# הזר הטוב שבתוכנו

ערן סגל[1]

**כל אדם בוגר נושא בגופו, בכל עת, שניים-שלושה קילו חיידקים שמטענם הגנטי הכולל גדול פי מאה מהמטען הגנטי התורשתי שלו עצמו. השפעתה של האוכלוסייה הענקית הזו על מערכות העיכול והחיסון - דרמטית. היכולת לשנות אותה מסתמנת כדרך ריפוי עתידית שתתאפיין ב"תזונה מותאמת אישית".**

מאז שאנטוני ואן לוונהוק ההולנדי ורוברט הוק האנגלי ראו לראשונה חיידקים במיקרוסקופים שאותם פיתחו במחצית המאה ה-17, נקשר שמם של האורגניזמים החד-תאיים הללו בתודעת הציבור, במשך כמאתיים וחמישים שנה, במחלות כגון גחלת (אנתרקס), טיפוס, מלריה, שחפת, דיפטריה, כלבת ושאר נגעים זיהומיים זורעי מוות, לצד שמם של מדענים דגולים שלחמו בהם, כלואי פסטר הצרפתי ורוברט קוך הגרמני. בתחילת המאה ה-20 גילה הרופא והביולוג הרוסי איליה מצ'ניקוב (זוכה פרס נובל לרפואה לשנת 1908), במהלך חקר המערכת החיסונית באדם, את עולם החיידקים הידידותיים שזכו לימים לכינוי "פרו-ביוטיים" (למען החיים), המסייעים בחיזוק ובשיפור תהליכים רבים, בעיקר במערכות החיסון והעיכול.

היום, ככל שמעמיק המחקר בחיידקים הללו, מתגלה עולם עשיר, למעשה אקו-סיסטם שלם, שנמצא כמעט בכל מקום בגופנו, ובעיקר במעי הגס. עולם זה, שהיה ידוע על קיומו, כאמור, כבר למעלה ממאה שנה, זכה רק בעשור האחרון לחקירה מעמיקה, עם התקדמות טכנולוגיית ריצוף הדנ"א.

מדובר אפוא באוסף ענק של חיידקים, בקטריות ופטריות שנמצא בגוף האדם (כמו בכל גוף חי), מיעוטם גורמי מחלות, רובם חיים בשלום עם הגוף המארח ולא רק שאינם פוגעים בו, הם למעשה מגנים עליו מפני אותם זני חיידקים פתוגניים גורמי המחלות ומסייעים בפעולות מטבוליות וחיסוניות רבות החיוניות לקיום החיים.

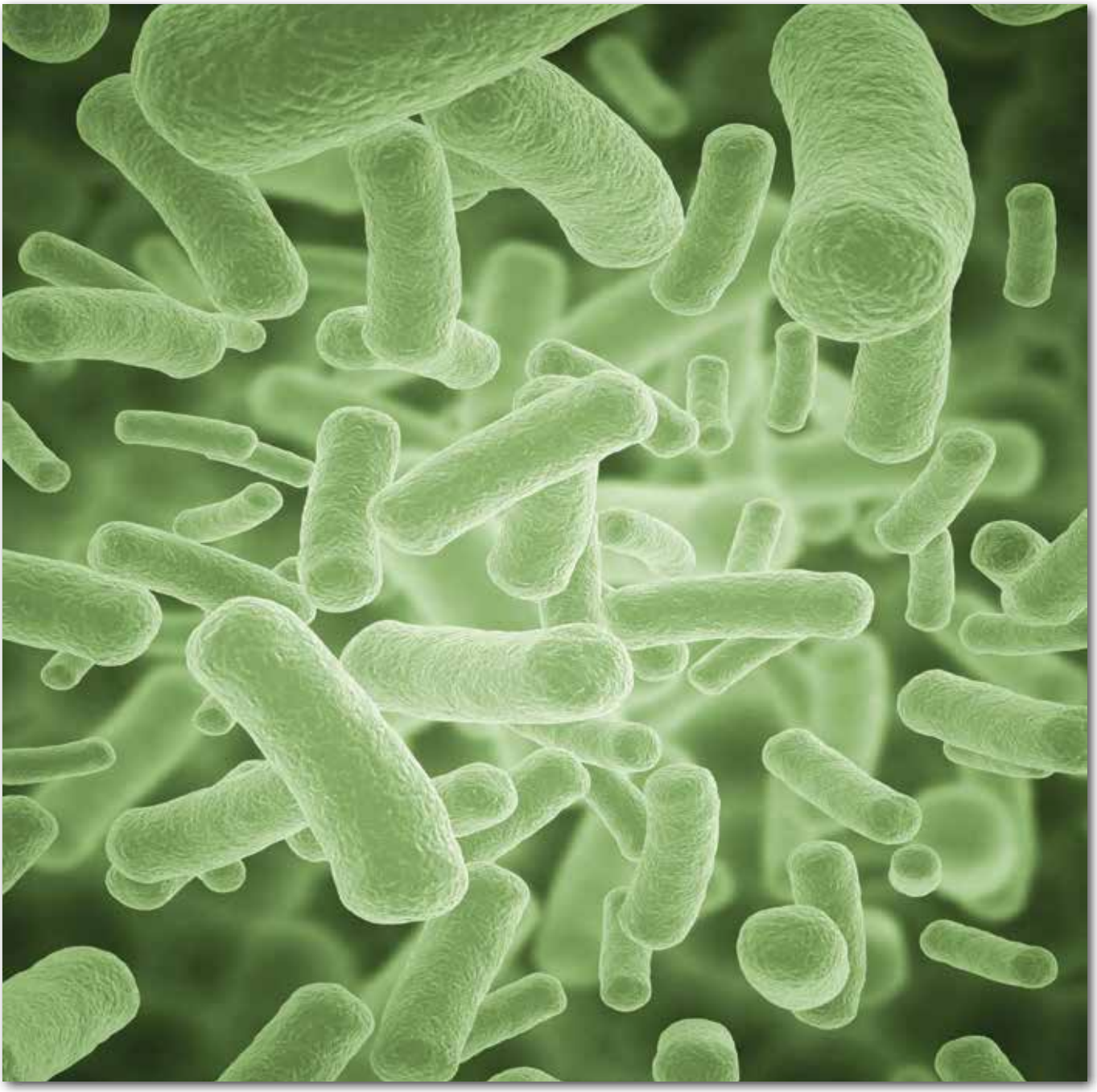
במחקר החיידקים, שבו עוסק גם הצוות שלנו במכון ויצמן (פרטים בהמשך), התגלה בשנים האחרונות כי מבחינת הכמות, רוב המטען הגנטי שנושא כל אדם שייך בעצם לאותם חיידקים, ומטענם הכולל, כפי שנמדד לאחרונה, גדול בערך פי מאה מהמטען הגנטי ששייך תורשתית לאדם עצמו שנושא אותם.

במילים אחרות, עד כה, כשחקרו את גנטיקת האדם, התמקדו למעשה באחוז אחד בלבד של החומר הגנטי בגוף והתעלמו מ-99 האחוזים האחרים שיש להם השפעה מרחיקת לכת על תפקודו ועל בריאותו.

יחד עם זאת, אין מדובר בכמות משקלית. מספר החיידקים אמנם גדול פי עשרה, בערך, ממספר התאים האנושיים, אך עקב היותם קטנים בהרבה מתאי האדם, סך כול משקל החיידקים המדוברים מגיע לכדי שניים עד שלושה קילו (בגוף האדם הבוגר שמשקלו 60-70 קילו).

זה, אם כן, המשא הלא מוכר שאנו נושאים עימנו באשר נלך, או

1 פרופ' ערן סגל, המחלקה למדעי המחשב ומתמטיקה שימושית, מכון ויצמן למדע, פירסם מאמר זה לראשונה בכתב העת "**אודיסאה**". מיסודה טבע תעשיות פרמצבטיות בע"מ.



חיידקי א. קולי - (*Escherichia colic*), ממיני החיידקים החיים במעי התחתון של בעלי חיים בעלי דם חם והחיוניים לעיכול תקין. E. coli חי עם האדם ביחסי אנדוסימביוזה הדוקים, החיידק זוכה למזון, הגנה וטמפרטורה קבועה של 37 מעלות צלזיוס) האופטימלית לגדילתו) ; הוא מתחרה עם חיידקים אחרים, חלקם פתוגניים, על המזון ומקטין בכך את קצב גדילת אוכלוסייתם; בנוסף מפריש אנזימי עיכול המעכלים רכיבים תזונתיים, שהאדם אינו מסוגל לעכל בעצמו

נשב, או נקפוץ במוט במטרה לשבור שיא עולם.
אין זה, כאמור, מטען מיותר או עודף. מדובר במשא חיוני המשפיע על הגוף, שאיתו הוא מנהל דיאלוג ערני, ובכל מקרה אין לתאר את חייו של אדם ללא אותם חברים מיקרוסקופיים השוכנים בתוכו מיום בואו לעולם ועד מותו.

מתי נפגש האדם לראשונה עם חיידקיו? על שאלה זו אין עדיין תשובה. מדובר בסימביוזה קדומה שהתחילה בנקודת זמן אבולוציונית לא מוגדרת עדיין, ומן הסתם השתנתה בהרכבה במהלך הדורות והעידנים שחלפו. רק בשנים האחרונות החלו חוקרים לאסוף את המצאי החיידקי באדם (microbial content), אך הוא טרם נאסף בשלמות בהרבה יצורים אחרים. כללית, ניתן לשער שכל החיידקים שנמצאים באדם מצויים גם בבעלי חיים אחרים, ואין לו ייחודיות או בלעדיות בתחום.

## לאורז יש יותר

כל תא אנושי מכיל כ-20 אלף גנים, וכל חיידק כחמשת אלפים. ההבדל על פניו, כך נראה, אינו ממש גדול יחסית לשוני בין שני היצורים. מכאן עולה שלמרות השוני המובהק בכל משתנה השוואתי - הגנטיקה שלהם די דומה.
באדם ובשמרים, למשל, קיימת באופן מפתיע זהות בהרכב הגנים בסדר גודל של עשרות אחוזים. מבדיקות עולה שקרובנו השמר מבצע פעולות בסיסיות רבות שמבצע תא האדם: שניהם כאחד צריכים להתחלק ושניהם צריכים לבטא חלבונים, שניהם מייצרים חלבונים ו-RNA ושניהם מטפלים בדופן התא ובמגוון הפעולות המטבוליות המאפיינות גנים לאורך מסלולי החיים השונים (Kingdom of life). מכאן יוצא שכל היצורים החד-תאיים שהם אוטונומיים (ושאינם וירוסים, הזקוקים ל"מארח") מתאפיינים באלפי גנים ופעילותם שוקקת חיים.

בהקשר זה, גודל האורגניזם אינו מעיד על מספר הגנים שבתאיו. לתולעת, למשל, יש 17 אלף גנים בתא בודד, ולאורז (צמח חד-פסיגי) יש הרבה יותר גנים מאשר לאדם. ואם מתעוררת השאלה כיצד זה ייתכן, פה, כך נראה, נכנס על פי ההשערה מנגנון קומבינציית ההפעלה, או מנגנון בקרת הגנים ושפעולם. תיאורטית, עם שני גנים ניתן לצפות לארבעה מצבים אפשריים, ולקודד לפיכך ארבעה מצבי פעולה. על פי אותה השערה, בעוד האדם מגיע למיצוי ארבע אפשרויות הקידוד, בחיידק (ולא רק) מתקיימת יכולת קידוד לשני מצבים בלבד, זאת למרות שמספר הגנים זהה. מכאן שחלק מ"מותר האדם" הוא בעצם מיצוי קומבינציית התפעול.

כך או כך, מבחינת מספר זני החיידקים השונים בגוף אדם אנחנו ממיינים היום כמה אלפים, עם כל ההתלבטות בקשר להכרזת זן כ"חדש", או כ"שונה". באופן רשמי טרם התקבלה הסכמה בין החוקרים לגבי מיון זה ואין פרוטוקול מקובל על כלל עולם המדע.

עוד מתברר שאלפי זני החיידקים השונים בגופנו, המכילים כל אחד פי חמישה פחות דנ"א מאשר בתא בן האנוש (4-5 אלפים לעומת 20-25 אלף), יוצרים כמות כוללת הגדולה פי מאה מהחומר הגנטי האנושי, זאת עקב מספרם, הגדול בהרבה ממניין תאי גוף האדם.

**בניגוד לגנטיקה שלנו, שנשארת קבועה כל חיינו, הרכב החיידקים יכול להשתנות עקב גורמים כמו גיל, תזונה, מצב פיזיולוגי וגם מצב נפשי. הרכב זה משתנה כמובן בהתאם למחלות, אבל גם בגלל גורמים בלתי צפויים.**

**שינוי באוכלוסיית החיידקים הלא פתוגנית הוא אחת הדרכים החזויות לריפוי עתידי. מעשית מדובר בעצם רק בשינוי בתזונה**

הדבר המעניין הנוסף שצריך לזכור הוא שבניגוד לגנטיקה שלנו, שנשארת קבועה כל מהלך החיים, הרכב החיידקים יכול להשתנות עקב גורמים שונים, כמו גיל, תזונה, מצב פיזיולוגי וגם מצב נפשי. הרכב זה משתנה כמובן בהתאם למחלות, אבל גם בגלל גורמים בלתי צפויים כמו משקלו של האדם. בהקשר זה התברר שלאנשים שמנים ורזים יש חיידקים שונים המאפיינים אותם. על כך נתעכב בתיאור ניסוי שערכנו.

רוב החיידקים ה"טובים" הללו ממוקמים במעי הגס, ולמעשה בצואה אנחנו מפרישים מדי יום כעשרה אחוזים מאוכלוסייתם

בעודם עדיין חיים. במקביל, אוכלוסיית החיידקים שנמצאת בגוף גדלה בקרבנו כל יום בשיעור דומה - של עשרה אחוזים.
הצואה, אם כן, שמורכבת -מ-60 אחוז חיידקים ושאריות המזון שבה הן במפתיע במיעוט משקלי, היא מקור המחקר הנגיש והפשוט ביותר לחקר החיידקים הפרוביוטיים, זאת בשל עושר האוכלוסייה הנחקרת וזמינותה.

חשוב להדגיש שהחיידקים נמצאים לא רק במעי ונפלטים בצואה. הם תושביו הקבועים של העור, הם דיירי צנרת העיכול כולה, תושבי הפה, אך אינם מצויים כלל בפוח, שהוא, באדם בריא, אזור סטרילי, וגם לא במערכת הדם כשהיא מתוחזקת כראוי על ידי מערכת חיסון תקינה.

יכולתה של אוכלוסיית החיידקים לגדול בכל יום בעשרה אחוזים נשענת על תזונת האדם, ולכן שינוי קיצוני במזונות משנה גם את הרכב החיידקים בגופו. אותו "אקו-סיסטם חיידקי" מכיל מאות זנים שיתרונם היחסי על זנים אחרים תלוי, אם כן, בתוכן ההזנה שמקורה בבחירת האדם. כל שינוי תזונתי משנה את היתרון הזה ונותן העדפה לסוג חיידקים אחר.

מהו, אם כן, ההרכב האופטימלי של אוכלוסיית חיידקים "טובה"? זאת איננו יודעים ונראה שבעצם אין דבר כזה, שכן האופטימום משתנה בין אדם לאדם. אצל כל פרט טיב הסימביוזה עם החיידקים שונה כי הוא מושפע הן מהגנטיקה הייחודית והן ממצבו הפיזיולוגי הנקודתי שלו על ציר הזמן. למרות השונות המתוארת, מתקיימת אוכלוסיית חיידקים שבאופן גורף ניתן להגדירה כ"תורמת חיובית לבריאות" אצל כל בני האדם. עם זאת, המחקר מראה שאין טעם להתמקד בחיידק מסוים בנפרד, אלא להביט באקו-סיסטם השלם. החיידק חי בקונטקסט שאר חבריו ובהשפעתם הוא יכול לעבור ממצב "אוהב" למצב "אויב".

## השמנים והרזים

אחת השאלות המעניינות תמיד היא האם גורם מסוים מושפע או משפיע, או מה הקשר הנסיבתי לתפקוד. בעולם החיידקים נעשו בשנים האחרונות ניסויים רבים שהוכיחו - גם וגם. כלומר, החיידקים הם לא רק גורם מושפע מהמצב שלנו, אלא בפעמים רבות הסיבה, או לפחות חלק גדול ממנה, להשפעה על מצבנו. ויש כמה דוגמאות לכך.

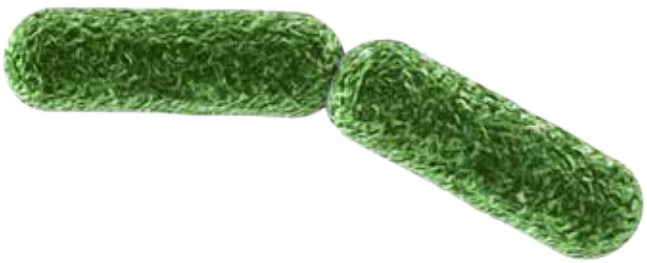
בניסוי שנערך לאחרונה נלקחו חיידקים מאדם שמן ומאדם רזה. השתילו אותם בעכברים וראו שעכבר שבו הושתלו חיידקי האדם השמן - השמין אף הוא, וזאת תוך פרק זמן קצר. בעכבר שאליו הושתלו חיידקי האדם הרזה, לעומת זאת, לא קרה דבר. כלומר הרזה השמין, אבל השמן, או הבינוני במשקלו, לא נעשה רזה יותר. ובמילים אחרות: השתלת אוכלוסיית חיידקים מאדם שמן לעכברים רגילים גרמה להם לעלות במשקל לעומת ההשתלה מאדם רזה שלא גרמה לשינוי כלשהו במשקל העכברים.

עם כל הזהירות, למדנו כי ניתן להסיק שחיידקים מסוימים גורמים להשמנה, או שמספיק שינוי באוכלוסיית החיידקים כדי לגרום להשמנה. זה לא אומר שאין גורמים נוספים שיכולים לגרום לעלייה במשקל, אבל גם חיידקים יכולים להוות גורם בשינוי פיזיולוגי זה. בהמשך, בתצפיות בבני אדם זוהו הבדלים באוכלוסיות החיידקים של אנשים שמנים ורזים. המחקר בתחום הזה עודנו צעיר והסבירות שיש כמה משתנים באדם המשפיעים על העלייה במשקלו היא גבוהה. עם זאת, החיידקים מהווים את אחד המשתנים הללו. אם אתה מטפל באחד הגורמים, ואם זה גורם מאוד דומיננטי, אולי עזרת. אם זה גורם שאינו דומיננטי, אולי לא עזרת. על שינוי המשקל עקב פעולת גורם זה או אחר באדם ספציפי טרם ניתנה תשובה חד-משמעית, אך בניסוי המתואר הוסק ששינוי באוכלוסיית החיידקים די בו כדי לגרום לשינוי פיזיולוגי משמעותי.

שתי דוגמאות נוספות למניפולציה חיידקית והשלכותיה: קיים חיידק אלים המכונה "קלוסטרידיום דפיציל", שאותו בדרך כלל חוטפים כזיהום בבתי חולים ומסיבוכיו מתים בארצות הברית כ-14 אלף בני אדם בשנה. חיידק זה, במקרים רבים, אינו מגיב לאנטיביוטיקה. כיצד אם כן ניתן להתמודד איתו? ניסוי הראה שהשתלה של אוכלוסיית חיידקים מאנשים בריאים בחולים נגועי הקלוסטרידיום העלימה את הזיהום, ובמקרים רבים אף ריפאה לחלוטין את הלוקה בו. מדובר אפוא בשינוי אוכלוסיית חיידקים, שהיווה למעשה טיפול רפואי.

דוגמה נוספת קשורה למחלות מטבוליות, שהפכו נפוצות בעשורים האחרונים בעולם המערבי, הידועות כ"סינדרום מטבולי". ספציפית מדובר באנשים ובנשים שנפגע אצלם מנגנון הרגישות לאינסולין והם בדרך לחלות בסוכרת. גם כאן, השתלת חיידקים מאנשים בריאים שיפרה אצל החולים את הרגישות לאינסולין כמעט עד למצב "בריא" ולהיעלמות הסינדרום.

עם זאת, בשלב זה, הקביעה כי הסוכרת בביטויה המתואר אינה גנטית אלא סביבתית חסרת תוקף מדעי, ואין בעצם אפשרות לענות על השאלה מה הגורם הישיר לסינדרום. הסוכרת, זאת יש לדעת, היא מחלה רבת גורמים, הן גנטיים והן סביבתיים (multi- disease factorial), ולפיכך אין לשלול ואולי אף להעדיף את ההשערה הגנטית, שכן האפשרות שאנשים בריאים כלל לא הגיעו למצב של התמודדות מול הסינדרום התרחשה עקב הגנטיקה הספציפית להם. זה, אם כן, חלק מההתלבטות שמלווה את המחקר. תמיד אם כן קיימת הגנטיקה, לא כל שכן בסוכרת, שלא מכבר זוהו בה סמנים גנטיים התורמים להתפתחותה. מצד שני, אין לשלול את האפשרות שאחד הגורמים ללקויות הסוכרתיות הוא הרכב חיידקי בעייתי, ואולי מסתתר כאן מנגנון ריפוי שהפעלתו תיתן מענה אלגנטי למחלה. כלומר, ריפוי באמצעות שינוי מושכל ומדויק באוכלוסיית החיידקים הפרוביוטיים.



שינוי זה באוכלוסיית החיידקים הלא פתוגנית הוא, אם כן, אחת הדרכים החזויות לריפוי עתידי. מעשית מדובר בעצם רק בשינוי בתזונה שיביא לשינוי באוכלוסיית החיידקים.

הצעדים בכיוון מוגדרים לפי שעה כראשוניים והעבודה המחקרית נעשית בשיטת הניסוי והטעיה. איננו באמת יודעים עדיין לאיזו אוכלוסייה אנחנו רוצים להגיע ואנחנו גם לא יודעים בביטחון מלא אם הפרו-ביוטיקה והפרה-ביוטיקה (אספקת קרקע גידול נוחה לחיידקים) אכן יוצרים את אפקט השינוי המצופה. אך כללית, זאת המטרה.

## תזונה מותאמת אישית

במחקר המדובר, הנערך בשיתוף עם ד"ר ערן אלינב ממכון ויצמן, פרופ' זמיר הלפרן, מנהל מערך מחלות דרכי העיכול בבית החולים איכילוב, וד"ר דידי ישראלי מבית החולים הפסיכיאטרי כפר שאול בירושלים, נבדקת השפעת החיידקים על רמות הסוכר בדם בתגובה לאכילה של מזונות שונים, תוך התמקדות בשאלה אם אוכלוסיות חיידקים משנות את רמות הסוכר בדם, עניין המשחק תפקיד מרכזי בהשמנה ובמחלות. בהשמנה - כשרמות הסוכר שלנו גבוהות, יש הפרשה של אינסולין שתפקידו להוריד את רמות הסוכר, אבל כהורמון אנבולי הוא גם גורם לאגירה של שומנים.

במחלות - כאשר אוכלים לאורך הרבה זמן מזונות שגורמים לרמות סוכר גבוהות, עם הזמן, על פי ההשערה, אנחנו נעשים פחות רגישים לאותה כמות אינסולין שאנחנו מפרישים, וכך מתחיל להתפתח אותו סינדרום מטבולי שעלול להסתיים בסוכרת. לכן חיונית כל כך תזונה ששומרת על רמות סוכר תקינות בדם. מתברר שאם אנחנו אוכלים ארוחות שמקפיצות את רמות הסוכר, עולה רמת הפרשת האינסולין, שגוררת "איבוד רגישות" אליו, ועם הזמן פיתוח סוכרת. לעומת זאת, תזונה ששומרת על רמות סוכר יציבות חיונית לפעולתו התקינה של האינסולין.

השאלה - איך משיגים תזונה טובה שכזאת?

התשובה לכך אינה קלה, שכן לא קיימת כנראה תבנית אחידה לתזונה בריאה אחידה לכול. במהלך הניסויים התברר שהתגובות שונות מאדם לאדם, גם ביחס למזונות דומים. התגלה, למשל, ששני אוכלי לחם זהה מקפיצים את רמות הסוכר בדמם לנקודות שונות לחלוטין.

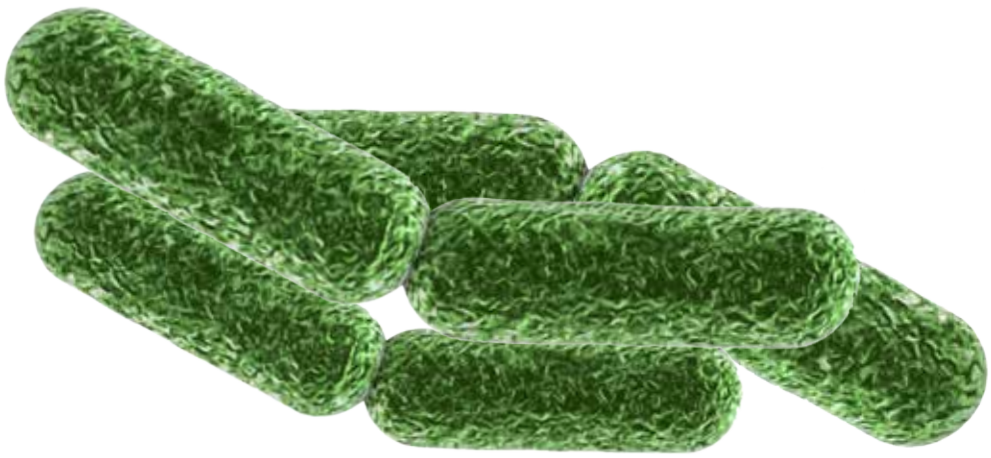
עניין מקובל היום, לפי המלצת הדיאטנים, בלי למדוד, היא: אכלו אורז מלא. על פי המחקר שלנו - אם היו מודדים, הייתה אפשרות לאבחן שדווקא אורז מלא יתברר כמעלה רמות סוכר באדם ספציפי, וגלידה דווקא אינה מעלה אותן. לכן התזונה חייבת להיות מותאמת אישית. איש איש ומטענו - הן הגנטי והן החיידקי.

המחקר המתואר שבו אנחנו עסוקים מערב קבוצה גדולה של כאלף נחקרים שעליה נבדקת תגובת רמת הסוכר למזונות שונים בסביבת אוכלוסיית חיידקים ספציפית. וכעת, מתוך מאגר המידע שנצבר, אנחנו מנסים להבין את הסיבות לשונות בין האנשים בתגובת הסוכר שלהם למזונות השונים ולמצוא את החיידקים ואת הסמנים הגנטיים שגורמים לשונות הזאת. המטרה, בסופו של דבר, היא להיות מסוגלים לנבא תופעות פתולוגיות, וכמובן דרכים להתמודד עימן. אם נצליח, נוכל להמליץ על תזונה מותאמת אישית לכל אדם, שתשמור על רמות תקינות של סוכר בדמו ותרחיק ממנו את איום הסוכרת.

**בניסוי שנערך לאחרונה הושתלו בעכברים חיידקים מאדם שמן ומאדם רזה. עכבר שבו הושתלו חיידקי האדם השמן - השמין, ולעכבר שאליו הושתלו חיידקי האדם הרזה לא קרה דבר. כלומר הרזה השמין, אבל השמן לא נעשה רזה יותר.**

## עיצוב אוכלוסיית חיידקים

ובאשר לחזון. בטווח עשר השנים הבאות ניתן לומר שמוטלת עלינו המשימה להבין מהי בכלל אוכלוסיית חיידקים בריאה, לצד הבנת האינטראקציות שבין החיידקים באותה אוכלוסייה. אם נבין זאת, או אפילו חלק מזה, נדע לייצר דיאגנוזה ונדע להגדיר מטרת ריפוי. אז גם נוכל למדוד את אוכלוסיית החיידקים באדם ספציפי, לתת לה ציון ולהצליח להכניס בה שינויים.

הטיפול עצמו, בניגוד למשל לטיפול בתחום הגנטי, יהיה קל וזמין. לא יהיה צורך בהתערבות פולשנית כלשהי. את אוכלוסיית החיידקים אפשר לשנות על ידי שינוי בתפריט המזונות, וזה על כן אחת הסיבות שהתחום כל כך מבטיח ונחשב ל"חם" בעולם המדע הרפואי. בעתיד, אם כן, נוכל להמליץ על תזונה שתשפר את הבריאות על ידי עיצוב אוכלוסיית חיידקים אופטימלית. השינוי יהיה מדיד, והנבדק יוכל לחזור אל המטפל ולקבל ציון הערכה בעבור תפקוד אוכלוסיית חיידקיו החדשה.

אספקט עתידני נוסף קשור בחקר ההרכב הגנטי של החיידקים עצמם. אם עד כה נראה היה שיעד המחקר - הבנת הגנום האנושי ככלי בדרך לריפוי מחלות ומניעתן, כאן נפתח צוהר להתמודדות מפתיעה דרך גנטיקת החיידקים המשפיעים על המחלות. בניגוד לגנטיקה האנושית, שבה אין אפשרויות תמרון נוחות, הן בשל בעיות טכנולוגיות והן בשל בעיות אתיקה, עם החיידקים קל וזמין יותר להתעסק ולבצע מניפולציות שונות שמטרתן ריפוי.