

## כיצד חיידקי המעיים משפיעים על מערכת החיסון שלנו?

Dana Kadosh, Naama Geva-Zatorsky\*

הפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון

### סוקרים צעירים

THE LEO  
BAECK  
EDUCATION  
CENTER  
MIDDLE  
SCHOOL  
גיל: 12-13



כאשר אנו חושבים על חיידקים, המילה הראשונה שעולה בראשנו היא מחלות. אכן יש לא מעט חיידקים אשר גורמים לנו למחלות, אך יש הרבה יותר חיידקים שמועילים לבריאותנו. גופנו מלא במספר עצום של חיידקים טובים שבהם מערכת החיסון לא נלחמת, אלא מנסה לשמור איתם על חיים בצוותא. יתרה מזו, מערכת החיסון שלנו זקוקה לחיידקים אלה כדי להגן עלינו מפני מחלות. במאמר זה נציג מחקר מדעי שאותו ביצענו במטרה ללמוד על הקשר בין החיידקים הטובים שבתוכנו לבין מערכת החיסון שלנו. נגלה כיצד כל חיידק מפעיל את מערכת החיסון ומשנה אותה בצורה שונה מחברו, וכיצד מכלול החיידקים יחד מפעילים את כל זרועות מערכת החיסון. נראה כיצד ניתן לחקור חיידקים שיכולים לעזור לבני האדם, נלמד על הכלים והשיטות העומדים לרשותנו - הידעתם שישנם עכברים מיוחדים אשר בגופם אין חיידקים כלל? - ולבסוף, נלמד איך ניתן לנצל את תכונות החיידקים הטובים החיים בגוף האדם לטובתנו, ולטובת קידום הרפואה ופיתוח תרופות.

### מערכת העיכול ומערכת החיסון - האם יש קשר בין השתיים?

חיידקי. יצור חי וקטנטן. החיידקים קטנים יותר מהתאים בגופנו, יחידות החיים הבסיסיות המרכיבות את איברי הגוף שלנו. בתוך המעיים שלנו ושל יצורים רבים אחרים, שוכנים יצורונים

## מיקרוביוטה (Microbiota)

כלל המיקרואורגניזמים (חיידקים, נגיפים, פטריות ויצורים זעירים נוספים) המאכלסים את גופנו, ונמצאים בעיקר ברקמות הריריות, במערכת העיכול ובעור.

## פתוגנים (Pathogens)

אורגניזמים מחוללי מחלות, למשל חיידקים מסוימים.

## סימביוטים (Symbionts)

חיידקים ידידותיים החיים עימנו בדו-קיום ובשיתוף פעולה, שממנו גם אנו וגם החיידקים מפיקים תועלת.

## אורגניזם מודל (Model organism)

בעל-חיים המשמש לניסוי וקל לגדל אותו ולחקור אותו בין השאר הודות לכך שהוא תופס שטח קטן למחיה, גדל ומתרבה מהר. תוצאות ניסויים באורגניזם מודל משמשות בסיס להבנת גוף האדם ופעולתו.

## איזולטור (Isolator)

סביבת גידול נטולת חיידקים ומבודדת.

קטנים ומגוונים, מרביתם חיידקים מסוגים שונים המכונים יחד **מיקרוביוטה**, או בעברית – יצורה זעירה. החשיפה הראשונה של תינוק לחיידקים מתרחשת מתעלת הלידה בעת לידה טבעית, או מהעור בעת לידה בניתוח קיסרי. לאחר הלידה, אנו מקבלים את החיידקים המרכיבים את המיקרוביוטה שלנו בעיקר מהמזון והשתייה אותם אנו צורכים, העשירים במיקרוביוטה מגוונת.

בכל אזורי הגוף וגם בתוך המעינים שלנו נמצאים תאים של מערכת החיסון. מערכת החיסון היא מערכת מורכבת שתפקידה להגן עלינו מפני גורמים מזיקים שונים. היא כוללת זרוע מולדת וזרוע נרכשת. הזרוע המולדת מגיבה ראשונה ובאופן לא ייחודי לפלישת גורמים זרים לגוף, ואילו הזרוע הנרכשת מגיבה אחריה, באופן חזק יותר ומותאם בצורה ייחודית לכל גורם זר – **פתוגן**. הזרוע הנרכשת מאפשרת גם זיכרון חיסוני – לאחר חשיפה ראשונית לגורם זר, במפגש הבא עם אותו פולש תתקיים תגובה מהירה וחזקה של מערכת החיסון נגדו. למערכת החיסון שלוחות רבות בגופנו – החל ממח העצם, שבו מיוצרים סוגים שונים של תאי דם לבנים (תאי מערכת החיסון), דרך מערכת הלימפה המובילה את תאי מערכת החיסון אל מערכת הדם וממנה לשאר הגוף, וכלה בתאי מערכת החיסון הנמצאים באיברים שונים בגוף כמו העור, הריאות ואפילו המוח. במערכת העיכול נמצא עולם שלם ומופלא של מערכת החיסון.

במחקר זה בדקנו את הקשר בין המיקרוביוטה במערכת העיכול למערכת החיסון. מצד אחד מערכת החיסון מתמודדת עם הצורך להגן עלינו מפני חיידקים פתוגנים המזיקים לנו, ונלחמת בהם ביד רמה עד לסילוקם מגופנו, ומצד אחר היא שומרת על דו-קיום עם החיידקים ה**סימביוטים**, אשר תורמים לנו.

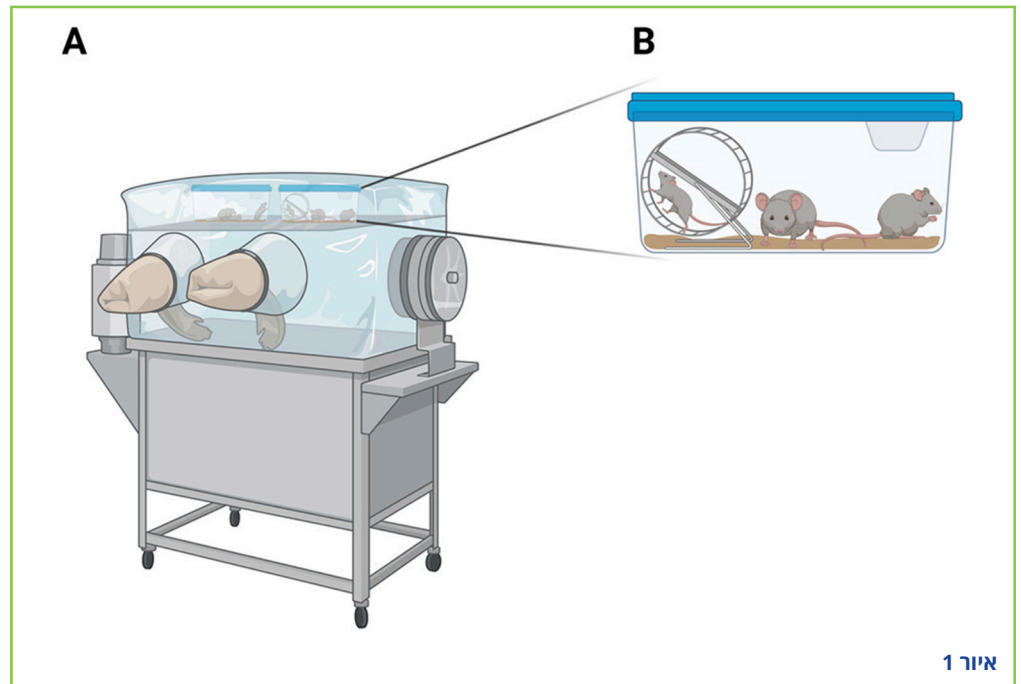
## השפעת החיידקים על מערכת החיסון – מחקר על עכברים

מחקר זה התבצע על **אורגניזם מודל** – במקרה שלנו, עכברים. עכבר הוא יונק קטן, בעל דמיון לאדם מבחינת גנטיקה, מבנה גוף והתנהגות. במטרה לבודד את ההשפעה של חיידק מסוים על מערכת החיסון של העכבר, נעשה שימוש בעכברים מיוחדים הנקראים עכברים חסרי חיידקים, Germ Free, או בקיצור – GF. מחקרים נוספים מתבצעים על בעלי חיים חסרי חיידקים אחרים, כמו למשל דגים או עופות. כדי לגדל עכברים כאלה אנו זקוקים לאזור גידול נקי במיוחד מחיידקים ומבודד, כיוון שחיידקים נמצאים בכל מקום – על הקרקע, באוויר, על חפצים, במזון ובמים. עכברים אלה נולדו בניתוח קיסרי בסביבה נקייה במיוחד, ללא חיידקים, ומייד הוכנסו לתנאי גידול בסביבה נקייה שכזו ומבודדת – מערכת בשם **איזולטור**. טרם הכנסתם לאיזולטור, המזון והמים שהעכברים מקבלים עוברים תהליך עיקור – חימום ל-121 מעלות בלחץ גבוה, וכך מושמד כל יצור שחי בהם. גם האוויר שאותו העכברים נושמים עובר תהליך של סינון דרך מסנן עם חורים קטנטנים, המאפשר לאוויר עצמו להיכנס, אך לא לחיידקים הנישאים באוויר או על גבי חלקיקי אבק. העכברים חיים בסביבה מבודדת זו, גדלים ללא חיידקים כלל, מתרבים בצורה טבעית ומתקבלת מושבה של עכברים שכולם עכברי GF (איור 1).

במטרה לבדוק השפעה של חיידק אחד בכל פעם על מערכת החיסון, העכברים עוברים תהליך שבו מכניסים תרחיף חיידקים מזן אחד בלבד ישירות לתוך מערכת העיכול של כל עכבר, בתנאים נקיים במיוחד. המשך גידול העכבר מתבצע בכלוב מיוחד מבודד מהסביבה גם כן, אך לא האיזולטור שבו גדלה ומתרבה מושבת העכברים. אם עכבר שקיבל חיידקים היה

**איור 1**

איזולטור – סביבה מבודדת לגידול עכברים חסרי חיידקים. **A:** מושבת העכברים גדלה ומתפתחת בתוך איזולטור, מערכת מבודדת מהסביבה החיצונית. בתוכה יש זוג כפפות פנימיות ונקיות, שאותן ניתן לעטות על הידיים מבחוץ ולטפל בעכברים. בתוך האיזולטור העכברים חיים בכלובים. **B:** הגדלה של אחד הכלובים. ישנם כלובים מיוחדים שבהם ניתן לגדל עכברים אף מחוץ לאיזולטור, אשר גם בתוכם נשמרת סביבה פנימית מבודדת.



איור 1

חוזר לאיזולטור, הוא היה גורם לכל העכברים במושבה להיות נגועים בחיידק שלוו! זאת כיוון שהחיידקים עוברים בין עכברים החיים יחד באותו כלוב דרך מגע של העכברים זה בזה, או דרך אכילת צואה של עכברים אחרים (מאפיין מוכר בהתנהגות עכברים). החיידקים מהצואה יכולים לגדול ולשגשג במערכת העיכול של עכבר שאכל ממנה.

בתהליך זה של בידוד ועבודה נקייה אנו מקבלים מערכת המאפשרת לחקור בכל פעם את השפעתו של זן מסוים אחד של חיידקים על מערכת החיסון של המאכסן – היצור הרב-תאי שבו החיידקים חיים וגדלים.

בשנים האחרונות מחקרים גילו כי לחיידקים בכלל ולחיידקי המעיים בפרט יש תפקיד חשוב בהתפתחות תקינה של מערכת החיסון. נמצא גם כי מאחר שעכברי GF גדלו והתפתחו ללא חיידקים כלל, מערכת החיסון שלהם אינה מפותחת כמו זו של עכברים רגילים. היא מתפקדת פחות טוב, ועכברים אלה רגישים יותר למחלות.

**חיידקים יכולים להגביר את פעילות מערכת החיסון או להאט אותה**

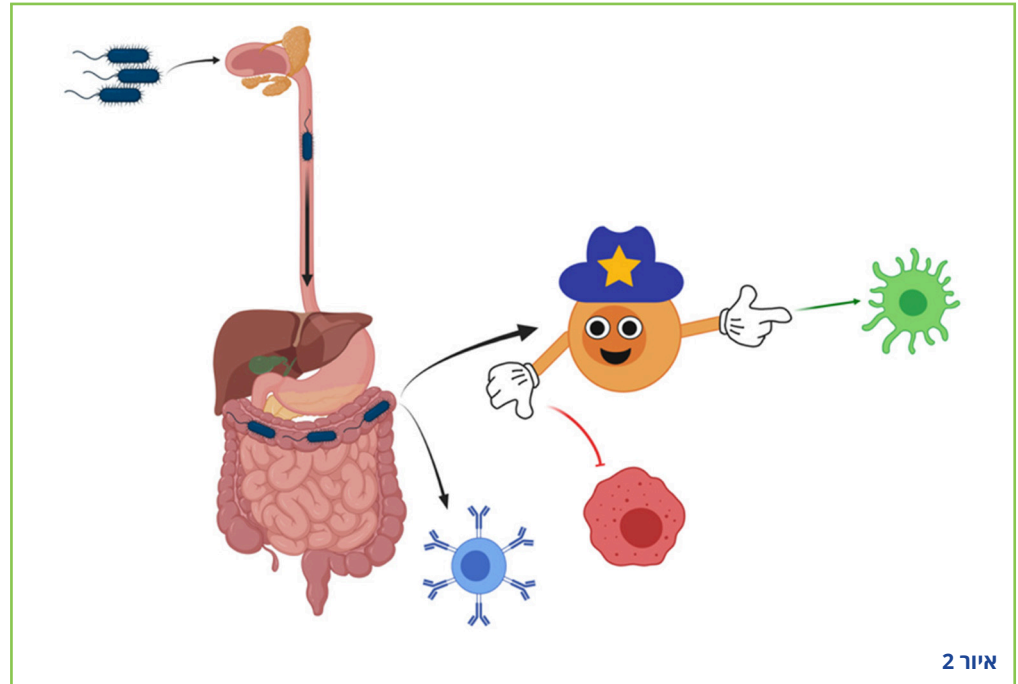
במחקר שלנו נבדקו 53 מיני חיידקים שונים, המאכלסים באופן טבעי את מערכת העיכול של בני אדם. מעניין לדעת כי למרות שהחדרנו לעכברים כל פעם סוג אחד של חיידקים, חלק מהחיידקים נמצאו בחלל הפה בלבד, חלקם בקיבה (על אף החומציות הגבוהה בה) ומרביתם במעי הדק והגס. ההעדפה לאזור התיישבות מסוים התרחשה גם כאשר לחיידק לא הייתה תחרות עם אף חיידק אחר, והיה באפשרותו "לבחור" את המקום המועדף עליו. הסיבה היא ככל הנראה התאמות ייחודיות שהחיידקים פיתחו אשר מאפשרות להם לחיות במיקום עם מאפיינים פיזיקליים וכימיים ייחודיים, כמו למשל חומציות או זמינות של סוגי מזונות מסוימים.

**מאכסן (Host)**

מארח, נותן מקום מגורים עראי. מאכסן יכול להיות אדם, בעל חיים או צמח הנושא מיקרואורגניזמים על גופו או בתוכו, ומספק להם חומרי הזנה, מקלט וצרכים נוספים.

## איור 2

השפעת החיידקים על מערכת החיסון של העכברים. חיידקים מסוג אחד מוכנסים למערכת העיכול של העכברים דרך הפה ישירות לקיבה. החיידקים מגיעים דרך המעי הדק עד למעי הגס, שם הם תופסים את מקומם. חיידקים מסוימים הם בעלי יכולת הפעלה של תאים שונים במערכת החיסון. החיידקים ממש "משוחחים" עם התאים החיסוניים. למשל, חלקם יודעים להפעיל בצורה ישירה תאים (בכחול באיור) אשר מייצרים נוגדנים המגינים עלינו. חלקם מפעילים תאים מווסתים ("שטר" באיור), שתפקידם להפחית ואף לעצור פעילות של תאים חיסוניים אחרים (כמו התא האדום באיור) או להפעיל תאים נוספים (כמו התא הירוק באיור). כך החיידקים יכולים למנוע הפעלת יתר של מערכת החיסון ולאזן את התגובה החיסונית.



איור 2

עוד התגלה במחקר כי כל חיידק "הפעיל" את מערכת החיסון בצורה מסוימת, כלומר גרם לה להגיב לנוכחותו באופן שונה. כך למשל, יש חיידקים שמפעילים תאים מיוחדים במערכת החיסון אשר מפרישים חומרים המעודדים תגובת **דלקת** במעי בעת חדירת חיידקים פתוגנים למעי. לעיתים, כאשר תגובת הדלקת מוגברת מדי, מתפרצות מחלות שונות כגון מחלות מעי דלקתיות בהן מחלות קרוהן (דלקת מעי אזורית) וקוליטיס (דלקת המעי הגס). לעומתם, חיידקים אחרים מעודדים פעילות מוגברת של תאי בקרה מיוחדים במערכת החיסון, אשר אחראים לאזן את התגובה החיסונית שלנו, כדי שלא תצא משליטה (איור 2). לצד אלה ישנם חיידקים שהשפיעו על אותם מאפיינים של מערכת החיסון בצורה דומה.

דו-השיח המתקיים בין החיידקים למערכת החיסון חשוב כדי לווסת את הפעילות התקינה של מערכת החיסון, ולמנוע מחלות הקשורות לתפקוד בלתי תקין שלה. חשבו כמה תועלת יכולה להיות עבור אנשים החולים במחלות מעי דלקתיות אם הם יקבלו את היתרונות של חיידקים מסוימים – החיידקים יכולים לאזן את רמת הדלקת בגופם, ואולי אף לרפא אותה לגמרי!

## כיצד החיידקים מתקשרים עם מערכת החיסון?

באופן כללי, חיידקים מתקשרים עם מערכת החיסון על ידי חלבונים הנמצאים על מעטפת התא החיידקי ומזהים באמצעות מערכת החיסון, וכן על-ידי הפרשת חלקיקים שונים שיכולים להיות רעלנים או חומר אחר שאותו החיידק מסוגל לייצר. חלק מהחלקיקים המופרשים מהחיידקים פוגשים את תאי מערכת החיסון שלנו, ויכולים לגרום לעלייה או לירידה בכמות תאי מערכת החיסון, וכן לשינוי בתפקודם. חלקיקים כאלה, בעלי יכולת השפעה על מערכת החיסון שלנו, נקראים **מולקולות אימונו-מודולטוריות**.

מחקר רב עוד לפנינו, אך כאשר נצליח לגלות ולאפיין בדיוק את המולקולות שהחיידקים מפרישים – הן יוכלו לשמש כתרופות בעתיד. כך, אם למשל אתם מכירים אדם שחולה במחלת

## דלקת

### (Inflammation)

תגובת הגנה של מערכת החיסון כנגד גורם חיצוני, אשר גופנו אחראי לה ויוצר אותה. מטרתה לייצר תנאים מיטביים להתמודדות הגוף עם פולש זר.

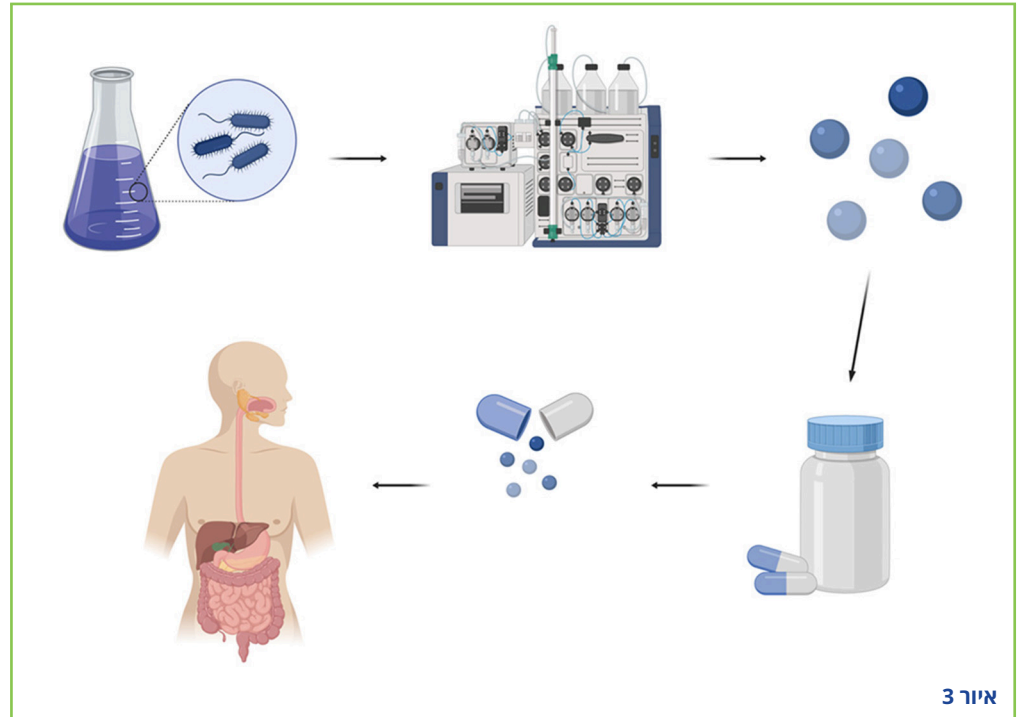
## מולקולות

### אימונו-מודולטוריות (Immunomodulatory molecules)

חלקיקים בעלי יכולת לשנות ולווסת (מודולטור) את מערכת החיסון (אימונו), המערכת אשר מגינה עלינו מפני מחלות ושומרת עלינו בריאים.

### איור 3

תהליך הפקת מולקולות אימונו-מזדולטוריות המוסטות את פעילות מערכת החיסון. בשלב הראשון מגדלים חיידקים. לאחר מכן, התמיסה עוברת תהליכי מעבדה שונים, עד לקבלת המולקולות עצמן. בשלב הבא המולקולות נארוזות בכמוסות הניתנות לבליעה. חולים במחלות מסוימות יכולים ליטול את הכמוסה המתאימה ולהבריא.



איור 3

מעיד דלקתית, הוא יוכל להבריא כאשר יטול תרופה המכילה מולקולה כזו שנחקרה, ואנו יודעים שהיא יכולה להשפיע על מערכת החיסון ולהרגיע את הדלקת, ומקורה בחיידק (!). השפעה מיטבית זו של החיידקים אינה מוגבלת לאזור המעיים בלבד. החלקיקים שהחיידקים מפרישים יכולים להשפיע על כל הגוף, ולסייע לרפא מחלות באיברים שונים, כמו למשל דלקת מפרקים שגרונית (איור 3).

## האם השיוך המשפחתי של החיידקים קשור לדרך שבה הם משפיעים על מערכת החיסון?

דבר מעניין נוסף שהתגלה במחקר זה הוא כי השיוך האבולוציוני של החיידקים, כלומר הזהות שלהם מבחינה גנטית ומשפחתית, אינו ממלא תפקיד באופן שבו הם מפעילים את מערכת החיסון. חיידקים שרחוקים מאוד בזהותם יכולים להפעיל את מערכת החיסון בצורה דומה, ולהפך, חיידקים הקרובים מאוד בזהותם יכולים להפעיל את מערכת החיסון בצורה שונה. זאת בניגוד למה שצפינו מראש, שכן חיידקים בעלי קרבה גנטית, בדומה לאנשים מאותה המשפחה, בדרך כלל חולקים תכונות דומות.

### סיכום

במערכת העיכול שלנו טמון אוצר בלום של חיידקים בעלי יכולות מגוונות להועיל למערכת החיסונית שלנו, ואנו כמהים להמשיך לגלותם! לכל חיידק יש השפעה שונה על מערכת החיסון שלנו, וכאשר הרבה חיידקים יחד מאכלסים את המעיים שלנו, נוצר איזון שתורם לבריאותנו. את החיידקים אנו מקבלים מהמזון שאנו אוכלים ומהסביבה שבה אנו חיים. חיידקי המעיים שלנו מפרישים מולקולות המשפיעות על מערכת החיסון בדרכים שונות. חלק מחלקיקים אלה יכולים לשמש בעתיד כתרופות לטיפול במחלות מגוונות. משמח לדעת כי יש לנו חיידקים טובים

במערכת העיכול התורמים לבריאותנו, וכי מחקר נוסף על חיידקים אלה אף עשוי בעתיד לסייע בהחלמתם של חולים רבים הסובלים ממחלות שונות!

## תודות

תודה ללילך אלבאום ולטל גפן על קריאה, הגהה ותוספות משמעותיות, ותודה לכל מעבדת גבע-זטורסקי על דיונים מעניינים ומחקרים בנושא המיקרוביוטה. תודות מיוחדות למעבדת Kasper, מעבדת Mathis ו-Benoist ובמיוחד ל-Esen Sefik, Lindsay Kua, Tze Tan, Adriana Ortiz-Lopez, Lesley Pasman, Tsering Yanortsang, Liang Yang, Ray Jupp, Diane Mathis, Christophe Benoist and Dennis Kasper על המחקרים המשותפים עם ד"ר גבע-זטורסקי, במהלך לימודי הפוסט-דוקטורט שלה, שעליהם מבוסס מאמר זה.

האיורים במאמר אוירו בעזרת BioRender.com.

## מאמר המקור

Geva-Zatorsky, N., Sefik, E., Kua, L., Pasman, L., Tan, T. G., Ortiz-Lopez, A., et al. (2017). Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell* 168, 928–943.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022

פורסם אונליין: 09 בנובמבר 2021

נערך על ידי: Idan Segev, Hebrew University of Jerusalem, Israel

**ציטוט:** Kadosh D and Geva-Zatorsky N (2021) כיצד חיידקי המעינים משפיעים על מערכת החיסון שלנו? Front. Young Minds. doi: 10.3389/frym.2021.721325-he

**תורגם והותאם:** Kadosh D and Geva-Zatorsky N (2021) How Do Gut Bacteria Regulate Our Immune System? Front. Young Minds 9:721325. doi: 10.3389/frym.2021.721325

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

**COPYRIGHT** © 2021 © Kadosh and Geva-Zatorsky 2021. זהו מאמר בנישה 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

### 13-12, גיל: THE LEO BAECK EDUCATION CENTER MIDDLE SCHOOL

אנו תלמידי כיתה 4 בבית ספר ליאו באק חיפה. אנו לומדים במסלול המחוברים מכיתות היסוד. השנה התחלנו ללמוד בחטיבת הביניים והצטרפו אלינו תלמידים חדשים. אנו אוהבים מדע, מוזיקה ואומנות ונהנים לשלב בין התחומים.

## הכותבים

### DANA KADOSH

אני מהנדסת ביוטכנולוגיה ומזון, וסטודנטית לתואר שני בפקולטה לרפואה בטכניון, במעבדתה של הפרופסורית נעמה גבע-זטורסקי. במעבדה אנו חוקרים את הקשר ההדדי בין חיידקי המעיים למערכת החיסון שלנו. המחקר שלי מתמקד בבקטריופאגים – וירוסים שתוקפים חיידקים, ובהשפעה הישירה שלהם על גופנו. אני נהנית ללמד מדע דרך התנסויות חווייתיות במרכזי מדע לילדים ונוער באזור מגוריי. אני אוהבת לרקוד, לטייל בטבע, לשחק במשחקי קופסה ולפצח חידות בחדרי בריחה.

### NAAMA GEVA-ZATORSKY

פרופסורית נעמה גבע-זטורסקי היא חוקרת בטכניון, בפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט. היא למדה את התואר הראשון שלה, בכימיה ובביולוגיה, באוניברסיטת תל-אביב. השלימה בהצטיינות תואר שני ודוקטורט במכון ויצמן, בביולוגיה מערכתית, עם פרופסור אורי אלון, והמשיכה ללימודי פוסט-דוקטורט בבית הספר לרפואה בהרווארד במעבדה של פרופסור דניס קספר. נעמה פתחה את מעבדתה בטכניון ב-2017, ובמעבדתה, עם צוות של 8-10 סטודנטים, פוסט-דוקטורנטים ועמיתי מחקר, היא חוקרת את האינטראקציות של מיקרוביטת המעיים עם הפיזיולוגיה של היונק המארח בבריאות ובמחלות. מעבדתה חוקרת כיצד חיידקי מעיים יכולים להשלים את הפיזיולוגיה האנושית ולקדם את הבריאות. \*naama\_gz@technion.ac.il



Hebrew version  
provided by

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

