

יכולת השליטה על ייצור כלי דם בשירות הרפואה



מאת פרופ' אלי קשת



איור 1. המערכת הקרדיוסקולרית על פי לאונרדו דה וינצ'י לאונרדו דימה כי כשם שהעץ צומח מהנבט (בצדו השמאלי של התרשים השמאלי) כך צומחים כלי הדם מהלב (בצד הימני של התרשים השמאלי).

הלב ומערכת כלי הדם עוררו את סקרנותם של אנשי חקר מאז ומתמיד. הראשון להבין כי הלב וכלי הדם הם יחידה תפקודית אחת (הידועה כיום כמערכת הקרדיו-וסקולרית) ואף לספק תיאור אנטומי מדויק שלה היה לאונרדו דה וינצ'י (1519–1452). לאונרדו ראה קווי דמיון רבים בין המערכת הקרדיו-וסקולרית ובין מבנהו של עץ ודימה כי כשם שמקורם של שורשי העץ ונופו הוא הנבט, כך מקורם של כלי הדם הוא הלב וכולם נובטים ממנו (איור 1). מובן שתיאור זה של אופן בריאתם של כלי הדם אינו נכון, אם כי עדיין רווח היום השימוש בביטוי "העץ הווסקולרי" לתיאור ההיררכיה המובנית של הרשת שבה מתוך הגזע (אבי העורקים) יוצאים הענפים הראשיים (העורקים), המתפצלים לענפים משניים (עורקיקים) ועד לענפים הזעירים ביותר (נימי הדם).

המפוזרים ברקמה ושנועדו להתמייין בהמשך לתאי אנדותל (תאי אנדותל הם התאים היוצרים את השכבה הפנימית של כל כלי הדם), זורמים בנתיבים קבועים מראש ומתלכדים ליצירת מבנים צינוריים.

כיצד אפוא נוצרים כלי הדם? קיימת "תכנית אב" ליצירת כלי הדם הראשוניים עוד בשלבים מוקדמים ביותר של ההתפתחות העוברית. בתהליך מורכב זה, הקרוי vasculogenesis, תאי אב ספציפיים,



עובדה זו מחייבת סלילתה של רשת קפילרית צפופה ביותר. על הכמות הכוללת של כלי דם הנדרשת לשם כך יעיד החישוב שלפיו לו היינו מחברים את כל כלי דם שבגופנו קצה-אל-קצה, היינו מגיעים לאורך כולל של אלפי קילומטרים (!)

היכולת ליצור כלי דם חדשים אינה אוחלת עם סיום ההתפתחות העוברית ואף לא עם השלמת הגדילה, אלא נשמרת לאורך כל חיינו הבוגרים. מופלא הוא שיכולת זו באה לידי ביטוי רק כשמתעורר הצורך בכלי דם נוספים. בדומה למערכות איבר אחרות, גם כלי דם עוברים תהליך טבעי של בלאי, והם גם עלולים להינזק בפציעה. נדרש אפוא שימורו של מנגנון יעיל לתיקונם של כלי דם שניזוקו. על מנת להבין כיצד מופעלים מנגנוני המשוב שבהם אבדן תפקודי של כלי דם משרה יצירתם של כלי דם חלופיים, ◀

השאלה כיצד פועלת תכנית אב זו, ובמיוחד כיצד נקבעות התבניות המרחביות ההדירות והמדויקות כל כך של הרשת הסופית, היא עדיין בגדר תעלומה. משמושם תהליך יצירתן של תבניות הבסיס, בריאתם של כלי דם נוספים יוצאת אל הפועל במנגנון שונה בתכלית, הקרוי אנגיוגנזה (angio-genesis). בתהליך זה כלי דם חדשים מתווספים בתהליך הנצה מכלי דם קיימים, ומהם מנצים ענפים נוספים, וחוזר חלילה. התהליך מסתיים רק לאחר שנפרסה רשת ענפה של נימי דם, שדרכם מועברים לרקמה חמצן, חומרי הזנה ומולקולות רבות נוספות הדרושות לתקשורת בין איברי הגוף השונים. מאחר שפיזור החמצן בתהליך פעפוע (דיפוזיה) יעיל רק בטווח שאינו גדול מעשירית המילימטר, אסור שהמרחק המרבי שבין התא לבין נימת הדם הקרובה המזינה אותו יהיה גדול מעשירית המילימטר.

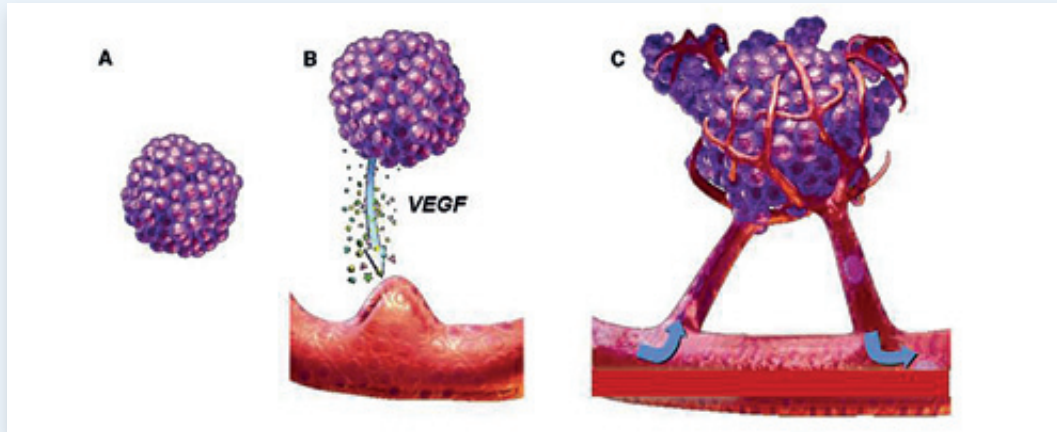
להגברה מקומית של הספקתו? על פי ההיגיון הפשוט כי הטריגר הוא עצם קיומו של הצורך, דהיינו ריכוז חמצן נמוך מהדרוש (היפוקסייה), גלינו כי היפוקסייה דייה להשרות ייצור ממוקד של VEGF בתאים החווים חסר חמצן, ובעקבותיו להניע את התהליך כולו. התגובה של VEGF להיפוקסייה אינה תגובת המשוב היחידה במכלול התגובות התאיות המסייעות לתא להתמודד עם מצבי חסר בחמצן.

תגובות חשובות אחרות הן התאמת המטבוליזם התאי למצב זה בתוך כדי עידוד מסלולים הדורשים מידה פחותה של חמצן (דוגמת גליקוליזה) על חשבון מסלולים הדורשים חמצן רב (למשל, הפקת אנרגיה בתהליכי חמצון במיטוכונדריה). לימים נמצא כי המשותף לרובן של תגובות אלה הוא תזמורן על ידי פקטור שיעתוק יחיד הידוע בשם HIF1 (Hypoxia Inducible Factor 1), אשר VEGF הוא אחד מגני המטרה הרבים שלו. מאחר שיצירת כלי דם חדשים אורכת כמה ימים, ובמצבים מסוימים נדרש פתרון מהיר למניעת נזק בלתי הפיך לתאים החווים מצוקה חמצנית, לא ייפלא כי קיימים גני מטרה נוספים של HIF1, הפועלים ישירות על כלי הדם להגברת הספיקה. התגובה המהירה ביותר היא הרחבה מידית שלי כלי הדם באמצעות הרפיית תאי השריר העוטפים את רובד האנדותרל (תגובה הידועה כ־vasodilatation).

גם כאן היוזם הוא HIF1, וגני המטרה שלו הם האחראים ליצירת אנזימים, יוצרי הגזים CO ו־NO, הגורמים להרחבה מידית של כלי הדם ולהגברת הספיקה. תגובה נוספת היא עלייה ביכולת ההובלה של חמצן באמצעות הגברת הייצור של כדוריות הדם האדומות הקושרות אותו, דרך הגברת הייצור של ההורמון האחראי לייצורן – אריתרופואיטין – שגם הוא גן מטרה של HIF1 (על יעילותו של אריתרופואיטין מעידה עובדת היותו חומר אסור בספורטאים נוטלים לשיפור ביצועיהם, ושבעטיו

◀ עלינו להכיר תחילה את הפקטור(ים) האנגיוגני(ים) ואת אופני פעילותו(ם). מעקב אחר הנצתם של כלי דם חדשים בזמן אמת באמצעות שיטות הדמיה מתקדמות מלמד כי התהליך אינו אקראי אלא מופנה לכיוון הרקמה הזקוקה לתגבור וסקולרי, מה שמרמז כי היא מקור נביעת הפקטור היוזם צמיחת כלי דם לעברה, וכי מפל ריכוזי הנבנה ברקמה מתווה את כיוון הצמיחה לעבר רקמת המטרה. ידועים כמה פקטורים חלבוניים שלהם פעילות אנגיוגנית, אך ללא ספק החשוב שבהם ומי שיוזם את יצירתם של רוב כלי הדם בעובר ובבוגר הוא הפקטור החלבוני הידוע בשם VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), אשר התגלה ושובט לראשונה לפני יותר משני עשורים. VEGF, ובמיוחד תצורתו הבנויה מרצף של 165 חומצות אמיניות, מופרש מהתא ומזוהה על ידי קולטנים ספציפיים המוצגים על פני השטח של תאי האנדותרל שבכלי הדם הסמוכים, ובתגובה האותות המועברים אל פנים התא "מעוררים" תאי אנדותרל רדומים המתרבים נמרצות, ובשילוב פעולות נוספות שמגייס VEGF, מביאים להנצה מוכוונת מרחבית של כלי דם חדשים.

רשת כלי הדם שבגופנו, שלא כצנרת הביתית הקשיחה, היא גמישה ודינמית ביותר ובעלת יכולת מופלאה להתאים את עצמה לנסיבות משתנות ולהתכוונן לשינויים בהיצע חמצן ובביקוש לו. ירידה בהיצע החמצן עלולה להיגרם לא רק מבלאי טבעי של הצנרת או מפציעה אלא גם, ובעיקר, מהתפתחות הדרגתית של טרשת עורקים – תהליך פתולוגי שבו נוצרים מרבצים שומניים בדופן כלי הדם החוסמים בהדרגה את מעבר הדם בכלי הדם. עלייה בביקוש לחמצן יכולה להיווצר מהעצמתם של תהליכים פיזיולוגיים טבעיים צורכי־חמצן. דוגמאות לדרישה מוגברת לחמצן הן במסת השריר בעקבות פעילות אירובית נמרצת ואפילו פעילות עצבית אינטנסיבית, הידועה כ"זוללת" חמצן במיוחד. כיצד חשה הרקמה בקיומו של צורך בחמצן ופועלת



איור 2. התלות באנגיוגנזה של הגידול הסרטני

- A. כאשר הגידול קטן דיו, מספיק החמצן המגיע אליו בפעפוע מכלי דם שבקרבתו.
 B. עם העלייה במסה חווים תאי הגידול היפוקסייה, ובתגובה מפרישים את הפקטור האנגיוגני VEGF, המביא לידי הנצת כלי דם חדשים לעברו.
 C. הגידול מגייס רשת ענפה של כלי דם עם עורק הזנה ראשי ווריד מאסף (שעלולות להישלח דרכו גם גרורות).

נסקור תחילה את המקרה של דיכוי גורף של יצירת כלי דם שכבר מיושם בקליניקה האונקולוגית, הגם שלפי שעה בהצלחה חלקית בלבד. תרפיה אנטי־אנגיוגנית לסרטן מבוססת על הנחת מוצא פשוטה: על הגידול הסרטני, בדומה לכל "איבר" מתפתח אחר, לרכוש לעצמו רשת כלי דם שתספק את הדרישה הגוברת להזנה ולחמצן. זהו העיקרון של "תלות הגידול באנגיוגנזה", שהגה לראשונה החוקר האמריקאי Judah Folkman, ובמשתמע, הרעיון שיהיה ניתן "להרעיב" את הגידול למוות בעיכוב יכולתו לעורר צמיחת כלי דם לעברו (איור 2). תחילה סברו כי הגידול הסרטני רוכש את יכולתו לעורר תגובה אנגיוגנית משינוי גנטי ספציפי הכלול במכלול השינויים הגנטיים התדירים שבבסיס ההתמרה הסרטנית, אירוע משוער שלתיאורו אף נטבע המונח "המתג האנגיוגני". אולם משהתברר כי היכולת לעורר תגובה אנגיוגנית אינה מצריכה מוטציה כלשהי, והיא יכולת מובנית שתתגלם מאליה כל אימת שתאי הגידול יחוו היפוקסייה ובתגובה יפרישו VEGF, נבחר VEGF כמטרה המועדפת ◀

נשללו בין השאר תארוי של רוכב האופניים המהולל ארמסטרונג). ולבסוף, הפתרון ארוך הטווח לשיפור הספיקה הוא הוספת כלי דם בהשראת VEGF. באנלוגיה ניתן לדמות תגובות אלה לדרכים השונות לשיפור זרימת כלי רכב במערכת תעבורה: הרחבת כבישים קיימים, תגבור מערך האוטובוסים להסעת המונים, ולבסוף סלילת כבישים מהירים ומעקפים.

מניע חשוב לחקר יצירתם של כלי דם, מלבד הסקרנות הטבעית הקשורה בפיענוחם של סודות טבע, הוא התקווה שמרגע שנרכשו תובנות מספיקות על התהליך, יהיה ניתן לרתום אותן למטרות רפואיות. כלומר: מחד לעודד צמיחה מבוקרת של כלי דם במחלות המתאפיינות בתת־ספיקה, בראש ובראשונה במחלת לב איסכמית, ומאידך לדכא יצירת כלי דם במחלות שבבסיסן צמיחה עודפת ולא תקינה של כלי דם, דוגמת זו המלווה כמה מחלות רשתית מעוררות, או בנסיבות שבהן תימצא תועלת רפואית בדיכוי גורף של יצירת כלי דם, דוגמת זו המתקיימת בגידולים סרטניים.

הרווחת בקרב הקהילה המחקרית כיום היא כי קיים פוטנציאל רב לשיפור ניכר ביעילותה של תרפיה אנטי-אנגיוגנית בסרטן לעומת זו הנקוטה כיום.

תחום רפואי אחר שבו תרפיה אנטי-אנגיוגנית המבוססת על נטרולו של VEGF נחלה הצלחה שניתן להגדירה "לא פחות ממסחררת", הוא בתחום מחלות רשתית העין, ובמיוחד בזו הקשורה בהתנוונות המקולה (האזור במרכז הרשתית שבו הריכוז הגבוה ביותר של פוטורצפטורים האחראי לראייה ברזולוציה גבוהה), הפוגעת בגיל המבוגר (Age-related Macular Degeneration – AMD). הגם שהגורם הראשוני להתנוונות המקולה אינו קשור לכלי הדם, בשלביה המאוחרים יותר עוברת המחלה לרוב לצורתה ה"רטובה" (wet AMD), המאופיינת בצמיחה לא תקינה של כלי דם דליפים, ובעקבותיה אף לעיוורון מלא. נמצא כי גם כאן הגורם האחראי הוא VEGF, אשר מסיבות שטרם התבררו מיוצר מקומית בעודפות חריגה. הזרקה תוך-עינית של נוגדנים ל-VEGF מעכבת לחלוטין את המשך ייצורם הפתולוגי של כלי הדם, ובכך לא זו בלבד שנבלמת התדרדרות נוספת של המחלה, אלא אף נצפה שיפור ניכר בראייה. טיפול חדשני זה אינו מלווה בתופעות לוואי לא רצויות כלשהן או בהתפתחות עמידות, ונחשב לאחת ההתפתחויות החשובות ברפואת העין זה שנים רבות. גידול יתר פתולוגי של כלי דם ברשתית מאפיין מחלות עיניים מעוררות נוספות, כגון רטינופטיה על רקע סוכרתי ורטינופטיה של פגות. כעת נעשים ניסויים קליניים לבחינת הפוטנציאל הריפוי של טיפולים דומים גם במחלות אלה.

ומה באשר לאפשרות של תרפיה פרו-אנגיוגנית? שלא כתרפיה האנטי-אנגיוגנית, האפשרות לתרפיה פרו-אנגיוגנית טרם הבשילה לכלל יישום קליני. מאמצים רבים עדיין מושקעים במחקרים רבי-היקף בבעלי חיים, ובעיקר נחקרת ההיתכנות העקרונית לטפל במחלת לב איסכמית באמצעות יצירה יזומה

◀ לתרפיה אנטי-אנגיוגנית בסרטן. משהוכחה יעילותו במודל חיה קדם-קליני, אושר לשימוש קליני הטיפול בנוגדן המנטרל את פעילותו של VEGF, תחילה בגידולי המעי הגס, ובעקבות הצלחתו של טיפול זה, גם בסוגי גידולים אחרים.

חשוב לציין כי עדיין לא נמצאה הדרך לעכב ייצור כלי דם חדשים רק בגידול עצמו, והנוגדנים המוזרקים ישירות לווריד יעכבו יצירתם גם במקומות אחרים בגוף. הסלקטיביות היחסית של הטיפול מושגת בזכות העובדה כי הגידול הסרטני הוא המקום היחיד בגופנו שנוצרים ומתחדשים בו כלי דם באינטנסיביות. עובדה זו מקנה לגידול פגיעות מיוחדת מכיוון שכלי דם שכבר נוצרו אינם תלויים ב-VEGF (יוצא מכלל זה תהיה הפגיעה בשחלה וברירת הרחם בנשים בגיל הפוריות, שם נהרסים ומתחדשים כלי דם במחזוריות חודשית).

יעילותו של הטיפול האנטי-אנגיוגני עדיין מוגבלת. לדוגמה, בגידולי המעי הגס הטיפול האנטי-אנגיוגני, הניתן תמיד במשולב עם טיפול כימותרפי, מאריך את תוחלת החיים הממוצעת בחצי שנה בלבד לעומת טיפול כימותרפי יחידי. בנוסף, ובדומה לטיפול הכימותרפי, עם הזמן עלולה להתפתח עמידות. עמידות נרכשת זו אינה נובעת מביטול התלות בכלי דם אלא מרכישת יכולת ליצור כלי דם בדרכים חלופיות; הן למדנו כי VEGF הוא רק ה"יזם" של התגובה האנגיוגנית, ושהוצאתה לפועל משתתפות פעילויות מגוונות נוספות, שאפשר שהן מופעלות בדרכים אחרות זולת VEGF. קיימת אפשרות עקרונית לנטרל אותן ישירות – משל להשבתת המנוע במקום נטרולו של הנהג. משימה זאת מחייבת תובנות נוספות על אודות מנגנוני העברת האותות התוך-תאיות שבמורד הזרם המתגלם בשגשוג תאי האנדותרל. חיפוש אחר מטרות נוספות שכאלה לעיכוב התהליך הוא נושא של מחקר אינטנסיבי מתמשך בארץ ובעולם, והדעה

תרפיה פרו־אנגיוגנית עתידית במצבים שכאלה היא כי בעתיד יהיה ניתן אולי להוסיף על המעקפים הנוצרים באופן טבעי גם מעקפים בהשראה תרופתית יזומה ובכך אולי לייצר את הצורך במעקפים כירורגיים. מחקרים במודל חיה של מחלת לב איסכמית, לרבות מחקרנו על הגברת תהליך יצירת כלי דם קולטרלים עם VEGF, כבר הוכיחו את היתכנותה העקרונית של גישה זאת. עם זאת יצוין כי טרם נמצאה הדרך שבה ניתן ליזום יצירת מעקפים שיחברו במדויק בין שתי נקודות הממוקמות, בהתאמה, מעל מקום החסימה ומתחתיו. כאן באה לעזרנו העובדה כי לרשת כלי הדם יכולת התכווננות עצמית שאותה מתווים דפוסי הזרימה. כך גם אם הרשת הנבנית מתחברת לרשת הקיימת באקראי, המקטעים שבהם זרימה גבוהה יעברו תהליך האדרה, ואילו מקטעים אשר בגלל המבנה האנטומי של הרשת הזרימה דרכם זניחה, מתפוגגים (ידוע כי זרימה מתמדת היא תנאי הכרחי להישרדותם של כלי דם). תגמול הנושאים בנטל והסנקציות המופעלות נגד אלה שאינם נושאים בנטל יביאו בסוף התהליך להשתלבות פונקציונלית של הרשת הנבנית ברשת הקיימת. הצפי בקהילה המחקרית הוא כי תרפיה פרו־אנגיוגנית במחלות לב איסכמיות וכן אפשרות בניית מעקפים בכלי הדם ההיקפיים יגיעו בעתיד לכלל יישום קליני.

לסיכום

המחקר הבסיסי על תהליך יצירתם של כלי דם, זיהוי הפקטורים היוזמים את התהליך והבנת דפוסי הבקרה שלהם מאפשרים עתה לשלוט על התהליך, ובשני הכיוונים: לעכב יצירה לא רצויה של כלי דם בנסיבות שבהן יש לכך יתרון רפואי מובהק, ולחלופין ליזום יצירתם של כלי דם במקרים של תפקוד חסר וסקולרי. מקצתן של יכולות אלה כבר מיושמות בקליניקה, ואחרות עדיין מצויות בשלבים שונים של פיתוח. ■

של כלי דם בשריר הלב המצוי בתת־ספיקה. הגורמים לתת־ספיקה לבבית הם רבים, והנפוץ שבהם הוא חסימה הדרגתית של עורקים כליליים ראשיים (coronary arteries) בשל טרשת עורקים. במחלה הטרשתית מרבצים שומניים שנוצרו בדופן העורק מביאים להיצרות הדרגתית של החלל הפנוי למעבר הדם, ומשמגיעה הטרשת לרמה קריטית, חווים תאי שריר הלב הממוקמים במורד הזרם עקה איסכמית שעלולה לגרום למוותם. המנגנון, שכבר הכרנו לעיל, להתמודדות עם מצב קריטי שכזה, קרי יצירת כלי דם חדשים בהשראת VEGF, לא יספק מענה יעיל במקרים כאלה, שכן התוצר הסופי של התהליך האנגיוגני הוא כלי דם קטנים שאינם מסוגלים לפצות על חסימתם של עורקים ראשיים. כאן נכנס לפעולה תהליך אחר, שאינו כרוך ביצירת כלי דם חדשים אלא בעיצוב מחדש של כלי דם קיימים בכיוון הכללי של הגדלת קוטרם.

הגורם המניע תהליך זה (המכונה arterialization או collateralization) אינו היפוקסייה אלא השינוי בדפוסי הזרימה. אבהיר: בעקבות החסימה בעורק מרכזי מוסטת בהכרח הזרימה לכלי דם משניים, קטנים יותר. על מנת לטפל בזרימה המוגברת מגדילים כלים אלה את קוטרם בתהליך השונה בתכלית מתהליך ההרחבה הארעי שדנתי בו קודם, הנובע מהרפיה הפיכה של השריר. בתהליך הארטריאליזציה מושרה שגשוגם של תאי האנדותרל בציר ההיקפי ועמו הגדלת קוטרו של כלי הדם. טרם הוברר כיצד "חשים" תאי האנדותרל בזרימה המוגברת, ומהם האותות המועברים אל תוך התא המביאים לשגשוגם ההיקפי. מניחים כי ה"טריגר" הוא העלייה בכוחות הגזירה (shear stress) הפועלים על רובד האנדותרל, אך מנגנון התגובה המכנית (mechano-transduction) עדיין עלום ברובו. עם זאת מנגנון מציל־חיים זה במקרים רבים אינו יעיל דיו לשיפור הספיקה טרם גרימת נזק בלתי הפיך לשריר הלב, שמחייב התערבות כירורגית, כמו ניתוח מעקפים. המחשבה שמאחורי