



כבד שומני

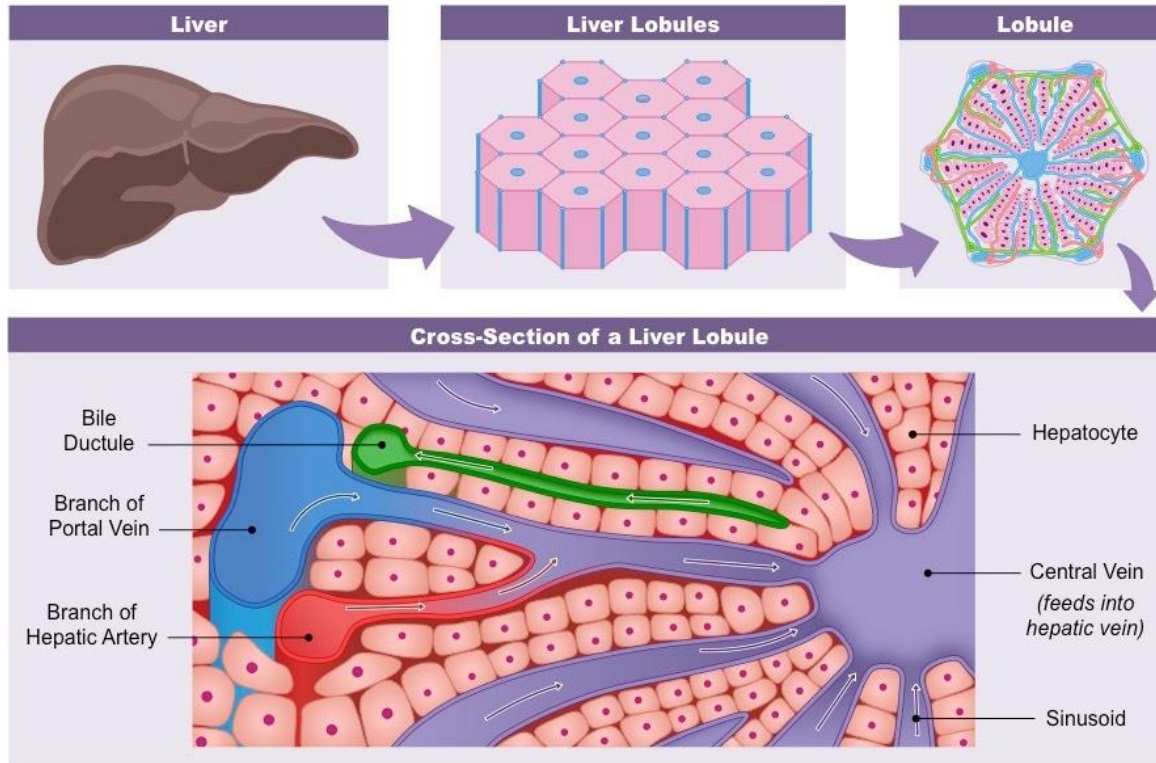
חי דביר

המחלקה לחקר בקר וצאן, וולקני

כנס הבקר והצאן 2019

הכבד בית החרושת המטבולי של חולייתנים

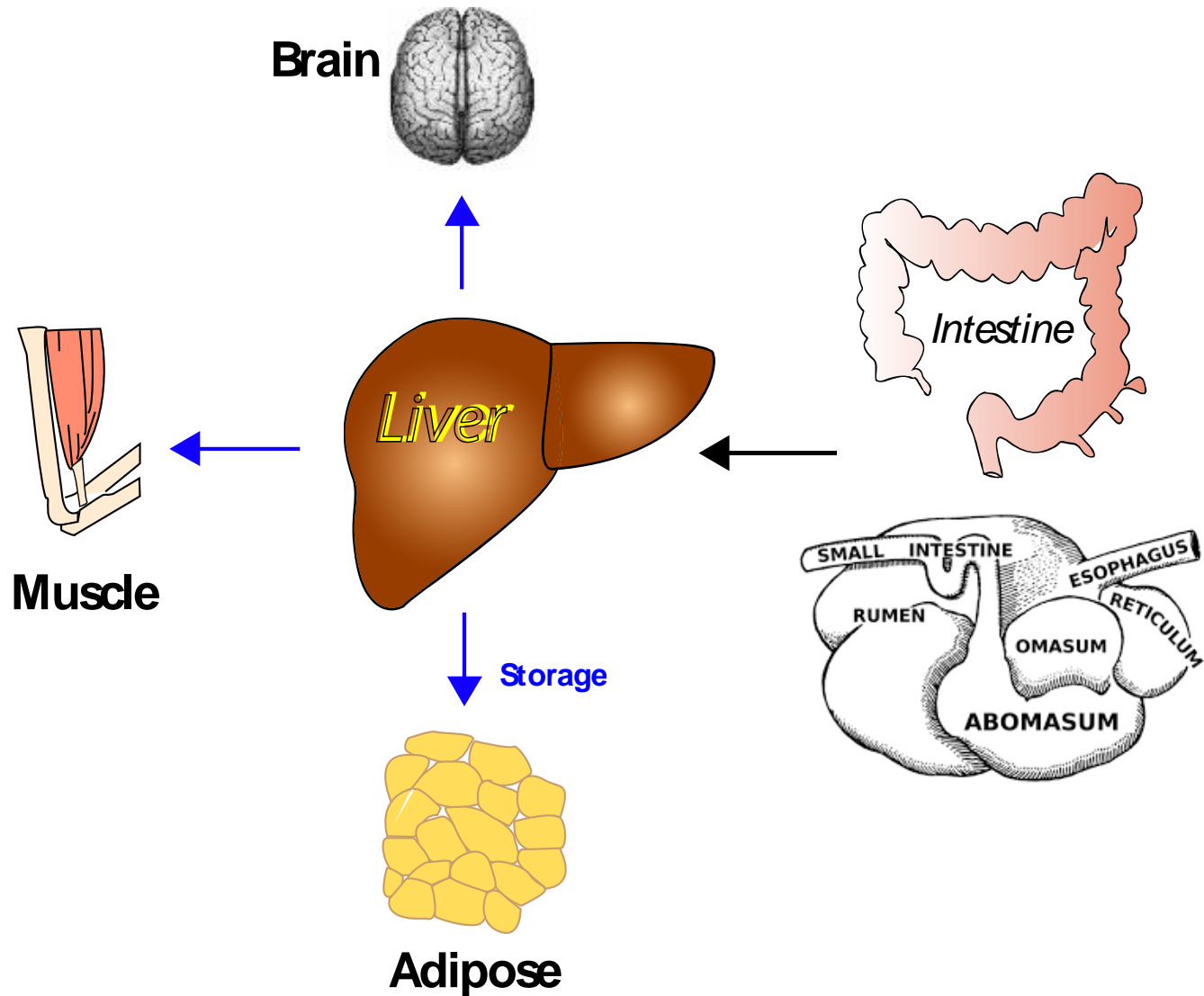
כ 500 תפקידים מטבולים שונים



- סינתזה של חלבונים, סוכרים ושומנים
- סינתזה של מלחי מרה החשובים לספיגה של ויטמינים שומניים
- נטרול רעלים
- ייצור חלבוני מערכת החיסון המולדת
- ועוד..

לכבד תפקיד מפתח במשק האנרגיה

עיבוד אנרגיה מהמזון ופיזור בצורות שונות למערכות גוף

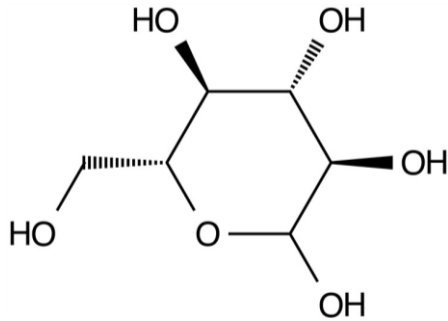


פחמימות ושומנים: צורות האנרגיה העיקריות בגוף

במעלי גירה הפחמימות מעידות על מצב האנרגטי

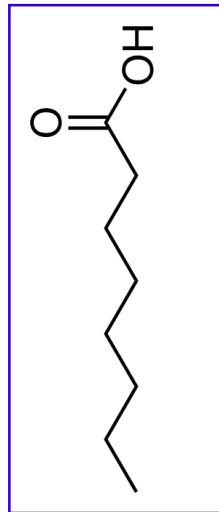
טריגליצריד (שומן)

גלוקוז



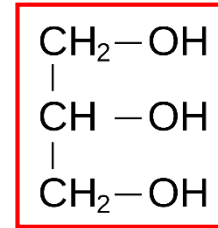
מסיס במים
אנרגיה

חומצת שומן

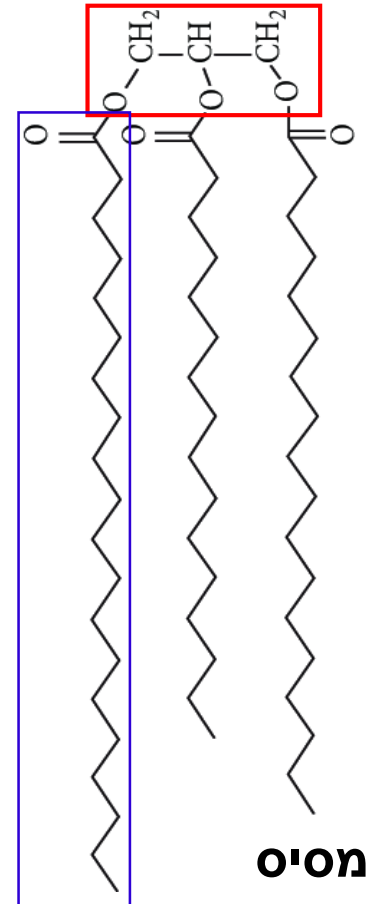


מסיס למחצה,
אנרגיה, ממברנות,
סיגנלים

גליצרול



מסיס
אבן בניין
אנרגיה

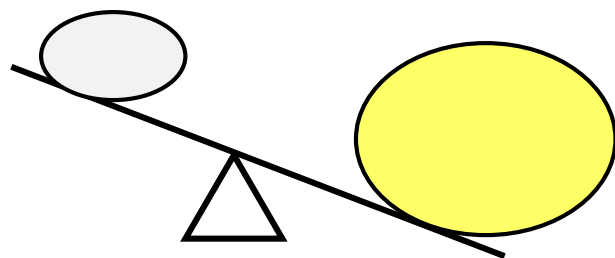


לא מסיס
אגירת אנרגיה

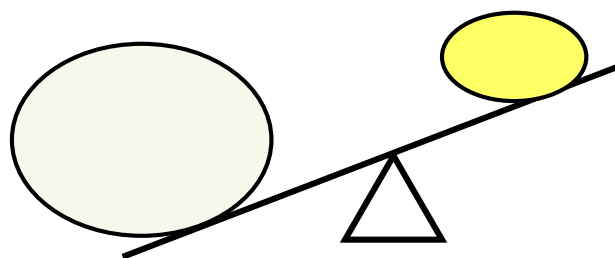
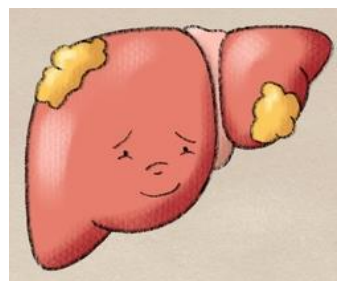
חוסר איזון אנרגטי ממושך גורר תחלואה מטבולית

אנרגיה
מהמזון

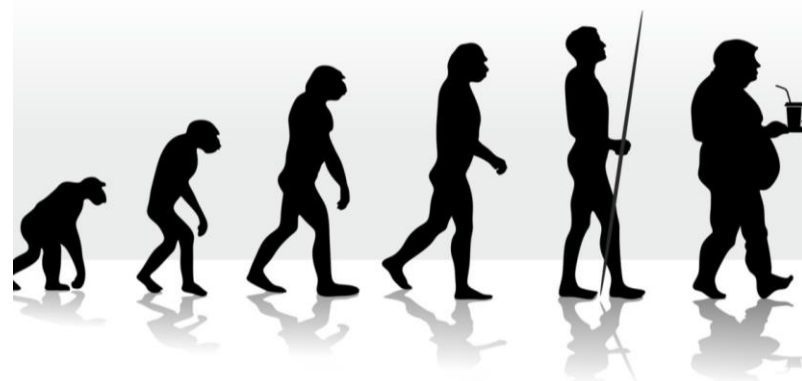
הוצאות
אנרגיה



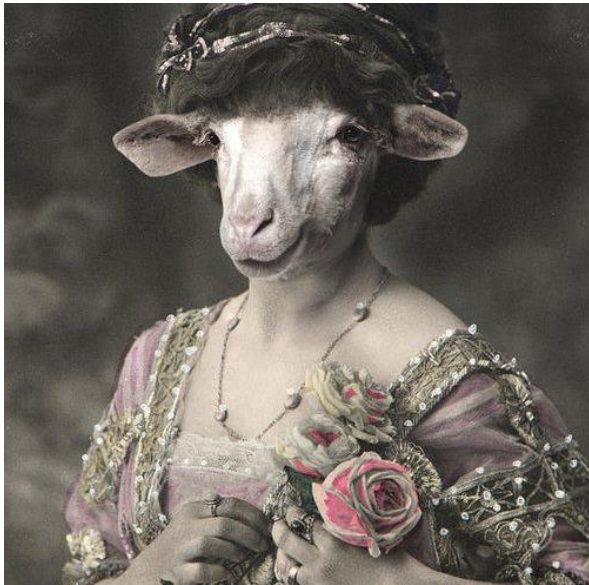
מאזן שלילי



מאזן חיובי



הפרעות מטבוליות הנובעות ממאזן אנרגיה שלילי במעלי גירה



- היפוגליקמיה

- פירוק מוגבר של רקמות שומן

- Ketoacidosis

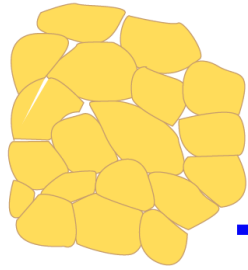
- השמנת הכבד

רעלת הריון

פתולוגיות מטבוליות באדם

בהסר אנרגטי או במצבי חולי שונים פירוק רקמות שומן מהווה מקור עיקרי לשומן הנצבר בעודף בכבד

רקמת שומן

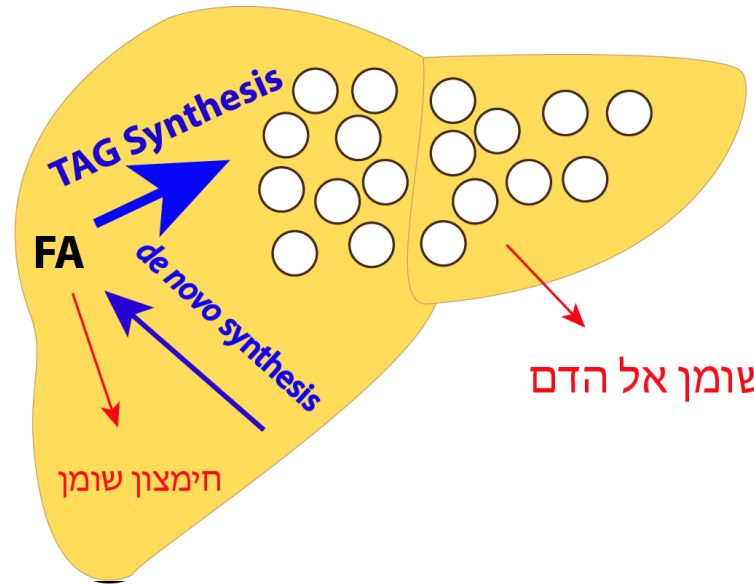


שיחרור חומצות שומן (FA) לדם



חסר אנרגטי (-) אינסולין

FA uptake



הומיאוסטאזיס

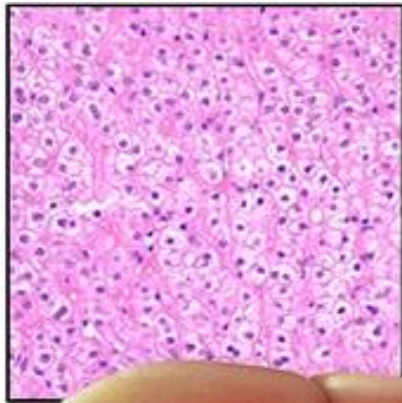
קצב יצירה << קצב סילוק 3% ל 4% ממסת הכבד

קצב יצירה = קצב סילוק

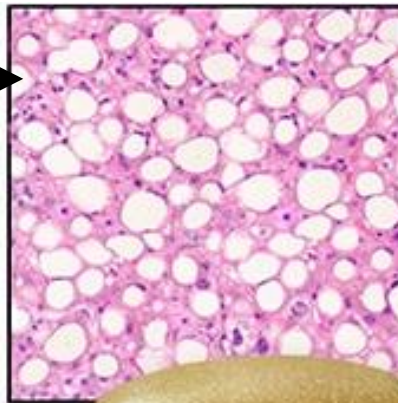
כבד שומני - שרמות השומן בו עולות על 5.5%

Lipotoxicity →

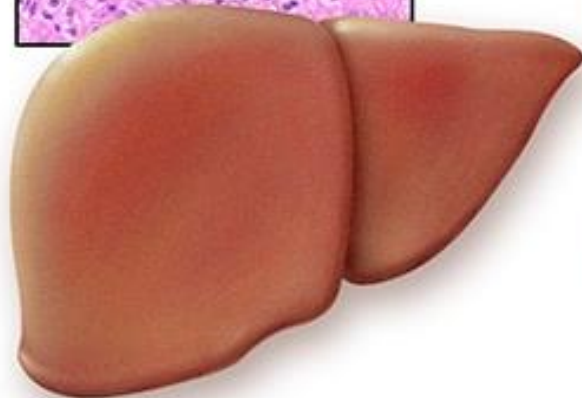
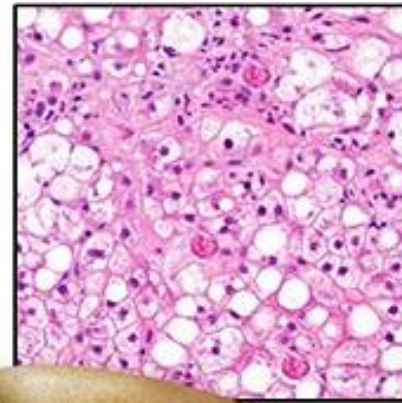
Normal Liver



Fatty Liver (steatosis)



Steatohepatitis



- Hepatomegaly
- Pigmentation

השלכות כבד שומני ותחלואה מטבולית בחקלאות

1. בצאן, רעלת הריון היא הקטלן המטבולי העיקרי בממשק האינטנסיבי
2. נפוץ בעיקר בגזעים ולדניים כגון (אסף, אפק אסף, רומנוב)
3. התפרצות ברמת עדר יכול להגיע ל 5%-20%.
4. תמותה בבעלי חיים לא מטופלים עד 80%

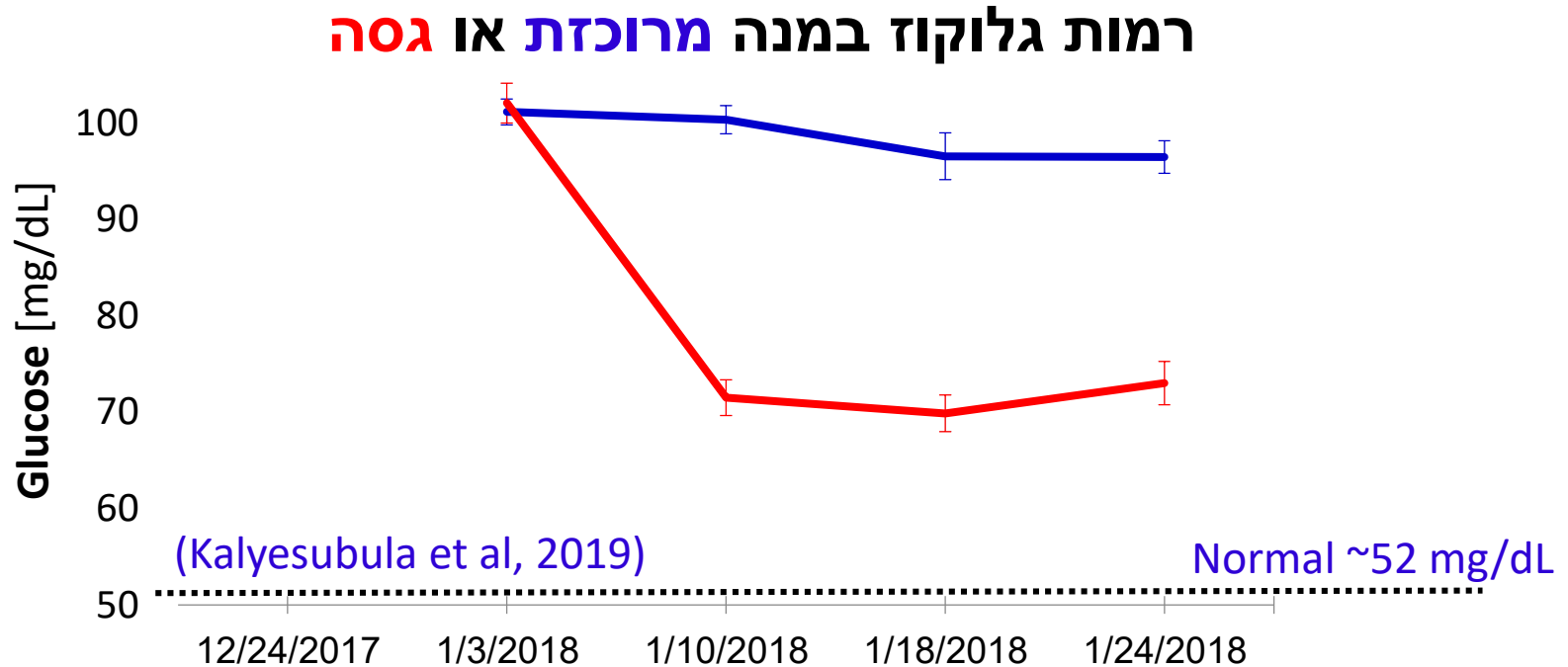
באדם

1. הגורם העיקרי למחלות כבד כרוניות באדם
2. גורם לשחמת ומעלה סיכוי לסרטן הכבד
3. תפוצה אפידמית - כ 25% מהאוכלוסייה הבוגרת בעולם
3. לא ברור מה גורם לכבד להתחיל לצבור שומן?
4. אין טיפול תרופתי מאושר FDA

האם כבוד שומני יכול להתפתח במעלי

גירה כתוצאה מעודף אנרגטי?

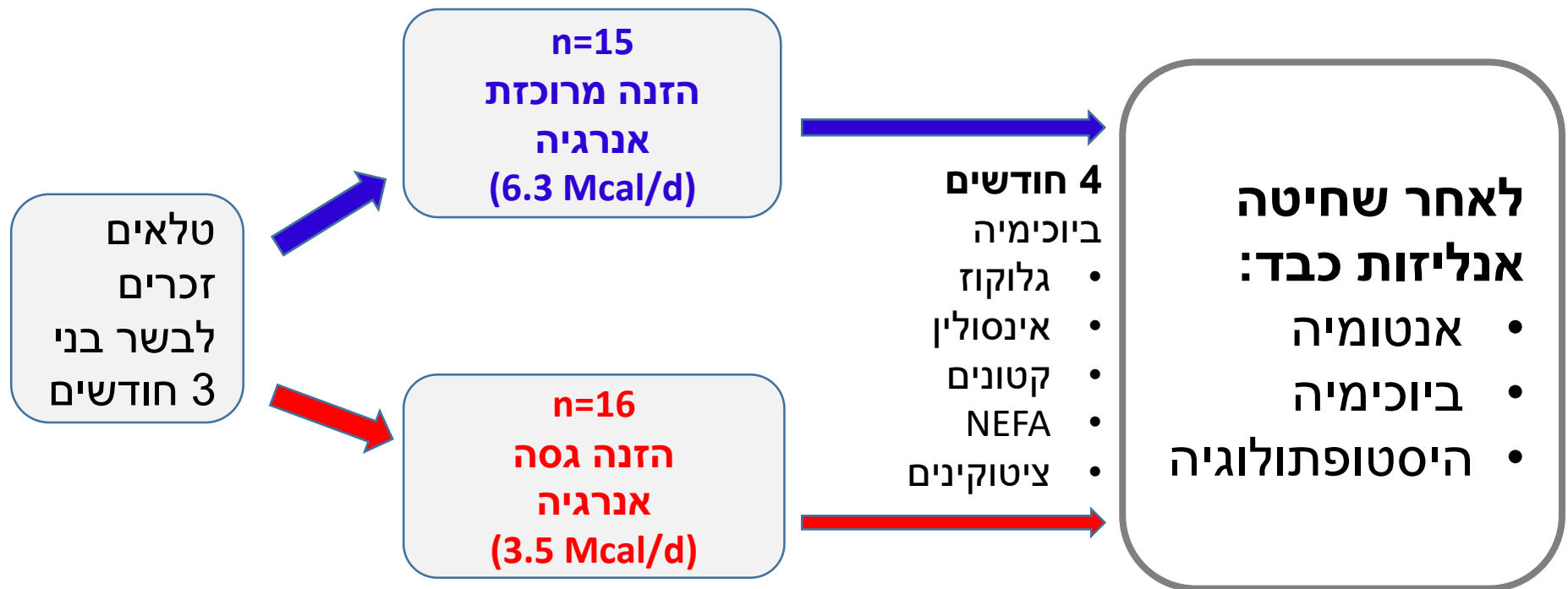
תצפיות הקדמיות שלנו הדגימו היפרגליקמיה בטלאים כתוצאה מהזנת הפיטום



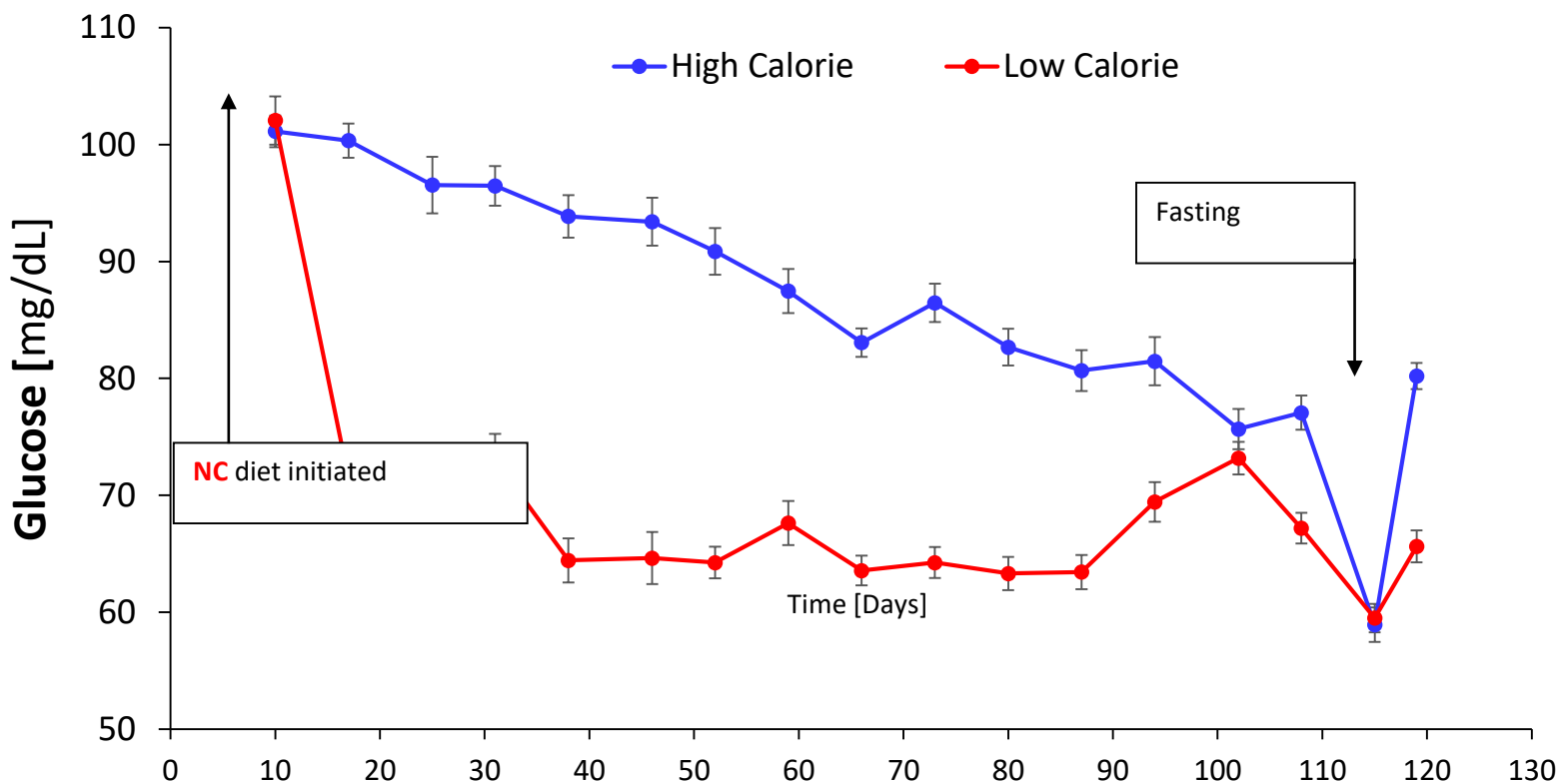
השערת מחקר

היפרגליקמיה ממושכת תעודד עלייה ברמות השומן בכבד

ניסיון לבחינת השפעת עודף אנרגיה במנה על רמות שומן בכבד

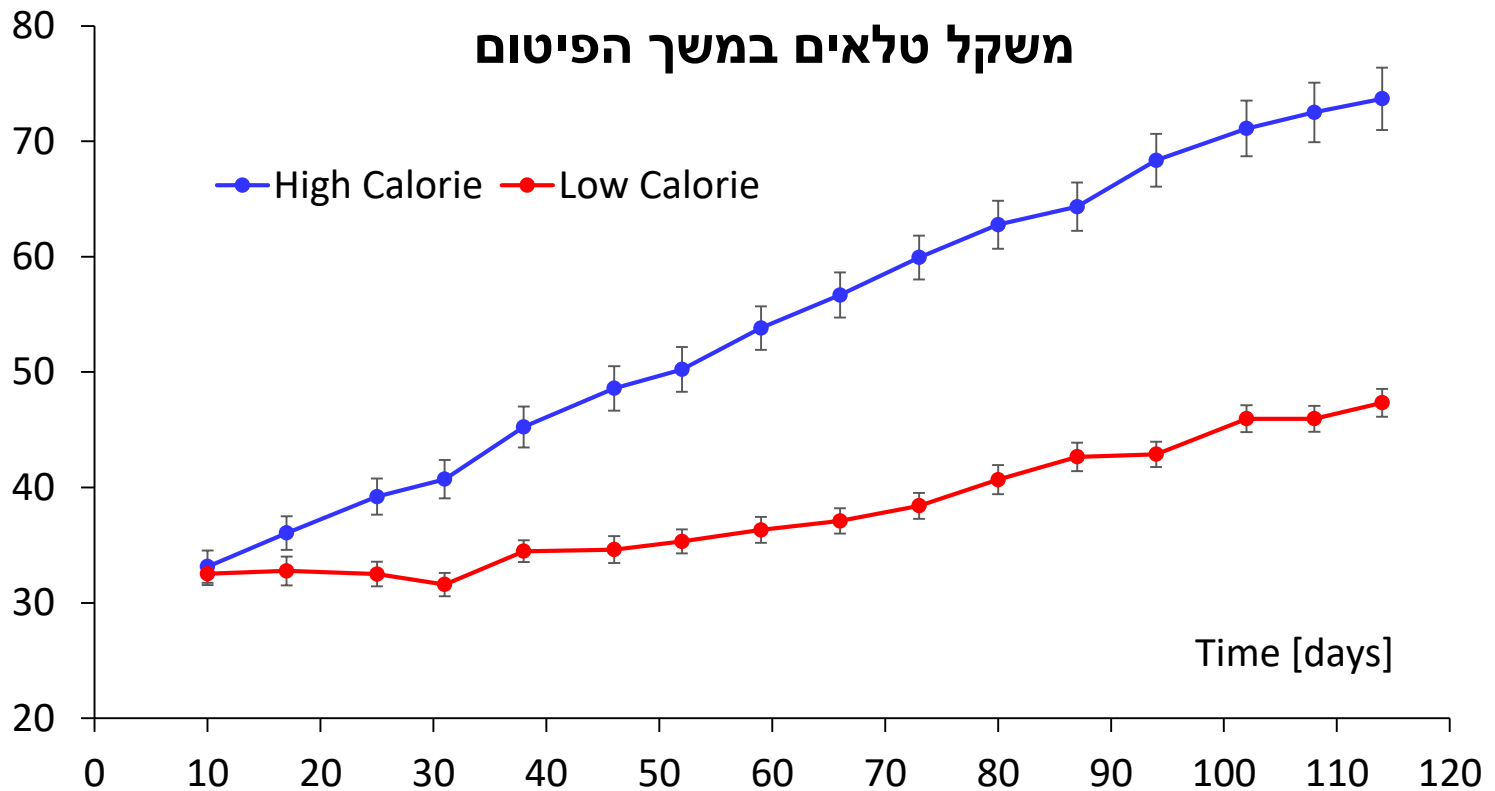


טלאים בהזנה עתירת אנרגיה שורים בהיפרגליקמיה



רמות הגלוקוז בצום זהות סטטיסטית
אין סימפטומים של סוכרת

הזנה עתירת אנרגיה הגבירה קצבי עלייה במשקל



treatment ($P < 0.0001$), time ($P < 0.0001$), treatment by time
interaction ($P < 0.0001$)

ההזנה המרוכזת אנרגיה גרמה להשמנה

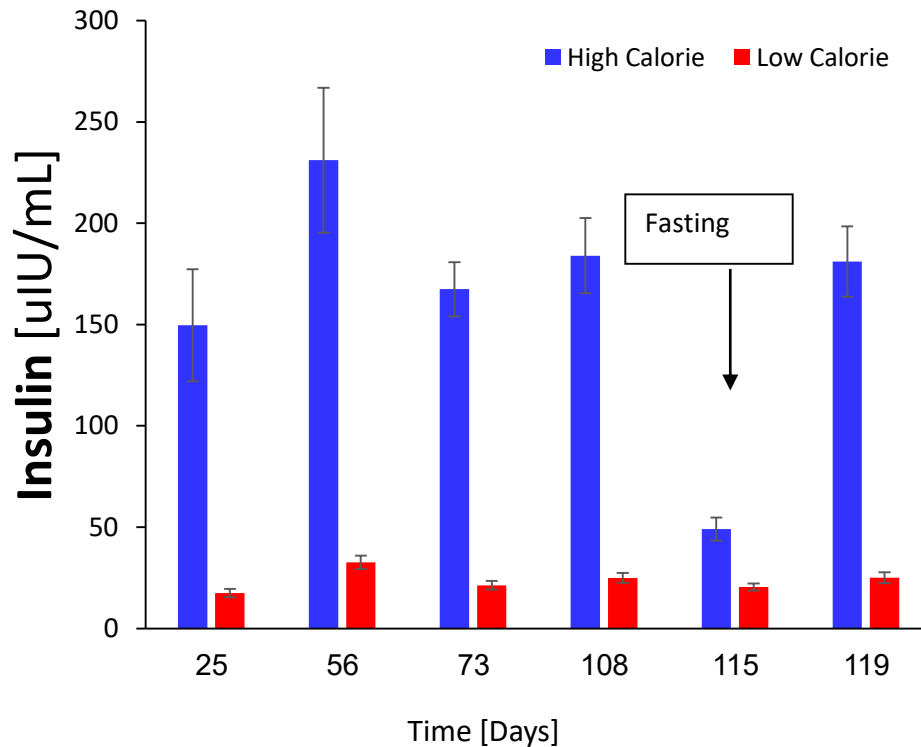
	מרוכז	גס	P-Value (t-test)
BCS	3.7	2.5	0.0001
BMI (W/BL ²)	67	60	0.002
GI (W/BL ^{1.5})	68	56	0.0001

**There is NO POSITIVE
without NEGATIVE**



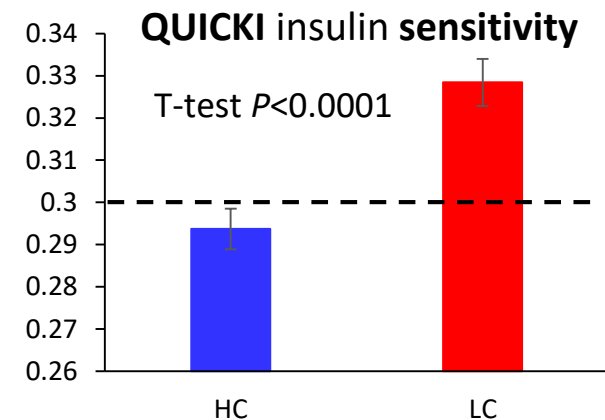
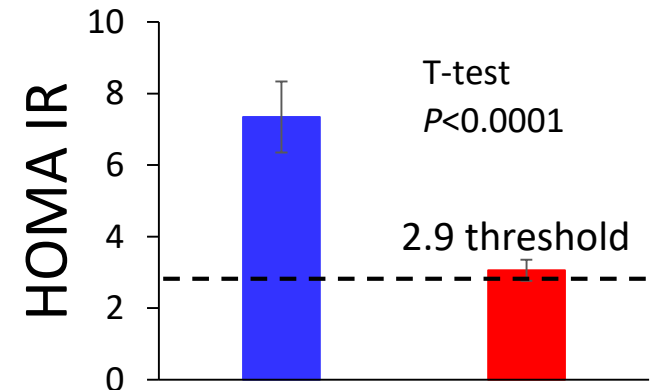
The Dairy Lama

טלאים בהזנה עתירת האנרגיה פיתחו תנגודת לאינסולין

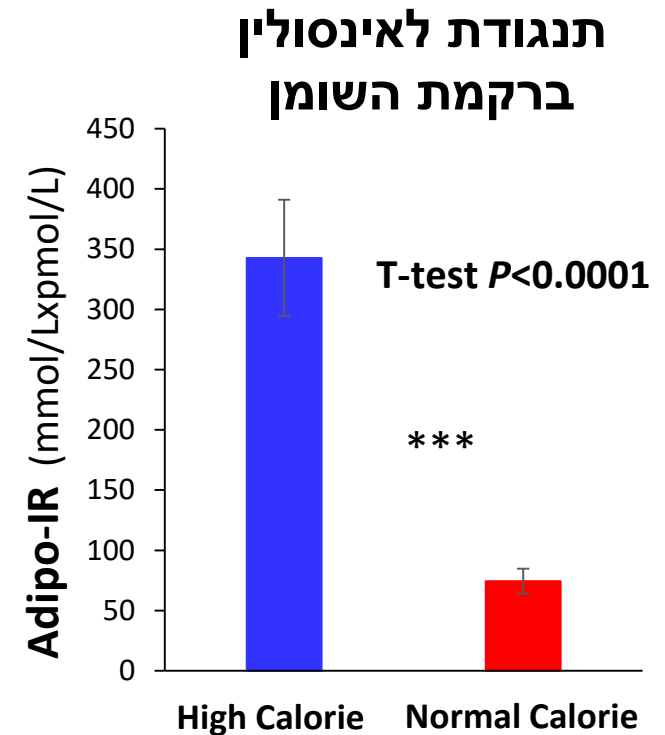
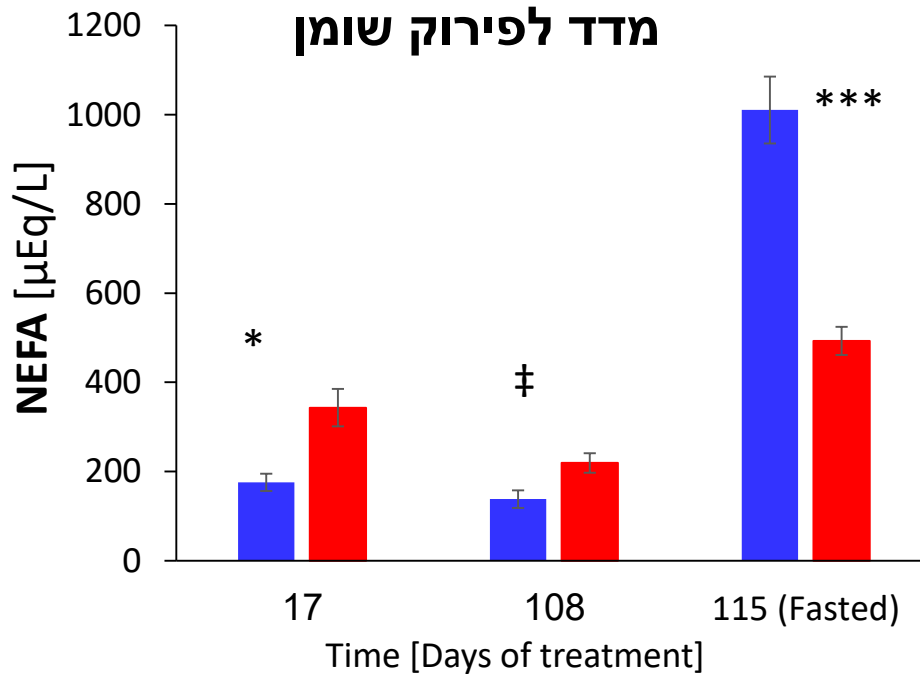


Effect of treatment ($P < 0.0001$), time ($P < 0.0001$), animal ($P < 0.0101$). Fasting insulin concentrations were higher in the HC group ($P < 0.0002$).

HC lambs became **more insulin resistant**

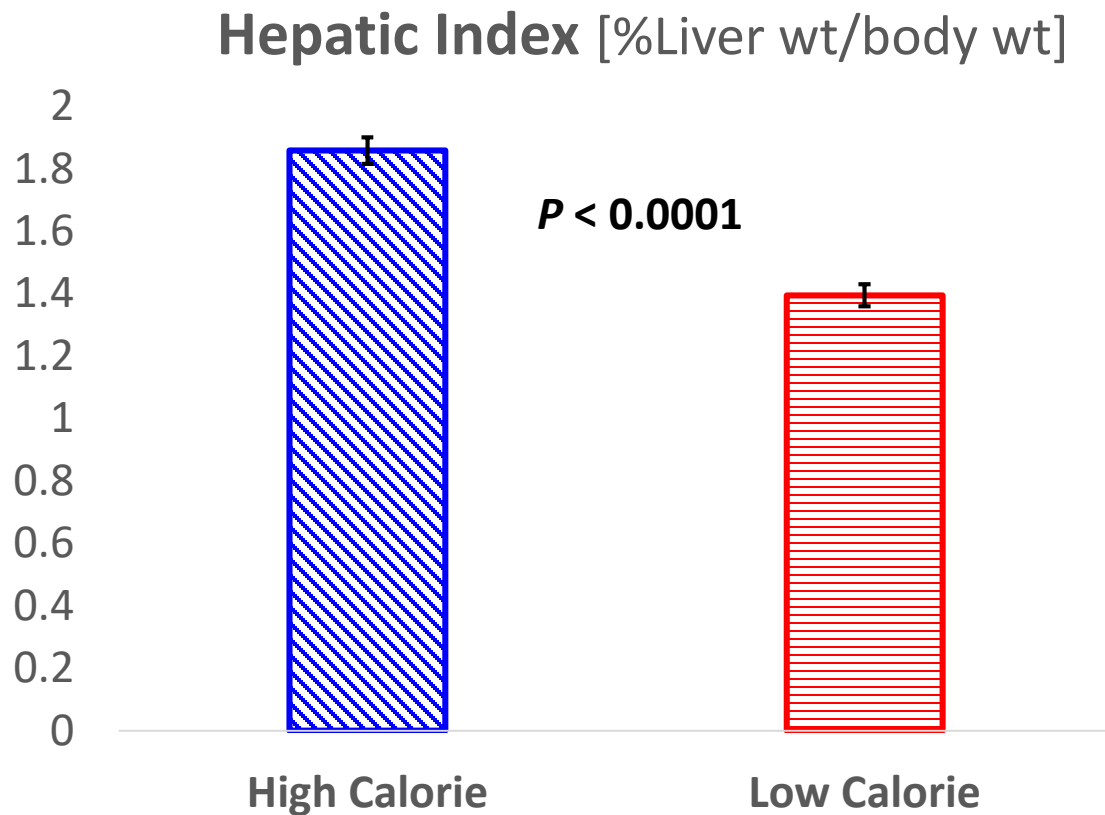


ההזנה עתירת האנרגיה השרתה תנגודת לאינסולין גם ברקמות השומן



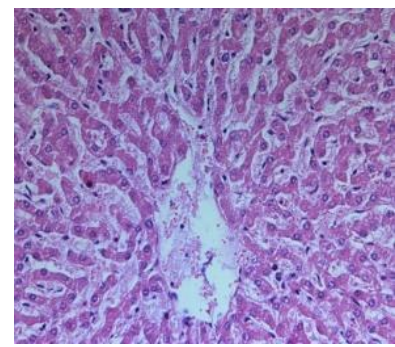
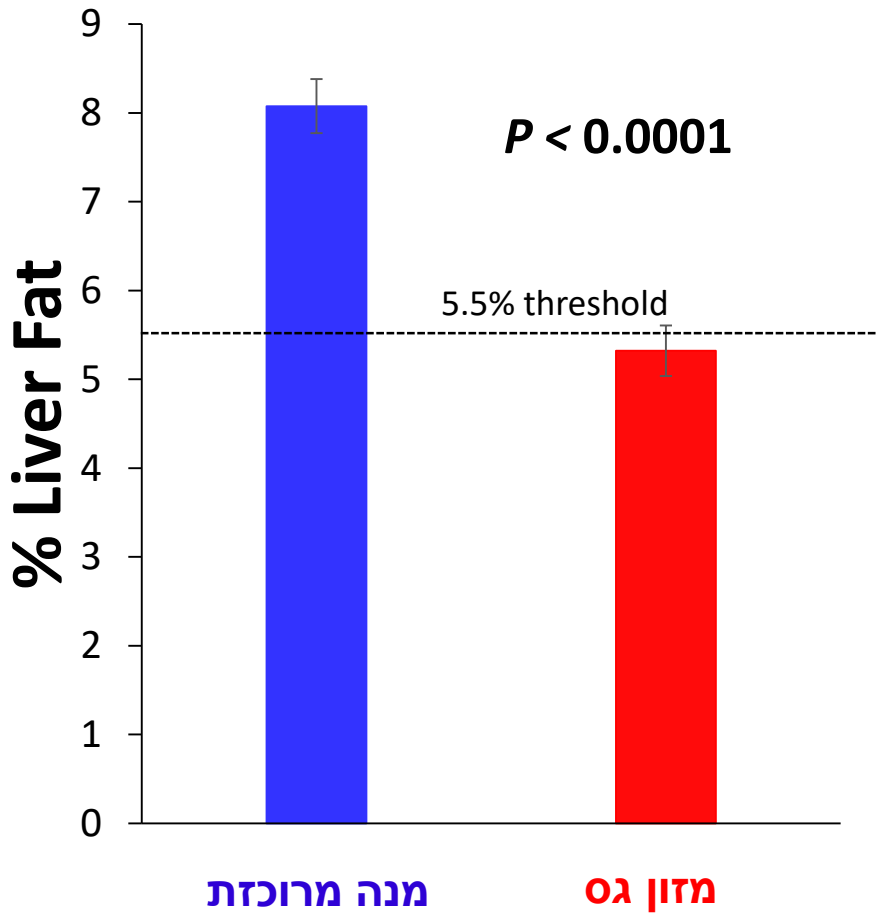
. ‡ $P < 0.01$, ** $P < 0.002$, *** $P < 0.0001$

טלאים בהזנה עתירה פיתחו כבד מוגדל - Hepatomegaly

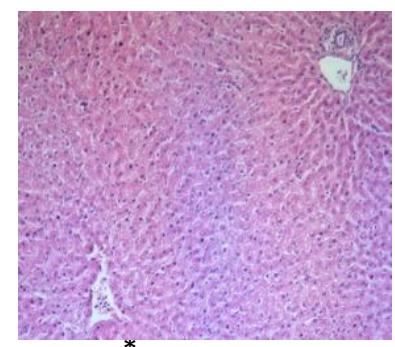


טלאים שגדלו על הזנה עתירת האנרגיה פתחו כבד

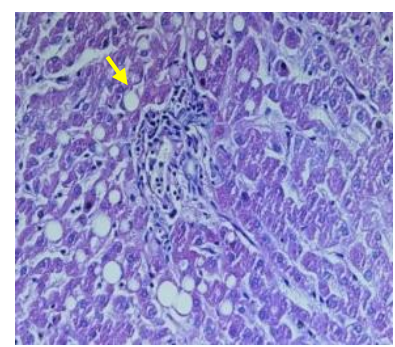
Steatosis – שומני



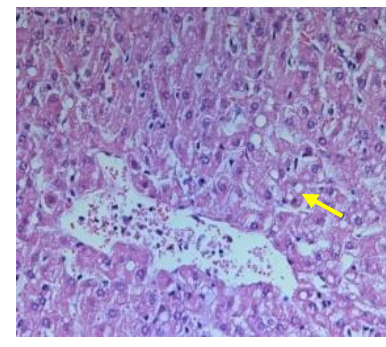
H&E LC - 5.0 % fat



H&E LC - 1.7 % fat



PAS HC - 9.6 % Fat



H&E HC - 9.7 % Fat

(Kalyesubula *et al*, Submitted)

Low Calorie diet

4.1% Fat

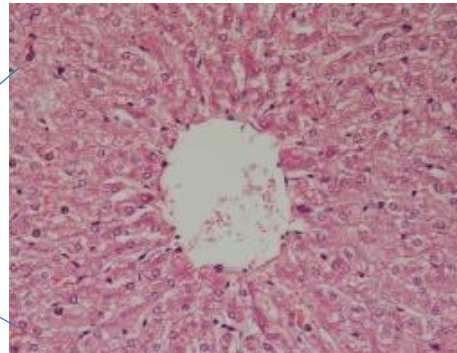
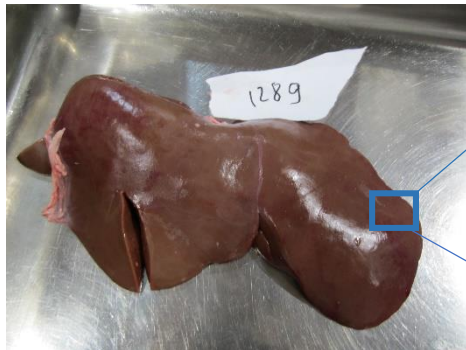
דוגמאות מייצגות
של כבדים מהזנה

עתירת אנרגיה,

דלה ומרעלת

הריון

(a)



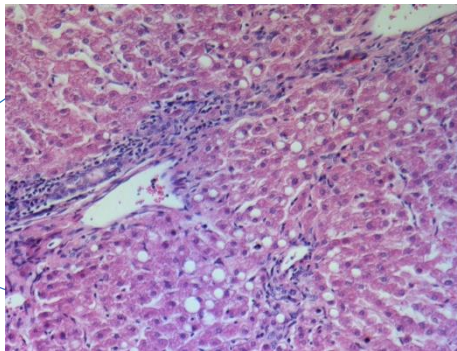
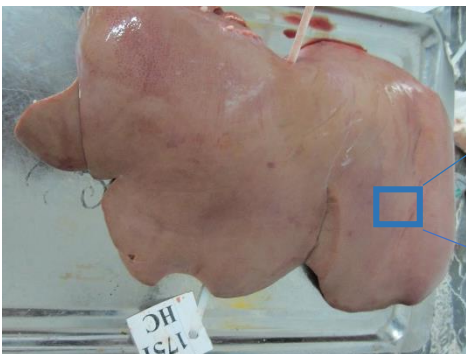
High Calorie diet

8.2% Fat

Healthy Liver

pregnant Ewe (4%)

(b)

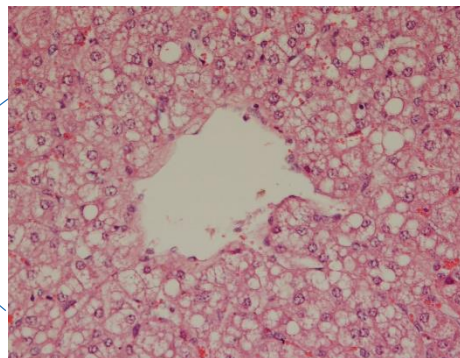


Pregnancy Toxemia

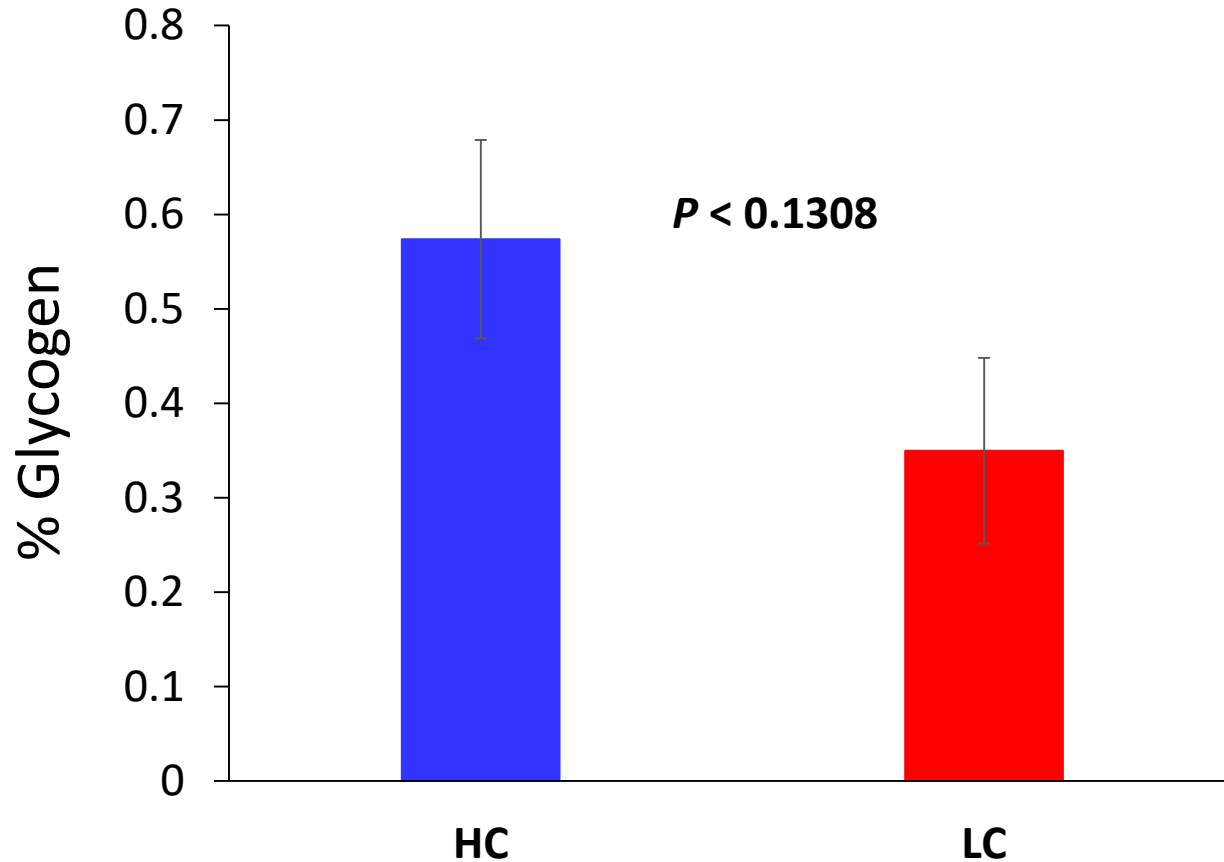
• 11.2% Fat



(c)



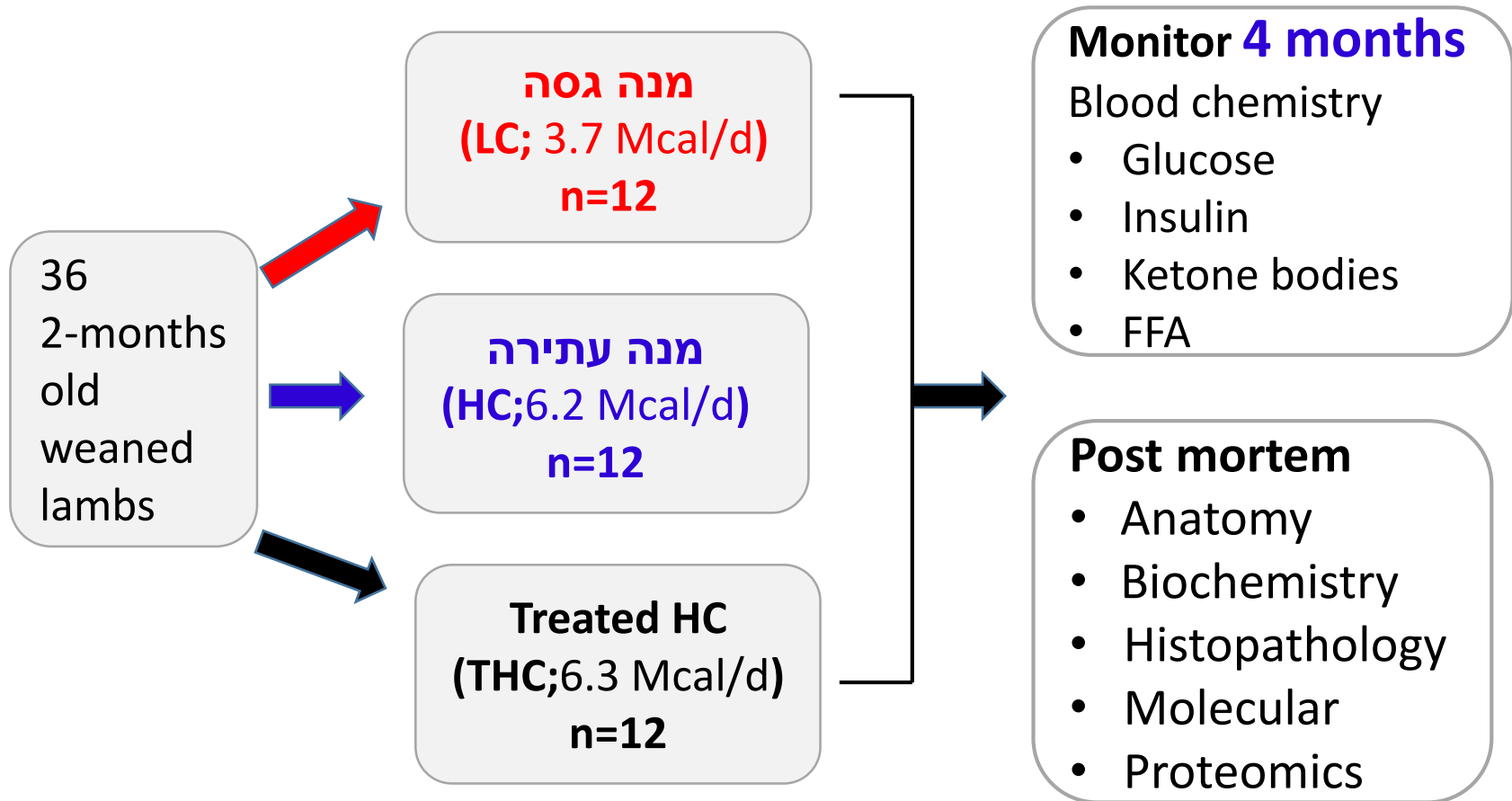
באופן די מפתיע רמות הגליקוגן בכבד לא היו שונות סטטיסטית – עדות לתנגודת לאינסולין בכבד



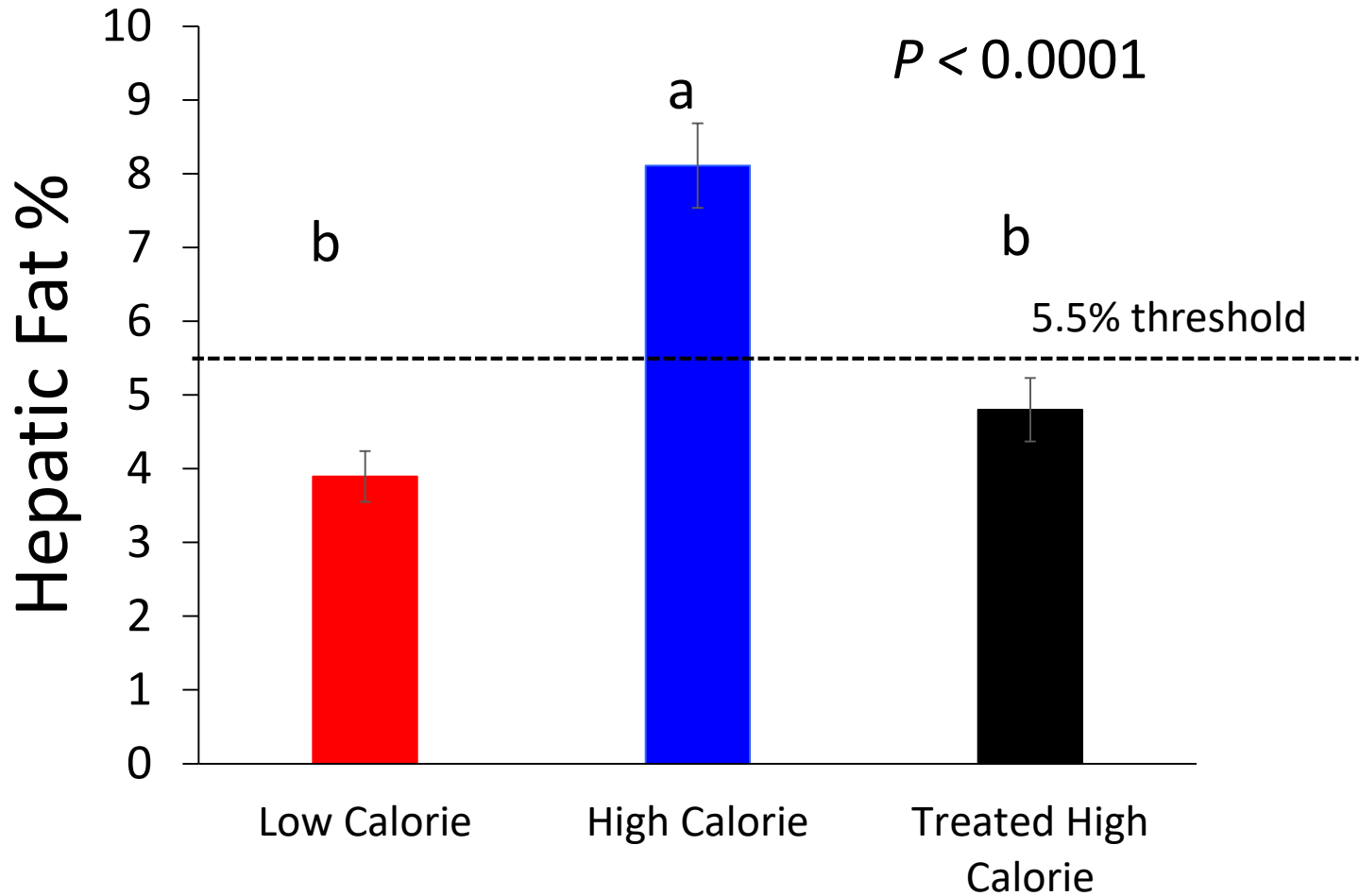
אוקי, אז יש מודל להשמנת הכבד, מה הלאה?

- המודל מאפשר חקר גורמי ומנגנוני השמנת הכבד ברמה פיזיולוגית ומולקולרית.
- יכול לשמש כתשתית למחקר פרה-קליני לבחינת טיפולים פוטנציאליים ל STEATOSIS בחיה גדולה
- מאפשר חקר השפעות ארוכות טווח. למשל, האם השמנת כבד טליות בהזנת פיטום חושפת אותן לרעלת בהריון?

ניסוי ארוך טווח לְבחינת ההיפותזה שטיפול X יפחית רמות שומן בכבד



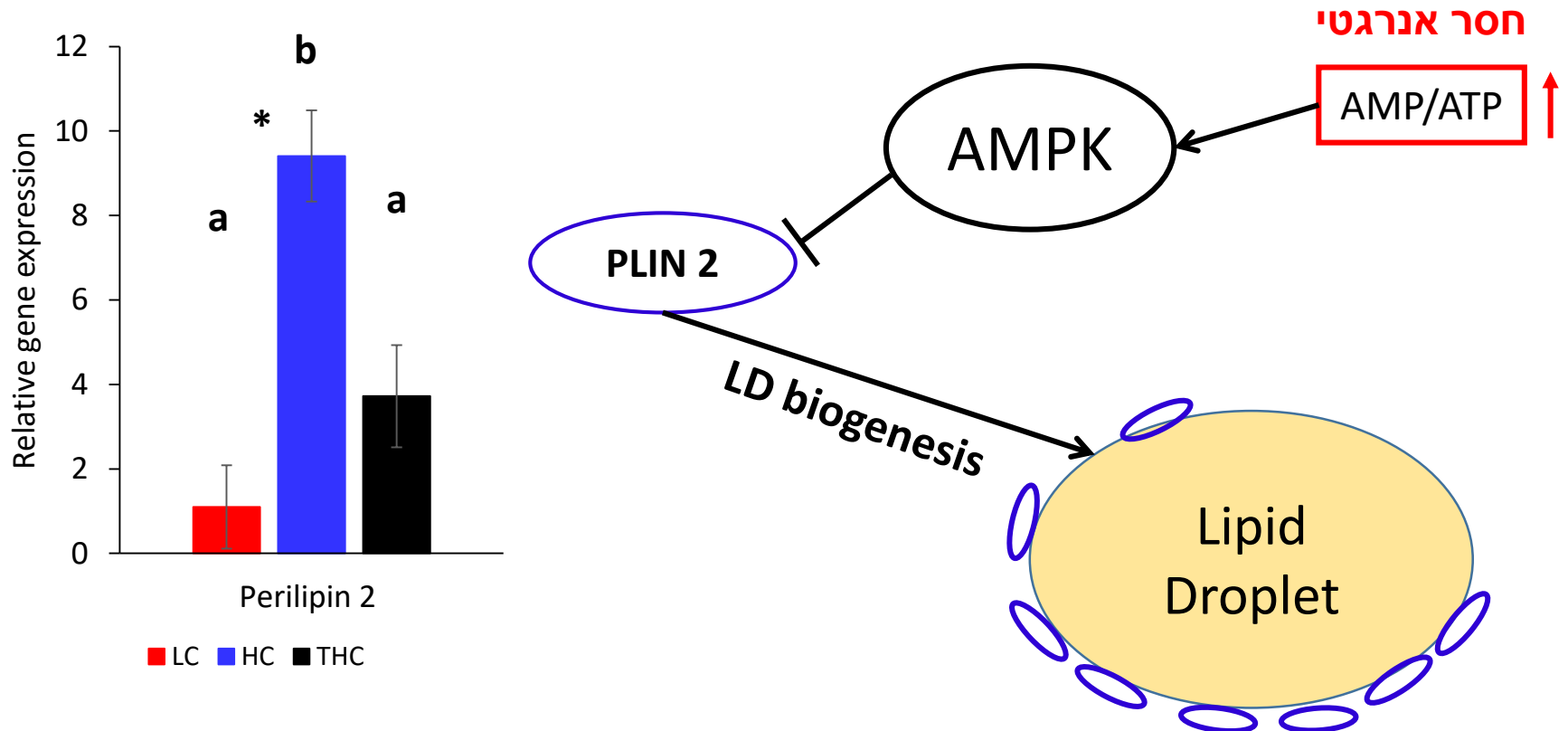
הטיפול מנע התפתחות כבד שומני



(Kalyesubula *et al*, in preparation)

(Dvir *et al*, Provisional Patent)

Treatment restored low expression of Perilipin 2



Perilipins promotes LD biogenesis, protect against lipase activity, associated with lower insulin resistance

Perilipin 2 downregulation reduces lipid droplet formation (Greenberg et al., JCI, 2011).

הטיפול את רמות הגליקוגן בכבד, עדות לעדות שיפור ברגישות לאינסולין

השלכות אפשריות:

1. איכות הבשר (במידה שההשפעה דומה בשריר)

2. התאמה לעקות
סביבתיות (היפותרמיה,
היפוגליקמיה)

3. ביצועי שריר

25.0



מסקנות

- פיתחנו מודל חדש ל **LIVER STEATOSIS** והפרעות מטבוליות בחיה גדולה
- תשתית אטרקטיבית למחקר בסיסי ופרה קליני לשיפור היצרנות במעלי גירה ולרפואת האדם
- הטיפול הוריד רמות שומן בכבד וביטוי של **Perilipin 2**
- הטיפול העלה רמות גליקוגן בכבד
- לטיפול פוטנציאל רפואי במעלי גירה ובאדם

לכבד יש את הערך התזונתי הגבוה ביותר מכל שאר האברים

מקור מצוין ל:
A, B12, ויטמין
B2, סלניום, נחושת

מקור טוב ל
ברזל, חלבון, ויטמין
B5, B6, אבץ, זרחן,
חומצה פולית



Thank EWE

