

**סיכום כנס בדיקת ביופסיה נוזלית להתאמה אישית של הטיפול הטבעי במחלת הסרטן**

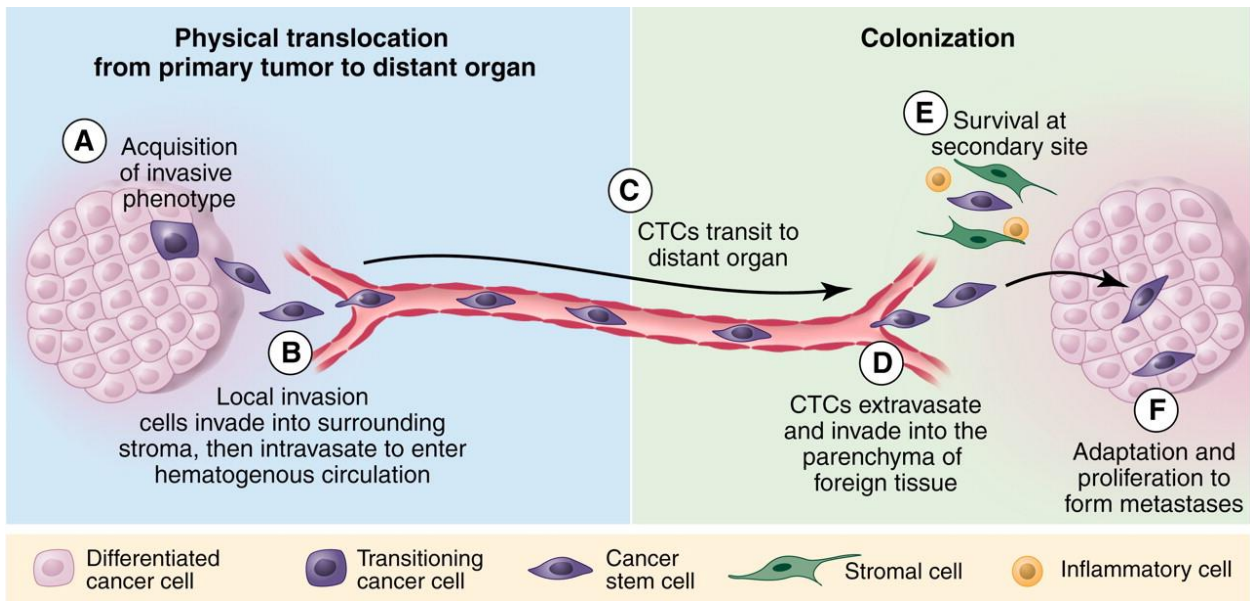
מטפל יקר,  
 תודה על השתתפותך בכנס של חברת Cancer Hope בשיתוף מעבדת MGCC, שעסק בבדיקת ביופסיה נוזלית להתאמת הטיפול הטבעי במחלת הסרטן.

בדיקת ביופסיה נוזלית מאפשרת לאתר בזרם הדם תאי סרטן שהתנתקו מהגידול המקורי, לבחון את רגישותם לחומרים טבעיים אנטי סרטניים, ובכך לבנות אסטרטגיית טיפול אישית, מבוססת מדעית ומדויקת יותר.

**נקודות חשובות מתוך הרצאתו של ד"ר פפסוטיריו, אונקולוג והמדען הראשי של מעבדת MGCC:**

**מהם תאי CTC?**

CTC= Circulating Tumor Cells, הנם תאים סרטניים שהתנתקו מהגידול המקורי והגיעו לזרם הדם. לתאים אלו יכולת פלישה לרקמות מרוחקות ליצירת גרורות.



**כיצד מאתרים את תאי ה-CTC במעבדה?**

הליך האיתור מבתצע באמצעות סלקציה חיובית ושילית של התאים בדגימת הדם. כיוון שהגידול הסרטני הינו הטרוגני, לשיטה זו יש יתרון משמעותי על פני שיטות אחרות (איתור לפי גודל התא, שדה חשמלי וכדומה), מפני שהיא מאפשרת לאתר את כל אוכלוסיית תאי הגידול. רגישות הבדיקה (Sensitivity) – 86.27% , ספציפיות הבדיקה (Specificity) – 83.93%.

**איך מתאימים טיפול באמצעות תאי ה-CTC?**

לאחר איתור תאי ה-CTC בדגימת הדם, התאים גדלים באינקובציה בתנאים אופטימליים ומייצרים מיקרו גרורות (microsphere). תאי הגידול נבדקים כתאים חיים ומייצגים את תפקוד התא בכל הרמות – DNA, RNA וחלבון, בעת חשיפתם למגוון טיפולים טבעיים לבדיקת רגישותם לטיפול. זאת לעומת טכנולוגיות מבוססות רקמה שבודקות את תאי הגידול רק ברמת ה-DNA.

**כיצד יכולים תאי ה-CTC לסייע בקביעת ה-Staging של המחלה?**

קביעת דרגת המחלה מתבצעת כיום על בסיס בדיקות הדמייה כגון – MRI, CT, PET-CT. בדיקות אלו יכולות לזהות קיום מחלה או גרורה באיברים נוספים רק במידה וגודלם מעל סף הגילוי (Limit of detection) של הבדיקה. כלומר, גידול סרטני שגודלו קטן מסף הגילוי – לא ימצא בבדיקות ההדמייה ויגרום לקביעת דרגת מחלה לא מדוייקת.

להלן טבלה המשווה את סף הגילוי של גידול סרטני בטכנולוגיות שונות:

CTC	MRI	CT	PET- CT
2 מ"מ	3 מ"מ	5 מ"מ	7 מ"מ

גם גידולים קטנים מאוד המוגדרים "דרגה ו" יכולים לייצר תאי CTC בעלי פוטנציאל ליצירת גרורות, באמצעות בדיקת CTC לאיתור תאים בזרם הדם, ניתן לאתר את התאים הללו ולסייע בקביעת דרגת מחלה מדוייקת יותר.

**מתי התועלות באיתור תאי CTC בזרם הדם?**

1. בניית אסטרטגיית טיפול כנגד תאי הגידול שאותרו באמצעות בדיקת רגישות.
2. מעקב אחר יעילות טיפול.
3. זיהוי מוקדם של חזרת מחלה.
4. לאחר ניתוח - זיהוי שארית מחלה וקביעת הצורך בטיפול משלים.
5. קביעת דרגת מחלה מדוייקת.

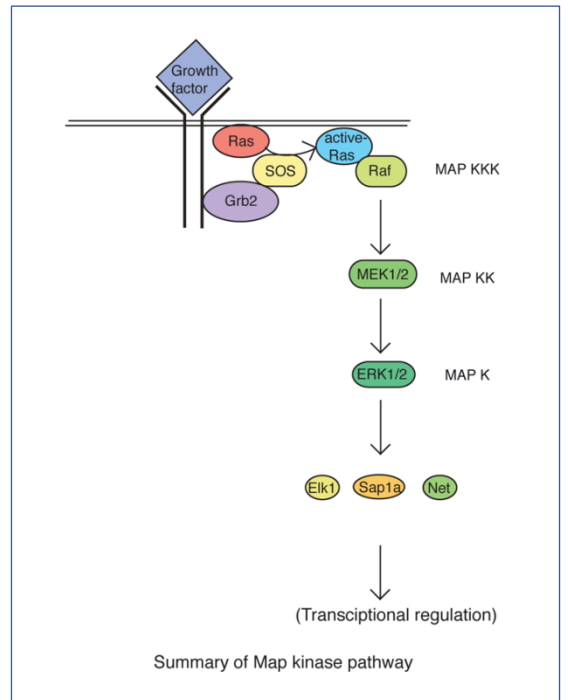
**מה זה Cross-talking ומדוע חשוב לבדוק ביומרקרים נוספים מעבר ל-DNA?**

מעבר האותות בתא איננו ליניארי ואיננו פועל במסלול אחד בלבד. כלומר, איתור מוטציה ב-DNA (Driver mutation) יכולה להעיד על מסלול הגדילה של הגידול, אך אין זה אומר שזה המסלול היחיד שהיא משפעת (cross-talking), מה שגורם להיווצרות מסלולי גדילה נוספים שאינם תלויי מוטציה ב-DNA. לכן, חשוב לבדוק גם את ה-RNA והחלבונים הקיימים בגידול, על מנת לזהות את כל מסלולי הגדילה הקיימים בגידול ולהתאים טיפול בצורה המדוייקת ביותר. בדיאגרמות הבאות ניתן לראות את מסלול מעבר האותות "MAPK signaling pathway".

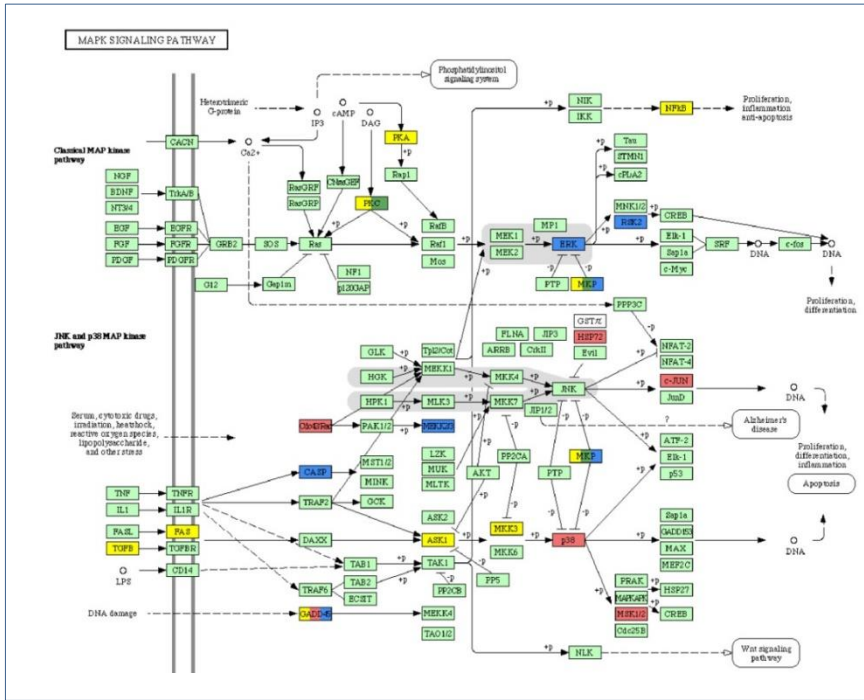
**דיאגרמה מספר 1** – מסלול מעבר האותות ללא השפעותיו על מסלולים אחרים בתא.

**דיאגרמה מספר 2** – מסלול מעבר האותות כפי שמתקיים באמת וכלל השפעותיו על מסלולים אחרים בתא.

דיאגרמה מספר 1.



דיאגרמה מספר 2.



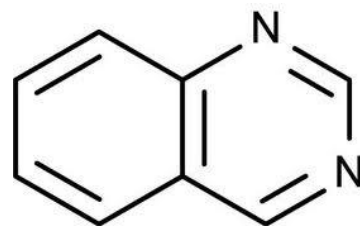
**האם קיים דמיון בין תרופות אונקולוגיות ביולוגיות ולבין טיפולים טבעיים?**

כן, המבנה המולקולרי של שתי קבוצות הטיפולים מכיל- Quinazoline (טבעת ארומטית הטרופיקלית).

לדוגמא:

בקבוצת התרופות הביולוגיות - אימטיניב, סורפניב וסוניטיניב.  
 בקבוצת הטיפולים הטבעיים - ג'נסיטאין, כורכומין וקורצטין .

Quinazoline



**מהם מנגוני הפעולה של החומרים הטבעיים על תאי הגידול?**

1. מנגון ציטוטוקסי – הרג תאי גידול
  2. מנגון אימונו-מודולציה – הפעלת מערכת החיסון כנגד תאי הגידול.
  3. מנגון מעכבי גדילה – חסימת מסלולי הגדילה בתאי הגידול .
- למידע נוסף אודות מנגוני הפעולה [לחצו כאן](#)

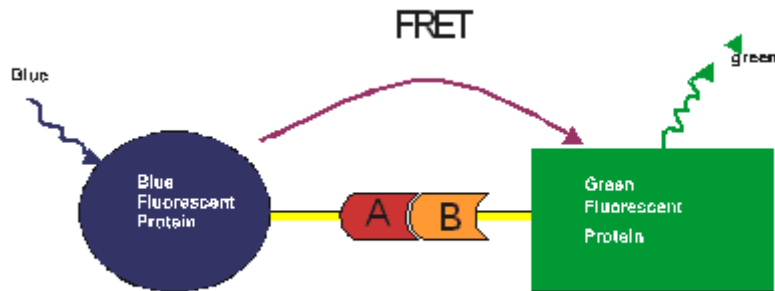
## כיצד נבדקת השפעה אימונו-מודולטורית (מעוררת מערכת חיסון) של החומרים הטבעיים על התא הסרטני?

בעת חשיפת תא לחומר אימונו-מודולטורי נוצרים חלבונים ציטוקינים המהווים בסיס לתקשורת בין מערכת החיסון לתא הסרטני. הציטוקינים מאפשרים למערכת החיסון לזהות את תאי הגידול ולפעול כנגדם. ככל שנוצרים יותר ציטוקינים – זה מעיד על תגובה חזקה יותר לטיפול האימונומודולטורי.

על מנת לבדוק את רמת ההשפעה של הטיפול על התא, במקביל למתן טיפול טבעי שפועל במנגנון אימונו-מודולטורי (לדוגמה דבקון לבן) נותנים גם מוננזין (Monensin) - חומר הגורם לאגירת הציטוקינים בתוך התא, במקום לשחרר אותם לסביבה החוץ תאית. באמצעות ציטומטריה ניתן למדוד את כמות הציטוקינים שנאגרו בתא ולהעריך את רמת השפעתו של הטיפול הטבעי על התא.

## כיצד נבדקת השפעת חסימת מסלולי הגדילה בתא הסרטני?

שיטת FRET – בעת חשיפת ליגנד ורצפטור לאור באורך גל מסויים (לדוגמה שצבעו כחול), במידה ויש קישור בין הליגנד והרצפטור – נפלט אור באורך גל אחר (שצבעו אדום). במידה ולא נוצר קישור – האור שיפלט יהיה זהה בארוכו וצבעו לאור המקורי. כאשר נותנים טיפול טבעי שמנגנון פעילותו הוא עיכוב מסלולי הגדילה בתא הסרטני, באמצעות שיטת FRET, ניתן למדוד האם הטיפול הטבעי הצליח לחסום את המסלול הביולוגי (כלומר יש קישור בין הטיפול הטבעי לרצפטור בתא), או לא.



## כיצד יכולים טיפולים טבעיים לסייע במצבים של עמידות לתרופות קונבנציונאליות?

ישנן מגוון סיבות לקיום עמידות לתרופות אנטי סרטניות ויש לזהות את הסיבה על מנת להתמודד עם העמידות בצורה מיטבית. אחת הסיבות היא הימצאות חלבון בדופן התא הנקרא – MDR1 Multi Drug Resistance – אשר משמש מעין משאבה המוציאה את התרופה מתוך התא ולא מאפשרת לה להפעיל את התהליך הציטוטקסי. במקרים כאלה, חומרים טבעיים המכילים בוטיראט יכולים לעזור, כיוון שהם מורידים את רמת ה-MDR1 בתא ומאפשרים לתרופה האנטי סרטנית לפעול. רמת ה-MDR1 בתא נמדדת בתאי ה-CTC בבדיקת ביופסיה נוזלית.

## לסיכום

בדיקת ביופסיה נוזלית CTC להתאמת טיפול טבעי, יכולה לאפשר בניית תכנית טיפול יעילה ומדויקת יותר עבור החולה. באמצעות בדיקת שלושת הפרמטרים של הגידול הסרטני – DNA, RNA וחלבונים וכן חשיפת תאי הגידול באופן מעשי לחומרים הטבעיים, ניתן לקבל מידע חשוב אודות מאפייני הגידול על מנת להתאים את הטיפול בצורה אישית ומבוססת מדעית.