|  |  |
| --- | --- |
| **השנה** | 1995 |
| **התגלית** | זיהוי הגן הפגוע ב[תסמונת אטקסיה טלנגיאקטזיה](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%AA%D7%A1%D7%9E%D7%95%D7%A0%D7%AA_%D7%90%D7%98%D7%A7%D7%A1%D7%99%D7%94_%D7%98%D7%9C%D7%A0%D7%92%D7%99%D7%90%D7%A7%D7%98%D7%96%D7%99%D7%94)(ataxia-telangiectasia) |
| **החוקרים המעורבים** | פרופ' יוסף שילה |
| **תמונת החוקרים** | פרופ' יוסף שילה  [התמונה מאתר פרס א.מ.ת](http://www.emetprize.org/%D7%94%D7%96%D7%95%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%A4%D7%A8%D7%A1/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99-%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D/%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%9F/%D7%A4%D7%A8%D7%95%D7%A4-%D7%99%D7%95%D7%A1%D7%A3-%D7%A9%D7%99%D7%9C%D7%94/) |
| **המוסד בו עובדים/עבדו החוקרים** | אוניברסיטת תל-אביב, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר. |
| **פרסים חשובים בהם זכו** | פרופ' שילה זכה בפרס אמת לשנת 2005  פרופ' שילה הוא חתן [פרס ישראל](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%A4%D7%A8%D7%A1_%D7%99%D7%A9%D7%A8%D7%90%D7%9C) לחקר [מדעי החיים](https://he.wikipedia.org/wiki/%D7%9E%D7%93%D7%A2%D7%99_%D7%94%D7%97%D7%99%D7%99%D7%9D) לשנת תשע"א (2011) |
| **נושא בתכנית הלימודים שניתן לקשר את התגלית אליו** | **נושא ליבה:**  התא – מבנה ותפקוד  תורשה מנדלית- גנטיקה במשפחות האדם.  מוטציות  מDNA לחלבון- ביטוי גנים מבוקר על ידי אותות תוך תאיים וחוץ תאיים  תורשה, רפואה וחברה: הנדסה גנטית, יכולת לזהות ולבודד גן.  **נושא העמקה:**  בקרת ביטוי גנים והנדסה גנטית  זיהוי רצף הנוקלאוטידים של האדם מאפשר אבחון גנטי וזיהוי גנטי.  אבחון גנטי של מחלות/פגמים תורשתיים, נעשה על ידי זיהוי שינוי ברצף הנוקלאוטידים בגן למחלה. |
| **"סיפורה של תגלית"** התגלית והעבודה המדעית של החוקרים | אטקסיה טלנגיאקטזיה, או בקיצור מחלת A-T, זו מחלה תורשתית נדירה וקשה, שנמצאה בכל אוכלוסיות העולם, אך בישראל קיים ריכוז בולט של החולים בה, יהודים וערבים כאחד.  A-T היא למעשה סינדרום רב מערכתי מורכב, בו באים לביטוי שלל תסמינים הכוללים: ניוון נוירו-מוטורי והרס במערכת העצבים (neurodegeneration), כשל של מערכת החיסון וזיהומים חוזרים (immunodeficiency), התרחבות כלי דם בעיניים ובפנים, פגיעה במערכת ההורמונלית (אדוקרינית), הזדקנות מואצת ונטיית יתר לפתח סרטן, בעיקר לוקמיות ולימפומות.  בהתבוננות מיקרוסקופית על מבנה הכרומוזומים של חולים, נמצאה אי יציבות גנומית, כלומר פגיעות במבנה הד.נ.א.  *ראשיתו של המחקר - כיצד זוהה הגן הפגוע אצל החולים?*  דפוס ההורשה של המחלה, העיד כי ככל הנראה מעורב בה גן יחיד. הבנה זו העלתה שאלה מרתקת, כיצד גן יחיד מעורב בשלל תופעות כל כך שונות ורחוקות זו מזו? זיהוי הגן וחקר פעילות החלבון אותו הוא מקודד, יהיו לא רק המפתח להבנת המחלה, אלא גם יפתחו את הדלת להבנת התהליכים הביוכימיים בהם מעורב החלבון.  שאלות אלו בשלהי שנות ה-70 של המאה ה-20, עוררו את סקרנותו המדעית של הסטודנט יוסי שילה אשר חיפש נושא לעבודת הדוקטורט שלו. בעיקבות פגישה עם משפחה בה מספר חולים במחלה, הוא החליט להתמקד בה בעבודת הדוקטורט שלו. חקר המחלה, הגן והחלבון המקודד מלווים את פרופסור יוסי שילה מאז ימיו כדוקטורנט צעיר ועד היום כפרופסור בכיר.  אי יציבות גנומית ורגישות גבוהה לקרינה מייננת (כפי שנצפתה בטיפול בחולי סרטן החולים ב- A-T), בלטו כמאפיינים משותפים אצל החולים, על כן חקירת תופעות אלו היתה נקודת הפתיחה לחקר המחלה.  ממצאים אלו העלו את ההשערה כי כשל במנגנון תיקון נזקים המתרחשים ב- ד.נ.א, הוא הגורם למחלה. השערה זו נתמכה בידע כי פגיעות בד.נ.א מובילות לפגיעות בפעילות התקינה של התא ובכך מעלות את הסיכוי של התא להפוך לסרטני, או לאבד מיכולת תפקודו (מערכת העצבים, מערכת החיסון, מערכת ההורמונלית).  במחקר בו חשפו תאים של חולי A-T לגורמים המזיקים לד.נ.א, ביניהם קרינה מייננת או כימיקלים שונים, נמצא כי בתאי החולים קיימת רגישות גבוהה לפגיעות בד.נ.א מסוג של שברים דו גדיליים. *על מנת למצוא מהו המנגנון האחראי להתמודדות עם שברים דו-גדיליים בד.נ.א,* אשר פגום אצל חולי A-T, *רצו החוקרים* לזהות את הגן הפגום ולאפיין את החלבון אותו הוא מקודד.  *כיצד מזהים גן לא ידוע?*  זיהוי הגן נעשה במעבדתו של פרופ' שילה כשכבר היה חוקר באוניברסיטת ת"א. היה זה לפני שפוענח הרצף המלא של הגנום האנושי. הזיהוי נעשה בשיטת השיבוט האיתורי לזיהוי גנים. בשיטה זו קבעו את מקומו של הגן שגורם למחלה על ידי אנליזה גנטית של החולים, בודדו את האזור שבו מצוי הגן, זיהו את הגנים באזור זה ואז זיהו את הגן הספציפי שבו מתרחשות מוטציות אצל החולים. חוקרים בתחום כונו "ציידי הגנים" ועבודתם היתה רבה וקשה. יש להבין, כי מיעוט קטן בלבד מהגנום האנושי מכיל רצפים של גנים המקודדים לחלבון. הגנום ברובו הגדול מכיל רצפים של בקרה וארגון. לכן, תהליך החיפוש אחר גנים באותן השנים, היה ארוך וחייב מסירות אין קץ.  תהליך זה ערך שנים רבות, רק בשנת **1995**, לאחר קרוב לעשור מאז שפרופ' שילה וקבוצת המחקר שלו נרתמו לטובת הפרויקט, הם זיהו את הגן הפגוע וקראו לו ,ATM A-T Mutated.  *זיהוי הגן היה רק תחילתו של מסע לחקר החלבון אותו הוא מקודד והבנת מנגנון הפעולה שלו.* לאחר זיהוי הגן נמצא שהחלבון אותו הוא מקודד מעורב באחד המנגנונים המרכזיים, השומרים על יציבות הגנום. חלבון זה הוא קינאז (אנזים המוסיף קבוצת זרחה (פוספט) לחלבונים) שמעורב בתגובת התא לשברים דו-גדיליים בDNA . החלבון ATM מופעל כתוצאה מנזקים ב-,DNA וגורם להפעלת חלבונים אחרים שמתקנים נזקי קרינה וביניהם p53.    *מה עושות הקינאזות? מה המשמעות התפקודית של תוספת זרחה לחלבון?*  הוספת קבוצת זרחה מובילה לשינוייים בתפקוד חלבונים מסויימים בתא, היא יכולה לגרום להפעלתם או להפסקת פעילותם, לחשוף או להסתיר אתרים פעילים או אחרים בחלבון, לעודד או למנוע קישור לחלבונים אחרים, להוביל לשינוי מקום החלבון בתוך התא, ועוד. קבוצת הזרחה משמשת בתא בשרשרת העברת אותות ומסרים ומהווה חלק מהמנגנון התאי לקיום תהליכים תוך תאיים שונים. לכן, הקינאזות, עליהן נמנה גם חלבון **ה-,ATM מעורבות בבקרה של פעילות חלבונים אחרים בתא** וחשובות ביותר לשמירה על פעילות תקינה של המנגנונים התאיים.  *מהו התהליך אותו מבקר חלבון ה*- ATM ?  על מנת להבין את התהליכים בהם מעורב ה- ATM, היה צורך לגלות מיהם חלבוני המטרה שלו. כלומר, לזהות אילו חלבונים ATM מזרחן. קבוצתו של פרופ' שילה גילתה כי אחד מחלבוני המטרה של ATM הוא החלבון p53. חלבון זה הוא אחד החלבונים החשובים ביותר, המופעל בתא בתגובה לנזקי ד.נ.א ומכונה "שומר הגנום". התגלית כי הוא מופעל על ידי ATM תרמה רבות להבנה כי ATM מעורב בתגובת התא לנזקי ד.נ.א.  ATM הוא למעשה חלבון **"בקר-על"**, המעורב בבקרה של חלבונים אשר הם עצמם מבקרים תהליכים רבים אחרים. על ידי זיהוי חלבוני המטרה של ATM נמצא כי הוא "בקר על" של תיקון נזקי ד.נ.א, של עצירת מחזור התא, של הפעלת גנים ושל יצירה או פירוק חלבונים בתגובה למצבי עקה מסויימים.  כשמבינים את מערך ההשפעה של ATM בתגובה לנזקי ד.נ.א, מבינים מדוע מוטציה בגן זה, המשבשת את פעילות הקינאז, יכולה להוביל לשלל התופעות המשוייכות לסינדרום A-T.  אך המחקר לא מסתיים בכך, נותרו עדין הרבה שאלות פתוחות. למשל, האם ATM מושפע ישירות מנזקי ד.נ.א ומגיב אליהם באופן ישיר? או לאילו סוגי נזקי ד.נ.א הוא קשור ?  קבוצתו של פרופסור שילה המשיכה לחקור שאלות אלו ואחרות. הם גילו כי ATM לא מגיב ישירות לנזקי הקרינה אלא מקבל את המסר מקומפלקס חלבוני הקודם לו בשרשרת התגובה.  כך במשך כשלושים שנה, חוקר פרופ' שילה את תגובת התא לנזקים, שגורמים  סביבתיים – בהם קרינה וכימיקלים מסרטנים – גורמים לתא. במרוצת כל השנים האלו הוא ממקד את מחקריו במחלה התורשתית הקשה A-T הנגרמת בעקבות ליקוי במנגנון התגובה לנזקי קרינה.  זיהוי הגן במעבדתו אפשר לראשונה אבחנה טרום-לידתית מדויקת של המחלה ופתח פתח להבנת הבסיס המולקולרי שלה. מחקריו קידמו מאוד את הבנת המנגנונים השומרים על יציבות הגנום, ומונעים בכך מוות בטרם עת של תאי הגוף.  כיום כבר ידוע על מאות של חלבוני מטרה עליהם פועל ATM.  הבנת פעילות חלבוני המטרה ברמת התא וברמת האורגניזם השלם והבנה של הרשת הסבוכה של אותם חלבוני מטרה ברמה המערכתית (system biology) יובילו לפיתוח תרופות לטובת אותם החולים ב A-T ובמחלות אחרות. חקר המסלולים דרכם פועל ATM יאפשר פיתוח תרופות המפעילות את אותם מסלולים ועוקפות את הצורך ב ATM בהיותו פגוע.  חקר המחלה A-T פותח צהר לסוגיית חקר מחלות תורשתיות נדירות או כפי שהן מכונות "מחלות יתומות". זוהי דוגמא לכך שכל מחלה גם הנדירה ביותר ראוי שתחקר הן מן הטעם המוסרי וחשיבות כל אדם באשר הוא אדם, והן לטובת קידום הידע המדעי. כלומר, מאחורי כל מחלה מתחבא מנגנון תפקודי פגום אותו יש לחקור לטובת קידום הידע האנושי. מעניין לראות איך הסקרנות להבנת מחלה אחת נדירה הובילה לתגליות חשובות ביותר ולהבנת פעילות תאית אוניברסלית. |
| **פעילויות לתלמידים, כתבות וסרטונים** | [אנסין - זיהוי הגן הפגוע בתסמונת אטקסיה טלנגיאקטזיה והבנת חשיבותו בתהליך תיקון ניזקי שברים בדנא](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/1995/4239-%D7%90%D7%A0%D7%A1%D7%99%D7%9F-%D7%96%D7%99%D7%94%D7%95%D7%99-%D7%94%D7%92%D7%9F-%D7%94%D7%A4%D7%92%D7%95%D7%A2-%D7%91%D7%AA%D7%A1%D7%9E%D7%95%D7%A0%D7%AA-%D7%90%D7%98%D7%A7%D7%A1%D7%99%D7%94-%D7%98%D7%9C%D7%A0%D7%92%D7%99%D7%90%D7%A7%D7%98%D7%96%D7%99%D7%94-%D7%95%D7%94%D7%91%D7%A0%D7%AA-%D7%97%D7%A9%D7%99%D7%91%D7%95%D7%AA%D7%95-%D7%91%D7%AA%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9A-%D7%AA%D7%99%D7%A7%D7%95%D7%9F-%D7%A0%D7%99%D7%96%D7%A7%D7%99-%D7%A9%D7%91%D7%A8%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%93%D7%A0%D7%90/file) - מהבנת צורת ההורשה של המחלה, דרך מציאת הגן הפגוע ועד להבנת המנגנון המולקולרי  [מחלת אטקסיה טלנגיאקטזיה כדוגמה לחקר מחלות נדירות](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/1995/4240-%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA-%D7%90%D7%98%D7%A7%D7%A1%D7%99%D7%94-%D7%98%D7%9C%D7%A0%D7%92%D7%99%D7%90%D7%A7%D7%98%D7%96%D7%99%D7%94-%D7%9B%D7%93%D7%95%D7%92%D7%9E%D7%94-%D7%9C%D7%97%D7%A7%D7%A8-%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%95%D7%AA-%D7%A0%D7%93%D7%99%D7%A8%D7%95%D7%AA/file) - פעילות המבוססת על שאלת עמ"ר |
| **מקורות מידע** | [חקר מחלות תורשתיות נדירות: חובה אנושית ומפתח להבנה רפואית](https://www.academy.ac.il/SystemFiles/21310.pdf) (2006) יוסף שילה, כתבה בחוברת הרצאות החברים החדשים, באתר האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים.  [שמירת יציבות הגנום במצבי בריאות ובמצבי חולי](https://www.bioteach.org.il/%D7%91%D7%99%D7%95%D7%9C%D7%95%D7%92%D7%99%D7%94-%D7%91%D7%A8%D7%A9%D7%AA/%D7%94%D7%A8%D7%A6%D7%90%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%A8%D7%A9%D7%AA/%D7%94%D7%A8%D7%A6%D7%90%D7%95%D7%AA-%D7%91%D7%A0%D7%95%D7%A9%D7%90-%D7%AA%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9B%D7%99%D7%9D-%D7%91%D7%AA%D7%90/2865-%D7%AA%D7%92%D7%95%D7%91%D7%AA-%D7%94%D7%AA%D7%90-%D7%9C%D7%A0%D7%96%D7%A7%D7%99-%D7%93%D7%A0-%D7%90-%D7%AA%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9A-%D7%99%D7%A1%D7%95%D7%93-%D7%91%D7%97%D7%99%D7%99-%D7%94%D7%AA%D7%90-%D7%95%D7%91%D7%9E%D7%A0%D7%99%D7%A2%D7%AA-%D7%94%D7%AA%D7%94%D7%9C%D7%99%D7%9A-%D7%94%D7%A1%D7%A8%D7%98%D7%A0%D7%99-2008) (2008) יוסף שילה, בהרצאה מתוקשבת למורי ביולוגיה, העוסקת בתגובת התא לנזקי דנ"א: תהליך יסוד בחיי התא ובמניעת התהליך הסרטני  [חקר מחלות גנטיות נדירות](https://www.youtube.com/watch?v=ZNglOMQ4Sww) (2010) הרצאה במסגרת יום העיון בנושא "גנים, מחלות ומה שביניהם" לזכרו של פרופ' אבינועם אדם  [חקר מחלות תורשתיות נדירות](https://www.youtube.com/watch?v=4ZKrTfSjh8Y) (2012), יוסף שילה בהרצאה בטכניון  [חקר הגנום האנושי: סיכויים וסיכונים](http://www.moneytubes.info/video/SmGTSFIdRxI/) (2012) הרצאה במסגרת "חמישי בקמפוס" , סדרת הרצאות "רפואה במאה ה- 21"  Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S, et al. (1995) A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI–3 kinase. Science; 268:1749-53 |