

## תחלואה מולטיפקטוריאלית – היבטים גנטיים והשלכות לאבחון ולטיפול

(ספח התמחות ניהול סימפטומים בסייעוד)

290.4017, תשע"ט; יום ד – 10:00-14:00 (סמסטר ב)

edagan@univ.haifa.ac.il

פרופ' אפרת דגן

שעות קבלה וייעוץ: בתיאום מראש

### רקע:

במהלך העשורים האחרונים מתבהר יותר ויותר הבסיס הגנטי למחלות רבות. עד לפני מספר שנים היו ידועות, בעיקר מחלות גנטיות-מנדליאניות, אשר בהן הבסיס לתחלואה בהן הוא גנטי בלבד. כיום, אנו למדים כי רבות מן המחלות הכרוניות הן בעלות בסיס גנטי, המהווה פרה-דיספוזיציה (גטייה) למחלה, אך אינו מספיק כדי בהכרח לפתח אותה. מחלות אלו מוגדרות כמולטי-פקטוריאליות. ביניהן, פרקינסון, אלצהיימר, סרטן ועוד.

לצד הבנת האטיולוגיה של מחלות רבות אנו עדים להתפתחות ביוטכנולוגית מואצת בעיקר בשיטות האבחון הגנטי אך גם בטיפולים בעלי מרכיבים גנטיים. ההתקדמות בשיטות האבחון הגנטי מאפשרת לאמוד את מידת הסיכון להולדת ילדים בעלי ליקוי גנטי ואת מידת הסיכון לחלות במחלות מולטיפקטוריאליות מסוימות במהלך החיים.

התפתחויות אלו פותחות בפנינו, שדה לדיון רב מימדי. סוגיות כגון: מידת החדירות של מוטאציות שונות, קשר בין גנוטיפ לפנוטיפ, שאלת הסיכון לפתח תחלואה מההיבט הפסיכוסוציאלי והיבטים אתיים ומשפטיים הן רק מקצתן של השאלות העולות לדיון בהקשר זה.

בסמינר ייבחנו סוגיות שכאלה, תוך הבנת האטיולוגיה של מחלות גנטיות ומולטיפקטוריאליות, ותוך התמקדות בטכנולוגיות של אבחון גנטי, ובהשלכותיו על הפרט ובני משפחתו והחברה.

### מטרות הסמינר:

דיון רב מימדי בסוגיות של ייעוץ ואבחון גנטי. הדיון יכלול היבטים קליניים, אתיים ומשפטיים, פסיכו-סוציאליים וטכנולוגיים.

### תכנים:

הבנת הבסיס הגנטי של מחלות בינקות ובגיל מבוגר.  
טכנולוגיות גנטיות: שיטות אבחון מולקולרי וכרומוזומלי.  
השלכות פסיכולוגיות, חברתיות, אתיות ומשפטיות על הפרט, המשפחה והחברה, כפועל יוצא של הבנת האטיולוגיה הגנטית של מחלות ויכולות האבחון.

### מתודולוגיה:

הדיון בכיתה יכלול רקע תיאורטי, תיאורי מקרה ייחודיים ודיון.

#### דרישות הסמינר:

1. השתתפות פעילה בשיעורים וקריאת חומר רקע.
2. תרגיל (יינתן בהמשך בנפרד).
3. ייתכן ותתבקשו להציג בכיתה (רפרט) של העבודה (כ-10 דקות) ודיון (תלוי במספר המשתתפים).
4. הגשת עבודה סמינריונית (הנחיות לכתובת העבודה יינתנו בנפרד).

#### רשימת קריאה

כללי

Robinson, T. R. (c2005). Genetics for dummies. Hoboken, NJ: Wiley.

[RB155.R66 2005]

Thompson & Thompson – Genetics in Medicine. (6<sup>th</sup> ed) (2001). Nussbaum, McInnes and Willard (Eds.) pp. 4-16, 311-333.

#### טכנולוגיות אבחון גנטי

Basille C, Frydman R, El Aly A, Hesters L, Fanchin R, Tachdjian G, Steffann J, LeLorc'h M, Achour-Frydman N. (2009). Preimplantation genetic diagnosis: state of the art. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.145: 9-13.

Simpson JL, Rechitsky S. (2016). Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 Apr 21. pii: S0960-0760(16)30069-3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.022.

Wu P, Whiteford ML, Cameron AD. (2014). Preimplantation genetic diagnosis. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 24: 67–73.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ogrm.2014.01.003>

#### הריון

שוחט מ. 2003. הכל גנטיקה – המדריך המלא להצלחה בהריון וגנטיקה בכלל.  
[RB155.6.S56 2003].

#### חקיקה - גנטיקה

#### משרד הבריאות:

חוק מידע גנטי, התשס"א – 2000

[http://www.health.gov.il/forms/forms.asp?category\\_id=51&Element\\_Type\\_id=6](http://www.health.gov.il/forms/forms.asp?category_id=51&Element_Type_id=6)

#### סוגיות חברתיות ואתיות

- Callier SL, Abudu R, Mehlman MJ, Singer ME, Neuhauser D, Caga-Anan C, Wiesner GL. Ethical, Legal, and Social Implications of Personalized Genomic Medicine Research: Current Literature and Suggestions for the Future. *Bioethics*. 2016 Nov; 30(9): 698-705. doi: 10.1111/bioe.12285.
- Clayton EW. (2003). Ethical, legal, and social implication of genomic medicine. *New England J Medicine* 349(6): 562-569.
- Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2013). Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril*. 100(5): 1224-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.041.
- Popovsky M. (2007). Jewish perspectives on the use of preimplantation genetic diagnosis. *J Law Med Ethics*. 35: 699-711, 513.
- Remennick L. (2006). The quest for the perfect baby: why do Israeli women seek prenatal genetic testing? *Sociol Health Illn*. 28: 21-53.

#### סרטן

- יחזקאל, א. (2005). לי זה קרה: התמודדות עם סרטן השד. תל-אביב: הוצאת הקבוץ המאוחד.
- American Society of Clinical Oncology. (2003). Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 21: 2397–2406.
- Braithwaite D, Emery J, Walter F, et al. (2004). Psychological impact of genetic counseling for familial cancer: a systemic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 96(2): 122-133.
- Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. (2016). Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. 2016 Jul 18. pii: S0002-9610(16)30348-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.06.010.
- Macdonald, F. 2004. *Molecular biology of cancer*. MacDonal F, Ford, H. J. C., Casson, A. G. Abingdon: Taylor and Francis. [RC268.4.M23 2004].
- Schulz, W.A. c2005. *Molecular biology of human cancers: an advanced student's textbook*. Dordrecht: Springer [RC268.4.S38 2005]
- Zon RT, Goss E, Vogel VG, Chlebowski RT, Jatoi I, Robson ME, Wollins DS, Garber JE, Brown P, Kramer BS; American Society of Clinical Oncology. (2009). American Society of Clinical Oncology policy statement: the role of the oncologist in cancer prevention and risk assessment. *J Clin Oncol*. 27: 986-993.

#### ניתוחי מניעה

- Altman AM, Hui JYC, Tuttle TM. Quality-of-life implications of risk-reducing cancer surgery. *Br J Surg*. 2018 Jan; 105(2): e121-e130. doi: 10.1002/bjs.10725.
- De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, Muzii L, Tombolini V, Benedetti Panici P. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep; 22(9): 2876-80. doi: 10.1245/s10434-015-4532-1.
- Hallowell N, Jacobs I, Richards M, Mackay J, Gore M. (2001). Surveillance or surgery? A description of the factors that influence high risk premenopausal women's decisions about prophylactic oophorectomy. *J Med Genet*. 38: 683-691.
- Kram V, Peretz T, Sagi M. (2006). Acceptance of preventive surgeries by Israeli women who had undergone BRCA testing. *Fam Cancer*. 5: 327-335.
- Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch H, Kim-Sing C, Friedman E, Foulkes WD, Domchek S, Ainsworth P, Isaacs C, Tung N, Gronwald J, Cummings S, Wagner T, Manoukian S, Møller P, Weitzel J, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. (2008). Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol*. 26: 1093-1097.
- Wainberg S, Husted J. (2004). Utilization of screening and preventive surgery among unaffected carriers of BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 13: 1989-1995.

#### פרקינסון

- Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. (2004). Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 351: 1972-1977.
- Dagan E, Schlesinger I, Ayoub M, Mory A, Nassar M, Kurolap A, Peretz-Aharon J, Gershoni-Baruch R. (2015). The contribution of Niemann-Pick SMPD1 mutations to Parkinson disease in Ashkenazi Jews. *Parkinsonism Relat Disord*. 21(9): 1067-71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.016.
- Dagan E, Schlesinger I, Kurolap A, Ayoub M, Nassar M, Peretz-Aharon J, Gershoni-Baruch R. (2016). LRRK2, GBA and SMPD1 Founder Mutations and Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 42(1-2): 1-6. doi: 10.1159/000447450.
- Gan-Or Z, Ozelius LJ, Bar-Shira A, Saunders-Pullman R, Mirelman A, Kornreich R, Gana-Weisz M, Raymond D, Rozenkrantz L, Deik A, Gurevich T, Gross SJ, Schreiber-Agus N,

- Giladi N, Bressman SB, Orr-Urtreger A. (2013). The p.L302P mutation in the lysosomal enzyme gene SMPD1 is a risk factor for Parkinson disease. *Neurology*. 80: 1606-10.
- Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. (2016). Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem*. 2016 Apr 18. doi: 10.1111/jnc.13593
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*. 373: 2055-2066.