



MEDGEN

Technion



Tel Aviv University



שירותי גנטיקה רפואית בישראל



מסמך זה מתאר את השירות הרפואי הקיים כיום בתחום הגנטיקה הרפואית בישראל.

מה החשיבות של מצבים גנטיים/תורשתיים לבריאות הציבור?

מחלות גנטיות תורמות פלח נכבד משיעור הבעיות הבריאותיות באוכלוסיה. לערך 20% מתמותת ילודים נגרם ממצבים גנטיים (Hoyert et al. 2001). מבין הילדים המאושפזים במחלקות לטיפול נמרץ, ל-70% ישנן מחלות גנטיות ברקע (FitzPatrick et al. 1991). שיעור האשפוז בבתי חולים של פרטים (ילדים ובוגרים) בעלי מחלות גנטיות הוא במוצע 5.3 בהשוואה ל 1.6 אצל אנשים עם מצבים שאינם בעלי רקע גנטי (Hall et al. 1978). מבין הילדים המאושפזים, קיימת מחלת רקע בעלת מרכיב גנטי בכ 70% מהם (McCandless SE et al. 2004). בוגרים, בעלי מחלה הנובעת מפגיעה בגן בודד או ליקוי כרומוסומלי, מהווים 1.9% מהמטופלים המתקבלים לאשפוז בבתי חולים (Dye et al. 2011). יותר מ 7,000 מחלות גנטיות רשומות בקובץ OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), מאגר מידע המהווה קטלוג של מחלות גנטיות ידועות, וקושר אותם לגנים הגורמים מחלות אלה, אם הם ידועים.

הבנת הבסיס הגנטי של מחלות היא בעלת יתרונות חשובים. מידע זה מאפשר לרופאים לעדכן את המשפחות בנוגע לסיכון שלהם ללדת ילדים פגועים, ויותר מכך, הוא גם משפיע על פיתוח טיפול למחלה.

גנטיקה רפואית היא ענף ברפואה הקשור לאבחון וטיפול בתסמונות גנטיות, אבחון טרום-סימפטומטי (לפני התפתחות סימני המחלה), וגם תכנון והפעלת בדיקות סקר גנטיות באוכלוסיה.

רופאים מומחים לגנטיקה ויועצים גנטיים הם אנשי מקצוע האחראים על מתן מידע נרחב בנוגע לאבחון, טיפול וכלל ההשלכות של השירות הגנטי למשפחות עם מחלות גנטיות. הם בעלי הכשרה לאבחון מחלות גנטיות ולטפל בהן, לאמוד את הסיכון להישנות מצב דומה, לעזור למשפחות בקבלת החלטות אישיות ומשפחתיות, להסביר את הגורם למחלה ואת המהלך הרפואי הצפוי, ולתאם טיפול רפואי עם מומחים רפואיים בתחומים אחרים כדי לוודא שניתן למשפחה מלוא השירות הרפואי הדרוש. בנוסף, הם מפתחים ומתאמים תכניות של סקרים גנטיים באוכלוסיה. מתן שירות כזה בידיים לא נכונות יכול להוביל לטעויות בבדיקות הגנטיות האבחנתיות או אילו המבוצעות במסגרת סקר אוכלוסיה, מתן טיפול בלתי מתאים, ושימוש בלתי מושכל במשאבי בריאות

(Bensend et al. 2014).

הישגים בגנטיקה רפואית הובילו בשנים האחרונות להבנה טובה יותר של הבסיס הגנטי של מחלות, לשיפור יכולת האבחון הרפואי שלהן, ופיתוח דרכים חדשניות למניעה, שיפור המהלך הרפואי והטיפול במחלות גנטיות. במקביל, המודעות הציבורית הגוברת בחלקים רחבים שלו, העלתה את מפלס הציפיות לאמזן סיכון מדויק יותר למחלות גנטיות, לטיפול יעיל יותר במחלות גנטיות והצלחה במניעתן. לרוע המזל, המודעות בכלל הציבור לחשיבות הייעוץ הגנטי עדיין נמוך. ישנם מחקרים המצביעים על כך שבמספר מדינות, לערך 70% מהאוכלוסיה מעולם לא שמעה על הייעוץ הגנטי (Maio et al. 2013). עם זאת, נציפת בשנים האחרונות עליה בקרב הציבור בציפיה לבדיקות הגנטיות, תוך מודעות ליתרונותיהן, ואיתה גם הדעות החיוביות על שירות גנטי (Henneman L et al. 2013).

מהם המאפיינים הרפואיים של מחלות גנטיות?

מחלות גנטיות, או מחלות בעלות מרכיב גנטי, הן בעלות ביטוי רפואי רחב. הסימנים והתסמינים הרפואיים יכולים להתפתח כבר בלידה, או להופיע מאוחר יותר בחיים. מספר קבוצות של מצבים תורשתיים מפורטות להלן.

מומים מולדים:

מומים מלידה (אנומליות מולדות) הם מומים מבניים שהתינוק נולד עימם וגורמים לבעיות פיזיות ו/או שכליות. שכיחותם בין ילודים הינה 2-3%. מומים אלה נוצרים בשלבים המוקדמים של ההריון ועלולים לגרום לנכות לכל החיים עם השלכות משמעותיות לכל בני המשפחה. דוגמאות למומים מולדים כוללות: מומי לב, מומים במערכת העצבים המרכזית, מומי כליות, גפיים, מוח ועוד. הסיבות למומים המולדים הן שונות ומגוונות, וכוללות גורמים גנטיים, כגון הפרעות כרומוזומליות מספריות או מבניות, פגיעה בגן בודד, או הפרעות סביבתיות כגון דלקת בזמן ההריון, צריכה של אלכוהול או תרופות. לעיתים קרובות לא ניתן לקבוע את סיבת המום המולד. ניתן למנוע חלק מהמומים המולדים, לדוגמה: נטילת חומצה פולית לפני ובזמן ההריון מפחיתה את הסיכון למומים במערכת העצבים המרכזית. ישנם מומים מבניים הניתנים לאבחון בעזרת בדיקות אולטראסאונד (או בדיקות הדמיה אחרות) בהריון.

מחלות הקשורות לפגיעה מוחית והתפתחותית

פיגור שכלי: מצב זה מאופיין במוגבלות משמעותית הן בתפקוד השכלי והן בכישורים חברתיים. שכיחות ההפרעות האינטלקטואליות היא 1-3% מהאוכלוסיה. הסיבות להפרעות אלה רבות וכוללות: דלקות, חבלה לפני או אחרי הלידה, חשיפה לחומרים רעילים, ולעיתים קרובות קיימות סיבות גנטיות. בכחצית מהמקרים של הפרעות אינטלקטואליות קיים גורם גנטי (Ropers et al. 2010). גורמים גנטיים שכיחים יחסית למוגבלות שכלית הם: תסמונת דאון, תסמונת אלכוהול עוברי, ותסמונת ה-X השביר. רוב המקרים של פיגור שכלי אינם ניתנים לאבחון במהלך ההריון. סקרי אוכלוסיה לאיתור הריונות בסיכון לתסמונת דאון או תסמונת X שביר מבוצעים במספר מדינות, כולל ישראל (Shohat et al. 2003, Berkenstadt et al. 2007).

בעיות בספקטרום האוטיזם:

אוטיזם הוא קבוצה מגוונת של בעיות רפואיות, המכונה "הבעיות בספקטרום האוטיזם ASD". פרטים עם ASD מתאפיינים בליקוי בקשר חברתי בין-אישי, ליקוי בשפה ובתקשורת, ותבניות התנהגותיות חוזרות. מחקרים בתאומים מלמדים כי בסיס תורשתי קיים ביותר מ-90% מהמשפחות. עליה בשיעור האוטיזם מדווח ברחבי העולם. בין הבעיות הגנטיות הידועות הקשורות לאוטיזם ניתן למנות הפרעות כרומוסומליות מיקרוסקופיות (בכ 5%), שינויים כרומוסומליים (חסר או תוספת) תת-מיקרוסקופיים (10-20%), ופגיעה בגן בודד (בקרוב כ-5%). אמנם חלה התקדמות משמעותית ביכולת לפענח את הבסיס הגנטי של אוטיזם, אבל בחלק גדול המשפחות הסיבה להתפתחות אוטיזם אינה ידועה גם כיום.

מחלות הקשורות לפגיעה במערכת העצבים ובשרירים (מחלות נוירומוסקולריות):

מחלות נוירו-מוסקולריות משפיעות על מערכת השרירים או על מערכת העצבים וגורמות לחולשת שרירים, עייפות, התכווצויות שרירים, נוקשות ועיוותי פרקים. לעיתים, חלק ממחלות אלו פוגעות גם בתפקוד הלב ובמערכת הנשימה. רוב המחלות בקבוצה זו קשורות בהתדרדרות לאורך הזמן. חלק מהן מופיעות בלידה, בעוד שאחרות מתחילות בשלב מאוחר יותר בחיים, בילדות או בגיל מבוגר. חומרת המחלה ותוחלת החיים משתנים בהתאם למחלה הספציפית. שמירה על כושר גופני אינה יכולה למנוע מחלות אלה או להאט את התדרדרותן. דוגמאות למחלות נוירו-מוסקולריות כוללות: ניוון שרירי של עמוד השדרה (SMA), ניוון שרירים ע"ש דושן ובקר, myotonic dystrophy (מיוטוניה דיסטרופית) ויש עוד רבות אחרות. לרוב המחלות האלה אין כיום ריפוי. תרופות מסוימות יכולות לשפר את התפקוד הפיזי ולהאריך את החיים.

מחלות דלקתיות:

מחלות דלקתיות קשורות לתפקוד לא תקין של המערכת החיסונית, ולעיתים קרובות הן מכונות "אוטו-דלקתיות". מחלות אלה מאופיינות לרוב בהתפרצויות של המחלה וביניהן הפסקות. בזמן התפרצות, באופן טיפוסי מופיעים אצל החולה חום, כאב, פריחה עורית או לחילופין תופעות אחרות. התסמינים יכולים להתפרץ כל מספר שבועות או חודשים, ויכולים להיות תלויים בפקטורים מעוררים כמו חשיפה לקור. אחת המחלות האוטו-דלקתיות השכיחות הינה קדחת ים תיכונית משפחתית. החולים חווים התקפים חוזרים של חום, כאבי בטן, פרקים נפוחים, כאבים בבית החזה ופריחה עורית. בארץ המחלה שכיחה בעיקר אצל יהודים ממוצא צפון אפריקאי, אך קימת גם בעדות אחרות (Shohat et al. 1995) וגם במגזר הערבי. כאשר המחלה אינה מטופלת, מתפתח לעיתים סיבוך כלייתי. המחלה מטופלת בהצלחה בתרופה בשם קולכיצין.

מחלות מטבוליות תורשתיות:

מחלות מטבוליות (כלומר, קשורות בחילוף החומרים בגוף), הן קבוצה של מצבים הנגרמים לרוב מפגם באנזים (=תסס, חלבון בגוף המעורב בחילוף החומרים). מספר מחלות מטבוליות ניתנות לאבחון בבדיקות שגרתיות אשר מתבצעות זמן קצר לאחר הלידה. אחרות מאובחנות רק כאשר הילד או המבוגר מפתח תסמינים, כמו למשל: הפרעות גדילה, הקאות, צהבת, כבד וטחול מוגדלים, הפרעה אינטלקטואלית, תווי פנים לא רגילים, פריחה עורית, ועוד. פנילקטונוריה היא דוגמה למחלה מטבולית. בגלל בעיה בפעילות אנזים מסוים, ילדים החולים במחלה זו אינם מעבדים את החומצה האמינית פנילאלאנין. ללא טיפול, פנילאלאנין מצטבר בגוף וגורם לפיגור שכלי. מחלות מטבוליות תורשתיות רבות ניתנות לטיפול על ידי תזונה מיוחדת או צריכה של תוספים תזונתיים מתאימים. מספר מחלות מטבוליות אחרות, כגון מחלת גושה, מחלת פומפה או מוקופוליסכרידוזיס, מטופלות כיום על ידי מתן תחליפי של האנזים החסר. במספר מחלות מטבוליות נוספות, השתלת מח עצם יכולה לעצור את התקדמות המחלה או אף לרפא את הנזקיה.

תסמונות סרטן תורשתיות:

לרוב חולי הסרטן אין גורם גנטי מולד למחלה. אולם ישנם אנשים הנולדים עם מוטציה בגן מסויים אשר מגבירה את הסיכון שלהם לחלות בסרטן במהלך חייהם. כ- 5-10% ממחלות הסרטן הן בעלות רקע משפחתי-תורשתי. סרטן השד והשחלות הינו השכיח ביותר בקבוצת המצבים התורשתיים, על רקע מוטציות בגנים BRCA1 או BRCA2. מחלת סרטן תורשתית אחרת היא Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Syndrome (Lynch Syndrome). תסמונת זו מאופיינת בהתפתחות סרטן המעי הגס, סרטן הרחם וכמו כן סוגי סרטן נוספים, בגיל צעיר יחסית. תסמונת לינץ' היא תוצאה של מוטציות באחד מתוך מספר גנים המעורבים בתיקון דנ"א (החומר הגנטי). שיטות אבחון אמינות פותחו על מנת לגלות פרטים בעלי מוטציות בגנים אלו. לאנשים עם תסמונות סרטן תורשתיות, קיימות אפשרויות שונות לשיפור מצב בריאותם, למשל על ידי בדיקות מעקב קפדניות או ביצוע ניתוחי כריתה מניעתיים.

ליקוי פריון

בעיות פוריות הכוללות חוסר פוריות או הפלות חוזרות מאובחנות אצל 10-15% מהזוגות שבגיל הפריון. הסיבות לבעיות אלה שונות וכוללות: בעיות מבניות (אנטומיות), פקטורים הורמונליים, שינויים גנטיים, גורמים דלקתיים או פסיכולוגיים. ברוב המשפחות ליקוי הפריון אינו תורשתי. עם זאת, ישנם זוגות שאצלם גורם גנטי מעורב בהתפתחות הפלה חוזרת או ליקוי פריון. במקרים מסוימים, בדיקות גנטיות המגלות את הסיבות לבעיה עשויות לעזור בבחירת הטיפול המתאים, ובהשגת הריון בריא. הפרעות כרומוזומליות הן גורמים גנטיים שכיחים יחסית בבעיות פוריות ושכיחותן מגיעה לכמחצית מההפלות המתרחשות בשלבים המוקדמים של ההריון. ההפרעות הכרומוזומליות יכולות להיות מבניות (טרנסלוקציות או אינברסיות מורשות) או מספריות (XXY, XO). גורמים גנטיים נוספים לליקוי פריון כוללים חסרים מזעריים על כרומוזום Y ושינויי בגן האחראי על מחלת ציסטיק פיברוזיס.

מחלות נדירות (מחלות יתום):

באירופה, מקובל להגדיר מחלה כ"נדירה" כשהשכיחות שלה נמוכה מ-1/2,000 אנשים, ובארצות הברית כשהיא פוגעת בפחות מ-200,000 אמריקאים. מוכרות יותר מ-6,000 מחלות בקבוצה זו, ולכ 80% מהן קיים גורם גנטי. מחלות אלה מתאפיינות בביטוי רפואי רחב ביותר. העדר מידע מדעי מספק על מחלות אלה, מביא לעיתים קרובות לאבחון מאוחר שלהן, ואף לאבחון ראשוני שגוי. התפתחות והטמעה של גישות רפואיות שיטתיות ורחבות הביאו לקביעת מדיניות בריאות ציבורית בכמה מדינות. בזמן כתיבת שורות אלה, מדיניות כזו טרם נקבעה בארץ. בשנים האחרונות נעשה מאמץ לשכנע חברות מסחריות לפתח תרופות למחלות יתום. בישראל נוסד המכון לגנומיקה נדירה, במטרה לתמוך במשפחות עם חולים במחלות נדירות שהגורם להן אינו ידוע. לישראל ישנה אף נציגות לאומית ב Orphanet - מרכז בינלאומי למידע על מחלות נדירות ותרופות למחלות אלה.

מהן ההשלכות הפסיכולוגיות-חברתיות?

לנוכחות מצב גנטי במשפחה ישנן השלכות, והוא מהווה מעמס רגשי (McAllister et al. 2007). מספר היבטים של מעמס זה מתוארים להלן:

1. לחיות ללא אבחנה: מצב גנטי שהאבחנה שלו אינה ידועה הוא שכיח יחסית. לדוגמא, אצל בערך מחצית מהילדים עם בעיות שכליות, האבחנה הגנטית אינה ידועה. לעיתים קרובות, לפרטים עם בעיות גנטיות ישנן בעיות רפואיות שונות, שהן כמכלול אינן מתאימות לאבחנה מוכרת. לפעמים ההורים חשים אכזבה ותסכול כשהבדיקות הגנטיות אינן מניבות מענה ברור. העדר אבחנה גורם לרבים לחוש העדר שליטה על המצב ועל חייהם.
2. האשמה עצמית: הורים לילדים עם בעיות גנטיות חשים לעיתים כי לידת הצאצא הפגוע אירעה באשמתם, והם תולים את ההסבר לכך בהקשר של אירועים בהריון, מצבם הרגשי, דיאטה או גורמים אחרים.
3. הצורך בתמיכה פסיכולוגית להתמודדות עם מחלה: תהליך ההסתגלות למחלה גנטית מתניע מגוון רגשות כגון דכאון, חוסר אונים, כעס ותסכול. אחרי אשרור האבחנה, הבעיה העיקרית היא התמודדות פסיכולוגית עם טיפול לאורך החיים. היבטים פסיכולוגיים אחרים אצל החולים כוללים קשיים חברתיים ביצירת קשרים בין-אישיים, השגת עצמאות והגשמת מטרת בתחום ההשכלה.

איזו מסגרת רפואית אחראית למחלות גנטיות/תורשתיות?

השירות הרפואי הגנטי בישראל מציע שירות אבחנתי ורפואי כמקובל בעידן הנוכחי. השירות ניתן על ידי רופאים מומחים בגנטיקה רפואית ויועצים גנטיים, העובדים בצמידות לגורמים רפואיים אחרים, כגון טכנאי מעבדות

לציטוגנטיקה וגנטיקה מולקולרית, ואחרים כגון מומחים להזמיה אבחנתית או מומחים לפתולוגיה. שירות לגנטיקה רפואית בארץ כולל את המרכיבים הבאים:

- **המחלקה לגנטיקה קהילתית במשרד הבריאות.** המחלקה אחראית לניהול סקר יילודים לאומי, מקדמת הרחבת השירותים הגנטיים במסגרת סל השירותים, תקנון היבטים שונים של השירות הגנטי, הטמעת הגנטיקה בבריאות הציבור, ואיסוף מידע מעודכן אודות מצבים גנטיים ומוטציות ספציפיות בישראל. המידע הנאסף במסגרת זו זמין באתר: [The Israeli National Genetic Database web site](http://server.goldenhelix.org/israeli/) <http://server.goldenhelix.org/israeli/>
- **שירות גנטי רפואי.** מוקדי שירות אלה ניתנים במסגרת מכונים לגנטיקה הקיימים בכל המרכזים הרפואיים הגדולים, וגם במסגרת שירות קהילתי מחוץ לבתי החולים. שירותים אלה מיועדים לאבחון מצבים גנטיים ולאומדן הסיכון להישנות מצבים גנטיים במשפחה, להמלצות על גישה רפואית וטיפול, כולל הפניה לבדיקות גנטיות, לבצע מעקב, ולמתן ייעוץ גנטי למשפחות. הייעוץ הגנטי ניתן הן על ידי רופאים גנטיקאים והן על ידי יועצים גנטיים.
- **מרפאות מתמחות.** אלה מרכזים המתמחים במצבים ספציפיים, ומאפשרים אבחון וטיפול של מחלות גנטיות נדירות מסוימות, וזאת על ידי צוות מומחים רב-תחומי.
- **שירותי מעבדה לגנטיקה.** שירותי אבחון מעבדתי המאפשרים אבחון מצבים תורשתיים ציטוגנטיים ומולקולריים. דגימות מופנות לרוב למעבדה לגנטיקה מהמרפאות לגנטיקה רפואית. בישראל הבדיקות מבוצעות במעבדות ציבוריות ופרטיות. בדיקות מולקולריות פתולוגיות מבוצעות במכונים לפתולוגיה בבתי החולים.
- **אבחון גנטי טרום השרשה.** שירות זה ניתן במספר מרכזים רפואיים ציבוריים.
- **שירותי סקר גנטי באוכלוסיה.** מדובר בשירות המיועד למניעת מחלות גנטיות באוכלוסיה הכללית ובקבוצות אוכלוסיה בסיכון גבוה, בישראל. ההנחיות לביצוע בדיקות סקר ניתנות על ידי המחלקה לגנטיקה בקהילה של משרד הבריאות, ורשימת המחלות המומלצות לבדיקה במסגרת סקר נמצאת באתר <http://www.health.gov.il/Subjects/Genetics/checks/screening-genes/Pages/default.aspx> ייעוץ בנוגע לבדיקות גנטיות במסגרת סקר אוכלוסיה ניתן על ידי צוות רפואי שהוכשר לכך.

מהם הטיפולים הקיימים כיום?

פרט לקבוצה קטנה, לרוב המחלות הגנטיות אין כיום ריפוי, אלא טיפול המשפר את המהלך הרפואי או סימפטומטי תומך בלבד. סוגי טיפול אפשריים למחלות גנטיות כוללים:

- ניתוח תיקון מומים מולדים
- דיאטה מיוחדת, מתן נוזלים, טיפול במאזן חומצה-בסיס או הרחקת תוצרים רעילים במחלות מטבוליות מולדות
- השתלת איברים
- השתלת מח עצם
- טיפול אנזימטי תחליפי
- טיפול ספציפי בקבוצה מסוימת של מחלות
- טיפול בעזרת גן
- תמיכה פסיכולוגית

מהן העלויות הכרוכות במחלות ותסמונות גנטיות?

תחשיב העלויות הכרוכות בתסמונות ומחלות גנטיות בוצע לגבי מספר מצבים בעבר, והוא לרוב גבוה. לדוגמא, עלות הטיפול באדם עם Cystic Fibrosis לאורך חייו היא לערך 300,000 דולר אמריקאי בארה"ב (van Gool et al. 2013). המרכיבים של העלות הם:

1. עלות אשפוזים חוזרים ושירותים רפואיים אחרים, כולל שירותים פארא-רפואיים
2. עלות תבחנים ובדיקות, שאינם גנטיים (ביופסית שריר, הדמית מוח בשיטת MRI, בדיקות מטבוליות ואחרות).

3. עלות בדיקות גנטיות. לאחרונה, עלות הבדיקות המולקולריות ירדה לאור התפתחות טכנולוגיה בעלת תפוקה גבוהה המאפשרת ריצוף חלקים רחבים בגנום. מאידך, עלה באופן ניכר שיעור הדרישה לבדיקות גנטיות.
4. עלות בדיקות טרום לידתיות, או באבחון טרום השרשה (PGD) הכולל הפריה חוץ גופית.
5. עלות טיפולים ספציפיים, שהוא טיפול יעיל הקיים במספר מחלות נדירות. חלק מהטיפולים הללו, לדוגמה טיפול אינזימטי תחליפי, הם יקרים במיוחד (סדרי גודל של מאות אלפי יורו לשנה).

מה תפקיד השירות הגנטי?

- אבחון ומניעה של מחלות גנטיות, ומתן כלים למשפחות לקבלת החלטות אישיות מושכלות.**
- א. **בדיקה אבחונית.** בדיקה אבחונית מאמתת אבחנה של מחלה גנטית מסוימת הנגרמת (לרוב) על ידי שינוי בגן יחיד או הפרעה כרומוזומלית. תוצאת הבדיקה יכולה להשפיע על בחירת החולה בנוגע לטיפול והמעקב הרפואי של מחלתו.
 - ב. **קביעת נשאות גנטית של אדם.** בדיקה המיועדת לזהות מוטציה אצל אדם בריא, הקשורה בסיכון לתחלואה אצל צאצאיו. "בדיקת נשאות" מיועדת לזהות אדם בעל מוטציה בעותק אחד של גן מסוים, בעוד העותק האחר תקין. היא מומלצת לפרטים ממשפחות שבהן אובחנה מחלה גנטית, או לאנשים ממוצא עדתי מסוים הנמצאים בסיכון גבוה למחלה/ות או תסמונת/ות, כי הן שכיחות יחסית במוצאם. בדיקת מחלה שהיא שכיחה בקבוצת אוכלוסייה מוגדרת נקראת "סקר נשאים".
 - ג. **אבחון טרום סימפטומטי (לפני התפתחות סימני מחלה).** בדיקה המיועדת לפרטים שהם בריאים בזמן ביצוע הבדיקה, אך במשפחתם אדם החולה במצב שאינו מתפתח אחרי הלידה, אלא מאוחר יותר בחיים. בדיקה זו מאפשרת לזהות אדם בסיון לתחלואה, בטרם מתפתח אצלו ביטוי רפואי כלשהו. "בדיקה מנבאת" היא בדיקה המגלה שינוי גנטי המגביר את הסיכון של הפרט הנבדק לפתח בעיה רפואית בעלת מרכיב גנטי, כגון סוגי סרטן מסוימים, סכרת או מחלות אחרות. תוצאת בדיקה גנטית כזו מניבה מידע הנוגע לסיכון של הפרט לפתח בעיות רפואיות ספציפיות, להתאים לו צעדי מניעה, או קבלת החלטות הנוגעות לאורח חייו. הביטויים "בדיקה טרום סימפטומטית" ו"בדיקה מנבאת" מחליפים זה את זה לעיתים.
 - ד. **אפשרות למניעת לידת צאצא הפגוע במצב גנטי קשה.** אבחון טרום לידתי משמש לאבחון הפרעה כרומוזומלית או מוטציה ספציפית בגן במהלך ההריון, אצל העובר. מעשית מדובר בבדיקה פולשנית, כגון ביופסיה מסיסי שיליה או ניקור מי שפיר, שני הליכים הקשורים בסיכון (בעיקר להפלה). בדיקה זו מבוצעת אם בדיקתם של ההורים מצביעה על סיכון גבוה להתפתחות מחלה גנטית מסוימת, או אם קיים חשד שהעובר פגוע בהפרעה כרומוזומלית, לאור הדגמת ממצא חריג בבדיקת אולטראסאונד, או לאור ממצא חריג בבדיקות סקר ביוכימיות המבוצעות בדם האם בהריון. אבחון טרום השרשה *Preimplantation genetic testing (PGD)* משמש לאבחון מוטציות גנטיות בביצית מופרית כשקיים סיכון למצב גנטי מסוים אצל זוג, והוא, כשמו, מתבצע לפני הריון. הבדיקה מצריכה הפרייה חוץ גופית. כשאחד או שני ההורים ביולוגיים הם בעלי בעיה גנטית ידועה, בדיקה גנטית יכולה להתבצע כדי לקבוע אם הביצית המופרית בעלת ההפרעה הגנטית, ורק אותן ביציות מופרות שאינן פגועות- מושבות לרחם להשרשה. PGD משמש חלופה לשיטות האבחון המבוצעות במהלך ההריון, שהן כאמור פולשניות כיום. שיטה זו מהווה פתרון מתאים למניעת הישנות של מחלות גנטיות במשפחה, בד בבד עם ביטול הצורך להתלבטות להפסיק הריון כשקיים ממצא חריג בבדיקה המתבצעת במהלך ההריון.

ניהול הגישה לחולים והתווית מדיניות

גיבוש קווים מנחים לניהול הגישה למחלות גנטיות, מיועד להתמודד באופן ספציפי עם מצבים גנטיים ושאנם גנטיים, לשקול אבחנה מبدלת ומסלול אבחנתי. גישה המאגדת מומחים רב-תחומיים היא המתאימה לפיתוח קווים מנחים לטיפול בחולים במחלות הגנטיות, שהן מורכבות מבחינה רפואית. הקווים המנחים כוללים לרוב הדרכה בנוגע להיבטים של אבחון גנטי, ייעוץ גנטי, אבחון טרום לידתי וסקר גנטי, הערכה תפקודית, טיפול תזונתי, טיפול מרפא (אם קיים) ותאום היבטים טיפוליים אחרים.

הדרכה וחינוך

אחד התפקידים של אנשי המקצוע בתחום הגנטיקה הרפואית הוא לשמש מענה לשאלות של אנשי מקצוע אחרים במערכת הבריאות, שאינם מומחים בגנטיקה. ההדרכה כוללת מתן כלים להפנייה מושכלת לבדיקות גנטיות על ידי

מומחים שאינם גנטיקאים, פיתוח משאבים במטרה לתמוך ולהפיץ ידע בגנטיקה רפואית לסטודנטים לרפואה, אנשי מקצוע בתחום הבריאות ולציבור הכללי. העלאת המודעות למצבים גנטיים מסוימים חשובה לזירוז האבחנה וניצול יעיל של טיפולים ספציפיים.

מי משתמש בשירות גנטי? מה הם הפערים הקיימים?

שירותים גנטיים הם חלק בלתי נפרד ממערכת בריאות רב תחומית. כל המרכזים לשירות גנטי כוללים שירות מרפאה ומעבדה, והם צריכים להיות מתוקננים, מאושרים על ידי מערכות מבקרות, ובעלי מערכת של בקרת איכות.

המשתמשים בשירותי גנטיקה רפואית בישראל הם (קבוצות עיקריות):

- נשים הרות בנות 35 שנים ומעלה, בהריונות שבהם קיים ממצא חריג בבדיקות סקר שליש ראשון (nuchal translucency + PAPPA and free beta HCG) או בתבחין בשליש השני כגון תבחין משולש (alpha fetoprotein, beta HCG, UE3), או בהריון עם ממצא חריג בבדיקת אולטראסאונד של העובר.
- בני זוג שבבדיקותיהם ישנם ממצאים חריגים הכרוכים בסיכון גבוה להישנות המחלה אצל צאצאיהם, והם מבקשים אבחון טרום לידתי או אבחון טרום השרשה.
- פרטים עם מצב גנטי או שבמשפחתם (כולל עוברים) אובחן מצב כזה, כולל מומים מולדים, מחלות מטבוליות מולדות, מחלות שריר או מערכת העצבים, או כל מחלה אחרת ידועה או חשד למחלה כזו (דוגמאות: cystic fibrosis, hereditary spastic paraplegia, polycystic kidney disease, Marfan syndrome, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, Huntington disease, spinocerebellar ataxia, מחלות עור גנטיות או כל מחלה גנטית אחרת).
- פרטים שבמשפחתם אובחן פיגור שכלי
- פרטים עם בעיה בתפקוד המוחי, כולל פיגור שכלי.
- פרטים עם ליקוי פריון או הפלה חוזרת
- פרטים עם ליקוי במערכת החישה (עוורון, חרשות).
- פרטים עם קומה נמוכה או מחלת סחוס או עצם
- פרטים ממשפחה עם חשד לתסמונת סרטן משפחתית
- פרטים שנחשפו לגורמים בעלי פוטנציאל פגיעה פיזית, כימית או ביולוגית, לפני-סביב או אחרי מועד ההפריה, כולל מטופלים בסרטן.
- קרבת משפחה בין בני הזוג
- פרטים המבקשים ייעוץ בנוגע לתוצאות של בדיקות גנטיות שבוצעו באופן מסחרי ישירות לצרכן.

האם שירות גנטי באיכות גבוהה הוא זמין ונגיש?

זמינותם של השירותים

- **מדיניות סקר יילודים.** בישראל, כל היילודים עוברים בדיקות סקר לאבחון 9 מחלות מטבוליות נדירות ושתי מחלות אנדוקריניות. כל הפעילות הקשורה לבדיקות אלה ולבקרת האיכות שלה, נמצאת באחריות ופיקוח משרד הבריאות. תכנית סקר היילודים הלאומית נעשית ללא תשלום.
- **בדיקות סקר טרום לידתיות לאיתור עוברים עם תסמונת דאון.** בישראל קיימת תכנית סקר טרום לידתי בפיקוח המדינה. כיום התכנית כוללת שקלול התוצאות של תבחין ביוכימי בשליש הראשון (בדיקת אולטראסאונד לשקיפות עורפית של העובר + מדידת PAPPA ו-free beta HCG בדם האם), ושל תבחין ביוכימי בשליש השני (alpha fetoprotein, beta HCG, UE3). ניקור מי שפיר ניתן במימון ציבורי אם הסיכון המשוקלל גבוה מ-1:380. בדיקות חדשניות לאבחון טרום לידתי של תסמונת דאון בעזרת בדיקות לא פולשניות המתבססות על בדיקת חומר עוברי בדם האם, אינו נכלל בסל השירותים בזמן כתיבת שורות אלה.
- **אבחון גנטי ושירותי ייעוץ.** שירות של אבחון גנטי של ילדים ובוגרים, בדיקות גנטיות וייעוץ גנטי רפואי למבוגרים והורים ליילודים וילדים. מתן ייעוץ בנוגע למומים מולדים המאובחנים בהריון קיים בכל המכונים לגנטיקה שבכל בתי החולים הגדולים בארץ, וכמו כן קיים במסגרת שירות קהילתי מחוץ לבתי החולים. בדיקות אבחנתיות פולשניות כגון ביופסיה מסיסי שיליה או ניקור מי שפיר ניתנות לביצוע בכל

חלקי הארץ. החסרון העיקרי של שירותי הייעוץ הגנטי בישראל הוא זמן ההמתנה הארוך לתאום פגישה. כתוצאה מכך, מטופלים נאלצים לפנות לשירות הפרטי במקום להיעזר בשירות הציבורי.

- **שירותי מעבדה לגנטיקה.** הפניה לבדיקות גנטיות ניתנת לרוב על ידי רופא גנטיקאי או יועץ גנטי. הבדיקות הקיימות כוללות בדיקות של כל מוטציה ידועה, וזאת במהלך הריון או לאחריו, בדיקות קריטיפ, שבב ציטוגנטי, בדיקות תאחיזה גנטיות או ריצוף של גן. סל השירותים כולל בדיקת מוטציות ספציפיות, בדיקות תאחיזה, ריצוף של גן במשפחה, שבב ציטוגנטי, וזאת במצבים מוגדרים. **בדיקות גנטיות הכוללות שיטות ריצוף חדישות בעלות תפוקה גבוהה אינן נכללות בסל השירותים.** מכאן, במשפחות רבות עם מחלות הקשורות לפגיעה בגן בודד ללא תמונה רפואית ספציפית המכוונת לגן בודד מסוים-האבחנה הגנטית אינה ידועה, ולכן, לא ניתן לבסס עליה החלטות בנוגע לתכנון המשפחה.
- **סקר גנטי.** האיגוד הישראלי לגנטיקה רפואית פרסם קווים מנחים לבדיקות סקר גנטיות מניעתיות באוכלוסיה. בדיקות אלה אינן כרוכות בתשלום, ומבוצעות במימון ציבורי. בדיקות נוספות קיימות, אולם אינן מתבצעות במימון ציבורי אלא במימון חלקי של המבטח הרפואי או מימון עצמי.
- **אבחון טרום השרשה PGD.** שירות זה קיים במספר מרכזים רפואיים בארץ ומבוצע במימון ציבורי על פי קריטריונים שנקבעו (הוספתי את המשפט האחרון גם באנגלית).
- **מרפאות מתמחות.** מספר מרכזים בארץ קיבלו הכרה כנותני שירות מומחים בתחום של מחלות גנטיות נדירות מסוימות. לרוב המחלות הגנטיות המוכרות אין כיום מרכזי מומחים בארץ.
- **רישום מחלות לאומי.** ישנם מעט רישומים בישראל, והם כוללים את הרישום של מחלת ציסטיק פיברוזיס, ושל תסמונות גנטיות הגורמות לאי ספיקת מה עצם. אין רישום של חולים ברוב המחלות הגנטיות הארץ.
- **מאגר מידע לאומי של מוטציות.** מאגר מידע מעודכן זה נגיש באתר <http://server.goldenhelix.org/israeli/>
- **הכשרה בגנטיקה רפואית.** 4 קורסים בני שבוע אחד המיועדים לרופאים בנושאי התפתחויות בגנטיקה רפואית מתקיימים במרכז הרואי רבין ובאוניברסיטת תל אביב.

המלצות

המלצותינו לשיפור השירות הגנטי בישראל כוללות:

- הרחבת הרישום הלאומי למחלות ותסמונות גנטיות
- פיתוח תכניות הכשרה למומחים בתחום הבריאות בנוגע לשימוש בטכנולוגיות גנומיות חדשות, ופיתוח כישורים ביו-אינפורמטיים. חינוך החברה להכרה בצרכי החולים במחלות גנטיות ופיתוח דרכים למענה לצרכים אלה.
- הטמעת הרפואה הגנומית בעשייה הרפואית השוטפת על ידי הגדלת המימון לפיתוח שירותים גנטיים רפואיים.
- פיתוח אמצעי טיפול רפואיים ומתקנים מתאימים למספר גדול יותר של מחלות תורשתיות
- הוספת מקורות מימון המיועדים לאבחון גנטי במסגרת סל השירותים, כולל ריצוף גנומי ובדיקות ריצוף של מערך גנים (פנלים), כבדיקות קו ראשון.
- הכרה בהתאמת השירות למטרותיו ותקנונו, מבחינת מסגרת הזמן הנדרשת לביצוע פגישות ייעוץ גנטי, ולפענוח של תוצאות של בדיקות גנטיות.

מהם המאפיינים המיוחדים למחלות תורשתיות בהקשר של מתן שירות גנטי או קביעת מדיניות?

אתגרים מוסריים-אתיים. הכתמה (סטיגמטיזציה) של פרטים הנגועים בתסמונות גנטיות או של נשאים בריאים של מחלות רצסיביות עלולה לגרום נזק ישיר בכמה קבוצות אוכלוסיה, ולבלום החדרה יעילה של שירותים גנטיים. בדיקות גנטיות ובדיקות סקר אוכלוסיה צריכות להתבצע בתמיכת תהליך של ייעוץ גנטי. ההחלטה על ביצוע בדיקות גנטיות, כולל במסגרת בדיקות סקר אוכלוסיה, צריכה להיות חופשית בידי המשתתפים. המידע אודות הבדיקות ותכליתן צריך להינתן בפירוט ובכירור לפני ביצוען. חינוך הציבור הוא מפתח מרכזי בהפחתת האפליה וההכתמה הקשורות לממצאים בבדיקות גנטיות.

התפתחות שירותים גנטיים חדשים והצורך להידוש קשר עם משפחות. ייעוץ גנטי הוא תהליך הדורש זמן ומאמץ להכנתו ולביצועו, היות ורבות מהמחלות הן נדירות, ומכאן קיים קושי בקביעת אבחנה מדויקת אצל פרט

עם ממצאים דיסמורפיים, וקיים צורך להיעזר בטכנולוגיה גנומית חדישה שהיא בעלת תפוקה גבוהה וכרוכה באתגר משמעותי בפענוח התוצאות. כתוצאה מההתקדמות בתחום הגנטיקה הרפואית, גדלה רשימת המצבים המהווים הוריה להפניה לבדיקות גנטיות, במקביל לעליה במודעות הציבור בחשיבות בדיקות אלה, ובהתאם, גדל הקושי של השירות הגנטי הקיים לתת מענה לכל הפניות ליעוץ גנטי. לכך נוסף האתגר של המורכבות הגדלה בפענוח הבריור הגנטי האבחנתי. לכן, קיים צורך בהגדלת מקורות המימון להרחבת הפעילות של רופאים גנטיקאים ויועצים גנטיים. החשיבות ליצירת קשר מחודש עם מטופלים עולה אם מתפתח כלי אבחנתי חדש, אם מצטבר מידע שיכול להשפיע על המהלך הטבעי של המחלה או על חישוב הסיכון להישנותה במשפחה, או אם מתפתח טיפול חדש. הזמן המוקצב לפגישות ייעוץ גנטי ברוב מרכזי השירות בהתאם לדרישות המנהליות כיום, הוא קצר מלאפשר עדכון של החולים ובני משפחותיהם בנוגע להישגים אחרונים הקשורים לבעיות הרפואיות במשפחה, או לחידוש קשר עם מטופלים מהעבר.

החשיבות להפיץ ידע מעודכן בתחום של גנטיקה רפואית. חינוך והפצת מידע בנושאי גנטיקה רפואית לציבור הרחב, לצוותים רפואיים או אחרים בתחום בריאות הציבור, הם הכרחיים לצורך פיתוח שימוש מיטבי בשירותים גנטיים. שיתוף פעולה קרוב עם המטופלים וארגוני חולים ומשפחותיהם, יכול להגביר את המודעות להישגים בתחום באבחון והטיפול של מחלות גנטיות. מורגש חסר של תכניות לאומיות המיועדות להעברת מידע וחינוך בנושא ההתקדמות בגנטיקה רפואית.

אתגרים משפטיים. הגנה בעזרת תחיקה דרושה כדי להגן על המטופלים מפני אפליה על רקע גנטי, שעלולה להתפתח אם חברות ביטוח או מעסיקים ינהגו באופן שונה בהתאם לממצאים בבדיקה גנטית הקשורה בתוספת סיכון לתחלואה. בישראל קיים חוק מידע גנטי 2000, המסדיר מתן מידע גנטי תוך הגדרת סודיות והיבטים אחרים ברוח האתגרים שתוארו למעלה, והוא מיועד למניעת אפליה על בסיס מידע גנטי. קיים חוסר ידע ומודעות ללשון החוק בנוגע לדרך העברת מידע למטופלים אודות היבטים של בדיקה גנטית, הן בקרב צוותים רפואיים והן בקרב משפחות עם מחלות גנטיות.

References

1. Hoyert DL, Freedman MA, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2000. *Pediatrics*, 2001;108:1241–1255.
2. FitzPatrick DR, Skeoch CH, Tolmie JL. Genetic aspects of admissions to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 1991;66:639–64.
3. Hall JG, Powers EK, McIlvaine RT, Ean VH. The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *Am J Med Genet* 1978;1:417-36.
4. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet*. 2004;74:121-7.
5. Dye DE, Brameld KJ, Maxwell S, Goldblatt J, O'Leary P. The impact of single gene and chromosomal disorders on hospital admissions in an adult population. *J Community Genet*. 2011;2:81-90.
6. Benseid TA, Veach PM, Niendorf KB. What's the harm? Genetic counselor perceptions of adverse effects of genetics service provision by non-genetics professionals. *J Genet Couns*. 2014;23:48-63.
7. Maio M, Carrion P, Yaremco E, Austin JC. Awareness of genetic counseling and perceptions of its purpose: a survey of the Canadian public. *J Genet Couns*. 2013;22:762-70.
8. Henneman L, Vermeulen E, van El CG, Claassen L, Timmermans DR, Cornel MC. Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:793-9.
9. Ropers HH. Genetics of early onset cognitive impairment. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2010;11:161-86.
10. Shohat M, Frimer H, Shohat-Levy V, Esmailzadeh H, Appelman Z, Ben-Neriah Z, Dar H, Orr-Urtreger A, Amiel A, Gershoni R, Manor E, Barkai G, Shalev S, Gelman-Kohen Z, Reish O, Lev D, Davidov B, Goldman B. Prenatal diagnosis of Down syndrome: ten year experience in the Israeli population. *Am J Med Genet A*. 2003;122:215-22. 11.
11. Berkenstadt M, Ries-Levavi L, Cuckle H, Peleg L, Barkai G. Preconceptional and prenatal screening for fragile X syndrome: experience with 40,000 tests. *Prenat Diagn*. 2007; 27:991-4.
12. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *Am J Med Genet*. 1995;55:311-4
13. McAllister M, Davies L, Payne K, Nicholls S, Donnai D, MacLeod R. The emotional effects of genetic diseases: implications for clinical genetics. *Am J Med Genet A*. 2007;143:2651-61.
14. van Gool K, Norman R, Delatycki MB, Hall J, Massie J. Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value Health*. 2013;16:345-55.

This project has been funded with support from the European Commission: Grant Agreement 544331-TEMPUS-1-2013-1-AM-TEMPUS-JPCR
This publication reflects only the author's view and the Agency and the Commission are not responsible for any use that may be made of the information it contains.