

בשם האיזון: תגובות המוח למצבי לחץ  
הרצאה פופולרית של פרופ' אלון חן – 16.1.2013

אלי: שלום לכולם ותודה שבאתם. כמה מילים על אלון. אלון הוא מהמחלקה לנורוביולוגיה במכון ויצמן. הוא התחיל בבאר שבע תואר ראשון, ובא למכון לעשות דוקטורט ישיר, אחר כך נסע לארה"ב לעשות פוסט דוקטורט Institute וחזר אלינו. לאחרונה קודם לדרגת פרופסור, הוא מצליח ומוערך כאן.

כמה מילים על הנושא – עדות לייחודיות הנושא זו העובדה שיש כל כך הרבה מתעניינים, כי מי מאיתנו לא היה בסטרס... גם אלון עכשיו, למרות שהוא מחייך, הוא אולי בסטרס. כולנו היינו בסטרס ומכירים את החוויה; מצד אחד משהו עובר לנו בראש, איזשהו סוג של חוויה פסיכולוגית, מצד שני כולנו מכירים את התגובות הפיזיות-ביולוגיות שמרגישים בגוף – הזעה וכו', לכל אחד יש התגובה האהובה או הלא אהובה עליו שהוא מרגיש כתוצאה מלחץ וסטריס. מה שאנחנו באמת לא מבינים או לא יודעים זה איך הראש מתחבר לשאר הגוף, אלו דברים קורים בזמן הזה, ואני בטוח שאחרי שאלון יגמור פה את ההרצאה שלנו, לפחות נבין למה אנחנו סובלים כשאנחנו בלחץ או למה לא כדאי להיות בלחץ. אלון, בבקשה.

פרופ' אלון חן: צהריים טובים לכולם, אני מודה לכולם שהגיעו. אני חושב שחייבים להתחיל בלהודות שהמחלקה לגריפיקה במכון הצליחה להלחיץ את כולנו עם התמונה הזאת שפותחת את המצגת, שרואים בה איך הלחץ מתפוצץ לנו במוח.

בשעה הקרובה אנסה לתת לכם מעט דוגמאות על מחקרים שנעשים בקבוצת המחקר שלנו, שעוסקת או מנסה להבין את המנגנונים המוחיים, את הגנים, החלבונים, מעגלים מוחיים שמתווכים את התגובה שלנו למצבי לחץ. נתחיל בלנסות להבין מה זה לחץ, סטרס, מה הם גורמי לחץ, מה התגובה למצבי לחץ. אם אשאל אתכם מה זה לחץ – בדרך כלל אני עושה את זה, אך מכיוון שהקהל גדול אמנע מלעשות זאת היום – כולכם תתארו את התגובה לגורמי הלחץ. אתן כמה דוגמאות כדי להתמקד בשיטות שאנחנו משתמשים כדי להבין את התפקיד של גן וחלבון מסוים בתגובה למצבי לחץ, ולא פחות חשוב להבין מה הרציונל, למה חשוב ורלוונטי לחקור את התגובה למצבי לחץ.

כולנו מוצאים את עצמנו עושים סוג כזה של התנהגויות (כפי שרואים במצגת), כמעט על בסיס יומיומי ללא הבדל גיל, מין, מקצוע. אבל מה זה למעשה לחץ? איך אפשר לתאר לחץ? התחלתי לעבוד על לחץ כשהגעתי לארצות הברית לפני לא מעט שנים, חיפשתי מה הגדרה, איך אפשר להגדיר סטרס. מצאתי את הקריקטורה שאני אוהב – יש לנו חדר, בתוכו יש אדם מתערבל במכונת כביסה, ולחדר הזה יש 2 דלתות, אחת אומרת לידה ואחת מוות. הוא ניסה להעביר פה שסטריס זה כל מה שנמצא בין שתי דלתות אלה, כל החיים הם לחץ אחד ארוך, וחלקכם תסכימו בוודאי. אנחנו מדענים, אוהבים לתת הגדרות. אנחנו משתמשים בהגדרה של אבי תורת הסטרס, הנס סליי, מגדיר לחץ כאתגור למערכת שיווי המשקל. מה הכוונה במילים פשוטות? רוב המערכות בגוף נמצאות באיזון, בשיווי משקל, לחץ הדם הוא בגבולות מוגדרים, רמת הסוכר, הגלוקוז, נמצאת בגבולות מוגדרים, כנ"ל קצב הלב, הנשימה. גם ההתנהגות שלכם כך – חלקכם יושבים יפה ומקשיבים. כל גורם לחץ,

כל סטרטגיה שִׁפָּר את שיווי המשקל הזה, יהיה מוגדר כגורם לחץ.

גורמי לחץ הם גירויים שיכולים להיות פסיכולוגיים – יש לי מבחן גדול מחר, יש לי חוזה לחתום; או גירויים פיזיולוגיים – עברתי טראומה, תאונת דרכים, דימום, וירוס וכדומה, כל מה שִׁפָּר לי את שיווי המשקל. מה שחשוב הוא מה התגובה למצבי לחץ. כאשר תתארו איך אתם או בני הזוג או בני המשפחה מרגישים – כולנו מרגישים לחץ, או לחוצים כל הזמן או באיזשהו שלב ביום או בחיים – בדרך כלל תגידו אני חרד, מזיע, קצב הלב עולה, לחץ הדם עולה. בדרך כלל אנחנו מתארים תגובה לגורם הלחץ. התגובה הזאת היא חשובה ושמורה אבולוציונית. יש לה שני שלבים עיקריים. שלב אחד, הוא שלב של הישרדות. זו תגובה מאוד עתיקה, יש אותה בכל החולייתנים מדגים עד בני אדם, אותם חלבוניים וגנים אחראים לאותה פעילות. שלב ראשון הוא לשרוד את האיום. אם אריה ייכנס פה לחדר, המערכת הזו תופעל באופן מידי, צריך לשרוד את האיום; יש פה אתגר, איום, שאותו אני צריך לשרוד. בשלב ראשון המערכת תצא משיווי משקל, תעשה שינויים שנשלטים על ידי המוח. זה שלב ראשון של תגובה.

שלב שני, לא פחות חשוב – להחזיר את המערכת חזרה לשיווי משקל. אם לקח לי ארבע שניות והבנתי שזה לא אריה, אלא אלי בתחפושת אריה, המערכת צריכה לעבור כיבוי מהסיבה שזה כמובן לא בריא להישאר עם מערכת שאיננה בשיווי משקל, שבה לחץ דם עולה, קצב הלב עולה, רמת המיקוד משתנה, מערכת הרבייה והחיסון מדוכאת, התיאבון יורד. לכן חשוב לכבות את המערכת ולחזור לשיווי משקל. אלה שני שלבים חשובים בתהליך הזה.

מה זה אומר מבחינה ביולוגית, מה קורה במוח במצבי לחץ מבחינת המערכות הביולוגיות? ברגע שקולטים את האיום, לא משנה מאיזה מערכת סנסורית נקלט את זה – אולי שומעים משהו נורא, אולי רואים משהו, מישהו נותן לנו צ'פחה על הגב, מקפיץ אותנו, מריחים משהו שמקשר אותנו למשהו לא טוב – לא משנה מה הגירוי הסנסורי, זה יגרום להפעלה מהירה של שניות של המערכת המוחית, שחרור מונואמינים, כל מיני נוירורנסמיטורים שכולם שמעו עליהם. במקביל, מאחר שזו תגובה חשובה שלא צריכה להפעיל רק את המוח, אלא נשלטת על ידי המוח – היא משנה דברים במוח אך שולטת על כל מערכות הגוף – המערכת השנייה היא ציר ההיפותלמוס, בלוטת יותרת המוח, בלוטת יותרת הכליה.

ההפעלה של שתי המערכות אלה, שמיד נראה למה הן אחראיות, גורמת למגוון רחב של שינויים, פיזיולוגיים והתנהגותיים, שמאפשרים לשרוד את האיום. כאשר רצנו בג'ונגלים זה היה אריה, אבל היום זה פקק בבוקר או זה שחותך אותנו בכביש או כל סוג סטרס אחר. המערכות אלה מאוד מתזמנות, יש גשר מרכזי בין המערכת הזאת למערכת השנייה, כי התגובה צריכה להיות מתואמת מאוד. התגובה בכלל – זה מסר שאגיע אליו בהמשך – כאשר התגובה לא מבוקרת ולא מתואמת, כאשר לא מדליקים או מכבים אותה בזמן המתאים ובסיטואציה המתאימה, הדבר הזה יכול לגרום למגוון רחב של מחלות.

מה קורה כאשר אני מפעיל תגובה? נחשפתי לאיום, המערכות הופעלו, מה קורה בגוף? קודם כל יש הגברה בקצב הלב ובקצב הנשימה, כל אחד מכיר את המצב – מישהו חותך אתכם בכביש, בלמתם את הרכב, כולם מרגישים את האדרנלין, והלב פועם בחזקה, יש עלייה בלחץ דם. יש שינוי באספקת הדם, המוח ישלח את

הדם לאיברים שכרגע חיוניים יותר, הוא ישלח יותר דם למוח, לשרירים. למה לשרירים? כדי לברוח מאותו איום. הרבה פחות דם למערכת הרבייה, לאברי המין; הדבר האחרון שאני חושב עליו כשיש פה אריה זה סקס... המוח חושב על כל זה. תהיה הגברה והחלפה של נוזל מוח השדרה. נוזל מוח השדרה – שעוטף את המוח ונמצא בחללי המוח ובתעלת חוט השדרה – מתחלף חמש פעמים ביום במצב רגיל, מביא מרכיבים, לוקח פסולת. כאשר אנחנו לחוצים, ההחלפה נעשית שונה. מבחינה התנהגותית, יש הגברה בעוררות ובריכוז. אם לקח לכם שלוש שניות לראות שנכנס לפה אריה, ייקח לכם רק חצי שנייה לראות שייכנס פה גם טייגר, כי רמת הפוקוס עולה באופן מוגבר. יהיו שינויים בפעילות המוטורית, עלייה בפחד ובחרדה, שינויים בלמידה ובזיכרון. תהיה ירידה באכילה ובתיאבון, שזה נושא חשוב שאגע בסוף. כשאנחנו לחוצים, תלוי באיזה רמת לחץ, נאכל פחות. כשיש לי פה אריה, הדבר האחרון שאחשוב עליו זה הסטייק בארוחת צהריים, כי אולי אנחנו הארוחה שלו... בני אדם הם מורכבים, חלקנו אוכלים יותר כאשר אנחנו לחוצים וחלקנו פחות. למה זה קורה? מה קורה במוח? מה שולט על זה?

כמו כן, במצב של לחץ יהיה דיכוי של מערכת הרבייה, דיכוי המערכת החיסונית. וזאת לא כל הרשימה. במכון פירטני שינויים במערכות שונות ומגוונות. המטרה היא להראות שכאשר המערכת הזאת לא מבוקרת כמו שצריך, לא נשלטת כמו שצריך, כל הפתולוגיות שקשורות בכל אחת מהמערכות יכולה להיות מושפעת. יכולות להיות מחלות פסיכיאטריות כמו חרדה, דיכאון, הפרעות אכילה, אך גם הפרעות מטבוליות – הפרעות במערכת הרבייה והחיסון. אני לא אומר שכל מי שחווה טראומה וחי חיי לחץ תקופה ממושכת, יפתח את המחלות הללו. נדבר מתי ואיך.

מתי התגובה למצבי לחץ יכולה לגרום למחלה? כיום יש עדויות נרחבות על בני אדם, גם על חיות מעבדה, המראות שיש קשר ישיר בין בקרה לא תקינה של תגובה למצבי לחץ – שהגדרתי אותה תגובה סכמטית, אכנס תיכף לעומק – לבין מגוון רחב מאוד של מחלות, כמו שהזכרתי קודם, מחלות כמו חרדה, דיכאון, הפרעות אכילה, בעיות פוריות ובעיות מטבוליות.

הרציונל שלנו – איך אנחנו כקבוצת מחקר במכון באים לשאול שאלות רלוונטיות לבעיה הזאת. אנחנו מנסים להבין את אותם תהליכים מוחיים, מה קורה בדיוק במוח, מה הגנים או המעגלים המוחיים שמתווכים, שגורמים לתגובה הזאת להתרחש, וכיצד התגובה הזאת יכולה להשפיע על התנהגות, על רגשות, על חילוף חומרים, על למידה וכדומה, כאשר המטרה הסופית היא כמובן לאפשר טיפול יעיל יותר במחלות הקשורות לחשיפה למצבי לחץ. אתן כמה דוגמאות לקראת סוף ההרצאה.

אני מקווה שכולם מבינים מה זה לחץ ומה התגובה למצבים אלה. ננסה לחזור אחורה ולדבר על עוד כמה עקרונות חשובים.

סטרס או לחץ יכול להיות אמיתי או מדומה, הוא יכול להיות נתפס כמושהו אמיתי, יכול להיות עכשווי, יכול להיות צפוי – למשל אם לא אקח את הסיבוב כמו שצריך אולי אהיה בבעיה. לחץ יכול להיות פיזיולוגי, הוא יכול להיות פסיכולוגי לגמרי – לדוגמא, יש לי מבחן מחר – או שילוב של שניהם. זו נקודה חשובה, כי בחיות מעבדה לא תמיד קל להפריד בין לחץ פיזיולוגי ללחץ פסיכולוגי.

משהו מאוד חשוב שאחזור גם בהמשך עליו – הקליטה, התפיסה וגם התגובה שלנו לאתגור, למצבי לחץ, היא מאוד אינדיבידואלית. אם אכניס לפה עכשיו עכבר מהקולוני של אלי, אנשים כמוני וכמו אלי וכמה סטודנטים בקהל יגידו "איזה חמוד, איזה מתוק". חלקנו ירוצו מפה, חלקנו יעלו על כיסא, חלקנו יקפאו. התגובה מאוד אינדיבידואלית. השאלה למה. אפילו אם אנחנו לגמרי זהים גנטית – ורואים את זה בעכברים זהים גנטית – התגובה היא מאוד אינדיבידואלית. זו שאלה חשובה – למה חלקנו מגיבים כך וחלקנו אחרת. אם אני לוקח קבוצת חיילים, שולח אותם למשימה בלבנון – זה מה שאני זוכר מהתקופה שלי – כולם נחשפו לאותה טראומה בדיוק, לאותו פיצוץ, כולם ראו אותו דבר; חוזרים הביתה ורק 10% או 15% יפתחו פוסט טראומה. למה? הם נחשפו בדיוק לאותו דבר. תזכרו את זה, ואחזור לזה אחר כך כשאתאר את אחד הפרויקטים שאנחנו עושים כרגע במעבדה.

נושא נוסף מאוד חשוב הוא הבדל בין המינים, הבדל בין גברים לבין נשים. מעבר להבדל הבסיסי שכולנו מכירים, האם יש הבדל בתגובה שלנו למצבי לחץ? האם יש הבדל בתגובה בין גברים לנשים? והאם זה רלוונטי, למה חשוב בכלל לחקור את זה? קודם כל כן, התגובה למצבי לחץ שונה מאוד בין גברים לנשים, מיד אתאר חלק מהתגובה בפירוט. תבינו שאם אני מלחיץ כרגע את הגברים והנשים בקהל באותו גורם לחץ בדיוק, ואבדוק את הורמון הלחץ – אחד ההורמונים שנקרא קורטיזול שנמצא בזרם הדם, הרמות אצל הנשים יהיו כמעט כפולות מאשר אצל גברים. השאלה למה, והאם זה רלוונטי. זה רלוונטי, מכיוון ששכיחות המחלות שהן תלויות לחץ כמו חרדה ודיכאון היא כפולה בנשים מאשר אצל גברים. לנו הגברים יש צרות אחרות, לא לדאוג... בהתמכרות לאלכוהול וסמים מצבנו הרבה יותר רע. לכן יש משמעות לחקור גם נשים, וכמובן גם חיות נקבות, אבל רוב המדע חטא בזה בעשורים האחרונים, מהסיבה שלחקור נקבות בבעלי חיים זה יותר מורכב ויקר בגלל המחזור המיני. אצל עכברות המחזור הוא ארבעה ימים בסך הכל, ולכל קבוצת ניסוי צריך ארבע קבוצות ביקורת בשלבים השונים של המחזור, כי יודעים כמה השינויים ההורמונליים הללו משפיעים על ההתנהגות שלה. היום זה נכנס והפך להיות יותר ויותר פופולרי ויותר חשוב. אם הולכים עד הטיפול עצמו, לא בהכרח הטיפול זהה בין נשים לגברים, וגם בין אינדיבידואלים. זה אחד הנושאים החשובים של מכון ויצמן כעת – רפואה מותאמת אישית; אנחנו רוצים להבין במה אנשים שונים. זה מחזיר לשאלה – למה אנשים שנחשפים לאותו סוג סטרס או טראומה, מגיבים כל כך שונה זה מזה.

עכשיו נעשה זום-אין למוח, ננסה להבין מה קורה שם. כאשר אנחנו נחשפים ללחץ, לא משנה אם זה לחץ פסיכולוגי או פיזיולוגי, ברגע שהמוח שלנו קלט את אותו גורם לחץ, באופן מאוד-מאוד מהיר יש שחרור של חלבון מאוד קטן שנקרא CRF. אותו חלבון שמתבטא באזור ההיפותלמוס, ישוחרר מתאי העצב שמשחררים אותו ויגיע לבלוטת יתרת המוח, שזה האברון היחיד שנמצא בגולגולת שלכם שהוא לא מוח. אם אתם מתארים את עצמכם מורידים את ה"קופסה" ורואים את המוח, את שתי ההמיספרות, פותחים את המוח ורואים מה נשאר – נשארת בלוטה אחת שאיננה מוח, והיא מורכבת ממגוון תאים חשובים שמפרישים מגוון רחב של הורמונים לזרם הדם. אחד ההורמונים, CRF, מגיע לבלוטת יתרת המוח, נקשר לקולטן שלו, והתאים ששם הוא Corticotropic cells משחררים לזרם הדם הורמון שנקרא ACTH; תוך שתי דקות ה-peak שלו גבוה בדם, הוא משוחרר לזרם הדם, מגיע לבלוטת יתרת הכליה, או בלוטת האדרנל, שיושבת על כל אחת מהכליות, ההורמון נקשר לקולטן שלו, והתאים שנמצאים במעטפת האדרנל משחררים לזרם הדם את הורמון הקורטיזול.

לאותו הורמון סטרס יש מגוון רחב של תפקידים. לאלו פה שהם יותר בתחום אגיד שהוא נקשר לקולטן שהוא גורם שעתוק.

להורמון הקורטיזול יש קולטנים כמעט בכל תא. המורה שלי בארה"ב אמר שתא שאין לו את ההורמון הזה הוא לא תא. רוב התאים מכילים קולטנים, גם בפריפריה. אם אני מלחיץ אתכם, רמות הסוכר שלכם עולות ל-160, 180. למה? אולי צריך את האנרגיה הזאת כדי לרוץ ולברוח מאותו איום שיש לי כרגע? אבל גם אותו קורטיזול חוזר חזרה למוח והוא אחראי למשוב שלי. רמות הקורטיזול עולות בדם, זה גורם לכך שהרמות של הפפטיד CRF ו- ACTH יורדות, כי המערכת מופעלת וגם נסגרת על ידי הקורטיזול. אותו פפטיד CRF לא אחראי רק להפעלת הפריפריה של האיברים בגוף שלכם, אלא הוא גם מתבטא או מיוצר במקומות אחרים לגמרי במוח - במקומות שקשורים לרמת הפחד והחרדה שלכם, אזורים שמתווכים זיכרון, אזורים גבוהים במעטפת המוח שאחראים על רמת המיקוד שלכם ועוד תפקידים אחרים. במקביל לזה שהוא משוחרר באזור הזה ומפעיל את כל הגוף, הוא גם משוחרר מתאי עצב שנמצאים באזורים אחרים לגמרי במוח, ומשנה את התגובה התנהגותית שלכם ללחץ. זה שראיתם אריה, יגרום לכך שלא רק יעלו רמות הסוכר וקצב הלב וישתנה לחץ הדם, אלא גם רמות החרדה והפחד, רמות הזיכרון, תשומת הלב והמיקוד ישתנו, וזה כמובן מבוקר בתוכו, בקרה פנימית.

את המערכת הזאת גילו בשנת 1981, עברו מאז יותר מ-30 שנה, וזה אולי הפפטיד הכי נחקר. יש אלפי עבודות על הפפטיד הקטן הזה, CRF.

המהפכה הגיעה אחרי ריצוף הגנום האנושי - פרויקט שאפתני, שהיום היה אפשר לבצע אותו בסכום יחסית צנוע; אולי עוד מעט פה, במכון ויצמן, כל אחד יוכל לקבל את כל הגנום שלו, אבל אז הושקעו סכומי עתק בריצוף הגנום האנושי. אחרי שגילו את זה, היה במחשב כל מגוון הנוקלאוטידים, כל מגוון הגנים האפשריים בעכבר, באדם וכדומה, אז על ידי הומולוגיה פשוטה רצינו לבדוק האם לאותו פפטיד שאחראי להפעלת תגובה ללחץ, אפשר למצוא דברים דומים לו מבחינת רצף ומבנה הגן. מה שהתגלה, זה ש-CRF הוא חלק ממשפחה של פפטידים קצרים, שכרגע לא ידוע מה תפקידם מעבר לכך שהם מאוד דומים לאותו CRF. בהמשך זה הוביל לגילוי של שני קולטנים ל-CRF, סוג 1 וסוג 2. הפפטידים מופרשים מהתא, מגיעים לתא מטרה, נקשרים לרצפטורים, לקולטנים, ומתווכים פעילות. ידענו, באמצעות שיטות פרמקולוגיות, שהקולטן חשוב להפעלת התגובה שלנו לסטרס, התפקיד של המערכת הזאת היה ברור.

כמו שכולנו יודעים, לא רק בחקר המוח אלא כמעט בכל תחום במדע הביו-רפואי, העובדה היא שיש לנו עכשיו גנום שלם. יודעים על 25 אלף, 30 אלף גנים, זה הגנוטיפ שלנו או הגנוטיפ של העכבר. מצד שני יש פנוטיפ, כלומר ההתנהגות הנורמלית שלנו, הפיזיולוגיה שלנו, הפתולוגיות השונות שלנו. הקושי הגדול היום, האתגר הכי גדול בעיני בתחומים הביו-רפואיים והביולוגיים הוא לגשר על הפער. להבין בדיוק מה התפקיד של אותם גנים ואיך הוא בא לידי ביטוי בהתנהגות, במחלות וכדומה. למעשה הרבה מהמעבדות במכון ויצמן עובדות על אותו גשר.

באיזה כלי אנחנו משתמשים? כמו רבים במכון ויצמן, הכלי שהוא אולי הדומיננטי ביותר - מעל 80 קבוצות

מתוך 130 קבוצות בביולוגיה משתמשות ביצור הנפלא הזה, עכבר. הסיבה שמשתמשים בעכברים כמודל היא כי הם היצור הכי קרוב אלינו כבני אדם; בעכבר אפשר לשחק עם הגן, לבצע שינויים גנטיים, להכניס או להוריד גן, לעשות מוטציות שונות, וכמובן הוא מאוד דומה לנו בפיזיולוגיה ובמבנה האנטומי של המוח. אידיאלית היינו עושים את זה על בני אדם, אבל כרגע יש בעיה קטנה עם זה... לכן משתמשים בעכברים כמודל. חלקכם לא יודעים אבל במכון ויצמן יש לנו מתקן שהוא כמו בית חולים לעכברים. אפשר לקחת עכבר כזה, לשנות לו גן מסוים – מיד אכנס לזה – אחרי ששינינו לו את הגן, נגיד שנבחר את "גן רונן", מצאתי בעכבר את גן רונן, אני רוצה להבין מה הגן עושה. היום בעזרת הטכנולוגיה הזאת אפשר לייצר עכבר שיש לו כל הגנים למעט גן רונן, כשהמטרה היא לגלות מה התפקיד של גן רונן. יש לי עכבר, אחיו שהוא נורמלי לגמרי, נולד עם גן רונן. אחיו שנולד מאותו אבא, קיבל אותו טיפול אימהי אך אין לו גן רונן, אפשר להעביר אותו מגוון רחב של מבחנים. במכון ויצמן, בשנים האחרונות, בנינו מתקן מרשים שדומה לבית חולים, אפשר לקחת עכבר והוא עובר מגוון רחב של מבחנים, יש שם את כל מערכות ההדמיה – MRI, CT, אולטרסאונד – ניתן לבדוק את רמת חילוף החומרים שלו, רמת הזיכרון שלו. אפשר לבצע ביוכימיה של הדם, זה מאוד דומה למה שאנחנו עושים כאשר הולכים למרפאה או רופא משפחה. במצגת יש דוגמא לחלק מאותן מערכות, אולי אזכיר את זה בהמשך.

במהלך השנים האחרונות, גם הקבוצה שלנו וגם קבוצות אחרות בעולם יצרו זנים של עכברים שחסרים את הגנים מהצד הזה של המערכת או האזור שאחראי להפעלת התגובה שלנו לסטרס, ללחץ. יצרנו מודלים גנטיים שחסרים את הצד השני של המשוואה או הקומפלקס הגנטי. מה הפנוטיפ? מה לא בסדר בעכברים האלה? אם אני מוריד את הגנים שמפעילים את הקולטן מסוג 1, ובודק את רמות החרדה או התגובה ההורמונלית של עכברים אלה למצבי לחץ – אני מגלה שאת העכברים האלה אי אפשר להלחץ. אתה שם לידם חתול, העכבר שואל מה נשמע... בודקים את רמות הקורטיזול בדם של העכבר, הן ברצפה, הן לא משתנות. מבחינה התנהגותית העכבר הזה הוא סופר קול, הוא לא נלחץ, יש לו ירידה בהתנהגות החרדתית שלו. אם אני מבטל את הקולטן מסוג 2, או את הגנים שמפעילים את אותו קולטן – וזה נעשה במכון ויצמן – העכברים לכאורה מתנהגים נורמלי לגמרי אם אתם לא מלחצים אותם, אז הם דומים לאחים שלהם. אבל אם מלחצים אותם ומחכים שיירגעו ואז בודקים, מגלים משהו מפתיע. לעומת עכברים אחרים שנלחצים ולוקח להם שעה-שעתיים לחזור לשיווי משקל והם כבר לא חרדים יותר – העכברים שחסרים להם הגנים מהצד הזה של המשפחה, נשארים מאוד חרדים, ולא רק יום אלא אפילו שבוע או שבועיים אחרי סטרס אחד קצר. מלחצים אותם חצי שעה, והם לא מצליחים לחזור לאיזון.

מה המשמעות של המערכת זאת? אם הורדתי אותה והעכברים האלה לא מתאוששים, זה אומר שהתפקיד הפנימי של המרכיבים האלה במוח הוא להחזיר אותנו לשיווי משקל. יש לנו קולטן, ואם נוכל להפעיל את המערכת בנְתָר, נוכל לעזור לאנשים להתמודד טוב יותר עם סטרס כרוני או סטרס טראומטי מסוג זה או אחר.

השיטה הזאת של עכברי נוקאאוט – עכברי נְסָר בעברית – שמורידים להם גן, זו שיטה מהפכנית שלדעתי אפילו קיבלו עליה פרס נובל לפני כמה שנים, אבל כמו כל שיטה בביולוגיה, יש לה המחיר שלה וגם חסרונות. החסרונות בולטים בעיקר במערכות מורכבות כמו המוח, ובעיה מרכזית אחת היא העובדה שבדרך כלל עושים את השינויים האלה בשלבים התפתחותיים מוקדמים, ברמה של הביצים המופרית. אז כבר בשלבים מוקדמים חסר הגן של רונן. איברים, בעיקר המוח, במהלך השלבים התפתחותיים הם גמישים. הם אומרים: אין בעיה,

הורדתי את רונן, אָלי יעבוד כפול. אָלי יכול לפצות על המחסור ברונן. עושים זאת כל הזמן במקומות עבודה... ואז אם אני בא לעכבר ורואה שהעכבר הזה חרד, משהו לא בסדר בו, הוא מאוד לחוץ, השאלה היא – האם זה נובע מכך שהורדתי את רונן או אולי מזה שאלי עובד הרבה יותר קשה? זו בעיה חשובה וגדולה אחת בתחום של עכברי חסר.

הבעיה השנייה, כפי שאפשר לראות בתרשים הסקמתי של המוח – רואים פה חתך אורכי של מוח, של עכבר או חולדה – זה פיזור הקולטנים. קולטנים מסוג 1 או סוג 2 במוח אינם מרוכזים באזור אחד, הם מתבטאים באזורי מוח שונים. אזור אחד יותר קשור למה שאתם אוכלים ולרמות סוכר בדם, האזור השני שולט ברמת החרדה ומצב הרוח, זה קשור לרמת הזיכרון. אותו חלבון, אותו גן, לא מתבטא רק באזור זה או זה, יש לו מגוון רחב של תפקידים; זה שונה ממה שקורה ברוב האיברים האחרים. בדרך כלל יש גן, למשל חלבון בכבד, זו רקמה יחסית הומוגנית, ויש לו תפקיד אחד בודד מוגדר. זה לא המצב במוח. אם אני מוריד את הגן הזה מהמוח, אני מבטל לו מגוון רחב של תפקידים. יותר מורכב – אותו גן, אם הוא מיוצר באזור שונה במוח, הוא עושה תפקיד הפוך לזה שעושה אותו גן שמיוצר באזור אחר. אם אני מוריד את שניהם, אני מבטל גם את הפעילות ההפוכה. למעשה אנחנו צריכים כלי גנטי שיאפשר לנו להתגבר על שני החסרונות שהזכרתי – הספציפיות והפיצוי במהלך התפתחות. וזה משהו שהקבוצה עשתה בשנים האחרונות באופן אינטנסיבי. אני צריך כלי שיאפשר לי לשנות את רמות הביטוי של גן באופן קבוע בעכבר בוגר, לא עכבר מתפתח, באופן מאוד ממוקד.

הדרך לעשות זאת – שזאת שאיפה שלנו, והרבה מעבדות במכון ויצמן משתמשות באותה שיטה – יש יצור קטן שעושה את זה בצורה יעילה, והוא הווירוס. איך הווירוסים מתרבים? הם מדביקים את התאים שלנו, מעבירים את החומר הגנטי שלהם לדנ"א בתאים שלנו, ומשתמשים בתאים שלנו כדי לייצר את החומר הגנטי שלהם. אנחנו יכולים להשתמש ביכולת הזאת של הווירוסים להעביר גנים לתוך התאים שלנו, אבל מצד שני אנחנו לא רוצים שהם יתחלקו וייצרו עוד וירוסים. מה עושים? זה תחום בהנדסה גנטית שהתפתח מהתחום של Gene therapy – אנחנו מהנדסים את הווירוסים כך שמשאירים את המעטפת של הווירוסים שמאפשרת להם להיכנס לגרעין התא, אבל מוציאים מהגנים את כל מה שחשוב להם לשכפול ומכניסים לווירוסים את הגנים שאנחנו רוצים שיעבירו אלינו. ואז הווירוס הוא כמו שליח של פֶּדָקס, מעביר את החבילה... אנחנו משתמשים בטכנולוגיה הזאת על מנת להדביק תאים בעכבר החי, בעזרת מערכת מאוד מורכבת שיש בה את כל הקואורדינטות של המוח. העכבר נמצא בניתוח תחת הרדמה עם גז, שומרים על כל הפרמטרים הנחוצים, ואז העכבר – המחשב למעשה – מכיל בתוכו את מפת הזרמים של המוח, כמו WAZE של המוח, עמוד אחרי עמוד של אזורי המוח, ואפשר להזריק את הווירוס לאזור מאוד ממוקד במוח, ולראות מה קורה. למשל, שיניתי את רמות הביטוי של גן רונן באזור מסוים במוח שקשור לחרדה, ואז אני לוקח עכבר, מכניס אותו לבית החולים שלנו ועושה לו את כל המבחנים הקשורים לחרדה. אם שיניתי את גן רונן באזור קשור לתיאבון, שים לו את המבחנים שקשורים לתיאבון.

רואים פה בשקופית תאי עצב של מעטפת המוח, של הקורטקס, ששוש גידלה בתרבית. מאוד קשה להכניס דנ"א לתאים האלה; אם ננסה להכניס דנ"א מבחוץ בשיטות כימיות, נצליח להכניס ל-3-5 אחוז מהתאים הללו. הווירוסים האלה מאוד יעילים בכך, טיפה אחת של וירוס הדביקה כל תא נוירון שנמצא באותה צלחת. במקרה הזה הכנסנו חלבון שמבטא צבע ירוק פלורסנטי, באזור קטן ומוגדר בתוך המוח.

ניתן דוגמאות למחקרים שנעשו בשנים האחרונות. בשל מגבלת הזמן, בחרתי כמה פרויקטים שונים בתחום. כפי שראיתם, התגובה לסטרס מערבת מגוון רחב של מערכות. דיברנו על הקשר בין חשיפה למצבי לחץ לבין השמנה או לסינדרום מטבולי, ולסוכרת מסוג 2. יש לא מעט עבודות בתחום, יש פחות הבנה מנגנונית למה כאשר מישו עובד עבודה מלחיצה במשך עשרים שנה יש לו סיכוי לחלות בסוכרת. ראינו את המספרים, אך לא הבנו את זה מנגנונית. למעשה גילינו אוכלוסייה של תאי עצב במוח שמייצרת את אחד מאותם פפטידים שהזכרתי, קבוצת תאי עצב זו מוקמה במוח באזור שמבקר את רמות הסוכר בדם. תמיד מדברים על הלבלב, השריר, הכבד, כולם חשובים בבקרת הגלוקוז, אבל הרבה מהבקרה נמצאת במוח. ישנו גֶן, חלבון, שקשור לסטרס, מה הוא עושה באזור המטבולי הזה? בפרויקט הזה יעל בנתה בעזרת הנדסה גנטית עכבר שיכול להדליק ולכבות את הגן הזה רק באזור הזה של המוח. זה שילוב של עכבר טרנס-גֶני ווירוסים, בעזרת אנטיביוטיקה ומי שתיה היא יכולה להדליק או לכבות את הגן. לא הלחצנו את העכברים – רק הדלקנו את הגן הזה, כי אנחנו יודעים שכאשר אנחנו נלחצים הגן מתחיל לייצר יותר מהפפטיד. נתנו לעכברים לחיות בכלובים בלי אתגור ופשוט החלפנו את המים עם אנטיביוטיקה, האנטיביוטיקה הדליקה את הגן במוח. הספיקו שבועיים לעכברים לפתח סימפטומים של סוכרת סוג 2. עבור מנת אינסולין מסוימת השריר שלהם הכניס הרבה פחות גלוקוז לתאים, הלבלב כתגובה התחיל להפריש יותר אינסולין. זה הסימן של סוכרת סוג 2. יעל לא נגעה בכלל בפריפריה של העכברים, לא נגעה בכבד, בלבלב ולא בשריר, היא רק שינתה אוכלוסייה מוגדרת של תאי עצב במוח. גם העכברים שינו את ההתנהגות שלהם, כל התנהגות האכילה השתנתה כדי להתאים את עצמם למצב הזה.

נושא חשוב נוסף קשור לחשיפה לגורמי לחץ במהלך ההתפתחות. בהתחלה אמרתי שאנחנו מגיבים שונה, אנשים שונים מגיבים באופן שונה לסטרס טראומתי או כרוני. אחת התיאוריות החזקות בתחום – אולי זו כבר לא תיאוריה, יש הוכחות – מדברות על כך שזה תלוי אם במהלך ההתפתחות נחשפנו למצבי לחץ; לא רק בתור ילדים, אלא גם בתור עוברים ברחם האם. האם האמא שלנו נחשפה לטראומה, לסטרס כרוני, במהלך ההתפתחות שלנו. יש איבר מאוד חשוב במהלך ההתפתחות שמקשר בינינו לבין האם – השליה. השליה דואגת להרבה דברים, היא גם פילטר. נניח שאמא בהיריון נוהגת בכביש, מישו חתך אותה ורמת הקורטיזול עלתה, אנחנו לא רוצים שהעובר ייחשף לפיקים כאלה של קורטיזול, זה יכול לגרום לבעיות התפתחותיות. אז יש אנזים חשוב שנמצא בתוך הפלצנטה, שתפקידו לפרק קורטיזול. כל פעם שהוא רואה קורטיזול הוא הופך אותו לקורטיזון, שזה צורה לא פעילה של קורטיזול. ואז למרות שלאם יהיו פיקים, עדיין חשיפת העובר תהיה מאוזנת יחסית. יש עבודות המראות שכאשר באנזים הזה יש מוטציות או שהוא נדפק או נחסם, זה גורם לכך שהצאצאים ייוולדו מוקדם יותר, קטנים יותר, והסיכוי שיפתחו בעיות מטבוליות, בעיות לב או בעיות פסיכיאטריות גדול בצורה משמעותית.

גם הפלצנטה מייצרת כמויות גדולות של אותו CRF, הפפטיד המרכזי שמפעיל את התגובה שלכם למצבי לחץ. ה-CRF מיוצר בעיקר במוח, אבל במהלך ההיריון הפפטיד הזה מיוצר בכמויות מטורפות על ידי השליה. הרבה שנים מדענים רופאים לא הבינו איך האם בהיריון מתמודדת עם כאלה כמויות של CRF, וזה הוביל לבידוד של חלבון אחר, שתופס את ה-CRF, זה חלבון קושר CRF ששוחה בדם. כל פעם שהוא רואה CRF, הוא קושר אותו ומונע ממנו לעבוד על הקולטן. אבל כמו כל מערכת ביולוגית, המערכת זאת מוגבלת; אם במהלך ההיריון



האמא בלחץ, ייצור ה-CRF גובר על יכולת לנטרל אותו, הוא עובר בין העובר לאם באופן חופשי לשני הכיוונים. יש קורלציה חזקה בין רמות CRF בשליה לבין דיכאון אחרי לידה. שליה זה איבר שהכי קל לקחת מבני אדם, אחרי הלידה נותנים לאמא את הדבר הנפלא, ואת השליה לא אכפת לה שייקחו... מנצלים את זה בבתי חולים. אם בודקים רמות CRF בשליה ומסתכלים על האם, מוצאים שיש קורלציה בין רמות CRF בשליה לבין סיכוי לפתח דיכאון אחרי לידה. אם מסתכלים על העוברים עצמם, רואים שאם מפעילים את ה-CRF במוח של האם במהלך ההתפתחות – לא נכנס לשאלה באיזה שליש היריון, שזה משמעותי – הלידה תהיה מוקדמת יותר. עכברים שנחשפו ל-CRF במהלך ההיריון – גם אם היתה להם ינקות וילדות נורמלית, אם חושפים אותם בבגרות לטראומה, הסיכוי שלהם לפתח פוסט טראומה גדלים משמעותית, בין 9% באוכלוסייה רגילה לבין 30% אצל אלה שנחשפו ל-CRF בהיריון.

אסיים בפרויקט יותר חיובי. זה קשור להשפעה של סביבה מועשרת על התגובה שלנו למצבי לחץ, או העמידות למצבי לחץ. אנחנו במכון מחזיקים עכברים במלון 5 כוכבים, יש להם בכלוב אוכל ומים כמה שהם רוצים, טמפרטורה של 22 מעלות, לחות קבועה, 12 שעות אור, 12 שעות חושך, בדרך כלל שלושה חברים בכלוב, תנאים מצוינים. אבל אני יכול לקחת את אותם עכברים ולבנות להם לונה פארק כמו שרואים במצגת, ויהיו להם לא שלושה חברים אלא 12 חברים, ויהיו להם שם גלגלי ריצה – עכברים אוהבים לרוץ, אם נותנים להם גלגלי ריצה, עכבר ירוץ בין 6 ל-7 ק"מ ביום – וגם בתים ותעלות ומשחקים, כלומר סביבה מגרה, משתנה. העכברים ישוהו שם מגיל 4 עד 10 שבועות, כאשר בגיל 10 שבועות הם בוגרים, פעילים מינית, ויכולים לארגן את הדור הבא. כלומר אנחנו לוקחים עכברים בתקופת הנערות שלהם, באופן רנדומלי, ומחזיקים אותם בתנאים האלה, ואז אנחנו שואלים: מה מצב רמות החרדה של העכברים האלה אם מלחיצים אותם? באופן לא מפתיע, עכברים שגדלים בתנאים כאלה מתמודדים הרבה יותר טוב עם מצבי לחץ. יש גם עבודות על בני אדם בסביבה מועשרת, עם יותר גירויים חברתיים, סנסוריים וכדומה. השאלה למה.

חזי שטיינברג, שנמצא עכשיו בפוסט דוקטורט, בודד את האמיגדלה מהעכברים שגדלו בסביבה רגילה ומהעכברים שגדלו בסביבה מועשרת, והסתכל על הביטוי של רמת הגנים בגנום. אחד השינויים שתפסו אותנו היה כמעט היעלמות של הגן שהוא קולטן של ה-CRF, הקולטן שמפעיל תגובה למצבי לחץ. הרמות שלו ירדו ב-90% באזור הזה. האם זה מה שבאמת מסביר את העובדה שעכברים אלה פחות חרדים? מה עשינו? לקחנו עכברים, גידלנו אותם בתנאים נורמליים לגמרי, ובעזרת השיטה של הוירוסים שהראיתי לכם גרמנו למוח שלהם לחשוב שהוא גדל בתנאים של סביבה מועשרת. על ידי זה שהזקנו וירוסים שמורידים את רמות הביטוי של הגן ספציפית באזור הזה, בגיל המתאים, בתנאים המתאימים, עכברים שעברו את זה הראו ירידה משמעותית ברמת הלחץ. זה מאפיין הרבה מעבודות שלנו – הולכים מהגן להתנהגות, ומההתנהגות חזרה לגן, אותו גשר שדיברנו עליו קודם.

אסיים פה, אודה לקבוצה מדהימה של סטודנטים, דוקטורנטים, פוסט דוקטורנטים, טכנאים, עובדי מעבדה, אני בעיקר מדבר, והם עובדים. אני מודה לכם על הזמן.

מי שרץ לעבוד או לאכול צהריים, בבקשה. מי שרוצה לשאול, אני נשאר פה.

אלי: תודה רבה לאלון על הרצאה מצוינת. אם יש למישהו שאלות, בבקשה.

שאלה: הזכרת שרמות הקורטיזול גבוהות יותר בנשים לעומת גברים, ידועה הסיבה לכך?

פרופ' אלון חן: השאלה היתה מה הסיבה לכך שרמות הקורטיזול בנשים שהן גבוהות מאלה של גברים. במשך שנים חשבו שהאסטרוגן הוא הגורם לעלייה ברמות הקורטיזול בנשים. אבל הסיבה האמיתית היא שרמות הקורטיזול מדוכאות על ידי הטסטוסטרון, אז הגברים הם המדוכאים בסיפור זה. אם את מורידה את האשכים – דבר שאיננו לא מומלץ – ובודקת את הרמות, את רואה שיש רמה גבוהה של קורטיזול גם בגברים.

לקורטיזול יש שני מאפיינים עיקריים – אחד, יש לו תנודתיות יומית; לפני שמתעוררים בבוקר, חצי שעה לפני שמתעוררים יש פיק ספונטני של שחרור CRF וקורטיזול בזרם הדם, זה אומר: בוקר טוב, יום חדש, צאו מהמיטה. הפיק הזה נע בגלים יומיים. אבל כאשר אני מלחיץ אתכם, לא משנה באיזה זמן ביום, תקפצו לרמה של 800 או 1000. כשאני מסתכל על נשים, אם מורידים להן את השחלות לדוגמא, אין יותר אסטרוגן בגוף, האם יש שינוי בתגובת הנשים ללחץ? לא. הן עדיין יגיבו באופן מוגבר. הסיבה היא שכנראה במהלך ההתפתחות, האסטרוגן מעצב את הרשת המוחית שמתווכת את התגובה לסטרס בצורה שונה בנשים לעומת גברים. לכן זה לא משנה אם מדובר בנשים בוגרות שאין להן אסטרוגן, התגובה ללחץ לא תהיה פחותה.

קריאה: לגבי הנושא שדיברת עליו עכשיו – תלך לבית אבות, תראה ש-95% שם נשים. הגברים לא בלחץ, אבל הם לא בחיים..

שאלה: לגבי מלטונין, בזמן סטרס השינה לא נקיייה, לא בריאה. מה התפקיד של המלטונין, איך זה מתבטא?

פרופ' אלון חן: מלטונין הוא הורמון שמופרש מבלוטת האצטרובל, זה הורמון שמגיב לאור – עם אזורים אחרים במוח הוא מתווך את הפעילות הסירקלית, מתי הולכים לישון ומתי קמים. יש מעט קרוס-ריאקציה במוח בין מלטונין ובין תגובה לסטרס. עדיין אנשים לחוצים או אנשים עם פוסט טראומה, אחד המאפיינים הכי מרכזיים זה הפרעות שינה, ובאופן מפתיע ראינו את זה בשנה שעברה בעכברים. בדרך כלל עכברים הם פעילים ביום וישנים בלילה. אם אתה שם עכברים בכלובים וחושף אותם לפרוטוקול של טראומה, אז עכברים בפוסט טראומה הם ערים בלילה. זה דומה לאנשים עם פוסט טראומה. איך הקשר במוח? הוא כנראה לא דרך מלטונין אלא דרך גנים וחלבונים אחרים שנמצאים באזורים שמבקרים את מחזור השינה.

שאלה: אמרת שבעקבות לחץ, מוגברת היצירה וההחלפה של נוזל עמוד השדרה. מדוע?

פרופ' אלון חן: שאלה מצוינת, אני לא חושב שיש למישהו תשובה. קודם כל יש עלייה בלחץ הדם, והדברים שקורים אחד בשני. יש תיאוריות על פעילות מוגברת של חומרים, ועל אינטראקציה עם נוזל עמוד השדרה.

שאלה: ההחלפה עצמה לוקחת זמן, ולאריה אין זמן...

פרופ' אלון חן: יש גנטיקות שונות של אקטיבציה. המערכת הסימפתטית היא הרבה יותר מהירה. צריך לדבר על אפקטים שקורים מיד – כמו, ראיתי את האריה – לבין שינויים ארוכי טווח שקשורים בהגברה של ביטוי

גנים. יש כמה רבדים של פעולות. יש פעולות מיידיות, שבהן הנורטרנסמיטור נמצא בקצות העצבים; הלחצתי אותך, הוא משוחרר ועובד. כולם מרגישים את זה עם אדרנלין. אבל לקורטיזול יש אפקטים ארוכי טווח של שעות ואפילו יותר.

שאלה: בקשר למצבי לחץ והגברת התיאבון, ידוע שבלחץ יש כאלה שמפסיקים לאכול ויש כאלה שאוכלים ללא הפסקה. האם על ידי טיפול בגן אפשר לחסוך שומרי משקל?

פרופ' אלון חן: זה תחום חשוב אצלנו במעבדה, יש שלוש סטודנטיות שמתעסקות בנושא החשוב זה. בעכברים זה מעניין, אם מלחיצים אותם כולם אוכלים פחות. בני אדם – כמו שאת יודעת, אפשר לעשות הצבעה בקהל – 50% יאכלו יותר, 50% יאכלו פחות. השאלה אם יודעים מנגנונית למה. כרגע לא. אבל אנחנו יודעים שתאי העצב במוח שמבקרים את התיאבון שלנו ואת התנהגות האכילה שלנו הם מאוד ממופים, יודעים בדיוק איזה גנים הם יותר בתחום, אלו נורונים מייצרים מה, אלו חלבונים מגבירים או מורידים את האכילה. המדענים התעלמו מכך שיש שם רשת עצבית שמתווכת את התגובה לסטרס. בשנים האחרונות בנינו עכברים שבהם הורדנו את הקולטן לחלבוני הסטרס רק בסוג אחד של תאי תיאבון או בסוג השני – כלומר בתאים שמגבירים תיאבון או בתאים מורידים תיאבון. מנתונים שראיתי אתמול זה נראה מבטיח ומעניין, כך שאני מקווה שממש בקרוב יהיו לנו מסקנות. זה היופי, הכל מוצלב. תא בודד יכול לדבר עם 1,000 או 10,000 תאים אחרים. הרשת מורכבת.

קריאה: מה הקשר בין מצבי לחץ לזיכרון. לחץ מחליש זיכרון?

פרופ' אלון חן: שאלה מורכבת, תלוי איזה זיכרון. להיות לחוץ לפני מבחן, שלושה ימים לפני מבחן, זה יכול לשפר את הביצועים שלך. להיות לחוץ כל הסמסטר – זה יוריד את ביצועי הזיכרון. תלוי באיזה זיכרון מדובר, אם זה זיכרון לטווח קצר או זיכרון לטווח ארוך.

שאלה: לגבי הקשר בין CRF ונשים בהיריון, למה לא לתכנן כלי שיחסום את הרמות הגבוהות של ההורמון הזה?

פרופ' אלון חן: השאלה היתה – אם באמת CRF במהלך היריון כל כך חשוב ומשפיע על התנהגות האם או העובר, האם יש מקום לפתח כלי – לא צריך לפתח, הוא קיים – למה לא לבדוק את רמות ה-CRF, ואם הן גבוהות מדי פשוט לחסום אותם? העניין הוא שה-CRF הוא גבוה ועולה במהלך ההיריון, ויש נפילה בסוף והדבר הזה חשוב מאוד ללידה. הכל שאלה של עיתוי. מצד אחד, צריך לדאוג להגביר את הכמות שלו לתקופה מסוימת, יש לנו עבודה שמראה את הזמן הקריטי, מתי הדבר הזה משפיע, כנראה בשליש השלישי של היריון. למעשה חברות הפארמה הגדולות בעולם בעשור האחרון פיתחו אנטיגוניסטים לקולטן מסוג אחד, בעיקר לדיכאון וחרדה. יש עכשיו ניסויים קליניים עדיין, הרוב נפלו כי כך אנחנו פוגעים גם בשעון הביולוגי שלנו ואת זה אנחנו לא רוצים. לא מזמן לקחו עכברים שלנו שהיו בניסוי כזה, וראו שכל הנדידה של תאי הגזע שלהם משובשת לחלוטין. אז תיקנו את הדיכאון אך גרמנו להרבה צרות אחרות. לכן חשובה הפעלת המערכת השנייה שאמורה לכבות; אני מעדיף לא לחסום את ההפעלה, אלא להפעיל את הכיבוי. זה הכיוון שהתחום הולך אליו, פרמקולוגית זה מעט מורכב בגלל מבנה הרצפטורים.

שאלה: אמרת שבשחרור ה-CRF יש לחץ פיזיולוגי ויש לחץ נפשי. האם יש הבדל מבחינת השחרור עצמו?  
האם יש עניין של רמות ה-CRF?

פרופ' אלון חן: השאלה אם יש הבדל בין לחץ פיזיולוגי ולחץ פסיכולוגי; האם יש הבדל במידת האקטיבציה במוח, בכמות ובאזורים? באופן מפתיע זו שאלה שלא שאלו אותה עד היום. אורית במעבדה שואלת את זה. היא בנתה מבחן יפה. שמה שני עכברים מופרדים במחיצה אחד מהשני, הם יכולים לראות ולהריח אחד את השני. אחד מקבל שוק, זה מפעיל אצלו תגובה לסטרס. השני רואה, מריח ושומע אותו. הסטרס של השני הוא פסיכולוגי, הסטרס של הראשון הוא פיזי. אורית הלכה למוח, פרצה אותו, הסתכלה על גנים שמופעלים בפעילות נירונלית ועל התנהגות העכברים. זה עונה על השאלה האם כאשר אני רואה מישהו חווה לחץ, זה משפיע עליי, או ההשפעה היא רק כשאני עובר אירוע לחץ. התשובה – זה משפיע לראות מישהו עובר אירוע מלחץ. מבחינה אקטיבציה, יש אזורים שמיד מופעלים; יש אזורים אמוציונליים שבהם הפיזור שונה. מה שמעניין, שאם אני שם את העכבר השני ליד עכבר שהוא גדל איתו או מכיר אותו, התגובה שלו שונה מאשר אם העכבר שעובר לחץ הוא עכבר שהוא לא מכיר. זה מראה על אמפתיה. לעכברים משנה אם זה חבר שלהם או אח שלהם שחווה לחץ, או מישהו אחר.

קשה לבדוק שחרור של מרכיבים, יכולים לראות ביטוי שלהם. יש אזורים שונים לגמרי.

האם זה נבדק בבני אדם? השאלה הספציפית הזאת לא.

עכשיו נשאלה פה שאלה מאוד חשובה – עם כל הכבוד למה שאתה מראה פה מדובר בעכברים. האם זה רלוונטי לבני אדם? כמו שאמרת, המערכת מאוד שמורה אבולוציונית, היא קיימת מִקִּיָּם ועד בני אדם, אפילו אצל דרוזופילה, זו מערכת דומה ושמורה; ללא ספק. עובדה שבשנים האחרונות רוב חברות התרופות מנסות לפתח תרופות על בסיס המערכת הזאת. האם אני רואה בזה פוטנציאל? לחלוטין כן. האם זה יכול להתפתח למצב שבו תהיה תרופה שניקה אותה רק כאשר אנחנו במצב דיכאוני-חרדתי, או שניקה אותה כמו שלוקחים סטטינים. כמו שכאשר יש שומנים בדם אני לוקח סטטינים כל בוקר, כך אם אני עובד במכון ויצמן ולחץ כל הזמן, אקח כל הזמן, על בסיס קבוע, תרופות שיפחיתו חרדה.

קריאה: ההבדל בין אדם לעכבר בקטע הזה הוא דרמטי, גם בקטע של התודעה.

פרופ' אלון חן: אנחנו בעיקר שונים מעכברים באזורים הקורטיקליים, באזורים גבוהים של המוח, לעכבר יש פחות שטח פנים. פיזור הקולטנים אצל העכבר נמצא הרבה בקורטקס, אבל חלק חשוב מהתגובה שלנו ללחץ זה משהו מאוד שמור וזה נמצא בבסיס המוח, באזור גזע המוח, ההיפותלמוס, האמיגדלה, אזורים שגם לדגים יש. חלק מהתגובה ההורמונלית, כמו התיאבון, זה משם. חלק מתגובה התנהגותית מתווכת על ידי המוח. נכון, אנחנו יותר מתוחכמים. האם עכבר חושב? כן, אבל לא באותה רמה של חשיבה. האם זה רלוונטי? לדברים מסוימים כן.

אלי: שוב נודה לאלון.

טקסט

PAGE \\* MERGEFORMAT11