נגיף HTLV-1 שייך למשפחת הרטרו-וירוסים ונחשב לגורם המחלה הלויקמיתAdult T cell Leukemia בבני אדם. נגיף זה אחראי ככל הנראה למחלות נוספות, כמו למשל המחלה העצבית Tropical Spastic Paraparesis או HTLV-1 Associated Myelopathy (TSP/HAM). החלבון הנגיפי HTLV1-Tax הוא חלבון אונקוגני האחראי לרוב הפתוגניות של נגיף זה. נמצא שבחלבון Tax מתרחשות פעילויות רבות בתוך התא המארח, והן עלולות להשפיע מאוד על תפקוד התא המודבק. בין הפעילויות הללו נמצא שהחלבון Tax משפיע במידה רבה על הפעילות של פקטורי שעתוק תאיים שונים, מעכב מנגנוני תיקון נזקי דנ"א, מונע את עצירת מחזור התא ומעכב תהליך מכוון של מוות תאי (אפופטוזיה). פעילויות אלה עלולות להוביל, עם הזמן, להפיכת התא הנורמלי לתא סרטני.

חלבון BRAC1הוא מדכא גידול והוא בעל תפקידים רבים, למשל, השפעה על גורמי שעתוק, תיקון נזקי דנ"א, האצת יוביקוויטינציה, עצירת מחזור התא וגרימת תהליך מכוון של מוות תאי. תפקוד לקוי של BRCA1 עלול להוביל להתפתחות סרטן השד, ואכן נמצא שסיכוייהן של נשים הנושאות גנים מוטנטים של החלבון BRAC1 לחלות בסרטן השד או בסרטן השחלות הם 85%.

השוואת הפעילויות של החלבון Tax ושל החלבון BRAC1מעלה שפעילויותיהם מנוגדות אלה לאלה. לכן, במחקר הנוכחי שיערנו שביטוי החלבון HTLV1-Tax בתאי אפיתל של רקמת השד ימנע את הפעילויות ואולי גם את הביטוי של החלבון BRCA1, ובעקבות כך תעלה רגישות התאים האלה לטרנספורמציה ממארת באמצעות קרצינוגניים סביבתיים במידה רבה.

חוקרים מצאו שחלב-אם של נשים הנגועות בנגיף HTLV-1 מכיל תאי T רבים הנגועים באותו הנגיף. נוסף על כך נמצא שתאי אפיתל בחלב-אם עלולים גם להידבק בנגיףHTLV-1 , כשהם נצמדים לתאי T המודבקים בנגיף, ובתורם עלולים תאים אפיתליים מודבקים להעביר את הנגיף גם לתאי אפיתל שד אחרים. הנחנו שתאי שד של נשים מודבקות בנגיף HTLV-1 יודבקו בנגיף זה באמצעות חלב-אם עשיר בתאי T מודבקים, וכן שיערנו שנשים שיש להן את הנגיף HTLV-1, והן מניקות תקופה ממושכת, עלולות לחלות בסרטן השד. מטרת המחקר הנוכחי הייתה לספק הוכחות מולקולריות שיאששו את השערת המחקר הזו.

לשם אישוש השערת המחקר, בדקנו תחילה שהחלבון Tax והמוטנטים שלו מתבטאים ופעילים בשורות תאי שד (In Vitro). תוצאות המחקר מצביעות על כך שהחלבון Tax והמוטנטים שלו אכן מתבטאים בתאי שד ומשפיעים על הפעילות של מסלולי ה-CREB ו-NF-κB בצורה דומה לביטויים ופעילותם בתאי המטרה הטבעיים שלהם.

תוצאות הניסויים הבאים הצביעו על כך שהחלבון Tax מעכב במידה רבה מאוד את הביטוי של BRCA1 המושרה באמצעות אסטרוגן (E2) בתאי שד. כדי להבין את מנגנון ההשפעה המעכבת של החלבון Tax על הביטוי של BRCA1, בדקנו האם עיכוב זה מתרחש במסלולים הידועים של החלבון Tax(המסלולים העיקרים CREB או NF-κB), או במסלול אחר. לשם כך בחנו את ההשפעה של המוטנטים של החלבון Tax: TaxM47, TaxM22 TaxV89A, על הביטוי של BRAC1 בתאי שד. תוצאות הניסוי הצביעו על כך שהעיכוב בביטוי של BRCA1 באמצעות החלבון Tax אינו קשור למסלולי CREB ו-NF-κB, אלא קשור לקו-פקטורים p300/CBP.

בהמשך חקרנו את מנגנון ההשפעה של החלבון Tax על הביטוי של BRCA1. בחנו את השפעת החלבון Tax על פעילות הקולטן של E2 (שנקרא (ERα, הפועל כפקטור שעתוק האחראי להפעלת הביטוי של BRCA1. תוך כדי כך בדקנו גם את השפעת החלבון Tax על הקו-פקטורים p300\CBP הדרושים לפעילות פקטור השעתוק ERα. תוצאות הניסוי הצביעו על עלייה ברמות הקו-פקטורים CBP ו-p300 בתאים, דבר שהפחית במידה רבה את העיכוב שיצר החלבון Tax על הביטוי של BRCA1.

בעקבות התוצאות האלה הנחנו שהחלבון, שנחשב כבעל אפיניות גבוה לקשירה עם CBP ועם p300, נקשר לקו-פקטורים אלה ומפחית את זמינותם לקשירה עם ERα, וכך הוא יכול להפריע לפעילות השעתוק של ERα. להפתעתנו, תוצאות הניסוי הצביעו על כך שהחלבון Tax אינו מונע את הקשירה של p300\CBP ל-ERα, אלא נקשר באופן פיזיקאלי לקומפלקס E2-ERα- p300\CBP ויוצר קומפלקס רבעוני.

שיערנו שמאחר שלקו-פקטורים p300\CBP יש מספר גדול של אזורי קשירה, החלבון Tax נקשר לקומפלקס ERα- p300\CBP באמצעות קשירה ישירה ל-p300\CBP בסבירות גבוהה יותר מאשר לחלבון ERα. בהשערה זו תומכות תוצאות הניסויים שערכנו, שלפיהן כשיש ביטוי מוגבר של קו-פקטורים אלה יש ירידה במידת העיכוב של הביטוי BRCA1 באמצעות החלבון Tax. זאת ועוד, התוצאות הצביעו על כך שבניגוד להשפעה המדכאת של החלבון Tax על הביטוי של ,BRCA1 החלבון Tax האיץ את הביטוי הבזאלי והמושרה (באמצעות הקומפלקסERα-E2 ) של גנים שמכילים את רצפי ERE בפרומוטור שלהם. אם-כן, נראה שקיימת פעילות סינרגטית בין ERα ובין החלבון Tax על הפעלת גנים המכילים רצפי ERE. נציין שחלק מהגנים האלה מאיצים את התרבות התאים, וכך חושפים אותם בפני קבלת מוטציות שונות.

מאחר ש-ERα נקשר לפרומוטור של BRCA1 באמצעות הקו-פקטורים p300\CBP, הקשירה של החלבון Tax לקו-פקטורים האלה תעכב את הקשירה של קומפלקס ERα לפרומוטור של BRCA1. תוצאות המחקר הנוכחי הצביעו על כך שבשיטת ה-Chip, הקשירה של החלבון Tax לקומפלקס של ERα עיכבה את הקישור שלו לפרומוטור של הגן *BRCA1*. מאחר שהקשירה של ERα לרצפיERE היא ישירה ולא דרך קו-פקטורים אחרים, אזי קיימת אפשרות שקשירה של החלבון Tax לקומפלקס של ERα לא תפריע לקשירתו לרצפי ERE. תוצאות הבדיקה בשיטת Chip הצביעו על כך שקשירת החלבון Tax לקומפלקס ERα אינה מפריעה לקשירת קומפלקס זה לרצפי ERE, ובכך אוששה השערת המחקר.

מתוצאות המחקר ניתן להסיק שהקישור של הקומפלקס של ERα עם הקו-פקטורים הנוספים הדרושים לתהליך השעתוק, מתרחש בגרעין עוד לפני הקשירה של ERα לפרומוטור של BRCA1 או לפרומוטורים המכילים רצפי ERE. מסקנה זו מנוגדת לממצאי מחקרים קודמים, שהצביעו על כך שהקשירה של קו-פקטורים שונים לפקטור השעתוק ERα מתרחשת אחרי הקשירה שלו לפרומוטור. נציין שתוצאות המחקר הנוכחי אינן שוללות אפשרות קשירה של חלק מהקו-פקטוקטורים הללו ל-ERα, גם לאחר קשירתו לפרומוטורים שלו. על כן נסיק שלא כל הקו-פקטורים הנקשרים ל- ERαחיוניים להפעלתו.

לסיכום, מהמחקר הנוכחי ניתן להסיק שהחלבון Tax מעכב במידה רבה מאוד את הביטוי של BRCA1 המושרה באמצעות ERα בתאי אפיתל שד. לכן, אם הנגיף HTLV-1 יצליח להדביק את תאי השד אצל נשים נשאיות הנגיף, אזי הוא עלול להוות גורם סיכון גבוה להתפתחות סרטן השד, זאת משום שהוא מגביר את פעילות השעתוק של ERα בגנים המבוקרים באמצעות רצפי ERE (ומתוכם גנים שמאיצים את התרבות התאים), וכך הוא מזרז את התרבות התאים הללו וחושף אותם למוטציות, מצד אחד, והוא מעכב את הביטוי של BRAC1 המושרה באמצעות ERα, ובכך משאיר תאים אלה חשופים ללא הגנה בפני גורמים מסרטנים למיניהם, מצד שני.