

מי ייתן והדלקת תהיה עימכם!

Trinidad Montero-Melendez^{1,2*}

¹מכון המחקר על שם וויליאם הארווי, Barts ובית הספר לרפואה של לונדון, אוניברסיטת המלכה מרי של לונדון, לונדון, בריטניה
²המרכז לדלקות ולחידוש רפואי, אוניברסיטת המלכה מרי של לונדון, לונדון, בריטניה

סוקרים צעירים

CHARLIE
גיל: 11



ELIANA
גיל: 11



MILAN
גיל: 9



RAFAEL
גיל: 10



דלקת היא תגובת הגנה של הגוף נגד פציעה או זיהום חיידקי, שבה האזור הנגוע נהיה נפוח, חם, אדמומי וכואב. בעבר, האמינו שתגובה זו מסוכנת ושיש צורך ליטול תרופות אנטי-דלקתיות. אולם כיום אנו רואים בדלקת תגובת הגנה נחוצה של מערכת ההגנה הפנימית שלנו, ואנו יודעים שלא תמיד יהיה נכון לחסום זאת. לאחרונה, מדענים גילו מרכיב חדש בתגובת הדלקת, הנקרא גורם 'מעודד פירוק', שמעודד את ריפוי הפצע ומתקן את הרקמה או את האיבר שניזוקו. באמצעות חקר הגורמים מעודדי הפירוק האלה, מדענים מפתחים סוג חדש לגמרי של תרופות שישמשו כאשר אנו סובלים מדלקת, ויגרמו לגוף שלנו להחלים מהר יותר. אומנם תרופות אלה עדיין בשלבי ניסוי, אך מדענים רבים ברחבי העולם מאמינים שהן יהיו תרופות העתיד.

מהי דלקת? עמודי התווך של הדלקת

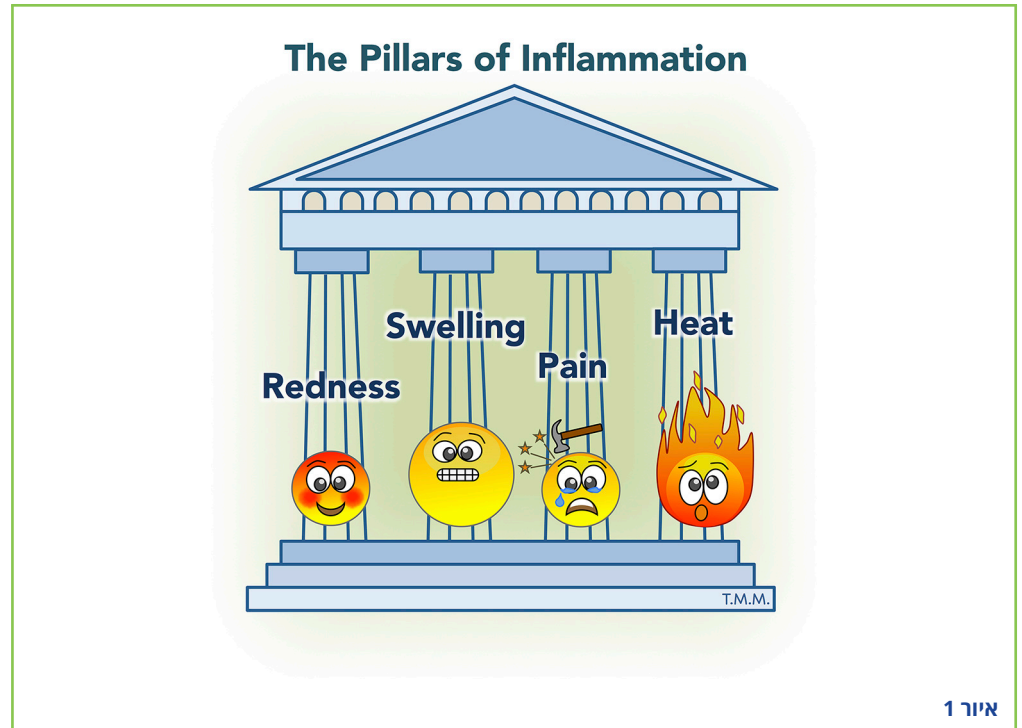
מקור המילה 'דלקת' באנגלית (inflammation) הוא במילה הלטינית 'inflammare' (שפירושה: להעלות באש). הסופר הרומי אאולוס קורנליוס צלסוס, שחי במאה הראשונה לספירה, היה הראשון שתיאר את התהליך הנקרא **דלקת**. דלקת היא התגובה של הגוף נגד פציעה או זיהום חיידקי [1]. למשל, כשסובלים מכאב שיניים או גרון; כשמקבלים מכה

דלקת (Inflammation)

תגובת הגנה של הגוף נגד פציעה או זיהום חיידקי, שבה האזור הנפגע נהיה נפוח, חם, אדמומי וכואב.

איור 1

עמודי התווך של הדלקת. ארבעת המאפיינים העיקריים של הדלקת תוארו על-ידי אאולוס קורנליוס צלוסוס, לפני יותר מ-2,000 שנה, והם כוללים אדמומיות (הנובעת מהתרחבות כלי דם קטנים); נפיחות (הנובעת מהצטברות נוזלים מחוץ לכלי הדם); כאב (הנובע מחומרים כימיים כגון פרוסטגלנדינים) וחום (הנובע מזרימת דם מוגברת).



איור 1

בראש מהדלת או כשזרת כף הרגל נמעכת, הגוף חוֹף תגובה דלקתית. האזור שנפגע מְאָדִים, מתחמם, מתנפח וכואב. אלה ארבעת המאפיינים העיקריים של הדלקת שתיאר צלוסוס, לפני כמעט 2,000 שנה, הנקראים 'עמוד התווך של הדלקת': אדמומיות; חום; התנפחות וכאב (איור 1). האדמומיות נובעת מנימים (כלי הדם הקטנים) ברקמה הנגועה, שמתרחבים ומביאים לאזור יותר דם מהרגיל. עלייה זו בזרימת הדם אחראית גם לתחושת החום. התנפחות מתרחשת בגלל נוזלים היוצאים מכלי הדם המורחבים וממלאים את הרקמה. תחושת הכאב נובעת מחומרים כימיים שמגרים את קצות העצבים באזור.

דלקת זה דבר טוב או רע?

אבל, מהי מטרתה של הדלקת? למה אנו צריכים לחוש כאב? הכאב חיוני כדי להזהיר את הגוף שלנו שמה שהוּשָם לא בסדר. הכאב מודיע לנו שאזור מסוים בגוף זקוק לטיפול מיוחד. שלושת הגורמים האחרים (חום, אדמומיות ונפיחות) חשובים באותה מידה, כי הם מאפשרים למערכת החיסון להיכנס לפעולה. התרחבות נימי הדם והגְבֵרַת זרימת הדם מביאות את **תאי החיסון**, כגון נייטרופילים ומונוציטים, לאזור הנגוע. תאי חיסון אלה הם הלוחמים הפנימיים. הם החיילים המגינים עלינו נגד הגורמים לדלקת כגון וירוס השפֵעֶת אשר גורם לכאב הגרון, או החיידקים המנסים לחדור לגוף דרך פצע בעור. אף שכיום תפקוד הגנה זה של הדלקת ברור לנו לחלוטין, הוא לא התגלה עד המאה ה-19, כאשר זואולוג רוסי בשם אלי מצ'ניקוף הציע את הרעיון – ייתכן כי הדלקת נועדה להגנה, ולא היא שגורמת נזק [2].

לסיכום, דלקת היא תגובה של הגוף שלנו הנובעת ממערכת החיסון נגד גורמים שליליים פוטנציאליים. מכאן, הדלקת טובה ונחוצה לשמירה על הבריאות שלנו.

תאי חיסון
(Immune cells)

זְקִיפֵי הגוף המופצים בדם הדם, ואחראים לשמירה ולהגנה על הגוף. ישנם סוגים רבים של תאי חיסון, כולל גרנולוציטים (נייטרופילים, אאוזינופילים ובזופילים) ותאים מונונוקלארים (מונוציטים ולימפוציטים).

רגע, אם הדלקת מגינה עלינו, מדוע אנו משתמשים בתרופות אנטי-דלקתיות כדי לעצור אותה?

אף שתפקיד התגובה הדלקתית הוא לשלוח את כוחות הצבא הפנימיים שלנו אל אזור הפציעה כדי להגן עלינו, לפעמים תגובה זו חזקה כל כך שהיא גורמת לנזק מְשָׁנִי. כפי שהוסבר קודם לכן, תאים ממערכת החיסון מובלים אל האזור הודות לעלייה בקצב זרימת הדם. התאים הראשונים שמגיעים הם הנויטרופילים, שהם סוג של תאי דם לבנים המכילים בתוכם שקיקים קטנים (הנקראים שלפוחיות), מלאים בגורמי הגנה כגון חלבונים אנטי-חיידיקיים או אנזימים היכולים לעזור לְפָרֵק את הגורם המזהם. הנויטרופילים משחררים את גורמי ההגנה האלה באזור המודלק, כדי לנטרל את הנגיף או את החיידק המזהם. אולם אם בו בזמן משתחררים מהנויטרופילים גורמי הגנה אלה בכמות רבה מדי, הם עלולים לגרום נזק לגוף. דלקת רבה מדי עלולה להיות מסוכנת. במקרים כאלה, אפשר להשתמש בתרופות אנטי-דלקתיות, שעוזרות להשתלט על התגובה הדלקתית ולמנוע ממנה להחטיא את המטרה. לסיכום, איננו משתמשים בתרופות אנטי-דלקתיות במטרה לעצור את הדלקת לחלוטין אלא כדי לעזור "לאזן" בין יתרונות הדלקת ובין הנזק המְשָׁנִי שהיא עלולה לגרום לגוף.

הסיבה לכך שלא תמיד מספיק ליטול אספירין

ישנן תרופות אנטי-דלקתיות רבות מסוגים שונים, הנמכרות רק עם מרשם רופא או ללא צורך בו, למשל: אספירין, פרצטמול, איבופרופן ודקסמטזון. מדוע מדענים עדיין מבצעים מחקרים במטרה למצוא תרופות אנטי-דלקתיות חדשות? רוב התרופות האנטי-דלקתיות הזמינות כיום יעילות למדי עבור סוג של תגובות דלקתיות הנקראות דלקות חמורות. דלקות חמורות הן מהסוג שמתרחש בדוגמאות שהוזכרו קודם לכן (גרונן כואב, זרת כף רגל שקיבלה מכה וכו'), שבהן התגובה חלה מהר מאוד ונמשכת זמן קצר (כמה ימים או שבועות). אולם יש דלקות מסוג נוסף, הנקראות דלקות כְרוֹנִיִּת, שרופאים ומדענים מבינים פחות [3]. דלקת כרונית עלולה להימשך כמה חודשים או אפילו שנים, והיא מתרחשת במחלות כגון: דלקת מְפָרְקִים שְׁגֵרוֹנִית (דלקת במפרקי הגוף); טְרַנְשֵׁת עורקים (מחלה בכלי הדם) או אפילו בהשְׁמַנֵּת יֶתֶר. במקרים מסוימים, קשה מאוד להשתלט על סוג זה של דלקות כי התרופות לא ממש יעילות, וכי לפעמים החולים סובלים מתופעות לוואי לאַחַר שימוש ממושך מדי בתרופות. חולים אלה עלולים לסבול מההשפעות של הדלקות הכרוניות במשך שנים רבות או אפילו למשך כל חייהם, ולכן מדענים עדיין מנסים ככל יכולתם לגלות תרופות אנטי-דלקתיות חדשות, כדי לעזור לחולים הסובלים מדלקות כרוניות.

המרכיבים הסודיים של הדלקת הגורמים מעודדי הדלקת

ארבעת עמודי התווך של הדלקת שהצליח צלסוס לזהות נגרמים על-ידי מה שמְכַנֶּה גורמים מעודדי דלקת. בזמן הפציעה, הרקמות משחררות חומרים כימיים כגון פרוסטגלנדינים, הגורמים להתרחבות כלי הדם. זו הסיבה לאדמומיות, לחום ולנפיחות. יחד עם הפרוסטגלנדינים יש סוגים נוספים של חומרים מעודדי דלקת, כולל חומרים הנקראים כימוקינים, ציטוקינים ואינטרלוקינים. אלה הם חומרים כימיים המְשַׁמְשֵׁים כדגלי איתות שמנחים את תאי החיסון אשר נעים בזרם הדם אל האזור הפגוע. תאי חיסון אלה נכנסים לרקמה ומופעלים, ואז משחררים את האנזימים ואת התוצרים האנטי-חיידיקיים המצויים

גורמים מעודדי דלקת (Pro-inflammatory factors)

תאים וחומרים כימיים המיוצרים במהלך התגובה הדלקתית במטרה לתקוף מרציים מזיקים ולנטרל אותם. דוגמאות כוללות פרוסטגלנדינים, ציטוקינים, כימוקינים ואינטרלוקינים.

בשלפוחיות הקטנות שלהם. גורמים אלה נקראים גורמים מעודדי דלקת, ומטרתם לנטרל את היצורים המזיקים.

אולם לאחרונה גילו מדענים ברחבי העולם סוג נוסף של גורמים המשתתפים בתגובה הדלקתית, הנקראים **גורמים מעודדי פירוק**, שמשמשים למטרה שונה לחלוטין.

גורמים מעודדי פירוק (Pro-resolving factors)

תאים וחומרים כימיים המיוצרים במהלך התגובה הדלקתית במטרה לדרבן את ההחלמה ואת תיקון הרקמות, דבר המוביל להחזרת האיזון בגוף. דוגמאות כוללות רסולבינים, מלנוקורטינים ואנקסין A1.

מי מנקה לאחר הקרב?

מה שבאמת קורה בגוף במהלך תגובה דלקתית דומה למדי לשדה קרב, שבו שני צבאות (הגוף והחיידק גורם המחלה) נלחמים זה בזה. במהלך הקרב ייתכן כי תאים וחיידקים רבים ימותו, ויהיה צורך לסלקם מהאזור הנגוע ולתקן את הרקמה שניזוקה. גורמים מעודדי פירוק הם האחראים לתיקון הרקמה, אחרי סילוק החיידק גורם המחלה. גורמים מעודדי פירוק עשויים הן מתאים הן מחומרים כימיים. סוג תאי החיסון העיקרי המעורב בשלב ההתחדשות (הנקרא גם השלב מעודד הפירוק) נקראים מקרופאגים מסוג M2. החומרים הכימיים המעורבים בשלב מעודד הפירוק נקראים רסולבינים; מלנוקורטינים; אנקסין A1; פרוטקטינים ועוד [4-6]. התפקיד של השניים – התאים מעודדי הפירוק והחומרים הכימיים – הוא לתקן את הרקמות שניזוקו אחרי הפגיעה. הגורמים מעודדי הפירוק אינם גורמים נזק משני כי אינם מעורבים ישירות בקרב עצמו אלא בניקיון ובתיקון, לאחר חלוף הסכנה [7].

גילוי הגורמים מעודדי הפירוק הוא הישג אדיר, וייתכן כי יהיו לו השלכות משמעותיות על תרופות עתידיות שכן ייתכן כי גורמים אלה יעוררו מהפכה בדרך שבה אנו מטפלים בדלקות, במיוחד בדלקות הכרוניות שהוזכרו קודם לכן, שקשה כל כך להשתלט עליהן.

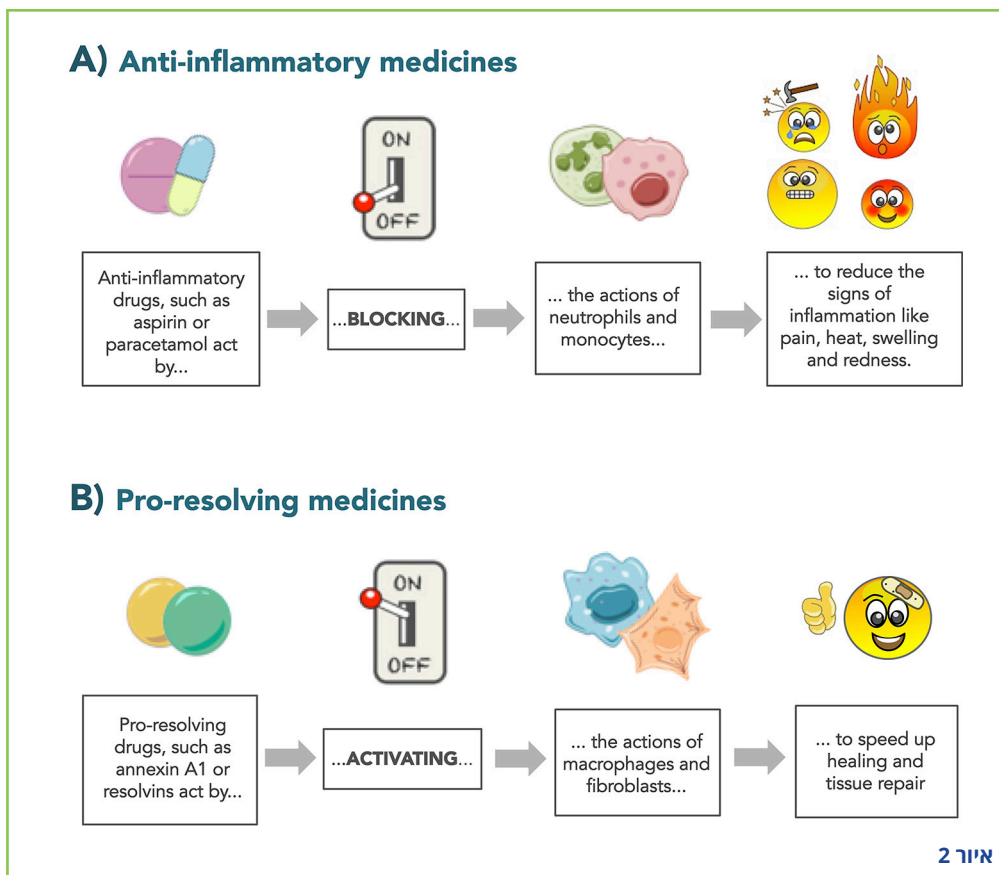
התרופות מעודדות הפירוק: תרופות העתיד?

אחרי גילוי קיומם של הגורמים מעודדי הפירוק, שמשמיתם היא לתקן את הרקמות שניזוקו ולהשיב את הגוף למצב מאוזן, הבינו מדענים שאפשר לטפל בדלקת בשיטה שונה לחלוטין מזו ששימשה רופאים במשך שנים (איור 2). בעבר, השיטה המקובלת לטפל בדלקת הייתה תמיד לנסות **להפחית** את פעילות המרכיבים מעודדי הדלקת, במטרה להפחית את הנזק המשני לגוף.

אולם כיום מדענים מאמינים כי במקום זאת אנו יכולים **להגביר** את פעילות הגורמים מעודדי הפירוק [8] כדי להתחיל את תהליך ההחלמה מהר יותר! נוסף על כך כיום אנו יודעים גם שהגורמים מעודדי הדלקת נחוצים להפעלת הגורמים מעודדי הפירוק [9]. במילים אחרות, הגורמים מעודדי הדלקת מתפקדים כאותות לגוף לייצר את מעודדי הפירוק ולשלוח אותם כגורמי תיקון לאחר הקרב. הדבר חשוב כי משמעותו היא שאם נסלק לחלוטין את הגורמים מעודדי הדלקת על-ידי שימוש בתרופות אנטי-דלקתיות חזקות, אז אחר כך לא יהיו לנו האותות שממריצים את ההחלמה! זו הסיבה לכך שאומרים על חלק מהתרופות האנטי-דלקתיות שהן "פתרון רעיל": הן גורמות להפסקת הכאב והנפיחות, אבל הן גם מפסיקות את ההחלמה! לכן, אסטרטגיית מעודדי הפירוק להשתלטות על דלקת נראית בטוחה יותר, כי היא תהיה כרוכה בשימוש בתרופות המחקות את האופן שבו הגוף מטפל בדלקת באופן טבעי. אולם אין פירוש

איור 2

אסטרטגיית מעודדי הפירוק החדשה. דלקת היא מנגנון הגנה, והיא מועילה - הדלקת מגינה על הגוף שלנו מזיהום חיידקי ומפציעה. אולם עודף דלקת עלול להוביל לנזק קבוע, ולכן אנו משתמשים בתרופות כדי להפחית את הדלקת. (A) התרופות האנטי-דלקתיות המסורתיות פועלות על-ידי חסימת פעולות תאי החיסון (כגון נייטרופילים ומונוציטים) ומניעתן, ועל-ידי חסימת פעולות הגורמים הכימיים שתאים אלה מייצרים (כגון ציטוקינים, אינטרלוקינים ועוד). (B) לעומת זאת, אסטרטגיית מעודדי הפירוק החדשה כוללת תרופות שמפעילות תהליכים בתאים (כגון מאקרופאגים ופיברובלאסטים) כדי לעודד את ריפוי הפצע ואת תיקון הנזק.



הדבר שעלינו להיפטר מכל התרופות האנטי-דלקתיות הישנות יותר. למעשה, שילוב של שני סוגי התרופות עשוי להיות מועיל מאוד.

מסקנות

האופן שאנו מבינים את הדלקת ומתמודדים עימה משתנה, שכן כיום יש לנו ידע רב יותר על כל מרכיבי התגובה הדלקתית, כולל הגורמים מעודדי הדלקת ומעודדי הפירוק. כיום אנו יודעים כי הדלקת היא תגובה נחוצה המגינה על הגוף שלנו, שבלעדיה לא היינו שורדים, אף שלפעמים מתרחש קצת נזק קבוע. כיום, יש הסכמה רחבה בקרב מדענים על מעבר מהפחתת הדלקת להגברת הפירוק שלה, דבר המעניק תקווה חדשה לאותם חולים שעבורם התרופות האנטי-דלקתיות הרגילות אינן יעילות. מחסן הנשק של גורמי ההגנה מעודדי הפירוק המוכרים לנו כיום הוא גדול, אף שאנו גם מאמינים שעדיין נותר למדענים לגלות גורמים מעודדי פירוק נוספים רבים בעתיד.

תודות

הייתי רוצה להודות למאורו פרטי, לסופי וואהאלאטאנטרי ולסקרלט בלנד על שסקרו בביקורתיות את כתב היד. אני מודה גם ל־ Arthritis Research UK (מס' 21274) על מימון המחקר שלי.

מקורות

1. Rivas, F. 2010. In this issue: inflammation. *Cell*. 140:755–7. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.007
2. Gordon, S. 2008. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur. J. Immunol.* 38:3257–64. doi: 10.1002/eji.200838855
3. Tabas, I., and Glass, C. K. 2013. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 339:166–72. doi: 10.1126/science.1230720
4. Montero-Melendez, T. 2015. ACTH: the forgotten therapy. *Semin. Immunol.* 27:216–26. doi: 10.1016/j.smim.2015.02.003
5. Serhan, C. N., Chiang, N., and Van Dyke, T. E. 2008. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 8:349–61. doi: 10.1038/nri2294
6. Perretti, M., and D'Acquisto, F. 2009. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 9:62–70. doi: 10.1038/nri2470
7. Ortega-Gomez, A., Perretti, M., and Soehnlein, O. 2013. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol Med.* 5:661–74. doi: 10.1002/emmm.201202382
8. Perretti, M., Leroy, X., Bland, E. J., and Montero-Melendez, T. 2015. Resolution pharmacology: opportunities for therapeutic innovation in inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 36:737–55. doi: 10.1016/j.tips.2015.07.007
9. Serhan, C. N., and Savill, J. 2005. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 6:1191–7. doi: 10.1038/ni1276

פורסם אונליין: 03 במרץ 2020

נערך על ידי: Bergithe Eikeland Oftedal, University of Bergen, Norway

ציטוט: Montero-Melendez T (2020) מי ייתן והדלקת תהיה עימכם! *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2018.00051-he

תורגם והוטאם:

Montero-Melendez T (2018) May Inflammation Be With You! *Front. Young Minds* 6:51. doi: 10.3389/frym.2018.00051

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

COPYRIGHT © 2018 © Montero-Melendez 2020. 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 למחברים (המקוריים ולבעל זכויות היוצרים, ושהפרסום המקורי בעיתון זה מצוטט בהתאם למקובל באקדמיה). השימוש, ההפצה או ההעתקה אינם מותרים אם הם אינם עומדים בתנאים אלה.

סוקרים צעירים

CHARLIE, גיל: 11

רק לאחרונה התחלתי ללמוד בתיכון, והמקצועות האהובים עליי הם מתמטיקה וחינוך גופני. אני אוהב גם לנגן בג'יטאר ולשחק 'צמחים נגד ז'מבים': לחמת גינה 2.



ELIANA, גיל: 11

יש לי תחביבים רבים! אני אוהבת לקרוא; לכתוב; מדע; היסטוריה; פוליטיקה; משחקי תפקידים; ריצה; כדורסל וטניס. אני פעילה מאוד בקהילה שלי ומשתתפת בכל פעם שיש הזדמנות להתנדבות.



MILAN, גיל: 9

אימא של מילאן היא פּרואַנִית ואביו צרפתי, אבל הוא נולד בבוליביה. כל אחד במשפחה אומר שהראש של מילאן מלא במספרים כי הוא אוהב לחשב הכול, אבל הוא גם אוהב לשחות; לשחק במשחקי קופסה ולקרוא על הרפתקאות קסומות במקומות היסטוריים.



RAFAEL, גיל: 10

רפאל אוהב הארי פוטר; לגו ומיינקראפט.

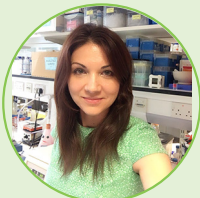


הכותבת

TRINIDAD MONTERO-MELENDEZ

טרינייד מונטרו-מלנדס סיימה את לימודיה לקבלת תואר ברזקחות מטעם אוניברסיטת גרנדה, ספרד, שם עשתה גם תואר דוקטור בביוכימיה מולקולרית. בשנת 2008 היא הצטרפה למעבדה של פרופסור פֶרֶטִי, שם היא למדה על תפקודי הגורמים מעודדי הדלקת, ופיתחה תרופות חדשות לטיפול בחולים הסובלים מדלקות כרוניות. בזמנה הפנוי טריני אוהבת לצייר; להמציא מתכונים ולזרוע זרעים כדי לראות צמחים חדשים גדלים!

*t.monteromelendez@qmul.ac.uk



Hebrew version
provided by

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

