



## למה חשוב לשפר את החיסונים נגד שחפת רדומה?

Mario Alberto Flores-Valdez\*

המחלקה לביוטכנולוגיה רפואית ופרמצבטיית, המרכז למחקר ולסיוע בטכנולוגיה ובעיצוב של מדינת חליסקו (CIATEJ), גוודלחרה, מקסיקו

### סוקר צעיר

AIDAN

גיל: 12



### חיסון

(Vaccine)

תערובת המכילה סוג אחד או יותר של מיקרואורגניזמים (נגיפים או חיידקים) או חלקים שמקורם ביצורים אלה. מטרתו לגרות את מערכת ההגנה של הגוף שלנו כדי לעזור להן לסלק את המיקרואורגניזמים או להפחית את הנזק הנגרם מהמחלה שהם גורמים [1], למשל: שיעול בלתי נשלט, ירידה במשקל, שיתוק, חום גבוה מאוד ועוד.

שחפת (Tuberculosis, TB) היא מחלה מדבקת המופצת על-ידי בני אדם שבראותיהם נמצאים חיידקים הנקראים *מיקובקטריום טיברקולוזיס* (*Mycobacterium tuberculosis*). חיידקים אלה נפלטים בזמן השיעול וכך יכולים להדביק אחרים. מחלת השחפת נמצאת בעיקר במדינות מתפתחות, אבל היות נשקל מאוד לטייל בימינו, ייתכן כי אדם נגוע אחד יפיץ את השחפת לכמה אנשים ממקומות שונים. שחפת עלולה להיות מחלה קטלנית, במיוחד בילדים, ולכן במדינות שבהן יש חולי שחפת רבים מומלץ לחסן זמן קצר לאחר הלידה. כיום החיסון היחיד הקיים אינו יעיל נגד ההדבקה הרדומה. במהלך שחפת רדומה, חיידקי המיקובקטריום נותרים "רדומים" או חבוים בגופו של האדם הנגוע, בלי לגרום לתסמיני המחלה; אבל כאשר מערכת החיסון (ההגנה) של הגוף נחלשת, החיידקים "מתעוררים" וגורמים למחלה, כולל שיעול וסכנת הפצת המחלה לבני אדם אחרים. במאמר זה אני מציג רעיונות לשיפור החיסונים למניעת שחפת רדומה, כאמצעי להפחתת הסיכויים להתפרצות מחזור הדבקה חדש בעת "התעוררות" החיידקים הרדומים.

### הקדמה

מהו חיסון? במושגים הפשוטים ביותר, **חיסון** הוא תערובת המכילה סוג אחד או יותר של **מיקרואורגניזמים** (נגיפים או חיידקים), או חלקים שמקורם ביצורים אלה. מטרתו לגרות את

## מיקרואורגניזמים (Microbes)

יצורים מיקרוסקופיים (בטווח של מיליונית המטר או אפילו פחות), שאפשר לראות אותם רק בעזרת מכשירים הנקראים מיקרוסקופים. חלק מהמיקרואורגניזמים עלולים לגרום למחלות באנשים, בבעלי חיים ואפילו בצמחים, ובאחרים אפשר להשתמש לייצור יוגורט, גבינה, לחם ויי וסוגי מזון נוספים.

מערכות ההגנה של הגוף שלנו כדי לעזור להן לסלק את המיקרואורגניזמים או להפחית את הנזק הנגרם מהמחלה שהם גורמים [1], למשל: שיעול בלתי נשלט, ירידה במשקל, שיתוק, חום גבוה מאוד ועוד.

מטרת החיסון היא למנוע את המחלה, ואחד האתגרים הגדולים בהכנת חיסונים הוא לעורר את הגוף במידה מספקת שתאפשר התפתחות של הגנות נגד אותו גורם מחלה בלי לגרום לתופעות לוואי בלתי נעימות, כגון התנפחות או כאב. בדרך כלל מדענים עורכים ניסויים כדי לקבוע עד כמה יעיל חיסון פוטנציאלי בהגנה נגד הדבקה, כמו גם לבדוק עד כמה החיסון בטוח לשימוש. חיסונים פועלים באופן שונה בקרב אנשים שונים בגלל גורמי סביבה (למשל, הידבקות במיקרואורגניזמים אחרים שאותו אדם היה חשוף להם, או כמות האוכל שאותו אדם אוכל ואיכותו), ובגלל הבדלים מהותיים באופן שבו פועלת מערכת ההגנה אצל אנשים שונים. בְּנֶשֶׁל הבדלים אלה צריך לבדוק את החיסונים על קבוצות אנשים שונות, במה שנקרא מחקרים קליניים. חשוב גם לזכור שיתכן כי חיסונים מסוימים לא יועילו בארצות שונות, כי אולי המיקרואורגניזמים שם שונים מעט מהמיקרואורגניזמים ששימשו לפיתוח החיסון.

## מדוע חשוב למצוא חיסונים משופרים נגד שחפת?

שחפת (TB) היא בעיה חשובה מאוד בתחום בריאות הציבור. ההערכה היא שכ־9.6 מיליון בני אדם נדבקו בשחפת בשנת 2014, וכמעט 2 מיליון מהם מתו ממחלה זו. בהודו, באינדונזיה ובסין היו כמעט חצי ממקרי המחלה בעולם [2]. שחפת נגרמת על-ידי חיידקים הנקראים *מיקובקטריום טוברקולוזיס* (*Mycobacterium tuberculosis*), המופצים באוויר מאדם לאדם כאשר מישהו שחולה במחלה משתעל, מדבֵר או מתעשש. ההערכה היא כי שלישי מבני האדם שנדבקו בחיידקים אלה אינם מפתחים את המחלה, אבל החיידקים עדיין מסתתרים בגופם, במצב שהרופאים קוראים לו "רְדוּם".

כיום ישנו רק חיסון אחד נגד שחפת המאושר לשימוש בבני אדם, והוא נקרא **BCG**. חיסון זה ניתן ליותר מ־3 מיליארד בני אדם מאז פותח בשנת 1921, בהיקף של כ־115 מיליון מנות בשנה הניתנות לתינוקות שזה עתה נולדו. החיסון BCG מכיל חיידקים חיים שהוחלשו במעבדה כך שאינם יכולים לגרום למחלה. סוג זה של חיסון, שבו החיידקים חיים אבל מוחלשים, נקרא חיסון חי **מוחלש**. חיסונים חיים מוחלשים כגון BCG בדרך כלל יעילים מאוד במניעת הידבקות בגורם המחלה האמיתי. לרוע המזל, החיסון BCG החי אינו יעיל בהגנה על בני אדם נגד כל אחד מהסוגים השונים של שחפת שקיימים בטבע – הוא מִגֵן נגד חלק מהסוגים, אבל לא נגד אחרים. נוסף על כך באנשים שבהם השחפת רדומה, החיסון BCG אינו מונע מהחיידקים הרדומים להתעורר ולגרום למחלה. כלומר, אם אנו באמת רוצים להגן על כולם נגד שחפת, אנו יודעים שנחוץ חיסון חזק יותר ומשופר.

## מועמדים לחיסונים נגד שחפת רדומה

בחמש השנים האחרונות ניסו מדענים לפתח חיסונים שיגנו על אנשים שנדבקו בחיידקי שחפת רדומים, וימנעו מהם את הופעת המחלה. בטבלה 1 מתוארות האסטרטגיות להכנת החיסונים החדשים, והסיבות לכך שהחוקרים סבורים כי חיסונים מועמדים אלה יעילים יותר מחיסון ה-BCG. אחד החיסונים החדשים האפשריים האלה הוא תערובת של שני חומרים

### (BCG)

צורה מוחלשת של החיידקים *מיקובקטריום בוביס* (*Mycobacterium bovis*) שאינה גורמת למחלה אצל בני אדם בריאים.

### מוחלש (Attenuated)

מיקרואורגניזם שבדרך כלל מסוגל לגרום למחלה, אך הוא הוחלש במעבדה כך שכבר אינו מזיק, ובכל זאת יכול לסייע למערכת החיסון להפעיל את ההגנות שלה.

**טבלה 1**

אסטרטגיות לפיתוח חיסונים חדשים נגד שחפת.

מהי האסטרטגיה?	מדוע מצפים שהיא תצליח?
סילוק גנים מחיידקי מיקובקטריום טוברקולוזיס הוספת גנים לחיידקים המוחלשים, הבטוחים, של החיסון BCG, מחיידקי מיקובקטריום טוברקולוזיס הגורמים למחלה ערבוב חומרים שמקורם מהחיידקים, שידוע כי הם נוצרים בגוף במהלך הדבקה בשחפת שינוי של חיידקי החיסון BCG כך שהם יראו יותר כמו חיידקי השחפת הטבעיים שמהם אנשים נדבקים למעשה	הפחתת יכולתם של החיידקים המזיקים לגרום למחלה הפיכת החיידקים ה"בטוחים לשימוש" לדומים יותר לחיידקים הגורמים למחלה, דבר שמפעיל את מערכת החיסון גירוי מערכת החיסון, ועזרה לגוף להגן על עצמו מפני כמה סוגים של חיידקים מזיקים הגדלת הסיכויים שמערכת החיסון תזהה את החיידקים המזיקים כש"תראה" אותם

הנמצאים בעכברים החולים בשחפת: אחד החומרים מיוצר על-ידי חיידקי השחפת כאשר העכברים למעשה חולים בשחפת, והחומר השני מיוצר על-ידי החיידקים במהלך הדבקה כרונית. עד כה, חיסון זה נבדק הן בעכברים הן בקופים מסוג מקוק (macaque). גם בעכברים וגם בקופים נראה שבקרב בעלי החיים שבהם הייתה **הדבקה רדומה** החיסון מנע מלחלות [3]. סוגים אחרים של חיסונים נבחנים אף הם על בעלי חיים, אך עד כה אף אחד מהם לא נראה מבטיח.

גם קבוצת המחקר שלי עבדה קשה במטרה לפתח חיסון טוב יותר נגד שחפת. לקחנו את אותם חיידקי BCG שבהם משתמשים בחיסון הקיים, ובמעבדה שינינו אותם על-ידי מחיקת אחד ה**גנים** שלהם. גנים הם ה"הוראות" שבתוך כל תא, שעוזרות לו לחיות, לגדול ולבצע את תפקידיו. מצאנו שסילוק גן מסוים אחד מקל על הגוף לזהות את החיידקים, וכך מקל על מערכת החיסון להדוף אותם. גילינו גם שחיסון BCG זה שעבר שינוי עוזר למנוע את התעוררותם של החיידקים הרדומים ואת הופעת המחלה, בעכברים. כלומר, ייתכן כי החיסון החדש שלנו טוב יותר מהחיסון הקיים כיום.

לא מזמן קיבלנו אישור לפרסום התוצאות שלנו בכתב עת מדעי, ואנו גם מתכננים ניסויים נוספים כדי לוודא שהחיסון הזה באמת עוזר למנוע שחפת רדומה. אנו מקווים שסוף-סוף פיתחנו חיסון שיגן על אנשים מפני כל סוגי השחפת. אנו גם מקווים שחיסון זה יהיה בטוח לשימוש ומועיל עבור אנשים הסובלים ממחלות אחרות כגון HIV (נגיף האיידס). אנשים שנגועים ב-HIV נוטים יותר לחלות בשחפת כי מערכת החיסון שלהם חלשה. אולי, בסופו של דבר, החיסון החדש יהיה מסוגל להאט את התפשטות השחפת בעולם או לעצור אותה. איור 1 מראה היבטים עיקריים של הדבקה בשחפת רדומה ושל פיתוח חיסון.

למעלה משמאל לימין: הדבקה בשחפת רדומה (LTBI) איננה נראית, והאנשים נראים בריאים ←LTBI יכולה להישאר רדומה למשך שנים – אכילה ירודה ושתייה מרובה של בירה ושל יין מחלישות את מערכת ההגנה ומעוררות LTBI. גם סוכרת עלולה להחליש את ההגנות שלנו. למטה משמאל לימין: מדענים עורכים ניסויים לפיתוח מועמדים חדשים לחיסון ולבחינתם – הרעיון הוא לדאוג שהמיקרואורגניזם שגורם לשחפת יישאר נעול/ רדום, ולמנוע ממנו להתעורר – כאשר ניסויי המעבדה מראים תוצאות מבטיחות, החיסון המועמד נבחן על בני אדם.

**הדבקה רדומה (Latent Infection)**

מצב שבו המיקרואורגניזם נותר בגוף האדם או בעל החיים (או אפילו בצמחים) בלי לגרום להם נזק הנראה לעין.

**גן (Gene)**

חלק מהחומר התורשתי הקיים בכל תא חי, שמאפשר לתא לפעול במלוא יכולתו כאשר נעשה בו שימוש או כאשר הוא נחוץ.

## איור 1

ייצוג סכמטי של הדבקה בשחפת רדומה ושל פיתוח חיסון.



## תודות

אני אסיר תודה לבני, Xavier A. Flores-Barba, על ששימש השראה עבורי בעבודה זו, כמו גם עבור עזרתו בהכנת איור 1. המועצה הלאומית למדע ולטכנולוגיה (CONACYT) פרויקט מספר 86396) במקסיקו סיפיקה עזרה כספית להתחלת המסע שלי לפיתוח מועמדים לחיסון חדש נגד שחפת. אני אסיר תודה לד"ר Rogelio Hernández-Pando ול César Pedroza-Roldán, עמיתים שתמכו בי מאוד, ועדיין תומכים, ברדיפה אחר הרעיונות האלה יחד עימי.

## מקורות

1. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm>
2. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr15\\_main\\_text.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_main_text.pdf)
3. Lin, P. L., Dietrich, J., Tan, E., Abalos, R. M., Burgos, J., Bigbee, C., et al. 2012. The multistage vaccine H56 boosts the effects of BCG to protect cynomolgus macaques against active tuberculosis and reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Clin. Invest.* 122:303-14. doi: 10.1172/JCI46252

פורסם אונליין: 25 בינואר 2019

נערך על ידי: Fulvio D'Acquisto, Queen Mary University of London, UK

**ציטוט:** Flores-Valdez MA (2019) למה חשוב לשפר את החיסונים נגד שחפת רדומה?  
Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2016.00019-he

### תורגם והותאם:

Flores-Valdez MA (2016) Why is Still Important to Improve Vaccines against Tuberculosis? Front. Young Minds 4:19. doi: 10.3389/frym.2016.00019

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

**COPYRIGHT** © Flores-Valdez 2016. 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.

## סוקר צעיר

### AIDAN, גיל: 12

שלום, אני איידן, גר בסן פרנסיסקו. אני נהנה מכל סוגי מדעי החיים והפיזיקה, מספורט ומטיפול בפעוטות. בבית הספר אני אוהב מדע, היסטוריה וסינית. ביקרתי ב־16 ארצות במסגרת 6 הפלגות, ולמדתי הרבה על ההיסטוריה שלהן, האמנות והמדע שלהן. כיום אני אוהב להתאמן בסִף בשעות אחר הצהריים של מרבית ימי השבוע.

## הכותב

### MARIO ALBERTO FLORES-VALDEZ

אני מיקרוביולוג וביולוג מולקולרי, ואני מעוניין מאוד להבין איך תא זעיר כל כך (מיקובקטריום טיברקולוזיס) מסוגל להשפיע על מערכת החיסון שלנו ולהישאר בחיים למשך זמן ארוך מאוד, בלי לגרום לסימנים ניכרים של מחלה גלויה. אני מנסה ליצור אמצעים (חיסונים) לעצירתו מלהמשיך לגרום צרות לבני האדם.  
\*floresv@ciatej.mx, floresvz91@gmail.com



Hebrew version  
provided by

מזיאון המדע ע"ש בלומפילד ירושלים (ער.)  
متحف العلوم على اسم بلومفيلد القدس  
Bloomfield Science Museum Jerusalem

