

העבודות הזכות בפרס ההסתדרות הרפואית בישראל להצטיינות במדעי היסוד לשנת 2018

ולכן להניב תוצאה חיובית בבדיקות עור ובבדיקות רגישות בנסיוב (בסרום), אולם הוא אינו קשור לרוב בתגובות אלרגיות בעקבות אכילת בוטנים.

מטרת המחקר הנוכחי: בדיקה מקדמית של שימוש בבוטנים צעירים מזנים ארוכי צמיחה ספציפיים, לפני ואחרי טיפול בחום, לבדיקת עור בילדים עם אלרגיה לבוטנים. בשלב הבא השוואת תוצאות הבדיקה העורית לתוצאות תבחין תגר של חשיפה למוצר המכיל בוטנים.

השערת המחקר: בוטנים צעירים בשלבי הבשלה מוקדמים, המבטאים את האלרגנים העיקריים של הבוטנים, אולם חסרים חלבונים אחרים כמו Ara h8, יהיו כלי נבואי טוב יותר לתגובות אלרגיה קליניות מבדיקת העור הסטנדרטית המבוססת על תמציות של בוטנים בוגרים, המבוצעת כיום באופן שגרתי.

שיטות: נערך מחקר פתוח, פרוספקטיבי, בילדים עם אנמנזה של תגובה קלינית המחשידה לרגישות אלרגית מיידית לבוטנים. במקביל למחקר ולתהליך האבחון הרגיל בוצעו בנוסף הבדיקות הבאות: (1) בדיקת עור עם הבוטנים הצעירים בשלבי הבשלה ובישול שונים; (2) בדיקה של הרמה הכללית של IGE סוגולי (ספציפי) לבוטנים, ובנוסף, רמות של IGE ספציפי לחלבונים האלרגניים השונים (component resolved).

תוצאות: במחקר הנוכחי הדגמנו שבשימוש בזרעי בוטנים לא בוגרים נוצר כלי אבחוני מדויק לאלרגיה לבוטנים כשמתעורר חשד לאלרגיה. חלבונים שמוצו מזרעי בוטנים בשלב מוקדם בהתפתחות (R5) ובשלב בוגרים נבדקו בבדיקת עור (test prick skin) ב-40 מטופלים עם חשד לאלרגיה. נמצא כי מיצוי מזרעים בוגרים ניבא אלרגיה אמיתית רק ב-70% מהילדים (שאומתה גם בתבחין תגר של אכילת במבה). לעומת זאת, מיצוי מזרעי R5 ניבא באופן מדויק יותר את האלרגיה, דהיינו בשיעור

המועצה המדעית של הר"י רואה במדעי היסוד אמצעי חשוב, המאפשר לחשוף רופאים צעירים בתחילת דרכם לתחום המחקר הרפואי, ומעודד אותם להמשיך ולעסוק בתחום חשוב זה בהמשך דרכם הרפואית. לשם קידום הנושא, החליטה המועצה המדעית על הענקת פרסים כספיים ותעודות הצטיינות לעבודות נבחרות שנערכו במסגרת מדעי היסוד בהתמחות. אחת לשנה בוחרת ועדת הפרס שחבריה הם פרופ' אייל ענתבי, פרופ' הווארד עמיטל ופרופ' יהודה שינפלד, עבודות מצטיינות במספר קטגוריות מקצועיות מתוך עשרות רבות של עבודות שעליהן ממליצים הסוקרים חברי ועדת מדעי היסוד של המועצה המדעית. זו השנה השביעית שבה מקיימת המועצה המדעית את טקס הענקת הפרסים והתעודות לזוכים המאושרים. הטקס יתקיים ב-28.1.2019 במשרדי הר"י. להלן תקצירי שתיים מתוך שבע העבודות הזכות לשנת 2018 (חלקן פורסמו בכתבי עת).

בדיקת תגובה בעור לבוטנים מבושלים בילדים אלרגיים לבוטנים

שם הרופאה: ד"ר נוגה אופנהיימר
המחלקה לרפואת ילדים ב', מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
הנחיית: ד"ר דר מונה קידון

בצריכה חופשית של המזונות. תהליך כזה אינו מתאפשר כלל בילדים עם אלרגיה לבוטנים או לאלרגנים אחרים מהצומח.

הבדל מהותי זה נובע מכך שהגורמים האלרגניים העיקריים בבוטנים הם חלבונים תשמורת צמחיים. תפקידם של חלבונים אלו באבולוציה של צמחים הוא לשמור על חיוניות הזרע עד שיבשילו התנאים לנביטתו. לכן, בבוטן הבוגר, חלבונים אלה מתאגדים בצברים קשיחים (aggregates) העמידים לשינוי בחום או בישול. הנחת העבודה שלנו היא שבוטנים צעירים מזן שנבחר בקפידה, המאפשר זיהוי וקטיף בשלבי הבשלה מוקדמים של הצמח, עדיין אינם מכילים צברים (אגרגטים) יציבים של חלבונים תשמורת ולכן ניתן יהיה לגרום לדנטורציה של החלבונים האלרגניים שבו באמצעות טיפול בחום. קיימים הבדלים נוספים במבנה החלבון של בוטנים צעירים לעומת בוטנים בשלב ההבשלה הסופי. הביטוי של חלבוני התשמורת, Ara h1 ו-Ara h21 (שהם האלרגנים העיקריים הקשורים באלרגיה קלינית וחמורה לבוטנים), מתחיל בשלב מוקדם מאוד של התפתחות הצמח ונמשך לאורך כל חיי הצמח המתפתח. לעומתם, חלבונים אחרים כמו Ara h8 מתחילים את הופעתם רק בשלב מאוחר בהבשלת הבוטן. עניין זה חשוב, כיוון ש-Ara h8 יכול לקשור IGE

רקע: אלרגיה לבוטנים היא אחת השכיחות והמסוכנות מבין האלרגיות למזונות. היא מופיעה בכ-1% מהאוכלוסייה עם עלייה מתמדת בשכיחות הן במדינות המערב והן במדינות המתפתחות. עד היום הימנעות מוחלטת מחשיפה לבוטנים היא הפתרון הנפוץ והמקובל היחיד. בוטנים נמצאים במוצרים רבים, וחשיפה אקראית היא תופעה שכיחה העלולה לסכן חיים.

בניגוד לאלרגנים מהחי כמו חלב וביצים, אלרגיה לבוטנים אינה נחלשת עם הזמן ונשאר מתסוכנת במרבית המקרים לכל החיים. בילדים עם אלרגיה לחלב ולביצים, אכילה של המזונות לאחר שעברו טיפול בחום (בישול או אפייה) היא בטוחה במרבית המקרים ונמצא כי היא מקדמת במהירות רבה יותר הופעה של מצב סבילות (tolerance) קבועה לחלבונים אלה. תהליך מובנה של חשיפה הדרגתית לחלבונים מעובדים בחום בילדים עם אלרגיה לחלב מאפשר החלמה מלאה מהאלרגיה, המתבטאת

**אנדארטרקטומיה כלילית
מול אנגיופלסטיה כטיפול
ניתוחי במחלה מפושטת
בעורק הקדמי היורד**

שם הרופא: ד"ר אהד ביתן
מחלקה פנימית ג', מרכז רפואי שיבא,
רמת גן

בהנחיית: ד"ר דן לוברמן

פורסם ב: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1600918>

**מערך הטלומרים (Telomeres)
וסנסנס (Senescence)
בשליות נעוצות**

שם הרופאה: ד"ר קרן צדיקביץ גפן
מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי
מאיר, כפר סבא

בהנחיית: ד"ר טל בירון שנטל

פורסם ב: K. Tzadikевич-Geffen, H. Gal, V. Krizhanovsky, I. Vainer, O. Markovitch, A. Amiel, T. Biron-Shental, Senescence and Telomere Homeostasis Might Be Involved in Placenta Percreta-Preliminary Investigation, *Reprod Sci*, 2018 Aug. 25 (8) 1254-1260

**הקשר בין רמת CD27, חומרתה
ופעילותה של מחלת הלייפית
המערכתית (Systemic Sclerosis)**

שם הרופא: ד"ר חוסיין היא

מחלקה פנימית ב', מרכז רפואי פוריה,
טבריה

בהנחיית: ד"ר דורון רימר

**הקשר בין המיקרוביום
בדרכי מין לזיהום ב־HPV
ונגעים טרום ממאירים
של צוואר הרחם**

שם הרופא: ד"ר עודד רבן
מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי
רבין, פתח תקווה

בהנחיית: ד"ר רם איתן

מטרת העבודה: לבדוק השפעה ויעילות קלינית ורנטגנית של תרופות ביולוגיות או אימונותרפיות על גרורות מוחיות בחולים עם גידול ריאתי מסוג תאים-לא־קטנים, ולהציג גישה טיפולית חדשה לאותם חולים.

שיטות: עבודה רטרוספקטיבית-פרוספקטיבית, המסכמת 16 חולים עם אבחנה של NSCLC עם גרורות במוח שטופלו, וחיות שקיבלו טיפולים ביולוגיים או אימונותרפיים כטיפול יחיד ללא שילוב של טיפול בקרינה למוח. בעבודה נבדקו ההשפעה והיעילות של טיפול זה באותם חולים.

תוצאות: נכללו בעיבוד 16 חולים: 12 חולים עם מוטציית EGFR או ALK-Translocation; מהם קיבלו טיפול ביולוגי, חמישה קיבלו טיפול אימונותרפי; שבעה חולים היו עם הסתמנות קלינית נירולוגית ובחמישה מהם חל שיפור קליני.

מתוך אחד-עשר החולים שקיבלו טיפול ביולוגי, תשעה (82%) הגיבו היטב והטיפול היה נסבל. מתוך חמשת החולים שטופלו באימונותרפיה, שניים היו עם תגובה רנטגנית. ששת החולים ללא רקע של עישון היו עם מוטציית EGFR או ALK-Translocation וקיבלו טיפול ביולוגי. בכלם נצפתה תגובה רנטגנית. לעומתם, מתוך כל החולים המעשנים או שעישנו בעבר, התגובה הרנטגנית נצפתה בקרב 50% בלבד. לא היה הבדל בתגובה של טיפול בתרופות בחולים שקיבלו קרינה בעבר לעומת החולים שלא הוקרנו קודם לכן.

מסקנות: קיימת השפעה תוך גולגולתית של טיפולים ביולוגיים או אימונותרפיים בחולי סרטן ריאה מסוג תאים לא קטנים. טיפולים אלו יכולים לדחות או למנוע טיפול בקרינה למוח וכל הנזק הנירולוגי הכרוך בכך.

**הקשר המולקולארי,
ההיסטולוגי, הביוכימי והקליני
במחלה משפחתית שבה קיים
חשד לחסר קראנזים Q10**

שם הרופא: ד"ר אביבה אליהו
המחלקה לרפואת ילדים ב', מרכז
רפואי שיבא, רמת גן

**בהנחיית פרופ' יאיר אניקסטר
פורסם ב־Human Mutation**

של 96%. ההנחה היא, כי הביטוי הגבוה של גורמים reactive cross בזרעים בוגרים (כגון Arah8), היא הגורם להבדל.

מסקנות: בדיקת עור באמצעות בוטנים צעירים יכולה לשמש ככלי נבואי מהימן יותר מהבדיקה הסטנדרטית לבוטנים באוכלוסייה מסוימת של ילדים, שכלל הנראה קיימת אצלם רגישות בעור לחלבונים המסיחים הקיימים ברמה מופחתת בבוטן הצעיר. בשלב הבא של הניסוי בוצעו תגרים בכל הילדים עם חשד לאלרגיה, בלי תלות בתוצאות התבחין בעור, תוך מתן מינונים עולים של במבה. אם מטופל הצליח לאכול במבה מבלי לפתח תגובה, בבדיקה שנחשבת לתקן הזהב באבחון אלרגיה, הוא אובחן כלא אלרגי. ילדים שפיתחו תגובה נרתמו לחלק הבא של הניסוי, שבו טופלו בחשיפה למוצרים המכילים בוטנים צעירים שעובדו בחום, במינונים עולים. זיהוי מאפיינים של קבוצת ילדים עם אלרגיה לבוטנים, עם תגובה חיובית בעור לבוטנים צעירים לפני חימום, ועם איפוס או הקטנה משמעותית בתגובת העור לבוטנים אלה לאחר שעברו בישול בחום, מאפשר באופן פוטנציאלי זיהוי של מטופלים שבהם ניתן יהיה להתחיל בטיפול הדרגתי באלרגיה לבוטנים באמצעות Heat Denatured Peanut Proteins.

**השפעתן ויעילותן של
תרופות ביולוגיות או
אימונותרפיות כטיפול יחיד
על גרורות במוחם של
חולים עם שאת בריאה
מסוג תאים-לא־קטנים
(Non-Small Cell Lung Cancer)**

שם הרופא: שלאבנה חסן
אונקולוגיה, מרכז רפואי רמב"ם, חיפה
בהנחיית: ד"ר מיריאנה וולנר

רקע: גרורות של מערכת העצבים המרכזית (CNS) מתרחשות בכ-30% מהחולים עם Non-small cell lung cancer מתקדם (NSCLC). טיפולים מקומיים בגרורות CNS באמצעות קרינה גורמים לעיכובים בטיפול מערכתי בתרופות בנוסף לנזק נירוי-טיפולים אימונותרפיים או ביולוגיים בחולים מתאימים עשויים להועיל בכל אתרי המחלה, כולל המוח, בפרופיל רעילות נמוך.