

תצא לי מהוריד: על שומנים, כלי דם ומה שביניהם –

הרצאה של ד"ר קרינה יניב, 13.2.2013

אלי: צהריים טובים. היום יש לנו הרצאה שקשורה בכלי דם ושומנים, שתינתן על ידי ד"ר קרינה יניב, חברה טובה שנמצאת איתנו פה שלוש שנים, וחוקרת מצוינת. אני בטוח שתיהנו. רק מספר מילים על קרינה, כדי שתהיה לכם תחושה מאיפה באה. היא הגיעה בהתחלה מארגנטינה, אבל אחרי כן עשתה את הדוקטורט שלה באוניברסיטה העברית, ואז עברה לארצות הברית ל-NIH (המכון הלאומי האמריקאי לבריאות) למעבדה של וינסטיין, חוקר מאוד מרכזי של כלי דם, שם היא נכנסה לשטח הזה. עכשיו היא במחלקה לבקרה ביולוגית, עושה עבודה יפה על דגי זברה, שהם מודל מרכזי כמו שתראו היום. אני בטוח שתהיה הרצאה מרתקת. קרינה, בבקשה. תודה רבה.

ד"ר קרינה יניב: צהריים טובים לכולם, ממש כיף להיות פה לתת את ההרצאה הזאת. האמת היא שזו פעם ראשונה – או בין הפעמים הראשונות – שאני הולכת להרצות על החומר שלי בעברית, ואני לחוצה יותר מהעברית מאשר מההרצאה... מכך שיש כמה מונחים שאני לא יודעת בעברית. מעבר לזה, אני מקווה שהחומר יהיה מעניין מספיק.

יש דבר אחד שאייגשטיין אמר, שבוודאי שמעתם: אתה לא מבין עד הסוף מה אתה עושה עד שאתה לא מצליח להסביר את זה לסבתא שלך. לצערי אני כבר לא יכולה להסביר לסבתא שלי, אבל הבאתי היום את הילדים שלי – אני מניחה שזו אותה רמה – ובסוף אשאל אותם, אם הם הבינו אז בטח גם אתם, למרות שהחומר לא מסובך.

אקח אתכם לאורך מסלול שמתחיל בשאלה מה זו ביולוגיה התפתחותית, שזה תחום שאני מתעסקת בו. איך אנחנו מסתכלים על עוברים, מה עושים עם המידע שמקבלים מעוברים בשביל ללמוד על כלי דם, שזה מה שמעניין אותנו, ואיך לקחת את המידע הזה כדי לסייע במחלות ובעיות רפואיות אחרות.

בואו ננסה להבין את התהליך הנפלא שנקרא התפתחות עוברית. מה שאתם רואים פה זה עובר אדם – אני לא צריכה לומר את זה – ונראה עוד מעט כמה הוא דומה לעוברים של חיות אחרות. הרעיון שעומד מאחורי כל העבודה שלנו זו היכולת שלנו להסתכל על העובר הזה וללמוד ממנו איך הוא מוציא לפועל כל מיני תהליכים, בתקווה שנצליח להבין חלק מזה ואולי אפילו לחקות זאת.

השאלה המרכזית שלנו כביולוגים התפתחותיים היא איך מתא זרע אחד שפוגש ביצית אחת מקבלים עוד תא אחד, ביצית מופרית, ואיך מהתא הזה אנחנו מתקדמים אחרי כן ליצור שלם מאוד מסובך – במקרה הזה באדיבות פיקאסו (מה שרואים במצגת) – שיש לו משהו כמו 10 בחזקת 12 סוגים שונים של תאים. השאלה הזאת, איך מתא אחד אנחנו מגיעים לדבר הכל כך מסובך הזה, היא אחת השאלות המרכזיות בתחום של ביולוגיה התפתחותית. כשאני מדברת על סוגי תאים שונים, כמובן שלא צריך להיות מדענים כדי להבין שתאי שריר, תאי עור ותאי עצם הם לגמרי שונים מהנוירונים ולגמרי שונים מתאי השיער שלנו. עדיין כל התאים האלה הגיעו מאותו מקור. אני יודעת שהשאלה הזאת ודאי לא מטרידה אותנו, אך אותי כל פעם מדהים מחדש לחשוב איך כולנו היינו יום אחד ביצית מופרית. אתם לא חושבים על זה כל יום, אבל אנחנו כן – בהקשר של איך מגיעים מפה לכלי דם. אם תחשבו על כך, זה אחד הפלאים בתבל.

מבחינת תפקידי התאים, תאי העצב שלנו יכולים לבצע פעילויות וחישובים מתמטיים מסובכים מאוד, זה משהו שהעצמות או השרירים אף פעם לא יוכלו לעשות. לעומת זאת תאי השריר מסוגלים לבצע אימפולסים

חשמליים כדי ליצור תנועה, שזה משהו שתאים אחרים לעולם לא יצליחו לעשות. הפנקריאס, הלבלב, מאוד מתמקצע בייצור אינסולין, כאשר הריאות שלנו בחיים לא ראו אינסולין, אבל הן יודעות למשוך חמצן מהדם, שזה משהו שהלבלב לא יוכל לעשות כמובן. השאלה היא איך זה קורה, איך באמת כל המגוון הרחב הזה של תאים נוצר מאותה ביצית מופרית.

הדבר הראשון שצריך לזכור, ואנחנו צריכים להבין, זה שכל המידע נמצא בגנים שלנו. הגנים שלנו יודעים ליצור את התא הראשון, ומהתא הזה להגיע לעובר שלם. גנים בעצם יוצרים תבניות, וכשאני מדברת על תבניות, אני מדברת על תבניות במקרו, תבנית גוף אדם, לעומת תבנית במיקרו שתגרום לכך שיצורים מסוימים מאותו סוג יהיו דומים יותר אחד לשני מאשר אחרים. בואו ניקח לדוגמה את הילדים שלי, יש שלושה כאלה... השניים האלה (הימני העליון והתחתון), אולי לא תשימו לב שהם בעצם שני ילדים שונים. הם לא תאומים, אבל כשהיו באותו גיל הם היו מאוד דומים אחד לשני, לעומת הילד הזה שהוא לגמרי שונה. הוא לא מאומץ... אבל הוא נראה שונה לגמרי מהשניים האחרים. יש פה שתי רמות של יצירת תבנית. מצד אחד כולם בגדול נראים בני אדם כמובן, לכולם יש שיער באותו מקום, עיניים אף ופה, אבל לילד שהוא שונה מהם יש דרגה נוספת של תבניות. גם האינפורמציה הזאת כלולה בגנים שלנו.

איך מרכיבים עובר? הרכבת עובר זה תהליך הרבה יותר מסובך, או לפחות שונה, מלהרכיב מכונית. במכונית אם אפרוס בצורה יפה את כל החלקים, אביא מאה פועלים וספר הוראות, בסופו של דבר תהיה לי פה מכונית בנויה שאפשר יהיה לנסוע בה. לעומת זאת הדבר המיוחד בהרכבת עובר הוא שכל המידע, גם הוראות ההרכבה, גם חומרי הגלם וגם הפועלים עצמם, הכל נמצא בתוך תא אחד בודד. כלומר, הדג"א שנמצא בתוך התא היחיד שנוצר לנו בהפריה, הוא זה שמכיל את כל המידע בשביל ליצור אורגניזם שלם. זה משהו שאם חושבים עליו קצת, זה דבר נפלא. עד היום גם הטבע וגם הטכנולוגיה לא הצליחו לחקות את התהליך הנפלא הזה, לא רק ביצירת אדם כמובן, אלא ביצירת כל דבר אחר, אין אפילו רובוט שמצליח לבנות את עצמו לבד.

בכל זאת איך מרכיבים עובר? זאת השאלה שלנו, זה מה שאנחנו רוצים ללמוד, כי אנחנו מאמינים שאם נדע איך העובר מצליח לשים כל החלקים ביחד ולבנות את עצמו, אם נצליח לחקות חלק מהתהליכים אלה, אולי נצליח גם להשתמש בזה לפתרון בעיות רפואיות.

מובן שאי אפשר להשתמש בעוברי אדם כדי ללמוד איך עובר נוצר ומתפתח, צריך לעשות שימוש בחיות אחרות. מה הדבר הטוב? כשאנחנו מסתכלים על השלבים המאוד מוקדמים של ההתפתחות העוברית - שלושה שבועות בעובר אדם שרואים פה, ו-24 שעות בעובר של דג - כולנו מאוד-מאוד דומים. מספרת האגדה על חוקר אנטומיה, ואן בר, שהיה חוקר עוברים ממינים שונים, ויום אחד התערבבו לו הצנצנות והוא לא היה יכול, לא היתה לו דרך להבדיל בין העוברים השונים, חוץ מאשר לפי הגודל שלהם. זה באמת פחות או יותר מה שמבדיל בין העוברים השונים שרואים בשקופית. גם לנו יש זנב בשלבים האלה, הראש פחות או יותר אותו הדבר, המרכיבים נראים אותו הדבר. בעיקרון הזה משתמשים כדי ללמוד איך נוצר עובר של דג או עוף או עכבר, ומנסים להשליך מהמידע על העוברים האלה לעוברי אדם.

במעבדה שלי אנחנו עושים את זה בשימוש בעוברי דג זברה, אלה דגים שאולי ראיתם בחנויות של חיות מחמד. חוץ מזה שהם חמודים, יש בהם יתרונות מדעיים, יש להם הרבה יתרונות שעוזרים לנו בלימוד של ביולוגיה התפתחותית. קודם כל דגים הם קטנים, וזה יתרון מאוד גדול כשאנחנו צריכים לחשוב איך לאחסן אותם. אחד המשאבים הכי יקרים בעולם שלנו הוא שטח, כפי שאתם יודעים. המחסן שלנו יכול לאכלס בכל טנק כזה - ויש לנו הרבה - עד 30 דגים, ויש לנו אלפי דגים. אולי אתם שואלים את עצמכם למה צריך אלפים, אולי מספיק

מאה. אספר לכם שלכל דג יש דנ"א שונה, וכל דג שונה מאחיו. אנחנו יכולים לאחסן פה כמות גדולה של דגים, וזה כמובן מאוד-מאוד עוזר לנו במחקר. במעבדה אנחנו צריכים כמויות גדולות של פריטים כדי לעשות סטטיסטיקה, משהו שאין לנו בעכברים שבהם אנחנו מוגבלים יותר בכמות החיות שאפשר להשתמש.

יתרון נוסף הוא שלדגים האלה יש יכולת רבייה מאוד גדולה. אם לפני שאנחנו הולכים הביתה, נשאיר למשך הלילה נקבה וזכר ביחד בטנק כזה, כשנבוא בבוקר תהיה לנו צלחת מלאה עוברים. בשקופית אתם יכולים לראות איך העוברים שלהם נראים.

יתרון נוסף, שהוא בין היתרונות החשובים של הדג, הוא שהם שקופים. שקופים זה אומר שאנחנו יכולים להסתכל עליהם מתחת למיקרוסקופ וגם לצלם כשהם חיים, וזה מה שעשינו במקרה שרואים במצגת. אני הולכת להראות לכם עכשיו סרט שבו אנחנו מצלמים עובר מהרגע הראשון שהביצית עברה הפריה והתחלקה לשני תאים. כל מה שאנחנו רואים פה זה שק החלמון, והעובר של הדג מתפתח משק החלמון. זה לא קורה בעובר אדם שיש לו שליה, אבל כל שאר התהליך – חלוקת התאים מאחד לשניים, משניים לארבע, מארבעה לשמונה וכו', זה קורה גם אצלנו וגם בכל עולם החי. פה אנחנו יכולים ממש לעקוב אחרי כל תהליך ההתפתחות שבדג לוקח 24 שעות, ובאדם לוקח שלושה שבועות. עכשיו יש לנו כמות מאוד גדולה של תאים שמספיקה לנו ליצור את רוב האיברים. התאים האלה יתחילו לנוע למטה, ובאורח פלא תוך כמה שעות נתחיל לראות את הראש מופיע פה, פה מתחילים לראות שרירים שהם המקבילים לשרירים שרצים בין הצלעות שלנו, כל אחד מאלה ייתן מוצא לצלע, פה יהיה זנב, פה אתם רואים עין, אוזן, ותוך 24 שעות בעובר דג יש לנו יצור שלם גמור. אותו דבר קורה בעובר אדם בשלושה שבועות של היריון.

מכל האיברים שמתפתחים בגוף – המוח, הלב, הריאות וכו' – אני התחלתי להתמקד במה שקוראים המערכת הקרדיוסקולרית, מערכת כלי דם והלב, ויותר ספציפית בכלי דם. זו מערכת מאוד יפה, בעיני לפחות, שמורכבת מהמון פריטים. יש לנו כלי דם מאוד גדולים, כמו אבי העורקים ועורקים שרצים לאורך הגוף, ולעומת זאת יש קפילרות קטנות שמגיעות לכל תא. יש לנו גם עורקים וגם ורידים, גם לימפטים שזו מערכת שונה. היווצרות של מערכת כל כך מורכבת, כמובן צריכה להיות מאוד מדויקת וצריך להיות פה תהליך מבוקר מאוד כדי להגיע לכזאת רמה של מערכת.

למה ההתמקדות בכלי דם? אם אנחנו מסתכלים על הציור הזה של אדם בוגר, מאוד קל להתרשם שכלי הדם בעצם מגיעים לכל מקום בגוף, כל תא ותא בגוף שלנו חייב אספקת דם על מנת לחיות בצורה טובה. דרך הדם הוא מקבל חמצן, נוטריינטים, אוכל; כל תא חייב אספקת דם. המחשבה שלי בסוף הדוקטורט היתה שאם נרצה להגיע לכל איבר בגוף שלנו, הדרך הנכונה תהיה לעשות זאת דרך כלי דם. ואם נלמד איך לשחק עם כלי דם, נוכל ללמוד גם על איברים נוספים. אבל בסופו של דבר המטרה העיקרית היא ללמוד על כלי הדם עצמם.

עוד דבר מאוד מעניין אותי, וזה שהמערכת של הלב וכלי הדם היא המערכת הראשונה שמתפתחת בעובר. אצל עובר בן שלושה שבועות יש כבר לב פועם, יש זרימת דם, בלי זה כל ההתפתחות של העובר לא מתקדמת בכלל. אנחנו יכולים לקבל התפתחות עוברית תקינה אם המוח לא מתפתח כראוי, אם הכבד או הלב לא מתפתחים כראוי בשלבים האלה, אך אם אין לנו לב דופק ודם זורם, ההתפתחות עוברית תעצר ואלה מקרים של הפלות מאוד מוקדמות.

מכיוון שלמערכת הראשונה שמתפתחת יש תפקיד מאוד חיוני, זה אומר שהיא צריכה לתפקד תוך כדי זה שהיא מתפתחת. לא מספיק שהיא מתפתחת, אלא ברגע שהיא מתחילה להיווצר – היא צריכה להתחיל להזרים דם בצורה תקינה לשאר האיברים כדי שהעובר יוכל להתפתח.

סיבה נוספת שמשככה אותי ללמוד על כלי דם, היא שכמו שאתם רואים בטבלה הזאת וכמו שאראה לכם במהלך ההרצאה, עד 50% מסיבות המוות – הגורם מספר 1 בעולם – נובעות ממחלות שקשורות לכלי דם. גם מחלות לב כמובן, גם סרטן – כמו שאראה לכם – קשור באופן עקיף לכלי דם, כמובן שבין מוחי; כל הדברים האלה קשורים לכלי דם. פעם זה היה יותר נכון לגברים, היום יודעים שגם אצל נשים מחלות לב הן סיבת המוות מספר 1 בעולם. התחושה שלי היתה, ועדיין, שאנחנו חייבים להבין איך כלי דם צומחים בשביל ללמוד לעשות להם מניפולציה במצבים פתולוגיים.

אז איך עובר בונה כלי דם? אם נלמד איך העובר עושה את זה, נוכל לקחת את האינפורמציה הזאת ולהשתמש בה אצל בני אדם מבוגרים. כשמדברים על צמיחת כלי דם, מסתכלים על שני הצדדים של אותו מטבע. לפעמים אנחנו רוצים לעודד צמיחת כלי דם, כמו במקרה של התקף לב או מחלות לב באופן כללי; אבל לפעמים אנחנו רוצים לעצור צמיחת כלי דם, כמו במקרה של גידול סרטני. בואו נראה למה אני מתכוונת. יש חשיבות קלינית של ויסות צמיחת כלי דם. מצד אחד רוצים לעודד צמיחת כלי דם, במקרה של מחלות לב, וזה יותר קשור למה שאספר לכם אחר כך. כפי שאתם יודעים, יש עורקים שמובילים דם ללב. עכשיו – תלוי בכמה האוכל שאנחנו אוכלים הוא בריא או לא, וגם תלוי בכל מיני מאפיינים גנטיים – חומר שנקרא LDL יכול להתחיל להצטבר בדופן העורקים שלנו. כשזה קורה, הקוטר של העורק הולך ומצטמצם, ופחות דם מגיע לשריר הלב. אם המצב הזה לא מטופל בזמן, או לא מטופל כמו שצריך, בסופו של דבר מגיעים למצב שהעורק נחסם לחלוטין ונגרם נזק כבד לשריר הלב, שאחרי כל מיני דברים אחרים יכול להביא להתקף לב.

מה הטיפול שהרפואה מציעה היום? או צנתור, שזה להכניס קפיץ או סטנט או בלון שפותח את העורק; או ניתוח מעקפים שבו לוקחים חתיכה מעורק אחר ומחברים אותו בדרך שעושה מין bypass לאזור החסום. אם נדע איך לעודד צמיחת כלי דם באזור החסימה, אולי נצליח להציל את הרקמה בלי שנצטרך התערבות כירורגית. לשם כך צריך לדעת איך לעודד צמיחת כלי דם.

אבל מצד שני לפעמים רוצים לעכב צמיחת כלי דם, וזה במקרים של גידול סרטני. גידול סרטני, כמו שתראו בסרט, הוא מאוד מתחכם. הדבר הראשון שגידול עושה הוא להפריש חומרים שונים, כשהמטרה העיקרית שלהם היא למשוך כלי דם אל הגידול. כי הגידול יודע, כמו העובר, שאם אין לו אספקת דם ואין לו אספקת נוטריינטים, הוא לא יוכל לגדול ולהתפתח ולשלוח גרורות. זאת אומרת שגידול מעבר ל-5 סנטימטרים לא יוכל לגדול אם אין לו אספקת דם מיוחדת. אנחנו חושבים – ולא רק אנחנו, גם חוקרים במשך 20-30 שנה – שאם נצליח לעכב את גדילת כלי הדם סביב הגידול, אולי נצליח לייבש ולהרוג את הגידול הסרטני.

איך נלמד? בעצם זה מה שאנחנו אומרים, נלמד מעובר. נלך לעובר המתפתח, כי הוא כבר יודע איך להצמיח כלי דם, ניקח את המידע הזה ונראה מה נצליח לעשות איתו בקליניקה.

כמו שסיפרתי, עוברי דגים הם שקופים. נראה מה אפשר לעשות איתם בהקשר לכלי דם. עובר הדג שרואים במצגת הוא עובר בן ארבעה ימים, וכפי שאמרתי אנחנו מחזיקים אותו חי מתחת למיקרוסקופ. אפשר לראות כמה קל לעקוב אחרי כלי הדם והתפקוד שלהם, אחרי זרימת הדם. כל מה שאתם רואים פה זו זה דם; רואים פה את הלב פועם, רואים את כל כלי דם של הראש, האוזן, העין, את כלי הדם של המוח, והם בדיוק דומים לכלי הדם שיש לכל אחד מאיתנו בגוף, רק שכמובן את זה אנחנו לא יכולים לעשות בעובר אדם. פה יש לנו את אבי העורקים, את ה-vena cava, כלי דם ראשיים, כלי דם שרצים בין הצלעות, רואים גם איך תאי הדם האדומים נעים בתוך כלי הדם של הדג. זה עוזר לנו מאוד, כי אפשר לעקוב אחרי התהליכים האלה בזמן אמת ולהסתכל אם אנחנו מצליחים לעודד גדילת כלי דם או לעכב אותם.

עוד דבר שאפשר לעשות זה ליצור עוברים, ליצור דגים. עושים כל מיני מניפולציות גנטיות ואפשר ליצור דגים שיש להם כלי דם זוהרים. כל מה שאתם רואים פה (בשקופית) בירוק, אלה תאים שמרכיבים כלי דם. אפשר לקחת את הדגים האלה, לשים אותם שוב מתחת למיקרוסקופ, ולצלם איך כלי הדם האלה גדלים. פה אתם יכולים לראות עובר שצילמנו במשך 24 שעות, ואתם רואים ממש איך כלי הדם נוצרים במהלך ההתפתחות של העובר הזה. כל מה שאנחנו רואים פה בירוק זה כלי דם, ומאוד קל לראות איך הם יוצאים מהעורק הראשי ומתחילים לגדול למעלה, מתפצלים, כל תא יודע להגיע למעלה, לנדוד ולפנות לאן שהוא צריך. איך הוא יודע לעשות את כל הדברים האלה? כל המידע הזה כתוב בגנים, כל אחד מהתהליכים האלה כתוב בגנים. אנחנו יכולים, על ידי מניפולציה בגנים האלה, לשחק עם כמעט כל אחד מהשלבים של יצירת כלי דם בעובר. עכשיו, לפעמים התפתחות העובר משתבשת. זה קורה גם בבני אדם זה קורה גם בדגים, רק שבדגים זווקא המקרים שבהם התפתחות העובר משתבשת הם אלה שיותר יעניינו אותנו. למה? מה שהראיתי לכם קודם, זאת התפתחות רגילה של כלי דם. לפעמים נמצא דגים שיש להם מוטציה, פגיעה בדנ"א, שגורמת לכך שאף אחד מהכלים האלה לא יצליח להיווצר. בעוד שקודם היו לנו כל כלי הדם שנדדו למעלה, כמו שהסברתי, פה – כפי שאתם רואים בשקופית – שום דבר לא קורה. בסופו של דבר ייווצר עובר שיש לו מעט מדי כלי דם. זאת אומרת שמראש העובר הזה ידע איך לעכב גדילת כלי דם. איך הוא עשה את זה? זאת אחת השאלות שאנחנו שואלים.

לפעמים ההתפתחות משתבשת לכיוון ההפוך ונוצרים דגים עם המון, יותר מדי, כלי דם. פה אפשר לראות שנוצרו עוד כל מיני כלי דם שאנחנו לא יודעים מאיפה הם באו. החבר הזה הצליח לעודד צמיחת כלי דם, בעוד שזה הצליח לעכב את צמיחתם. אלה בדיוק הדגים שאנחנו מחפשים, אלה מעניינים אותנו במיוחד. אחד מאותם דגים שיש להם יותר מדי כלי דם הוא דג מוטנטי, יש לו פגיעה בגן בדנ"א. שאלנו עצמנו למה, מה פגוע בדג הזה שגורם לכך שיהיו לו כל כך הרבה כלי דם. יש דרך מאוד מסובכת גנטית למצוא את הגן, לא משנה כרגע מה השיטה, אבל מה שמצאנו זה שהמוטציה בדג או מי שגורם לבעיה הזאת, זה חלבון שמעורב ביצירת LDL, שהוא הכולסטרול הרע. תזכורת למי שלא זוכר – שומנים מסתובבים בדם שלנו. הדם שלנו רובו מים, שומנים לא יכולים לנדוד במים, וכדי ששומנים כן יוכלו להסתובב בדם, כי התאים שלנו צריכים שומנים, הם עושים זאת כשהם עטופים במין חלקיק גדול שנקרא ליפופרוטאין שמורכב מחלק שומני וחלק חלבוני. זה קומפלקס מאוד מיוחד. יש שני סוגים כאלה – בוודאי שמעתם את זה כשעשיתם בדיקות דם – אחד נקרא HDL, הכולסטרול הטוב, והשני נקרא LDL, הכולסטרול הרע. למה זה טוב זה רע? כי בחלקיק שנקרא HDL יש יותר חלבון משומן, ולעומת זאת בחלקיק שנקרא LDL יש יותר שומן מחלבון. זה מה שעושה את ההבדל בין שניהם.

אז מה בעצם מצאנו? זו עבודה שעשתה ענבל במעבדה עם המון עזרה מיונה, שהיא טכנאית במעבדה. רואים פה צביעה ל-LDL. ככל שה-LDL בדם יותר גבוה, מקבלים כלי דם שלא מצליחים לצמוח. אם מורידים לגמרי את רמת ה-LDL בדם, אפשר לקבל צמיחה מוגברת של כלי דם. זה אומר שהצטברות של LDL באזור של כלי דם לא רק חוסמת את העורק, כמו שאנחנו יודעים, אלא בנוסף לזה – במנגנון אחר – היא מונעת מהתאים האלה את היכולת להתחלק וליצור כלי דם חדשים. זה לא קורה במקרים של שבץ במוח, למשל, כשלפעמים נתקע קריש ובאחד מהעורקים מיד מתחילה גדילה קולטרלית, גדילת כלי דם באופן ספונטני שמנסה לעקוף את הקריש. במקרים של הצטברות שומן זה לא קורה אף פעם. לכן LDL מתנהג ככולסטרול רע. אתם זוכרים שלפעמים אנחנו רוצים גם לעכב גדילת כלי דם. השאלה אם המנגנון שיוודע לעכב גדילת כלי דם,

גם אם זה בהצטברות שומנים, יכול לעזור לנו במסגרת אחרת, למשל לעכב כלי דם סביב גידול סרטני. זאת השאלה הנוספת שהחלטנו לנסות לענות עליה במעבדה – האם רמת LDL גבוהה תצליח לעכב את הגדילה של כלי דם סביב גידול סרטני. בשביל זה חזרנו לדגים שלנו, לקחנו דגים שיש להם כלי דם זוהרים, ולקחנו תאי מלנומה מאדם (מסומנים פה באדום). אם אנחנו שמים את התאים האלה באזור של שק החלמון ומחכים בערך יומיים, אנחנו רואים – כמו שסיפרתי קודם – כמות מאוד גדולה של כלי דם שמקיפה מיד את הגידול. עשינו אותו דבר בדגים שלנו שיש להם רמה גבוהה או רמה נמוכה של LDL, וכמו שאתם בוודאי מנחשים – אחרת לא הייתי מספרת על זה פה – קשה-LDL מאוד נמוך מקבלים טונה של כלי דם שמקיפים את הגידול; לעומת זאת בדג שיש לו LDL גבוה, אין לתאים האלה שום יכולת לצמוח ולהגיע לגידול. בניסויים האלה, שעשה עודד שהוא מסטרנט במעבדה, אנחנו ממשיכים לאפיין בדיוק איך זה קורה. אבל קיבלנו פה רמז מאוד חזק לכך שכנראה לרמות של LDL בדם יש השפעה גם על הגידול, על גדילת כלי דם סביב גידולים סרטניים.

בשלב הזה החלטנו לעבור לעכברים, שהם מודל יותר נכון לבעיות הקשורות לא רק להתפתחות עוברית אלא למצבים פתולוגיים, למחלות. הלכנו לבדוק אותו הדבר. לקחנו עכברים שלא מסוגלים לקלוט LDL – יש אותה מוטציה גם באדם – ויש להם כמות גדולה של LDL בדם. כשמסתכלים על עכברים שיש להם רמה גבוהה של LDL, רואים יש להם הרבה פחות כלי דם סביב הגידול שלהם (בשקופית רואים את הגידול בכחול, ומה שרואים בירוק זה כלי דם). את זה בדקנו גם ב-MRI, אני רוצה שתראו כמה זרימת דם יש. כל מה שאתם רואים בשקופית בצבע, זה הנפח של זרימת הדם בעכברים נורמליים; לעומת זאת אפשר לראות כמה נפח זרימת הדם באזור הגידול הוא קטן יותר אצל העכברים שבניסוי.

אמרנו שגידול סרטני צריך כלי דם כדי לשרוד ולהתפתח, אבל גם כדי לשלוח גרורות. בלי כלי דם שסובבים אותו, אין לגרורות יכולת להגיע לרקמות אחרות. מה שהפתיע את יוגב במעבדה זה שהעכברים השמנים, שיש להם כמות גדולה של LDL בדם, כמעט לא מפתחים גרורות. אנחנו עדיין חוקרים בשיא המרץ את התופעה, איך קורה שהכולסטרול הרע הוא אולי לא כל כך רע במצבים אחרים.

בשביל לסכם, נחזור לשקופית הראשונה. אני מקווה ששיכנעתי אתכם. זה לא אומר שעכשיו צריך ללכת לאכול נקניקיות כמו שמצויר כאן, שזה יציל אתכם מסרטן. זה לא מה שאני אומרת, אלא אני אומרת שבמאזן שבין עידוד צמיחת כלי דם לבין עיכוב צמיחת כלי דם, מצאנו במעבדה שחקן חדש שלא חשבנו שהוא יכול לתרום לנו במשחק שבין מחלות לב לבין סרטן, בין עידוד צמיחת כלי דם לבין עיכוב צמיחת כלי דם.

הכי חשוב שתזכרו – כל הדבר הזה, שהיה לגמרי לא צפוי, התחיל בסך הכל בעובר דגים עם יותר מדי כלי דם. זה המעגל שאני מקווה שתזכרו כשתצאו מפה; אם יש משהו שאני רוצה שתזכרו מההרצאה, זה שמכך שהיה דג עם המון כלי דם, מצאנו שחקן חדש שיכול לשחק לנו במאזן בין הרבה כלי דם למעט כלי דם.

רק כסיכום אחרון, האמונה האישית שלי היא שבאמת הטבע נתן לנו ספר הוראות מאוד מדויק בצורה של עובר, וכל מה שאנחנו צריכים לעשות זה להסתכל עליו וללמוד מכל האינפורמציה שנמצאת שם. אין לנו שום צורך להמציא את הגלגל מחדש, אלא פשוט ללכת לשם, להסתכל וללמוד.

עכשיו אני רוצה להודות לחבר'ה הנפלאים שלי במעבדה; הזכרתי את שמות האנשים שעשו את העבודה – ענבל, יונה, עודד, יוגב; לגבי ורועי שמטפלים בצורה יוצאת דופן בדגים. זו גם ההזדמנות, אם כבר אתם פה, להודות לכל הצוות המינהלי שאף פעם אנחנו לא מודים להם בהרצאות, אתם מאוד מקילים עלינו את העבודה. תודה רבה.

אלי: תודה רבה לקרינה על הרצאה מרתקת. ובהזדמנות זאת אני רוצה להודות לתמר על העבודה המצוינת

שהיא עושה בתמלול ההרצאות.

עכשיו, אם יש שאלות ממש דחופות אפשר לשאול. נאפשר שתיים-שלוש שאלות, ואחר כך למי שיש עניינים יותר דחופים עם קרינה, פשוט ייגש אליה לבמה. אני בטוח שהיא תשמח לענות על שאלות.

שאלה: אני רופא, מתעניין הרבה בשומנים. רציתי לשאול - האם יש לכם תצפיות קליניות על אנשים מבוגרים בגיל 80 שמקבלים תרופות להורדת הכולסטרול הרע, המעידות שהשכיחות של סרטן אצלם עולה? האם יש תצפית כזו? דבר שני, למיטב ידיעתי יש כבר תרופות שמעלות את הכולסטרול הטוב, וזה לא התבטא באיזשהו יתרון למשל בתוחלת החיים; האם הדגים יכולים לעזור לנו?

ד"ר קרינה ניב: קודם כל, דגים תמיד יכולים לעזור... לגבי השאלה השנייה, לא נכנסתי לכל ההבדלים, אבל ההבדל בין כולסטרול טוב לכולסטרול רע, זה לא רק כמות השומנים אלא גם סוג החלבונים שיש להם. בכולסטרול הטוב יש חלבון בשם ApoA. בכולסטרול הרע יש ApoB. חלק גדול מהתופעות שאנחנו רואים קשורות לחלבון עצמו ולא לשומן. בעצם, העלאת הכולסטרול הטוב לא תעזור להוריד את הכולסטרול הרע. לגבי השאלה הראשונה, מה שאנחנו מצפים שיקרה כתוצאה מהורדת הכולסטרול, כשאנחנו מביאים את הכולסטרול לרמות נמוכות מאוד, זה עידוד גדילת כלי דם; ועידוד גדילת כלי דם יכול להביא גם לסרטן. כמובן שכל הדברים האלה הם מאוד-מאוד ראשוניים, רק עכשיו מצאנו את הקשר הזה ויש לנו המון מה לבדוק. אבל זה בעצם מה שהיינו מצפים לראות.

דוברת: במהלך ההיריון יש רמת LDL אנדוגנית מאוד גדולה, איך זה מסתדר עם יצירת כלי דם מאוד מסיבית בהיריון?

ד"ר קרינה ניב: יצירת כלי הדם המסיבית היא רק באזור אחד, לא בכל גוף האישה. יש יצירת כלי דם מסיבית באזור השליה, ורמות ה-LDL האנדוגניות שעולות לא מגיעות לרמות פתולוגיות במקרים של היפר-כולסטרולמיה, שהן רמות מאוד גבוהות.

שאלה: בשנים האחרונות מדברים על שני סוגים של LDL, תבנית A ו-B, כש-A יותר גדול ו-B יותר דחוס. היו חוקרים שאמרו ש-B הוא יותר בעייתי ומשפיע על מחלות לב. איך זה מתבטא במחקר?

ד"ר קרינה ניב: אני לא יודעת על מה אתה מדבר, בתוך חלקיקי ה-LDL עצמו יש גדלים שונים של חלקיקים שנושאים LDL. אנחנו מדברים - לא נכנסתי לזה - על חלבון שנמצא בתוך החלקיק, חלבון ApoB הזה, מולקולה אחת של חלבון שמוקפת בטריציגלידים ובכולסטרול. אותו חלבון נמצא בכל חלקיקי ה-LDL, רק בגדלים שונים. במעבדה אנחנו מנסים לבדוק איך גדל החלבון משפיע על התופעות שאנחנו רואים.

אלי: קרין, תודה רבה על הרצאה מצוינת. היה ממש מצוין.

טקסט

PAGE * MERGEFORMAT7