

ברוכים הבאים. מקווה ששומעים אותי. לי קוראים יעקב אברמסון, ד"ר, ואני חוקר... לא שומעים? אז לי קוראים קובי אברמסון ואני חוקר בכיר במחלקה לאימונולוגיה במכון ויצמן, ובאתי היום לספר לכם קצת על מערכת החיסון ובעיקר על היכולת המדהימה של מערכת החיסון להבדיל בין אויב לחבר, השאלה הזאת, אחת מהשאלות העיקריות בתחום אימונולוגיה, אבל גם אחת מהשאלות העיקריות שאנו חוקרים במעבדה שלי במכון. אני אמור לדבר בשפה הפשוטה, לי זה לא בעיה, כי כמו שאתם שומעים, עברית שלי מאד פשוטה, אני עליתי לא מזמן, אז יכול להיות שאני אסתבך באמצע ההרצאה, תהיו סבלניים... אם אסתבך מאד אני אנסה להגיד באנגלית, תרגישו חופשי לעזור לי. טוב. לפני שאנחנו נתחיל, בוא נבין מי זה החבר ומי זה האוהב? מבחינת המערכת החיסון. אני חושב שבאופן אינטואיטיבי אתם יכולים לנחש מיהם האויבים, פולשים זרים, וירוסים חיידקים פרזיטים, בפטריות, רעלים, וטוקסידים, אבל גם תאים סרטניים שיכולים להתפתח בגוף שלנו. וזה החברים, במובן הזה, זה כל איברים ורקמות בגוף שלנו, כמובן יש גם עוד חברים מסוגים אחרים, כמו האוכל שאנחנו אוכלים, או החיידקים הטובים שחיים בתוך המעי שלנו, ולמערכת החיסון יש יכולת מדהימה להגיב ובעצם לחסל באופן מאד ספציפי וממוקד ומנוכר את כל האויבים האלה, ולא להגיב... בהרצאה שלי אני אתמקד רק באיברים האלה, לא אדבר על איך מערכת החיסון לא מגיבה לחיידקים במעי או איך היא לא מגיבה לאוכל שאנו אוכלים. ואנחנו גם יודעים שהיכולת הזו היא מאד קריטית, בדרך כלל ברוב האוכלוסייה, ברוב המקרים המערכת החיסון פועלת כצבא מאד ממושמע, אבל... בחמישה אחוזים של המקרים מערכת החיסון היא מבלבלת בין אויב לחבר ותוקפת את החבר, תוקפת את האיברים בגוף שלנו. אז קוראים לזה התקפה עצמית. אממ, או בסלנג הצבאי דו"צ – או באנגלית אני לא כל כך מבין... אוקיי, אז ההתקפה העצמית הזאת עלולה לגרום למחלות אוטואימוניות, היום אנחנו יודעים יותר מ-80 סוגים של מחלות אוטואימוניות, כפי שאמרתי באוכלוסייה המערבית המחלות האוטואימוניות האלה משפיעות על 5-10% אשל האוכלוסייה ומה שמעניין שכמעט שלושת רבעי של החולים הם נשים. ופה אם תסתכלו טוב, יש פה כמה דוגמאות של מחלות אוטואימוניות וכמה הן נפוצות, אם באו היום בערך 100 אנשים לאולם הזה, אז יש פה בטוח כמה אנשים שסובלים לפחות מאחת מן המחלות האוטואימוניות, המחלה האוטואימונית הכי נפוצה היא בלוטת התריס, אתן לכם כמה דוגמאות קונקרטיות שתבינו את זה יותר טוב. בואו נתחיל באמת עם מחלת השימוטו תירואדיטיס. זו מחלה אוטואימונית שמשפיעה על בלוטת התריס, בלוטה שנמצאת פה באזור הגרון, והתפקיד שלה זה לייצר הורמונים שעושים רגולציה למטבוליזם, חילוף חומרים בגוף. עכשיו, כמעט 2% של האוכלוסייה, מערכת החיסון מתבלבלת ותוקפת את הבלוטה! בלוטת התריס. פה יש לכם תמונה איך הבלוטה נראית בבן אדם בריא, רואים, תאים יפים, כאלו... ופה זה ככה נראית הבלוטה באנשים שחולים במחלת השימוטו, רואים שהתאים האלה נעלמו, ובמקומם יש נקודות קטנות שזה הקטעים של מערכת החיסון שחדרו לתוך הבלוטה והורסים אותה. בעצם תאי מערכת החיסון באים ומחסלים את התאים האלו, וכתוצאה מכך הבלוטה לא יכולה לייצר את ההורמונים, ויש מחסור מוחלט בהורמונים האלה זה משפיע על המטבוליזם שלנו. אז המטבוליזם הרבה יותר איטי, הדופק יותר איטי, האנשים האלו בד"כ משמינים הרבה, רגישים לקור. וחלק מהדוגמאות, האנשים המוכרים עם המחלה הזו זה אופרה וינפרי, בטוח הנשים יודעות יותר טוב, שזה לא מצב שהיא שומרת דיאטה ופה לא, זה עלייה במשקל, יש מחלה דומה של בלוטת התריס בשם גרייבס, ופה גם מערכת החיסון תוקפת את בלוטת התריס אבל עם אפקט הפוך לחלוטין, במקום להשמיד את התאים, היא מרבה את התאים, אז אחרי הגירוי הזה, הבלוטה מוגדלת ומייצרת הרבה יותר הורמונים וזו הדוגמה הקלאסית. רואים פה בצוואר, בבלוטה ענקית, וזה נקרא זפק, או גויטר. וגם התופעות הן הפוכות – המטבוליזם יותר מהיר, הדופק יותר מהיר, אנשים בד"כ רזים, היפר אקטיביים או עצבניים קצת. זה גם אחד מן האנשים המוכרים, שלא כולם מכירים אבל שחקן בריטי קומיקאי בשם מרטין שסובל מן המחלה. עוד דוגמה, סוכרת, כולם מכירים, סוג 1, שני סוגי סכרת יש, סוג 1 ו-סוג 2. סוג 2 יותר נפוץ, ב-90% מן המקרים, זה מחלה מטבולית. סוג 1 זה מחלה אוטואימונית שמשפיעה על הבלבל. לבלב של הבלוטה שנמצאת בבטן שלנו, בין הטחול למעי, והתפקיד של הבלבל זה לייצר בעיקר אנזימים שעוזרים לנו לעכל את האוכל, מפרקים חלבונים, מפרקים סוכרים, מפרקים ליפידים, אבל התפקיד השני זה לייצר כמה הורמונים חשובים, בעיקר אינסולין. ההורמונים האלו נעצרים באזור שקוראים לו איי לנגרהנס, ופה אתם רואים תמונה איך מערכת החיסון חודרת בתוך הבלוטה ומשמידה את התאי לנגרהנס בהתחלה, ופה כבר הנקודות השחורות זה תאי מערכת החיסון. אז היא משמידה את התאים האלו שמייצרים אינסולין. פה אתם רואים, האדם הבריא, זה איי לנגרהנס, ופה האזור נעלם. מה קורה? אם אין תאי ביטא, אין אינסולין, אם אין אינסולין, מה זה אינסולין? זה בעצם מפתח שמאפשר כניסה של גלוקוז לתוך התאים. בלי אינסולין, גלוקוז לא יכול להיכנס לתוך התאים, ולמה גלוקוז חשוב? מספק אנרגיה. בלי אינסולין רמת הגלוקוז בדם מאד גבוהה, אבל הוא לא נכנס לתאים, אז אנשים עם סוכרת, אם לא יזריקו לעצמם אינסולין, יכולים למות תוך כמה שעות. מחלה שאולי לא שמעתם עליה, או שמעתם את השם, או אולי ראיתם אנשים שיש להם כתמים לבנים על העור, זו מחלה אוטואימונית בשם ויטיליגו. מחלה שמערכת החיסון

תוקפת תאים בעור בשם נוירוציטים, זה מייצר את צבע העור, המלנין. מערכת החיסון מחסלת את התאים האלו, לא יכולה לייצר מלנין, ונוצרים הכתמים האלו. אחת הדוגמאות הטובות, מייקל ג'קסון, בחור שנולד שחור לחלוטין, נפטר לבן לחלוטין. מהסיבה שהיה לו ויטיליגו.

דוגמה אחרונה – גם בטוח שמעתם עליה, טרשת נפוצה, מחלה אוטואימונית שבה מערכת החיסון תוקפת ומחסלת את חומר הבידוד של סיבי העצב. הם בנויים בצורה מאד דומה לחוטי חשמל, כי התפקיד שלהם זה להעביר זרם חשמלי, אתם בטוח יודעים, מן האינטואיציה, שצריך חומר בידוד, ואם מערכת החיסון משמידה את חומר הבידוד, מה קורה? קצר חשמלי. ועם קצר חשמלי התאים לא ידעו, לא יכלו להעביר את הזרם החשמלי, פה רואים נקודות לבנות, ממש קווים במוח, ואם המוח לא מתפקד כמו שצריך אז גם משפיע על כל התפקוד של כל הגוף, אז האנשים האלו, באיזשהו שלב, זקוקים לכיסא גלגלים וכו' ומצבים אפילו הרבה יותר קשים. אתם צריכים לדעת שאחת מן התרופות הכי יעילות לטיפול, לא אגיד ריפוי אבל טיפול בטרשת נפוצה, מקורה פה במכון ויצמן, של מיכאל סלע ורות ארנון, קופקסון.

זו הייתה רק פתיחה, כדי שתבינו באמת מה זה התקפה עצמית וכדי שבאמת יש 5% של האוכלוסייה שסובלים ממחלות אוטואימוניות בהן מערכת החיסון מתבלבלת בין חבר לאויב.

בואו ננסה להבין למה זה קורה? לפני שאנחנו נגיע לזה, אנחנו לא יכולים להבין את זה לפני שנבין קצת במערכת החיסון איך היא בנויה ומאורגנת. אספר לכם קצת על זה. אני אשתמש בטרמינולוגיה הצבאית, כי באמת יש פה אנלוגיה מאד יפה, בין המערכת החיסון וצבא. אנחנו בסוף נתמקד בהמשך ליחידה צבאית בשם תאי T, ונבין שהתאים האלו משחקים תפקיד מאד חשוב לא רק בתגובה החיסונית אלא גם בתקופה האוטואימונית, ואחר-כך נספר קצת על החינוך של תאי T ובסוף נספר עם קצת כמה מילים על המחקר שלנו.

טוב, אז כמו שאמרתי ורמזתי, מערכת החיסון בנויה ומאורגנת כמו צבא, ואני אתן לכם כמה דוגמאות: כמו בצבא יש לנו כוחות קרקע, במערכת החיסון, קוראים להם נוטרופילים, והם משמשים כקו הגנה ראשון. יש לנו גם כוחות מיוחדים וכוחות קומנדו, ומערכת החיסון יש פה תאים שנקראים מקרופאגים ודנדריטים. הם הרבה יותר מתוחכמים מהנוטרופילים, יש לנו חיל התותחים שבמערכת החיסון נקראים תאי B ואחרים על שיגור טילי ארוכי טווח של נוגדנים, יש יחידות מיוחדים לחיסול ממוקד, תאי T ציטוטוקסים, וכמובן כמו בצבא, הכול זה לא יכול לקרות בלי יחידת המודיעין. ביחידת המודיעין במערכת החיסון זה תאי T מסייע, לא אוהב את השם הזה, באנגלית קוראים להם help T cells, לא אוהב את השם הזה, הוא לא מדויק, הם לא רק עוזרים ומסייעים אלא הפיקוד העליון שאחראי על כל התגובה האימונית ובקשר עם כל היחידות שלהם. אז אני אספר בקצרה על כל יחידה, הנוטרופילים היא היחידה הכי גדולה במערכת החיסון, 60% מכל תאי מערכת החיסון. תפקידם לתפוס את האויב, לאכול, לפרקו, ולמות. כמו בצבא, רוב החיילים האלו הם רזרבות, שנמצאות במח העצם, ורק בתגובה לגיוס או לחיידק הם מגויסים, אז גם כשאנחנו הולכים לרופא ובודק רמת נוטרופולים, רק אם רמת הנוטרופולים עולה יש כנראה איזשהו זיהום בגוף. פה יכולים לראות איך הנוטרופולים יכולים לרדוף אחרי החיידק, יש להם ממש חוש ריח, ממש מריחים את החיידק ועוקבים אחריו, ובסוף תראו איך תופסים את החיידק, מפרקים אותו, אחרי זה, הנוטרופיל מת, הנה, תפס אותו... ועכשיו הוא הולך לפרק אותו.

כמה מילים על מקרופאגים, אמרתי שהם הכוחות המיוחדים או כוחות הקומנדו של מערכת החיסון, כוחות הרבה יותר מתוחכמים, התפקיד שלהם לא רק לתפוס את האויב, אבל גם לחשוף מידע עליו ולהעבירו הלאה למודיעין. אבל יש להם גם כמה תפקידים נוספים, כמו פינוי-גופות, לא רק כל התאים בגוף שמתו בקרב, עם החיידקים והווירוסים, אבל בעצם כל תאי שמת בגוף הוא מפונה על ידי המקרופאגים, וגם יש להם חשיבות מאד גדולה בתיקון רקמות אחרי הקרב, שיש פציעות אז המקרופאגים משחקים תפקיד מאד מאד חשוב. עוד יחידה חשובה של כוחות קומנדו זה תאים דנדריטים, שהאנלוגיה הכי טובה להם זה סיירת מטכ"ל. התאים האלו נשלחים לשטחים לתפוס את האויב, להביאו איתם למפקדת המודיעין בבלוטת הלימפה ולהציגו אותו למודיעין. פה זה תאי דנדריטי, שנמצא בוא נגיד בעור, בדיוק תפס חיידק, הוא מפרק אותו, ושם אותו על פני השטח שלו וחוזר למודיעין, לבלוטת הלימפה ומציג את המידע וככה הוא בודק את התגובה.

תאי B, כמו שאמרתי, יחידת ארטילריה, הם יכולים לייצג נוגדנים של מאות ספציפיים לאויבים, והטילים משוגרים, תופסים את האויב, ועוזרים לחסלו.

והיחידה לפי דעתי הכי חשובה, שאני רוצה להתמקד בה, זה תאי T. האוכלוסייה הזאת היא די הטרוגנית, אנו מדברים על שני סוגים עיקריים של תאי T, תאים ציטוטוקסים שהם היחידה שיודעת לחסל את האויב באופן

מאד ממוקד, הם מסתובבים בגוף ועושים בדיקת זהות, כמו באנימציה, הם באים מתא לתא, ומבקשים להראות תעודת זהות. בודקים אם הכול בסדר, אם התא בריא, אומרים תודה ועוברים לתא הבא. אם התא הוא נגוע בוירוס, אז התאים האלו מושכים כך וממש יורים בתא ומחסלים את התא ביחד עם הוירוס. בנוסף, יש לנו עוד יחידה הרבה יותר חשובה אפילו של תאי T, זה תאי T המסייע, או help T cells, כמו שאמרתי זו יחידת המודיעין, התפקיד של היחידה הזו זה לאסוף מידע מתאים דנדריטים, ממקרופאגים, לנתח את המידע ולהעבירו הלאה ליחידות אחרות ולנהל אותם. אז כמו שאמרתי או הראיתי קודם, הדנדריטים, אם הכול בסדר? התא הדנדריטי אומר – הכול בסדר, אין צורך לתגובה. אבל אם התא הדנדריטי מביא איזשהו אויב אתו, אז הם מקבלים את המידע, זה מפעיל אותם והם בהמשך מפעילים ומובילים את התגובה האימונית הספציפית. כדי להראות לכם שתאי T הם סופר חשובים בתגובה האימונית, אתן שתי דוגמאות של מחלות, שמשפיעות על תאי T בגוף, אנחנו בעצם, תראו שאנו לא יכולים לשרוד בלי תאי T. המחלה הראשונה נקראת באנגלית... השם הפופולרי זה bubble boy syndrome, מחלה גנטית שאני לא יודע למה קצת... המחלה הגנטית שביטויה בחוסר מוחלט של תאי T בגוף, בגלל מוטציה בגן, או בכמה גנים שאחראיים על התפתחות של תאי T בגוף. אז במחלה הזאת אין תאי T בגוף בכלל, ואנשים שנולדים עם זה, לא יכולים לשרוד יותר מכמה שבועות, או במקרה הטוב כמה חודשים, ומתים בשנה הראשונה של החיים אם לא מקבלים טיפול, והיום אפילו אם מקבלים טיפול יכולים למות. זה רק מראה על החשיבות הגדולה של החיידקים בגוף. לא יודע למה יוצא בגייבריש אבל מצטער, מחלה שנייה היא לא מחלה גנטית, כולנו מכירים, מחלת איידס, המחלה הזאת הוירוס HIV מדביק, רק את ה-helper T cells, ומחסלם לאט לאט, יחידת המודיעין. היא נעלמת לאט לאט מהגוף שלנו, והאנשים האלו שוב לא יכולים, כשזה קורה, לא יכולים לשרוד, כי כל וירוס, כל חיידק, שנדבקים בו יכול להרוג אותם.

אז אני חושב שזו דוגמה טובה להראות כמה תאי ה-T חשובים, אבל הם לא רק חשובים בתגובה החיסונית, התאים האלו גם משחקים תפקיד מאד מאד חשוב בהתקפה העצמית, בתגובה האוטואימונית. למה? אתם יכולים לראות מהשקף הזה, יש לנו פה את יחידת המודיעין שאחראית על הכול, וזה בעצם תאי T המסייעים, זה משפיע על הכול. אז הטילים, תאי B, לא יכולים, המשוגרים, בלי OK מיחידת המודיעין, לא יכולים לייצר... גם הימ"מ, הציטוטוקסים, לא יכולים לירות בלי OK מיחידת המודיעין.

אז איך תאי ה-T למדים איך להבדיל בין חבר לאויב?

אז התשובה היא חינוך נכון. תאי T צריכים לעבור חינוך מאד קפדני בבלוטה של תימוס, התימוס מי שלא יודע, גם בעברית קוראים לזה, נמצא על הלב שלנו, והבלוטה הזו היא סופר חשובה ליצירת תאי T, לחינוך שלהם, ואפשר להגיד שזה בסיס צבאי לחינוך ולאימונים של תאי T. המילה T באה מיוונית, thumos, זה "נשמה", כי פעם אנשים חשבו שהתפקיד של התימוס זה מקום איפה הנשמה נמצאת בגוף ואפילו בשנות השישים לא ידעו בדיוק למה יש לנו תימוס. זה משפט שאמר אחד מגדולי האימונולוגיה, Peter Medawar, הוא קיבל פרס נובל ובשנת 1963 הוא אמר על התימוס – "Themus in an evolutionary accident of no very great significance" אפילו לפני חמישים-שישים שנה, התפקיד של תימוס לא היה ידוע. כמה שנים אחרי זה בא בחור אחר בשם Francis Miller שהוכיח שהתימוס הוא חשוב ליצירת תאי T.

אז מה קורה עם התימוס?

\*\*\* התאריכים... זה אמצע שנות השישים.

- כן.

מה קורה בתימוס? תאי ה-T צריכים לעבור שני מבחנים עיקריים, בלי זה הם לא יכולים להשתחרר מהתימוס ולעשות תפקידם בגוף שלנו, לשמור על הגוף שלנו. המבחן הראשון קוראים לו באנגלית Positive selection, כלומר מה המשמעות של המבחן הזה? המבחן הזה הוא קריטי בשביל סלקציה של תאי ה-T הפונקציונליים. בעצם הבדיקה, פה בודקים, אתה יודע לבדוק את הזהות של התאים שלנו בגוף. נבדקים אם יש להם את היכולת לבקש תעודת זהות. ואם אין להם את היכולת לבקש תעודת זהות, מהתאים, הם מסולקים, לא ממשיכים הלאה. מה שמעניין ש-98% של תאי T, לא עוברים את המבחן הזה. אז יש בהחלט תמותה בתימוס, והמקרופאגים מפנים את התאים המתים. כל יום מתים תאים בתימוס, כי לא עוברים את המבחן הראשון. התאים לא יודעים לבקש תעודת זהות מתאי הגוף. רק 2% כן מראים את היכולת הזאת ויכולים להמשיך הלאה למבחן השני, שקוראים לו Negative selection. המבחן הזה בעצם מאד קריטי לבדיקה אם תאי ה-T

יכולים להבדיל בין חבר לאויב, בין cell ל-noncell, יש תאים מיוחדים בגוף שלנו שיכולים להציג חלבונים הגוף, ואם תא ה-T מגיב ברמת התימוס לחלבון שהוא חלק מהגוף שלנו, הוא נמחק. למה? כי הוא יכול להיות מסוכן. עובדה שהוא מגיב בתימוס, כלומר כשהוא ישתחרר לגוף הוא גם יגיב, ואז הוא יכול להיות מאד מסוכן. אז התאים האלו מסולקים. רק התאים האלו שלא מגיבים לחלבונים הגוף, שמיוצגים ע"י התאים, הם משוחררים.

זה נשמע מאד טריוויאלי, אם אתם חושבים על זה, איך זה יכול להיות? איך יכול להסיק כל החלבונים בגוף לתאי T? איך יכול להיות? כי אנו יודעים שכל תא מבטא רק חלק של הגנום, אולי רק 50% של הגנום מתבטא בכל תא, אז איך יכול להיות שגם אינסולין וחלבונים שספציפיים רק למוח או רק לכבד או רק ספציפיים לבלוטת התריס, איך החלבונים האלה מגיעים לתימוס? כדי שיוכלו להיות מוצגים לתאי ה-T? אז השאלה הזאת הייתה באמת אניגמה בתחום האימונולוגיה במשך חמישים שנה, והתשובה הגיעה לא מזמן, ומסתבר שיש סוג תאים בתימוס שהם יכולים לבטא כל הגנום. כלומר יש ספריה של כל העותקים של כל החלבונים, של חלקים בגוף שלנו, באוכלוסייה הזאת. קוראים להם mTECs. אלה מבטאים גם אינסולין, גם חלבונים המוח, גם חלבונים בלוטת התריס. למה? כדי שיהיה עותק ויתאפשר להראות את העותק לתאי ה-T, להגיד להם- כך החלבון נראה, אם תראו אותו אנו מצטערים, נצטרך להשמיד אתכם. ויותר מזה, התגלה שמי שאחראי על הביטוי הזה זה חלבון אחד בשם AIRE, אם יש לנו ספריה של כל הגוף, של חלבונים של כל הגוף בתימוס אז החלבון הזה הוא משמש כספרן הראשי, שממש אחראי על ביטוי של הספרייה הזאת. אז ה-mTECs מציגים את האנטיגנים של החלבונים שלנו לתאי ה-T, כמו שאמרתי, אם תא ה-T רואה את האנטיגן הזה הוא מסולק, או הוא יכול להיות מומר לאוכלוסייה אחרת בשם תאים רגולטוריים, שהם חלק מיחידת המודיעין ויכולים לעצור את התגובה האוטואימונית בגוף.

כדי להראות לכם באמת דוגמה של איך זה מתפקד ומה קורה אם התופעה הזאת לא עובדת כמו שצריך, אפשר להסתכל על אנשים עם מוטציות בגן הזה, שמקבל את החלבון הזה, ואנשים האלו סובלים ממחלה או תסמונת מאד קשה, בשם APS1, זו מחלה נוראית וזה אוסף של כל מיני מחלות אוטואימוניות בו זמנית. אנשים אלה לא מפתחים מחלה אחת אוטואימונית אבל בעצם אפילו עשר, 15 מחלות אוטואימוניות בו זמנית. חלק מהם דיברנו עליהם.

עוד דוגמה, יותר להראות לכם שהתפקוד או החשיבות של התאים הרגולטוריים, להסתכל על התסמונת שבה הגוף לא יכול לייצר תאים רגולטוריים בתימוס, וזה מחלה בשם IPEX, וזה מאד דומה. יש פה אוסף של המון מחלות אוטואימוניות בו זמנית. אפילו יותר חמור, כי אנשים הול גם מפתחים אלרגיות. מערכת החיסון שלהם גם מתבלבלת או מבלבלת בין חבר לאויב, לא רק במובן החלבונים שמתבטאים בגוף אלא גם האוכל שאנו אוכלים, הם אלרגיים כמעט לכל שהם אוכלים, מערכת החיסון בעצם לא מגיבה בצורה נכונה לאוכל. ויש לנו גם כישלון בשגשוג, אנשים נמוכים שלא מתפתחים כמו שצריך, ואם לא מקבלים טיפול מידי לא יכולים לשרוד יותר משנה-שנתיים.

לסוף אני רוצה לספר לכם קצת על המחקר במעבדות שלנו. כמה שאלות עיקריות, אז במעבדה אנו מתמקדים בעיקר בתימוס, ובתימוס אנו מתמקדים בתאים האלו, בשם mTECs, שהם מייצרים את הספרייה של הגוף, וגם חלבון AIRE אנו שואלים גם מי המבקר של המבקר, מי החברים שלהם, כי בטוח AIRE לא עושה את העבודה לבד, צריך חברים, כדי לייצר את הספרייה ולמנוע התפתחות של כל המחלות האוטואימוניות. אנו גם מחפשים מנגנונים ובעיקר מוטציות בגנים, לא רק ב-AIRE שהם עלולים לגרום למחלות אוטואימוניות ולאפקט כישלון ביכולת של מערכת החיסון להבדיל בין חבר לאויב. וגם יש לנו כמה פרויקטים שקשורים להבין יותר טוב איך התימוס מתפתח. היום אני אספר לכם, לא על זה... על שני פרויקטים שקשורים לשאלה הזאת.

אם אתם תפתחו ספר של אימונולוגיה או אנדוקרינולוגיה או אפילו תחפשו בוויקיפדיה, תכתבו AIRE או APS1 תקבלו משפט כזה: "APS1 is a rare autosomal-recessive disorder that is mainly restricted to certain isolated populations, such as Fins, Sardinians and Iranian Jews."

אנחנו הראינו שזה לא מדויק, בעצם שום דבר מזה לא ממש נכון. אני רק רוצה להסביר, מזה ה-autosomal recessive, אנו יודעים שלכל גן בגוף יש שני עותקים, אחד מאבא, אחד מאמא, למה שני עותקים? כי אם אחד מן העותקים פגום, יש לנו ביטא, עוד עותק אחד, שיכול להציל את העותק הפגום. ורוב המוטציות הן באמת autosomal recessive, כלומר אם יש לכם מוטציה בעותק אחד שום דבר לא יקרה, כי יש לכם העותק

השני. יש דברים שאנשים חשבו שאם יש מוטציה בעותק אחד לא יקרה דבר, אנו הוכחנו שזה לא נכון, יש גם הרבה מוטציות דומיננטיות שאפילו מוטציה בעותק אחד בגן AIRE עלולה לגרום להתפתחות מחלות אוטואימוניות, למה זה קורה? הסיבה לזה היא ש-AIRE פועל כקומפלקס. החבר הכי טוב של AIRE זה AIRE עצמו, הוא קושר את עצמו ומייצר קומפלקס. הרבה חלבונים שיש להם יכולת כזו, יכולים להעביר מחלות באופן דומיננטי, כי העותק הפגום יכול לנטרל את העותק הבריא. זה מה שחשבנו שיכול לקרות, והעבודה הזאת הייתה בשת"פ עם מעבדה בנורבגיה, פרופסור שהוא אנדוקרימונולוג ויש לו גישה לכל חולי APS1, אנו פרסמנו את העבודה לפני שבועיים והראינו שהמוטציות הללו לא נדירות כלל, אולי 1:1000 באוכלוסייה הכללית יכול להיות שיש לו מוטציה כזאת בגן AIRE ויכול לפתח מחלה אוטואימונית. ברוב המקרים האנשים האלו לא מפתחים, כל התסמונת APS1 שבו-זמנית יש 15 מחלות אוטואימוניות, אפילו הרבה פחות חמור, הסיבה לזה היא שהקומפלקס עדיין מתפקד באופן חלקי, העותק הפגום לא מנטרל את העותק הבריא במאה אחוז, בוא נגיד 90%, יש לכם 10% שעדיין פעיל. וגורם למחלות אוטואימוניות בודדות שעד היום, לרוב המחלות האוטואימוניות אין לנו, אנחנו לא יודעים את הסיבה הגנטית וזה יכול להסביר באופן חלקי כמה מחלות אוטואימוניות שיכולות בגלל המוטציה הדומיננטית...

הסיפור השני שאני רוצה לספר לכם, פה היום. עליו היום. זה על חבר של AIRE, חלבון בשם Sirt1, אנו גילינו שה- mTECs מבטלים עוד חלבון אחר ברמה גובה, סירט1, חשבנו שהגן הזה משחק תפקיד מאד חשוב ב-mTECs. והראינו שהגן הזה באמת הוא מתבטא באופן מאד ספציפי באוכלוסייה הזו ולא באוכלוסיות האחרות של מערכת החיסון, הראינו שהוא נמצא בדיוק באותו מקום איפה שה-AIRE נמצא וכשאני קושר את AIRE, והצגנו עכבר שמחקנו את הגן הזה באופן ספציפי, מה שראינו שאם אנו מוחקים את הגן הזה, ה-AIRE לא פועל על מה שצריך, והוא מאבד את היכולת שלו לבטא את הספרייה שדברנו עליה ויש לזה השלכות חמורות, כמובן הדברים האלו מפתחים מחלות אוטואימוניות כמו מאד דומות, אפילו יכול להיות מאד דומה, כמו דפקט ב-AIRE עצמו. פרסמנו לפני בערך שנתיים, ובאותו זמן התפרסם מאמר ממעבדה אחרת שהראתה שבאמת מוטציות בגן Sirt1 קשורות למחלות אוטואימוניות בבני אדם, יש מאמר שהראו שמוטציות בגן Sirt1 עלול לגרום להתפתחות של סוכרת מסוג 1, אז זה באמת אנו חושבים שיש קשר ישיר, ולא רק שגילינו עוד חבר של AIRE, אנו בעצם גילינו עוד קנדידט שיכול להיות אחראי על התפתחות מחלות אוטואימוניות.

רק אסכם, משהו קרה עם הפרזנטציה שלי, זה כנראה לא הוורסיה האחרונה, אבל מה שראיתי לכם היום, למרות שברוב המקרים מערכת החיסון מתפקדת כצבא מאד ממושמע, ב 5% של האוכלוסייה מערכת החיסון מבלבלת בין חבר לאויב.

הסיבה העיקרית להתקפה עצמית הזו היא כישלון של יחידת המודיעין ה-helper T cells, לספק מידע נכון על מי האויב ומי החבר.

המפתח למודיעין מועיל הוא החינוך הנכון והמדויק בתימוס.

הראיתי לכם שבתיומוס תאי ה-T צריכים לעבור חינוך מאד מאד קפדני ושהם בעצם נבדקים אם הם יכולים לבקש תעודת זהות, במבחן הראשון, ובמבחן השני אם הם במקרה לא מזהים את חלבוני הגוף, ואם כן הם או מסולקים מהתימוס, כדי שלא ישתחררו לגוף, או מומרים ליחידת המודיעין של התאים הרגולטוריים והיא סופר חשובה ליכולת של מערכת החיסון. וגם דברתי על חלבון בשם AIRE והסברתי שהוא משחק תפקיד עיקרי בתהליך הזה, למה? כי הוא בעצם אחראי על בניית הספרייה בתימוס שמכילה את כל חלבוני הגוף שלנו. פה אני אסיים. ואתן לכם לשאול שאלות אם יש, ואם לא, אתם יכולים גם לכתוב לי או להתקשר אליי, אז תודה רבה.

[מחיאות כפיים]