

עומס נגיפי, חיסון פסיבי וחסיון אקטיבי כתבו : ד"ר איתן קריין וד"ר דורית שוויקי

(* מבוסס על פוסט יומי ברשת הפייסבוק)

מי שנחשף לרשתות החברתיות הבחין בפנייה ממד"א, שזכתה לשיתופים לא מעטים, שנועדה לאתר חולים שהחלימו לשם תרומת פלסמה להפקת נוגדנים.

על כן, נרצה לדון כאן בשאלה מהו אותו חיסון פסיבי, מה מצב פיתוח החיסון לקורונה, מהם סוגי החיסון הקיימים ומה צפוי לנו בהיבט זה בעתיד הקרוב. אך לפני כן – מעט מידע על מערכת החיסון וחסיונים.

על מערכת החיסון וחסיונים

מערכת החיסון שלנו פועלת בשתי זרועות תגובה – ייצור נוגדנים על ידי תאי B, ותגובה תאית בעזרת תאי T. הנוגדנים, הם חלבונים עם מבנה ייחודי, המזהים באופן בררני מולקולות שחדרו לגוף ושאינן שייכים לו, כגון רעלנים שחיידיקים משחררים או חלבונים המצויים על המעטפת של וירוסים או חיידיקים (הקרויים פתוגנים, מחוללי מחלה). הנוגדנים נצמדים לרעלנים או לפתוגנים ומעודדים בדרך זו את זיהויים על ידי רכיבים נוספים של מערכת החיסון ואת השמדת הפולש. כאשר וירוסים או חיידיקים הצליחו לחדור לתוך תאי הגוף שלנו, יופיעו על גבי המעטפת של תאים שעברו הדבקה גם חלבונים של הפתוגן. הדבר מאפשר לזרוע השנייה של מערכת החיסון, תאי ה-T- לזהות את תאי הגוף שעברו הדבקה ולהגיב נגדם.

בנוסף, מגיבה מערכת החיסון בשני אופנים שונים לאורך הזמן. בפעם הראשונה שבה היא פוגשת פתוגן, התגובה הראשונית שלה היא להגיב בעוצמה בינונית ולייצר תאי זיכרון. בזכות תאי הזיכרון, הנשארים בגוף במשך כל ימי חיינו, אנו נשארים מחוסנים נגד המחלה הספציפית. התגובה השנייה מתחוללת כאשר אנו נחשפים למחולל המחלה פעם נוספת, בין אם לאחר חודש, שנה או שלושה עשורים. התגובה זאת חזקה פי כמה בעוצמתה והיא מסייעת לגוף לחסל את הפתוגן, לעיתים קרובות מבלי שנרגיש כלל שנחשפנו אליו.

חסיון סביל וחסיון פעיל

לתרכיב חיסון המוזרק לדם ומכיל מנת נוגדנים אנו קוראים חיסון סביל. הנוגדנים נלקחים מגורם זר. לעתים זה אדם שגופו ייצר את הנוגדנים, כדוגמת מחלימי הקורונה, ולעתים זה בעל חיים שהגיב לנוכחות רעלן, דוגמת הנסיון נגד ארס נחש צפע. הנוגדנים האלה מסתובבים בזרם הדם, נצמדים לנגיף או למולקולות הרעלן ופועלים כנגדן. רופאים משתמשים בחיסון סביל, כאשר הם חוששים ממצב שבו אפילו כמות זעירה של רעלן או פתוגן עלולה לגרום לנזק בלתי הפיך (כדוגמת מחלת הטטנוס הנגרמת על ידי רעלן שמייצר החיידק *Clostridium tetani* שנבגיו מצוים באדמה, הכשת נחש ארסי, או כאשר קיים חשש להדבקה בכלבת).

מהו חיסון פעיל? בעוד שבחיסון סביל אנו מזריקים לאדם נוגדנים שנוצרו בגוף אחר, חיסון פעיל נועד להפעיל את מערכת החיסון של האדם עצמו. כיצד מייצרים אפוא תגובה ראשונית של מערכת החיסון מבלי להסתכל במחלה עצמה? לשם כך אנו יכולים להחדיר לגוף אחד מבין שלושה: מחולל מחלה מומת, או מחולל מחלה מוחלש (כזה שאנו בטוחים שלא יסכן את האדם המטופל), או חלבוני מעטפת יחידים של הנגיף או החיידק. המשותף לכולם הוא שבדרך זו נייצר תגובה חיסונית ותאי זיכרון בגוף מבלי לסכן את האדם בחשיפה לגורם המחלה באופן ספונטני (הדבקה במחלה עצמה). ההבדל בין השלושה הוא בסוג התגובה החיסונית שאנו מייצרים. תגובה חיסונית מיטבית כוללת הן את הזרוע של תאי B המייצרים

נוגדנים, והן את הזרוע של תאי T המזהים תאי גוף שעברו הדבקה. שתי הזרועות ייצרו לאחר החשיפה תאי זיכרון ואילו יסתובבו בדם ויגנו על המחוסן למשך ימי חייו. תגובה כזו נוכל להשיג אם נזריק לאדם חיסון פעיל מוחלש. הפתוגן המוחלש יכול להדביק את תאי היעד באופן טבעי אבל ההדבקה לא תהיה יעילה ולא תחולל מחלה פעילה (למעט, לעיתים, תסמינים קלים כמו חום). אם לא בטוחים שההחלשה של הפתוגן בטוחה דיה ואינה מסכנת את המחוסן, מסתפקים בהזרקה פתוגן מת או אף חלק מחלבוני המעטפת של הפתוגן. במצב זה תופעל רק הזרוע של תאי B והזיכרון החיסוני שיושג יהיה רק של ייצור נוגדנים.

כיצד השימוש בסרום מעניק חסינות?

מטרת השימוש בסרום של מחלימים (נוזל הדם ללא תאי הדם האדומים) היא לחקות למעשה את מה שקורה בגוף באופן טבעי ולספק אמצעי שיפעל באופן ישיר נגד הווירוסים המצויים בגופם של חולים קשים. הדבר יקטין את רמת הווירוסים הפעילים בדמם, מה שיוליך, לתקוותנו, לשיכוך התסמינים ויקטין את הצורך בטיפול נמרץ ובחיבור למכונות הנשמה.

הידע על יעילות אפשרית של מתן פלסמת מחלימים לחולים הוא בין יותר ממאה שנים. כבר בזמן מגיפת השפעת הספרדית ב-1918 נעשו ניסיון לטיפול ביותר מ-1700 חולים קשים באמצעות העברת פלסמה מגופם של אנשים שהחלימו מהמחלה. ניסויים קליניים ראשוניים נעשו בהונג קונג בזמן התפרצות נגיף אחר ממשפחת הקורונה, ה-SARS-ב-80 אנשים (עם תוצאות חיוביות לגבי משך האשפוז). ניסיונות נוספים נעשו בעת התפרצות נגיף האבולה בקונגו ב-1995 (ניסוי שלקה בכשלים מתודיים), ואף השנה, בעת התפרצות נגיף הקורונה בסין, שם דווחו תוצאות מעודדות. מנהל המזון והתרופות האמריקני, FDA, צפוי לאשר בתחילת השבוע הבא את השימוש בסרום של מחלימי קורונה לשם טיפול בחולים קשים בשלב הראשון, וכאמצעי להגנת הצוותים הרפואיים בהמשך הדרך. יתרונותיה של שיטה זו כפולים: היא אינה מחייבת פיתוח טכנולוגי כלשהו מפני שהיא מסתמכת רק על שימוש בדם של אנשים שהחלימו, כל עוד יש בדמם כמות גדולה מאוד של נוגדנים. מחלימים זמינים בכל מדינה שבה התפשטה מגיפת הקורונה, ולכן השיטה זמינה למעשה בכל מדינה, בלי קשר לרמת הרפואה בה. אפשר להשתמש בשיטה באופן מיידי בחולים קשים שלגביהם אין מה להפסיד, אבל שימוש נרחב יותר יחייב מחקר על אודות יעילות הטיפול ובטיחותו, בעיקר לאור עדויות מסין שכאשר הטיפול ניתן לחולים קשים מאד, רמת הווירוס בדמם אמנם ירדה אבל הנזק למערכות הגוף כבר נעשה, ועל כן בכללותו הטיפול לא הועיל.

המטרה בעתיד הרחוק יותר היא לייצר חיסון פעיל נגד נגיף הקורונה. מולקולת היעד שבה מתמקדות רבות ממעבדות המחקר הוא החלבון, Spike חלבון מעטפת של הנגיף, דרכו נקשר הנגיף לקולטנים טבעיים בתאי אדם הקרויים ACE2 ובאמצעותם הוא נכנס לתאים.

מהם האתגרים שעומדים אם כן בפני המפתחים של חיסון נגד הקורונה? אף על פי שהזמן דוחק, חשוב להקפיד על הבטיחות במלוא הרצינות תוך הקדשת זמן מתאים לבירור הסכנות. כפי שכבר הזכרנו לפני כשבוע, הצפי להשלמת פיתוח חיסון הוא נובמבר 2021. מנקודת המבט שלנו עכשיו, זה נראה כמו זמן ארוך מאוד, אבל במונחים של תעשיית החיסונים מדובר בפרק זמן קצר באופן ניכר בהשוואה לכל חיסון אחר שפותח עד היום. קיצור הזמן אינו בא על חשבון הקפדה על שלבי המחקר ובדיקות בטיחות, ובעיקר מושג על ידי ביצוע שלבי מחקר במקביל (לדוגמה, ביצוע מחקר בבעלי חיים במקביל להתחלת הבדיקה הראשונית של החיסון על מתנדבים).

אחת השאלות הבוערות בנושא היא האם מי שחלה והחלים מחוסן מפני הדבקה חוזרת, והאם תרכיב החיסון שיפותח יבטיח חסינות כזאת. העדויות המחקריות שהצטברו עד כה מורות על כך שהדבקה בנגיף הקורונה גורמת לחסינות יציבה. קופים שהודבקו בנגיף ופיתחו נוגדנים נחשפו לנגיפי קורונה כמה שבועות לאחר המחלה הראשונה אך לא נדבקו. עדויות לגבי אנשים שהודבקו מחדש צצות ועולות מדי פעם, ואולם מרבית הרופאים המטפלים במדינות השונות (סין, דרום קוריאה ואחרות) משערים שמדובר באבחון שגוי - החולים

שחררו מבית החולים מוקדם מדי ורק לאחר מכן נבדקו וזוהה נגיף בדמם, כלומר למעשה לא היו שליליים כאשר שוחררו. חברות התרופות ישאו אפוא בנטל ההוכחה שאדם שחוסן יהיה אכן חסין לחשיפות מרובות של הנגיף, בדומה למה שנצפה אצל קופים, או כמו בחיסונים הנפוצים למחלות אחרות. עדויות לגבי נוכחות של נוגדנים בגופם של חולים שנדבקו ב-SARS או ב-MERS-שניהם וירוסים ממשפחת הקורונה, גם 15 שנה לאחר ההדבקה מהווים חיזוק לתקווה כי יהיה אפשר לפתח חיסון יעיל נגד נגיף SARS-Cov-2 האחראי על מחלת COVID-19, מחלת הקורונה.

אחד החששות העיקריים בפיתוח חיסון למחלות הוא שאדם מחוסן, במידה וייחשף לנגיף, יגיב באופן חמור יותר ממי שלא חוסן למחלה, תגובה הקרויה בשם disease enhancement. נעשים ניסויים רבים בסוגים שונים של בעלי חיים ורק התרכיבים שאינם גורמים לתגובה כזאת בבעלי חיים מקבלים אישור להמשך הבחינות בבני אדם. התהליכים האלה ממושכים ולכן, למרות המאמצים לקצרם, הזמן עד לפיתוח חיסון ולאישורו עומד על יותר משנה.

גורם נוסף שמשפיע על היכולת לפתח חיסון יעיל הוא שאלת השתנות הנגיף. יש קושי לפתח חיסון יעיל לנגיף שעובר מוטציות בקצב מהיר (כמו נגיף השפעת) מפני שחלבוני המעטפת שלו משתנים לעיתים קרובות. במקרים כאילו לא מתקיימת חסינות לאורך שנים ולכן צריך לחדש את החיסון. לשמחתנו, ככל הידוע לנו עתה, קצב המוטציות שעובר נגיף הקורונה נמוך באופן ניכר מזה של נגיף השפעת. עד כה, מספר ההבדלים בגנום הנגיף בין הדגימות שנלקחו בסין בראשית המגיפה לבין דגימות שנלקחו בארה"ב כחודשיים לאחר מכן, הוא קטן ביותר. העובדה שהגנום של הנגיף יציב באופן יחסי מעודדת מאוד.

מקורות מידע:

The New York Times, [These Coronavirus Exposures Might Be the Most Dangerous](#)

SCIENTIFIC AMERICA, [How Blood from Coronavirus Survivors Might Save Lives](#)

SCIENTIFIC AMERICA, [Coronavirus Vaccines: Five Key Questions as Trials Begin](#)