

היבטים גנטיים והיסטוריים של מערכות קרישת הדם ביהודים

אורי זליגסון



הולכת וקטנה מאז הקמת המדינה על שום הירידה בשכיחות נישואי קרובים והעלייה הניכרת בשכיחות הנישואין הבין-עדתיים. אחת המחלות המרתקות שחקרנו היא החסר המשולב בגורמי הקרישה VIII וגורם הקרישה V. בחסר גורם הקרישה VIII (המופיליה A) הגן האחראי למחלה ממוקם בכרומוזום X. החסר בפקטור V, שגם הוא כרוך בנטייה לדמם, נובע ממוטציות בגן הממוקם בכרומוזום 1. יותר מארבעים וחמש שנה תהו החוקרים כיצד ייתכן שקיימת מחלה אוטוסומלית רצסיבית שחסרים בה שני גורמי קרישה שהגנים שלהם ממוקמים על כרומוזומים שונים זה מזה. נראה היה שקיום המחלה מערער את הנחת היסוד שעל פיה גן אחד אחראי לייצור חלבון אחד. בסדרת עבודות שעשינו בשיתוף פעולה עם קבוצת חוקרים מאוניברסיטת Ann Arbor הוכחנו שהנחת היסוד לא התערערה. בדגימות DNA שהפקנו מבני עשר משפחות בארץ עם החסר המשולב סרקנו באמצעות 240 סמינים פולימורפיים את הגנום ומצאנו שהגן המוטנטי האחראי למחלה ממוקם בכרומוזום 18¹. בשלב השני מצאנו שהגן האחראי למחלה מקודד חלבון המשמש נשא של גורמי הקרישה V ו-VIII ומעביר אותם ממאגר תאי אחד (reticulum endoplasmic) למאגר תאי אחר (Golgi) בדרכם אל מחוץ לתא ולמחזור הדם². ממצאים אלו הוכיחו שייכתנו פגמים בחלבונים הגורמים למחלות, והם אינם

היווצרות קריש הדם חיונית לעצירת הדמם אחרי פגיעה בכלי הדם, והיא הרסנית כאשר הקריש נוצר בעורקים או בוורידים. חסימת כלי הדם על ידי קרישים תופסת מקום הראשון בין גורמי המוות והתחלואה בחברה המערבית. רק בעשורים האחרונים החלו להבין כיצד מתקיים האיזון העדין בין בלימת קרישת הדם – המאפשרת זרימת דם במצב התקין, ובין השראת קרישת הדם – המאפשרת את עצירת הדמם לאחר פציעה. תרמו להבנה זו "המודלים של הטבע" – המחלות התורשתיות המבטאות פגם ספציפי באחד השלבים של הקרישה או של בלימתה.

דוגמה טיפוסית להפרעה בקרישת הדם ונטייה קשה לדימום היא ההמופיליה. מחלה זו מתוארת כבר בתלמוד במסכת יבמות בסיפור הפלוגתא בין רבי לבין רבן שמעון בן גמליאל (איור 1). רבי סבר שיש להימנע ממילת בן לאישה ששני בניה לפניו מתו במילתם, ורבן שמעון בן גמליאל סבר כי "שלישי תמול רביעי לא תמול". רבן שמעון בן גמליאל הבין את ההעברה התורשתית של ההמופיליה שהיא בתאחיזה לכרומוזום X, שכן פסק שאם לכל אחת משלוש אחיות מת בן בעת המילה, אין למול את בנה של האחות הרביעית. ומדוע? "דאחיות מחזקות".

החולה ההמופילי המפורסם ביותר בהיסטוריה הוא אלכסיי, בנה של אלכסנדרה, אשתו של הצאר ניקולאי השני ונכדתה של המלכה ויקטוריה. אין ספק, המלכה ויקטוריה הייתה נשאית המחלה, שכן בנה לקה אף הוא במחלה, ובאמצעות בתה באטריס לקו במחלה גם בנים במשפחת המלוכה הספרדית (איור 2). בעם ישראל גם ההמופיליה דומה לשכיחות המחלה בשאר העמים, כלומר חולה אחד לחמשת אלפים לידות זכרים. לעומת זאת יש בעם ישראל "אוצר בלום" של מחלות תורשתיות אוטוסומליות רצסיביות עם פגמים נדירים בקרישת הדם. בדרך כלל מקורן במוטציות ספונטניות שאירעו באב קדמון ורבו בכמה עדות מחמת בידודן יותר מאלפיים שנה ובשל שיעור גבוה של נישואי קרובים. שכיחות מחלות אלו

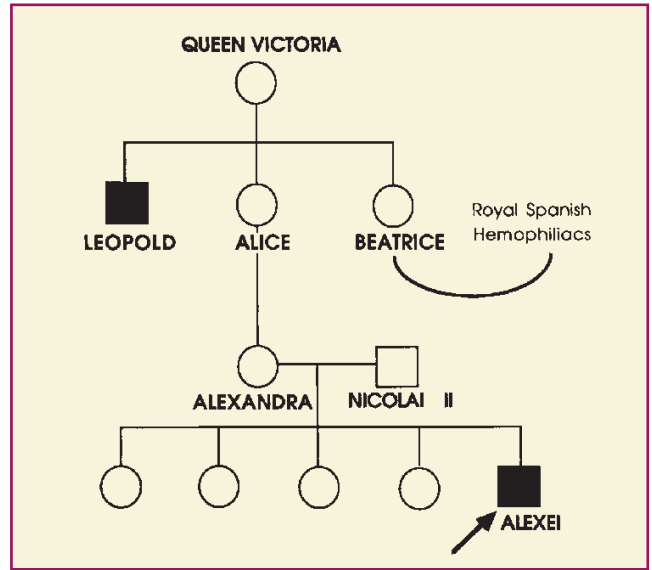
הנני יאה הראשון וכן שני וכן שלישי לא תמול דבר רבי רבי שבען
 בן גמליאל אומר שלישי תמול רביעי לא תמול והנני אישכא יהי מיניהו
 אדרינייהא תא שבע דאסר רבי חייא בר אבא אסר רבי יוחנן יבעשה בארבע
 אחיות כנשרי שאלת ראשונה וכן שנייה וכן שלישית וכן רביעית כאת לפני
 רבי שמעון בן גמליאל אסר לה אל תמלי דילמ' אי אתא שלישיית נמי הוה אסר
 לה אם כן סאי אסרחהיה דרבי חייא בר אבא ודילמא הא קסיל דאחיות
 ס' סחוקת. אסר רבא השתא האסית אחיות סחוקות ילא ישא ארם אשה לא

איור 1: הטקסט המתאר בפעם הראשונה את מחלת ההמופיליה. (בבלי, מסכת יבמות, ע"ב, פרק שישי)

משובט הגן האחראי לייצור פקטור XI נמצא בשתי מוטציות עיקריות אחראיות למחלה באשכנזים, וכי אחת מהן קיימת בשכיחות גבוהה גם בקרב היהודים העירקים⁴. מוטציה זוהי בשתי אוכלוסיות מעוררת בדרך כלל את השאלה אם קרתה המוטציה באורח ספונטני ובלתי תלוי בשתי האוכלוסיות או אם היא אב קדמון האחראי למקרים אלו בשתי האוכלוסיות. ערכנו אנליזה של סמנים פולימורפיים בתוך הגן המקודד פקטור XI בקרב הלוקים במחלה בין היהודים האשכנזים והעירקים, ומצאנו בבירור שהמוטציה אירעה באב קדמון אחד⁵. בחישובים גנטיים-מתמטיים הערכנו שאב קדמון זה חי לפני כאלפיים וחמש מאות שנה⁶, כימי גלות בבל. המוטציה השנייה נמצאה ייחודית ליהודים אשכנזים שכן היא לא נמצאה בקרב 1350 בני עדות יהודיות אחרות, וגם היא הופיעה באב קדמון שחי לפני כ-700 שנה⁶.

שתי הדוגמאות שהובאו ממחישות שקיים בארץ "מכרה זהב" של מידע גנטי המשמש אבן שואבת להבנת תהליכים פיזיולוגיים, ובאמצעותו אפשר לשפוך אור על ההיסטוריה של עם ישראל. הזוהרת הגנטית בין יהודים עירקים שחיו במזרח התיכון מאז גלות בבל ובין יהודים אשכנזים ממזרח אירופה ומרכזה מערערת לחלוטין את ההשערה שהאשכנזים הם צאצאי הכוזרים. רצפי ה-DNA והסמנים הפולימורפיים הם אפוא כלי מצוין להערכת נידות עמים ולקביעת זהות או ריחוק של אוכלוסיות.

1. Nichols WC, Seligsohn U, Zivelin A, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Kaufman J, Ginsburg D. Linkage of combined factors V and VIII deficiency to chromosome 18q by homozygosity mapping. *J Clin Invest* 99:596-601, 1997.
2. Nichols WC, Seligsohn U, Zivelin A, Terry VH, Hertel CE, Wheatley MA, Moussali MJ, Hauri-HP, Ciavarella N, Kaufman RJ, Ginsburg D. Mutations in the ER-Golgi intermediate compartment, protein ERGIC-53 cause combined deficiency of coagulation factors V and VIII. *Cell* 93:61-70, 1998.
3. Seligsohn U. High frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi Jews. *Blood* 51:1223-1228, 1978.
4. Asakai R, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 325:153-158, 1991.
5. Peretz H, Mulai A, Usher S, Zivelin A, Segal A, Weisman Z, Mittelman M, Lupo H, Lanir N, Brenner B, Shpilberg O, Seligsohn U. The two common mutations causing factor XI deficiency in Jews stem from distinct founders: One of Ancient Middle-Eastern origin and another of more recent European origin. *Blood*, 90:2654-2659, 1997.
6. Goldstein DB, Reich DE, Bradman N, Usher S, Seligsohn U, Peretz H. Age estimates of two common mutations causing factor XI deficiency: Recent genetic drift is not necessary for elevated disease incidence among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 64:1071-1075, 1999.



איור 2: מקרי ההמופיליה במשפחת המלוכה האירופית. המלכה ויקטוריה נשאה את המחלה והעבירה אותה לצאצאיה. הכומר רספוטין צבר כוח בלתי מרוסן בבית הצאר משום שכנראה השתמש בהיפנוזה כדי להקל את סבלו של אלכסיי, שכאבים עזים תקפו אותו בגלל דימומים ספונטניים לחללי המפרקים.

נובעים ממוטציות בגנים המקודדים אותם. ממצא מעניין היה שחמש מעשר המשפחות הנגועות מקורן באי ג'רבה שבטוניס ("אי הכוהנים"), שבו חיה עד היום קהילה יהודית שעל פי המסורת גרה שם מימי חורבן הבית השני. בכל חמש המשפחות נמצאה מוטציה שמקורה באב קדמון, ובסקר שערכנו לא מכבר בקרב קהילת הג'רבים הגרים ביישובים בדרום הארץ נמצא שכ-2.5% מהם נושאים את הגן המוטנטי.

מחלה מרתקת אחרת שאנו חוקרים היא החסר בגורם הקרישה XI הכרוך בנטייה לדמם, ובדרך כלל היא מופיעה רק לאחר פציעות. המחלה תוארה בשנת 1953 בעיקר ביהודים. העברתה התורשתית היא אוטוסומלית רצסיבית, כלומר הלוקים במחלה הם הומוזיגוטים הנושאים שני גנים מוטנטיים, וההורים הם הטרוזיגוטים הנושאים רק גן מוטנטי אחד. המחסור החלקי של הנשאים בפקטור XI אינו מתבטא בנטייה לדמם. בסוף שנות השבעים קבענו שהמחלה שכיחה במיוחד באשכנזים. נתקלנו במשפחות שבהן העברת המחלה הייתה דומיננטית, כלומר גם אב ובניו או אם ובניה או בנותיה לקו במחלה. תהינו שמה יש בדבר ערעור של ההנחה בדבר ההעברה התורשתית הרצסיבית שהייתה מקובלת עד אז, אך נמצאה שכיחות גבוהה מאוד של נשאות המחלה בקרב האשכנזים, ולמעשה אחד מאחד-עשר הוא נשא הטרוזיגוטי. שכיחות גבוהה זו הסבירה את הדומיננטיות המדומה במשפחות שצפינו בהן, כלומר משפחות שבהן אב או אם הומוזיגוטיים נישאו להטרוזיגוטים ולכן מקצת הצאצאים היו גם הם הומוזיגוטיים³.