



25.38x33.47	1	8	עמוד	הארץ - כותרת	19/07/2022	82462143-0
אוניברסיטת תל אביב/מחקרים של אוניברסיטת תל אביב - 78						



צילום: גרגור פישר/ד"ר א' איי אף פי

## מחקר מציג סיכונים בשימוש בכלי העריכה הגנטית קריספר

חוקרים מאוניברסיטת תל אביב מצביעים על סיכונים שכרוכים בשימוש בטכנולוגיית קריספר לעריכת דנ"א. החוקרים כחננו כיצד הטכנולוגיה משפיעה על תאי דם לבנים של מערכת החיסון (תאי T) ומצאו כי בעקבות השימוש בטכנולוגיה נגרם אובדן של חומר גנטי בכמה מהתאים, מצב שמאפיין תאי סרטן. הטכנולוגיה כבר הוכיחה כי היא יעילה בטיפול במגוון מחלות ולפני שנתיים זכתה את ממצאותיה בפרס נובל לכימיה.

אי-פי ורויטרס, עמוד 8

# שיטה לעריכת דנ"א עלולה לסכן את המטופלים

גדעון לב

חיתוך הדנ"א התא מבצע תיקון ואיחוי שלו. במחקר החדש ביקשו החוקרים לבחון אם לצד התועלת שיש בתהליך עלול להיות סיכון נלווה לחיתוך הגנום. מחקרים קודמים הראו, בהקשרים אחרים של שימוש בטכנולוגיה הזאת, שהתאי קוץ לא תמיד מתרחש, לפחות לא באופן מלא.

כדי לבדוק אם השימוש בטכנולוגיה כרוך בסיכון, שחזרו החוקרים את הניסוי המקורי שעשו באותם מקומות שחתכו גזון ועמיתיהם: כרומוזומים 2, 7 ו-14. אחר כך הם ביצעו אנליזה מקיפה של אלפי תאים יחידים ומדדו את רמת הביטוי של הגנים שנמצאים על כל כרומוזום ככל אחד מהתאים. נמצא כי עד 10% מהכרומוזומים שנחתכו לא השתקמו.

### החוקרים גילו שקריספר גרם לאובדן משמעותי של חומר גנטי, דבר שעלול לגרום להתפתחות סרטן

בראש המחקר עמד ד"ר עדי ברזל מבית הספר לנורוביולוגיה, ביוכימיה וביופיזיקה בפקולטה למדעי החיים באוניברסיטת תל אביב וממכון דותן לתרופות מתקדמות בשיתוף בית החולים על שם סוראסקי (איכילוב), וד"ר אסף מדי וד"ר אורי בן-דוד מהפקולטה לרפואה על שם סאקלר ומרכז ספרא לביואינפורמטיקה. שותפים אחרים היו הסטודנטים אלסיו נחמד ואלה גולדשטיין מידט ועוזר המחקר אלי ראובני. הממצאים פורסמו בכתב העת *Nature Biotechnology*. בשוחה עם "הארץ" אמר ד"ר מדי שלמערכת החיסון יש חשיבות מכרעת בהתמודדות עם גידולים סרטניים. תאי T ממלאים תפקיד קריטי בהפעלת מערכת החיסון ובהרג תאי סרטן. תאים

חוקרים מאוניברסיטת תל אביב מצביעים על סיכונים שכרוכים בשימוש בטכנולוגיית קריספר לעריכת דנ"א. החוקרים בחנו כיצד הטכנולוגיה משפיעה על תאי דם לבנים של מערכת החיסון (תאי T), ומצאו כי בעקבות השימוש בטכנולוגיה נגרם אובדן של חומר גנטי בכמה מהתאים, מצב שמאפיין תאי סרטן.

קריספר היא טכנולוגיה שבה אפשר לבצע חיתוך של רצף הדנ"א בנקודה מדויקת, כדי להוציא מקטעים לא רצויים או להוסיף מקטעים רצויים. הטכנולוגיה, שפותחה לפני כעשר שנים, כבר הראתה את יעילותה בטיפול במחלות רבות ולפני שנתיים זכתה את ממצאותיה, ג'ניפר דאודנה ועמנואל שרפנטייה, בפרס נובל לכימיה.

את הניסוי הראשון שבו ניתן אישור להשתמש בטכנולוגיית קריספר לטיפול בבני אדם ביצע צוות חוקרים בראשות פרופ' קרל גזון מאוניברסיטת פנסילבניה שבארצות הברית. החוקרים לקחו תאי T מתורם בריא והנדסו אותם באמצעות קריספר כדי שיבטאו קולטן המזוהה תאי סרטן. הם גם הרסו גנים שמקודדים לקולטן המקורי, כדי למנוע מצב שבו יתקפו תאי ה-T המהונדסים את תאי גופו של הנתרם (שהם מזוהים כגוף זר). החוקרים גם חתכו גן שמייצר קולטן על תאי T, שתאי ה-T, שנצולטים כדי להתיש את תאי ה-T. בסוף תהליך העריכה הגנטית הורו רקו התאים המהונדסים לחולל סרטן, שהגידול בגופם לא הגיב לשום טיפול אזה תוצאות הניסוי פורסמו בשנת 2020 בכתב העת *Science*: התאים המהונדסים שרבו בגופו של המושטל לאורך זמן רב והתבטאו על תאי הסרטן, אך לא השמידו את הגידול לחלוטין. ההנחה של המשתמשים בטכנולוגיית קריספר היא שלאחר



שימוש בקריספר במעבדה בגרמניה צילום: גרגור פישר/ד"ר א' איי אף פי

אלה צריכים לזהות את תאי הסרטן והם עושים את זה באמצעות קולטנים ספציפיים. בנוסף יש עליהם מולקולות שנקראות 'קואינהיביטוריות', שהן כמו ברקסים על תאי ה-T. במצב טבעי המולקולות האלה נועדו למנוע הפעלת יתר של התאים הללו, והסרטן מנצל את המנגנון הטבעי הזה ושולח להם אותות. כך הוא מונע מתאי מערכת החיסון לפגוע בו.

בעזרת טכנולוגיית קריספר אפשר לגרום לתאי T לזהות טוב יותר תאי סרטן ולמנוע זיהוי של מטרות אחרות. ועוד אפשר להשתמש במולקולות שפועלות כבלמים ולאפשר להם לפעול בחופשיות. החוקרים מאוניברסיטת תל אביב ביקשו לבדוק את בטיחות השימוש בקריספר באופן כללי, ולא רק בענייני טיפול בסרטן – והשתמשו בשחזור המחקר מפני סילבניה בתור מודל עקרוני לבחינת ההשפעות של השיטה. ד"ר בן-דוד אמר: "קריספר רק חותך את רצף הדנ"א. מנגנון תיקון הדנ"א בתא הוא שמתקן את החתך. אבל לפעמים התא נכשל בתיקון ובעקבות הכישלון אובדים חלקים גדולים מהכרומוזום, או אפילו

### חיתוך בעיית

החוקרים אכן מצאו שבכמה מהתאים שהופעלה עליהם טכנולוגיית קריספר נגרם אובדן ניכר של חומר גנטי. כאשר נחתכו שלושת הכרומוזומים בעת ובעונה אחת, 9% מהתאים בכרומוזום 14, 10% מהתאים בכרומוזום 7 ו-3% מהתאים בכרומוזום 2 לא שיקמו את הפגיעה. ההבדל בשיעורי הפגיעה נובע ממיקום הגן שנחתך מהכרומוזום. ככל שהוא קרוב יותר למרכז

הכרומוזום (אזור שנקרא צנטרומר), כך כישלון של התא באיחוי החיתוך גורם לאובדן גדול יותר של כל החלק שמצוי אחרי נקודת החיתוך. בכרומוזום 14 החיתוך קרוב לצנטרומר; בכרומוזום 2, לעומת זאת, החיתוך נעשה קרוב יותר לקצה הכרומוזום, ולכן במקרים של כישלון באיחוי נחתך רק חלק קטן מהכרומוזום, שיש בו גנים מעטים.

ד"ר ברזל אמר שעד היום נעשה שימוש בריצוף דנ"א כדי לזהות השפעות של קריספר. אלא ששיטות הריצוף מאפשרות לרצף רק את הדנ"א הקיים, ולא מה חסר בו. החוקרים חיפשו אפוא דרכים אלטרנטיביות לבדוק את השערת

המחקה. הם השתמשו בשלוש שיטות, ובאחת מהן אפיינו את דפוס הביטוי של הגנים. בפרט, החוקרים בדקו באמצעות שיטות מתקדמות של ריצוף רנ"א ברמת התא היחיד כמה מהגנים על הכרומוזום שנחתך משועתקים לרנ"א. החוקרים מצאו תאים רבים המתאפיינים בהיעדר שעתוק של גנים מהכרומוזום הנחתך. הם הסיקו שבתאים אלו הכרומוזום הנחתך לא שוקם ואבד. "השתמשנו בשלוש שיטות שונות, כי זו טענה משמעותית ושנויה במחלוקת", אמר ברזל.

ד"ר איל הנדל, מהפקולטה למדעי החיים על שם גוד'מן באוניברסיטת בר אילן, אמר: "המאמר מציג דרך חדשנית מבחינת היכולת להסתכל על הדיוק של עריכה גנטית. כאשר נכנסים לניסויים קליניים בבני אדם רוצים להעריך את הדיוק של שיטות העריכה בצורה הטובה ביותר, ובמאמר יש הצגה של שיטה חשוכה וחדשה לבחון את האי-יציבות הכרומוזומלית בעקבות עריכה גנטית ברזל וצ'ייה יותר טובה".

הנדל הוסיף שטכנולוגיית הקריספר משתכללת כל הזמן, ושהיא מתהדקת שלה משתפרת. "תמיד כשעורכים ניסוי בבני אדם יש יחס

של סיכון-תועלת. בזכות המאמר יש לנו כלים יותר רגישים לבידוק את הסיכון, כדי להבטיח שהשימוש בטכנולוגיה יהיה בטיחותי". הנדל הוסיף שכבר כיום יש עשרות רבות של ניסויים קליניים באמצעות טכנולוגיית הקריספר. הציפייה היא שב-2023 יאשר מינהל המזון והתרופות בארה"ב (FDA) את טיפולי הקריספר הראשונים.

בעקבות הממצאים ממליצים החוקרים מתל אביב לנקוט זהירות בשימוש בטכנולוגיית קריספר ומציעים שיטות חלופיות, מסוכנות פחות, לביצוע הליכים רפואיים ספציפיים. כמו כן הם ממליצים למקד מאמץ מחקר בפיתוח פתרונות למקרים שבהם אין ברירה אלא להשתמש בטכנולוגיה. בן-דוד אמר: "קיים קונסנזוס שלא מוריקים תאים אנא פלואידיים לבני אדם. צריך קצת

לבדוק איך מפחיתים את הסיכון להזריק תאים כאלה. למשל, אחרי שחונתכים את התאים לסיכון את הפגיעים ולהזריק רק את אלה שעברו איחוי. יש דברים פרוטוקוליים שאפשר לעשות".

ברזל סיכם: "הממצאים מראים שטכנולוגיה זו עלולה להיות מסוכנת, אבל יש מצבים שאין ברירה אלא להשתמש בה. כאשר משתמשים בה צריך לעשות את זה בזהירות רבה שיפחיתו את הסיכון. למשל, יש שיטות מבוססות קריספר שבהן במקום לחתוך גן אפשר לפגוע בו בדרכים אחרות. כאשר ניתן לעשות זאת הייתי ממליץ על כך".

ברזל ציין כי הוא עצמו הקים חברה שמתמשת בחינתוכים בכרומוזום. "אני משחק בשני צדי המגשר - משתמש בטכנולוגיה וגם מכיר בסכנותיה ומאיר עליהן בפינה נסתרת. לכאורה יש בכך סתירה, אך זוהי מהותו של המדע: אנחנו לא בוחרים צד, אלא לוקחים סוגיה ובוחנים אותה מכל צדדיה, החיוביים והשליליים, ומחפשים תשובות".