

נטרול של פטריות משנות צורה

Jesus A. Romo^{1*†}, Christopher G. Pierce^{2†}, Ashok K. Chaturvedi¹, Stephen P. Saville¹,
Jose L. Lopez-Ribot¹

¹המחלקה לביולוגיה ומרכז דרום טקסס להופעתן של מחלות מדבקות, אוניברסיטת טקסס בסן אנטוניו, סן אנטוניו, טקסס, ארצות הברית
²המחלקה לביולוגיה, אוניברסיטת התגלמות המילה (University of the Incarnate Word), סן אנטוניו, טקסס, ארצות הברית

סוקר צעיר

OLIVER
גיל: 13



פטריות הן חלק מהמיקרובים החשובים ביותר בכדור הארץ. פטריות שונות מאוד מחיידקים: התאים שלהן נראים יותר כמו תאים של חיות או של צמחים. מרבית הפטריות ממלאות תפקידים חשובים בטבע ולא גורמות למחלות אצל בני אדם, אולם מהפטריות שֶׁנֶן גורמות למחלות, קשה מאוד להיפטר. אנטיביוטיקות שיכולות להרוג פטריות ידועות כנוגדות פטריות (antifungals). לעיתים קרובות מאוד התרופות האלה מפסיקות לעבוד בסופו של דבר מאחר שהפטריות יכולות להפוך עמידות בפניהן! פטריות גם יוצרות ביופילמים, שהם קהילות של תאים שחיים יחד ומוקפים בשכבת הגנה. פטריית הקנדידה *C. albicans* לא גורמת למחלות בדרך כלל, אולם לעיתים היא יכולה לשנות צורה מתא אליפטי שידוע כֶּשֶׁמֶר (yeast) לתא ארוך בצורת קור (hyphae), אשר מסייע ל-*C. albicans* לחדור לתוך איבר, לפגוע בו וליצור ביופילם חזק. במאמר זה נסביר על אסטרטגיה חדשה לעצירת *C. albicans* מגרימת מחלה באמצעות עצירת שינוי הצורה שלה!

מהן פטריות?

פטריות הן חלק מהאורגניזמים הכי מעניינים ומדהימים בכדור הארץ. הן נמצאות בכל מקום, כולל בגוף שלנו! פטריות ממלאות תפקיד בעיקר כמפְרָקִים בסביבה, והן מפרקות חומר אורגני כמו חיות וצמחים מתים. באופן מעניין, האורגניזם הגדול ביותר שמוכר על כדור הארץ הוא הפטריה Blue Mountains באורגון! אנו גם אוכלים פטריות ומשתמשים בהן ליצירת מזונות כמו לחם, גבינה ויוגורט. פטריות חיות בשמחה בתוך גופנו ועליו, והן חלק מהמיקרוביוטה הרגילה שלנו, שהיא מילה לכל המיקרובים שנמצאים בתוך הגוף ועל הגוף. בדרך כלל הפטריות האלה אינן מזיקות, אולם לעיתים הן יכולות לגרום למחלות אצל בני אדם, אצל חיות אחרות ואצל יבולים. פטריות שונות מאוד מחיידקים ומווירוסים. פטריות הן אאוקריוטים, כלומר לתאים שלהן יש אברונים כמו למשל גרעין ומיטוכונדריה, שאין לחיידקים ולווירוסים. פטריות יכולות להיראות כמו צמחים לחלק מהאנשים, ובמשך זמן רב נהגנו לחשוב שהן באמת צמחים, אולם כיום אנו יודעים שפטריות קרובות יותר אלינו מאשר לצמחים!

מי מקבל זיהומים פטרייתיים?

מערכת החיסון היא דרכו של הגוף להגן על עצמו מחיידקים רעים. מערכת החיסון משתמשת באסטרטגיות שונות רבות כדי להילחם בפולשים בעייתיים ולהרוג אותם. אם מערכת החיסון שלכם נעשית חלשה, מצב הנקרא **כשל חיסוני**, אתם עשויים שלא להיות מסוגלים להגן על עצמכם מפני מיקרובים רעים. מרבית הפטריות מזהמות רק אנשים שהם עם כשל חיסוני. פטריות גם אוהבות לגדול על פלסטיק ועל חומרים אחרים! המשטחים האלה מאפשרים לפטריות ליצור **ביופילמים** חזקים מאוד, שהם קהילות של פטריות שחיות יחד מתחת לשכבת מגן שחוסמת את מערכת החיסון מלתקוף אותן, וגם מונעת מנוגדי פטריות להרוג את תאי הפטריה שחיים בפנים. חשבו על המגן שמגן על ואקאנדה בסרטים הפנתר השחור והנוקמים: מלחמת האינסוף. כשפטריות יוצרות את הביופילמים האלה, מערכת החיסון והתרופות לא יכולות לחדור את המגן! פטריות גם יכולות לעזוב את הביופילם ולטייל למקומות אחרים בגוף כדי להתחיל זיהום חדש. דמיינו פטריות שחיות בביופילם שגדל בתוך קטטר בווריד של מישהו. הקטטר הזה מחובר לכביש מהיר בגוף, מערכת מחזור הדם. ברגע שהביופילם נעשה צפוף מדי חלק מהפטריות רוצות לזוז החוצה ולמצוא מקום חדש לחיות בו, היכן שהן יוכלו להתחיל חברה משלהן, אז הן נפרדות מהביופילם ונכנסות לכביש המהיר עד שהן מגיעות לאיבר שבו הן יכולות ליצור אתר זיהום חדש.

לרוע המזל, מאחר שפטריות גורמות למחלות אצל אנשים שמערכות החיסון שלהן כבר חלשות, ומאחר שפטריות יכולות ליצור ביופילמים במטרה להתנגד למתקפה של תרופות נוגדות פטריות, הן מסוגלות לגרום לשיעור מיתות גבוה אצל אנשים בעלי כשל חיסוני.

מה אנו יכולים לעשות כשפטריות נעשות רעות? לא הרבה

טיפול במחלות שנגרמות על-ידי מיעוט הפטריות ה"נוכלות" האלה יכול להיות קשה מאוד, מאחר שתאי פטריה דומים לתאים שלנו! משמעות הדבר היא שכל מה שרעיל או לא טוב לפטריות ככל הנראה יהיה רעיל גם עבור התאים שלנו. פטריות יכולות לעבור מוטציות כך שהתרופות שנמצאות בשימוש כנגדן לא יעבדו יותר, או שהן יכולות ללמוד "לירוק" את התרופות

מערכת החיסון

(Immune system)

מערכת ההגנה שהגוף משתמש בה כדי להגן עלינו ממיקרובים רעים.

כשל חיסוני

(Immunocompromised)

אדם בעל מערכת חיסון חלשה.

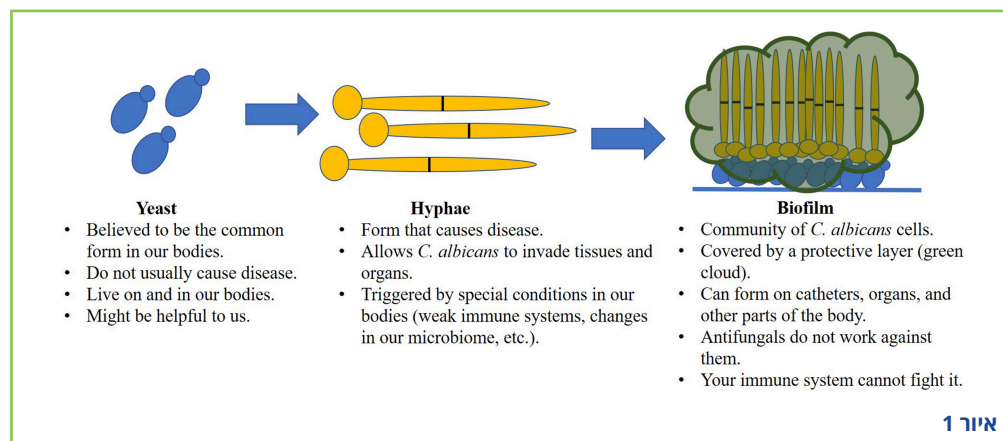
ביופילם

(Biofilm)

קהילת מיקרובים שחיים יחד בקרבה, מחוברים למשטח ומוגנים מהסביבה באמצעות שכבה של חומר מגן.

איור 1

צורתיה השונות של *C. albicans*. *C. albicans* יכולה לשנות את צורתה כתלות במקום שבו היא נמצאת ומה שקורה סביבה. זה מאפשר לה לעבור משמר שאינו מזיק ל-hyphae ולביופילמים שגורמים למחלות. לכל אחת מהצורות האלה יש תכונות שונות.



החוצה! נוסף על כך פטריות הרבה יותר עמידות לתרופות נוגדות פטריות כשהן יוצרת ביופילם. שתי הבעיות האלה, תרופות רעילות ופטריות "קשוחות", השאירו לנו אפשרויות מעטות לטיפול בזיהומים שנגרמים על-ידי פטריות [1, 2]. משהו שמפחיד לשקול הוא שישנן פטריות שיכולות להרוג 100% מהאנשים שהן מזהמות, מאחר שאין תרופה נוגדת פטריות אחת שהיא יעילה כנגדן! זו הסיבה לכך שלמדענים חשוב מאוד להמשיך לחפש תרופות חדשות ודרכים להילחם בזיהומים פטרייתיים, וגם למצוא דרכים להגן על אנשים בעלי מערכת חיסון חלשה.

***CANDIDA ALBICANS*, פטריות משנות צורה**

Candida albicans היא הפטריה השכיחה ביותר מבין הפטריות הבעייתיות האלה. היא נמצאת אצל מרבית האנשים על גבי העור, בפה ובמעיים בלי לגרום למחלות. אולם כאשר בן אדם הוא בעל כשל חיסוני, או שהוא מטופל באמצעות אנטיביוטיקה, או שיש לו מכשירים מושתלים (קטטרים, קוצבי לב ופרותזות) [3], **קנדידה אלביקנס *C. albicans*** יכולה לשנות צורה לצורה שגורמת למחלות! *C. albicans* נמצאת בעיקר בתור נְשֶׁמֶר, שהוא תא בצורת ביצה שאינו גורם למחלות בדרך כלל, אולם היא יכולה לשנות צורה לתא ארוך שידוע כ**קור (hyphae)**, שמאפשר לה לחדור לאיבר בגוף וליצור ביופילם (איור 1). השינוי הזה מְשֶׁמֶר לקור ידוע כ**יצירת קורים (Filamentation)**. חשבו על הקור כעל פטיש אוויר שמאפשר לפטריות לחדור דרך התא בזמן שהן פולשות לתוך הרקמה. מה שבאמת מגניב לגבי *C. albicans* הוא שהיא ללא ספק צריכה קורים כדי להיות מסוגלת ליצור ביופילם, מה שגורם ליצירת קורים להיות מטרה מרכזית עבור תרופות. אם נהיה מסוגלים לחסום את היווצרות הקורים, הפטריות לא יהיו מסוגלות לחדור לאיברים ולא יהיו מסוגלות ליצור ביופילמים, מה שאומר שהן ישארו כשמרים ולא יגרמו למחלות!

כיצד אנו מוצאים תרופות חדשות במטרה למנוע מהקנדידה לגרום נזק?

כדי למצוא תרופות חדשות שסייעו להילחם ב-*C. albicans* /או למנוע זיהומים שלה, עברנו על ספרייה כימית שמכילה 30,000 מולקולות קטנות, וחיפשנו מולקולות שיכולות למנוע מ-*C. albicans* ליצור קורים [4].

קנדידה אלביקנס (*C. albicans*)

פטריה שנמצאת בתוך גוף האדם ועליו, אשר יכולה לעיתים לגרום למחלות אצל אנשים עם מערכת חיסון חלשה.

קור (Hyphae)

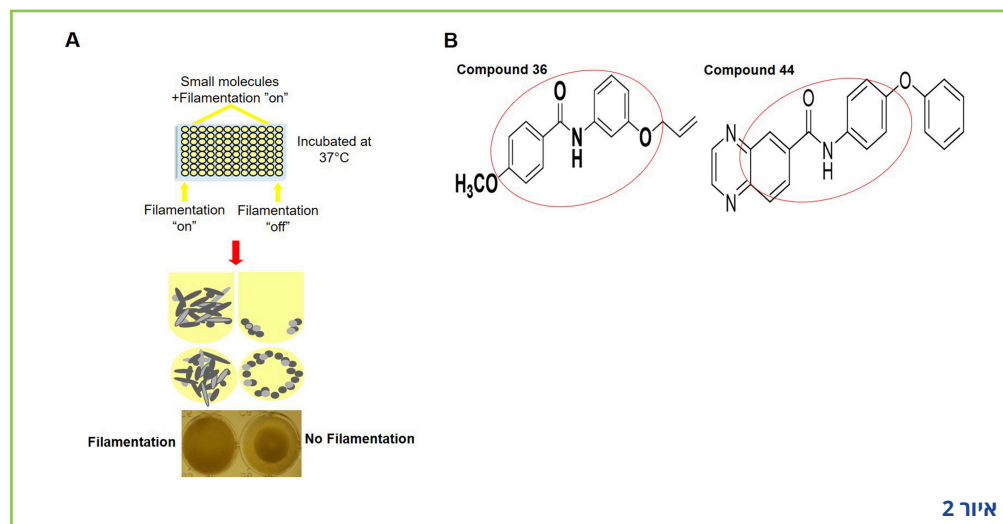
צורה ארוכה של תא פטריה, אשר מסייעת לו להתפשט ולמצוא מזון. יכולה לגרום נזק לבני אדם.

יצירת קורים (Filamentation)

תהליך שבו פטריה יכולה להשתנות משמר לצורת מאורכות שנקראות קורים.

איור 2

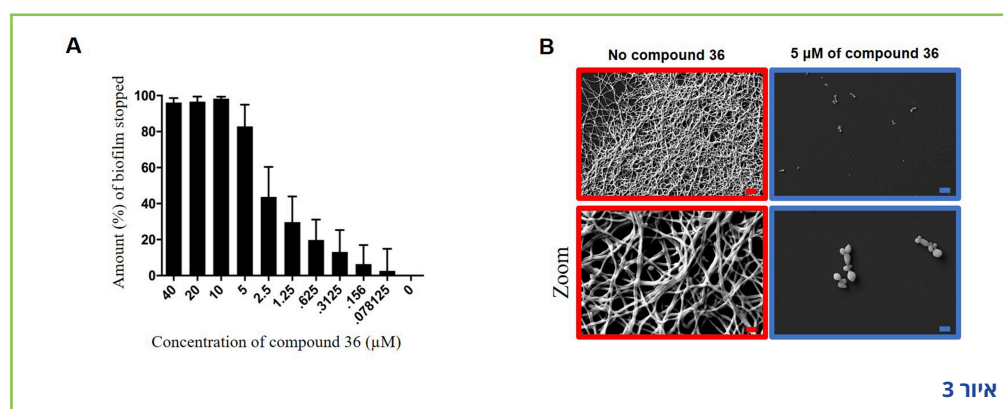
מולקולות קטנות שיכולות לעצור את ה-filamentation של *C. albicans* (A) סקרנו 30,000 מולקולות קטנות וחיפשנו מולקולות שיכולו לעצור את יצירת הקורים של *C. albicans* (B) אלה הצורות הכימיות של תרכובת 36 ותרכובת 44, שתיים מהמולקולות הקטנות הטובות ביותר שזיהינו. שתי התרכובות קשורות זו לזו, כפי שאתם יכולים לראות במבנה הדומה של החלקים שמקיפים באדום.



איור 2

איור 3

תרכובת 36 עוצרת גדילה של ביופילמים (A) ביופילמים של *C. albicans* גודלו עם תרכובת 36 בריכוזים שונים (40-0.078 מיקרו-מולר). כשמדדנו את כמות היווצרות הביופילם והשווינו אותה לכמות הביופילם שנוצר ללא התרכובת הזו, כפי שאפשר לראות בגרף, תרכובת 36 עצרה ביופילמים מהיווצרות בערך ב-50%, אפילו בריכוז של 2.5 מיקרו-מולר (B) השתמשנו בצילום באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני סורק להסתכל מקרוב על ביופילמים כשהם גדלו בעצמם או כשהם גודלו עם תרכובת 36. כשתרכובת 36 הייתה נוכחת, ביופילמים לא נוצרו.



איור 3

קשר מנה-תגובה (Dose-response relationship)

בדיקת תרופה/ מולקולה קטנה בריכוזים שונים ומדידת ההשפעה שלה. באופן כללי ניתן לצפות שהריכוז הגבוה ביותר ישפיע הכי הרבה.

לאחר חיפוש בין כל המולקולות הקטנות האלה, מצאנו כמה שעוצרות את יצירת הקורים של *C. albicans*! שתי המולקולות המעניינות ביותר נקראות תרכובת 36 ותרכובת 44. מצאנו עניין בכך ששתי המולקולות האלה קשורות זו לזו, כפי שאתם יכולים לראות באמצעות השוואת הצורות שלהן (איור 2). בחרנו את התרכובת 36 עבור הניסויים שלנו מאחר שהיא הייתה טובה יותר בעצירת יצירת הקורים. מאחר שרצינו לוודא שתרכובת 36 למעשה עצרה את היווצרות הקורים, ערכנו ניסויים נוספים כדי לבדוק זאת. אם אתם זוכרים, חיפשנו מולקולות קטנות שיכולו לעצור יצירת קורים, אולם גם רצינו לדעת אם המולקולות יוכלו לעצור היווצרות של ביופילמים. כדי לבדוק זאת שמנו את *C. albicans* במזון נוזלי שנקרא RPMI 1640, אשר גורם ל-*C. albicans* ליצור ביופילמים והוספנו את תרכובת 36 בריכוזים שונים כדי לאפיין את מה שמכונה **קשר מנה-תגובה**. כפי שאתם יכולים לראות באיור 3A, תרכובת 36 הייתה מסוגלת לעצור היווצרות של ביופילמים או למנוע אותה, אפילו בריכוזים קטנים מאוד (תוצאות בגרף מראות את אחוז הביופילם שנעצר, כך שככל שהעמודה גבוהה יותר כמות הביופילם קטנה יותר)!

רצינו גם לראות אם לתרכובת 36 הייתה השפעה על צורת התאים, מאחר שרצינו למצוא מולקולות קטנות שיכולו לחסום את השינוי מצורת שמר לצורת קור. כדי להסתכל על צורת התאים השתמשנו במכשיר שנקרא מיקרוסקופ אלקטרוני סורק, שאפשר לנו להסתכל על צורת התא מקרוב וברזולוציה גבוהה (איור 3B). בהיעדר תרכובת 36, *C. albicans*

מסוגלת ליצור ביופילמים עבים (תמונות משמאל), אולם כשתרכובת 36 הייתה נוכחת היא הייתה מסוגלת להפסיק את היווצרות הביופילמים (תמונות מימין). באופן מעניין, התאים לא נראו כמו שמרים רגילים, שהם בצורת ביצה. תאים שטופלו באמצעות תרכובת 36 נראו כאילו שהם ניסו ליצור קורים אולם הם לא היו מסוגלים לעשות זאת!

מדוע העבודה הזו חשובה?

בדרך כלל מתעלמים מפטריות בסביבה וברפואה, אולם הן חברים חשובים מאוד בכל החברות שהן חלק מהן. פטריות נמצאות בגוף שלנו, אולם לא הרבה ידוע על מה שהן עושות שם. מה שאנו כן יודעים זה שכאשר הן גורמות למחלות, קשה מאוד להיפטר מהן. הסיבה לכך היא שיש לנו מעט מאוד תרופות שיכולות לטפל ביעילות בזיהומים פטרייתיים. האסטרטגיה שהשתמשנו בה במאמר זה נקראת אנטי-אלימות (anti-virulence) מאחר שהיא נלחמת במיקרובים רעים באמצעות לקיחת הנשקים שלהם, שנקראים גורמי אלימות (או גורמי וירולנטיות). במקרה של *C. albicans*, גורם האלימות הוא היכולת לשנות צורה משמר לקור, מאחר שזה מה שמאפשר לה לגרום למחלות! מדענים השתמשו באסטרטגיית האנטי-אלימות הזו כדי לטפל בזיהומים שנגרמים על-ידי חיידקים, אולם אף אחד לא עשה זאת קודם עבור פטריות. הדבר הנפלא לגבי אסטרטגיה זו היא שהיא פשוט מנטרלת את הפטריות בלי להרוג אותן. באופן הזה אנו דואגים לבצע את בדיקת ה"חבר-אויב" שלנו!

מאמר המקור

Romo, J. A., Pierce, C. G., Chaturvedi, A. K., Lazzell, A. L., McHardy, S. F., Saville, S. P., et al. 2017. Development of anti-virulence approaches for candidiasis via a novel series of small-molecule inhibitors of *Candida albicans* filamentation. *MBio* 8:e01991-17. doi: 10.1128/mBio.01991-17

מקורות

1. Brown, G. D., Denning, D. W., Gow, N. A., Levitz, S. M., Netea, M. G., and White, T. C. 2012. Hidden killers: human fungal infections. *Sci. Transl. Med.* 4:165rv13. doi: 10.1126/scitranslmed.3004404
2. Odds, F. C., Brown, A. J. P., and Gow, N. A. R. 2003. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol.* 11:272-9. doi: 10.1016/S0966-842X(03)00117-3
3. Pierce, C. G., Srinivasan, A., Uppuluri, P., Ramasubramanian, A. K., and Lopez-Ribot, J. L. 2013. Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. *Curr. Opin. Pharmacol.* 13:726-30. doi: 10.1016/j.coph.2013.08.008
4. Romo, J. A., Pierce, C. G., Chaturvedi, A. K., Lazzell, A. L., McHardy, S. F., Saville, S. P., et al. 2017. Development of anti-virulence approaches for candidiasis via a novel series of small-molecule inhibitors of *Candida albicans* filamentation. *MBio* 8:e01991-17. doi: 10.1128/mBio.01991-17

פורסם אונליין: 22 ביוני 2021

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

ציטוט: Romo JA, Pierce CG, Chaturvedi AK, Saville SP and Lopez-Ribot JL (2021) נטרול של פטריות משנות צורה. Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2019.00047-he

תורגם והותאם:

Romo JA, Pierce CG, Chaturvedi AK, Saville SP and Lopez-Ribot JL (2019) Disarming a Transformer Fungus. Front. Young Minds 7:47. doi: 10.3389/frym.2019.00047

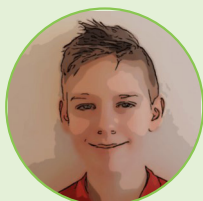
הצהרת ניגוד אינטרסים: המחברים מצהירים כי המחקר נערך בהעדר כל קשר מסחרי או פיננסי שיכול להתפרש כניגוד אינטרסים פוטנציאלי.

COPYRIGHT © 2019 © Romo, Pierce, Chaturvedi, Saville and Lopez-Ribot 2021. 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.

סוקר צעיר

OLIVER, גיל: 13

אני ילד פעיל שנהנה מחיים בחוץ. אני אוהב במיוחד כדורגל וציד.



הכותבים

JESUS A. ROMO

אני אוהב לחקור פטריות. הן אורגניזמים מרתקים שיכולים להימצא כמעט בכל מקום ולמלא תפקידים חשובים בסביבות האלה. הפטריה האהובה עליי היא *Candida albicans* ואני חוקר את יכולתה לשנות צורה לצורת שמספקות לה יציבות כדי לגרום למחלות באמצעות יצירת hyphae וביופילמים. העבודה שלי גם כוללת נסיונות למציאת מולקולות חדשות שיכולות למנוע מ-*C. albicans* לשנות צורה ויכולות לשמש כטיפולים חדשים לזיהומים שנגרמים על ידי הפטריה הזו. אני גם מבלה חלק מהזמן בעבודה על דרכים חדשות לתקשר את המדע שאני עושה לציבור הרחב באמצעות רשתות חברתיות ומאמצי הנגשה כאמצעי לחינוך ולגיוון של המדעים. *jesus.romo@Tufts.edu

CHRISTOPHER G. PIERCE

אני חוקר את יכולתה של *Candida albicans* ליצור קהילות שידועות כביופילם. זה מקנה ל-*C. albicans* יכולת לעמידות בפני טיפול, וגורם לזיהומים שלה להיות קשים יותר להתמודדות. המטרה העיקרית של המעבדה שלי היא למצוא תרופות חדשות שיוכלו לשמש לשליטה בזיהומים שנגרמים על-ידי הפטריה הזו, ולטיפול בהם.

ASHOK K. CHATURVEDI

אני עובד על זיהומים פטרייתיים בעלי חשיבות רפואית, במיוחד אלה שנגרמים על-ידי *Candida spp.* ו-*Cryptococcus spp.* מאחר שמקרים של זיהומים פטרייתיים גדלו בעשורים האחרונים, בעיקר כתוצאה משיעורי תמותה גבוהים שקשורים לזיהומים מערכתיים, במיוחד במקרה של מטופלים שמערכת החיסון



שלהם מוחלשת, ישנו צורך דחוף לפתח תרופה נוגדת פטריות ו/או חיסון כנגד זיהומים פטרייתיים בעלי חשיבות רפואית. תחומי העניין המחקריים העיקריים שלי קשורים בפרוטאומיקה של מערכת החיסון, פיתוח תרופות נוגדות פטריות ופיתוח חיסונים כנגד זיהומים פטרייתיים בעלי חשיבות רפואית. עבודת המחקר במעבדה שלנו יצרה תרומה משמעותית ובעלת ערך עבור הבנה ויצירת טיפולים נוגדי פטריות חדשניים.



STEPHEN P. SAVILLE

אני גנטיקאי של שמרים בהכשרתי, ואני חוקר את הפטריה *Candida albicans* ואת האופן שבו היא מסוגלת לגרום למחלות אצל בני אדם. עבודתי מתמקדת בעיקר בהבנת האסטרטגיות הגנטיות ש-*C. albicans* משתמשת בהן כדי לשנות צורה, ובמציאת תרופות חדשות לטיפול בזיהומים הפטרייתיים האלה. אני גם משתמש בשיטות מתקדמות כדי להבין את הפטריה הזו מבפנים, ואת האופן שבו היא מסוגלת להדליק ולכבות גנים שמאפשרים לה להסתגל לנסיבות ולסביבות חדשות.



JOSE L. LOPEZ-RIBOT

אני פרופסור לביולוגיה באוניברסיטת טקסס בסאן אנטוניו. במשך 30 השנים האחרונות, מאז שהתחלתי את לימודי הדוקטורט שלי בארץ הולדתי ספרד, חקרתי את *Candida albicans*. במהלך השנים המעבדה שלי הייתה מעורבת במחקרים שקשורים לביולוגיה התאית של *C. albicans* (כלומר דופן התא, filamentation, ביופילמים), תגובות חיסוניות (כלומר נוגדנים, חיסונים), ועמידות לתרופות; אולם במהלך השנים האחרונות המיקוד שלה היה בפיתוח מה שאנו מכנים גישות "אנטי-אלימות" ("anti-virulence") לטיפול בזיהומים שנגרמים על-ידי הפטריה הזו. אנו מקווים שיום אחד בעתיד הקרוב הגישה הזו תוכל לשמש לטיפול במטופלים שסובלים מהזיהומים הקשים האלה.

† מחברים אלה תרמו באופן שווה לעבודה זו

Hebrew version
provided by

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

