

פרופסור מולקולה

כבר עשרים שנה שפרופ' יובל ירון מסייע
למשפחות עם בעיות גנטיות ומחלות תורשתיות
להביא ילדים בריאים, באמצעות טכנולוגיה
חדשנית שממפה את הקוד הגנטי שלהם. אלא
שבעתיד הלא רחוק הוא ועמיתיו עשויים לעמוד
בפני סוגיה מוסרית לא פשוטה: הורים בעלי
אמצעים שירצו להשתמש בריצוף הגנטי כדי
להנדס את הילד המושלם

אריאל שנבל | צילום: אריק סולטן



א

תם כודיון, מזל טוב קבעתם תוד בקליניקה הסמוכה למקום מטריכם. הרופא פורש בפניכם רף עם עשרות טבלאות, ואתם מתחילים לסמן: קירחת, עצבנות, נטייה להשמנה. את כל התמונות הגנטיות הללו תבקשו להסיר מילדכם העתידי. אין בעיה, יגיד לכם הרופא, ועכשיו תבדו צבע עיניים וצבע שיער. יופי, הבל מוכן, נראה בעוד תשעה חודשים עם התינוק המושלם שלכם.

זה נשמע אולי כמו מדע בדיוני, אבל התפתחות הטכנולוגיה ומדע הגנטיקה הופכים את התיאור הזה למציאות ולא רחוקה של כולנו. פרופ' יובל ירון הוא אחד המומחים בארץ לגנטיקה, ומאז 1999 מנהל את החידה לאבחון גנטי טרום-לידה במכון הגנטי בבית החולים איכילוב. כשנבנס לתפקידו בתחילת המילניום הנוכחי, בדיקת כל הגנים של אדם אחד עלתה 100 מיליון דולר. כיום, עשרים שנים לאחר מכן, המחיר הוא אלף דולר בלבד. "זה כמו שאמכור לך מצדס חדשה כ-25 אגודות", מנחיש פרופ' ירון, "והמצדס הוא תהיה יותר טובה מזו שמכרתי לך בחצי מיליון שקל לפני עשרים שנה. למבשרים הישנים לקח המון זמן עד למיפוי מלא, וכיום אנחנו מקבלים תוצאות בתוך מספר ימים. וכמוכן היכולות והדיוולוציה של המבשרים החדשים טובות הרבה יותר מפעם".

בלומר, במחיר מארבעת אלפים שקלים יש לי את המפה הגנטית השלמה של אדם מסוים.

"נכון, אבל זה לא מסתכם בכך. זו רק העלות של הדעת והגימה על המכשיר. כיוון שתקבל עשרות אלפי שינויים גנטיים תצטרך לפענח אותם, וזה כבר גזול הרבה זמן ומשאבים".

אם חורידה במחירים והעלויה ביכולות הניתוח הגנטי יימשכו - ואין סיבה להאמין שהן ייפסקו - בתוך כמה שנים תודעה לכל אדם ננטית שלמה במאה דולר, שבמחירתה יהיה אפשר להגוס את האדם המושלם, ובזול יחסית.

"אתה מדבר על רברים שאינם חשובים מבחינה בריאותית אבל ניתנים לגילוי, למשל התקרדות. יבואו הורים ויגידו 'אם לרפואה יש את היכולת לבודד את הגן הזה, אני לא רוצה שבני יהיה קירח'. מבחינה טכנית זה יהיה אפשרי, אבל כאן נכנסות שאלות מוסריות וכלכליות. ראשית, מי יממן את זה? עם כל ההתקרמות וידיות המחיר, זה עדיין לא יהיה בריחשנה לכולם. כמוכן שהמדינה לא תממן. אנחנו כרפואה ציבורית לא נתעסק עם זה. ומה יקרה אם יגיע בני זוג עשירים ויגידו 'אני מוכן להשקיע מבספי הפרטי בשביל זה?' כאן כבר נכנסת השאלה המוסרית, שבעולם הרפואה רנים בה רבות. אחרי הרבה שנים בתחום אני יכול לומר לך שרוב מחלטי של האנשים שמגיעים לאבחון גנטי באים בגלל מחלות קשות כמו סרטן שעובר במשפחה וכדומה, לא בשביל לשנות צבע עיניים".

ואם יגיעו אליך אנשים עם דרישה כזו?

"במערכת הציבורית שבה אני עובד זה פשוט לא יקרה. במערכת הפרטית זה לא יהיה וול כמו שאולי אפשר לדמיין. למצוא את הגן יהיה זול, זה נכון. תמורת מאה דולר, כל אחד יוכל לקבל את המפה הגנטית שלו. אבל לכל אחד מאיתנו יש מאות מוטציות - רובן לא עושות כלום, רק מיעוטן כן. אתה תמצא הרבה מוטציות, וא תנסה למצוא את העובד עם הכי פחות פגמים - לא משימה פשוטה בכלל. אני יודע שלא נכנסתי לעולם הרפואה בשביל הילד המושלם, אלא כדי לעזור למשפחות שסובלות.

"המחשבה שמישהו עלול לנצל את המחקר הגנטי לרעה מבחינה מוסרית קיימת כבר לא





בגנטיקה, כל חמש שנים נפתח עידן חדש. בדיקת אולטרסאונד

מעט שנים, אבל בפועל זה לא קורה. הייתה מעבדה בקליפורניה שפרסמה שיש באפשרותה לבחור לעובר צבע עיניים. מהר מאוד התברר שלווג אפרראמריקאי עם עיניים שחורות ושיער שחור לא יהיה ילד עם עיניים כחולות ושיער בלונדיני. אז נכון שיש כיום מעבדות שמאפשרות להורים לבחור את מין העובר. האם זה לגיטימי? התשובה שלי היא שמחויץ למערכת הציבורית, זכותו של כל אחד לעשות מה שהוא רוצה עם הכסף שלו. האתגרים שלנו במערכת הציבורית כל כך הרבה יותר גדולים, ומתמקדים במניעת לידת ילדים חולים."

למצוא את הדפים החסרים

ואכן, זה בדיוק מה שמנסים לעשות במכון הגנטי שבראשו עומד פרופ' ירון: מניעת סבל ממשפחות שסובלות מבעיות גנטיות, וזאת באמצעות איתור פגמים גנטיים לפני הלידה. ההיסטוריה של הרפואה בהקשר הזה לא ארוכה במיוחד, כשישים שנה בסך הכול.

"בגנטיקה, כל חמש שנים נפתח עידן חדש", מסביר פרופ' ירון, "לכן התקדמנו המון בחצי המאה האחרונה. בהתחלה גילו שמספר הכרומוזומים בתא העובר צריך להיות ארבעים ושישה בדיוק – עשרים ושלושה מהאם ועשרים ושלושה מהאב. לאחר מכן גילו שישנן הפרעות גנטיות הנובעות מעודף או חוסר של כרומוזום שלם. הכרומוזום הוא דבר פיזי לחלוטין שניתן לראותו במיקרוסקופ, ממש לספור את הכרומוזומים ולראות האם המספר תקין. הכרומוזומים מכילים את המטען הגנטי של האב והאם בצורה של כרכים, ממש כמו ספרים על מדף בספרייה. המפגש בין הזרע והביצית יוצר את התא הראשון של העובר, כאמור בעל ארבעים ושישה כרומוזומים במקרה תקין, שבהם יש מתכונים ליצירת אדם בריא. מרובר בכעשרים אלף גנים, שמגייעים בצורת מתכון הכנה בן שלושה מיליארד אותיות. אלו אותיות כימיות – A C T – G – שמכתיבות את קוד ה-DNA שממנו נוצרים חומרים שונים לבניית הגוף. כל שלוש אותיות יוצרות תרגום של הגוף לחלבון מסוים, אנזימים וכו'. זה המטען הגנטי שלנו."

אז במקרה התקין, מספר הכרומוזומים הוא ארבעים ושישה ורצף שלם של אותיות ה-DNA. "בגדול כן. עכשיו נגיע לתקלות. הסוג הראשון של תקלות גסות הוא עודף או חסר של כרומוזום שלם, כלומר כרומוזום שלם. זו הרזולוציה הכי נמוכה, ואת זה מגלה בדיקת הקריוטיפ שיש לנו כבר שישים שנה. כדי לגלות את זה במהלך הריון עושים בדיקה פולשנית – מוציאים באמצעות מחט נוזל מסביב לעובר הכולל תאים שלו, מסתכלים במיקרוסקופ וסופרים כמה כרומוזומים יש. תסמונת דאון למשל זה כרומוזום אחד עודף. עד לפני שתיים עשרה שנה בערך, זה מה שידענו לעשות."

ואז הגיע הצ'יפ הגנטי

"נכון. הצ'יפ הגנטי עושה שימוש בכ-700 אלף גללים באזורים שונים של הכרומוזום. הרזולוציה שלו הרבה יותר גבוהה מבדיקת הקריוטיפ, והוא יודע לגלות עודף או חסר בתוך הכרומוזום. אם נמשיך את ההשוואה לספרים, הרי שהצ'יפ הגנטי יודע לבדוק אם חסרים דפים מסוימים בספר ספציפי. בעבר חשבו שחוסר בחלק מהכרומוזום זה דבר נדיר, היום אנחנו יודעים שחלק גדול מהתופעות שילדים נולדים איתן קשור לחוסר או עודף בתוך כרומוזום. אנחנו יודעים לגלות עשרה אחוז ממקרי האוטיות באמצעות צ'יפ גנטי. האידיאל הוא כמובן מאה אחוז, אבל לעומת כלום שהיה לנו בעבר, עשרה אחוז זה הרבה."

את עצמך איך זה יכול להיות, ומגיע למסקנה שטעויות ברצף ה-DNA הן כנראה לא רק בעודף או בחסר, אלא בטעויות לכאורה הרבה יותר קטנות כמו אות שמתחלפת באחרת. דבר כזה הצ'יפ לא רואה, ולכן התשובה של צ'יפ גנטי לא יכולה לתת מאה אחוז, אלא מאה אחוז לדברים שאותם הוא יודע לבדוק בלבד – עודף או חסר."

ומה מגלה המחקר?

"בשנתיים האחרונות נכנס דור חדש של מכשירים, שפותח עידן חדש בגנטיקה. למכשיר שיש לנו, שיש כמותו רק עוד שניים בארץ, קוראים 'NovaSeq 6000'. הוא מסוגל לבדוק את הרצף האדיר של שלושה מיליארד אותיות המרכיבים את ה-DNA שלנו, ולזהות שם מוטציות – כלומר החלפות של אות אחת באחרת וכדומה. כאמור, כולנו נושאים המון מוטציות שרובן לא עושות כלום, אבל אם אנחנו יודעים באיזה גן לחפש – כתוצאה מהיסטוריה משפחתית למשל – המכשיר הזה מאפשר לנו להתמקד ולמצוא פגמים בגן המדובר. אחד היתרונות הגדולים שלו הוא האפשרות לבדוק ברזומנית בין חמישים למאה נבדקים, כלומר בבת אחת אפשר לעשות בדיקות רבות. כאמור, הוא לא בודק שינויים כמותיים כמו הקריוטיפ והצ'יפ הגנטי אלא איכותיים, כמו אות שהתחלפה באות, ולכן הוא לא מגיע במקום הצ'יפ הגנטי אלא מעליו. בעתיד אנו מאמינים שהוא יוכל להחליף גם את הצ'יפ הגנטי, ושנמצא הכול בבדיקה אחת. המכשיר הזה קיים כבר כמה שנים, ורק בשנה שנתיים האחרונות הוא נכנס לשימוש בתחום של טרום-לידה. בתחום הילדים יש בו שימוש כבר מ-2013, וכל הזמן מוצאים ליכולות הגבוהות שלו יותר ויותר שימושים."

במה יעזור אבהון גנטי לילד שכבר חי?

"בחלק מהמקרים אפשר לתת טיפול מיוחד שיסייע לילד בחייו. למשל, בכל הקשור



"לא נכנסתי לעולם הרפואה בשביל הילד המושלם, אלא כדי לעזור למשפחות שסובלות. המחשבה שמישהו עלול לנצל זאת לרעה מבחינה מוסרית קיימת כבר לא מעט שנים, אבל בפועל זה לא קורה"

עד כמה הבדיקה של הצ'יפ הגנטי נחשבת אמינה? "ברזולוציה נמוכה של הקריוטיפ, הדברים בדרך כלל הדימשימטיים. בצ'יפ הגנטי מה שאתה רואה הוא ודאי, אבל הפרשנות לפעמים בעייתית. כלומר, רואים למשל חסר באזור שהגנים הנמצאים בו לא הדימשימטיים, או שמתגלות סתירות בין הדיווחים, אינפורמציה שעדיין לא ידועה לנו – בסביבות שלושה-ארבעה אחוזים מבדיקות הצ'יפ הגנטי אינן הדימשימטיות."

ובשאר, הרוב המוחלט, יש ודאות של מאה אחוז? "כשיש לך 700 אלף גללים, קשה מאוד לדבר על מאה אחוז. אבל אפשר לומר שב-96 אחוז מהבדיקות של הצ'יפ הגנטי תקבל תוצאה תקינה ללא הסתייגות. נכון ללפני שנתיים-שלוש, זה היה המקסימום שהגענו אליו, ומינואר השנה משרד הבריאות קבע שכל בדיקת מי שפיר תהיה באמצעות צ'יפ. נגמר עידן הקריוטיפ."

אין דברים שתגלה בקריוטיפ ולא בצ'יפ גנטי? "יש, אבל הם לא חשובים. למשל, ישנה תופעה בשם 'טרנסלוקציה מאוזנת' שניתן לראות בקריוטיפ ולא בצ'יפ. זה אומר ששני כרומוזומים החליפו ביניהם מקטעים. אבל זה שינוי שלרוב אין לו משמעות, והוא לא מצדיק את השארת הבדיקה הישנה שדורשת כוח אדם יקר והרבה זמן."

לגעת בסוד הבריאה

לכאורה הגענו אל המנוחה והנהלה. בדיקה שמגיעה לעומק הכרומוזומים ובודקת בהם עודף או חסר באמצעות יותר מחצי מיליון גללים ואחוזי דיוק גבוהים מאוד. אבל גם זה לא סיפק את עולם הגנטיקה. "למרות ההתפתחות הטכנולוגית המרשימה", ממשיך פרופ' ירון, "עדיין ראינו עוברים שעברו בדיקת צ'יפ גנטי תקינה לכאורה ושנולדו עם מומים. אתה רואה תינוק עם חוד בלב ושש אצבעות, והצ'יפ לא גילה כלום. אתה שואל



ד"ר קובי בר שיתחבב הורשעוהו ילד וכולל טיפול



אחד בריא כדי לייצר את החומר הנכון. השני הוא עוזף ולא חשב, אם גם לאשתו יש עוזף אדר תקף ואחד לא – ד"ר שאם שניהם מעבדים לעובר את העתק העקוב אין בעיה, אם רק אחד מהם מעבד עוזף פגום, גם אין בעיה. אבל אם שניהם מעבדים את העתק הפגום – לעובר יהיה סייז וקטן. סיכוי של 25 אחוזים, יש גם עוזף תורשה אחרות, אבל זו הסיכויים."

להבין את הגנום האנושי

הפניה, אם כי כבר כאלו עם כל ההתאיינות והמחיר הגבוה עדיין, ברשת היפואי יש מבשרים שמסוגלים לפרק ולדבוק מחדש את כל רצף ה-DNA שלנו. בדרך, אפשר לקשות עם התוצאות הללו לתן דברים, ברגע היפואי מתקדמת בסיוע נגטי למטופלות הסובלות סלידה של עוזבים פגומים, אבל באופר מסתתרים להם שיטושים אחרים, העוזבים הרבה פחות אך מסתריים ביותר – שעצויים לסנות תקצה לקצה את האנשים כפי שאני מכירים אותה.

אני כואל את פיופי יוכל דיון אם ישנו עוד עוזק מעבר לבדיקה שמגיע ה'Novaseq 6000'. ובכן, מהרדד שכני 'במטען הגנטי שלנו, לא כל האתיית העובדת באתה מידה', הוא מכביר, 'כמו שבספר ישנם דפים עם המזנת או כמו שבועותן יש פרסומות, יש ברגע ה-DNA חלקים פחות קרייניים. ישנו איד שאנחנו עדיין לא מבינים את העסקור שלו, ולמטענה מתוך כל הגנום, המתבנים לבניית טף האדם קיימים בשני אחוז בלבד. 60 טיליון איתיות מתוך שלושה מיליארד, הבדיקה שאנחנו עושים לא מאתת בדיקים את כל הגנום אלא רק את החלק החשיב שבו, וכמות השינויים שאנו מרכלים היא בשישים אלף, הדמה הבאה תהיה להסתכל על כל הגנום ולהבין עד הסף את כל המתרחש בו. זו השאיפה האליטימטיבית של עולם הגנטיקה, ומכביל זה נעדרר לחכות לתוכנת עם עוצמה גדולה הדמה יתרי ויכולות ניהוה גבוהות יותר, גם זה יגיע.' ■



"אפשר לתת טיפול מיוחד שיסייע לילד גם בחייו. למשל, בכל הקשור למחלות מטבוליות, אם אתה מצליח למצוא את הפגם הגנטי המדויק, תוכל לתת גם טיפול יותר יעיל ובעיקר, מציאת הפגם המדויק בילד שכבר קיים תסייע להוריו להביא ילדים נוספים שלא יסבלו ממנו"

הדלים שנלחמים?
'רואים, אם מעם הייתה אפשרות לזוהר בבדיקת שלפני הדיון כעשרים מיליון, היום כבר נהנו לזוהר מראש כמה מיליונות במאות גנים שונים, ובמקרה של סיכוי גבוה לעובר חולה לתת לזוג אפשרות של שאיבת ביציות ואבחון גנטי מדיב השרשה.'

ובאחריהם?
'בערך אחד ל-200 עד 250 הגוה. זה נשמע אולי מעט, אבל בהתחשב בעובדה שיש ב-20 אלף לזוהר בשנה, מדובר באלף ימות, חלקם עושים אבחון כשהלך הדיורו – מי ספיד או סיסי שליח – מצעיפית למטענה המשותפת שלהם, הציב הגנטי כוכר לא עובר שם.'

אך בדיקת עובר אבחון גנטי מרובי-השרשה? 'אנחנו נמצב בודקים את השינויים לפני ששנים אותם ברחם, ונמנעים מרחוה של עיברים לא תקנים, לאישה יש בדרך מל ביציה אתת בחודש, אבל מכוח שאנחנו צייבים מבודד היא טקנות טיפול הדסטנלי שמקלה את מספרו. אדר כך נשאב 5-15 ביציות, נצרה אותן עם הדע של הפלל, ונתון לקיביר לתסתה כמד ימים עד שמתא אדר דוא מתחלק לשמונה תאים. עושים דוד קטן במעטמת, שולפים תא אחד – הרי כולם זהים – ובודקים נגנית את אותה ההפדעה שייחית בעובר או בילד החולה של אותו הדין. את הבדיקה היו בתא בודד אנחנו עושים כבר עשרים שנה, מכל עובר היצאת תא אחד, ואז אתה בודק דואה שעובר אדר וארבע חוליים, לא נשתמש בהם, ואת התקנים מחיירים עם צינורית לזחם. מהידיים עובר אחד או שניים, לא תמיד זה ייקלט, ולכן חלק מהשינויים נמפיה לשינוש אפשרי של הזוג בעתיד.'

אנחנו יודעים מה גורם לכך שעובר אדר יהיה בריא ושניים אחרים חוליים? הרי שניהם מנועים מאותם אישה ובנה.

'לכל אדם יש שני כרומוזומים מאותו סוג, ניהו שלטישהו יש עוזק אדר פגום של נן תגורם לטייז וקט, ועוזק אדר תקין, מודע דוא בריא? כי מספיק

למחלות מטבוליות, אם אתה מצליח למצוא את הגנם הגנטי המדויק תוכל לתת טיפול יותר יעיל, ובעיקר, מציאת הגנם המדויק בילד שכבר קיים תסייע להוריו להביא ילדים נוספים שלא יסבלו מאותו הגנם.'

נשמע כמו בדיקה טובה שכל ילד ועובר יקבדו, "הבדיקה הן נחשבת כהתחלה בתחום החשוב לזוהר, ובתחלתה לגבי ילדים, הוא לא נמצאת בכל הבדיקות, הוא יקרה באופן יחסי משיש ילד עם סוכים מורכבים או פגוד שכלי עסיק, יש פרויקט של משהו הבדיקת למטען הבדיקת הגנטי שלוקח כמה ימים. עדיין להבין אדר הוא עוברתו מורחבים את הגימת ה-DNA, הוא עוברתו תהליך מסובך שמשתכל את כמות החומר הגנטי ובודק את רצף האתיות, זה כמו לקחת ספר, להקבד אותו דוד גורם ולהרכיב אותו מחדש, שחוד של כל הגנום, ממש סד הבדיקת, הדמה הכי בסיסת של השינויים הגנטיים, התוצאה שמתקבלת היא שינויים גנטיים רבים שכאשר רובם לא ולחונטיים, תא בעיות תוכנת והתמלדות בחולה המצעיפי אתה יכול לזוהר ממת דוד בחולה של סיבת להפרעת גנטיית. זו בדיקה מסובבת ויקרה, ממש לא בו שכל אדר עדיין לעבדו.

לכן השינויים בגנטיהו הדיב סודדי?

'בדע בו, אנחנו חצים לעשות כמה שיותר, אבל כאשר משרד הבדיקת מנמון רק בסיסת מסוימת, הבדיקים החיים. עדיין לזכר שכל בדיקה כזו היא משולשת – מלמד בדיקים את העובר ואז שני הדיון כרי לראות איה שינוי גנטי עבר מאוה הורה, מתי נשתמש במכשיר החופשי בבדיקים של ילדים או מבוגרים שיש להם תסמנות שאתה חושד בה כנגנית ולא התגלתה בעינת הישנות, לפעמים בודקים רק גן אחד ולפעמים אכן ממצא את הסיבה, אבל דונה פעמים אתה פשוט עוזר במני שוקת שבוהה. למלדים אלה בילד המכשיר הדישי.'

מכדמי של יום, אודרי כל השכליים ההתקדמות המטבוליות, רואים ירידה בכמות התנוקות