



# האם הכתובת הייתה על הקיר? מגפת הקורונה: טכנולוגיה מול ביולוגיה

Anna Roitburd-Berman\*, Jonathan M. Gershoni\*

בית הספר למחקר ביו-רפואי ולחקר הסרטן ע"ש שְׁמוֹנִיס, הפקולטה למדעי החיים ע"ש ג'ורג' ס. ויז, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב, ישראל

## סוקר צעיר

HILEL  
גיל: 13



מגיפת נגיף הקורונה הכלל עולמית הפכה את המציאות שלנו על פניה ושינתה את נקודת מבטינו והתנהגויותינו בכל תחומי החיים. נאלצנו לחשוב מחדש על מפגשים משפחתיים; בית הספר; עבודה ואינטראקציה עם חברינו ואהובינו, ולהתאימם למציאות שהשתנתה. מונחים חדשים כמו 'זום'; 'ריחוק חברתי'; 'מסכות'; 'PCR'; 'בידוד'; 'סגרים' נטבעו בשפתנו והיו לשגרת יומנו. תחושתנו האופטימית נבעה מהתקווה שכאשר יימצא חיסון, המגפה תהיה תחת שליטה ואיום הקורונה יפחת בהדרגה. בתוך שנה מפרוץ המגפה אכן פָּתַח חיסון חדש, ועם זה עדיין לא יצאנו מכלל סכנה. במאמר זה נדון בדרך שבה חיסוני ה-mRNA (רנ"א שליח) החדשים כנגד מחלת נגיף הקורונה (קוֹבִיד-19) סייעו לשלוט במגפה, ונבחן את האתגרים שעדיין עומדים בפנינו.

## הקדמה

באופן מדהים, בתוך שנה מהתפרצות מגפת הקורונה, פָּתַח חיסון כנגד הנגיף המחולל אותה, יָצַר, נָסָה, אָשַׁר וניתן לאנשים ברחבי העולם. עם זה למרבה הצער, נראה שהחיסון

**אימונוגן**  
(Immunogen)

מולקולה המעוררת תגובה חיסונית בגוף. חלבונים זרים הם אימונוגנים נפוצים.

**נגיף חי מוחלש**  
(Attenuated virus)

נגיף המפותח כך שידיבק את המארח בלי לגרום למחלה.

**חלבוני זיזים**  
(Spike proteins)

החלבון שנמצא על פני השטח של הנגיף. חלבון זה נקשר לקולטן המסוים שלו – המולקולה הנמצאת על פני תא המטרה, ומתווך את ההדבקה.

**תאי B**  
(B-cells)

במערכת החיסון מגוון סוגי תאים מיוחדים. תאי B הם סוג של תאי-דם לבנים (לימפוציטים). כשהם פוגשים באימונוגנים, תאים אלה מגיבים בייצור נוגדנים ייחודיים שיכולים להיקשר לנגיפים ולחסלם. תאי B מאומנים מאוחסנים כתאי זיכרון, ונקראים לייצור נוגדניהם כשהצורך מתעורר.

**איור 1**

**הדבקות בנגיף של תא המטרה.** הנגיף מכיל גנומים של RNA ומעוטר בחלבוני הזיזים (A). כאשר הנגיף מתקרב לתא המטרה, חלבון הזיזים נקשר לקולטן, מה שמוביל להדבקות של תא המטרה (B). מעובד מתוך TEDx.

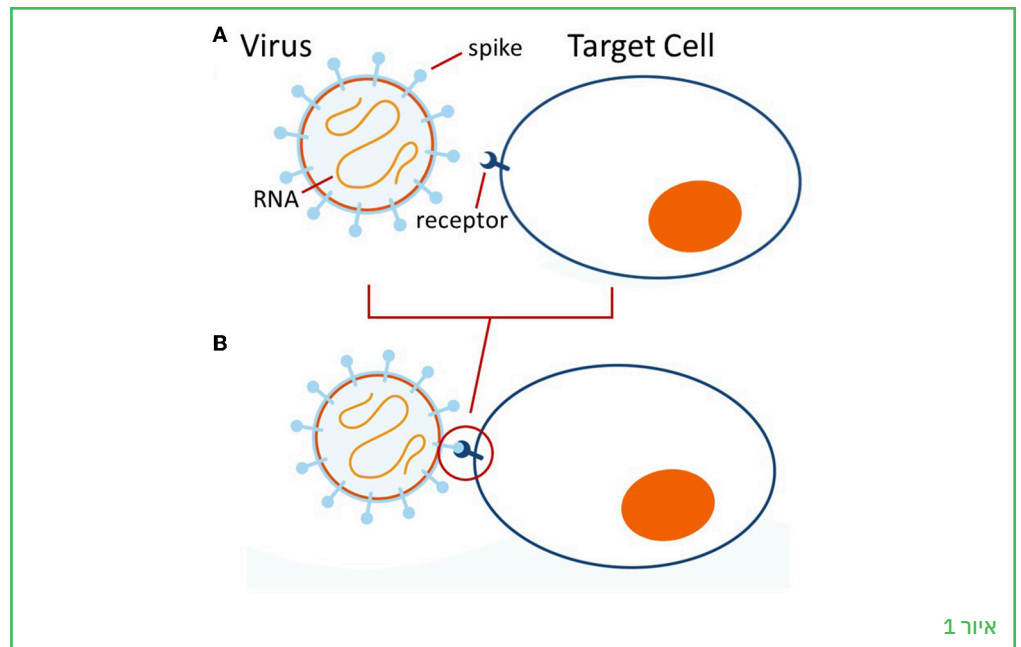
**נגיף מחולל מחלה**  
(Virulent virus)

נגיף המוביל להתפרצות מחלה.

אינו מספק את ההגנה אשר לה ייחלנו, ונותרנו עם תוצאות בלתי-צפויות ומאכזבות מאוד על אף קמפיינים נרחבים שקראו להתחסן, וחלוקת מיליארדי מנות ברחבי העולם. חשוב לציין כי החיסון ללא ספק מועיל באופן משמעותי במניעת אשפוזים, מחלה חמורה ומוות כתוצאה מהמחלה [1]. אולם, אנשים מחוסנים נדבקים במחלה אפילו לאחר שקיבלו כמה מנות דחף של החיסון, ועלולים להעביר אותה לאחרים. לפני שנתייחס לסיבות לכך, עלינו להבין מהם חיסונים וכיצד הם פועלים.

**חיסונים – טירונות' למערכת החיסון**

כל החיסונים מכילים רכיב פעיל – אימונוגן החיסון, אשר מעורר את תגובת המערכת החיסונית המגינה עלינו. בדרך כלל, האימונוגן הוא חלבון נגיפי, היקמרה' של הנגיף, כלומר החומר שממנו נגיפים עשויים. ישנם שלושה סוגים של חיסונים קלאסיים, המבוססים על: נגיף 'מת' שאינו פעיל; **נגיף חי מוחלש**, או רכיבי חלבוני טהורים בודדים, שהם תת-יחידות של הנגיף – **חלבוני זיזים** (Spike proteins) של הנגיף (ראו איור 1) [2]. כאשר תאים מסוימים של מערכת החיסון, הנקראים **תאי B**, פוגשים את החלבון הנגיפי שבחיסון (איור 1), הם מגיבים בייצור נוגדנים ייחודיים לנגיף, אשר מחסלים אותו (איור 2). יתרה מזו, תאי B מייצרים מאגר של תאי זיכרון. אם ניתקל בנגיף בעתיד, תאי הזיכרון הללו ייקראו לפעולה, ויציפו את המערכת בנוגדנים ייחודיים לנגיף. אלו נקשרים לנגיפים הפולשים, מונעים הידבקות, וכך מגינים עלינו מפני המחלה. כל המערכת החיסונית 'מתאמנת' על אימונוגנים נגיפיים בלתי מזיקים המגיעים מהחיסון, ולומדת כיצד לגבור עליו ולמנוע הידבקות. זאת כדי שבעת הצורך תוכל להתייצב להגנתנו אם נפגוש בנגיף מחולל מחלה.

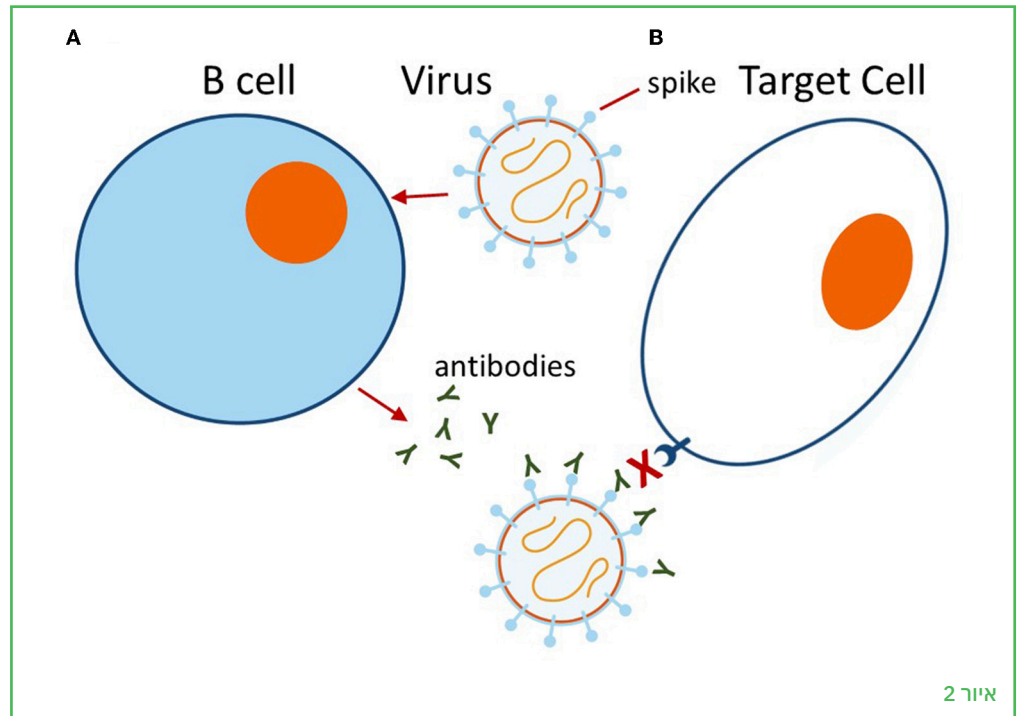


איור 1

חיסונים הם יעילים להפליא. רובנו קיבלנו חיסונים בתור ילדים, והם מקנים לנו חסינות לכל החיים. לדוגמה, בגיל 12 חודשים אנו מקבלים חיסון MMR משולש המגן עלינו מפני חפכת, חפכת ואדמת למשך שנים (שם החיסון הוא ראשי התיבות של שמותיהן באנגלית של מחלות

**איור 2**

**נוגדנים מונעים הדבקות נגיפית.** כאשר הנגיף פוגש את תאי ה-B (A), תאי ה-B מגיבים בייצור נוגדנים ייחודיים לחלבוני הזיזים של הנגיף. נוגדנים אלו נקשרים לחלבוני הזיזים של הנגיף ובכך חוסמים את הגישה לקולטני תא המטרה (B) וכך נמנעת ההדבקה. מעובד מתוך TEDx.



איור 2

**סארס-קוב-2 (SARS CoV2)**

תסמונת נשימתית חריפה, חמורה של נגיף הקורונה 2, היא הגורם למחלת נגיף הקורונה (קוביד-19). זוהי מגפת נגיף הקורונה האנושי השלישית: סארס-קוב-1 הופיעה ב-2002, מֶרְס-קוב (תסמונת נשימתית מזרח-תיכונית של נגיף הקורונה) ב-2012, וסארס-קוב-2 ב-2019.

אלה! באופן דומה, ציפינו מחיסון הקוביד-19 שיספק לנו חסינות עמידה ומתמשכת נגד נגיף הקורונה, סארס-קוב-2, אך זה לא היה המקרה.

החיסון נגד מחלת נגיף הקורונה הוא מהפכני, ומכיל רנ"א שליח (mRNA). אלו הן ה'הוראות' לייצור חלבון הזיזים של הנגיף. יש אנשים הטוענים כי טכנולוגיית mRNA חדשה זו עשויה להיות ההסבר להגנה המוגבלת שהחיסון מספק כנגד ההידבקות בנגיף הקורונה. כעת, נסקור את חיסוני ה-mRNA.

**מהפכת חיסוני הקורונה**

בניגוד לחיסונים המסורתיים המכילים קְמֶרָה של נגיפים, כלומר, את החלבונים הנגיפיים, החיסונים החדשים כנגד סארס-קוב-2 מבוססים על mRNA, ה'תוכנה' שמקודדת את חלבון הזיזים של הנגיף [3]. הרעיון הוא שה-mRNA שמקודד את חלבון הזיזים המוזרק לתוך השריר בגוף, ייקלט על ידי תאים מיוחדים של מערכת החיסון. תאים אלה, בתורם, ייצרו חלבון זיזים 'טרי' המעורר את תגובת המערכת החיסונית, ויגרמו, לדוגמה, לייצור נוגדנים על ידי תאי B. גישה חדשה זו, של 'חיסוני תוכנה', מבוססת על שלוש טכנולוגיות שפותחו לאורך עשרות שנים [4]:

- ביסוס תצורה מיטבית של חלבון הזיזים של הנגיף
- התאמת ה-mRNA לחיסון באמצעות הנדסה כימית
- אריזת ה-mRNA בתוך נְנו־חלקיקים שומניים

ההבשלה המקרית של שלוש הטכנולוגיות הללו יחד, בשילוב עם הופעת נגיף סארס-קוב-2, הובילו לייצור ולחלוקה חסרי תקדים של חיסוני ה-mRNA בתוך שנה אחת!

**ננו-חלקיקים שומניים (Lipid nano-particles)**

טיפת שומן (ליפיד), המהונדסת לעטוף תרופות וחיסונים, לאחסנם ולשאתם.

עלינו להתייחס לשתי שאלות הנוגעות לחיסוני ה-mRNA החדשים:

- האם mRNA מסוכן?
- האם חיסוני ה-mRNA פשוט לא מספיקים?

בנוגע לשאלה הראשונה, יש אנשים שטענו כי זריקת ה-mRNA עלולה להיות מסוכנת ולגרום לתופעות לוואי מזיקות בחלוף השנים. חיסוני ילדים שגרתיים הניתנים זה עשרות שנים הצילו את חייהם של מיליארדי ילדים ברחבי העולם, ללא תופעות לוואי מזיקות ארוכות-טווח. שבעה חיסונים הניתנים לילדים כחלק מסל חיסוני השגרה (אשר ברוב הארצות מכיל 14 חיסונים), כוללים נגיפי רנ"א חיים מוחלשים: שיתוק ילדים (פוליו); שפעת; צהבת נגיפית מסוג A; נגיף רוטה; חֶזְרָת, חצבת ואדמת. בחיסונים אלה מכניסים גְנוֹמִים שלמים של רנ"א של נגיפים משתכפלים, המבטאים mRNA נגיפי בתאי הגוף במשך שבועות, ללא תסמיני מחלה או אירועים מסוכנים ארוכי-טווח. לפיכך, ניתן לסכם כי הזרקת כמויות מזעריות של חיסוני mRNA באופן מקומי אל תוך השריר, אינה מסוכנת.

הציפייה מחיסון מוצלח היא שיספק הגנה איתנה וממושכת לאורך שנים. חיסוני ה-mRNA כנגד מחלת נגיף הקורונה אכן גורמים לייצור נוגדנים המנטרלים ביעילות את נגיף סארס-קוב-2, ומגינים עלינו מפני מחלות חמורות ומסכנות-חיים [1]. עם זה הנוגדנים מתמעטים בתוך חודשים, ומקרים של הידבקות אדם שחוסן נפוצים מאוד בקרב אנשים שקיבלו חיסוני mRNA ומנות דחף של החיסון בהמשך. למעשה, אנשים מחוסנים עשויים להידבק בנגיף, להחלים ולהידבק שוב! זו אבחנה חשובה במיוחד, משום שהיא מלמדת אותנו דבר-מה על אודות הביולוגיה של נגיפי הקורונה כמשפחת נגיפים. ייתכן שהבעיה אינה טמונה בחיסון, אלא ביעילותה של חסינות הנרכשת בצורה טבעית. מאות מיליוני אנשים ברחבי העולם נדבקו בנגיף סארס-קוב-2, ויותר מ-98% מהם החלימו. עם זה התמודדות עם מחלת נגיף הקורונה אינה מבטיחה הגנה יציבה ומתמשכת מפני הנגיף. מיליוני מחלימים חווים הידבקות חוזרות ונשנות על אף החסינות הטבעית. נראה כי הידבקות חוזרת אינה נובעת מליקוי בחיסון, אלא ככל הנראה ממשהו בסיסי מאוד בביולוגיה של נגיף הקורונה.

## שיעורים מנגיפי קורונה בקרב חיות

נגיף בְרוֹנוֹכִיטִיס (דלקת סימפונות) מידבקת (IBV), הוא נגיף קורונה שהופיע בקרב עופות בשנות ה-30 של המאה הקודמת. מְכָרִים עוד סוגים רבים של נגיפי קורונה המופיעים בקרב חתולים, כלבים, פרות וחזירים [5]. תמונת המצב הרפואית האופיינית היא שחיות נדבקות בנגיף, מחלימות ונדבקות שוב! למעשה, יוצרו חיסונים וטרינריים רבים שמטרתם להגן על חיות מְנֶשֶׁק ועל חיות מחמד מפני נגיפי הקורונה, ונדמה כי הביצועים של כולם זהים; הם מגינים מפני מחלות מסכנות-חיים, אך לא מפני הידבקות בקרב חיות שחוסנו, או מפני הידבקות חוזרות [5].

....נשמע מוכר? האם הכתובת הייתה על הקיר? יש בידינו חיסונים יעילים ועמידים כנגד נגיפים רבים כמו חצבת, שיתוק ילדים ואבעבועות שחורות. בניגוד לכך, נגיפי הקורונה פשוט אינם מתאימים לציפיותינו לגבי יעילות ביצועיהם של חיסונים. ישנן אינספור משפחות נגיפים שונות, ולכל אחת מהן מאפיינים וביולוגיה משלה. נראה כי ישנם נגיפים ה'תואמים' את

מערכת החיסון שלנו ומעוררים תגובה חיסונית תפקודית, המאפשרת לנו לפתח הגנה על ידי הידבקות טבעית במחלה ו/או על ידי חיסון. הדוגמה המושלמת לכך היא האבעבועות השחורות, שנגרמו על ידי מבצעי חיסונים ברחבי העולם. מצד אחר ובניגוד מוחלט, ישנם נגיפים שהחיסון נגדם נכשל כישלון חרוץ - לא קיים חיסון יעיל כנגד נגיף הקשקש החיסוני האנושי, HIV, הגורם לתסמונת הכשל החיסוני הנרכש, איידס.

## סיכום

עלינו להבין כי סארס-קוב-2 שייך למשפחה של נגיפים ייחודיים-משפחת נגיפי הקורונה. כפי שאנו נוכחים, לא נראה כי נגיפי הקורונה בונים חסינות טבעית עמידה ויעילה שמגינה עלינו. חיות מחמד וחיות משק הסובלות מהידבקות בנגיף הקורונה יכולות להחלים, אך אינן מפתחות חסינות טבעית מתמשכת כתוצאה מכך. חיסון חיות כנגד נגיפי הקורונה הפוגעים בהן, מספק הגנה זמנית מפני מחלה חמורה ומסכנת חיים, אך אינו מספק הגנה יעילה וארוכת-טווח מפני הידבקות חוזרות ונשנות. נראה כי זה הדפוס המוטבע בביולוגיה של משפחת הנגיפים הזו. אם כן, הכתובת אכן הייתה על הקיר. העובדה שאנשים שאינם מחוסנים חווים הידבקות רצופות, חוזרות ונשנות, אמורה ללמדנו משהו על הביולוגיה של נגיפי הקורונה ועל המחלות שהם מחוללים. הידע שאנו צוברים לגבי הביולוגיה של נגיפי הקורונה בקרב חיות ולגבי הפתוגנזה (התהוות המחלה) אצלן, אמור להכין אותנו בצורה טובה יותר למלחמה בנגיפי הקורונה שיופיעו בקרב בני אדם בעתיד. אומנם הגענו להישגים טכנולוגיים מרשימים ופיתחנו את חיסוני ה'תוכנה' המהפכניים, אך עלינו לקבל את העובדה שלמשפחת נגיפי הקורונה יש ביולוגיה משלה, המציבה בפנינו אתגרים שעליהם אנו צריכים להתגבר.

שאלות אלה נותרו פתוחות, ועלינו לענות עליהן:

- מדוע נגיפי הקורונה אינם מצייתים לחוקי החיסונים הקלאסיים?
- אילו יתרונות אבולוציוניים מאפשרים לנגיף הקורונה להדביק שוב ושוב ולחולל את המחלה?
- האם ביכולתנו להתערב בצורה שתערים על הביולוגיה של משפחת נגיפי הקורונה, ותכין אותנו טוב יותר למגפות הבאות?

## תודות

הכותבים מודים למוריהם הקודמים, שהשפיעו עמוקות על חייהם ועל הקריירות שפיתחו: George Palade ו-Ron Kessler, Ofra Graph ו-Itsik Ohad.

## מקורות

1. Haas, E. J., McLaughlin, J. M., Khan, F., Angulo, F. J., Anis, E., Lipsitch, M., et al. 2022. Infections, hospitalisations, and deaths averted via a nationwide vaccination campaign using the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19

## פתוגנזה (Pathogenesis)

הדרך שבה הדבקה גורמת למחלה, מתחזקת אותה ומניעה את התפתחותה.

- vaccine in Israel: a retrospective surveillance study. *Lancet Infect. Dis.* 22:357–66. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00566-1
2. Gershoni J. M. TEDx Ramat Aviv: The Covid-19 Vaccine Revolution. <https://www.youtube.com/watch?v=wchaaU0wMcQ>
  3. Weissman, D. 2022. Messenger RNA therapies finally arrived. *Sci. Am.* 326:54.
  4. Dolgin, E. 2021. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 597(7876): p.318-324.
  5. Sariol, A., and Perlman, S. 2020. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. *Immunity.* 53:248–63. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.005

פורסם אוליין: 26 במאי 2023

נערך על ידי: Idan Segev

מנחה מדעית: Yachel Baker

ציטוט: Roitburd-Berman A and Gershoni JM (2023) האם הכתובת הייתה על הקיר? מגפת הקורונה: טכנולוגיה מול ביולוגיה. *Front. Young Minds.* doi: 10.3389/frym.2023.1109340-he

Roitburd-Berman A and Gershoni JM (2023) COVID-19 Vaccines: Was the Writing on the Wall? *Front. Young Minds* 11:1109340. doi: 10.3389/frym.2023.1109340

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

© 2023 © COPYRIGHT Roitburd-Berman and Gershoni 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 למחברים (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.

## סוקר צעיר

HILEL, גיל: 13

אני גר בתל אביב. לומד בכיתת מחוננים, ואוהב לשלב אומנות ומדע. זכיתי בתחרויות מתמטיקה ארציות, ואני משתתף בתוכנית מדע-וינצ'י של אוניברסיטת תל אביב. הפסנתר מלווה אותי מגיל צעיר-אני מלחין, מנגן בכלים שונים ושר בהרכב מוזיקלי.

## הכותבים

ANNA ROITBURD-BERMAN

Anna Roitburd-Berman נולדה במולדובה שבברית המועצות לשעבר, ועלתה לישראל עם משפחתה כשהייתה בת 9. תמיד התעניינה מאוד בחיות ובהתנהגותן. היא החלה את לימודיה בפקולטה למדעי החיים באוניברסיטת תל אביב כסטודנטית לזואולוגיה, אך הבינה במהרה שהיא נמשכת לעולם הביולוגיה המולקולרית ותורת החיסון (אימונולוגיה). Anna חָבְרָה לפרופסור גרשוני ב-2005 והשלימה את



הדוקטורט שלה, העוסק באסטרטגיה חדשה לחיסון נגד נגיף הכשל החיסוני האנושי (HIV). כיום, היא מנהלת את מעבדת גרשוני, ועורכת מחקר העוסק באבחון נגיף הקורונה, שפעת וקדחת דנגי (מחלה נגיפית המועברת על ידי יתושים) ובפיתוח חיסונים כנגדם. גרה בנתניה, נהנית מקריאת ספרים, התעמלות וטיולים בעולם עם בעלה, Igal, ושלושת ילדיהם. \*[roitburda@gmail.com](mailto:roitburda@gmail.com)



### JONATHAN M. GERSHONI

Jonathan Gershoni נולד בחיפה, שם ערך את הניסויים הראשונים שלו בתיכון ברביית עקרבים. לאחר שהוכשר כביוכימאי באוניברסיטה העברית בירושלים, החל לחקור את נגיף הכלבת בבית הספר לרפואה של אוניברסיטת ייל בקונטיקט, ארה"ב. לאחר מכן חזר לישראל, ומאז במשך יותר מ-30 שנים באוניברסיטת תל אביב, הוא עוסק במחקר נגיפים בבני אדם, דוגמת HIV ושפעת, וכעת נגיפים ממשפחת הקורונה, ומנסה להבין כיצד לייצר חיסונים טובים יותר ואבחונים חדשים. פרופסור Gershoni מלמד על אודות 'וירוסים חדשים ואיך מנצחים אותם' בקורס המקוון שלו ב-edX (<https://www.edx.org/course/>) [viruses-how-to-beat-them-cells-immunity-vaccines](https://www.edx.org/course/viruses-how-to-beat-them-cells-immunity-vaccines). הוא חי בהרצליה עם אישתו ואהובתו מימי התיכון, Yael, ונהנה לנגן בגיטרה שלו, בעלת 12 המיתרים, עם עשרת נכדיו. \*[gershoni@tauex.tau.ac.il](mailto:gershoni@tauex.tau.ac.il)

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