

המנגנונים העומדים בבסיס הצלחת הטיפול החיסוני (אימונותרפיה) במחלות אלרגיות (Allergen-Specific Immunotherapy - SIT)

תקציר:

שכיחותן של מחלות אלרגיות עולה בשנים האחרונות בכל מדינות המערב, וכך הוכפלה בשני העשורים האחרונים השכיחות של גנחת ונזלת אלרגית. טיפול חיסוני סגולי (Allergen Specific Immunotherapy - SIT) ניתן יותר מ-100 שנה כטיפול במחלות אלרגיות. טיפול זה הוא היחיד שיכול להביא להחלמה מהמחלה האלרגית בנוסף להקלה בתסמינים. הבסיס ומנגנוני הפעולה של הטיפול מורכבים וכוללים את כל מרכיבי מערכת החיסון. הציר המרכזי העומד בבסיס התגובה של מערכת החיסון לטיפול חיסוני סגולי הוא עלייה בכמות ובתפקוד של תאי T מווסתים (Treg) (TR1). מלבד העלייה הזו, עלייה בציטוקינים מדכאים (IL-10), דיכוי תגובת תאי TH2, עלייה בכייל נוגדנים מהסוג של IgG4, וירידה במספר תאי הפיטוט והבזופילים ובתפקודם תורמים אף הם להצלחת הטיפול. כל המנגנונים האלו פועלים בזמנים שונים (לאחר התחלת החיסון) תוך כדי השפעות הדדיות. בסקירה זו נדון בהרחבה במנגנונים העומדים בבסיס התגובה החיסונית המביאים להצלחת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי (Specific Immunotherapy).

אילן אשר
קרן מחלב גורי
זאב משה שטגר

מחלקה פנימית ב' והמערך לאלרגיה
אימונולוגיה ואיידס, מרכז רפואי קפלן,
רחובות
מסונף לפקולטה לרפואה של האוניברסיטה
העברית והדסה, ירושלים

טיפול חיסוני סגולי (אימונותרפיה ספציפית); תאי T מווסתים; ציטוקינים מדכאים (סופרסוריס); IgG4.
Allergen specific immunotherapy; T Regulatory cells; Suppressor cytokines; IgG4

מילות מפתח:
KEY WORDS

למרות יעילותו המוכחת של הטיפול ב-SIT במחלות אלרגיות והשימוש הנרחב בו ב-100 השנים האחרונות [4], המנגנונים האימונולוגיים העומדים בבסיס הצלחת טיפול זה אינם ברורים. בהתאם, אין כיום שיטת מעבדה שגרתית הנמצאת ביישום קליני להערכת יעילות הטיפול החיסוני הסגולי (אימונותרפיה ספציפית) ולחיזוי מידת הצלחתו [7]. בסקירה זו, אנו עומדים בקצרה על הבסיס האימונולוגי להתפתחות אלרגיה ועל המנגנונים המעורבים ביצירת סבילות חיסונית לאלרגן סגולי (ספציפי) כתוצאה מהטיפול החיסוני הסגולי (SIT).

הבסיס האימונולוגי להתפתחות אלרגיה

לרקע הגנטי ולחשיפה הסביבתית של החולה חשיבות מכרעת בפיתוח של המחלות האלרגיות [1]. לאחר שחולה עם רקע מתאים נחשף לאלרגן מסוים, האלרגן מעובד על ידי תאים מציגי אנטיגן ועובר פירוק ומוצג כחלבונים קטנים לתאי-T מסוג של CD4 [8]. בהתאם לרקע הגנטי והסביבתי של החולה, מינון האנטיגן, מיקום ודרך החשיפה, גירויים נוספים (דוגמת זיהום), תגובת המערכת המוטמעת (Innate immune system) והפרשת ציטוקינים מסוגים שונים – תאי TH1 או של TH2 [9].

בחולים ללא רקע אלרגי מובילה הצגת האלרגן לתאי TH1-CD4 להפעלת התאים הללו לכיוון של תאי TH1 ולהפרשת ציטוקינים מסוג אינטרפרון גאמא (IFN-γ) ואינטרליקין 12 (IL-12) [10]. לעומת זאת, בחולים עם נטייה גנטית וחשיפה מתאימה לפתח תגובה אלרגית, נוצר פרופיל ציטוקינים שונה לחלוטין הכולל הפרשת אינטרליקנים 5, 9, 13 ו-IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) המעודדים הבשלת תאי CD4

הקדמה

בשנים האחרונות אנו עדים לעלייה הדרגתית, אך משמעותית, בשכיחות מחלות אלרגיות שונות דוגמת נזלת אלרגית, גנחת ואלרגיה למזון [1]. הטיפול בתרופות במצבים אלו, פרט למניעת החשיפה, מבוסס על מתן תכשירים נוגדי היסטמינים עם וללא סטרואידים, המביאים במרבית החולים לשיפור בתסמינים. אולם טיפול זה הוא תסמיני בלבד, שאינו מוביל להחלמה [2]. לעומת זאת, הוכח כי הטיפול החיסוני (האימונותרפיה) הסגולי לאלרגן כנגדו החולה מרוגש (SIT – Allergen-Specific Immunotherapy) יעיל בהפחתת תסמיני המחלה האלרגית, ובנוסף כטיפול הגורם ל"ריפוי" ול"תיקון" המערכת החיסונית, כך שמתופל שחוסן וקיבל טיפול חיסוני סגולי (להלן SIT) אינו רגיש יותר ואינו מפתח תגובה אלרגית לאחר חשיפה נשנית לאלרגן [3]. הוכח בנוסף, שהטיפול החיסוני בחולים בנזלת אלרגית מונע התפתחות גנחת [4] ורכישת רגישות נוספת לאלרגנים אחרים [4]. יתר על כן, טיפול זה יעיל גם לאחר שהסתיים, והחולים שטופלו בהצלחה בטיפול חיסוני סגולי חשים בטוב ללא כל טיפול תסמיני, גם אם נחשפו לאלרגן אשר נגדו היו אלרגיים בעבר [2].

ההוריות המקובלות כיום לטיפול חיסוני (אימונותרפיה) כוללות נזלת ודלקת לחמית אלרגית, גנחת אלרגית וכן תגובה מערכתית לעקיצות דבורניים. ההוריה והיעילות של טיפול חיסוני (אימונותרפיה) בדלקת עור אטופית אינה חד משמעית [3]. באופן מסורתי ניתן טיפול חיסוני בזריקות לתת עור. לאחרונה הוכחה יעילות הטיפול גם בטיפול חיסוני תת לשוני לאלרגנים נשפים [5] וכן במתן פומי במקרים נבחרים של אלרגיה למזון, כגון בוטנים, חלב וביצה [6]. בסקירתנו התמקדנו בטיפול החיסוני הניתן בזריקות תת עוריות (SCIT – Subcutaneous Immunotherapy), שלגביו קיים מידע קליני ומעבדתי נרחב יותר.

יותר [11,9]. בתגובה לטיפול חיסוני סגולי ניתן להדגים עלייה הן בדם היקפי והן באברי המטרה – לדוגמה רירית האף של תאי ה-T⁺ המווסתים הסגוליים (Tr1) והבלתי סגוליים (Treg) כאשר העלייה בתאי ה-Tr1 בולטת יותר [17]. תאי Tr1 משופעלים, מדכאים את התגובה התאית מסוג TH2 כנגד האלרגן במנגנון התלוי בהפרשת אינטרליקין 10 (IL-10) ו-TGF-β [18].

כאשר מגרים (באלרגן אליו מרוגשים החולים) לימפוציטים מדם היקפי (PBMC) שנלקחו מחולים אלרגיים לפני ואחרי טיפול חיסוני סגולי, ניתן להראות עלייה במספר תאי ה-Tr1 המפרישים IL-10 בלימפוציטים שנלקחו מהחולים לאחר התחלת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי בהשוואה לרמות לפני הטיפול החיסוני (האימונותרפיה). עלייה זו נצפתה 3–6 חודשים אחר התחלת הטיפול [19]. בנוסף, בחולים עם נזלת אלרגית עונתית, נמצאה התאמה בין העלייה במספר תאי ה-T⁺ המווסתים FoxP3+CD4+CD25+ (Treg) ברירית האף והצלחת הטיפול החיסוני הסגולי [19]. בשלב מאוחר יותר של הטיפול, מספר חודשים ממועד תחילת הטיפול החיסוני הסגולי, ניתן לראות מעבר (Shift) של תאי ה-T⁺ הסגוליים לאלרגן מתגובת TH2 (התגובה האלרגית)

■ **הוכח, כי טיפול חיסוני סגולי (אימונותרפיה ספציפית - ISIT) למחלות אלרגיות מפחית ביעילות את תסמיני המחלה האלרגית, ובנוסף כטיפול הגורם ל"ריפוי" ול"תיקון" המערכת החיסונית, כך שמתופל שחוסן וקיבל טיפול חיסוני אינו רגיש יותר.**

■ **הציר המרכזי העומד בבסיס תגובת הזרועות השונות של מערכת החיסון לדיכוי חיסוני סגולי הוא עלייה במספר ובתפקוד של תאי T מווסתים (Treg) TR1 הסגוליים לאלרגן.**

■ **לא קיים היום תבחין מעבדה אמין להערכה ולחיזוי מוקדם של הצלחת טיפול חיסוני סגולי.**

ניתן לראות שינוי באופי הציטוקינים המופרשים מתאי ה-T⁺ (עלייה בהפרשת IL-12 ו-IFN-γ – ציטוקינים המאפיינים תגובת TH1 וירידה בהפרשת IL-5 המאפיין תגובת TH2) [10]. השינוי בהפרשת הציטוקינים מודגם הן בדם ההיקפי והן באברי המטרה כרירית האף [12]. תאי ה-T⁺ המווסתים הם הציר המרכזי והמתפתח להצלחת הטיפול החיסוני הסגולי, וזאת בשל השפעתם על תאי ה-T⁺ האפקטוריים (TH1, TH2), ועל הפרשת הציטוקינים המדכאים (IL-10) Suppressive TGF-β [21]. בנוסף, כפי שיפורט להלן לתאים אלו השפעה גם על התגובה ההומורלית (נוגדנים) לאלרגן ועל תאי הפיטום והבזופילים.

ב. התגובה ההומורלית לטיפול חיסוני סגולי

החולים האלרגיים מאופיינים ברמות גבוהות של IgE סגוליים לאלרגן כנגדו החולים מרוגשים [2]. שניים עד שלושה שבועות לאחר התחלת הטיפול החיסוני (האימונותרפיה), ניתן לראות עלייה זמנית ברמות IgE הסגולי לאלרגן. לאחר מכן, רמות ה-IgE הסגוליות יורדות לרמה הבסיסית או מתחת לה [9]. בתוך 4–6 שבועות מתחילת הטיפול

הסגוליים לאלרגן לכיוון של תאי-TH2 [4,8,9]. הציטוקינים הללו מעודדים שיפוע והבשלת תאי B ליצירת IgE המכוון כנגד האלרגן שעורר את התגובה החיסונית [11]. נוגדני ה-IgE המכוונים כנגד האלרגן הסגולי נקשרים לתאי פיטום (Mast cells) ולבזופילים דרך קולטנים (FcεRI) שיש להם אפיניות (Affinity) גבוהה לחלק הקבוע (Fc) של הנוגדנים מסוג IgE [12]. בתגובה לחשיפה ולגירוי נשנה של האלרגן, הוא נקשר ל-IgE הסגולי, נוצר Cross linking של מולקולות ה-IgE, המשפעלות את תאי הפיטום והבזופילים אשר אליהם נקשרים הנוגדנים דרך ה-Fc. כתוצאה מכך נגרמת הפרשת מתווכים (Mediators) דוגמת היסטמין, הגורמים ליצירת התגובה האלרגית הקלאסית [12] ובהמשך לתגובה אלרגית דלקתית מאוחרת [13].

בשנים האחרונות נמצא שבחולים עם תגובה אלרגית חלה ירידה בביטוי של תאי T מווסתים (רגולטוריים) (Treg) [14]. תאי ה-T⁺ המווסתים (Treg) מדכאים את התגובה האלרגית ומכוונים הבשלת תאי ה-T⁺ מסוג CD4 לכיוון של TH1. בהיעדר תאים אלו (מספרית או תפקודית), מתפתחת בתגובה לחשיפה לאלרגן תגובה מסוג של TH2 המובילה להופעת התגובה האלרגית [12]. התגובה האלרגית מנטרלת במנגנון של משוב שלילי את תפקוד תאי ה-Treg על ידי ציטוקינים האופייניים לתגובת TH2 ובכך מועצמת התגובה האלרגית [14]. בנוסף, דווח לאחרונה על שתי אוכלוסיות חדשות של תאי-T⁺ המשתתפות בתהליך ההתמיינות של תאי T מסוג CD4. תאי TH [17] המפרישים אינטרליקין 17 (IL-17) ותומכים בהבשלת תאי ה-T⁺ מסוג CD4 לכיוון TH2, בייצור יתר של IgE ובגיוס אוזינופילים ומגברים בכך את התגובה האלרגית [15]. תאי-T⁺ נוספים התומכים בהתפתחות התגובה האלרגית שייכים לקבוצת תאי-TH22 המפרישים אינטרליקין 22 (IL-22). ל-IL-22 יש פעילות סינרגיסטית עם IL-17 להעצמת התגובה האלרגית [16].

המנגנונים האימונולוגיים העומדים בבסיס הצלחת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי (אימונותרפיה ספציפית)

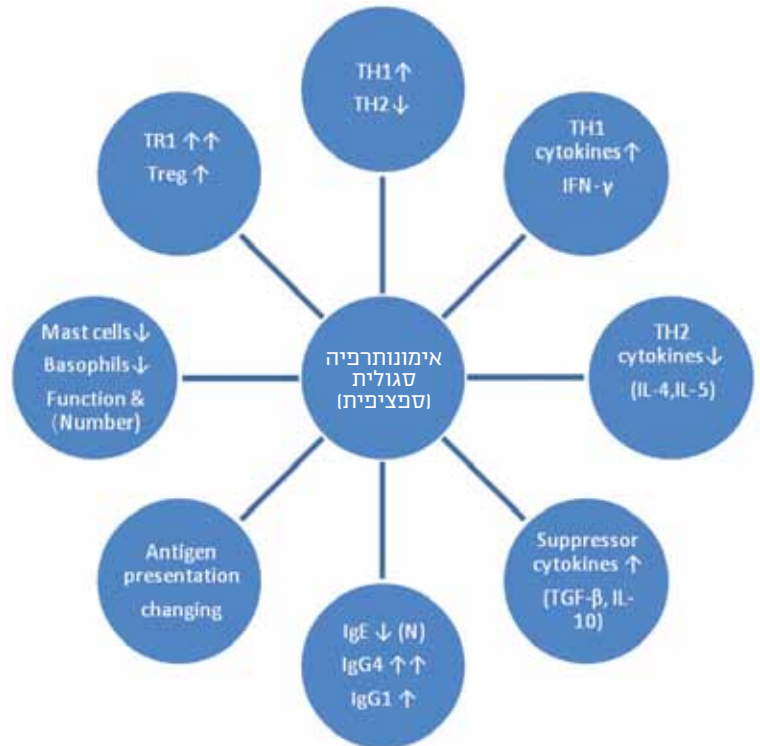
בשנים האחרונות חלה התקדמות בהבנת המנגנונים העומדים בבסיס הצלחת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי (אימונותרפיה סגולית). מנגנונים אלו, הפועלים במשולב ובזמנים שונים לאורך הטיפול, כוללים שינויים במערכת האימונולוגית של התא, (תת אוכלוסיות של תאי-T⁺) במערכת ההומורלית, (Ig Isotypes), ברמות הציטוקינים וכן בתאים האפקטוריים – תאי הפיטום והבזופילים. החשיפה ההדרגתית במינונים הולכים ועולים של האלרגן, בניגוד לחשיפה לרמות גבוהות של האלרגן עצמו, גורמת לשינוי בתגובת המערכת החיסונית ולמניעת התגובה האלרגית במנגנונים המפורטים להלן [17].

א. תגובת התאים לטיפול חיסוני סגולי (אימונותרפיה ספציפית):

המתפתח להצלחת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי הוא יצירת תאי-T⁺ מווסתים (רגולטורים) (Treg) הסגוליים לאלרגן שגרם לתגובה האלרגית ובעזרתו מתבצע הטיפול החיסוני הסגולי [9]. כיום ידוע שקיימות לפחות שתי אוכלוסיות של תאי T מווסתים. תת אוכלוסיה אחת, מיוצרת בהרת (התימוס) ונמצאת באופן קבוע ברקמות ובדם ההיקפי (Natural Treg), ומאופיינת בסמנים FoxP3+CD4+CD25+. בנוסף, קיימת קבוצה נוספת של תאי-T⁺ מווסתים (רגולטורים), העוברים השראה (אינדוקציה) סגולית בדם ההיקפי המכונה Tr1 [17]. בעבודות שונות נמצא, כי לשתי אוכלוסיות תאים מווסתים אלו תפקיד חשוב בהצלחת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי [6,17]. ככל הנראה, תאי Tr1 הסגוליים לאלרגן, ממלאים תפקיד מרכזי וחשוב

תרשים 1:

מכלול המנגנונים האימונולוגיים המעורבים בהצלחת הטיפול באימונותרפיה סגולית (ספציפית) (טיפול חיסוני = אימונותרפיה)



לציטוקינים אלו ובעיקר ל-IL-10 יש השפעה מדכאת חיסון התורמת להצלחת הטיפול בטיפול החיסוני הסגולי [26]. IL-10 מפחית את התגובה התאית על ידי הורדת הביטוי של HLA-class II בתאים דנדריטיים (תאים מציגי אנטיגן, DC), מדכא את הזרחון של מולקולת ה-CD28 החיונית לשפעול תאי T, וגורם לדיכוי הפרשת הציטוקינים האופייניים לתאי TH2 ותאי TH1 [19]. הציטוקינים הללו ממלאים במערכת ההומורלית תפקיד חשוב בעידוד תאי B להפריש נוגדנים מסוג IgG4. בנוסף, ל-IL-10 השפעה ישירה על מספר תאי הפיטוס והבזופילים ועל התפקוד שלהם, המתבטא בירידה בהפרשת מתווכים אלרגיים בתאי המטרה [12]. לכן נראה, כי הציטוקינים המדכאים IL-10 ו-TGF-β, שרמתם עולה בעקבות הטיפול בטיפול חיסוני סגולי, ממלאים תפקיד מרכזי בהצלחת הטיפול.

ד. דיכוי תאי פיטוס ובזופילים:

ההשפעה הראשונית והמיידית (כבר לאחר זריקה אחת של טיפול חיסוני סגולי) שניתן לראות עוד לפני השינויים ברמה התאית (תאי T מווסתים ואפקטורים) או ההומורלית (IgE, IgG4) היא ההשפעה הישירה של טיפול חיסוני סגולי על פני תאי הפיטוס והבזופילים [27]. כך, בתגובה להתחלת הטיפול החיסוני הסגולי, ניתן לראות ירידה מיידית ביכולת שחרור מתווכים (דה־גרנולציה) מתאי הפיטוס והבזופילים בתגובה לגירוי באלרגן שנקשר ל-IgE על שטח הפנים של תאים אלו [9]. נראה שלעלייה ברמות ה-IL-10 המשפיע ישירות על תפקוד ומספר תאי הפיטוס והבזופילים, והירידה ברמות ה-IL-5 ממלאת תפקיד מרכזי בדיכוי ישיר של תאי הפיטוס והבזופילים [17]. בשלב מאוחר יותר ניתן לראות ירידה במספר תאי הפיטוס והבזופילים באברי המטרה (לדוגמא ירירת האף) [17].

ה. שינוי בהצגת האלרגן (Allergen presentation) למערכת החיסונית

תרופות הטיפול החיסוני הסגולי לאלרגנים השונים מכילות מימרים (אדג'ובנטים), בעיקר מסוג אלומיניום הידרוקסיד [28]. חומרים אלו יכולים להפעיל (Activate) את המערכת המוטמעת (Innate Immune System) וקולטנים דוגמת TLR – Toll Like Receptors, בצורה שתביא להצגת האלרגן (אשר כנגדו מבוצעת האימונותרפיה) על ידי תאים מציגי אנטיגן (דוגמת תאים דנדריטיים) בצורה שונה, אשר תכוון ותוביל לתגובה מהסוג של TH1 ולא של TH2. בנוסף, הצגת האלרגן בצורה זו מעודדת יצירת תאי T מווסתים הסגוליים לאלרגן [28]. כך, להצגה השונה של האלרגן (הנובעת מהשפעת המימרן) יש תרומה חשובה להצלחת הטיפול בטיפול חיסוני סגולי.

תבחינים להערכה ולחיזוי של יעילות הטיפול החיסוני הסגולי (אימונותרפיה ספציפית)

הטיפול החיסוני הסגולי נמשך 3–5 שנים וכרוך באי נוחות למטופלים (זמן, השפעות לוואי מקומיות ומערכתיות). על כן יש מקום לפתח תבחינים שניתן יהיה לבצע לפני הטיפול או תקופה קצרה אחרי התחלת הטיפול, כדי לזהות חולים עם סיכוי גבוה להצלחת הטיפול או לכישלונו (ואז לשקול הפסקה מוקדמת של הטיפול).

Lorenzo וחו' [29] דיווחו, כי ליחס בין רמות הנוגדן הסגולי לאלרגן מסוג IgE לבין הרמה הכוללת של ה-IgE (IgE/Total IgE) לפני התחלת טיפול חיסוני סגולי, יש ערך בחיזוי התגובה ובהצלחת הטיפול. בעבודתם דווח, כי ככל שערך זה גבוה יותר, כך הסיכוי להצלחת הטיפול החיסוני הסגולי גבוה יותר [29]. אולם תוצאות של עבודות נוספות לא תמכו בממצא זה [22]. נראה, כי לתבחין הפונקציונאלי של עיכוב קשירת האלרגן ל-IgE על ידי IgG4

בטיפול חיסוני סגולי, ניתן לראות עלייה ברמת הנוגדן מסוג IgG4 הסגולי לאלרגן [22].

כעבור 10 שבועות לערך ניתן להדגים גם עלייה גם ברמות IgA וברמות IgG1 הסגוליים לאלרגן [23]. במרבית החולים רמות ה-IgA ו-IgG1 הסגוליים לאלרגן יורדים, בעוד שרמות ה-IgG4 נשארות גבוהות גם לאחר סיום הטיפול [23]. לעומת זאת, בחלק מהחולים שבהם הטיפול החיסוני הסגולים הדגים יעילות קלינית לא נצפו רמות גבוהות של IgG4 או שרמתו אף ירדה [24]. על כן, מספר חוקרים הטילו ספק בחשיבותם של נוגדני IgG4 הסגוליים לאלרגן כבסיס או כסמן להצלחת הטיפול החיסוני הסגולי [25]. לאחרונה אכן הוברר, שבחלק מהחולים שטופלו בהצלחה בטיפול חיסוני, רמות ה-IgG4 הסגוליות יורדות בשנים שלאחר סיום הטיפול החיסוני הסגולי, אך רמתם נשארת גבוהה, מעל רמת הבסיס הטרם חיסונית [23].

יתר על כן, Till וחו' [23] מדווחים על תבחין פונקציונאלי הבודק את יכולת ה-IgG4 הסגולי שנוצר בהשפעת הטיפול החיסוני הסגולי (וכן IgA ו-IgG1 סגוליים) לעכב קשירת האלרגן ל-IgE הסגוליים לאלרגן [23]. תבחין זה (FAB – Facilitated Allergen Binding Test) נמצא במיתאם טוב עם הצלחה קלינית של הטיפול החיסוני במהלך הטיפול וגם לאחר סיומו. לפיכך, תבחין פונקציונאלי זה עדיף על פני בדיקת רמות IgG4 [23]. השינוי בסוגי (Isotype) הנוגדנים הסגוליים לאלרגן לאחר הטיפול החיסוני הסגולי נובע ישירות מהשפעת תאי ה-T המווסתים והציטוקינים IL-10 ו-TGF-β על פני תאי B המייצרים את הנוגדנים [10].

ג. ציטוקינים

כפי שנסקר בהרחבה לעיל, כתוצאה מהטיפול החיסוני הסגולי חלה עלייה ברמת תאי T מווסתים (Tr-1, Treg) המפרישים IL-10 ו-TGF-β [10].

תבחיני מעבדה להערכה מוקדמת ואמינה של יעילות הטיפול.

לסיכום

טיפול חיסוני סגולי (אימונותרפיה ספציפית) יעיל כנגד מחלות אלרגיות. הבסיס ומנגנוני הפעולה של הטיפול מורכבים וכוללים עלייה בציטוקינים מדכאים (IL-10), עלייה בתאי T מווסתים, דיכוי תגובת תאי TH2, עלייה בכייל נוגדנים המעכבים הפעלת התגובה האלרגית המתווכת על ידי IgE (בעיקר IgG4 סגוליים), וכן ירידה במספר תאי הפיטוס והבזופילים וביכולתם לשחרר מתווכים אלרגיים באברי המטרה (תרשים 1). כל המנגנונים האלו פועלים בזמנים שונים (לאחר התחלת הטיפול) תוך כדי השפעות הדדיות. הציר המרכזי העומד בבסיס התגובה של הזרועות השונות של מערכת החיסון לטיפול חיסוני סגולי הוא עלייה במספר ובתפקוד של תאי T מווסתים (Treg, TR1). למרות הצורך הקליני, אין בנמצא עדיין תבחין מעבדה אמן להערכה ולחיזוי מוקדם של הצלחת טיפול חיסוני סגולי.

מחבר מכותב: זאב שטר

מחלקה פנימית ב' והמערך לאלרגיה אימונולוגיה ואיידס
מרכז רפואי קפלן, רחובות
טלפון: 08-9441403
פקס: 08-9410461
דוא"ל: Zev_s@clalit.org.il, Sthoeger@gmail.com

סגולי (FAB) יש ערך בחיזוי התגובה לטיפול החיסוני הסגולי (יותר מאשר בדיקה כמותית של ה-IgG4), כבר מספר חודשים לאחר התחלת הטיפול [22]. אולם תבחין זה אינו תבחין שגרתי-קליני ונמצא היום ביישום בתחום המחקר בלבד.

תבחיני עור לאלרגנים שונים מסייעים לאבחנה של רגישות החולה לאלרגן סגולי ומכוונים את הטיפול בטיפול חיסוני סגולי (בחירת האלרגן לחיסון). במחקרים רבים הודגמה ירידה בתגובת העור עקב טיפול חיסוני סגולי [23]. מאידך, הודגמה לעיתים חוסר התאמה בין התגובה לעור שירדה בצורה ניכרת או אף נעלמה ללא שיפור קליני. בשל חוסר יכולתו של התבחין בעור לנבא את הצלחת הטיפול, הוא אינו משמש כיום למעקב ולניבוי הצלחת הטיפול החיסוני (אימונותרפיה) [7]. בחולים המקבלים טיפול חיסוני סגולי בשל נזלת אלרגית, חל שיפור קליני במדדי הגודש באף, תדירות העיטושים, הגרד באף וחומרת הנזלת. לאחרונה חזר לשימוש תבחין גירוי אף סגולי באלרגן שאליו מרוגש החולה. השואה במדדי זרימה אפיים, סמני דלקת (כולל הפרשת NO) ותאים בהפרשה של האף בתגובה לגירוי אלרגי באף, לפני ולאחר התחלת הטיפול החיסוני הסגולי, יכולים לנבא בצורה טובה הצלחת הטיפול ולסייע בכך בהחלטה על המשכו [30].

אולם תבחין זה אינו מיושם באופן קליני שגרתי. למרות הצורך הקליני בתבחין אמן לחיזוי הצלחת טיפול חיסוני סגולי (לפני התחלת הטיפול או בשלביו הראשוניים), לא מצוי כיום תבחין כזה. להערכתנו, הבנה טובה יותר של המנגנונים העומדים בבסיס הצלחת הטיפול החיסוני הסגולי, תוביל בעתיד הקרוב ליצירת

ביבליוגרפיה

- Ebert Jr CS & Pillsbury HC III, Epidemiology of allergy. *Otolaryngol Clin N Am*, 2011; 44: 537-48.
- Greiner AN, Hellings PW, Rotirori G & Scadding GK, Allergic rhinitis. *Lancet*, 2011; 378: 2112-22.
- Cox L, Nelson H and Lockey R & al, immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127 (1 Suppl):S1-55.
- Nelson SN, Subcutaneous injection immunotherapy for optimal effectiveness. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2011; 31: 211-226.
- Scadding G & Durham SR, Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011; 31:191-209.
- Ismail IH & Tang ML, Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Isr Med Assoc J*, 2012; 14:63-9.
- Senna G, calderon M, Makatsori M & al, An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011; 11: 375-80.
- Schofield M & Calhoun KH, Immunology of Allergy. *Otolaryngol Clin N Am*, 2011; 44:591-601.
- Akdik CA & Akdik M, Mechanisms of allergen - specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 18-27.
- Ozdemir C, Kucuksezzer UC, Adkis M & Akdik CA, Specific immunotherapy and turning off the T cell: How does it work? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011; 107: 381-392.
- Punnonen J, Aversa G & de Vries JE, Human pre - B cells differentiate into Ig secreting plasma cells in the presence of interleukin -4 and activated CD4+ T cells on their membranes. *Blood*, 1993; 82: 2781-89.
- Akkoc T, Adkis M & Adkis CA, Update in the mechanisms of allergen-Specific Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011; 3: 11-20.
- Bloemen K, Verstraelen S, Van Den Heuvel & al, The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol Lett*, 2007; 113: 6-18.
- Akdik M, Verhagen J, Taylor A & al, Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between Allergen specific T regulatory 1 and T helper 2 Cells. *J Exp Med*, 2004; 199: 1567-75.
- Oboki K, Ohno T, Saito H & Nakae S, TH17 and allergy. *Allergol Int*, 2008; 57: 121-34.
- Souwer Y, Szegeedi K, Kapsenberg ML & C de Jong E, IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Curr Opin Immunol*, 2010; 22: 821-6.
- Jutel M & Adkis CA, Immunological mechanism of allergen- specific immunotherapy. *Allergy*, 2011; 66: 725-732.
- Schmidt-Weber CB & Blaster K, Immunological mechanism of specific allergen immunotherapy. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2006; 5: 15-21.
- Soyer OU, Adkis M & Adkis CA, Mechanism of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2011; 31: 175-190.
- Guerra F, Carracedo J, Solana Lara R & al, TH2 lymphocytes from atopic patientstreated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 647-53.
- Maggi E, T-cell responses induced by allergen specific immunotherapy. *Clin Exp Immunol*, 2010; 161: 10-8.
- Shamjin MH, James LK & Durhan SR, Serum immunologic markers for monitoring allergen -

- specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2001; 31: 311-323.
23. Till S, Mechanism of immunotherapy and surrogate markers. *Allergy*, 2011; 66(Suppl. 95): 25-27.
24. Bodtger U, Ejrnaes AM, Hummelshoj L & al, Is immunotherapy-induced birch pollen-specific IgG4 marker for decreased allergen-specific sensitivity? *Int Arch Allerg Immunol*, 2005; 136:340-346.
25. Mobs C, Slotosh C, Loffler H & al, Cellular and humoral mechanisms of immune tolerance in immediate-type allergy induced by specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008; 147:171-178.
26. Jutel M, Adkiss M, Budak F & al, IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*, 2003; 33: 1205-14.
27. Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M & al, Basophil IL-4 and IL-13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*, 2006; 141: 346-53.
28. Fujimura T & Okamoto Y, Antigen specific immunotherapy against allergic rhinitis: the state of the art. *Allergol Int*, 2010; 59: 21-31.
29. DiLorenzo G, Mansueto P, Pacor ML & al, Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123:1103-10.
30. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC & al, allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011; 21: 1-12

כרוניקה

זן חדש של נגיף שפעת עופות מתפרץ בסין ופוגע גם בבני אדם



מהחולים דיווחו על חשיפה לעופות, אם כי אחרים שללו מגע קרוב עם עופות.

זו הפעם הראשונה שזן מסוג H7N9 נמצא בבני אדם, אך נכון למועד הדיווח אין כל עדות על אפשרות של הדבקה מתמשכת באדם שהיא תנאי לפוטנציאל מגפתי. אין בנמצא כל תרכיב המכיל אנטיגנים של H7 מנגיף שפעת. המרכז לבקרת מחלות ומניעתן באטלנטה, עוקב אחר מצב ההדבקות, ומפרסם הנחיות לתיירים, לרופאים ולמעבדות בנושאי בטיחות וטיפול בחולים ובדגימות מעבדה, הנגועים בנגיף זה.

<http://www.infectioncontroltoday.com/news/2013/04/who-update-on-human-infection-with-influenza-a-h7n9-virus-in-china.aspx>

<http://emergency.cdc.gov/HAN/han00344.asp>

איתן ישראלי

באחד באפריל השנה (2013), דיווח ארגון הבריאות העולמי על שלושה מקרי הדבקה בני אדם בזן חדש של נגיף שפעת עופות מסוג H7N9. זן זה מדביק לרוב עופות בלבד, אך מתממשת האפשרות גם להדבקה בני אדם, כפי שהתרחש עם זן שפעת העופות H1N5.

התסמינים באדם מתבטאים במחלה קשה של דרכי הנשימה ובמקרים בודדים המחלה מסתיימת במוות. עד לפרסום הידיעה על ידי WHO בתאריך 15.4.13, דווח על 51 חולים בשפעת זו, שאושרו בבדיקות מעבדה, ועל 11 פטירות (נכון ל-17.4.13 עומד מספר הנפטרים על 16 איש). אין עדות לאפשרות הדבקה מאדם לאדם בזן זה, אך החוקרים עוקבים אחר כאלף איש שהיו במגע קרוב עם חולי השפעת. חקירת מקור הזן עדיין נמשכת ויש לצפות להדבקות נוספות. אין דיווח על הימצאות הנגיף מחוץ לסין. הנגיף אותר בעופות באזור שבו נדבקו האנשים ורבים

כרוניקה

תפקיד לסלומרים במניעת הדבקה בנגיפים



הדבקה ויותר מחמישית לקו בהצטננות. נמצא, כי לבעלי הטלומרים הקצרים ביותר היה סיכון מוגבר להידבק (OR = לכל סטיית תקן 1.71). כמו כן נמצא, כי אנשים בעלי תאי T שליליים לסוג CD8CD28 בעלי טלומרים קצרים, נמצאו בסיכון מוגבר ללקות בהצטננות. החוקרים מוסיפים, כי לסוג זה של תאי T יש ככל הנראה תפקיד חשוב בהדברת תאים מודבקים בנגיף (JAMA 2013;309:699).

איתן ישראלי

קבוצת חוקרים ניסתה לבדוק את הקשר בין אורך הטלומרים ועמידות להדבקה בנגיף. החוקרים גייסו 152 צעירים בגיל ממוצע של 30 שנה, שהסכימו (תמורת 1,000 דולר) לקבל תמיסת נגיף ריינו זן 39 לאף. אורך הטלומרים נקבע, ונערך מעקב בבידוד למשך חמישה ימים באמצעות שטיפות אף אחר השראת נגיף, משקל הרייר ותבחין צבע פלינוי נגיף. כמו כן, קבעו נוגדנים לנגיף בבדיקות דם. יותר משני שליש מהנכללים במחקר פיתחו נוגדנים המצביעים על

Copyright of Ha-Refuah is the property of Israel Medical Association and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.