

## להבין את החיסונים דר' פז עינת Ph.D.

חשיבות החיסון ליכולתנו לחזור לחיים הרגילים ברורה לכולם, אך יחד עם זאת יש לרבים חשש מהחיסון. אנחנו שומעים על מגוון של חברות שמפתחות חיסונים בארה"ב, סין, בריטניה, רוסיה ואפילו בישראל. יש חיסונים מבוססי חלבון, כאלה המבוססים על רנ"א (RNA) ואחרים המבוססים על דנ"א (DNA). המידע הרב הזה יוצר בלבול בקרב הקהל הרחב וקושי להעריך את כדאיות ובטיחות החיסונים.

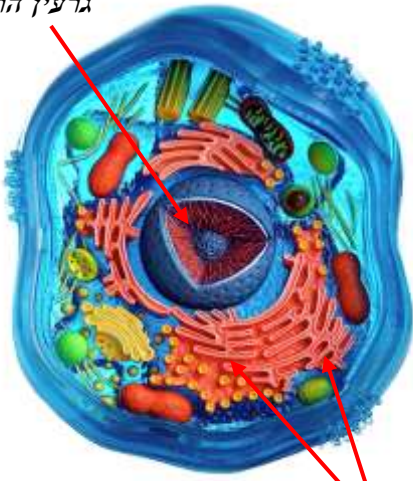
המטרה של מאמר זה היא לעשות סדר ולהסביר בשפה יומיומית ברורה את הבסיס הביולוגי והמדעי עליו מבוססים הפיתוחים השונים של החיסונים. הידע מקנה את הכוח להבין ולקבל החלטות מבוססות.

אתחיל בהסברים נדרשים על הבסיס הביולוגי ועל מערכת החיסון. לאחר מכן אסביר כיצד פועלים חיסונים מסוגים שונים ולבסוף אתייחס לעניין החשוב של בטיחות החיסונים.

### פרק 1: הבסיס הביולוגי.

גופנו מורכב מתאים, המוני תאים קטנים שגודלם כמאית המילימטר. כמה זה קטן? אם נשים 10 תאים כאלה ביחד הם יגיעו אל גבול היכולת של העין האנושית לראות אותם (כעשירית המילימטר). זהו בערך העובי של שערה בודדת, אם נרחיק אותה מעט מהעין כבר לא נוכל לראות אותה. האיור מראה תא סטנדרטי ואת האלמנטים השונים הנמצאים בו. לסוגי תאים שונים יש צורות שונות: תאי עור, תאי שריר, תאי עצב, תאי כבד וכו' לכל אחד צורה אחרת אך מבנה כללי דומה.

גרעין התא



אזורים בהם יש ייצור חלבונים

כל תא בגופנו מכיל את כל המידע הגנטי שלנו. מידע זה, הנמצא בדנ"א, מוחזק באזור בתא המופרד משאר חלקי התא – גרעין התא. הדנ"א כולל כל הגנים שלנו; ניתן להתייחס לדנ"א כנושא את מערכת ההפעלה של הגוף. רובם המכריע של הגנים מכילים קוד לבנייתם של חלבונים. אפשר לחשוב על הדנ"א כעל סליל מגנטי ארוך, כמו הסליל בטייפ הקסטות של פעם, המכיל הרבה מאד שירים; כל שיר הוא מקטע מהסליל הארוך ולכל שיר יש התחלה וסוף. כך בדיוק הגנים הם מקטעים של דנ"א ולכל אחד מהם התחלה וסוף. על מנת לקרוא את המוזיקה שעל הסליל המגנטי מעבירים אותו דרך ראש הקורא אותו ומשמיע את השירים. קריאת הקוד מהדנ"א נעשית בצורה שונה.

כל גן נושא קוד לבניית חלבון מסויים. בתא יש "מכונות" לבניית חלבונים, אולם המכונות האלה נמצאות מחוץ לגרעין התא, בעיקר באזורים המסומנים באיור. אז אם הדנ"א נמצא בגרעין והמכונות מחוץ לגרעין - כיצד הקוד נקרא? כאן ההקבלה לסליל המגנטי נגמרת כי אין קריאה ישירה של הדנ"א. במקום זה, ניתן לדמיין שעבור כל

שיר על הסליל המגנטי נוצר עותק, סליל קטן הנושא את השיר הבודד, וסליל קטן זה הוא שעובר אל הראש שקורא אותו. על מנת לקרוא את הקוד שעל הדנ"א נוצרים בגרעין העתקים של הגנים – אלו מולקולות הרנ"א. סלילי הרנ"א הקטנים יוצאים אל מחוץ לגרעין ונקראים על ידי המכונות היוצרות את החלבון המתאים על פי הקוד שעל הרנ"א.

החלבונים מהווים את אחד מהמרכיבים המשמעותיים ביותר בגופנו. חלקם חלבונים מבניים: הם בונים את השרירים, את העיניים, את המבנים השונים שבתוך התאים, ועוד. חלבונים אחרים עושים פעולות שהן כימיות במהותן: הם מפרקים ומרכיבים מולקולות אחרות, מוציאים ומשמרים אנרגיה, למעשה מבצעים את כל מה שהגוף שלנו זקוק לו. חלבונים אחרים מהווים את מערכת האותות בגוף: הם מעבירים מסרים ממקום למקום כאשר קולטנים על גבי התאים, גם הם חלבונים, מקבלים את המסרים ומעבירים את האינפורמציה לתא. יש עוד הרבה מאד תפקידים, נציין רק עוד את הנוגדנים וקולטני תאי T, שגם הם חלבונים, המהווים חלק חשוב ממערכת החיסון.

### נסכם חלק משמעותי זה של הביולוגיה.

- הדנ"א הוא הקוד הגנטי. הוא סליל ארוך אשר כל מקטע שלו הוא גן. הדנ"א יושב מוגן ומסוגר בגרעין התא.
- הרנ"א הוא סליל קצר המהווה העתק של גן. סלילי הרנ"א נוצרים בגרעין התא ויוצאים אל החלק העיקרי של התא שם נוצרים החלבונים.
- הקוד של סלילי הרנ"א נקרא על ידי המכונות היוצרות את החלבונים. לפי הקוד של כל סליל נבנה חלבון. הקוד שעל הרנ"א קובע במדויק את מבנה החלבון וגודלו.

## פרק 2: מערכת החיסון

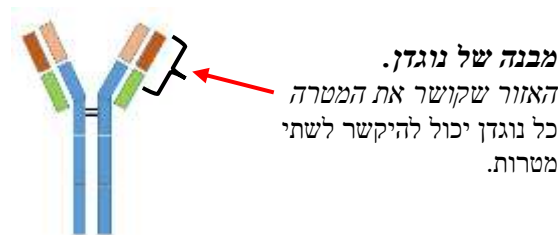
בגופנו יש מערכת התגוננות רב שכבתית המופעלת כאשר גוף זר, וירוס, חיידק או פטריה, חודרים אלינו. זו מערכת מאד מורכבת ואפרט כאן רק את עיקרי הדברים שיקלו על ההבנה של החיסונים.

שכבת ההגנה הראשונה של מערכת החיסון היא **מערכת החיסון המולדת** (innate immunity). מערכת זו מהווה את שכבת ההגנה המיידית של הגוף ומופעלת זמן קצר אחרי חדירת המזהם לגוף. המערכת לא מגיבה באופן ייחודי לכל גורם זיהומי. היא משתמשת במגוון מערכות התגוננות כנגד מזהמים מסוגים שונים: וירוסים, חיידקים, פטריות וכו'. לגבי וירוסים, המערכת יודעת להפעיל מנגנונים אנטי-ויראליים בתאים ולחסום את התפשטותו של הווירוס בגוף. עד כמה חשובה מערכת החיסון המולדת? אנו יודעים על אנשים הנושאים מוטציות שונות בגנים הקשורים למערכת הזאת שגורמת להם להיות בסיכון הרבה יותר גבוה לחלות במחלה קשה עקב זיהום ויראלי. כמה מוטציות כאלה נתגלו תוך כדי מגפת הקורונה.

הפעלת ההגנה האנטי-ויראלית נעשית על ידי "ציטוקינים", חלבונים המתווכים בין מערכת החיסון לשאר תאי הגוף. באחת הבעיות במחלת קורונה קשה היא הפעלת יתר של הציטוקינים, מה שמכונה "סערת ציטוקינים".

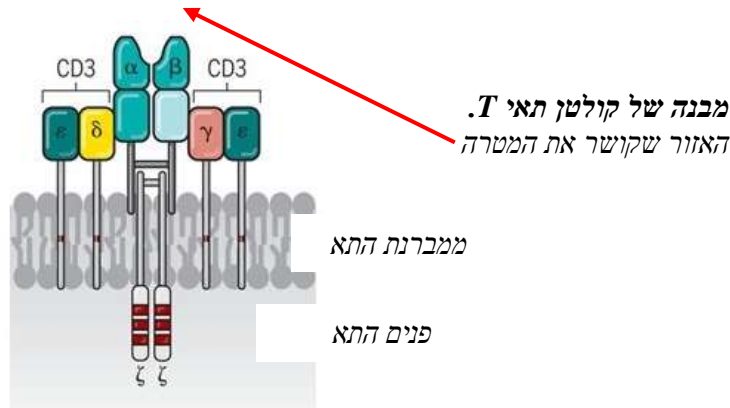
שכבת ההגנה המשפיעה ביותר על ההתמודדות עם גורמים זרים התוקפים את הגוף היא **מערכת החיסון הנרכשת**. מערכת זו מורכבת מחלקים רבים ואגע רק בשניים החשובים יותר: תאי הדם הלבנים מסוג B ומסוג T.

**תאי B** הם התאים המייצרים נוגדנים. לאחר פלישתו של וירוס (או גורם אחר) לגוף מתעוררת המערכת ותאי B מתחילים ליצור נוגדנים המסוגלים להקשר אל המזהם ולנטרל אותו. בתחילה, נוצרים נוגדנים המסוגלים להיקשר באופן חלש בלבד למזהם. עם הזמן, תאי ה-B "לומדים" להכיר את הווירוס וליצור נוגדנים יותר ויותר טובים, כך שלאחר 2-3 שבועות הנוגדנים הנוצרים מזהים את הווירוס בעוצמה מאד גבוהה ומנטרלים אותו ביעילות רבה.



חשובה מאד יכולתו של הגוף לשמור את המידע שנצבר – זה נעשה על ידי שמירתם של תאי B מיוחדים, תאי זיכרון, המסוגלים ליצור את הנוגדנים היעילים ביותר שהתפתחו כנגד המזהם. בפעם הבאה שאותו מזהם יתקוף את הגוף יופעלו תאי הזיכרון האלה וייצרו באופן מהיר, תוך שעות, את הנוגדנים החזקים המסוגלים לנטרל ביעילות רבה את המזהם.

**התאים הלבנים מסוג T** חשובים ביכולתם לסלק מהגוף תאים שנדבקו בוירוס ובכך למנוע מהם לייצר וירוסים נוספים שידביקו תאים נוספים בגוף. תאי T פועלים על ידי מנגנון הכרה המבוסס על קולטן – קולטן תאי T. עם הופעת הווירוס בגוף גם הקולטנים של תאי T, כמו הנוגדנים, מזהים בתחילה באופן חלש את הווירוס. תוך 2-3 שבועות "לומדים" תאי T לזהות באופן עוצמתי יותר ויותר את הווירוס כך שלסוף נוצרים תאי T שהקולטן שלהם מזהה בעוצמה דיוק רב את הווירוס. תאים אלה מזהים ביעילות תאים בגוף שנדבקו על ידי הווירוס ומחסלים אותם. גם תאי T יוצרים תאי זיכרון שנשמרים לאורך זמן רב.



מה בדיוק מהווירוס מזהים הנוגדנים וקולטני תאי T? הם מזהים אזורים בחלבונים של הווירוס. הנוגדנים עושים זאת ישירות כנגד הווירוסים הנמצאים בדם או ברקמות שבגוף – וירוסים הנמצאים מחוץ לתאים. הנוגדנים נקשרים לוורוס ומנטרלים אותו. קולטני תאי ה-T לעומת זאת, נקשרים לחלקים מהחלבונים הוויראליים המוצגים על פני התאים שנדבקו בנגיף. מרביתם של החלבונים הנמצאים בתא מיוצגים כך על פני התא. כאשר תא T, באמצעות הקולטן, מזהה חלבון שאינו חלק מהחלבונים הרגילים של התא, הוא מתחיל לפעול לחיסולו של התא ומניעת התרבות הווירוס בתוכו.

#### לסיכום התיאור של החלקים החשובים של מערכת החיסון.

- מערכת החיסון המולדת פועלת באופן מיידי כתגובה לפולש. פגמים במערכת זו יכולים להביא למחלה קשה. כמו כן, הפעלת יתר שלה עלולה לגרום לסערת ציטוקינים ולבעיות בריאותיות קשות. מערכת זו אינה מופעלת על ידי החיסונים.
- תאי B מייצרים נוגדנים ולומדים לייצר נוגדנים עוצמתיים ויעילים הנקשרים לוורוס ומנטרלים אותו.
- תאי ה-T לומדים לייצר קולטני T עוצמתיים ויעילים הנקשרים לתאים שנדבקו בוורוס וגורמים לחיסולם.
- לוקח לתאי ה-B ותאי ה-T כשבועיים שלושה לפתח את התגובה העוצמתית והיעילה.

### פרק 3: החיסונים

מטרתם של החיסונים היא להכין מראש את מערכת החיסון להדבקה במזהם כנגדו ניתן החיסון. ראינו שלוקח למערכת החיסון הנרכשת כשבועיים שלושה להגיב ביעילות כנגד המזהם. כשבועיים שלושה לאחר החיסון מתפתחים בגוף תאי B המייצרים נוגדנים יעילים, ובחלק מהחיסונים נוצרים גם תאי T עם קולטן יעיל. בחלק מהחיסונים גם דרוש "עידוד" נוסף של מערכת החיסון, על ידי מתן נוסף אחרי 3-4 שבועות, על מנת לחזק ולייצב את התגובה החיסונית. לאחר מכן נוצר זיכרון חיסוני הגורם לגוף להגיב להדבקה במזהם באופן מיידי בתגובת תאי B (ותאי T בתלות בסוג החיסון).

**חשוב מאוד לציין: החיסון באופן עקרוני אינו מונע הדבקה – הוא מונע מחלה! הוא מאפשר לגוף להגיב במהירות רבה (תוך שעות) במקרה של הדבקה במקום תגובה שלוקחת שבועיים שלושה.**

כמעט כל אחד מאתנו חוסן כנגד וירוסים (כמו פוליו, אבעבועות) או חיידקים (כמו טטנוס, דלקת ריאות). מה יש בחיסונים האלה? אתמקד כאן בחיסונים כנגד הווירוסים. אלה מהדור הישן כללו בעיקר וירוסים מומתים או מוחלשים. החיסונים המפותחים היום הם מדור חדש והבסיס שלהם שונה.

#### ← חיסונים מבוססי דנ"א.

המפתחים: חברת אסטר-זנקה (בריטניה ביחד עם אוניברסיטת אוקספורד), החיסון הרוסי – ספוטניק 5, חברת CanSino הסינית, החיסון הישראלי של המכון הביולוגי, ועוד.

כל החיסונים האלה מבוססים על וירוסים מהונדסים – וירוסים נשאים. אלה לא וירוסי קורונה אלא וירוסים אחרים בעלי גנום שהוא דנ"א. שלושת הראשונים מבוססים על וירוס הנקרא "אדנו-וירוס". זני האדנו-וירוס בהם משתמשים

בדרך כלל לא מזיקים, בעיקר אם משתמשים בוירוס חסר יכולת הכפלה (אסטר-זנקה). החיסון הישראלי מבוסס על הווירוס Vesicular Stomatitis Virus (VSV) שהוא דווקא בעל גנום של רנ"א אבל עקרון הפעולה דומה לזה של וירוס הדנ"א. נדיר שווירוס זה גורם למחלות בבני אדם.

**איך זה עובד:** הווירוסים מהונדסים כך שיכילו את הגן החשוב ביותר של וירוס הקורונה – הגן המקודד לחלבון ה-"ספייק". זהו החלבון בו וירוס הקורונה משתמש בכדי להיכנס לתאים בגופנו. הווירוסים המהונדסים מהחיסון נכנסים לתאים של המחוסן – ובתוך התאים הדנ"א של הווירוס נכנס לגרעין.

בגרעין הגנים של הווירוס, כולל הגן לחלבון הספייק, "משועתקים" לרנ"א היוצא מחוץ לגרעין ועובר למכונות יצור החלבונים. שני דברים קורים: (1) חלבון הספייק יצא אל מחוץ לתאים. (2) חלקים מחלבון הספייק יוצגו על פני התאים.

מערכת החיסון תכנס עכשיו לפעולה: (1) החלבון שיצא אל מחוץ לתאים יפעיל את תאי B ונוגדנים יתחילו להיווצר. תוך 2-3 שבועות ייווצרו נוגדנים יעילים מאד. (2) תאי T יפעלו על ידי חלקי החלבון המוצגים על פני התאים. תוך 2-3 שבועות ייווצרו תאי T יעילים מאד.

נהוג לתת הזרקה נוספת של החיסון אחרי כ-3-4 שבועות, מה שנקרא באנגלית boost. חשיפה נוספת של מערכת החיסון לחלבון הספייק גורמת להגברה נוספת של היעילות והעמקת הזיכרון החיסוני.

#### ← **חיסונים מבוססי רנ"א.**

המפתחים: מודרנה (ארה"ב), פיזר ו-ביונטק (ארה"ב, גרמניה).

חיסונים אלה מבוססים על רנ"א סינטטי. הרנ"א הזה מקודד לחלבון הספייק של וירוס הקורונה.

**איך זה עובד:** הרנ"א מהחיסון נכנס לתאי המחוסן. הוא נכנס לציטופלסמה (החלק העיקרי) של התא אך לא לגרעין. הרנ"א נקרא על ידי מכונות יצירת החלבונים וחלבון הספייק של וירוס הקורונה נוצר.

מכאן התהליך דומה לזה של חיסוני הדנ"א: החלבון מופרש וגם חלקי החלבון מוצגים על פני התאים. בהתאמה, נוצרת תגובה של תאי B עם יצירה של נוגדנים יעילים, ותגובה של תאי T עם יצירה של תאים הנושאים קולטן תאי T יעיל.

נראה שגישה זו מדלגת על שלב לעומת החיסונים מבוססי הדנ"א, אז למה לא להסתפק בזה? לרנ"א יש כמה מגבלות: (1) הרנ"א היא המולקולה הכי פחות יציבה בגוף ומתפרקת במהירות גדולה. זו אחת הסיבות לכך שחיסונים כאלה יצטרכו להיות בהקפאה של מינוס 70 מעלות צלסיוס (מודרנה הצליחו לייצב את הרנ"א ולאפשר שמירה במינוס 20 מעלות). (2) בגלל חוסר היציבות, כמות הזמן בה הרנ"א יצור את חלבון הספייק בתאים היא קצרה. לעומת זה, בחיסונים מבוססי הדנ"א יש יצירה לאורך זמן ארוך יותר של חלבון הספייק.

#### ← **חיסונים מבוססי וירוס מומת או חלבון ויראלי.**

המפתחים: סינו-ואק (סין), המכון הביולוגי של בייג'ינג והמכון הביולוגי של ווהאן (סין), נובה-ווקס (אוסטרליה), וקסין – מדיטוקס (אוסטרליה) ועוד.

בחיסונים מבוססי חלבון מזריקים את חלבוני הווירוס לגוף. שימוש בוירוסים מומתים מביא למעשה לאותו אפקט. שימוש בחלבונים יוצר תגובה חזקה של תאי B, ויצירת נוגדנים יעילים, אך בדרך כלל לא נוצרת תגובה של תאי T. לחיסונים מבוססי וירוס מומת יתרון מסויים בכך שכל החלבונים הוויראליים נמצאים, ונוצרת תגובה חיסונית כנגד מגוון החלבונים. בוירוס הקורונה נראה שאין בזה יתרון אך יתכן שלגבי וירוסים ומזהמים אחרים זה יכול להיות יתרון.

#### **לסיכום פרק החיסונים:**

- החיסון באופן עקרוני אינו מונע הדבקה – הוא מונע מחלה!
- חיסונים מבוססי דנ"א משתמשים בוירוסים "נשאים" המהונדסים כך שהם מכילים גן לאחד מחלבוני וירוס הקורונה.
- חיסוני הרנ"א מכילים מולקולת רנ"א המקודדת לחלבון הספייק של וירוס הקורונה.
- חיסוני הדנ"א וה-רנ"א יוצרים תגובה משולבת של תאי B (ייצור נוגדנים) ותאי T (המסוגלים לזהות ולחסל תאים שנדבקו בוירוס הקורונה).
- חיסונים מבוססי וירוס מומת או חלבון יוצרו רק תגובה של תאי B וייצור נוגדנים.

#### 4. ניסויים קליניים:

חיסונים, כמו כל תרופה המפותחת, עוברים ניסויים קליניים מפרטים ומחמירים. רק אחרי ניסויים מדוקדקים בבעלי חיים, והצגת פרטים רבים אודות היעילות, ועוד יותר על הבטיחות, מתקבל אישור לניסויים בבני אדם. **בפאזה 1** הניסוי נערך בכמה עשרות אנשים ומטרתו העיקרית היא בטיחות. בניסויים עם חיסוני הקורונה נתקבלו גם עדויות ראשונות על התפתחותם של נוגדנים ותאי T מנטרלים. **בפאזה 2** כמות המטופלים מוגדלת, בדרך כלל לכמה מאות, על מנת לקבל מושג טוב יותר לגבי יעילות והרחבת בדיקת הבטיחות.

כל החיסונים המפותחים היום בעולם עוברים (או יעברו) את **פאזה 3** של הניסוי הקליני הכוללת לפחות 30,000 משתתפים. ניסויים אלה הינם מבוקרי חיסון-דמה (**פלסבו**) ובסמיות כפולה (double-blind). המטרה העיקרית היא הוכחת יעילות החיסון במניעת המחלה. אולם, בחינה באלפי אנשים יכולה לגלות תופעות הקשורות בבטיחות המופיעות באחוזים נמוכים מאד של המשתתפים. יש לציין שהניסויים בחיסוני הקורונה נערכים במקומות בהם רמת ההדבקה באוכלוסיה היא גדולה.

**ניסוי מבוקר פלסבו בסמיות כפולה:** בחיסון פלסבו משתמשים בכל הרכיבים פרט לרכיב המחסן. חשוב מאד שהמשתתפים לא ידעו אם הם מקבלים חיסון אמיתי או את הפלסבו. למשל, אם משתתף יחשוד שהוא קיבל פלסבו, נניח בעקבות כך שלא חש בצריבה לאחר ההזרקה ושמע שאחרים חשו בצריבה. לכן, משתדלים שפרטים כאלה יהיו זהים בין החיסון האמיתי לפלסבו. התנהגותו של משתתף החושד שקיבל פלסבו עלולה להיות שונה מזו של משתתף שאינו יודע והוא ישתדל יותר להימנע מהדבקה. כך גם משתתף שחושד שקיבל את החיסון האמיתי עלול להיות פחות זהיר וגם זה עלול לפגוע בפיענוח תוצאות הניסוי. גם הרופא המטפל, המזריק את החיסון, אינו יודע אם הוא מזריק את החיסון האמיתי או את הפלסבו. דבר זה מונע ממנו להשפיע, אם במודע או שלא במודע, על הניסוי. זוהי **הסמיות הכפולה: גם המשתתף וגם הרופא המטפל אינם יודעים מה קיבל המשתתף. כל פרטי הניסוי, כולל מי קיבל פלסבו ומי את החיסון, נמצאים אצל גוף מבקר בלתי תלוי ואינם חשופים לאף אחד.**

מכלל המשתתפים בניסוי חצי יקבל את החיסון וחצי את הפלסבו. כאשר מספר החולים בקורונה מכלל משתתפי הניסוי מגיע למספר מסוים, הנקבע מראש, הגוף המבקר בוחן את הפרטים ומגלה מי מהחולים קיבל את החיסון האמיתי ומי את הפלסבו. כך, למשל, בתוצאות של הניסוי של פיזור דווח על 170 משתתפים שחלו בקורונה מהם 8 בקבוצת המשתתפים שקבלו את החיסון האמיתי ו-162 מאלה קבלו את הפלסבו. כאשר הפער גדול במידה שאפשר לקבל מהימנות סטטיסטית גבוהה, וכאשר פרופיל הבטיחות נראה טוב, החברה המפתחת פונה לקבלת אישורים מהרשות האמריקאית – ה-FDA.

#### לסיכום:

- ניסויים קליניים בבני אדם מתחילים רק אחרי ניסויים מפורטים ומדוקדקים בבעלי חיים עם הוכחות חותכות ליעילות ובטיחות.
- הניסויים הקליניים מתחילים במספר קטן של אנשים לבחינת הבטיחות ומגיעים לעשרות אלפי אנשים בפאזה השלישית בה מתקבלת תמונה רחבה לגבי היעילות והבטיחות.
- הניסויים מבוקרי פלסבו ובסמיות כפולה: המשתתפים והרופאים המטפלים אינם יודעים מי מקבל פלסבו ומי את החיסון.
- גוף בלתי תלוי מחזיק בכל הנתונים וכאשר מגיעים לסף חולים מסויים הנתונים נפתחים ונקבע מי מהחולים חוסן ומי קיבל פלסבו.
- כאשר התוצאות הם עם תוצאה סטטיסטית מובהקת ליעילות, ורמה בטיחות טובה, החברה מגישה בקשה לשימוש בחיסון באוכלוסיה. בקשת חירום נבחנת תוך שבועות בודדים, לעומת בקשה מלאה שבחינתה יכולה לקחת חודשים רבים.

#### 5. האם זה בטוח?

לפני שאדבר על החיסונים לקורונה, כדאי לקבל מושג על החיסונים שכבר קיימים ומה מידת בטיחותם. ניקח לדוגמא את חיסון הפוליו שניתן בכל העולם. חיסוני הפוליו הכחידו את וירוס הפוליו מרוב מדינות העולם. לדוגמא, בארצות הברית בשנות ה-50 של המאה ה-20 היו בכל שנה כ-25,000 מקרי שיתוק כתוצאה מפוליו. החיסון הקטין מאד את מספר מקרי ההדבקה והחל מ-1994 לא היה בארצות הברית אף מקרה של פוליו.

החיסון לפוליו הניתן בהזרקה מבוסס על **וירוס פוליו מומת** ויעילותו למעלה מ-90%. תופעות הלוואי של החיסון הניתן בהזרקה מינימליות ולא היה אף מקרה של שיתוק פוליו כתוצאה מהחיסון.

לעומת זה, החיסון לפוליו הניתן בטפטוף לפה מבוסס על **וירוס מוחלש**. חיסון זה ניתן במדינות בהם יש הדבקה משמעותית בפוליו ויש בהן צורך להפחית במהירות את ההדבקה. בחיסון זה יש סיכון מסוים מאחר שמתוך כל מיליון מחוסנים כ-3 יחלו במחלת הפוליו. אולם ללא חיסון יחלו בפוליו כ-5,000 מתוך כל מיליון, כלומר, החיסון מוביל להורדה של כמעט פי 2,000 במספר החולים!

"תופעות לוואי" הן דבר שאנחנו נתקלים בו הרבה מעבר לתרופות וחיסונים. גם סוגי מזון שונים יכולים לגרום לתופעות לוואי, לעיתים באחוזים גבוהים בהרבה מאלה שקיימים בחיסונים. אלרגיות למזון, למשל, נפוצות למדי. אנו שומעים סיפורים על ילדים בבית הספר הרגישים לבוטנים או אגוזים שונים, רגישות היכולה לגרום למצב מחלתי קשה בעקבות חשיפה למזונות כאלה. גם רגישות לגלוטן שבקמח החיטה ורגישות ללקטוז בחלב נפוצים מאד.

כל החיסונים חייבים לקבל אישור של מנהל המזון והתרופות האמריקאי, ה-FDA (Food and Drug Administration). לגוף זה יש מחלקה ייעודית לתרופות ביולוגיות והיא בוחנת כל חיסון שמוגש לאישור באופן יסודי ביותר. זוהי רשות עצמאית שאינה נתונה בשום מקרה ללחץ של החברות המגישות. יש להם צוותים מיומנים שבוחנים כל פרט בניסויים הקליניים, הופכים כל אבן ובוחנים באופן מדוקדק כל עניין בטיחותי, כל עניין הקשור ביעילות, דורשים הבהרות, פירוט נוסף, וכל דבר שנדרש. קבלת אישור מלא זה תהליך של חודשים רבים כי התיק של כל משתתף בניסוי נבחן באופן יסודי כך שהבוחנים עוברים על עשרות אלפי תיקים.

עם זאת, לגבי החיסונים אנו מדברים על אישור חרום (emergency use authorization). זהו אישור לשימוש בתרופה או חיסון בזמן חירום כמו המגיפה הנוכחית. במספר מדינות לא קטן, וארצות הברית ביניהן, קיים מצב חירום אמיתי. אצלנו כרגע אין מצב חירום, אבל אנחנו יכולים בנקל להתדרדר למצב הזה החורף. אישור החירום לשימוש בחיסונים אינו אומר שהם מפסיקים להיבחן ליעילות ובטיחות לאחר שהם מתחילים להינתן למיליוני אנשים. הבחינה הזאת נמשכת כל הזמן וה-FDA עשוי לעצור את השימוש בחיסונים במקרה של חשש בטיחותי משמעותי או במקרה של חוסר יעילות.

פרופיל הבטיחות של החיסונים החדשים נבחן רק על פני החודשים הספורים מאז החלו הניסויים הקליניים. לכן, לא ניתן לומר כרגע משהו ודאי על הסיכונים ארוכי הטווח. ההערכות המבוססות מדעית אומרות שהסיכוי לנזק בטווח הארוך הוא קטן מאד. בחינת היעילות והבטיחות נמשכת גם לאחר מתן אישור החירום ומתן החיסון לאוכלוסייה.

למרות שהחיסונים מבוססי רנ"א הם חדשים ולא נוסו בעבר, יש להם את **הפוטנציאל** להיות ברמת בטיחות גבוהה. הרנ"א מתפרק מהר ולא נשאר בגוף אך הכמות המוזרקת מספיק גדולה על מנת שהחלבון הוויראלי ייווצר בגוף ויגרום לתגובה החיסונית. זאת גם הסיבה שדרוש חיסון חוזר על מנת לקבל התחסנות אופטימלית. בנוסף, חיסון הרנ"א גורם ליצירה של חלבון אחד בלבד של הווירוס כנגדו מחסנים. התגובה החיסונית תהייה לכן מאד ממוקדת והסיכוי לתופעות לוואי נדירות הנגרמות עקב חשיפה למגוון של חלבונים ויראליים יהיה קטן יותר. חשוב כאן לומר באופן חד משמעי: **הזרקה של רנ"א אינה יכולה לגרום לשינוי גנטי בגוף.**

חיסונים מבוססי דנ"א, אלה בהם משתמשים בווירוסים מהונדסים, אמורים גם הם לתת פרופיל בטיחות גבוה מאחר שהשימוש הוא בווירוסים הידועים כלא מזיקים. כך, למרות שהדנ"א של הווירוסים האלה ישאר בתאים של המחוסנים זמן ארוך יחסית הנתונים המדעיים מצביעים על סיכון קטן מאד. בהשוואה לווירוסים מומתים או מוחלשים, חיסונים אלה אמורים להיות בטוחים בהרבה מאחר שלא משתמשים בווירוס כנגדו מחסנים את הגוף אלא רק בחלק קטן ממנו המוכנס לווירוס המהונדס.

להערכת, החיסונים מבוססי חלבון, כולל הווירוסים המומתים והמוחלשים, יצאו בהדרגה משימוש ויוחלפו בחיסונים המודרניים מבוססי ה-רנ"א וה-דנ"א. זה יהיה תלוי, כמובן, גם ביכולת לייצר את החיסונים האלה באופן זול יותר ואם לשפוט על סמך העבר, הטכנולוגיות בהחלט יאפשרו זאת. ההבדל המשמעותי הראשון הוא שהחיסונים המודרניים גורמים לתגובה חיסונית כפולה של תאי B ותאי T, לעומת מרבית החיסונים הישנים המעוררים תגובה רק של תאי B. גם לפרופיל הבטיחות יש פוטנציאל להיות גבוה הרבה יותר, אך חיסון כנגד כל וירוס (או חיידק) יהיה צריך לעבור את אותם מבחנים של בטיחות ויעילות מחדש.

## לסיכום

- חיסונים הכחידו ממדינות רבות וירוסים בעלי רמת מסוכנות גבוהה כמו הפוליו, אבעבועות שחורות ועוד.
- תופעות לוואי קיימות גם באכילת מזון כמו רגישות לבוטנים, אגוזים, גלוטן ועוד. בחלק מהמקרים הרגישות יכולה לגרום למצב מחלתי קשה.
- **כל חיסון המפותח חייב לעבור תהליך אישור קפדני ומפורט על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי, ה FDA. אישור מלא לוקח חודשים רבים. אישור חירום אורך כמה שבועות אך מותנה בהמשך מעקב אחר המחוסנים.**
- לחיסוני הרנ"א יש את **הפוטנציאל** להיות ברמת הבטיחות הגבוהה ביותר. הרנ"א הוא החומר הרגיש ביותר להתפרקות בגוף האדם ובכל מקרה יישאר רק לזמן קצר בגוף.
- החיסונים המשתמשים בוירוסים מהונדסים דורשים בחינת בטיחות קפדנית יותר. בחלק מהמקרים יש שימוש בוירוסים מעוכבים (אוקספורד-אסטר-זנקה) אך באחרים משתמשים בוירוסים המסוגלים להתרבות בתאי הגוף (הרוסי, הסיני, הישראלי).
- בהשוואה לשימוש בוירוסים מומתים או מוחלשים, לחיסונים המודרניים פוטנציאל בטיחותי גבוה יותר.

## אודותיי:

- דוקטורט בביוטכנולוגיה מולקולרית במכון וייצמן.
- פעיל בתעשיית הביוטכנולוגיה בישראל החל מ 1994 בתפקידים של מדען ראשי וסמנכ"ל.
- החל מ 2006 עצמאי בתחום הביוטכנולוגיה: פרויקטים עם חברות סטארט-אפ וייעוץ כללי בתחומי ביוטכנולוגיה שונים.
- תחום העניין הראשי הוא בתרפיה בגנים Gene Therapy. תחום זה קרוב מאד לתחום פיתוח החיסונים המודרניים.