

מאה שנים של BCG: החיסון השכיח ביותר בעולם

Rachel Tanner* | Helen McShane

מכון ג'נר, מחלקת נאפילד לרפואה, אוניברסיטת אוקספורד, אוקספורד, בריטניה

סוקרים צעירים

APARNA

גיל: 12



חיסון (Vaccine)

מוצר שממריץ את מערכת החיסון של אנשים לייצר חסינות כנגד מחלה מסוימת, מה שמגן עליהם מפני אותה מחלה.

(BCG)

החיסון היחיד שקיים כיום נגד שחפת, נקרא על שם ממציאיו Albert Calmette ו-Camille Guérin.

שחפת (Tuberculosis)

זיהום חיידקי שבדרך כלל משפיע על הריאות, ומופץ באוויר דרך שיעולים והתעטשויות.

ב-2021 צוין יום השנה ה-100 לחיסון BCG נגד שחפת, ויש הרבה מה לחגוג! חיסון זה ללא ספק הציל את חייהם של מיליוני אנשים, על ידי כך שהגן עליהם מפני מחלת הריאות החיידקית שחפת (טוברקולוזיס, TB), וייתכן שגם מפני מחלות אחרות. אולם, לחיסון BCG ישנם כמה חסרונות, בפרט, הוא אינו יעיל מאוד במדינות מסוימות שבהן שיעור גבוה של שחפת. לכן, חיסון חדש ומשופר נדרש במהרה. מדענים ברחבי העולם עומלים קשה במטרה לפתח חיסון חדש כנגד שחפת, אך נתקלים באתגרים. אם נוכל להבין טוב יותר כיצד חיסון BCG פועל ומדוע הוא יעיל בחלק מהאוכלוסיות ולא באחרות, הדבר עשוי לסייע לנו לתכנן חיסון טוב יותר. זאת כדי להגן על אנשים מפני שחפת, ואולי אף למגר את המחלה הזו באחד הימים.

חיסון ה-BCG מגן כנגד שחפת

ייתכן שאתם כבר יודעים כי חיסון הוא סוג של תרופה, שלעיתים קרובות ניתנת בתור זריקה, ומטרתו למנע זיהום או מחלה. חיסון ה-BCG נועד להגן כנגד שחפת – מחלה חיידקית שבדרך כלל משפיעה על הריאות וגורמת לשיעול חמור. שחפת התקיימה במשך אלפי שנים

– סימנים שלה נמצאו במומיות מצריות מסביבות 3000 שנים לפני הספירה! כיום, שחפת היא אחת מהמחלות הזיהומיות השכיחות ביותר בעולם, וכרבע מאוכלוסיית העולם חולה בה. כמעט 1.5 מיליוני בני אדם מתים משחפת בכל שנה, והיא עלולה להיות מסוכנת במיוחד לתינוקות [1].

בשנת 1921, שני מדענים צרפתים, Camille Guérin ו-Albert Calmette, המציאו חיסון כנגד שחפת. הם קראו לו BCG, שהם ראשי התיבות של Bacillus Calmette-Guérin. החיסון מורכב מחיידק שגורמים לגרסת השחפת בקרב פרות. Guérin ו-Calmette שינו את החיידק במטרה לוודא שהחיסון לא יגרום לבני אדם לחלות. מאז, BCG היה לחיסון השכיח ביותר אי פעם, וכ-100 מיליון תינוקות מקבלים אותו מדי שנה.

יתרונותיו של חיסון ה-BCG

חיסון ה-BCG ניתן ליותר מ-4 מיליארד בני אדם ברחבי העולם, והוא בטוח מאוד. לאחר קבלת החיסון חלק מהאנשים חווים תופעות לוואי מתונות, כמו למשל כאב ראש או חום, והופעת שלפוחית או כאב ביד במקום שבו בוצעה הזריקה. תופעות לוואי חמורות יותר הן נדירות מאוד.

כאשר חיסון ה-BCG ניתן לילודים, הוא מספק הגנה מצוינת כנגד צורות חמורות של שחפת – לדוגמה, שחפת שמתפשטת למוח (מכונה שחפת דלקת קרום המוח/ שחפת מנינגיאלית), ושחפת שמתפשטת ברחבי הגוף (מכונה שחפת מיליאירית). מאחר שצורות השחפת הללו כרוכות בסכנת מוות גבוהה, חיסון BCG יעיל מאוד בהפחתת שיעורי התמותה מהמחלה. סוג השחפת השכיח ביותר הוא מחלת ריאות, ונמצא כי חיסון BCG יעיל בהגנה מפניה במדינות מסוימות, כמו למשל בריטניה [2].

אף על פי שלטיפול בשחפת פותחו **תכשירים אנטיביוטיים**, מניעה באמצעות חיסון טובה יותר מטיפול. אם ניתן למנוע מאנשים לחלות מלכתחילה, הם לא יסבלו מתסמינים או מסכנת מוות. נוסף על כך במדינות שבהן יש שיעורים גבוהים של שחפת, לעיתים קרובות תכשירים אנטיביוטיים הם יקרים מדי, או קשים מדי להשגה. חלק מסוגי חיידקי השחפת פיתחו עמידות כנגד סוגי אנטיביוטיקה שונים, ולכן טיפולים אלה אינם יעילים עוד.

חיסון BCG יכול להגן גם כנגד מחלות אחרות נוסף על שחפת. לדוגמה, הוא מספק הגנה מסוימת כנגד צרעת, שהיא מחלה שנגרמת על ידי חיידקים הקשורים לחיידקי השחפת. צרעת לעיתים קרובות גורמת לטלאים או לפריחות על העור, ועלולה להוביל להצמדת תווית שלילית (קטיגמה) לאנשים שחולים בה. בעבר, אנשים שחלו בצרעת אפילו הוגלו למושבות מצורעים, או לאיים מבודדים הרחק מכל שאר האנשים. ישנן גם ראיות מסוימות לכך שחיסון BCG עשוי להגן על תינוקות כנגד מחלות אחרות שאינן קשורות כלל לשחפת. מחקר עכשווי שנערך באוגנדה הראה כי לתינוקות שקיבלו חיסון BCG סמוך לאחר לידתם היו סיכויים נמוכים יותר לחלות באופן כללי בהשוואה לתינוקות שקיבלו חיסון BCG בגיל 6 שבועות [3].

לחיסון BCG יש שימוש נוסף שייתכן שיפתיע אתכם – הוא יכול להינתן כטיפול בסרטן שלפוחית השתן [4]. מדענים עדיין מנסים להבין מדוע חיסון BCG יעיל לטיפול במחלה זו,

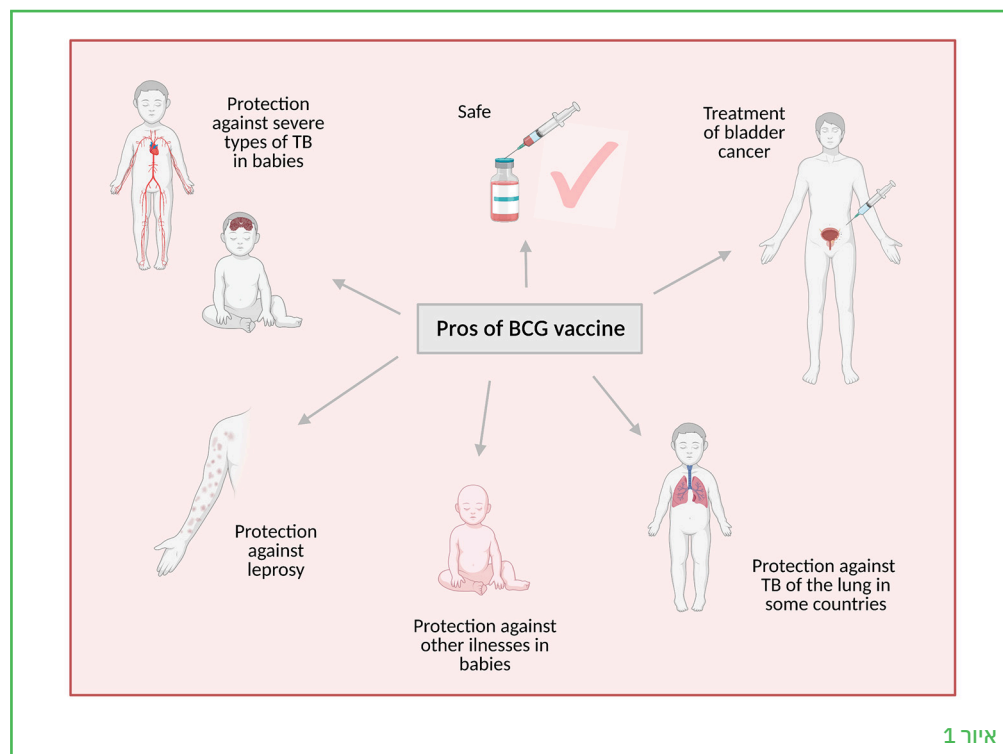
תכשירים אנטיביוטיים (Antibiotics)

תרופות המפותרות במטרה לטפל בזיהומים שנגרמים על ידי חיידקים.

וסבורים כי ייתכן שהוא משפר את יכולתם של תאי מערכת החיסון להרוג תאים סרטניים. יתרונותיו של חיסון BCG מסוכמים באיור 1.

איור 1

יתרונות החיסון. לחיסון BCG נודעים יתרונות רבים (למעלה, מתמונת המזרק עם כיוון השעון): בטיחות; טיפול בסרטן שלפוחית השתן; הגנה מפני שחפת הריאות במדינות מסיימות; הגנה כנגד מחלות אחרות בקרב תינוקות; הגנה כנגד צרעת; הגנה כנגד סוגי שחפת חמורים בקרב תינוקות.



איור 1

חסרונותיו של חיסון ה-BCG

ישנם מצבים מסוימים שבהם יש להימנע ממתן החיסון. לדוגמה, חיסון BCG אינו נחשב בטוח עבור תינוקות או מבוגרים שנדבקו בנגיף הקֶּשֶׁל החיסוני האנושי (HIV; נגיף שתוקף תאים של מערכת החיסון), מאחר שהחיסון מורכב מחיידקים חיים. אף על פי שהחוקרים Guérin ו-Calmette שינו את החיידקים כך שהם לא יוכלו לגרום למחלה, לאנשים עם HIV או הפרעות מסוימות אחרות יש מערכות חיסון מוחלשות ש-BCG יכול להתגבר עליהן ולגרום להם לחלות.

BCG יעיל מאוד בהגנה על ילדים מפני שחפת בחלק מהמדינות, כמו למשל בריטניה, אך אינו יעיל באותה מידה במדינות אחרות. כך, החיסון מספק רמות נמוכות של הגנה, או אפילו לא מספק הגנה כלל, במקומות כמו הודו ואפריקה שמדרום לסהרה [2]. לרוע המזל, אלו הם אזורים עם שיעורים גבוהים של שחפת, אשר בהם החיסון הכי נדרש (איור 2). מדענים אינם מבינים עדיין לגמרי מדוע חיסון BCG פועל אחרת במדינות שונות, אולם מרביתם חושבים שהדבר קשור לנוכחות של חיידקים אחרים הקשורים לשחפת. ככל שמתקרבים לקו המשווה, כך החיידקים שקשורים לשחפת מצויים יותר בסביבה. כאשר אנשים חיים עם החיידקים האלה סביבם, הגוף מפתח תגובה חיסונית כנגד החיידקים, שעלולה להתערב בפעולתו התקינה של חיסון BCG, ולשבשה.

מערכת חיסון (Immune system)

האיברים והתאים בגוף שנלחמים כנגד זיהומים ורעלים, כדי לייצר עמידות כנגד מחלות.

איור 2

יעילות החיסון במדינות

שונות בעולם. חיסון BCG

מספק רמות שונות של הגנה כנגד שחפת הריאות במדינות שונות. בעוד שהחיסון מגן על יותר מ-75% מהאנשים המחוסנים באזורים כמו בריטניה, יעילותו פוחתת באזורים שקרובים לקו המשווה (מסומנים בוורוד באיור) [2].

מקרא (משמאל לימין

ומלמעלה למטה):

יעילות גבוהה (יותר מ-75%):

בריטניה, נורווגיה,

שבדיה, דנמרק

יעילות בינונית: ישראל, דרום

אפריקה, אינדונזיה, פפואה

גינאה החדשה

יעילות נמוכה (פחות

מ-25%): הודו, מלאווי

(דרום-מזרח אפריקה), קנדה

וכן ג'ורג'יה (ארה"ב).

איור 3

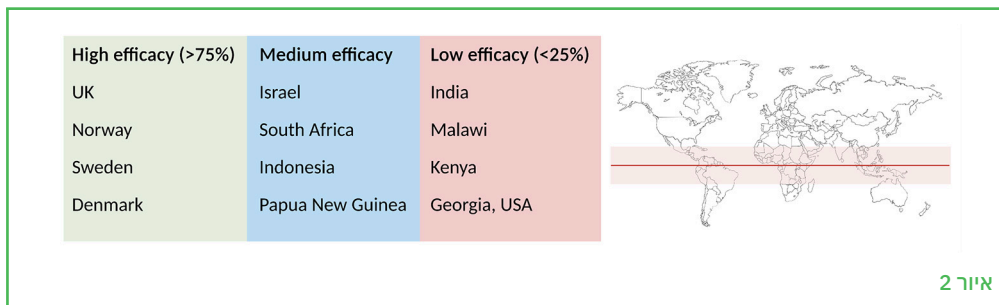
הסיבות ליעילות החיסון

בקרב אוכלוסיות מסוימות.

מדענים עדיין אינם בטוחים מדוע חיסון BCG פועל טוב יותר באוכלוסיות מסוימות מאשר באחרות, אך ישנן כמה סיבות אפשריות לכך (למעלה, מאיור סליל הדנ"א עם כיוון השעון): הבדלים בגנטיקה של אנשים; גורמים סביבתיים כמו חשיפה לאור שמש; הבדלים בגרסת החיסון שבה משתמשים; סטטוס תזונתי; זיהומים אחרים בזמן החיסון; הבדלים ביכולת לשמור על החיסון בקירור; רמות חשיפה שונות לחיידקים קשורים אחרים המצויים בסביבה.

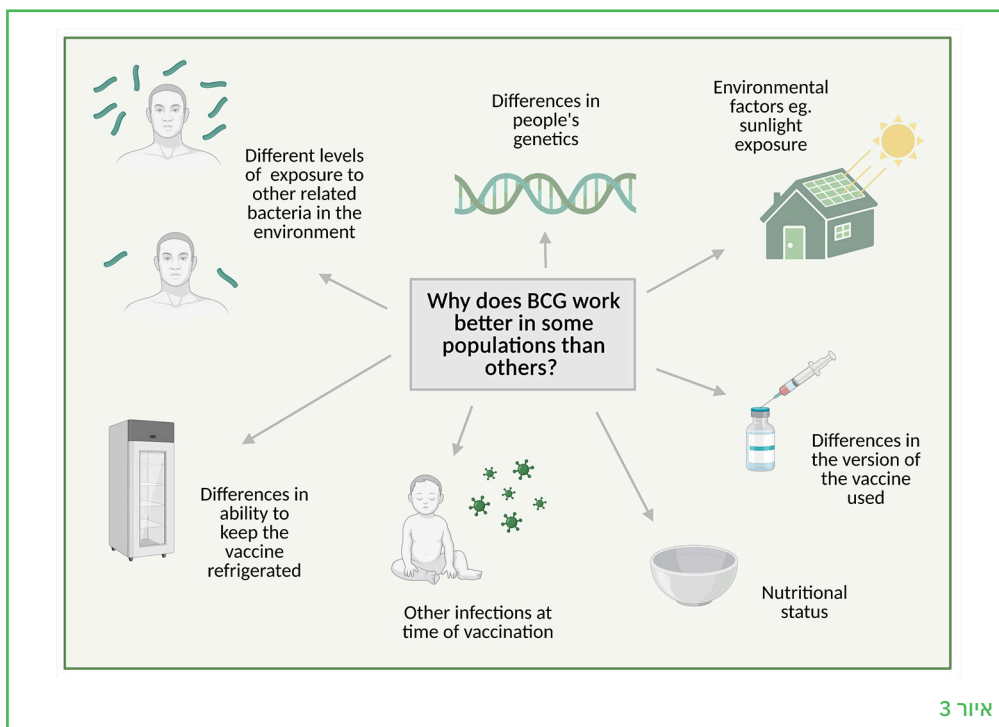
חיסון דחף (Booster)

חיסון דחף, או 'בוסטר', הוא חיסון שני שניתן כנגד אותם הזיהום או המחלה במטרה לנסות לחזק את ההגנה שסופקה על ידי החיסון הראשון.



איור 2

סיבות אחרות שמדענים הציעו לכך שחיסון BCG פועל אחרת באוכלוסיות שונות כוללות הבדלים בגרסה המסוימת של החיסון שבה משתמשים; היכולת לשמור על החיסון בקירור; הבדלים בגנטיקה של אנשים או במצבם התזונתי; השפעות סביבתיות כמו למשל כמות החשיפה לאור השמש, או זיהומים נגיפיים שנוכחים שעה שחיסון BCG ניתן (איור 3).



איור 3

חיסון שחפת חדש

בשל החסרונות הללו של חיסון BCG, חיסון שחפת חדש ומשופר נדרש במהרה, במטרה לשמור על המחלה תחת שליטה. אולם, קליני לוודא שלא נאבד את היתרונות של חיסון BCG. מדענים ברחבי העולם עומלים קשה על תכנון חיסוני שחפת חדשים ובחינתם, וישנם כמה חיסונים שנראים מבטיחים [5]. הגישות העיקריות הן לנסות לשפר את חיסון ה-BCG דרך שינוי הגנים של החיידק, או לתת חיסונים חדשים בתור חיסוני דחף (בוֹסְטֵרִים) ל-BCG. חוקרים בספרד שינו חיידקי שחפת אנושיים כדי לגרום להם להיות בטוחים כמו BCG, וכעת הם בודקים את החיסון הזה על מתנדבים אנושיים.

אולם, מאז שחיסון BCG פֶּתַח, עדיין אין בידינו חיסון שחפת משופר המוכן לשימוש. אם תִּתְחַשְׁבוּ על החיסונים החדשים נגד קוֹבִיד-19 – מחלת נגיף הקורונה, אָרְךָ פחות משנה מתכונם הראשוני, ועד לחיסון המוני. אם כן, מדוע הדבר קשה הרבה יותר עבור שחפת? אחד האתגרים הוא שאיננו יודעים אֵיךְ חלקים במערכת החיסון חשויים להגנה עלינו מפני שחפת, מה שמקשה על תכנון החיסון ובדיקה אם הוא פועל. כמו כן, אין בידינו דרכים אמינות לבחון את החיסון. אין זה מוסרי להדביק אנשים בשחפת אחרי שנותרים להם את החיסון, ולכן במקום זאת הבדיקה צריכה להתבצע על בעלי חיים. אולם, חיות עשויות שלא לייצג בצורה טובה את מה שקורה בבני אדם.

באוניברסיטת אוקספורד שבבריטניה, מחקרנו מכוון לפתור חלק מהבעיות האלה. לדוגמה, אנו חוקרים כיצד מערכת החיסון מגיבה לחיסון BCG, במטרה להבין אֵיךְ סוגי תגובות חיסוניות מגינים על אנשים מפני שחפת, ואֵיךְ חלקים של החיידק מערכת החיסון שמה לה למטרה. בהתבסס על הממצאים הללו, אנו מתכננים חיסונים חדשים. אנו גם מְפַתְחִים דרכים חלופיות לבחון חיסוני שחפת: על ידי הדבקה אנשים בחיידקים בטוחים שקשורים לשחפת, או על ידי הדבקה תאים במבחנת מעבדה כמודל לְמָה שקורה בתוך הגוף. הבנה טובה יותר של האופן שבו חיסון BCG מספק הגנה מפני שחפת, ומדוע הוא פועל באוכלוסיות מסוימות ולא באחרות, עשויה לסייע לנו לתכנן חיסון שחפת טוב יותר בעתיד.

מסקנות

בשנת 2021 צִיָּנוּ מאה שנים לחיסון BCG, שֶׁפֶּתַח במטרה להגן כנגד מחלת השחפת. חיסון זה ניתן ליותר מ-4 מיליארד בני אדם ברחבי העולם. החיסון בטוח לשימוש, והוא בעל יתרונות רבים, לרבות הגנה על תינוקות כנגד צורות חמורות של המחלה; הגנה על אנשים במדינות מסוימות כנגד שחפת הריאות, והפחתת הסיכון למחלות קשורות אחרות כמו צָרְעַת, ואולי אפילו למחלות לא קשורות כמו דלקת ריאות. נוסף על כך החיסון משמש כטיפול בסרטן שלפוחית השתן. אולם, חיסון BCG אינו פועל ביעילות בחלק מהמדינות שבהן שיעורי השחפת גבוהים, ושהן הוא הכי נדרש. שחפת נותרת עניין כלל-עולמי מרכזי, ומדענים ברחבי העולם עמלים במטרה לפתח חיסון שחפת חדש ומשופר, אף על פי שמעורבים בכך אתגרים רבים. הבנה טובה יותר של חיסון BCG עשויה לספק לנו את הרמזים שאנו זקוקים להם כדי לתכנן חיסון שיגן על כולם, ובסופו של דבר ימַגֵּר את מחלת השחפת אחת ולתמיד.

תודות

אנו רוצים להודות לרשת UKRI-GCRF VALIDATE עבור תיאום תוכנית היישוג BCG100 ומימון היבטים של מחקרנו לפיתוח חיסון שחפת חדש. האיורים נוצרו באמצעות [BioRender.com](https://www.biorender.com).

מקורות

1. WHO. 2020. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organisation.

2. Fine, P. E. 1995. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 346:1339–45. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92348-9
3. Prentice, S., Nassanga, B., Webb, E. L., Akello, F., Kiwudhu, F., Akurut, H., et al. 2021. BCG-induced non-specific effects on heterologous infectious disease in Ugandan neonates: an investigator-blind randomised controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* doi: 10.1016/S1473-3099(20)30653-8
4. Alexandroff, A. B., Jackson, A. M., O'Donnell, M. A., and James, K. 1999. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet* 353:1689–94. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07422-4
5. Tanner, R., and McShane, H. 2020. "BCG and other vaccines," in *Cinical Tuberculosis, 6th Edn.*, eds L. N. Friedman, M. Dedicoat, and P. D. Davies (Boca Raton, FL: CRC Press).

פורסם אונליין: 23 במאי 2024

נערך על ידי: Michel Goldman

מנחים מדעיים: Bagmi Pattanaik

ציטוט: Tanner R I McShane H (2024) מאה שנים של BCG: החיסון השכיח ביותר בעולם. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2021.681024-he

Tanner R and McShane H (2021) One Hundred Years of BCG: The World's Most Widely Used Vaccine. *Front. Young Minds* 9:681024. doi: 10.3389/frym.2021.681024

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

זכויות יוצרים © 2021 © Tanner I McShane 2024. 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

APARNA, גיל: 12

אני ילדה בת 12, ותחומי העניין שלי הם מדע, מוזיקה ואומנות! נלהבת מספורט ואוהבת כל סוג של פעילות ספורטיבית. תחומי עניין אחרים שלי כוללים נגינה בכינור, ציור, ורכישת חברים חדשים. אני נהנית לקרוא את סדרת ספרי הארי פוטר ולצפות בסרטים. החלום שלי הוא להיות נירולוגית באחד הימים, ולסייע למצוא תרופות למחלות.



הכותבים

RACHEL TANNER

אני עמיתת מחקר פוסט-דוקטורנטית ומרצה למדעי הרוח באוניברסיטת אוקספורד. נעשיתי מדענית של רפואה מאחר שהייתי מזועזעת מכמות האנשים שחולים ומתים מִגְדֵי יום ממחלות כמו שחפת ונגיף הכשל החיסוני האנושי (HIV). רציתי לעזור, וכיוון שכולם יודעים כי מניעה עדיפה על ריפוי – התחלתי לעסוק בתחום החיסונים. כיום אני חוקרת את התגובה החיסונית לשחפת, ומנסה לפתח דרכים חדשות לבחינת חיסונים במקום השימוש בבעלי חיים עבור ניסויים. בזמני הפנוי אני נהנית לשחק פולו, ולאחרונה למדתי דְבִנְרָאוֹת! [*rachel.tanner@ndm.ox.ac.uk](mailto:rachel.tanner@ndm.ox.ac.uk)

HELEN MCSHANE

אני פרופסורית למדעי החיסון, רופאה יועצת, סגנית מנהל מחלקת מדעי הרפואה באוניברסיטת אוקספורד, וראש המרכז למחקר ביו-רפואי באוניברסיטה. בעשרים השנים האחרונות אני מובילה קבוצת מחקר של חיסון שחפת במכון ג'ֶ'נֶר שבאוניברסיטת אוקספורד. אחד ההיבטים החשובים של המחקר היה פיתוח MVA85A – המועמד הראשון כחיסון שחפת חדש שנכנס לבדיקות יעילות. אחד ההיבטים הנוכחיים שבהם מתמקדת עבודתי הוא פיתוח חיסוני שחפת ששואפים אותם לגוף, במקום להזריק. אני נהנית לבלות עם שלושת ילדיי ועם הכלב שלנו אֶרְצֵ'י, ולשחות בכל הזדמנות שיש לי.

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