

הדרכת מעיים: כיצד תאים חיסוניים נעשים גיבורי-על... או רשעים!

José Garrido-Mesa^{1*} | Maria Garrido-Barros^{2,3*}

¹קבוצת מחקר של ספונדילוארתריטיס, המחלקה לגנטיקה רפואית ומולקולרית, הפקולטה למדעי החיים ולרפואה, בית הספר לביו-מדעים בסיסיים ורפואיים, קינגס קולג' לונדון, לונדון, בריטניה

²ננו-ביו-הנדסה של מערכות חכמות לטיפול ולאבחון, מחלקה 2 לאונקולוגיה והמטולוגיה, המכון לביורפואה של מלגה, מלגה, ספרד

³המרכז האנדוקריטי לננו-רפואה ולביוטכנולוגיה, מלגה, ספרד

סוקרים צעירים

DALLAS
ELEMENTARY
גיל: 9–11



NEEL
גיל: 9–11



UMA
גיל: 14



מעיים (Gut)

האזור בגוף שמעורב בעיבוד מזון. מורכב מצינור ארוך שיוצא מהפה ומוביל אל פי הטבעת, ומאיברים המשתפים פעולה עבור מטרה זו.

המעיים הם ביתם של מיליוני אורגניזמים מיקרוסקופיים, שיחד נקראים מיקרוביוטה של המעי. מרבית האורגניזמים האלה חיים בשלום עם שאר תאי גופינו, מסייעים לנו לקבל אנרגיה ממזון, ומספקים לנו חומרי מזון חיוניים שאיננו יכולים לייצר בעצמנו. התאים שמרפדים את פני השטח של המעיים שומרים על המיקרואורגניזמים האלה מופרדים משאר הגוף, כמו 'החומה הגדולה' של ממלכתנו. בחלק הפנימי של החומה הגדולה הזו, גיבוריה של מערכת החיסון שומרים ומגינים עלינו. אולם, איך מערכת החיסון יכולה להבדיל בין התאים שלנו לבין המיקרואורגניזמים של המעיים? או בין מיקרואורגניזמים מועילים לבין כאלה שגורמים למחלות? זהו סיפור מדהים, מלא סודות. במאמר זה, נסביר כיצד המעיים מדריכים את מערכת החיסון לזהות אויבים, וכיצד היבטים מסוימים של חיים מודרניים עלולים להפריע לתהליך זה.

המעיים והמיקרוביוטה – חברות עתיקה

היה היו... מעיים: צינור ארוך בתוך הגוף, הנמשך מהפה עד לישבן, וכולל את הבטן ואת המעי הדק והמעי הגס. אלה הם חלק מהאיברים העתיקים ביותר באבולוציה שלנו, והם

מומחים בסיפוק מזון ומים לשאר תאי הגוף. אולם, אפילו 'מומחי ההזנה' האלה אינם יכולים לייצר את כל חומרי המזון והאנרגיה שחיות זקוקות להם כדי לשרוד. במהלך האבולוציה, מיקרואורגניזמים החלו לחיות במעיים של חיות. המעיים סיפקו עבורם בית מושלם: חם, מלא במזון, ומוגן מפני העולם החיצון. גם החיות הרוויחו מאכלוס המיקרואורגניזמים האלה, כיוון שחיידקים יכולים לסייע בפירוק מזון ולייצר חומרי מזון שהמעיים של החיות אינם יכולים לספק [1]. הקבוצה השלמה של מיקרואורגניזמים שחיים במעיים נקראת **מיקרוביוטה** של המעיים. החברות בין המעיים והמיקרוביוטה של המעיים מסייעת לבני אדם להישאר בריאים.

תאי החיסון שלנו: גיבורי-העל של הגוף

כשאנו אוכלים ושותים, החומרים שנכנסים למעיים עלולים להכניס עימם גם אויבים פוטנציאליים, כמו למשל חיידקים ונגיפים מחוללי מחלות. תאי **מערכת החיסון** מגינים עלינו מפני פולשים על ידי לחימה בזיהומים (**איור 1**) [2]. אולם, חשוב שתאים חיסוניים לא יתקפו תאים ידידותיים. אחרת, מערכת החיסון תהרוג את התאים שלנו ואת בני בריתנו, מיקרוביוטת המעיים. ידע זה הוא כוח-העל האמיתי של תאי מערכת החיסון, משהו שהם יכולים לרכוש רק על ידי מאמץ, לימוד ואימון.

מערכת החיסון היא כמו צבא גדול שבו הרבה חיילים מתמחים. יש לה לוחמים, שנקראים **גרנולוציטים**. הם קו ההגנה הראשון שלנו, מהירים וחמושים בעוצמה עם גרנולות (מבנים גרגיריים) שהם מחזיקים בתוכם עד שהם מזהים אויבים. גרנולוציטים אינם חיים במשך זמן רב, וזקוקים להכשרה מועטה מאחר שהם נולדים מוכנים לתקוף את האויב. הגרנולות הרעילות שהם משחררים תוקפות כל דבר סביבם, ולכן הם גם עלולים להזיק לתאים ידידותיים. לאחר מכן, ישנם שומרי הסף, המכונים **פגוציטים**, שיכולים לרסק אורגניזמים פולשים. הם חשובים לזיהוי אם מיקרואורגניזם הוא טוב או רע. כאשר הם עשו זאת, הפגוציטים מתריעים לשאר תאי מערכת החיסון, ומלמדים אותם לזהות את המיקרואורגניזמים הרעים.

המפקדים העליונים של צבא מערכת החיסון מכונים **לימפוציטים**. גנרלי לימפוציטים מקבלים הכשרה מהפגוציטים שומרי הסף, במטרה ללמוד כיצד לתקוף את הצבא. חלק מהלימפוציטים נעשים מומחים בזיהוי אויבים מסוימים, ומסייעים להאיץ את המתקפה. לימפוציטים אחרים לומדים לזהות חברים ולשלוח הודעה לעצור את תקיפת חיילי מערכת החיסון. הודות ללימפוציטים, מערכת החיסון יכולה ללמוד מהמאבק הראשון עם מיקרואורגניזם מידבק, ולהגיב מהר יותר כנגד אותו הפולש בפעם הבאה שיתקוף. תכונה זו מכונה **זיכרון חיסוני**, וזו הסיבה לכך שחיסונים חשובים כל כך. חלק מהאויבים עוצמתיים ביותר, ולכן איננו רוצים שמערכת החיסון תתמודד בקרבות האלה ללא הכשרה ראויה. לאחר ששאמנו, התאים חמושים ומוכנים להגן עלינו כנגד אויבים שעדיין לא פגשנו. זו הבעיה שאיתה התמודדנו בשנת 2020, כאשר אנשים רבים נדבקו בנגיף חדש, נגיף הקורונה. לא היינו מוכנים לכך. זה האופן שבו חיסונים יכולים לסייע – על ידי אימון הלימפוציטים. סיום המלחמה הזו קרב ובא!

מיקרוביוטה (Microbiota)

הקבוצה של מיקרואורגניזמים מועילים הנמצאים בגוף, כמו למשל נגיפים, חיידקים ופטריית.

מערכת חיסון (Immune system)

קבוצת תאים המשמרת את בריאות הגוף על ידי כך שהיא מגינה עלינו מפני הידבקות.

גרנולוציטים (Granulocytes)

קו ההגנה הראשון של מערכת החיסון. תאים אלה הם הלוחמים המהירים ביותר, חמושים בעוצמה בגרנולות (גרגירים) רעילות במטרה לתקוף את האויבים המזדמנים.

פגוציטים (Phagocytes)

תאים אלה הם המורים של מערכת החיסון. ביכולתם לחקל אורגניזמים פולשים וללמד את שאר תאי מערכת החיסון לזהות את המיקרואורגניזמים הרעים.

לימפוציטים (Lymphocytes)

אלה הם הגנרלים של צבא מערכת החיסון. הם מאומנים על ידי הפגוציטים שומרי הסף לזכור את כל המיקרואורגניזמים ולתאם את תגובת מערכת החיסון.

זיכרון חיסוני (Immunological memory)

היכולת של לימפוציטים לזהות את כל התאים והמיקרואורגניזמים שהם פגשו בעבר, ולזכור אותם. כך הלימפוציטים נעשים טובים יותר בהגנה על הגוף.

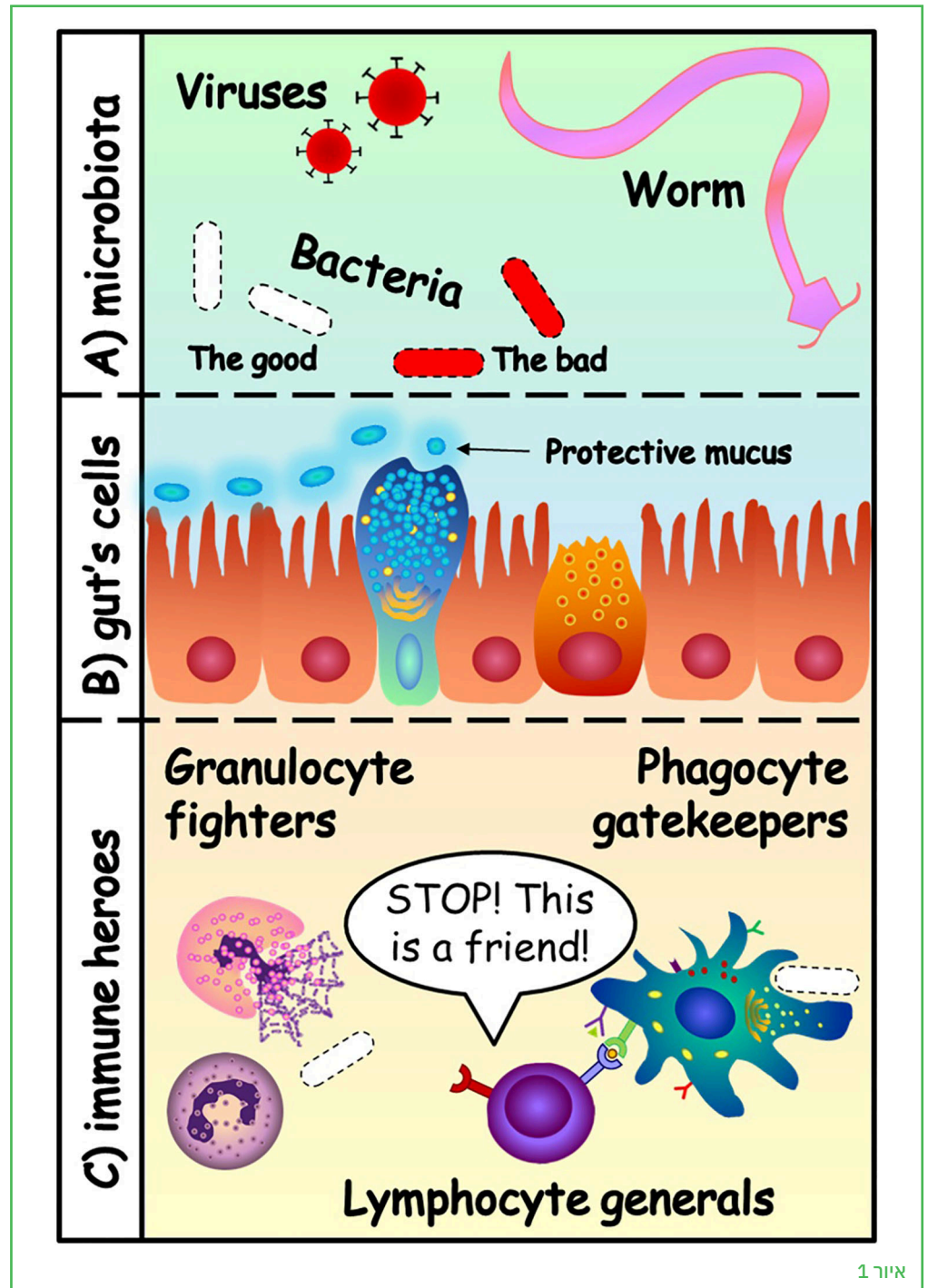
איור 1

המיקרוביוטה ותאי המעיים.

(A) המיקרוביוטה של המעיים יכולה להכיל נגיפים (Viruses), חיידקים (Bacteria), ואפילו תולעים (Worms). חלק מהמיקרוביוטה האלה הם חברים שלנו (בלבן, The good), וחלקם מסוכנים (באדום, The bad). תאי המעיים (gut's cells) מגינים על עצמם באמצעות שכבה של ריר מגן (Protective mucus).

הם יוצרים 'חומה גדולה' שמפרידה בין שתי ממלכות: המיקרוביוטה והחלק הפנימי של הגוף. (C) הגיבורים של מערכת החיסון (immune heroes) מגינים על הגוף: גרנולוציטים (לוחמי הקו הראשון – Granulocytes fighters), פנוציטים (שומרי הסף – Phagocyte gatekeepers), ולימפוציטים (הגנרלים – Lymphocyte generals).

שומרי הסף (Phagocyte gatekeepers) שומרים בין אויבים לחברים. לבועת הדיבור: עצרו! זה חבר.



איור 1

יום לימודים במעיים

המעיים, על המיקרואורגניזמים השונים שמאכלסים אותם, הם בית הספר הטוב ביותר לאימון מערכת החיסון. הפגאים שמרפדים את המעיים שומרים על המיקרואורגניזמים מופרדים משאר הגוף, אך הם גם מגינים על עצמם על ידי כיסוי פני השטח שלהם עם ריר מגן דביק. מהמקום הבטוח של 'החומה הגדולה' הזו של המעיים, גיבורי מערכת החיסון לומדים את המיקרוביוטה [3]. לעיתים, תאי המעיים מראים לתאי מערכת החיסון חלק מהמיקרואורגניזמים שחיים מצידה האחר של 'החומה הגדולה'. פעמים אחרות, תאי

מערכת החיסון שולחים את זרועותיהם דרך החומה כדי לחקור את המיקרואורגניזמים שנכלאו בריר (איור 2A). באופן זה תאים חיסוניים נעשים חכמים יותר, חזקים יותר, ומוכנים להילחם כנגד כל סכנה. אומנם איננו רואים זאת או חשים בכך, אך תמיד ישנו מאבק שעומד להתחיל כשמערכת החיסון מזהה מיקרואורגניזם ב'חומה הגדולה'. אולם, מרבית המיקרואורגניזמים במעיים הם טובים, והלימפוציטים הגנרלים יודעים זאת, לכן הם מרגיעים את הלוחמים. נוסף על כך כל עוד המיקרוביוטה ושאר הגוף נותרים מופרדים על ידי 'החומה הגדולה', שורר שלום בתוך המעיים.

איור 2

במעיים מתרחשים

סיפורים מדהימים. (A)

פנוציטים שומרי סף יכולים לזהות חיידקים 'טובים' על ידי המולקולות 'שומרות השלום' (B) שאותם חיידקים מייצרים. לימפוציטים גנרלים יכולים להרגיע את הלוחמים אם המיקרואורגניזם הוא ידידותי.

(C) תכשירים אנטיביוטיים מסייעים להרוג חיידקים מחוללי מחלות, אולם הם עלולים להרוג גם חיידקים 'טובים'. (D) תאי המעיים יוצרים מחסום במטרה

לשמור על מיקרואורגניזמים מחוץ לגוף. (E) תאי מערכת החיסון מתגייסים להצלה כאשר המחוסם נפרץ. (F) לרוע המזל, חלק מהיבטים של החיים המודרניים עלולים לגרום לתאים חיסוניים להילחם כנגד התאים של הגוף עצמו.

מקרא בועות הדיבור

בקומיקס (משמאל לימין):

(A): מי נמצא שם? – הי, אנחנו כאן לסייע – ברוקולי, נחמד! – אם אתה ידידותי, אוכל לעכל אותך ולייצר כמה ויטמינים.

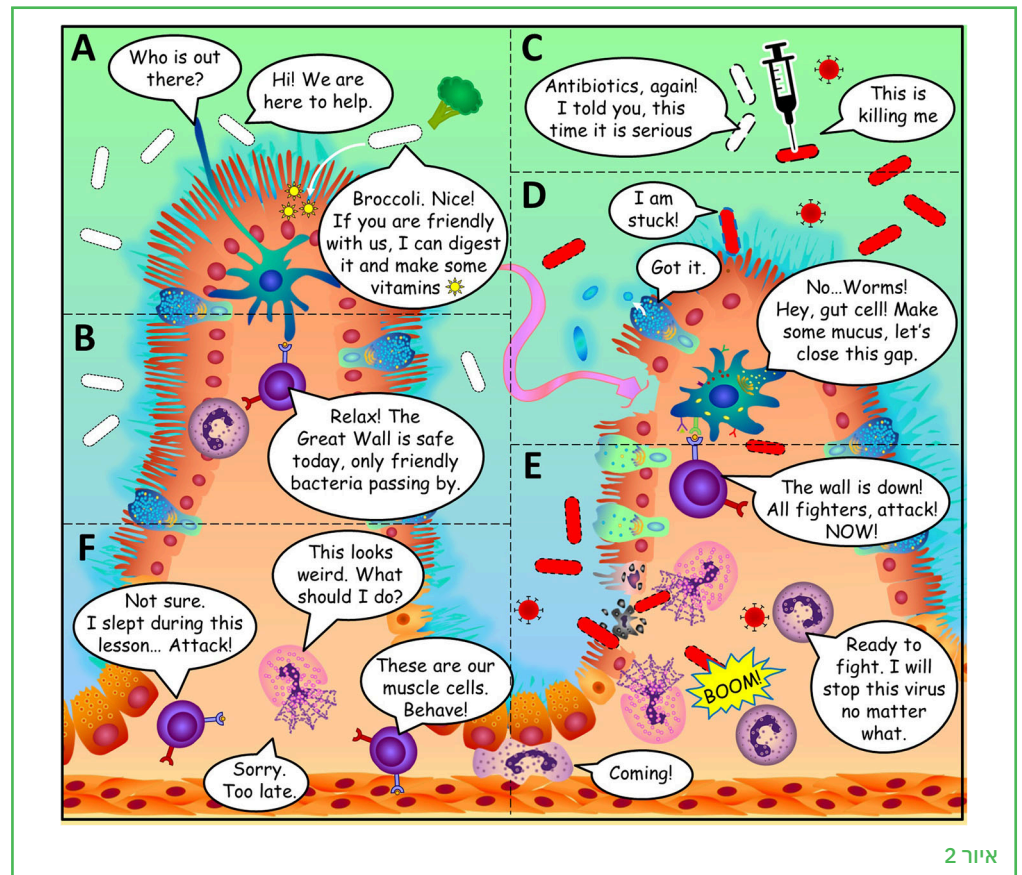
(B): הירגעו! 'החומה הגדולה' מוגנת היום. רק חיידקים ידידותיים עוברים דרכה.

(C): אנטיביוטיקה, שוב! אמרתי לך, הפעם זה רציני – זה הורג אותי.

(D): אני תקוע! – נחלץ לעזרתך – לא... תולעים! הי, תא מעיים! יצא קצת ריר, בוא נסגור את הפער.

(E): החומה נפלה! כל הלוחמים, התקיפו! עכשיו! – מוכנה ללחימה. אעצור את הנגיף הזה, ויהי מה! – בום – אני באה!

(F): זה נראה מוזר. מה עליי לעשות? – אני לא בטוח. ישנתי במהלך השיעור הזה... התקפה! – אלה הם תאי השריר שלנו. היזהר! – מתנצל, מאוחר מדי.



איור 2

כיצד תאי מערכת החיסון מבחינים בין תאי גוף ומיקרואורגניזמים 'טובים' לבין מיקרואורגניזמים 'רעים'? תאי הגוף קלים לזיהוי מאחר שכולם 'לובשים' את אותן המולקולות על פני השטח שלהם, באותו האופן שבו שחקני קבוצת כדורגל לובשים מדים באותו הצבע. המולקולות הללו שונות מאוד מאלה שעל פני השטח של מיקרואורגניזמים. הגרנולוציטים הלוחמים והפנוציטים שומרי הסף יכולים לאתר את המולקולות המסוימות שעל מיקרואורגניזמים. אולם, למיקרואורגניזמים ה'טובים' וה'רעים' יש מולקולות דומות מאוד על פני השטח שלהם, ולכן די קשה להבחין בין 'החבר'ה הטובים' ל'חבר'ה הרעים' בתוך המיקרוביוטה. באופן מדהים, מערכת החיסון יכולה להבחין בין המיקרואורגניזמים האלה מאחר שחלק מהחיידקים ה'טובים' במיקרוביוטה מייצרים מולקולות המשמשות בתור מִסָר של שלום בתוך מערכת החיסון. מולקולות אלה הן האופן שבו מיקרואורגניזמים אומרים: "שלום לך חבר, אני כאן כדי לסייע!" (איור 2). המעיים מלאים בהודעות סודיות כמו זו, ומדענים עמלים במטרה לגלות את כולן.

מחלות מודרניות: חולשתם של גיבורי-העל

לעיתים, דברים אינם פועלים כשורה, והמעיים עלולים להזדהם. לפני שנים, תנאים תברואתיים היו גרועים מהיום: הבתים לא היו נקיים באותה המידה, ולעיתים קרובות מזון ומים הכילו מיקרואורגניזמים מחוללי מחלות. כפועל יוצא, אנשים חלו לעיתים תכופות יותר מבליעת מיקרואורגניזמים 'רעים'. בכל פעם שחלו והתאוששו, מערכת החיסון של אותם אנשים נעשתה מאומנת יותר בלחימה כנגד מיקרואורגניזמים. אפילו כאשר אנשים נדבקו על ידי מיקרואורגניזמים שהתנגדו ללחימה בהם, כמו למשל תולעים, מערכת החיסון למדה במקום זאת לתקן את הנזק שהתולעים גרמו [4]. אם כן, בדרך כזו או אחרת, אנשים יכלו להתאושש מהר יותר מהידבקות עתידיות.

כיום, אֶרֶח החיים שלנו שונה מאוד, והמדע פתר בעיות רבות שעיינו האנושות התמודדה בעבר. יש לנו **תכשירים אנטיביוטיים** אשר הורגים את האויבים שמדביקים אותנו. בתינו, מזונותינו והמים שלנו נקיים יותר, והסבירות שיגרמו לנו לחלות נמוכה יותר. יחד, השינויים האלה משנים את הסביבה של המעיים, את המיקרוביוטה, ואת מערכת החיסון. כעת, לאויבים מסוכנים יש פחות הזדמנויות להדביק אותנו בהשוואה להזדמנויות שהיו להם בעבר. אולם, זה גם קצת 'משעמם' עבור מערכת החיסון, מה שיוצר בעיה חדשה ובעלת חשיבות. אומנם המיקרוביוטה שלנו מכילה פחות אויבים, אך גם פחות סוגי חיידקים 'טובים'. כשאנו נוטלים תכשירים אנטיביוטיים, החיידקים 'הטובים' שלנו נהרגים עם החיידקים גורמי המחלות. עֶקֶב אכילת מזונות שונים מאלה שאבותינו הקדמונים צרכו, אנו גם משנים את מה שהמיקרוביוטה שלנו אוכלת. כל השינויים האלה מוליכים שולל את גיבורי מערכת החיסון שלנו, על ידי התערבות בהכשרה שלהם.

שילוב של כל השינויים הקטנים האלה באורח החיים ייצר תאים חיסוניים משועממים ומבלבלים, שאינם מועילים ואף גורמים נזק: הם מתחילים להילחם ואינם יודעים מתי להפסיק. לעיתים, הם אפילו תוקפים את תאי הגוף עצמו. גיבורי-העל שאינם מספיק מאומנים, נעשים רשעים. מצב דברים זה הוביל לסוגים חדשים של מחלות, לרבות אלרגיות; מחלות מעי דלקתיות; דלקת מפרקים; פסוריאזיס, סוכרת; השמנת יתר; דיכאון; מחלות לב וכלי דם, ואפילו סרטן. באופן מעניין, כאשר מדענים החלו לחקור את המחלות ה'מודרניות' הללו, הם גילו כי רבות מהן קשורות לגיבורי מערכת החיסון ולמחנה האימונים שלהם, המעיים [5]. מחלות מודרניות אלה הן מורכבות מאוד, מאחר שאפילו בקֶרֶב קבוצות אנשים שחולקים את אותו אורח החיים, לא כולם נהיים חולים. הסיבה לכך היא שאנשים נבדלים זה מזה לא רק בתכונות כמו צבע שיער או גובה, אלא גם באופן שבו הִתְאָיִם שלהם פועלים.

מסקנות

העולם משתנה, עברונו ועבור המיקרוביוטה של המעיים. אולם, אל דאגה! ישנם דברים מסוימים שתוכלו לעשות כדי לדאוג לכך שמיקרוביוטת המעיים תמשיך לאֶמֶן את מערכת החיסון שלכם ביעילות. חיידקים 'רעים' אוהבים מאוד ממתקים, לכן, כאשר אתם יכולים, השתדלו להחליף מזונות סוכריים בפירות וברקות. מזונות טבעיים, לא מעובדים, יסייעו אף הם לחיידקים 'טובים' שלכם לגדול ולהגן עליכם. היזהרו מתכשירים אנטיביוטיים! טֵלוּ אותם רק כאשר הרופא שלכם ממליץ לכם על כך. נִטְפוּ את ידיכם לפני האוכל, אך אל תהיו

תכשירים אנטיביוטיים (Antibiotics)

תרופות המשמשות להילחם
בזיהומים שנגרמים על
ידי חיידקים.

כפייתיים בנוגע לניקיון – זה מספיק כדי להימנע מרוב ההידבקות. אם תעשו את הדברים האלה, לא תהיה סיבה לדאגה – תוכלו לסמוך על גיבורי-העל של מערכת החיסון שלכם. וזכרו, כמו מערכת החיסון, לכולנו יש יכולות להפוך לגיבורי-על, וחולשות שעלולות להפוך אותנו לרשעים. המאמצים שאנו עושים במטרה ללמוד ולהשתפר הם אלה שמייצרים את ההבדל. כמה נפלא העולם יוכל להיות אם כולנו נלמד מתשתית ההכשרה של המעיים!

תודות

אנו רוצים להודות ל-Alba Bosquet Agudo ול-Shani Naomi Austin-Williams על סקירה ביקורתית של כתב היד הזה.

מקורות

1. Da Silva, G., and Domingues, S. 2017. We are never alone: living with the human microbiota. *Front. Young Minds* 5:35. doi: 10.3389/frym.2017.00035
2. Lundy, S. 2018. The immune system, in sickness & in health—part 1: microbes and vaccines. *Front. Young Minds* 6:49. doi: 10.3389/frym.2018.00049
3. Yilmaz, B., Carvalho, J., and Marialva, M. 2019. The intestinal universe—full of gut heroes who need sidekicks. *Front. Young Minds* 7:111. doi: 10.3389/frym.2019.00111
4. Tunnessen, N., and Hsieh, M. 2018. Eating worms to treat autoimmune diseases?. *Front. Young Minds* 6:32. doi: 10.3389/frym.2018.00032
5. Lima-Ojeda, J., Rupprecht, R., and Baghai, T. 2019. Happy gut bacteria, happy brain: the microbiota-gut-brain axis. *Front. Young Minds* 7:15. doi: 10.3389/frym.2019.00015

פורסם אונליין: 05 באפריל 2024

נערך על ידי: Kari Merete Erslund

מנחים מדעיים: Sanchita Bhadra | Christine M. Tallon

ציטוט: Garrido-Mesa J | Garrido-Barros M (2024) הדרכת מעיים: כיצד תאים חיסוניים נעשים גיבורי-על... או רשעים! *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2021.619702-he

תורגם והתאם מ: Garrido-Mesa J and Garrido-Barros M (2021) Gut Coaching: How Immune Cells Become Superheroes...or Villains! *Front. Young Minds* 9:619702. doi: 10.3389/frym.2021.619702

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

זכויות יוצרים © 2021 © 2024 Garrido-Mesa | Garrido-Barros. 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 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

DALLAS ELEMENTARY, גיל: 9–11

אנו אוהבים לעסוק בספורט ולהשתתף בפעילויות מעשיות כמו בנייה, מלאכה, או ציור. מרבית ילדי הכיתה אוהבים חיות וגלידה! כולנו נהנים ממשחקי וידאו, ולשחק עם החברים שלנו בבית הספר.

NEEL, גיל: 9–11

היי, קוראים לי Neel. התחביבים שלי הם למידה ובניית מודלים של מטוסים ושל מכונות. בעתיד, ארצה להיות מהנדס חלל ותעופה.

UMA, גיל: 14

היי, קוראים לי Uma. התחביבים שלי הם שחייה ואומנות. בעתיד, ארצה להיות מהנדסת.

הכותבים

JOSÉ GARRIDO-MESA

José הוא מדען חוקר שעובד בקינגס קולג' לונדון, בריטניה. למד רוקחות וביוכימיה באוניברסיטת ג'רנדה, ספרד, שם החל לעסוק בדלקות מעיים. מאז, הוא מרותק מתפקיד המעיים באימון התגובה החיסונית וויסותה. מטרתו היא למצוא טיפולים חדשים כדי לתכנת מחדש את גיבורי מערכת החיסון שמגיבים בעודף למחלות הגורמות לדלקת כרונית. *j.garrido@kcl.ac.uk

MARIA GARRIDO-BARROS

Maria היא דוקטורנטית שעוסקת באימונולוגיה. למדה ביוכימיה באוניברסיטת גרנדה, ספרד, שם גם החלה את הקריירה המדעית שלה בעבודה על חיידקים ודלקות מעיים. במהלך השנים, עבדה במגוון מעבדות ברחבי אירופה, בחיפוש אחר אסטרטגיות חדשות לטיפול בהפרעות במערכת החיסון. בזמנה הפנוי, Maria אוהבת לנגן בתופים ולכתוב סיפורים. *mariagarridobarros@gmail.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