



# השפעת הגן Nox2 על מחלת הקוליטיס הכיבית

## רקע

### מחלת הקוליטיס הכיבית

מחלת הקוליטיס הכיבית (UC) היא סוג נפוץ של מחלה אוטואימונית בה תאי מערכת החיסון פוגעים במעי הגס ומובילים להתפתחות דלקת כרונית. המחלה מתבטאת בדלקת ובפצעים ברקמת המעי.

### הגן Nox2

הגן Nox2 שייך למשפחת הגנים NADPH oxidase. האנזים Nox2 מקודד לתת יחידה באנזים פעילים. חוסר בתת היחידה הנקראת gp91phox מוביל להשבתת האנזים. אנזים זה מבוטא על גבי הממברנה החיצונית של תאי מערכת חיסון שונים, ובעיקר חשובים לאוכלוסיית הנויטרופילים.

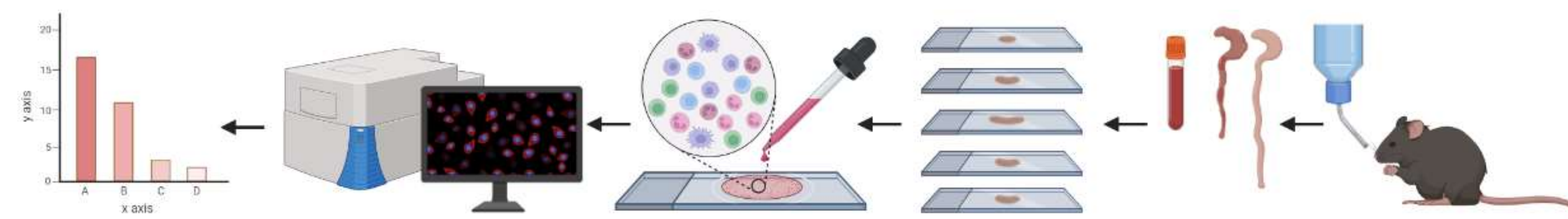
### מולקולות ROS

צורני חמצן פעילים הנקראים מולקולות ROS. אלו מולקולות איתות רעילות הכוללות בין השאר מי חמצן ( $H_2O_2$ ) והידרוקסיד ( $OH\cdot$ ). מולקולות ה-ROS מוכרות בעיקר על ידי ההשפעות השליליות שלהן כמו גרימת נזק ל-DNA וחמצון חלבונים המוביל לשינוי תפקידם. עם זאת, התפקיד העיקרי של מולקולות ROS הוא בהריגה של פתוגנים. מלבד זאת, לאחרונה נמצא כי קיים קשר בין מולקולות ROS לבין התפתחות מחלות מעי דלקתיות.

### מטרת המחקר

מטרת המחקר הייתה לאפיין את השפעת הגן Nox2 על אוכלוסיות התאים המגיעות לאזור הדלקתי במחלת הקוליטיס הכיבית.

## מהלך המחקר



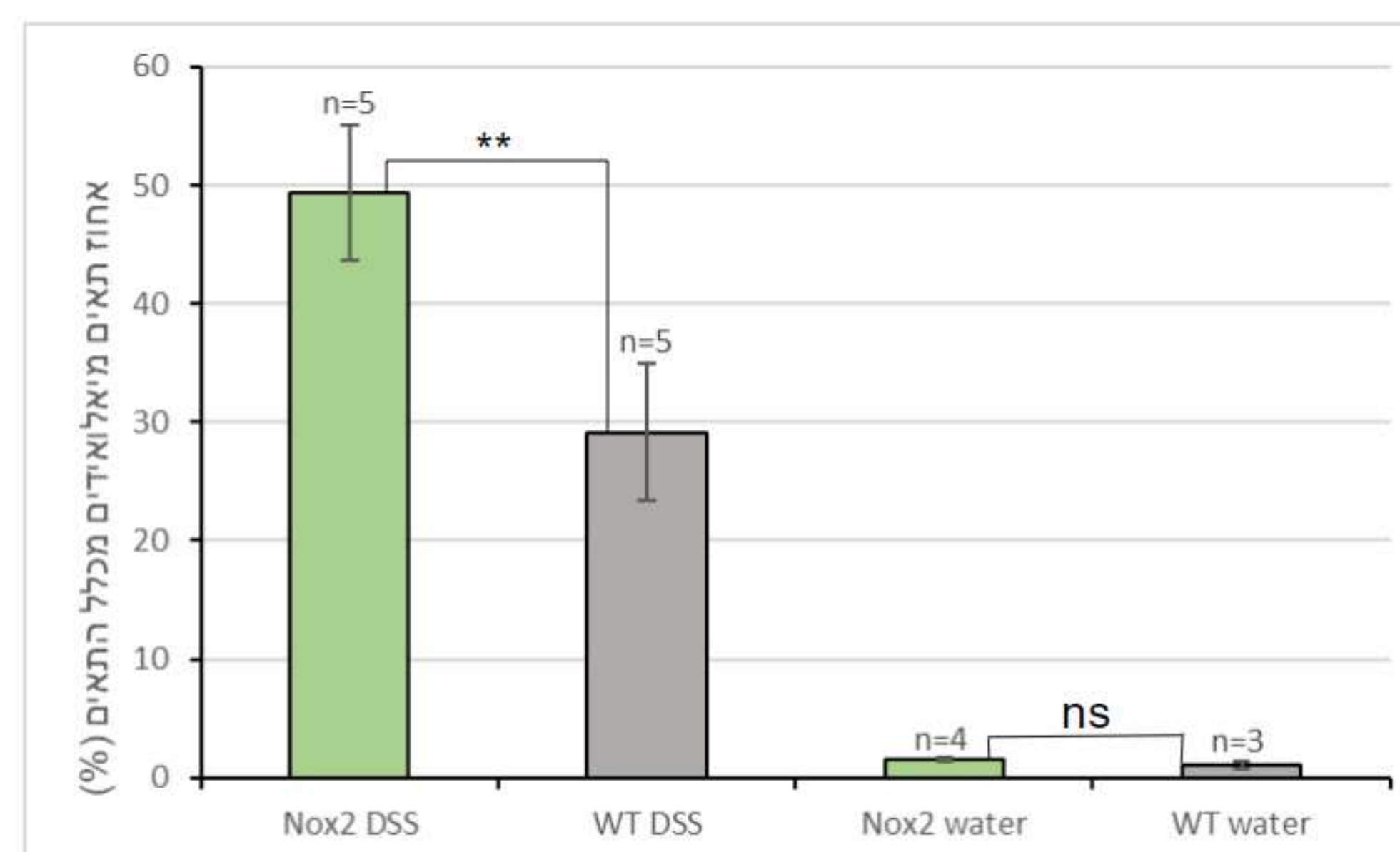
איור 1: תיאור תהליך המחקר (מימין לשמאל). המחקר נערך על שתי קבוצות עכברים, קבוצה מהונדסת ללא הגן Nox2 (knockout) וזן הבר (WT). מחצית מהעכברים בכל קבוצה קיבלו טיפול ב-DSS, חומר שגורם ל-UC. בתום הטיפול המעי הוצא. נערכו צביעות אימונוהיסטוכימיות ו-FACS על מנת לאפיין את אוכלוסיות תאי מערכת החיסון.

## תוצאות

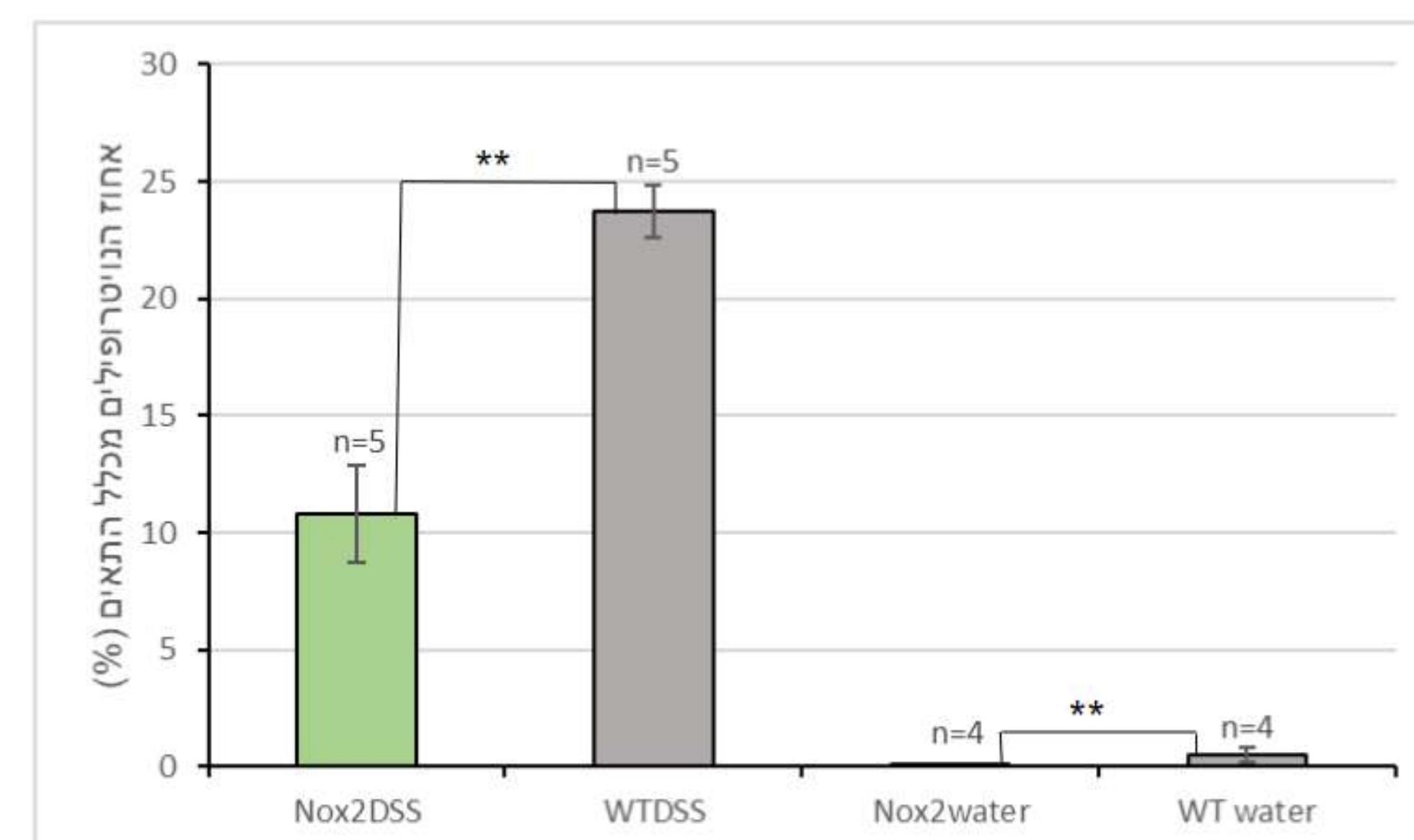
נראה כי בהיעדר הגן Nox2 הרקמה נפגעת בצורה חמורה יותר (איור 1).

אחוז התאים החיסוניים המגיעים לאזור הדלקתי בהיעדר Nox2 גבוה יותר. אחוז התאים המיאלואידיים גבוה באופן מובהק בקבוצת ה-KO לעומת ה-WT וכמו כן בהשוואה בין החולים ב-UC לביקורת (גרף 1).

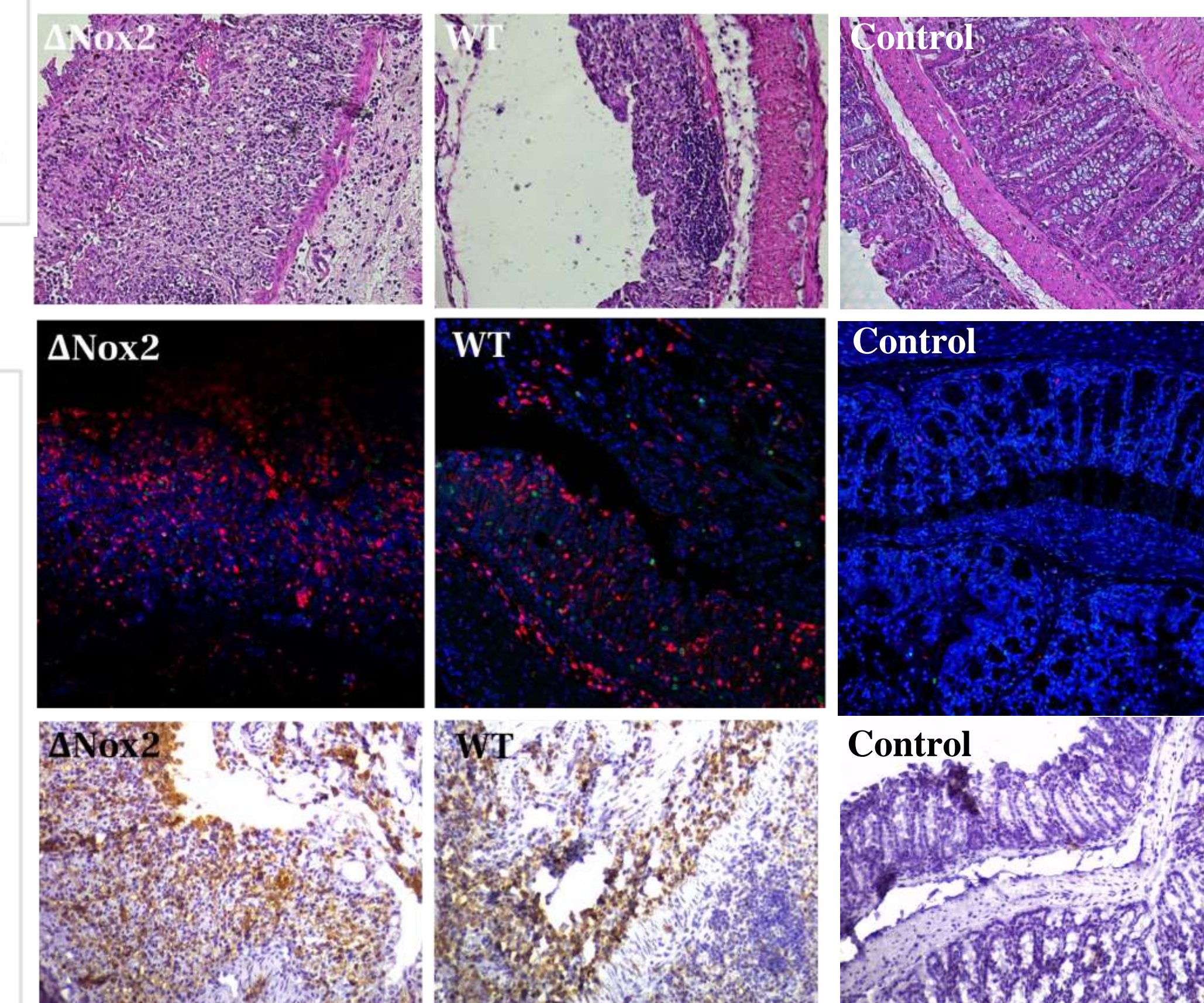
בעכברי KO נצפו פחות נויטרופילים ברקמת המעי לעומת עכברי ה-WT (גרף 2).



גרף 1: אחוז התאים המיאלואידיים הנמצאים ברקמת המעי מתוך כלל התאים. ירוק- עכברי KO, אפור- עכברי WT



גרף 2: אחוז אוכלוסיית התאים הנויטרופילים – תת אוכלוסייה מיאלואידיית, הנמצאים ברקמת המעי מתוך כלל התאים. ירוק- עכברי KO, אפור- עכברי WT  $p < 0.005$



איור 2: נוכחות תאים מיאלואידיים ברקמת המעי מימין לשמאל: קבוצת הביקורת הבריאה – WT שטופל במים, טיפול ה-WT החולה ב-UC והקבוצה המהונדסת החולה ב-UC. מלמעלה למטה: צביעת H&E, צביעה אימונופלוורסנטית (כחול – כלל התאים, אדום – תאים מיאלואידיים) וצביעה אימונוהיסטוכימית (סגול – כלל התאים, חום – תאים מיאלואידיים).

## מסקנות

במחקר זה נמצא כי אכן קיים קשר בין הגן Nox2 לבין התאים החיסוניים המגיעים לאזור הדלקתי.

- **במצב תקין:** ממצאי המחקר עבור שתי הקבוצות שטופלו במים מראות כי בעכברים בריאים אין לחוסר בגן השפעה על מבנה המעי.
- **חומרת המחלה:** מתוך המחקר עולה כי במצב חסר בגן Nox2 קיים חוסר במולקולות ROS, מחלת הקוליטיס הכיבית תתבטא בצורה חריפה יותר ובכך תתפתח דלקת חמורה יותר במעי.
- **הנויטרופילים:** בעכברי KO גוייסו פחות נויטרופילים למעי חולה מאשר בעכברי WT חולים. למולקולות ROS תפקיד חשוב בגיוס נויטרופילים למקום הפגיעה והחוסר ב-ROS מוביל לכך שהנויטרופילים פחות יעילים בטיפול במחלה.
- **השורה המיאלואידיית:** שאר אוכלוסיות התאים המיאלואידיים, כמו המקרופאגים, מפצים על החוסר בנויטרופילים.

## חדשנות וחשיבות המחקר

מחקר זה הוא הראשון שמצביע על קשר בין הגן Nox2 לבין גיוס של אוכלוסיות שונות לאזור הדלקתי במחלת הקוליטיס הכיבית. נראה כי בשונה מהמצפוי, חוסר במולקולות ROS, אשר ידועות ביכולתן לפגוע ב-DNA ובחלבונים, מוביל להתפתחות של דלקת חמורה יותר.

ממצאי המחקר פותחים דרך הסתכלות חדשנית על המחלה ודרכי הטיפול בה, ובמחלות מעי דלקתיות באופן כללי. איכות החיים של החולים במחלת הקוליטיס הכיבית נמוכה באופן משמעותי משל אנשים בריאים. כיום, לא קיים בשוק טיפול יעיל נגד מחלת הקוליטיס הכיבית, וחולים רבים נאלצים לעבור כריתה חלקית של המעי אשר לא תמיד עוזרת. לכן יש חשיבות רבה במציאת דרך טיפול חדשה ויעילה.

ההבנה כי קיים צורך בגוף לאיזון מסוים של מולקולות ROS עלול לסלול את הדרך למציאת טיפול חדש. נוסף על כן, ההבנה של אילו תאים חיסוניים נמצאים במחלת הקוליטיס הכיבית באופן כללי ועל אילו תאים חיסוניים משפיע הגן Nox2, חשיבות רבה בהבנת המחלה ובאיתור טיפול יעיל וממוקד.

### מתחרים

כינרת דן

### ביה"ס

התיכון הישראלי למדעים

ואומנויות – יאס"א, ירושלים

### מורה מלווה

ד"ר ישראל רפפורט

### מנחה

מר דן ביז'אווי,

פרופ' צביקה גרנות,

האוניברסיטה העברית בירושלים

### הנחיה מטעם התחרות

ד"ר אילנה כספי

