

ירי על כוחותינו - מדוע אנו מפתחים מחלות אוטואימוניות



מאת פרופ' יהודה שינפלד

אוטואימוניות. לרוב מוצאים כמה חברי משפחה מדרגה ראשונה הלוקים גם הם במחלה אוטואימונית זו או אחרת. נוסף על תורשה יש צורך בגורם סביבתי "לוחץ הדק" (trigger mechanism) שיפעיל את המערכת ביום מסוים.

תורשה

מחלות אוטואימוניות מאופיינות בגנים מסוימים ובסמנים תורשתיים טיפוסיים. לדוגמה: סוג סיווג הרקמות (HLA) הנרכש מהאם ומהאב. לאחד מהסמנים של סיווג הרקמות, ה- $HLA\ DRB_1$, שכיחות יתר בלוקים במחלות אוטואימוניות, ואף יותר באלו שפיתחו יותר ממחלה אוטואימונית אחת.¹

בהמשך נמצא שאלה הנושאים סמן גנטי זה הם בעלי מערכת חיסון תוקפנית (אגרסיבית) במיוחד, כלומר יעילה מאוד. לא פלא אפוא שהם זכו ליתרון באבולוציה משום יכולתם הטובה יותר לשרוד זיהומים כגון כולירע, טיפוס ואחרים. מנגד, אם

תפקיד מערכת החיסון בגופנו הוא להגן עלינו מפני פלישת גורמים חיצוניים (נגיפים וחיידיקים) לתוך הגוף. לפעמים מערכת זו נפגמת, והיא מפנה את נשקה כלפי פנים – נגד מרכיבי הגוף ("ירי בתוך הנגמ"ש"). במקרה כזה תיווצר מחלה אוטואימונית.

קיימות כ-80 מחלות אוטואימוניות שונות. בחלקן הפגיעה היא באיבר ספציפי (כגון המוח – במחלת טרשת נפוצה, או המעי הדק – במחלת קרוהן), ובאחרות הפגיעה יכולה להיות רב-מערכתית (לדוגמה במחלת הזאבת האדמנטית המערכתית [לופוס – SLE]). המחלות דומות בגורמים להן ובמנגנון התהוותן. יתר על כן, כשנמצאת תרופה יעילה לאחת מהן היא מייד מיושמת, על פי רוב בהצלחה, גם לריפוי המחלות האחרות.

הגורמים למחלות אוטואימוניות

לתורשה תפקיד חשוב בנטייה לפתח מחלות

קיימת קבוצה נוספת של אנשים הנוטים למחלות אוטואימוניות והן הנשים בגיל הפוריות. מערכת החיסון בנשים אלו, בעיקר בשל ההורמון הנשי האסטרוגן, מפעילה ביתר שאת את מערכת החיסון ומעניקה לנשים יתרון על הגברים,³ ולכן נשים שורדות יותר מגברים לאורך זמן, אך הן עומדות לפעמים בפני סיכון יתר לפתח מחלה אוטואימונית, לפעמים פי שניים, ויש מחלות שאף פי עשרים (!)

פיזור גאוגרפי של מחלות אוטואימוניות

בסיקור גאוגרפי-אפידמיולוגי נמצא שמחלות אוטואימוניות שכיחות ככל שמצפינים או מדרימים מקו המשווה (איור 2). להתרחקות מקו המשווה, כגורם למחלות אוטואימוניות, כמה הסברים, ובהם אלה: ירידה בקרינת העל-סגול של השמש, המשרה ויטמין D. אכן בכל המחלות האוטואימוניות נמצאה בדם החולים רמה נמוכה של ויטמין D. תוספת ויטמין D על בסיס יומי שיפרה מצב המחלה בחיות ניסוי וגם בבני אדם.⁴

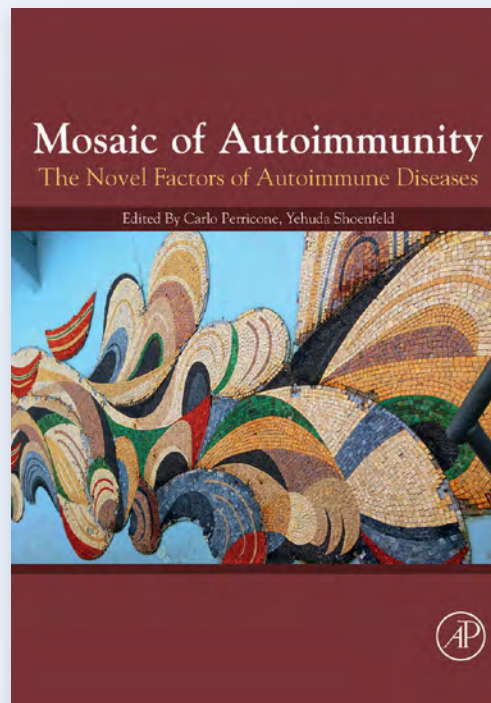
הסבר נוסף לפיזור הגאוגרפי-אפידמיולוגי מתרכז בהתרחקותנו מ"ידידותינו" התולעים. במקום שבו יש מלריה – אין מחלת זאבת (לופוס). לתולעים במערכת העיכול יכולת "מניעה" של מחלות אוטואימוניות.^{5, 6} התולעת אינה מעוניינת במות המאכסן (האדם), ועם זאת היא צריכה להגן על עצמה מפני מערכת החיסון של המאכסן המעוניינת לחסלה. לפיכך היא מפרישה חומרים המווסתים (לא מדכאים (!!)) את מערכת החיסון של המאכסן. זוהי בדיוק משאת נפשם של חוקרי ורופאי המחלות האוטואימוניות ושל יצרני התרופות – ליצור תרופה מווסתת (immunomodulation) ולא מדכאת (immunosuppression) שאינה כרוכה בתופעות הלוואי של דיכוי מערכת החיסון והיכולה להסתבך בזיהומים ובסרטן.

בעלי HLA כאלה ייחשפו לגורם סביבתי "מעורר" (trigger factor) נוסף של המערכת החיסונית, הם יהיו בסיכון גבוה להפנות את מערכת החיסון שלהם במקום כלפי פולש מבחוץ – אל מרכיבי הגוף שלהם. ← מחלה אוטואימונית.

"לוחצי הדק"

מגוון הגורמים בטבע המסוגלים לגרות ביתר שאת את מערכת החיסון מצויים הנגיפים, כגון נגיף "מחלת הנשיקות" (Infectious mononucleosis), הידוע כאחראי לכ-33 מחלות אוטואימוניות שונות; חיידקים מסוימים; קרינת על-סגול (UV) של השמש; עקה נפשית (stress); סיליקון (כגון זה המושתל להגדלת השדיים); אלומיניום ועוד (לפירוט הגורמים המגוונים למחלות אוטואימוניות ראו בספרנו העדכני *Mosaic of Autoimmunity* (2019) (איור 1).²

מגוון המחלות ייקבע על פי הפסיפס של הגורמים המשרים אותו.



הטובים" של המערכת החיסונית – תאי T מווסתים TPC (T Regulatory cells – T-Reg)⁷. מתברר שה-TPC מתפקדת כמו תרופות הסטרואידים, אך ללא תופעות הלוואי שלהן.

התרופה TPC משפיעה גם על תאי אדם שהופקו מביופסיות של חולים במחלה אוטואימונית – דלקת עורקי הרקה (temporal arteritis)⁸.

התקווה היא שה-TPC יסייע לא רק בטיפול במגוון מחלות אוטואימוניות באמצעות ויסות המערכת החיסונית התוקפנית (האגרסיבית) של החולים אלא גם בהפחתת מינון הסטרואידים, שהם תרופה יעילה במחלות אוטואימוניות, אך מלווה בשכיחות יתר של תופעות לוואי לא רצויות.⁹ ייתכן שתרופת ה-TPC תשמש גם למניעת מחלות אוטואימוניות באנשים בעלי סיכון גבוה לפתחן. ■

במעבדתנו בודדנו את החומר הפעיל שהתולעים מפרישות כדי לווסת את מערכת החיסון. זוהי מולקולה חיובית בגופנו, שהיא קטנה: פוספורילכולין (Phosphorylcholine – PC). בהצמדת מולקולה פשוטה נוספת שמפריש הטחול ושהיא בעלת פעילויות חיוביות – Tuftsin (מורכבת מארבע חומצות אמיניות) – יצרנו את ה-TPC (PC+Tuftsin). בהזרקת ה-TPC לארבע קבוצות עכברים שנוטים תורשתית לפתח מחלות אוטואימוניות (לופוס, דלקת מפרקים, מחלת קרוהן וטרשת נפוצה) ובהאכלתם בה, נמצא שמולקולה מיטיבה זו פועלת בכלם לוויסות המערכת החיסונית ולמניעה או לשיפור בכל המדדים בארבע מחלות אוטואימוניות אלה, כלומר: דיכוי ציטוקינים דלקתיים ($TNF\alpha$, IL_6 , $INF\gamma$) והשראה של ציטוקינים אנטי-דלקתיים (IL_{10} , IL_{11}), ומעל לכל – השראה של ייצור "השטרים (IL_4).

מדגם של מחלות אוטואימוניות

הסתמנות	המחלה
פוגעת במפרקים ומעוותת אותם. הדלקת כואבת ומגבילה. יש גם ביטויים מערכתיים – האצת טרשת עורקים ומחלת ריאה.	דלקת מפרקים שגרונתית (Rheumatoid arthritis)
מחלה מערכתית הפוגעת בנשים פי עשרה משהיא פוגעת בגברים, בעיקר בגיל הפוריות. נפגעות מערכות רבות בגוף, כולל מפרקים, כליות, מוח, תאי דם ועוד. מושפעת לרעה מאוד על-סגול של השמש.	זאבת אדמתית מערכתית (Systemic lupus erythematosus)
מחלה של בלוטות הפרשה החיצונית – יובש בעיניים ובפה. נשים לוקות בה יותר מגברים. קיימת מעורבות של קשריות הלימפה.	תסמונת סיוג'רן - תסמונת היובש (Sjogren's syndrome)
מחלה שלפוחיתית של העור. עד להכללת הסטרואידים כתרופה החולים נפטרו מהמחלה. כיום תוחלת החיים שלהם רגילה.	Pemphigus vulgaris
מחלת המעי הדק, מלווה בכאבי בטן ובשלשולים ובירידה במשקל.	מחלת קרוהן (Crohn's disease)
מחלת מערכת העצבים המרכזית (מוח וחוט שדרה) מלווה בביטויים נירולוגיים מגוונים. אחד הטיפולים המוצלחים – קופקסון.	טרשת נפוצה (Multiple sclerosis)
מחלה אוטואימונית של השכבה הפנימית ברשתית העין. יכולה להוביל לעיוורון.	דלקת הענבית (Uveitis)
מחלה אוטואימונית שבה נפגעות טסיות הדם. מיעוט הטסיות יכול להיות מלווה בדימומים.	מיעוט טסיות דם אוטואימוני - ITP (Immune thrombocytopenic purpura)

הערה:

עד שנת 1954, אז אובחנו הסטרואידיים, לא היה פתרון טוב למרבית המחלות. הכנסתם כטיפול (פרס נובל) הביאה למהפך. אך עדיין תופעות הלוואי של הסטרואידיים קשות. לפיכך שלב הטיפול הבא הוא באמצעות תרופות מדכאות-חיסון (immunosuppression). מהפך בולט חל עם פיתוח התרופות הביולוגיות הללו. על פי רוב הן נוגדנים, אך גם מולקולות קטנות, מכוונות-מטרה, המתבייתות על מולקולות המתווכות את התהליך הדלקתי (ציטוקינים) במחלה האוטואימונית ומדכאות אותה. לדוגמה: בעבר בטרם התחוללה מהפכת הטיפול במחלות האוטואימוניות נצפו חולים עם עיוותי מפרקים. כיום אין רואים עוד חולים כאלה.

מובאות ספרות:

- 1) Arango MT, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, Shoenfeld Y. HLA-DRB₁ the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Research*. 2017; 65(1): 82–98. Special Issue: The 10th International Congress of Autoimmunity, Leipzig 2016.
- 2) Book: Carlo Perricone, Yehuda Shoenfeld: Editors. *Mosaic of Autoimmunity. The novel factors of autoimmune diseases*. Elsevier Academic Press Publication, 2019; pp. 651.
- 3) Shoenfeld Y, Tincani A, Gershwin ME. Sex Gender and autoimmunity. *J Autoimmune* 2012; 38: J71–J73.
- 4) Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, Berardicurti O, Reynolds JA, Bruce IN. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – The hype and the hope. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.004>.
- 5) Bashi T, Bizzao G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 14 (2015):98–104.
- 6) Versini M, Jeande PY, Bashi T, Bizzaro G, Blank M, Shoenfeld Y. Unraveling the Hygiene Hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Medicine* 2015; 13:81,1–16.
- 7) Blank M, Bashi T, Lachnish J, Ben-Ami-Shor D, Shovman O, Fridkin M, Eisenstein M, Volkov A, Barshack I, Shoenfeld Y. Helminths-based bi-functional molecule, tuftsin-phosphorylcholine (TPC), ameliorates an established murine arthritis. *PLOS ONE* 2018; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200615> August 8, 2018. 1–17.
- 8) Stefania Croci, Martina Bonacini, Francesco Muratore, Andrea Caruso, Antonio Fontana, Luigi Boiardi, Alessandra Soriano, Alberto Cavazza, Luca Cimino, Lucia Belloni, Ori Perry, Mati Fridkin, Maria Parmeggiani, Miri Blank, Yehuda Shoenfeld, Carlo Salvarani. The therapeutic potential of tuftsin-phosphorylcholine in giant cell arteritis. *Journal of Autoimmunity* 2019; 98:113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.002>.
- 9) Shemer A, Kivity S, Shovman O, Bashi T, Perry O, Watad A, Ben-Ami Shor D, Volkov A, Barshack I, Bragazzi NL, Krule A, Fridkin M, Amital H, Blank M, Shoenfeld Y. Tuftsin–phosphorylcholine (TPC) equally effective to methylprednisolone in ameliorating lupus nephritis in a mice model. *Clinical and Experimental Immunology*, 2018; 193:160–166.