



ד"ר אסף יששכר

# האם אנחנו מתקדמים להשתלות ללא טיפול נוגד דחיה? העתיד של השתלות האיברים

ד"ר אסף יששכר, מומחה למחלות כבד, השתלות כבד וגסטרואנטרולוגיה, המכון למחלות כבד, המרכז הרפואי רבין, בית החולים בילינסון תכנית השתלות כבד והערכת תורמי אונת כבד

## הקדמה

השתלות איברים הן טיפול מציל חיים שיכול להביא לשיפור בהשרדות ובאיכות החיים של חולים עם אי ספיקת איבר (לדוגמה: כבד, כליות, ראות ולב) מסיבות שונות.

אחד הגורמים המגבילים בהשתלות הוא התגובה החיסונית של מקבל האיבר כנגד האיבר המושתל (מתורם חי או נפטר) שגורמת לדחיית האיבר ולחוסר תפקודו.

פריצת הדרך בתחום ההשתלות הייתה בשנות ה-80 עם תחילת השימוש בתרופת הציקלוספורין למניעת דחיית השתל, דבר ששיפר בצורה משמעותית את שרידות החולים לאחר השתלה.

מאז, חלה התפתחות בתחום עם הופעת תרופות נוספות נוגדות דחיה.

התרופות נוגדות הדחיה אמנם שיפרו משמעותית את השרדות החולים והשתל אך גרמו לתופעות לוואי משמעותיות כולל סיכון לזיהומים, סיכון מוגבר להופעת גידולים, אי ספיקת כליות, האצת סיבוכים מטאבוליים כגון סוכרת, השמנת יתר, יתר לחץ דם, מחלות לב וכלי דם ועוד.

תופעות הלוואי של הטיפול נוגד הדחיה משפיעות על היכולת להגדיל אף יותר את שיעור השרדות החולים והשתל.

## מה המנגנון של הכרת האיבר על ידי מערכת החיסון?

לכל אדם ישנם אזורי מסויימים על פני התאים המיוחדים לו (HLA). האזורים הללו מוכרים על ידי מערכת החיסון של המקבל שתוקפים אותם כגורם זר לגוף. התגובה החיסונית גורמת לדחייה במנגנון של נוגדנים שגורמים לפגיעה בשתל (דחייה הומורלית) או פגיעה ישירה על ידי תאי מערכת החיסון (דחייה תאית). הדחייה גורמת לאי ספיקה של השתל עד להפסקת פעילותו וגרימת נזק לחולה המושתל.

במערכת החיסון קיימת גם מערכת בקרה שתפקידה לדכא את התגובה החיסונית התוקפת כנגד האיבר המושתל. שיווי המשקל בין המערכת המבקרת להפעלת מערכת החיסון התוקפת היא שקובעת את עוצמת תהליך הדחיה.

## כיצד פועלות התרופות למניעת הדחיה?

התרופות למניעת הדחיה גורמות לדיכוי התגובה החיסונית כנגד השתל במנגנונים שונים. דיכוי התגובה החיסונית מונע את התגובה כנגד האתרים שמוכרים על ידי מערכת החיסון כזרים לגוף.

ישנן תרופות מקבוצות שונות כגון סטרואידים, CNI (ציקלוספורין וטקרולימוס), מיקופנולאט (מיפורטיק וסלספט), מעכבי MTOR (סירולימוס ואברולימוס) ועוד, כאשר המשותף לכולם הוא דיכוי מערכת החיסון ועידוד המערכת המבקרת (הרגולטורית) לסיוע בדיכוי הפעילות החיסונית.

## מהי סבילות המאכסן?

סבילות המאכסן (או tolerance) הינו מצב שבו מערכת החיסון לא מזהה יותר את השתל כגורם זר ולכן לא מופעלת התגובה החיסונית שגורמת לדחיית השתל.

התופעה של סבילות מערכת החיסון התגלתה בשנות ה-60 על ידי פיטר מדאור וריי אואן שגילו את התגובה החיסונית לאיבר "זר" וכיצד ניתן לגרום להכרה חיסונית נרכשת על ידי השתלת תאי אב של מערכת החיסון מהתורם או על ידי שימוש באיברים בעלי פרופיל חיסוני זהה. פיטר מדאור אף זכה בפרס נובל על עבודתו זו.

ישנם מושתלים, שבהם לאורך השנים מערכת החיסון עוברת התאמה והופכת לסבילה לשתל ואז אין צורך בטיפול נוגד הדחיה או שניתן להוריד אותו למינון מינימלי.

מחקרים רבים מתמקדים בתופעה זו של סבילות המאכסן לשתל לזיהוי אותם מושתלים שבהם התפתחה הסבילות או ל "חינוך" מחדש של מערכת החיסון ליצירת הסבילות לאיבר המושתל ומניעת הדחיה והצורך בטיפול נוגד דחיה.

## מה יקרה אם נפסיק טיפול בנוגדי דחיה למושתלי כבד?

ברוב המושתלים, הפסקת התרופות נוגדות הדחיה תוביל לדחייה חריפה של האיבר ואבדן השתל ולעיתים יכולה להוביל אף למוות של המושתל בשל אי ספיקת השתל ותגובת הגוף לחוסר פעילות זו.

מחקרים שבוצעו במושתלי כבד ב-20 שנים האחרונות שבדקו מה קורה עם מושתלים, שנים לאחר השתלה, שהפסיקו להם את הטיפול נוגד הדחיה, כ-70-80% מהמושתלים פיתחו דחיה חריפה זמן קצר לאחר הפסקת הטיפול אך ב-20-30% מהמושתלים נשמר תפקוד תקין של השתל ללא צורך בטיפול נוגד דחיה וללא אירועי דחיה.

תופעה זו עניינה מאוד את החוקרים וזה גרם למחקרי המשך רבים למציאת המאפיינים של החולים שבהם התפתחה סבילות מערכת החיסון לשתל וניתן להפסיק את הטיפול התרופתי נוגד הדחיה.

4. השתלה עצמית של מח עצם שעובר מניפולציה והגברה של המערכת המבקרת (רגולטורית) - על ידי איסוף תאי אב ו"סינון" התאים כך שמערכת החיסון המושתלת תהיה בעלת פרופיל שנוטה לכיוון המערכת המבקרת ולא תוקפת ניתן ליצור סבילות מערכת החיסון לשתל והיעדר צורך בתרופות נוגדות דחיה. שוב, תהליך זה יכול לגרום לתופעות לוואי משמעותיות כמו בהשתלת מח עצם של התורם ואף למוות.

### מה העתיד של הטיפולים להורדת שיעורי הדחיה?

1. מציאת המאפיינים של אותם מושתלים בעלי פרופיל מערכת חיסון סבילה לשתל על ידי שימוש בסמנים בבדיקות דם של מאפיינים גנטיים או חלבונים.
2. מציאת טיפולים פחות "רעילים" לשינוי מערכת החיסון והתאמתה לאיבר המושתל למניעת הדחיה.
3. איברים מהונדסים- גידול איברים בתנאי מעבדה והסרת אותם האיזורים שגורמים להפעלת מערכת החיסון ולדחיה, כך שאותם האיברים לא יוכרו עוד כ"זרים" למערכת החיסון.
4. שימוש בתאי אב עצמיים שבתנאים מסוימים יכולים לגרום לחידוש האיבר הפגוע ותפקודו ובכך למנוע את הצורך בהשתלה.

### סיכום

השיפור הניכר בשיעורי הצלחת השתלות איברים התרחש בגלל התפתחות תרופות יעילות למניעת דחיי האיבר המושתל. תופעות הלוואי של הטיפולים הללו מגבילות את היכולת להגדיל עוד את שיעור ההצלחה. עדיין, מושתלי איברים תלויים בתרופות נוגדות דחיה בכדי למנוע דחיה ולשמר את תפקוד השתל. מחקרים רבים מבוצעים על מנת למצוא דרכים "לחנך" את מערכת החיסון ולהפוך אותה לסבילה לשתל ובכלל למנוע את הצורך בטיפולים אלו או להפחית משמעותית את מינון התרופות.

מחקרים אלו, מצאו שבמושתלים עם סבילות של מערכת החיסון (רגולטורית) שלתל ישנה התגברות של מערכת החיסון המבקרת (רגולטורית) על מערכת החיסון התוקפת.

מחקרים עכשוויים מנסים למצוא סמנים בבדיקות דם שיאפשרו לנו למצוא את אותם המושתלים בעלי מערכת חיסון סבילה אך עדיין לא נמצא סמן מהימן וחד משמעי וככל הנראה יידרש שילוב של סמנים כאלו על מנת למצוא את המושתלים הסבילים.

### מקן הדרכים לגרום למערכת החיסון "להכיר" את האיבר על מנת למנוע את דחייתו?

#### הדרכים לגרום למערכת החיסון "להכיר" את השתל הן:

1. כפי שצוין קודם, לאפייין את אותם המושתלים בעלי מערכת חיסון סבילה שבהם לא תיגרם דחיית השתל אפילו ללא תרופות נוגדות דחיה.
2. תרופות הגורמות ל "חינוך" מערכת החיסון מחדש להגברת המערכת המבקרת על פני המערכת התוקפת.
- מחקרים ראשוניים הראו שלתרופות מסוימות כמו מעכבי MTOR (סירולימוס ואברולימוס) יש יכולת להגביר את פעילות מערכת החיסון המבקרת ולדכא את מערכת החיסון התוקפת ובכך לגרום לסבילה יותר לאיבר המושתל ובתנאים מסוימים אף לגרום ליכולת להפסיק לחלוטין את הטיפול נוגד הדחיה. עדיין לא ידוע לחלוטין מהם התנאים הנוספים הנדרשים על מנת לגרום ליכולת להפסיק את הטיפול לגמרי.
3. השתלת מח עצם של התורם - השתלת מח עצם של התורם, למעשה מחליפה את מערכת החיסון של המקבל ובכך נגרמת הכרה של האיבר המושתל ללא דחיה. הבעיה בהשתלות אלו היא שמערכת החיסון של התורם תוקפת איברים אחרים של המושתל וגורמת להם נזק שכן הם עכשיו מוכרים כ"זרים" למערכת חיסון זו. בנוסף, תהליך השתלת מח עצם הינו תהליך קשה, עם תופעות לוואי קשות של הטיפולים הכימיים להשמדת מערכת החיסון של המקבל לפני השתלת מח העצם. תופעות הלוואי יכולות לגרום לזיהומים קשים, פגיעה באברים שונים ואף מוות.