

הבנת אסטרוציטים אנושיים: הכוכבים הפחות מוכרים של המוח

Benjamin Clarke^{1,2*}, Helen Devine^{1,2}, Jacob Neeves^{1,2}, Rickie Patani^{1,2}

¹המעבדה לתאי גזע אנושיים ולניווט מוחי, מכון פרנסיס קריק, לונדון, בריטניה
²המחלקה למחלות עצב-שריר, הקולג' האוניברסיטאי של לונדון מכון קווין סקוור לניורולוגיה, לונדון, בריטניה

סוקרות צעירות

LIJIA
גיל: 13

MARILIA
גיל: 13

אסטרוציט (Astrocyte)

תא בצורת כוכב ששומר על
ניורונים בריאים במוח.

מרבית המחקר במדעי המוח מתמקד בתאי עצב שנקראים ניורונים. לצידם במוח ישנה אותה כמות של תאים בצורת כוכב שנקראים אסטרוציטים. במאמר הזה, נדון בתפקידים החשובים והרבים של האסטרוציטים בשמירה על בריאות הניורונים. נתאר גם כיצד מדענים משתמשים בטכנולוגיה של תאי גזע במטרה לחקור אסטרוציטים אנושיים, וכיצד אסטרוציטים משתבשים במחלות מוח ניווניות כמו אלצהיימר, פרקינסון ומחלות נירון מוטורי.

מהם אסטרוציטים ומה תפקידם?

אתם אולי יודעים שהמוח מכיל כמות עצומה של תאי עצב (ניורונים), אך האם שמעתם על סוג תא אחר במוח שהוא שכיח באותה המידה – **אסטרוציט**?

שם של תאים אלה, הנקראים בעברית תאים כוכביים, ניתן להם מאחר שהמראה שלהם קצת מזכיר כוכבים (מיוונית: *άστρο* – כוכב, *κύτος* – תא). אסטרוציטים חשובים מאוד לתפקוד מוחי רגיל. כאשר תאים אלה לא פועלים כשורה, הם עשויים להוות חלק נכבד

מחלות מוח ניווניות (Neurodegenerative Diseases)

קבוצת מחלות שבהן נירונים גוססים ומתים, באופן שמשפיע על המוח.

סינפסה (Synapse)

הצמת שבו נירונים מתקשרים זה עם זה.

מוליך עצבי (Neurotransmitter)

אות כימי שמעביר הודעות בין נירונים.

ציטוקין (Cytokine)

סוג של מולקולה חיסונית שיכולה להיות משוחררת על ידי אסטרופיטים בתגובה לזיהום או לפגיעה.

איור 1

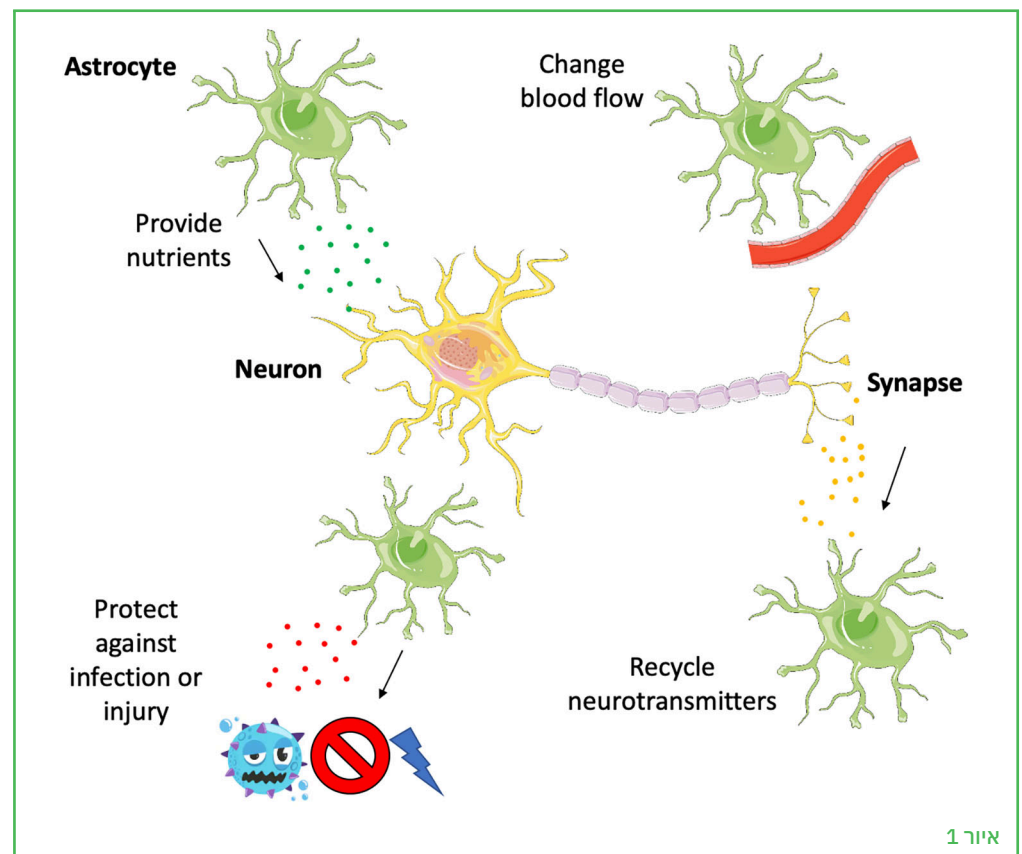
הדרכים שבהן אסטרופיטים תומכים בנירונים. אסטרופיטים תומכים בנירונים בכמה דרכים. הם מוודאים שנירונים מוזנים כראוי על ידי כך שהם מספקים להם חומרי מזון ושולטים בזרימת הדם; הם מנקים אחרי נירונים על ידי מקזור של מוליכים עצביים והם מגינים על נירונים מנזק באמצעות שחרור של ציטוקינים מסוימים במטרה להפעיל תגובה חיסונית, להפסיק דלקת, או להגן על נירונים מפני פגיעה.

ממה שמשתבש במחלות מוח ניווניות כמו אלצהיימר, פרקינסון ומחלות נירון מוטורי [1]. מחקר המגלה כיצד אסטרופיטים פועלים ומה מתרחש כשהם משתבשים במחלה, הוא בעל חשיבות רבה לגילוי טיפולים חדשים למחלות מוח ניווניות.

לאסטרופיטים יש כמה תפקידים חשובים ביותר במוח, שמסייעים לוודא שהנירונים יישארו בחיים ויִתְקַשְרוּ זה עם זה באופן הנכון (איור 1). אסטרופיטים פועלים כמו סוג של מכונת חטיפים אוטומטית עבור נירונים – הם משחררים מולקולות שנירונים משתמשים בהן כדי להפיק אנרגיה, כך שיוכלו להמשיך לעבוד כשורה. כמו כן אסטרופיטים מווסתים את האופן שבו נירונים מקבלים את חומרי המזון שלהם על ידי אינטראקציה עם כלי דם, המאפשרת שליטה בזרימת הדם לאזורים מסוימים במוח.

אסטרופיטים גם ממלאים תפקיד חשוב בסינפסות – הצמתים שבין נירונים, המשמשים עבור הנירונים כדי לתקשר זה עם זה. נירון בצד אחד של הסינפסה ישלח הודעה לצד השני של הסינפסה אל נירון אחר, בצורה של אות כימי שנקרא **מוליך עצבי**. אחרי שהמוליך העצבי שוחרר בסינפסה וההודעה התקבלה על ידי נירון אחר, אסטרופיטים מסירים את המוליך העצבי וממחזרים אותו כך שיוכל לשמש פעם נוספת.

כאשר מתרחשת פגיעה או דלקת במוח, אסטרופיטים מגיבים על ידי שחרור קט מיוחד של כימיקלים שנקרא **ציטוקינים**. על ידי כך, אסטרופיטים מכוונים את התגובה החיסונית לאזור הפגוע במוח, מגבילים את היקף הנזק ומגינים על נירונים באמצעות שחרור מולקולות נוספות שמסייעות להם לשרוד.



כיום ידוע שרבים מהתפקידים שאסטרופיטים מבצעים במטרה לשמור על הנוירונים בריאים, משתבשים במחלות מוח ניווניות. מדענים מצאו שבמחלות מסוימות אסטרופיטים לא מספקים תמיכה תזונתית בצורה טובה כפי שהם מספקים במוחות שאינם חולים. אסטרופיטים חולים גם לא ממחזרים היטב מוליכים עצביים, והם עשויים לשחרר ציטוקינים מסוימים שמזיקים לנוירונים, במקום להגן עליהם.

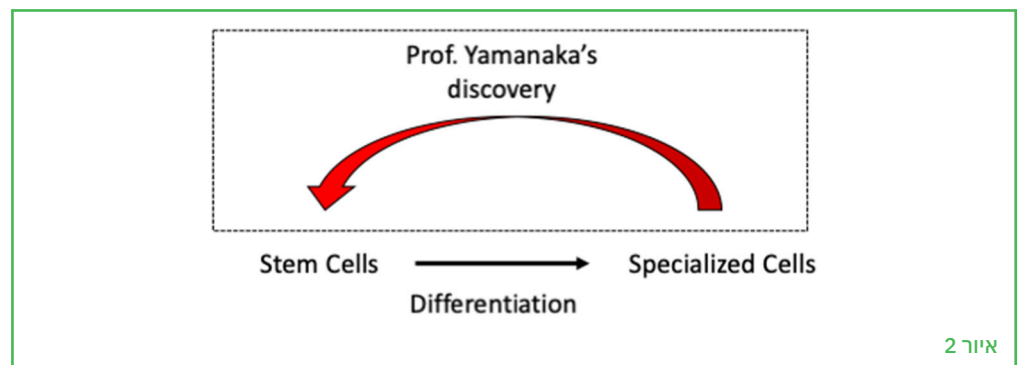
מאחר שאסטרופיטים ממוקמים במוח, קשה מאוד לחקור אותם. אנחנו לא יכולים פשוט לקחת פיסת מוח מאדם, מאחר שזה יגרום לאדם נזק תמידי. בעבר, מדענים חקרו אסטרופיטים שאותם נטלו מחיות כמו תולעים, דגים, או עכברים. אולם אסטרופיטים אנושיים נחשבים מורכבים הרבה יותר מאסטרופיטים של חיות. אנו יודעים שחקירת אסטרופיטים אנושיים חשובה, אך כיצד ניתן לעשות זאת?

שימוש בתאי גזע לייצור אסטרופיטים

לאחרונה, התפתחויות בטכנולוגיית **תאי גזע** אפשרו ליצור אסטרופיטים אנושיים בצלחת במעבדה, באופן המאפשר לחקור אותם בקלות. אך מהם למעשה תאי גזע?

כל אדם מתחיל את חייו בתור תא אחד, שמכיל חומר גנטי משני ההורים. התא הזה גדל ואז מתפצל לחצי ויוצר שני תאים, שני התאים האלה גדלים ואז מתחלקים כדי להפוך לארבעה תאים. התהליך הזה ממשיך עוד ועוד, עד שבסוף נוצר אדם שמורכב מיותר מ-30 מיליארד (30,000,000,000,000) תאים! עם הזמן, במסגרת תהליך שנקרא **דיפרנציאציה**, מרבית התאים נעשים מתמחים בהתאם לעבודה שהם צריכים לבצע בגוף (נוירונים, אסטרופיטים, תאי לב, תאי כבד וכו'). מעט תאים נותרים מסוגלים להמשיך להתחלק כדי ליצור תאים חדשים שיכולים לעבור דיפרנציאציה לתאים מתמחים. התאים האלה נקראים תאי גזע, מאחר שהם יכולים ליצור עוד מעצמם – לחדש את עצמם, ויש להם יכולת לעשות דיפרנציאציה לסוגי תאים אחרים [2, 3].

בשנת 2006, מדען יפני בשם Shinya Yamanaka (שינאיא ימנקה) גילה דרך להפוך תאים שנעשו למתמחים, *חזרה* לתאי גזע. סוג תאי הגזע האלה נקרא **תאי גזע פלורופוטנטיים מושרים** (iPSCs; איור 2). הם נקראים כך מאחר שהם הותמרו (הושרו) במטרה להפוך לתאי גזע, והם מסוגלים להפוך לכל תא מתמחה בגוף (פלורופוטנט). במשך זמן רב לפני



איור 2

תא גזע (Stem Cell)

תא שיש לו יכולת לשכפל את עצמו ולהתמייין לסוגי תאים מתמחים שונים.

דיפרנציאציה (Differentiation)

תהליך שבו תאים נעשים מתמחים.

תאי גזע פלורופוטנטיים מושרים (iPSCs - Induced Pluripotent Stem Cells)

תאי גזע שהותמרו מתאים מתמחים חזרה לתאי גזע.

איור 2

התגלית של פרופסור ימנקה. פרופסור שינאיא ימנקה זכה בפרס נובל בשנת 2012 עבור עבודתו על iPSCs. הוא מצא דרך להפוך תאים מתמחים חזרה לתאי גזע כך שיוכלו להפוך לאחר מכן לכל סוג תא. זה הקל מאוד על חקירת נוירונים אנושיים ואסטרופיטים, מאחר שניתן לגדל את התאים האלה מ-iPSCs.

עבודתו של ימנקה, אנשים לא האמינו שההישג הזה אפשרי – הפיכת תאים מתמחים חזרה לתאי גזע היא קצת כמו להחזיר לאחור את הזמן! עבור התגלית המדהימה הזו, פרופסור ימנקה קיבל פרס נובל בשנת 2012.

אפשר לדמות את iPSCs לתלמידים – יש להם פוטנציאל להיות כל מה שהם רוצים להיות כשיגדלו, הם פשוט צריכים את ההדרכה הנכונה בזמן הנכון במהלך לימודיהם. מדענים זיהו את ה"הדרכה" הנכונה שנדרשת כדי להפוך iPSCs לאסטרוציטים – אנו יכולים להוסיף כימיקלים לנוזל שבו אנו שומרים את התאים בזמן הנכון בתהליך הדיפרנציאציה כדי "לשכנע" את ה-iPSCs להפוך לאסטרוציטים. ראשית, iPSCs מונחים להפוך לסוג התאים שירכיבו את מערכת העצבים (איור 3). כאשר הם נהפכים לתאים שיכולים להפוך לנוירונים, שנקראים תאי אב עצביים (neural progenitor), גורמים להם להפוך במקום זאת לאסטרוציטים, על ידי גידולם לזמן ארוך יותר והוספת סט שונה של כימיקלים [4].

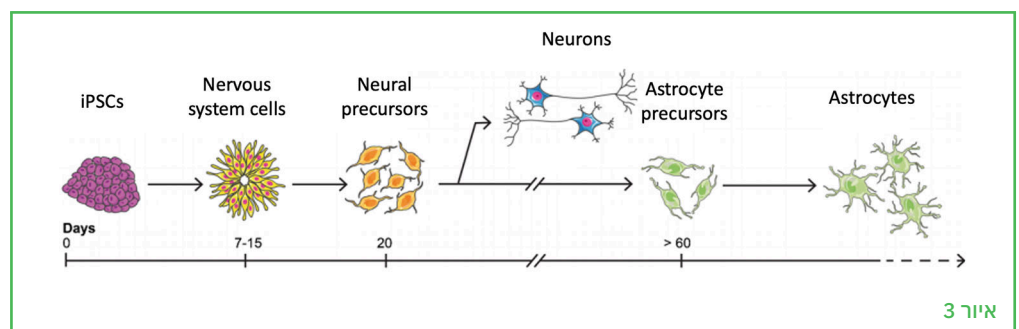
חשוב לציין כי iPSCs יכולים להיות מופקים מאנשים עם מחלות שונות, על ידי נטילת דגימת עור קטנה. באמצעות שימוש בתגלית של פרופסור ימנקה, ניתן להכניס את תאי העור האלה לצלחת מעבדה ולהפוך אותם ל-iPSCs. ה-iPSCs יכולים אחרי כן לעבור דיפרנציאציה לאסטרוציטים באופן שתיארנו. כיום, אסטרוציטים מ-iPSCs נמצאים בשימוש במעבדות בכל רחבי העולם במטרה לחקור את מחלות האלצהיימר והפרקינסון, וכן את מחלות הנירון המוטורי [5].

מסקנות

אסטרוציט הוא סוג של תא מוח שחשוב מאוד לשמירה על ניורונים בריאים על ידי אספקת חומרי מזון ושליטה על זרימת דם, מְחַזְר מוליכים עצביים ותגובה לדלקת או לפגיעה. אסטרוציטים שאינם תקינים ידועים כתורמים למחלות מוח ניווניות לרבות אלצהיימר, פרקינסון ומחלות נירון מוטורי. מדענים גילו דרכים לגידול אסטרוציטים בצלחת מעבדה באמצעות iPSCs שנוצרו מדגימות עור שנלקחו ממטופלים עם המחלות האלה, מה שמאפשר להם להבין טוב יותר כיצד אסטרוציטים משתבשים. על ידי גילוי מה מתרחש בתוך אסטרוציטים במהלך מחלה, מדענים יכולים להשתמש בידע הזה כדי לפתח תרופות שמנסות למנוע או לעצור את התפתחותה של מחלה.

איור 3

הפיכת iPSCs לאסטרוציטים. ניתן להפוך iPSCs לאסטרוציטים בצלחת מעבדה, בתהליך שאורך יותר מ-60 ימים. ראשית, צריך להנחות את ה-iPSCs להפוך לתאי אב עצביים. לאחר מכן, מוספים כימיקלים נוספים שמגרים את תאי האב העצביים להפוך לאסטרוציטים.



איור 3

תודות

איורים 1, 3 עוצבו באמצעות תבניות מ-Servier medical Art (https://smart.servier.com/).

מקורות

1. Berman, T., and Bayati, A. 2018. What are neurodegenerative diseases and how do they affect the brain? *Front. Young Minds* 6:70. doi: 10.3389/frym.2018.00070
2. Luk, F., Eggenhofer, E., Dahlke, M., and Hoogduijn, M. 2017. The use of stem cells for treatment of diseases. *Front. Young Minds*. 5:9. doi: 10.3389/frym.2017.00009
3. Ahuja, C. S., Khazaei, M., Chan, P., O'Higgins, M., and Fehlings, M. G. 2018. Making neurons from human stem cells. *Front. Young Minds* 6:27. doi: 10.3389/frym.2018.00027
4. Tyzack, G., Lakatos, A., and Patani, R. 2016. Human stem cell-derived astrocytes: specification and relevance for neurological disorders. *Curr. Stem Cell Rep.* 2:236–47. doi: 10.1007/s40778-016-0049-1
5. Hall, C., Yao, Z., Choi, M., Tyzack, G. E., Serio, A., Luisier, R., et al. 2017. Progressive motor neuron pathology and the role of astrocytes in a human stem cell model of VCP-related ALS. *Cell Rep.* 19:1739–49. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.024

פורסם אונליין: 30 בנובמבר 2022

נערך על ידי: Nico Sollmann

מנחים מדעיים: Aikaterini Dounavi and Sok King Ong

ציטוט: Clarke B, Devine H, Neeves J and Patani R (2022) הבנת אסטרופציטים אנושיים: הכוכבים הפחות מוכרים של המוח. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.543855-he

תורגם והותאם מ: Clarke B, Devine H, Neeves J and Patani R (2020) Understanding Human Astrocytes: The Neglected Stars of the Brain. *Front. Young Minds* 8:543855. doi: 10.3389/frym.2020.543855

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

COPYRIGHT © 2020 © Clarke, Devine, Neeves and Patani. 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 למחבר(ים) המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה. השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרות צעירות

LIJIA, גיל: 13

Lijia היא קוראת נלהבת. מאז שהייתה קטנה קראה באופן עצמאי את מרבית הספרים שמצאה בספרייה או בבית, כולל נובלות עבות. היא סקרנית לגבי החיים והאופן שבו בני אדם מתפקדים. כיום היא לומדת בכיתה ח בבית ספר בינלאומי בדרום-מזרח אסיה.

MARILIA, גיל: 13

היא, קוראים לי Marilia. אני בת 13 ואוהבת החלקה על קרח, התעמלות אומנותית ולשחק כדורגל. יש לי כלבה קטנה שאני אוהבת! יום אחד ארצה לטייל לאוסטרליה ולראות קואלות. אני נהנית להיות עם חבריי, ללכת לשחות איתם או לצפות איתם בסרט.

הכותבים

BENJAMIN CLARKE

Ben הוא חוקר פוסט-דוקטורנט במעבדת Patani שמתעניין באסטרופיזיקאים ובתפקידם במחלות מוח ניווניות. הוא קיבל את הדוקטורט שלו בשנת 2019 מהמכון לנוירולוגיה בקולג' האוניברסיטאי של לונדון.
*benjamin.clarke.15@ucl.ac.uk; ben.clarke@crick.ac.uk

HELEN DEVINE

Helen היא רופאה נוירולוגית, שכיום עושה דוקטורט במדעי המוח במכון UCL לנוירולוגיה ובמכון פרנסיס קריק. היא משתמשת בתאי גזע פלורופוטנטים מושרים כדי לחקור מחלת מוח ניוונית שנקראת מחלת קנדי.

JACOB NEEVES

Jacob הוא וטרינר מוסמך שעושה דוקטורט במדעי המוח במכון UCL לנוירולוגיה ובמכון פרנסיס קריק. המחקר שלו משתמש בתאי גזע פלורופוטנטים מושרים במטרה למדל ולבחון מחלות מוח ניווניות בבני אדם.

RICKIE PATANI

פרופסור Rickie Patani הוא מדען רופא עם יותר מעשור של ניסיון ישיר בעבודה עם מודלים של תאי גזע פלורופוטנטים בניוון עצבי.

מוזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس
Bloomfield Science Museum Jerusalem



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK