروف بنجاعته، لكنه يعاني من تطوّر مقاومة سريع نسبيًّا ضده. في أعقاب إعطاء هذا الدواء بشكل متكرر، يبحث بروفيسور ليفيتسكي في تطوير مثبطات إضافيّة للتيروزين كيناز لمعالجة أمراض سرطانيّة وأمراض أخرى. |
| **فعّاليّات للتلاميذ، مقالات وأفلام قصيرة** | סרטון ובו [ראיון עם פרופ' לויצקי](https://www.youtube.com/watch?v=I7G2llS1jnw) באנגלית (2014) על עבודתו המדעית לרגל זכייתו בפרס Wachter.  [סרטון ובו ראיון עם אלכס לויצקי לרגל זכייתו בפרס אמת](https://www.youtube.com/watch?v=uHOkx2Xj8_E) (2017)  [סרטון שמראה את מנגנון הפעולה של גליבק](https://www.youtube.com/watch?v=r8Bor01WGro), הסרטון באנגלית.  [סרטו שמסביר איך נוצר כרומוזום פילדלפיה שגורם ל CML ואת השפעת גליבק על המחלה](https://www.youtube.com/watch?v=maqL26dJ0vM), הסרטון באנגלית. |
| **مصادر معلومات** | [המלחמה בסרטן - תחילתו של הקץ או קץ ההתחלה](https://www.youtube.com/watch?v=b9h5lZYOpMs)? (2006) פרופ' אלכסנדר לוויצקי – סרטון הרצאה באוניברסיטה העברית בירושלים (ההרצאה מתחילה מהדקה ה-11.45)  [מעכבי קינאזות טירוזין – פריצת דרך בטיפול בסרטן](http://www.themedical.co.il/Article.aspx?f=12&s=2&id=1007) (2008), ד"ר יאיר בר באתר הרופאים בישראל. מעכבי קינאזות טירוזין לא מהווים עדיין את תרופת הקסם המיוחלת שתפתור את המין האנושי מקללת מחלת הסרטן. עם זאת, תרופות אלו משפרות משמעותית את הטיפול במספר גידולי סרטן.  [לוקמיה מיאלואידית כרונית CML)) מדריך לחולים ולבני משפחתם](http://www.cancerinfo-davidoff.co.il/vault/CML.pdf) (2016) עמותת חולי CML  [על ההיסטוריה ומנגנון הפעולה של תרופת הגליבק-אימנטיב](http://cml.org.il/%D7%AA%D7%A8%D7%95%D7%A4%D7%AA-%D7%94%D7%92%D7%9C%D7%99%D7%91%D7%A7-%D7%90%D7%99%D7%9E%D7%98%D7%99%D7%A0%D7%99%D7%91/) (2018) באתר הבית של חולי CML בישראל.  [הסיפור של גליבק](https://gist.org.il/%D7%94%D7%A1%D7%99%D7%A4%D7%95%D7%A8-%D7%A9%D7%9C-glivec/)  באתר העמותה לחולי גיסט |