

איך משפרים את השיטות לגילוי שחפת?

Mario Alberto Flores-Valdez*

ביוטכנולוגיה רפואית ותרופתית, המרכז למחקר וליסוע בטכנולוגיה ותכנון, מדינת חליסקו (CIATEJ), גוודלחרה, מקסיקו

סוקר צעיר

FUJIA

גיל: 15



שחפת היא מחלה מדבקת, העוברת לאחרים כשהחולים משתעלים ופולטים מריאותיהם את החיידק "מיקובקטריום טוברקולוזיס". שחפת עלולה להתפתח אצל אנשים בני כל הגילאים. מהריאות היא נוטה להתפשט לאזורים אחרים בגוף. כיום, השיטה הנפוצה ביותר לאבחון שחפת היא לקחת מהחולה דגימת כיח ולהוסיף לה חומר הצובע את החיידקים. אבל השיטה הזאת לא מועילה כשהחיידקים לא נמצאים בריאות אלא במקום אחר בגוף, או כשהכיח מכיל חיידקים מעטים. יש גם מקרים של שחפת כמוסה, שבהם החיידקים נשארים רדומים זמן רב ו"מתעוררים" רק כשמערכת החיסון נמצאת במצב חלש. בגלל החסרונות האלה, מפתחים כיום שיטות חדשות לאבחון שחפת בדגימות של נוזלי גוף אחרים, שבהן אפשר לזהות את חיידק השחפת בשיטות פשוטות. במאמר זה אסביר איך התגובה החיסונית משתנה מאדם לאדם ואפילו אצל אותו אדם בהתאם לגיל ולנסיבות אחרות, ואיך אפשר לקחת בחשבון את השינויים האלה כדי לשפר את השיטות לאבחון המחלה.

מי עלול לפתח שחפת?

כל בני האדם, מפעוטות ועד זקנים, עלולים להיחשף לחיידק השחפת, הנקרא מיקובקטריום טוברקולוזיס (*Mycobacterium tuberculosis*), אבל אצל רובם הגדול (בסביבות 90%)

המערכת החיסונית (Immune system)

רשת התאים, הרקמות והאיברים הפועלים יחד כדי להגן על הגוף מגורמי זיהום.

כיח (Sputum)

תערובת של רוק וליחה הנפלטת מדרכי הנשימה בשיעול.

איידיס/HIV (AIDS/HIV)

איידיס, או "תסמונת הכֶּשֶׁל החיסוני הנרכש", היא מחלה קשה הנגרמת על-ידי הנגיף HIV ומבטלת את יכולת הגוף להילחם בזיהומים.

סוכרת (Diabetes mellitus)

מצב כרוני שבו רמות הסוכר (הגלוקוז) בדם גבוהות מדי. בין שאר השפעותיה, סוכרת מפחיתה את יכולת מערכת החיסון להילחם בזיהומים.

צביעת תאים (Staining)

שיטה שבה מוסיפים לדגימה חומרים הצובעים מרכיבים מסוימים בתאים, כך שקל יותר לראותם במיקרוסקופ.

מערכת החיסון המולדת (Innate immunity)

קו ההגנה הראשון של הגוף נגד פלישה של מחוללי מחלות.

מערכת החיסון הנרכשת (Adaptive immune response)

מערכת המורכבת מתאים ייחודיים ותהליכים המותאמים במיוחד להשמדת מחוללי-מחלות ספציפיים או מניעת התרבותם.

המערכת החיסונית מצליחה להשמיד אותו. עשרת האחוזים הנותרים אינם מצליחים להשתלט לגמרי על החיידק. אנשים אלה עלולים לפתח שחפת פעילה, המתאפיינת בחום גבוה, שיעול וירידה במשקל. חיידק השחפת מתמקם בריאות, ועלול להדביק אחרים כשהחולים משתעלים ופולטים **כיח**. במקרים אחרים, המערכת החיסונית מצליחה לגרום לחיידק להישאר רדום. מצב זה נקרא "שחפת כמוֹסָה". אצל אנשים כאלה לא מופיעים חום, שיעול או ירידה במשקל עד לרגע שבו המערכת החיסונית שלהם נחלשת או משתבשת, אז מתפרצת המחלה.

אף על פי שחיידק השחפת מסוגל לפלוש לגופו של כל אדם כמעט, רוב חולי השחפת בעולם מרוכזים במספר קטן של ארצות. אלו הן ארצות שבדרך כלל קיימים בהן גם צפיפות אוכלוסין, רעב, ו/או אחוז גבוה של מחלות אחרות, כמו **HIV/א** או **סוכרת**. צפיפות אוכלוסין, רעב וחולי קיימים במדינות מתפתחות רבות, ובמצב כזה קשה למנוע את התפשטות המחלה. כלומר, הסיכון לפתח שחפת גבוה יותר אצל אנשים הסובלים מרעב, עוני, תזונה גרועה או חוסר פעילות גופנית.

מה השיטה הרגילה לגילוי שחפת פעילה?

ברוב המקרים, כשאדם נחשף למיקובַטֶרְקְרִיּוּם טִיְבֶרְקִילְזִיּוּס ומפתח שחפת, החיידקים מתרבים במהירות ומצטברים בריאות. לכן, בפיח שהחולה פולט כשהוא משתעל יש חיידקים רבים, וכאשר צובעים את הליחה הזאת במעבדה בחומר **לצביעת תאים** המיועד לחיידקי שחפת, אפשר לראותם בקלות (איור 1). אבל אצל חלק מהחולים (ילדים וקשישים מסוימים, למשל), אי אפשר להשיג דגימת כיח בגודל שיספיק לבדיקה כזאת, או שבדגימה אין מספיק חיידקים כדי שהבדיקה תאתר אותם. יש אפילו מקרים שבהם החיידק נמצא במקומות אחרים בגוף ולא בריאות, כך שלקיימת דגימה לצביעה עלולה להיות מסובכת ולא נוחה לנבדק. בנוסף, החומר צובע גם חיידקים מסוימים שאינם חיידקי שחפת, כך שיש סיכון לאבחון שגוי. בגלל כל החסרונות האלה, יש צורך בשיטות נוחות ומדויקות יותר לאבחון שחפת, כדי שאפשר יהיה לאתר את החולים ולרפא אותם.

איך מגיב הגוף לחיידק השחפת?

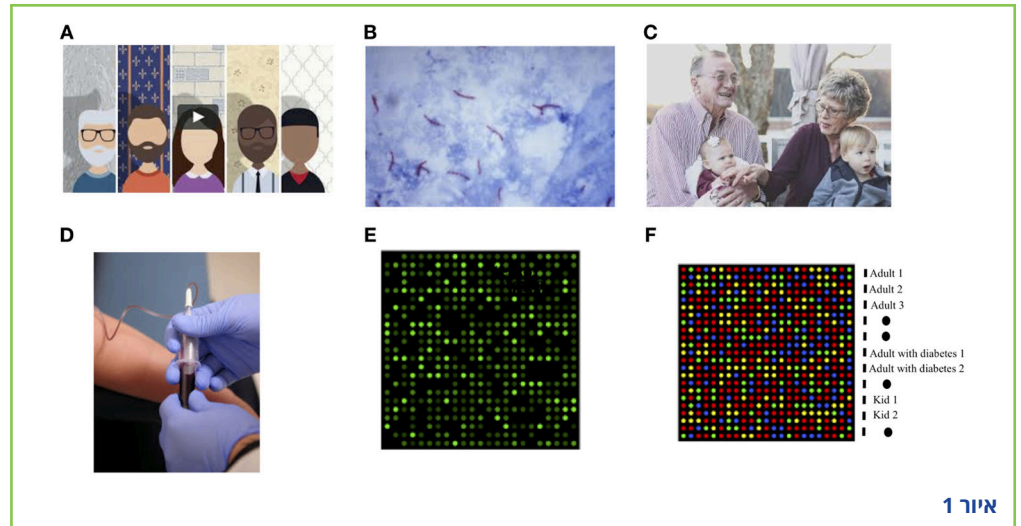
קו ההגנה הראשון של הגוף נגד החיידק הוא **המערכת החיסונית המולדת** של הגוף. היא נאבקת בניסיון של מיקובַטֶרְקְרִיּוּם טִיְבֶרְקִילְזִיּוּס לחולל זיהום ולהמשיך לקיים אותו. התגובה החיסונית מתחילה כאשר התאים והחלבונים של המערכת החיסונית מזהים מבנים מסוימים על פני השטח של החיידק. כתוצאה מכך, תאי הדם הלבנים (לויקוציטים) מייצרים חומרים שרעילים לחיידקים, וכן, חומרים המושכים תאי הגנה נוספים. כך פועלים תאי מערכת החיסון בכוחות משותפים כדי למנוע מהחיידק הפולש להתפשט למקומות אחרים בגוף.

אצל רוב האנשים, החסינות המולדת תצליח להשמיד את חיידקי השחפת. אצל אנשים רגישים יותר מתרחש תהליך שונה, שאותו מפעילה **המערכת החיסונית הנרכשת**, ושמטרתו להגביל את התפשטות הזיהום ולחסל אותו במידת האפשר.

בניגוד למערכת החיסונית המולדת, המערכת החיסונית הנרכשת פועלת באמצעות זיהוי של מבנים ייחודיים לחיידקים פולשים – מבנים שאינם נמצאים על חיידקים אחרים בגוף. במערכת

איור 1

שיטות משופרות לגילוי שחפת אצל אנשים שונים. ייתכן שבקרב אפשר יהיה לאתר את חיידק השחפת גם אחרים בגוף ולא בתוך הריאות. **A.** ככל שנחקר יותר, גם נבין יותר טוב מדוע לכל אדם יש תגובה ייחודית משלו למגע עם חיידק השחפת. **B.** כשהחיידק נמצא בכמויות גדולות בתוך הריאות, אפשר בדרך כלל לגלות אותו על ידי הוספת צבע חיידקים מיוחד לכיח של החולה. באיור זה, החיידקים הצבועים מופיעים כקווים סגולים. **C.** לא כל החולים מסוגלים לפלוט כיח מהריאות כדי לקחת ממנו דגימה לבדיקה; ולפעמים החיידקים כלל לא נמצאים בתוך הריאות. בנוסף, היכולת לייצר נוגדנים משתנה בהתאם לגיל ולגורמים אחרים, למשל תזונה וזיהום סביבתי. **D.** אנחנו מקווים שבקרב אפשר יהיה לאתר ביעילות נוגדנים לחיידק השחפת גם בנוזלי גוף אחרים (דם, שתן, רוק וכו'). כאשר נמצאים נוגדנים, ייתכן שגם החיידק נוכח. **E.** כאשר הגוף נחשף לשחפת הוא מייצר נוגדנים מסוגים רבים. כל סוג מותאם למבנה מסוים שנמצא על פני חיידק השחפת. הנוגדנים נמצאים בנוזלי הגוף, ואפשר לערוך בדיקה בשיטה הגורמת להם להיות נראים לעין. בדוגמה שבאיור, כל נקודה ירוקה בהירה מייצגת את אחד המבנים שהנוגדן התואם מזהה אותו. כל הריבוע הוא תמונה של מצב הנוגדנים אצל אדם אחד מסוים, והוא ייחודי לו כמו טביעת אצבע. **F.** לקטגוריות שונות של חולי שחפת (ילדים, קשישים, סוכרתיים וכו') יש צירופים ייחודיים של נוגדנים. הריבוע שבאיור מורכב משורות של צבעים המייצגים נוגדנים, וכל שורה אופיינית לקטגוריה אחרת של חולים. השוני מתבסס על גיל, מין, ומאפיינים אחרים. הנקודות השחורות מייצגות דגימות ביקורת, כלומר דגימות הגורמות תמיד לתגובה מסוימת, ומשתמשים בהן כדי לוודא שהבדיקה תקינה.



איור 1

זו מאוחסנים תאים הנקראים "לימפוציטים מסוג B", אשר מייצרים נוגדנים. אם חיידק השחפת יופיע שוב במקום כלשהו בגוף, הלימפוציטים מסוג B ייצרו במהירות נוגדנים נגדו.

האם אפשר לגלות שחפת באמצעות חיפוש נוגדנים?

כאמור, נוגדנים הם חומרים שאותם מייצרים לימפוציטים מסוג B. נוגדנים הם חלבונים גדולים בצורת האות Y, והם מתחברים למבנים מסוימים על חיידקים או אורגניזמים משהמים אחרים, וכך מנטרלים את התכונות המסוכנות שלהם. הנוגדנים נמצאים בנוזלי הגוף השונים (רוק, דם, דמעות, שתן), והודות לכך אפשר לגלות זיהומים גם כשאין אפשרות להשיג דגימת כיח. הנוגדנים מגיעים לכל הגוף, בלי קשר למיקום הזיהום (ריאות, כבד, קיבה, עצמות וכו'), ולכן אפשר לגלות באמצעותם את חיידק השחפת – שיטה מועילה במיוחד כאשר החיידק לא נמצא בריאות אלא באזורים אחרים בגוף. המגבלה בטכנולוגיות כאלה היא שהנוגדנים נמצאים בגוף גם אם מערכת ההגנה שלו כבר השמידה את החיידק המזיק.

צריך לקחת בחשבון שאנשים שונים מגיבים באופן קצת שונה לחיידק השחפת, בגלל הבדלים גנטיים [1]. אנשים מסוימים מייצרים יותר נוגדנים מאחרים. כמות וסוגי הנוגדנים משתנים גם עם הגיל, בגלל שינויים טבעיים במערכת החיסונית. ולבסוף, גם תזונה לקויה ומחלות כמו סוכרת עלולות להשפיע על היכולת לייצר נוגדנים לשחפת.

בגלל כל ההבדלים האלה, המדענים מפתחים כיום שיטות שונות לאבחון שחפת אצל אנשים שונים – בדיקות נוגדנים מיוחדות לילדים, לחולי סוכרת, לקשישים וכן הלאה (איור 1). ייתכן שכדאי גם לפתח בדיקות נפרדות לגילוי הנוגדנים השונים הנלחמים בשחפת בשלבים השונים שלה – המוקדם, האמצעי והמאוחר.

צוות המחקר שלי מפתח בדיקות לאיתור נוגדני שחפת אצל חולי סוכרת. סוכרת היא מחלה שגורמת לרמת הסוכר בגוף להיות גבוהה מדי. בין שאר ההשפעות שלה, היא גם מפחיתה את יכולת המערכת החיסונית להילחם בזיהומים, כולל שחפת. עדיין לא ברור לנו אם חולי סוכרת

**נוגדנים
(Antibodies)**

חלבונים גדולים בצורת האות Y, שאותם מייצרים בעיקר לימפוציטים מסוג B, ובעזרתם המערכת החיסונית מנטרלת מחוללי-מחלות. הנוגדנים מסוגלים לזהות מבנים מסוימים הנמצאים על האורגניזם המזהם.

יכולים לייצר נוגדנים לשחפת. אנחנו חוקרים את השאלה הזאת, ומקווים לגלות שיטה יעילה לגלות חיידקי מיקובַטֶרִיּוּם טוּבֶרְקוּלוּזִיִּים אצל חולי סוכרת לפני שמתפתחת אצלם שחפת.

תודות

אני חב תודה לבני, חאבייר א. פלורס-בארבה, שהעניק לי השראה למאמר זה. המועצה הלאומית למדע וטכנולוגיה (GACDFONCICYT-CONACYT, פרויקט מס' 265796) במקסיקו העניקה מימון התחלתי לחיפוש שלי אחר שיטות חדשות לאבחון שחפת, המתמקד באפשרויות לגילוי מוקדם אצל חולי סוכרת.

מקורות

1. Kunnath-Velayudhan, S., Salamon, H., Wang, H. Y., Davidow, A. L., Molina, D. M., Huynh, V. T., et al. 2010. Dynamic antibody responses to the *Mycobacterium tuberculosis* proteome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107:14703-8. doi: 10.1073/pnas.1009080107

פורסם אונליין: 31 בינואר 2019

נערך על ידי: Suzanne Phelan, University of California, Davis, United States

ציטוט: Flores-Valdez MA (2019) איך משפרים את השיטות לגילוי שחפת? *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2018.00036-he

תורגם והותאם:

Flores-Valdez MA (2018) How Can We Diagnose Tuberculosis More Effectively? *Front. Young Minds* 6:36. doi: 10.3389/frym.2018.00036

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

COPYRIGHT © Flores-Valdez 2018. 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

FUNIA, גיל: 15

הוא תלמיד תיכון אשר מבטיח כמה דברים. הוא מבטיח ש"לעולם לא יוותר עליכם, לעולם לא יכזיב אתכם, לעולם לא יתפרפר וינטוש אתכם, לעולם לא יגרום לכם לבכות, לעולם לא ייפרד מכם, ולעולם לא ישקר ויפגע בכם" (מתוך שיר של ריק אסטלי). כמה מהדברים שהוא אוהב לעשות הם לשחק טניס, ענף הספורט שבו



חובטים בכדור באמצעות מחבט מעל רשת; להסביר הסברים מיותרים על דברים מובנים מאליהם; ולדבר על עצמו בגוף שלישי.

הכותב

MARIO ALBERTO FLORES-VALDEZ

אני מיקרוביולוג וביולוג מולקולרי, ויש לי התעניינות עמוקה בשאלה איך תא קטנטן (מיקרוביולוגיה) מסוגל להתנהל מול מערכת ההגנה של הגוף ולהתקיים זמן רב בלי לחולל סימני מחלה. אני מנסה ליצור אמצעים (חיסונים ושיטות אבחון) שימנעו ממנו להמשיך ולפגוע בבני אדם.

*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

