

חיסוני מנינגוקוק: מהפכה טכנולוגית

Simone Pecetta, Vega Masignani, Mariagrazia Pizza, Rino Rappuoli*

המרכז למחקר ופיתוח, גלקסוסמית'קליין (GSK), סיינה, איטליה

סוקרים צעירים

AMELIE
גיל: 12

ELLIOT
גיל: 10

המְיִנְגוֹקוֹק החמקן הוא חיידק שיכול לגרום למחלה נוראית. פיתוח חיסון יעיל נגדו היה קשה במיוחד. חיסוני מנינגוקוק, שפותחו בשנות ה-90 של המאה הקודמת, מבוססים על הקפסולה החיידקית – מְיִן אשר מְיִן על החיידק, ומורה לגופנו להילחם כנגד המחלה הקשה המתפתחת בעקבותיו. החיסונים שפותחו פועלים כנגד ארבעה סוגי מנינגוקוקוס: A, C, W ו-Y, אך אינם פועלים כנגד מנינגוקוק B. מדענים נדרשו להמציא דרך חדשה לגמרי ליצור חיסונים, תוך קריאת הדנ"א החיידקי, במטרה לחפש רכיבי הגנה חדשים. באמצעות השיטה שפותחה, שנקראת וְקְסִינולוֹגְיָה הפוכה, התגלו שלושה רכיבי חיידקים חדשים: NadA, fHbp ו-NHBA, כאשר הם משולבים עם רכיב רביעי – PorA, הם יוצרים את החיסון 4CMenB. חיסון זה הפחית את מחלת המנינגוקוקוס בפעוטות בבריטניה ב-75%, וכיום הוא מגן על ילדים בכל רחבי העולם.

גרוע בהרבה מכאב ראש

ייתכן שלא שמעתם עליו, אך ישנו אורגניזם מיקרוסקופי מסוכן שנקרא נִסְרִיָה מְיִנְגִיטִיִּדִים, שידוע גם בתור מְיִנְגוֹקוֹקוס. זהו חיידק המורכב מתא אחד. בדרך כלל חיידקי מנינגוקוקוס

חיים בשקט באף או בגרון שלנו במשך כמה חודשים. לעיתים, כשאנו חולים או חלשים, הם יכולים לנוע מהאף אל הדם ולגרום לחולי.

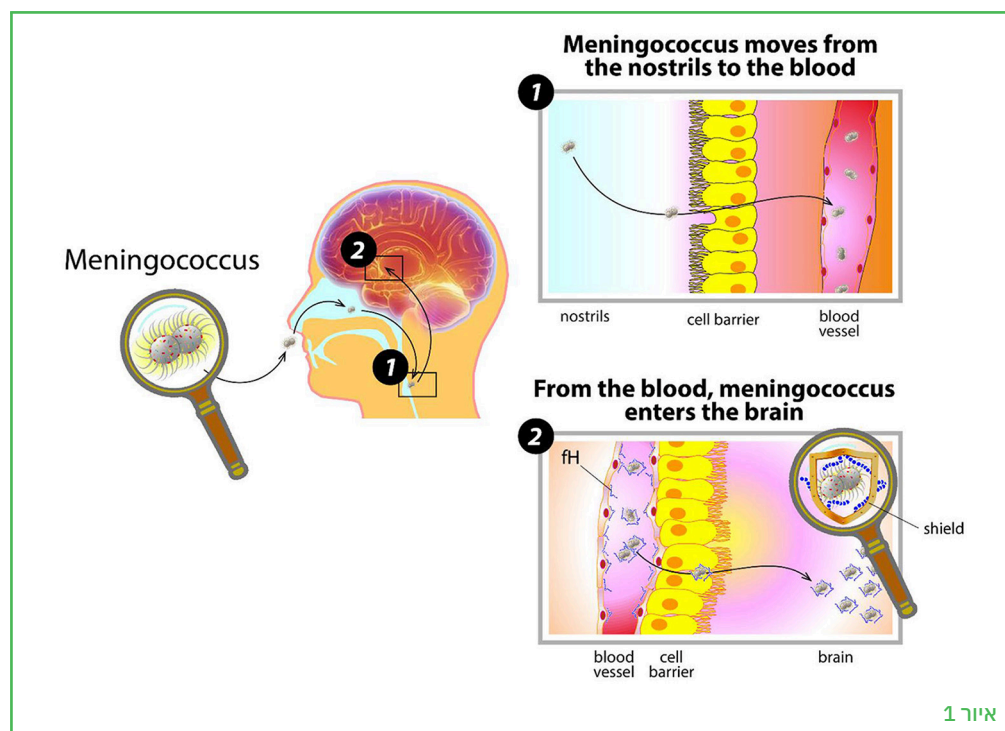
מנינגוקוק הוא הגורם למחלה חמורה שנקראת מְיִנְגִיטִיס (דלקת קרום המוח), אשר יכולה בתחילה להתאפיין בחום, הקאות וכאב ראש, כמו שפעת פשוטה. לאחר מכן, החיידק מתחיל לנוע ברחבי הגוף ולגדול במהירות רבה, ומגיע אל הדם, העצבים והמוח (איור 1). מנינגיטיס שנגרמת על ידי מנינגוקוק יכולה להוביל למוות בתוך כמה שעות. לרוע המזל, עבור מי ששורד, המחלה עלולה להוביל ללקויות פיזיות ומנטליות, ולכריתה של ידיים, רגליים ואצבעות בגפיים. פעוטות וילדים רגישים במיוחד למחלה, ולקויות עלולות להתפתח אצלם בכמחצית מהמקרים. הסיבה שלא שמעתם על חיידק מפחיד זה בעבר היא מאחר שהוא אינו שכיח. המחלה נוכחת בעיקר באפריקה, בדרום מדבר סהרה, שם 30,000 אנשים חולים בה מדי שנה. אולם לעיתים מנינגוקוק מתפשט בכל רחבי העולם, אז הוא מופיע בהתפרצויות קטנות (שכיח בהתכנסויות של צעירים בקולג'ים ובמועדונים, לדוגמה), או במגפות גדולות. הדרך להימנע מלחלות במחלה הקשה הזו היא באמצעות **חיסונים!**

חיסון (Vaccine)

רכיב מטוהר שמוזרק לגוף במטרה לאמן את הגוף לזכור אורגניזם מזהם, כך שכאשר נידבק באמת, לא נחלה.

איור 1

כיצד מנינגוקוק חודר לגוף. מנינגוקוק נכנס לאף, בא במגע עם התאים שבתוך הנחיריים, ונע אל תוך הדם. שם, כשהוא מכוסה בקפסולה שלו ומוסווה על ידי כך שהוא מצפה את עצמו בחלבונים אנושיים (כמו fH), חיידק זה מתחמק ממערכות ההגנה של הגוף, ומתחיל להתחלק. כאשר המנינגוקוק מגיע לאיברים ולמוח, הוא גורם לנזק גדול.



אנטיגן (Antigen)

רכיב של אורגניזם שיכול לגרום להגנה. חיסון משתמש באנטיגן אחד או יותר במטרה ללמד את הגוף כיצד להתגונן כנגד מחלה.

קפסולה (Capsule)

מגן שמקיף את החיידק ומגן עליו מפני הסביבה ומפני תאי החיסון שלנו.

מציאת נקודת התורפה

כמו כל התאים האחרים, מנינגוקוק מוקף במְמְבְרָנָה (קרום) שעל גביה ממוקמים מבנים רבים, שנקראים **אנטיגנים**. האנטיגנים האלה מסייעים לחיידק להתחבר לאף שלנו ולשרוד בגופנו. באמצעות כיסוי הממברנה, למנינגוקוקוס יש מְגֵן, שנקרא **קפסולה**, אשר מגן עליו מפני הסביבה, והכי חשוב – ממערכות ההגנה של הגוף. לגוף האנושי לוקח זמן מה להתכונן להילחם כנגד חיידקי מנינגוקוק, וכאשר הגוף מוכן להרוס אותם, כבר מאוחר מדי: חיידקי המנינגוקוקוס מתרבים במהירות בדם, נכנסים לאיברים ולמוח, וגורמים לנזק רב.

הקפסולה, מנגנון ההגנה העיקרי של החיידק, יכולה גם להיות הנשק הטוב ביותר כנגדו. מדענים גילו שניתן להזריק חלק מהקפסולה הזו לאדם בריא כדי ללמד את הגוף כיצד להביס את חיידקי המנינגוקוקוס. זה כמו להראות את תעודת הזיהוי של גנב למשטרה, כך שתוכל לתפוס אותו לפני שהוא גונב. הלמידה הזאת נקראת חיסון.

תאים בשם תאי B הם חלק מכוח המשטרה בגופנו, הנדרש כדי להגן עלינו מפני מנינגוקוקוס. תאי B מייצרים מולקולות שנקראות **נוגדנים**, אשר משוחררים לתוך הדם ונצמדים לחיידקים הפוגעניים, כמו תגית. אחרי שתיוגו, הגוף יכול להרוס את החיידקים לפני שהם גורמים לנזק.

ההיסטוריה של חיסוני מנינגוקוקוס

חיסוני המנינגוקוקוס שהיו מורכבים מהקפסולה החיידקית הגנו רק על מבוגרים, ולמשך פרק זמן קצר בלבד. עבור ילדים, האוכלוסייה הפגיעה ביותר למחלת המנינגוקוקוס, החיסונים האלה לא היו שימושיים. הסיבה היא שהקפסולה לבדה יכולה לגייס רק תאי B, אך היא לא קוראת לפעולה תאי הגנה אחרים, שנקראים בשם תאי T, שחשובים במיוחד עבור הגנה על ילדים. תאי T לא מייצרים נוגדנים אלא מורים לתאי ה-B כיצד לייצר נוגדנים טובים ומדויקים יותר לפרקי זמן ממושכים יותר, בדומה למאמנים. הודות לתאי ה-T שלנו, גופנו יכול לזכור זיהום במשך שנים, ולהיות מוכן להילחם בו מהר יותר אם האורגניזם שגורם למחלה חוזר. אם כן, כיצד נגן על ילדים אם הקפסולה אינה מספיקה?

מדענים פתרו את הבעיה הזו בשנות ה-90: באמצעות כימיה, הם קישרו את הקפסולה למולקולה אחרת שהייתה אטרקטיבית במיוחד עבור תאי T [1]. המולקולה הזו מגיעה מחיידקים פוגעניים, כמו חיידקי דיִפִּתֶרִיָה או סְטְנוֹס, והיא נקראת **חלבון נשא** מאחר שהיא נושאת את הקפסולה לתאי ה-T. באופן הזה, החיסון יכול לעורר לפעולה גם תאי B וגם תאי T. רעיון מבריק זה הוביל ליצירת מה שמכונה **חיסונים מצומדים**, שנמצאים כיום בשימוש נרחב ברחבי העולם.

אולם מנינגוקוקוס הוא מומחה בהסוואה – הקפסולה יכולה להיות מסוגים שונים: A, B, C, W ו-Y. אם הגוף מייצר נוגדנים מסוימים עבור סוג אחד, הם לא מגינים כנגד הסוגים האחרים. כדי להיות מוגנים כנגד כל סוגי החיידק, נצטרך ללמד את גופנו לזהות את כל חמש הווריאציות של הקפסולה. חיסונים מצומדים מגינים טוב כנגד סוגים A, C, W ו-Y. אך מה לגבי סוג B? במקרה זה, למנינגוקוקוס היה תכסיס נוסף שהוא שלף מהשרוול...

מנינגוקוקוס B: החזית האחרונה

הפיתוח של חיסון כנגד מנינגוקוקוס B מייצג את אחת מאבני הדרך של הרפואה המודרנית [2, 3]. מנינגוקוקוס B הוא הגורם העיקרי לדלקת קרום המוח באמריקה, בקנדה, באירופה, באסיה ובמדינות רבות נוספות. אבן הנגף הייתה שקפסולת B לא גורמת לייצור נוגדנים, גם לא באמצעות טכנולוגיה של צימוד. מנינגוקוקוס B החמקן משתמש באסטרטגיה מתחכמת: הקפסולה שלו מחקה סוכרים שנמצאים בתאים שלנו, כך שהוא יכול להתחזות בחשאי לתא אנושי בלתי מזיק. עקב כך, על ידי תקיפת קפסולת מנינגוקוקוס B, הגוף עלול להזיק לתאים של עצמו, וזו הסיבה לכך שמערכת החיסון לא מגיבה אליו. מדענים רבים הסיקו כי שימוש

נוגדן

(Antibody)

מולקולות שנקשרות לרכיבים זרים כמו קפסולות חיידקיות או אנטיגנים. מערכות ההגנה של הגוף מזהות את "תגית" הנוגדן, ופועלות לעצירת הזיהום.

חלבון נשא

(Carrier Protein)

מולקולה שמתקבלת מחיידקים, שהיא אטרקטיבית מאוד עבור תאי T. משמשת בחיסונים מצומדים.

חיסון מצומד

(Conjugate Vaccine)

חיסון שמורכב מהקפסולה החיידקית שמחוברת לחלבון נשא. חיסון זה יכול להפעיל גם את תאי B וגם את תאי T, ולהגן על ילדים מפני מנינגוקוקוס מסוגים A, C, W ו-Y.

בקפסולה ללחימה במנינגוקוק B עלול להיות מסוכן. כדי להתגבר על האתגר הזה נדרשה טכנולוגיה חדשה.

מהפכה מבפנים החוצה

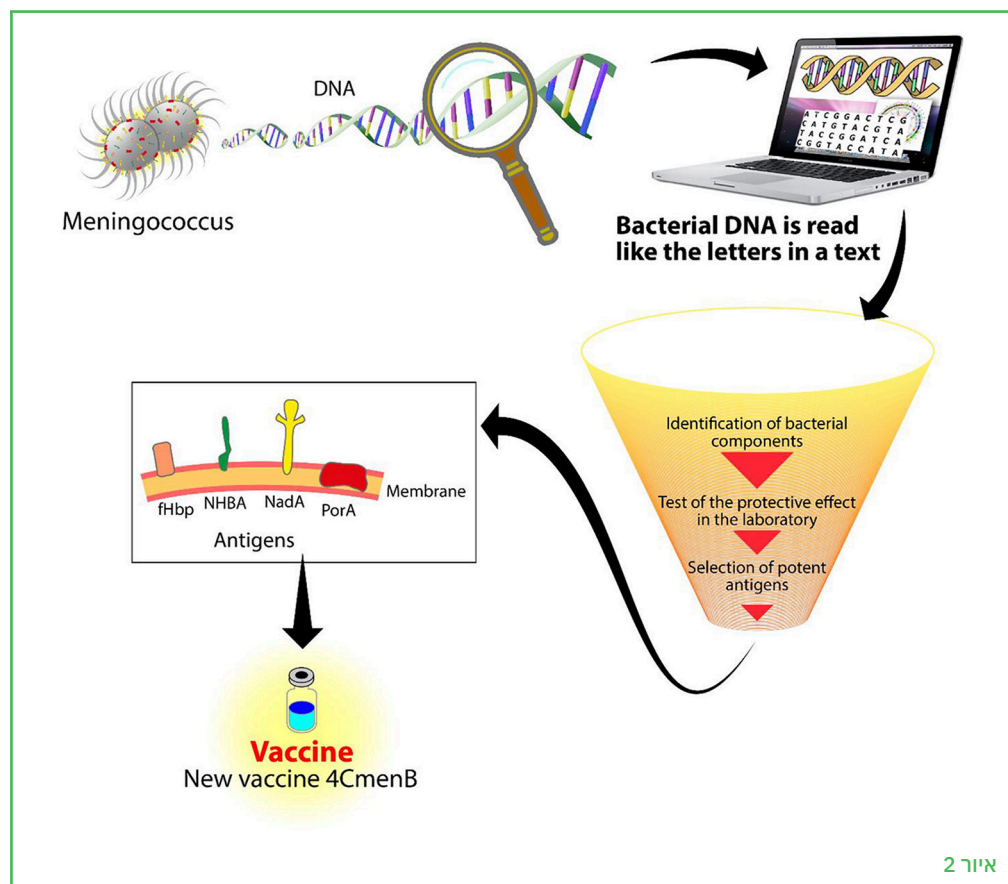
במקום לחפש משהו שנראה לעין מחוץ לחיידק, כמו הקפסולה שלו, מדענים החליטו לחקור את החיידק יותר לעומק, ולבחון את הדנ"א שלו. הדנ"א הוא כמו קטלוג של כל הרכיבים החיידקיים שמבצעים את התפקודים של החיידק. באמצעות ציוד מעבדה מודרני, ניתן לקרוא את הדנ"א כמו טקסט, ממש כפי שאתם קוראים את המאמר הזה (הדנ"א של מנינגוקוק מכיל יותר משני מיליארד אותיות, ויותר מ-2,000 מילים!). במהלך קריאת המאמר, תוכלו לזהות מילים שאינכם מכירים, ולחפש את משמעותן במילון – זה בדיוק מה שקורה עבור מנינגוקוק B. מדענים קוראים את הדנ"א שלו במטרה למצוא רכיבים חיידקיים שעדיין אינם ידועים, אשר, כמו הקפסולה בסוגים אחרים, יכולים להיות מטרות טובות עבור מערכות ההגנה של הגוף. הגישה הזו, מהחוץ אל הפנים, קיבלה את השם **יקסינולוגיה הפוכה**, וייצגה מהפכה בעולם החיסונים (איור 2).

יקסינולוגיה הפוכה (Reverse Vaccinology)

חקר דנ"א של אורגניזם במטרה לזהות רכיבים חדשים עבור חיסונים.

איור 2

יקסינולוגיה הפוכה. דנ"א ממנינגוקוק נקרא על ידי מכונה ששמה מְרַצֵף (sequencer). באמצעות שימוש בתוכנות מחשב מתוחכמות, הדנ"א מנותח במטרה לזהות רכיבים חדשים שיכולים לשמש בחיסון. אחרי ניסויים רבים, זהו שלושה אנטיגנים עם פוטנציאל להגנה כנגד מנינגוקוק fHbp-1, NHBA, NadA:B, בשילוב עם אנטיגן רביעי, PorA, הם יוצרים את החיסון 4CMenB.



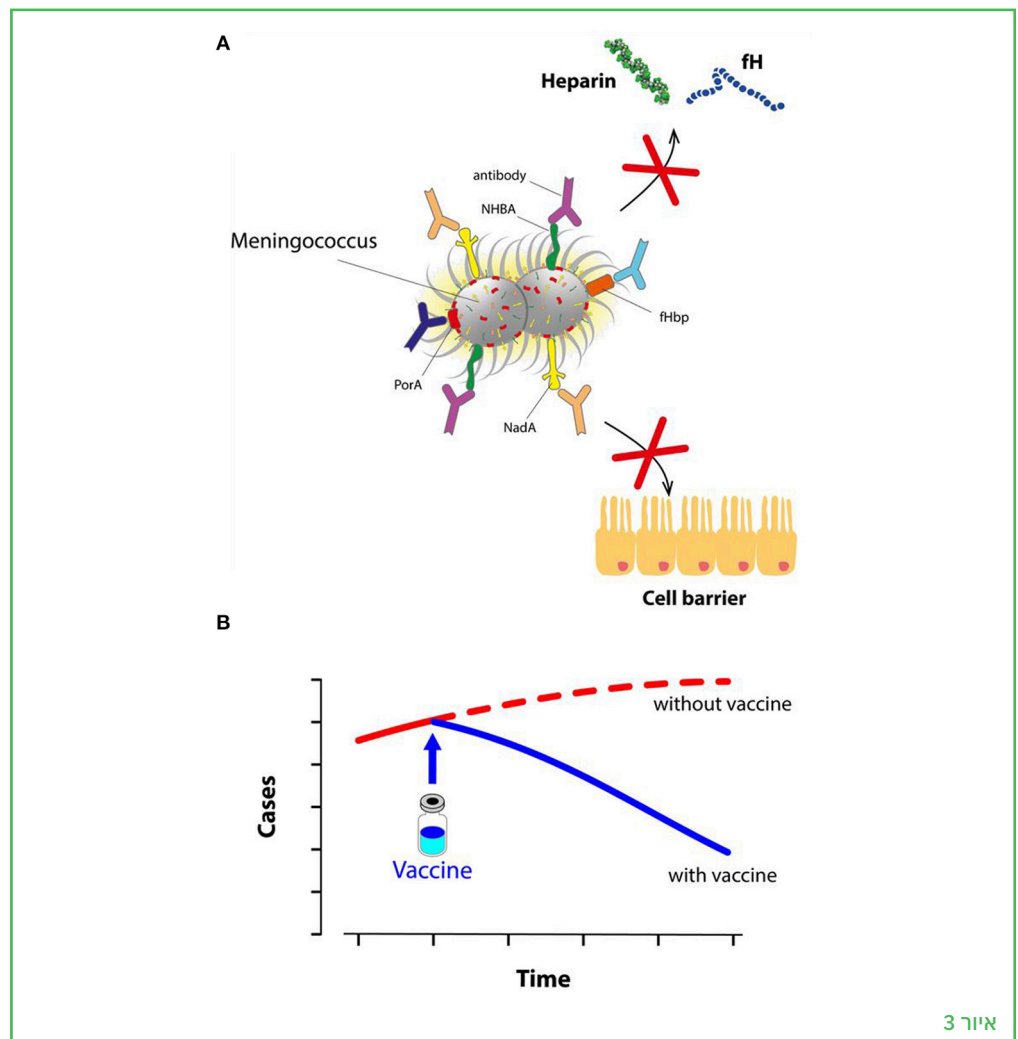
איור 2

אלגוריתמים ממוחשבים מתוחכמים שימשו לסריקת כל הדנ"א של מנינגוקוק מסוג B, ונדרשו כמה חודשי עבודה כדי לצמצם מ-2,000 אנטיגנים ל-600 אנטיגנים פוטנציאליים, ולבסוף למצוא את השלושה הטובים ביותר [4]. שלושת הרכיבים המוצלחים ביותר קיבלו את השמות fHbp-1, NHBA, NadA.

שלושת האנטיגנים האלה ממלאים תפקיד חשוב ביכולתו של מנינגוקוקוס B לגרום למחלה (איור 3A). NadA הוא אנטיגן דביק שפועל בתור עוגן, ומאפשר לחיידקים להידבק לדפנות הפנימיות של נחיריים אנושיים. כאשר החיידקים חוצים את תאי הנחיריים ונכנסים אל מחזור הדם, הם מתחילים להתרבות ולהגיע לכל האיברים. כדי לזרום במחזור הדם בלי להיות מותקף על ידי נוגדנים, מנינגוקוקוס פיתח כמה מנגנונים שבאמצעותם באפשרותו לתעתע במערכות ההגנה של הגוף. חיידקי מנינגוקוקוס משתמשים ב-fHbp ו-NHBA בתור דבק כדי לצפות את פני השטח שלהם בחומרים שמיוצרים באופן נורמלי בגוף האדם, מה שהופך אותם ל"בלתי נראים". אולם כעת, משאנו מכירים את התכסיסים האלה, אנו יכולים להורות למערכת החיסון לייצר נוגדנים כנגד NadA, fHbp ו-NHBA, ולחסום את מנגנון ההסוואה של המנינגוקוקוס. באמצעות שילוב שלושת רכיבי המנינגוקוקוס האלה עם רכיב רביעי, PorA, נולד החיסון הראשון כנגד מנינגוקוקוס B, שנקרא 4CMenB.

איור 3

הגנה חיסונית כנגד מנינגוקוקוס B. (A) לאחר קבלת חיסון 4CMenB, הגוף מייצר נוגדנים כנגד מנינגוקוקוס. נוגדנים אלה חוסמים את NadA, מה שמגביל את יכולתו של המנינגוקוקוס לחדור לתאים. נוגדנים אחרים חוסמים את fHbp ואת NHBA, מונעים מהם להידבק לחלבונים אנושיים (כמו fH והפארין), ובכך חוסמים את מנגנון ההסוואה החיידקי. לבסוף, נוגדנים אחרים חוסמים את PorA ורכיבים נוספים. כשהוא מכוסה על ידי נוגדנים, מנינגוקוקוס B לא יכול לגרום לנזק, והוא מחוסל במהרה. (B) לאחר ייצורו בבריטניה ב-2015, השימוש ב-4CMenB הפחית באופן משמעותי את מספר מקרי מחלת המנינגוקוקוס בקרב ילדים צעירים.



איור 3

הצלת ילדים ממנינגוקוקוס B

בריטניה הייתה המדינה הראשונה שהחליטה להגן על ילדיה באמצעות חיסון 4CMenB החדשני, והכניסה אותו לתוכנית החיסון הלאומית ב-2015 [5]. בחמש השנים שלאחר מכן, כחמישה מיליון ילדים בבריטניה חוסנו באמצעות החיסון החדש. כפי שמוצג באיור 3B,

השימוש ב-4CMenB מנע מקרה אחד של מחלת מנינגוקוקוס בכל ארבעה ימים! כיום, חיסון 4CMenB זמין ב-42 מדינות ברחבי העולם, ומסייע להגן על אלפי פעוטות, ילדים ומתבגרים מפני מחלת המנינגוקוקוס המסוכנת.

תודות

אנו מודים ל-Giorgio Corsi עבור עבודת האומנות.

מקורות

1. Micoli, F., Del Bino, L., Alfini, R., Carboni, F., Romano, M. R., and Adamo, R. 2019. Glycoconjugate vaccines: current approaches towards faster vaccine design. *Expert Rev. Vaccines* 18:881–95. doi: 10.1080/14760584.2019.1657012
2. Rappuoli, R., Pizza, M., Masignani, V., and Vadelu, K. 2018. Meningococcal B vaccine (4CMenB): the journey from research to real world experience. *Expert Rev. Vaccines* 17:1111–21. doi: 10.1080/14760584.2018.1547637
3. Masignani, V., Pizza, M., and Moxon, E. R. 2019. The development of a vaccine against meningococcus B using reverse vaccinology. *Front. Immunol.* 10:751. doi: 10.3389/fimmu.2019.00751
4. Pizza, M., Scarlato, V., Masignani, V., Giuliani, M. M., Aricò, B., Comanducci, M., et al. 2000. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 287:1816–20. doi: 10.1126/science.287.5459.1816
5. Ladhani, S. N., Andrews, N., Parikh, S. R., Campbell, H., White, J., Edelstein, M., et al. 2020. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N. Engl. J. Med.* 382:309–17. doi: 10.1056/NEJMoa1901229

פורסם אונליין: 13 במרץ 2023

עורך: Michel Goldman

מנחות מדעיות: Jean Calleja-Agius and Wendy Huddleston

ציטוט: Pecetta S, Masignani V, Pizza M and Rappuoli R (2023) חיסוני מנינגוקוקוס: מהפכה טכנולוגית. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2020.560305-he

תורגם והותאם מ: Pecetta S, Masignani V, Pizza M and Rappuoli R (2021) Meningococcal Vaccines: A Technological Revolution. *Front. Young Minds* 8:560305. doi: 10.3389/frym.2020.560305

הצהרת ניגוד אינטרסים: RR-1 MP, VM, SP הם עובדים במשרה מלאה של קבוצת החברות GSK. עבודה זו מומנה על ידי GlaxoSmithKline Biologicals SA – חברה בעלת אינטרס כלכלי ישיר בייצור חיסונים ובשיווקם.

COPYRIGHT © 2021 © Pecetta, Masignani, Pizza and Rappuoli 2023. זהו מאמר בגישה פתוחה שמופץ תחת תנאי רישיון [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). 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.

סוקרים צעירים

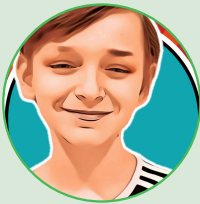
AMELIE, גיל: 12

בשנתיים האחרונות אני משתתפת בפרונטירז – מדע לצעירים. סקירת מאמרים היא אחת מהתשוקות שלי, כמו גם קריאה, ציור, איור וכתיבה. דרך קריאת המאמרים המדעיים האלה, למדתי הרבה על בריאות ועל חולי. אני אוהבת לטייל, והחיה האהובה עליי היא פנגולין.



ELLIOT, גיל: 10

קוראים לי אליוט, בן 10. אני גר בעיירה קטנה בוויסקונסין, ביער. אני אוהב כמעט את כל סוגי המדע, במיוחד הנדסה ורובוטיקה/תכנות. אני גם אוהב לנגן בצ'לו, לשחק כדורגל, וכמעט כל פעילות אחרת בחוץ. אני אוהב לקרוא, במיוחד מיתולוגיות של מגוון תרבויות שונות. כיום אני קורא את סדרת My Dark Materials.



הכותבים

SIMONE PECETTA

סימון פֶסֶטָה הוא מדען ראשי בחיסוני GSK, עם עניין מדעי מתמשך בהבנת המנגנונים החיסוניים של חיסונים. בעבר הוא עבד כמדען פוסט-דוקטורנט במכון פרנסיס קריק בלונדון (בריטניה), במכון רגון של MIT, MGH ובאוניברסיטת הרווארד, בוסטון (ארצות הברית), שם הוא חקר את הביולוגיה של תאי B, את הנוגדנים שהם מייצרים ואת תפקידם בהגנה מפני נגיף הכשל החיסוני האנושי (HIV), אשר גורם למחלת האיידס. מחקר הדוקטורט שלו, שהתמקד בחקר ההשפעות של כמה חיסונים, נערך במחלקת מחקר ופיתוח של חיסוני נובֶרְטִיס, בשיתוף פעולה עם אוניברסיטת רומא "סְפִיאֶנְצָה".



VEGA MASIGNANI

וֶגָה מְסִיגְנִי היא בעלת דוקטורט בביוטכנולוגיה, וכיום מפתחת חיסונים מובילה בחיסוני GSK בסיינה, איטליה. בתחילה היא הייתה מעורבת בניתוח ממוחשב של רצף גֶנוֹם המנינגוקוקוס מסוג B, ובזיהוי מבוסס-מחשב של מועמדים חדשניים לפיתוח 4CMenB, חיסון המנינגוקוקוס מסוג B, ותרמה לאפיון רכיבי החלבון הראשיים בו. במהלך השנים האחרונות, היא גם הייתה מעורבת במחקר שעסק בזיהוי מועמדי אנטיגן חדשניים עבור חיסוני פנאומוקוק ופֶסְאֵדוֹמוֹנְס אֶאֶרוֹגִינֶזָה.



MARIAGRAZIA PIZZA

מְרִיאֶגְרַצִיָּה פִיֶזָה מכהנת כיום כמנהלת מדעית בכירה בפיתוח חיסונים חידקיים בחיסוני GSK בסיינה, איטליה. היא תרמה לתגלית של חיסון לשעלת המבוסס על רעלן בלתי-רעיל גנטית, ולתגלית של חיסון חדש



כנגד מנינגוקוקוס B, שאושר לשימוש במדינות רבות בעולם. מְרִיאָגְרִזְיָה קיבלה כמה פרסים, והיא פרופסור כבוד אורחת באוניברסיטת לֶסְטֶר, אנגליה. פרסמה יותר מ-200 מאמרים במגזינים מדעיים בינלאומיים, והיא ממציאה שותפה של פטנטים רבים.



RINO RAPPUOLI

רינו רפואולי הוא ראש מעבדת vAMRes בקרן טוסקנה למדעי החיים (TIS) בסיינה, איטליה, ומדען ראשי וראש מחקר ופיתוח חיצוניים בחיסוני GSK, סיינה. הוא קיבל כמה פרסים לרבות פרסי Paul Ehrlich ו-Ludwig Darmstaedter, מדליית זהב שהוענקה לו על ידי נשיא איטליה, מדליית זהב Albert B. Sabin, פרס Canada Gairdner International ופרס מפעל חיים לממציא האירופי. פיתח, בין השאר, את החיסונים לשעלת ולמנינגוקוקוס B, והיה מועמד לאדם השלישי המשפיע ביותר בעולם בתחום של חיסונים. דוקטור רפואולי הוא בין המובילים המדעיים בעולם, ומקדיש את חייו לקיימות הבריאות הגלובלית.

*rino.r.rappuoli@gsk.com

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



הוצאת פרונטירז מדע לצעירים ישראל
Hebrew version provided by



THE SAGOL NETWORK