

טיפול בהורמונים להחלשת עמידות למחלות בבעלי חוליות מזיקים

מאת לוי בנימיני, המחלקה לבעלי חוליות, מינהל המחקר החקלאי

פיסיוולוגית. היפרטרופיה של יתרת-הכליה מביאה לידי הפרשה מוגברת של קורטיקוסטרואידים, ובעקבותיה חלים תמותה, עיכוב בהבשלת ביציות ופחיתת כושר הרבייה של נקבות.

באוסטרליה נעשה ניסוי בדבר מנגנון ההפצה של מיקסומה בארנבות, וממנו נלמד קשר בין צפיפות אוכלוסיה ובין מחלות. בניסוי זה נעשה שימוש בארנבות שהתגברו על מחלת המיקסומה, ועל-ידי כך נעשו חסונות למחלה לכל ימי חייהן. בבדיקת הדם שלהן נמצא, שהן נשאו את הווירוס בצורה רדומה. הבאתן למצב של עקה פיסיוולוגית על-ידי הזרקת ACTH, הורמון המופרש מיתרת-המוח והממריץ ייצור והפרשה של קורטיקוסטרואידים — גרמה הופעה מחודשת של המחלה גם בפרטים שהתחסנו. בודנהיימר (3) מסר על הופעת מחלות בנברנים בתנאי צפיפות, אולם לא בוסס הקשר בין מחלות לבין מנגנוני הוויסות של האוכלוסיה.

עובדות אלה, הנוגעות בהיבטים איקולוגיים ופיסיוולוגיים, מצביעות בצירופן על האפשרות לחקות מנגנונים טבעיים האפיינים למצבי עקה — ולהשתמש בהם לתועלת האדם. אפשר לפתח שיטה, המביאה במכוון את בעל-החיים למצב של עקה, שבו נחלשת עמידותו לטפילים והוא נחשף לזיהומים רדומים ואחרים, שהיה חסון מפניהם.

מדוע קורטיקוסטרואידים?

ידועים כיום חמרים רבים בעלי השפעה מדכאת-חיסון: חמרים אנטי-מטבוליים, חמרים אנטיביוטיים, אנזימים שונים, גז חרדל, חמרי הדברה מסוימים, קורטיקוסטרואידים, תוצרים של טפילים שונים ועוד. חלק מהחמרים האלה משמשים בטיפולים בסרטן ובהשתלת רקמות, וחלקם הוצאו משימוש רפואי בשל השפעתם החריפה מדי. מנקודת מבטו של המבקש להדביר בעלי-חוליות מזיקים, דווקא חמרים אחרונים אלה מעניינים ביותר. ברם, עד כה לא נעשה ניסיון לאמץ את החמרים הללו, המשמשים ברפואה, לשימוש חקלאי ועירוני.

הקורטיקוסטרואידים, מתוך מגוון החמרים בכללם, נראים מתאימים ביותר לכך בשל יציבותם היחסית, תודות לכך שרובם חסרי טעם לאדם, ונוכח העובדה שיש אפשרות לייצרם בקנה-מידה רחב. ייצור הקורטיקוסטרואידים נעשה מכמה חמרי-אב (Solasodine, Diosgenine), המופקים מצמחים ועוברים סינתזות רבות-שלבים. מהם אפשר לייצר הורמוני-מין, חמרים מעקרים, וכן תרכובות בעלות אפקט מדכא-חיסון חזק יותר משל החמרים המצויים באופן טבעי ביתרת-הכליה. מחיר המוצר הסופי עשוי להגיע עד פי 10 ממחיר חמרי הגלם, אך הוא עדיין ברמת המחירים של חמרים מעקרים כגון מסטרנול. המוצעים כיום לשימוש להדברת מכרסמים מזיקים, הקורטיקוסטרואידים מתאימים ללוחמה ביולוגית יותר ממדכאי

טיפול בהורמונים קורטיקוסטרואידים גורם הפחתת חסינותם של בעלי חוליות בפני מחוללי מחלות. הם גורמים היעלמות הלימפוציטים מהדם ופוגעים בתיפקוד של כדוריות דם לבנות אחרות. הקורטיקוסטרואידים גם מעכבים את ייצור האינטרפרון — חומר בעל תחום-פעולה אנטי-נגיפי רחב ביותר — בעוברים ובחיות מבוגרות. תוצאת טיפול בהורמונים אלה במכרסמים היא תמותה ממחלות, שבתנאים נורמליים הם עמידים בפניהן.

מה הם קורטיקוסטרואידים?

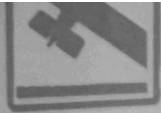
הקורטיקוסטרואידים הם הורמונים סטרואידים, המופרשים מהאי-זר ההיקפי (קורטקס) של יתרת-הכליה (אדרנל). יתרת-הכליה היא בלוטה הורמונלית המפוקחת על-ידי יתרת-המוח (היפופיזה), ולה שני אזורים: החלק הפנימי מפריש אדרנלין, הורמוני-מין ועוד, והחלק ההיקפי מפריש — א) הורמונים, המפקחים על משק המים והמלחים בגוף; ב) קורטיקוסטרואידים, שלהם מגוון רחב של פעילויות, ובין היתר גם השפעה על מנגנון ההגנה החיסוני של הגוף.

מחלות סמויות המתבטאות במצבי עקה

בדיקות שנעשו במכרסמים באירופה ובאמריקה הראו שמנים שונים, בעיקר נברנים, מהווים מאגר של מחלות, שחלק מהן פוגעות גם בבראות האדם והבהמה. לבד מזיהוי מספר גדול של כ-20 מיני פרויטים בדם — נמצאו החיות במצב של "עומס-פרזיטי" גדול. דבר זה מתאפיין בהגברת פעילות מנגנון ההגנה החיסוני, על-ידי ייצור מוגבר של כדוריות דם לבנות: מונוציטים, גרנולוציטים, ובעיקר לימפוציטים. הדבר בא לידי ביטוי חיצוני בהיפרטרופיה (הגדלת ממדים) של בלוטות הלימפה, ובעיקר הטחול, המייצרות את הלימפוציטים. בכך יכול הטחול המוגדל לשמש סימן לאוכלוסיית מכרסמים שיש בה מצוקה מזיהומים פעילים.

מעניין, שכאשר נבדקו מכרסמים בעקבות תמותה המונית בזמן התמוטטות של אוכלוסייתם לאחר תקופה של ריבוי בלתי פוסק ("מכת-עכברים") — לא נמצאו סימנים, שמחלות היו גורם פעיל בתמותה זו. פרטים שנאספו בשדה ונבדקו לא הראו סימנים מיוחדים של מגפה רחבת-מימדים כל שהיא; אולם, מתוך הכרתנו את המכרסמים, או את הנברנים, שהם העיקריים ב"מכות עכברים" — אנו יודעים שפרטים חולים אינם פעילים בחורף. הם נשארים מכווצים וסמוריי-שער במחילותיהם, שם הם מתים, ובמקרים רבים הם טרף לשכניהם.

סימן ברור אחד נמצא בחיות שונות בתקופות אלה של תמותה בעקבות שיא בצפיפות האוכלוסיה, והוא — היפרטרופיה של יתרת-הכליה. הגדלה של בלוטה הורמונלית זו מופיעה גם בחיות ניסוי המוחזקות בצפיפות, גם בגני-חיות, והיא מהווה סימן לעקה (סטסס)



יחד עם היעלמות לימפוציטים מהדם חלה פגיעה במנגנון ייצור לימפוציטים. הטיפול גרם אטרופיה של הטחול ופגיעה באזורים היציבים ומרכזים בתוכם לימפוציטים מהסוגים B ו-T. בדיקת מח העצמות הצביעה, כצפוי, על אי-פגיעה בלימפוציטים המרוכזים במקום הזה. כתוצאה מהפגיעה בטחול היתה פחיתה רבה בתגובה החיסונית, הן בתחום ייצור הנוגדנים והן ביכולת להרוג תאים זרים.

דין

אפשר לראות, שיש אפשרות סבירה ביותר להדביר בעלי חוליות מזיקים — בלוחמה ביולוגית. להוציא מקרה המיקסומה בארנבות, לא נמצא עד היום שום פתוגן מתאים למלחמה ביונקים מזיקים. ניסויים בגידול זה שנעשו בארץ-ישראל בשנות השלושים — נכשלו (3). ברוסיה נעשו ניסויים דומים ב-15 השנים האחרונות. תכשירים של סלמונלה הופצו מדי שנה בשטחים המשתרעים על-פני 500,000 עד 700,000 הקטארים, תוך שימוש בזנים ספציפיים של הפתוגן. אמנם נמצא, שהנברנים (*M. arvalis*) היו הרגישים ביותר מבין 32 מיני המכרסמים שנבדקו, אולם האפקט היה קצר-מועד ולא-מספק. ניסויים שנעשו בסקנדינביה, בהפצת תכשירים בקטריאליים — נכשלו גם הם. הסיבה לכישלון זה היתה נעוצה, ללא ספק, בשינויים גנטיים מהירים: כתוצאה מהם התחסנה האוכלוסייה כלפי הטפיל, בדומה למה שקרה בארנבות בתגובה למיקסומטחיס (1).

לאחר שתסלל הדרך לפגום בכושר החיסוני — יהיה צורך למצוא בין הטפילים הקיימים באופן טבעי באוכלוסיית הנברנים את אלה המתאימים להפצה בשילוב עם החומר המדכא חסינות. יש לשאוף ולמצוא טפיל ספציפי, שהנברן עמיד נגדו ללא דיכוי המערכת החיסונית. באופן זה תצומצם תפוצת הטפיל בעיקר לאוכלוסייה המטופלת. כמו כן יש לבדוק ולמצוא, מהו משך-הזמן העובר מהטיפול עד לתמותת הנברנים שמנגנון החסינות שלהם פגוע, זה מתוך שאיפה לקצר זמן זה עד למינימום. מינימום זה הוא הזמן האפקטיבי להפצת הזיהום מנברן לנברן. קיצור הזמן חשוב להפחתת סכנת התבססות מחוללי מחלות שאינם רצויים.

מכיון שהנברן הוא חיה תת-קרקעית, בעלת הרגלי אכילה אפייניים — אפשר להבטיח במידה מרובה, שהחומר המדכא לא יגיע לבעלי-חיים אחרים, זה על-ידי שימוש באבוסים מתאימים או בשיטה של איבוד מחילות. הנברנים חיים בקבוצות ומבלים את רוב זמנם מתחת לפני הקרקע [בדנהיימר (3) מוסר על 82 פרטים שנאספו מקן אחד]. לכן יש לצפות הן להדבקה יעילה והן לכך, שהנברנים המתים ישארו מתחת לפני הקרקע.

ספרות

1. בנימיני ל. (1986): הדברה ביולוגית של מכרסמים. "השדה" ס"ז (ג'): 594—595.
2. Benjamini, L. (1982). *Phytoparasitica* 10: 215—228.
3. Bodenheimer, F.S. (1949): Problems of the vole populations in the Middle East. *Bul. Res. Council of Israel*, Azriel Printing, Jerusalem.

חיסון אחרים — גם משום שהם פועלים כהורמונים בעלי פונקציות מטבוליות שונות ורבות: הם מפקחים על סינתזת החלבונים וסינתזת DNA; הם משפיעים על משק המינרלים בגוף; יש להם תפקיד גם בהתפתחות הפסיכולוגית התקינה בבעלי-חוליות; הם גם מסוגלים לגרום הפרעות בתהליכי הרבייה בנקבות על-ידי עיכוב הביוץ הנורמלי; הם נספגים בגוף ומועברים בו כאופן יעיל. בניסויים במתן קורטיקוסטרואידים לנקבות הרות נמצא, שהם חודרים היטב דרך השליה ומשפיעים על העובר. אחת ההשפעות החשובות שלהם היא שינוי הצמיגות של ממברנות תוך-תאיות לפני הולדת העובר. אם נותנים אז קורטיקוסטרואידים — נגרמות לו הפרעות חמורות. כמות של 1.5 מ"ג/ק"ג, הניתנת לחולדות בהזרקה בשליש האחרון של ההריון — גורמת הצטמקות השליה וספיגת העובר. כן נגרמת ירידה ברמת האסטרונים וההורמונים המפקחים על משק המלחים באם עצמה. מכאן, שהרבוגיות של השפעת הורמונים אלה רבה ביותר, ומשום כך, הפרעה במאזן ההורמונלי על-ידי תוספת קורטיקוסטרואידים צריכה להביא מגוון רחב של הפרעות, נוסף לדיכוי התגובה החיסונית. עם זאת ראוי להדגיש, שהאדם פחות רגיש לקורטיקוסטרואידים מאשר מכרסמים כגון חולדה או עכבר.

ניסויים בנברנים

נערכו מספר ניסויים בנברנים (נברן-השדה), בחומר הקרוי "דקס-מטזון", הורמן סינתטי בעל פעילות זהה לזו של הורמונים קורטיקוסטרואידים, אבל בעצמה רבה פי מאה ויותר. החל בשלושה שבועות לפני הטיפול נבדקו החיות מדי שלושה ימים: נרשם משקל הגוף, ונלקח מדגם של דם לספירת הכדוריות הלבנות השונות. הטיפול היה חד-פעמי, במתן החומר בפה, במנה של 100 מ"ג/ק"ג משקל-גוף. בקבוצה נוספת (מטופלים והיקש) קיבלו פרטים טיפול זהה, אבל ללא כל פגיעה לרגימת דם.

תוצאות הניסויים פורסמו בפרד (2), והן תאמו את הציפיות. 2—3 ימים לאחר הטיפול החד-פעמי הופיעו דלקות זיהומים שונים בעיניים, בדרכי הנשימה ובמערכת העצבים, והיתה גם תמותה של 6 מכלל 11 נברנים. תוצאות אלה מצביעות על יעילות השימוש בדקסמטזון; אולם יש לזכור שהטיפול היה מלווה בפגיעה בעין לשם הוצאת דם, דבר שהקל על קליטת מחוללי מחלה ועל התבססותם. בניסוי שבו ניתן דקסמטזון ללא פציעת הנברנים — הופיעו סימני מחלה ברורים תוך 6—8 ימים, ב-5 מכלל 12 נברנים, והתמותה היתה באותו פרק-זמן 2 מכלל 12. בדיקות העדפה שנערכו אחרי-כן הראו, שמלח הדקסמטזון אינו בעל טעם דוחה. נברנים אכלו אותו שיעור של גרגרי חיטה מטופלים במלח כמו גרגרים בלתי מטופלים.

הטיפול במלח דקסמטזון גרם פחיתה במספר הלימפוציטים עד כדי חמישית הגדלה במספר הגרנולוציטים פי ארבעה. את הפחיתה במספר הלימפוציטים אפשר, כמובן, לפרש כתוצאה אפיינית של הטיפול. הגדלת מספר הגרנולוציטים יכולה להתפרש כתגובה טבעית על התבססות זיהומים שונים, וגם כתוצאה של פגיעה ביכולת תנועתם לצאת מתוך מחזור הדם החוצה, אל המרחב הבין-תאי באיזור הדלק. נתונים נוספים הצביעו על פחיתה במספר המונוציטים עד כדי מחצית, דבר שאי-אפשר לקשרו לתאוריות בדבר מנגנון הפעולה של קורטיקוסטרואידים.