

גלובס סטראט אפ בשבוע 17-4-2007

## להוריד את הסרטן על 4

בחברת תלתן תוקפים את שיירות האספקה של הסרטן במקום את הגידול עצמו בעזרת ארבעה חומרים שונים \* ואם לגוף יש נתיב חלופי, לתלתן יש עוד פקק בדרך

גלי וינרב וחנן ליפשיץ 17/4/2007

רקמה סרטנית בגוף האדם היא רקמה רעה. היא גדלה בקצב מהיר, ולכן היא צריכה אספקה בלתי פוסקת של מזון וחמצן לעוד ועוד כלי דם. ככל שהגידול מהיר ואגרסיבי יותר, כך כלי הדם סביבו צריכים להתפתח מהר יותר. אם נעצור את התפתחות כלי הדם, אולי נעצור גם את הסרטן.

"הרעיון לתקוף את כלי הדם המובילים אל הסרטן במקום לנסות לתקוף את תאי הסרטן עצמו, התפתח במקביל להבנה כי תאי סרטן נוטים לעבור שינויים גנטיים מהר מאוד ולפתח עמידות לכל תרופה המכוונת נגדם", אומר פרופ' מולי בן ששון, מייסד וסמנכ"ל הטכנולוגיה של חברת תלתן. "לכן עלה הרעיון לתקוף דווקא את שרשרת האספקה של הסרטן, כלי הדם. אצל מבוגרים, רקמות אחרות מלבד הרקמות הסרטניות אינן זקוקות בדרך כלל לכלי דם חדשים, והרעיון היה שאם נמצא דרך למנוע את יצירת כלי הדם החדשים, אז נעצור את התפתחות הגידול ואף נחסל אותו".

רעיון זה אינו חדש ובשנים האחרונות הגיחו מידי פעם תרופות לניסוי על בסיס מנגנון היווצרות כלי הדם. אלא שהמולקולות הללו, שפעלו כולם נהדר בתנאי מעבדה או בבעלי חיים, נמצאו לא יעילות או בעלות יותר מדי תופעות לוואי בבני אדם. עד היום לא נמצאה מולקולה כזו בעלת פעילות משביעת רצון.

פריצת דרך מסוימת הגיעה עם האווסטין (אותה תרופה עליה נלחמו לאחרונה חולי סרטן המעי הגס להכניסה לסל התרופות). זו הייתה הדוגמה הראשונה, ועד כה גם היחידה, לתרופה הפועלת על בסיס מנגנון מניעת היווצרות כלי דם. "האווסטין הוא כמו המטוס של האחים רייט - הוכחת היתכנות ראשונה לרעיון שלא כולם האמינו בו, בוודאי לא אחרי כל הכישלונות", אומר יגאל סתיו, מנכ"ל תלתן. "אבל כמו שהמטוס של האחים רייט טס 20 דקות בלבד לפני שהתרסק, גם האווסטין מאריך חיים ב-5-4 חודשים בלבד. אנחנו יודעים שאפשר יותר".

תלתן מאמינה שהיא החברה שתראה שאפשר יותר. הייחוד העיקרי של התרופה שפיתחה הוא התבססותה ארבעה חומרים במקום על חומר אחד. כל החומרים בתרופה של תלתן כבר מוכרים וידועים, אך תלתן מאמינה כי השילוב ביניהם ייצור אפקט שהוא הרבה מעבר לסך כל החלקים. "כשראינו שמולקולות שפעלו במעבדה ובחיות אינן פועלות בבני אדם, הבנו שהגישה של החומר היחיד, מוצלח ככל שיהיה, לעולם לא תוכל להתמודד עם כלי הדם. בניית כלי הדם היא תהליך בסיסי לקיום של הגוף, ובתהליכים בסיסיים כאלה הגוף לא מוכן לסמוך רק על מנגנון אחד. תמיד הוא מכין גיבויים. ראינו גם במקרה של האווסטין, שחוסם פקטור גדילה מסוים, שהגידול ממשיך להצמיח כלי דם חדשים בעזרת פקטור גדילה אחר", אומר בן ששון.

"אמרנו לעצמנו שאם התהליך משתמש בכמה מנגנונים, נוכל גם לתקוף אותו בו זמנית דרך כמה מנגנונים, ולהשיג עוצמת תקיפה גדולה יותר", הוא מוסיף. "זה כמו כשרוצים לעצור מכונת, אז גם מסירים רגל מהגז, גם לוחצים ברקס וגם מורידים הילוך".

"מתוך ההבנה הזו חקרנו את כל מה שהיה ידוע על יצירת כלי דם חדשים כדי למצוא את החומרים הפעילים. איתרנו ארבע חומרים, כולם מולקולות קטנות (כלומר כאלה הניתנות לצריכה בבליעה ולא מחייבות הזרקה), שכבר יש להן אישורי FDA, אך אף אחד לא חשב להשתמש בכלן בבת אחת. הפטנט שלנו הוא על השילוב בין החומרים הללו, על הפורמולציה שלהם לתרופה ועל הפרוטוקול, כלומר מתי נותנים איזה מהחומרים ובאיזה מינון".

בהנחה שהמוצר עובד, ניתן לזהות מיד כמה מן יתרונות שלו. בעוד תאים סרטניים משתנים כל הזמן, תאים היוצרים כלי דם חדשים הם די יציבים גנטית, ולכן הסיכוי שייצרו עמידות הוא קטן. התרופות ניתנות בבליעה, לעומת רוב התרופות החדשניות לסרטן (כולל האווסטין), הניתנות בהזרקה. כל התרופות הן כבר מאושרות FDA, ולכן יש סיכון קטן מאוד לתופעות לוואי. יתרון נוסף הוא שאין מניעה לשלב מרכיבים נוספים בתרופה, לצד המרכיבים הקיימים, ברגע שהמחקר מגלה שגם הם קשורים במנגנון יצירת כלי דם חדשים.

החברה עומדת להשלים ניסוי קליני ראשוני בבית החולים תל השומר. "הרופאים היו קצת ספקניים בהתחלה", אומר סתיו. "הם כבר ראו כל כך הרבה תרופות שהיו אמורות לטפל בסרטן דרך המנגנון של כלי הדם ונכשלו. אחרי תקופה חזרנו אליהם, ומכולם שמענו פליאה על כך שתופעות הלוואי הן יחסית מינימליות".

בן ששון: "על מה היו תלונות? שלתרופה יש טעם מר. בסוף גם בזה טיפלנו, אז אמרו שזה מתוק מדי".

סתיו: "גם בזה נטפל".

בן ששון: "בינתיים סיימו את הניסוי 46 חולים, כשאצל 60% מהם הייתה תגובה חיובית, עצירת התפתחות הגידול ואפילו רגרסיה חלקית. אצל חולה אחת, שהיה לה גידול ממש ממאיר, הגידול נעלם ולא חזר, והיא כבר מטופלת 20 חודשים".

הניסוי הזה לא נערך תחת ההשגחה של ה-FDA, אך נאספו בו מספיק נתונים כדי להגיש ל-FDA בקשה להתחלת ניסוי רשמי, ניסוי phase II בקבוצה קטנה. החברה כבר החלה לדון עם ה-FDA בפרטי הניסוי. סוגי הסרטן שייבדקו הם סרטן הערמונית מסוג שאינו רגיש לטיפול הורמונלי וסרטן הלב, שאין לו היום שום טיפול.

חמסה טפו

תלתן הוקמה במסגרת חברת "יישום" למסחור הידע של האוניברסיטה העברית, על בסיס מחקריו של בן ששון באוניברסיטה. סתיו שימש במשך שנים רבות כמנכ"ל חברת נטפים, והיום הוא משמש כדירקטור במספר חברות. החברה מומנה בהשקעה קטנה של יישום וגם בית החולים לילדים בבוסטון, ובהמשך בהשקעה נוספת של 2.1 מיליון דולר ממשקיעים ישראלים וקנדיים, כולל בעלים ומנהל של חברת תרופות קנדית. כעת מחפשת החברה השקעה נוספת מאנגלים ומגופים מוסדיים, בעיקר למימון של הניסוי שאמור להתחיל במהלך 2007.

סתיו: "רצינו לקרוא לתרופה 'ארבע על ארבע', אבל משקיעים ולקוחות פוטנציאליים אמרו לנו שזה שם כוחני מדי והמליצו לנו ללכת על משהו עם משמעות עדינה יותר, אז בחרנו בתלתן. הרי התלתן עם ארבעת העלים הוא התלתן שנותן מזל. במפגש עם משקיעים מארה"ב אמרו לנו 'אה, תלתן. אתם עושים tilt, כלומר הזזה, של מנגנון האנגיוגנזה, יצירת כלי דם חדשים, ומכאן תילת-אן. אמרנו 'טוב, בסדר, אם אתה אומר'".

אם ארבעה חומרים הם תלתן, אזי חמישה חומרים הם...חמסה. תלתן כבר פיתחה את המוצר המחומש והשיגה הצלחה בעכברים, אך הפיתוח של המוצר לתרופה ידרוש מימון נוסף. במעבדה יש גם תרופה נוספת, חמישה מרכיבים עם מרכיב אחד משודרג. 'אנחנו קוראים להם 'חמסה טפו' ו'חמסה טפו טפו'".

אי-מייל למדור: [gali-w@globes.co.il](mailto:gali-w@globes.co.il)