



התמודדות להפחתת מפגעי הלישמניה בישראל סינתזת מחקרים במימון המשרד להגנת הסביבה

תמונת מצב

כתיבה: ד"ר מירי צלוק, ינואר 2016



תוכן עניינים

| | |
|----|--|
| 2 | תקציר מנהלים |
| 3 | רקע |
| 3 | הצגת הקול קורא |
| 6 | מחקר 2-3-131: מעקב אחר התפשטות של לישמניה טרופיקה בצפון ישראל |
| 7 | מחקר 1-4-131: הערכה אפידמיולוגית בזמן ובמרחב של טפיל הלישמניה בעשור האחרון בדרום הארץ ופיתוח של אבחון מולקולרי מהיר ורגיש למינים השונים |
| 8 | מחקר 2-4-131: זיהוי, הגדרה, אפיון והשוואת אזורים סביבתיים עם סיכון מוגבר לחשיפה ללישמניאזיס של העור בעזרת איתור יזום של מקרי מחלה פוטנציאליים |
| 9 | מחקר 1-5-131: הצעה לבדיקה ויישום שיטות חדשות לבקרה מושכלת של הלישמניה: שבירת הקשר בין הפונדקאי לחית המאגר |
| 10 | מחקר 4-5-131: חסימת ההעברה של לישמניה ע"י חיסון אוראלי של חיות רזרוואר |
| 11 | מחקר 5-5-131: הדברת זבובי חול המעבירים לישמניה טרופיקה: ריסוס בסביבת בתי הגידול בחומרי הדברה ושימוש בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים להאכלת שפנים. |
| 12 | סיכום |
| 12 | מטרות שהושגו עד כה |
| 12 | יישומים צפויים |
| 13 | שאלות מחקר עתידיות |
| 14 | המלצות לפעולה |

התמודדות להפחתת מפגעי הלישמניה בישראל

סינתזת מחקרים במימון המשרד להגנת הסביבה - תמונת מצב

תקציר מנהלים

מחלת הלישמניה העורית נגרמת על ידי טפילי הלישמניה אשר מועברים לבני האדם מיונקים אחרים על-ידי זבוב החול במהלך מציצת הדם. בשנים האחרונות ניכרת עלייה בהיקף ובתפוצת התחלואה בלישמניה בישראל. למרות מאמצים רבים וחרף השקעה ניכרת של משאבים כספיים במחלת הלישמניה בקנה מידה עולמי, לא נמצא עדיין פתרון שורשי למניעת ההתפשטות והתחלואה במחלה. לפיכך אישרה ממשלת ישראל תכנית לאומית לבחינת דרכי התמודדות להפחתת מפגעי הלישמניה בישראל. תכנית זו כוללת מימון מחקרים שמטרתם הבנת הסיבות לעלייה בתחלואה ופיתוח ושכלול שיטות ההתמודדות עם המחלה. שישה מחקרים נבחרו והם ממומנים לאורך שנתיים או שלוש, בסכום כולל של 1,488,075 ₪. מסמך זה סוקר את המחקרים המתקיימים בנושא לישמניה במימון לשכת המדענית הראשית, מסכם את התקדמות המחקרים ואת האפשרויות היישומיות שלהם למניעת ההתפשטות והתחלואה בלישמניה. רוב המחקרים עדיין בראשית דרכם. ישנה התקדמות באבחון מולקולרי של זן נגיף הלישמניה והגנוטיפ הספציפי שלו. אבחון מהיר ומדויק יותר יאפשר טיפול ממוקד. מידע מולקולרי גילה שיש 4 זנים שונים של לישמניה טרופיקה בארץ. נמצא זן טפיל חדש של לישמניה טרופיקה שהגיע לישראל ופרץ בשנים האחרונות. אובחנה עלייה משמעותית בכמות ובתפוצת איבחון לישמניה עורית בדרום הארץ. ישנה התקדמות בניסיון להוריד את כמות זבובי החול ע"י פיתוח פתיונות למיני מאגר המכילים קוטל חרקים. כמו כן, הושגו שלבים ראשונים בפיתוח חיסון ללישמניה לחיות המאגר. למרות ההתקדמות באפיק המולקולרי-גנטי, המחקרים האפידימיולוגיים שעוסקים בתפוצת המחלה ובסיבות להתפשטותה לוקים בחסר. מוצעים מספר כיווני מחקר עתידיים והמלצות פעולה למשרד להגנת הסביבה.

רקע

מחלת הלישמניה העורית (המוכרת גם בשמות "שושנת יריחו" ו"חבורת יריחו") נגרמת על ידי טפילי הלישמניה אשר מועברים לבני האדם מיונקים אחרים על-ידי נקבת יתוש זבוב החול במהלך מציצת הדם (איור 1). בשנים האחרונות ניכרת עלייה בהיקף התחלואה בלישמניה בישראל. שיעור היארעות המחלה ל-100,000 תושבים עלה מ-1.3 ב-2003 ל-4.3 ב-2012 (1). כמו-כן תפוצת המחלה התרחבה לאזורים בהם לא הייתה קודם כגון אזור מישור אדומים וצפון הארץ. רב תפוצת הלישמניה היא זואונוטית, כלומר- מועברת מבעלי חיים, בעיקר יונקים, שמהווים את חיות המאגר של המחלה. שני טפילי לישמניה נפוצים בארץ. הטפיל *Leishmania major* נפוץ בעיקר באזור הנגב, בקעת הירדן, וים המלח ומועבר על ידי זבוב החול מהמין *Phlebotomus papatas*. מיני המאגר העיקריים שלו הם פסמון (*Psammomys obesus*), מריון מצוי (*Meriones tristrami tristrami*) ומריון המדבר (*Meriones crassus*) (1). בשנים האחרונות התפשט בארץ הטפיל *L. tropica* הנפוץ באזור מישור אדומים וצפון הארץ וגורם למחלה ממושכת יותר שעשויה להשאיר צלקות ואף להתפתח מחלה פנימית. טפיל זה מועבר על ידי זבובי החול מהמינים *P. arabicus*-*isergenti* ומין המאגר העיקרי שלו הוא שפן הסלע (*Procapra capensis*).

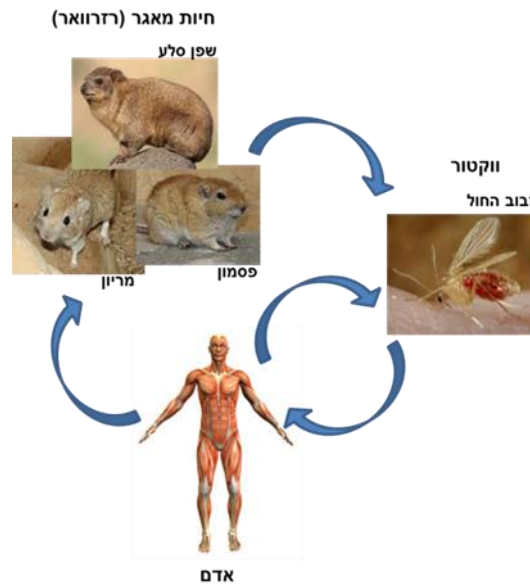
החלטת ממשלה וקול קורא

למרות מאמצים רבים וחרף השקעה ניכרת של משאבים כספיים במחלת הלישמניה בקנה מידה עולמי, לא נמצא עדיין פתרון שורשי למניעת ההתפשטות והתחלואה במחלה. לפיכך אישרה ממשלת ישראל ביום 6.9.2012 תכנית לאומית לבחינת דרכי התמודדות להפחתת מפגעי הלישמניה בישראל (החלטה מספר 5101 (חכ/296), תיקון בהחלטה מספר 259 מה-22.5.2013). תכנית זו כוללת פעולות הסברה בישובים בהם הסיכון להידבקות גבוה, פעילויות ניסיוניות להתמודדות עם המפגעים, ניטור של היונקים המהווים חיות מאגר ללישמניה וניטור ההידבקות במחלה, וכן מימון מחקרים שמטרתם הבנת הסיבות לעלייה בתחלואה ופיתוח ושכלול שיטות ההתמודדות עם המחלה.

במסגרת החלטת הממשלה פרסם המשרד להגנת הסביבה קול קורא להצעות למחקר, סקרים וסקרי היתכנות לשנת 2013 בנושאים הבאים:

- 1) דפוסי תנועה ופיזור של שפנים, מכרסמים וזבובי חול
- 2) השלמת בירור התפקיד של בעלי חיים שונים כחיות מאגר
- 3) אקולוגיה של מעגלי ההעברה של הטפילים במקומות השונים
- 4) מחקר אפידמיולוגי לבירור מקומות החשיפה והמפגש של בני אדם עם זבובי חול מודבקים
- 5) פיתוח שיטות התמודדות חדשות - הן כנגד חיות המאגר והן כנגד זבובי חול - ושיכלול שיטות קיימות.

שישה מחקרים נבחרו והם ממומנים לאורך שנתיים או שלוש (החל מינואר 2014), בסכום כולל של 1,488,075 ₪ (טבלה 1). מטרת מסמך זה היא לסקור בקצרה את המחקרים המתקיימים בנושא לישמניה במימון לשכת המדענית הראשית, לסכם את התקדמות המחקרים, ולהבין מה האפשרויות היישומיות של המחקרים למניעת ההתפשטות והתחלואה בלישמניה ומהו לוח הזמנים האפשרי ליישומים אלו (טבלה 1).



איור 1. מעגל הדבקה מופשט של טפיל הלישמניה. יונקים המודבקים בלישמניה מהווים מאגר של המחלה. נקבות זבוב החול (הווקטור) לוקחות מנס דם ממיני המאגר והטפיל מתפרץ במערכת העיכול של הזבוב. כשהזבוב עוקץ בני אדם, טפיל הלישמניה עובר אליהם. מעגל הדבקה עשוי להתרחש גם בין בני-אדם.



| מגבלות סביבתיות של המזרח | מה חדש על מנת ליישם את תוצאות המחקר | השכרת נזק נע יישם מניש | תוכנית אפיקים לטיפול בלי סכנות | החלק הנדרש במימון מחקר של המנהל הלישמי | המועד סיום | סמנים מחקר | חוקר ראשי | רשות מחקר | נושא המחקר | מספר מחקר |
|--|--|------------------------|--|--|-------------------------|------------|-------------|--------------|---|-----------|
| רעילות וחסיר ספציעיות של Fipronil | פיקול כמויות ושיעור האבולת מיני מאתי | 2-3 שנים | דגימות הנעדרת טפיל הגלי שבמנהל והחברת קטור (נוכח החוק) | קישור - קישור | 01.01.2014 - 31.12.2015 | פניל | צ'ארלס פה | האני' הנפרית | מניב אודי התפשטות של לישמניה טרופיקה בפניל ישראלי | 131-3-2 |
| האבולת של דגור המאזר עשירה להשפיע על האבולת מיני מאתי והתפוצה שלהם | הפניל המדויק. פיקול כמויות ושיעור האבולת מיני מאתי | 2-3 שנים | דגימות הנעדרת טפיל הגלי שבמנהל | קישור - קישור | 01.01.2014 - 31.12.2016 | פניל | ג'ר בניט | האני' הנפרית | השכרת נזק נע של לישמניה טרופיקה ויחסים ליישמניה טרופיקה ויחסים בסביבת בית המזון בודמיי הדבורה ושיעור הפיזור והתפוצה המינימלי קוטלים להאבולת שפנים | 131-5-5 |
| חברו בין אורז התפוצה לטיפול אפשי באורזים אל | חברו בין אורז התפוצה לטיפול אפשי באורזים אל | כמה חדשים - שנה | דגמי מקור הנפשות הגלי שבמנהל | סיבה אקולוגית אם | 01.01.2014 - 31.12.2015 | פניל | מיטל פרמיר | את' בוגרין | זיהוי, המרד, אציון והשריאה אורזים סביבתיים עם סיכון מוגבר להשפעה ללי שבמנהל של העיר בעזרת איתור יזום של מקור מחלה פוטנציאליים | 131-4-2 |
| רעילות וחסיר ספציעיות של Fipronil | פיקול כמויות ושיעור האבולת מיני מאתי | 2-3 שנים | דגימות הנעדרת טפיל הגלי שבמנהל (נוכח החוק) | קישור | 01.01.2014 - 31.12.2016 | פניל | צ'קה אבסוקי | את' בוגרין | השכרת נזק נע ויחוסים שישות חדשה לבקרה מניש של הגלי שבמנהל: ששיות הקשי בין הפניל לא לחבר המאזר | 131-5-1 |

טבלה 1: סיכום המחקרים והיתכנות הביצוע שלהם



מחקר 2-3-131: מעקב אחר ההתפשטות של לישמניה טרופיקה בצפון ישראל (נושא 3)

חוקרים: צ'רלס יפה, גד בנעט, האוניברסיטה העברית.

תקופת המחקר: 2014 – 2015

סטטוס: לא הוגש דו"ח שנה א'. שיחה עם החוקר פרופסור צ'ארלס יפה מתאריך 26.07.2015

א. רקע ומטרות המחקר

מטרת המחקר היא הבנת צורת המעבר של *L.tropica* בצפון הארץ ע"י זיהוי הגנוטיפים השונים של טפיל הלישמניה. המחקר מנתח את הגנטיקה של אוכלוסיית הטפיל במרכז ובצפון הארץ. המחקר מבצע ניתוח גנטי של אוכלוסיות הטפיל בשפני הסלע ובחולים ומנתח את האיפדימיולוגיה של המחלה לפי הזנים השונים.

ב. שיטות

המחקר מפתח שיטה רגישה להפקת דנ"א הטפיל ישירות מדם החיה או האדם הנגוע ולזיהוי הגנוטיפים הייחודיים של הטפיל בשיטה מולקולרית Multi-locus microsatellite typing (MLMT). הזנים הייחודיים של הטפיל באדם ובחיות יבדקו בשיטה המולקולרית לניתוח הגנוטיפ של הטפיל. מידע זה ישמש לעקוב אחרי מקור ההדבקה והעברתו. השיטה תאפשר מעקב אחר מנגנון ואחר נתיב ההדבקה בין זבובי החול לחיות המאגר ולאדם. בכך המחקר אמור לתרום לפיתוח שיטות מניעה יעילות יותר נגד התפשטות המחלה. המחקר ישתמש הן בדוגמאות ישנות של חולים שאובחנו וב-800 דוגמאות חדשות של חולים.

ג. תוצאות עיקריות

החוקרים פיתחו שיטה להפקת דנ"א טפיל הלישמניה ישירות מדם החולה ולזיהוי מדויק של זן הלישמניה. עד עכשו אבחון המחלה נעשה לרב ע"י תרבית מדוגמה שנלקחת מפצע החולה. הבעיה בהפקת דנ"א מהפצע היא שהטפיל עשוי לעבור שינוי גנטי בזמן ההתרבות כך שלא ברור האם הזן שמתקבל הוא אמנם זה שקיים בטבע. אבחון מולקולרי של הטפיל ישירות מפצע החולה יאפשר קישור בין שינוי גנטי של הטפיל לבין הסביבה.

לפי הגנוטיפים (זנים יחודיים) של הנגיף שנמצאו, החולים חולקו למספר קבוצות עיקריות: קבוצה מצפון לכנרת (אזור אמנון), קבוצה במרכז הארץ וקבוצה באזור מעלה אדומים. כמו-כן נמצא גנוטיפ חדש של לישמניה טרופיקה בישראל שפרץ בשנים האחרונות. זהו כנראה זן חדש של לישמניה טרופיקה שהגיע לישראל.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

השיטה מאפשרת אבחון מהיר ומדויק של זן טפיל הלישמניה, מידת האלימות שלו והתאמת טיפול מתאים. כמו כן, באמצעות שיטה זו החוקרים יעקבו אחרי מסלול ההדבקה והעברת לישמניה טרופיקה בארץ: הבנת מקור ההדבקה, המאגר של הטפיל, מהיכן ולאן הטפיל עובר. זוהו 4 זנים של לישמניה טרופיקה בארץ, מהם זן אחד חדש שהגיע לישראל בשנים האחרונות.

מחקר 1-4-131: הערכה אפידמיולוגית בזמן ובמרחב של טפיל הלישמניה בעשור האחרון בדרום הארץ ופיתוח של אבחון מולקולרי מהיר ורגיש למינים השונים (נושא 4)

חוקרים: אורלי שגיא, יונת שמר-אבני (אוניברסיטת בן גוריון)

תקופת המחקר: 2014 – 2016

א. רקע ומטרות המחקר

מטרות המחקר הן:

1. מיפוי האזורים הנגועים בלישמניה מייג'ור, אבחון שכיחות והתפלגות המחלה בדרום הארץ בשנים 2003-2013. בין השאר, הערכת שינויים בדפוסי התפשטות המחלה אחרי מעבר בסיסי צה"ל לנגב
2. אבחון המשתנים הגיאוגרפיים, התיישבותיים והסביבתיים (מהירות רוח, טמפרטורה, לחות) הקשורים להתפשטות המחלה
3. פיתוח שיטה מולקולרית של הזן הגורם למחלה ולהעריך את התפלגות הזנים בישובים
4. ביצוע מחקר פרוספקטיבי לאבחון זני לישמניה עם PCR
5. הערכת יעילות הטיפול ללא אבחון מעבדתי

ב. שיטות

1. מחקר רטרוספקטיבי לחולים שאובחנו עם משטח 2003-2013 לשם אבחון הקשר בין המחלה למשתנים מרחביים, מבניים וסביבתיים עם מודלים סטטיסטיים.
2. פיתוח שיטה מולקולרית מבוססת Quantitative real-time reverse transcription PCR
3. מחקר פרוספקטיבי – אבחון מולקולרי לדגימות מ-2014 למיפוי התפלגות זני המחלה
4. הערכת רגישות ודיוק הטיפול האמפירי כיום, ללא אבחון מעבדתי

ג. תוצאות עיקריות

1. קיימת עלייה ניכרת במספר מאובחנים בלישמניה עורית בדרום בשנים האחרונות וכן התרחבות בתפוצה של המחלה. קיימת התפשטות המחלה לאזורים חדשים - לצפון מערב הנגב.
2. פותחה שיטה לאבחון לישמניה וזיהוי הזן (לישמניה מייג'ור לעומת טרופיקה) ע"י תכנון פריימרים למערכת mqRT-PCR. השיטה מהירה יותר ורגישה הרבה יותר מהשיטה המקובלת כיום (צביעת תאי הטפיל בגימזה).

ד. מסקנות ויישום אפשרי

שיטת האבחון המולקולרי תאפשר טיפול מדויק יותר בחולים לפי הזן הספציפי של המחלה שיש להם ובכך מסייע לסיכויי ההחלמה, מונע סיבוכים ועשוי לחסוך בעלויות טיפול לא ממוקד.

מחקר 2-4-131: זיהוי, הגדרה, אפיון והשוואת אזורים סביבתיים עם סיכון מוגבר לחשיפה ללישמניאזיס של העור בעזרת איתור יזום של מקרי מחלה פוטנציאליים (נושא

3)

חוקרים: פרופסור מיכאל פריגר. אוניברסיטת בן גוריון

תקופת המחקר: 2014 – 2016

א. רקע ומטרות המחקר

כרגע שיטת דיווח על הדבקה במחלת הלישמנייה היא סבילה, כך שקיים תת-דיווח על המחלה ואיבוד מידע על תנאי ההדבקה. מטרת המחקר היא לשפר את הדיווח של המחלה בעזרת איתור יזום של החולים ע"י איתור חולים חשודים ששהו בסביבת חולה מאובחן בזמן ובתנאים דומים. מידע זה אמור לעזור אפיון התנאים הסביבתיים, הדמוגרפיים וההתנהגותיים התורמים להידבקות בלישמנייה.

ב. שיטות

1. איתור חולים מאובחנים בלישמנייה ממידע מהאגף לאפידמיולוגיה במשרד הבריאות ומסירת שאלון מובנה לחולים המאובחנים לגבי פרטים סוציו-דמוגרפיים, תעסוקתיים, התנהגותיים וסביבתיים. **ועדת הלסינקי לא אישרה להעביר לגורם מחוץ למדרש הבריאות שמות של חולים.** לפיכך עובדת משרד הבריאות אוספת נתונים כחלק מהמחקר שלה.

2. מחקר פרוספקטיבי ל-30 חודש: איתור חשופים פוטנציאליים ע"י אנשים ששהו בסביבתם של חולים מאובחנים. שאלון מובנה לגבי פרטים סוציו-דמוגרפיים, תעסוקתיים, התנהגותיים וסביבתיים

3. פנייה חוזרת לחשופים למחלה אחרי 8-10 שבועות בכדי לברר האם מישהו מהם נדבק בלישמנייה

4. בניית מודל סטטיסטי להבנת התנאים המקדמים הידבקות בלישמנייה. כמו – כן יזוהו אזורים עם סיכון מוגבר להידבקות במחלה.

ג. תוצאות עיקריות

בינתיים רואיינו רק 4 חולים ורק 6 חשופים פוטנציאליים. חמישה מששת החשופים אמנם חלו במחלה. המרואיינים שהו במקומות החשיפה לשם מגורים או עבודה. כל המרואיינים שהו בחוץ בשעות אחר הצהרים עד הלילה. סה"כ 102 איש חלו בלישמנייה במחוז דרום במהלך שנת 2014.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

במידה והמחקר יצליח, הוא עשוי לשפר את ההבנה של התנאים דמוגרפיים, התנהגותיים וסביבתיים המגבירים סיכון להידבקות המחלה. מחקר כזה יכול לעזור בזיהוי אזורים בדרום הארץ עם סיכון מוגבר לתחלואה. הדבר יאפשר המלצות התנהגותיות לשם התגוננות מהידבקות ונקיטת פעולות יזומות להקטנת חשיפה. כרגע לא צפוי שהמחקר יצליח לפי התכנית.

מחקר 1-5-131: הצעה לבדיקה ויישום שיטות חדשות לבקרה מושכלת של הלישמנייה: שבירת הקשר בין הפונדקאי לחית המאגר (נושא 5)

חוקרים: פרופסור צביקה אברמסקי, עידו צורים וגדעון וסרברג. אוניברסיטת בן גוריון

תקופת המחקר: 2014 – 2016

א. רקע ומטרת המחקר

הלישמנייה העורית הינה מחלה עור הנגרמת ע"י טפילים חד-תאיים המועברים ע"י וקטור - נקבות זבוב החול. הזבובים עוקצים מיני יונקים המהווים מיני מאגר ומהם מעבירים את הטפיל לבני אדם. מיני המאגר העיקריים של טפיל הם שפן סלע, פסמון המדבר ומריון. מטרת המחקר היא לצמצם תחלואה בלישמנייה עורית על ידי שבירת הקשר בין הווקטור (זבוב החול *P. paptassi*) לבין הפונדקאים (מריון המדבר ומריון מצוי) ובכך לצמצם את הנגיעות בטפיל, הן באוכלוסיית הווקטור והן באוכלוסיות המאגר ולהוריד את סך אוכלוסיית זבובי החול.

ב. שיטות

מטרות המחקר הן צמצום אוכלוסיית הווקטור (זבוב החול) באזור המטופל ע"י קטילת נקבות זבוב החול העוקצות פונדקאים בשטח. קטילת הנקבות העוקצות תבוצע על ידי טיפול בפונדקאים בחומרי הדברה סיסטמיים Fipronil ו-Ivermectin הרעיל לזבובי חול. המטרה השנייה היא הפחתת הנגיעות בלישמנייה בקרב אוכלוסיית הווקטורים (זבובי החול) ע"י קטילת זחלים במחילות המכרסמים על-ידי חומר ההדברה המופרש בגללי המכרסמים.

שלבי המחקר כוללים כיול המערכת בתנאי מעבדה כולל מציאת פיתיונות מזון מתאימים למיני המאגר, ולכיל את התדירות, המינונים והיעילות של מעבר החומר הפעיל. כמו כן המחקר יבחן את ההשפעה של אכילת חומר הדברה בידי המכרסמים על זחלים ובוגרים של זבובי חול. בשלב הבא המחקר יכיל את המערכת בתנאי שדה ולבסוף יכין המערכת לשימוש בקנה מידה גדול של יישוב שלם.

ג. תוצאות עיקריות

בניסוי שדה במערב הנגב נמצא שמריון מצוי מעדיף פתיונות של אוכל מכרסמים מכוסה חמאת בוטנים על פני מזון אחר. עקב מחסור בזבובי חול נקיים, לא התבצע ניסוי מעבדה. מינונים מעל 10 mg/kg פיפרוניל בפיתיון הורידו את העדפת הפיתיון.

תמותת זבובי חול שלקחו מנת דם ממריונים שהואכלו בפיתיון המכיל 10mg/kg או 20, היתה מהירה בצורה משמעותית מקבוצת ביקורת. הזבובים מתו אחרי כ-20 שעות. כמו-כן נמצאו חרקים מתים על גבי פרוות המריונים דבר המרמז על מעבר חומר ההדברה במערכת הדם של הנשא.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

תמותת זבובי חול כתוצאה מלקיחת מנת דם ממריונים שאכלו פיתיון עם חומר הדברה מרמזת על אפשרות לטיפול ממוקד בזבובי חול העוקצים מיני נשאים ללישמנייה.

מחקר 4-5-131: חסימת ההעברה של לישמניה ע"י חיסון אוראלי של חיות רזרוואר (נושא 5)

חוקרים: גד בנעט, צ'רלס יפה. האוניברסיטה העברית

תקופת המחקר: 2014 – 2015

א. רקע ומטרות המחקר

חיסון אוראלי של חיות המאגר של לישמניה – שפני סלע, גרבילים ופסמונים, יכול להיות אסטרטגיה מועילה לחסימת התפשטות המחלה. מטרת המחקר היא להראות היתכנות של חיסון חיות מאגר נגד לישמניה ומניעה של הדבקה של החיות במחלה. בכך ניתן יהיה לשבור את שרשרת העברת המחלה מחיות המאגר לאנשים.

ב. שיטות

1. פיתוח מיקרוספרות (קפסולות) המכילות אנטיגנים של לישמניה מייגור/טרופיקה
2. הכנת טפילי לישמניה פלורוסנטיים שימשו למעקב אחרי השרידות והתנועתיות של הטפיל בתוך המיקרוספרות.
3. בדיקת שרידות והתרבות החיות ושרידות והתנועתיות של טפיל השלישמניה במיקרוספרות
4. חיסון אוראלי של עכברים וגרבילים ע"י קפסולות עם הטפיל
5. בדיקת חיות וציאת של פטוגנים בעכברים. בדיקת תגובה חיסונית בחיות (פיתוח נוגדנים)

ג. תוצאות עיקריות

1. מיקרוספרות עשויות החומר אלגינט Manuacol DH היו טובות יותר.
2. הטפילים חיים ואף ממשיכים להתרבות בתוך הקפסולות. אין שחרור של הטפילים מתוכן.
3. עכברים שקיבלו חיסון אוראלי עם קפסולות הראו יצירת נוגדנים ללישמניה. לא היה שחרור טפילים בגוף העכברים מהמיקרוספרות. העכרים לא הראו סימני מחלה פנימית של לישמניה.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

לפי התוצאות הראשוניות נראה שיש היתכנות לפיתוח חיסון ללישמניה למיני מאגר. הבעיה העיקרית ביישום מחקר זה בטווח הארוך הוא הפצת החיסון בשטח הפתוח בכמות ותפוצה רחבה מספיק בכדי לחסן חיות מאגר. פיתיונות עם חיסונים יכולים לשנות את תפוצת החיות ואף להגדיל את האוכלוסיה שלהן. כך שבעוד המחקר עשוי להיות מעניין מחקרית היישום שלו עשוי להיות רחוק.

מחקר 5-5-131: הדברת זבובי חול המעבירים לישמניה טרופיקה: ריסוס בסביבת בתי הגידול בחומרי הדברה ושימוש בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים להאכלת שפנים (נושא 5)

חוקרים: אלון וורבורג, אביעד מונצז, אוסקר קירשטין, האוניברסיטה העברית
תקופת המחקר: 2014 – 2016

א. רקע ומטרות המחקר

לישמניה טרופיקה מועברת ממין המאגר העיקרי שלה – שפני סלע, לאדם ע"י זבובי חול, בעיקר מזן *Phlebotomus sergenti*. זבובי חול ממין זה מתרבים במערות ומחילות. מחקרים הראו שהטיפול הנפוץ נגד זבובי חול בישראל, ריסוס קירות הבתים בקוטלי חרקים, אינו יעיל בהפחתת זבובים לאורך זמן. מטרת המחקר לפתח דרכים מקבילות לטפל בהתפרצות המחלה ע"י הפחתת זבובי החול המעבירים אותה בשימוש ממוקד בחומרי הדברה ובהאכלת מיני מאגר בקוטלי חרקים שיעברו לזבובי החול שיעקצו אותם.

ב. שיטות

1. שיפור הדברת זבובי חול סביב מקומות יישוב ע"י ניסויים במעבדה ומדידות שדה. השוואה בין השפעת קוטלי חרקים ציפרמטרין לבין בטא-ציפלותרין, למבדה-סיהלוטרין ותשלובת חומרים. ריסוס במשטחי סלעים, ערימות בולדרים וסביב למערות, ריסוס במרווחי זמן שונים ותזמון עונתי של הריסוסים.
2. האכלת מיני המאגר (שפני סלע) בפיתיונות המכילים קוטלי חרקים, ומדידת ההשפעה על זבובי החול ועל זחלים של זבובי חול שיגדלו על מצע צואה של שפני סלע עם קוטל חרקים.
המחקר ימצא את הפיתיון הטוב ביותר לשפני סלע המכיל קוטלי חרקים. המחקר יפתח שיטה לפיזור בשטח של פיתיונות לשפני סלע עם קוטלי חרקים ובדיקת ההשפעה על אוכלוסיית זבובי החול והדבקתם בטפיל לישמניה. המחקר אמור להיערך בכפר אדומים ובגליל (ביישובים אמנון, כרכום וכורזים).

ג. תוצאות עיקריות

1. ירידה ב-48% בכמות זבובי החול יומיים אחרי ריסוס בפיפנטרין סביב קירות תמך של בתים וב-3 בולדרים. עם זאת, ההשפעה הייתה זמנית ונראתה עלייה חזרה במספר הזבובים.
2. כמות הזבובים סביב קירות היא נמוכה מלכתחילה ולא נראית ירידה משמעותית בעקבות ריסוס.
3. הוספת סוכר האריכה את השפעת קוטל החרקים ל-11 יום.
4. ריסוס מקומות רבייה משוערים של זבובי חול לא הניבו תוצאות.
5. ריסוס בקוטל החרקים הוריד את שרידות הזבובים ל-11 יום מתחילת הניסוי. רק 13.2% מהזבובים שנלכדו 3 ימים אחרי הריסוס ו-37.8% מהזבובים שנלכדו אחרי יום 10, שרדו יותר מ-24 שעות. לא היה הבדל משמעותי בשרידות זבובים בשטח מרוסס או ביקורת ליד קירות תמך.

ד. מסקנות ויישום אפשרי

נכון לעכשיו לא נראה שיש התקדמות משמעותית במציאת פתרון כולל להורדת מספר זבובי החול. יש לבדוק ולדווח על הרעילות וההשפעות הסביבתיות, הבריאותיות והאקולוגיות של חומרי ההדברה שנעשה בהם שימוש בריכוזים שנוסו וכן בתרכובות המעורבות של החומרים. חשוב במיוחד להתחשב

בהשפעות סביבתיות שליליות שכן החוקרים ממליצים ריסוס ביפטרין בשטחים גדולים בכדי שהטיפול יהיה יעיל.

סיכום

נכון לעכשיו מחקרי קול הקורא בנושא לישמניה עדיין בשלבים ראשוניים כך שעוד קשה להסיק מסקנות. לרוב, השנה הראשונה של המחקר הוקדשה לאדמניסטרציה והכנות (אישורים ממשרד הבריאות, יבוא חומרים וכולי). רוב היישומים הם ארוכי טווח וכנראה לא ייראו עם סיום המחקרים. למרות שיש שלושה מחקרים שעוסקים באפידמיולוגיה של המחלה, נראה שיש יחסית שונות קטנה של הלישמניה ויהיה קשה לעקוב אחר מקום ההדבקה.

מטרות שהושגו עד כה

- ישנה התקדמות באבחון מולקולרי של זן נגיף הלישמניה והגנוטיפ הספציפי שלו. נראה שהוא מהיר ומדויק יותר. אבחון משופר יאפשר טיפול מדויק יותר. בנוסף הדבר ישמש ככלי מחקר לבחינת מסלול ההעברה של המחלה. יש לבדוק את ההיתכנות הכלכלית של שיטה איבחון זו ואת מהירותה לאבחון חולים בצורה שוטפת.
- ישנה בתקדמות בפיתוח פתיונות למיני מאגר המכילים קוטל חרקים והמחקר הראה שניתן להוריד כך את כמות זבובי החול.
- היתה הצלחה ביצירת קפסולות לטיפול הלישמניה שישמשו כחיסון. עכברים שקיבלו קפסולות אלו פיסחו נוגדנים לטיפול. זהו שלב ראשון בפיתוח חיסון ללישמניה בחיות.
- נמצאו 4 זנים שונים של לישמניה טרופיקה בארץ. נמצא זן טפיל חדש של לישמניה טרופיקה שהגיע לישראל ופרץ בשנים האחרונות. אובחנה עלייה משמעותית בכמות ובתפוצת איבחון לישמניה עורית בדרום הארץ.
- למרות ההתקדמות באפיק המולקולרי-גנטי, המחקרים האפידמיולוגיים שעוסקים בתפוצת המחלה ובסיבות להתפשטות לוקים בחסר. אפיק זה הוא חשוב יותר מבחינה יישומית ומבחינת ממשק שטח למנוע את התפשטות הלישמניה. יש לקדם ולתמוך במחקרים שמתנהלים תחת הקול קורא עם ליווי צמוד יותר מטעם לשכת המדענית ומדענים חיצוניים וכן לקדם מחקרים נוספים באפיק זה.

יישומיים צפויים

מלבד ההישגים שכבר נראו בשנת המחקר הראשונה התוצאות הבאות צפויות מהמחקרים לפי נושאי המחקר בקול קורא:

- (1) דפוסי תנועה ופיזור של שפנים, מכרסמים וזבובי חול ← אין מחקרים כרגע
- (2) השלמת בירור התפקיד של בעלי חיים שונים כחיות מאגר ← אין מחקרים כרגע

3) אקולוגיה של מעגלי ההעברה של הטפילים במקומות השונים

אבחון מולקולרי יאפשר הבנה של העברת לישמניה טרופיקה בין זבובי החול, מיני המאגר והאדם וכן זיהוי המקום ממנו מגיע הזן (מחקר 131-3-2, 131-4-2).

4) מחקר אפידמיולוגי לבירור מקומות החשיפה והמפגש של בני אדם עם זבובי חול מודבקים

המחקרים אמורים למפות ולאפיין את תפוצת הלישמניה בדרום הארץ (131-4-1) ובצפונה (131-3-2). כמו-כן המחקרים ימצאו את המשתנים המרחביים, המבניים והסביבתיים המהווים גורמי סיכון להידבקות בלישמניה ולהיארעות המחלה (מחקרים 131-4-1, 131-4-2 בדרום ו-131-3-2). עד עתה לא היתה התקדמות באפיק חשוב זה.

5) פיתוח שיטות התמודדות חדשות - הן כנגד חיות המאגר והן כנגד זבובי חול - ושיכלול שיטות קיימות

- שיפור הדברה ישירה של זבובי חול ע"י קוטלי חרקים, תוך איפיון חומרים וריכוזים שונים, מיקום ההדברה, זמנים ועונות הדברה (מחקר 131-5-5)
- עשויה להיות היתכנות להדברה ממוקדת של זבובי חול ע"י האכלת מיני המאגר בקוטל חרקים. כך הפגיעה בזבובי חול תהיה ספציפית יותר ובייחוד בזבובים שלקחו מנת דם מחיית מאגר שעשויה להיות מודבקת בלישמניה. בנוסף, זחלים של זבובי חול שגדלים על מצע צואה של חיית מאגר שמכיל קוטל חרקים ימותו גם כן. (מחקרים 131-5-5, 131-4-2).
- פיתוח חיסון למיני המאגר. מנת דם שזבובי חול יקחו ממיני מאגר מחוסנים לא תעביר את המחלה הלאה (מחקר 131-5-4). עם זאת, לא ברור איך ניתן יהיה להפיץ את החיסון לכל מיני המאגר בשטח.

שאלות מחקר עתידיות

1. מחקרים אקולוגיים על מיני המאגר של לישמניה תפוצה ותנועה של פסמון, מריון מצוי ומריון המדבר ושפן סלע. הגורמים הסביבתיים לתפוצתם של שינויים את השינויים בתפוצתם בעקבות פעילות אנושית, בעיקר בנייה ופיתוח ופסולת בניין, והשפעה של שינויים אלו בתפוצתם על התפשטות מחלת הלישמניה. למשל, בדיקת ההנחה שהבנייה העלתה את תפוצת שפני הסלע ולכן את הלישמניה. כמו כן, יש לעודד מחקרים אקולוגיים על גודל האוכלוסיה והרבייה של מיני המאגר.
2. הנתונים הסביבתיים התורמים להגברת הסיכון ללקות בלישמניה כגון כיסוי הקרקע, סוג צמחיה וקרקע, אקלים, נוכחות זבובי חול ומיני מאגר ועוד. לשם כך דרוש מחקר שטח שיאפיין אזורים בהם יש תחלואה מוגברת בלישמניה.
3. אפקט הדילול: האם המערכת האקולוגית מסביב והמגוון הביולוגי של יונקים ומכרסמים משפיע על תפוצת המחלה?
4. זבובי החול: מחקר על תפוצתם, דפוסי ומקומות הרבייה שלהם
5. בירור התפקיד של בעלי חיים שונים כחיות מאגר

חסר מחקר על התפקיד של יונקים אחרים כמיני מאגר. כמו כן, אין מידע על העברה מאדם לאדם של לישמניה בישראל (בלי מין מאגר באמצע). במקומות מסוימים אנשים מודבקים מאנשים אחרים ומהווים מאגר בפני עצמם.

6. חסרים מחקרים וסקרים על ההשפעות הסביבתיות, בריאותיות ואקולוגיות של קוטלי החרקים השונים בהם נעשה שימוש להדברת זבובי חול. חסר מידע על השפעה של שימוש בכמויות וריכוזים זונים וכן השפעת שימוש משולב בכמה חומרים יחד.

7. פיתוח שיטות טיפול יעילות ומהירות יותר בלישמניה עורית וויסצרלית. כמו-כן אין חיסון יעיל נגד לישמניה בבני אדם. אמנם תחומים אלו הם לא במסגרת תפקידו של המשרד להגנת הסביבה, גופים בריאותיים ואקדמיים אחרים עשויים לעסוק בשאלות מחקר אלו. שיטות אבחון מולקולריות כמו שצוינו מעלה עשויות לייעל את הטיפול בצורה מדויקת יותר

המלצות לפעולה

1. לשם אחידות זיהוי דגימות וזיהוי הלישמניה ובכדי ליצור בסיס מידע של הגנטיקה של זני המחלה מומלץ שמשרד הגנת הסביבה ומשרד הבריאות יקדמו נוהל שכל דגימות הלישמניה שנאספים בישראל יישלחו ויאספו במרכז מחקר הלישמניה בראשות פרופסור צ'רלס יפה, במחלקה למיקרוביולוגיה וגנטיקה מולקולרית, בפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית בירושלים בהדסה עין כרם.

2. מומלץ ללוות את החוקרים במהלך שנת המחקר הראשונה, לסייע להם אדמיניסטרטיבית ולוודא את התחלת המחקר בפועל. מחקרים התעכבו או כמעט ולא התחילו כלל עקב בעייה בהשגת אישורי מחקר, עוזרי מחקר או זבובי חול. כדאי לדרוש כחלק מדרישות קולות קוראים עתידיים שבידי החוקרים יהיו אישורים ויכולת מוכחת לבצע את המחקר, כולל ציוד וחומרי מחקר דרושים, צוות מחקר ומעבדה מאובזרת.