

# Review



מגזין מכון תנובה למחקר

גיליון 33 מאי 2011

## NUTRIGENETICS

תזונה גנטית - הקשר בין  
הגנום לתזונה

ד"ר רות בירק

גנטיקה - חוליה באטיולוגיה  
של השמנה

ד"ר רות בירק

הגנטיקה של האתלטיקה

ד"ר ניר עינן

ד"ר רות בירק

גנטיקה של הפרעות אכילה

ד"ר רחל בכנר

גב' אילת בורד

פרופ' ריצ'רד אבשטיין

אפיגנטיקה, תורשה וסביבה

ד"ר רות שמור

עופרה סבג



# תוכן העניינים

- NUTRIGENETICS**  
תזונה גנטית - הקשר בין הגנום לתזונה  
ד"ר רות בירק

3
- גנטיקה - חוליה באטיולוגיה של השמנה  
ד"ר רות בירק

6
- הגנטיקה של האתלטיקה  
ד"ר ניר עינון, ד"ר רות בירק

10
- גנטיקה של הפרעות אכילה  
ד"ר רחל בכנר, גב' אילת בורד  
ופרופ' ריצ'רד אבשטיין

14
- אפיגנטיקה, תורשה וסביבה  
ד"ר רות שמר ועופרה סבג

18
- תיאור מקרה - CF

22
- מפגש מקצועי מכון תנובה למחקר

23

בתחילת שנות ה-2000 מופה הגנום האנושי. פריצת דרך מדעית חשובה זו הביאה לאפשרות הטכנולוגית למפות את הדומה והשונה בין בני האדם, ובאמצעות זאת לגלות את הקשר בין הגנום לבין הסיכון לפתח מחלות, את הקשר בין הגנום לבין הסיכוי להגיב לתרופות, וכן להתאים רפואה ותזונה אישית לכל אדם.

העובדה שהגנום של האדם אינו בר שינוי וניתן למיפוי מרגע הלידה (או לפניו) הביאה למהפכה קונספטואלית בתחומי הרפואה והתזונה. בעוד שבעבר תחומי הרפואה (בעיקר) והתזונה היו תחומים מבוססי "חירום" ופעלו בעיקר כאשר האדם הגיע למצב מחלתי או תזונתי דחוף, הרי שהידע הגנטי מאפשר התייחסות שמרננה הוא מניעה.

זאת ועוד, הידע והאפשרות למפות את הייחודיות של כל אדם ואדם הביאה לאפשרות להתאים ולכוון לתזונה אינדיבידואלית מעבר להמלצות הכלליות לאוכלוסיה או לקבוצות אוכלוסיה. תחום חדש יחסית זה מנסה למפות את הקשר בין הגנום לתזונה ולאפשר תזונה מונעת מותאמת אישית. גיליון זה ערוך כדי לתאר לפניכם על קצה המזלג תחום מרתק זה, המציע את תחום התזונה למאה ה-21.

קריאה מהנה

ד"ר רות בירק, עורכת אורחת

המחלקה לתזונה, הפקולטה למדעי הבריאות, המרכז האוניברסיטאי אריאל

טליה לביא  
עורכת ראשית

פרופ' זמיר הלפרן  
יו"ר הוועדה המדעית  
מכון תנובה למחקר

## Review

מגזין מכון תנובה למחקר



עורכת ראשית: טליה לביא  
עורכת משנה: רותי אבירי  
יועץ מדעי: פרופ' זמיר הלפרן  
מידענית: הדס אביבי  
מנהלת הפרוייקט: נגה שורץ  
הפקה: פרומרקט

כתובת למכתבים: מכון תנובה למחקר,  
ת.ד. 2525 רחובות 76123. טל: 08-9444265

הנכם מוזמנים לקרוא תקצירי מאמרים עדכניים, מידע על כנסים וסיכומי מפגשים מקצועיים באתר שלנו: [www.tnuva-research.co.il](http://www.tnuva-research.co.il)



# NUTRIGENETICS

## תזונה גנטית - הקשר בין הגנום לתזונה

ד"ר רות בירק

המחלקה לתזונה, הפקולטה למדעי הבריאות, המרכז האוניברסיטאי אריאל

**תזונה גנטית (Nutrigenetics), או תזונה מותאמת אישית, הינו תחום מחקר חדש יחסית בעולם התזונה, המתבסס על ההנחה שבעתיד ההמלצות התזונתיות יותאמו אישית לכל אדם על בסיס הגנום שלו. תחום התזונה הגנטית עוסק באינטראקציה שבין רקע גנטי לסביבה (תזונה ואורח חיים). מחקרים בתחום זה הראו באופן ברור שרקע גנטי משפיע על התזונה, ולהיפך: למרכיבי מזון ספציפיים יש השפעה על תפקוד גנים (תחום מחקר זה נקרא Nutrigenomics).**

קביעת רצף הבסיסים של הדנ"א באנשים רבים. על פי מידע זה אפשר להעריך את השונות הגנטית בין בני האדם. נמצא שמכלול הדנ"א שמרכיב את הגנום האנושי זהה בכ-99.9% אצל כל בני האדם. מכאן שהשונות הגנטית (Polymorphism) בין כל בני האדם נובעת מכ-0.1% מסך הגנום. השונות בין בני האדם היא אשר מגדירה את הייחודיות של כל אדם ואדם, המתבטאת במראהו, בתפקודו, באישיותו, בבריאותו ובנטייתו המולדת לפתח מחלות. שונות זו מפורזת על פני כל הגנום ועוברת בתורשה מדור לדור. ישנם מספר סוגי שונות, הכוללים בין השאר (3):

- שינויים במספר חזרות של רצפים בני 2 עד 4 "אותיות" (Microsatellite Repeats).
- שינויים ב"אות" אחת בגנום (SNP = Single Nucleotide Polymorphisms).
- שינויים במספר העותקים של אותו גן או של מספר גנים המופיעים ברצף בגנום (CNV = Copy Number Variations).
- שינויים על גבי הרצף הגנטי - (סקירה בגליון זה).

### הגנום האנושי - השונות הגנטית

הגנום האנושי (דנ"א) מכיל את המידע שעל פיו כל תא מתאי גופנו מתרבה, מתקיים ומתפקד, ומהווה מעין "ספר הוראות". ה"שפה" הגנומית מורכבת מארבע אותיות (בסיסים) A,C,G,T. החומר הגנטי (הדנ"א) מורכב מכ-3 מיליארד אותיות. "אותיות" אלו מרכיבות "משפטים" ארוכים, הדחוסים במבנים מוארכים (בדומה לספריית) הנקראים כרומוזומים. החומר הגנטי האנושי מאורגן ב-23 זוגות כרומוזומים הנמצאים בכל תא מתאי גופנו. רק חלק (קטן, כ-1.5%) מ"משפטים" אלו מהווה משפטים בעלי משמעות פונקציונאלית, הנקראים גנים, המשמשים כקוד (תבנית) ליצירת יחידות פעילות (חלבונים). החלבונים הם יחידות מבנה פונקציונאליות המבצעות את טווח הפעולות בתאי הגוף. פרויקט הגנום האנושי, שהסתיים בתחילת שנות האלפיים, פענח את כל רצף הבסיסים של כל הדנ"א האנושי באדם בודד. בשנים האחרונות חלה התקדמות טכנולוגית אשר איפשרה את





**בעתיד הקרוב יהיה אפשר "לתפור" תזונה אישית מבוססת מחקר לכל אדם עם היוולדו, וכך למנוע התפתחות מחלות ולשפר את בריאותו של האדם**

משינוי בודד (מוטציה) בגן אחד הגורם לפגם משמעותי בחלבון. קיימות מחלות רבות כאלו, אך כל אחת מהן נדירה יחסית באוכלוסייה. למשל בהקשר תזונתי, אחת המחלות התורשתיות הראשונות שנתגלו היא פנילקטונוריה (Phenylketonuria - PKU) מחלה תורשתית הנגרמת כתוצאה מגן פגום שגורם לייצור אנזים פנילאלנין הידרוקסילאז פגום וכתוצאה מכך להצטברות כמויות גדולות של פנילאלנין בגוף בכלל ובמערכת העצבים בפרט, דבר הגורם, בהיעדר טיפול, לירידה בכושר קוגניטיבי עד כדי פיגור שכלי כבר מגיל צעיר. הטיפול, נכון להיום, הינו בעיקרו תזונתי באמצעות דיאטה קפדנית, נטולת חומצת האמינו פנילאלנין.

בהקשר של מחלות בכלל ותזונה בפרט, סוג השונויות הנחקר ביותר הינו ה-SNPs. שינוי נקודתי זה מתרחש אחת לכ-1000 בסיסים ("אותיות") לאורך כל רצף הגנום, ומהווה את השונות ברזולוציה הגבוהה ביותר בין בני האדם. כיוון שגנום האדם מכיל 3 ביליון זוגות בסיסים, תיאורטית ישנן כ-3 מיליון אפשרויות להבדלים כאלו בין שני בני אדם. היות ויש משמעות גם לשילובים של שינויים שונים, הרי שהשונות המתאפשרת היא רבה עוד יותר. במידה ושינוי מתרחש בחלק פונקציונאלי של גן הוא יכול לגרום לשינוי פונקציונאלי בכמות החלבון, במבנה שלו או בפעילותו.

לעומת זאת, רוב המחלות האנושיות השכיחות, כמו סוכרת, מחלות לב והשמנת יתר, הן מחלות כרוניות שמתפתחות במהלך החיים וקשורות קשר הדוק לאורח חיים, כלומר לתזונה ולפעילות גופנית. מחלות אלו מוגדרות כמחלות מסובכות

ישנם מקרים בהם שינוי ברצף הדנ"א בגן כלשהו הינו משמעותי עד כדי כך שהשינוי בכמות או בפעילות התוצר החלבוני גדול וגורם למחלה תורשתית כתלות בתפקידו הספציפי של החלבון הפגום. רוב המחלות התורשתיות הן מונוגניות, כלומר נגרמות





## תזונה גנטית אישית

מיפוי הגנום, וכתוצאה מכך האפשרות הטכנית למפות שינויים בין בני האדם, יחד עם מחקר תזונתי מולקולרי-גנטי העוסק במיפוי הקשר בין תזונה וגנים, הביאו להנחת היסודות להתאמה אישית של התזונה (Personalized Nutrition). אי אפשר לשנות את הגנום אבל אפשר להתאים את הסביבה, ובעיקר את התזונה, ל"תפקוד" הגנטי שלנו. כיום, סקירה שלמה של השונות הגנטית אינה מוצעת עדיין כחלק מאבחון בריאותי ותזונתי לציבור הרחב. בדרך כלל, התאמה של תזונה לשונות ספציפית בגן מוצעת לאחר שכבר נמצאו שינויים בריאותיים, וגם זאת רק אם ידוע מחקרית על הקשר בין שונות מסוימת בגן לבין התזונה המתאימה. נוסף לכך, ישנו חשש מצד האוכלוסייה שמידע גנטי אישי "ידלוף" וישמש גופים לאפליה על בסיס המידע הגנטי. חשש זה מנופח לעתים למימדים מוגזמים, כיוון שהשונות הגנטית מפורזת אצל כל האנשים, כך שהסיכונים המוגברים או המופחתים לפתח מחלות שונות קיימים במידה זו או אחרת אצל כל בני האדם. כלומר, אין קבוצת אנשים שאצלה מצויים הגנים "הרעים" בלבד וקבוצה אחרת שלה יש את הגנים "הטובים" בלבד. העובדה שהשונות בגנים "מעורבת" אצל כל אדם ואדם ויוצרת מעין חותמת אישית של שונות, היא הבסיס לקביעת התזונה האישית. בשלב זה, ניתן למפות שונות במספר יחסית מצומצם של גנים שהוכחו כחשובים למצב תזונתי. נכון להיום, עדיין יש צורך במחקר רב כדי להשלים ולמפות את כל השונות הגנטית באוכלוסייה ובעיקר את האינטראקציות הרבות בין גנים לתזונה, כלומר את המשמעות של שונות גנטית והשפעתה על הדיאטה (5,4).

נוסף לכך, למרות היכולת הטכנית למפות את הגנום, העלות למיפוי שלם של גנום אישי עדיין יקרה מאוד ולכן בלתי אפשרית כשירות לכלל האוכלוסייה. בעתיד הקרוב, כך מקווים תזונאים מולקולריים, יהיה אפשר "לתפור" תזונה אישית מבוססת מחקר לכל אדם עם היולדו ובכך למנוע התפתחות מחלות ולשפר את בריאותו של האדם. התזונה הגנומית מאפשרת ליישם מדיניות בריאות המבוססת על מניעה (Prevention) ולא תזונה "אקוטית" מבוססת מחלה.

### References:

1. Mariman EC. Future nutrigenetics: in search of the missing genetic variation. J Nutrigenetic Nutrigenomi cs.2009;2(4-5):257-62.
2. Kaput J, Ordozas JM, et al. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. Br J Nutr 2005;94:623-32.
3. Ronald J, Akey JM. Genome-wide scans for loci under selection in humans. Humun Genomics. 2005;2(2):113-25.
4. Subbiah MTR. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine. Translational medicine 2007;149:55-6.
5. Rimbach G, Minihance AM. Nutrigenetics and personal nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? Proceedings of the nutrition Society 2009;68:162-72.

(Complex), כיוון שהן נגרמות ממכלול של שונות גנטיות (לא משמעותיות עד אובדן תפקוד חלבוני) בגנים רבים ומגורמים סביבתיים, בעיקר מתזונה ופעילות גופנית. במקרה של מחלה מסובכת (Complex), ההשפעה של כל אחת מהשונות הגנטיות על ההתפתחות והסיכוי לחלות במחלה הינה מועטה, אך מכלול השינויים הגנטיים מהווה פקטור מרכזי בהתפתחות המחלה במיוחד על רקע "סביבה תומכת מחלה", כגון דיאטה עשירה בקלוריות במקרה של השמנת יתר.

תזונה גנטית הינו תחום מולטי-דיסציפלינרי הממפה את ההשפעה של התזונה והשונות הגנטית האישית על הסיכון לפתח מחלות כרוניות (תלויות תזונה). ברור היום מעבר לכל ספק שאנשים בעלי שונות גנטיות ספציפיות מושפעים יותר או פחות מגורמים תזונתיים.

## שונות והשלכות תזונתיות

כיוון שישנה שונות בגנום של בני האדם, בהכרח גם התפקוד של תוצרי הגנים שלהם יהיה שונה בתגובה לשינויים תזונתיים. כלומר, שונות זו יכולה להסביר לדוגמה כיצד קורה ששני אנשים אשר צורכים את אותה דיאטה להרזיה לא ירדו במשקל באותה מידה. לדוגמה, לאחרונה התגלה ששונות גנטית בגן FTO מקושרת ל-BMI (Body Mass Index). לאנשים בעלי שונות מסוימת בגן זה נטייה סטטיסטית מובהקת להתפתחות מוקדמת של השמנת יתר הן כילדים והן כמבוגרים. במחקר נמצא אף, שילדים בעלי שונות זו בגן צורכים יותר מזון. לא ידוע עדיין מהו המנגנון הביולוגי של שונות זו. עבודות ראשונות בתחום מצביעות על שונות בבקרה של צריכת מזון. יש לציין שנמצאה שונות בגנים נוספים המקושרים ל-BMI. לכן, הרכבת תמונה מלאה של הסיכוי הגנטי המוגבר או המופחת ל-BMI גבוה כרוכה במיפוי הגנום האישי של כל אדם (סקירה במאמר בגליון זה).

דוגמה נוספת יכולה להסביר מדוע אדם אחד יכול לצרוך דיאטה עשירה בכולסטרול ולהיות בעל ערכים תקינים של כולסטרול בדם, ולעומתו אדם אחר שצורך את אותה דיאטה יהיה בעל ערכים גבוהים ומסוכנים של כולסטרול בדם. Apo E הוא חלבון בעל תפקיד מרכזי במשק הכולסטרול בגוף. תפקידו העיקרי של חלבון זה הוא בפינוי עודפי הכולסטרול מהגוף בחזרה לכבד לצורך סילוקו מהגוף. אפשר לחלק את האוכלוסייה לתתי-אוכלוסיות לפי השונות בגן Apo E. השונות השכיחה ביותר באוכלוסייה היא Apo E3. נמצא שאנשים המשתייכים לתת-הקבוצה עם השונות Apo E4 הם בעלי סיכון הגבוה בכ-40-50% לחלות במחלות לב, הינם בעלי נטייה לרמות כולסטרול גבוהות בדם, ויש להם סיכון מוגבר לפתח תופעות לוואי בריאותיות הנובעות מעישון וכן סיכון מוגבר לחלות בסוכרת. מחקרים הראו ש-Apo E4 הוא בעל אינטראקציה חזקה עם הסביבה, כלומר מושפע מן התזונה ומאורח החיים. הסיכון המוגבר של אנשים עם שונות Apo E4 לחלות בסוכרת הוא רק כאשר הם בעלי משקל עודף. אם אנשים אלו משנים את התזונה לתזונה דלת שומן, שומרים על משקל תקין, אינם מעשנים וממנעים משתיית אלכוהול, הם יכולים להוריד את כל הסיכונים הבריאותיים הנובעים מהשונות הגנטית של Apo E4 (3).

דוגמה זו ואחרות לשונות גנטית בין בני האדם הניחו את היסודות לגישה שמבוססת על ההבנה החדשה שלנו את הגנום האישי (השונות האישית), ואת הצורך בהתאמה תזונתית אישית.

נמצא שמכלול

הדנ"א שמרכיב את

הגנום האנושי זהה

בכ-99.9% אצל כל

בני האדם. מכאן

שהשונות הגנטית

(Polymorphism)

בין כל בני האדם

נובעת מכ-0.1%

מסך הגנום. השונות

בין בני האדם היא

אשר מגדירה את

הייחודיות של

כל אדם ואדם,

המתבטאת במראהו,

בתפקודו, באישיותו,

בבריאותו ובנטייתו

המולדת לפתח

מחלות



# גנטיקה - חוליה באטיולוגיה של השמנה

ד"ר רות בירק

המחלקה לתזונה, הפקולטה למדעי הבריאות, המרכז האוניברסיטאי אריאל

**כיום אין ספק כי השמנה המוגדרת כמחלה מסובכת נגרמת משילוב של גורמים סביבתיים וגורמים גנטיים. פולימורפיזמים גנטיים רבים הינם בעלי משקל משמעותי בקביעת הסיכוי להשמנה, אולם, בדומה למחלות מסובכות רבות, כל פולימורפיזם בודד שזוהה עד עתה תורם תרומה יחסית קטנה לסיכוי להשמנה. זיהוי השונות הגנטיות התורמות לסיכוי המוגבר להשמנה בכלל האוכלוסייה הוא בעל חשיבות רבה ויאפשר בעתיד מתן המלצות תזונתיות ותרופתיות פרטניות יותר על בסיס נטייה גנטית (Personalized medicine and personalized nutrition).**

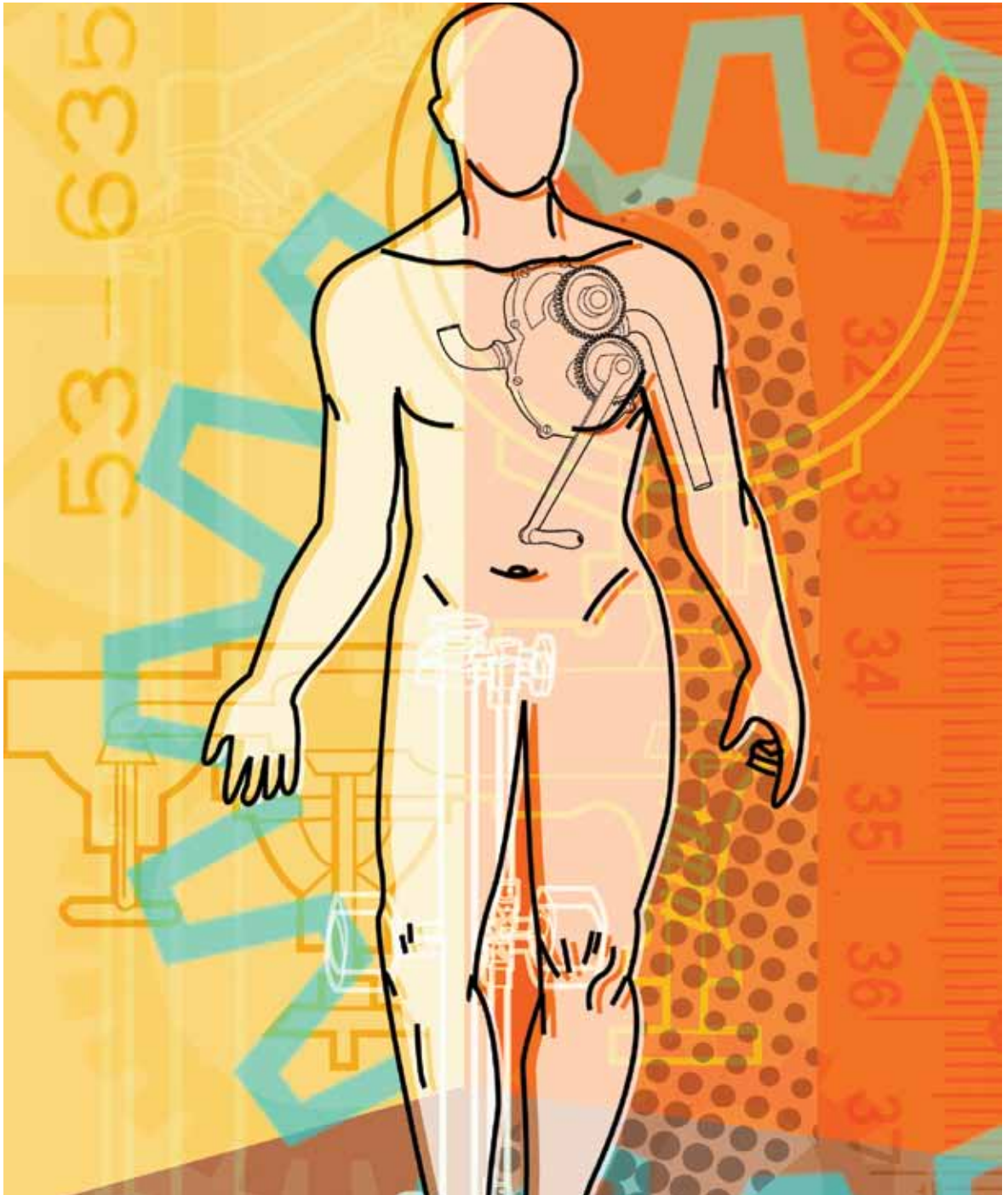
## האם הסיבה הינה גורם עיקרי או בלעדי להשמנה?

שיבוש המאזן הקלורי בגוף האדם הוא הסיבה הפיזיולוגית העיקרית להשמנה. כאשר הצריכה הקלורית עולה על ההוצאה הקלורית היומית נוצרת עלייה במספר (היפרפלסיה) ובעיקר בגודל (היפרטרופיה) תאי השומן בגוף האדם. שינוי פיזיולוגי זה נובע בעיקרו משינויים בסביבה האנושית המעודדים השמנה: שינויים הגורמים להפחתה בהוצאה האנרגטית היומית במקביל לעלייה מתמדת בצריכה הקלורית. גורמים אלו כוללים בין השאר אורח חיים "נייח" המתבטא בירידה בכמות הפעילות הגופנית, זמינות רבה וגישה קלה למזון (בעיקר מזון מעובד), גידול בגודל המנות ועלייה בצפיפות הקלורית למנה. בעקבות שינויים אלו שחלו בעשורים האחרונים במיוחד בארצות המפותחות, נוצרה חוסר התאמה לסיבה הביולוגית: כלומר, יכולתנו לווסת את משקל האדם אינה עומדת בקנה אחד עם קצב השינוי הסיבתי "מעודד ההשמנה" ("Obesogenic environment"). כתוצאה מכך, חלקם באוכלוסייה של האנשים הסובלים מעודף משקל והשמנה גדל עם השנים (4).

השמנה (Obesity) היא מצב מטבולי המאופיין בעודף משקל הגוף. שכיחות ההשמנה באוכלוסייה העולמית גדלה באופן מדאיג במהלך העשורים האחרונים. כיום כ-30% מהאוכלוסייה העולמית הבוגרת, בעיקר בארצות מפותחות כארצות הברית, אירופה ואף ישראל, מוגדרים כבעלי השמנה יתרה לפי מדד מסת גוף ( $BMI > 30$ ). תופעה זו הביאה את ארגון הבריאות העולמי להגדיר את ההשמנה כמגיפה של המאה ה-21. ההערכה היא, כי למעלה מ-60% מהאוכלוסייה הבוגרת בארצות הברית סובלת מהשמנה או עודף משקל (Overweight) ואחוזו הילדים ובני הנוער בעלי משקל עודף (אחוזון  $\leq 95$ ) או בסיכון גבוה לעודף משקל (אחוזון  $\leq 85$ ) דומה לזה שבאוכלוסייה הבוגרת (1,2). השמנה איננה רק בעיה רפואית כשלעצמה אלא מעלה משמעותית את הסיכוי לפתח הפרעות מטבוליות ומחלות רבות, ביניהן תנגודת לאינסולין, דיסליפידמיה, היפרגליקמיה, מחלת לב כלילית, סוכרת מסוג 2, אסטמה, דום נשימה בשינה, יתר לחץ דם, וכן סוגי סרטן מסוימים (3,1).

השמנה מוגדרת כמחלה מולטי-פקטוראלית הנגרמת משילוב של גורמים סביבתיים וגנטיים. בשנים האחרונות, מחקר ההשמנה עוסק רבות בזיהוי הגורמים הגנטיים המעלים את הסיכוי לפתח השמנה על רקע סביבה עשירה קלורית.





כיום ברור כי השמנה נגרמת על ידי שילוב של גורמים סביבתיים וגורמים תורשתיים. מחקרים המבוססים על חקר משפחות, מקרי אימוץ והשוואות בין תאומים זהים לתאומים לא זהים הראו שהמרכיב התורשתי בהשמנה הוא משמעותי ומהווה בין 40%–70%

### תיאוריות המבססות את תפקיד הגנטיקה בהשמנה

בשנת 1962 הציע לראשונה החוקר גיימס ניל (9) תיאוריה הגורסת כי נטייה ביולוגית להשמנה נגרמת על ידי גנטיקה. התיאוריה, המכונה "The thrifty Genotype theory", גורסת כי חשיפה מתמדת לרעב על פני ההיסטוריה האבולוציונית האנושית גרמה לשמירה של שינויים גנטיים המעודדים מנגנונים מטבוליים המונעים רעב ומתעדפים מנגנוני השמנה. תיאוריות נוספות שהועלו, כוללות בין השאר את תיאורית התיכונות הגנטי "Nutritional programming" או אפיגנטיקה,

### גנטיקה - חוליה באטיולוגיה של השמנה

כיום ברור כי השמנה נגרמת לא רק על ידי גורמים סביבתיים, אלא גם על ידי גורמים תורשתיים. מחקרים המבוססים על חקר משפחות, מקרי אימוץ והשוואות בין תאומים זהים לתאומים לא זהים הראו שהמרכיב התורשתי בהשמנה הוא משמעותי ומהווה בין 40%-70% (5-8). במהלך השנים הועלו מספר תיאוריות לכוח המניע הגנטי הגורם לבריירה גנטית המעודדת השמנה:





מחקרית ומצריך שימוש בטכניקות מולקולאריות חדשניות וגישות מחקריות ייחודיות הכוללות: Genome-wide association studies (GWAS), Genome-Wide Linkage Scan and candidate gene-1 studies (GWAS). approach - וכן לאחרונה גם שיטות חדשניות לקביעת רצף הדנ"א (Generation sequencing/massive parallel sequencing next). חלק מהאתגרים כולל: מיפוי אוכלוסיות גדולות (בשל האפקט היחסית קטן של כל שונות גנטית), מיפוי אוכלוסיות בעלי ספקטרום רחב של BMI (למיפוי אפקט המשקל), מיפוי קבוצות אתניות שונות (בשל רקע גנטי שונה בין קבוצות אתניות), מיפוי וחזרה של המחקר (להגדלת המובהקות הסטטיסטית). מחקר זה מאופיין בעלויות גבוהות של המיפוי הגנטי (מאות דולרים לכל נחקר) והתחשבות באינטראקציה של הגנום עם הסביבה. ההתפתחויות הטכנולוגיות המואצות של השנים האחרונות מזרזות ויזרוז את גילוי האזורים הגנטיים המשפיעים על הסיכוי להשמנה, בשל העובדה שהן מאפשרות סקירה מהירה, רחבה וזולה יותר של הגנום. בנוסף, מחקרים אילו מחייבים מחקרי המשך פונקציונליים (Functional genetics) החוקרים את המנגנון הביוכימי והמולקולרי ששונה בעקבות השונות הגנטיות.

### גנים ספציפיים

ב-15 שנים האחרונות התגלו מעל 200 אזורים גנטיים (Loci) העשויים להשפיע על הסיכוי להשמנה, אולם רק מקצתם (מעט מעל 20) נתמכו על ידי חמישה מחקרים לפחות. הסברה היא שהפולימורפיזמים הללו עשויים להשפיע על הבדלים ביולוגיים בין בני אדם במסלולים המסובכים המעורבים בוויסות מזון, החל משונות במרכזי השליטה בתיאבון ובשובע במערכת העצבים המרכזית וכלה ביכולת לאגור ולחמץ חומצות שומן ופחמימות.

מבין כל הפולימורפיזם המשפיעים על השמנה שהתגלו עד היום נמצא פולימורפיזם אחד שהינו בעל ההשפעה היחסית הגדולה ביותר. בשנת 2007 שלושה מחקרים פורצי דרך שנערכו בקרב אוכלוסייה אירופית לבנה (11-13) זיהו כי הגן (FTO) Fat mass and obesity gene קשור קשר הדוק להשמנת ילדים, ומשחק, קרוב לודאי, תפקיד משמעותי בקביעת נטיית האדם להשמנה. הגילוי התאפשר הודות לטכניקה חדשה (GWAS) המאפשרת סקירה של כלל הגנום האנושי וע"י כך זיהוי גנים הקשורים למחלות. לכל אדם יש שני עותקים (אללים) של הגן FTO. החוקרים מצאו כי סיכויי של אדם הנושא לפחות אלל אחד מסוג A (המוגדר כאלל בר-סיכון) להיות שמן גבוהים פי 1.67 מאדם שאינו נושא אלל זה. זאת ועוד, אדם הנושא שני עותקים של האלל A (הומוזיגוט) שוקל בממוצע 3 ק"ג יותר מהומוזיגוטים לאלל T, המוגדר כאלל בעל אפקט מגן מהשמנה. מחקר זה בדק אוכלוסייה ספציפית (אירופאים לבנים), אך בהמשך נתמכו ממצאים אלו על ידי מספר רב של מחקרים באוכלוסיות שונות (14). כמעט בכל האוכלוסיות שנבדקו (למעט אוכלוסיות אסיאתיות, אפריקאיות ואפרו-אמריקאיות) מצאו קשר הדוק בין השמנה לבין הפולימורפיזם הנ"ל בגן FTO. יתרה מכך, בהמשך זוהו מספר פולימורפיזמים נוספים בגן הקשורים גם הם להשמנה.

לאחרונה, נחקר ה-FTO בעכברי מעבדה באמצעות מודלים של "השתקת הגן" (Knock out). מודלים אלו הוכיחו כי לפולימורפיזמים הללו קיים הסבר פונקציונלי (15,16). אולם, למרות מחקרים רבים עדיין לא ברור לחלוטין מהו המנגנון הביולוגי האחראי לקשר בין החלבון המקודד על ידי גן ה-FTO להשמנה. מחקרים שנעשו בחיות מעבדה (17,18) גילו כי רמת הביטוי של ה-FTO שונה במצב של האכלת יתר לעומת מצב של צום מלא, אולם לא ברור אם הבדלים אלו הם הגורמים

המבוססת על שינויים אפיגנטיים על החומר הגנטי שמתרחשים בתקופת העוברות, הכוללים שינויים בביטוי או דיכוי מנגנונים מטבוליים המושפעים מתזונת האם (פירוט והסבר לגבי מנגנונים אפיגנטיים ניתן למצוא במאמר אחר בחוברת זו). תיאוריה נוספת, ה-"Reproductive fitness hypothesis", מניחה שקיים תיעדוף להעמדת צאצאים: על פי תאוריה זו, במשך ההתפתחות האבולוציונית, זוגות פוריים יותר היו בממוצע בעלי משקל גבוה יותר מזוגות בתת-משקל, ולכן צאצאים בעלי נטייה גנטית להשמנה שרדו יותר. יש לציין שקיימות עוד תיאוריות לבסיס הגנטי להשמנה, וככל הנראה אף אחת מהתיאוריות לא יכולה להסביר לבדה את כל ההבדלים הגנטיים בין אנשים בעלי BMI גבוה לאנשים בעלי משקל נורמלי. נכון להיום הבסיס הגנטי המסביר את ההבדלים הגנטיים בין אנשים בעלי נטייה גבוהה להשמנה לבין אנשים בעלי נטייה מופחתת להשמנה הינו שילוב של התיאוריות השונות.

### פולימורפיזם Polymorphism

פרויקט הגנום האנושי, שהסתיים בתחילת שנות האלפיים, פנח את כל רצף הבסיסים של כל הדנ"א האנושי ואיפשר להעריך את כל השונות הגנטית בין בני האדם. נמצא שמכלול הדנ"א שמרכיב את הגנום האנושי זהה בכ-99.9% אצל כל בני האדם. מכאן שהשונות הגנטית (Polymorphism) בין כל בני האדם נובעת מ-0.1% מסך הגנום. שונות זו מפורזת על פני כל הגנום ולרוב עוברת בתורשה מדור לדור. השונות בין בני האדם היא שמגדירה את הייחודיות של כל אדם ואדם, המתבטאת במראהו, בתפקודו, באישיותו, בבריאותו ובנטייתו המולדת להתפתחות מחלות. השונות יכולה להתבטא למשל בשינויים ב"אות" אחת בגנום (SNP = Single Nucleotide Polymorphism) או בשינוי במספר העותקים של אותו גן או קבוצת גנים המופיעים ברצף בגנום (CNV = Copy Number Variation). אם השינוי מתרחש בחלק פונקציונלי של גן, הוא יכול לגרום למחלות תורשתיות שונות או לשונות תורשתיות בין בני אדם, כתלות בתפקידו הספציפי של החלבון הפגום. רוב המחלות התורשתיות הן מחלות מונוגניות (נגרמות משינוי בגן אחד הגורם לפגם בחלבון מסוים) והן נדירות יחסית באוכלוסייה. למרות נדירותן, מחלות תורשתיות נדירות אלו תרמו ותורמות הרבה לחקר והבנת האטיולוגיה של השמנה באוכלוסייה הכללית, בשל הזיהוי של מנגנונים ומעגלים מטבוליים הקשורים לוויסות מזון, כגון מסלול הלפטין-מלנוקורטין, שהתגלה ממוטציות בגנים אילו בחיות. דוגמאות למחלות גנטיות הגורמות בין היתר להשמנה יתרה הן: תסמונת פרדר ווילי (Prader-Willi Syndrome) הנגרמת מפגם באזור בכרומוזום 15 המוחתם אפיגנטי, ותסמונת ברדט בידל (Bardet-Biedl Syndrome) שיכולה להיגרם מפגם בכל אחד מלפחות 15 גנים שונים. כל אחת ממחלות נדירות אלו נגרמת ממוטציה (שינוי נקודתי) בגן אחד בלבד (מודל מנדליאני של הורשה). מחלות מסוג זה מסבירות כ-5% בלבד ממיגית ההשמנה הכלל עולמית (10).

לעומת זאת, רוב המחלות האנושיות השכיחות, כמו סוכרת, מחלות לב והשמנת יתר, הן מחלות כרוניות שמתפתחות במהלך החיים וקשורות קשר הדוק לאורח חיים, כלומר לתזונה ולפעילות גופנית. מחלות אלו מוגדרות כמחלות מסובכות (Complex), כיוון שהגורמים להן הם מכלול של שינויים גנטיים רבים ושל גורמים סביבתיים שהעיקרי בהן הוא התזונה. בהיבט הגנטי, מגיפת ההשמנה אצל כלל האוכלוסייה מושפעת ממשפר רב של שונות גנטיות המכוננות פולימורפיזמים. כל פולימורפיזם בנפרד תורם קטנה יחסית להשמנה, אולם יחדיו התרומה של כל הפולימורפיזמים היא משמעותית. הזיהוי של שונות גנטיות אלו באוכלוסייה הכללית הינו מאתגר במיוחד

**מאמץ מחקרי**  
**מואץ ממפה את**  
**השוניות הגנטיות**  
**הקשורות להשמנה**  
**במטרה לאפשר**  
**איבחון וטיפול**  
**מותאם אישית**  
**להשמנה**





## References:

1. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev* 2008;66: 684-94
2. Kelly T, Yang W, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Intern J Obesity* 2008;32:1431-37.
3. Deram S, Villares SM. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2009;53:129-38.
4. Lee YS. The role of genes in the current obesity epidemic. *Ann Ac Med* 2009;38:45-43.
5. Selby JV, Newman B, et al. Evidence of genetic influence on central body fat in middle-aged twins. *Human biology; an international record of research* 1989;61:179-94.
6. Turula M, Kaprio J, et al. Body weight in the Finnish Twin Cohort. *Diab Res Clin practice* 1990;10 Suppl 1:S33-36.
7. Moll PP, Burns TL, Lauer RM. The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study. *American J human genet* 1991;49:1243-55.
8. Wardle J, Carnell S, et al. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J clin nutr* 2008;87:398-40.
9. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *American J human genet* 1962;14: 353-62.
10. Frooqi S, ORahilly S. Monogenic obesity in Humans. *Annu. Rev. Med* 2005;56:443-58.
11. Dina C, Meyre D, et al. () Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genet* 2007;39:724-26.
12. Scuteri A, Sanna S, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS genetics* 2007;3: e115.
13. Frayling TM, Timpson NJ, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
14. Fawcett KA, Barroso I The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet* 2010; 26:266-27.
15. Fischer J, Koch L, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature* 2009;458:894-98.
16. Church C, Lee S, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene. *PLoS genetics* 2009;5: e1000599.
17. Fredriksson R, Hagglund M, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology* 2008;149: 2062-71.
18. Tung YC, Ayuso E, et al. Hypothalamic-specific manipulation of Fto, the ortholog of the human obesity gene FTO, affects food intake in rats. *PloS one* 5: e8771.

להשמנה, או לחילופין, האם הם תוצאה של ההשמנה. אחת הסברות גורסת שרמת הביטוי של ה-FTO גבוהה בהיפותלמוס, אזור הקשור לתחושת רעב במוח האדם, ולכן נוכחות או אי נוכחות של הגן משפיעה רבות על איתותי המוח במצבי רעב.

## לסיכום

כיום אין ספק כי השמנה נגרמת משילוב של גורמים סביבתיים וגורמים גנטיים. פולימורפיזמים גנטיים רבים הינם בעלי משקל משמעותי בקביעת הסיכוי להשמנה, אולם כל פולימורפיזם בודד תורם תרומה יחסית קטנה לסיכוי להשמנה. נכון להיום, השונות שהתגלו מסבירות רק אחוזים בודדים בסיכוי של אדם לפתח השמנה. כיוון שהמרכיב הגנטי מהווה כ-40%-70 מהסיכוי להשמנה, שונות רבות עדיין לא התגלו. כמו כן, סביר ששילובים שונים של השונות הגנטיות הידועות בגנים שונים הינן בעלות אפקט אדיטיבי, וכי ההשפעה של שילובים אלו תתברר במחקרים בשנים הקרובות. הפולימורפיזמים הגנטיים השונים משפיעים על מנגנונים מרכזיים ופריפריאליים בחילוף החומרים של האדם כגון יכולת גדילה או קביעת מידת היכולת של גופנו לאגור ולחמצן חומצות שומן ופחמימות. או מאידך, כפי שהודגם במקרה של גן ה-FTO, הם עשויים להשפיע על המוח, ספציפית על אזורים הקשורים ברעב ושובע.

היום ברור שזיהוי הגנים התורמים לתופעת ההשמנה בכלל האוכלוסייה הוא בעל חשיבות רבה ועשוי לאפשר בעתיד מתן המלצות תזונתיות ותרופתיות פרטניות יותר על בסיס נטייה גנטית (Personalized medicine and personalized nutrition).

השונות

הגנטיות, כלומר

הפולימורפיזמים

הללו עשויים

להשפיע על הבדלים

ביולוגיים בין בני

אדם במסלולים

המסובכים

המעורבים בוויסות

מזון, החל משונות

במרכזי השליטה

בתיאבון ובשובע

במערכת העצבים

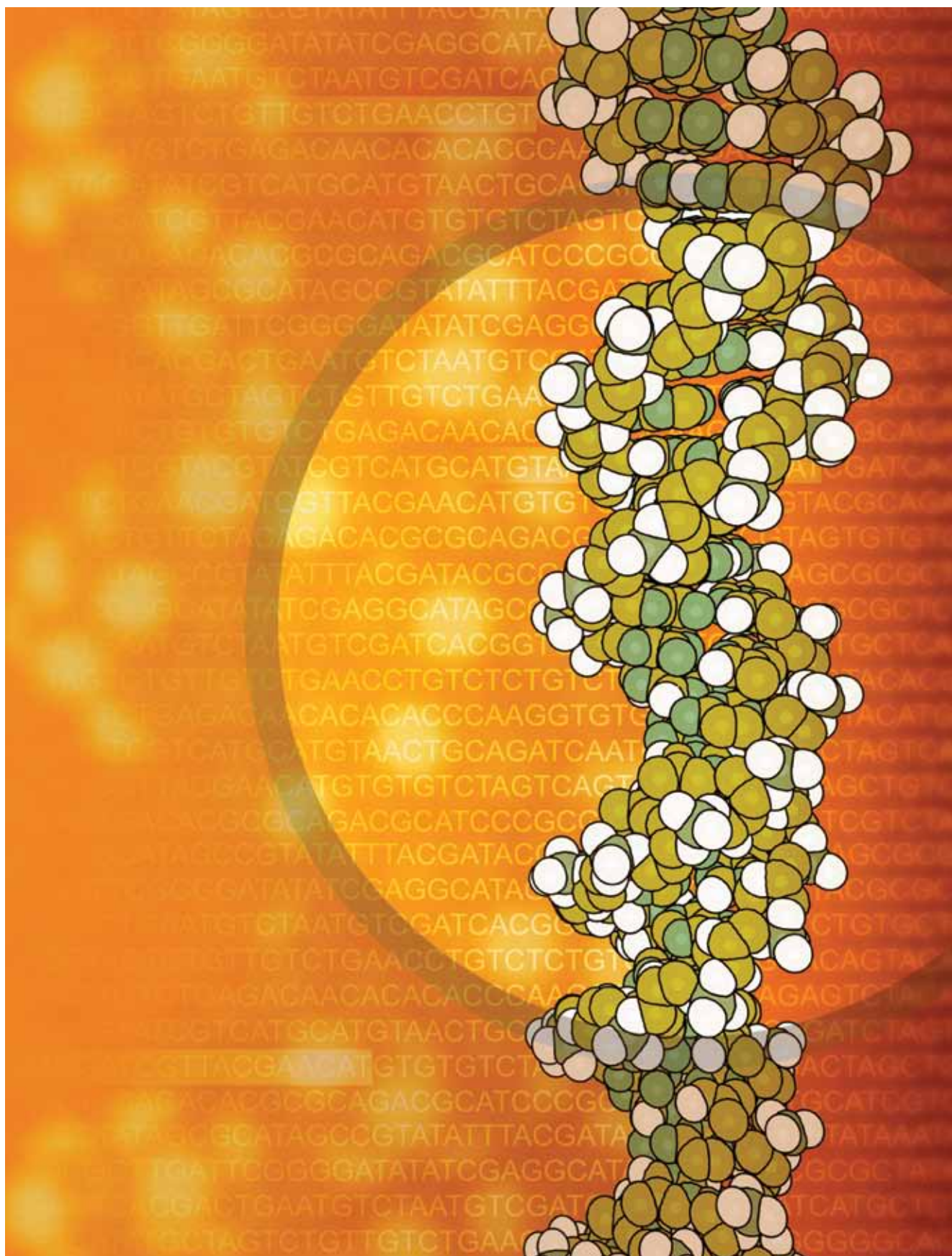
המרכזית וכלה

ביכולת לאגור

ולחמצן חומצות

שומן ופחמימות





# הגנטיקה של האתלטיקה

ד"ר ניר עינון, ד"ר רות בירק  
המחלקת לתזונה, הפקולטה למדעי הבריאות, המרכז האוניברסיטאי אריאל

**השאלה העיקרית כיום אינה האם ישנו מרכיב גנטי ביכולות של ספורטאי עילית, אלא זיהוי ואפיון הפרופיל הגנטי המייחד פנוטיפ של ספורטאי עילית. המחקר העוסק במיפוי הפרופיל הגנטי של ספורטאי עילית מצביע כי מספר גדול של גנים מעורב בקביעת תכונה זו. עד כה נמצאו מעל 200 שונות גנטיות הקשורות ליכולת ספורטיבית כללית כשנכון להיום, כ-23 שונות גנטיות נמצאו כמשפיעות על יכולת האדם להגיע להישגים ספורטיביים ברמה העילית, וברור שאלו אינם הגנים היחידים המעורבים בכך.**

הגורמים

התורשתיים

מסבירים טווח

רחב (20% עד

75% מתגובותיו

הפיזיולוגיות של

האדם לאימונו,

והשונות במדדים

הפיזיולוגיים אצל

נבדקים כתגובה

לאותה תוכנית

אימונו בדיוק היא

גדולה מאוד

בריצה למרחקים הנעים בין 800-1500 מ' יש שילוב של פעילות אנאירובית עם אירובית ואילו במרחקי ריצה מעל ל-1500 מ' עיקר הפעילות הינה אירובית.

דה מור וחבי (3) הדגימו, במחקר רב היקף על תאומים לא זהים, כי הגורמים הגנטיים מהווים כ-66% בקביעת היכולת להיות ספורטאי עילית כששאר היכולת נתרמת על ידי הסביבה. חשוב לציין, שספורטאי עילית הוא פנוטיפ מורכב ושלמרות שהמרכיב הגנטי משמעותי ביותר, הרי שהסביבה תורמת גם היא את חלקה. ומכאן, השילוב שבין הסביבה לגנים הוא זה שיקבע בסופו של דבר את היכולת להגיע להישג ספורטיבי ברמה העילית. הגורמים התורשתיים יכולים לקבוע במידה רבה את היכולת ההישגית על ידי השפעה על המדדים הפיזיולוגיים הקשורים למאמץ גופני. לדוגמה, שונות גנטית במערכת הקרדיוסקולארית, או במערכות הקשורות בנשימה התאית עשויות להשפיע על צריכת החמצן המירבית הקשורה במאמצים אירוביים-סיבולתיים, ואילו שונות גנטית בשרירי השלד עשויה להשפיע על יכולתם להתכווץ בזמן מאמץ אנאירובי. מחקרים שנעשו בתאומים מדגימים כי כ-50%-60 מהשונות במסת שריר השלד תלויה בגורמים תורשתיים (4).

השאלה העיקרית כיום אינה האם ישנו מרכיב גנטי ביכולות של ספורטאי עילית, אלא זיהוי ואפיון הפרופיל הגנטי המייחד פנוטיפ של ספורטאי עילית. המחקר העוסק במיפוי הפרופיל הגנטי של ספורטאי עילית מצביע כי מספר גדול של גנים מעורב בקביעת תכונה זו. עד כה נמצאו מעל 200 שונות

פורטאי עילית מוגדרים כספורטאים המתחרים ברמה לאומית או בינלאומית גבוהה ומייצגים מיזוג נדיר של פוטנציאל גנטי והשפעות סביבתיות. למרות שגורמים סביבתיים כגון אימונו גופני ותזונה הכרחיים לעיצובו של ספורטאי העילית, אך נראה כי אלו לבדם אינם מספיקים על מנת להגיע להישגים ולביצועי ספורט יוצאי דופן (1). על מנת להגיע להישגים שכאלה, על ספורטאי העילית להיות מצויד בתכונות ביולוגיות ייחודיות שהינן תוצר של תורשה ולא של אימונו כזה או אחר.

פיזיולוגית, ניתן לסווג את ענפי הספורט השונים על בסיס אופי המאמץ הגופני המבוצע בהם: מאמץ אירובי ומאמץ אנאירובי. מאמץ גופני אירובי מאופיין בדרך כלל בפעילות ממושכת המתבצעת ברמת עצימות מתונה. במאמץ מסוג זה מיוצרת אנרגיה בעיקר באמצעות המערכת האירובית, בה נדרשת נוכחות של חמצן בתאי השריר. העברת החמצן מן האטמוספירה אל תוך תא השריר כרוכה בהפעלת מנגנונים פיזיולוגיים הקשורים למערכות גוף שונות כגון ריאות, לב, כלי דם ושרירים. לעומת זאת, מאמץ גופני בעל פעילות עצימה המתבצעת בטווחי זמן קצרים מאופיין בייצור אנרגיה אנאירובי, כך שכמות החמצן אשר משתתפת בתהליך ייצור האנרגיה היא מזערית בלבד. המנגנונים האנאירובים (ללא נוכחות חמצן), כוללים ניצול מצבורי קריאטין פוספאט וגליקוגן הנמצאים בשרירים (2). ניתן להשתמש במרחקי ריצה שונים על מנת להדגים את ההבדל הקיים בין סוגי המאמצים השונים. לדוגמה, במרחק ריצה קצר של עד 400 מ' הפעילות היא בעיקרה אנאירובית,







סיכוי ששונות גנטית כלשהי תופיע בשכיחות גבוהה באוכלוסיה אחת, ובאוכלוסיה אחרת תופיע השונות בשכיחות נמוכה יותר. לכן, פורסמו בשנים האחרונות מחקרים בקבוצות אוכלוסיה שונות שנועדו לאושש, מחד גיסא, או להפריך, מאידך גיסא, את מסקנתם של מונטגומרי וחב'י. ואכן, שונות זו נבדקה לאחר מכן במספר קבוצות של ספורטאי עילית. בעוד האלל I היה שכיח יותר בקרב ספורטאי סבולת בקבוצות אתניות שונות (12-15) האלל D היה שכיח יותר בקרב ספורטאים אנאירוביים המתמחים בריצות קצרות (16, 17). אולם, התוצאות לגבי שונות זו אינן חד משמעיות. הדוגמא הטובה ביותר לכך היא שכיחות זהה של האללים בין קבוצת רצי מרתון קנייתים (18) ולאחרונה אתיופיים (19), הנחשבים למובילים בעולם בתחום ריצות המרתון, לבין קבוצת הביקורת. המסקנה המתבקשת היא ששונות זו עשויה לתרום את חלקה ליכולתם של ספורטאי עילית, אך היא ככל הנראה אינה השונות היחידה החשובה על מנת להגיע להישג שיא בענפי ספורט אירוביים.

דוגמא נוספת לשונות גנטית העשויה להשפיע על הפוטנציאל הספורטיבי היא שונות בגן המכונה ACTN3, גן המקודד לחלבון הנקרא אלפא אקטינין 3 (Actinin  $\alpha$ -3). אלפא אקטינין ( $\alpha$  actinins) הם חלבונים הממוקמים בשרירי השלד האחראים לכיווץ השריר. Actinin- $\alpha$  2 היא תת יחידה של משפחת ה-אלפא אקטינין ( $\alpha$  actinins) המצויה בכל סוגי סביבי שריר. לעומתה Actinin  $\alpha$ -3 היא תת יחידה המצויה רק בסביבי שריר לבנים, מסוג II, המאופיינים בכיווץ מהיר וחזק. בשנת 1999 (20) מצאה קבוצת חוקרים מאוניברסיטת סידיני באוסטרליה, שונות גנטית חדשה בגן ה-ACTN3, המקודד לחלבון ה-actinin 3 המתבטאת בהחלפת חומצה אמינית ארגינין (R) בקוד הגנטי המכונה "סוף פסוק" (Nonsense mutation). בקרב חלק מהאוכלוסייה בה מופיעה השונות (הקוד הגנטי "סוף פסוק") נוצר חלבון קצר יותר ולכן לא נורמלי. הקבוצה מצאה כי השונות הגנטית הזו אינה קשורה במחלות. אנשים ללא שונות גנטית זו מאופיינים בחלבון בעל מבנה תקין וארוך יותר. מבנה ארוך זה של החלבון, הנמצא כאמור בסביבי שריר מסוג II, עשוי לתת יתרון לספורטאים המתמחים בענפים אנאירוביים, בעיקר בזכות יכולתם של שרירי השלד לשחרר אנרגיה בקצב מהיר.

על מנת לאושש את התיאוריה הנייל התבצעו מספר מחקרים בקבוצות אתניות שונות. המחקר הראשון שנערך בתחום זה השווה בין קבוצה של ספורטאי עילית אוסטרליים לקבוצת ביקורת שכללה 436 נבדקים שאינם ספורטאים (21). ספורטאי העילית חולקו ל-2 קבוצות: 107 ספורטאים המתחרים בענפי ספורט אנאירוביים כדוגמת, ריצות למרחקים קצרים, קפיצה לגובה וקפיצה לרוחק ו-194 ספורטאי עילית המתחרים בענפי ספורט אירוביים, כדוגמת ריצת מרתון, רכיבה על אופניים וטריאתלון. נמצא כי 72% מהספורטאים האנאירוביים היו הטרוזיגוטים לחלבון ה-actinin  $\alpha$  3- התקין, כלומר מייצרים חלבון בעל מבנה ארוך. אחוז זה נמצא גבוה משמעותית מקבוצת הספורטאים האירוביים (54%) וקבוצת הביקורת (56%). יתרה מכך, 6% בלבד מהספורטאים האנאירוביים היו הומוזיגוטים לחלבון הקצר, לעומת 24%-ו-18% בקרב ספורטאי הסבולת וקבוצת הביקורת, בהתאמה. כלומר, אצל הספורטאים האנאירוביים החלבון ארוך יותר ובשל כך מנגוני הכיווץ של הסיבים הלבנים בשריר יהיו יעילים יותר.

ניאמי ומגימה (22) בדקו את שכיחות השונות הגנטית בגן ה-ACTN3 בקרב 89 ספרינטרים, 52 אתלטי עילית המתחרים בענפי ספורט אירוביים ו-120 לא ספורטאים ששימשו כקבוצת ביקורת. שכיחות האללים היתה זהה אצל שלושת הקבוצות, אולם בקבוצת הספרינטרים בעלת ההישגים המהירים ביותר מבין הספרינטרים (על פי הישגיהם בריצת 100 מ'), שכיחות

גנטיות הקשורות ליכולת ספורטיבית כללית כשנכון להיום, כ-23 שונות נמצאו כמשפיעות על יכולת האדם להגיע להישגים ספורטיביים ברמה העילית, וברור שאלו אינם הגנים היחידים המעורבים בכך (5).

## גנטיקה ופעילות גופנית: ראשיתו של מחקר

עדות ראשונה להשפעה גנטית על יכולת האדם לבצע מאמץ גופני נצפתה במחקרים שהשוו מדדים פיזיולוגיים הקשורים למערכת הלב-ריאה לפני ואחרי תקופת אימונים אירוביים. מירב המידע הגיע ממחקרם של קלוד בושאר וחב'י המכונה HERITAGE Study (6) המשמש עד היום כציון דרך בחקר הגנטיקה והפעילות הגופנית. במחקר זה, ניסתה קבוצת החוקרים למצוא את הקשר בין שונות גנטית לבין תגובותיו הפיזיולוגיות של האדם במנוחה ובמאמץ גופני. למעלה מ-700 נבדקים (נשים וגברים), השייכים ל-130 משפחות ברחבי ארצות הברית עסקו, משך 20 שבועות, באימונים אירוביים מבוקרים בעצימות של 60% עד 80% מצריכת החמצן המרבית שלהם. הנבדקים הנוחו שלא לשנות את הרגלי התזונה במהלך כל תקופת המחקר. במחקר נלקחו מדדים פיזיולוגיים במצבי מנוחה, מאמץ תת מרבי ומאמץ מרבי. תוצאות המחקר היו מפתיעות ופורצות דרך כאחד. נמצא כי הגורמים התורשתיים מסבירים טווח רחב (20% עד 75%) מתגובותיו הפיזיולוגיות של האדם לאימון, והשונות במדדים הפיזיולוגיים אצל נבדקים כתגובה לאותה תוכנית אימון בדיק היא גדולה מאוד. מבין המשתנים הפיזיולוגיים שנבדקו כדאי להזכיר את צריכת החמצן המרבית (7), צריכת החמצן שנמדדה בזמן הסף האנאירובי, (8) ונפח הפעימה ותפוקת הלב בזמן מאמץ תת מרבי (9). המסקנה המתבקשת היא שהשוני הגדול בין הנבדקים נובע מפוטנציאל גנטי שונה.

## גנטיקה וספורטאי עילית

בשני העשורים האחרונים מתמקד המחקר של גנטיקה של ספורטאים בניסיון לאתר את הפולימורפיזמים הספציפיים העשויים להיות קשורים ביכולת או בחוסר יכולת להגיע להישגים ספורטיביים. מחקרים אלו הינם בעיקר מסוג Case-control studies, ובדקים בדרך כלל את ההשפעה של שונות גנטית מסוימת על ביצועים ספורטיביים ברמה העילית ביחס לקבוצת ביקורת. במחקר פורץ דרך, מונטגומרי וחב'י (10) היו הראשונים לזהות כי שונות גנטית בגן ACE קשורה לביצועיהם של ספורטאי עילית. ACE (Angiotensin Converting Enzyme) הינו האנזים האחראי להפיכת האנגיוטנסין I, חלבון שאינו פעיל, לאנגיוטנסין II, החלבון הפעיל. ACE חשוב בתפקוד המערכת הקרדיוסקולרית ושרירי השלד במהלך פעילות גופנית (11). ידוע על שונות גנטית בגן זה המאופיינת בתוספת (Insertion) או חסר (Deletion) של 287 בסיסים ברצף הדנ"א. לכן, מכונה השונות הגנטית הזו ACE ID. שונות גנטית זו נחשבת לשונות פונקציונלית מכיוון שבנוכחות האלל D הפעילות החלבנית של האנזים מהירה יותר. נמצא כי רוב מטפסי הרים המתמחים בפעילות גופנית המצריכה צריכת חמצן גבוהה ומדמה פעילות אירובית אינטנסיבית הם הטרוזיגוטים או הומוזיגוטים לאלל I. החוקרים הסיקו שאלל זה עשוי להיות חשוב להשגת תוצאה מיטבית בפעילויות אירוביות כמו ריצת מרתון או טריאתלון. אבן היסוד לבדיקת מידת ההשפעה של שונות גנטית מכל סוג היא השוואה בין אוכלוסיות שונות. הסיבה לכך היא כי קיים

**נמצא כי 72%**  
**הספורטאים**  
**האנאירוביים**  
**היו הטרוזיגוטים**  
**לחלבון ה-3**  
**התקין  $\alpha$  actinin**  
**, כלומר מייצרים**  
**חלבון בעל מבנה**  
**ארוך. הווה אומר,**  
**אצל הספורטאים**  
**האנאירוביים**  
**החלבון ארוך יותר**  
**ובשל כך מנגוני**  
**הכיווץ של הסיבים**  
**הלבנים בשריר יהיו**  
**יעילים יותר**





## References:

1. Bray MS. Genomics, genes, and environmental interaction: the role of exercise. *J Appl Physiol* 2000;88:788-92.
2. Spencer MR, Gastin PB. Energy system contribution during 200- to 1500-m running in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33: 157-62.
3. De Moor MH, Spector TD, et al. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2007;10: 812-20.
4. Simoneau JA, Bouchard C. Genetic determinism of fiber type proportion in human skeletal muscle. *Faseb J* 1995;9:1091-5.
5. Williams AC, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. *J Physiol* 2008;586:113-21.
6. Bouchard C, Leon AS, et al. The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:721-9.
7. Bouchard C, An P, et al. Familial aggregation of VO<sub>2</sub>(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 1999;87:1003-8 .
8. Gaskill SE, Rice T, et al. Familial resemblance in ventilatory threshold: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1832-40.
9. An P, Rice T, et al. Familial aggregation of stroke volume and cardiac output during submaximal exercise: the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med* 2000;21:566-72.
10. Montgomery HE, Marshall R, et al. Human gene for physical performance. *Nature* 1998;393:221-2.
11. Jones A, Woods DR. Skeletal muscle RAS and exercise performance. *Int J Biochem & Cell Biol* 2003;35:855-66.
12. Gayagay C, Yu B, et al. Elite endurance athletes and the ACE I allele--the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998;103:48-50.
13. Myerson S, Hemingway H, et al. Human angiotensin I-converting enzyme gene and endurance performance. *J Appl Physiol* 1999;87:1313-16.
14. Alvarez R, Terrados N, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:117-20.
15. Collins M, Xenophontos SL, et al. The ACE gene and endurance performance during the South African Ironman Triathlons. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1314-20.
16. Nazarov IB, Woods DR, et al. The angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Russian athletes. *Eur J Hum Genet* 2001;9:797-801.
17. Woods D, Hickman M, et al. Elite swimmers and the D allele of the ACE I/D polymorphism. *Hum Genet* 2001;108:230-32.
18. Scott RA, Moran C, et al. No association between Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol* 2005;141:169-75.
19. Ash GI, Scott RA, et al. No Association between ACE Gene Variation and Endurance Athlete Status in Ethiopians. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43: 590-97.
20. North KN, Yang N, et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. *Nat Genet* 1999;21:353-54.

הטרזויגוטים היתה גבוהה משמעותית (52%) לעומת השכיחות בקבוצת הספורטאים האירוביים (34%). זאת ועוד, אף לא אחד מהספרינטרים היה הומוזיגוט לחלבון הקצר, לעומת שכיחות של 15% אצל רצי הסבולת. כלומר, תוצאות המחקר אוששו את הממצאים כי מידת הנוכחות של הגן הארוך תקבע את הפוטנציאל של ספורטאי אנאירובי להגיע להישגים ברמה גבוהה. תמיכה נוספת לממצא זה נמצאה במחקרם של פפדימטריו וחברי (23) שסקרו את אותה שונות גנטית בקרב ספורטאי עילית מיוון. הממצאים העידו כי שכיחות הטרזויגוטיים (66%) גבוהה יותר בקרב 73 ספורטאי עילית אנאירוביים בהשוואה ל-54% בלבד בקרב קבוצת הביקורת. בנוסף, חשפו החוקרים כי 48% מספורטאי העילית האנאירוביים שהשתתפו במחקר היו הומוזיגוטיים לחלבון הארוך בהשוואה ל-25% בלבד בקבוצת הביקורת. כלומר, לאחוז גדול יותר מקבוצת הספרינטרים יהיה חלבון ארוך יותר, ובכך סיכוייהם לפתח כוח בקצב מהיר יגדלו משמעותית.

במחקר שנערך על קבוצה של 155 ספורטאים ישראלים (24) נמצא גם כן כי שכיחות הטרזויגוטיים והומוזיגוטיים לחלבון הארוך גבוהה משמעותית בקרב ספורטאים אנאירוביים לעומת ספורטאים אירוביים וקבוצת ביקורת. יתרה מכך, החוקרים מצאו כי בקרב הספורטאים המחזיקים בתוצאה הטובה ביותר בריצת 100 ו-200 מ', שכיחות הומוזיגוטיים לחלבון הארוך היא הגבוהה ביותר. כלומר, ככל שהספורטאי יהיה ברמת ביצוע טובה יותר כך תגדל השפעתה של השונות הגנטית הזו.

בהתחשב במחקרים הללו ואחרים, נראה כי השונות הגנטית בגן ה-*ACTN3* חשובה מאוד בהגעה להישג שיא בענפי ספורט אנאירוביים, אולם הסברה היא שקיימות שונות גנטיות אחרות התורמות גם הם לתכונה זו.

## מבט לעתיד

כיום ברור מעבר לכל ספק כי על מנת להצליח בענף ספורט ברמה העולמית נדרשות תכונות גנטיות מיוחדות. מעבר לכך נראה כי הצלחה בענף ספורט כזה או אחר היא תכונה פוליגנטית, כלומר מספר רב של גנים מעורבים ביצירת הפרופיל הגנטי הצלחה בספורט. המחקרים המוצגים לעיל מהווים דוגמה לשונות גנטיות הקיימות בין ספורטאים מסוגים שונים. מעבר לכך, הנתונים מתארים את השונות הקיימת בתוך ענף ספורט ספציפי ומבדילים בין הרמות השונות של ספורטאים מאותו ענף. בעתיד, יתמקדו החוקרים מהתחום בניסיון לאתר שונות גנטיות נוספות התורמות להצלחה בספורט, ובנוסף, בעזרת גנטיקה פונקציונלית, ינסו להוכיח כי אכן שונות אלו משפיעות על היכולת הפיזיולוגיות.

21. Yang N, MacArthur DG, et al. *ACTN3* genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet* 2003;73: 627-31.
22. Niemi AK, Majamaa K. Mitochondrial DNA and *ACTN3* genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet* 2005;13: 965-69.
23. Papadimitriou ID, Papadopoulos C, et al. The *ACTN3* gene in elite Greek track and field athletes. *Int J Sports Med* 2008;29:352-55.
24. Eynon N, Duarte JA, et al. *ACTN3* R577X polymorphism and Israeli top-level athletes. *Int J Sports Med* 2009;30:695-98.

נראה כי השונות

הגנטית בגן

ה-*ACTN3* חשובה

מאוד בהגעה

להישג שיא בענפי

ספורט אנאירוביים,

אולם הסברה היא

שקיימות שונות

גנטיות אחרות

התורמות גם הן

לתכונה זו



# גנטיקה של הפרעות אכילה

ד"ר רחל בכנר

פסיכיאטריה של המבוגר, המרכז הרפואי האוניברסיטאי הדסה, עין כרם, ירושלים  
ובית הספר ע"ש רותברג, האוניברסיטה העברית בירושלים

גב' אילת בורד

המחלקה לפסיכולוגיה, הפקולטה למדעי החברה, האוניברסיטה העברית בירושלים  
פרופ' ריצ'רד אבשטיין

המחלקה לפסיכולוגיה, הפקולטה למדע ואמנות, אוניברסיטת סינגפור, סינגפור

**קיים מחקר ענף, הבוחן את הגורמים התורמים, משמרים ומאפיינים את הסובלים מהפרעות אכילה. השפעות משפחתיות, התפתחותיות וחברתיות-תרבותיות תורמות בבירור לסיכון. מעבר לגורמים סביבתיים, קיים גורם גנטי ברור. מחקרי משפחות הראו נטייה משפחתית לקיומן של הפרעות אכילה ותכונות הקשורות להן, וסדרה של מחקרי תאומים הבהירו כי נטייה זו מושפעת במידה רבה מגורמים גנטיים אדיטיביים. בנוסף, בעשור האחרון אנו עדים למחקרי אסוציאציה וזיקה של אנורקסיה ובולימיה, המתעתדים לזהות אזורי גנום וגנים מועמדים המעורבים בסיכון להפרעות מסכנות חיים אלו.**

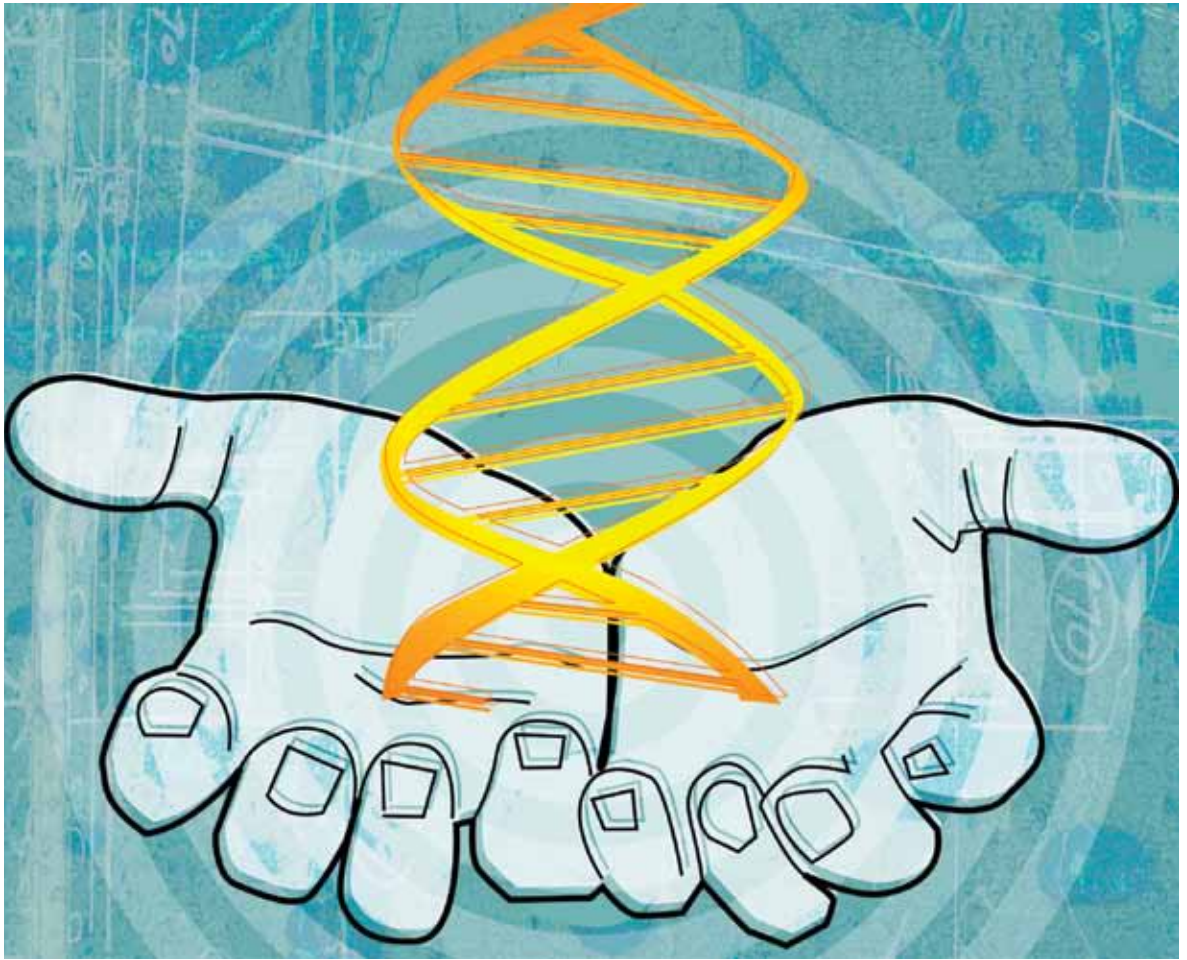
## משפחתיות באנורקסיה נרבוזה

אנורקסיה נרבוזה הינה אחת ההפרעות הפסיכיאטריות המשפחתיות ביותר. במחקר משפחות קפדני, הכולל ניתוח עיוור של נתוני ראיונות משפחתיים, נמצא כי השיעור המשותף של אנורקסיה ובולימיה בקרובים מדרגה ראשונה של נשים הסובלות מאנורקסיה גבוה פי שישה מזה של קרוביהן של נבדקות הביקורת (3). מחקרי משפחות מאוחרים יותר מצאו בעקביות שיעורים גבוהים יותר של הפרעות אכילה בקרב קרובים של נשים הסובלות מאנורקסיה בהשוואה לקרובי נבדקות הביקורת (5,4). מחקרים אלו מציעים סיכון גבוה פי 7-12 בקרב קרובים מדרגה ראשונה של נשים הסובלות מהפרעות אכילה, ופי 20.3 עבור גברים (5,4).

כאשר השוו קרובים מדרגה ראשונה ושניה של נשים הסובלות מאנורקסיה מול קרובים מדרגה ראשונה או שניה של נשים הסובלות ממחלה פסיכיאטרית אחרת, נמצא סיכון גבוה

שלושת העשורים האחרונים חלה עליה רבה בעניין הציבורי בהפרעות אכילה (אנורקסיה נרבוזה, בולימיה נרבוזה והפרעות אכילה לא ספציפיות), בעקבות החשיפה להשפעתן ההרסנית על הפרט בחברה המערבית. לאור זאת, קיים מחקר ענף בתחום זה, הבוחן את הגורמים התורמים, משמרים ומאפיינים את הסובלים מהפרעות אלו. השפעות משפחתיות, התפתחותיות וחברתיות-תרבותיות תורמות בבירור לסיכון להפרעות אכילה. Polivy & Herman (1) סקרו את גורמי הסיכון הידועים והמוסכמים ביותר בספרות עד כה, והדגישו, בין השאר, את השפעת המדיה ואידיאל הרזון המקובל, כמו גם היסטוריה של התמכרויות במשפחה וסגנון הורות נוקשה וביקורתית. מעבר לגורמים סביבתיים אלו, קיים גורם גנטי ברור. מחקרי משפחות הראו נטייה משפחתית לקיומן של הפרעות אכילה ותכונות הקשורות להן, וסדרה של מחקרי תאומים הבהירו כי נטייה זו מושפעת במידה רבה מגורמים גנטיים אדיטיביים (2). בנוסף, בעשור האחרון אנו עדים למחקרי אסוציאציה וזיקה של אנורקסיה ובולימיה, המתעתדים לזהות אזורי גנום וגנים מועמדים המעורבים בסיכון להפרעות מסכנות חיים אלו.





השיעור המשותף של אנורקסיה ובולימיה בקרובים מדרגה ראשונה של נשים הסובלות מאנורקסיה גבוה פי שישה מזה שבקרב קרוביהן של נבדקות הביקורת

תאומים מראים בעקביות תרומה ניכרת של גורמים גנטיים נוספים על משפחתיות באנורקסיה נרבוזה (8-10). עבור נשים הסובלות מאנורקסיה, Wade ושותפיה (10) דיווחו על תורשתיות משוערת של 58%, עם יתרת שונות המיוחסת לגורמים סביבתיים ייחודיים. עבור תאומות בגיל ההתבגרות, Klump ושותפיה (9) דיווחו על תורשתיות של 76%. השונות הנותרת בשני המחקרים הוסברה טוב יותר על ידי גורמים סביבתיים ייחודיים, מאשר על ידי סביבה משותפת.

מספר מחקרים חקרו אוכלוסיות תאומים תוך שימוש במדידה מתמשכת של דפוסי אכילה מעוותים או עמדות מקושרות. הראשון (8) חקר את שאלון הפרעות האכילה (Eating Disorders Inventory) (11) ודיווח על תורשתיות משוערת של 1.0 עבור סולם 'דחף לרזון', זאת על אף טעויות תקן גדולות יחסית. מחקר תאומים נוסף (12) דיווח על שיעורי תורשתיות של 52-28% עבור תתי-סולמות ה-EDI. בשני מדגמים של תאומים בגיל ההתבגרות, בגילאי 11 ו-17 ממחקר התאומים של מינסוטה, נמצאו הבדלים בולטים בין שתי קבוצות הגיל בשאלון ה-EDI (13). על אף שבקבוצת התאומים טרום גיל ההתבגרות נמצאו השפעות גנטיות נוספות על תרומת השפעת הסביבה המשותפת, אפקט הסביבה המשותפת נעלם בבגרות וגורם הגנטיקה הופך לתורם הדומיננטי לשונות בציוני הפרעות האכילה (14). ממצאים אלו מציעים כי גורם הגיל משפיע הן על המבנה הגנטי והן על המקורות הסביבתיים לנטייה להפרעות אכילה.

פי שלושה לאנורקסיה ופי 2.5 לבולימיה בקרב קרוביהן של הסובלות מאנורקסיה (6). כמו כן, בקרב קרוביהן של נשים הסובלות מאנורקסיה (אך לא מבולימיה) נמצאו שיעורים גבוהים יותר משמעותית של אנורקסיה לאורך החיים, בהשוואה לקרוביהן של נבדקות הסובלות מהפרעות פסיכיאטריות חמורות (7). הסיכון לקיומה של הפרעת אכילה כלשהי בקרב קרובים של נשים הסובלות מאנורקסיה גבוה פי חמישה עד עשרה מכפי הסיכון בקרב קרוביהן של הסובלות מהפרעות פסיכיאטריות אחרות, כתלות בסוג ההפרעה. בעוד שמחקרי משפחות אינם יכולים להבחין בין גורמים גנטיים וסביבתיים, מערכי תאומים מאפשרים לנו לקבוע את השפעתן האטיולוגית היחסית של הגנטיקה, הסביבה המשותפת והייחודית על נטייה משפחתית ואת מידת התורשתיות המשוערת.

## תורשתיות באנורקסיה נרבוזה

מערך תאומים משווה בין זוגות תאומים זהים (מונו-זיגוטיים), אשר חולקים כ-100% מהמטען הגנטי שלהם, ובין תאומים לא-זהים (די-זיגוטיים), החולקים כ-50% המטען הגנטי. רוב התאומים, זהים ולא-זהים, חולקים סביבה משותפת, כך ששיעור התאמה שונה עבור תכונה מסוימת מאפשר לנו להסיק בנוגע להשפעה הגנטית על תכונה זו. בחקר הפרעות אכילה, מחקרי







## ניתוחי זיקה בהפרעות אכילה

ניתוח זיקה הינו שיטה סטטיסטית המשמשת לקישור בין תפקודיות גנים ובין מיקומם הכרומוזומלי. קרן Price בזיבה מימנה סדרת מחקרי זיקה גנטיים אשר הניבו ממצאים מעניינים בנוגע לאנורקסיה ולבולימיה. Kaye ושותפיו (15) תיארו את השיטות והמדגם בהם נעשה שימוש בחיפושם אחר מוקד הפגיעות לאנורקסיה, שהיה מחקר הזיקה הראשון שנעשה עבור אנורקסיה. אף על פי שלא נמצאה עדות לזיקה במחקר זה, שני מחקרים נוספים ומעט שונים מצאו עדות כזו. עד כה, הזיקה המובהקת היחידה שנמצאה לאנורקסיה הינה לתת-הסוג המגביל (Restrictive) של הפרעה, המאופיין בהימנעות מזון ולא בהתקפי זלילה, הקאות או שיטות טיהור אחרות. Grice ושותפיה (16) חקרו משפחות, בהן לפחות שני קרובים המאובחנים עם אנורקסיה מגבילה. זיקה מובהקת נמצאה בכרומוזום 1p. חשיבותו של פנוטיפ מדויק ומצומצם לשם הפחתת שונות גנטית הודגשה במחקר זה, לאור העובדה שבמחקר שעשה שימוש במדגם הטרוגני של סובלים מאנורקסיה (מתתי-סוגים שונים), נמצאה עדות חלשה בלבד לזיקה.

באופן דומה, כינוס משתנים התנהגותיים לניתוח זיקה (17), כגון 'דחף לרוזן' ו'אובססיות' (הידועים כתכונות הקשורות לאנורקסיה), הוביל לגילוי מספר אזורי עניין בכרומוזומים 1, 2 ו-13. למרות שנתונים אלו נראים מלהיבים, הם אינם מציעים גנים מועמדים חזקים כאטיולוגיים לאנורקסיה. Bulik ושותפיה (18) מסבירים כיצד שלושת מאמרי הזיקה על אנורקסיה האירו 27 אזורים של "זיקה אפשרית", שניים מהם מובהקים אך טרם שוחזרו. Bulik ושותפיה (19) הם היחידים שדיווחו על זיקה משמעותית בבולימיה לכרומוזום 10, בייחוד כאשר המדגם הוגבל למשפחות בהן ישנם דיווחים רבים על הקאה יוזמה. אזורים בכרומוזומים 4q35.2, 1q31.1, 10p13, ו-8q13.1-1 הראו זיקה לאובססיות, גיל תחילת הווסת, חרדה, דאגה יתרה מטעויות, אובססיות קשורות במזון ומסת גוף מינימאלית לאורך החיים, כולם ידועים כקשורים בהפרעות אכילה (20). כאמור, ממצאים אלו טרם שוחזרו. כפי שצוין ע"י Bulik ושותפיה (18), ממצאים נוכחיים ממחקרי זיקה מייצרים מידע טנטטיבי. הם עשויים להצביע על גנים הרלוונטיים אטיולוגית להפרעות אכילה, או לייצר רמזי שווא.

## מחקרי אסוציאציות בהפרעות אכילה

מחקרים גנטיים רבים בהפרעות אכילה התמקדו במערכות סרוטונין, דופאמיניריות ואופיאטיות משום שהן מעורבות במסלולים מרכזיים של איוון אנרגיה (21). שיבושים במערכת הנוירטרנסמיטר סרוטונין מתרחשים באנשים הסובלים מאנורקסיה ובולימיה ונוטים להיות יציבים גם לאחר החלמה, מה שמעלה את הסברה כי ליקוי בתפקוד הסרוטונין הינו מאפיין פרה-מורבידי, התורם לפגיעות להפרעות אכילה (22). הגן הנבדק ביותר בהקשר זה הינו Serotonin 5-HT2A receptor. מספר מחקרים דיווחו על עליה באלל A של הווריאנט 5-HT2 בשנים הסובלות מהפרעות אכילה בהשוואה לנשים בריאות (23-26), אך באחרים לא נמצא דפוס דומה (27-28). מטה-אנליזה שבוצעה לא זיהתה על אסוציאציה שכזו (29). כמו כן, לא נמצאה אסוציאציה בין ווריאנט הגן 5-HT2A ובין בולימיה (29,25,24). במחקר אשר בדק גנים מועמדים לאנורקסיה באזור הזיקה 1p33-36 אשר תואר קודם לכן, מוקדי Serotonin ID ו-Delta opioid receptor-1 הדגימו אסוציאציה מובהקת לאנורקסיה (30). גנים אלו נחקרו שנית ע"י Brown ושותפיה (31), אשר מצאו

עבור נשים  
הסובלות  
מאנורקסיה, דיווחו  
על תורשתיות  
משוערת של 58%,  
עם יתרת שונות  
המיוחסת לגורמים  
סביבתיים "יחודיים".  
עבור תאומות בגיל  
ההתבגרות, דיווחו  
על תורשתיות של  
76%

גם כן עדות לאסוציאציה עם אנורקסיה. ממצאים אלו באשר לאסוציאציה עם רצפטורים אופיאטיים מעניינים במיוחד משום שמערכת אופיאטית טבעית נמצא כמעורבת בשליטה על רעב ושובע במחקרי חיות ובמחקרים בבני-אדם, המבוססים על שימוש באגוניסטים ואנטגוניסטים פרמקולוגיים (33,32). אופיאטים עשויים לתווך היבטים הדוניסטיים של אכילה כחלק ממערכת הגמול במוח (35,34) ובנוסף, הינם מעורבים בהשתוקקות למוזן ובבולימיה (36).

המערכת הדופאמינירית נמצאה גם כן כמעורבת באנורקסיה. פעילות נוירולית דופאמינירית מווסתת התנהגויות האכלה, פעילות מוטורית, והתנהגויות המוּנְעוּת מגמול, כמו גם צריכת סמים. עדויות ממחקרי בע"ח מציעות כי נוירונים דופאמינירניים ב-Nucleus accumbens ובאזורים לימביים מעורבים בשינויי גמול ובחיפוש אחר חידושים (38,37). צריכת מזון מובילה לעליה בשחרור הדופאמין במעגלים נוירוליים המתווכים היבטים מהנים של אכילה, ומניעת מזון ממושכת מנמיכה את רמות הדופאמין. אכילת יתר או זלילה עשויות להוות ניסיון פיצוי לשם השבת רמות הדופאמין לרמת הבסיס, וישנה עדות ממחקרי הדמיה להפרעה בפעילות הדופאמינירית באנורקסיה (39). במחקר שנערך ע"י Bergen ושותפיו (30) ריבוי פולימורפיזמים של גן Dopamine D2 receptor נמצאו כקשורים באנורקסיה. עם זאת, יש לציין כי ממצא זה טרם שוחזר בהצלחה. גן NTRK2, המתפקד במוח כרצפטור לפקטור נוירו-טרופי (חלבון המתווך את השפעת מערכת העצבים על תהליך התזונה), נמצא כמשחק תפקיד בסיכון לאנורקסיה (40), ואסוציאציה בין הפרעות אכילה ובין הגן NTRK3 נמצאה לאחרונה גם כן (41). ממצאים אלו מציעים כי כלל המערכת הנוירו-טרופית עשויה לתווך פגיעות להפרעות אלו.

גישות גנטיות ישירות כגון ניתוחי זיקה ואסוציאציה, המתאימות להפרעות הנגרמות עקב מוטציה בגן בודד, יעילות פחות בחקר הרקע הגנטי של התנהגויות מורכבות ושל הפרעות בהן גנים רבים נמצאים באינטראקציה אלו עם אלו, ועם השפעות סביבתיות. מחקרים המתמקדים בגנים מועמדים ספציפיים מטבעם לוקים בחוסר-דיוק של הפנוטיפ (הביטוי התנהגותי של המופע הגנטי) בהתנהגויות מורכבות, כגון הפרעות פסיכיאטריות (42). ההשפעה המשותפת של מספר גנים בשילוב עם גורמים סביבתיים על הפנוטיפ המורכב צריכה להילקח בחשבון. מאחר ומספר גנים מעורבים, גודל האפקט של כל גן בודד צפוי להיות קטן וייתכן ואף הינו ממוסך ע"י גנים אחרים מאותו המסלול הנחקר. על מנת לקדם את הבנתנו באשר לרקע הגנטי של התנהגויות מורכבות, הכרחי להגדיל את עוצמת המחקר הגנטי באמצעות הגדלת אוכלוסיית המחקר והתמקדות בשילוב אפקטים גנטיים זניחים בכלל המערכת או המסלול.

דבר זה אינו פשוט כלל ועיקר. גישה אלטרנטיבית הינה לזהות את מורכבות הפנוטיפ ולפרקו ליחידות פנוטיפיות קטנות וספציפיות, עבורן ניתן לספק הסבר ביולוגי או סביבתי שיחשוף את הגנטיקה (43). המונח אנדופנוטיפ נטווה ע"י Gottesman & Shields (44) ב-1973: "פנוטיפ פנימי (שאינו גלוי ללא אמצעי-עזר) המתווך בין הגן ובין המחלה עצמה". אנדופנוטיפ הוא תורשתי ונוכח בשילוב עם ההתנהגות המורכבת הנחקרת, הינו בלתי תלוי במצב זמני בו מצוי האדם ונצפה לעתים קרובות יותר בקרב בני משפחה, מאשר בקרב האוכלוסייה הכללית (46,45,42). הגדרת האנדופנוטיפ נוסחה בניסיון לחשוף את הרקע הגנטי של התנהגויות והפרעות מורכבות. פחות גנים מעורבים בפנוטיפ התנהגותי צר יותר, כמו גם רעיונות והגדרות שונים של מאפיינים ביולוגיים של הפרעה, מפשטים את החיפוש אחר מוקד גנטי תורם.

כך או כך, ישנה עדיין מחלוקת באשר ליעילותה של גישת האנדופנוטיפ. למרות שמטה-אנליזה של מחקרי אסוציאציה





## References:

1. Polivy J, Herman P. Ann Rev Psychology 2002;53:187-213.
2. Wade TD, Bulik CM, et al. Am J Psychiatry. 2000;157:469-71.
3. Gershon ES, Schreiber JL, et al. 1983. Anorexia nervosa and major affective disorders associated in families: A preliminary report. In S. B. Guze, F. J. Earls & J. E. Barrett (Eds.), Childhood Psychopathology and Development (pp. 279-284). New York: Raven Press.
4. Lilienfeld, L, Kaye, W, et al. Arch Gen Psychiatry 1998;55:603-10.
5. Strober M, Freeman RN, et al. Am J Psychiatry 2000;157:393-400.
6. Strober M, Morrell W, et al. J Psychiatr Res 1985; 19:239-24.
7. Strober M, Lampert C, et al. Int J Eat Disord 1990; 9:239-53.
8. Holland A, Sicotte N, et al. J Psychosom Res 1988; 32:561-71.
9. Klump KL, Miller KB, et al. Psychol Med. 2001;31:737-40.
10. Wade TD, Bulik CM, et al. Am J Psychiatry 2000; 157:469-47.
11. Garner D, Olmsted MP, et al. Psychosom Med 1984;46:255-66.
12. Rutherford J, McCuffin P, et al. Psychol Med 1993;23:425-36.
13. Klump, KL, McGue M, Iacono WG. J Ab Psychol 2000;109:239-51.
14. Klump KL, McGue M, Iacono WG. Int J Eat Disord 2003;33:287-92.
15. Kaye WH, Lilienfeld LR, et al. Biol Psychiatry 2000;47:794-803.
16. Grice DE, Halmi KA, et al. Am J Hum Genet 2002;70:787-92.
17. Devlin B, Bacanu SA, et al. Hum Mol Genet 2002; 11:689-96.
18. Bulik CM, Slof-Op'tLandt MC, et al. Annu Rev Nutr 2007;27:263-75.
19. Bulik CM, Devlin B, et al. Am J Hum Genet 2003;72:200-7.
20. Bacanu SA, Bulik CM, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005;139B:61-8.
21. Spiegelman BM, Flier JS. Cell 2001;104:531-43.
22. Kaye WH, Frank GK, et al. Physiol Behav 2005;85:73-81.
23. Collier DA, Arranz MJ, et al. Lancet 1997;350:412.
24. Enoch MA, Kaye WH, et al. Lancet 1998;351:1785-86.
25. Nacmias B, Ricca V, et al. Neurosci Lett 1999;277:134-6.
26. Sorbi S, Nacmias B, et al. Lancet 1998;351:1785.
27. Campbell DA, Sundaramurthy D, et al. Lancet 1998;351:499.
28. Hinney A, Ziegler A, et al. Lancet 1997;350:1324-5.
29. Ziegler A, Hebebrand J, et al. Mol Psychiatry 1999;4:410-12.
30. Bergen AW, Van Den Bree MB, et al. Mol Psychiatry 2003;8:397-406.
31. Brown KM, Bujac SR, et al. Biol Psychiatry 2007;61:367-73.
32. Berridge KC, Robinson TE. Brain Res Rev 1998;28:309-69.
33. Kirkham TC, Cooper SJ. Physiol Behav 1988;43:845-7.
34. Drownowski A, Shrager EE, et al. Physiol Behav 1989;45:177-83.
35. Van Ree JM, Niesink RJ, et al. Eur J Pharmacol 2000;405:89-101.
36. Yeomans MR, Wright P, et al. Psychopharmacology (Berl.) 1990;100:426-32.
37. Comings DE, Blum K. Prog Brain Res 2000;126:325-41.
38. Wise RA, Bozarth MA. Brain Res Bull 1984;12:203-8.
39. Frank GK, Bailer UF, et al. Biol Psychiatry 2005;58:908-12.
40. Ribases M, Gratacos M, et al. Mol. Psychiatry 2005;10:851-60.
41. Mercader JM, Saus E, et al. Hum Mol Genet 2008;17:1234-44.
42. Bearden CE, Freimer NB. Trends Genet 2006;22:306.
43. Cannon TD, Keller MC. Annu Rev Clin Psychol 2006;2:267-90.
44. Gottesman II, Shields J. Br J Psychiatry 1973;122:15-30.
45. deGeus EJC, Boomsma DI. Eur. Psychol. 2001;6:241-53.
46. Gottesman II, Gould TD. Am J Psychiatry 2003;160:636-45.
47. Flint J, Munafò MR. Psychol Med 2007;37:163-80.
48. Cannon TD, Gasperoni TL, et al. Am J Med Genet 2001;105:16-19.
49. Cannon TD, Thompson PM, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:3228-33.
50. Glahn DC, Therman S, et al. Biol Psychiatry 2003;53:624-6.
51. Heinz A, Romero B, et al. Pharmacopsychiatry 2003;36 (Suppl. 3):S152-7.
52. Prasad KM, Chowdari KV, et al. Mol Psychiatry 2005;10:213-19.
53. Holliday J, Tchanturia K, et al. Am J Psychiatry 2005;162:2269-75.
54. Shroff H, Reba L, et al. Int J Eat Disord 2006;39:454-61.
55. Steiger H, Gauvin L, et al. Neuropsychopharmacology 2006;31:1785-92.
56. Wade TD, Bulik CM. Psychol Med 2007;37:635-44.
57. Treasure JL. Can J Psychiatry 2007;52:212-19.

תוך שימוש בגישת

האנדופנוטיפ,

חוקרים יכולים

להבחין בין גורמים

גנטיים שונים

המשחקים תפקיד

בחלקים מסוימים

של התנהגות

האכילה, מה

שעשוי להוביל

להבנה טובה יותר

של גנים השונים

בהפרעות אכילה



# אפיגנטיקה, תורשה וסביבה

ד"ר רות שמר ועופרה סבג  
המחלקה לביולוגיה התפתחותית וחקר הסרטן  
בית ספר לרפואה הדסה עין כרם, האוניברסיטה העברית בירושלים

**המושג "אפיגנטיקה" הינו מונח מדעי שהוגדר לראשונה לפני כ-70 שנה על ידי הביולוג הבריטי קונרד וודינגטון. המושג נגזר מצירוף של שתי מילים: המילה היוונית "אפי" שפירושה "בנוסף" והמילה גנטיקה. כיום מוגדרת האפיגנטיקה כענף החוקר תהליכי ויסות ובקרה של גנים מבלי לשנות את רצף הדנ"א. בשנים האחרונות נמצאו מספר עדויות המצביעות על קשר בין הסביבה החיצונית ולבין האפיגנטיקה. תזונה, עישון, פעילות גופנית ודיאטה הם בין הגורמים שהוצעו כאחראים לשינויים אפיגנטיים.**

הבקרה האפיגנטית על ביטוי גנים מתבצעת על ידי מספר מנגנונים הכוללים מתילציה של דנ"א ומודיפיקציות של חלבונים המכונים היסטונים. חלבונים אלו בשיתוף עם הדנ"א, בונים את הנוקלאוזום, ושרשרת הנוקלאוזום מאפשרת דחיסה של הדנ"א בגרעין למבנה-על הקרוי כרומוטין - ורמת דחיסת הכרומוטין בגרעין מהווה גם היא מנגנון בקרה אפיגנטי חשוב. לאחרונה מצטרפות לרשימת המנגנונים האפיגנטיים גם מולקולות דנ"א קצרות (miRNA) שלהן, כנראה, תפקיד חשוב ברגולציה של גנים (2). מאמר זה יתרכז בשני המנגנונים האפיגנטיים העיקריים: מתילציה של דנ"א ומודיפיקציות של היסטונים.

## מתילציה והשתקת ביטוי גנים

אחד המנגנונים העיקריים בפעילותה של המערכת האפיגנטית הוא מנגנון השתקה לביטוי גנים שנקרא מתילציה של דנ"א: הוספה אנזימתית של קבוצת מתיל (CH3) על גבי בסיס הציטוזין (C) הסמוך לגואנין (G) ב-דנ"א. המתיל מושך אליו חלבונים ספציפיים הנקשרים לרצף הדנ"א רק כאשר הוא ממותל, ובכך חוסמים את נגישותו לפקטורים שונים המאפשרים את ביטוי הגנים. תופעת המתילציה התגלתה לפני כ-60 שנה על ידי חוקר אמריקאי בשם הוציקינס שמצא בדנ"א את הבסיס המינורי, ציטוזין ממותל. אך רק בסוף שנות ה-70 התבררה חשיבותה הביולוגית של המתילציה כמנגנון המשתק את ביטויים של גנים, ולה תפקיד מרכזי בהתפתחות העוברית, בתיפקוד התקין של תאי הבוגר, באינאקטיבציה של כרומוזום X ובתהליך ההחתמה הגנומית (3).

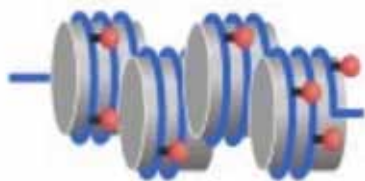
המושג "אפיגנטיקה" הינו מונח מדעי שהוגדר לראשונה לפני כ-70 שנה על ידי הביולוג הבריטי קונרד וודינגטון. המושג נגזר מצירוף של שתי מילים: המילה היוונית "אפי" שפירושה "בנוסף" והמילה גנטיקה. לאורך ההיסטוריה המדעית, שונתה הגדרתה של האפיגנטיקה מספר פעמים וגובשה סופית עם השלמת פרויקט הגנום האנושי. כיום מוגדרת האפיגנטיקה כענף החוקר תהליכי ויסות ובקרה של גנים שאינם משנים את רצף הדנ"א. האינפורמציה הגנטית הנישאת על גבי הדנ"א מכתיבה את הפנוטיפ של האורגניזם. אינפורמציה זו נמצאת בהרכב מלא בכל רקמות הגוף ובכל תאיו, אולם על מנת לייצר שונות גנטית בין התאים והרקמות השונות רק חלק מהגנים מתבטאים בתא נתון ובזמן נתון. לדוגמה: הגן שמקודד עבור חלבון האינסולין, מתבטא אך ורק בתאי בטא בבלבל, ואינו מתבטא בשום תא אחר; הגן Oct4 מתבטא אך ורק בתאים עובריים, ולא בתאים של בוגרים. כיצד אם כן, מושגת הבקרה, המבטיחה שגנים שונים יתבטאו ברמה שונה ובתאים שונים?

מסתבר שמלבד רצף הדנ"א, קיימת אינפורמציה מורשת נוספת: רשת בקרה דינמית, של סמנים המורכבים על החומר התורשתי, הקובעים אלו גנים יתבטאו, באיזו מידה, מתי והיכן. זוהי המערכת האפיגנטית. תפקוד לקוי של אחד המנגנונים האפיגנטיים מעורב במחלות שונות כגון: סרטן, מחלות התנהגותיות ומחלות התפתחותיות שונות (1). בעשור האחרון הולכת וגדלה המודעות להשפעתם המזיקה של גורמים סביבתיים כמו תזונה או חשיפה לחומרים כימיים. לעתים קרובות מתחיל תהליך הפגיעה ברמה האפיגנטית: הגורם הסביבתי יוצר שינוי במערכת האפיגנטית, שמביא לשינוי ברמות הביטוי של גנים מסוימים, ומכאן קצרה הדרך למחלות וליקויים בריאותיים.

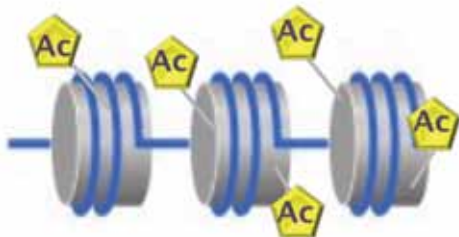


## תמונה 1

מבנה אפיגנטי סגור



מבנה אפיגנטי פתוח



● אצטילציה של היסטון ● מתילציה של דנ"א

לעתים קרובות

מתחיל תהליך

הפגיעה ברמה

האפיגנטית: הגורם

הסביבתי יוצר

שינוי במערכת

האפיגנטית, שמביא

לשינוי ברמות הביטוי

של גנים מסוימים,

ומכאן קצרה הדרך

למחלות וליקויים

בריאותיים

## שיבושים במתילציה כגורם מרכזי במחלות

למעשה, מרבית הגנום הינו ממותל, או במילים אחרות, חסום: בכל תא בגוף יש רק מעט אזורים גנים פעילים, שמתאימים לתפקידו של אותו תא ספציפי. גן חסר מתילציה הוא נגיש ופתוח לפקטורים שונים המאפשר את ביטוי. שיבוש בדגם המתילציה על גבי הדנ"א יכול להביא לשינוי בדגם הביטוי של הגנים, דבר שעלול בסופו של דבר לגרום למחלה. ואכן, שיבושים אפיגנטיים במתילציה נצפו במספר תסמונות נוירונליות כגון:

### תסמונת רט

מתילציה של דנ"א גורמת לרפרסיה של ביטוי גנים. דנ"א ממותל מושך אליו חלבונים ספציפיים הנקשרים לרצף הדנ"א רק כאשר הוא ממותל, ובכך חוסמים את נגישותו לפקטורים שונים המאפשרים את ביטוי הגנים. אחד החלבונים הנקשרים לדנ"א ממותל הינו החלבון MeCP2. מוטציה בגן המקודד לחלבון MeCP2 המשבשת את מבנה החלבון גורמת למחלה נוירונלית בשם תסמונת רט (4). הגן המקודד לחלבון ה-MeCP2 ממוקם על גבי כרומוזום X, ולכן מוטציה בגן זה הינה לטאלית בעוברים זכרים, ואילו ילדות הנושאות מוטציה הטרוזיגוטית בגן מפתחות רט. התסמונת מאופיינת בקשיי תקשורת בדומה לאוטיות, תנועות ידיים סטריאוטיפיות, הפרעות נשימה ומוות בגיל צעיר. בחולות אלה נמצאו שיבושים ברמת ביטוי של גנים שונים בשל שיבוש בבקרה האפיגנטית שלהם בהעדר חלבון ה-MeCP2.

### תסמונת ה-X השביר

מחלת ה-X השביר, המהווה את הסיבה השכיחה ביותר לפיגור שכלי באוכלוסייה, נגרמת עקב הרחבה של אזור בקרה של הגן FMR1. אזור זה מכיל חזרות של הרצף CGG ובפרטים חולים מספר החזרות עולה על 200. עדן לא ברור המנגנון שגורם לכך, אך ברגע שמספר החזרות עולה על 200 איזור זה עובר מתילציה מוגברת, וכתוצאה מכך הגן ל-FMR1 עובר השתקה (6). במקרה זה קיים שילוב של מוטציה גנטית ומוטציה אפיגנטית: שילוב של שינוי גנטי בכמות ה-CGG יחד עם שינוי במתילציה של הדנ"א.

### תסמונת פראדר ווילי

דוגמה נוספת היא תסמונת פראדר ווילי שהינה הפרעה גנטית המתבטאת בפיגור שיכלי או לקויות למידה ותאווה בלתי נשלטת לאוכל, הגורמת להשמנת יתר חמורה, העשויה להוביל למוות. בחלק מהמקרים התסמונת הינה תולדה של מחסור גנטי באזור 13-q11 בכרומוזום 15. אולם בחלק מהמקרים הסיבה היא מתילציה של אזור בקרה הגורם לשיבוש בדגם המתילציה בכל הגנים באזור, המוביל להשתקתם ולהופעת תסמינים - ממש כאילו היו הגנים חסרים לחלוטין.

### תסמונת אנגלמן

בדומה לתסמונת פראדר ווילי, כך גם תסמונת אנגלמן המאופיינת בפיגור שיכלי חמור הינה תולדה של מוטציה גנטית באזור 13-q11 בכרומוזום 15, אולם בחלק מהמקרים מתילציה לא תקינה היא הגורם לתסמונת.

כיום ידוע כי שיבושים במתילציה של גנים מעורבים גם במחלות נוספות: מחלת האלצהיימר (מתילציה בגן NEP), מחלת אטקסית פרידרייך (מתילציה בגן FNX) וחולשת שרירים מתקדמת מתילציה בגן SMN2)1).

## מתילציה במהלך ההתפתחות העוברית

במהלך ההתפתחות העוברית דגם המתילציה שעל גבי הדנ"א נוצר מחדש באורגניזם המתפתח, ונשמר לאורך חיי האורגניזם. בשלבים המוקדמים של ההתפתחות העוברית עובר רוב הגנום מחיקה של דגם המתילציה שהיה קיים בביצית ובתא הזרע, ורוב האזורים שהיו ממותלים עוברים דה-מתילציה (7). בשלב הבא דגם המתילציה על גבי הדנ"א נבנה מחדש, וכל הדנ"א מקבל מתילציה מחדשת, למעט אזורים ספציפיים - כמו גנים פעילים בהתפתחות העוברית עצמה כגון Oe14. במהלך ההתפתחות העוברית עוברים גנים מסוימים דה-מתילציה ספציפית לרקמה, כמו למשל הגן לאינסולין בתאי בטא בבלב. לעומת זאת, גנים עובריים כמו Oe14 יתמטלו ויסגרו. דגם המתילציה בתאים הבוגרים נשמר לאורך כל חיי האורגניזם.

המתילציה דרושה להתפתחות עוברית תקינה. האנזימים האחראים למתילציה של הדנ"א נקראים DNA methyltransferases (DNMTs) וניתן לחלקם לשתי קטגוריות: האנזימים DNMT3A ו-DNMT3B, אחראים לבניה מחדש של תבנית המתילציה המתרחשת בשלבים המוקדמים של ההתפתחות העוברית, והאנזים DNMT1 אחראי לשמירה על דגם המתילציה לאורך חיי האורגניזם (8). פגיעה באנזים DNMT3B גורמת לתסמונת ICF המאופיינת בעיקר בכשל חיסוני וכמחלה אוטואימונית (9). פגיעה באנזים DNMT1 הינה לטאלית וגורמת לתמותה עוברית מוקדמת (10). מכאן שמתילציה הינה מנגנון אפיגנטי חיוני לא פחות מהמנגנון הגנטי להתפתחות עוברית תקינה.

להבדיל ממוטציה על גבי רצף הדנ"א שמתרחשת בגמטות, ומורשת לדור הבא, שינוי אפיגנטי בגמטות לא עובר לתא הבת בשל מחיקה של התבנית האפיגנטית בשלבים המוקדמים בהתפתחות העוברית. מלבד שמירה על תבנית ביטוי הגנים באורגניזם הבוגר מהווה האפגנטיקה מנגנון חשוב שמאפשר לגנים שונים להתבטא בחלון הזמן הרצוי להם. דוגמה לכך הוא





לטימידין. התהליך קורה בשכיחות גבוהה פי 30 מכל שינוי נוקלאוטידי אחר. שינוי נוקלאוטידי מהווה מוטציה גנטית הגורמת בחלק מהמקרים בתלות במיקום המוטציה לשינוי בחלבון. שינוי כזה בגנים מדכאי סרטן גורם להתמרת התא לתא סרטני. מוטציה גנטית של הפיכת ציטוזין ממותל לטימידין בגן מדכאי סרטן P53 מהווה כ-50% מהגורמים להתמרה סרטנית (13). מכאן שבתאי סרטן תורמת המתילציה לתהליך השתקת הגנים בתהליך גנטי (מוטציה גנטית) ובתהליך אפיגנטי (מוטציה אפיגנטית).

## מודיפיקציות אפיגנטיות בהיסטונים

בניגוד לדני"א שעובר מתילציה בלבד, ההיסטונים - שהם החלבונים שאורזים את הדני"א - עוברים למעלה ממאה מודיפיקציות שונות הכוללות: אצתילציה, מתילציה, פוספורילציה ויוביקיטציה. מודיפיקציות אלו מתרחשות לרוב בזנבות חלבוני ההיסטונים, בחומצות אמינו ספציפיות. חלקן של המודיפיקציות קשורות לאקטיבציה של אזורים גנטיים, וחלקן קשורות לרפרסיה של אזורים גנטיים - בדומה למתילציה של הדני"א. למודיפיקציות אלו תפקיד חשוב במצב פתיחות הכרומוזום ונגישותו לחלבונים שעתוק שונים. בנוסף, מודיפיקציות שונות מגייסות פקטורים שונים שתפקידם לפתוח או לדחוס את המבנה הכרומוטיני (14). ברוב המקרים מתילציה על גבי הדני"א תהיה בקורלציה ישירה למודיפיקציות היסטוניות הקשורות לרפרסיה. לעומת זאת, דני"א לא ממותל ימצא בנוכחות מודיפיקציות היסטוניות הקשורות לאקטיבציה (15) (תמונה 1). בניגוד למתילציה של דני"א שנחשבת יציבה, מודיפיקציות על גבי ההיסטונים ניתנות לשינויים מידיים.

## אפיגנטיקה, סביבה ותזונה

מודיפיקציות אפיגנטיות של הדני"א וההיסטונים הינן גמישות וניתנות בקלות לשינויים ולהשפעות סביבתיות. שינויים סביבתיים בתוך האורגניזם גורמים לשינויים אפיגנטיים. כך לדוגמה, לאחר פגיעה יש צורך בחידוש תאי האפיתל המתבצע על ידי חלוקת התאים. בזמן חלוקת התא חלים שינויים אפיגנטיים בגנים הפעילים בתהליך החלוקה. גנים אלו עוברים ממודיפיקציות היסטוניות הסוגרות את הגנים למודיפיקציות היסטוניות המאפשרות את פעילות הגנים. עם סיום תהליך חלוקת התא חוזרים הגנים למצב אפיגנטי סגור.

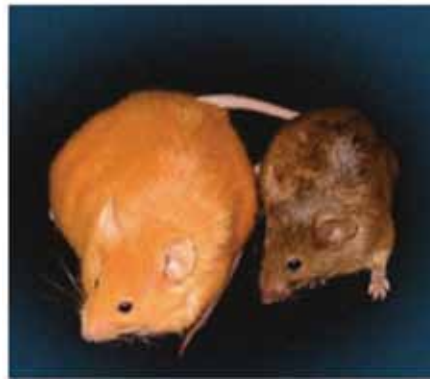
בשנים האחרונות נמצאו מספר עדויות המצביעות על קשר בין הסביבה החיצונית ולבין האפיגנטיקה (17). תזונה, עישון, פעילות גופנית ודיאטה הם בין הגורמים שהוצעו כאחראים לשינויים אפיגנטיים.

עם זאת, מחקרים אפידמיולוגיים המבקשים לאתר גורמי סיכון מוכחים הקשורים להיבטים סביבתיים כמו תזונה, עישון, סביבת חיים ולחצים פסיכולוגיים, נתקלים בחידות וקשיים לא מעטים. מחקרים על תאומים זהים, הנושאים את אותו מטען גנטי, הצליחו רק בחלק מהמקרים להוכיח קורלציה מובהקת בין מחלות לגורמי סביבה, כמו בין עישון וסיכון למחלות ריאה או בין חשיפה לשמש וסרטן העור. הדבר נובע מהקושי להעריך באופן אובייקטיבי את משך, עוצמת ותדירות ההשפעות הסביבתיות. כמו כן לא ניתן להשתמש בחיות כמודלים. בעיה נוספת היא כי גם לנטיקה תפקיד מפתח בתגובה של האורגניזם לגורם הסביבתי: למשל, מחקר על תאומים זהים בשבידה הראה כי הסיכוי לחלות במחלות ריאה כתוצאה מעישון תלוי גם במרכיב גנטי.

## תמונה 2



● דני"א ממותל ○ דני"א לא ממותל



הגן Oct4 שהתוצר החלבוני שלו מעודד חלוקת תאים ולכן הוא דרוש בזמן ההתפתחות העוברית. כצפוי הגן Oct4 נמצא לא ממותל בתאי הגזע העוברים לאחר זמן הגן עובר השתקה על ידי מנגנון מיוחד שמגייס אנזימים ספציפיים המובילים למתילציה והשתקה הגן. השתקה זו תשמר ברקמות השונות לאורך חייו הבוגרים של האורגניזם. הפעלה מחודשת של גן Oct4 בבוגר נמצאה בגידולים שונים כמו סרטן הקיבה (11).

## אפיגנטיקה וסרטן

שיבוש בדגם המתילציה על גבי הדני"א או במודיפיקציות השונות על גבי ההיסטונים יכול להביא בסופו של דבר לשינוי פנוטיפי. במחלות רבות נמצא כי הפנוטיפ הפגום הוא תוצאה ישירה של פגם בתהליך האפיגנטיקה. במקרים מסוימים דגם המתילציה משתנה במקומות רבים על פני הגנום, ואילו במקרים אחרים השינוי הוא מקומי. אחת הדוגמאות הבולטות לשינוי בדגם המתילציה היא במחלות הסרטן. נמצא כי בתאים הממאירים חלה מוטציה אפיגנטית המתבטאת בשינוי ברמת המתילציה של גנים ספציפיים, ירידה ברמת מתילציה בגנים מחוללי סרטן (אונקוגנים) כגון HRAS ו-CT במלנומה, או עליה ברמת המתילציה בגנים מדכאי סרטן (Suppressor Genes Tumor) כגון P53 גורמת להתמרת התא הנורמלי לתא סרטני. מחלות סרטן מאופיינות באיבוד גלובלי של המתילציה ובהגברה של מתילציה באזורים ספציפיים אחרים. מתילציה זו מובילה לחוסר ביטוי של גנים אלו שמעורבים בתהליכים כגון: תיקון דני"א, בקרה על חלוקת התא, ותהליך המוות המתוכנת מראש (האפופטוזיס), אשר בסופו של דבר מביאים לריבוי בלתי מבוקר של תאים (12). ציטוזין ממותל נוטה לעבור תהליך של דה אמינציה ולהפוך

רק בסוף שנות ה-70 התבררה חשיבותה הביולוגית של המתילציה כמנגנון המשתיק את ביטויים של גנים, ולה תפקיד מרכזי בהתפתחות העוברית, בתיפקוד התקין של תאי הבוגר, באינאקטיבציה של כרומוזום X ובתהליך ההחתמה הגנומית





## References:

1. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol* 2010;28:1057-68.
2. Chuang JC, Jones PA. Epigenetics and microRNAs. *Pediatr Res* 2007;61:24R-29R.
3. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002;16:6-21.
4. Amir RE, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999;23:185-8.
5. Kriaucionis S, Bird A. DNA methylation and Rett syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;2:R221-7.
6. Gheldof N, Tabuchi TM, et al. The active FMR1 promoter is associated with a large domain of altered chromatin conformation with embedded local histone modifications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:12463-8.
7. Fulka H, Mrzacek M, et al. DNA methylation pattern in human zygotes and developing embryos. *Reproduction* 2004;128:703-8.
8. Goll MG, Bestor TH. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem* 2005;74:481-514.
9. Hansen RS, et al. The DNMT3B DNA methyltransferase gene is mutated in the ICF immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:14412-7.
10. Li E, Bestor TH, & Jaenisch R. Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell* 1992;69:915-26.
11. Chen Z, et al. Oct4, a novel marker for human gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009;99:414-9.
12. Iacobuzio-Donahue CA. Epigenetic changes in cancer. *Annu Rev Pathol* 2009;4:229-49.
13. Soussi T. p53 alterations in human cancer: more questions than answers. *Oncogene* 2007;26:2145-56.
14. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007;128:693-705.
15. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet* 2009;10:295-304.
16. Bernstein BE, et al. A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell* 2006;125:315-26.
17. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 Suppl, 245-54.
18. Fraga MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10604-9.
19. Cooney CA, Dave AA, et al. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr* 2002;132:2393S-2400S.
20. Shukla SD, et al. Emerging role of epigenetics in the actions of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1525-34.

תינוקות שנולדו בהולנד בשלהי מלחמת העולם השנייה, בתקופה שכונתה "החורף של הרעב ההולנדי" סבלו ממשקל נמוך בלידה, אולם בעקבות העשרת התזונה עם השנים פיתחו סוכרת מסוג 2, השמנת יתר, מחלות העורקים הכליליים של הלב, סרטן השד וסרטנים נוספים. יתרה מכך: גם נכדיהם וניניהם נולדו במשקל נמוך מהממוצע. ונשאלת השאלה: האם מדובר בשינויים אפיגנטיים מורשים או שמדובר בהתנהגות ואורח חיים נרכש?

רבים המחקרים שבדקו את הקורלציה בין מחלות לגורמי סביבה, אולם מעטים המחקרים שבדקו ברמה מולקולארית את השינויים האפיגנטיים החלים בדנ"א בשל גורמי סביבה שונים. אחד המחקרים הבולטים המצביע כי לתזונה יש השפעה על תבנית המתילציה מגיע מעבודת מחקר בעכברי האגוטי שפורסמה ב-2002 על-ידי חוקרים מאוניברסיטת דיוק (Duke) בצפון קרוליינה. עכברי אגוטי הם עכברים שמנים בעלי פרווה זהובה, שתי תופעות המתבטאות בפנוטיפ, שמקורן באופן הביטוי של גן המקודד לחלבון אגוטי. ברמת פעילות נמוכה של הגן העכברים יהיו גורמאליים ובעלי פרווה כהה בעוד שרמת פעילות גבוהה של הגן אגוטי תבטא בעכברים שמנים ובצבע פרווה בהיר. בקצה הגן המקודד לחלבון אגוטי יושב מסטע דנ"א המכונה טרנספוזון, שמידת המתילציה שלו קובעת את רמת פעילות הגן. הניסוי בדק את השפעת התזונה של עכברות מזן אגוטי (Agouti) על צבע הפרווה של צאצאיהן. חומצה פולית וויטמין B12 משתתפים במטבוליזם של מתיל לכן קבוצת עכברות אגוטי בהריון קיבלה מזון רגיל, ואילו קבוצת עכברות שנייה קיבלה מזון מועשר בחומצה פולית וויטמין B12. נמצא שצאצאי הקבוצה השנייה נולדו כשאת גופם עוטה פרווה כהה יותר ומקטע הטרנספוזון ממותל, וכמו כן הם היו מועדים פחות להשמנת יתר, לסוכרת מסוג 2 ולסרטן בהשוואה לעכברים זהים להם גנטית שנולדו לעכברות שלא קיבלו תוספת חומצה פולית וויטמין B12 במזונן - ובהן נמצא כי מקטע הטרנספוזון אינו ממותל (19) (תמונה 2).

במחקר אחר נבדקה תבנית המתילציה של הדנ"א והאצטילציה של היסטונים בתאומים זהים בגיל צעיר ומבוגר ונמצא כי היתה זהות אפיגנטית בין התאומים הצעירים, בעוד ששונות אפיגנטית גבוהה היתה בין התאומים המבוגרים שניהלו אורח חיים נפרד. מכאן ששינויים אפיגנטיים חלים במהלך חיי האורגניזם כתוצאה מהשפעה סביבתית או כתוצאה של תהליך סטוכסטי המתרחש עם ההזדקנות בשל העברה לא מדויקת של מידע אפיגנטי (18).

במחקרים נוספים בהם נבדקה השפעת אלכוהול על שינויים אפיגנטיים נמצא כי אתנול גרם לשינוי באצטילציה של היסטונים בריאה בטחול ובאשכים של עכברים שנחשפו לאלכוהול. במקביל נצפו שינויים ברמת הפעילות של האנזימים המשתתפים בקביעת המבנה האפיגנטי של היסטונים. לדוגמה נצפתה עליה בפעילות של האנזים HAT הגורם לאצטילציה של היסטונים בעכברים שנחשפו לאלכוהול. ירידה ברמת הביוסניטוז של תורם המתיל במתילציה של הדנ"א נמצאה בכבד של אלכוהוליסטים (20).

המשימה העומדת בפני החוקרים לאחר השלמת פרויקט פענוח הגנום היא פענוח הצופן של המנגנונים האפיגנטיים. משימה זו קשה בהרבה, מכיוון שבבקרה האפיגנטית מעורבים פקטורים שונים שיוצרים מגוון צירופים עצום ומשתנה. המשימה סבוכה גם בשל העובדה שהמהם האפיגנטית משתנה בהתאם לסוג התא או הרקמה. לשם כך בדומה לריצוף הגנום בפרויקט הגנום האנושי, הוקם פרויקט בינלאומי - פרויקט האפיגנום האנושי (The Human Epigenome Project), שמטרתו למפות את המודיפיקציות האפיגנטיות לאורך הגנום האנושי בסוגי תאים שונים, וזאת על מנת לפענח את הדגם האפיגנטי "הנורמלי", שיאפשר לימוד ופיצוח הצופן האפיגנטי, כדי שניתן יהיה להשוותו לדגם האפיגנטי המתקבל מאורגניזם חולה. מידע עצום ומרתק צפוי להתקבל מפרויקט זה, כפי שנתקבל מפרויקט הגנום האנושי.

תינוקות שנולדו

בהולנד בשלהי

מלחמת העולם

השנייה, בתקופה

שכונתה "החורף

של הרעב ההולנדי"

סבלו ממשקל

נמוך בלידה, אולם

בעקבות העשרת

התזונה עם השנים

פיתחו סוכרת מסוג

2, השמנת יתר,

מחלות העורקים

הכליליים של הלב,

סרטן השד וסרטנים

נוספים. יתרה מכך:

גם נכדיהם וניניהם

נולדו במשקל

נמוך מהממוצע.

ונשאלת השאלה:

האם מדובר

בשינויים אפיגנטיים

מורשים או שמדובר

בהתנהגות ואורח

חיים נרכש?



ש' בן 40, רווק וחי לבדו. מטופל אצלי 22 שנים במרכז ארצי לסיסטיק פיברוזיס. מתאשפז לעיתים קרובות בשל החמרות נשימתיות ומצב תזונתי ירוד ביותר ( $BMI=17$ ).

בעבר ש' היה מבלה בלילות ועובד ביום כספר. כיום הוא הפסיק את הבילויים, לא עובד ולמעקבים הוא מגיע במונית בגלל העייפות התמידית והקושי לנשום. הוא חי מקצבת נכות. מצבו הרפואי של ש' הולך ומתדרדר עד כדי שהוא מועמד להשתלת ריאות. ש' עצוב וחרד לגורלו ומודע לעובדה שתוחלת החיים של חולי CF נכון לעכשיו היא גיל 40. בגלל המחלה, ש' סובל מחוסר תאבון תמידי, כל הניסיונות לנסות להעשיר את התפריט היומי של ש' לא מצליחות, לעומת זאת בתקופת אשפוז ש' מצליח לעלות 2 ק"ג בשבועיים.

העליתי בפניו את דאגתי מההתדרדרות התזונתית ובהתייעצות עם הצוות הרפואי דברנו על האפשרות של הכנסת גסטרוסטום. פירטתי את היתרונות של הגסטרוסטום, ושבעתיד איכות החיים שלו תהיה יותר טובה הן בגלל שיפור במצב תזונתי והן בגלל השתלת ריאות שהוא אמור לעבור בזמן הקרוב. ש' סירב בכל תוקף.

## שאלותי הן:

- מהם הגורמים להיענות נמוכה לטיפול תזונתי אליהם עלי לשים לב בבואי לטפל בחולי CF?
- מתוך הכרות ארוכה איתו ולאור העובדה שש' לא מטפל בעצמו כפי שצריך, איך אני יכולה בכל זאת להעלות אצלו את היענות לטיפול התזונתי?

מטופלים עם קושי בהיענות זקוקים לגישה אינטנסיבית יותר מחולים אחרים. העובדה כי ש' מצליח לשפר את מצבו התזונתי בתקופות האשפוז מעידה על יכולתו לעמוד בתוכנית הטיפולית כאשר מתקיימים תנאים מסוימים: שיתוף פעולה בטיפול, הקפדה על זמנים, ביקורות תכופות של הצוות, חלוקת האחריות למצבו בין מספר אנשים והפחתת הבדידות ונוכחות תמידית של אנשים נוספים, במקרה זה, צוות המחלקה, אשר מהווים תמיכה. כפי שתיארת, מצבו של ש' הינו קריטי. מצב ריאתי ותזונתי כה ירוד עלול לפגוע בסיכויי לעבור בשלום השתלת ריאות לה הוא זקוק. בנוסף גם מצבו הרגשי הקשה פוגע בהיענות לטיפול ומחליש את גופו.

על מנת להגביר את היענות של ש' לטיפול התזונתי, נחוצה גישה אינטנסיבית של מעורבות ושיתוף פעולה בינך לבין ש'. בצורה אמפטיית וחסרת שיפוטיות עליך לערב את ש' באופן פעיל בבחירה והתאמה של הטיפול התזונתי ובשינויים באורח חייו בהם יהיה ביכולתו לעמוד על מנת להגביר היענות.

חשוב לשמור על סדר עדיפויות ולהתאים את התוכנית התזונתית על סמך יכולתו המעשית לעמוד בה. למשל, במידה ושי' מתקשה לאכול מספר רב של ארוחות כדאי לצמצם את מספר הארוחות, ולהגדיל את מספר הקלוריות בכל ארוחה או להיפך, אם הוא מתקשה להתמודד עם כמות גדולה של מזון בארוחה אחת יתכן ויסתדר יותר עם מספר רב של ארוחות קטנות. בנוסף יתכן ואפשר להקל על ש' על ידי שינוי שעות הארוחות, לאתר את השעות ביום בהן התיאבון או היכולת להתמודד עם מזון הם גבוהים יותר ולכוון את הארוחות הגדולות לשעות אלו. יש לנסות להרכיב תפריט המותאם לשי' אך אינו מורכב מידי או מסובך מידי בהכנתו, רכישתו או אכילתו. המחשבה היא שפשוט הדרישות התזונתיות יגביר את יכולתו של ש' לעמוד בהן. משטר טיפולי פשוט מביא לעליה בשיעור היענות לטיפול, במיוחד כאשר הוא נעשה בשילוב עם ביקורים תכופים יותר. לאור מצבו הקריטי, ההשתלה הקרבה והעובדה כי ש' מצליח לעלות במשקל כאשר ישנה נוכחות של צוות רפואי, קיימת חשיבות להרחבת הקשר והנוכחות של הצוות הרפואי בתקופה קריטית זו. ביקורות תכופות, תזכורות טלפוניות וחיזוקים יספקו לשי' את התחושה שאינו לבד במאבק ויגבירו את תחושת המסוגלות שלו. לבסוף, ישנה חשיבות והשפעה למעורבות מערכת התמיכה של ש'. כדאי לערב בן משפחה או חבר קרוב בטיפול התזונתי שיתלווה אליו לביקורות ויהווה מקור לתמיכה וסיוע לשי'.

## לי סיטן-פלד, פסיכולוגית רפואית מתמחה, מרפאת ריאות ילדים בבית החולים ספרא לילדים בבית החולים שיבא בתל השומר

בעיית חוסר היענות לטיפול רפואי, תרופתי או תזונתי, בקרב חולים הסובלים ממחלה כרונית הינה בעיה נפוצה וחמורה, אשר כרוכה בהחמרת הסימפטומים, הידרדרות בריאותית, הידרדרות נפשית, עליה במספר האשפוזים, בעלויות הטיפול הרפואי ובשיעורי התמותה בקרב אותם חולים.

סיסטיק פיברוזיס (CF) הינה מחלה גנטית מולדת הפוגעת במערכות רבות בגוף, היא כרונית, פרוגרסיבית וסופנית. הטיפולים היומיומיים הדרושים על מנת לעכב את ההדרדרות הינם קשים, מגבילים וגוזלי זמן. הנוזקים הנגרמים מהמחלה הופכים חמורים ונרחבים ככל שעובר הזמן וכפועל יוצא כך גם הדרישות הטיפוליות. כאשר חלה הדרדרות היא אינה תואמת את תפיסת המחלה בה מחזיק החולה וישנו קושי בהסתגלות לשלביה השונים. בנקודה זו, כמו שאת מתארת את ש', החולים עצובים, מסתגרים, חרדים לגורלם והופכים מודעים יותר לתוחלת החיים הקצרה המשויכת למחלה.

לאור מאפיינים אלו של המחלה, היענות לטיפול בקרב חולי CF הינה בעיה נפוצה איתה מתמודד הצוות הטיפולי, וחולים רבים מופנים להתערבות פסיכולוגית במטרה להבין את הגורמים לחוסר היענות ולהגבירה.

ישנם מספר גורמים הקשורים להיענות נמוכה לטיפול בכלל ולטיפול תזונתי בפרט: היעדר מידע או תובנה של החולה למחלה ולטיפול, החלטה מודעת של החולה להפחית בטיפול, עדיפויות אחרות של החולה, שיכחה וגורמים אמוציונליים, לרוב דיכאון וחרדה. גורמים אלו קשים לטיפול ושינוי היות והם באחריותו ושליטתו של החולה ובמקרים אלו יש צורך בהתערבות שהיא יותר רב תחומית ומערבת ספקי שרותי בריאות נוספים כגון פסיכולוג, עובד סוציאלי ובמקרה הצורך פסיכיאטר.

גורמים אחרים לחוסר היענות נמצאים באחריות ושליטת המטפל וכוללים הפרעה במערכת היחסים בין המטפל לחולה, בעיית תקשורת, היעדר הסבר בנוגע ליתרונות הטיפול ולתופעות הלואי שלו, מתן טיפול מורכב מידי ואי התחשבות באורח חייו של החולה. אלו הם הגורמים איתם עליך, כדיאטנית להתמודד ולנסות למזער.

קוראי המגזין מוזמנים להמשיך לשלוח תיאורי מקרה הדורשים חוות דעת פסיכולוגית. ניתן לשלוח גם בפקס: 08-9444266



# מפגשים מקצועיים במכון תנובה למחקר

**מפגש מקצועי של מכון תנובה למחקר התקיים בנושא ניתוחים בריאטריים - נושא בו עסק גליון מס' 32 של המגזין**

**התקיימו 3 הרצאות:**

**הטיפול הניתוחי בהשמנת יתר חולנית - התוויות, סוגי ניתוח ותוצאות**  
ד"ר דוד חזן, מנהל היחידה לכרורגיה לפרוסקופית מתקדמת, ביה"ח כרמל, חיפה

**הגסטרואנטרולוג במערך הטיפול הבריאטרי - האם יש מקום לטיפול אנדולומינאלי?**  
פרופ' זמיר הלפרן, מנהל המכון לדרכי העיכול והכבד, מרכז רפואי תל-אביב, היועץ המדעי של מכון תנובה למחקר

**ניתוחים בריאטריים - האם הנפש יכולה "להשיג" את הגוף?**  
שרה הרמתי, פסיכולוגית קלינית ורפואית, אחראית על הפסיכולוגיה הרפואית במערך הבריאטרי, ביה"ח הדסה

**בנוסף פגשנו את הנושא דרך מי שחלקו עימנו מנסיונם האישי והמקצועי:**

**לגעת בבטן הרכה - ראיון אישי** עם רועי כפיר ושמחה ג'ן ואר, מנותחים ומנהלי פורום קיצורי קיבה ב"תפוח"

**המטפל המטופל - השנים השמנות והשנים הרזות**  
אסתר גונן, דיאטנית קלינית, מרצה במכללת תל חי ובמרכז האוניברסיטאי אריאל



כל המצגות של ההרצאות מופיעות באתר תנובה למחקר  
[www.tnuva-research.co.il](http://www.tnuva-research.co.il)



# Review



מגזין מכון תנובה למחקר

## רוצה להמשיך ולקבל את המגזין Review באופן קבוע?

אנא מלא/י את פרטייך ושלח/י אלינו לפקס מס': 08-9444266 או  
עדכנ/י אותנו במייל ל: [health@tnuva.co.il](mailto:health@tnuva.co.il)

שם פרטי: \_\_\_\_\_ שם משפחה: \_\_\_\_\_

כתובת דואר למשלוח: רח' \_\_\_\_\_ מס' בית \_\_\_\_\_

עיר \_\_\_\_\_ מיקוד \_\_\_\_\_

טלפון בעבודה: \_\_\_\_\_ טלפון נייד: \_\_\_\_\_

מקצוע: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

נא לסמן:  הנני מאשר/ת את קבלת הניוזלטר החודשי תנובה.נט - עדכון מקצועי עד  
אליך ומידע פרסומי.

