

# בינה מלאכותית וננו־טכנולוגיה בשירות המלחמה בסרטן

פרופ' יוסי שמאי<sup>1</sup>

## מחלת הסרטן: שיעור בביוכימיה של שיבושים

סרטן אינו מחלה אחת, אלא כינוי לקבוצה של כ־200 מחלות שונות, המאופיינות בחלוקת תאים בלתי מבוקרת. גופנו בנוי מאיברים, הבנויים מרקמות, והרקמות בנויות מתאים. תאים אלו מתחלקים באופן מבוקר ומדויק כדי לבנות את הרקמה. כאשר הרקמה או האיבר מגיעים לגודלם הרצוי, התאים אמורים להפסיק להתחלק. ישנם מנגנונים מורכבים המאותתים לתא מתי להתחלק ומתי לעצור.

בבסיס התהליך הסרטני עומדות מוטציות ב־DNA, הגורמות לשיבושים בחלבונים המשתתפים במנגנוני הבקרה על חלוקת התאים. כדי להבין מדוע הטיפול בסרטן כה מאתגר, מקובל לתאר את המחלה באמצעות שישה "מאפייני־על"; (Hallmarks of Cancer ראו Hanahan & Weinberg, 2011). מאפיינים אלה מבחינים בין תאים סרטניים לתאים בריאים (ראו איור 1) וכל אחד מהם מייצג שיבוש ביוכימי מהותי אחר:

1. **גדילה עצמאית ללא הורמונים** (אנלוגיה: דוֹשֶׁת גז תקועה במכונית): תאים נורמליים זקוקים לאותות חיצוניים (הורמונים, גורמי גדילה) כדי להתחלק. מוטציה בגן המקודד לקולטן (רצפטור) של הורמון גדילה יכולה לגרום לו להיות פעיל כל הזמן, גם בהיעדר הורמון. גנים כאלה נקראים אונקוגנים (גנים מעודדי סרטן), כמו EGFR או BRAF, והמוטציה בהם היא מסוג "Gain of Function" (פעילות יתר). מבחינה ביוכימית, מדובר בפעילות יתר של אנזימי קינאז (Kinase) המזרחנים חלבונים ללא בקרה, וכופים על התא חלוקה מתמדת.

2. **חוסר רגישות למעכבי גדילה** (אנלוגיה: בלמים תקולים במכונית): בתאים בריאים קיימים "גנים מדכאי גידולים" (Tumor Suppressor Genes), כמו לדוגמה p53, שתפקידם לבלום את חלוקת התא אם משהו משתבש. מוטציה הגורמת לאובדן התפקוד שלהם (Loss of Function) משולה לתקלה במערכת הבלמים במכונית. התא מאבד את היכולת לעצור ולתקן את

כמורים לכימיה, אנו שואפים תמיד להעניק השראה לתלמידיו על ידי הצגת היישומים בעולם האמיתי של העקרונות שאנו מלמדים בכיתה. המאבק בסרטן, אתגר מורכב ורב־פנים, מציע נרטיב מרתק על האופן שבו כימיה בסיסית, בשילוב עם טכנולוגיה חדשנית, סוללת נתיבים חדשים לטיפולים חדשניים בסרטן ברפואה מותאמת אישית. מחקר חדש שנערך בטכניון בהובלת פרופ' יוסי שמאי מהפקולטה להנדסה ביו־רפואית, מציג מקרה בוחן המשלב ננו־כימיה ובינה מלאכותית (AI) לצורך גילוי תרופות יעילות לטיפול בסרטן. כתבה זו מעמיקה במחקר זה, במטרה לספק לכם, מורות ומורי הכימיה, דוגמה עדכנית ומרגשת לשילוב בשיעורים. אז בואו נצא למסע, שיחל בהבנת האתגרים הטמונים בגילוי תרופות יעילות למחלת הסרטן, יעבור דרך עקרונות הננו־רפואה ויסודות הבינה המלאכותית, ויגיע לשיאו בתיאור אסטרטגיית המחקר שלנו, "מטא־סינרגיה", המדגימה כיצד שילוב של כימיה, ביולוגיה ומדעי המחשב פותח אופקים חדשים במאבק במחלה.

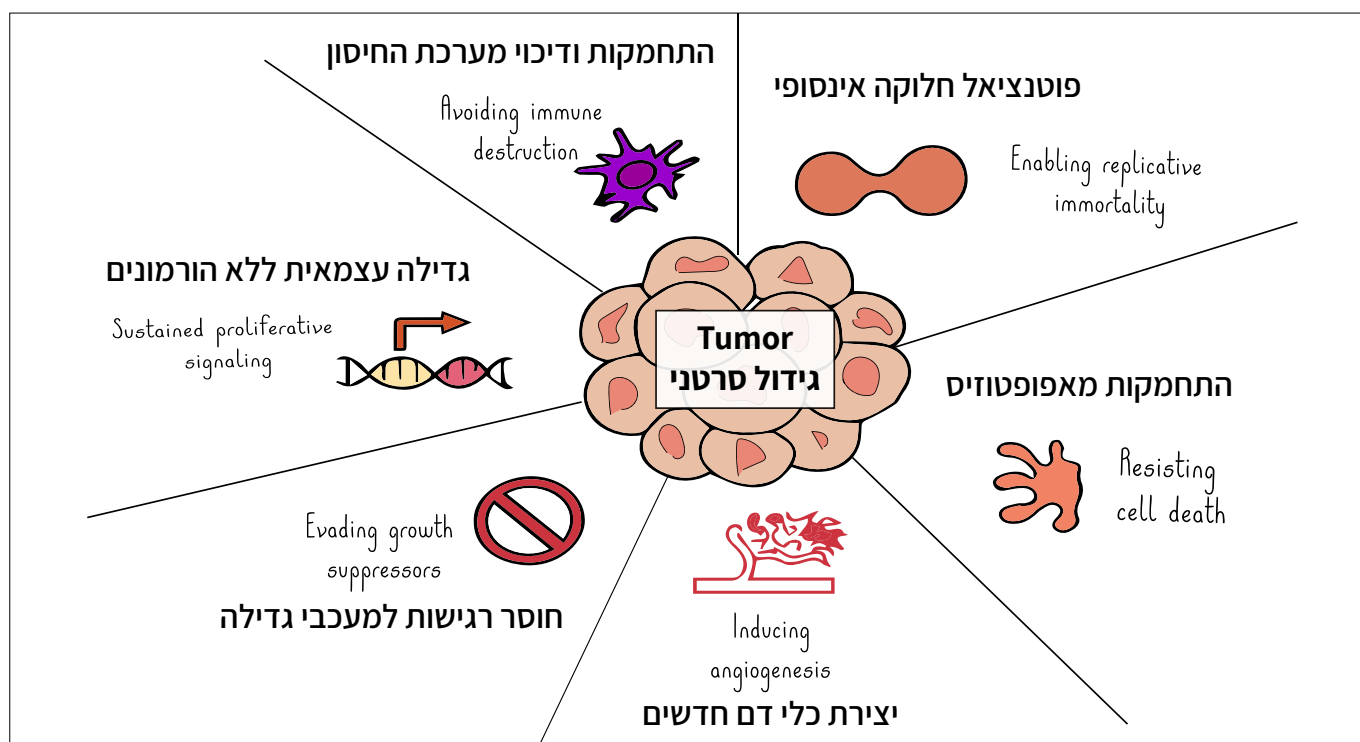
## הצצה לעתיד הטיפול בסרטן

עולם המדע והרפואה נמצא במרדף מתמיד אחר פתרונות יעילים יותר לטיפול בסרטן, מהמחלות המורכבות והמאתגרות ביותר שהאנושות מתמודדת איתה. במעבדה לננו־רפואה אנטי־סרטנית וננו־אינפורמטיקה בטכניון, פיתחנו גישה המשלבת שניים מהתחומים המבטיחים ביותר במדע המודרני: בינה מלאכותית (AI) וננו־טכנולוגיה. בפרויקט "מסע בין כימאים – הדור הבא" המתואר בגיליון זה בכתבתן של אליה ישי ספרנצ'יק, איריס שנער, ד"ר דבורה מרצ'ק וד"ר דורית טייטלבוים צולם סרטון במעבדתנו, והוא נמצא ב**קישור** יחד עם חומרי למידה בנושא. הכתבה שלפנינו נועדה לגשר בין עקרונות הכימיה והביוכימיה הנלמדים בכיתה לבין מחקר זה. נסקור כיצד מושגים כמו קינטיקה, תרמודינמיקה, קשרים בין־מולקולריים ומבנה-תפקוד מקבלים משמעות חדשה במסגרת פיתוח הדור הבא של הטיפולים בסרטן.

1 הפקולטה להנדסה ביו־רפואית, הטכניון, מכון טכנולוגי לישראל

הכתבה מבוססת על מאמר שפורסם בכתב העת Journal of Controlled Release

Azagury D.M., Gluck B.F., Harris Y., Avrutin Y., Niezni D., Sason H. and Shamay Y. (2023) Prediction of cancer nanomedicines self-assembled from meta-synergistic drug pairs. Journal of Controlled Release. 2023 Aug;360:418-432. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.06.040>



איור 1: שישה "מאפייני-על" המבדילים תאים סרטניים מתאים בריאים

את הטלומרים, מונע את התקצרותם ומאפשר לתאים להתחלק ללא הגבלה. לדוגמה, תאי ה-HeLa, שנלקחו מחולת סרטן צוואר הרחם הנרייטה לאקס בשנות ה-50, מתחלקים במעבדות ברחבי העולם עד היום.

עצמו, וממשיך להתחלק גם כשהוא פגום. דרך אגב, לפילים כמעט ואין סרטן. אחת הסיבות היא שיש להם כ-20 עותקים של הגן p53, בעוד שלבני אדם יש רק שניים (אחד מהאם ואחד מהאב). לפילים יש אפוא מערכת גיבוי חזקה בהרבה.

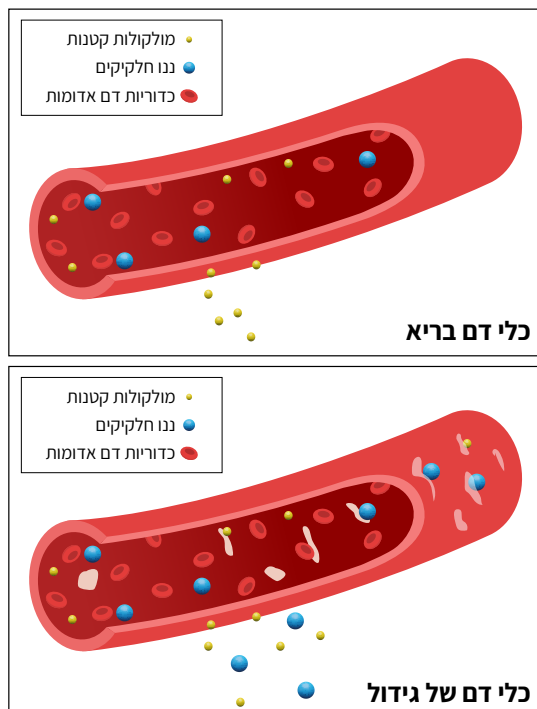
5. **יצירת כלי דם חדשים** (אנגיוגנזה): גידול סרטני, כמו כל רקמה חיה, זקוק לחמצן ולחומרי מזון. גידול הגדול מכ-1-2 מ"מ זקוק לאספקת דם כדי לשרוד. הוא מפריש גורמי גדילה כימיים (כמו VEGF) המעודדים צמיחת כלי דם חדשים לתוכו, בתהליך המכונה אנגיוגנזה. האנלוגיה המקובלת היא "פצע שאינו מחלים": הגוף מנסה "לרפא" את האזור על ידי בניית כלי דם, אך במקום להיאבק בגידול, הוא למעשה תומך בו ומזין אותו.

3. **התחמקות מאפופטוזיס** (מוות תאי מתוכנן): אפופטוזיס הוא "התאבדות תאית מבוקרת", מנגנון השמדה עצמית של תאים פגומים או נגועים, שנועד למנוע נזק לסביבתם. בתאים סרטניים קיימות מוטציות המנטרלות את מסלולי האפופטוזיס (למשל, על ידי עיכוב חלבוני קספאז (Caspase) אנזימים שלהם תפקיד מרכזי במוות תאי מתוכנן ודלקות), ולכן הם עמידים לטיפולים האמורים לגרום להם נזק קטלני.

6. **התחמקות ממערכת החיסון**: מחקרים בתחום הראו שתאים סרטניים נוצרים בגופנו כל הזמן, אך מערכת החיסון מזהה אותם כזרים ומשמידה אותם. סרטן קליני מתפתח כאשר תאים סרטניים מצליחים לשנות את החלבונים והסוכרים על פני הממברנה שלהם, וכך "להתחזות" לתאים נורמליים ולהתחמק מזיהוי. לעיתים, גם אם מערכת החיסון מזהה את הגידול, הוא עצמו מפריש חומרים המדכאים את פעילותה (Immunosuppression). הטיפולים האימונותרפיים המודרניים מבוססים על "שחרור הבלמים" של מערכת החיסון, ומאפשרים לה לתקוף את הסרטן בעוצמה.

4. **פוטנציאל חלוקה אינסופי** (אלמוות): תאים סרטניים אינם מזדקנים. בקצוות הכרומוזומים שלנו ישנם מבנים הנקראים **טלומרים**, המתקצרים עם כל חלוקת תא, כמו שעון חול ביולוגי. כשהם מתקצרים מדי, התא מפסיק להתחלק, ומזדקן. תאים סרטניים מבטאים ביתר את האנזים טלומראז, המשקם

**מחקר חדש שנערך בטכניון משלב ננו-כימיה ובינה מלאכותית (AI) לצורך גילוי תרופות יעילות לטיפול בסרטן.**



איור 2: דליפת ננו חלקיקים מכלי דם של גידול בהשוואה לכלי דם בריאים

(Enhanced Permeability and Retention). כפי שצוין קודם, גידולים מפתחים כלי דם חדשים. כלי דם אלה הם "צעירים" ולא בוגרים, והדפנות שלהם אינן אטומות לחלוטין כמו בכלי דם נורמליים. בדפנות כלי דם חדשים יש חורים זעירים, בגודל של 400-50 ננומטר. תופעה זו מאפשרת לננוחלקיקים, שגודלם מותאם לחורים אלה, "לזלוג" מכלי הדם ישירות אל תוך רקמת הגידול, כמו מים דרך מסננת - בהכוונה פסיבית. התרופה, הארוזה בתוך הננוחלקיקים, אינה דולפת לרקמות בריאות, משום שהננוחלקיקים נשארים כלואים בכלי הדם הבריאים והאטומים, והיא מצטברת בגידול (ראו איור 2). נוסף על החדירות המוגברת, ישנה גם אצירה (Retention) מוגברת בגידול, מכיוון שבגידולים לא קיימת מערכת ניקוז לימפטית יעילה (Ledet & Mandal, 2012).

התרופה הננו־טכנולוגית הראשונה בעולם שאושרה על ידי ה-FDA והמבוססת על עיקרון זה, פותחה בישראל על ידי פרופ' יחזקאל ברנהולץ ופרופ' אלברטו גבזון, ומבוססת בדיוק על עיקרון זה (Barenholz, 2012).

במעבדתנו, אנו משתמשים בשיטת ננו-שיקוע (Nano-precipitation) שפותחה במרכז לחקר הסרטן Memorial Sloan Kettering Cancer Center בניו יורק, ומבוססת על הרכבה עצמית. אנו משתמשים בצבען פלואורסצנטי בשם IR783, המשמש כמייצב של הננוחלקיק, פועל כפלואורופור (מולקולה פלואורסצנטית שכאשר מעוררים אותה באמצעות אור באורך

## שימוש בננוחלקיקים המובילים את התרופה ישירות לתאי הסרטן, מפחית את תופעות הלוואי ומגביר את יעילות הטיפול.

מורכבות זו, הכוללת שיבוש במספר רב של מסלולים ביוכימיים במקביל, היא הסיבה לכך ששילוב של תרופות (קוקטייל) לרוב יעיל יותר מטיפול בתרופה בודדת.

### הטיפולים הקלאסיים בסרטן כוללים:

**ניתוח:** הטיפול העתיק והראשוני ביותר, יעיל כשהגידול ממוקד, ולא שלח גרורות (Stage 1).

**כימותרפיה:** שימוש ב"רעלים" הממיתים תאים המתחלקים במהירות. הבעיה היא שהטיפול אינו ספציפי, ולכן פוגע גם בתאים בריאים המתחלקים במהירות, כמו תאי שיער, תאי דם ותאי מערכת העיכול, מה שגורם לתופעות לוואי קשות.

**רדיותרפיה** (הקרנות): שימוש בקרינה מייננת הגורמת נזק ל-DNA של התאים הסרטניים ומונעת מהם להתחלק.

### הטיפולים המודרניים לסרטן כוללים:

**אימונותרפיה:** הפעלת מערכת החיסון של המטופל עצמו כדי שתילחם בגידול. הדבר נעשה למשל באמצעות נוגדנים המשחררים את ה"בלמים" של מערכת החיסון, או באמצעות הנדסה גנטית של תאי חיסון של החולה (טיפול CAR-T) כדי שיתקפו את הסרטן.

**טיפולים ביולוגיים (רפואה מותאמת אישית):** תרופות המכוונות ספציפית למוטציה הגורמת לסרטן. הטיפול ניתן לאחר ריצוף גנטי של הגידול וזיהוי המוטציות שגרמו ליצירת הגידול (למשל, מוטציית BRAF במלנומה). בינה מלאכותית ממלאת תפקיד מרכזי בניתוח המידע הגנטי העצום ובהתאמת התרופה היעילה ביותר לחולה.

**ננו־טכנולוגיה והובלת תרופות:** שימוש בחלקיקים זעירים (ננו־חלקיקים) המובילים את התרופה ישירות לתאי הסרטן, ובכך מפחיתים את תופעות הלוואי ומגבירים את יעילות הטיפול.

### ננו־רפואה: הכימיה של ההובלה הממוקדת

אחת הבעיות המרכזיות בכימותרפיה היא רעילותה. התרופות פוגעות לא רק בתאי הסרטן, אלא גם בתאים בריאים המתחלקים במהירות. ננו־טכנולוגיה מציעה פתרון אלגנטי לבעיה זו. "ננו" היא יחידת מידה של אורך המסמלת מיליארדית המטר ( $10^{-9}$  מטר). ננו־חלקיק הוא מבנה שקוטרו נע בין  $10^{-1}$  ל- $10^{-9}$  ננומטר (בקירוב כדורי אך לא חייב). זהו סדר גודל דומה לזה של מבנים ביולוגיים כמו חלבונים ווירוסים.

העיקרון המנחה בננו־רפואה הוא ניצול אפקט של חדירות מוגברת של ננו־חלקיקים, מה שמכונה EPR

## מחקר חדשני: שילוב ננו־טכנולוגיה ובינה מלאכותית ליצירת "מטא־סינרגיה"

במעבדה שלנו, פיתחנו אלגוריתמים של בינה מלאכותית במטרה ליצור ננו־חלקיקים יציבים בגודל מתאים המכילים תרופות שיש ביניהן סינרגיה (Azagury et al., 2023). סינרגיה היא מצב שבו השלם גדול מסכום חלקיו ( $1+2>3$ ). למשל, בסינרגיה בין שתי תרופות (סינרגיה פרמקולוגית), השילוב של שתי תרופות יעיל בהרבה מסכום היעילות של כל אחת מהן בנפרד.

התהליך כולל שלושה שלבים:

1. **חיזוי יצירת ננו־חלקיקים:** לא כל תרופה יכולה להיאצר בננו־חלקיק יציב. לשם כך פיתחנו אלגוריתם הלומד את התכונות הכימיות של אלפי מולקולות ויודע לחזות, בדיוק של 94%, אם שילוב של תרופות מסוימות ייצור באופן ספונטני ננו־חלקיק יציב ובגודל הרצוי.

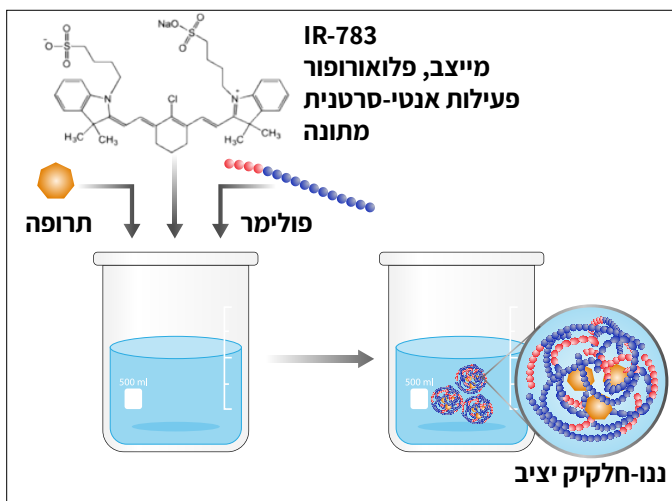
**ממבנה למספרים:** תחילה אנו מתרגמים את המבנה הכימי של כל תרופה לסדרה של מספרים, הנקראים "מתארים מולקולריים" (Molecular Descriptors). אלו הם מאפיינים כמותיים כמו משקל מולקולרי, מסיסות במים, מספר קשרי מימן, מטען חשמלי ועוד מאות אחרים.

**אימון המודל:** הזנו את אלגוריתם הבינה המלאכותית בנתונים של 77 תרופות שבדקנו במעבדה, אילו מהן יצרו ננו־חלקיקים יציבים ואילו לא. המחשב למד לזהות את התכונות הכימיות המולקולריות הנמנאות הצלחה.

**עץ ההחלטות** (Decision tree): התוצר הוא מודל חיזוי שקוף ואינטואיטיבי מסוג "עץ החלטות". המודל שואל סדרת שאלות על התרופה ("האם  $\log P$  גדול מ-4? האם המטען חיובי?"), וכך מסווג אותה ומנבא את יכולתה ליצור ננו־חלקיק יציב בגודל מתאים. מודל זה הגיע לרמת דיוק כוללת של 89%.

אנו קוראים לכך **סינרגיה כימית**: (Chemical Synergy) מצב שבו שתי תרופות או יותר משתפות פעולה כדי ליצור את הנשא הננומטרי שלהן.

2. **חיזוי סינרגיה ביולוגית** (Biological Synergy): אחד האתגרים הגדולים בטיפול תרופתי משולב הוא זיהוי הקומבינציה האופטימלית של תרופות. כיום קיימות אלפי תרופות מאושרות לטיפול בסרטן. מספר השילובים האפשריים הוא אסטרונומי, ולכן קיים קושי לזהות את השילובים האופטימליים מתוך אלפי אפשרויות. לשם כך פיתחנו אלגוריתם AI, המבצע "כריית טקסט" (Text Mining). הוא סורק את כלל הספרות המדעית שפורסמה אי פעם, ומאתר אוטומטית פרסומים המדווחים על סינרגיה בין תרופות מסוימות לטיפול בסוגי סרטן מסוימים. המערכת מזהה משפטים כמו: "תרופה A ותרופה B הראו אפקט סינרגטי בטיפול בסרטן C", וכך בונה מאגר מידע עצום על סינרגיה ביולוגית.



איור 3: יצירת ננו־חלקיקים יציבים בעזרת צבען פלואורסצנטי מייצב IR783

גל מסוים, פולטת אור באורך גל ארוך יותר ולכן אפשר לזהות אותה), ובנוסף מקיים פעילות אנטי־סרטנית מתונה. כאשר מערבבים תרופה הידרופובית עם IR783 בתנאים מסוימים, אינטראקציות בין־מולקולריות (לדוגמה אינטראקציות ואן-דר-ואלס) גורמות להן להתארגן באופן ספונטני למבנה של ננו־חלקיק יציב (ראו איור 3). כך, אנו "אורזים" את התרופה בנשא ננומטרי המכוון אותה לגידול (Shamay et al., 2018).

## בינה מלאכותית (AI): מכיל כימי למנוע חיזוי

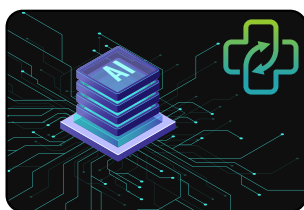
בהגדרתה הבסיסית ביותר, בינה מלאכותית היא שיטה לניתוח נתונים באופן אוטומטי, המאפשרת לתוכנת מחשב ללמוד מנתונים ומדוגמאות, לבנות מודל חיזוי, ולשפר אותו באופן מתמיד כדי לבצע תחזיות שימושיות בעולם האמיתי. החשיבות העצומה של בינה מלאכותית טמונה ביכולתה לפתור בעיות מורכבות ביותר במהירות וביעילות. בעיות שבני אדם מתקשים מאוד להתמודד איתן, קלות יחסית לבינה המלאכותית, מכיוון שאין לה מגבלה על כמות המידע שהיא יכולה לזכור ולעבד.

למעשה, כל מורה לכימיה המדריך את תלמידיו כיצד לשרטט עקומת כיוול ולקבוע קו מגמה (רגרסיה ליניארית,  $y=mx+b$ ) מלמד את הבסיס ללמידת מכונה. המחשב, בדומה לתלמיד, מוצא את הקשר המתמטי בין משתנים (למשל, ריכוז מול בליעה).

אך בעוד שעקומת כיוול עוסקת בשני משתנים, ה־AI המודרני מסוגל להתמודד עם בעיות מורכבות להפליא, המערבות אלפי ואף מיליוני משתנים בו־זמנית. באמצעות אלגוריתמים של "למידה עמוקה" (Deep Learning), המחשב בונה מודלים מורכבים המזכירים רשתות נוירונים במוח, ומסוגל לזהות דפוסים ותבניות שבני אדם יתקשו מאוד, אם בכלל, לגלות. יכולת זו היא המפתח לשימוש ב־AI ברפואה, שם אנו מתמודדים עם מערכות ביולוגיות מורכבות מאין כמותן.



**סינרגיה כימית**  
שילוב תרופות ליצירת ננו-חלקיקים  
יציבים בגודל מתאים



**סינרגיה ביולוגית**  
כריית טקסט למציאת שילוב סינרגיטי  
בין תרופות לטיפול בסרטן



**מטא סינרגיה**  
זוגות של תרופות בעלות  
סינרגיה כימית וביולוגית

איור 4: מטא-סינרגיה; שימוש בבנייה מלאכותית למציאת זוגות תרופות שלהן גם סינרגיה כימית וגם סינרגיה ביולוגית

הראו סימני רעילות, שמרו על משקלם ושרדו תקופה ארוכה יותר באופן מובהק. בדיקות דם והיסטולוגיה אישרו כי הננו-חלקיקים מנעו את הפגיעה בכליות ובמערכת הדם שנצפתה בקבוצות שקיבלו את התרופות החופשיות.

התוצאות מוכיחות כי שיטת ההגשה המבוססת על מטא-סינרגיה היא לא רק יעילה יותר, אלא גם בטוחה לאין שיעור, והופכת שילוב תרופות רעיל מדי לאופציה טיפולית בת-קיימא.

### סיכום ומסקנות למורה לכימיה

המחקר המוצג כאן מדגים כיצד מדע מודרני הוא רב-תחומי במהותו. הוא שוזר יחד עקרונות יסוד בכימיה (קשרים בין מולקולריים, קינטיקה, תרמודינמיקה של הרכבה עצמית), ביוכימיה (מסלולי העברת אותות, מטבוליזם), הנדסה (ננו-חומרים) ומדעי המחשב (בינה מלאכותית, למידת מכונה).

עבור תלמידי הכימיה, זוהי הזדמנות לראות כיצד מושגים מופשטים הנלמדים בכיתה הופכים לכלים רבי-עוצמה במלחמה במחלות. הרעיון של "מבנה קובע תפקוד" מקבל מימוש מוחשי: מאפיינים מולקולריים כמו הידרופוביות/הידרופיליות ומטען חשמלי אשר תלויים ישירות במבנה הכימי של המולקולות האלה בהתאם להרכב שלהן ולקבוצות הפונקציונאליות בהן, קובעים האם תרופה תוכל להפוך לננו-חלקיק יציב או לא כתוצאה מהאינטראקציות בין אזורים שונים של המולקולות הכליך גדולות האלה. בנוסף, מאפיינים אלה גם קובעים את האינטראקציות הבין-מולקולריות בין הננו-חלקיקים לבין תמיסת הממס (הדם) ואת יציבותם של אותם חלקיקים בזרם הדם. עבודתנו מדגימה כיצד הבנת הכימיה ברמה המולקולרית, בשילוב כלים חישוביים מתקדמים, מאפשרת תכנון רציונלי של טיפולים חכמים, בטוחים ויעילים יותר. זוהי דוגמה מובהקת לשימוש בכימיה בחזית המאבק להצלת חיים.

### מקורות

לצפייה ברשימת המקורות למאמר זה יש להכנס [לקישור](#).

3. **פיתוח קונספט חדשני: מטא-סינרגיה (Meta-Synergy), סינרגיה של סינרגיות.** לאחר שמצאנו תרופות היוצרות יחד ננו-חלקיק יציב, וכן תרופות שיש ביניהן סינרגיה ביולוגית, השתמשנו בבנייה מלאכותית כדי לאתר זוגות של תרופות המקיימים שני סוגי סינרגיה במקביל.

באמצעות הכלי הממוחשב שפיתחנו, Nano Meta Synergy Finder (NMSF), אנו יכולים להצליב בין שני סוגי הסינרגיה (ראו איור 4), ולזהות את זוגות התרופות האידיאליים: אלו שגם יוצרים יחד ננו-חלקיק יציב בגודל מתאים (סינרגיה כימית), וגם פועלים יחד ביעילות גבוהה יותר נגד הסרטן (סינרגיה ביולוגית).

### הוכחה במעבדה (in-vivo): מחיזוי ממוחשב לריפוי בעכברים

כדי להוכיח את התפיסה, בחרנו בזוג התרופות בורטזומיב (Bortezomib) וקבוצנטיניב (Cabozantinib) לטיפול בסרטן ראש-צוואר (HNSCC). המודל שלנו חזה כי שילובן ייצור ננו-חלקיק יציב (סינרגיה כימית), והספרות המדעית רמזה על פוטנציאל לסינרגיה ביולוגית במחלה זו. בניסויים שבוצעו בעכברים התקבלו תוצאות מעודדות:

**יעילות:** בקבוצת העכברים שטופלו בננו-חלקיקים שנוצרו משילוב התרופות בורטזומיב וקבוצנטיניב ראינו יעילות אנטי-סרטנית גבוהה משמעותית ובלימה כמעט מוחלטת של גדילת הגידול, בהשוואה לקבוצת הביקורת (שלא קיבלו טיפול) ולקבוצות שקיבלו כל תרופה בנפרד.

**בטיחות:** הטיפול בתרופות החופשיות היה רעיל מאוד וגרם לירידה חדה במשקל ואף למותם של העכברים לאחר 10 ימים. לעומת זאת, העכברים שקיבלו את הננו-חלקיקים לא

**מטא-סינרגיה, סינרגיה של סינרגיות, שימוש בבנייה מלאכותית למציאת תרופות שיש ביניהן סינרגיה ביולוגית היוצרות יחד ננו-חלקיקים יציבים**