

עיכוב ביופילם של חיידקים גורמי מחלות—בעזרת צמחים

פרופ' זהרה יניב

פברואר 2015

מהו ביופילם?

- ◆ קרומים רב-תאיים. (הגדרה: קרום ביולוגי צמוד למשטח קשיח-המונח נטבע ב-1970)
- ◆ צברים של מיקרואורגניזמים, בעיקר חיידקים, הנצמדים למשטח של גוף חי או דומם
- ◆ החיידקים מפרישים חומר (פוליסכרידים) לשם הדבקות והגנה
- ◆ החיידקים שבקרום מהווים מערכת ביולוגית מורכבת, מעין יצור רב תאי מאורגן, אך פרימיטיבי (ולא כמושבה של תאים בודדים)

מהו מקום הווצרם?

- ◆ ביופילם נוצרים על משטחים מוקפים בנוזל, כגון שיניים וחניכיים. (dental plaque), וקרומים ריריים בסינוסים ובדרכי הנשימה
- ◆ על פצעים שאינם מתרפאים
- ◆ על מתכות ופלסטיק. (צנורות מים, צינורות ביוב)
- ◆ על מתקנים רפואיים! עדשות מגע, שסתום בלב, שיניים מושתלות, קטתרים, מיפרקים...
- ◆ על אריזות מזון

אופן יצירת הביופילם

1. דופן התא של החיידק **משתנה** כדי לאפשר לו הצמדות למשטח
2. החיידק מפריש חומרים דביקים המכילים פוליסכרידים, חלבונים ולעתיים DNA
3. הקרום גדל בהדרגה ע"י הצטרפות חיידקים חדשים והתרבות חברי הביופילם
4. חיידקים שמשתחררים מתחילים ביצור ביופילם חדש וכך מתאפשרת התיישבות על משטחים חדשים

מחזור החיים של הביופילם



◆ 1-2 קשר הפיך

◆ 3 הצמדות חזקה

◆ 4 הפרשת חומר

והבשלה

◆ 5 שחרור תאים



הרכב הביופילם

◆ לעתים נוכח רק מין אחד עיקרי של חיידקים:
(קולי, האחראי לדלקות בדרכי השתן. אצל חולי
CF זהו פסאודומנס)

◆ לעתים נוכחים כמה מינים של חיידקים

◆ או תערובת של חיידקים עם אצות או פטריות.

תקשורת בין חיידקים בביופילם

◆ החיידקים בביופילם פועלים כחברה מסודרת.

◆ בכמה קרומים נמצאו תעלות למעבר מזון ומולקולות סיגנל בין חיידקיים!

◆ חיידקים גרם- מפרישים לסביבה: AHL-acyl homoserine lactones. (מולקולות איתות)

◆ חיידקים גרם+ מפרישים CSP competence stimulating peptides

◆ אוטואינדוסר-2 היא מולקולת סיגנל בין חיידקית

◆ מולקולות אלו מאפשרות את "חישת הקוורום" —

Quorum sensing

חשיבות חישת הקוורום

- ◆ חישת הקוורום היא חלק ממנגנון יצירת הביופילם!
- ◆ היא מפעילה גנים, האחראים לחלבונים הכרחיים לחיים בחברה
- ◆ מווסתת את המעבר ממצב יחידאי למצב חברתי
- ◆ מווסתת את ביטויים של גורמי אלימות בחיידקים
- ◆ מושפעת מתנאי הסביבה, לדוגמא ריכוז ברזל. בתנאי מחסור בברזל ישנה עליה ביצירת האותות של חישת הקוורום

ביופילם ומחלות זיהומיות

◆ הביופילם מטריד את עולם הרפואה- מדוע? כי הוא מספק הגנה לחיידקים:

○ עמידים בפני תרופות אנטיביוטיות

○ עמידים לפעילות מערכת החיסון של הפונדקאי

○ מקשים על התאים הלבנים לבלוע אותם

○ מוגנים בפני אנזימים

○ מקשים על ריפוי ממחלות זיהומיות ופצעים כמו גם

על טיפול בזיהומים של מתקנים רפואיים! (קוצבי

לב, צנתרים, מפרקים מלאכותיים וכ"ו

חיפוש אחרי מנגנונים למניעת ייצור של ביופילים- ופרוקו. איך?

◆ פגיעה בהיצמדות החיידקים למשטח או לכאלה
שנקשרו

◆ עיכוב חישת הקוורום, החיונית לביופילים

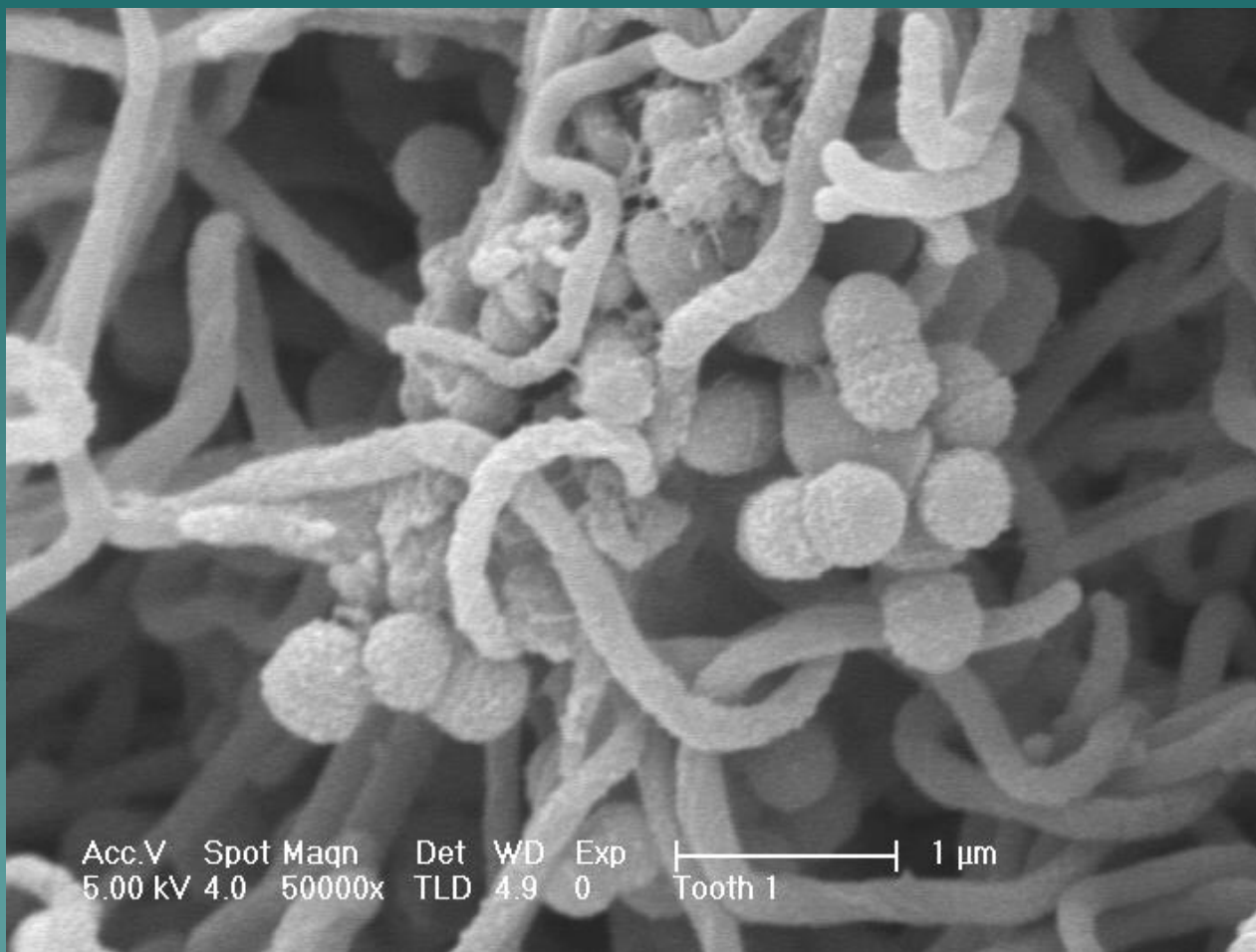
◆ עיכוב ייצור מולקולות האיתות

◆ חסימת קולטנים על פני שטח החיידק למניעת האיתות
(אצה אדומית מייצרת דמוי AHL)

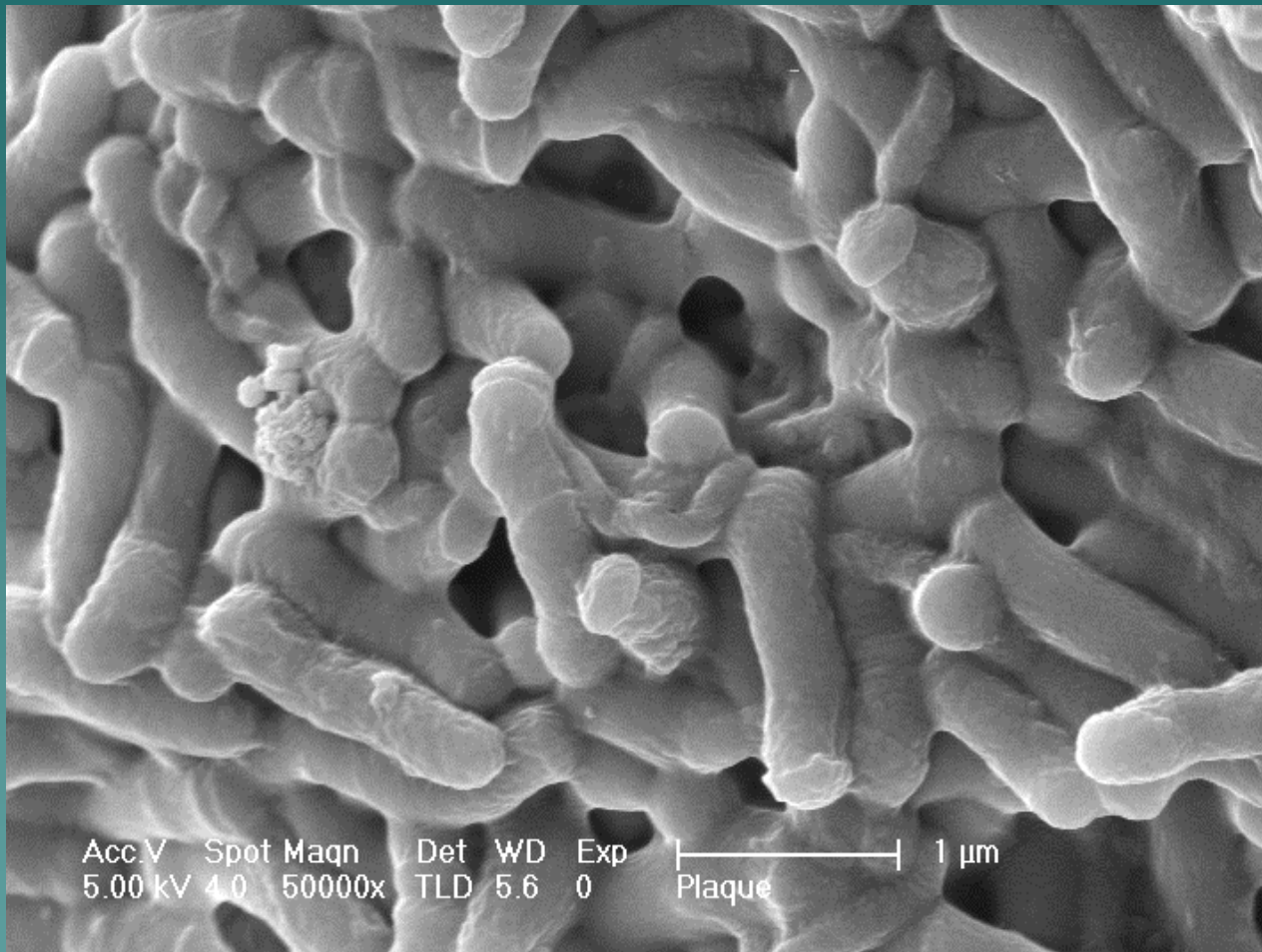
◆ מניעת מרכיבים הדרושים לחיידק כדי להתישב
בביופילים

◆ פירוק המעטפת הפוליסכרידית החלבונית וה-DNA

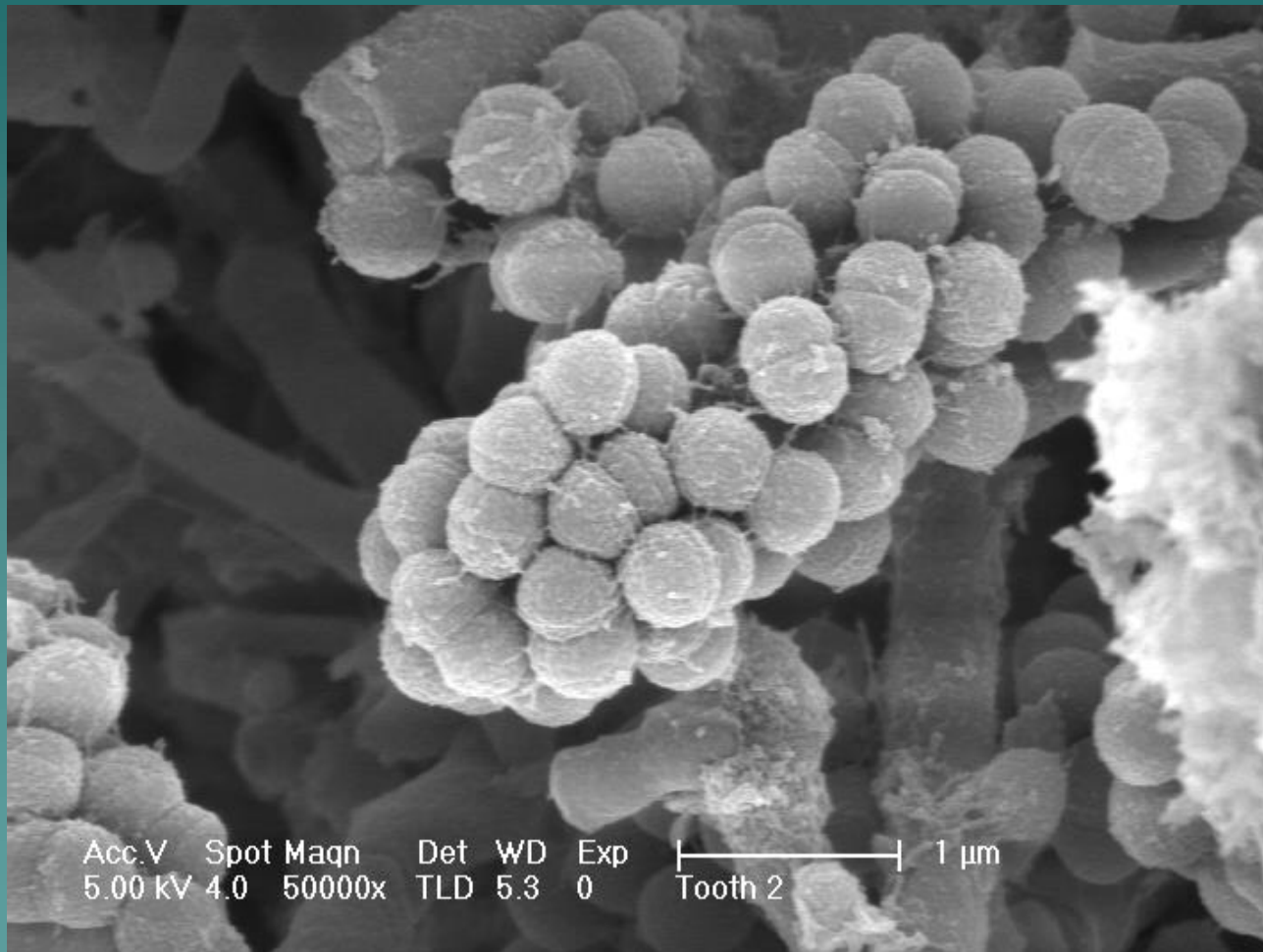
ביופילם דנטלי – דר' ג. בכרך



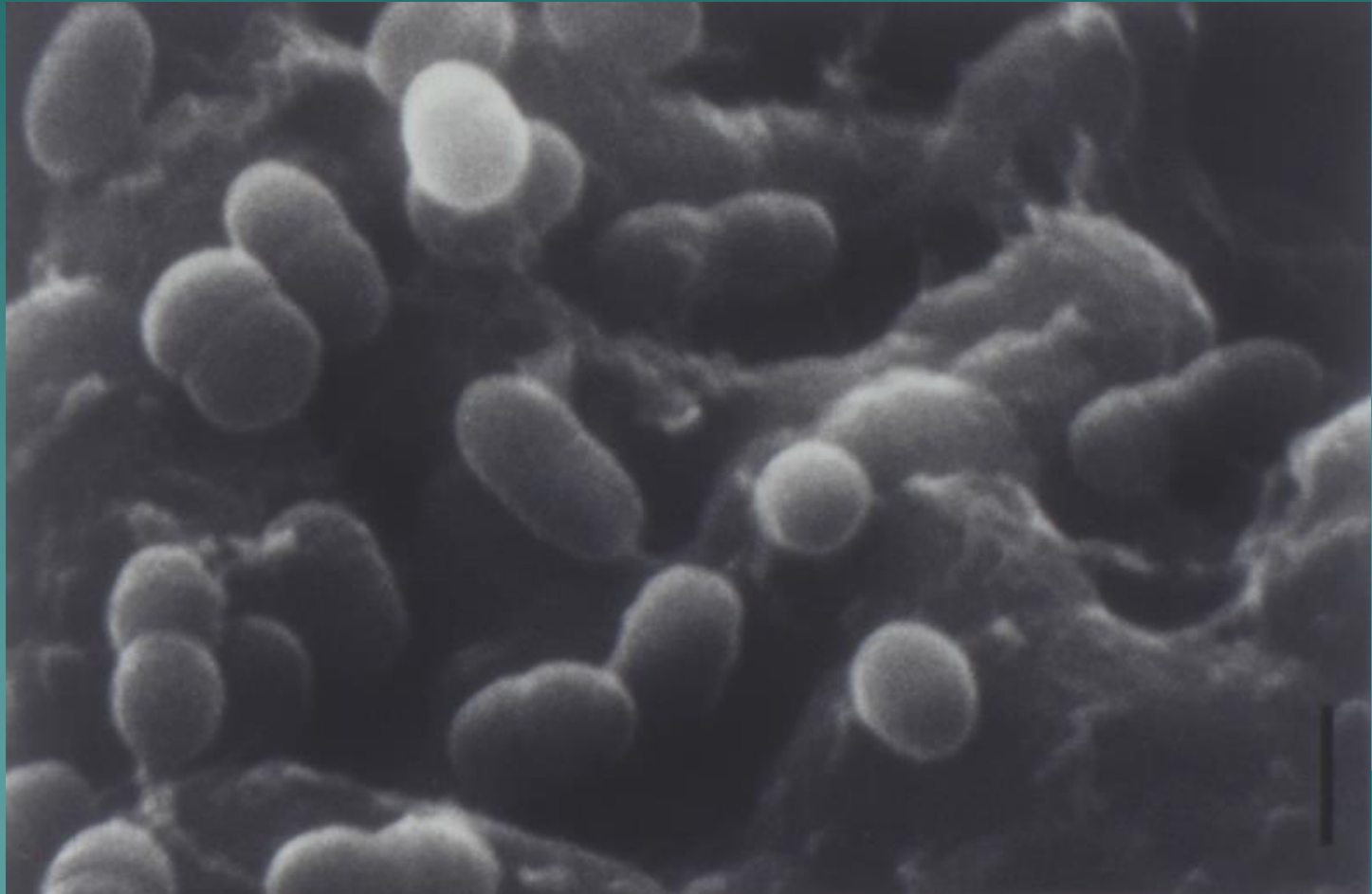
ביופילם אוראלי – דר' ג. בכרך



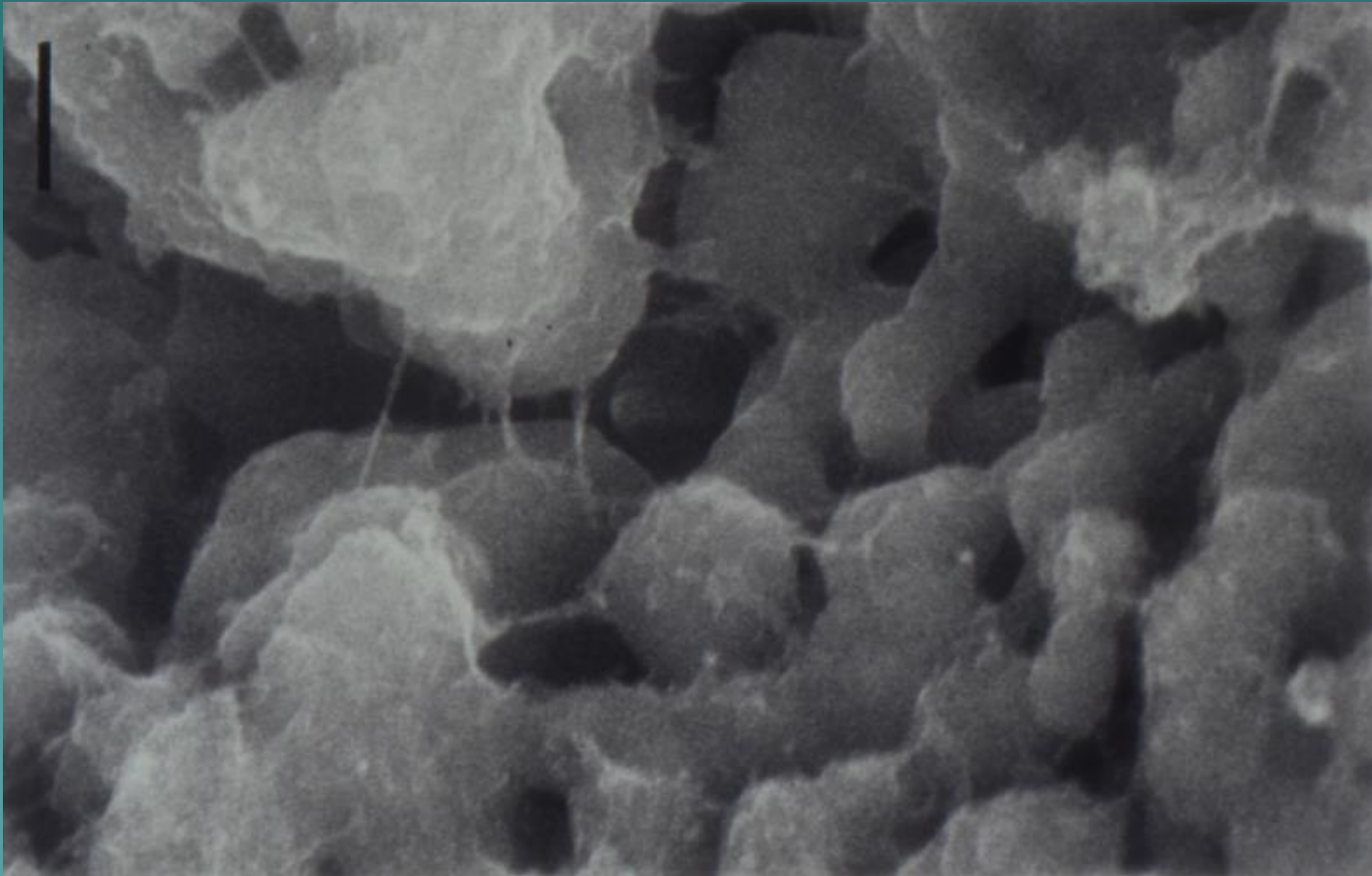
ביופילם עם סטרפטוקוקים אוראליים דר' ג. בכרך



חיידקי סטרפטוקוקוס אורליים מקובעים על משטחי הידרוקסי אפטיט (שן) - דר' ד. שטיינברג



חיידקי סטרפטוקוקס אורליים מקובעים על משטחי הידרוקסי אפטיט (שן) לאחר יצירת הפוליסכרידים החוץ תאיים - דר' ד. שטיינברג



צמחי מרפא המעכבים ביופילים

◆ ברפואה העממית ידועים צמחים בעלי פעילות אנטי-בקטריאלית. נשאלת השאלה האם פעילות זו גם מעכבת ביופילים?

◆ בשנת 2008 נבדקו באיטליה 168 צמחים אנטי בקטריאליים. מתוכם כ-9 נמצאו כבעלי פעילות מעכבת ביופילים

◆ להלן מספר צמחים בעלי פוטנציאל מעכב או מפרק ביופילים!

עבִקְנָה שְׂכִיחַ (*Arundo donax*)



עבקה שכיח

- ◆ ממשפחת הדגניים. גדל בר בארץ ליד מים
- ◆ קנה השורש עשיר באלקלואידים ומכיל לקטין, מעכב התחלקות של תאי סרטן
- ◆ במפרקי הצמח יש קרום לבן בנוי מהמיצלולוזה
- ◆ ברפואה עממית מכסים פציעות עם קרום ממפרק הצמח
- ◆ המיצוי המימי של המפרקים מעכב ייצור ביופילם של סטפילוקוקוס וגם הורס ביופילם קיים
- ◆ הפעילות תלוית ריכוז

בלוטה שחורה (*Ballota nigra*)



בלוטה שחורה

- ◆ צמח ממשפחת השפתניים, בר בארץ, אם כי נדיר
- ◆ חליטות של נוף הצמח משמשות בדרום איטליה לשטיפה של פריחות בעור, וכן להגברת זרימה של דם
- ◆ מיצוי מימי של נוף הצמח, הראה עיכוב משמעותי של ייצור ביופילם ושל היצמדות (adherence)
- ◆ הצמח מעכב חלש של סטפילוקוקים. העיכוב הוא של ייצור הביופילם

אגוז המלך (*Juglans regia*)



אגוז המלך

♦ בתורכיה נהגו להשתמש בעלים לטיפול בדלקות פרקים, כאב שיניים, טחורים, זיהומים פטרייתיים, שיעול ואקזמה

♦ מירתח מקליפת הגזע לכאב שיניים

♦ עלים טריים להפחית נפיחות של דלקות ורידים

♦ מיצוי אלכוהולי של פרי הבוסר מעכב היצמדות וייצור של ביופילם

♦ הפרי עשיר בפנולים: טאנינים ופלבונואידים-פעילות אנטיבקטריאלית

♦ Commission E מאשרת שימוש בעלים לטיפול בדלקות עור

מרוביון מצוי (*Marrubium vulgare*)



מרוביון מצוי

◆ צמח בר בארץ ממשפחת השפתניים

◆ באיטליה נחשב ברפואה מסורתית להורס כל מחלה: לטיפול בפרונקלים, כוויות, זיהומים בעור, דרמטיטיס, דלקת מעים

◆ מירתח מהעלים משמש לשטיפה במקרי דלקות עור

◆ מיצוי אלכוהולי של השורש עיכב ביעילות רבה היצמדות של ביופילים למשטח

◆ פחות יעיל כמעכב ייצור הביופילים

דרכנית קרחת (*Herniaria glabra*)



דרכנית קרחת

- ◆ הצמח גדל בארץ כמרבד צמוד לקרקע בצידי הדרך
- ◆ רפואה עממית קשורה בכליות ובדרכי השתן, טיפול בדלקות שתן ובדלקות פרקים
- ◆ נמצא במחקר כמעכב ביופילם של חיידק הקולי בדרכי השתן. זיהום כזה עמיד בפני אנטיביוטיקה ותרופות אחרות

Wojnicz D. Kucharska AZ. Sokol-Letowska A. et al. Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic Escherichia coli. Urol. Res. 2012, 40: 683-697.

Moringa oleifera-מורינגה

- ◆ Antibiofilm potential of flavonoids extracted from *Moringa oleifera* seed coat against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*.
- ◆ The bioactive component from *M. oleifera* seed coat has exhibited antibiofilm potential against the test organisms belonging to Gram positive, Gram negative and yeast (2014)

Moringa oleifera



Moringa oleifera



חמוציות (*Vaccinium macrocarpon*)

◆ צמח ייחודי לצפון אמריקה, צפון אירופה וצפון רוסיה

◆ מעובד למגוון רב של מוצרי מזון: זהם

◆ מעכבים התפתחות ביופילם של חיידק קולי בדרכי
השתן!



חמוציות. *Vaccinium* spp.

◆ הסוג כולל 450 מינים. שיחים ועצים שגדלים
מהאזור הטרופי ועד האזור הארקטי

◆ **משתמשים בעלים ובפירות**

◆ העלים בעלי פעילות מכווצת, משתנים, מחטאים,
אנטיספטים, מקררים. לטיפול בזיהומים בדרכי
השתן

◆ הפירות נאכלים טריים או יבשים כטיפול בשלשול,
דלקת גרון, שעול

◆ **מיץ מהפירות משמש לטיפול בזיהומים בדרכי
השתן**

חמוציות-ביופילם-מימצאי מחקר

- ◆ מעכבים יצירת ביופילם של חיידקי עששת.
- ◆ המנגנון: דרך עיכוב של יצירת הפוליסכרידים החוץ תאיים.
- ◆ מיץ החמוציות מעכב גם את התקשורת הבין תאית!



מחקרים עכשוויים על חמוציות

Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI.

Cranberry high molecular weight constituents promote *Streptococcus sobrinus* desorption from artificial biofilm.

Int J Antimicrob Agents. 2005 Mar;25(3):247-51.

Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI

Effect of a high-molecular-weight component of cranberry on constituents of dental biofilm.

J Antimicrob Chemother. 2004 Jul;54(1):86-9

Feldman M, Weiss EI, Ofek I, Steinberg D.

Interference of cranberry constituents in cell-cell signaling system of *Vibrio harveyi*.

Curr Microbiol. 2009 Oct;59(4):469-74.

לסיכום, גילוי האנטיביוטיקה
נתן לאדם תחושה של נצחון
על החיידקים הגורמים
למחלות זיהומיות, המסכנות
חיים. אבל החיידקים מוצאים
את הדרך לשרוד על אף
התרופות האנטיביוטיות
המתחדשות.

אנו פונים שוב לעזרת
הצמחים שהיו חייבים
להתמודד עם החידקים
במשך מיליוני שנים. לשם
כך הם היו חייבים לייצר
מרכיבים שיסייעו להם
למנוע מהחידקים לייצר
ביופילם על חלקי הצמח
השונים.

המחקרים שנעשו בשנים
האחרונות מראים שישנם צמחים
המונעים ייצור של ביופילם או
מפרקים אותו. הכרת המרכיבים
הפעילים המשתתפים בעיכוב
ייצור ביופילם, והבנת מנגנון
הפעולה שלהם, תאפשר לפתח
תרופות חדשות שיסייעו לאדם
להתגבר על זיהומים כרוניים של
חיידקים ופטריות.