

Review



מגזין מכון תגובה למחקר

גיליון 27 מאי 2009

מיקרוביוטה - איבר ושכח
פרופ' זמיר הלפרן

אימונולוגיה של מערכת העיכול
ד"ר אריס דותן

מערכות הגנה המוגברות
באמצעות חידקים פרוביוטיים
ד"ר מיה סקסלין
פאוליה פיאטילה

סבילות חיסונית פומית:
האם אפשר לאכול מחלה?
פרופ' ירון אילן

חידקי הפלורה של המעי
ותסמונת המעי הרגיש
פרופ' יהודה רינגל



משולחן המערכת

תוכן העניינים

מיקרוביוטה - איבר נשכח פרופ' זמיר הלפרן	3
אימונולוגיה של מערכת העיכול ד"ר איריס דותן	6
מערכות הגנה המוגברות באמצעות חידקים פרוביוטיים ד"ר מיה סקסלין, פאולינה פיאטילה	10
סבילות חיסונית פומית: האם אפשר לאכול מחלה? פרופ' ירון אילן	14
חידקי הפלורה של המעי ותסמונת המעי הרגיש פרופ' יהודה רינגל	18
פורומים מקצועיים	22
תיאור מקרה	23
כנסים 2009	24

מיקרופלורה הינו כינוי למיקרואורגניזמים במערכת העיכול, שחיים בשיתוף בינם לבין עצמם ובינם לבין הגוף המאחסן. במשך שנים רבות התעכב החקר של אוכלוסייה זו בגלל בעיות טכניות שלא אפשרו ללמוד על הרכבם, כמותם ותפקודם האמיתי.

ההתקדמות העצומה בשיטות הביולוגיה המולקולארית אפשרה לחוקרים לבצע פרופיל מפורט יותר של המיקרוביוטה של המעי, והתברר שהאוכלוסייה של המיקרואורגניזם היא עשירה ביותר ומכילה מגוון רב של זנים שונים. ממצאים אלו פתחו עולם חדש בפני החוקרים להבין את התפקוד החשוב של המיקרופלורה (המכונה כיום מיקרוביוטה) בתפקוד היומיומי של מערכת העיכול בבריאות ובמצבי חולי רבים. החשיפה העצומה של מערכת העיכול לאוכלוסיית המיקרואורגניזם והאנטיגנים הזרים בחלל המעי היא אתגר עצום למערכת החיסון של המעי, לשמירת שווי המשקל ומניעת התפרצות מחלות.

הרפואה המודרנית אימצה את עקרונות הסבילות החיסונית שמתפתחת במעי ומאפשרת להבדיל בין מיקרואורגניזם ואנטיגנים "ידידותיים" לבין זרים העלולים לגרום למחלות ולהשתמש בהם לצרכיה ולאפשר טיפול במצבי מחלה שונים. פגיעה בשיווי המשקל בהרכב המיקרואורגניזם פוגע בשווי המשקל ויכול לגרום למחלות. תסמונת המעי הרגיש, המחלה הפונקציונאלית השכיחה ביותר במערכת העיכול, היא דוגמה טובה להמחשת החשיבות של המיקרופלורה בפתוגנזה של מחלות שונות.

לצד הבנת המיקרופלורה הקיימת במעי באופן טבעי, והמשמעות העצומה שיש לה מבחינה בריאותית, הרי מתבקש באופן מאד טבעי להתייחס לפרוביוטיקה - תוספת של חידקים, המוכרים למערכת העיכול, במטרה להשפיע על האיזון של המיקרופלורה ו/או לקדם השפעה בריאותית מוכחת כזו או אחרת.

קריאה מהנה,

טליה לביא

עורכת ראשית

פרופ' זמיר הלפרן

יו"ר הועדה המדעית

מכון תנובה למחקר

Review

מגזין מכון תנובה למחקר



עורכת ראשית: טליה לביא
עורכת משנה: רותי אבירי
יועץ מדעי: פרופ' זמיר הלפרן
מידענית: הדס אביבי
מנהלת הפרוייקט: נגה שוורץ
הפקה: פרומרקט

כתובת למכתבים: מכון תנובה למחקר,
ת.ד. 2525 רחובות 76123. טל: 08-9444265

הנכם מוזמנים לקרוא תקצירי מאמרים עדכניים וסיכומי מפגשים מקצועיים
שמקיים המכון באתר שלנו: www.tnuva-research.co.il



מיקרוביוטה – איבר נשכח

פרופ' זמיר הלפרן
מנהל המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, מרכז רפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי

כאנשי רפואה התחנכנו שהקשר העיקרי בין המיקרואורגניזם לבין גוף האדם הוא בגרימת מחלות. רק בעשורים האחרונים אנו עדים להתפתחות התובנה שלאוכלוסיית המיקרואורגניזם במערכת העיכול תפקיד חשוב בהתפתחות, בתפקוד ובשמירת שווי המשקל (הומיאוסטאזיס) האחראי לתפקודו התקין. תובנה זו מהווה היום את חזית המחקר בהבנת הפיסיולוגיה של מערכת העיכול של הבריא ושל מצבי מחלה שונים.

רצפים גנטיים מדגימות בסביבתם הטבעית (כצואה ונוזלי גוף אחרים). שיטות אלו הובילו להבנה שתרבות מסורתית מגלה רק כאחוז אחד מאוכלוסיית המיקרואורגניזם הקיימת בנוזלי הגוף. באופן זה התאפשר לא רק לזהות את סוגי המיקרואורגניזמים, אלא גם לאפיין אוכלוסיות של מיקרואורגניזמים באזורי המעי השונים כמו: צואה, נוזל המעי והאזור הצמוד לרירית המעי האחראי ל"דו שיח" שבין חלל המעי והמיקרוביוטה לבין דופן המעי, ללמוד על הדינאמיקה במעגל החיים, והחשוב מכל על השינויים במצבים משתנים של בריאות, דחק ומחלה (2).

הממצאים בבדיקות המיקרוביוטיות הדגימו שמערכת העיכול מאוכלסת בצפיפות ע"י 10^{14} מיקרואורגניזם, המהווים ביומסה של ק"ג וחצי (60% מהמסה היבשה של הצואה), אשר משולבים בפעילות מטבולית ואימונית יותר מאשר האיבר המטבולי החשוב בגופנו - הכבד. מערכת זו קרויה כיום מיקרוביוטה.

מרבית המיקרואורגניזם ממוקמים בעיקר לאורך המעי הגס ובחלק הדיסטאלי של המעי הדק, אבל ניתן לזהות מיקרואורגניזם לאורך כל המעי.

לאור המספר הגדול של המיקרואורגניזם בגופנו ($X10$) ממספר התאים ההומאניים ומספר הגנים של המיקרוביוטה ($X100$) ממספר הגנים ההומאניים יש המכנים את גופנו כסופר אורגניזם המכיל בתוכו סימביוזה בין תאים הומאניים ופרוקריוטיים הקרוי מטה-אורגניזם (Meta-organism) ואת הפעילות המורכבת של "איבר" זה כמטבולום (Metabolom) המשלבת את פעילות המטבולית של המיקרוביוטה עם הפעילות ההומאנית.

המגוון הרחב של המיקרוביוטה מאורגן ב-15,000-36,000 זנים (Species) ובכ-1800 קבוצות (Genera). למרות המגוון הגדול של האוכלוסייה, מרבית המיקרואורגניזם תחומים ל-4 זנים עיקריים: פירמיקוטים (Firmicutes), בקטרואידים (Bacteroids), פרוטובקטרואידים (Protobacteroids) ואקטינובקטריה (Actinobacteria). הפירמיקוטים מהווים את הקבוצה הדומיננטית (70%), בעיקר באזור הסמוך לרירית המעי (מוקוזה) והם מורכבים

מערכת היחסים בין היצורים המתקדמים (איאוקריוטים) למיקרואורגניזם חסרי הגרעין (פרוקריוטים) היא מסובכת ומורכבת, ובמשך שנים כאנשי רפואה התחנכנו שהקשר העיקרי בין המיקרואורגניזם לבין גוף האדם הוא בגרימת מחלות. רק בעשורים האחרונים אנו עדים להתפתחות התובנה שלאוכלוסיית המיקרואורגניזם במערכת העיכול תפקיד חשוב בהתפתחות, בתפקוד ובשמירת שווי המשקל (הומיאוסטאזיס) האחראי לתפקודו התקין. תובנה זו מהווה היום את חזית המחקר בהבנת הפיסיולוגיה של מערכת העיכול של הבריא ושל מצבי מחלה שונים.

מערכת היחסים בין הסביבה (Ecosystem) וגופנו נחשבה במשך שנים כקופסא שחורה בגלל העובדה שהתנאים המאפשרים למיקרואורגניזם לשרוד במערכת העיכול הינם ייחודיים, הסביבה היא אנ-אירובית וההשרדות של המיקרואורגניזם תלויה בקיומם של התנאים המקומיים. לכן כאשר ניסו לתרבת, לגדל ולאפיין את המיקרואורגניזם מחוץ למעי מרביתם לא שרדו. לאור זאת הדעה המקובלת לגבי המיקר פלורה של המעי הייתה שהמערכת מכילה רק כ-200-300 זני חיידקים בלבד ושתפקידם בשמירת השווי משקל הינו מוגבל (1).

בעשורים האחרונים התפתחו שיטות מולקולאריות אוטומטיות המבוססות על בדיקת רצפי DNA ו-RNA (16 S rRNA) בצואה ובביופסיה מרירית המעי. שיטה זו מאפשרת לזהות כמות גדולה של רצפים, המהווים סמנים למציאות מיקרואורגניזם בצואה, וע"י שימוש בספריות מובנות מוכרות ניתן גם לזהות באופן סופי את החיידקים בחלל המעי. אינפורמציה זו הביאה להתפתחות מדע חדש הקרוי מטהגנומי (Metagenomics) המאפשר לזהות





**הממצאים בבדיקות
המיקרוביולוגיות
הדגימו שמערכת
העיכול מאוכלסת
בצפיפות ע"י 10^{14}
מיקרואורגניזמים,
המהווים ביומסה של
ק"ג וחצי (60%)
מהמסה היבשה של
הצואה), אשר
משולבים בפעילות
מטבולית ואימונית
יותר מאשר האיבר
המטבולי החשוב
בגופנו - הכבד**

מיקרופלורה תקינה. העובדה שלחידקי המעי יש חשיבות גדולה בניצול משק האנרגיה במעי הגס, והממצא שלחידקי המעי באנשים שמנים יש יכולת לנצל את האנרגיה מהתזונה ביעילות יתר לעומת חידקי המעי דלים, הביאה את החוקרים לבדוק את הרכב החידקים גם במצבים מטבוליים שונים כמו: סוכרת, כבד שומני ואטרסקלרוזיס. מסקנתם הייתה שלמיקרוביוטה יש חשיבות גדולה במשק האנרגיה. החידקים מספקים את האנרגיה הנדרשת לקיומם ולפעילות של תאי רירית המעי הגס (קולונוציטים) ע"י פירוק ותסיסה של פחמימות מורכבות שאינן נספגות ואינן מתפרקות במערכת העיכול שלנו (כמו: עמילן, גליקאן, פוליסכרידים). התוצרים הסופיים של פירוק זה הוא ספקטרום רחב של חומצות אורגניות ובעיקר חומצות שומן קצרות כמו בטיראט, סוקסינאט ופרורינאט, המספקות כ-5-15% מהאנרגיה היומית שלנו. לחומצות השומן הקצרות הנוצרות מפירוק הפחמימות המורכבות יש תפקיד גם בהתפתחות, גדילה והתמיינות של תאי המעי. לאפיתל המכסה את מערכת העיכול שטח של למעלה מ-300-400 מטר רבוע והוא מהווה את המגע הראשוני בין המארח לסביבה. מבחינה טופולוגית חלל המעי הינו חיצוני לגוף האדם, והוא מאוכלס בצפיפות ע"י אנטיגנים זרים ומיקרואורגניזם רבים. מערכת ההגנה של הגוף אמורה למנוע חדירה וזיהום ע"י מיקרואורגניזם זרים והחשוב יותר להכיר ולזהות את החידקים הסימביוטיים החיוניים כאמור לגדילה, להתפתחות ולמטבוליזם שלנו. האפיתל מספק את קו ההגנה הראשון (מלבד המיקרוביוטה עצמה המתחרה עם חידקים מזהמים על מקורות אנרגיה וקשרי הצמדות לרצפטורים השונים) הן כמערכת סנסורית והן כמערכת הגנה פעילה. שכבת האפיתל מכילה מספר תאים המסוגלים לזהות ולהבדיל בין המיקרוביוטה הטבעית לבין מיקרואורגניזם פולשים כמו: תאי אפיתל (אנטרוציטים וקולונוציטים), ותאים יחודיים: תאי M ותאים דנדרייטים האמורים לזהות את החידקים השונים ולהפעיל בהתאם את מערכת החיסון המולדת הלא ספציפית (Innate) והתגובתית (Adaptive) המפותחות במעי. כל

בעיקר מחידקי קלוסטרידיום מקבוצות XIVa ו-IV. בשנים האחרונות נמצא שהמיקרוביוטה מכילה לא רק חידקים אלא גם פטריות ואריכאות (3). ה-NIH השיק תוכנית שאפתנית חדשה, שמטרתה לאפיין את חידקי המעי ברמה הגנטית בדומה לתוכנית הגנום האנושי (4).

ילוד שנולד הוא סטרילי, אבל כבר בשעות הראשונות. באופן הדרגתי הוא רוכש את אוכלוסיית החידקים בהתחלה מאימו (בתלות בצורת ההזנה) ובהמשך מהסביבה, בשנה הראשונה לחייו ההרכב של המיקרוביוטה אינו יציב ובסביבות גיל שנה הרכב האוכלוסייה מתייצב ונשאר יציב לאורך מרבית החיים. קיימים הבדלים גדולים בין אינדיבידואלים שונים, אבל קיימים מאפיינים אישיים שמלווים אותנו בכל מסלול החיים, מאפיינים של אוכלוסיות שונות באזורים שונים.

תפקיד המיקרוביוטה

הגישה המטגנומית לימדה אותנו לא רק לגבי המגוון הגדול של המיקרואורגניזם שמאכלסים את המיקרוביוטה, אלא גם לגבי הפוטנציאל הגדול התפקודי של איבר זה שכולל את משק האנרגיה, יצירת וויטמינים (ביוטין, ויטמין K ופולאט), פירוק מלחי מרה ועידוד ספיגה של ברזל, סידן ומגנזיום. השימוש בבדיקת ההרכב הגנטי של המיקרוביוטה בשילוב עם בדיקת הפוטנציאל המטבולי של המיקרואורגניזם מכונה כיום "מערכת מטבולומית" (Metabolom), ומבוססת על יצירת קשר בין פוטנציאל מטבולי לשינויים הנצפים בהרכב הגנטי של המיקרואורגניזם בעקבות הופעת השינויים המטבוליים.

המודל החשוב לבדוק תפקיד מטבולי של מיקרוביוטה הוא מודל של עכברים, שגדלו בתנאים ללא חידקים (Germ free animals). עכברים אלו, ללא גירוי חידקי במעי, מגיעים למשקל גוף נמוך לעומת אותם העכברים שגדלו בתנאים נורמאליים בסביבה עם



כבר ב- 1986 הוצעה

"היפותזת ההיגיינה"

הטוענת שחוסר

חשיפה מספקת

למיקרואורגניזם

כרוכה בעליה

בשכיחות של תופעות

אלרגיה בגיל מבוגר,

הפרעות אוטופיות,

מחלות אוטואימוניות,

אסטמה, טרשת

נפוצה ומחלות

דלקתיות של המעיין.

בנוסף מצטברות

עדויות אפידמיולוגיות

שחוסר חשיפה של

המעי בגיל הצעיר

לחיידקים "מוכרים"

יכול לשנות את שווי

המשקל של מערכת

החיסון, ולכן גבוהה

יותר השכיחות של

מחלות אלו

באוכלוסיות ברמת

חיים גבוהה

הספיגה של מונוסכרידים במעי ועיי שיפור השקיעה של שומן באדיפוציטים. שיפור זה מתוך עיי ייצור של חלבון הגורם לדיכוי של ליפופרוטאין ליפאז (Fiaf-Fasting induced lipoprotein lipase). ליפופרוטאין ליפאז הינו אנזים האחראי על יבוא ואגירה של חומצות שומן שמקורן מטריגליצרידים שדיכוי גורם כמובן להשמנה. המסקנה מכל הממצאים האלו היא שלשמנים אכן יש יכולת ניצול טובה של אנרגיה ממזון ושכתונה זו קשורה להרכב החיידקים במעי.

תצפיות מרשימות תוארו גם עיי קבוצת חוקרים שבדקו חולים עם מחלות מעי דלקתית כרונית כמו קוליטיס כיבית ומחלת קרוהן. מחלות אלו מתאפיינות בדלקת חוזרת של המעי, והפתוגנזה של המחלה נובע משפעול של מערכת החיסון בחולים עם פגם במערכת החיסון ותגובה אימונית מוגברת לחיידקי המיקרוביוטה. העובדות מוכיחות שלהרכב החיידקים (דיסביוזיס) יש חשיבות בפתוגנזה של המחלה, ושטיפול אנטיביוטי או הטית צואת המעי מהאזור הנגעו יכולים לשפר את המחלה. בשנה האחרונה סוקול וחב' הראו שגם תוספת של חיידקים מסוג Faecalibacterium prausnitzii, חבר דומיננטי בקבוצת הקלוסטרדיים לפטוס, שיפרה דלקת במודל של עכבר, ושטיפול אנטיביוטי מנע את חזרת המחלה לאחר כריתת מעי (7).

תצפיות דומות לאלו הודגמו במספר מודלים מקובלים של מחלות בהן תוספת חיידקים ידידותיים, או לחילופין חיידקים עם תכונות מזיקות הצליחו לשנות את מהלך המחלה. המסקנה מכל העבודות היא שחוסר שווי המשקל בין אוכלוסיית החיידקים (דיסביוזיס) יכול לעורר מחלות במעי כמו דלקת מעיים כרונית, אטופיה, אלרגיה וכי מניפולציות טיפוליות כמו אנטיביוטיקה, פרוביוטיקה/ פרהביוטיקה יכולות לשקם את שווי המשקל, למנוע או לטפל במצבי מחלה אלו.

לסיכום

העניין במיקרוביוטה של המעי תופס מומנטום הן קליני והן מחקרי בהבנת הפיסיולוגיה, מערכת החיסון ובפתוגנזה של מחלות כמו בפטנציאל הטיפול והמניעת של מחלות שונות כמו מחלות מעי, מחלות חיסוניות והשמנה.

References:

1. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO reports 2006;7:688-93.
2. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, et al. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. Gut. 2008;57:1605-15.
3. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. GASTROENTEROLOGY 2009;136:65-80.
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, et al. The human microbiome project. Nature 2007;449:804-10.
5. Sartor RB. Therapeutic correction of bacterial dysbiosis discovered by molecular techniques. PNAS 2008;105:16413-14.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature 444, 1022-23.
7. Bäckhed F, Ding H, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. PNAS 2004;101:15718-23.

התאים הייחודיים הללו מסוגלים לדגום את אוכלוסיית המיקרואורגניזם בחלל המעי במספר דרכים כמו עיי שחרור חלבונים, רצפטורים ייחודיים ואחרים, ובאופן ספציפי למנוע מהאוכלוסייה הטבעית מלייצר דלקת משמעותית. הדעה המקובלת היא שהמיקרוביוטה מעוררת אומנם דלקת קלה בדופן המעי, אבל הדלקת היא מבוקרת ובדרגה נמוכה. לדלקת זו חשיבות בשמירת שווי המשקל (הומיאוסטאזיס) החיסוני, ובשמירת היכולת החיסונית של המעי במניעת מחלות זיהומיות חיצוניות (כמו סלמונלה שיגלה, א. קולי פתוגני), וכאשר שווי משקל עדין זה מתערער אזי מתפתחות מחלות כרוניות כמו תסמונת המעי הרגיש, דלקת מעיים כרונית ומחלות אימוניות סיסטמיות. מערכת היחסים המיוחדת בין גופנו לבין אוכלוסיית החיידקים במעי מהווה כיום דיסציפלינה מחקרית חשובה בשני תחומים: מערכת החיסון של המעי (Mucosal immunity), ואי סבילות פומית החוקרת את היכולת המופלאה של גופנו להימנע מלהתייחס לחלבונים כמזון ואחרים כחלבונים זרים (Oral tolerance).

המיקרוביוטה במצבי חסר ומחלה

מקובל ברפואה המודרנית לחשוב שהשיפור העיקרי בבריאות האדם במאה-מאתיים שנה אחרונות קשור בשיפור בתנאי החיים, שיפור בסניטציה ובבריאות הציבור. מאידך כיום ברור שלא כל חשיפה למיקרואורגניזם כרוכה בהכרח בהשפעה רעה ומזיקה לגופנו. כבר ב-1986 הוצעה "היפותזת ההיגיינה" הטוענת שחוסר חשיפה מספקת למיקרואורגניזם כרוכה בעליה בשכיחות של תופעות אלרגיה בגיל מבוגר, הפרעות אוטופיות, מחלות אוטואימוניות, אסטמה, טרשת נפוצה ומחלות דלקתיות של המעיין. בנוסף מצטברות עדויות אפידמיולוגיות שחוסר חשיפה של המעי בגיל הצעיר לחיידקים "מוכרים" יכול לשנות את שווי המשקל של מערכת החיסון, ולכן באוכלוסיות ברמת חיים גבוהה יותר השכיחות של מחלות אלו גבוהה יותר.

מנגנון נוסף הקשור ליכולת של אוכלוסיית המיקרואורגניזם לעורר מחלות נובע ממוטציות שונות של מערכת החיסון של רירת המעי וכתוצאה מכך נפגמת היכולת של המעי לשמור על שווי המשקל עם מערכת המיקרוביוטה. מוטציות המוכרות ביותר תוארו במחלת קרון למשל פגם בתהליך הדלקת עיי שינוי של מערכת המקשרת בין החיידקים לגרעין (NOD/CARD) או למשל פגם בהפרשת דפניסין - חומר אנטי חיידקי המופרש מתאי פאנט (Paneth cell) הממוקמים בעיקר במעי הטרימינאלי שיש לו חשיבות במערכת החיסון המולדת. בחולים הסובלים מפגמים תורשתיים אלו נפגע שווי המשקל הרגיש עם החיידקים הטבעיים במעי ומתפתחת מחלה דלקתית כרונית.

מנגנון נוסף הקשור להתפתחות מחלות מעי נובע מהתצפיות החדשות המעידות על כך שבמצבי מחלה שונים כמו: השמנה, מחלת מעי דלקתית כרונית וסוכרת מסוג 1, הרכב המיקרוביוטה שונה מאשר באוכלוסייה בריאה, השינוי בהרכב החיידקים מכונה דיסביוזיס (5). בשמנים נמצאה עליה באוכלוסיית הפירמקיוטס והתכווצות הבקטרואידים, בעכברים עם סוכרת מסוג 1 נצפתה ירידה ביחס בין פירמקיוטס לבקטרואידים ובחולי קרון ירידה משמעותית בפירמקיוטס ובבקטרואידים ועליה בפרוטיאטבטריה. המשמעות התפקודית של דיסביוזיס הודגמה במספר תצפיות מעבדה: עכברים שגדלו בסביבה ללא חיידקים (Germ free) הודבקו עיי חיידקים מעכברים שמנים עלו במשקל באופן פתולוגי (6), בעכברים עם נטייה לסוכרת שהודבקו עיי חיידקים שנלקחו מעכברים בריאים נצפה עיכוב בהתפתחות סוכרת. התצפית המעניינת ביותר היא של גורדון וחב' שהראו שניצול המזון בעכברים שמנים יעיל יותר מאשר בעכברים רזים וזה קורה עיי שיפור



אימונולוגיה של מערכת העיכול

ד"ר איריס דותן

מנהלת השירות לחולים במחלות מעי דלקתיות,
המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, מרכז רפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי

למערכת החיסון של המעי יש יכולת תפקוד מופלאה, המבוססת על מגוון של תאים ומנגנונים. כאשר יש הפרעה בתפקוד אחד או חלק ממרכיבי מערכת החיסון של המעי עשויות להיגרם פתולוגיות משמעותיות כגון אי סבילות למזון, מחלות מעי דלקתיות ועוד.
ההבנה הגדלה והולכת של תפקוד מערכת החיסון של המעי במצבי הומיאוסטאזיס ודלקת, מאפשרת ואתאפשר טיפול במצבים אלו וניצול עקרונות הפעולה של מערכת החיסון של המעי לטובת קידום הבריאות של חולים ובריאים כאחד.

ואין הכוונה לפרט את כל הידוע בכל תחום, אלא, להדגים כיצד התאימה עצמה מערכת החיסון של המעי לדרישות הייחודיות הקיימות בה. על סמך הבנות אלו ניתן להצביע על התהליכים שערעורם עשוי לגרום לפתולוגיות המוכרות לנו במערכת החיסון של המעי. דוגמה קלאסית לפתולוגיות כאלו הן מחלות המעי הדלקתיות (מחלת קרוהן וקוליטיס כיבית). חשוב לציין שהבנת התהליכים המאפיינים את מערכת החיסון של המעי קשורה לא רק לפתולוגיות, אלא ניתנת לניצול לתועלת בריאות האדם. דוגמה לכך היא תכנון חיסונים פומיים כנגד מחלות זיהומיות ו/או דלקתיות.

מערכת החיסון של המעי והמנגנונים והתאים הייחודיים הפועלים בה, משלבים בתוכם מאפיינים של מערכת החיסון הראשונית/מיידי (Innate) וכן של המערכת המאוחרת, האדפטיבית (Adaptive). שכבת המוצץ המצפה את תאי האפיתל, תאי האפיתל, הקשרים ביניהם (Tight junctions), כל אלו הינם מרכיבים קלאסיים של המערכת המיידי, ה-Innate. כמוהם, גם הרצפטורים הייחודיים ממשפחת ה-Toll-like receptors המתבטאים בין היתר על פני ובתוך תאים מציגי אנטיגן ותאי אפיתל ומוזהים רצפים משותפים חוזרים הקיימים על פני מיקרואורגניזמים. למערכת החיסון ה-Adaptive שייך ייצור נוגדנים ספציפיים לאנטיגן ושפעול לימפוציטים מסוג T-B. תקצר היריעה, כמובן, מלהתייחס לכל אחד ממרכיבים אלו, אך חשיבתם רבה וחלק מהתגליות הגדולות ביותר בעשור האחרון, הקשורות לפיזיולוגיה ולפתולוגיה במערכת החיסון של המעי, היו בנושא Toll-like receptors ותפקודם או אי תפקודם במחלות מעי דלקתיות (2,1) והרכב שכבת המוצץ והשינויים החלים בה בעת הומיאוסטאזיס ודלקת במעי.

ימונולוגיה של מערכת העיכול היא תחום מחקר חדש יחסית המתמקד, כשמו כן הוא, במערכת החיסון הייחודית של המעי. באופן כללי, Mucosal Immunity פירושה אימונולוגיה של ריריות - כלומר האתרים בהם יש מפגש בין משטח רירי - בד"כ אפיתל עם התמיינות ספציפית, המפריד בין "העולם החיצון" למערכת חיסון הנמצאת מתחתיו. דוגמאות הן המערכת הגניטואורिनרית, השד, מערכת הנשימה, בעיקר העליונה, וכן האוזן והעין. בכל המערכות הללו העיקרון המשותף הוא שאוכלוסיות תאים שונים צריכות לתפקד מול העומס האנטיגני שמופעל מכיוון ה"עולם החיצון". מערכת החיסון של המעי שמופעל מכיוון ה"עולם החיצון" היא הנחקרת והמוכרת מכל המערכות הללו והיא גם זו שנחשפת לעומס האנטיגני הגדול מכולם הקיים בתוכן המעי - חיידקים, הפרשות מערכת העיכול, אנטיגנים מן המזון ועוד.

מערכת החיסון של המעי הינה מערכת מתוככמת הבנויה לתפקוד בתנאי העומס האנטיגני הנתון - מוכנה לתגובה, אך ערוכה לסבילות וסובלנות. בכך היא נבדלת מאוד ממערכת החיסון הסיסטמית הערוכה לתגובה מיידי, לעתים בתוך שניות עד דקות, כלפי כל אנטיגן זר החודר אליה (למשל למחזור הדם). מכך ברור שלצורך תפקודה יש למערכת החיסון של המעי עקרונות פעולה שונים מאוד מהעקרונות שהכרנו במערכת החיסון הסיסטמית.

בסקירה זו נתמקד בציון עקרונות הפעולה השונים של מערכת החיסון של המעי ובמאפיינים ייחודיים שלה כגון תאים ותהליכים. על כל אחד מהנושאים שייסקרו בקצרה נכתבו מאמרים וסקירות



תגובות חיסוניות "חודיות למערכת החיסון של המעי"

שני סוגים של תגובה חיסונית מאפיינים את מערכת החיסון של המעי: דלקת פיזיולוגית/מבוקרת (Physiologic/controlled inflammation) וסבילות פומית (Oral tolerance).

דלקת פיזיולוגית

במערכת החיסון של המעי קיימים ביליוני תאים-לימפוציטים מסוג B ו-T, תאי פלזמה מאקרופאגים ותאים דנדריטים. תאים אלו, המגיעים ללמנינה פרופריה (שהיא שכבת רקמת החיבור שבין אפיתל המעי לשריר, ובה מתרחשת מרבית הפעילות במערכת החיסון של המעי) זמן קצר לאחר הלידה מבטאים סמני שפעול ומפרישים ציטוקינים. הסנה כזו של תאים משופעלים לאיברים אפיתליאלים אחרים כגון הכבד או התיירואיד תוגדר כדלקת (הפטיטיס, תירואידיטיס) ואילו במערכת החיסון של המעי, הסנת תאים משופעלים הינה הנורמה. יתרה מזו, המצב של "דלקת פיזיולוגית" מבקר בקפדנות והינו המצב הבסיסי במערכת החיסון של המעי. בזמן זיהום חריף למשל, יש יציאה זמנית משיווי המשקל הזה עם חזרה מהירה ל"דלקת פיזיולוגית" כאשר יש השתלטות על הזיהום. הדלקת המבוקרת קשורה, בין השאר, לכך שהתאים בלמנינה פרופריה, למרות מצב השפעול המוגבר שלהם כתוצאה מחשיפה לאנטיגן, אינם נוטים לחלוקה (פרוליפרציה) למרות יכולתם להפרשת ציטוקינים (3-5). בנוסף, הציטוקינים המופרשים וסוג התאים המתמיינים כתוצאה מהשפעול האנטיגני במעי הינם בעלי אופי רגולטורי. כאשר הדלקת הפיזיולוגית, המבוקרת, יוצאת משליטה ישנה עליה בתסנין הדלקתי ללמנינה פרופריה וכן שינוי באופי התאים ובסוג הציטוקינים המופרשים. מצב זה של דלקת בלתי מבוקרת מאפיין למשל מחלות מעי דלקתיות.

סבילות מול תוקפנות

מערכת החיסון הסיסטמית מזהה מיידית אנטיגנים זרים שהגיעו למחזור הדם/בלוטות הלימפה. כנגד אנטיגנים זרים אלו מופעלת תגובה חיסונית אפקטורית: תאי דלקת כגון נייטרופילים ולימפוציטים פועלים כנגד האנטיגן הזר בצורות שונות, נוגדנים מופרשים כנגד אנטיגנים מוכרים, ומדיאטורים של דלקת מיוצרים ומופרשים. במערכת החיסון של המעי המצב שונה לחלוטין. מרבית האנטיגנים שהמערכת נחשפת אליהם הינם בלתי מזיקים או אף מועילים (למשל חיידקים פרוביוטים). מערכת החיסון של המעי מזהה אותם ולא רק שאינה פועלת לסילוקם אלא, יוצרת מנגנון של סבילות שמשמעו זיהוי אותו אנטיגן ויצירת סביבה המאפשרת המשך קיומו. מנגנון זה נקרא סבילות פומית (Oral tolerance) ובצורה ניסיונית ניתן להוכיחו כאשר חיות מעבדה נחשפות לאנטיגן מסוים בדרך פראנטרלית ויוצרות נגדו תגובה חיסונית משמעותית, ולעומת זאת כאשר הן נחשפות לאותו אנטיגן בדרך פומית, לא תיווצר תגובה חיסונית דומה (6-8). סבילות פומית הינה תהליך פעיל, תלוי תאים וציטוקינים ייחודיים. סבילות פומית הינה המנגנון המאפשר מניעת תגובה כנגד האנטיגנים מן המזון וכנגד מרבית המיקרואורגניזמים המאכלסים את מערכת העיכול באופן טבעי. המנגנונים האחראים לסבילות פומית הודגמו במספר מודלים בחיות. מאפיין חשוב של תהליך הסבילות הפומית הינו Bystander suppression. הכוונה היא לכך שבעוד שהשפעול והתאים הנוצרים כתוצאה ממנו הינם תלויי אנטיגן, הזרוע האפקטורית (למשל הפרשת ציטוקינים) אינה תלויה באנטיגן. כתוצאה מכך, יצירת סבילות פומית כנגד אנטיגן כלשהוא יוצרת כשלעצמה, טונוס סופרסורי במערכת החיסון של המעי (9-11).

מצב השונה בתכלית השינוי מעקרונות הפעולה של מערכת החיסון הסיסטמית. התאים הרגולטורים הראשוניים שתוארו כקשורים לסבילות פומית הינם תאי Th3 המפרישים, בין היתר את הציטוקין האנטי אינפלמטורי Transforming growth factor b (12). תאים נוספים הקשורים לאופי הרגולטורי השורר בלמנינה פרופריה במצבי הומיאוסטאזיס הם תאים מסוג Tr1 המפרישים בעיקר אינטרלאוקין 10 ותאים רגולטורים המבטאים CD25+CD4+FOXP3 (13). לאחרונה מתרבות העדויות כי בנוסף לתאים רגולטורים מסוג CD4+ ישנם גם תאים רגולטורים מסוג CD8+. אף נמצא כי בחולים במחלות מעי דלקתיות יש ירידה של תאים אלו בלמנינה פרופריה (14). סקירה מעמיקה המתמקדת בסוגי התאים השונים במערכת החיסון מופיעה במאמר (15) ברשימת הספרות.

אימונוגלובולינים "חודיים של מערכת החיסון של המעי"

SigA - Secretory IgA הינו נוגדן ייחודי, והנפוץ ביותר במערכת החיסון של המעי, לעומת IgG שהינו האיזוטיפ הנפוץ במערכת החיסון הסיסטמית. זהו דימר המיוצר בלמנינה פרופריה ומופרש דרך תאי האפיתל של המעי שהם גם יצרני ה-Secretory component המייחד נוגדן זה ומשמש הן ליעול העברתו מהחלק הבולטרלי לחלק האפיקלי של תא אפיתל המעי, וכן להגן עליו מפני פירוק לאחר הפרשתו לחלל המעי. ייחודו של ה-SigA אינו רק במבנהו ובמקום ייצורו והפרשתו אלא גם בהיותו נוגדן אנטי אינפלמטורי. SigA אינו קושר את מרכיבי הדרך הקלאסית של מערכת המשלים, ופעולתו הינה בעיקר על ידי קשירה לאנטיגנים בחלל המעי ומניעת הדבקתם לתאי האפיתל וכן על ידי אגלוטינציה שלהם וייעול הפרשתם החוצה מן המעי (16-19).

תאים "חודים במערכת החיסון של המעי"

מערכת החיסון של המעי מתאפיינת במספר אוכלוסיות תאים ייחודיות. תאים מצייג אנטיגן ייחודיים ולימפוציטים המאפיינים את המערכת הזו. יתרה מזו, התאים-בין אם תאי אפיתל ובין אם לימפוציטים, שאינם קיימים במערכות אחרות בגוף, מראים גם התמיינות פנימית אנטומית ופונקציונלית. כך, לדוגמא, בתוך תאי האפיתל, תא M שונה מתאי האפיתל מסביבו, והלימפוציטים שבתוך האפיתל (Intra Epithelial Lymphocyte, IEL) שונים לחלוטין מהלימפוציטים שבלמנינה פרופריה (Lamina Propria Lymphocytes, LPL) הרחוקים מהם מיקרונים בודדים.

תאי אפיתל המעי

מקור תאי אפיתל המעי הוא בבסיס הבלוטות. הם מתמיינים לתאי Villi, תאי שטח פנים, תאי גובלט, תאים נוירואנדוקריניים (Paneth) ותאי M. תאי האפיתל הינם מרכיב מבני חשוב המפריד פיזית בין חלל המעי למערכת החיסון של המעי. בכך הם שייכים למערכת החיסון ה-Innate בהוותם, יחד עם הגליקופורטאינים הייחודיים על שטח הפנים שלהם וה-Tight junctions, המחברות ביניהם מחסום פיזיולוגי חשוב. בנוסף, ה-IECs הינם משתתפים פעילים בפעילות החיסונית ומהווים Non professional antigen presenting cells.

Intestinal epithelial cells (IECs)

תאים אלו מבטאים MHC II, תכונה זו מאפשרת להם להציג אנטיגן. מספר מעבדות הראו שהם מסוגלים לדגום אנטיגן מסיס/מפורק (ולאו דווקא מיקרואורגניזמים שלמים, כפי שמסוגל

העיקרון המשותף לכל

המערכות של Mucosal

Immunity הוא

שאוכלוסיות תאים

שונים צריכות לתפקד

מול העומס האנטיגני

שמופעל מכיוון

ה"עולם החיצוני".

מערכת החיסון של

המעי (GALT) היא

הנחקרת והמוכרת

מכל המערכות הללו

והיא גם זו שנחשפת

לעומס האנטיגני

הגדול מכולם הקיים

בתוכן המעי -

חיידקים, הפרשות

מערכת העיכול,

אנטיגנים מן המזון

ועוד





ציטוקינים השונים מאלו המופרשים על ידי לימפוציטים פריפריים, כגון IL-7. לעומתם ל IELs מקבוצה b אין זיכרון חיסוני, דבר הקשור כנראה לאופן השפעול של שתי תת הקבוצות הללו (בין אם על ידי תאים מציגי אנטיגן "מקצועיים" או על ידי IECs). למרות הייחודיות והעניין בתאי ה-IELs עד היום לא ברור מהו תפקידם המדויק. ההשערות הרווחות על סמך מספר מחקרים הינן שמדובר בלימפוציטים ציטוטוקסיים הפועלים כנגד תאי אפיתל במצבי עקה כגון תאים מזדקנים, מזוהמים או אף אלו שעברו התמרה סרטנית (45,44).

Lamina propria mononuclear cells (LPMNCs)

הלמינה פרופריה הינה האתר האפקטורי העיקרי במערכת החיסון של המעי. שם מתבצעת פעילות הלימפוציטים ששופעלו ב-PP. בשנים האחרונות משערים שזהו גם אתר שפעול למשל על ידי Non professional APCs כגון IECs. ה-LPMNCs הם תערובת הטרוגנית של תאים. כ-50% הם תאי B ו-50% הם תאי T. תאים דנדריים השאר הם תאי פלזמה המייצרים IgA, תאים דנדריים מאקרופאגים. רובם תאים משופעלים וכמו ה-IELs הם בעלי דרכי הפעלה ייחודיות השונות מאלו של הלימפוציטים הסיסטמיים (48-46). הלמינה פרופריה הינה גם בית הקברות של הלימפוציטים המשופעלים שכן LPLs - Lamina propria lymphocytes עוברים מוות תוך תאי מתוכנן (אפופטוסיס) מוגבר בהשוואה ללימפוציטים סיסטמיים. זהו אחד המנגנונים הרגולטורים הקשורים ל-Controlled inflammation. כאשר תכונה זו משתנה ונטיתם לעבור אפופטוסיס קטנה, תיתכן יציאה של הדלקת הפיזיולוגית משליטה-מאפיין של מחלות מעי דלקתיות.

לסיכום

תאים ייחודיים, תהליכים יוצאי דופן ומולקולות, שאך חלקן נסקרו כאן, משתלבים במטרה לאפשר למערכת החיסון של המעי לתפקד ולהגיב באופן בררני לגירוי האנטיגני העצום אליו היא חשופה. אנטיגנים ופיתוגנים מזיקים מאותרים ומסולקים בעוד שאנטיגנים ומיקרואורגניזמים מועילים או בלתי מזיקים מזהים ומתפתחת כנגדם סבילות פומית. אותם המנגנונים התאים והמולקולות-סבילות פומית, דלקת מבוקרת, SIgA, המחסום הפיזי שמהווים תאי האפיתל ושכבת המוצין ועוד, הם האחראים ליכולת התפקוד המופלאה הזו של מערכת החיסון של המעי. כאשר יש הפרעה בתפקוד אחד או חלק ממרכיבי מערכת החיסון של המעי עשויות להיגרם פתולוגיות משמעותיות כגון אי סבילות למזון, מחלות מעי דלקתיות ועוד. ההבנה הגדלה והולכת של תפקוד מערכת החיסון של המעי במצבי הומיאוסטאזיס ודלקת, מאפשרת ותאפשר טיפול במצבים אלו וניצול עקרונות הפעולה של מערכת החיסון של המעי לטובת קידום הבריאות של חולים ובריאים כאחד.

References:

1. Hugot JP, Chamaillard M, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:599-603.
2. Ogura Y, Bonen DK, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001;411:603-6.
3. Targan SR, Deem RL, et al. Definition of a lamina propria T cell responsive state. Enhanced cytokine responsiveness of T cells stimulated through the CD2 pathway. J Immunol 1995;154:664-75.
4. Abreu-Martin MT, Targan SR. Regulation of immune responses of the intestinal mucosa. Crit Rev Immunol 1996;16:277-309.

ה-M cell (לעשות). ה-IECs מעבירים האנטיגן לחלקם הבזולטרלי שם ניתן להציגו לתאי בלמינה פרופריה. בניגוד לתאים מציגי אנטיגן "קלאסיים" שהצגת אנטיגן על ידם גורמת לשפעול תאי T, ה-IECs הנורמלים משפעלים דווקא תאים רגולטורים, בעיקר מסוג CD8 (21,20). שפעול תאים רגולטורים מתאפשר בשל הצגת מולקולות לא קלאסיות מקבוצה I (Non-classical class I) כגון CD1d וכן סמני שטח נוספים המאפיינים את תאי אפיתל המעי המסוגלות להתקשר ל-CD8, כגון gp180 (26-22). במצבים מסוימים כגון במחלות מעי דלקתיות, ישנה ירידה בביטוי p180 על פני ה-IECs ומאידך עליה בביטוי MHC class II. תצפית זו עשויה להסביר את העלייה בשפעול תאים אפקטורים מסוג CD4+ והירידה בתאים רגולטורים-סופרסוריס מסוג CD8+ שמאפיינים מחלות אלו (27).

M (microfold) cells

תאי אפיתל ייחודיים אלו נמצאים מעל Peyer's patches (PP) שהינם למעשה הרקמה הלימפטית המאורגנת היחידה ב-GALT. בניגוד לאפיתל שמסביבו, תא ה-M הינו ייחודי בכך שאין לו מיקרווילי, שכבת המוצין עליו היא מינימלית, יש לו ציטופלזמה מועטה וצורתו מוארכת ויוצרת למעשה כיס מעל לימפוציטים, מאקרופאגים ותאים דנדריים באזור התת-אפיתליאלי. תפקודית, תאי M ייחודיים ביכולתם לדגום אנטיגן שלם מחלל המעי ולהעבירו בשלמותו לחלל שמתחתם ובכך להציגו ישירות לתאים באזור התת-אפיתליאלי (29,28). תאי M ייחודי גם בכך שמציג רצפטורים ייחודיים המאפשרים קישור לפיתוגנים ספציפיים-לדוגמה Poliovirus. כך, מאפשרות תכונותיו-שטח מגע גדול עם חלל המעי, רצפטורים ייחודיים והעברת אנטיגן שלם והצגתו לתאים באזור התת-אפיתליאלי לייצר תגובה חיסונית כנגד אנטיגנים מסוימים. תכונות אלו הן העומדות בבסיס השפעתם של מספר חיסונים פומיים קיימים ומתוכננים. כפי שצוין, תא ה-M הינו למעשה "צינור מולידי" ל-PP. מעניין לציין שלא רק שהוא משפיע על התגובה החיסונית באזור שמתחתיו, אלא שהתאים ב-PP משפיעים על התמיינות תא ה-M מתאי האפיתל. כך, נמצא שבעכברים חסרי PP אין התמיינות של תאי M. תצפיות אלו חשובות גם בהבניית על יחסי הגומלין הייחודיים בין התאים השונים של מערכת החיסון של המעי (33-30). לאחר שאנטיגן עבר את תא ה-M והוצג ללימפוציטים בלמינה פרופריה מתרחשים שני תהליכים חשובים. האחד- תאי B מקבלים אות לשינוי הנוגדן המיוצר על ידם מ-IgM ל-IgA המייחד את מערכת החיסון של המעי (36-34). השני: הלימפוציטים המשופעלים מבטאים מולקולות הדבקות (Molecules Adhesion) ייחודיות למערכת החיסון של המעי כגון a4b7. מולקולות אלו נצמדות לרצפטורים ספציפיים הקיימים במעי כגון MadCAM 1. כך, לימפוציט ששופעל ב-PP יעבור לבלוטות הלימפה המזנטריאליות, יגיע דרך ה-Thoracic duct למחזור הדם, ומשם יחזור למערכת החיסון של המעי - ללמינה פרופריה (37-39). בנוסף לתאי אפיתל ייחודיים כגון אלו שנסקרו לעיל, ישנם במערכת החיסון של המעי גם אוכלוסיות לימפוציטים ייחודיות השונות מאוד מאלו שבמערכת החיסון הסיסטמית וכן זו מזו.

Intra epithelial lymphocytes (IELs)

תאים ייחודיים אלו נמצאים בין תאי האפיתל, ושונים מאוד מהלימפוציטים של הלמינה פרופריה (Lamina propria lymphocytes). LPLs הממוקמים מרחק שכבת תאי אפיתל אחת מתחת ל-IELs. במעי הדק מרבית ה-IELs הינם תאי T מסוג CD8. בעכבר רובם מבטאים שרשראות gd בצפטור תא ה-T שלהם (TCR) (43-40). על סמך מאפיינים פנוטיפים כגון שרשראות ה-TCR המבטאות על ידם חילקו את ה-IELs לשתי תת קבוצות a ו-b. IELs מקבוצה a מסוגלים לייצר תגובה חיסונית כלפי אנטיגן ספציפי ולהפריש

מערכת החיסון של

המעי הינה מערכת

מתוחכמת הבנויה

לתפקוד בתנאי

העומס האנטיגני

הנתון - מוכנה

לתגובה, אך ערוכה

לסבילות וסובלנות.

בכך היא נבדלת מאוד

ממערכת החיסון

הסיסטמית הערוכה

לתגובה מיידית,

לעיתים בתוך שניות עד

דקות, כלפי כל אנטיגן

זר החודר אליה



5. Pirzer UC, Schurmann G, et al. Differential responsiveness to CD3-Ti vs. CD2-dependent activation of human intestinal T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1990;20:2339-42.
6. Challacombe SJ, Tomsai TB. Systemic tolerance and secretory immunity after oral immunization. *J Exp Med*. 1980;152:1459-72.
7. Titus, RG, Chiller JM. Orally induced tolerance. Definition at the cellular level. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1980;65:323-38.
8. Mattingly JA, Waksman BH. Immunologic suppression after oral administration of antigen. I. Specific suppressor cells formed rat Peyer's patches after oral administration. *J Immunol*. 1978;121:1878-83.
9. Miller A, Zhang ZJ, et al. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelin basic protein. VI. Suppression of adoptively transferred disease and differential effects of oral vs. intravenous tolerization. *J Neuroimmunol* 1993;46:73-82.
10. Weiner HL, Friedman A, et al. Oral tolerance: Immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol* 1994;12:809-37.
11. Miller A, et al. Antigen-driven bystander suppression following oral administration of antigens. *J Exp Med* 1991;174:791-8.
12. Inobe J, Slavin AJ, et al. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor-beta secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1998;28:2780-90.
13. Yamagiwa SJ, Gray D, et al. A role for TGF-beta in the generation and expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells from human peripheral blood. *J Immunol* 2001;166:7282-9.
14. Brimnes J, Allez M, et al. Defects in CD8+ regulatory T cells in the lamina propria of patients with inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2005; 174:5814-22.
15. Izcue A, Coombes JL, et al. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. *Annu Rev Immunol* 2009;27:313-38.
16. Mestecky J, McGhee JR, et al. Intestinal IgA system. *Immunol and Allergy Clin of North America* 1988;8:349-68.
17. Kaetzel CS, Robinson JK, et al. The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: A local defense function for IgA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:796-800.
18. Goldblum RM, Ahlstedt S, et al. Antibody-forming cells in human colostrum after oral immunization. *Nature* 1975;257:797-8.
19. Challacombe SJ, Rahman D, et al. Salivary, gut, vaginal and nasal antibody responses after oral immunization with biodegradable microparticles. *Vaccine* 1997;15:169-75.
20. Mayer L, Shlien R. Evidence for function of Ia molecules on gut epithelium in man. *J Exp Med*. 1987;166:1471-83.
21. Bland PW, Warren LG. Antigen presentation by epithelial cells of the rat small intestine II. Selective induction of suppressor T cells. *Immuno* 1986;58:9-14.
22. Yio XY, Mayer L. Characterization of a 180 kDa intestinal epithelial cell membrane glycoprotein, gp180: a candidate molecule mediating T cell: epithelial cell interactions. *J Biol Chem* 1997;272:12786-92.
23. Panja A, Blumberg RS, et al. CD1d is involved in T cell: epithelial cell interactions. *J Exp Med* 1993;178:1115-20.
24. Hershberg R, Eghtesady P, et al. Expression of the thymus leukemia antigen in mouse intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9727-31.
25. Bleicher PA, Balk SP, et al. Expression of murine CD1 on gastrointestinal epithelium. 1990; *Science* 250:679.
26. Blumberg RS, Terhorst C, et al. Expression of a nonpolymorphic MHC class I-like molecule, CD1d, by human intestinal epithelial cells. *J Immunol* 1991;147:2518.
27. Dotan I, Allez M, et al. Intestinal epithelial cells from inflammatory bowel disease patients preferentially stimulate CD4+ T cells to proliferate and secrete interferon-gamma. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292:G1630-40.
28. Neutra MR, Phillips TL, et al. Transport of membrane bound macromolecules by M cells in follicle-associated epithelium or rabbit Peyer's patch. *Cell Tissue Res* 1987;247:537-46.
29. Giannasca PJ, Giannasca KT, et al. Regional differences in glycoconjugates of intestinal M cells in mice: potential targets for mucosal vaccines. *Am J Physiol* 1994;267:G1108-21.
30. Kerneis S, Bogdanova A, et al. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M cells that transport bacteria. *Science* 1997;277:949-52.
31. Connella PA, Waldner HP, et al. B cell-deficient (mu MT) mice have alterations in the cytokine microenvironment of the gut-associated lymphoid tissue (GALT) and a defect in the low dose mechanism of oral tolerance. *J Immunol* 2001;166:4456-64.
32. Fujihashi K, Dohi T, et al. Peyer's patches are required for oral tolerance to proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3310-5.
33. Spahn TW, Fontana A, et al. Induction of oral tolerance to cellular immune responses in the absence of Peyer's patches. *Eur J Immunol* 2001;31:1278-87.
34. Coffman RL, Lebman DA, et al. Transforming growth factor- α specifically enhances IgA production by lipopolysaccharide-stimulated murine B lymphocytes. *J Exp Med* 1989;170:1039-44.
35. Lebman DA, Nomura DY, et al. Molecular characterization of germ-line immunoglobulin A transcripts produced during transforming growth factor type α -induced isotype switching. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;87:3962-66.
36. Sonoda E, Matsumoto R, et al. Transforming growth factor α induced IgA production and acts additively with interleukin 5 for IgA production. *J Exp Med* 1989;170:1415-20.
37. Butcher EC. Leukocyte endothelial cell recognition: Three or more steps to specificity and diversity. *Cell* 1991;67:1-4.
38. Chin YH, et al. Lymphocyte-homing receptors and preferential migration pathways. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991;196:374-80.
39. Picker LJ, Butcher EC. Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Ann Rev Immunol* 1992;10:561-91.
40. Viney JL, et al. Cytotoxic α/β and γ/δ T cells in murine intestinal epithelium. *Eur J Immunol* 1990;20:1623-6.
41. Guy-Grand D, et al. Two gut intraepithelial CD8+ lymphocyte populations with different T cell receptors: a role for the gut epithelium in T cell differentiation. *J Exp Med* 1991;173:471-81.
42. Croitoru K, Ernst PB. Leukocytes in the intestinal epithelium: an unusual immunological compartment revisited. *Reg Immunol* 1992;4:63-9.
43. Guy-Grand D, Vassalli P. Gut intraepithelial T lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1993; 5:247-52.
44. Guy-Grand D, Malassis-Seris M, et al. Cytotoxic differentiation of mouse gut thymic dependent and independent intraepithelial T lymphocytes is induced locally. Correlation between functional assays, presence of perforin and granzyme transcripts, and cytoplasmic granules. *J Exp Med* 1991;173:1549-52.
45. Mosley RL, Wang J, et al. Functional heterogeneity of murine intestinal intraepithelial lymphocytes: studies using TCR- α β and IEL lines and fresh IEL isolates reveal multiple cytotoxic subsets differentiated by CD5, CD8 α/α , and CD8 α/β expression. *Dev Comp Immunol* 1999;18:155-64.
46. Qiao L, Braunstein J, et al. Differential regulation of human T cell responsiveness by mucosal versus blood monocytes. *Eur J Immunol*. 1996;26:922-7.
47. Targan SR, Deem RL, et al. Definition of a lamina propria T cell responsive state. Enhanced cytokine responsiveness of T cells stimulated through the CD2 pathway. *J Immunol* 1995;154:664 -75.
48. Boirivier M, Fuss I, et al. Hypoproliferative human lamina propria T cells retain the capacity to secrete lymphokines when stimulated via CD2/CD28 pathways. *Proc Assoc Am Physicians*. 1996;108:55 -67.





מערכות הגנה המוגברות באמצעות חיידקים פרוביוטיים

ד"ר מיה סקסלין, פאולינה פיאטילה
Valio Ltd., R&D Helsinki, Finland

מחקרים במבחנה ומחקרים קליניים מראים תוצאות מבטיחות בנוגע להשפעה של חיידקים פרוביוטיים על מערכת החיסון. תגובות החיידקים הפרוביוטיים המשפיעות על מערכת החיסון הן ייחודיות לזן, וההשפעות שלהם תלויות גם בפתוגן המסוים ובמצב החיסוני של כל אדם.
L. rhamnosus GG הוא אחד מזני החיידקים הפרוביוטיים הנחקרים ביותר, המחזק את תאי האפיתל בשכבת הרקמה הרירית ובכך משפר את פעילות המחסום של המעי. יש לו השפעה על התגובה החיסונית, והוא גם מפחית את היקף משר המחלה הזיהומית.

וקשקשים של בעלי חיים הנישאים באוויר בנוסף על אנטיגנים תזונתיים. מטרת ההגנה שבאמצעות הקרום הרירי היא לזהות מיקרואורגניזמים פתוגניים ולהיפטר מהם ביעילות האפשרית. מצד שני, מערכת החיסון של הקרום הרירי נמצאת במגע ישיר עם אורגניזמים נוספים הקשורים לקרומים הריריים. באופן כללי מקובל שאורגניזמים של הקרום הרירי מהווים את הגורם המרכזי בהתפתחות מערכת הגנה חיסונית בריאה ומתפקדת במעי ובגוף כולו. בהתבסס על תצפיות אלה, נחקרו האפשרויות לחיזוק או לאיזון ההגנה שבאמצעות הקרום הרירי על-ידי חיידקים פרוביוטיים.

נמצא כי כמה מהזנים הפרוביוטיים גורמים לעלייה בייצור מוצין (mucin). המוצין מכסה ומגן על תאי האפיתל של המעי (5-6), ועשוי לעזור להיפטר מנגיפים ומאנטיגנים אחרים שאינם רצויים, המצויים בחלל המעי. חיידקים פרוביוטיים עוזרים בתחרות כנגד פתוגנים אפשריים ומעכבים את גידולם על ידי הצמדת אתרי הקולטן שלהם אליהם, ייצור תרכובות נגד אורגניזמים, והגברת הייצור של נוגדנים ייחודיים כנגד פתוגנים (7).

הרקמה הלימפואידית הקשורה למעי (GALT) מהווה חלק מהמסה הגדולה ביותר של הרקמה הלימפואידית הקיימת בגוף האנושי. נוגדנים מסוג A הייחודיים לאנטיגן (IgA) מופרשים על הקרומים הריריים. נוגדני IgA מופרשים הנמצאים במעי מהווים חלק ממערכת החיסון המקובלת של הקרומים הריריים, הכוללת את דרכי הנשימה, ואת בלוטות הרוק והחלב. בכך, למערכת החיסון המופעלת ברקמה הלימפואידית הקשורה למעי, יש השפעה גם על משטחים ריריים אחרים, והיא יוצרת חלק חשוב מהמערכת המגנה על הרקמה הרירית כנגד פתוגנים וכנגד אנטיגנים שמקורם במזון (3). מנגנון זה הוא כנראה אחד המנגנונים שבעזרתו מפחיתים חיידקים פרוביוטיים שנכנסו לגוף דרך הפה, את שכיחות זיהומי הנשימה (8-9). חיידקים פתוגניים ותרכובות רעילות הורסים את חדירות הקרום הרירי על ידי פירוק החלבונים אוטמי המרווחים (tight-junction proteins) של הקרום. דבר זה מוביל לדליפה של שכבת תאי האפיתל, ומאפשר לחיידקי חלל המעי לחצות את הקרום הרירי. במחקרים שנערכו במבחנה נראה שחיידקים פרוביוטיים ותרכובות ההפרשה שלהם מפחיתים נזקים אלו (10-11).

אוכלוסייה הכללית ניצבת לעיתים נוכח אתגרים שמציבים בפניה זיהומים במערכת העיכול ובדרכי הנשימה. רוב הזיהומים האלה חולפים בעצמם ואינם דורשים טיפול רפואי. הסיכון שבתסמיני מחלה הנגרמים על ידי זיהום, תלוי בפתוגן המעורב, אבל גם הרבה מאוד במצב ובתפקוד מערכת החיסון ומערכות ההגנה של האדם. האיזון של מערכת חיסון בריאה שיכולה לעמוד בפני זיהומים הוא חשוב, אבל גם קשה למדידה בתנאים רגילים. באופן מסורתי, ההגנה החיסונית מחולקת לשני חלקים: חיסון טבעי/מולד וחיסון נרכש/מוטאם. אולם, יש הבדל בסיסי ומשמעותי מאוד בין החלקים. החיסון הנרכש הוא ייחודי; הוא מופעל על ידי אתגר שמקורו באנטיגן זר היוצר תגובה חיסונית ייחודית, ויש לו זיכרון להגיב במהירות כנגד זיהום חוזר. חיסון טבעי, כפי שמרמז השם בעצמו, מגיע כיכולת מולדת, אבל הוא פחות ייחודי. מנגנוני החיסון הטבעי, על אף שאינם מתוחכמים או יעילים מאוד, מופעלים באופן מיידי. באופן כללי, החיסון הטבעי של הגוף כולל את ההגנה המכאנית על הגוף שנעשית על ידי העור, הקרומים מפרשי הריר והריסים, ובנוסף על-ידי מגוון תכונות כימיות, כגון חומציות גבוהה בקיבה או בראינה. אולם, יש מנגנונים מעניינים יותר מאלה, כלומר אלה שבהם תאי חיסון שונים כגון מקרופאגים, או תאים דנדריטים, מזהים מבנה של מיקרואורגניזם פתוגני בפוטנציה ומגיבים אליו בעזרת מנגנון הפגוציטוזה ובעזרת מנגנונים ציטוטוקסיים אחרים.

בניסיונות שנעשו במבחנה הראו שחיידקים פרוביוטיים, שהופכים להיות כחלק מחיידקי מערכת העיכול, מווסתים את שתי תגובות החיסון, הנרכשת והמולדת, ובניסיונות קליניים בבני אדם נמצא שהם מפחיתים את הסיכון לזיהומים. קיימות כמה סקירות יסודיות בנושא זה שניתן להמליץ עליהן בפני מי שמתעניין בהתעמקות נוספת במערכות ההגנה של מערכת החיסון (1-4).

הגנה באמצעות הרקמה הרירית

מערכות ההגנה של הרקמה הרירית הן מערכות מכרעות לבדיאות בני האדם. הגוף מתעמת באופן מתמשך עם כמות גדולה של מבני אנטיגן שנכנסים דרך הקרומים הריריים: אורגניזמים פתוגניים ושאינם פתוגניים ואנטיגנים סביבתיים, כגון חלקיקי אבקה





השראה של גנים לכימוקינים בתאי אפיתל של מכרסמים ובמקורפאגים אנושיים (15-16), אבל בתאים דנדריטים הייתה השראה מעטה בלבד של הציטוקין (17). מצד שני, נמצא ש-L. rhamnosus הגדיל את ההדדיות בין תאים דנדריטים ותאי T (18). אף על פי שמרכיבי דופן התא הם המבנים החשובים להשראת התגובה החיסונית, גם הדני"א של L. rhamnosus GG בלבד השרה פרוליפרציה של לימפוציטים וייצור ציטוקינים (19). על בסיס המחקרים התאיים נראה כי L. rhamnosus GG יכול להשרות בעיקר תגובות בעד דלקת ותגובות מסוג Th1, שעשויות להיות חשובות בתגובה לזיהומים. בכל אופן, אצל מתנדבים בריאים הוא הפחית את סמני הדלקת חלבון מגיב C של הנסיוב ו-TNF, שהוא ציטוקין בעד דלקת (20).

יצירה מוגברת של נוגדנים

הדיווח של "הכוח המבצעי" של "המכון הבינלאומי למדעי החיים (ILSI) באירופה תזונה וחיסון באדם" דרג סמנים של תפקוד חיסוני על פי תועלתם. הסמנים המתאימים ביותר (זהו כ-1) ייצור של נוגדן ייחודי לחיסון מהנסיוב ו-2) תגובת רגישות יתר מהסוג המעוכב לאחר יישום מקומי של אנטיגן, למדידת תפקודים חיסוניים מערכתיים בגוף החי. בסמני החיסון של הרקמה הרירית, ובמיוחד לצורך תיאור התפקוד החיסוני הקשור במעי, הדרוגים הגבוהים ביותר ניתנו ל-IgA מופרש הייחודי לחיסון ול-IgA מופרש שאינו ייחודי בנוגדנים שמקורם ברוק ובצואה (21). מחקרים הראו כי L. rhamnosus GG מגדיל את מספר התאים המפרישים נוגדנים בשלב חריף של זיהום בנגיף הרוטה, ואת מספר התאים המפרישים נוגדנים ייחודיים של נגיף הרוטה מסוג IgA בזמן החלמה (22-24). הוא גם הגביר את יצירת הנוגדנים הייחודיים לחיסון ואת מספר התאים יוצרי הנוגדנים הייחודיים לחיסון, אצל מבוגרים וגם אצל פעוטות (25-26). זו היא הוכחה ישירה לכך שחיידקים פרוביוטיים מגבירים באמת את התגובה החיסונית בגוף האנושי. מה שהיה מעניין הוא שאחד מהחיסונים שנחקרו הוכן עם נגיף פוליו מוחלש, גורם שההשפעה העיקרית שלו אינה על מערכת העיכול.

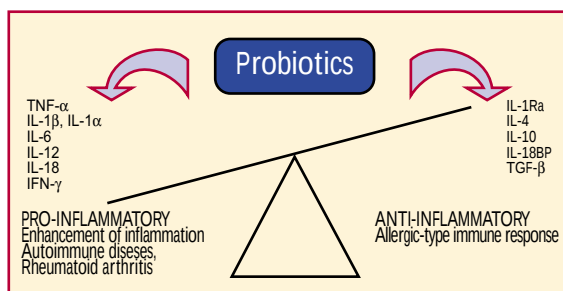
"המבחן האמיתי של היעילות"

דיווח "הכוח המבצעי" של המכון הבינלאומי למדעי החיים גם הסיק: "המבחן האמיתי ליעילות מזון או מרכיב מזון שנטען שהוא משפר את התפקוד החיסוני הוא השינוי בהיקף פרקי הזמן של הזיהום או בחומרתו או במשך נוכחות התסמינים של הזיהום, מכיוון שתוצאה כזאת היא בעלת משמעות קלינית גדולה ביותר. כאשר לא ניתן לאשר זאת, מדידת השינוי בהיבט אחד או יותר של התפקוד החיסוני עשוי לספק מידע על המנגנון האפשרי של ההתערבות התזונתית" (21).

שלשול חריף

קיימים כמה ניתוחי-על העוסקים בטיפול בשלשול חריף בילדים, והתוצאות משכנעות שחיידקים פרוביוטיים קיצרו את משך השלשול בסביבת בית-החולים (27-28). יש גם ניתוח-על אחד ייחודי לזן של חיידקים פרוביוטיים L. rhamnosus GG, שהתוצאות שלו הראו שזן זה היה קשור בהפחתה משמעותית במשך השלשול (1.1- ימים) במיוחד באטיולוגיה של נגיף הרוטה (2.1- ימים), בסיכון לשלשול מתמשך יותר מ-7 ימים (סיכון יחסי 0.25) ובמשך האשפוז (0.58- ימים) (29). L. rhamnosus GG גם הפחית את הסיכון לזיהומי מעיים כפי שהוצג בשני מחקרים בילדים, שם הסיכון לשלשול חריף הופחת, במיוחד זה שנגרם על-ידי נגיף הרוטה בסביבה רפואית בפולין (30) ואצל ילדים החיים באופן חופשי בפרו, שם גם אותן פחות אדנו וירוס בקבוצת ה-L. rhamnosus GG, בהשוואה לאינבו (31). L. rhamnosus GG הפחית את תקריות השלשול החריף אצל מבוגרים כפי שהוצג

איור 1: חיידקים פרוביוטיים יכולים להשפיע על האיזון בין ציטוקינים שהם בעד או נגד דלקת.



פעולות מערכת החיסון מווסתות באמצעות ציטוקינים

ציטוקינים הם חלבונים המיוצרים על-ידי תאים הפעילים מבחינה חיסונית והמשפיעים על התנהגות תאים אחרים. ציטוקינים משחקים תפקיד חשוב בוויסות של פעילות מערכת החיסון. קשה להגדיר את הפעילויות של ציטוקין בודד אחד, אבל כבר הראו כי חיידקים פרוביוטיים מווסתים את איזון הציטוקינים המתפקדים בעד ונגד דלקת, ומתחלקים לשני סוגים Th1 ו-Th2 (תאי T) על בסיס הפרשת הציטוקין שלהם: תאים מסוג Th1 מעדיפים תגובה חיסונית המתוכתת על-ידי תאים (כגון פרוציטוז, הפעלת תאי הרג טבעי) בעוד שתאי Th2 בעוד מגבירים את יצירת הנוגדנים (ראה איור 1). יש גם תאים מסוג Th3 (לויסות) שמווסתים את האיזון בין Th1/Th2. אחת השיטות הנפוצות ביותר כדי להעריך את הפעילות החיסונית של זני חיידקים פרוביוטיים היא שימוש במערכות מבחנה כדי לחקור את פרופיל יצירת הציטוקין בעזרת תאים חד גרעיניים ותאים רבים אחרים שמקורם בדם ההיקפי (4). עובדה חשובה אחת הנובעת מהתוצאות היא שהיכולת להשרות יצירת ציטוקין באמצעות חיידקים פרוביוטיים תלויה מאוד בזן, ותלויה גם במנה.

במקרה של חשיפה לרמות גבוהות של מבני אורגניזמים הקשורים בפתוגן לאחר זיהום, חיידקים פרוביוטיים יכולים לתמוך בתגובת חיסון מתאימה על-ידי הגברת תגובת Th1. תגובת Th1 קשורה בשחרור של ציטוקינים שהם בעד דלקת, וכתוצאה מכך מוגברת הפעילות הפגוציטית והפעלת תאי ההרג הטבעי. במקרה של חשיפה למנות קטנות של מבני אורגניזמים הקשורים בפתוגן, החיידקים הפרוביוטיים מדכאים את תגובת תאי Th2 על-ידי העלאת ההפרשה של ציטוקינים נוגדי דלקת המווסתים על-ידי Th1/Th3. דיכוי זה מוגבר על-ידי חיידקים פרוביוטיים המווסתים את המרצת תאי Th1, שפועלים כנגד התגובות של תאי Th2 על-ידי שחרור אינטרפרון גמא (4).

LGG - Lactobacillus rhamnosus GG

מאחר וכמעט כל ההשפעות של החיידקים הפרוביוטיים הן ייחודיות לזן מסוים, לא נכון לדון אודות ההשפעות החיסוניות ברמה הכללית. לכן, הבה ונסתכל יותר מקרוב על Lactobacillus rhamnosus GG (LGG®), אחד מזני החיידקים הפרוביוטיים הנחקרים ביותר. זן זה משרה יצירת ציטוקינים בעד ונגד דלקת בתאים חד גרעיניים אנושיים (12). הוא הגדיל בעיקר את ביטוי הציטוקינים מסוג Th1, בעוד שהייצור של ציטוקינים מסוג Th2 נשאר ברמה נמוכה יחסית (13). L. rhamnosus GG הפעיל גם גורמי שעתוק המווסתים את ביטוי הגנים של הציטוקינים (14). זאת ועוד, הוא הגדיל את ביטוי התגובה של תא מסוג Th1 על-ידי

למערכת החיסון המופעלת ברקמה הלימפואידית הקשורה למעי, יש השפעה גם על משטחים ריריים אחרים, והיא יוצרת חלק חשוב מהמערכת המגנה על הרקמה הרירית כנגד פתוגנים וכנגד אנטיגנים שמקורם במזון. מנגנון זה הוא כנראה אחד המנגנונים שבעזרתו מפחיתים חיידקים פרוביוטיים שנכנסו לגוף דרך הפה, את שיחות זיהומי הנשימה



References:

1. Liévin-Le MV, Servin AL. Clin Microbiol Rev. 2006; 19:315-37.
2. Saavedra JM. Nutr Clin Pract. 2007;22:351-65.
3. Singh V, Singh K, et al. FEMS Immunol Med Microbiol. 2009;55:6-12.
4. Winkler P, Ghadimi D, et al. J Nutr. 2007;137(3 Suppl 2):756S-72S.
5. Mack DR, Michail S, et al. Am J Physiol. 1999;276(4 Pt 1):G941-50.
6. Mack DR, McDonald TL, et al. Pediatr Res. 2003; 53:137-42.
7. Servin AL. FEMS Microbiol Rev. 2004;28:405-40.
8. Hatakka K, Savilahti E, et al. BMJ. 2001; 322(7298):1327.
9. de Vrese M, Rautenberg P, et al. Eur J Nutr. 2005; 44:406-13.
10. Johnson-Henry KC, et al. Infect Immun. 2008;76:1340-8.
11. Seth A, Yan F, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008;294:G1060-9.
12. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, et al. Infection Immun. 1996;64:5403-04.
13. Miettinen M, Matikainen S, et al. Infect Immun. 1998;66:6058-62.
14. Miettinen M, Lehtonen A, et al. J Immunol. 2000; 164:3733-40.
15. Lan JC, Cruickshank SM, et al. World J Gastroenterol. 2005;11:3375-84.
16. Veckman V, Miettinen M, et al. J Leukoc Biol. 2003; 74:395-402.
17. Veckman V, Miettinen M, et al. J Leukoc Biol. 2004; 75:764-71.
18. Braat H, van den Brande J, et al. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1618-25.
19. Iliev ID, Kitazawa H, et al. Cell Microbiol. 2005;7:403-14.
20. Kekkonen RA, Lummela N, et al. World J Gastroenterol. 2008;14:2029-36.
21. Albers R, Antoine JM, et al. Br J Nutr. 2005;94:452-81.
22. Kaila M., Isolauri E, et al. Arch. Dis. Child. 1995;72:51-53.
23. Kaila M., Isolauri E, et al. Pediatr. Res. 1992;32:141-1.
24. Majamaa H, Isolauri E, et al. J. Pediatr. Gastroent. Nutr. 1995;20:333-8.
25. Isolauri E, Joensuu J, et al. Vaccine. 1995;13: 310-12.
26. De Vrese M, Rautenberg P, et al. Eur. J. Nutr. 2004; 44:406-13.
27. Huang JS, Bousvaros A, et al. Dig Dis Sci. 2002; 47:2625-34.
28. Sazawal S, Hiremath G, et al. Lancet Infect Dis. 2006;6:374-82.
29. Szajewska H, Skórka A, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:871-81.
30. Szajewska H, Kotowska M, et al. J Pediatr. 2001; 138:361-5.
31. Oberhelman RA, Gilman RH, et al. J Pediatr. 1999; 134:15-20.
32. Oksanen PJ, Salminen S, et al. Ann Med. 1990;22:53-6.
33. Hilton E, Kolakowski P, et al. J Travel Med. 1997;4:41-3.
34. Kekkonen RA, Vasankari TJ, et al. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007;17:352-63.
35. Vouloumanou EK, Makris GC, et al. Int J Antimicrob Agents. 2009 Jan 27. [Epub ahead of print]
36. Lin JS, Chiu YH, et al. Vaccine. 2009;27:1073-9.

בשני מחקרים שנעשו על תיירים; אחד מפנילנד לשני יעדים בטורקיה (32), והשני מארצות הברית למדינות שונות (33). במחקר השלישי במבוגרים השתתפו מתנדבים באימון פעיל למרתון המתקיים בסוף עונת הקיץ (34). המחקרים שעסקו בשלשול של המטיילים יכולים להיחשב כהתערבות קצרת מועד, המצביעה על הפחתה רלוונטית או מתונה בסיכון לשלשול. הצריכה של מוצר ה-L. rhamnosus GG על-ידי האתלטים באימון לא הפחיתה את היקף השלשול במהלך תקופת האימון, אבל הפחיתה באופן משמעותי את משך השלשול החריף במהלך תקופת המעקב שלאחר הריצה (34).

זיהומים בדרכי הנשימה

לאחרונה נחקרו חיידקים פרוביוטיים גם לגבי הפחתת הסיכון או הפחתת משך הזמן של זיהומים בדרכי הנשימה. בתחילת שנה זאת פורסם ניתוח-העל הראשון (35). זני לקטובצילוס ובפיידובקטריום שונים ושילובים שלהם נכללו ב-14 ניסיונות אקראיים מבוקרים. לא נמצאו הבדלים בנוגע להיקף או לחומרת התסמינים של זיהומי דרכי הנשימה ברוב הניסויים. בשלושה מתוך 9 מחקרים שסיפקו את הנתונים הרלוונטיים, המהלך הרפואי של זיהומי דרכי הנשימה היה קצר יותר אצל נוטלי החיידקים הפרוביוטיים, בעוד שלא נמצאו הבדלים בששת המחקרים הנוותרים. המסקנה הייתה שניתן שלחיידקים הפרוביוטיים הייתה השפעה חיובית על חומרת התסמינים של הזיהום בדרכי הנשימה ועל משכך, אבל לא נראה שהם הפחיתו את היקף הזיהומים בדרכי הנשימה. בנוגע ל-L. rhamnosus GG, ילדים שקיבלו חלב המועשר בזן זה במהלך הארוחות שלהם במעון היום למשך 7 חודשים, סבלו מ-17% פחות זיהומים בדרכי הנשימה שאובחנו על-ידי רופא, ומ-21% פחות זיהומים של האוזן התיכונה, בהשוואה לקבוצת החלב הרגיל. במעון היום היו 165 פחות היעדרויות בעקבות מחלה כלשהי בקבוצה שקבלה חיידקים פרוביוטיים, והם נזקקו ל-19% פחות טיפולים אנטיביוטיים לעומת הילדים בקבוצת הביקורת (8). מחקר נוסף שנערך על שני זני L. rhamnosus נוספים ועל תערובת של 12 זני חיידקים הראה שלכולם הייתה השפעה מועילה, אבל משתנה (36). היקף מחלות הנשימה הזיהומיות הופחת באופן משמעותי בקבוצת L. casei rhamnosus, בהשוואה לקבוצת הביקורת, במהלך תקופות ההתערבות של 3 חודשים ושל 7 חודשים (17%-18% בהתאמה). ההיקף של כל הזיהומים החיידקיים הופחת גם הוא על-ידי L. casei rhamnosus וגם על-ידי L. rhamnosus שהם זני "תא T-1" אבל לא בשילוב רב-זני.

לסיכום

מחקרים במבחנה ומחקרים קליניים מראים תוצאות מבטיחות בנוגע להשפעה של חיידקים פרוביוטיים על מערכת החיסון. מנגנוני הפחתת הסיכון של מחלות זיהומיות מתווכים דרך מנגנונים רבים אבל חיזוק החיסון הטבעי והחיסון הנרכש הוא אחד המנגנונים החשובים.

בכל אופן, תגובות החיידקים הפרוביוטיים המשפיעות על מערכת החיסון הן ייחודיות לזן. בנוסף, ההשפעות של החיידקים הפרוביוטיים תלויות בפתוגן המסוים ובמצב החיסוני של כל אדם. L. rhamnosus GG הוא אחד מזני החיידקים הפרוביוטיים הנחקרים ביותר, המחזק את תאי האפיתל בשכבת הרקמה הרירית ובכך משפר את פעילות המחסום של המעי. יש לו השפעה על התגובה החיסונית, והוא גם מפחית את היקף משך המחלה הזיהומית ומקל על חומרתה.

תוצאות של

ניתוח-על ייחודי לזן

של חיידקים

פרוביוטיים

L. rhamnosus GG

הראו שזן זה היה

קשור בהפחתה

משמעותית של

משך השלשול

בילדים, במיוחד

באטיולוגיה של נגיף

הרוטה, של הסיכון

לשלשול מתמשך

יותר מ- 7 ימים ושל

משך האשפוז



סבילות חיסונית פומית: האם אפשר לאכול מחלה?

פרופ' ירון אילן, יחידות גסטרואנטרולוגיה וכבד
מנהל מחלקה פנימית א', האגף לרפואה פנימית, המרכז הרפואי של הדסה והאוניברסיטה העברית,
סגן הדיקן, הפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים

**השרייה של סבילות חיסונית פומית עשויה להיות שיטה יעילה לטיפול
במגוון רחב של מחלות. זוהי שיטה ייחודית המשתמשת במערכת טבעית
שקיימת בדופן מערכת העיכול.
היא מאפשרת השריה של סבילות כלפי אנטיגן המטרה בלבד ללא דיכוי
של מערכת החיסון, וללא תופעות לוואי.
בשני העשורים האחרונים חלה התקדמות רבה בהבנת המנגנונים הקשורים
בטיפולם אלו אשר מאפשרים לקדם את השיטה לטיפול במחלות שונות.**

למערכת החיסון ברירת מערכת העיכול יכולת ייחודית לדכא תגובה חיסונית של הגוף כנגד חומרים זרים. לדוגמה כאשר אנו אוכלים בשר פרה, המכיל חלבונים רבים שהם זרים לנו, מערכת החיסון של מערכת העיכול מאפשרת לזהות אותם ולהעביר מסר למערכת החיסון הכללית בגוף לא להגיב כנגדם (3). תהליך זה מאפשר לנו מצד אחד לאכול חלבונים הזרים לנו. מצד שני, מאפשרת מערכת החיסון של מערכת העיכול לעיתים להגיב בצורה שתיצור תגובה דלקתית ובעקבותיה חיסון יעיל. העובדה כי אנו מקבלים חיסון נגד פוליו באמצעות האכלת הנגיף, מנצלת את היכולת הייחודית הזו, בה מערכת החיסון ברירות, מפתחת תגובה חיסונית חזקה מול אנטיגנים מסוימים (4). דוגמאות אלו מצביעות על כך כי המערכת החיסונית ברירת מערכת העיכול מסוגלת להבדיל בין אנטיגנים מזיקים לבין הבלתי מזיקים. המערכת הינה "חכמה", ומאפשרת לדגום באופן קבוע כל מה שנמצא במערכת העיכול, ולהגיב בצורה יעילה בצורה של דיכוי או של הגברת התגובה החיסונית.

מערכת החיסון בדופן מערכת העיכול שומרת אם כן על מצב קבוע של סבילות חיסונית באמצעות יכולתה לדכא באופן ייחודי את התגובה החיסונית כלפי חומרים אשר נאכלים. למרות גירוי מתמיד על מערכת חיסון זו על ידי כל החומרים שאנו אוכלים מדי יום, לא נוצרת תגובה דלקתית לא במעי ולא בגוף, ומערכת זו מצליחה לדכא את התגובות הדלקתיות. לפיכך מערכת החיסון של מערכת העיכול מאפשרת לנו להיות בשלום עם הסביבה. ללא קיומה, לא היינו מסוגלים לאכול, שכן כל החלבונים וחומרים אחרים שאנו אוכלים, שהם זרים לנו, היו מעוררים מיד תגובה דלקתית קשה (4).

מבנה מערכת החיסון של מערכת העיכול

ישנם שלושה קווי הגנה ברירת מערכת העיכול (5). שתי מערכות חיסוניות ומערכת שאינה חיסונית באופן ישיר. ניתן לחלק את תאי מערכת החיסון של המעי, כמו את מערכת החיסון הכללית,

בילות חיסונית פומית, Oral Tolerance, הינו מצב של שינוי התגובה של מערכת החיסון בתגובה להאכלה של חלבון או של אנטיגן אחר (1). סבילות חיסונית פומית תוארה כבר לפני 80 שנה, כאשר Wells ב-1911 האכיל חיזירי ים בחלבון ביצה של תרנגולת ומצא שנוצרה אצלם עמידות לאחר שחוסנו בחלבון זה למרות היותו זר להם. תגלית זו לא הייתה הראשונה. בתלמוד, במסכת יומא (פרק ח') נמצא כתוב כי אם אדם ננשך על ידי כלב, הותר לו לאכול את הכבד של הכלב. למרות שמדובר בחומר שאינו כשר, הכירו התנאים כבר לפני אלפי שנים בתכונות הטיפוליות המיטביות של האכלה של חומרים אשר קשורים למחלה. סבילות חיסונית פומית היא תהליך טבעי המנצל מערכת קיימת בגוף לצורך טיפול במחלות באמצעות האכלת חומרים שונים הקשורים למחלה (1). המאמר סוקר את ההתקדמות אשר חלה בשנים האחרונות בתחום זה, ומציג את התוצאות של המחקרים העדכניים בנושא ואת האפשרות לטיפול בשיטה זו במחלות שונות.

אבחנה בין חומרים שיש להגיב כנגדם לבין אלו שאין לפתח נגדם כל תגובה

סבילות חיסונית פומית מנצלת יכולת טבעית שקיימת במערכת החיסון של מערכת העיכול לזהות ולהגיב לחומרים זרים אשר הגוף בא איתם במגע. דופן מערכת העיכול היא בעלת שטח פנים שגודלו עשרות מטרים רבועים. שטח גדול זה נמצא באופן מתמיד במגע עם הסביבה החיצונית לנו, ובעיקר עם החומרים שאנו אוכלים. מערכת החיסון הנמצאת בדופן מערכת העיכול היא ייחודית, ומורכבת ממגוון תאים בעלי יכולת מיוחדת. מערכת לימפואידית זו הינה גדולה פי ארבעה מזו של הטחול (2). השריית מצב של סבילות ייחודית לאנטיגנים מסוימים הינה תגובה פיזיולוגית נורמאלית כלפי חומרים שאנו אוכלים. בניגוד לזה, אנטיגנים הקשורים לדלקות ופתוגנים שונים כמו חיידקים, מעוררים במערכת החיסון של מערכת העיכול תגובות דלקתיות שמטרתן לסלק את החיידק (2).



לדא תגובה חיסונית בלתי רצויה, ולהתאים את התגובה החיסונית הרצויה לתנאים המשתנים (8,7). תאי הבקרה הנפוצים ביותר הינם תאים המבטאים CD4 CD25. השריית סבילות חיסונית פומית תוארה כדרך טובה להשריית תאים אלו.

תאי Natural killer T (NKT)

זוהי תת קבוצה של לימפוציטים רגולטורים, המבטאים על פני שטחם רצפטורים האופייניים לתאי natural killer וכן ללימפוציטים מסוג T, והם מהווים חלק מרכזי במערכת החיסון ה-Innate (9-11). תאים אלו מופעלים על ידי חומרים מסוג גליקוליפידים. גליקוליפידים גורמים לשפעול תאי NKT ולהפרשה של ציטוקינים הקשורים לתגובות חיסוניות מסוג TH1 או TH2, דבר המקנה לתאי NKT את היכולת לווסת את המערכת החיסונית באופן ייחודי לכיוון דלקתי או לכיוון אנטי דלקתי (12). גליקוליפידים מסוג β , הם גליקוליפידים טבעיים, הנמצאים במוצרי חלב וכן במאכלים על בסיס סויה. לאחרונה הודגם כי יש להם השפעה חשובה על תאי NKT, המביאה לשינוי מערכת החיסון (13) תאים אלו הינם בעלי תפקיד חשוב גם בהגנה מפני תהליכים זיהומיים וגידולים והינם בעלי יכולת להשרות סבילות חיסונית. מתן פומי של חומרים אלו הביא במודלים בבעלי חיים, ולאחרונה אף בבני אדם, לשיפור משמעותי במחלות המתווכות על ידי מערכת החיסון כולל מחלת מעי דלקתית, סכרת, מחלת הכבד השומני, דלקות כבד, וכן להגברת התגובה החיסונית כנגד גידולים (14-22). העובדה כי במערכת החיסון של מערכת העיכול ישנה כמות רבה של תאים אלו מרמזת על תפקידם גם בבקרת מערכת החיסון במעי. תאי NKT נמצאו הכרחיים לצורך השריה של סבילות חיסונית פומית. בעת השריית סבילות חיסונית פומית כמות התאים האלו עולה, וללא תאים אלו לא ניתן להשרות סבילות חיסונית פומית.

לשתי קבוצות. מערכת החיסון ה-Innate המורכבת מתאים הכוללים בין השאר תאי הרג מסוג NK ותאים מאקרופגים ופולימורפונוקלארים ותאי אפיתל. הקבוצה השנייה היא מערכת החיסון ה-Adaptive, אשר כוללת לימפוציטים אשר נמצאים בתוך האפיתל שבדופן מערכת העיכול או בתוך היריית עצמה, בלמינה פרופריה, ציטוקינים בעלי יכולת בקרה, בלוטות לימפואידיות בדופן מערכת העיכול, Peyer's patches, ונוגדנים אשר מופרשים בדופן כולל Secretory IgA. בנוסף לשני מרכיבים אלו, ישנם למערכת זו גם מרכיבים שאינם אימונולוגיים באופן ישיר, אלו כוללים את הריר המופרש בדופן המעי, את המערכת החוסמת את כניסת החומרים למרווח הבין תאי, Tight junctions, את ממברנות תאי האפיתל, את האנזימים בקצה הווילי של המעי וחלבונים מקבוצת ה-Toll Receptors. כשלון של אחד מבין שלושת המרכיבים האלו, או פגם בו, יביא לקריסת מערכת ההגנה של המעי, ויותר מכך, עלול להביא להתפתחותה של תגובה דלקתית במקום תגובה מדכאת כלפי חומרים אשר דופן המעי באה איתם במגע.

הגורמים החשובים בקביעת היכולת להשרות סבילות חיסונית פומית תלויים באופן הצגת החלבונים במעי, בסוג התאים אשר מבצעים תהליך זה, במיקום במערכת העיכול בו מוצגים אנטיגנים אלו, וביצירת דו שיח בין סוגים שונים של תאים בדופן מערכת העיכול, אשר מביא להעברת המסר למערכת החיסון הכללית בגופנו (5). לא ברור כיום האם האנטיגנים במעי צריכים לעבור פרוק וספיגה לצורך השריית סבילות חיסונית פומית. לפחות עבור חלק מן החלבונים יש צורך בהצגה של חלבון שלם בדופן המעי, ולגבי חלק אחר דרושה ספיגה לתוך המערכת הורידית הפורטלית, אשר מנקזת את הדם מן המעי לתוך הכבד לשם השריית הסבילות (4).

תאים מיוחדים במערכת החיסון של מערכת העיכול המסיעים בהשריית סבילות חיסונית פומית

סבילות חיסונית פומית הינה תהליך פעיל. החומרים שמגיעים לחלל מערכת נדגמים באופן פעיל על ידי תאים שונים אשר מעבירים את המסר למערכת החיסון לצורך החלטה האם להשרות סבילות חיסונית ולא להגיב, או לחילופין, האם להגיב מולם באמצעות תגובה דלקתית חזקה (1).

תאים מציגי אנטיגן מסוג תאים דנדריטים

אלו הם תאים בעלי יכולת לדגום חלבונים וחומרים אחרים בחלל מערכת העיכול, והם המעבירים את המסר (6). תאים דנדריטים נמצאים בכל החלקים של מערכת החיסון של מערכת העיכול, כולל בדופן קצוות הווילי, וכן ברקמה התת רירית, ובבלוטות הלימפה המנקזות את מערכת העיכול. תאים דנדריטים כפי הנראה אחראים לרב תהליך הדגימה הפעיל ועבד הנתונים, אשר מתרחש בדופן מערכת העיכול. לתאים הדנדריטים במערכת החיסון של מערכת ישנה יכולת מיוחדת להפריש חומרים המדכאים תגובה חיסונית, כמו ציטוקינים מסוג TGF ואינטרלאוקין 10, אשר עוזרים לשמור על מצב קבוע של שווי משקל (6).

תאי בקרה

המסר מועבר לתאי בקרה, Regulatory T cells, אשר שומרים על האיזון העדין בין השריית סבילות חיסונית לבין יצירת תגובה דלקתית בתגובה לחומרים אשר נמצאים בחלל המעי (7,8). טיפול במחלות אוטואימוניות ואחרות מצריך שפעול של תאי בקרה. תאים אלו חשובים מאד בציר המעי-כבד. תאי בקרה יכולים

כיצד משרים סבילות חיסונית פומית

על מנת לעורר סיגנל כלשהו צריך האנטיגן להיכנס לדופן המעי, לחללים התוך והחוץ וסקולריים, ובכך לבוא במגע עם רקמות לימפואידיות שבמעי. אלו האחרונות מפותחות היטב, ומעורבות בהגנה פתוגנית ובהשראת סבילות, שבה מביא האנטיגן את המנגנון החיסוני למצב של חוסר תגובה כנגדו (1). אף על פי שרוב החומרים במזון מפורקים בזמן שהם מגיעים למעי הדק, מוכחים מחקרים רבים בעכברים ובבני אדם שחלק מהאנטיגנים נספגים ועוברים למערכת הדם הינם שלמים או מפורקים חלקית. אנטיגנים אלו, בין אם עברו פירוק ובין אם הם לא, מסוגלים להשרות סבילות חיסונית.

מספר גורמים חשובים בהשריה של סבילות חיסונית פומית. בין אלו נכללים סוג האנטיגן הנאכל, מבנהו, תכונות מסיסותו, דרך כניסתו לדופן המעי, עיבודו, פיזורו לאחר שנאכל, אופן הצגתו במעי, מיקום ההצגה שלו, המינון הנאכל, מספר האכלות, המרווח בין ההאכלות, הרקע הגנטי והאימונולוגי של האדם, וכן חומרים נלווים (Adjuvants). גורמים אלו ישפיעו על אופן הצגת האנטיגן ועל סוג הגירוי שיתפתח. האכלה של מינון נמוך של אנטיגן מביאה לדיכוי פעיל של התגובה החיסונית באמצעות תאי T המפרישים ציטוקינים נוגדי דלקת (1). האכלה של מינון גבוה של אנטיגן משרה מצב של אנרגיה חיסונית ו/או מחיקה של שבטי תאים מסוימים המעוררים תגובה חיסונית.

מנגנון חשוב נוסף בהשריה של סבילות חיסונית פומית הוא המנגנון הבלתי ישיר, הנקרא גם Bystander. מנגנון זה מאפשר ליצור תגובה מדכאת כלפי חלבונים מסוימים באמצעות האכלה של חלבונים הדומים להם, אך אינם זהים (23). תאי בקרה אשר

במסכת יומא (פרק

ח') כתוב כי אם אדם

ננשן על ידי כלב,

הותר לו לאכול את

הכבד של הכלב.

למרות שמדובר

בחומר שאינו כשר,

הכירו התנאים כבר

לפני אלפי שנים

בתכונות הטיפוליות

המיטביות של האכלה

של חומרים אשר

קשורים למחלה





**למערכת החיסון
ברירת מערכת
העיכול יכולת ייחודית
לדכא תגובה חיסונית
של הגוף כנגד
חומרים זרים. לדוגמה
כאשר אנו אוכלים
בשר פרה, המכיל
חלבונים רבים שהם
זרים לנו, מערכת
החיסון של מערכת
העיכול מאפשרת
לזהות אותם ולהעביר
מסר למערכת החיסון
הכללית בגוף לא
להגיב כנגדם**

(1,24,34-36). מצד שני נעשו ניסויים לטפל בשיטה זו גם במחלות, אשר בהן יש צורך בהגברת התגובה החיסונית, לדוגמה במחלות כבד כרונית על רקע הפאטיטיס B הפאטיטיס C, וכן במחלת איידס (37-39). אם כי בחלק ממחקרים אלו הושגו תוצאות יפות, הרי שברובם, לא נרשמה תגובה משמעותית. מדוע התוצאות הטובות מאד, אשר תוארו במודלים בבעלי חיים, לא תורגמו עד כה לתוצאות כה טובות בחולים? השיטה של שימוש במערכת החיסון של מערכת העיכול פועלת גם בבני אדם. מספר גורמים הביאו להצלחה החלקית בלבד של שימוש בשיטה זו בבני אדם. ביניהם אפשר לכול: שימוש בחלבונים לא נכונים לצורך האכלה, היעדר השימוש בחומרים נלווים (אדג'ובנטים) אשר יכולים לייעל את תהליך הצגת החלבון במעי, פניה לאוכלוסיית חולים קשה מדי, אשר נמצאת בסוף הדרך מבחינת מחלתם ושימוש במינונים לא נכונים. הידע הרב, אשר מצטבר בשנים האחרונות, מביא להבנות רבות אשר מאפשרות לשפר בצורה משמעותית את השיטה בטיפול בחולים.

מגורים באמצעות האכלה של חלבונים יכולים להשרות תגובה מדכאת אשר אינה ספציפית רק כלפי אותם חלבונים. מערכת זו מאפשרת לנו להאכיל חלבונים הדומים לחלבוני המטרה של המחלה לשם השריית סבילות חיסונית פומית, גם אם אין אנו מסוגלים להאכיל את חלבוני המטרה של המחלה עצמם. לכבד יש תפקיד חשוב בהשריה של סבילות חיסונית פומית. הזרקה של אנטיגנים לתוך הוריד הפרטלי וכניסתם לכבד יכולה להביא להשריה של סבילות כלפיהם. אם מבצעים בחיות מעבדה מעקף של הכבד, נמנעת האפשרות להשריה של סבילות חיסונית פומית. לכן יש הסבורים כיום כי לפחות עבור חלק מן החומרים שאנו אוכלים, יש צורך בספיגתם לתוך המערכת הורידית השערית והצגתם בכבד לשם השרייה של השפעה על מערכת החיסון (9).

השריית סבילות חיסונית פומית בחיות מעבדה

סבילות חיסונית פומית נמצאה כטיפול יעיל במגוון רחב מאד של מודלים בחיות מעבדה. ניסויים אלו נערכו במודלים של טרשת נפוצה, מחלות מעי דלקתיות, מחלות עיניים מסוג אובאיטיס, מחלות פרקים, סוכרת, מחלות כבד, גידולים שונים, ומחלות נגיפיות שונות (24-33). בחלק ממחקרים אלו הודגם כי אין צורך להאכיל בחלבון ייחודי למחלה על מנת לטפל במחלות אוטואימוניות לאיבר מסוים, אלא האכלת חלבון דומה מאותו איבר, או הדומה לו, היכול גם כן ליצור דיכוי. ברבים ממודלים אלו הביאה האכלת החלבונים לריפוי מוחלט של המחלות, תוך כדי דיכוי פעולתם של תאים מעודדי דלקת והגברת פעולתם של תאים מדכאי דלקת.

השריית סבילות חיסונית פומית בבני אדם

בשנים האחרונות נערכו ניסיונות קליניים של טיפול ע"י סבילות פומית במחלות אוטואימוניות בבני אדם. מחלות אלו כוללות: טרשת נפוצה, דלקת מפרקים, סוכרת, הקטנת תגובת הדחייה לשתלים, מיאסטנה גריבס, מחלת קרון, ומחלת הכבד השומני

סבילות חיסונית פומית כטיפול במחלות

השרייה של סבילות חיסונית פומית עשויה להיות שיטה יעילה לטיפול במגוון רחב של מחלות. מדובר בשיטה אשר מנצלת מערכת טבעית הקיימת בגופנו, ואשר יש לה יתרונות רבים. הטיפול ניתן באופן פומי והוא ללא כל תופעות לוואי. מדובר במתן קל, אשר אינו דורש ידע של צוות רפואה לעומת תרופות הניתנות באופן תוך ורידי. לטיפול בשיטה זו אין השפעה מדכאת על מערכת החיסון, ולכן אין הוא חושף את המטופל לזיהומים או גידולים. כל זאת בניגוד לטיפולים מדכאי מערכת החיסון אשר קיימים כיום אשר יש להם תופעות לוואי קשות. סבילות חיסונית פומית הינה טיפול מוכוון לאנטיגן המחלה, וזאת בניגוד לטיפולים הקיימים כיום שהינם בלתי ספציפיים ולכן גם קשורים בתופעות לוואי בלתי רצויות רבות.



References:

1. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. Clin Dev Immunol 2006;13:143-57.
2. Mowat AM. Oral tolerance: overview and historical perspectives. Ann N Y Acad Sci 2004;1029:1-8.
3. Ilan Y. Oral tolerance: a new tool for the treatment of gastrointestinal inflammatory disorders and liver-directed gene therapy. Can J Gastroenterol 1999;13:829-35.
4. Ilan Y. Oral immune regulation toward disease-associated antigens: results of phase I clinical trials in Crohn's disease and chronic hepatitis. Ann N Y Acad Sci 2004;1029:286-98.
5. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol 2003;3:331-41.
6. Kelsall BL, Leon F. Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel disease. Immunol Rev 2005;206:132-48.
7. Basten A, Fazekas de St Groth B. Special regulatory T-cell review: T-cell dependent suppression revisited. Immunology 2008;123:33-9.
8. Burks AW, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1344-50.
9. Margalit M, Ilan Y. Induction of immune tolerance: a role for Natural killer T lymphocytes? Liver Int 2005;25:501-4.
10. Trop S, Ilan Y. NK 1.1+ T cell: a two-faced lymphocyte in immune modulation of the IL-4/IFN-gamma paradigm. J Clin Immunol 2002;22:270-80.
11. Trop S, Ilan Y. Role of NK1.1+ and AsGm-1+ cells in oral immunoregulation of experimental colitis. Inflamm Bowel Dis 2003;9:75-86.
12. Adar T, Ilan Y. beta-Glycosphingolipids as immune modulators. J Immunotoxicol 2008;5:209-20.
13. Lalazar G, Ilan Y. Glycolipids as immune modulatory tools. Mini Rev Med Chem 2006;6:1249-53.
14. El Haj M, Ilan Y. Potential role of NKT regulatory cell ligands for the treatment of immune mediated colitis. World J Gastroenterol 2007;13:5799-804.
15. Ilan Y, Nagler A. Alleviation of acute and chronic graft-versus-host disease in a murine model is associated with glucocerebroside-enhanced natural killer T lymphocyte plasticity. Transplantation 2007;83:458-67.
16. Lalazar G, Ilan Y. Beta-glycosphingolipids-mediated lipid raft alteration is associated with redistribution of NKT cells and increased intrahepatic CD8+ T lymphocyte trapping. J Lipid Res 2008;49:1884-93.
17. Lalazar G, Ilan Y. Modulation of intracellular machinery by beta-glycolipids is associated with alteration of NKT lipid rafts and amelioration of concanavalin-induced hepatitis. Mol Immunol 2008;45:3517-25.
18. Mizrahi M, Ilan Y. Beta-glycosphingolipid-induced augmentation of the anti-HBV immune response is associated with altered CD8 and NKT lymphocyte distribution: a novel adjuvant for HBV vaccination. Vaccine 2008;26:2589-95.
19. Safadi R, Ilan Y. Amelioration of hepatic fibrosis via beta-glucosylceramide-mediated immune modulation is associated with altered CD8 and NKT lymphocyte distribution. Int Immunol 2007;19:1021-9.
20. Zigmund E, Ilan Y. Beta-glucosylceramide: a novel method for enhancement of natural killer T lymphocyte plasticity in murine models of immune-mediated disorders. Gut 2007;56:82-9.
21. Zigmund E, Ilan Y. NKT lymphocyte polarization determined by microenvironment signaling: a role for CD8+ lymphocytes and beta-glycosphingolipids. J Autoimmun 2008;31:188-95.
22. Zigmund E, Ilan Y. Beta-glycosphingolipids improve glucose intolerance and hepatic steatosis of the Cohen diabetic rat. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;296:E72-8.

לסיכום

סבילות חיסונית פומית הינה שיטה ייחודית המשתמשת במערכת טבעית שקיימת בדופן מערכת העיכול. זוהי שיטה יעילה ובטוחה לטפל במחלות מסוגים שונים. שיטה זו הינה טובה במיוחד שכן היא נטולת תופעות לוואי, ומאפשרת השריה של סבילות כלפי אנטיגן המטרה בלבד ללא דיכוי של מערכת החיסון. בשני העשורים האחרונים חלה התקדמות רבה בהבנת המנגנונים הקשורים בטיפולים אלו אשר מאפשרים לקדם את השיטה לטיפול במחלות שונות.

23. Shlomai A, Ilan Y. Immunomodulation of experimental colitis: the role of NK1.1 liver lymphocytes and surrogate antigens--bystander effect. J Pathol 2001;195:498-507.
24. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. Immunol Rev 2005;206:232-59.
25. Elinav E, Ilan Y. Amelioration of non-alcoholic steatohepatitis and glucose intolerance in ob/ob mice by oral immune regulation towards liver-extracted proteins is associated with elevated intrahepatic NKT lymphocytes and serum IL-10 levels. J Pathol 2006;208:74-81.
26. Gotsman I, Ilan Y. Induction of oral tolerance towards hepatitis B envelope antigens in a murine model. Antiviral Res 2000;48:17-26.
27. Gotsman I, Ilan Y. Induction of immune tolerance toward tumor-associated-antigens enables growth of human hepatoma in mice. Int J Cancer 2002;97:52-7.
28. Ilan Y, Chowdhury JR. Oral tolerization to adenoviral antigens permits long-term gene expression using recombinant adenoviral vectors. J Clin Invest 1997;99:1098-106.
29. Ilan Y, Chowdhury JR. Oral tolerization to adenoviral proteins permits repeated adenovirus-mediated gene therapy in rats with pre-existing immunity to adenoviruses. Hepatology 1998;27:1368-76.
30. Ilan Y, Goldin E. Treatment of experimental colitis by oral tolerance induction: a central role for suppressor lymphocytes. Am J Gastroenterol 2000;95:966-73.
31. Margalit M, Ilan Y. Oral immune regulation: a novel method for modulation of anti-viral immunity. J Clin Virol 2004;31 Suppl 1:S63-8.
32. Nagler A, Ilan Y. Oral tolerization ameliorates liver disorders associated with chronic graft versus host disease in mice. Hepatology 2000;31:641-8.
33. Shibolet O, Ilan Y. Suppression of hepatocellular carcinoma growth via oral immune regulation towards tumor-associated antigens is associated with increased NKT and CD8+ lymphocytes. Oncology 2004;66:323-30.
34. Israeli E, Ilan Y. Oral immune regulation using colitis extracted proteins for treatment of Crohn's disease: results of a phase I clinical trial. World J Gastroenterol 2005;11:3105-11.
35. Zigmund E, Ilan Y. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis by B-glucosylceramide: A phase I/II clinical study. Hepatology 2006;44:180A.
36. Margalit M, Ilan Y. A double-blind clinical trial for treatment of Crohn's disease by oral administration of Alequel, a mixture of autologous colon-extracted proteins: a patient-tailored approach. Am J Gastroenterol 2006;101:561-8.
37. Safadi R, Ilan Y. Treatment of chronic hepatitis B virus infection via oral immune regulation toward hepatitis B virus proteins. Am J Gastroenterol 2003;98:2505-15.
38. Israeli E, Ilan Y. Induction of oral immune regulation towards liver-extracted proteins for treatment of chronic HBV and HCV hepatitis: results of a phase I clinical trial. Liver Int 2004;24:295-307.
39. Batdelger D, Bourinbaier AS. Open-label trial of therapeutic immunization with oral V-5 Immunitor (V5) vaccine in patients with chronic hepatitis C. Vaccine 2008;26:2733-7.

מספר גורמים
חשובים בהשריה של
סבילות חיסונית
פומית. בין אלו
נכללים סוג האנטיגן
הנאכל, מבנהו,
תכונות מסיסותו, דרך
כניסתו לדופן המעי,
עיבודו, פיזורו לאחר
שנאכל, אופן הצגתו
במע, מיקום ההצגה
שלו, המינון הנאכל,
מספר האכלות,
המרווח בין האכלות,
הרקע הגנטי
והאימונולוגי של
האדם וכן חומרים
נלווים



חיידקי הפלורה של המעי ותסמונת המעי הרגיש

פרופ' יהודה רינגל

אגף הגסטרואנטרולוגיה ומחלות הכבד, בית הספר לרפואה של האוניברסיטה של צפון קרוליינה בצ'פ'ל היל, ארה"ב

נתונים אפידמיולוגיים ספקו עדות עקיפה לכך ששינויים במיקרוביוטה של המעי יכולים להוביל ליצירה של תסמינים תפקודיים במערכת העיכול. בנוסף על כך, נתונים רפואיים ספקו עדויות לכך שהמיקרוביוטה של המעי יכולה להשפיע על הפיזיולוגיה של המעי (ביחס ליכולת התנועה, לחישה ולתפקוד החיסוני).

זאת ועוד, מחקר מעבדתי הדגים שהמיקרוביוטה של מערכת העיכול אצל מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש היא שונה מהמיקרוביוטה הנמצאת אצל בני אדם ובעלי חיים בעלי מעי בריא. נתונים אלה תומכים בהשערה ששינויים במיקרוביוטה של המעי עשויים להיות בעלי תפקיד חשוב בפתוגנזה של תסמונת המעי הרגיש וייתכן שגם בהפרעות תפקודיות אחרות של המעי.

האם שינויים בפלורה החיידקית יכולים לתרום לתסמיני מעיים מתפקדים?

עדויות עקיפות על כך שחיידקים משחקים תפקיד בתסמונת המעי הרגיש מגיעות מנתונים אפידמיולוגיים, פיזיולוגיים ורפואיים. מחקרים אפידמיולוגיים הראו, כי עד שליש מהמטופלים שעברו זיהום מעיים חריף עלולים להמשיך לסבול מתסמינים כרוניים של מערכת העיכול ומתסמונת המעי הרגיש (5,4). מכאן שאצל מטופלים מסוימים, תסמונת המעי הרגיש יכולה להתחיל בזיהום חריף, ושתסמינים כרוניים של מערכת העיכול יכולים להתמיד גם לאחר החלמת הזיהום החריף.

במחקרים אפידמיולוגיים אחרים, תועדה נוכחות של צמיחת יתר של חיידקים במעי הדק, Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) בחלק משמעותי מהמטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש. הצפיפות של המיקרוביוטה במעי הדק היא באופן משמעותי קטנה יותר מאשר במעי הגס (10^3 תכולת החלל למ"ל לעומת 10^{11} תכולת החלל למ"ל בהתאמה) (7,6). הועלתה האפשרות שעלייה במספר החיידקים במעי הדק עלולה להוביל לעלייה בתסיסה, ביצירת גזים ובשינוי יכולת התנועה של המעי (9,8). גורמים אלה עלולים להיות אחראיים, לפחות באופן חלקי, לשכיחות הגבוהה (80%-90%) של התנפחות הבטן והצטברות הגזים אצל מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש (10). השכיחות של צמיחת היתר של החיידקים במעי הדק, המאובחנת באמצעות תבחין מימן בנשימה, אצל מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש, משתנית באופן דרמטי בין המחקרים, בטווח שבין 10%-84% (11-13), ובכך גרמה למחלוקת בנוגע לחשיבותה כגורם אתיולוגי. אף על פי כן, בכמה מהמחקרים, השמדת צמיחת היתר של החיידקים במעי הדק הובילה לשיפור משמעותי בתסמינים של תסמונת המעי הרגיש.

פרעות תפקודיות של מערכת העיכול הן הפרעות נפוצות מאוד במדינות המערביות. תסמונת המעי הרגיש, Irritable Bowel Syndrome (IBS) היא השכיחה ביותר (10%-20%) והנחקרת ביותר (1). באופן מסורתי, תסמונת המעי הרגיש נחשבה כהפרעה הנובעת מציר המוח-מעי שעבר שינוי וגרם בכך לרגישות יתר במערכת העיכול (העלולה לגרום לאי-נוחות ולכאב) ולחוסר תפקוד מוטורי של מערכת העיכול (העלול לגרום לשלשול, עצירות או לפעולת מעיים לא סדירה). מחקרים שנערכו לאחרונה הצביעו על תיאוריות חדשות המציעות גורמים אתיולוגיים נוספים לפתוגנזה הנובעת מהפרעה זו. גורמים אלה כוללים: גורמים גנטיים קודמים, זיהום ודלקת הנגרמים על ידי חיידקים פתוגניים, שינויים בחיידקי המיקרוביוטה הנורמאליים של המעי, אלרגיה למזון ושינויים בתפקוד מערכת החיסון של המעי (2,3). מכיוון שתסמונת המעי הרגיש היא הפרעה הטרוגנית, ייתכן שאתיולוגיות הטרוגניות יהיו מיוחסות לתת-סוגים רפואיים שונים של ההפרעה או לתת-הקבוצות שלה. בכל אופן, למרות המחקר המאומץ שהושקע במשך השנים האחרונות, הפתופיזיולוגיה של הפרעה זו עדיין אינה ברורה, ולא זוהה גורם אתיולוגי יחיד בעל מנגנון פתוגני מוגדר לסוג כלשהו של תסמונת המעי הרגיש.

מסע שיווק לצרכן שפורסם לאחרונה הגביר את האינטרס של הרופאים ושל המטופלים להשתמש באנטיביוטיקה ובתוספים תזונתיים, כגון חיידקים פרוביוטיים, כדי להגביר את בריאות מערכת העיכול, וכדי להקל על תסמיני מערכת העיכול הקשורים בתסמונת המעי הרגיש. בכל אופן, למרות נתונים רפואיים התומכים בשימוש במוצרים אלה במחלות מסוימות של מערכת העיכול, הנתונים הרפואיים על השימוש בהם בהפרעות תפקודיות של מערכת העיכול מוגבלים, וההשפעות המועילות של שינוי הפלורה של המעי כדי להגביר את התסמינים התפקודיים של המעי נותרו לא מוגדרות/לא ודאיות.



האם שינויים בפלורה של המעי יכולים להשפיע על הפיזיולוגיה של מערכת העיכול?

הוכחה נוספת לכך שהמיקרוביוטה של מערכת העיכול משחקת תפקיד חשוב בתסמונת המעי הרגיש באה ממחקרים החוקרים את השפעות המיקרוביוטה של המעי על הפיזיולוגיה של מערכת העיכול. תפקוד לקוי של המעי, גם ביכולת התנועה וגם ביכולת החישה, נחשב כאחראי לרוב התסמינים הגורמים לאי נוחות הנחווים על ידי מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש. הנתונים הזמינים, המתייחסים להשפעות המיקרוביוטה של המעי על תפקוד מערכת העיכול, באים בעיקר ממחקרים שנעשו על בעלי חיים, ומכמה מחקרים רפואיים שנעשו לאחרונה על בני אדם. לדוגמא, הודגם שלחולדות חסרות חיידקים (חולדות חסרות את המיקרוביוטה הנורמאלית) יש תנועת מעי שונה מאד, ושתוספת של מיקרוביוטה נורמאלית לחולדות חסרות חיידקים אלה יכולה להפוך אי-תקינות זו, ולהחזיר את מערכת העיכול לתפקוד תקין (14). מחקרים נוספים המשייכים את המיקרואורגניזמים של המעי ליצירת תסמינים של תסמונת המעי הרגיש, באים ממודל של בעלי חיים המחקר את תסמונת המעי הרגיש המופיעה לאחר זיהום. נמצא שעכברים שהודבקו בנמטודה טריכינלה ספירליס (*Trichinella spiralis*, Tsp) היו בעלי רגישות שונה במעיים. שינויים אלה התמידו במשך כ-42 ימים בהעדר דלקת נראית לעין (15,16). ממצאים אלה הם מעניינים במיוחד, מאחר שהם משייכים את חוסר התנועה של המעי לשינויים ברגישות של איברים פנימיים בפתופיזיולוגיה של תסמונת המעי הרגיש. ביחד מחקרים אלה מדגישים את החשיבות של הפלורה החיידקית הנורמאלית במעיים לשימור ולשמירה על התפקוד התקין של מערכת העיכול.

האם הפלורה החיידקית במעיים של מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש שונה מהפלורה החיידקית במעיים של אדם בריא?

המיקרוביוטה של המעי היא קהילה מורכבת של מיקרואורגניזמים. יש המאמינים כי החלק החיידקי מכיל יותר מ-500 סוגים שונים של חיידקים, ושהוא יכול להגיע למספרים של 10^{11} תאים חיים לגרם בנפח חלל המעי (16), כאשר הצפיפויות הגדולות ביותר נמצאות במעי הגס.

כמה מגבלות משמעותיות ניצבות בפני חקירת המיקרוביוטה של המעי של מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש. הראשונה היא חוסר הידע העכשווי על ההרכב המלא של המיקרוביוטה של מערכת העיכול, הכולל את מספר החיידקים ואת המאפיינים של הזנים החיידקיים הנוכחים במעי (17). ההגבלה השנייה מיוחסת להטרוגניות של תסמונת המעי הרגיש. לא ברור עדיין עד כמה תת-הסוגים השונים של מצבים אלו מייצגים שינויים ממשיים בפתופיזיולוגיה הבסיסית. שלישית, הצפיפויות החיידקיות וההרכבים שלהם משתנים באופן משמעותי על פני מקטעים/חלקים שונים של המעי הדק והמעי הגס (6,7,18). לבסוף, לשיטות העכשוויות להערכת הרכב המיקרוביוטה של מערכת העיכול, יש מגבלות הטבעיות בהן, על אף שההתקדמות החדשה בשיטות הביולוגיה המולקולארית אפשרה לחוקרים לבצע פרופיל מפורט יותר של המיקרוביוטה של המעי, מה שלא התאפשר קודם לכן. למרות מגבלות אלה, מחקרים אחדים הדגימו את ההבדל בהרכב החיידקי של המעי בין מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש לבין אנשים בריאים המשמשים כביקורת. מחקרים מוקדמים

שבהם השתמשו בשיטות קלאסיות של תרביות הוגבלו למספר קטן של חיידקים. אף על פי כן, מחקרים ראשוניים אלה מצאו רמות נמוכות יותר של זני קוליפורמים, לקטובצילוס (*Lactobacilli*) וביפידובקטריה (21-19) (*Bifidobacteria*), ומספרים גבוהים יותר של זני קלוסטרדיום (*Clostridium*) ואנטרובקטריוציאה (*Enterobacteriaceae*) בצואת מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש בהשוואה לביקורות (20). ההתקדמות החדשה בביולוגיה המולקולארית כגון "תגובת שרשרת של פולימראז" כמותית (quantitative PCR, qPCR), (21) טביעת אצבעות באמצעות אלקטרופורזה של ג'ל גרדיאנט הגורם לדנטורציה (22) (*Denaturing gradient gel electrophoresis*, DGGE), היברידיזציה פלורוסנטית באתר (23) (*Fluorescent in situ hybridization*, FISH) וטביעת אצבעות באמצעות פולימורפיזם של אורך מקטע הרסטריקציה הסופי (Terminal – Restriction Fragment Length Polymorphism, T-RFLP) (24) סייעו באפיון מפורט של המיקרוביוטה שמקורה במטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש.

קבוצת המחקר שלנו השתמשה לאחרונה בשלוש שיטות (תרבית קונבנציונלית, qPCR ו-T-RFLP) כדי לאפיין את הפלורה של המעי של מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש שהשלשול שולט בה (*Diarrhea predominant IBS*, IBS-D), וכדי להשוות אותה לפלורה של המעי של אנשים בריאים המשמשים כביקורת. בשימוש בתרבית קונבנציונלית מצאנו שהייתה עלייה משמעותית במספר החיידקים האוורירניים בדגימת הצואה שהתקבלה ממטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש שהשלשול שולט בה. יתרה מזאת, הדגמנו עלייה משמעותית בריכוז זני לקטובצילוס וביפידובקטריה באותה דגימה בשימוש ב-qPCR. זאת ועוד, הדגמנו הבדל ברור במבנה המיקרוביוטה של המעי בין מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש שהשלשול שולט בה לבין המיקרוביוטה של המעי של אנשים בריאים המשמשים כביקורת בשימוש ב-T-RFLP (24). ביחד, מחקרים אלה מדגימים הבדלים ברורים באיכות, בכמות וביציבות הזמנית של המיקרוביוטה של המעי אצל מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש בהשוואה לאנשים הבריאים המשמשים כביקורת. אף על פי כן, הנתונים בעניין זה עדיין מוגבלים ואינם עקביים. נחוצים מחקרים נוספים העושים שימוש בשיטות מולקולאריות חדשניות כדי לזהות אילו זני חיידקים גורמים להפרעה במעי של מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש.

מיהו ההשלכות הרפואיות? האם פרוביוטיקה היא אמצעי טיפולי יעיל?

מחקרים מוקדמים המיוחסים לשימוש הרפואי בחיידקים פרוביוטיים כטיפול בתסמונת המעי הרגיש, הראו תוצאות מעורבות והציגו מגבלות שיטתיות ניכרות (25). בכל אופן, ב-5 השנים האחרונות, בכמה מחקרים השתמשו בשיטות מבוססות שסקרו יותר נתונים מוצקים בנוגע לשימוש בחיידקים פרוביוטיים מסוימים לטיפול בתסמונת המעי הרגיש. במחקר שנעשה על תסמונת המעי הרגיש שהשלשול שולט בה, 25 מטופלים קיבלו באקראי VSL#3 (חיידקים פרוביוטיים בהרכב של 8 זנים של חיידקים) או אינבו, פעמיים ביום למשך 8 שבועות (26). לא היה הבדל משמעותי בין שתי הקבוצות ביחס להקלה הכללית של התסמינים, תפקוד המעי או מידות זמן המעבר הממוצעות של מערכת העיכול. אף על פי כן, בקבוצת החיידקים הפרוביוטיים הייתה הפחתה משמעותית בנפיחות בבטן לאחר הטיפול ($P=0.046$); בעוד שבקבוצת האינבו לא הייתה הפחתה ($P=0.54$). לאחר מחקר זה בוצע מחקר שני שהתמקד במטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש בעלי תסמינים של נפיחות (27). 48

במחקרים

אפידמיולוגיים תועדה

נוכחות של צמיחת

יתר של חיידקים במעי

הדק בחלק משמעותי

מהמטופלים הלוקים

בתסמונת המעי

הרגיש. הועלתה

האפשרות שעלייה

במספר החיידקים

במעי הדק עלולה

להוביל לעלייה

בתסיסה, ביצירת גזים

ובשינוי יכולת התנועה

של המעי. גורמים

אלה עלולים להיות

אחראיים, לפחות

באופן חלקי,

לשינוי הגבוהה

(80%-90%) של

התנפחות הבטן

והצטברות הגזים אצל

מטופלים הלוקים

בתסמונת המעי

הרגיש





התפקודיים, בעיקר להשמדת צמיחת היתר של חיידקים במעי הדק במטופלים אלה (11). בכמה מחקרים נוספים ראו את ההשפעות המועילות של האנטיביוטיקה על הפחתת התסמינים התפקודיים של מערכת העיכול, תוך התעלמות מנוכחות של תבחין מימן בנשימה שאינו תקין (34,33). ניסוי קליני שנערך לאחרונה חקר את ההשפעה של צריכת ריפקסימין (Rifaximin) 550 מ"ג פעמיים ביום למשך 14 ימים) על 338 מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש הנשלט על-ידי שלשול. במחקר זה נמצא שיש הקלה גדולה יותר בתסמינים הכלליים ובהתנפחות של תסמונת המעי הרגיש בקבוצת הטיפול (191 אנשים) לעומת קבוצת האינטר (197 אנשים) (35) בעיקר בתת-הקבוצות של מטופלים הלוקים בכאב בטן חלש עד מתון או בהתנפחות מהתחלה. באופן מעניין, ההשפעה החיובית שנצפתה בסוף השבוע השני לטיפול נשמרה גם בזמן המעקב שנערך לאחר 12 שבועות. בסך הכול, תוצאות מחקרים אלה תומכות בדעיון שתמרון הפלורה של המעי באמצעות חיידקים פרוביוטיים או אנטיביוטיקה עשוי להועיל בהפחתת התסמינים במטופלים מסוימים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש. הם גם מדגימים שהשינויים בחיידקי המעינים יכולים להשפיע על היבטים של הפיזיולוגיה של המעי (כגון, זמן מעבר של המעינים וייתכן שגם על התפקוד החיסוני של המעי) הרלוונטיים להפרעות התפקוד של מערכת העיכול.

לסיכום

נתונים אפידמיולוגיים סיפקו עדות עקיפה לכך ששינויים במיקרוביוטה של המעי, במיוחד אם הם קשורים למצבים רפואיים כגון צמיחת יתר של חיידקים במעי הדק ותסמונת המעי הרגיש שלאחר זיהום, יכולים להוביל ליצירה של תסמינים תפקודיים במערכת העיכול. בנוסף על כך, נתונים רפואיים סיפקו עדויות לכך שהמיקרוביוטה של המעי יכולה להשפיע על הפיזיולוגיה של המעי (ביחס ליכולת התנועה, לחישה ולתפקוד החיסוני). זאת ועוד, מחקר מעבדתי הדגים שהמיקרוביוטה של מערכת העיכול אצל מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש היא שונה מהמיקרוביוטה הנמצאת אצל בני אדם ובעלי חיים בעלי מעי בריא. בסך הכול נתונים אלה תומכים בהשערה ששינויים במיקרוביוטה של המעי עלולים להיות בעלי תפקיד חשוב בפתוגנזה של תסמונת המעי הרגיש וייתכן שגם בהפרעות תפקודיות אחרות של המעינים. אף על פי כן, בהתחשב במורכבות המיקרוביוטה וביחסים ההדדיים הקרובים עם סביבת תוך החלל של המעי ושל גורמים מתארחים שונים, הפירוש של הנתונים שנצברו ביחס לקשר האפשרי בין המיקרוביוטה של המעי, תפקוד המעי והתסמינים התפקודיים, צריך להיות מוצע בזהירות רבה. לדוגמה, קשה לקבוע אם השינויים הנצפים במיקרוביוטה של מערכת העיכול בין המטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש לבין האנשים הבריאים המשמשים כביקורת הם כתוצאה מהפרעה/ות או מהשפעה של תפקוד המעי או של סביבת חלל המעי שהשתנו בהפרעות אלה. זני החיידקים השונים הנמצאים בתוך המיקרוביוטה יכולים להגיב באופן שונה לשינויים בגורמים סביבתיים רבים/שונים. לשינויים קטנים בתנועה של המעי עלולה להיות השפעה עמוקה על הרכב המיקרוביוטה הנדבק לרקמה הרירית או הנמצא בחלל המעי, פשוט על-ידי הגברה או הפחתה של זמן המעבר של חיידקים שאינם דיירים של המעי ועל-ידי זמן החשיפה שיהיה למיקרוביוטה עם חומרים מזינים שנצרכו. לחילופין, שינויים בפרופורציות חמצון חוזר במעי יכולים להוביל לירידה בצפיפות האורגניזמים האוירניים וכתוצאה מכך לעלייה במספר האורגניזמים שאינם אוירניים במעי. כך, שינויים שנצפים במיקרוביוטה של המעי עשויים להיות שם כתוצאה משינויים בתפקוד מערכת העיכול ו/או

מטופלים קיבלו באקראי VSL#3 או אינבו במשך 8 שבועות. בניסוי זה, תערובת החיידקים הפרוביוטיים הפחיתה גזים במערכת העיכול באופן משמעותי במשך תקופת הטיפול בהשוואה לקבוצת האינטר ($P < 0.01$), אבל לא הקלה באופן משמעותי על הנפחות. מאחר שהמוצר שבו השתמשו בשני הניסויים האלה הכיל 8 סוגים שונים של חיידקים, לא ידוע איזה מזני החיידקים הפרוביוטיים שבו (או איזה שילוב של זנים) אחראיים להשפעות המוגבלות שנצפו במחקרים קטנים אלה.

לא מזמן ניהלו חוקרים מאירופה 2 מחקרי חיידקים פרוביוטיים גדולים יחסית במטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש; בשני המחקרים הוצגו השפעות חיוביות. במחקר הראשון, 77 מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש קיבלו באקראי שיק חלב עם Lactobacillus salivarius UCC4331 (10^{10} תאי חיידקים חיים), או Bifidobacterium infantis 35624 (10^{10} תאי חיידקים חיים) או אינבו (28). לאחר 8 שבועות, למטופלים בקבוצת ה-Bifidobacterium infantis הייתה הפחתה גדולה יותר ברוב הנתונים שנבחנו בנקודת הסיום של המחקר כולל: ניקוד המתייחס להרכב תסמינים וניקוד יחידני, לכאב/אי-נוחות בבטן, התנפחות וקושי בפעולת מעיים, בהשוואה לאלה המקבלים אינבו. לא נצפו תועלות משמעותיות עם Lactobacillus salivarius לעומת האינבו. מחקר חדש יותר העריך את Bifidobacterium infantis בניסוי רב מרכזי המבוקר על-ידי אינבו בהשתתפות 362 נשים הלוקות בתת-סוגים כלשהם של תסמונת המעי הרגיש. במחקר זה, 362 המטופלות קיבלו באקראי Bifidobacterium infantis 10^8 או אינבו במשך 4 שבועות (29). בסוף הטיפול התברר שמנה של 10^8 Bifidobacterium infantis הייתה יעילה יותר ($P < 0.05$) מאשר האינבו בהפחתת כאב הבטן, ניקוד המתייחס להרכב תסמינים וניקוד יחידני לנפחות, חוסר תפקוד המעינים, התרונות חלקית, התאמצות ומעבר גזים. ההשפעה הרפואית הכללית של Bifidobacterium infantis הייתה צנועה, אבל משמעותית סטטיסטית.

מחקר נוסף מהזמן האחרון חקר את ההשפעות המועילות של תוספת רב-זנית של חיידקים פרוביוטיים (Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus rhamnosus Lc705, Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii JS, Bifidobacterium animalis ssp. Lactis Bb12) שניתנה ל-86 מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש במסגרת מחקר אקראי המבוקר על-ידי אינבו. בתום תקופת התערבות של 5 חודשים, הייתה ירידה משמעותית בהרכב תסמיני תסמונת המעי הרגיש בנוכחות התוספת הרב-זנית של החיידקים הפרוביוטיים בהשוואה לאינבו ($P = 0.0083$). ההשפעות הבלטות ביותר היו על תסמיני ההתנפחות וכאב הבטן של תסמונת המעי הרגיש (30).

לאחרונה חקרנו את ההשפעה של החיידקים הפרוביוטיים Bifidobacterium Lactobacillus acidophilus NCFM (L-NCFM) ו-Lactis Bi-07 (B-LBi07) על מטופלים הלוקים בהפרעות בתפקוד המעי שאינן כוללת עצירות. סך הכל קיבלו 57 מטופלים באקראי L-NCFM ו-B-LBi07 (10^{11} יחידות יוצרות מושבות של חיידקים פרוביוטיים בסך הכול) או אינבו פעמיים ביום למשך 8 שבועות. מצאנו שתוספת חיידקים אלה לתפריט שיפיר באופן משמעותי את תסמיני הנפחות בהשוואה לאינבו ($p=0.03$) (44). במחקר אחר הדגמנו שצריכה יומית של יוגורט המכיל את החיידקים הפרוביוטיים Bifidobacterium animalis ssp. lactis Bb12 ואת האינולין (Inulin) הפרה-ביוטי מובילה לעלייה משמעותית בזמן מעבר המעי הגס בהשוואה לאינבו ($p=0.016$) (32).

במחקרים אחדים חקרו את השימוש באנטיביוטיקה במטופלים הלוקים בהפרעות תפקודיות של המעינים, והדגימו כמה יתרונות רפואיים בהקלה על תסמיני המעינים התפקודיים בעיקר על תסמיני ההתנפחות והגזים. מחקרים קודמים התמקדו בשימוש באנטיביוטיקה ביחס לצמיחת יתר של חיידקים במעי הדק (שאובחנה באמצעות תבחין מימן בנשימה) אצל מטופלים הלוקים בתסמונת המעי הרגיש, שתרם לשיפור הנצפה בתסמינים

מחקרים מדגימים

הבדלים ברורים

באיכות, בכמות

ובציבות הזמנית של

המיקרוביוטה של

המעי אצל מטופלים

הלוקים בתסמונת

המעי הרגיש

בהשוואה לאנשים

הבריאים המשמשים

כביקורת. אף על פי

כן, הנתונים בעניין זה

עדיין מוגבלים ואינם

עקביים



References:

- Longstreth GF, Thompson WG, et al. Functional bowel disorders. In Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al (eds): Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders, 3rd ed. McLean, VA, Degnon Associates, 2006;9:487-555.
- Azpiroz F, Bouin M, et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(1 Suppl):62-88.
- Ringel Y, Drossman DA. Irritable Bowel Syndrome. In Netter's textbook of Internal Medicine, 2nd edition, Runge MS and Greganti MA editors, Saunders Elsevier. 2008;59:419-25.
- Rodríguez AL, Ruigomez A. Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ.* 1999;318:565-6.
- Spiller RC. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2003;124:1662-71.
- Whitman et al., 1998 W.B. Whitman, D.C. Coleman and W.J. Wiebe, Prokaryotes: the unseen majority, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998), pp. 6578-83.
- Othman M, Agüero R, Lin HC. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(1):11-6.
- Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004;292:852-8.
- Lee HR, Pimentel M. Bacteria and irritable bowel syndrome: the evidence for small intestinal bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006;8:305-11.
- Ringel Y, Williams RE, et al. The Prevalence, Characteristics and Impact of Bloating Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:68-72.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412-19.
- McCallum R, Schultz C, Sostarich S. Evaluating the role of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in diarrhea predominant IBS (IBS-D) patients utilizing the glucose breath test. *Gastroenterology* 2005;128:T1118.
- Caenepeel P, Janssens J, et al. Interdigestive myoelectric complex in germ-free rats. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1180-4.
- Barbara G, Vallance BA, Collins SM. Persistent intestinal neuromuscular dysfunction after acute nematode infection in mice. *Gastroenterology.* 1997;113:1224-32.
- Bercik P, Wang L, et al. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology.* 2004;127:179-87.
- Peterson DA, Frank DN, et al. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe.* 2008;3:417-27.
- Bibiloni R, Mangold M, et al. The bacteriology of biopsies differs between newly diagnosed, untreated, Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *J Med Microbiol.* 2006;55:1141-9.
- Balsari A, Ceccarelli A, et al. The fecal microbial population in irritable bowel syndrome. *Microbiologica.* 1982;5:185-94.
- Si JM, Yu YC, et al. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol.* 2004;10:1802-5.
- Bradley HK, Wyatt GM, et al. Instability in the faecal flora of a patient suffering from food-related irritable bowel syndrome. *J Med Microbiol.* 1987;23:29-32.
- Malinen E, Rinttilä T, et al. Analysis of the fecal microbiota of

של הסביבה שבתוך חלל המעי.

אף על פי כן, הנתונים האפידמיולוגיים על הקשר שבין האירועים המשנים את המיקרוביוטה של המעי, והתפתחות התסמינים התפקודיים של מערכת העיכול והדיווחים המרגשים על ערוביה בחיידקי המעי במטופלים הלוקים בהפרעות תפקודיות במערכת העיכול, הובילו לפיתוח גישות חדשות לטיפול בהפרעות אלה באמצעות תמרן הפלורה של המעי בשימוש באנטיביוטיקה או בחיידקים פרוביוטיים. למרות שהנתונים על השימוש באנטיביוטיקה או בחיידקים פרוביוטיים בטיפול בהפרעות תפקודיות של המעיים אינם סופיים עדיין, התוצאות החיוביות בכמה ממחקרים אלה מעודדות ומדגישות את הצורך למחקר נוסף בתחום זה. התקווה היא שדבר זה יוביל להבנה טובה יותר של ההפרעה ולפיתוח דרכי טיפול חדשות ויעילות.

- irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:373-82.
- Carroll I, Xiang JS, et al. Microbiological Characterization of Stool Samples from Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome (D-IBS). *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A681.
 - Kassinen A, Krogius-Kurikka L, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology.* 2007;133:24-33.
 - Kim HJ, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:895-904.
 - Kim HJ, Vazquez Roque MI, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:687-96.
 - O'Mahoney L, McCarthy J, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541-51.
 - Whorwell PJ, Altringer L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1581-90.
 - Ringel Y, Palsson OS, et al. Probiotic bacteria Lactobacillus Acidophilus Ncfm and Bifidobacterium Lactis Bi07 improve symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders (FBD). *Gastroenterology* 2008;134;Suppl 1:A549.
 - Kajander K, Myllyluoma E, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:48-57.
 - Ringel-Kulka T, Palsson OS, et al. Yogurt Containing the Probiotic Bacteria Bifidobacterium Lactis Bb12 and Prebiotic Inulin Significantly Improves Colonic Transit Time in Subjects with Functional Bowel Symptoms. *Am J Gastroenterol* 2008.!!!!!!
 - Sharara AI, Aoun E, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:326-33.
 - Pimentel M, Chatterjee S, et al. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1297-1301.
 - Lembo A, Zakko S, et al. Rifaximin for the Treatment of Diarrhea-Associated Irritable Bowel Syndrome: Short Term Treatment Leading to Long Term Sustained Response *Gastroenterology* 2008;134(4)Suppl 1:A545.
 - Ringel Y, Zakko S, et al. Predictors of Clinical Response from a Phase 2 Multi-Center Efficacy Trial using Rifaximin, a Gut-Selective, Nonabsorbed Antibiotic for the Treatment of Diarrhea-Associated Irritable Bowel Syndrome *Gastroenterology* 2008;134 Suppl 1:A550.



פורומים מקצועיים – מכון תנובה למחקר

פורום מקצועי נערך ע"י מכון תנובה למחקר בנושא הפרעות אכילה בו עסק גיליון מס' 26 של המגזין.

התקיימו 4 הרצאות והוצג תיאור מקרה לניתוח ע"י המרצים:

- **אנורקסיה נרבוזה-מנבאים לתוצאות: ד"ר מיכל יעקובוביץ'-גוון**
- **המשפחה והתמודדות מיטיבה עם הפרעות אכילה: פרופ' מוריה גולן-שחף**
- **תפקיד הדיאטנית בטיפול בהפרעות אכילה בקהילה, במסגרת צוות רב מקצועי: סיגל ארוך**
- **טיפול קוגניטיבי התנהגותי באכילה כפייתית ובולמיה נרבוזה: ד"ר דניאל שטיין**

אנורקסיה נרבוזה-מנבאים לתוצאות

ד"ר מיכל יעקובוביץ'-גוון, האוניברסיטה העברית, ירושלים והמכון לאנדוקריןולוגיה וסוכרת, המרכז הרפואי שניידר

מחקרים רבים בתחום הפרעות האכילה ניסו למצוא משתנים מנבאים להחלמה או אי החלמה. קיימת שונות רבה בתוצאות המחקרים השונים הנובעת, בין השאר, מהשונות הגדולה בהגדרות ההחלמה.

מנבאים מובהקים לאי החלמה מאנורקסיה נרבוזה אשר התקבלו מהמודלים השונים, כוללים את המשתנים הבאים:

1. משתנים קליניים: BMI (Body Mass Index) נמוך יותר בזמן האשפוז הראשון, עלייה קטנה יותר במשקל במהלך האשפוז הראשון, אנורקסיה נרבוזה מסוג Binge eating/purging, דחף לפעילות גופנית כפייתית בזמן השחרור מהאשפוז הראשון וחומרה גבוהה יותר של סימפטומים פסיכולוגיים.
 2. משתנים סב-קליניים: היסטוריה של יחסים חברתיים בעייתיים, היסטוריה של צמחונות, חרדה תכונתית וניצול מיני בעבר.
 3. משתנים הקשורים בטיפול באנורקסיה נרבוזה: זמן מחלה ארוך יותר לפני האשפוז הראשון, דחיית הטיפול או נשירה מוקדמת מהטיפול, מספר גבוה יותר של אשפוזים ומשך זמן ארוך יותר של טיפול אמבולטורי באנורקסיה נרבוזה לאחר האשפוז הראשון.
- מסקירה של המחקרים אשר יצרו מודלים לניבוי תוצאות אנורקסיה נרבוזה ניתן ללמוד על המורכבות הרבה של המחלה, ומכאן, המורכבות הרבה ביצירת מודלים לניבוי המהלך של הפרעת אכילה זו. יצירת מודל בעל יכולת ניבוי גבוהה יכולה להיות בעלת ערך רב בייעול אסטרטגיות הטיפול.

המשפחה והתמודדות מיטיבה עם הפרעות אכילה

פרופ' מוריה גולן – "שחף" טיפול כוללני בהפרעות אכילה בקהילה; המכללה האקדמית תל חי והאוניברסיטה העברית בירושלים

הפרעות אכילה מציבות דרישות אדירות מיכולות ההתמודדות על משפחות. לרב ההורים הם מקור התמיכה העיקרי של הילד אבל לעתים קרובות הם לכודים בדפוסים לא יעילים של התנהגות שמזינה את הפרעת האכילה. ידוע היום שהצלחת הטיפול תלויה מאוד באופני התגובה של ההורים לילד החולה ואל המחלה. לעתים קרובות נחוץ לשנות את דפוס התגובה.

בהרצאה הוצגו הצרכים של החולה בהפרעת אכילה מהמשפחה, הצרכים של משפחה שיש בה חולה בהפרעת אכילה, הצורך בהתערבות מיטיבה ורתימת ההורים אליה כמו גם התגברות על התנגדויות/קשיים במרחב המשפחתי.

תפקיד הדיאטנית בטיפול בהפרעות אכילה בקהילה,

במסגרת צוות רב מקצועי

סיגל ארוך, דיאטנית קלינית, "שחף", טיפול כוללני בהפרעות אכילה

עבודת הדיאטנית כחלק מצוות רב מקצועי המטפל בהפרעות אכילה נעשית במקביל עם: מטופלות, אנשי הצוות: א. צוות מקצועי (פסיכולוגים, מטפלים משפחתיים, מטפלים בשילוב אומנויות, פסיכודרמה ודרמה וסיפור) ב. חונכים, משפחות המטופלות והדרכה (דיאטניות). מטרות הטיפול התזונתי הן שיקום ושמירה על מצב תזונתי תקין, מיגור סימפטומים, שיקום התנהגות האכילה הקניינית ידע וחינוך תזונתי, שינוי חשיבה ועמדות בנוגע לאכילה ומזון, זיהוי צרכים וביטויים שלא באמצעות מזון, הפנמת תחושת יכולת התמודדות ובחירה והתמודדות עם מעידה, רגרסיה ונשירה.

הטיפול התזונתי מתחלק לשלבים וכולל: ברית טיפולית, הערכה תזונתית,

מיפוי הבעיה, קביעת טווח משקל רצוי, התאמת תוכנית טיפול תזונתית, צימצום הערכת היתר של משקל ומראה חיצוני ושיפור הדימוי גופני. כל אלה מושגים באמצעות אכילה משותפת, שימוש בגישה הנרטיבית ושימוש ב-CBT - גישה התנהגותית-קוגניטיבית Cognitive-Behavioral Therapy. תפקיד הדיאטנית במסגרת עבודה בצוות רב מקצועי הוא לבחון האם במקרים בהם מתרחש שיפור באורח חיי החולה ושיפור בתיפקודים השונים, קיים גם שיפור מקביל בסימפטומים התזונתיים/גופניים. במידה ואין הלימה יש חשיבות רבה ביותר לא לותר על שיפור גם בנושאים אלו, מכיון שלא שיפור מצב תזונתי והרגלי אכילה עולה הסיכוי לרגרסיה. בהתאם ליעדים אשר נקבעו באופן משותף בין הדיאטנית למטופלת מודרכים החונכים אשר אמורים לאכול יחד עם המטופלת. הדרכת החונכים כוללת: הקניית ידע, התווית סדרי עדיפויות בטיפול, הקניית מיומנויות בהתמודדות עם מצבים מקשים בזמן אכילה משותפת ומפגשי מעקב עם מטופלות שסיימו טיפול.

המטרה בהדרכת בני המשפחה היא הרחבת הקואליציה כנגד הפרעת האכילה. נוכחות הפרעת אכילה אצל פרט במשפחה לרוב משפיעה על כל בני הבית. שיתוף של ההורים בתהליך, התייעצות איתם, במידת הצורך, ובניית עבודת צוות איתם מאד מקדמת את המאבק, בודאי בנושאים צעירות החיות בבית. ההורים מקבלים ידע בנושא הפרעות אכילה, המלצות בנוגע להרגלי האכילה בבית, הנחיות לגבי התמודדות במצבים מקשים וכו'. הדרכת בני המשפחה מתקיימת בשני מישורים - קבוצות להדרכת הורים ו/או הדרכה פרטנית.

טיפול קוגניטיבי התנהגותי בהפרעה של אכילת יתר (BED)

ובולמיה נרבוזה (BN)

פרופ' דניאל שטיין-מנהל המחלקה הפסיכוסומטית לילדים ובני נוער, ביה"ח לילדים ע"ש אדמונד וליי ספרא, המרכז הרפואי שיבא,

תה"ש, יו"ר הסקציה לפסיכיאטריה של הילד והמתבגר, החוג

לפסיכיאטריה, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת ת"א

ה-CBT הקלאסי עבור BN ו-BED מורכב משלושה שלבים התלויים זה בזה. השלב הראשון, שהוא פסיכו-חינוכי התנהגותי במהותו, שואף לניטור שיטתי (יומן אכילה) של האכילה ושל העיסוק סביב אוכל ומשקל, על מנת לגרום לתופעות אלו להיות פחות אוטומטיות, להגדיר את ההתנהגויות הבעייתיות ואת הקוגניציות הנלוות אליהן, ולהביא לשיפור בשליטה על הבולמוסים, ההקאות, והשימוש במשלשלים שבמקורם נועדו למנוע עלייה במשקל כתוצאה מהבולמוסים. הצורך בהפסקה של דיאטה ומעבר לאכילה תקינה הינו היבט חשוב בשלב זה. השלב השני, הקוגניטיבי, מתמקד בזיהוי ושינוי של העיוותים הקוגניטיביים הקשורים למשקל ולהופעה החיצונית, וכתוצאה מכך אמור להביא לשיפור בהערכה העצמית הירודה, שנחשבת כאחד המניעים העיקריים להופעה של הפרעות אכילה בחולות עם פגיעות (Vulnerability) קודמת משמעותית. השלב השלישי שואף לגיבוש השינויים שהושגו בטיפול ולמניעת חזרה של המחלה.

ה-CBT קלאסי לטיפול ב-BN וב-BED הינו טיפול קצר-מועד ממוקד (בין 16 ל-24 פגישות), היות ושינויים משמעותיים יכולים להתרחש גם לאחר סיום הטיפול. גרסאות מותאמות ארוכות יותר קיימות עבור מקרים חמורים יותר, או כאשר הפרעת האכילה מלווה בהפרעת אישיות (במיוחד הפרעת אישיות גבולית). קיימת גרסה מותאמת הנמשכת כשנה לטיפול בהשמנת-יתר, שנמצאה יעילה לשמירה על הירידה במשקל, לפחות בטווח הקצר.



תיאור מקרה

דליה אידיסיס, דיאטנית קלינית וספורט,
מרכז לרפואת ספורט, ב"ח מאיר

הגר, בת 16, הגיעה למעקב תזונתי לפני כשנה במשקל 73 ק"ג, מעל אחוזון 97 ב-BMI, נמצאת במעקב רפואי עקב כאבי ראש בלתי מוסברים.
לאחר תקופה של הצלחה בירידה במשקל (65 ק"ג) חל מהפך בלתי מוסבר, והגר החלה שוב לעלות במשקל (70 ק"ג).
התירוצן לכך היה ירידה בפעילות הגופנית בגלל תחלואים שונים. הגר ואמה התרוצצו בבתי חולים, אך עד היום כל הבדיקות נמצאו תקינות.
כמו כן הגר טענה שאמה אופה עוגות, ממלאת את הבית בפיתויים שקשה לה לעמוד בפניהם, ומציבה לה מכשולים בכוונה.
כשהפגישה הייתה בנוכחות אמה של הגר היה עימות בין השתיים. האם הטיחה בהגר שהיא לא מוכנה ללכת ברגל לבד, שהיא מנשנשת בין הארוחות ולא מוכנה לאכול ירקות.
בפגישות עם האם היא טענה שהיא מוכנה להתגייס לתהליך הטיפול, אך הביעה ייאוש מההתרוצצות, מהעיסוק בהשמנה, מההסעות לפעילות הגופנית ומורת רוח מכך שהגר לא משתפת אותה בתהליך.
בפגישה משותפת עם ההורים והגר, היו ויכוחים והאשמות ולא ניתן היה להגיע לשיחה עניינית. האם טענה שחורף כל מאמציה, הגר מעדיפה אוכל קנוי, וגם הטיחה באם שהאוכל שהיא מבשלת לא לטעמה.
האבא ספר שלא בפני האם, שאשתו קשה עם הגר והיחסים בבית מאוד מתוחים.
שאלות לפסיכולוג:
אין מתמודדים עם העימותים האופייניים לגיל ההתבגרות בין הגר להוריה במקום שכ"כ ברור שיש צורך בשיתוף פעולה ובתמיכה?
אין ניתן לעזור להגר להתמודד עם ההאשמות של אמא?
מה ניתן ליעץ להוריה של הגר?

**אורן להק, פסיכולוג רפואי מתמחה בטיפול בילדים ונוער
הנמצאים בעודף משקל. המרכז לבריאות וספורט לילדים
ונוער בית החולים 'מאיר', כפר-סבא**

כפסיכולוגים וכאנשי בריאות, עלינו להיזהר מלייחס במהירות רבה מדי הסברים פסיכולוגיים ופסיכוסומאטיים לילדים ונוער, הסובלים מכאבים בלתי מוסברים כגון כאבי ראש וכן מעודף משקל. כפי שידוע לעוסקים בתחום התזונה, עודף משקל עלול לנבוע מגורמים שונים, כאשר רק אצל חלקם זהו ביטוי פסיכוסומאטי לקונפליקטים ומתחים פסיכולוגיים תוך או בין אישיים. עודף משקל יכול להיגרם וכן לגרום לבעיות רגשיות, ולכן לא פשוט לקבוע מהי הביצה ומהי התרנגולת. מומלץ שהתזונאית הפוגשת נערה בגילה של הגר תאסוף מידע כללי בנוגע לחייה של הנערה בין אם בהקשרים חברתיים, לימודיים, משפחתיים וכיו"ב. כאשר הרושם הינו שהנערה מתקשה להתמודד עם האתגרים העומדים מולה, קיים סיכוי רב יותר שיופיעו סימפטומים סומטיים כמו השמנה וכאבי ראש. במקרים אלו, אפשרי שהגוף 'מדבר' ומבטא את הקושי, כאשר לא קיים בנמצא פתרון טוב יותר באמצעים העומדים לרשותה.

ניתן לעזור למתבגרת על ידי מציאת דרך לשיתוף פעולה טוב יותר בינה לבין הוריה. הרבה פעמים אנו שומעים את המשפט: "אמא לא מבינה אותי", "היא לא יודעת מה אני עוברת" וכיו"ב. ניתן להציע דרכים פרקטיות למתבגרת למצוא שפה משותפת עם הוריה, וכן דרכים לעזור להורים להבין את העובר עליה ואת האופן בו היא מעוניינת שיעזרו לה בתהליך הירידה במשקל. למשל, זכורה לי נערה מתבגרת אשר שוב ושוב ציינה את מורת רוחה מכך שאמה שואלת אותה אם עלתה או ירדה במשקל וכשהיא שיתפה אותה שעלתה או שלא הצליחה לרדת באותו השבוע, הייתה אמה 'ממליצה' לה להשתדל יותר בשבוע הבא. כששאלתי את הנערה מה התגובה שהייתה רוצה לקבל מהוריה ענתה: "עידוד ותמיכה. שלא ישאלו אותי אם עליתי או ירדתי במשקל (חקירה), שלא יגידו לי להתאמץ יותר (שפיטה)". בסדר, אמרתי. ומה כן היית רוצה שיגידו או שיעשו עבורך בתהליך? היא חשבה כדקה וענתה: "שיקשיבו, שיגידו שהם מבינים שקשה לי (הכלה), שהם מעריכים את

המאמץ שאני עושה (עידוד) ושידאגו שיהיה לי בבית אוכל מתאים (עזרה טכנית)". לאחר מכן, הצעתי לנערה לכתוב מכתב להוריה, ובו היא תבקש מהם מה הייתה רוצה שלא יעשו ואיך כן תשמח שיפעלו למענה. הנערה הסכימה לכתוב, אך ביקשה שאני אעביר את המכתב להורים. כמי שסבור שעל המתבגרת לקחת אחריות על רצונותיה ובקשותיה מהוריה, הצעתי שתשים בול על המעטפה ותשלח להוריה בדואר רגיל. לאחר תהליך של דיון החליטה הנערה שתשאיר את המכתב והמעטפה על השולחן בסלון.

כלומר, הדיאטנית יכולה לעזור לנערה להבין מה בדיוק מפריע לה ומה יכול לעזור לה, ואחר כך תעזור לה לבחור כיצד להעביר את הדברים להוריה. יש לוודא כי שני המרכיבים יופיעו בבקשה - מה מפריע ומה יתרום לה. יש בכך מעבר מ'מיקטורים', תלונות ואי הבנה לניסיון מעשי להבהרת ההבנה של המתבגרת את צרכיה מחד, ואת האופן בו תוכל להיעזר בהוריה מאידך.

יחד עם זאת יש לזכור שעל אף שגיל ההתבגרות עשוי להיות סוער ומורכב עבור המתבגר/ת, הוא אינו פחות טעון ומאתגר עבור ההורים. מומלץ להזמין את הוריה של הגר לשיחה אישית ללא הגר, אך בהסכמתה. בשיחה, אפשר להציג בפני ההורים את העובדה שהגר מצויה בקונפליקט בין תלות פיסית בהם, כמי שמממנים את הוצאותיה השוטפות מצד אחד, לבין הרצון שלה לעצמאות ולנפרדות מההורים וצורך בהתקרבות לקבוצת השווים מנגד.

היפרדות רגשית מההורים והעברת כובד המשקל לחברים הוא תהליך התפתחותי חשוב בגיל זה, וההורים עשויים למצוא נחמה ורוגע בידיעה כי נורמטיבי שהגר תרצה לבלות פחות בחברתם (לאכול את האוכל שאמא בישלה, ללכת לאירועים משפחתיים וכיו"ב), ותקדיש את מירב זמנה לבילוי עם בני גילה. ההורים צריכים לאפשר את הצורך של הגר בעצמאות במסגרת גבולות סבירים (למשל חוקים כמו חזרה מבילוי בשעה מוסכמת, עמידה בחובות של תלמידה וכו').

חשוב להדגיש שיש להם כהורים תפקיד חשוב בתהליך שעוברת בתם. היא זקוקה לעזרתם, לאהבתם ולדעת שהם שם בשבילה, אך תפקידם אינו לשפוט אותה, לחקור אותה ובוודאי שלא לקבל החלטות במקומה.

קוראי המגזין מוזמנים להמשיך לשלוח תיאורי מקרה הדורשים חוות דעת פסיכולוגית. ניתן לשלוח גם בפקס: 08-9444266



כנסים בתזונה ורפואה 2009

תאריך	שם הכנס	מיקום	כתובת אינטרנט
24-25.9.09	Mayo Clinic Nutrition in Health and Disease	אריזונה, ארה"ב	cme-jax@mayo.edu cme@mayo.edu mcs.cme@mayo.edu
4-9.10.09	19 th International Congress of Nutrition: Nutrition Security for All	בנגקוק, תיאלנד	http://www.icn2009.com/
11-24.10.09	9 th International Graduate Course on Production and Use of Food Composition Data in Nutrition. Wageningen, The Netherlands	וגנינגן, הולנד	http://www.vlaggraduateschool.nl/courses/food-comp.pdf
17-20.10.09	American Dietetic Association's Food & Nutrition Conference & Expo	דנוור, ארה"ב	http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/7539_ENU_HTML.htm
23.10.09	Food Allergy: a global perspective	הרטפורדשיר, אנגליה	http://www.regonline.co.uk/builder/site/Default.aspx?eventid=134931
5-6.11.09	The 2009 AICR Research Conference on Food, Nutrition, Physical Activity & Cancer	ושינגטון, ארה"ב	http://www.aicr.org/site/PageServer?pagename=res_rc_home
5-7.11.09	7 th Annual World Congress on Insulin Resistance	קליפורניה, ארה"ב	http://insulinresistance.us/
6-7.11.09	The Unbalanced Nutrition's Impact on Health	סיניה, רומניה	http://www.fpas.ro/symposium.html
12-14.11.09	1 st Congress of Fatty Liver and Metabolic Syndrome	בודפשט, הונגריה	http://akcongress.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1&Itemid=11
20-21.11.09	Asia Pacific Conference on Metabolic Syndrome 2009	מלבורן, אוסטרליה	http://www.apcms.net/home.asp
21.11.09	10 th Annual Diabetes Symposium	פנסילוניה, ארה"ב	ContinuingEd@hmc.psu.edu
1-6.12.09	International Society for Zinc Biology 2009 Meeting	ירושלים, ישראל	http://www.iszb.org/ISZB%202009%20Meeting%20Const.htm

