



אולימפיאדת החקר ה-28 בביולוגיה

שפת הגוף הפנימית: מסלולי תקשורת סמויים

תקשורת בין איברי הגוף חיונית לשמירה על התפקוד התקין של מערכות הגוף ועל ההומאוסטזיס שלו. רעיון זה נוסח לראשונה באמצע המאה ה-19 על ידי קלוד ברנרד, פיזיולוג צרפתי שנחשב לאחד מאבות הפיזיולוגיה המודרנית. ברנרד הציע כי חומרים כימיים משמשים כשליחים המעבירים מסרים בין איברים שונים. כיום, ידוע כי תקשורת זו מתבצעת בעזרת מגוון חומרים, הן מייצור פנימי ברקמות הגוף והן מהפרשות של חיידקי המיקרוביום במעי.

אחד המנגנונים המרכזיים בתקשורת זו הוא הפרשה של חומרים שונים (מולקולות RNA, חלבונים וליפידים) בזמנית באמצעות שלפוחיות חוץ-תאיות (שח"ת), מתוך התאים המייצרים אותם.

החומרים המיועדים להפרשה מתעטפים בקרום וכך נוצרות שלפוחיות בתוך התא. השלפוחיות מופרשות בתהליך של אקסוציטוזה דרך קרום התא מהתאים לסביבה החוץ תאית. השח"ת נעות בנוזל הבין-תאי ובזרם הדם ונקשרות לקולטנים בתאי המטרה. תוכן השח"ת חודר לתוך תאי המטרה באנדוציטוזה. החומרים שהוחדרו לתאי המטרה משפיעים על ביטוי הגנים ועל הפעילות המטבולית שלהם. כך השח"ת ממלאות תפקידים חשובים כמו יסודות מערכת החיסון, בקרה מטבולית ותקשורת בין תאים סמוכים או רחוקים.

שאלה 1

מה ההבדל בין מעבר חומרים דרך קרום התא בדרך של אנדוציטוזה ואקסוציטוזה לבין מעבר חומרים דרך תעלות בקרום התא?

א רק אנדוציטוזה ואקסוציטוזה מאפשרות מעבר של מולקולות קטנות דרך קרום התא.

ב מעבר חומרים דרך קרום התא באנדוציטוזה ובאקסוציטוזה דורש השקעת אנרגיה, בעוד שמעבר חומרים דרך תעלות הינו תהליך סביל.

ג דרך התעלות עוברות מולקולות גדולות יותר מאשר באנדוציטוזה ובאקסוציטוזה.

ד אנדוציטוזה ואקסוציטוזה מתבצעות במהירות גבוהה יותר ממעבר חומרים דרך תעלות בקרום התא.

שאלה 2

א השוו בין מנגנון הפעולה של הורמונים לבין מנגנון הפעולה של השח"ת. ציינו הבדל אחד ונקודת דמיון אחת.

ב הציעו יתרון אחד למעבר בין תאים שכולל מעבר של מגוון חומרים בו זמנית באמצעות שח"ת על פני הובלת כל חומר בנפרד בנוזל הבין תאי או בדם.

מחלות לב וסרטן: קשר דו-כיווני בין שני גורמי תמותה נפוצים

מחקרים מצביעים על קשר מורכב בין מחלות לב וסרטן, הנובע מגורמי סיכון משותפים והשפעות הדדיות. לדוגמה, טיפולים בסרטן עלולים לגרום לנזק ללב, בעוד שמחלות לב אצל חולי סרטן עלולות להאיץ את התפתחות הגידולים. מחקרים עכשוויים מתמקדים במנגנוני התקשורת בין לב חולה לבין גידולים סרטניים.

מנגנונים לתיקון הנזק שנגרם ללב לאחר התקף לב

חסימה בעורק כלילי מובילה להיפוקסיה (מחסור בחמצן), נזק לשריר הלב ונמק מקומי של רקמת הלב. זהו מצב של התקף לב.

התגובה הדלקתית הנוצרת בעקבות הנזק שנגרם בהתקף הלב ובתהליכי השיקום המתרחשים אחריו, כוללת את השלבים הבאים:

1. **שלב הדלקת:** פירוק וסילוק תאים פגועים מהאזור הפגוע בלב.
2. **שלב התיקון:** יצירת סיבי קולגן וכלי דם חדשים (אנגיוגנזיס) באותו אזור.
3. **שלב הצלקת:** היווצרות רקמת חיבור המספקת יציבות לאזור הפגוע.

תפקיד השח"ת בשיקום הלב לאחר התקף לב

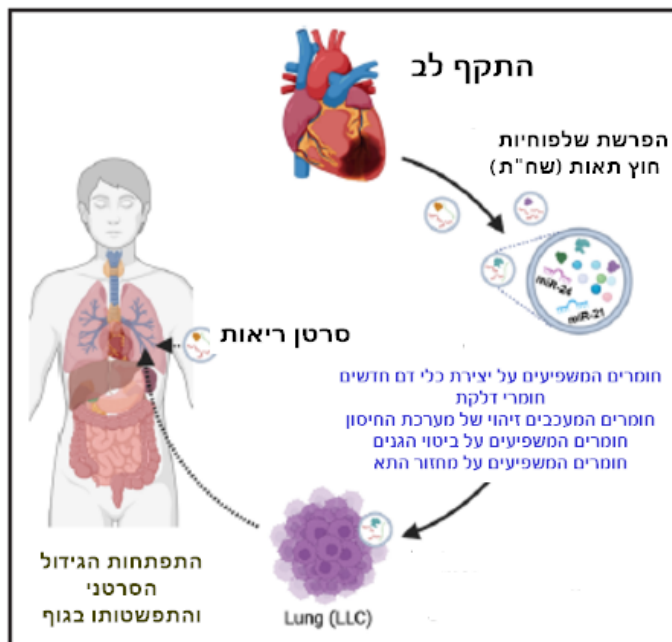
מחקרים הראו שלאחר התקף לב, מופרשות שח"ת משריר הלב, מתאי האנדותרל של כלי הדם ומתאי מערכת החיסון. שלפוחיות אלו נושאות חומרים המעודדים יצירה של כלי דם חדשים (אנגיוגנזיס), שיפור הפעילות המטבולית של התאים, גיוס של תאים ממח העצמות ותיאום הפעולות המובילות לשיקום האזור הפגוע.

חוקרים משערים, שלחומרים שבשח"ת יש תפקיד בעידוד של מחלת הסרטן, עקב המאפיינים המשותפים של התהליכים הנדרשים לשיקום הלב לאחר התקף לב ושל התהליכים המובילים להתפתחות של גידולים סרטניים.

גידולים סרטניים: מאפיינים עיקריים

גידול סרטני מאופיין בצמיחה בלתי מבוקרת של תאים, הנובעת משינויים גנטיים (מוטציות) הפוגעים במנגנוני הבקרה של חלוקת התאים ושל המוות התאי מתוכנן (אפופטוזיס) שלהם. מאפיינים מרכזיים כוללים:

- חוסר היענות לגורמים המבקרים את מחזור התא וחלוקת תאים בלתי מבוקרת.
- צבירת מוטציות.
- עמידות לאפופטוזיס (מנגנון המוות המתוכנן של תאים פגומים).
- יצירת כלי דם חדשים (אנגיוגנזיס).
- נדידת תאים במערכת הדם או הלימפה ויצירת גרורות.



- הימנעות מזיהוי על ידי מערכת החיסון.

שאלה 3

התאימו לכל אחד מהמושגים את ההגדרה המתאימה לא או התפקוד המתאים לו. שימו לב שלא לכל ההגדרות יש מושג מתאים.

מושגים	הגדרות / תפקודים
אנגיוגנזיס	תהליך של יצירת כלי דם חדשים, המתרחש הן בתהליכי שיקום הלב והן בתהליכים סרטניים.
שח"ת	שלפוחיות המופרשות מתאים שונים והנושאות חומרים המעורבים בתקשורת בין תאים או בתהליכי שיקום רקמות.
שלב הצלקת	היווצרות רקמת חיבור באזור הפגוע בלב לשם ייצובו לאחר נזק.
מחזור התא	תהליך מבוקר של חלוקת תאים ששיבושו מוביל לחלוקה בלתי מבוקרת של תאים סרטניים.
היפוקסיה	מצב של מחסור בחמצן, הנגרם בעקבות חסימה בכלי דם, כגון עורקיק כלילי בהתקף לב.
אפופטוזיס	מוות תאי מתוכנן, שהשיבוש בו מאפשר הישרדות של תאים שצברו מוטציות והתרבותם.
תאי אב ממש העצם	תאים עובריים הנמשכים לאזור פגוע בלב ומסייעים בתהליכי תיקון ושיקום.
מוטציות	שינויים גנטיים בתאי הגוף, העלולים להוביל לשיבושים בתהליכי בקרה על חלוקת תאים.

תגובה דלקתית	תהליך טבעי המתחיל לאחר נזק ברקמה, והכולל גיוס תאים ממערכת החיסון ופירוק הרקמה הפגועה.
	תגובה שבמהלכה נוצרים תאי זיכרון במערכת החיסון.
	תהליך שבו מופרשות שח"ת מהתאים אל הסביבה הבין תאית.
	חומר כימי המופרש מתאים מסוימים לדם והמשפיע על תאים ספציפיים אחרים.

שאלה 4

מלאו בטבלה הסבר קצר על התרומה האפשרית של החומרים שבשח"ת המופרשים מהלב לאחר התקף לב להתפתחות של גידולים סרטניים

תרומה להתפתחות של הגידול הסרטני	
	עידוד יצירה של כלי דם (אנגיוגנזיס)
	שיפור פעילות מטבולית בתאים
	גיוס תאים ממח העצם
	השפעה על מערכת החיסון

	תגובת דלקת המאופיינת בהרחבה של כלי דם מקומיים ועליה בחדירתם
--	---

ניסויים לחקר הקשר בין התקף לב לסרטן

ניסוי 1: השפעת שח"ת המופרשות מהלב על ההתפתחות של גידולים סרטניים בעכברים

בניסוי הראשון, נבדקה ההשפעה של שח"ת שהופקו מעכברים לאחר התקף לב על התפתחות של גידולים סרטניים בעכברים אחרים.

מהלך הניסוי מפורט בטבלאות הבאות:

טבלה 1: טיפול בעכברים, ניתוח ואיסוף שח"ת

עכברי הבקרה (ניתוח דמה)	עכברי הניסוי (התקף לב)	
ניתוח לב פתוח והחדרת ציוד כירורגי ללב, ללא חסימת העורקיק הכלילי.	ניתוח לב פתוח וחסימה מכוונת של עורקיק כלילי בלב, שגרמה לנמק בשריר הלב.	שלב ראשון - התהליך הכירורגי בעכברים
העכברים הוחזקו בתנאים נוחים במשך 10 ימים.	העכברים הוחזקו בתנאים נוחים במשך 10 ימים.	שלב שני - זמן התאוששות

	בזמן הזה, התקיים תהליך ההפרשה של שח"ת מהלב הפגוע.	בזמן הזה, התקיים תהליך ההפרשה של שח"ת מהלב הלא פגוע.
שלב שלישי - איסוף שח"ת	דם נאסף מהעכברים, ושח"ת הופרדו מנוזל הדם באמצעות צנטריפוגה (סרכוז).	דם נאסף מהעכברים, ושח"ת הופרדו מנוזל הדם באמצעות צנטריפוגה (סרכוז).

טבלה 2: השפעת השח"ת על גידולים סרטניים בעכברים אחרים

	עכברי הניסוי (השפעה של שח"ת שמקורן בעכברים שעברו התקף לב)	עכברי הבקרה (השפעה של שח"ת שמקורן בעכברים שלא עברו התקף לב)
שלב ראשון השתלת תאים סרטניים	הושתלו תאים סרטניים מסוג LLC (סרטן ריאות*) בריאות של עכברים אחרים, להתבססות של גידול סרטני.	הושתלו תאים סרטניים מסוג LLC (סרטן ריאות*) בריאות של עכברים אחרים, להתבססות של גידול סרטני.
שלב שני הזרקת שח"ת	10 ימים לאחר השתלת התאים הסרטניים, הוזרקו לעכברים, בהזרקה תוך ורידית, שח"ת מעכברים שעברו התקף לב.	10 ימים לאחר השתלת התאים הסרטניים, הוזרקו לעכברים, בהזרקה תוך ורידית, שח"ת מעכברים שעברו ניתוח דמה (ללא גרימת התקף לב).
שלב שלישי	במהלך 30 ימים מיום הזרקת השח"ת נמדדו המדדים הבאים בעכברים של שתי הקבוצות:	

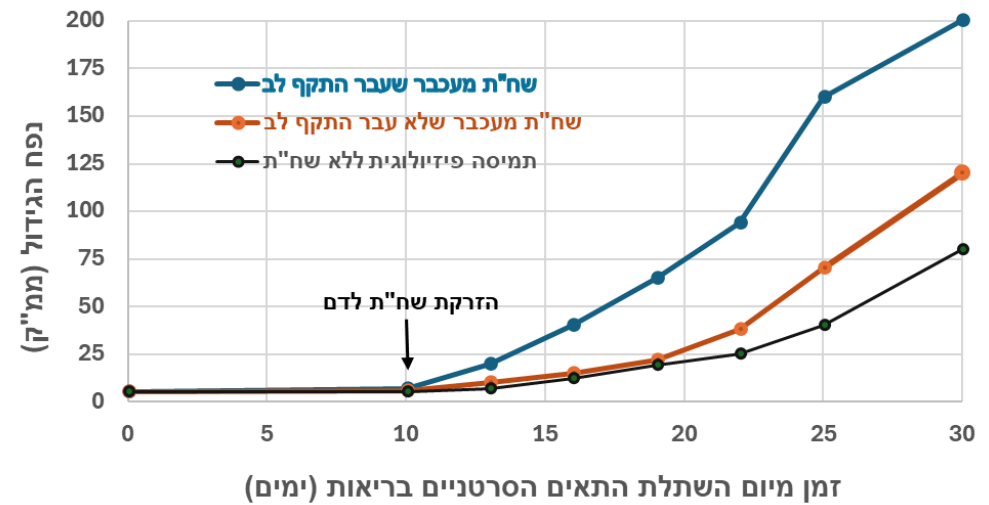
• נפח הגידול שהתפתח בריאות • משקל הגידול שהתפתח בריאות	מדידת צמיחת הגידול
---	---------------------------

*סוג סרטן נפוצ בקרב חולי לב.

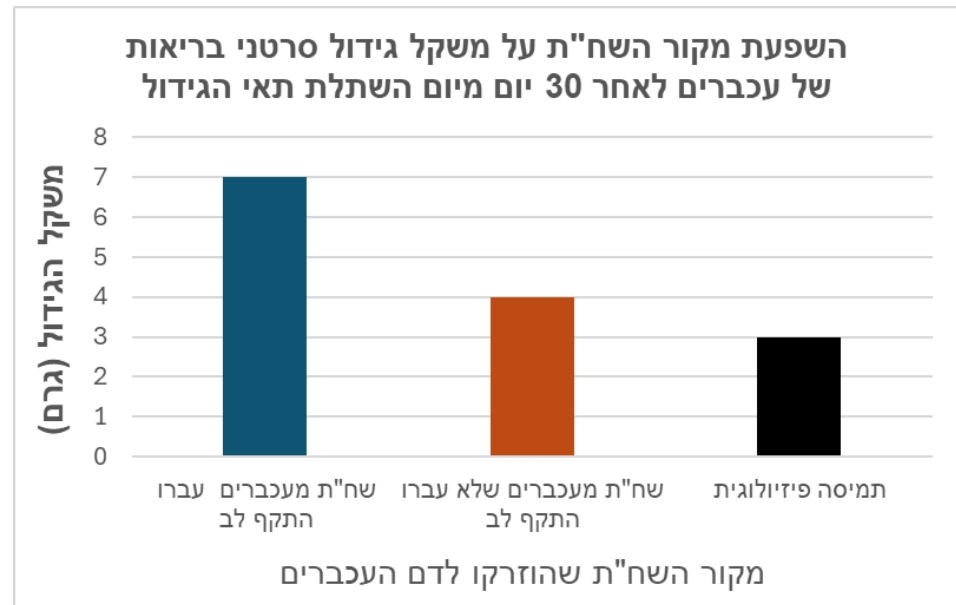
תוצאות הניסוי מוצגות בגרף 1 ובגרף 2:

גרף 1

השפעה של שח"ת מעכברים שעברו או לא עברו התקף לב על קצב הגדילה של גידול סרטני בריאות



גרף 2



שאלה 5

1. הצע הסבר להבדל בתוצאות של התפתחות הגידול הסרטני בריאות של עכברים שקבלו שח"ת מעכברים שעברו התקף לב בהשוואה לעכברים שקבלו שח"ת מעכברים שלא עברו התקף לב. היעזרו בתשובה שנתתם בטבלה בשאלה 4.
2. שער מה עשוי להיות התפקיד של שח"ת המופרשות באופן שוטף בלב בריא.

שאלה 6

1. בגרף מוצגת בקרה שאינה מוזכרת בטבלה הצתארץ אך מהלך הניסוי הראשון. מהי בקרה זו ומה תרומתה?
 2. הסבר מדוע התוצאות בגרף 1 מוצגות בגרף רציף ואילו התוצאות בגרף 2 מוצגות בגרף עמודות.
- תוצאות ניסוי 1 הובילו להעמקת המחקר בניסוי 2, שנועד לבדוק את השפעת השלפוחיות בתנאי תרבית תאי.

ניסוי 2: השפעת שח"ת על תרבות של תאים סרטניים

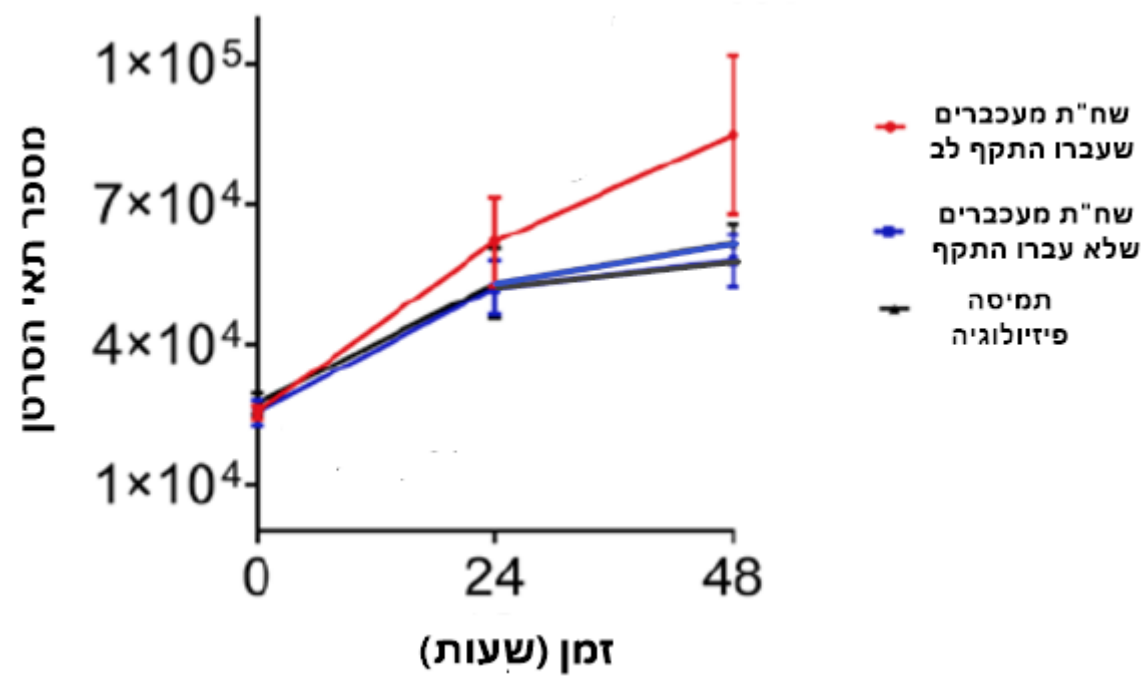
מהלך הניסוי מוצג בטבלה 3:

טבלה 3: הוספת שלפוחיות חוץ תאיות מעכברים שעברו התקף לב ומעכברים שלא עברו התקף לב לתאים סרטניים הגדלים בתרבות

שח"ת שמקורן בעכברים שעברו התקף לב	שח"ת שמקורן בעכברים שעברו ניתוח דמה	תמיסה פיזיולוגית ללא הוספת שח"ת	
שח"ת נאספו מהדם של עכברים עשרה ימים לאחר שעברו התקף לב.	שח"ת נאספו מהדם של עכברים עשרה ימים לאחר שעברו ניתוח דמה.	—	שלב ראשון - איסוף שח"ת
הוספת שח"ת מהעכברים שעברו התקף לב לתרבות של תאים סרטניים מסוג LLC (סרטן ריאות).	הוספת שח"ת מהעכברים שעברו ניתוח דמה לתרבות של תאים סרטניים מסוג LLC (סרטן ריאות).	הוספת תמיסה פיזיולוגית זהה לזו שבה הושרו השח"ת שבקבוצות האחרות לתרבות של תאים סרטניים מסוג LLC (סרטן ריאות).	שלב שני - הוספת שח"ת לתאים סרטניים בתרבות
בשלושת קבוצות תרבות התאים הסרטניים נמדדו: ● קצב התרבות התאים ● קצב התפשטות התאים ● פעילות חלבונים בתאים ● פעילות מטבולית בתאים			שלב שלישי - איסוף התוצאות

תוצאות ניסוי 2 מוצגות בגרף 3 ובטבלה 4 שלפניהם:

גרף 3 - הקשר בין מקור השח"ת לבין קצב התרבות התאים הסרטניים



בנוסף לבדיקת ההשפעה של השח"ת על קצב התרבות התאים, נבדקה גם הפעילות המטבולית של תאי הסרטן וגם המהירות שבה התאים סגרו "פצע" מלאכותי שנוצר ע"י ביצוע חתך עם מכשיר חד בתרבית התאים (מדד לכושר הנדידה / להתפשטות התאים). התוצאות מוצגות בטבלה 4:

טבלה 4: ההשפעה של מקור השח"ת שנוספו לתרבית של תאי LLC מעכברים על הפעילות המטבולית שלהם ועל מהירות סגירת "פצע" שנעשה בתרבית

ללא שח"ת	ניתוח דמה	התקף לב	
מזערית	בינונית	מוגברת	רמת הפעילות המטבולית של תאי הסרטן
30	50	70	שיעור סגירת ה"פצע" לאחר 24 שעות (%)

שאלה 7

א איזו מהתשובות הבאות היא מסקנה על פי תוצאות הניסוי:

- I. שח"ת מעכברים שעברו התקף לב מעודדות התחלקות של תאים סרטניים.
- II. השפעת השח"ת מעכברים שלא עברו התקף לב דומה לזו של הנוזל הפזיולוגי.
- III. אין השפעה של שח"ת מעכברים שלא עברו התקף לב על מספר תאי הסרטן.
- IV. שח"ת מעכברים שעברו / לא עברו התקף לב משפיעות על מספר תאי הסרטן באותה המידה.

שאלה 8

מהי התרומה העיקרית של ניסוי זה להבנת ניסוי 1?

שאלה 9

אחרי כמה זמן רואים הבדל מובהק בין התוצאות של תרבית התאים הסטרניים שלה הוסיפו שח"ת שבודדו מעכברים שעברו התקף לב לשאר הקבוצות?

1. בין תחילת הניסוי ל 24 שעות מתחילתו

2. 48 שעות אחרי תחילת הניסוי

3. כבר בתחילת הניסוי

4. 24 שעות אחרי תחילת הניסוי

ניסוי 3

השוואת הרכב המולקולרי בין שח"ת שמקורן בעכברים שעברו / לא עברו התקף לב

נסוי זה בחן את ההרכב המולקולרי של שח"ת שהופקו מעכברים לאחר התקף לב (קבוצת הניסוי) בהשוואה לעכברים שעברו ניתוח דמה (קבוצת הבקרה), על מנת להבין את ההשפעה של התקף לב על תכולת השח"ת ולהסביר על ידי כך את השפעת השינוי בהרכבן על תהליכי השיקום של הלב ועל עידוד ההתפתחות של סרטן בגוף של החולה.

בשח"ת שמקורן היה בדם של עכברים שעברו התקף לב נמצא **ריכוז גבוה יותר** של מולקולות אלה:

1. חלבונים המעודדים יצירה של כלי דם חדשים (VEGF, FGF)

2. ציטוקינים מעודדי דלקת (IL-6, TNF- α)

3. חלבוני עקה המפעילים גנים המעורבים בהתמודדות עם מצבי עקה (סטריס)

4. חלבונים המגבירים את קצב הנשימה התאית

5. microRNA (miR-21, miR-221)

תפקיד ה-miRNA בתאים

מולקולות miRNA הן מולקולות RNA קטנטנות (באורך של 20-25 זוגות בסיסים כ"א) שאינן מתורגמות לחלבונים. מולקולות אלה מעורבות בבקרה על שלב ה**תרגום בתהליך יצירת החלבונים** בתאים. מולקולה כמו **miR-21**, שנבדקה בניסוי, מעורבת בבקרה על מסלולים חיוניים להישרדות והתפתחות תאי סרטן:

1. הפחתת ביטוי גנים המקודדים לחלבוני בקרה העוצרים את מחזור התא של תאים פגומים או שצברו מוטציות רבות.
2. עיכוב פעילות של חלבונים המעורבים בהידבקות של תאים זה לזה.
3. הגברת הפעילות של פרוטאזות (אנזימים מפרקי חלבונים) המפרקות את המצע הבין-תאי.

שאלה 10

סדרו את השלבים הבאים לפי סדר התרחשותם בתהליך שבו miRNA, כמו miR-21, משפיע על מחזור התא ומעודד התפתחות של גידולים סרטניים:

1. חל עיכוב של תרגום mRNA לחלבוני בקרה על מחזור התא
2. מנגנון הבקרה על מחזור התא בתאים פגומים משתבש.
3. miRNA נקשרים ל-mRNA ספציפיים המקודדים לחלבוני בקרה של מחזור התא
4. חלוקת התאים הפגומים או המוטנטים נמשכת ללא בקרה, מה שמוביל להתפתחות גידולים סרטניים.
5. חל עיכוב של תרגום mRNA לחלבוני בקרה על מחזור התא
6. חלה ירידה בריכוז חלבוני הבקרה על מחזור התא בתאים

תשובה

1. נקשרים ל-mRNA ספציפיים המקודדים לחלבוני בקרה של מחזור התא

2. חל עיכוב של תרגום mRNA לחלבוני בקרה על מחזור התא
3. חל עיכוב של תרגום mRNA לחלבוני בקרה על מחזור התא
4. חלה ירידה בריכוז חלבוני הבקרה על מחזור התא בתאים
5. מנגנון הבקרה על מחזור התא בתאים פגומים משתבש.
6. חלוקת התאים הפגומים או המוטנטים נמשכת ללא בקרה, מה שמוביל להתפתחות גידולים סרטניים.

שאלה 11

כיצד miR-21 משפיע על היכולת של תאים סרטניים לפתח גרורות?

- א. miR-21 מעכב את פעילות הפרוטאזות, מגביר את יציבות הקשרים הבין-תאיים, ומחזק את הרקמה הסרטנית תוך עיכוב יכולת התפשטותם של התאים הסרטניים.
- ב. miR-21 מעודד את פעילות הפרוטאזות המפרקות את המצע הבין-תאי, תוך הפחתת יציבות הקשרים הבין-תאיים, ומאפשר חדירה של תאים סרטניים לרקמות שכנות והתפשטות לאזורים רחוקים.
- ג. miR-21 מחזק את הקשרים בין תאים סרטניים סמוכים, מפחית את פעילות הפרוטאזות, ומוביל להתפתחות גרורות רק באזורים סמוכים לרקמה המקורית.
- ד. miR-21 משפיע רק על מחזור התא ומעכב את פעילות חלבוני הבקרה, ללא השפעה ישירה על נדידת תאים סרטניים.
-

השלכות קליניות

המסקנה המרכזית של המחקר: התקף לב מעודד שחרור של שח"ת עם מאפיינים המעודדים תהליכים סרטניים.

חשיבותם של הניסויים הללו (ואחרים) שנערכו במסגרת המחקר הזה היא בהבנה של המנגנונים השונים אשר באמצעותם התקף לב משפיע על התפתחות של גידולים סרטניים. נוכחנו לדעת כי יש מספר מנגנונים לכך, ושהם קשורים להפרשה של שח"ת מהלב הפגוע.

על סמך ניסויים אלו, ניתן יהיה לפתח אסטרטגיות טיפוליות שתוכלנה להקל על הנזק שנגרם מתיקון-יתר של הלב, תוך הפחתת ההתפתחות של גידולים סרטניים לאחר התקף לב.

אחת האסטרטגיות הטיפוליות שנוסו בעכברים לאחר התקף לב היא עיכוב האנזים ההופך ספינגומיאלין לסרמיד. ספינגומיאלין היא מולקולה שומנית, והיא מהווה חלק מהמבנה של קרום התא. לאחר התקף לב, היא הופכת, בתהליך אנזימטי, למולקולה שומנית אחרת – סרמיד. לסרמיד תפקיד חשוב ביצירה ובהפרשה של שח"ת.

שאלה 12

- א הסבירו כיצד עיכוב האנזים, ההופך ספינגומיאלין לסרמיד, יכול לסייע בהפחתה של הנזקים הנגרמים לאחר התקף לב.
ב ציינו יתרון אחד של הטיפול המוצע וחסרון אחד שלו.

שאלה 13

- ב בחר באחת השיטות הבאות: טיפול אנטי דלקתי או טיפול אימונולוגי (נוגדנים) לחסימת קולטנים בשח"ת, והסבר כיצד שיטה זו עשויה למנוע השפעה של שח"ת על התפתחות / התפשטות גידולים סרטניים לאחר התקף לב.

שאלה 14

רשמו את שאלת הביוחקר שבדקתם/תבדקו במסגרת הביוחקר. הקפידו על הניסוח הנדרש בביוחקר.

בנימה אישית:

רציתי להוסיף ש....



אולימפיאדת החקר ה-28

צוות פאול'מ'אדפ מאחז הפזמחפ !!