

## תאי גזע והיררכיה תאית בבלוטת החלב של בקר

א. ברש\*<sup>1</sup>, ג. ראונר<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup>המחלקה לחקר בקר וצאן, המכון לחקר בע"ח, מינהל המחקר החקלאי; <sup>2</sup>הפקולטה לחקלאות, האוניברסיטה העברית בירושלים.

בלוטת החלב מקיימת מורפולוגיה פונקציונלית המכוונת לסיוע לסנינתה של חומרי מזון והעברתם בחלב ליונקים. בבסיסה, רשת צינוריות המסתעפת בעת ההריון ומפתחת מבנים לובולואולואולריים, אשר לאחר ההמלטה מייצרים ומפרישים חלב. התפתחות הבלוטה והתחדשותה מתאפשרים על ידי היררכיה של תאים אפיתליאליים המתמיינים לפונקציות של ייצור והובלת החלב. בראש היררכיה זו נמצאים תאי הגזע בעלי כושר החידוש העצמי והיכולת להתמין למגוון התאים בבלוטה. מספרם ואופי התמיינותם של תאי הגזע לתאים השונים המרכיבים את הבלוטה מבוקר באופן הדוק על ידי מנגנונים תוך תאיים, אינטראקציות בין תאיות, הורמונים וגורמי גדילה. שליטה במספרם ופעילותם של תאי הגזע בבלוטת החלב של בקר מהווה לא רק אתגר מחקרי אלא גם בעלת היבט כלכלי משמעותי הנובע משיפור אפשרי ברמת ומשך התחלובה.

הפרדת אוכלוסיות תאים מבלוטת החלב של עגלה בוגרת: אוכלוסיית תאים בודדים הופקה מרקמת הפרנקימה והופרדה על פי רמת ביטוי הסמנים הממברנליים CD24 ו-CD49f ל 4 אוכלוסיות נפרדות. על סמך אנליזה מורפולוגית, ביטוי סמנים ספציפיים וכושרן של האוכלוסיות ליצור קלונים בזאליים ולומינליים, וממוספרות צפות, אופיינו אלה כאוכלוסיית תאי גזע היפוטטית, אוכלוסיה בזאלית, אוכלוסיית תאי אב לומינליים ואוכלוסיה לומינלית ממוינת. אפיון אוכלוסיה תאי גזע על פי כושר ליצור מבנים רב שכבתיים לאחר השתלה: אוכלוסיית תאי הגזע נבחנה למולטי-פוטנטיות ושחזור עצמי, על ידי השתלה לרקמת השומן של בלוטת חלב של עכבר מדוכא חיסונית, ממנה הוסרו המבנים האפיתליאליים האנדוגניים. התפתחותם של תאי הגזע למבנים דמויי אלוויאלי חייבה השתלתם עם אוכלוסיית תאי תמך לא אפיתליאלית. בנוכחות אוכלוסיה לא אפיתליאלית זו, וששה שבועות לאחר השתלתם יצרו תאי הגזע מבנים אפיתליאליים רב שכבתיים שהכילו גם הם תאי גזע בעלת מאפיינים מולטי-פוטנטיים לאחר השתלה חוזרת. אוכלוסיות תאים אחרות היו חסרות יכולת זו. עם זאת, אוכלוסיית התאים הבזאלית יצרה ברקמת השומן העכברית טבעות תאים חד שכבתיים ייחודיות המדמות במראה ובמאפיינים את התאים המיואפיתליאליים בהיקף האלויאולי.

מורפולוגיה דינמית של בלוטת חלב מבקר על ידי השתלת תאי גזע: השתלת תאי בקר לבלוטת החלב של עכברים מדוכאים חיסונית הביאה להתפתחות מבנים דמויי אלואולי בעלי מאפיינים מורפולוגיים ופונקציונאליים של בלוטת החלב מבקר באזור ההשתלה. עם זאת לא אובחנה התפתחות צינוריות וחדירה של המורפולוגיה מבקר את הסטרומה השומנית. השתלת תאי הבקר עם פיברובלסטים, שיפרה את הקלטות תאי הגזע ותוספת של אסטרונגן ופרוגסטרון הביאה במקרה אחד, המעיד על התכנות, להתפתחות מורפולוגיה מייצגת של בלוטת החלב מבקר.

נסיונות התערבות במספר תאי הגזע בבלוטת החלב: בספרות דווח כי אינפוזיה של קסנתוזין לבלוטת החלב של עגלות בנות שלשה חודשים העלתה את מספר התאים אוגרי BrdU בבלוטה אשר להם מאפיינים של תאי גזע או תאי אב. בחנו את השפעת טיפול בקסנתוזין על אוכלוסיות התאים בבלוטת חלב של עגלות בוגרות על במודל בו הושתלה רקמת עטין בקר לבלוטת החלב של עכבר והשתרשה בה. במודל זה, לא נמצאה השפעה ארוכת טווח לקסנתוזין על תאים אוגרי BrdU או על שינוי הפרופורציות בין אוכלוסיות התאים כולל תאי הגזע ברקמת הבקר. לכן, בכוונתנו להמשיך לבחון את אפשרות השינוי במספר תאי הגזע על ידי מניפולציות באספקת האנרגיה לתאים.

המחקר במימון: הקרן הלאומית למדעים, המדען הראשי של משרד החקלאות, וקרן המחקר של מועצת החלב.