



המינהל לתקשוב טכנולוגיה ומערכות מידע
משרד החינוך

מערכות רפואיות רפואה מותאמת אישית Personalized Medicine

תכנית הלימודים במערכות רפואיות

ד"ר אילן סגל – המכון לפתולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר



כתיבה

ד"ר אילן סגל

ייעוץ דידקטי

מפמ"רית המגמה, ד"ר פנינה הירש

ייעוץ לשוני

יפעת דרורי

עריכה גרפית

דגנית סטנייצקי

ניהול, ריכוז והפקה

רעות מידד, רשת עמל

גוף מבצע

רשת עמל

תמונת השער: vitstudio/shutterstock.com

© כל הזכויות שמורות למשרד החינוך

4.....הקדמה

4..... מבוא

4..... וריאביליות גנטית

6.....יישומי הרפואה המותאמת אישית

6..... א. פרמקוגנטיקה

7..... ב. טיפול במחלות ממאירות (Cancer Genomics, Detection & Treatment)

9.....תומכים, מתנגדים והאתגרים לעתיד

9..... תומכים

9..... מתנגדים

10..... קשיים ואתגרים עתידיים

12..... פעילויות

13..... מקורות

הקדמה

It is more important to know what sort of person has a disease than to know what sort of
(disease a person has) (Hippocrates)

מבוא

רפואה מותאמת אישית (Personalized Medicine), המכונה גם Personalized Genomics, Precision Medicine, Stratified Medicine, היא דיסציפלינה רפואית ההולכת ומתפתחת בעשור האחרון, שבמסגרתה נעשה שימוש בפרופיל הגנטי הייחודי של אדם מסוים לצורך הכוונת הרופא המטפל בכל הקשור למניעה, אבחון וטיפול במחלות.

הקונספט של רפואה מותאמת אישית אינו חדש לעולם הרפואה. הרעיון כי יש להתאים את הטיפול בראש ובראשונה למטופל ולא למחלה, קרי לתת טיפול המכוון לייחודיותו של המטופל במקום טיפול גנרי אחיד לכלל החולים במחלה מסוימת, ראשיתו כבר בימי היפוקרטס (יוון הקלאסית, המאה החמישית לפנה"ס). אולם, התפתחותו של קונספט זה בעידן הרפואה המודרני החלה רק במהלך שנות החמישים של המאה ה-20, עם הצטברות הולכת וגוברת של עדויות באשר לשונות גבוהה בתגובות חולים לטיפולים תרופתיים כתוצאה משונות גנטית ביניהם.

ברפואה מותאמת אישית נעשה שימוש בטכנולוגיות חדשות שהתפתחו בעשורים האחרונים בתחומי הביוטכנולוגיה והגנטיקה, לצורך בניית פרופיל גנטי ספציפי למטופל. פרופיל גנטי זה, בשילוב עם פקטורים קליניים וסביבתיים, מאפשר לרופא המטפל להעריך את הסיכונים הבריאותיים הייחודיים לאותו מטופל. מתוך כך ניתן "לתפור" עבור המטופל אסטרטגיות אישיות של מניעה וטיפול במחלות שונות, תוך כדי הפחתת תופעות לוואי, שיפור היענות המטופל לטיפול והוזלת עלויות הטיפול.

וריאביליות גנטית

פרויקט ריצוף הגנום האנושי (Human Genome Project) שהסתיים בשנת 2003, לימד בין השאר על הדמיון הגנטי הרב הקיים בין בני אדם שונים (99.9% של זהות גנטית). עם זאת, לכל אדם גנום המכיל וריאציות גנטיות ייחודיות לו. לרוב, לווריאציות הגנטיות הבינאישיות הללו אין השפעה על בריאותו של האדם. אולם ככלל, השונות הביולוגית בין אנשים נושאת בחובה הסתברות שונה לחלות במחלות חריפות וכרוניות. כיום ברור כי

בריאותו של אדם היא נגזרת של מערכת היחסים שבין הגנטיקה האישית, אורחות חיים (כגון כמות הפעילות הגופנית, סוג התזונה ומספר שעות השינה) וגורמים סביבתיים (חשיפה לחומרים מזיקים בסביבה, כגון זיהום אוויר, חשיפה תעסוקתית לחומרים מסוכנים, חשיפה לקרינה מייננת ועוד).

לצורך בחינת השונות הגנטית הבינאישית מבוצעות בדיקות גנטיות שונות. בבדיקות אלו מבוצע Genotyping (תהליך של תעתוק רצף ה-DNA של המטופל), שמאפשר השוואה של גנום המטופל ל-Reference Genome (גנום אנושי תקין) כדוגמת הגנום הקיים מפרויקט ריצוף הגנום האנושי. בצורה זו ניתן לזהות וריאציות גנטיות שקיימות בגנום המטופל. בשנים האחרונות הופיעו מספר רב של חברות פרטיות המספקות שירותי ריצוף גנומי לכלל האוכלוסייה. נכון להיום הבדיקות מתמקדות בשלושה סוגי וריאציות גנטיות: (א) פולימורפיזם בנוקלאוטיד בודד (SNP – Single Nucleotide Polymorphism). זהו הווריאנט השכיח יותר. SNP הוא שינוי של בסיס אחד ברצף של הגנום אשר לא משנה את תפקוד הגן (זאת בניגוד למוטציה, שפוגעת בתפקוד הגן ונדירה יותר באוכלוסייה הכללית). חלק מה-SNP's קשור בסיכון מוגבר לפתח "מחלות מורכבות" (קרי, מחלות בעלות פתוגנזה מולטיפקטוראלית, שבה התפתחותה של מחלה נשענת על מעורבות של מספר רב של גנים או שהיא תוצר של אינטראקציה מורכבת של גן-סביבה); (ב) וריאציות גנטיות (מוטציות) הגורמות למחלות, שלהן השפעה ניכרת על תפקוד הגן. מוטציות אלה נדירות יותר וקשורות למחלות עם הורשה מנדלית (מחלות אוטוזומליות דומיננטיות, אוטוזומליות רצסיביות ומחלות בתאחיזה לכרומוזום X); (ג) וריאציות גנטיות (מוטציות) – לרוב רצף של SNP's – המשפיעות על התגובה לטיפול תרופתי (וריאנט פרמקוגנטי).

הבדיקות הגנטיות הנמצאות כיום בשימוש:

- Specific Single Gene Tests – בדיקה לזיהוי מוטציה בגן ספציפי. מבוצעת כחלק מהערכת סיכון ממוקד למחלה מסוימת או לצרכים אבחנתיים של מחלה תורשתית. לדוגמה, בדיקה של מוטציה בגנים **BRCA 1/2**. אלו הם שני גנים שמוטציות בהם מעלות מאוד את הסיכון לחלות בסרטן השד (50-80%) ובסרטן השחלה (30-40%). לנשים שעוברות בדיקה גנטית ונמצאות נשائיות מומלץ לעבור כריתה מניעתית של השחלות (בגיל 35-40) ולהיות במעקב צמוד לגילוי מוקדם של סרטן השד (הכולל בדיקות אולטרסאונד, MRI, ממוגרפיה ובדיקות רופא פעם בחצי שנה) או לחילופין לעבור כריתה מניעתית של השדיים. כיום הבדיקה מוצעת למשפחות בהן יש ריבוי מקרים של סרטן שד ושחלה.
- Specific Gene Panels – פאנלים הבודקים את קיומן של מוטציות במספר רב של גנים. לרוב נעשית הבדיקה כחלק מביורר אטיולוגיה של מחלה, בעיקר כאשר קיימים כמה גנים, שמוטציה בכל אחד מהם יכולה לגרום לאותה המחלה (לאותו הפנוטיפ). כך לדוגמה, קיימים פאנלים הבודקים את נוכחותן של מוטציות הקשורות להופעה של פיגור, אפילפסיה, אוטיזם וחירשות מולדת.
- Genotyping Panels of Selected Susceptibility – פאנל הבוחן בין השאר את קיומן של SNP's שמהווים גורמי סיכון למחלות "מורכבות" (כאמור, מחלות שלהן פתוגנזה מולטיפקטוראלית) כדוגמת סוכרת מסוג II ומחלות אוטואימוניות ומטבוליות. מאחר שהרקע להתפתחות המחלות הנ"ל מורכב ביותר מבחינה גנטית (נשען על מוטציות רבות ואינטראקציות שונות עם הסביבה), הרי שזיהוי ה-SNP's נושא השפעה גנטית קטנה ומהווה גורם סיכון "חלש". אף על פי כן, זיהוי של מוטציה שקשורה בסיכון מוגבר לחלות בסוכרת מסוג II, גם אם מדובר בסיכון נמוך, יכול לאפשר לאותו האינדיבידואל לבצע שינוי באורחות החיים, שיוביל להפחתת הסיכוי להתפתחות סוכרת בעתיד.
- Whole Genome Sequencing – נקרא גם NGS – Next-Generation Sequencing. שיטה המאפשרת מיפוי של האקסום האנושי (כל האזורים בגנום שמקודדים ליצירת חלבון) או הגנום (כלל החומר התורשתי המקודד ליצירת חלבון + אזורי הבקרה לשעתוק האקסום). נמצא בעיקר בשימוש מחקרי.

יישומי הרפואה המותאמת אישית

א. פרמקוגנטיקה

לכל טיפול רפואי ובפרט לטיפול תרופתי, לצד האפקט התרופותי, המיטיב והרצוי, יש טווח רחב של תופעות לוואי פוטנציאליות (מתופעות זניחות ועד למסכנות חיים). המציאות שבה מטופלים מגיבים באופן שונה לטיפול בתרופות מסוימות היא עובדה ידועה משחר היווסדה של הרפואה. אולם, במשך שנים רבות לא הייתה ברורה הסיבה לכך ולא היה ניתן לנבא את התגובה לטיפול או להעריך את הסיכון להתפתחות של תופעות לוואי. בעולם הרפואה כיום, אסטרטגיה טיפולית של ניסוי וטעייה, שבה הרופא מגלה את מידת יעילות הטיפול שניתן ואת היקף תופעות הלוואי שלו רק לאחר מתן התרופה, היא עדיין הנוהג השכיח. מכאן שרק לאחר התחלת הטיפול יכול הרופא לבצע התאמה של המינון במטרה לשפר את השפעתו או להפחית את תופעות הלוואי שלו. כך לדוגמה, עשרה אנשים שנוטלים טיפול תרופתי זהה כנגד פרכוסים, מחלת לב או סרטן, עלולים להגיב באופן שונה מאוד זה מזה. אדם אחד עלול לפתח תופעות לוואי חמורות ביותר עד כדי מוות, בעוד אחר יכול לפתח תופעות לוואי מועטות, אם בכלל. אחד הגורמים העיקריים לשוני בתגובה לטיפול בין חולים שונים הוא אותן וריאציות גנטיות שהוזכרו לעיל. לעיתים מדובר בשינויים זעירים בלבד (לדוגמה, רצף של כמה SNPs בודדים) שיכולים ליצור שינוי תגובתי משמעותי. דוגמה טובה לכך היא טיפול שכיח בשיעול בעזרת תרופה הנקראת קודאין (Codeine). בכבד, קודאין הופך למורפין בתהליך מטבולי המתווך על ידי אנזים בשם CYP2D6 (וריאנט אחד מני רבים של האנזים CYP450 שאחראי למטבוליזם של למעלה מ-30 סוגי תרופות). המורפין הוא החומר הפעיל הגורם לדיכוי השיעול ולשיכוך כאבים. כ-5% מהאוכלוסייה הכללית הם בעלי וריאציה גנטית באנזים זה, הגורמת להפחתה ניכרת בתפקודו של האנזים. כתוצאה מכך, הקודאין לא הופך למורפין (או הופך למורפין בכמות מועטה), ולפיכך בקבוצה זו לא מתקבל אפקט טיפולי של קודאין.

המושג "פרמקוגנטיקה" מתייחס לענף מדעי הבוחן את האופן שבו וריאציות גנטיות באינדיבידואל משפיעות על תגובתו לטיפול תרופתי. בכך למעשה ניתן לעיתים לנבא בסבירות גבוהה את תגובת המטופל לטיפול מסוים הן מבחינת האפקט התרופותי והן מבחינת רגישותו לטוקסיות התרופה והתפתחות תופעות לוואי. כפועל יוצא, מידע פרמקוגנטי מסייע בבחירת הטיפול המתאים ביותר למטופל, בקביעת מינון תרופתי פרטני מדויק יותר ובהפחתת עלויות הטיפול (הן בשל צמצום המינונים הניתנים והן בשל צמצום הטיפול בתופעות הלוואי). כמו כן, תחום זה מסייע בפיתוחן של תרופות חדשות ויעילות יותר. "טיפול בעזרת התרופה המתאימה, במינון המתאים עבור החולה המתאים" הוא למעשה אחד מיעדיה המרכזיים של הרפואה המותאמת האישית, שבאמצעות הפרמקוגנטיקה שואפת להכיל רעיון זה על כל הטיפולים התרופתיים באשר הם. כדוגמה בהקשר זה ניתן להזכיר את הטיפול בתרופה **טמוקסיפן** (Tamoxifen). טמוקסיפן הוא הורמון סינטטי אנטגוניסט לאסטרוגן המשמש כתרופה אנטי-סרטינית לחולות סרטן השד וסרטן השחלה. בעבר ניתנה תרופה זו למרבית המטופלות עם סרטן שד שתאי הסרטן בגידולן היו ER+ (חיוביים לרצפטור לאסטרוגן). אולם, 65% מהנשים שטופלו פיתחו

עמידות לתרופה. מחקרים שבוצעו גילו שנשים נשאות של מוטציה בגן המקודד לאנזים CYP 2D6 (האנזים האחראי למטבוליזם של התרופה), לא הצליחו לפרק את התרופה, מה שהפך את הטיפול ללא יעיל. לפיכך, כיום נשים עם סרטן עוברות סקירה גנטית למוטציה ספציפית זו, כך שרק החולות שאינן נשאות של המוטציה זוכות לקבל את הטיפול. דוגמה אחרת בהקשר זה נוגעת לטיפול ב**קומדין** (Warfarin או Coumadin), תרופה שכיחה מאוד המשמשת לדילול דם. כיום, בעזרת בדיקה גנטית המבוצעת קודם להתחלת הטיפול, בעלות של כ-350\$, ניתן לבדוק אם קיימות וריאציות בשני גנים ספציפיים המשפיעים על המטבוליזם ועל התגובה לתרופה. שילוב של תוצאות הבדיקה עם פקטורים קליניים מסוימים, מכווין את הרופא לגבי הטווח הראוי של המינון הטיפולי הנדרש למטופל. לפיכך, הבדיקה הנ"ל, שבוחנת את הפרופיל הגנטי של המטופל קודם להתחלת הטיפול בקומדין, מאפשרת להימנע מסיבוכים חמורים כדוגמת דימום בלתי נשלט, תרומבוזיס מסכן חיים או שבץ מוחי, שהם חלק מתופעות הלוואי של הטיפול בקומדין, ומנת חלקם של חלק לא מבוטל מהחולים (בעיקר בתחילת השימוש בקומדין, עד שהרופא המטפל מצליח לזהות את מינון התרופה המתאים למטופל).

נראה שבפרמקוגנטיקה טמונה הבטחה גדולה לעתיד הטיפול התרופתי. ייתכן שבעתיד הלא רחוק, חולים רבים יקבלו טיפול (גם בתרופות שכיחות הנמצאות בשימוש יום-יומי לסוכרת, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה וכדומה) רק לאחר בחינתם של גנים רלוונטיים, הקשורים לקביעת מינון אופטימלי של התרופה. גישה זו צפויה להוביל לרפואה מדויקת יותר, בטוחה יותר וזולה יותר.

ב. טיפול במחלות ממאירות (Cancer Genomics, Detection & Treatment)

בעשורים האחרונים, במסגרת המחקר האונקולוגי הענף שמבוצע ברחבי העולם, נאסף מידע רב על אודות השונות הגנטית הקיימת בקרב גידולים שבעבר נחשבו לדומים במראם בעת הסתכלות "פשוטה" תחת המיקרוסקופ. יתרה מכך, בשנים האחרונות גוברת המודעות לכך שקיימת הטרוגניות רבה וגיוון גנטי בתוך גידול בודד (כלומר, ישנן תתי-אוכלוסיות של תאי גידול בעלי אפיון גנטי ומורפולוגי שונה, המתקיימות זו לצד זו בתוך אותה מסה גידולית). בין השאר, גילויים אלו העלו את האפשרות שתרופות אנטי-סרטניות שניתנו בעבר ולא נמצאו יעילות כאשר נעשה בהן שימוש באוכלוסייה רחבה של מטופלים, יימצאו כיעילות כאשר יעשה בהן שימוש בטיפול ממוקד בחולים בעלי פרופיל גנטי גידולי ספציפי ותואם.

אונקו-גנומיקה (Oncogenomics) היא מושג המתייחס לשימוש בחקר גנטי בשילוב עם רפואה מותאמת אישית לצורכי מחקר וטיפול אונקולוגיים. כיום נעשה שימוש נרחב בשיטות הריצוף הגנטיות (אשר תוארו לעיל) לצורך זיהוי ואפיון של גנים בעלי אסוציאציה לסרטנים שונים. הממצאים מבדיקות אלו משפרים באופן ניכר את הבנת הפתולוגיה העומדת בבסיס המחלה, מסייעים בפיתוח תרופות, ואף עשויים להביא לפיתוחן של בדיקות סקר לאיתור מוקדם של סרטן על ידי בדיקת דם.

- **איתור מוקדם של סרטן** – כיום נעשים ניסיונות לפתח בדיקות לסמנים ביולוגיים של סרטן באינדיקטורים א-סימפטומטיים (קרי, אנשים בריאים לכאורה, ללא מחלת סרטן מאובחנת, שניתן למצוא בדמם מולקולות המעידות כי למעשה מקננת בהם מחלת סרטן בשלבים מוקדמים מאוד או שכבר קיים נגע פרה-ממאיר שעתיד להתפתח לסרטן). מציאת סמנים ביולוגיים שכאלה תאפשר אבחון מוקדם יותר של מחלת הסרטן ותפחית את אגרסיביות הטיפול, את רעילותו ואת עלותו (עקב התערבות טיפולית בשלב מחלה מוקדם וקל יותר). באופן פוטנציאלי, איתור של מחלת הסרטן בשלביה המוקדמים יכול להביא לעלייה במספר החולים בהם מושג ריפוי מלא. כך לדוגמה, אחת הבדיקות שנבחנות בשנים האחרונות היא בדיקת CancerSEEK, שבה נבדק דמו של המטופל לנוכחותן של וריאציות ב-DNA שהן בעלות אסוציאציה לסרטן. במסגרת בדיקה זו נעשה שימוש בפאנל שכולל 61 "Driver Mutation" (קבוצת מוטציות אשר קיומה של מוטציה בודדת מסוגן בגנום של תא מספקת ליצירת תא סרטני) ו-41 סמנים ביולוגיים חלבוניים הקשורים בסרטן. תוצאות ראשוניות מלמדות כי הבדיקה מסייעת באבחון של מחלת הסרטן ואף באבחון סוג המחלה (אולם אלו תוצאות ראשוניות בלבד ויש להמתין לתוצאות מחקרים עתידיים מעמיקים יותר).

- **טיפול בסרטן –** אחד התחומים המתפתחים ביותר ברפואה מותאמת אישית הוא הטיפול התרופתי בסרטן. בדומה לשונות הקיימת בתגובת חולים שונים לטיפול תרופתי זהה כנגזרת של השונות הגנטית הבינאישית (כפי שתואר קודם), כך תרופה נוגדת סרטן, כתלות בשונות הגנטית שבין גידולים, יכולה להביא להקטנה או להיעלמות של גידול בחולה אחד, בעוד שתהיה כמעט נטולת השפעה על סוג גידול דומה לכאורה בחולה אחר. טרה-נוסטיקה (Theranostics) היא מושג מהעולם הפרמקוגנטי המתייחס לשימוש בבדיקות אבחנתיות לצורך הכוונת הטיפול הספציפי הנחוץ והחיוני. זאת במטרה להשיג תוצאים רפואיים אופטימליים בתוך מציאות של שונות אונקולוגית בינאישית.

להלן כמה דוגמאות:

- **הרצפטין** (Trastuzumab) – HER2 (Human Epidermal Growth Factor IX Herceptin, Herclon) Receptor 2) הוא חלבון ממברנלי המקודד על ידי הגן ERBB2. באופן נורמלי הוא קשור בהיזון חיובי של תהליכי גדילה ושגשוג תאיים. בכ-30% מגידולי סרטן השד קיימת מוטציה בגן זה, המתבטאת באמפליפיקציה או ביטוי יתר של הגן. גידול שמבטא מוטציה זו הוא גידול אגרסיבי יותר, וסיכויי החזרה שלו גדולים יותר. HER2 הוא אפוא חלבון מטרה לתרופות לצורך טיפול במחלה ומניעת הישנותה. הרצפטין היא תרופה (נוגדן מונוקלונלי) הפוגעת בתפקוד הרצפטור HER2/neu. בגידולים הנושאים את המוטציה ב-HER2 (כלומר שקיימת בהם פעילות יתר של חלבון זה), הרצפטין יעילה מאוד בהקטנת הגידול ובהפחתת סיכויי חזרתו. לפיכך, כיום, מכל חולת סרטן שד ניטלת דגימה מהגידול ונשלחת לבדיקה במכון לפתולוגיה. הטיפול בהרצפטין ניתן רק לקבוצת החולות שלגביהן מתקבלת תשובה כי הגידול חיובי למוטציה ומבטא ביתר את הרצפטור HER2/neu.
- **גליבק** (Imatinib או Gleevec) היא תרופה מסוג מעכב טירוזין קינאז שפותחה לצורך טיפול ב-Chronic Myeloid Leukemia – CML. עקב טרנסלוקציה רציפרוקלית שבין כרומוזום 9 ל-22 מתקבל "כרומוזום פילדלפיה" (הכרומוזום האופייני ל-CML) שבו מאוחדים הגנים BCR-ABL. כתוצאה מכך נוצר חלבון מאוחד ABL (מסוג טירוזין קינאז) היפר-אקטיבי. חלבון האיחוי מתבטא ביתר בתאי הגידול ברוב המוחלט (95%) של החולים, וההנחה היא שהוא גורם מרכזי בהיווצרותו של סרטן זה. גליבק פותחה באופן ספציפי כדי לעכב ביעילות את פעילות חלבון ABL המוטנטי ובכך לפגוע בהתפתחותם של תאי הגידול. בחלק לא מבוטל מהחולים תרופה זו מצליחה לגרום לעצירת גדילת הגידול ואף להיעלמותו (לפחות באופן זמני).
- **קיטרודה** (Pembrolizumab או Keytruda) – תרופה חדשה מקבוצת התרופות האימונותרפיות. האימונותרפיה היא שיטת טיפול המגבירה את נטייתה הטבעית של מערכת החיסון להילחם בסרטן ומהווה פריצת דרך בתחום האונקולוגיה. תאי גידול בסרטנים שונים (מלנומה, סרטן ריאות, שד, קיבה ועוד) מבטאים את החלבון PD-L1 על פני הממברנה החיצונית שלהם. על פני תאי מערכת החיסון (תאי T ציטוטוקסיים) קיים חלבון ממברנלי בשם PD-1. כאשר התא החיסוני נצמד לתא הסרטן ומזהה אותו כגורם זר, הוא פועל במהירות לחיסולו של התא הסרטני ולגיוס תאי חיסון נוספים לסייע במלאכה זו. אולם, בתאים גידוליים המבטאים את חלבון PD-L1 תגובה זו מדוכאת. בעת המפגש בין התא החיסוני לתא הגידולי, נקשר החלבון PD-1 לחלבון ה-PD-L1 הגידולי. הקישור בין השניים משחרר אותות מדכאים לתוך התא החיסוני המביאים לשיתוקו. בצורה זו מצליחים תאי הגידול להדוף את המתקפה החיסונית. הקיטרודה היא נוגדן המעכב את חלבון ה-PD-1 על תא החיסון וגורם לסילוקו מתאי החיסון. בכך נמנע למעשה מחלבון PD-L1 הגידולי לשתק את תאי החיסון והם חופשיים לתקוף ולהשמיד את הגידול כנדרש. כיום, כחלק מהטיפול בחולי סרטן ריאות ומלנומה גרורותיים, נלקחת דגימה מהגידול ונשלחת למכון לפתולוגיה, שם נבדקת נוכחות חלבון ה-PD-L1. כל החולים בהם תאי הגידול מבטאים את החלבון הנ"ל זכאים לטיפול בקיטרודה.

דוגמאות אלו הן רק חלק קטן ממכלול רחב של מוטציות הנבדקות באופן פרטני בגידול לצורך התאמת טיפול ספציפי ומיטבי לכל חולה וחולה. בזכות הטכנולוגיה העומדת לרשותנו כיום, מתאפשרת לראשונה בתולדות הרפואה המודרנית בניית תוכנית טיפול אונקולוגית ייחודית לחולה, על פי המאפיינים הייחודיים לגידולו ולא על סמך סטטיסטיקה כללית ותוצאות מחקרי רחב. חקר אונקוגנומי רחב היקף המתבצע בשנים האחרונות ברחבי העולם חושף עוד ועוד וריאציות גנטיות סרטניות בתקווה שיהוו בעתיד מטרות טיפוליות לתרופות חדשות.

תומכים, מתנגדים והאתגרים לעתיד

תומכים

המצדדים ברפואה מותאמת אישית מדגישים את הפוטנציאל הטמון בתחום זה להניב תועלת בריאותית וכלכלית רבה למטופלים, לרופאים ולחברה ככלל, לרבות:

- שיפור בקבלת ההחלטות הרפואיות, בבחירת התרופה והמינון המדויקים, בפיתוח אסטרטגיות מניעתיות ועוד. הדבר בולט במיוחד בכל הקשור לרפואה מותאמת אישית ואונקולוגיה, שם ההתפתחויות פורצות הדרך בשני העשורים האחרונים הן בגדר מהפכה רפואית של ממש.
- מתן טיפול ייחודי המותאם לפרופיל הגנטי של המטופל במקום טיפולי גנרי לאוכלוסייה הכללית. זאת מתוך שאיפה שבאופן זה הטיפול יאריך את חיי החולים וישפר את איכותם חייהם.
- אופטימיזציה של אסטרטגיות מניעת מחלות, כולל מודיפיקציה באורחות חיים ושינוי התנהגותי, וכן אפשרות לטיפול מניעתי תרופתי בשלב מוקדם יותר בחיי המטופל.
- הפחתת חשיפת חולים לטיפול בתרופות לא מתאימות או בעלות יעילות נמוכה.
- הפחתת חשיפת חולים לטיפול בתרופות בעלות פוטנציאל גבוה לרעילות ולתופעות לוואי, דבר שיוביל להפחתת שיעור הסיבוכים הרפואיים הקשורים בטיפול.
- פוטנציאל להפחתת ניכרת בהוצאות בריאות (פרטנית ומערכתית) כתוצאה ממיקוד הטיפול.
- שיפור בשביעות רצונו של המטופל מתהליך הטיפול, שיפור בסבילותו כלפי הטיפול וכפועל יוצא – שיפור בהיענותו הכללית לטיפול.

מתנגדים

- עם השנים, לצד התפתחותה המואצת של הרפואה המותאמת אישית, יש המעלים הסתייגויות וספקות שונים ביחס לתחום זה. להלן עקרי הטענות:
- עלויות גבוהות מאוד בכל הקשור למחקר גנטי, לפיתוח בדיקות ולביצוען בפועל. כל זאת אל מול רווח טיפולי מוגבל יחסית (לפחות בשלב זה, במיוחד בהקשר של ניבוי גורמי סיכון לתחלואה עתידית).

- ככל הנראה קיימות מיליוני וריאציות גנטיות, וזיהוי עלול לקחת שנים רבות. נוסף על כך, אופן תגובתו של מטופל (או של גידולו) לתרופה מסוימת יכול להיקבע לא על ידי גן אחד, אלא על ידי אינטראקציה בין מספר רב של גנים. התמצאות ב"מפת גנים" מסובכת זו וסריקה יעילה שלה, אם אפשריות, הן עניין הצורך משאבים רבים (זמן והשקעה כספית).
 - למרות מחקר רפואי ענף בתחום, עד כה זוהה מספר מועט יחסית של מוטציות וסמנים ביולוגיים אמינים, בעלי יישומיות טיפולית. כמו כן, לרוב הבדיקות הקיימות יש ערך נבואי נמוך, שכן מספר לא מבוטל של מצבים רפואיים להם אותרו וריאציות גנטיות הם למעשה חסרי אלטרנטיבה טיפולית ראויה. כך לדוגמה, לא ברור מהי התועלת שיפיק אדם מסקירה גנטית שמעלה שהוא נושא וריאציות גנטיות הקושרות אותו בסיכון מוגבר לפתח מחלת אלצהיימר, מאחר שנוכח להיום אין התערבות מניעתית מוכרת שביכולתה להפחית סיכון זה (וכן אין טיפול למחלה מרגע שהתפרצה).
 - אומנם קיימות דוגמאות נבחרות בהן נמצאו סמנים ביולוגיים או בדיקות גנטיות עבור מצבים רפואיים ספציפיים, שביכולתם לסייע בקבלת החלטות רפואיות, אולם קיים ספק משמעותי באשר ליכולת להטמיע באופן נרחב את השימוש ברפואה מותאמת אישית בחיי היום-יום. נכון להיום, עלויות הפיתוח והשימוש בטכנולוגיות ריצוף גנטי, פרמקוגנטיקה ואנוקגנומיקה, הופכות את האפשרות לשימוש בהן באופן נרחב בפרקטיקה הרוטينية, ללא ריאליסטיות.
 - אין הכרח שסופו של תהליך ארוך של בניית פרופיל גנטי אישי והפניית זרקור לכל אותן וריאציות גנטיות הקשורות לסיכון מוגבר למחלות בנות מניעה יוביל לשינוי כלשהו באורחות החיים מצד המטופל. כלומר, אין הכרח שמטופל שמדווח על כך שנמצא כי הוא משתייך לקבוצת סיכון לפתח סוכרת או השמנה חולנית ישנה את הדיאטה שלו ויפחית צריכת סוכרים או יחל לבצע פעילות גופנית סדירה. קרי, מידת הרווח (הרפואי והכלכלי) ארוך הטווח מוטלת בספק.
- נוסף על כך, המתנגדים גורסים כי תחום זה מעלה סוגיות אתיות מורכבות רבות. אלו יידונו בסעיף הבא.

קשיים ואתגרים עתידיים

- אחסון מידע – כמות המידע הגנטי המופק בשיטות הריצוף השונות ובמיוחד ב- Next Generation Sequencing הוא אדיר. עוד קודם לאנליזה הרפואית-גנטית, יש צורך בעיבוד ממחשב אינטנסיבי של מידע זה. כיום מאוחסן ומעובד המידע במעבדות הקליניות המבצעות את הבדיקות. כבר בעתיד הקרוב המענה הנוכחי לא יספיק מפאת היקף המידע הנצבר. לפיכך, נדרש פיתוח של כלים מחשביים שיזרזו את תהליך עיבוד המידע, וכן נדרש מקום אחסון אמין וזמין לכלל המידע. משמעות הדבר היא שיידרש שיתוף פעולה עם גורמים חיצוניים (חברות מחשוב עם שרותי תוכנה) שיספקו שירותים וטכנולוגיות יעילות לניהול מידע רפואי בעל היקף רחב.
- עלויות – יש להביא להפחתת עלויות משמעותית בכל הקשור למחקר ולעלות הבדיקות על מנת לאפשר את המשך המחקר המתחקה אחר וריאציות גנטיות חדשות, האינטראקציות ביניהן, הקשר שלהן למחלות והשפעתן על אופן הטיפול וסוגו. כמו כן, אם בדיקות גנטיות לא יוזלו ולא יכוסו ברובן על ידי קופות החולים, עלול להיווצר מצב בו רק העשירים יוכלו להרוויח מיתרונות הרפואה המותאמת אישית.
- רגולציה – נכון להיום קיים שוק מסחרי חסר רגולציה, המציע ערב רב של בדיקות גנטיות לציבור באופן פרטי. זאת אף שרבות מהבדיקות עדיין כלל לא עברו את סף ההוכחה המדעית המצדיק את השימוש בהן בצורה שוטפת כחלק מבירור רפואי. החל משנת 2013, ה-FDA (Food And Drug Association) בארה"ב מצוי בתהליכים של בניית אמות מידה אחידות לבדיקות השונות (ריצוף גנטי וסמנים ביולוגיים) במטרה להסדיר תחום זה.
- מחסור בידע בקרב הרופאים המטפלים – נכון להיום חלק ניכר מהרופאים המטפלים נעדר ידע גנטי מעמיק המספיק כדי ליעץ למטופלים באשר לצורך בביצוע בדיקות או כדי לפענח את תוצאותיהן. כפועל

יוצא, תחום הייעוץ הגנטי הולך ומתפתח. כמו כן, נעשה ניסיון רב להגדיל משמעותית את לימוד הגנטיקה במסגרת לימודי הרפואה, כך שדור ההמשך יהיה מכוון יותר מקצועית לתחום זה.

• בשנים האחרונות מתעוררות סוגיות אתיות רבות שכלל החברה ובפרט מקבלי ההחלטות יידרשו אליהן. להלן אחדות מהן:

◇ ביטוח בריאות – בין שאר ההשלכות הנגזרות מהן, הבדיקות הגנטיות חושפות ומגדירות נתח נכבד מהאוכלוסייה הבריאה ככזה הנושא גורמי סיכון למחלה עתידית כלשהי. לפיכך, הדבר עלול להביא לירידה בנכונות חברות הביטוח לבטח אוכלוסייה זו (סביר להניח שחברות הביטוח יעלו משמעותית את פרמיית הביטוח או אף יסרבו לבטח אדם בריא וצעיר הנושא סיכון גבוהה לפתח מחלה נירודגנרטיבית כלשהי). כמו כן, הדבר יכול להערים קשיים בכל הקשור לקבלת החזרים כספיים מחברת הביטוח במקרה של מחלה או נכות. על כן, יש צורך בהסדרה חקיקתית ובהגדרה מחודשת של קונספט "גורמי הסיכון" על ידי חברות הביטוח.

◇ חיסיון רפואי וזכויות קניין רוחני – אחד החששות שעולים קשור בשאלה כיצד ניתן יהיה לשמור על פרטיותם של חולים ולמנוע שימוש ברעה במידע הגנטי שלהם על ידי גורמים שונים כמו חברות ביטוח, קופות החולים, מעסיקים, המדינה וכדומה. כמו כן, עולה גם השאלה מי ירכז את הטיפול, יפקח ויהיה אחראי על אותם החולים בתוך מערכת הבריאות (רופאי הקהילה או רופאי בתי החולים)? רופא משפחה או רופא מומחה בהתאם לסוג הווריאציה הגנטית? נוסף על כך, קיימות מחלוקות בנוגע לזכויות קניין ורישום פטנטים על ידי החברות הממציאות טכנולוגיות חדשות או מגלות מוטציות כלשהן, סמנים ביולוגיים וכדומה. כלומר, בהינתן מוטציה חדשה – האם חברת התרופות יכולה להגדיר אותה כקניין אישי ולדרוש רישום פטנט עליה? פסיקה בבית המשפט העליון בארה"ב ב-2013 קבעה כי לא ניתן לדרוש רישום פטנט על מידע הקשור לגנים "טבעיים" הקיימים באינדיבידואל נבדק, בעוד שכן ניתן לרשום פטנט על "DNA סינטטי" (חומר תורשתי שעבר עיבוד או נוצר באופן מלאכותי במעבדה).

◇ השלכות מתן האינפורמציה – קרוב לוודאי שבדיקת הגנום באופן גורף באוכלוסייה תאתר שלל וריאציות גנטיות שמעידות על "סיכון מוגבר" בכל הנבדקים. האם יש בכך טעם? האם יש מקום לדווח על סיכון מוגבר לתחלואה במחלות חסרות ריפוי או טיפול? האם יש טעם לייצר סיטואציה שבה אנשים בריאים יהיו שקועים במניעת מחלות בהתבסס על הפרופיל הרפואי שלהם או אפילו יעברו בעקבות כך בדיקות רפואיות נוספות מיותרות? האם אין סכנה בהתפתחות תפיסה מוטעית של דטרמיניזם גנטי שעלול להוביל למדיקליזציה חברתית?

◇ פיתוח תרופות יתומות (Orphan Drugs) – כגוף עסקי, חברות תרופות משקיעות את מרב המשאבים שלהן בפיתוח תרופות חדשות שייצרכו על ידי נתח המטופלים הגדול ביותר באוכלוסייה. מכאן שפיתוח תרופות לאוכלוסיות מוחלשות (מפאת כוח קנייה נמוך או מספר נמוך של פרטים הסובלים מהמחלה), הנקראות גם אוכלוסיות יתומות (Orphan Populations), אינו משתלם כלכלית והיקפו קטן. לפיכך, קיים חשש שעם התפתחות הפרמקוגנטיקה ובניית פרופיל גנטי למספר רב של פרטים באוכלוסייה, תתאפשר בניית תמונת על של פרופיל גנטי אוכלוסייתי, שבזכותו תוכלנה חברות התרופות למקד עוד יותר את הפניית המשאבים ליצירת תרופות שימקסמו את רווחיהן. תהליך שכזה בוודאי שיחמיר את מצבן של האוכלוסיות היתומות ועלול אף להרחיב את היקף התופעה.

◇ שונות אתנית – בשנים האחרונות מאושרות לשימוש לא מעט תרופות אשר פותחו מלכתחילה באופן פרטני כדי לתת מענה למחלות אשר שכיחותן גבוהה באופן ייחודי באוכלוסייה אתנית מסוימת. לאור זאת עולה חשש כי לצד הרצון הטוב, "הוכחה גנטית" לשונות האתנית עשויה להגביר את הגזענות והאפליה שהיא מנת חלקן של קבוצות מיעוטים. יתרה מזאת, חלק מ"התרופות האתניות" כלל לא נבדקות על אוכלוסיות אחרות למעט האוכלוסייה שידוע כי קיים בה ביטוי מוגבר של מחלה מסוימת. כך, בעקיפין, רפואה מותאמת אישית מאפשרת לחברות התרופות שימוש בגזע כאמצעי שיווקי לצורך הגדלת המכירות של תרופה מסוימת באוכלוסיית יעד.

פעילויות

1. הסבר את המושגים הבאים המופיעים בפרק זה:

- פרויקט ריצוף הגנום האנושי
- פולימורפיזם בנוקלאוטיד בודד
- מחלות מורכבות
- פרמקוגנטיקה
- אונקו-גנומיקה
- בדיקת CancerSEEK

2. רשמו כיצד "רפואה מותאמת אישית" מתבטאת במחלה אותה בחרתם לביצוע עבודת הגמר במערכות רפואיות.

3. ערכו משפט בכיתה – בעד ונגד רפואה מותאמת אישית.

- UpToDate – Personalized medicine.
- Coote J. H. & Joyner, M. J. (2015). Is precision medicine the route to a healthy world? *The Lancet*, 385(9978), 1617.
- Crystal A. S., Shaw, A. T., Sequist, I. V., Fribo, L., Niederst, M. J. ... Engelman. JA. (2014) Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science*, 346(6216), 1480-1486.
- Egnew T., (2009). Suffering, meaning, and healing: Challenges of contemporary medicine. *Annals of Family Medicine*, 7(2), 170-175.
- Mancinelli, L., Cronin, M., & Sadée, W. (2000). Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci.*, 2(1): 29-41.
- Mathur, S., & Sutton J. (2017). Personalized medicine could transform healthcare (Review). *Biomedical Reports*, 7(1), 3-5.
- Personalized medicine. (n.d.). In Wikipedia. Retrieved June, 10, 2019 from https://en.wikipedia.org/wiki/Personalized_medicine
- Pharmacogenetics. (n.d.). In Wikipedia. Retrieved June, 10, 2019 from <https://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacogenetics>
- Rettie, A. E., & Tali, G. (2006). The pharmacogenomics of warfarin: Closing in on personalized medicine. *Mol Interv.*, 6(4), 223-227.
- Vogenberg, F. R., Isaacson Barash, C., & Pursel, M. (2010). Personalized medicine, part 1: Evolution and development into theranostics. *P&T*, 35(10), 560-576.
- What is precision medicine? (n.d.). Genetics Home Reference. Retrieved 10, June, 2019, from <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>