

מדוע הכבד כה מדהים?

Blanca Delgado-Coello*

המחלקה לבייכמייה ולביולוגיה מבנית, המכון לפיזיולוגיה תאית, האוניברסיטה הלאומית האוטונומית של מקסיקו, מקסיקו סיטי, מקסיקו

סוקר צעיר

FUJIA
גיל: 14



הכבד הוא איבר המבצע תפקידים חשובים רבים בגוף. אולם אם תתבוננו בו מבעד למיקרוסקופ תראו שהוא שקט מאוד, שכן רוב תאי הכבד נותרים במצב של אי-חלוקה (מצב המכונה "שקט"). היות שהכבד חשוב כל כך, הוענקה לו יכולת אדירה לסבול כמה סוגים שונים של נזק. אחרי פציעה או נזק אחר, כל תאי הכבד משתנים ומתחלקים עד שהכבד חוזר לגודלו הרגיל. תהליך מעניין זה ידוע כהתחדשות של הכבד (רגנרציה). אם הנזק לכבד חמור כל כך שהכבד אינו יכול להתחדש, ייתכן שהאדם יצטרך כבד חדש, כלומר: השתלת כבד. כיום, יותר מ-15,000 בני אדם בארצות הברית מחכים להשתלות כבד. הודות ליכולתו של הכבד להתחדש, גם תורם חי יכול לתרום כבד.

מבנה הכבד ותפקידי

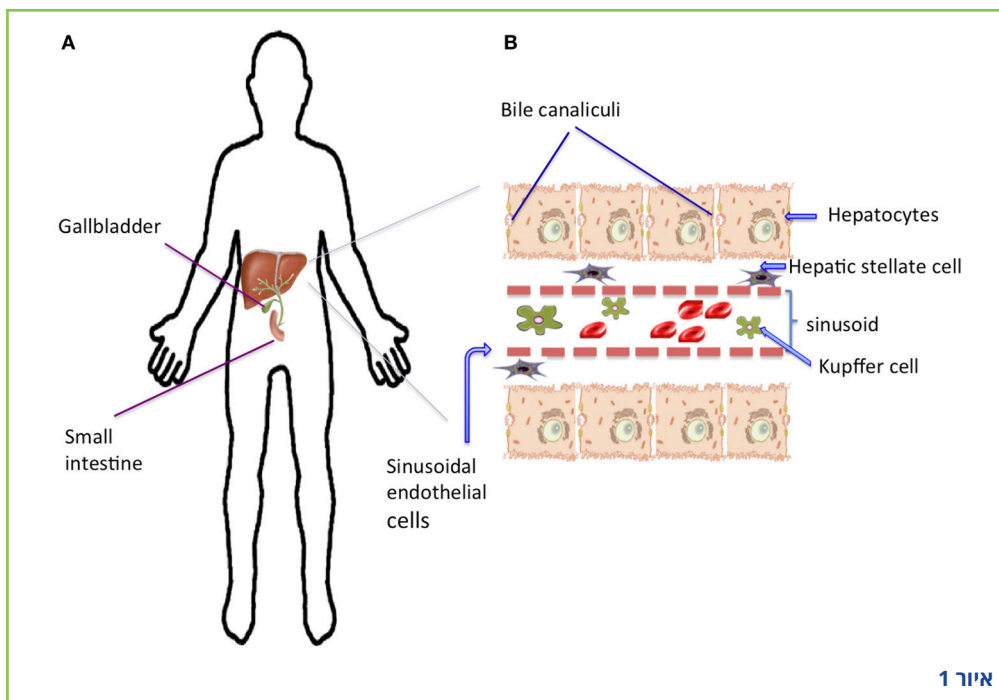
הכבד הוא האיבר הגדול ביותר הממוקם בבטן. בבני אדם הוא שוקל כ-1.5 ק"ג ומסודר במקטעים הנקראים אנות [1]. הכבד הוא כמו מפעל גדול שבו מולקולות אחדות נוצרות ואחרות מושמדות, במטרה לספק לגוף את האנרגיה שהוא זקוק לה כדי לפעול. הכבד יכול לאחסן אנרגיה, ולהשתמש בה במשך תקופות צום ארוכות או כאשר אנו ישנים. הכבד יכול להיפטר מחומרים רעילים בגוף כגון אלכוהול, תרופות או סמים, באמצעות ייצור חומר שנקרא מרה (תהליך זה נקרא **סילוק רעלים**). המרה היא סוג של מיץ המתפקד כתכשיר ניקוי אשר מפרק חומרים מסוימים ומעכל שומנים. היות שאי אפשר לערבב מים ושמן, הכבד משתמש במרה כדי ללכוד טיפות שומן ב"בועה". מבנה הבועות מאפשר להן לנוע בסביבה המימית של הגוף. אחרי היווצרות המרה על-ידי הכבד, היא מועברת דרך

סילוק רעלים (Detoxification)

עיבוד של חומרים רעילים לצורך סילוקם מהגוף.

איור 1

מבנה הכבד.
A. הכבד הוא האיבר הגדול ביותר בגוף וממוקם בבטן. בירוק מצוינת מערכת הצינורות (דרכי המרה) שבהם המרה זורמת מהכבד לכיס המרה, אחר כך המרה מגיעה למעי הדק, שם נספגים חומרי ההזנה. **B.** אם מתבוננים בחתך של הכבד מבעד למיקרוסקופ רואים שורות של התאים הנפוצים והגדולים ביותר – הפטוציטים. שימו לב שלכל הפטוציט יש תעלות קטנות שדרךן זורמת המרה בדרכה מחוץ לכבד אל כיס המרה ואל המעי הדק. תאים חשובים נוספים הם תאי קופפר, שלהם תפקידי הגנה והם ממוקמים ברווחים שבין שורות הפטוציטים, המצופות בשכבת תאי אנדותל סינוסואידליים. תאים סטלט הפאטיים ממוקמים במרווח הצר שבין הפטוציטים לתאי האנדותל הסינוסואידליים. גם תאי דם אדומים מוצגים בין שכבות הפטוציטים. Gallbladder = כיס המרה Small intestine = המעי הדק Sinusoidal endothelial cells = תאי אנדותל סינוסואידליים Bile canaliculi = נימי המרה Hepatocytes = הפטוציטים Hepatic stellate cells = תאים סטלט הפאטיים Sinusoid = סינוסואידים Kupffer cell = תאי קופפר.



איור 1

כלי דם קטנים (נימי המרה), לאיבר סמוך הנקרא כיס המרה, ומשם למעי, שבו חומרי ההזנה נספגים, ואז המרה חוזרת לכבד. מסלול תנועתה של המרה מהכבד למעי נקרא **דרכי המרה**. נוסף על כך הכבד פועל כחלק ממערכת החיסון שכן הוא מסייע לגוף להילחם ביצורים זיהומיים. כדי לבצע את המשימות המורכבות האלה, הכבד צריך להכיל כמה סוגים של תאים (איור 1). במבט ראשון, לכבד יש צבע אדום עמוק כי הוא מכיל כלי דם רבים המובילים דם מהמעיים, מהטחול ומהלבלב. תאי הכבד הנפוצים והגדולים ביותר נקראים הפטוציטים (Hepatocytes), שהם התאים המייצרים מולקולות מסוימות והורסים מולקולות אחרות כדי להעניק לגוף אנרגיה. תאים אחרים מסייעים לכבד לפעול. תאי קופפר (Kupffer cells) הם התאים ה"שומרים" של הכבד, שבולעים חיידקים זרים. תאים סטלט הפאטיים (Hepatic stellate cells) דמויי הכוכב, מאחסנים ויטמין A הנראה כמו טיפות בהירות בתוך תאים אלה. תאים אלה גם עוזרים לייצר חלבונים אשר בונים את מבנה הכבד. תאי אנדותל סינוסואידליים (Sinusoidal endothelial cells) מכסים את שפיע כלי הדם של הכבד.

בנקודה זו, אני מקווה שאתם מבינים כי הכבד הוא איבר חיוני – אף אחד אינו יכול לשרוד בלעדיו. לכבד יש מנגנונים מעניינים להגן על עצמו מפציעות וממחלות שונות.

מהי התחדשות של הכבד?

בתנאים רגילים, אנו אומרים שהכבד הוא **איבר שקט**. פירושו של דבר שאם מתבוננים בו מבעד למיקרוסקופ אפשר לראות רק תא אחד בשלב של חלוקה, מתוך אלפי תאים! אולם אם הכבד ניזוק פיזית (למשל פציעה) או כימית (בגלל סמים ואלכוהול) – הדבר גורם לתאים שלו לחלוקה ולגדילה. תופעה זו ידועה כרגנרציה (התחדשות) של הכבד, והיא אפילו מוזכרת במיתולוגיה היוונית. האגדה הנפוצה ביותר אשר מתייחסת לתופעה זו היא על פרומתיאוס,

דרכי המרה (Biliary tree)

מערכת צינורות שבהם זורמת המרה מהכבד אל כיס המרה.

איבר שקט (Quiescent)

שלב שבו תאים אינם מתחלקים.

שגנב אש. העונש שלו היה להישאר אזוק בשלשלות בהרי קווקז, שם מלאך ניזון מהכבד שלו מדי יום ביומו.

אף שאנשים ידעו על רגנרציה של הכבד זמן רב, רק מתחילת המאה ה-20 התופעה נחקרה רשמית, ונמצא שהיא מתרחשת ביונקים. בשנת 1931, כדי לחקור את הרגנרציה של הכבד, ביצעו היגינס ואנדרסון ניסוי בחולדות, ובו שתי האונות הגדולות ביותר של הכבד הוסרו בזהירות רבה [2]. עבודה עם בעלי חיים כרוכה בשימוש בכלים נקיים, בהרדמה ובכבוד בטיפול. היות שבכבד יש הרבה כלי דם, כדי למנוע דימום כלי הדם העיקריים של הכבד נקשרו בחוט מיוחד. היגינס ואנדרסון גילו שהכבד של החולדות חזר לגודלו המקורי בתוך 7 ימים. אפילו כיום זו עדיין הדרך הנפוצה ביותר של מדענים לחקור את ההתחדשות של הכבד. בעזרת ניסויים מסוג זה אנו מסוגלים להבין אלה סוגים של גנים, של הורמונים ושל חלבונים גורמי גידול משתתפים בתהליך ההתחדשות של הכבד.

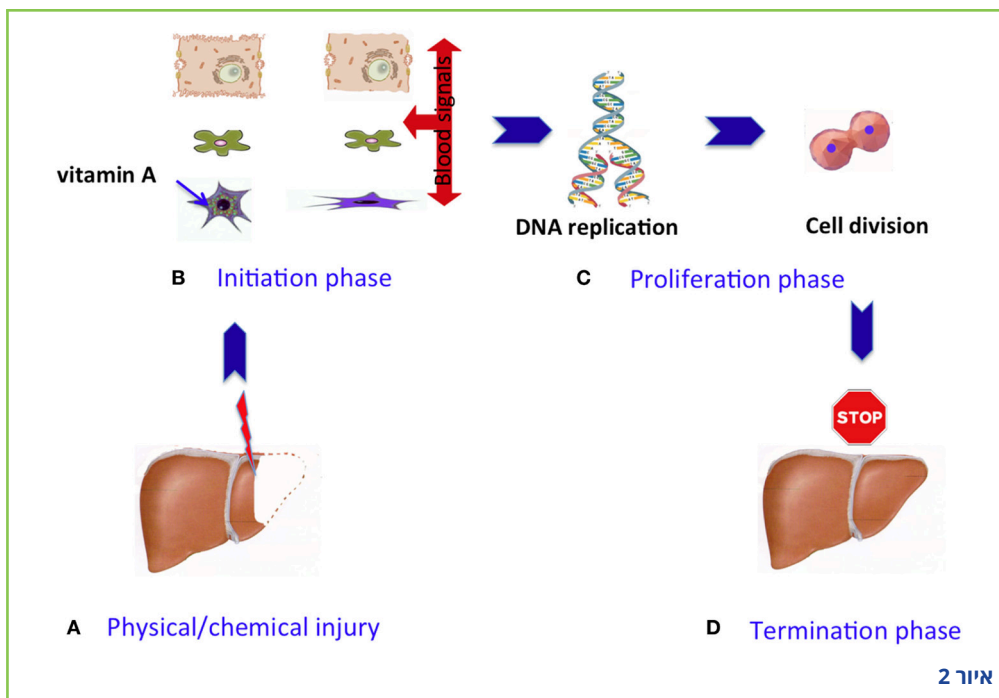
אף שאנו קוראים לגידול מחדש של הכבד "רגנרציה", זה אינו באמת תיאור מדויק למה שקורה. המונח "רגנרציה" מתאר תהליך שבו בעלי חיים יכולים להחליף את כל חלק הגוף. למשל, אם לטאה מאבדת את הזנב שלה בזמן שהיא בורחת מטורף, הזנב שלה יגדל חזרה, בסופו של דבר. זה לא יכול לקרות בכבד – אם מישהו יאבד את כל הכבד שלו, הוא לא יוכל פשוט לגדל כבד חדש. אם כך, אף שנמשיך לקרוא לזה "רגנרציה של הכבד", המונח המתאים יותר לכך הוא **יצירת יתר מִפְצָה** [3]. אף שמונח זה נשמע מסובך, פירושו למעשה עלייה בגודל של הכבד הנובעת מגידול במספר התאים. כדי שיוכלו להתחלק, תאי הכבד צריכים "להתעורר", תופעה שמדענים מתארים כ"שִׁפְעוּל" של התאים. תהליך הרגנרציה של הכבד קורה בשלושה שלבים (איור 2). במהלך שלושת השלבים כל התאים פועלים כצוות ומתקשרים ביניהם. תקשורת זו היא שמורה לתאי הכבד לצאת ממצבם השקט ולהתחיל להתחלק. דקות אחרי שהכבד מזהה נזק, גנים בגרעין התא של תאי הכבד שולחים אותות להכנת התאים לחלוקה. שלב זה נקרא שלב האֶתְחוּל. במהלך שלב ההתברבות המהירה תאי הכבד מתחלקים. חלוקת התאים נמשכת עד שהכבד מגיע לגודלו המקורי. אז מגיע שלב הסיום, ותאי הכבד מפסיקים להתחלק. בזמן שכל זה קורה הכבד עדיין צריך לבצע את תפקידיו הרגילים – שמירה על בעל החיים חי ובריא.

איך הכבד יודע מתי להפסיק לגדול? זו שאלה חשובה, ואפשר לומר שגודלו של הכבד הוא גורם חשוב מאוד. משקל הכבד הוא כ-3% ממשקל הגוף, ויחס זה נוטה להישאר קבוע, ללא קשר לגודל הגוף. אם אתם רוצים לדעת מהו גודלו של הכבד שלכם, פשוט תכפילו את משקל גופכם פי 0.03! אותו יחס קיים גם ביונקים אחרים. לכן, אם כלב קטן מקבל כבד של כלב גדול, הכבד יגדל לפי גודל גופו של הכלב הקטן. מדענים נתנו שם למערכת שמוֹסֶתֶת את גודל הכבד – "הֶפְטוֹסֶטֶט" (כמו "תרמוסטט", רק "הפטו", שפירושו כבד). באופן כללי, אנו יכולים לדמיין שההפטוסטט מכיל סדרת חלבונים ששולחים לִכְבֵּד אותות עצירה כדי שיפסיק לגדול. שימו לב שלחלבוני העצירה יש השפעה הפוכה מהשפעת החלבונים שבשלב האֶתְחוּל (אלה שנותנים את ההוראה להתחלק). מדענים עדיין צריכים לחקור יותר כדי להבין כיצד ההפטוסטט מוֹסֶת, ומהם הגורמים שמשפיעים עליו.

יצירת יתר מִפְצָה (Compensatory hyperplasia)

תהליך שבו הכבד, אחרי שניזוק, מִשְׁקֵם את גודלו על-ידי הגדלת מספר תאי הכבד.

איור 2



איור 2

מדוע המידע על ההתחדשות של הכבד שימושי?

מידע רב שמתגלה על-ידי מדענים יכול לשמש לפתרון בעיות מסוימות בטווח הקצר או הארוך. היות שההתחדשות של הכבד מעורבת בגידול מבוקר היטב, אנו יכולים להשתמש בִּידע על ההתחדשות של הכבד כדי לעזור לנו להבין סוגי גידול אחרים, למשל הגידול הבלתי מבוקר אשר מתרחש בתאים סרטניים.

ייתכן כי רופאים יוכלו להשתמש בידע על ההתחדשות של הכבד כדי לעזור לאנשים שיש להם מחלות או פציעות בכבד, מִעֵבָר ליכולתו של הכבד להתחדש. במקרים קיצוניים, אנשים אלה יזדקקו להשתלת כבד. אפשר להשיג כבדים שלמים או חלקים של כבד מתורמים מתים, ולהשתיל אותם במטופלים. אבל, עכשיו כשיודעים על יכולת ההתחדשות של הכבד, אפשר להבין מדוע גם אדם חי ובריא יכול לתרום חתיכה מהכבד שלו למישהו שזקוק להשתלה. הכבד של התורם יגדל חזרה! אף שסוג זה של השתלה מתורם חי אפשרי, אין מספיק תורמים עבור המספר הגבוה כל כך של אנשים הזקוקים להשתלת כבד. כרגע, בארצות הברית כמעט 15,000 איש זקוקים לכבדים חדשים [4].

נוסף על כך מדענים פועלים לתכנון מִתְקַנְיִם שיעזרו לחולים בבעיות כבד מסוימות. מתקנים אלה יכולים לעזור זמנית לחולים בזמן שהם מחכים להשתלה, באופן דומה למכונות הדיאליזה שמשמשות לחולים הסובלים מאי־ספיקת כליות [5]. הנדסת רקמות היא ענף מדעי שעשוי לעזור לחולים שמחכים להשתלה. הנדסת רקמות עושה שימוש בשיטות מיוחדות ובחומרים מיוחדים, בניסיון לגדל כבדים במעבדה. בגלל חוסר בתורמים, כבדים אלה הגדלים במעבדה עשויים להיות מושגים בחולים כדי לשפר את רקמות הכבד שניזוקו או להחליפן.

חלק עצום של המידע על ההתנהגות הביולוגית של תאי הכבד הושג במחקר על תופעת הרגנרציה של הכבד. בהתחשב בידע הזה, ובעובדה שתורמי הכבד מעטים, אסטרטגיה נוספת

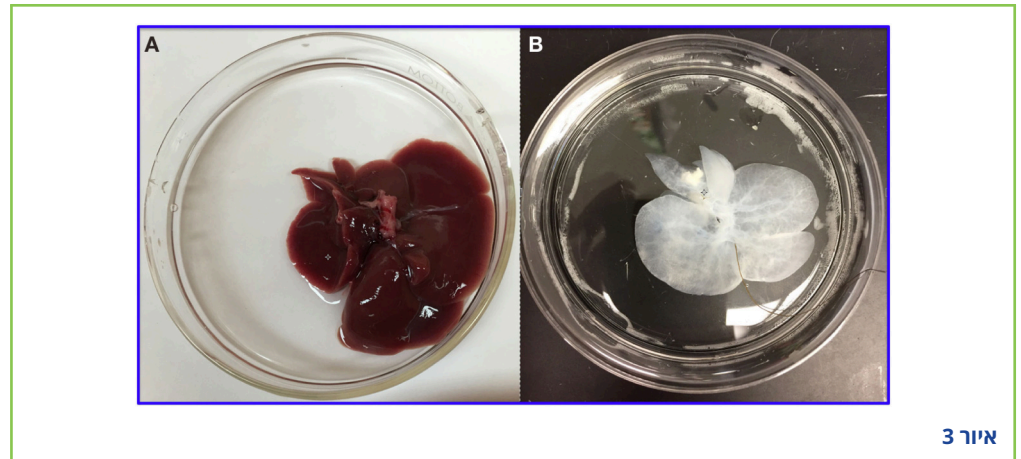
שלבי תהליך ההתחדשות של הכבד.

A. תאי כבד הם בדרך כלל במצב שקט, כלומר הם לא מתחלקים, אבל אחרי פגיעה הם משופעלים ומתחילה ההתחדשות של הכבד. תהליך ההתחדשות קורה בשלושה שלבים: אֶתְחוּל, הִתְרַבּוּת מהירה וסיום. **B.** במהלך שלב האֶתְחוּל התאים מתחילים להשתנות, ויש לזכור שמתקיימת תקשורת רציפה בין סוגי תאים שונים לכל אורך התהליך. **C.** במהלך שלב ההתרבות המהירה הדני"א משוכפל ונוצרים יותר חלבונים; אז, תאי הכבד מתחלקים. **D.** כאשר הכבד מתקרב לגודלו ההתחלתי מופיעים אותות עצירה, המציינים את שלב הסיום, והתאים מפסיקים להתחלק.

- Physical/ chemical injury = פגיעה פיזית/ כימית
- Initiation phase = שלב האֶתְחוּל
- Vitamin A = ויטמין A
- DNA replication = שכפול דני"א
- Cell division = חלוקת תא
- Proliferation phase = שלב ההתרבות המהירה
- Stop = עצירה
- Termination phase = שלב הסיום.

איור 3

מראה כבד של חולדה לפני (A) ואחרי (B) ניקוי - סילוק כל התאים ממנו. תמונת הדה-סלולריזציה היא באדיבות ד"ר Alejandro Soto-Gutierrez.



איור 3

של הנדסת רקמות היא "למחזר" את הכבד כולו או חלק קטן ממנו. אפשר להשתמש בכבד של תורם מת, לאחר טיפול מיוחד הנקרא **דה-סלולריזציה**. בתהליך זה כל התאים המקוריים מוסרים על-ידי שטיפת כלי הדם של הכבד בתמיסה מיוחדת, עד שהוא נראה שקוף לחלוטין (איור 3). בתהליך זה המבנה התלת-ממדי (הפיגום) שתומך בתאים של הכבד נשמר היטב. ראו בתמונה את כלי הדם בפיגום של הכבד, אשר שְׁמוֹרִים היטב (איור 3B). בדרך זו אפשר להכניס לכבד הנקי תאי כבד חדשים מאנשים או מבעלי חיים בריאים, ואחר כך להשתילו [6]. תהליך זה נעשה בהצלחה בכמה מיני יונקים, אבל הוא מסובך. ניקוי כבד של חולדה נמשך 48 שעות, וניקוי כבד של אדם עלול להימשך עד 6 שבועות! בעיה נוספת שיש לפתור לאחר הדה-סלולריזציה, היא קבלת מספיק תאי כבד בריאים כדי למלא מחדש את הכבד הנקי. כיום, אפשרות אחרת שנחקרת היא ייצור תאי כבד מתאי גזע הממוקמים בתוך הכבד או מחוץ לו. אבל, זהו סיפור אחר.

מסקנות

המטרה של כתיבת מאמר זה היא לידע אנשים צעירים על אופן פעולתו של הכבד בגוף, ולתאר את יכולתו המדהימה להגיב לפציעות שונות. מטרה נוספת היא לספק ידע על מחקר מדעי המתמקד בשיפור איכות החיים של אנשים הסובלים ממחלות כבד חמורות. בעזרת מידע זה אני מקווה שאתם מבינים את תפקידו החיוני של הכבד שלכם למען בריאות גופכם, ואת חשיבות השמירה על הכבד לכל משך חייכם.

תודות

הכותבת רוצה להודות לד"ר Alejandro Soto-Gutierrez, שעובד באוניברסיטת פיטסבורג, פנסילבניה, ארצות הברית, על כך ששיתף תמונה של כבד שעבר דה-סלולריזציה, ולמר Patrick Weill, שעזר בעריכת השפה האנגלית.

מקורות

1. Tsung, A., and Geller, D. A. 2011. Gross and cellular anatomy of the liver. In *Molecular Pathology of Liver Diseases*. ed. S. P. S. Monga. Pittsburgh, PA: Springer Science + Business Media, LLC. p. 3-6.

2. Higgins, G. M., and Anderson, R. M. 1931. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.* 12:186-202.
3. Columbano, A., and Shinosuka, H. 1996. Liver regeneration versus direct hyperplasia. *FASEB J.* 10:1118-28.
4. Website of the U.S. Department of Health and Human Services. *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN-HRSA)*. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov> (accessed March 14, 2017).
5. Lee, S. Y., Kim, H. J., and Choi, D. 2015. Cell sources, liver support systems and liver tissue engineering: alternatives to liver transplantation. *Int. J. Stem Cells* 8:36-47. doi: 10.15283/ijsc.2015.8.1.36
6. Uygun, B. E., Soto-Gutierrez, A., Yagi, H., Izamis, M. L., Guzzardi, M. A., Shulman, C., et al. 2010. Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. *Nat. Med.* 16:814-20. doi: 10.1038/nm.2170

פורסם אונליין: 08 בפברואר 2019

נערך על ידי: Fulvio D'Acquisto, Queen Mary University of London, United Kingdom

ציטוט: Delgado-Coello B (2019) מדוע הכבד כה מדהים? Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2017.00038-he

תורגם והותאם:

Delgado-Coello B (2017) Why Is the Liver So Amazing? Front. Young Minds 5:38. doi: 10.3389/frym.2017.00038

הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

COPYRIGHT © Delgado-Coello 2017. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון Creative Commons Attribution License (CC BY). השימוש, ההפצה או ההעתקה מותרים לשימוש בפורומים אחרים ובלבד שיינתן קרדיט למחברים (המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקר צעיר

FUJIA, גיל: 14

הוא אוכל, הוא שותה, הוא ישן, הוא פוֹחֵיָה! תלמיד התיכון הממוצע שלכם, שכישרונותיו כוללים מדע, סֶרְקֵזִים, כתיבה, מתמטיקה וסרקזם. בזמנו החופשי הוא נהנה לשחק טניס ומשחקי וידאו, לכתוב בגוף שלישי וְלִשְׁבֵּרַת בחדר חשוך ולהגות בבחירות החיים. בימים גשומים, לעיתים קרובות אפשר למצוא אותו עושה דברים במחשב שלו; בימי שמש, לעיתים קרובות אפשר למצוא אותו עושה דברים במחשב שלו – למעשה, המחשב שלו מחובר אליו בשלב זה.



הכותבת

BLANCA DELGADO-COELLO

אני מומחית בביולוגיה תאית, ועובדת בתחום זה כבר 25 שנים; תחילה, חקרתי את מערכת העצבים, ואחר כך עבדתי להבנת ויסות הסיידן בכמה רקמות, במיוחד בכבד. גם אחרי כל כך הרבה שנים, הכבד לא מפסיק להדהים אותי! נוסף על כך אני מתעניינת בתקשורת וברעיונות/ בנושאי שיחה בעלי עניין מדעי או שמובילים להגות עצמית. במקרה זה, המוטיבציה שלי היא ללמד אנשים צעירים על תהליך ההתחדשות של הכבד, ועל הרלוונטיות שלו מנקודת מבט רפואית וחברתית. אהבתי לגלות את כתב העת הזה! bdelgado@ifc.unam.mx*



Hebrew version
provided by

מזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ע"ר)
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem

