



מיזמי גנום האדם: גנטיקה וגנאטיקה

אבינעם אדם

הקדמה לקורס

22006

מהדורה זמנית

פנימי. לא למכירה ולא להפצה

מק"ט 22006-5189

צוות הקורס**כתיבה:** פרופ' אבינעם אדם

ייעוץ מדעי: פרופ' בת שבע בונה-תמיר, אוניברסיטת תל-אביב
 פרופ' צבי זקס, האוניברסיטה העברית
 פרופ' חוה יבלונקה, אוניברסיטת תל-אביב
 פרופ' מרים סורוז'ון, האוניברסיטה הפתוחה
 פרופ' רפאל פלק, האוניברסיטה העברית
 ד"ר איריס פריי, אוניברסיטת תל-אביב והטכניון

עריכה והתקנה: ענת אראל-גפני**מהדורה מעודכנת****כתיבה ועדכון:** ענבל צולנג-סלע**אחראית אקדמית:** פרופ' שמעונה גינצבורג**ייעוץ (ליווי אקדמי):** ד"ר בתיה זלינגר**עריכה:** אפרת אבינרי

© תשע"ד – 2014. כל הזכויות שמורות לאוניברסיטה הפתוחה.
 בית ההוצאה לאור של האוניברסיטה הפתוחה, הקריה ע"ש דורותי דה רוטשילד, דרך האוניברסיטה 1, ת"ד 808,
 רעננה 4353701.

The Open University of Israel, The Dorothy de Rothschild Campus, 1 University Road, P.O. Box 808, Ra'anana
 4353701. Printed in Israel.

אין לשכפל, להעתיק, לצלם, להקליט, לתרגם, לאחסן במאגר מידע, לשדר או לקלוט בכל דרך או בכל אמצעי
 אלקטרוני, אופטי, מכני או אחר כל חלק שהוא מהחומר שבספר זה. שימוש מסחרי בחומר הכלול בספר זה אסור
 בהחלט, אלא ברשות מפורשת ובכתב ממדור זכויות יוצרים של האוניברסיטה הפתוחה.

תוכן העניינים

רשימת מונחים / 5

רשימת ארגונים, גופים ומיזמים / 11

1. מיזם הגנום / 13

1.1 הרקע המדעי – ציוני דרך / 13

1.2 מיוזמות, דרך מחלוקות, למיזם / 19

1.3 המימוש המואץ / 25

1.4 השלכות חוץ-מדעיות של המיזם / 28

1.4.1 מדענים במלכוד אָתי / 29

1.4.2 בעיות לטווח הקרוב / 33

1.4.3 תחזיות ובעיות לעתיד רחוק יותר / 38

2. מיזם הרבגוניות שבגנום האדם / 44

2.1 הרקע / 44

2.2 הצעה תמימה / 47

2.3 המכשילים והמכשלות / 50

2.4 זווית הראייה הישראלית / 55

3. הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה: שיטות, יישומים ואתיקה / 61

3.1 שיטות ההרצפה ויישומן / 61

3.2 סוגיות אתיות חדשות / 67

ביבליוגרפיה / 69

	רשימת מונחים
כרומוזום שאינו מעורב בקביעת הזויג; כל הכרומוזומים, למעט כרומוזומים X ו-Y.	אוטוזום (autosome)
כל היצורים החיים, ואלה שנכחדו – ובכללם כל הצמחים והחיות – שתאיהם מכילים גרעין ובו כרומוזומים הכוללים DNA וחלבונים. זאת בניגוד לפרוקריוטים (prokaryotes) – הלוא הם החיידקים – יצורים חד-תאיים חסרי גרעין ואברוני תא אחרים ובעלי כרומוזום טבעתי יחיד המכיל DNA בלבד.	איקריוטים (eukaryotes)
אנזים (סוג של חלבון) החותך DNA באתר בעל רצף הכרה ייחודי או לידו.	אנזים קיטוע (restriction enzyme)
תחום מחקר העוסק במנגנונים שגורמים לשינויים בתכונות פרטים, משלב הביצית ועד השלב הבוגר. שינויים אלה אינם נובעים משינוי ברצף ה-DNA אלא מגורמים אחרים, למשל, מתילציה על גבי ה-DNA, והם יכולים לעבור בתורשה.	אפיגנטיקה (epigenetics)
כל האקסונים שבתא.	אקסום (exome)
כל קטע מהרצף המקודד של גן שאינו אינטרון (intron); האקסונים של גן תואמים ל-mRNA שלו המתורגם לחלבון.	אקסון (exon)
תהליך של שיוך מידע ביולוגי לרצף DNA. זיהוי כל המרכיבים של ה-DNA.	ביאור הגנום; אנוטציה (annotation)
מולקולה חד-גדילית של DNA או RNA, שרצף הנקלאוטידים הייחודי שלה, המסומן רדיואקטיבית או אימונולוגית, יכול להזדווג עם רצף משלים של חומצת גרעין ועקב כך לזהות, לאתר ולבודד את הרצף המשלים.	גלאי (probe)
רצף DNA המוגדר כדוגמה מייצגת לגנום של אורגניזם מסוים. גנום הייחוס משמש נקודת ייחוס לבנייה ולניתוח של גנומים חדשים (מפרטים אחרים) של אותו האורגניזם.	גנום הייחוס (reference genome)
תא המכיל שתי סדרות של כרומוזומים, או אורגניזם שכל אחד מתאיו מכיל שתי סדרות של כרומוזומים.	דיפלואיד (diploid)

זכותו של המטופל לקבל החלטות בצורה חופשית באשר לטיפול הרפואי שיקבל. זאת לאחר שקיבל מידע רפואי רלבנטי לצורך קבלת החלטות אלה.

הסכמה מודעת
(informed consent)

יצור או מצב שבו קיים מערך יחיד של כרומוזומים, כמו זה שקיים בחיידקים ובתאי הרבייה של איקריוטים. מהתלכדות שני תאי הרבייה ההפלואאידיים, הנקבי והזכרי, נוצר תא זיגוטה דיפלואאיד (ובו מערך כרומוזומים כפול), שצאצאיו הם כל תאי האורגניזם. באדם המספר ההפלואאיד הוא 23 והדיפלואאיד – 46.

הפלואיד
(haploid)

שילוב אללים הממוקמים בסמיכות זה לזה על גבי הכרומוזום ולכן מורשים לדור הבא יחדיו. לחלופין, המונח הפלוטיפ מיוחס גם לקבוצת סניפים (SNPs) שאינם בהכרח קרובים פיזית זה לזה, אך עדיין הם מורשים יחדיו (מבחינה סטטיסטית).

הפלוטיפ
(haplotype)

העברה של אלל מסוים מאוכלוסייה אחת לאחרת.

זרימת גנים
(gene flow)

החלק היחסי של פרטים הנושאים מוטציה בגן מסוים, כאשר בפועל התכונה הקשורה למוטציה זו אכן באה אצלם לידי ביטוי (מתוך כלל הפרטים הנושאים את המוטציה).

חדירות
(penetrance)

יצור חי הנחקר באופן אינטנסיבי.

חיית מודל
(model organism)

המספר הממוצע של מקטעי DNA שהורצפו המייצגים נוקלאוטיד מסוים בהרצפת גנום. ככל שהכיסוי גבוה יותר כך דיוק ההרצפה גבוה יותר, אך תהליך ההרצפה לוקח זמן רב יותר.

כיסוי
(coverage)

חקר של חומר גנטי הנמצא בדגימות מהסביבה.

מטה-גנומיקה
(meta-genomics)

אברון תאי המצוי בעותקים אחדים עד רבים בציטופלזמה של תאי האיקריוטים, ובו מתרחשים תהליכי נשימה ויצירת ATP. המיטוכונדריון מכיל DNA הכולל כתריסר גנים ומתרבה ללא תלות בהכפלת ה-DNA של הכרומוזומים שבגרעין התא. בעת ההפריה של תא הביצה, המיטוכונדריה של תא הזרע לא חודרים לתוכה. לכן, הגנום המיטוכונדרי עובר מדור לדור באמצעות האימהות בלבד.

מיטוכונדריון
(mitochondrion, ברבים: mitochondria)

קביעת המקום והסדר של גנים או של רצפים אחרים של DNA בכרומוזום.	מיפוי (mapping)
סדר הגנים והמרחקים ביניהם בכרומוזום, כפי שנקבעו בחקר הורשתם במשפחות לפי תדירויות הרקומבינציה בין אתרי גנים (וסמנים אחרים) שיש ביניהם תאחיזה. ביטוי המרחקים במפה הוא ביחידות של "סנטימורגן" ($1\% = 1cM$ רקומבינציה). תדירות הרקומבינציה בנשים עולה על זו שבגברים, ולכן מפת התאחיזה של האישה ארוכה מזו של הגבר. האורך הפיזי הממוצע של סנטימורגן אחד הוא כמיליון נוקלאוטידים.	מפה גנטית או מפת תאחיזה (genetic linkage map)
מפה המגדירה את מקום הגן ומרחקו מגנים או מסמנים אחרים באותו כרומוזום, ללא קשר להורשתם, במונחים של מספר זוגות הנוקלאוטידים שב-DNA. מיפוי פיזי הוא איתור גנים באזור כרומוזומי צר שאפשר לזהותו במיקרוסקופ, כגון פס צבע או שני בכרומוזום.	מפה פיזית (physical map)
מקטעי RNA קצרים בעלי תפקיד שאינם מתורגמים לחלבון.	מקטעי RNA קצרים (small RNAs)
הוספת קבוצה כימית בשם מתיל על גבי ה-DNA.	מתילציה (methylation)
סוג של תרכובות ביולוגיות חשובות (בכללן ATP), המורכבות מבסיס חנקני פוריני או פירימידיני, מסוכר ומחומצה זרחתית. נוקלאוטידים יכולים ליצור שרשרות ארוכות של חומצות גרעין, שבהן הסוכר של כל נוקלאוטיד קשור לקבוצת הזרחה של שכנו. הסוכר בחומצת הגרעין RNA הוא ריבוז, וב-DNA – דאוקסיריבוז (ומכאן ראשי התיבות של חומר התורשה: באנגלית DNA [deoxyribonucleic Acid] ו-RNA [ribonucleic acid], ובצרפתית adn ו-arn).	נוקלאוטיד (nucleotide)
שינויים בשכיחות אללים באוכלוסייה בעקבות מאורעות אקראיים.	סחיפה גנטית (genetic drift)
תכונה מדידה שיכולה לשמש לאבחון של מצב רפואי. למשל, כמות גדולה של חלבון מסוים בדם מעידה על מחלה מסוימת.	סמנים ביולוגיים (biomarkers)
אוסף של קטעי DNA שהתקבלו מפעולת אנזימי קיטוע על הגנום של אורגניזם מסוים ושובטו בחיידקים.	ספרייה גנומית (genomic library)

<p>וריאציה של רצף ה-DNA המתרחשת כאשר נוקלאוטיד יחיד בגנום נבדל בין פרטים שונים.</p>	<p>פולימורפיזמים של נוקלאוטיד יחיד סני"פ/סני"פים SNPs, Single Nucleotide (Polymorphisms)</p>
<p>שיטת מחקר לאפיון DNA. בשיטה זו חותכים DNA באמצעות אנזימי קיטוע, ואת אורך הקטעים שנוצרו מודדים באמצעות שיטת ההספג של סאת'רן. באמצעות שיטת ה-RFLPs, מצאו הבדלים גדולים באורכם של קטעי הקיטוע שהתקבלו מפרטים שונים. שוני זה מעיד למעשה על השוני ברצפי הבסיסים שב-DNA בין פרטים שונים.</p>	<p>פולימורפיזמים של אורך קטעי קיטוע RFLPs, Restriction Fragment Length (Polymorphisms)</p>
<p>מולקולת DNA טבעתית קטנה, המצויה (לא תמיד) בתאי חיידקים, ומסוגלת להכפיל את עצמה ללא תלות בכרומוזום החיידק, וכן להשתלב בכרומוזום החיידק. יש פלסמידים מלאכותיים המשמשים כנשאים בתהליכי שיבוט והנדסה גנטית.</p>	<p>פלסמיד (plasmid)</p>
<p>חיידקים וארכאונים – יצורים חד-תאיים חסרי גרעין ואברוני תא אחרים ובעלי כרומוזום טבעתי יחיד המכיל DNA בלבד.</p>	<p>פרוקריוטים (prokaryotes)</p>
<p>שיטה לניתוח קישור של DNA לחלבון בעזרת טכנולוגיית ההרצפה בתפוקה גבוהה. השיטה מאפשרת לאתר את כל רצפי ה-DNA הנקשרים לחלבון מסוים.</p>	<p>צ'יפ-סק; השקעת חלבוני כרומטין על ידי נוגדנים (ChIP-sequencing; ChIP-Seq; Chromatin Immunoprecipitation (Sequencing)</p>
<p>פלסמיד מהונדס שאפשר להרבות אותו ולשבט באמצעותו קטעי DNA אנושי שאורכם עד כ-40 אלף זוגות נוקלאוטידים.</p>	<p>קוסמיד (cosmid)</p>
<p>רצפי DNA קצרים (200-500 בסיסים) המופיעים פעם אחת בלבד בגנום, וידוע רצף הבסיסים שלהם ומיקומם.</p>	<p>רצפים קצרים יחידים עותק STSs, Sequence Tagged (Sites)</p>
<p>שינויים בגנום הבאים לידי ביטוי במספר שונה של עותקי מקטעים מתוך הגנום. שוני זה מהווה חלק מהרבגוניות המבדילה בין גנומים של פרטים שונים.</p>	<p>רצפים בעלי חזרות רבות CNVs, Copy Number (Variations)</p>

<p>היווצרות צירופים חדשים של קטעי DNA לאחר שבירה ושחלוף (איחוי מחודש, שונה מהמקור). ביצורים איקריוטיים הרקומבינציה מתבטאת בצירופים חדשים של גנים הוריים בצאצא, כתוצאה מהחלפת קטעים הומולוגיים של כרומוזומים בעת יצירת תאי הרבייה בהורים.</p>	<p>רקומבינציה (recombination)</p>
<p>אוכלוסייה זהה גנטית של מולקולות או של תאים או של יצורים, שמוצאה ממולקולה יחידה, או מתא יחיד, או מהורה קדמון משותף.</p>	<p>שבט (clone)</p>
<p>שינוי בתעתיק ה-RNA הכולל את הוצאתם החוצה של חלקים מהתעתיק – אינטרונים, וחיבור המקטעים שנשארו – אקסונים.</p>	<p>שחבור (splicing)</p>
<p>תהליך בקרה המתרחש בעת ביטוי גנים, שבו אקסון מסוים יכול להיכלל, או לא להיכלל בתעתיק הסופי של הגן. תהליך זה מאפשר יצירה של חלבונים שונים מאותו הגן.</p>	<p>שחבור חלופי (alternative splicing)</p>
<p>תהליך הריבוי הלא-זוויגי של תאים זהים גנטית, לכדי שבט או אורגניזם שלם מתא אב אחד. בטכנולוגיית ה-DNA הרקומביננטי משתמשים במונח שיבוט גם לשכפול עותקים של גן או של כל קטע DNA אחר.</p>	<p>שיבוט (cloning)</p>
<p>שיטה למציאת גנים שבה מאתרים את מיקומו של הגן המבוקש על-פי מיקומו המשוער על גבי הכרומוזום ולא על-פי פעילותו.</p>	<p>שיבוט על-פי המיקום (positional cloning)</p>
<p>טכנולוגיה שעל-פיה אפשר להגביר מקטע DNA מסוים מעותק בודד למספר רב של עותקים (עד כדי מיליונים). שיטה זו מאפשרת לחקור את מקטע ה-DNA המבוקש בשיטות הדורשות מספר רב של עותקים.</p>	<p>שיטת PCR; תגובת השרשרת של פולימראז PCR, Polymerase Chain (Reaction)</p>
<p>שיטות הרצפה חדשות יעילות ביותר, שפותחו בעשור האחרון, והפחיתו דרמטית את זמן ההרצפה ואת עלותה.</p>	<p>שיטת הרצפה עתידית NGS, Next Generation (Sequencing)</p>
<p>שימוש בטכנולוגיית ההרצפה בתפוקה גבוהה של רצפי DNA משלים (cDNA) על מנת לקבל מידע בנוגע לתוכן של מקטעי ה-RNA וכמותם בדוגמה נחקרת.</p>	<p>שיטת הרצפת RNA (RNA-seq)</p>
<p>קביעה מוטעית שהשערה מסוימת אינה מתקיימת. בהקשר של זיהוי נשאות מחלות: קביעה שאדם אינו נשא של המחלה, בשעה שבפועל הוא כן נושא את הגן הפגום של המחלה.</p>	<p>שלילה כוזבת (false negative)</p>

הימצאות אתרי גנים או סמני DNA שונים באותו כרומוזום; ככל שהם סמוכים יותר (התאחיזה ביניהם חזקה יותר), גדלה ההסתברות שהם יעברו לצאצאים ביחד, וקטנה ההסתברות לרקומבינציה ביניהם.

תאחיזה
(linkage)

תורשה של שינויים בגנום שאינם באים לידי ביטוי ברצף הנוקלאוטידים. לדוגמה, מתילציה של נוקלאוטיד.

תורשה אפיגנטית
(epigenetic inheritance)

הרצפה של מקטעי DNA רבים בו בזמן.

תפוקה גבוהה
(high-throughput)

מחקרים המקשרים בין שונות גנטית ומחלות, ובוחנים וריאנטים גנטיים אצל בני אדם שונים על מנת לבדוק אם הם קשורים לתכונה מסוימת.

GWAS, Genome Wide Association Studies

רשימת ארגונים, גופים ומיזמים

אונסקו (UNESCO, United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization)
 אטלס הגנום הסרטני (TCGA, The Cancer Genome Atlas)
 האקדמיה הלאומית למדעים (NAS, National Academy of Sciences)
 הארגון הבין-לאומי לגנום האדם (HUGO, Human Genome Organization)
 ארגון הבריאות העולמי (WHO, World Health Organization)
 ארגון הבריאות הפאן-אמריקני (PAHO, Pan American Health Organization)
 ועדת הביואתיקה הבין-לאומית של אונסקו (Unesco International Bioethics Committee)
 ועדת הגנום מטעם האקדמיה הישראלית למדעים
 החברה האמריקנית "סלרה גנומיקס" (Celera Genomics) ; בקיצור "סלרה"
 החברה האמריקנית לגנטיקה האדם (ASHG, American Society of Human Genetics)
 המועצה העולמית של העמים הילידים (WCIP, World Council of Indigenous Peoples)
 מועצת המחקר הלאומית של ארצות הברית (NRC, National Research Council)
 מיזם גנום האדם (HGP, Human Genome Project)
 מיזם הרבגוניות שבגנום האדם (HGDP, Human Genome Diversity Project)
 מיזם הפרוטאום האנושי (HPP, The Human Proteome Project)
 המכון הלאומי לחקר גנום האדם (NHGRI, National Human Genome Research Institute)
 המכון הצרפתי "גינתון" (Généthon)
 המכון לביואינפורמטיקה על שם אילנה ופסקל מנטו (Ilana and Pascal Mantoux Institute for
 Bioinformatics) המהווה חלק מן המרכז הישראלי הלאומי לרפואה מותאמת אישית על שם
 ננסי וסטיבן גרנד (The Nancy & Stephen Grand Israel National Center for Personalized
 Medicine) במכון ויצמן
 המכון לחקר הגנום (TIGR, The Institute for Genomic Research)
 המכון לחקר הסרטן (NCI, National Cancer Institute)
 המכון לרפואה על שם הווארד יוז (HHMI, Howard Hughes Medical Institute)
 המכוניס הלאומיים לענייני בריאות (NIH, National Institutes of Health)
 המעבדה הלאומית לגנטיקה של אוכלוסיות ישראל באוניברסיטת תל-אביב
 המפות הגנטיות של כל כרומוזומי האדם (HGM, Human Gene Mapping Workshops)
 מרכז אדמונד י. ספרא לביואינפורמטיקה (Edmond J. Safra Center for Bioinformatics)
 באוניברסיטת תל-אביב
 מרכז ההרצפה הבריטי על שם סנגר בקיימברידג' (The Wellcome Trust Sanger Institute)
 מרכז ז'אן דוסה לחקר הפולימורפיזמים באדם (CEPH, Jean Dausset Centre d'Etude du
 Polymorphisme Humain)
 המרכז הלאומי למידע ביוטכנולוגי (NCBI, National Center for Biotechnology Information)
 מרכז GenHomme בצרפת
 משרד האנרגיה האמריקני (DOE, Department of Energy)
 הקונגרס הבין-לאומי לגנטיקה האדם (The International Congress of Human Genetics)

הקונגרס הלאומי של האינדיאנים האמריקנים (NCAI, National Congress of American Indians)
הקרן הבין-לאומית לקידום אזורים כפריים (RAFI, Rural Advancement Foundation)
(International)
הקרן הלאומית למדע בארצות הברית (NSF, National Science Foundation)
הקרן למורשת בני האקהה (AHF, Akha Heritage Foundation)
רשת העולם השלישי (TWN, Third World Network)
תכנית ELSI (Ethical, Legal and Social Implications [or Issues])
ACMG, American College of Medical Genetics
CSHL, Cold Spring Harbor Laboratory

1. מיזם הגנום

המיזם לפענוח הרכבו המולקולרי המלא והמדויק של גנום האדם (HGP, Human Genome Project) הוא תכנית מחקר בין-לאומית עצומת ממדים ועתירת משאבים, שיזמו גנטיקאים בשנות השמונים של המאה ה-20. מטרת המיזם הייתה להגיע בראשית המאה ה-21 ל**מיפוי** (mapping)¹ ולזיהוי של כל הגנים ושל כל יתר רצפי ה**נוקלאוטידים** (nucleotides; יחידות המבנה של ה-DNA), המהווים ביחד את גנום האדם (גנום הוא כלל החומר התורשתי). מדובר בכשלושה מיליארד זוגות נוקלאוטידים הכלולים במערך אחד (**הפלואידי**; haploid) של 24 כרומוזומי האדם (22 **אוטוזומים** [autosomes], כרומוזום X, כרומוזום Y שבגרעיני התאים, וה-DNA **המיטוכונדרי** שמחוץ לגרעין התא)². ברצף הנוקלאוטידים הזה מצויים כ-20 אלף גנים המקודדים במישרין או בעקיפין לכל התוצרים שמהם בנוי גוף האדם ובאמצעותם הוא פועל.

זיהוי כל הגנים היה היעד הראשוני של המיזם, אלא שחלקם של הגנים בכלל ה-DNA בגנום אינו עולה על 2%. התכנית כללה גם את ההרצפה (קביעת הרצף; sequencing) של הנוקלאוטידים ב-98% הנותרים של הגנום; אלה הם רצפים לא-מקודדים הנמצאים בין הגנים ובתוך הגנים; חלקם הקטן הם רצפי בקרה, שאליהם נקשרים חלבונים המפעילים או משתקים תעתוק של גנים, חלקם אחראים לארגון המבנה התלת-ממדי של הכרומוזום, חלקם מהווים סיגנלים **לתורשה אפיגנטית** (epigenetic inheritance) ואילו התפקיד של רבים אחרים – אם יש כזה – טרם הובהר.

ליוזמה זו של פענוח הגנום קדמו דיונים וויכוחים ממושכים – ולא רק בקרב קהיליית הגנטיקאים – הן בדבר פרותיו המדעיים והרפואיים החזויים של המיזם, הן בדבר עלותו ו"כדאיותו", והן בדבר השלכות חברתיות, אתיות ותחיקתיות הצפויות, בעיקר לאחר השלמתו. לפני שנדון בהשלכות האלה, נסקור את ההתפתחויות העיקריות בתחום המדעי והטכנולוגי, שעליהן הושתתה היוזמה בשנות השמונים.

1.1 הרקע המדעי – ציוני דרך

עד שנות השישים של המאה ה-20 התבססה הגנטיקה של האדם על חקר פנוטיפים תורשתיים – נורמליים ופתולוגיים – בשיטות סטטיסטיות, קליניות, ביוכימיות, אימונולוגיות וציטוגנטיות. הגנים אופיינו אפוא באמצעות תוצריהם או הפנוטיפים שנבעו מהם. גנים אחדים אפילו אותרו ומופו בכרומוזומים מסוימים בשיטות שונות (כגון חקר משפחות שבהן נמצאו **תאחיזה** [linkage] ו**רקומבינציה** [recombination] עם סמנים גנטיים וכרומוזומיים), אבל כל זה נעשה בלא שהיה לחוקרים מושג ברור בדבר המהות הכימית של הגנים ואורח תפקודם. שיטות המחקר האלה, שהסתמכו בחלקן על תצפיות וניסויים ביצורים אחרים, השתכללו והוסיפו מידע רב ותובנות עתירות חשיבות לגנטיקת האדם גם במחצית השנייה של המאה. ואולם, בו בזמן, חלו התפתחויות מרחיקות לכת בחקר חומר התורשה עצמו – תחילה בחיידקים ובנגיפים ובהמשך גם

¹ מונחים מודגשים מופיעים ב"רשימת המונחים" עם הסבר קצר על כל אחד מהם.
² 24 הוא מספר הכרומוזומים השונים הקיימים בגרעיני התאים של המין האנושי; בתאי הזכר – 22 אוטוזומים + Y + X; בתאי הנקבה – רק 23 כרומוזומים שונים; X + 22.

באדם – והן שינו את פני הביולוגיה והוליכו ל"גנטיקה החדשה", המולקולרית, להנדסה הגנטית ולאפשרות ליזום בסופו של דבר תכנית מעשית וגם לבצע את מיזם הגנום של האדם.

תגלית המפתח שציננה את ראשית הביולוגיה המולקולרית הייתה פענוח המבנה הכימי המדויק – "הסליל הכפול" המפורסם – של ה-DNA בידי ג'יימס ווטסון ופרנסיס קריק (J.D. Watson, F.H.C Crick) ב-1953. הרקע והתמריץ למחקרם היה כפול: ראשית, ניסויים בחיידקים ובנגיפי חיידקים (1944, 1952) הוכיחו בוודאות שהמידע התורשתי צפון ב-DNA בלבד (ולא בחלבונים) ואף ללא מעורבות החלבונים, כפי שסברו לפני כן). שנית, אנליזה כימית הראתה שמולקולות ה-DNA מורכבות מארבעה סוגי נוקלאוטידים בלבד, מהם שניים שבסיסם החנקני הוא מהסוג פורין (purine; מסומלים באותיות A ו-C) ושניים שבסיסם פירימידין (pyrimidine; מסומלים באותיות G, T). כמו כן התברר שב-DNA של יצורים שונים יש שכיחויות שונות של ארבעת הנוקלאוטידים, אבל בכל יצור שנבדק היה סך כל הפורינים שווה לסך כל הפירימידינים.

ווטסון וקריק הראו שמולקולת ה-DNA מורכבת מזוג שרשרות ארוכות (גדילים) של נוקלאוטידים, הצמודות זו לזו לכל אורכן. השרשרות שזורות ומלופפות זו סביב זו, ולכן מכנים אותן "הסליל הכפול". שני הגדילים של מולקולת ה-DNA נשארים צמודים זה לזה באמצעות קשרי מימן בין הנוקלאוטידים. קשרי מימן מזווגים את שני הגדילים בקשרים ייחודיים; כך נוצרים בתוך הסליל הכפול זוגות קבועים בין בסיסי הנוקלאוטידים, וכל זוג מורכב מפורין ומפירימידין: כל A בגדיל אחד הוא בן זוג של T בגדיל האחר, וכל C מזדווג עם G. מולקולת ה-DNA דומה אפוא לסולם מתפתל, שבו שלדי הסוכר-זרחה הם שני העמודים, וצמדי הבסיסים הם השלבים.

מהמבנה הזה הסתברו לווטסון ולקריק באחת – לפחות עקרונית – כמה תופעות יסוד של הגנטיקה: הם הסיקו שהרצפים השונים של בסיסי הנוקלאוטידים לאורך גדיליהם הם הם הצופן של המידע התורשתי; שמוטציות תורשתיות יכולות להתרחש כתוצאה מחילוף אקראי, אפילו של בסיס יחיד, בתוך הרצף; ושזיווג הבסיסים מצביע עקרונית על מנגנון ההכפלה המדויקת של ה-DNA, הקודמת לכל חלוקת תא. כמו כן, המבנה מסביר את מנגנון הזיווג של הכרומוזומים ההומולוגיים בעת יצירת תאי הרבייה (המיוזה).

התגלית ההיסטורית הזאת (שזיכתה את ווטסון וקריק בפרס נובל רק ב-1962) המריצה מאוד את חקר ה-DNA, אורח הכפלתו ותרגומו לתוצרים ולתכונות תורשתיות. בתוך כך פותחו שיטות מתוחכמות ויעילות למיפוי, לבידוד, לאנליזה ולשיבוט (cloning) של גנים, של קטעי DNA אחרים ושל מוטנטים; להחדרה מלאכותית של מוטציות, לסינתזה של DNA וחלבונים במערכות לא-תאיות, להפרדה אוטומטית בין הכרומוזומים (המאפשרת לקבל כל אחד מ-24 הכרומוזומים השונים של האדם בנפרד), ליצירת תרביות תאים, לאיחוי תאים ממקורות שונים ועוד.

התגליות והשיטות החדשות האלה הלכו ותכפו והשתלבו זו בזו בשנים הבאות (אף הן הניבו פרסי נובל לרוב). להלן סקירה חטופה של הבולטות שבהן.

בראשית שנות החמישים נקבע לראשונה גם הרצף המלא של החומצות האמיניות בחלבון (במקרה זה, אינסולין), והתברר שמולקולות החלבון הן שרשרות רצופות ("קוויות" ולא מסועפות כמו רב-סוכרים). ממצא זה תאם היטב את הרעיון שרצף החומצות שבחלבון הוא שמשקף את רצף הבסיסים שב-DNA (החלבונים וכל יתר החומרים שבכל יצור חי – פחמימות, שומנים וכי' – מסונתזים ומתפרקים עקב פעילותם של חלבונים ייחודיים – אנזימים – שגם הם תוצרי גנים). חיזוק לכך ניתן ב-1956, משהוכח שמולקולה מוטנטית של המוגלובין, המצויה בחולי אנמיה חרמשית, שונה מזו הנורמלית, המצויה אצל אנשים בריאים, בחומצה אמינית יחידה.

ב-1961, בעקבות מחקריהם של סידיני ברנר (S. Brenner) ופרנסיס קריק, הוברר עקרונית שהצופן הגנטי עשוי משלוש שונות של בסיסים נוקלאוטידיים, שכל אחת מהן מקודדת לחומצה אמינית בשרשרת החלבון (אם כי הצופן עצמו טרם פוענח אז). ההסבר שניתן למסלול הזרימה של המידע התורשתי הוא שהצופן ב-DNA מתועתק תחילה לרצף חד-גדילי משלים של חומצת גרעין דומה (RNA שלית, mRNA), והצופן שבתעתיק ה-RNA הזה מתורגם אחר כך לחלבון. באותה שנה תוארה לראשונה במונחים מולקולריים מערכת בקרה על תעתוק גנים בחיידקים, ונעשתה אבחנה בין גנים מבניים (שיש להם תוצרים חלבוניים) לבין גנים מווסתים, או רצפי בקרה, המפעילים או מדכאים את תעתוק הגנים המבניים. ב-1966 הושלם הפענוח של הצופן הגנטי על ידי שתי קבוצות מחקר בראשותם של מרשל נירנברג (M. Nirenberg) והר גובינד קורנה (Har Gobind Khorana).

פריצת דרך חשובה ביותר בהקשר לאנליזה של הגנום ולהנדסה הגנטית הייתה גילוי **אנזימי הקיטוע** (restriction enzymes) של החיידקים (1968). האנזימים האלה מסוגלים לקטוע מולקולות של חומצות גרעין באתרים נוקלאוטידיים שונים, ולכל אנזים קיטוע אתר ייחודי משלו. השימוש באנזימי הקיטוע מאפשר לבדוד – ואחר כך לזהות – קטעי DNA, ובכללם גנים וחלקי גנים, שאותם אפשר להחדיר באמצעות נשא **פלסמיד** (plasmid) או נגיפי לתוך חיידקים ולהרבות אותם בתרבית החיידקים.

כך החלו להיווצר "**ספרייות גנומיות**" (genomic libraries), וכן סדרות של רצפים חופפים חלקית, המאפשרים "לצעוד" לאורך כרומוזום מסוים ומקלים על זיהוי גנים בתוכו. הוברר שב-DNA של יצורים **איקריוטיים** (eukaryotes) יש רצפים רבים שאינם מקודדים, ובהם כאלה החוזרים ונשנים בגנום עד כדי מאות אלפי פעמים. כמו כן התגלו הבדלים אינדיבידואליים תוך-מיניים רבים, ובכלל זה בין בני אדם, באורך הקטעים שאנזימי הקיטוע יוצרים (פולימורפיזם של אורך קטעי קיטוע); הבדלים אלה משקפים הבדלי רצף ב-DNA, שנוצרו עקב הופעה או היעלמות של אתרי קיטוע, הן בגנים והן ברצפים הלא-מקודדים. אנזימי הקיטוע נעשו כלי ראשי במיפוי הגנום, וכן אפשרו את ההנדסה הגנטית (טכנולוגיית ה-DNA הרקומביננטי): חיבור (בעזרת אנזים נוסף) של קטעי DNA – גם DNA שמקורו ביצורים אחרים – למולקולות כלאיים המכונות "DNA רקומביננטי".

ב-1970 נתגלה ב־טרטרווירוסים (נגיפים שחומר התורשה שלהם הוא RNA) אנזים המתעתק בסדר הפוך (טרנסקריפטאז הופכי): על תבנית של RNA הוא מסנתז DNA חד-גדילי, וזה מושלם אחר

כך ל-DNA דו-גדילי. טרנסקריפטאז הופפי מנוצל במחקר ליצירת DNA משלים (cDNA) מתעתיקי RNA, וכך מתקבל רצף הנוקלאוטידים המקורי של קטעי הגן שתועתקו לאותו RNA. רצפי DNA כאלה ניתנים לשיבוט כ"ספריות", והם משמשים **גלאים** (probes) מצוינים למיפוי גנים ולזיהוים. ב-1970 גם סונתז לראשונה גן במעבדה, וב-1974 שובט לראשונה גן של יצור איקריוטי.

ב-1975 פותחו באורח בלתי-תלוי, הן בבריטניה והן בארצות הברית, שתי שיטות לקביעה מהירה ואמינה של רצפי הבסיסים בקטעי DNA, והן הביאו ל"קפיצת מדרגה" חשובה בכושרם של החוקרים להגדיר את הגנים (ואת המוטציות שבגנים) במונחים מולקולריים מדויקים.

באותה שנה המציא אדווין סאת'רן (E. Southern) את שיטת ההספג הקרויה על שמו (Southern blot): בשיטה זו משתמשים בגלאי רדיואקטיבי לזיהוי – ובעקבותיו לבידוד ולאנליזה – של קטע ה-DNA הייחודי לאותו גלאי, מתוך אוסף ענק של מקטעים שיצרו אנזימי הקיטוע. בעזרת שיטה זו נחשפה גם השונות העצומה בין בני אדם ברצפי הבסיסים שב-DNA (**פולימורפיזם של אורך קטעי קיטוע** – RFLPs, Restriction Fragment Length Polymorphisms), שונות שעלתה על כל המשוער. שיטת ההספג של סאת'רן קידמה מאוד את מיפוי הגנום.

ב-1976 כבר היו מוכרים לחוקרים כ-2,500 גנים שונים של האדם, ומהם רבים שמוטציות בהם גורמות מחלות תורשתיות. כ-400 מהגנים כבר היו ממופים, כל אחד לאזור צר מסוים באחד מ-24 הכרומוזומים. עליהם נוספו קטעי DNA רבים אחרים שוני אורך, שכל אחד מהם מצוי בעותק יחיד בגנום באתר כרומוזומי מסוים, והמשמשים כסמנים לאזורי הכרומוזומים ולגנים. ככל שגדל מספרם ומספר הגנים הממופים, הוקל והואץ קצב המיפוי של גנים נוספים.

ב-1977 התברר במפתיע, שבתוך הגנים של איקריוטים (בשונה מגנים של חיידקים) מצויים רצפים שאינם מקודדים ("אינטרונים"). בתעתיק ה-RNA הראשוני של גן כזה מתרחש **שחבור** (splicing) – סילוק האינטרונים וחיבור מחדש של הקטעים המקודדים ("אקסונים") לתעתיק ה-RNA המשמש לסיתתת החלבון. כעבור שנים נחשפה שונות עצומה בממדי הגנים שלנו: מהם כמעט חסרי אינטרונים ואורכם כ-800 בסיסים בלבד, ועד גן ענקי הכולל כ-80 אינטרונים ואורכו הכללי כ-2,400,000 זוגות בסיסים. כמו כן התברר שרבות מהמוטציות הגורמות למחלות תורשתיות אינן מתבטאות דווקא בחילופי בסיסים ברצף המקודד לחלבונים, אלא נובעות משחבור שגוי של תעתיק ה-RNA, מהשמטת קטעי גן ועוד. קביעת הרצפים של גנים מוטנטיים רבים גילתה הטרוגניות מולקולרית רבה בין חולים שונים (בניגוד לאחידות הפנוטיפית של החולים): אותה מחלה יכולה להיגרם מעשרות (ויותר) מוטציות שונות באותו גן.

לאחר כל גילוי או המצאה, שהיה בהם כדי לקדם את אפיון הגנום (כגון גילוי אנזימי הקיטוע, שיטת ההספג של סאת'רן), פותחו ושווקו למעבדות בארצות רבות ערכות חומרים, מכשירים והנחיות להפעלת השיטה, ובכלל זה מכשור אוטומטי להרצפת הנוקלאוטידים.

בד בבד עם ההתפתחויות האלה בביולוגיה המולקולרית, התחוללה בשנות השבעים והשמונים גם מהפכת המחשוב, שנודעת לה חשיבות ראשונה במעלה להמשך המיפוי וההרצפה. ללא קיבולת הזיכרון המופלאה של המחשב והמהירות של דליית המידע ועיבודו לא תתואר כלל האפשרות לטפל במבול של נתוני הרצף שהצטברו בקצב גובר במעבדות רבות ובארצות שונות. כך נולד ענף מחקר חדש הנלווה לחקר הגנום – "ביואינפורמטיקה" (bioinformatics) – עם מומחיות ועיתונות מקצועית משלו. כבר מסוף שנות השבעים הוחל ביצירת מאגר נתונים ממוחשב, "בנק הגנים" (GenBank)³, של כל רצפי ה-DNA שזוהו. המאגר מתעדכן ברציפות, פתוח לכול ברשת האינטרנט, ומקדם קשרים (ולעיתים משקף גם תחרות עזה) בין חוקרים. בעזרתו אפשר להשוות ולעמת במהירות ממצאים ממעבדות שונות, ולבחון הומולוגיות בין רצפים "חדשים" – הנראים כחלק של גן – לבין רצפי גנים שכבר פוענחו, כולל גנים של יצורים ממינים אחרים בעולם החי והצומח.

ב-1977 הורצפו לראשונה במלואם הגנומים של שני נגיפים זעירים (גנום האדם גדול מכל אחד מהם כמעט פי מיליון); ב-1978 נעשה לראשונה שימוש מוצלח בסמני DNA לצורך אבחון מחלה תורשתית בעובר בעודו ברחם אמו; שנה לאחר מכן החלו חברות ביוטכנולוגיה להפיק הורמוני אדם (אינסולין, הורמון הגדילה) מתרביות חיידקים שלתוכן הוחדרו פלסמידים מהונדסים שהכילו את הגנים האנושיים לאותם הורמונים.

ב-1981 הושלמה קביעת הרצף שב-DNA המיטוכונדרי של האדם (ובו כ-16,500 זוגות נוקלאוטידים); בשנה-שנתיים שלאחר מכן התגלו בגנום האדם גנים המעודדים גידולים סרטניים וגנים המדכאים אותם. הגילויים האלה הקנו תובנות חדשות בדבר ההתמרה הסרטנית, שמקורה במוטציות גניות ובשינויים אחרים בתפקוד הגנים בתאים המותמרים. כך נפתח העידן החדש, הגנטי-מולקולרי, של חקר הסרטן, ועמו תקוות גדולות מאי פעם לשיפור משמעותי באבחון המוקדם, במניעה ובטיפול במחלות הסרטן למיניהן.

עד 1983 זוהו כ-3,500 גנים בגנום האדם (בשעה שלפי חישובי חוקרים שונים באותן שנים, מספר כל הגנים המבניים של האדם נאמד ב-50 אלף עד 200 אלף). **המפות הגנטיות** (genetic linkage maps) **והמפות הפיזיות** (physical maps) של כרומוזומי האדם התמלאו והלכו בקצב גובר, וב-1983 החלו להכין במעבדות ממשלתיות של משרד האנרגיה (DOE, Department of Energy) בארצות הברית ספריות **קוסמידים** (cosmids) נפרדות לכרומוזומי האדם השונים. הקוסמידים הם פלסמידים מהונדסים שאפשר להרבות אותם ולשבט באמצעותם קטעי DNA אנושי שאורכם עד כ-40 אלף זוגות נוקלאוטידים.

בשנתיים הבאות נערכו בארצות הברית כנסי מדענים, שבהם נסקרה תחילה ההתקדמות בטכנולוגיות המיפוי והאנליזה של הגנום, ובעקבותיה נדון בפורומים מצומצמים הרעיון לפתוח במאמץ מזורז ומתוקצב במיוחד לקביעת הרצף המלא של גנום האדם (הדיונים האלה ייסקרו בהמשך).

³ ראו : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

מאז הועלה הרעיון של הרצפת הגנום לראשונה ועד שמיזם הגנום הופעל רשמית חלפו שנים מעטות בלבד, אבל במהלכן חלה התקדמות מרשימה נוספת בחקר הגנום. להתקדמות הזאת תרמו בין היתר תגליות ושיטות עבודה חדשות: ב-1985 הוכנסה לשימוש נרחב שיטת PCR המבוססת על תגובת השרשרת של פולימראז (PCR, Polymerase Chain Reaction), שעקרוניתה התגלו שנתיים קודם לכן. שיטה זו מאפשרת להכפיל בתוך זמן קצר כמות זעירה של קטע DNA, ואפילו עותק יחיד של קטע כזה, ולקבל מיליוני עותקים שלו ללא כל מעורבות של תאים חיים (כגון חיידקים). בשיטת PCR מכינים תערובת המכילה את קטע ה-DNA המיועד להכפלה, נוקלאוטידים חופשיים ואנזים בשם פולימראז DNA, המופק מחיידקי מעיינות חמים ונשאר יציב ב-95°C. מחממים את התערובת לטמפרטורה של 95°C, שבה מופרדים זה מזה שני גדילי ה-DNA המיועד להכפלה. לאחר קירור התערובת, מעלים את הטמפרטורה ל-75°C, ובה האנזים החיידקי מסנתז בתוך דקה אחת גדילים משלימים לשני הגדילים של ה-DNA החד-גדילי. מחממים שוב ל-95°C להפרדת הגדילים, וחוזר חלילה. בשרשרת של מחזורים רצופים כאלה מוכפלת בכל פעם כמות ה-DNA (ריבוי מעריכי), ובמכשור האוטומטי שפותח לצורך זה אפשר להשלים עשרות מחזורי הכפלה בתוך שעות ספורות. השיטה מנוצלת בהצלחה רבה לא רק לחקר הגנום והמוטציות שבו, אלא גם בתחומים מגוונים נוספים של הביולוגיה והרפואה (כולל רפואה משפטית וזיהוי פלילי).

ב-1986 שובטו לראשונה גנים של אדם, וגם זוהה לראשונה גן של אדם לאחר ששובט בהסתמך על איתור מיקומו הכרומוזומי בלבד (ולא על סמך תוצרו או הפנוטיפ הנובע ממנו). התהליך האחרון כונה "גנטיקה מהופכת", או **שיבוט על-פי המיקום** (positional cloning), ונועד לו תפקיד חשוב עם ההתקדמות המואצת במיפוי הגנום.

החל מ-1987 סייעו גם "הכרומוזומים המלאכותיים" של השמרים (YACs, Yeast Artificial Chromosomes) בשיפור ובזירוז נוסף של תהליכי המיפוי: התברר שאפשר להחדיר לכרומוזומי השמרים קטעי DNA זר ארוכים פי 10 ויותר מאלה שאפשר להחדיר ולשבט בפלסמידים החיידקיים. בתוך הקטעים האלה כלולים **רצפים קצרים יחידים עותק** (STSs, Sequence Tagged Sites) בגנום האדם – כלומר, רצפים המופיעים רק פעם אחת בגנום. את ה-STSS אפשר להרבות בשיטת PCR, ומיקומיהם במפות הכרומוזומים של האדם ידועים. ברבות הימים זהו רבבות STSS ושימשו למיפוי גנים רבים. ספריות הכרומוזומים המלאכותיים האלה, שמשבטים אותן בתרביות השמרים עם שפע הסמנים האחרים, מאפשרות אפוא לגשר ביתר קלות על פני מרווחים כרומוזומיים גדולים יחסית, הקיימים בין אזורי הכרומוזומים שכבר מופו באדם (וביצורים אחרים).

סביר להניח שגם התקדמות מדעית זו תרמה להאצה של הליכי הבדיקה שנעשו בארצות אחדות, ובראשן ארצות הברית, ובסיומם הוחלט להפעיל את מיזם הגנום במימון ציבורי ולתקצבו בתנופה רבתי.

1.2 מיוזמות, דרך מחלוקות, למיזם

נוכחנו אפוא שחקר גנום האדם הביא עמו הישגים מרשימים גם כאשר התנהל ביוזמתן של קבוצות חוקרים עצמאיות, על-פי-רוב ללא תיאום ביניהן, עוד בטרם הוגדר כמיזם מתואם ומתוכנן "מלמעלה", עם תקציבי ענק וחשיפה רבה לתקשורת.

אמנם רבים מהמחקרים והשיטות שבזכותם הושגו אותם הישגים סווגו לתחום "המחקר הבסיסי", אבל אין ספק שהמוטיבציה שבבסיסם לא הייתה אקדמית גרידא. המדענים שעסקו בכך היו מודעים היטב ליישומים הפוטנציאליים של פרות מחקריהם בהקשר המדעי-רפואי ובהקשר המסחרי. בהקשר המדעי-רפואי, הם היו צפויים לסייע לבירור מהותן של מחלות תורשתיות ולשיפור אבחון (ובעתיד אולי גם ל"ריפוי גני" שלהן). ואילו בהקשר המסחרי, היו צפויים רווחים ותמלוגים עצומים מפיתוח ומרישום של זכויות ופטנטים על שיטות מעבדה, מכשירים, חומרים ואמצעים אחרים המשמשים למחקר, לאבחון, למניעה ולריפוי של מחלות. למשל, הזכויות על שיטת PCR, שנרשמה כפטנט של החברה הביוטכנולוגית שבה הומצאה, נמכרו לחברה אחרת תמורת 300 מיליוני דולרים. חברה ביוטכנולוגית אחרת ייצרה הורמון גדילה אנושי בשיטות של הנדסה גנטית, שפיתחו חוקרים באוניברסיטה, ושיווקה אותו; לאחר התדיינות משפטית ארוכת שנים נאלצה החברה לשלם 200 מיליוני דולרים לאותם חוקרים ולאוניברסיטה שבה עבדו.

מכל מקום, חשיבותו הרפואית של חקר הגנום היא שהודגשה בכל הדיונים שחרגו מהחיפוש הפרטני אחר גנים מסוימים, ושביקשו להתוות תכנית מחקר שתקיף את כל הגנום. דוגמה רבת-תהודה לכך הייתה הצעתם של דיוויד בוטסטיין ועמיתיו (Botstein et al., 1980) לבנות מפת תאחיזה של כל גנום האדם, שתתבסס על פיתוח סדרה גדולה של גלאי DNA ייחודיים. כל גלאי כזה יזהה בגנום אתר שבו קיים באוכלוסייה פולימורפיזם של אורך קטעי DNA (RFLPs), המתקבלים מהפעלת אנזימי קיטוע). כל האתרים שיזוהו יסווגו לקבוצות תאחיזה "רוויות" למדי של כל כרומוזומי האדם. המחקר יתמקד במשפחות שקיימת בהן סגרגציה של תכונות תורשתיות מונוגניות (הנגרמות ממוטציות באתר גנטי יחיד), בעיקר כאלה הגורמות מחלות. מחקר כזה יאפשר למפות את הגנים האחראים לאותן תכונות או מחלות, שכן תימצא תאחיזה צמודה בין כל גן לבין אחד מאותם הסמנים, בלי שיהיה צורך בגישה ישירה או במידע על רצפי ה-DNA המסוימים של הגנים עצמם. כלומר, גם בלי הזיהוי המולקולרי של הגנים, וגם ללא ידיעת אורח פעולתם, המפה המפורטת שתתקבל תוכל לשמש לזיהוי נשאים של מחלות תורשתיות, לחיזוי אמין של גנוטיפים בצאצאים עתידיים, לאבחון מומים ומחלות בעוברים טרם לידה ולייעוץ גנטי למשפחות – כל זאת באשר לאלפי המוטציות השונות הגורמות למחלות תורשתיות.

בעקבות ההצעה הזו אמנם הופעלה ב-1984 תכנית מחקר בין-לאומית שהתבססה על אוסף גדול של שורות תאים מוקפאות שנלקחו מבני משפחה של כ-60 משפחות רב-דוריות ומרובות צאצאים. האוסף מצוי בפריז, ב"מרכז לחקר הפולימורפיזמים באדם" (CEPH, Centre d'Etude du Polymorphisme Humain) מייסודו של חתן פרס נובל ז'אן דוסה (Dausset); ראו סקירתה הקצרה של גיין מרקס (Marx, 1985).

אבל בתוך שנים ספורות החלו גם דיונים באפשרות לקבוע את רצפי ה-DNA של הגנום כולו. מעניין לציין, כי בין התומכים הנמרצים והממריצים ביותר למימוש הרעיון הזה, מראשיתו עד הפעלתו וגם לאחר מכן, היו דווקא מדענים ממשרד האנרגיה (DOE) בממשל האמריקני. המשרד הזה מופקד בין היתר על נושאים הקשורים לביולוגיה, ובכללם חקר השפעות הקרינה המייננת וההגנה מפניהן. בהקשר לכך המדענים ממשרד זה עסקו בפיתוח שיטות לזיהוי מולקולרי של מוטציות הנגרמות מקרינה. בכינוס קטן שארגנו בסוף 1984 נסקרו טכנולוגיות ה-DNA הרקומביננטי, ובסיכומו הם קבעו שניצול מלא שלהן מחייב לפתח ולייעל עוד יותר את השיטות לפענוח של רצפי ה-DNA בחלקים נרחבים של הגנום, וכי בסופו של דבר "הפיתוח הזה יאפשר להשוות את כל רצפי ה-DNA של הורים לאלה של צאצאיהם".

ב-1985 הועלו מכיוונים שונים ובלתי-תלויים זה בזה, בעיקר בארצות הברית, הצעות מפורשות יותר לקביעת מלוא הרצף של גנום האדם; רעיונות כאלה נשמעו בהרצאות של רנאטו דולבקו (Dulbecco), שזכה בפרס נובל ב-1975 על מחקריו היסודיים בנגיפים ובמיוחד בנגיפים מחוללי סרטן) ובכמה כנסים מדעיים מעוטי משתתפים. מסקנת הדוברים הייתה שפענוח של רצף הגנום כולו אמנם אפשרי, אלא שממדי המשימה ועלותה יהיו ענקיים. ההערכה אז הייתה שיידרשו לכך 30 אלף שנות עבודה של אדם וכשני מיליארדי דולרים. אבל לרעיונות וליוזמות הראשוניים האלה לא היה הד של ממש בעיתונות המדעית של אותם הימים (אולי, בין היתר, משום העיסוק האינטנסיבי של חוקרים רבים ושל דעת הקהל במגפת האיידס ובנגיף האיידס, שרצף הנוקלאוטידים שלו פוענח ב-1985). בכל זאת, משרד האנרגיה האמריקני (להלן DOE) החל כבר אז להקצות כספים ייעודיים למחקרי גישוש במסגרת יוזמת הגנום (Genome Initiative) העצמאית שלו, כ"המשך טבעי" לספריות הקוסמידיים הכרומוזומיות שהחל לאסוף במעבדותיו ב-1983.

המפנה במודעות של קהילת המדענים הרחבה ליוזמות הגנום חל ב-1986. במרס אותה שנה פרסם דולבקו מאמר קצר בשבועון המדע הנפוץ *Science* (Dulbecco, 1986). כותרת המאמר הייתה "נקודת מפנה בחקר הסרטן: הרצפת גנום האדם". דולבקו אמנם עמד במיוחד על חשיבות המידע הזה להבנת ההתמרה הסרטנית בבני אדם, אבל עם זאת הצביע גם על הפוטנציאל הכביר הטמון בידיעת הרצף ובזמינות הגלאים שיפותחו. הוא העריך שהם ינוצלו לקידום תחומים רחבים של הביולוגיה והרפואה, כגון הבנת אורח הבקרה על התבטאות הגנים השונים בכל סוגי התאים, תהליכי ההתפתחות העוברית והארגון של מערכת העצבים, זיהוי ואבחון של מחלות תורשתיות ושל הנטייה למחלות לא-מנדליות נפוצות שונות וכו'. דולבקו צפה שלמידע הזה יהיו במהרה השלכות על יישומים רפואיים רבים, ובסיכום הוא קבע שקבוצת מחקר יחידה אינה יכולה לשאת לבדה בנטל המאמץ הכרוך בקביעת הרצף כולו; עליו להיות מאמץ לאומי, שהיקפו ומשמעותו ישתוו למאמץ שהביא לכיבוש החלל, ו"ראוי שיבוצע באותה רוח". יתר על כן, הוא יהיה מלהיב עוד יותר אם ייושם כמפעל בין-לאומי, "משום שרצף ה-DNA של האדם הוא המצאי המוחשי של המין האנושי, וכל דבר שמתרחש בעולמנו תלוי ברצף הזה... יידרשו עוד שינויים רבים בטכנולוגיה כדי לקצר את הזמן שיידרש להשלמת המשימה. האצת הקצב הקיים בפענוח הרצף פי

50 תאפשר את השלמתה של התכנית העיקרית, אולי בתוך חמש שנים, אם יועמד לרשותה כוח האדם המתאים".

תמיכה נלהבת בהרצפת הגנום כולו נשמעה ב-1986 גם ב"קונגרס הבין-לאומי השביעי לגנטיקת האדם" (The International Congress of Human Genetics), בין היתר מפי ויקטור מקיוזיק (McKusick, 1987) – הרופא הגנטיקאי המפרסם מאז שנות השישים קטלוגים מתעדכנים של כל הגנים המנדליים של האדם; אגב, מקיוזיק העז לחזות אז שהרצף המלא יהיה זמין כעבור 15 שנים – ואכן תחזיתו התאמתה).

חודשיים לאחר פרסום המאמר של דולבקו, נערך בארצות הברית כינוס רב-משתתפים של ביולוגים במסגרת הסימפוזיונים השנתיים הנודעים של CSHL (Cold Spring Harbor Laboratory) שבמדינת ניו יורק. כותרת הכינוס ב-1986 הייתה "הביולוגיה המולקולרית של הומו ספיינס", ובין היתר נדונה בו הצעתו של דולבקו. אחדים מבכירי החוקרים (ובכללם ווטסון, ממגלי המבנה של ה-DNA ב-1953) תמכו בבירור בהפעלת מיזם מתואם ומתוקצב במיוחד, אבל היו גם מסתייגים ומתנגדים לא מעטים. עיקר חששם של אלה היה שמא הקצאת הסכומים האדירים שיידרשו למיזם כזה – שיוכרז כמפעל לאומי במתכונת התכנית הגרנדיוזית להנחתת אדם על הירח – תגרע בהכרח מן ההקצבות למחקרים חשובים אחרים בתחומי הרפואה והביולוגיה של האדם. הטענה הייתה שדחייתן של הצעות מחקר מצוינות, ובמיוחד של מדענים צעירים, תפגע לא רק בתכניותיהם הייחודיות ובקידומם, אלא גם במדיניות המסורתית של תמיכה במחקרים שיוזמים חוקרים יחידים, עצמאיים, המוענקת על בסיס של תחרות ושיפוט של מומחים עמיתים – שיטה שהביאה להישגים מפוארים במחקר הביולוגי. (טענות כאלה – שנתמכו בנתונים מספריים בדבר המענקים הממשלתיים בארצות הברית – המשיכו להישמע גם שנים אחדות לאחר מכן, כלומר גם לאחר שהמיזם האמריקני כבר הופעל "רשמית", ראו להלן.) כמו כן הובע החשש שדור שלם של חוקרים יהיה טרוד רובו ככולו בהרצפה, שכשלעצמה היא עיסוק טכני, משעמם ורחוק מהיצירתיות האמורה לאפיין מחקר מדעי. עוד הובהר שהתמקדות בלעדית בגנום האדם לא תוכל לספק את מלוא התובנות הצפויות ממיזם כזה, בלא שיבוצעו בד בבד עמו מיזמי מיפוי והרצפת גנומים של יצורי מעבדה, מחיידק המעי (*E. coli*) והשמרים ועד זבוב הפרות, דרוזופילה (*Drosophila*) והעכבר, שחשיבותם רבה למחקר הבסיסי בביולוגיה המולקולרית ולחקר האבולוציה, ובכלל זה לאבולוציה של גנום האדם.

הסתייגות מסוג אחר ("פוליטית") הובעה בארצות הברית נגד הפקדת ההנהגה של מיזם הגנום בידי ה-DOE, שאנשיו היו כאמור מראשי היוזמים והם שהמריצו את מימוש הרעיון. נימוקי המתנגדים היו, כי ראשי המשרד הזה, שהיו אמנם מנוסים בהפעלת מיזמים גדולים, לא היו ביולוגים, כי מחקרי הגנטיקה מעולם לא עמדו בראש סדר העדיפויות – או אפילו בתחום המומחיות – של המשרד, וכי נחוצה לא רק מעורבותם של חוקרים נודעים אחרים אלא גם הצבתם בראש המיזם. הממסד שנראה לרבים מתאים ביותר לכך היה "המכונים הלאומיים לענייני בריאות" (NIH, National Institutes of Health), שעומדים לרשותם הניסיון, המומחיות

וכוח האדם בכל תחומי המחקר הביו-רפואי, כולל חקר גנום האדם. אבל נדרשו שנתיים נוספות עד שהושג התיאום בין שני הגופים הממשלתיים המתחרים האלה.

מכל מקום, ב-1986 חרג הדיון מהחוגים המצומצמים של המדענים שהיו פעילים במחקר הזה, והתרבו הדיווחים, ההסברים והוויכוחים על אודותיו לא רק בעיתונות המדעית אלא גם באמצעי תקשורת ההמונים. בהדרגה התמעטו קולות המתנגדים והמסתייגים, אבל הם המשיכו להישמע עוד שנים לאחר מכן (ראו להלן).

החשיבות הגדולה שבזיהוי כל הגנים, וההתפתחות הטכנולוגית שאפשרה להפעיל מאמץ מחקרי מתואם ורחב היקף, שכנעו רבים מבכירי המדענים לתמוך במיזם המוצע, ועם התרבות הפרסומים על אודותיו נקשרה לו, הן בציבור הרחב והן בקרב פוליטיקאים, הילה של מטרה נכספת, שהשגתה תחשוף לראשונה לעין כול את "ספר האדם" על כל מילותיו; מעין אנטומיה מולקולרית אולטימטיבית של האדם, שתשנה לתמיד את פני הביולוגיה והרפואה, כפי שעשו זאת במאה ה-16 ספרי האנטומיה המפורסמים של אנדראס וזאליוס (A. Vesalius).

דומה שבמסגרת "יחסי הציבור" האלה של המיזם והציפיות הגדולות ממנו, הוצנעה יחסית משמעותה האמתית של האנטומיה החדשה, שהרי מיפוי כל הגנים וזיהויים אמורים להיות למעשה רק נקודת מוצא לשלב הקשה והממושך עוד יותר, שאמור להשיב על שאלות ה**תפקוד** של רבבות הגנים שיזוהו, של תוצריהם ושל תוצרי תוצריהם. השאלות שתישאלנה הן: מהו התוצר של כל אחד מהגנים? כיצד, מתי ומדוע משועתק כל גן, וכיצד הוא משתלב בתפקודי הגנים האחרים או בתוצריהם? כיצד משפיעה הסביבה החיצונית על התבטאות הגנים? בקצרה – כיצד מתוזמר התפקוד של הגנום כולו בבריאות ובחולי, מראשית ההתפתחות העוברית ועד יום מותנו. ואכן, גם כיום, בחלוף 25 שנה ויותר, שאלות אלה נענו חלקית בלבד ועודנו רחוקים מלהבין לעומק את תפקוד הגנום.

ב-1986 החלו אפוא בירורים תכליתיים – מדעיים, ארגוניים ותקציביים – שנערכו בנפרד בארצות שונות. בארצות הברית ה-DOE והמכונים הלאומיים לענייני בריאות (להלן NIH) החלו להקצות סכומים ייעודיים למיזם עוד בטרם הוסכם על המבנה הארגוני של המיזם האמריקני ועל תקציבו הכולל; זאת בשעה שנחיצות המיזם על היבטיו השונים עדיין נבדקה בוועדות שמונו בנפרד על ידי "האקדמיה הלאומית למדעים" (NAS, National Academy of Sciences), הקונגרס, "החברה האמריקנית לגנטיקת האדם" (ASHG, American Society of Human Genetics) והגוף הרפואי הלא-ממשלתי עתיר המשאבים, "המכון לרפואה על שם הווארד יוז" (Howard Hughes Medical Institute) מייסודו של המיליארדר הווארד יוז. בתוך כך, כבר מ-1987 החלו להכריז על תכניות גנום (לא רק גנום האדם) בתקצוב ממשלתי ישיר או עקיף בברית המועצות, בצרפת, בבריטניה, באיטליה, בגרמניה ובין. הודעות ברוח זו פורסמו גם מטעם הקהילה האירופית, וסביר שבכך היו מעורבים בין היתר גם שיקולי יוקרה ופוליטיקה, לנוכח העוצמה והדומיננטיות המדעית והתקציבית המכרעת של ארצות הברית (ראש ממשלת צרפת, למשל, הכריז ב-1988 על מיזם

הגנום כבעל עדיפות לאומית חדשה של ארצו ועל הקצאת כספים ממשלתיים לצורך זה, אם כי בממדים זעירים יחסית להקצבות האמריקניות).

בארצות הברית עצמה רק ב-1988 התגבשו חוות הדעת וההמלצות של הוועדות למיניהן, ובעיקרו של דבר כולן היו חיוביות. אז גם נחתם הסכם בין ה-DOE ל-NIH, והוקמה ועדת היגוי משותפת לשני הגופים המתחרים האלה. ב-1989 הוקם במסגרת ה-NIH "המכון הלאומי לחקר גנום האדם" (NHGRI, National Human Genome Research Institute), שווססון התמנה למנהלו הראשון. ההערכה אז הייתה שתידרשנה 15 שנים להשלמת המיזם האמריקני, בעלות כוללת של שלושה מיליארדי דולרים (200 מיליון לשנה). תחולתו ה"רשמית" של המיזם, שהוכרז בארצות הברית בסתיו 1990, הייתה משנת התקציב 1991, ולפיכך השלמת המשימה הייתה צפויה אז בשנת 2005. (למעשה, הקצבות הקונגרס למיזם עד 1999 הסתכמו בכ-2.2 מיליארדי דולרים, כלומר בממוצע פחות מ-200 מיליון לשנה, ובהמשך הן עלו הדרגתית מכ-30 מיליון ב-1988 עד יותר מ-300 מיליון ב-1999, מזה כשני שלישי יועדו ל-NIH וכשליש ל-DOE).

כאמור, מאז תחילת הדיונים בעניין המיזם ועד לאחר אימוצו הרשמי בארצות הברית היו לו גם מתנגדים לא מעטים. אחד מהם, סלבדור לוריא, חתן פרס נובל (1969), מחלוצי הגנטיקה של החיידקים והנגיפים עוד בשנות הארבעים של המאה ה-20, טען במכתב לכתב העת *Science*, כי לא הובהרו כלל היתרונות שיעניק המיזם למדע, לרפואה או לבריאות הציבור, וכי את התכנית למיזם מריצה חבורה קטנה של תאבי כוח נלהבים, מבלי שהתנהל בעניינה דיון ציבורי (Luria, 1989).

גם ריצ'רד ליוונטין מאוניברסיטת הרווארד, מבכירי החוקרים בתחום האבולוציה והגנטיקה של האוכלוסיות, מתח ב-1990 ביקורת על מיזם הגנום ועל תומכיו הנלהבים בסדרת הרצאות ברדיו ("הביולוגיה כאידאולוגיה"), ואחר כך גם במאמר ביקורת שנכלל בספרו (Lewontin, 1992).⁴ הוא טען בעיקר נגד הדטרמיניזם הגנטי שהשתקף, לדעתו, בספרים ובהכרזות, שלפיהם השלמת המיזם תלמד אותנו כביכול מה פירוש "להיות אדם"; הוא הזהיר מפני אשליות וציפיות לא-מבוססות בדבר תרומת המיזם לבריאות, וגם הצביע על האינטרסים הכלכליים ושיקולי יוקרה של חברות ביוטכנולוגיה ושל מדענים הדוחפים למימוש המיזם, ועל ניגודי עניינים של החוקרים המעורבים בו (ראו גם סעיף 1.4.1).

לימים, כשהרצפת הגנום כבר התנהלה במלוא התנופה, טען הביולוג הנודע אדוארד וילסון (E.O. Wilson; אבי ה"סוציוביולוגיה", גם הוא איש הרווארד) שלנוכח ההכחדה המואצת של המינים בטבע, מיפוי הרבגוניות של המינים בעולם וההגנה עליה הם משימות דחופות אפילו יותר ממיזם הגנום של האדם.

חוקרים אחרים, כמו ברנרד דיוויס ועמיתיו (Davis, Dulbecco, Eisen & Ginsberg, 1990), מהפעילים במחקר הגנטי-מולקולרי, אף הם מאותה אוניברסיטה יוקרתית, אמנם תמכו בהמרצת

⁴ את מהדורת 1991 של ספר זה קראתם במסגרת הקורס "בעיית הרדוקציה בביולוגיה", שהוחלף בקורס "רדוקציה, טלאולוגיה ומקומן בביולוגיה" (2010).

המיפוי והזיהוי של הגנים, אבל התנגדו ללהיטות לקבוע את הרצף של מאות מיליוני הנוקלאוטידים הלא-מקודדים ("junk DNA") עד האחרון שבהם "רק משום שהוא קיים" ("because it is there", בדומה לתשובתו של מטפס ההרים ג'ורג' מלורי [G.H.L. Mallory] על השאלה שנשאל שנים רבות לפני כן, מדוע הוא מתעקש לנסות ולכבוש ברגליו את פסגת האוורסט). הם טענו שהמחקר הביולוגי אינו בנוי במתכונת של "מדע גדול" ("Big Science") – כינוי שהוצמד למיזמי הענק של חוקרי החלקיקים התת-אטומיים או של תכניות החלל למיניהן – ואינו זקוק לה. עוד הדגישו, כי בניגוד למחקרים המתוכננים במסגרת מיזם המוכתב "מלמעלה", דווקא מחקרים היזומים "מלמטה", בנושאים שנראו בשעתם לא-רלבנטיים לגנטיקת האדם, הם שהביאו לפריצות דרך חשובות ביותר בביולוגיה המולקולרית ולטכנולוגיות שבבסיס המיזם, ולכן ריכוז מרבית מאמצי המחקר במסגרת המיזם יפגע בסופו של דבר באיכות המחקר הביולוגי הבסיסי.

עד סוף שנות התשעים היו מדענים שהפיצו בקרב עמיתיהם מכתבי התנגדות למיזם המוצע, ואף שלחו כאלה לנציגיהם בקונגרס האמריקני. הם התנגדו במיוחד לחלק המיועד לקביעת הרצף המלא של הגנום, וטענו שמיפוי הגנים החשובים מבחינה רפואית וזיהוי נמשכים במלוא הקצב ויימשכו גם ללא המיזם.

בתגובה לכך ציינו התומכים במיזם, שגם מבחינת יחס העלות-תועלת יהיה לו יתרון אדיר לעומת המחקרים הפרטניים בגנים "חשובים". לדוגמה, במשך שנים התחרו קבוצות מחקר מארצות אחדות במאמצייהן לזהות את הגן שמוטציה המתרחשת בו גורמת למחלת הליֶפֶת (ציסטיק פיברוזיס; CF). עלות כל המחקרים האלה אינה ידועה אל נכון, אבל ידוע שקרן מחקר של עמותה המיוחדת לחקר המחלה הזאת, היא לבדה הקצתה לצורך זיהוי הגן 120 מיליוני דולרים במשך ארבע שנים (עד שהגן התגלה ב-1989). לעומת זאת, המאמץ המחקרי המרוכז המוצע במיזם הגנום – גם אם עלותו כמה מיליארדי דולרים – הוא זול לאין ערוך, שכן הוא נועד לגלות את כל רבבות הגנים, ויותר מכך – להוסיף תובנות חדשות שקשה לשערן בדבר המבנה והתפקוד של הגנום כולו.

בדיעבד, גם ההשוואה שמתנגדי המיזם הציגו בינו לבין מיזמי החלל הייתה מוגזמת ביותר, לפחות מהבחינה התקציבית. יתר על כן, אפילו יחסית להקצבות השנתיות של הקונגרס האמריקני לכל מחקרי הבריאות שנעשו ב-NIH, הקצבת 200 מיליון דולרים לשנה למיזם הגנום נחשבה כמעט "כסף קטן": התקציב של כל מכוני ה-NIH לשנת הכספים 1989 היה שבעה מיליארדי דולרים (ולשנת 1999 – יותר מ-15 מיליארד). עם זאת, בתכנית שאושרה ניכרה התחשבות בביקורת שהושמעה לפני כן: הובטח שההקצבות הייחודיות למיזם לא תפגענה במחקרים אחרים, ושהן תינתנה לאחר ההליך המקובל של בדיקה ושיפוט של עמיתים. כמו כן הוסכם שבחמש השנים הראשונות יתמקדו החוקרים במיפוי הגנים ובשכלול השיטות, ואילו ההרצפה תיעשה רק באזורים כרומוזומיים מצומצמים, שיימצא בהם עניין מיוחד, וכן בגנומים קטנים של יצורים ירודים אחדים. כן הוסכם שה"הסתערות" על הרצפת הגנום כולו תידחה עד לאחר שפיתוחים נוספים יאפשרו האצה והוזלה רבתי של התהליך. נוסף על כך, הובטח להקצות

לפחות 3% מהתקציב לבירור המשמעויות החוץ-מדעיות של המיזם, ופירוש הדבר הגדלה ניכרת של ההקצבה שניתנה עד אז לבירור בעיות חברתיות ואתיות הקשורות במחקר הביו-רפואי.

התיאום בין התכניות שנדונו בארצות השונות נראה הכרחי לרבים כבר בשלב מוקדם, והכרזות ברוח זו פורסמו החל ב-1987 מטעם אונסקו (ארגון החינוך, המדע והתרבות של האו"ם) ומטעם האיחוד האירופי. גם האמריקנים היו ערים לצורך בגוף מתאם, וב-1988 הוכרז על הקמת "הארגון הבין-לאומי לגנום האדם" (HUGO, Human Genome Organization), שבקרב כ-40 ממיסדיו היו חמישה חתני פרס נובל ומדענים בכירים אחרים מארצות הברית, מבריטניה, מגרמניה, מצרפת, מיפן, מקנדה, מהולנד, משוודיה, מברית המועצות, מאוסטרליה, מיוון, מאיטליה ומשווייץ (ראו *Nature*, 1988). כיום הארגון מונה יותר מ-1,200 חברים מ-69 מדינות שונות (ובכללן ישראל). הארגון הבין-לאומי לגנום האדם (להלן HUGO) מרכז ומעמת את הנתונים המתקבלים מהמעבדות השונות ופועל (ללא תקציבים גדולים) בכיוונים מגוונים: מניעת כפילויות ותחרות מיותרת, עידוד שיתוף פעולה בין החוקרים, חילופי מידע, תכשירים וטכנולוגיות, תיאום בין המחקרים בגנום האדם לבין מחקרי הגנום ביצורים אחרים, הפעלת השתלמויות בתחומים הרלבנטיים, וכן הפצת מידע שיוכל לקדם דיון ציבורי בהשלכות האתיות, החברתיות, המשפטיות והכלכליות של מיזמי הגנום (ראו להלן). כמו כן, HUGO העניק את חסותו לסדנאות הבין-לאומיות המתכנסות מדי שנה או שנתיים מאז ראשית שנות השבעים של המאה ה-20 על מנת לעדכן ולפרסם את המפות הגנטיות של כל כרומוזומי האדם (HGM, Human Mapping Workshops Gene). ברבות השנים, עם סיום מיזם הגנום, הפכו פגישות מצומצמות אלה לכינוסים שנתיים רבי-משתתפים בנושא חקר הגנום בחסות HUGO. זאת ועוד, HUGO אף ליווה את מיזם הרבגוניות שבגנום האדם (ראו פרק 2).

1.3 המימוש המואץ

כבר בתחילת שנות התשעים של המאה ה-20 הושגו במידה ניכרת ההאצה וההוזלה המיחולות בתהליכי המיפוי וההרצה: ב-1991 הצליח צוות של ה-NIH להפיק ולזהות מתוך ספריות של DNA משלים (cDNA) הלקוחות מרקמות מוח של אדם כ-600 רצפים חלקיים של גנים (ESTs, Expressed Sequence Tags), כל אחד באורך של כמה מאות נוקלאוטידים בלבד). את הרצפים האלה, שרבים מהם ייצגו גנים "חדשים" לחלוטין, היה אפשר להרבות בשיטת PCR ולמפות בכרומוזומים. כך פותחו כרומוזומים מלאכותיים של חיידקים (BACs), המאחסנים קטעי DNA ארוכים יותר ובמצב יציב יותר מאשר בכרומוזומי השמרים (YACs), וקצותיהם משמשים סמנים במיפוי. המיפוי הוחש גם באמצעות סדרה גדולה חדשה של סמני DNA פולימורפיים המפוזרים בגנום (רצפים קצרים מאוד, באורכים שונים, של הנוקלאוטידים A ו-C, הנקראים microsatellite DNA). מכשירי ההרצה האוטומטיים שוכללו, ובאמצעות סדרה כמו-חרושתית של רובוטים כאלה הציג המכון הצרפתי "ג'נטון" (Génethon) את טיוטת "הדור הראשון" של מפה פיזית חסרת תקדים בפירוטה של גנום האדם (Cohen et al., 1993). בד בבד, שופרו תכניות המחשב לעיבוד הנתונים באופן המאפשר לזהות במהירות רצפים מקודדים ולמפות נכונה רצפים לא-מקודדים, וגם להחיש את המיפוי הפיזי של הכרומוזומים. כמו כן, חלה התקדמות מרשימה במיפוי הגנומים

של יצורים אחרים ובהרצפתם. בו בזמן החלו גם חברות פרטיות לעסוק במיפוי ובהרצפה, מהן בשיטות שונות משל המיזם "הרשמי", וכשהן מתחרות בו (ראו להלן).

הפעילות הנמרצת במיפוי הגנום ובהרצפתו (שנקראה "גנומיקה", genomics) והדיונים הכרוכים בה, השתקפו בקצב גובר של דיווחים בעיתונות המדעית והכללית; ככל ענף מחקר שהתמסד, זכתה גם הגנומיקה לעיתונות מדעית מיוחדת לה, כגון כתבי העת *Nature Genetics*, *Genomics*, ועוד. על אלה נוספו אתרי האינטרנט המתעדכנים ברציפות, שהקימו המכונים והחברות הביוטכנולוגיים העוסקים בחקר הגנום, וכן עיתונות (ממוחשבת וגם מודפסת) מיוחדת לנושא הביואינפורמטיקה.

היעדים שנקבעו לחמש השנים הראשונות של המיזם הושגו בסופו של דבר בתוך ארבע שנים, ובסופן פרסמה קבוצת חוקרים בין-לאומית מפה של כרומוזומי האדם ובה 5,840 אתרי גנים במרחקים של 2 עד 5 סנטימורגן, ובמרחק ממוצע של 0.7 סנטימורגן בין סמני ה-DNA.

במסגרת "תכנית חומש" מעודכנת לשנים 1993-1998 הושלמה לראשונה ההרצפה של יצורים חיים – מינים אחדים של חיידקים וכן השמרים (שהם איקריוטיים). המפות הגנטיות של כרומוזומי אדם קטנים אחדים התמלאו, וגדל מאוד היקף המיפוי הפיזי בכל הכרומוזומים. בתכנית שפורסמה בארצות הברית ב-1998 לחומש שלאחר מכן הסתמנה אפוא האפשרות לפרסם "טיוטה" ראשונה של הגנום כבר ב-2000, ולהקדים בשנתיים את המועד הצפוי להשלמת המיזם כולו, כלומר – להגיע לקו הגמר ב-2003, שנת היובל לגילוי מבנה ה-DNA.

בסוף 1999 פורסם הרצף הכמעט מלא של כרומוזום האדם מספר 22 (אחד הכרומוזומים הקטנים ביותר), ובו כ-33,400,000 זוגות נוקלאוטידים המכילים לפחות 545 גנים (וכנראה עוד מאות שטרם זוהו). על המאמר הזה חתומים לא פחות מ-217 מחברים, רובם מבריטניה ויתרם מיפן, מארצות הברית, מקנדה ומשוודיה (Dunham et al., 1999). בו בזמן, הכריזו המדענים בחגיגות על זוג הנוקלאוטידים המיליארד שהורצף עד אז ועל המיפוי של יותר מ-30 אלף גנים בגנום האדם במסגרת המיזם הבין-לאומי (אם כי כיום מקובל לומר שישנם כ-20 אלף גנים בלבד).

בסוף 1999 פורסמה גם טיוטת הרצף המלא של גנום הדרוזופילה (שגודלו כ-5% מזה של האדם), וכן חלה התקדמות מרשימה ביותר לקראת גמר ההרצפה של גנום האדם. אלא ששני ההישגים האלה נרשמו לזכותה של החברה האמריקנית הפרטית "סלרה גנומיקס" (Celera Genomics); להלן "סלרה"), המתחרה במיזם הגנום הציבורי באמצעות שיטה שונה משלו ובאמצעות דור חדש ומשוכלל של רובוטי הרצפה ואלגוריתמים מחשביים חדשים ומתוחכמים. בעקבות פרסומיה של חברת "סלרה", עלה מחיר המניה שלה בבורסת ניו יורק כמעט באלף אחוזים בתוך חודשים ספורים (הקשר בין גנום האדם לבין הבורסה ועולם העסקים יידון בסעיף הבא).

התחרות בין המיזם הציבורי לבין החברה הפרטית הזאת הייתה חריפה וכללה גם ביטויי עוינות אישיים. סביר שהתחרות החישה את ההרצפה בשני הגופים המתחרים, ולקראת אמצע שנת 2000

הודיעו שניהם שבידיהם "טיוטות" ראשוניות של הרצף הכמעט מלא של הגנום כולו. אף-על-פי שהטיוטות האלה היו עדיין זקוקות להשלמות ול"הגהות" חוזרות ונשנות, החליט הממשל האמריקני להכריז באורח חגיגי על השלמת המיזם, ולשתף בחגיגה גם את ראשי חברת "סְלֶרָה", שלא היה אפשר להתעלם מהישגיה. ב-26 ביוני 2000 ערך הנשיא ביל קלינטון בבית הלבן אירוע רב-משתתפים ובעל תהודה רבה בתקשורת, שאליו הצטרפו בווידאו, באמצעות לוויין, ראש ממשלת בריטניה דאז טוני בלייר וראשי המיזם הבריטי; נישאו נאומי ברכה, תודה ותקווה נלהבים, ובכלל זה הוחלפו מחמאות הדדיות ונרשמה לחיצת יד בין ראש המיזם הציבורי האמריקני לבין נשיא חברת "סְלֶרָה", וכן פורסמו בו בזמן הכרזות תמיכה חגיגיות מטעם ראשי המיזם הציבורי בארצות האחרות שהשתתפו אף הן במאמץ הבין-לאומי (במיוחד צרפת, יפן וגרמניה).

למרות ההכרזה על "טיוטות" ראשוניות ביוני 2000, טיוטות אלה פורסמו בפועל רק בפברואר 2001. באפריל 2003, שנתיים לפני המועד המתוכנן, הוכרז על סיום ההרצפה המלאה של הגנום כולו ועל סיומו של מיזם הגנום. אף-על-פי שהוכרז על הרצפה של 99% מהגנום בדיוק של 99.99%, פורסמה במאי 2004 "בקרת איכות" של יותר מ-92% מהגנום בדיוק של יותר מ-99.99%, בהתאם להגדרה הראשונית של המיזם. מאמרים וניתוחים נוספים בנוגע למיזם הגנום עדיין ממשיכים להתפרסם.

לאחר סיום ההרצפה (כלומר, ה"אנטומיה" המולקולרית), התחיל השלב של הגדרת הגבולות של הגנים מתוך הרצף המלא של הגנום, וביאור המבנה הפיזיולוגי-תפקודי של הגנים (annotation; אנוטציה) ושל תוצריהם החלבוניים, פרוטאום (proteome, שילוב של protein ו-genome). שלב זה, שזכה לכינוי של ענף מחקר חדש – פרוטאומיקה (Proteomics, על משקל Genomics) – מורכב ביותר ומתקדם לאט, ועל מנת להתמודד עם כמות המידע העצומה הכרוכה בו, יש צורך להיעזר בתוכנות מחשב ייעודיות. ראוי להדגיש, כי מספר החלבונים השונים שבגופנו עולה על מספרם של הגנים המבניים, שכן התוצר החלבוני הראשוני של גן יכול להשתנות (בשילובים שלאחר התרגום) יותר מפעם אחת – למשל, עקב ביקוע אנזימי. כמו כן, ייתכן שבמהלך השחבור, אוסף שונה של אקסונים ייכלל בתוצר החלבוני הסופי (תהליך זה נקרא שחבור חלופי; alternative splicing), וכך ייתרגם אותו הגן לחלבונים שונים. אין זה בלתי-סביר שגן מסוים מקודד אפוא במהלך החיים ליותר מתריסר חלבונים בעלי תפקידים שונים. מכך למידים שהשוני בין בני אדם אינו מצטמצם לשוני שברצף ה-DNA בלבד!

בטרם נפנה לסוגיות חוץ-מדעיות הקשורות בהרצפת הגנום, ראוי לסכם את תולדות המיזם, לא רק משום תרומתו החשובה להעמקת ההבנה בביולוגיה (כולל האבולוציה) של האדם ושל יצורים אחרים ותרומתו הצפויה לרפואה, אלא גם משום השלכותיו על קבלת החלטות עתידיות להפעלת מיזמים יקרים במדינות דמוקרטיות.

■ מצאו מידע על תולדות אחד ממיזמי החלל המפורסמים של ארצות הברית, וערכו השוואה בינו לבין מיזם הגנום:

- עמדו על אופי ההנמקות של התומכים והמתנגדים לפני שהוחלט לבצע כל אחד משני המיזמים.
- מה הערכתכם בדבר צדקת הנימוקים השונים בעד ונגד, בהתחשב בידע ובנתונים שהיו בידי מקבלי ההחלטות לפני (ואולי גם אחרי) שהוחלט על הביצוע?
- האם ובאיזו מידה הושפעה ההחלטה משיקולים לא-מדעיים (פוליטיקה פנימית וחינוכית, יוקרה או שאפתנות של היוזמים, תמיכה או התנגדות של דעת הקהל ואמצעי התקשורת)?
- האם בעקבות השלמת המיזם אפשר להצביע על תועלת שצמחה ממנו גם מעבר למטרות הייחודיות שנועדו לו מלכתחילה?
- האם במבט לאחור חל שינוי בהערכתכם את הנימוקים בעד ונגד שהועלו לפני הפעלת המיזם?

1.4 השלכות חוץ-מדעיות של המיזם

משהוכרז מיזם הגנום רשמית כיעד לאומי של ארצות הברית, פרסם ג'יימס ווטסון סקירה על העבר, ההווה והעתיד של המיזם האמריקני (Watson, 1990). בין היתר הוא עמד על החששות מפני השלכות שליליות שיהיו לידע המצטבר בדבר הגנים והמחלות התורשתיות, והצביע על דילמה אתית שבפניה ניצבים החוקרים: מצד אחד, אין ספק שהידע הזה יתרום תובנות חדשות ועתירות חשיבות על רבות מהמחלות החמורות ביותר של המין האנושי, ואשר על כן יש סיבות אתיות מכריעות לפעול לרכישת הידע הגנטי הזה במלוא הנחישות ובמהירות המרבית. מהצד האחר, בני אדם אינדיבידואלים יאומללו בהיוודע להם כי ירשו גנים מחוללי מחלה, במיוחד כל עוד אין בנמצא ריפוי לאותה מחלה. יש אפוא להסביר לציבור מבעוד מועד את המשמעויות ואת החלופות שיוצבו בפני אנשים רבים באשר למטען הגנטי האישי שלהם. ווטסון הזהיר מפני האפשרות, המפחידה רבים, שמא המידע הגנטי ינוצל לרעה:

"חובתנו להבטיח שהחברה תשכיל להשתמש במידע למטרות מועילות בלבד, ואם יהיה צורך – לחוקק חוקים שימנעו חדירה לפרטיות הנתונים הגנטיים וניצול המידע הזה לרעה בידי מעסיקים, גורמים מבטחים או מוסדות מדינה, וכן חוקים שיאסרו על אפליה מנימוקים גנטיים. אם לא נפעל מיד, אנחנו עלולים להיתקל בניצול לרעה ובעקבותיו גם בגל של התנגדות וסלידה כלפי הגנטיקאים. די אם נזכור כיצד השתמשו הנאצים בבכירי הגנטיקאים והפסיכיאטרים הגרמנים כדי להצדיק את תכניות הרצח שלהם, תחילה נגד חולי הנפש ואחר כך נגד היהודים והצוענים. לא דרושה לנו תזכורת חיה מזו לכך שמדע הנתון בידיים הלא-נכונות יכול לגרום לאסונות שאין להם שיעור".

כזכור, הובטח להקצות לפחות 3% מתקציב המיזם האמריקני לבירור בעיות הצפויות ממימושו; ואכן, למן ההתחלה הוקמה לצורך זה קבוצת מחקר מעורבת במסגרת תכנית שנקראה ELSI (Ethical, Legal and Social Implications [or Issues]), והיא החלה למיין את הבעיות הצפויות,

להגדיר שאלות המחייבות מחקר ולתקצב מחקרים בנושאים הרלבנטיים. במהלך השנים נדונו ופורסמו גם עמדות HUGO במסגרת בעיות ELSI (ראו סעיף 1.4.2).

1.4.1 מדענים במלכוד אָתי

יש מיידה של אירוניה בעובדה שהדילמות האתיות החריפות הראשונות התגלו ונדונו עוד לפני ההכרזה על המיזם, ולא דווקא בהקשר להשלכותיו העתידיות על החברה בכללה אלא על חוקרי הגנום עצמם, שכן אחדים מהם נקלעו למצבים של ניגוד עניינים. כבר בשנות השמונים הסתמנה נטייתם של חוקרים להתחמק מפרסום מידי של ממצאים מסוימים ומחילופי מידע עם עמיתיהם, כגון מידע על סמני DNA אינפורמטיביים חדשים ועל רצפים ממופים, וזאת על אף שהפרסום המידי היה עשוי ללא ספק למנוע כפילויות ובזבוז של כספי ציבור ולהאיץ את חקר הגנום (האצה המתחייבת כאמור מהציווי האתי שציין ווטסון בסקירתו). רבים מהחוקרים נמנו עם הסגל האקדמי באוניברסיטאות ובמכוני מחקר, והיו אמורים לדבוק במסורת הפתיחות שבקשרי המדע בין עמיתים, שנועדה לסייע לקידום המחקר, ולהנחיל ערכים אלה לתלמידיהם. אלא שרבים מהם היו באותה עת גם בעלי מניות או יועצים מדעיים בחברות ביוטכנולוגיות ואף בעלים של חברות אלה, שהתרבו והתחרו אלה באלה, כשפניהן כמובן להגנה על סודות מסחריים ולהפקת הרווחים הצפויים מרישום פטנטים וממכירת זכויות השימוש במידע ובטכנולוגיות שיפותחו. לדוגמה, וולטר גילברט (W. Gilbert), איש אוניברסיטת הרווארד, שזכה בפרס נובל על המצאת אחת משתי שיטות ההרצפה המהירות של ה-DNA (ושעליה אגב הוא לא רשם בשעתו פטנט), הכריז ב-1987 על הקמת חברה גנומית שמטרתה ליצור קטלוג גנים ממוחשב של האדם (כולל ציון מיקומיהם הכרומוזומיים ורצפיהם) ולעשותו זמין לכל המעוניין, אבל תמורת תשלום עבור כל פריט בנפרד (Roberts, 1987).

הדילמה האתית של מדען, שהוא גם בעל עניין בחברה פרטית, מתמצה ב"מלכוד 22" (כפי שכינה זאת אחד המשתתפים בדיונים של ELSI): אם חברה מסחרית מתנהגת באופן שמקובל על מדענים כהתנהגות אחראית מבחינה ציבורית, היא אינה יכולה להפיק רווחים. כיצד ינהג אפוא מדען המועסק בחברה ביוטכנולוגית פרטית או שהוא בעליה?

■ האם העובדה שאותו מדען החליט להיות מעורב בחברה מסחרית מעידה בהכרח שהוא בחר באורח התנהגות שאינו מקובל על המדענים כאחראי מבחינה ציבורית?

ראוי להדגיש שהענקת פטנטים מטעם המדינה (הקפיטליסטית) על המצאות וחידושים, גם בתחומי הביולוגיה, אינה תופעה נדירה כלל, ונחשבת כדרך נאותה – ואפילו חיונית – לקידום הכלכלה והמדע ולתועלת האוכלוסייה. זאת מפני שהיא נותנת תמריץ לחברות פרטיות לגייס הון ולהשקיעו במחקר, ובעיקר בפיתוח "תוצרי" המחקר הבסיסי. ואכן, פטנטים הוענקו גם על תכשירים, שיטות, מכשירים ואפילו על יצורים חיים מהונדסים (חיידקים, עכברים) הרלבנטיים לחקר גנום האדם, אף-על-פי שמקור ההמצאות או החידושים האלה היה במחקרים שמומנו מכספי המדינה. יתר על כן, חוק פדרלי שהתקבל בארצות הברית ב-1980 אפילו מעודד חוקרים, שנתמכו במענקים מהתקציב הפדרלי, לרשום פטנטים על תגליותיהם כדי לקדם עוד יותר את

המחקר והפיתוח. אבל הענקת זכויות קניין או פטנטים על רצפים או על גנים של בני אדם נראתה לרבים בלתי-קבילה לחלוטין: הייתכן שגנום האדם יהיה לרכוש סחיר?!!

מעניין לציין שבחוות הדעת החיובית על הצורך במיזם הגנום, שפרסמה ב-1988 ועדה מטעם "החברה האמריקנית לגנטיקת האדם" (ASHG, American Society of Human Genetics), לא נכללה עמדה ברורה בעניין זה. הוועדה רק פנתה לחברים בשאלה, אם החברה המדעית הזאת צריכה להביע את דעתה, שלפיה רצפי הגנום חייבים להיות נחלת הציבור, ולכן אי-אפשר להחיל עליהם זכויות יוצרים (Short, 1988).

■ חפשו מידע בנושא זה והבהירו לעצמכם את ההבדלים בין פטנט, זכויות יוצרים וסוד מסחרי.

חקר מקרה רציני בדבר ה"בעלות" על רצפי DNA של האדם התפרסם כבר בשנה הראשונה (1990) להפעלתו הרשמית של מיזם הגנום האמריקני: דווקא צוות מה-NIH ביקש לרשום פטנטים על רצפים חלקיים (ESTs) של יותר מ-300 – ואחר כך של כ-2,700 – גנים של האדם, שאותם הפיקו במסגרת המיזם מספריות DNA משלים של רקמות מוח (ראו לעיל, וכן Anderson, 1991). תגובות המחאה שעוררה הבקשה הזאת היו חריפות. ווטסון כינה אותה "שערורייתית", ומדען בכיר אחר אמר שהיא שמה ללעג את הדרך הנאותה למימוש המיזם (ראו להלן חקיקת בית המשפט העליון בארצות הברית מ-13 ביוני 2013).

הטענות נגד הענקת הפטנט התמקדו לאו דווקא בעובדה שמדובר בגנים של אדם, ואף לא בעובדה שהרצפים הנדונים הם חומר טבעי ושהם נתגלו בשיטות שפורסמו כבר לפני כן, אלא בכך שאישור הפטנט היה אמור להקנות למגלים – ולחסום בפני אחרים – זכויות על כל פיתוח עתידי שינבע מתגליתם (ערכות אבחון, תרופות), בשעה שבזמן ההוא לא היה ידוע דבר על סיכויי פיתוח כזה. ראוי להדגיש שאחת מאמות המידה לאישור פטנט היא הוכחת התועלת והשמישות שיכולות לצמוח מהתגלית או מההמצאה. נשיא HUGO באותם הימים (בריטי) התנגד גם הוא להענקת פטנט על רצפים של DNA משלים, אם כי הוא לא התנגד עקרונית לפטנט אם תהיה הוכחה שאפשר להפיק מהתגלית תועלת רפואית (Bodmer, 1991).

בעקבות בקשת הפטנט מטעם ה-NIH (וכן בקשות דומות מחברות פרטיות), השעו מדעני הגנום בבריטניה את פרסום ממצאיהם, בניגוד לכוונתם המקורית לפרסמם מיד ללא הגבלות, ושקלו לנקוט צעד דומה. בסופו של דבר לא אישר משרד הפטנטים בארצות הברית את בקשת ה-NIH והבקשה בוטלה, אבל בכך לא תם הוויכוח והוא נמשך למעשה גם במאה ה-21: קרייג ונטר (C. Venter), שעמד בראש צוות ה-NIH שגילה את הרצפים החלקיים של הגנים (ESTs), טען שההתמקדות בהפקתם היא דרך מהירה וזולה לאין ערוך מזו של המיפוי וההרצפה השיטתיים שאותה נקטו צוותי המיזם האחרים; ב-1992, משלא התקבלה דעתו, הוא נטש את ה-NIH והקים מכון פרטי מתחרה, "המכון לחקר הגנום" (TIGR, The Institute for Genomic Research), שאמנם הוגדר כגוף ללא כוונת רווח אבל היה מקושר עם חברה שטיפלה בהפקת הרווחים הצפויים ועם יצרנית גדולה של מכונות הרצפה אוטומטיות. למכון שהקים אכן היו הישגים מרשימים, כולל

הרצפת הגנום של חיידקים, אם כי כדי להגיע להרצפה המלאה והסופית של גנום האדם הוא נזקק לנתוני המיזם הבין-לאומי. ב-1998 הצטרף אליו צוות אוניברסיטאי, וביחד הם יסדו את חברת "סלרה" שהוזכרה לעיל. החברה אמנם זכתה לשבחים על הישגיה המדעיים, אבל גם לביקורת חריפה על מדיניות ההשגחה של פרסום ממצאיה ועל כוונתה המוצהרת לרשום פטנטים על אלפי גנים ואתרי DNA פולימורפיים.

לעומת זאת, בכינוסים ובפרסומים של HUGO, של אונסקו ושל פעילי המיזם הבין-לאומי הציבורי הודגש שגנום האדם "שייך" למין האנושי כולו. במיוחד הובעה התנגדות נמרצת להענקת פטנטים על רצפים חלקיים (ESTs) ועל רצפי DNA חסרי אפיון, מחשש לעיכובים במחקר החשוב לציבור – בירור תפקידיהם הביולוגיים של רצפי ה-DNA ויישומיהם בפיתוח של אמצעי אבחון וריפוי.⁵ רוב המכונים הציבוריים בארצות השונות קיבלו על עצמם לפרסם את ממצאיהם החדשים באינטרנט ברציפות, ואפילו מדי יום ביומו. במיוחד הקפיד על כך מכון ההרצפה הבריטי על שם פרדריק סנגר ליד קיימברידג' (The Wellcome Trust Sanger Institute), שנקרא בעבר The Sanger Centre,⁶ המתקצב מקרן הצדקה הגדולה "ולקאם טראסט" (Wellcome Trust). אבל היו גם חריגות: ב-1997, למשל, העניקו ראשי המיזם הציבורי הגרמני עדיפות לחברות תעשייתיות מקומיות בגישה לממצאי הרצף שלהם, אבל נאלצו לבטל את החלטתם זאת, לאחר שעמיתיהם האמריקנים, הבריטים והצרפתים איימו ב"פעולת תגמול" של השעיית פרסומו של המידע שברשותם. ואילו ב-1999 החליטה ממשלת צרפת להקים מרכז בשם "ג'נום" (GenHomme), שבו שותפים מכונים ממשלתיים וחברות פרטיות, במטרה להפיק רווחים ממיזם הגנום לאחר השלמת הרצפתו (Butler, 1999). ההצטרפות למרכז הזה הייתה כרוכה כמובן בשמירת סודיות.

בעשור האחרון של המאה ה-20 התגלו במלוא חריפותן בעיות אתיות הקשורות במיזמי הגנום הנלווים. המדובר בעיקר בחיידקים פתוגניים, שחלקם נעשו עם הזמן עמידים בפני אנטיביוטיקה, ובעטיים גברו התחלואה, מקרי ההידבקות בבתי חולים ואף התמותה, בעיקר מדלקת הריאות ומשחפת. החשיבות הרפואית והדחיפות שבהרצפת הגנומים של החיידקים האלה (וכן של החיידק הגורם לכיב הקיבה ולסרטן הקיבה) ברורות מאליהן, שכן ההרצפה יכולה להניב תרופות שיבלמו את התחלואה – שלא לדבר על תמותה – של מאות אלפי אנשים בשנה, ויפחיתו את נטל ההקצבות הענקיות הממומנות מכספי הציבור והנדרשות לשם טיפול בחולים האלה. גישה אתית, שגם היא לכאורה ברורה מאליה, הייתה מחייבת אפוא את המדענים לפעילות מרוכזת ומתואמת, שתביא להרצפת הגנומים האלה במהירות האפשרית, ללא כפילויות וללא עיכובים בפרסום התוצאות. אבל ככלל, עם מעט יוצאים מן הכלל, התרחש ההפך מזה: חברות פרטיות, ובכללן המכון לחקר הגנום (להלן TIGR) של ונטר, התחרו ועבדו על הרצפת הגנומים של אותם החיידקים בעת ובעונה אחת, כך שאחדים מהם הורצפו לפחות פעמיים בחברות שונות. החברות הסתירו מידע אלה מאלה, ומכרו את הגנומים שהורצפו לחברות ענק פרמצבטיות תמורת מיליוני דולרים (ראו Marshall, 1997). כפילויות היו כאמור גם בחקר גנום האדם, אבל עד סוף המאה ה-20

⁵ ראו אתר HUGO : <http://www.hugo-international.org/>

⁶ ראו : <http://www.sanger.ac.uk/>

הוענקו רק פטנטים בודדים על תגליות בגנום עצמו (בשונה מעשרות פטנטים שניתנו על שיטות בדיקה ומכשירים הקשורים במיזם או הנובעים ממנו).

קואליציה של אנשי דת נוצרים, יהודים ומוסלמים (Land & Mitchell, 1996) פרסמה התנגדות מנימוקים תאולוגיים למתן פטנטים על כל היצורים החיים ברואי האל או על מרכיביהם (ולא רק על גנים של האדם), אם כי ודאי שלא כל התאולוגים והחוקרים המאמינים בבריאה אלוהית היו שותפים לדעה זו (Peters, 1996). גם בהצהרת אונסקו בדבר גנום האדם וזכויות האדם (1997)⁷ כלול סעיף שלפיו הגנום במצבו הטבעי אינו יכול להיות מקור לרווחים כספיים. עם זאת, יש לזכור שבמשטר השורר כיום בעולם המערבי, אין סיכוי של ממש לקיים בפועל את הסעיף הזה כלשונו, שכן על מנת להפיק תועלת מגילוי הגן למען כלל הציבור, על חברות פרטיות להשקיע את הון הסיכון הנחוץ להמשך המחקר והפיתוח.

גם כיום, הסוגיה של רישום פטנטים על גנים אנושיים נמצאת בראש סדר היום של העוסקים בתחום. כך למשל, חברת Myriad Genetics, שבודדה שני גנים הקשורים בסרטן השד ובסרטן השחלות (BRCA1, BRCA2), פיתחה בדיקה לאיתור מוטציות בגנים אלה. ב-2009 הוגשה בארצות הברית תביעה כנגד כוונתה של חברה זו לרשום פטנט על גנים אלה. להגנתה טענה החברה, כי מכיוון שהיא זו שבודדה את הגנים, מדובר בהמצאה שאפשר לרשום עליה פטנט. ב-2010 נדחתה טענת החברה על ידי בית משפט פדרלי, אולם לאחר שנתיים, הפך בית המשפט לערעורים את ההחלטה על-פיה וקבע שהחברה זכאית לרשום פטנט על הגנים שבודדו, שכן המבנה הכימי של גנים אלה שבודדו במעבדה שונה מהותית מזה של הגנום האנושי. ביוני 2013, הפך בית המשפט העליון בארצות הברית את ההחלטה על-פיה פעם נוספת וקבע, כי לא ניתן לרשום פטנט על גנים אנושיים. עם זאת, קבע בית המשפט, כי מותר לרשום פטנט על שיטות לבידוד גנים או על יישומים חדשניים הנובעים מתוך מחקר גנטי.

■ חוו דעתכם: האם מתקבל על הדעת או ראוי שמדען, המתנגד עקרונית למסחור גן של אדם בטענה שהדבר אינו מוסרי, יסכים להיות מעורב במסחור כזה בנימוק שמניעתו גם היא אינה מוסרית, שכן בתנאים הקיימים פירושה המעשי הוא מניעת התועלת הצפויה ממנו לאוכלוסייה כולה?

נוכחנו אפוא שבעיות אתיות הנוגעות לחוקרי הגנום עצמם ליוו את המיזם מראשיתו. מדענים, משפטנים ופילוסופים ביקשו למסד איזון סביר בין הענקת זכויות קניין רבות מדי ויצירת מונופולים של חברות פרטיות עתירות עוצמה (ואולי מעטות מדי), לבין מדיניות של פתיחות יתר שלא יהיו בה די תמריצים לחברות הפרטיות – כלומר, הן לא תראינה סיכוי סביר להחזיר לעצמן את השקעות הסיכון הנדרשות לפיתוח.

⁷ ראו "הצהרה אוניברסלית על גנום האדם וזכויות האדם: מהלכה למעשה":
http://www.unesco.org/new/fileadmin/MULTIMEDIA/HQ/SHS/pdf/GENOME-HUMAIN_Hebreu.pdf

בשנת 2000, למשל, התנהל משא ומתן בין ראשי מיזם הגנום הציבורי לבין ראשי חברת "סְלֶרָה" במטרה לאחד את נתוני הרצף שבידי שני הצדדים ולהחיש את גמר ההרצפה של הגנום כולו. ואולם, שני הצדדים לא הצליחו לגשר על חילוקי הדעות ביניהם והמשא ומתן הופסק (Loder, 2000); גם התייצבותם המשותפת בטקס החגיגי בבית הלבן כעבור חודשים אחדים לא העידה על הסכמה בדבר מדיניות הפרסום והנגישות לממצאי ההרצפה. לאחר שנשיא ארצות הברית קלינטון וראש ממשלת בריטניה בלייר הכריזו ש"הגנום שייך לאנושות כולה" ושלא יוענקו פטנטים על גנים של האדם, צנחו במידה רבה מחירי המניות של "סְלֶרָה" ושל חברות רבות נוספות.

■ בהתחשב בנתונים הקיימים, הציעו "נקודת איזון" הנראית לכם צודקת או סבירה בשאלת הפטנטים על גנים שהם "תוצרי" המיזם. לצורך זה תוכלו לעיין, למשל, בדיוני HUGO ואונסקו (באתרי האינטרנט), במאמרים בדבר המוסריות של הענקת פטנטים על גנים של אדם (למשל, Resnik, 2004) ובבעיות משפטיות הכרוכות בכך (למשל, Cook-Deegan & Heaney, 2010). תוכלו גם להרחיב ולסקור את מושג הפטנט עצמו, ובפרט את תחולתו על ממצאים ביולוגיים, את התנאים הנלווים לו ואת גלגוליו מאז שנת 1421, כאשר שליטי פירנצה העניקו לאדריכל והמהנדס פיליפו ברונלסקי (F. Brunelleschi) פטנט על שיטה שהמציא להעמסת ספינות.

■ האם הדילמות האתיות שנסקרו כאן ייחודיות למיזמי הגנום, או, שלדעתכם, הן אינן שונות במהותן מדילמות שהעסיקו מדענים גם לפני כן, אלא שאז לא הייתה להן תהודה כה נרחבת משום שלא היו קשורות במיזם כה מפורסם?

כפי שתיווכחו להלן, יש מקום לשאלה דומה גם באשר לבעיות לא-מדעיות נוספות הקשורות במיזם הגנום, לפחות בנוגע להשלכותיו בהווה ובעתיד הקרוב.

1.4.2 בעיות לטווח הקרוב

מיד עם הפעלתו של מיזם הגנום החלו כאמור דיונים נמרצים בדבר ההשלכות האתיות, המשפטיות והחברתיות (ראו תכנית ELSI לעיל) הצפויות מהזמינות של מידע גנטי מפורט ללא תקדים. אין מדובר רק בחשיפת "האנטומיה המולקולרית" המלאה של המין האנושי בכללו, אלא קודם כול בחשיפת פרטים אישיים ביותר של בני אדם אינדיבידואלים ובני משפחותיהם.

עם תחילת עבודתו, הגדיר צוות ELSI האמריקני ארבעה תחומים של בעיות שלבירורן ניתנה עדיפות ראשונה:

- הבטחת השמירה על הסודיות של המידע הגנטי והטיפול הנאות בפירושו וביישומו;
- הכללת הטכנולוגיות החדישות והבדיקות הגנטיות-מולקולריות ברפואה הקלינית והמשפטית;
- בעיות הקשורות באתיקה של המחקר הגנטי;
- חינוך, הסברה והפצת מידע על המיזם ועל ELSI בקרב הציבור הרחב ובקרב בעלי המקצועות השונים שיש להם קשר לתוצאות המיזם.

מ-1991 ואילך הסתכם תקציב ELSI בכ-5% מתוך ההקצבות השנתיות של הממשל האמריקני למיזם (הן ב-NIH והן ב-DOE), ובמסגרת זו – וגם בשיתוף עם גורמים נוספים – הוזמנו ותוקצבו במהלך השנים מאות מחקרים שנועדו ללבן את הבעיות ולהמליץ במידת הצורך על חקיקה, נוהלי עבודה וכו'. בין היתר נערכו כנסים וסדנאות לקהלים מגוונים, ונמסר דיווח שוטף על ELSI בדפוס ובאתרי האינטרנט של "המכון הלאומי לחקר גנום האדם" (NHGRI) השייך ל-NIH ול-DOE⁸. משנות התשעים גם התרבו מאוד הספרים והמאמרים העוסקים בנושאי ELSI שהתפרסמו במגוון רחב של כתבי עת מקצועיים, כגון *Genomics, Society and Policy*, וכן בעיתונות היומית, במשדרי רדיו וטלוויזיה ובאתרי אינטרנט, כולל בלוגים ורשתות חברתיות. ב-1993 הוקמה באונסקו ועדה בין-לאומית לביואתיקה, ו-HUGO אף הוא הקים ועדת אתיקה משלו, שפרסמה את המלצותיה, בעיקר בדבר הטיפול במידע הגנטי האישי ובדגימות DNA הנאספות לצורכי מחקר. כמו כן נערכו כנסי ELSI בין-לאומיים (אחד מהם נערך בירושלים ב-1995, ראו להלן).

כל אלה תרמו למודעות הציבור הרחב למיזם הגנום ולהשלכותיו, אבל לא פחות מהם (ואולי יותר) השפיעו מראשית שנות התשעים הפרסומים שתכפו באמצעי התקשורת על הזיהוי והשיבוט של גנים, שמוטציות בהם גורמות למחלות מונוגניות רבות, ומהן שכיחות וידועות למדי, כמו ציסטיק פיברוזיס (CF), או מחלות של ניוון שרירים מתקדם. מטרידים במיוחד היו כנראה הדיווחים על גילוי מוטציות תורשתיות הגורמות למחלות שמתגלות רק בגיל מבוגר, כמו סרטן המעי, סרטן השד, סרטן השחלה ומחלת הנטינגטון (HD, Huntington's Disease), ועל הסיכוי לגלות מוטציה האחראית לצורה התורשתית של מחלת אלצהיימר. אבחון הנשאים, אבחון העובר ברחם אָמו והייעוץ הגנטי התבססו יותר ויותר על אנליזות מולקולריות של ה-DNA (ופחות על מבחנים אנזימיים ואחרים ועל הסתברויות סטטיסטיות). יתר על כן, משהתברר שבתחומי גנים מסוימים מצויות מוטציות שונות, שחלקן נפוצות יחסית או אפילו ייחודיות לקבוצות אתניות מסוימות, גברו החששות מאפליה ומהכתמה על רקע גנטי והתחדדו הבעיות הקשורות בסקרי אוכלוסייה לגילוי נשאים ולצורכי מחקר (ראו גם פרק 2 להלן).

ההמלצות שנבעו ממחקרי ELSI בתחומים השונים חפפו לעתים אלה את אלה, וחלקן אף הביאו לחקיקה חדשה:

- בארצות הברית אושרו חוקים בדבר חובת השמירה על פרטיות וסודיות המידע הגנטי (1994) ואיסור האפליה על רקע גנטי מצד מעסיקים וחברות ביטוח (1996). איסור זה התקבל כחוק רק בחלק מהמדינות בארצות הברית, אבל התברר שגם לאחר החקיקה לא היה הבדל של ממש בין המדינות באשר לדרישות הגופים המבטחים מהמבוטחים (Hall & Rich, 2000). לאמתו של דבר, יש חברות ביטוח, מעסיקים ומוסדות שונים, שדרשו בעבר ודורשים גם כיום מהמועמדים להציג תוצאות אק"ג, צילומי רנטגן ועוד, ולחשוף מידע רפואי לא מבוטל, כולל מידע על מחלות תורשתיות במשפחה.

⁸ ראו: <http://www.genome.gov/>

גם באשר לסודיות ולזכות הגישה למידע גנטי אישי, החוק היבש אינו מסוגל להכתיב בכל מקרה נתון את האיזון המיטבי בין הזכות לפרטיות לבין התועלת שיכולים להפיק מהמידע אנשים אחרים, או לקבוע כללים חד-משמעיים בדבר מסירה או אי-מסירה של מידע גנטי על קטינים ועל נפטרים – מצבים בעייתיים שהיו ידועים זה כבר, הן לפונים לייעוץ גנטי והן ליועצים עצמם (ראו, למשל, Wertz et al., 1990).

- הסוגיות האתיות הנובעות משילוב של הבדיקות הגנטיות החדישות בעבודת המרפאות והייעוץ הגנטי אינן שונות עקרונית מאלה שנדונו לעיל, והן חופפות חלקית גם את יתר תחומי ELSI שהוגדרו. למעשה, מה שהדאיג במיוחד את החוקרים היה מיעוט הידע והמוכנות של הצוותים המקצועיים האמורים ליישם את הבדיקות החדשות, שמספרן גדל במהירות (והמדובר גם בידע של רופאים ושל יועצים, ובעיקר הוותיקים שבהם). החוקרים הדגישו את דחיפות הצורך לעדכן את הצוותים הקיימים ולהכין את החדשים כדי שיעמדו על טיב המידע המתקבל מהבדיקות, על משמעויותיו ועל השלכותיו. חקר מקרה חשוב ראשון בהקשר זה היה המעקב אחר בעיות שהתעוררו במהלך בדיקות לזיהוי של נשאי המוטציות הגורמות לציסטיק פיברוזיס (CF), שהתגלו, כזכור, סמוך להפעלתו של מיזם הגנום, ולאחר מכן – המוטציות האחריות לסוגים התורשתיים של סרטן (ראו גם סעיף 3.1).

- בצד החשיבות שנודעת לתוצאות הבדיקות האלה בעבור הנשאים ומשפחותיהם, החוקרים מעוניינים מאוד להשתמש בדגימות ה-DNA הפרטיות שבידיהם לצורכי מחקר, שחשיבותו לקידום הידע על אותן מחלות, לטיפול בהן ואולי אף לריפון בעתיד אינה נופלת מחשיבות השירות שניתן באמצעות הדגימות לאותם אנשים שנדגמו. הקשר שבין בודק לנבדק (לצורך אבחון אישי) יכול להפוך אפוא מניה וביה לקשר מסוג שונה – קשר שבין חוקר לנחקר (לצרכים כלליים). אופי הקשר הזה נכלל בתחום השלישי שהגדיר צוות ELSI עם הפעלת המיזם – בעיות הקשורות לאתיקה של המחקר הגנטי.

רק מעטים ממחקרי ELSI בדבר האתיקה של המחקר הגנטי עסקו בקשר שבין המחקר לבין המסחר (בתוצרי המחקר), ועוד פחות עסקו בדילמות האתיות של המדענים, שנסקרו בסעיף 1.4.1. לעומת זאת, התמקדו רובם בתקנה, שקיימת זה שנים רבות, הקובעת שלא ייעשה שימוש מחקרי בדגימה ביולוגית של אדם אלא אם כן הוא נתן לכך את הסכמתו המפורשת בכתב, ללא לחץ וללא הבטחת תגמול, לאחר שהוסברה לו מטרת המחקר. המונח המקובל לכך הוא **הסכמה מדעת** (informed consent). התברר שההנחיות לחוקרים בעניין זה אינן ברורות די הצורך; הנהלים המתקיימים בפועל והטפסים שעליהם מוחתמים אנשים בארצות שונות ובתחומי אותה ארץ אינם אחידים, או שהכללים האלה אינם נשמרים כלל.

- האם אפשר, לדעתכם, לממש כהלכה את הכלל המחייב לקבל הסכמה מדעת ללא לחץ וללא הבטחת תגמול, כאשר מדובר באנשים השרויים במצוקה (אסירים, חולי נפש, אביונים הזקוקים לתרופות, נרקומנים המעוניינים בגמילה וכו')?

עם התקדמותו של מיזם הגנום התרבו והצטברו במעבדות החוקרים דגימות DNA ושורות תאים מוקפאות של אנשים רבים. לעתים חומר כזה משמש לאחר זמן-מה למחקר נוסף שלא נחזה או לא הוגדר מראש, ובמקרים רבים המחקר ממשיך להתנהל במעבדה אחרת ובארץ אחרת. כל אלה מחייבים סימון הדגימות בצופן שמור, כך שיובטחו במידה מרבית האנונימיות של הנבדקים וניסוח ברור של זכויותיהם (אם הן קיימות בכלל) על הדגימות ועל תוצאות המחקר (ראו גם סעיף 3.2).

בין ההמלצות והחוקים שהתקבלו בארצות שונות יש שקבעו לא רק את זכותו של כל אדם להתנגד לשימוש מחקרי בדגימה מגופו, אלא גם את זכותו להורות על מחיקת הפרטים האישיים מהדגימה לאחר השלמת המחקר שבמסגרתו חתם על הסכמה מדעת, כך שלא יהיה אפשר לחזור ולזהותו במחקר עתידי (ראו, למשל, "חוק מידע גנטי, תשס"א-2000"⁹. ב-2011 כבר הוגשה הצעה לתיקון חוק זה בעקבות ההתפתחויות הטכנולוגיות בתחום). לעומת זאת, היו שדרשו להפקיע את זכות הבעלות המוחלטת של אדם על הדגימה המכילה את המידע הגנטי שלו, ולהקנות למדענים את הזכות להשתמש לצורכי מחקר בדגימה זו ובמידע שהופק ממנה תוך הבטחת החיסיון על פרטים אישיים מזהים (וולמן, 1998; Wadman, 2000). אחת ההמלצות של ועדת האתיקה של HUGO מ-1998 הייתה שיש לאפשר את המחקר בדגימות שנאספו בהקשר לבדיקות רפואיות, בתנאי שכוונת המחקר פורסמה והנבדקים לא התנגדו לכך (כלומר ללא צורך בהסכמה מדעת), ובתנאי שיובטחו סימון הצופן והאנונימיות של הנבדקים.

אבל בעיית ההסכמה מדעת אינה מצטמצמת לשימוש המחקרי בדגימות DNA הנאספות לצורך בדיקות רפואיות: לעתים הדגימות נאספות מלכתחילה לצורך מחקר, מסוג המחקרים האנתרופולוגיים-גנטיים שבהם עוסקים זה שנים רבות חוקרי הגנטיקה של אוכלוסיות האדם. אמנם אין זה נדיר שמחקר כזה כולל או מגלה גם היבט רפואי החשוב במיוחד לאותה אוכלוסייה, אבל לא זו סיבתו או מטרתו העיקרית של המחקר. מאחר שרבים מהמחקרים האלה נערכים באוכלוסיות של העולם השלישי, ולא פעם הנבדקים הם אנאלפביתים, ברור שמשמעותה של "הסכמה מדעת" (בכתב! מכל נבדק?) עשויה להיות שונה בתכלית באוכלוסיות שונות. לכך ולבעיות אתיות נוספות של המחקר הגנטי באוכלוסיות נחזור בפרק 2.

כאמור, בעיית ההסכמה מדעת אינה חדשה כלל ואינה ייחודית למיזם הגנום, אם כי המיזם ודאי הגביר את המודעות לה. מכל מקום, מאז שנות התשעים של המאה ה-20 גדל מספרם של הכנסים והמאמרים הדנים בהסכמה מדעת בהקשר למיזם, ואפשר למצוא לכך ביטוי בעיתונות הכללית, הרפואית והגנטית, וכן בכתבי עת המיוחדים להיבטים המשפטיים והאתיים של הרפואה (ראו, למשל, כתבי העת *Journal of Medicine and Philosophy*, *Journal of Medical Ethics*, *Medical Law*).

⁹ ראו "חוק מידע גנטי, תשס"א-2000": http://www.nevo.co.il/law_html/law01/215m1_001.htm

אם כן, מסתבר שההסכמה מדעת עדיין מצפה להסכמה מדעת בין כל העוסקים במחקר הגנטי, הסכמה שתשיב את הבעיות העקרוניות והנוהליות הכרוכות בה.

- בתחום הרביעי של מחקרי ELSI הראשוניים – חינוך והפצת מידע – הופקה בארצות הברית "תוצרת" מגוונת ומרשימה: שפע של פרסומי הסברה באמצעי התקשורת, תכניות לימוד חדשות בכל הרמות – מגן הילדים ועד האוניברסיטה, חוברות הסברה והשתלמויות לבעלי מקצועות שונים, ובכלל זה סדנאות מעבדה לכאלף שופטים, שקיבלו הסבר והמחשה מהם הנתונים הגנטיים-מולקולריים שעל-פיהם יצטרכו לפעמים לגבש את הכרעת הדין.

בדומה להתרחשויות אחרות בתחומי המדע והתרבות, ניכרת השפעתה של ארצות הברית (לטוב ולרע) גם על דיוני ELSI של מיזם הגנום בארצות אחרות. אמנם הבעיות העקרוניות הן אוניברסליות, אך יש לעתים הבדלי דגש בדיונים האלה בארצות שונות, על רקע השוני האתני-תרבותי ביניהן. דוגמה לכך היא ויכוח חריף שהתעורר ב-1998 בעקבות יוזמה להקמת בנק של נתונים גנטיים, רפואיים וגנאלוגיים המבוססים על דגימות DNA של כל 270 אלף תושבי איסלנד. היזמים, שנתמכו ב-200 מיליוני דולרים מחברת תרופות איסלנדית ידועה (Genetics Decode; חברת בת של חברה אמריקנית), הדגישו שביכולתם להבטיח את החיסיון של הנתונים האישיים-משפחתיים ולהסדיר כהלכה את ההסכמה מדעת, ושהחששות בעניינים אלה מתגמדים לנוכח התועלת העצומה הצפויה מבנק הנתונים, הן לבריאות הציבור ולדורות הבאים והן לכלכלת איסלנד. אבל הוויכוח לא הסתיים, אף-על-פי שהפרלמנט של איסלנד ("אלתינג"; Althing) אישר את התכנית (Enserink, 1999; McInnis, 1999).¹⁰

דוגמה אחרת להיבט ייחודי-מקומי הייתה בכינוס ELSI הבין-לאומי שקיימה בירושלים ועדת הגנום מטעם האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים (1995): מלבד המדענים, הרופאים, המשפטנים והפילוסופים השתתף בהרצאה ובדיונים רב שסקר בעיות אתיות בחקר הגנום מנקודת המבט של ההלכה היהודית; כמו כן נגעו בכינוס זה (על קצה המזלג) בחקר הגנטיקה של עדות ישראל (Segal, 1997).

ככלל, הציבור בישראל כנראה חשוף פחות מזה שבארצות הברית ובאירופה למידע על מיזם הגנום והשלכותיו. רוב בתי הספר בישראל מפגרים בעדכון תכניות הלימודים בביוכימיה ובהקניית ידע על מיזם הגנום ומשמעותו. באוניברסיטאות ובמכוני המחקר בישראל – המצטיינים במחקרים ובתגליות בתחום של גנום האדם – ממעטים לעסוק ב-ELSI של מיזם הגנום. תכנית לימודים לתואר אקדמי בתחום האתיקה הרפואית מוצעת בישראל רק באוניברסיטת בר-אילן, ועיון מיוחד במיזם הגנום ובהשלכותיו – גם זאת במסגרת לימודים

¹⁰ על כך ראו גם באתר האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים: http://bioethics.academy.ac.il/hebrew/report2/s4/s4_1-h_frame.html

לתואר אקדמי – מתקיים באוניברסיטה הפתוחה ממש ברגע זה, לנגד עיניכם (וכמקווה – גם מאחוריהן)¹¹.

סיכום ביניים: אין ספק שבעקבות סיומו של מיזם הגנום חלה "קפיצת מדרגה" בהיקף המידע הגנטי הזמין לבני אדם על עצמם (ולפעמים על זולתם), לעומת המידע שהיה קיים לפניו. יש סוברים שזוהי קפיצה כמותית גרידא, ולא בבחינת "כמות ההופכת לאיכות"; ואם כך – כמות המידע אינה מצריכה שינוי עקרוני בגישה לבעיות האתיות הקשורות בו (אף כי ייתכן שיש לחדד או לשפר אי אלה חוקים ונהלים).

■ אם ברצונכם לבחון דעה זו, כדאי שתשוו את דיוני ELSI שנסקרו כאן עם קודמיהם שפורסמו בתקופה שקדמה למיזם הגנום ואפילו ליישום שיטות של הביולוגיה המולקולרית בחקר הגנטיקה של האדם (ראו, למשל, Hilton et al., 1973 וספרות ישנה יותר המצוטטת שם).

לעומת זאת, יש המתארים את השלמתו של מיזם הגנום כחציית סף אל עידן חדש, שבו "כל עולמנו ייראה אחרת", ואשר על כן האנושות עומדת עתה בפני דילמות אתיות שטרם ידעה כמותן; ומכאן שיש לדון מחדש בכל בעיות ELSI.

אפשר גם לטעון שהניגוד בין שתי הדעות האלה מדומה בלבד, ומקורו בהיעדר הגדרה ברורה של "העתיד". כזכור, דיוני ELSI הוקדשו לנושאים שניתנה להם עדיפות ראשונה עם הפעלת המיזם – כלומר, להשלכותיו האתיות, המשפטיות והחברתיות בהווה ובעתיד הקרוב – בלי שהעתיד הזה הוגדר במונחים של זמן. את הצפוי בעתיד רחוק יותר, שגם אותו נתקשה להגדיר במונחי זמן, ננסה לסקור להלן.

1.4.3 תחזיות ובעיות לעתיד רחוק יותר

ראוי לציין כי השלמת ההרצפה של הגנום כולו אינה מזהה אוטומטית את כל הגנים. דרושים מחקרים נוספים רבים ומורכבים כדי לתחום בוודאות את גבולותיו של כל גן בתוך הרצף הענקי של כל כרומוזום, להבחין בין האקסונים לבין האינטרונים שברצף הגן, ולזהות את הווריאנטים או את המוטציות שבתוכם (אם יש כאלה) ואת רצפי הבקרה שמחוצה לו (שהם הקובעים את העיתוי ואת הקצב של תעתוקו). כיום מעריכים שיהיה צורך בזמן נוסף עד אשר המטרה הראשית של מיזם הגנום – זיהוי כל רבבות הגנים של האדם (שמספרם מוערך כעת בכ-20 אלף) – תושג במלואה.

הגם שישנו צורך במחקרים נוספים על מנת לאפיין את הגנים שבגנום האדם במלואם, הידע הרב שהצטבר אפשר את המעבר מגנומיקה לפרוטאומיקה להמשך המחקר לא רק בגן עצמו אלא בתוצריו ובתפקודיו. ואכן, ב-2010 הוכרז על מיזם בין-לאומי חדש: "מיזם הפרוטאום האנושי" (HPP, The Human Proteome Project; להלן HPP), שמטרתו לזהות ולאפיין לפחות חלבון אחד

¹¹ ראוי לציין גם את פעילותו של "המרכז הבין-לאומי לבריאות, משפט ואתיקה" באוניברסיטת חיפה, כולל הוצאתו לאור של כתב העת הבין-לאומי *Medicine and Law*, וכן את כתב העת *משפט רפואי ובין-אתיקה* שיוצא לאור מטעם הקריה האקדמית אונו.

בעבור כל גן ידוע המקודד לחלבון. מיזם זה מנוהל על ידי "ארגון הפרוטאום האנושי" (HUPO, Human Proteome Organization; להלן HUPO). בשנת 2011, בעקבות דיונים בספרות המקצועית וסדרת מפגשים בכנסים בין-לאומיים של HUPO, הוחלט להגדיר מחדש את HPP כשני תת-מיזמים הפועלים בשני מסלולים נפרדים:

1. C-HPP (Chromosome-Centric Human Proteome Project) – בתת-מיזם זה החלבונים מחולקים ל-24 קבוצות על-פי הכרומוזום שבו הם נמצאים, ועל כל קבוצה אחראית מדינה אחרת.

2. B/D-HPP (Biology/Disease-driven Human Proteome Project) – בתת-מיזם זה החלבונים מחולקים לקבוצות על-פי שיוכם הביולוגי והקשר שלהם למחלות.

סיכום עדכני על התקדמותו של המיזם בשני מסלוליו, אפשר למצוא בגיליון מיוחד של כתב העת *The Journal of Proteome Research*, שיצא לאור בינואר 2013¹².

למעשה, מחקרים כאלה כבר נערכו, בד בבד עם מיזם הגנום ואפילו לפניו, בגנים שזוהו והורצפו. נדגים אותם בהקשר לגן *CF*, שמופה באזור צר בכרומוזום 7 בשנות השמונים, זוהה ב-1989 והורצף זמן-מה אחר כך. נמצא שהגן *CF* מכיל כרבע מיליון נוקלאוטידים, שמהם רק כ-6,500, המצויים ב-24 אקסונים, מקודדים לחלבון שנקרא *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). התברר שזוהו חלבון ארוך החוצה פעמים אחדות את הממברנות של תאי אפיתל באיברים שונים. כל מולקולה שלו יוצרת בתוך כך תעלה מופעלת-זרחון להעברת יוני כלוריד. מוטציות מסוגים שונים, באתרים רבים של הגן, משבשות את פעילותו של ה-*CFTR* או מונעות כליל את סנתוזו; בני אדם שהם הומוזיגוטים למוטציות, או הטרוזיגוטים כפולים לשתי מוטציות שונות באותו גן, חולים בלִיפְּת (ציסטיק פיברוזיס; Cystic Fibrosis), ונמצא מתאם בין חומרת המחלה לבין מוטציות מסוימות. חוקרים בתחום זה הקימו מִאָגָד (קונסורציום) בין-לאומי מיוחד להם, והם מעדכנים ברציפות את ממצאיהם. כיום, מספרן של המוטציות השונות שהוגדרו במדויק בגן *CF* מונה 1,940, אחת מהן שכיחה יחסית ברוב האוכלוסיות ואילו אחרות בלעדיות או שכיחות במיוחד באוכלוסיות מסוימות (ראו אתר Cystic Fibrosis Mutation Database באינטרנט¹³). יתר על כן, ברור שיש בגן מוטציות נוספות שטרם הוגדרו במונחים מולקולריים. דרוש אפוא מחקר מולקולרי נוסף בגן עצמו ובתעתוקו; למשל, מחקר העוסק בסיבות לריבוי המוטציות שבו ובזיהוי רצפי ה-DNA והאותות המולקולריים האחראיים לתעתוק הגן באותם תאי אפיתל דווקא. בד בבד מתנהלים מחקרים קליניים ומחקרים פיזיולוגיים-תאיים רבים העוסקים בתפקוד ה-*CFTR* באיברים השונים, והם כבר הניבו כמה תרופות המקלות על חיי החולים.

חוקרים אחרים מנסים זה שנים לפתח ולשפר שיטות להחדרת גן תקין לתוך תאים שבהם תפקודו של גן מקביל לקוי או חסר. כבר ב-1993 החלו לנסות "ריפוי גני" כזה בחולי *CF*, וב-2012,

¹² ראו באתר: <http://pubs.acs.org/toc/jprobs/12/1>

¹³ <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>

החל "שלב 2" (phase II) בניסוי הקליני. החוקרים מקווים, כי בכך יוכיחו לראשונה שריפוי גני משפר את בריאותם של חולי CF. בינתיים, לנוכח המספר הרב של המוטציות בגן CF, מתעוררות בעיות גם באשר למטרה המעשית העכשווית של המחקר: מניעת המחלה באמצעות אבחון אמין של נשאים ושל עוברים בראשית ההיריון. כל עוד לא הוגדרו כל המוטציות, קיים החשש מפני **שלילה כוזבת** (false negative), דוגמת הקביעה שאדם אינו נשא בשעה שהוא הטרוזיגוט למוטציה שטרם זוהתה; עדיין נשארת בתוקפה השאלה, האם ובאילו אוכלוסיות יש טעם לבצע בדיקות סקר.

יהא זה מוגזם לומר שהיקפו של כלל המחקר הבתר-הרפואתי, הפרוטאומי והקליני, הצפוי בכ-20 אלפי הגנים שהתגלו, יהיה פי 20 אלף מזה המוקדש לגן CF ולמחלת CF. הגן הזה ודאי אינו דוגמה מייצגת מבחינת ממדיו ומגוון המוטציות שבו, והמחלה אינה דוגמה מייצגת למחלות התורשתיות, לפחות מבחינת שכיחותה (זוהי המחלה האוטוזומית-רצסיבית הנפוצה ביותר בקרב אנשים ממוצא אירופי: כ-4% מהם הטרוזיגוטים לאחת המוטציות בגן CF).

עם זאת, המחקר המוקדש למחלת ה-CF מייצג היטב את המוטיבציה שהודגשה, כזכור, בדיונים שהביאו למיזם הגנום ולהקצאת הסכומים האדירים למימושו מכספי הציבור והחברות הפרטיות: להעניק "טיפול שורש" למחלות של האדם באמצעות אבחון, מניעה וריפוי. כמו כן, המחקרים העכשוויים של מחלת ה-CF בוודאי מייצגים לפחות את כיווני המחקרים הצפויים בתוצרי גנים אחרים האחראים למחלות המונוגניות-המנדליות המובהקות, וגם את חקר המחלות המונוגניות שבהן הביטוי או ה**הדירות** (penetrance) של הגן המוטנטי אינם שלמים¹⁴. אבל לאמתו של דבר, כמעט כל המחלות המונוגניות הרבות – ובכללן מחלות חמורות ואף קטלניות – הן נדירות למדי ורובן נדירות מאוד.

בהשוואה לחקר המחלות המנדליות הנדירות האלה, מתעצם לאין ערוך האתגר המחקרי הכרוך בפענוח הבסיס הגנטי-המולקולרי של המחלות הלא-זיהומיות הנפוצות ביותר של האדם: מחלות הלב, סוגים שונים של סרטן, טרשת העורקים, יתר לחץ דם וסיבוכיו, סכיזופרניה, דיכאון, סוכרת ומחלות אחרות של הגיל המבוגר, קצרת (אסתמה) ועוד. ברובן ככולן קיימת "נטייה משפחתית", ויש עדויות אמידות למעורבות של מרכיב גנטי בהתהוותן (כפי שמוכיחות, למשל, השוואות התחלואה בתאומים חד-ביצתיים לעומת דו-ביצתיים). עם זאת, חקר משפחות רבות שולל בכל המחלות האלה תורשה מונוגנית (מנדלית), מזהה ברובן גם גורמי סיכון סביבתיים, ובהסתמך על קריטריונים נוספים מגדיר אותן כמחלות פוליגניות (רב-גניות), או – מוטב – מחלות רבות-גורמים (multifactorial).

מערכות פוליגניות נוספות אחראיות להופעת המומים השכיחים ביותר ביילודים: מומי לב, מומי שלד ומומי מערכת העצבים. למעשה, לא ידוע עדיין דבר על מספרם, זהותם ואורח פעולתם של הגנים הרבים או המעטים הנמנים עם כל אחת מאותן המערכות הפוליגניות, על יחסי הגומלין שביניהם ועל בקרתם הגנומית והסביבתית. ממדי התחלואה, הנכות והסבל הכרוכים בכל

¹⁴ ראו: מבוא לאנליזה גנטית (רעננה: הוצאת האוניברסיטה הפתוחה, 2013), כרך א, פרק 6.

המחלות הנפוצות האלה, והנטל הכלכלי העצום והמתעצם בעטיין על שירותי הבריאות, הם תמריץ רב-עוצמה לחקירתן. זאת מלבד האתגר המדעי גרידא, שנעשה מוחשי יותר מאי פעם עם השלמת מיזם הגנום: להכיר לראשונה, וגם לפענח, את אורח הפעולה של מערכות פוליגניות באדם ברמה המולקולרית, ואת השפעות הסביבה עליהן.

אחת הדרכים לזהות גנים כאלה היא לחפש במשפחות החולים תאחיזה צמודה בין אותם גנים לבין "אללים" מסוימים של סמני DNA פולימורפיים זעירים, שבהם בני אדם נבדלים זה מזה בנוקלאוטיד יחיד (SNPs), וכאלה יש מאות אלפים ואולי יותר (ראו גם להלן, פרקים 2 ו-3). בתוך כך אמור להיחשף גם הבסיס הגנטי-מולקולרי של הבדלים פיזיולוגיים תורשתיים נוספים שנצפו בין בני אדם ויש להם משמעות רפואית. הכוונה להבדלים בתכונות, כגון רמת הפעילות של אנזימים והורמונים, כישוריהן של מערכות החיסון והעצבים, עמידות בפני מחלות זיהומיות, כמו שחפת ודלקת כבד נגיפית, רגישות ותגובות לאלכוהול, לסמים ולתרופות, ועוד. היכולת להרציף גנומים רבים בזמן ובמחיר סבירים אפשרה התקדמות אדירה בחקר השונות של בני אדם ובשימושים הנגזרים מידע זה בתחום הרפואה (ראו פרק 3). למעשה, כבר בסוף המאה ה-20 החלו לערוך מחקרים שנועדו לפתח ולהתאים תרופות "אישיות" על-פי נתונים אישיים שמקורם במיזם הגנום. כפי שנראה בהמשך (בפרק 3), חלק נרחב מהמחקר הרפואי בעתיד הלא-רחוק יהיה גנומי, ויקיף השקעות ורווחים של עשרות מיליארדי דולרים בשנה.

בעתיד הרחוק יותר צפויה אפוא קפיצת מדרגה נוספת בנוגע לכמות ולפירוט של המידע הגנטי-רפואי שבני אדם יוכלו לקבל על עצמם, ואולי על צאצאיהם הקיימים והעתידיים ועל בני או בנות זוג קיימים או פוטנציאליים (ראו פרק 3). הפרופיל הגנטי העתידי יכיל מוטציות נדירות בגנים יחידים – אלה הגורמות למחלות מנדליות (מונוגניות) רצסיביות והמצויות (בממוצע) בגנום של כל אדם. פרופיל זה יכיל גם נתונים על מאות או אלפי פוליגנים שיצביעו מראש, בסבירות גבוהה, על הפוטנציאל הבריאותי של בעל הפרופיל לאורך שנות חייו הבאות. במקרים רבים הנתונים האלה לא יהיו מעודדים דווקא (שלא לומר מדכאים); הם עשויים להשפיע לפחות על מקצת האנשים בכל הנוגע לתפיסתם את עצמם, להתנהגותם ולהחלטותיהם בעניינים אישיים חשובים, כמו למשל בחירת בני או בנות זוג והבאת צאצאים לעולם.

רבבות גנים אחראים להתפתחותם של כל המאפיינים הביולוגיים של האדם מהזיגוטה; בהם יש כמובן גנים רבים מאוד המתבטאים בתכונות נורמליות, שאין להן קשר ישיר לבריאות, ושהן בני אדם נבדלים אלה מאלה. המדובר בתכונות "כמותיות" רציפות, שתפוצת הערכים שלהן באוכלוסייה מתבטאת בעקומת הפעמון הידועה (עקומה נורמלית), כלומר בווריאציה רצופה הנובעת מהתבטאות משולבת – במעט או בהרבה – של מערכת פוליגנית וגורמי סביבה¹⁵. על הגנים המעורבים במערכות הפוליגניות האלה לא ידוע כמעט דבר, אבל אין כל ספק שהם ממלאים תפקיד מכריע בתכונות נורמליות רבות. הביטוי לכך בולט במיוחד לעין כול בדמיון המדהים שבין תאומים חד-ביצתיים – גם עשרות שנים לאחר שהופרדו בינקותם וגדלו בסביבות שונות – המתבטא בתכונות, כמו תווי הפנים, מבנה הגוף, המשקל ומאפייני התנועה, צליל הקול,

¹⁵ ראו: מבוא לאנליזה גנטית, כרך א, פרקים 1 ו-2.

צבע העור והעיניים, כמות השיער, צבעו ומידת תלתולו, דגמי טביעת האצבעות ועוד. מעורבות רבה יותר של גורמי סביבה בווריאציה שבאוכלוסייה מופיעה במשתנים פיזיולוגיים, כמו רמת המטבוליזם הבסיסי, רגישות החושים, הכושר הספורטיבי או דגמי הגלים החשמליים המופקים מהמוח (EEG). חלקה של הסביבה רב עוד יותר בווריאציה של מאפיינים התנהגותיים ופסיכולוגיים, כמו כושר למידה, זיכרון, IQ (או "הכושר הקוגניטיבי הכללי" על-פי תאוריית ה-g; Plomin, 1999), וכן של כישורים וכישורונות מיוחדים (כגון מתמטיקה ומוזיקה); עם זאת, גם באחרונים מעורבים כנראה "גנים ראשיים", ומתגלה בהם לעתים דמיון רב בין הורה לצאצא.

נקל לשער שפענוח הבסיס הגנטי-מולקולרי לכל המערכות הפוליגניות הרבות האלה לא במהרה יקרה, ויש הסבורים שכיום אי-אפשר לצפות להשגתו גם בעתיד "הנראה לעין". זאת לא רק בגלל העדיפות המחקרית והתקציבית הניתנת לבירור גורמי הסיכון למחלות; הסוברים כך מפקפקים בעצם הסיכוי לזהות את כל הגנים המעורבים במערכות הפוליגניות השולטות בווריאציה הנורמלית, ולפענח עד תום את יחסי הגומלין שביניהם ובינם לבין הסביבה. יתר על כן, הבנה יסודית של כל מערכת כזו גם תצריך מעקב אחר התהוות הרקע לכל אותן התכונות, כגון תיעוד הרצף והעוצמה של התבטאות הגנים הרלבנטיים בשלבי ההתפתחות העוברית; לכך יידרשו גם ניסויים שביצועם בבני אדם אינו נראה קביל או אפשרי, לפחות לא לעת עתה. עם זאת, סביר שחלק מהמידע החסר יתקבל מחקירת מערכות פוליגניות הומולוגיות ביונקים אחרים, אם תיערך כזו. חקר התורשתיות של תכונות נורמליות באדם עלול להיתקל בקושי נוסף: קבלת הסכמה מדעת של משפחות שיתבקשו לספק למדענים את ה"חומר" למחקר. מכל מקום, מדובר במחקר ארוך טווח שקשה לחזות את היקפו ואת משכו; אבל מותר להניח שהמידע המפורט והמסובך שהוא יניב – גם אם יתמהמה מאוד – בוא יבוא.¹⁶

אילו השלכות אתיות צפויות מתוצאות המחקרים האלה? אפשר להניח שזמינות המידע הגנטי על ה"פנוטיפ" הנורמלי תחדד עוד יותר את הדילמות האישיות שהוזכרו בהקשר למחלות (בעיקר אם הפנוטיפ יאובחן בעובר, או אפילו לפני ההיריון, בשלב בתר-זיגוטי מוקדם לאחר הפריה חוץ-גופית). אפשר גם להניח שרוב בני האדם יקנו חשיבות ראשונה במעלה למסקנות של פענוח הבסיס המולקולרי של הווריאציה בתפקודי המוח, בכישורים הקוגניטיביים ובמאפייני האישיות וההתנהגות. אחת התחזיות (האופטימיות?) היא שהמידע הזה ישים קץ לוויכוח רב-השנים, הטעון משמעויות חברתיות ואידאולוגיות, בדבר חלקם היחסי של הגנום ("nature") והסביבה ("nurture") בהבדלי התכונות והמדדים הפסיכולוגיים שבין בני האדם. על בסיס המידע הגנטי האובייקטיבי העתידי הזה עשויים להתייצב אז ביחד, ולהתעצב מחדש כדיסציפלינה מדעית אחת, הביולוגיה של האדם (ובמיוחד מדעי העצב) ומדעי ההתנהגות. בתחזית הזאת לא כלולה בשום פנים ההנחה שהדורות הבאים ייאלצו לאמץ את הדטרמיניזם הגנטי או את הרדוקציה של המושג "אדם" למשוואה, שלפיה האדם אינו אלא תבנית נוף הרצפים שב-DNA שלו. מעורבות הסביבה התרבותית והחברתית בעיצוב אישיותו של כל פרט, כולל התנהגותו, תפקודו והישגיו,

¹⁶ מובן מאליו שבפסקאות האחרונות מובעת דעתו האישית של כותב שורות אלה. בהמשך הקורס יובאו עמדות של אלה החולקים על עצם השימוש במונחים, כמו "מחלות גנטיות" כאילו הם אובייקטיביים. אם אתם מעוניינים להכיר עמדה כזאת כבר עתה, מומלץ שתפנו אל Gannett, 1999.

אינה מוטלת בספק גם אצל אלה הסבורים שהגנום הוא הגורם המשפיע ביותר על כל התכונות האלה. בין כה וכה, הידע הגנטי העתידי יציב בפני צאצאינו, בחריפות חסרת תקדים, את הדילמות האתיות הקשורות באַאוגְנִיקָה (Eugenics), לחיוב ולשלילה, שמלוות אותנו זה זמן רב (ראו מבוא לאנליזה גנטית וכן Falk et al., 1998). לאלה יצטרף פן נוסף – האפשרות לשנות את הגנוטיפים של תאי הרבייה באמצעות מניפולציות "הנדסיות" מסוג הריפוי הגני. ואולם, הדילמות האלה אינן מצטמצמות לתחומי הפרט והמשפחה; החברה כולה תצטרך לדון בהן בהקשר למדיניותה הכוללת – למשל, באשר לאיזון בין זכויות הפרט לבין חובות המדינה כלפי אזרחיה, ובאשר להקצאת משאבי הציבור לחינוך ולרווחה. ההכרעות בעניינים כאלה אינן נובעות מנתונים מדעיים אובייקטיביים ומוסכמים כשלעצמם, אלא הן מבוססות על הערכים שמנחים את אורח חייה של החברה כולה.

סביר להניח שאם תהיה זו חברה דמוקרטית נאורה, היא לא תאפשר לנצל את המידע הגנטי להקצנת הקיטוב החברתי, הכלכלי והתרבותי בתוכה. בחברה אחרת עלולות להתקבל החלטות אחרות (בהתבסס על אותו מידע גנטי), כגון טיפוח עם העדפה תקציבית לבעלי פוטנציאל גופני או מנטלי גבוה וקיפוח מכוון של כל האחרים (או אפילו מניעת הולדתם).

■ האם ראוי להתעלם מאפשרות אחרונה זו?

יש הטוענים שהפקת תועלת מהידע הגנטי המצטבר מחריפה כבר כיום את הקיטוב בין העשירים והמשכילים, שלרשותם עומדים המידע והמשאבים ליישמו (בינתיים בתחום הבריאות בלבד), לבין העניים והבורים. אבל גם אם הקיטוב הזה אינו מתרחש בתוך החברות המערביות העשירות – שמא יש מקום לטענה שהישגי המחקר הגנטי מעמיקים את הקיטוב שבינן לבין רוב אוכלוסיות המין האנושי שבארצות "העולם השלישי"? כפי שתיווכחו בסעיף הבא, טענות כאלה אכן מושמעות, ובקולניות רבה.

2. מיזם הרבגוניות שבגנום האדם

2.1 הרקע

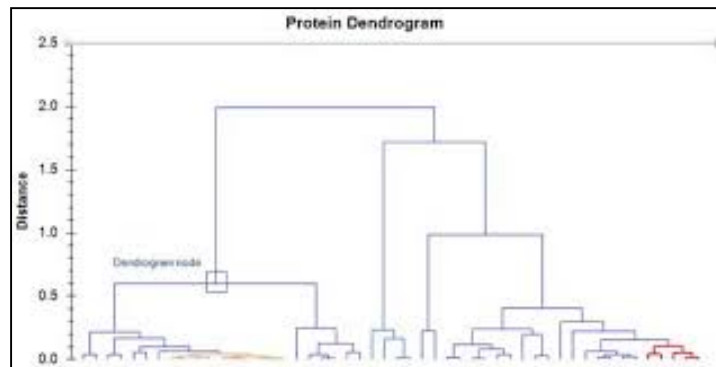
מהפרסומים הפופולריים בדבר הרצפת "גנום האדם" (עם ה"א הידיעה) עשוי להשתמע שאולי יש רצף נוקלאוטידיים מסוים המייצג נאמנה את המטען הגנטי של המין האנושי או של האדם הנורמלי, הבריא. למעשה אין – ולא ייתכן שיהיה – רצף אחד כזה (החומר המשמש להרצפת הגנום נלקח מאנשים שונים, רובם ממוצא אירופי). גם אם נתעלם מהאללים המוטנטיים של גנים האחראים למחלות, יש, כאמור לעיל, המוני אללים שונים של הגנים האחראים להבדלים התורשתיים בין בני אדם בתכונות נורמליות, וזאת נוסף על וריאציה רבה עוד יותר ברצפים הלא-מקודדים, שהם, כזכור, רוב רובו של הגנום. לפי האומדן, אחד מכל מאה עד כמה מאות נוקלאוטידיים בגנום של אדם כלשהו שונה מזה שבגנום של אדם אחר. מכאן, שבין כל שני אנשים בריאים שיידגמו באקראי, עשויים להימצא מיליוני הבדלים בתוך ששת מיליארדי זוגות הנוקלאוטידיים שבגנום הדיפלואידי (שלושה מיליארדים בגנום ההפלואידי כפול שניים). למעשה, די במספר קטן בלבד של סמני DNA פולימורפיים יחידים עותק בגנום כדי להפיק "טביעת אצבעות גנטית" ייחודית, שתזהה אדם מסוים (למשל, הבדלים ב-32 אתרים מספיקים ל- 2^{32} צירופים ייחודיים שהם יותר מ- 4×10^9 , כלומר מספר תושבי כדור הארץ בקירוב). ואכן המידע הזה משמש יותר ויותר ברפואה המשפטית ובזיהוי הפלילי (הסמנים האלה אינם בהכרח גנים – רובם ככולם אינם גנים – אבל ה"אללים" שלהם עוברים בתורשה ומתנהגים כאללים מנדליים לכל דבר).

מחקרים רבים, שהחלו לפני שנים רבות, מראים בבירור שממדי הרבגוניות הזו, הקיימת בתוך כל אוכלוסייה, עולים על ממדי ההבדלים שבין אוכלוסיות האדם לאין שיעור, ושההבדלים הגאוגרפיים ההדרגתיים בתדירויות האללים שבאוכלוסיות שוללים כל אפשרות של הגדרה גנטית לגזעים בתוך המין האנושי.

עם זאת, יש כמובן מאפיינים גנטיים לאוכלוסיות, ודי אם נזכיר את התפוצה השונה עד מאוד של מחלות תורשתיות רבות באוכלוסיות שונות, ואת התכונות ה"גזעיות" התורשתיות הבולטות לעין, כמו תווי הפנים או צבע העור, העיניים והשיער. אמנם הגנים הרבים האחראים לפנוטיפים הבולטים האלה עדיין אינם ידועים, אבל הבדלים מובהקים בתדירויות האללים של מערכות מונוגניות (חד-גניות) פולימורפיות נמצאו בקרב אוכלוסיות שונות, ובעיקר בקרב אוכלוסיות שהיו מבודדות גאוגרפית וגנטית אלה מאלה במשך דורות רבים.

הלוקוס הראשון בגנום האדם, שבו התגלו (ב-1918) הבדלי תדירויות של אללים באוכלוסיות שונות, היה זה של מערכת סוגי הדם ABO; בעקבותיו נמצאה תופעה דומה במערכות מונוגניות דו- או רב-אלליות נוספות של סוגי דם, חלבוני הנסיוב, אנזימים ואנטיגנים של תואם הרקמות. בו בזמן, פותחו שיטות סטטיסטיות שונות לניתוח הנתונים באופן שאמור לבטא כמותית לא רק את המאפיינים הגנטיים של אוכלוסייה (כולל תדירויות של גנים פתולוגיים) אלא גם את המרחקים הגנטיים שבין אוכלוסיות. ביטוי כמותי כזה מאפשר לשחזר אירועים בעברן של אוכלוסיות, כגון נדידות ועירוב אוכלוסיות, ובקצרה – לשחזר את תולדותיו של המין האנושי כולו. אחת

הדוגמאות להצגת התוצאות של ניתוח כזה היא שרטוט דנדרוגרם – "עץ" של אוכלוסיות, שענפיו הראשיים והמשניים מסתעפים מ"שורש" קדום. ראו איור 1 להלן:



איור 1: דנדרוגרם של חלבונים

אלא שהתוצאות שהתקבלו מניתוחים כאלה, שנעשו בשיטות שונות ועל בסיס מקבצים שונים של גנים, לא תאמו אלה את אלה. למשל, ניתוח שהתבסס בעיקר על מערכות סוגי הדם הצביע על התפצלות קדומה בין מקבץ (cluster) של אוכלוסיות מקור אפריקניות ואירופיות לבין מקבץ של אוכלוסיות אסיאניות, אמריקניות ואוקיאניות; לעומת זאת, ניתוחים שהתבססו גם על וריאנטים אלקטרופורטיים של אנזימים, העידו על פיצול קדום בין האוכלוסיות האפריקניות לבין כל היתר, ויש אף שלא הצביעו כלל על "שורש" משותף.

המדענים היו מודעים היטב למגבלות ולסיבות שהביאו לפירושים סותרים ומביכים כאלה של התוצאות. אחת מהן הייתה מיעוט האתרים הפולימורפיים שנדגמו, ולעתים גם קוטנם של מדגמי האוכלוסיות ועקב כך גידול בשגיאות התקן של הערכים המחושבים. סיבה חשובה עוד יותר היא האפשרות שאללים מסוימים נתונים ללחצי סלקציה, כגון העמידות שאלל מסוים יכול להקנות בפני מחלות זיהומיות ואחרות. לאפשרות הזאת יש סימוכין לפחות בנוגע לחלק מהגנים שנדגמו. לחצים כאלה עשויים להשתנות בעוצמתם ובכיווניהם באזורים הגאוגרפיים והאקלימיים השונים, ולהטות את אומדני המרחקים הגנטיים ואת מספר הדורות שנדרשו להתהוותם.

החוקרים מעוניינים לעמוד על חלקם, מהותם ואופן השפעתם של לחצי הסלקציה בהתהוות ההבדלים בין האוכלוסיות (לעומת **סחיפה גנטית** [genetic drift] אקראית), וכן לקבל אומדנים אמינים על גיל האוכלוסיות ומידת בידודן או הקשרים שהתקיימו ביניהן בעבר. לצורך זה נחוץ לעמת את הנתונים שנאספו עם נתונים המשקפים, כמשוער, תהליכים אקראיים וניטרליים מבחינת הסלקציה, כגון הצטברות הדרגתית של מוטציות באתרים לא-מקודדים של הגנום (בהנחה שקצב המוטציות קבוע). ואכן, באמצעות הגנטיקה המולקולרית אפשר להתגבר על המגבלות והסתירות שהתגלו במחקרים הקודמים, הן באשר למספר האתרים הזמינים למחקר והן באשר לניטרליות שלהם: סמני DNA פולימורפיים יחידים עותק החלו להתגלות בשנות השבעים של המאה ה-20, משהופעלו לראשונה אנזימי הקיטוע על ה-DNA של האדם. במחצית

שנות השמונים כבר עלה מספרם של הסמנים האלה והגלאים המגדירים אותם על אלף, והחוקרים החלו להשתמש בהם לחקר אוכלוסיות וגם לייסד מאגרים של שורות תאים מוקפאות מדגימות שנאספו ברחבי העולם לצורך מחקרים עתידיים (אגב, גידול שורות תאים ושימורן הוא תהליך יקר, וגם מחייב להביא את דגימות הדם למעבדה מתאימה בתוך 48 שעות). כיום ישנם כמה אלפים של סמנים אלה, והם מאוגדים במאגר מידע השמור ב"מרכז הלאומי למידע ביוטכנולוגי" (NCBI, National Center for Biotechnology Information), שהוא חלק מהמכוניס הלאומיים לענייני בריאות (NIH).

בין סמני ה-DNA הפולימורפיים יש רבים המצויים באתרים סמוכים מאוד באותו כרומוזום, ועל כן הרקומבינציה ביניהם נדירה ביותר. בקבוצה של שני סמנים סמוכים כאלה, או יותר משניים, נשמר לאורך דורות רבים אותו צירוף מסוים של אללים, הנקרא **הפלוטיפ** (haplotype). חקר ההפלוטיפים נתן בידי החוקרים אמצעי חשוב ביותר להערכת הקרבה הגנטית בין אוכלוסיות: זהות בהפלוטיפים רבים היא עדות משכנעת למוצא משותף, בעוד השוני – ומידת השוני – בין הפלוטיפים (הנובע מהרקומבינציות הנדירות) משמש גם לאומדן של מספר הדורות או השנים המפרידים בין אוכלוסיות. פולימורפיזם עשיר במיוחד התגלה בשנות השמונים ב-DNA המיטוכונדרי, והוא הניב תוצאות מעניינות שלפיהן המקור האמהי של אוכלוסיות האדם המודרני היה באפריקה לפני כ-200 אלף שנים ("חווה אמנו המיטוכונדרית", Cann et al., 1987). בהמשך התגלו "מנגד" סמני DNA פולימורפיים בכרומוזום Y, ואלה יכולים להעיד כמובן על שושלות הזכרים בלבד באוכלוסיות השונות. השוואת שני סוגי הסמנים באותה אוכלוסייה מעניינת לא פחות (ראו, למשל, Owens & King, 1999).

הבדלים גדולים בין אוכלוסיות האדם נמצאו גם במידת המידע שנותנים סמני ה-DNA החד-נוקלאוטידיים שהתגלו לימים (SNPs, ראו סעיף 1.4.3), ואמורים, כזכור, לשמש לזיהוי הגנים המעורבים במחלות רבות-הגורמים. הבדלי התפוצה שלהם מדגישים במיוחד את המשמעות הרפואית שנודעת לחקר האוכלוסיות.

חשיבותם של סמני ה-DNA לחקר הווריאציה במין האנושי ולהבנת מקורותיה הודגמה בעבודת מחקר שהוצגה ב-1986 בידי קבוצת גנטיקאים ואנתרופולוגים בכינוס המדענים שהוקדש לנושא "הביולוגיה המולקולרית של הומו ספיינס". (בישיבה אחרת בסוף אותו כינוס נדונה, לראשונה בפורום רחב, ההצעה לתכנן ולתקצב מכספי הציבור את מיזם הגנום – ראו לעיל, סעיף 1.2). המציגים (Cavalli-Sforza et al., 1986) דיווחו על תוצאות ראשוניות של מחקרם, שבו התגלו הבדלים גדולים בתפוצת האללים של 20 סמני DNA פולימורפיים בין מְלָנְזִים, אירופים, סינים וננסים ממרכז אפריקה; הם חישבו, על-פי הנתונים שאספו, את המרחקים הגנטיים בין אותן אוכלוסיות, סקרו בעיות מדעיות ולוגיסטיות הכרוכות במחקרים כאלה, והדגישו, כי ממצאיהם ומסקנותיהם זמניים בלבד, וכי לקבלת תמונה שלמה ואמינה יהיה צורך לשלש או לרבע את מספר הגלאים של הסמנים הפולימורפיים ולהגדיל בהרבה את מספר האוכלוסיות הנחקרות.

הם לא ידעו כמובן שבעבור שנים ספורות יהיה מיזם הגנום למפעל בין-לאומי משגשג, למרות הספקות וההתנגדות שהובעה כלפיו באותו כינוס ב-1986 וגם אחריו; ובוודאי לא שיערו את עוצמת ההתנגדות שתהיה בנוגע למחקרים באוכלוסיות, אם במסגרת מיזם הגנום ואם מחוצה לו. הם היו כנראה תמימים מדי (ומכאן הכותרת שנבחרה לסעיף הבא).

2.2 הצעה תמימה

זמן-מה לאחר שמיזם הגנום נכנס להילוך גבוה, פרסמו מדענים נודעים אחדים – גם הם בהנהגת הגנטיקאי הוותיק קוואלי-ספורצה – קריאה דחופה לשלב במיזם הגנום סקירה כלל-עולמית של הרבגוניות הגנטית שבמין האנושי (Cavalli-Sforza et al., 1991). הם חזרו והבהירו שהווריאציה הגנטית טומנת בחובה את המפתח להבנת תהליכים יסודיים באבולוציה של המין שלנו, כמו ההרכב הגנטי והמבנה החברתי הקדם-היסטורי של אוכלוסיותיו, מוצא האוכלוסיות ונדודיהן, לחצי הסלקציה שפעלו עליהן, האדפטציות המיוחדות שהתקבעו בהן, ותדירות המוטציות הפתולוגיות והניטרליות לסוגיהן שהצטברו בתוכן. במיוחד הם הדגישו את הדחיפות שבמשימה זו, שכן "חלון ההזדמנות" לביצועה הולך ונסגר במהירות עקב היעלמותן הצפויה של אוכלוסיות מבודדות אתנית וגאוגרפית, ובכללן כאלה שעדיין נשמרים בהן הלכידות ואורח החיים המסורתי הטרומ-חקלאי, המבוסס על ציד וליקוט מזון. דווקא האוכלוסיות האלה עשויות להיות המקור העיקרי לחומר שיאפשר לשמר ולתעד את המורשת הגנטית העתיקה של המין, בד בבד עם מחקרים משלימים מתחומי הרפואה, הארכאולוגיה, האנתרופולוגיה, האתנולוגיה, הבלשנות וההיסטוריה. המדובר לאו דווקא בסכנת הכחדה פיזית של האוכלוסיות האלה אלא בפריצת מחסומי הבידוד שהפרידו בין לבין שאר העולם, בהגברת ניידותן, בתהליכי עיור ובטשטוש ייחודן הגנטי עקב זרימת גנים (gene flow) הדדית בין לבין אוכלוסיות אחרות, וכן בשינויים הנובעים מהשפעות תרבותיות, טכנולוגיות ורפואיות החודרות לתוכן מבחוץ. המדענים מנו לדוגמה אוכלוסיות מעניינות במיוחד למחקר, המצויות עדיין בכל חלקי תבל, ציינו את המכשולים הלוגיסטיים הכרוכים באיסוף הדגימות, וקראו לגנטיקאים, למכונים ולמוסדות המבצעים את מיזם הגנום ולקרנות המחקר הציבוריות והפרטיות להירתם למאמץ בין-לאומי מתואם של איסוף דגימות ה-DNA. כמו כן הם ביקשו מ-HUGO להכין הצעה מעשית לביצוע הסקר העולמי הדרוש.

הם גם הזכירו שרבות מהקבוצות האתניות, שתרמו את מרב המידע, היו נתונות בעבר לניצול בידי זרים. תחושת הניצול וההזנחה של אנשיהן עלולה להתעצם אם המדענים יסתפקו בבקשה לקבל מהם דגימות למחקר ותו לא. מחובות החוקרים לוודא אפוא שתשומת לב מרבית לכל צרכיה של אוכלוסייה זו, כולל הענקת טיפול רפואי וכל סיוע אחר, יהיו חלק בלתי-נפרד מהמחקר.

בקצרה, הם טענו שאם לא יוחל מיד באיסוף כמות מספקת של דגימות כאלה – תאבד לבלי שוב האפשרות לתעד את הרבגוניות האתנית והגאוגרפית של האדם. "תהיה זו אירוניה טרגית אם במהלך עשור השנים שבו מיזם הגנום יספק את הכלים הביולוגיים להכרת עצמנו, תבוזבוז הזדמנות חשובה ביותר ליישם אותם".

מיד לאחר פרסום הקריאה הזו מינתה הנהלת HUGO קבוצת מומחים קטנה לבחינה ראשונית של ההצעה. חברה נפגשו כבר ב-1991 עם ראשי מיזם הגנום ונציג "הקרן הלאומית למדע בארצות הברית" (NSF, National Science Foundation). בעידודם (וגם בתמיכתם הכספית) ארגנו היוזמים בשנתיים הבאות כמה סדנאות וכנסים בין-לאומיים לבירור היבטים שונים של המחקרים המוצעים.

היקף המשימה הכוללת ומורכבותה נראו ענקיים. בין משתתפי הסדנאות האלה התעוררו חילוקי דעות בעניינים משניים שונים, אבל הכול היו מאוחדים בדעה שאכן דרושה סקירה גנטית-מולקולרית כלל-עולמית דחופה של אוכלוסיות האדם. בכנס של אנתרופולוגים וגנטיקאים שדנו בתכנית ב-1992 צוין שמספר השפות המדוברות בעולם קרוב ל-5,000, והן מגדירות למעשה אוכלוסיות אתניות, הנבדלות כמובן במידה קיצונית בממדיהן אלה מאלה. לפי אחת ההערות, כ-90% מהשפות האלה תיעלמנה במהלך המאה ה-21, ואתן ייעלם גם הייחוד הגנטי של דובריהן. האנתרופולוגים התחבטו באשר לקריטריונים להגדרת האוכלוסיות שיש לתת עדיפות ראשונה לחקירתן (נוסף על דגימת אוכלוסיות ביקורת מעורבות גדולות), ולבסוף צמצמו זאת לרשימה של 400 עד 500 אוכלוסיות "ילידיות" כאלה. בכנסי הגנטיקאים נדונו היבטים מדעיים, טכניים ולוגיסטיים, כגון האחדת שיטות הדגימה, המספר המינימלי של פרטים שיש לדגום מכל אוכלוסייה, סוגי המידע האחרים שיש לתעד בה, סוגי הסמנים הגנטיים המועדפים לבדיקה, שימור שורות תאים, מחשוב התוצאות במאגרי מידע וכו'. סדנה מיוחדת הוקדשה להיבטים האתיים של הפעילות הזאת ולהתמודדות עם חששות הנובעים מפני אי-הבנות העלולות להפריע לביצועה (ראו להלן).

ההמלצות שהתגבשו בסדנאות ההכנה האלה נדונו ואושרו ב-1993 בכינוס גדול יותר של HUGO, בהשתתפות מדענים מ-20 מדינות (ובכללן ישראל) מכל חלקי תבל. אמנם המוסדות המממנים את מיזם הגנום בארצות הברית סייעו (בשיתוף עם אחרים) גם במימון הכינוס הזה, אבל ההמלצות שנדונו ואף אושרו במהלכו לא נכללו בהמשך במיזם הגנום. לאכזבת היוזמים, הצעתם למיזם הרבגוניות לא תוקצבה ולא הוכרה כמיזם נלווה למיזם הגנום, אף-על-פי שזקקה לתקציב קטן מאוד יחסית אליו (25 מיליוני דולרים לחמש שנים).

"מיזם הרבגוניות שבגנום האדם" (HGDP, Human Genome Diversity Project) הוכרז אפוא ב-1994 כתכנית פעולה של HUGO בלבד, לאחר שסיכומי אותו כינוס אושרו במועצת הארגון. לוועד המנהל של המיזם נבחרו 13 חברים משבע מדינות, ובראשם נבחר לעמוד קוואלי-ספורצה. HUGO פרסם אז חוברת בת 40 עמודים (HUGO, 1994), שבה הוסברו הרקע למיזם, מטרותיו, חשיבותו המדעית והתרבותית ותרומו ותועלתו המעשית הצפויה לרפואה. כן נדונו במפורט היבטים מדעיים, אתיים וארגוניים הכרוכים בביצועו. להלן נתעכב רק על אותם סעיפים במסמך זה, הנוגעים לבעיות שבעטיין לא זכה המיזם כולו לתמיכה הציבורית והתקציבית המקווה ולמימוש המתואם והנמרץ, שכה הודגשו בקריאה המקורית של יוזמיו.

בהגדרת המדיניות של ראשי המיזם ובהנחיות לצוותים האמורים לאסוף את הדגימות, הודגש הצורך לשתף במידת האפשר את הנחקרים בכל היבט של הפעילות בקרבם, כולל לקיחת דגימות מהאוכלוסייה. לצורך זה הוקמו ועדים אזוריים של המיזם בחלקים שונים של העולם. בניסוחים אחדים של הגדרת המדיניות הודגש חזור והדגש הצורך לכבד את זכויות האדם ואת המנהגים והמסורת של כל קבוצה (כולל, למשל, הימנעות מדגימת דם אם באותה קבוצה מוקנה לדם ערך מקודש). כן הודגשה החובה החוקית והאתית לקבל הסכמה מדעת ומרצון למחקר, לאחר מתן הסבר התואם את הרקע התרבותי של כל קבוצה ובשיתוף עם אנשים המקובלים עליה והמוכרים כידידותיים לה. הוא הדבר גם באשר לחובת השמירה על האנונימיות ומניעת השימוש לרעה במידע הגנטי נגד הפרטים שנבדקו, ובמקרים מסוימים גם נגד הקבוצה כולה. החוקרים נדרשו להציע דרכים שמהן האוכלוסייה המשתתפת במיזם תצא נשכרת, החל מביצוע בדיקות ומתן שירותים רפואיים (גם בהקשר למחלות זיהומיות כגון איידס) וכלה בהענקת עזרי לימוד.

כזכור, הכללים האתיים מחייבים את החוקרים (לפחות בארצותיהם שלהם) לקבל מהנחקרים הסכמה מדעת למחקר ללא לחץ וללא הבטחת תגמול (ראו לעיל, סעיף 1.4.2). באשר למיזם הרבגוניות הועלתה הטענה, שמתן שירותים רפואיים ואחרים במהלך המחקר, או הבטחה שהם יינתנו לאחריו, הם תגמול (ואפילו לחץ) להסכמה להיחקר, ועל כן יש בכך הפרה של הכלל האתי הזה.

טענה נגדית שהועלתה היא שאין בכך פגם, שכן אין מדובר בתגמול אישי על בסיס הסכמה אישית, אלא בתועלת לאוכלוסייה כולה. כמו כן נטען שהענקת השירותים הרפואיים כשלעצמה היא פעולה אתית מבורכת: היא תואמת את השבועה ההיפוקרטית של הרופאים, והיא מכריעה את הכף כנגד הספק שהועלה בעניין הלחץ והתגמול (ראו, למשל, את הצהרת הוועדה האתית של HUGO¹⁷).

■ מה עמדתכם באשר לטיעונים מנוגדים אלה?

בעיה אחרת נובעת מן העובדה שרבות מן השפות של האוכלוסיות המבודדות והמועדפות למחקר אינן שפות כתובות אלא דבורות בלבד. ברור אפוא שהחובה לקבל מכל נחקר הסכמה מדעת בכתב אינה ישימה, מה גם שלא סביר שהחוקרים יוכלו להסביר את מטרות המחקר ולקבל הסכמה בנפרד מכל אדם בקבוצת הנחקרים. יתר על כן, באוכלוסיות ילידים רבות אין חופש החלטה של האנשים כיחידים. את ההסכמה – או ההתנגדות – קובע על-פי-רוב מנהיג יחיד או חבורה קטנה של "זקני העדה".

■ האם, לדעתכם, משמעות הבעיות האלה היא שמימושן של מיזם הרבגוניות כרוך בהכרח בפעילות שאינה קבילה מבחינה אתית ומוסרית?

¹⁷ http://www.hugo-international.org/img/benefit_sharing_2000.pdf

■ נסו לנסח את כללי ההסכמה מדעת כך שיהיו גם קבילים מבחינה אתית וגם ישימים בעבור כל סוגי האוכלוסיות שאמורות להיחקר במסגרת מיזם הרבגוניות.

על אף שהיוזמים לא צפו בשעתו הפקת תוצרים בעלי ערך מסחרי מהמיזם, הם קבעו שאם יירשם פטנט על מוצר כלשהו הנובע מהמחקר הזה, תהיה זו חובת החוקרים לפעול להבטחת חלקה של האוכלוסייה הנחקרת ברווחים שיופקו.

לנוכח השימוש הזדוני והמעוות שנעשה בעבר ובהווה בגנטיקה לקידום רעיונות לאומניים וגזעניים ולמעשים מזוויעים, נדרשו כל המעורבים במיזם הזה לפעול בכל דרך אפשרית למניעת השימוש לרעה בממצאיו ולהפגת החשש, שמקורו בעיקר בבורות, מפני שימוש כזה. לשם כך הדגישו ראשי המיזם את חיוניותה של פעילות חינוכית והסברתית רחבה שתציג נכונה את מטרות המיזם, שיטותיו והתוצאות המבורכות הצפויות ממנו, ובכלל זה עזרה בפיתוח טכנולוגי או אחר לפי בקשת נציגי האוכלוסיות הנחקרות.

בעת שראשי המיזם ניסחו את קווי המדיניות האלה, הם כבר ידעו על הופעתם של פרסומים לא-מחמיאים (בלשון המעטה) על תכניתם באמצעי תקשורת שונים. לפיכך, הם הציעו להקים קבוצת מדענים שיהיו ערים למתרחש ומוכנים להגיב מיידית על כל הערה או דיווח המעידים על אי-הבנה והמציגים את המיזם באור שלילי. כמו כן הם הציעו שפורום בין-לאומי, שיכלול בין היתר נציגים של ארגונים, כמו אונסקו וארגון הבריאות העולמי, יקיים מעקב אחר ביצוע המיזם.

מכל מקום, אין ספק שניסוחים אלה של ראשי המיזם לא היו בבחינת מס שפתיים שנועד להפיס את דעתם של מתנגדי המיזם; היוזמים הראשונים, ורוב משתתפי הסדנאות והכינוסים שהביאו לידי גיבוש התכנית, היו מעורבים אישית במחקרים אנתרופולוגיים-גנטיים מסוג זה בעבר, הכירו מקרוב את שלל הבעיות הלא-מדעיות הכרוכות בהם, בעיקר במפגש עם אוכלוסיות נידחות, ומעשיהם הוכיחו בעליל שהם עשו כמיטב יכולתם לנהוג בהתאם לעקרונות שהעלו על הכתב.

ההצעה ליישם את מיזם הרבגוניות הייתה אפוא הצעה תמימה, לפחות במשמעות המקורית של המילה: הצעה בתום לב, שמקורה באמונה כנה בחשיבותו ובתועלתו של המיזם לא רק למדע אלא לאנושות כולה. במהרה התברר למציעים שהם היו תמימים (כלומר נאיביים), גם באמונתם שהמיזם יתקבל בהבנה – אם לא בברכה – על דעתם של המועמדים להיבדק במסגרתו.

2.3 המכשילים והמכשלות

בשלבי הדיונים והתכנון של מיזם גנום האדם (בשנות השמונים וגם לאחר מכן) נשמעו, כזכור, דברי ביקורת נוקבים והתנגדות למימושו (ראו סעיף 1.2); כל הערעורים על המיזם באו אז מלב לבו של הממסד המדעי. דיווחים על המחלוקות האלה שבין המדענים פורסמו כמובן גם באמצעי תקשורת ההמונים, אבל בקרב הציבור הרחב או הממסד הפוליטי לא הובעה התנגדות למיזם או מחאה על מימונו המתוכנן בסכומים גדולים, כולם מכספם של משלמי המסים. אדרבא, דומה שבהשוואה לתקציבים הממלכתיים האדירים שניתנו למיזמי החלל, ולנוכח ההבטחות שהיו

גלומות במיזם הגנום – פענוח "ספר האדם" ובעקבותיו ציפייה למהפכה של ממש ברפואה ותקווה למיגור המחלות המאיימות – ההשקעה במיזם נחשבה משתלמת ביותר.

אופיין של התגובות למיזם הרבגוניות שבגנום האדם לעומת זאת היה הפוך: בשעה שבקרב המדענים שררה הסכמה רחבה בדבר החשיבות שבהכרת הרבגוניות של הגנום (אם כי הובעו דעות שונות, בעיקר של אנתרופולוגים חברתיים, על היבטים מסוימים של המיזם המוצע), תגובותיהם של אישים וארגונים לא-אקדמיים היו שליליות ובוטות ביותר.

כבר ב-1991, כשעיתון מקומי בקליפורניה דיווח על יוזמת קוואלי-ספורצה וחבריו, נציג של עמותה לשימור תרבויות הגיב על כך בכעס באוזני העיתונאית: הוא טען שדווקא משום סכנת ההכחדה הנשקפת למאות אוכלוסיות ילידות, מוטב להשקיע את עשרות מיליוני הדולרים בהצלתן ולא בחקירתן; "הרי נוכל ללמוד באמצעותן על אבולוציית האדם פי כמה וכמה אם הן עדיין תשרודנה בעתיד ותתהלכנה בקרבנו". הוא הוסיף שאלות רטוריות המטילות ספק בטיב ההסכמה מדעת של הנחקרים ובדבר הבעלות על החומר והמידע הגנטיים שייאספו.

תגובות רבות וחריפות בהרבה החלו להופיע מ-1993, עם הפרסומים הראשונים על תכנון המיזם ואישורו בחסות HUGO. היו שטענו, בשם קבוצות ילידים מאוסטרליה, שהיוזמים מתייחסים אליהם כאילו היו חיות ניסוי; אחרים האשימו את המיזם בכוונות ניצול ("תחילה המערב שדד את אוצרות הטבע שלנו ועכשיו הם רוצים לשדוד את הגנים שלנו") והשתמשו כלפיו בכינויים, כמו "קפיטליזם גס", "קולוניאליזם גנטי", "אימפריאליזם תרבותי וגזענות", והיו אף שכינוהו "מיזם מוצצי הדם" ("the vampire project", ראו אצל Kahn, 1994 ואצל Resnik, 1999).

להתעוררות גל זה של תגובות שליליות תרם במיוחד מסמך מפורט, שהפיץ ב-1993 ארגון בין-לאומי לא-ממשלתי, "הקרן הבין-לאומית לקידום אזורים כפריים" (RAFI, Rural Advancement Foundation International), שמושבו בקנדה.¹⁸ כותבי המסמך ציטטו כמה פסקאות ומשפטים מהטיוטה של מיזם הרבגוניות, כפי שנוסחה בסדנת ההכנה ב-1992, והוסיפו הערות ופרשנויות משלהם. למשל, הם הזכירו מקרים (שאכן קרו), שחוקרים מערביים פיתחו זני צמחים שמקורם בעולם השלישי, והפיקו מהפטנטים עליהם רווחים עצומים שנכנסו לכיסיהם ולכיסיה מדינותיהם העשירות, מבלי לתגמל כלל את האוכלוסיות שהשתתפו באיסוף החומר.

ההקבלה הצפויה ממיזם הרבגוניות של הגנום הוצגה כמובנת מאליה: בהנחה שיינתנו פטנטים על גנים שמקורם באוכלוסיית ילידים, ועקב כך תפותח תרופה שתכניס ליצרניה רווחים גדולים, נשאלות השאלות הרטוריות: האם לאוכלוסיות האלה יהיה חלק כלשהו ברווחים? האם מנהליו של מיזם הרבגוניות ערים בכלל לצורך לתרום משהו לתועלת האנשים שייִדגמו? כמו כן הועלתה האפשרות ההיפותטית שחומר גנטי שייאסף מאוכלוסיות נידחות עלול לשמש לפיתוח נשק ביולוגי שיופעל בבוא העת על מנת להביא להשמדתן (!).

¹⁸ ראו: <http://rafiusa.org/>

לסיכום, הודיעו אנשי הקרן הבין-לאומית לקידום אזורים כפריים (להלן RAFI) שהנהלת מיזם הרבגוניות לא השיבה על שאלותיהם. הם דרשו להפסיק מיד את איסוף החומר מטעם המיזם, וכן שהעומדים בראשו יכנסו פגישה עם "המועצה העולמית של העמים הילידים" (WCIP, World Council of Indigenous Peoples) וארגונים בין-לאומיים ואזוריים אחרים, כדי לדון ביחד בבעיות; התוצאה המינימלית שלה ציפו מהפגישה – שיתוף מלא וזכות וטו של האוכלוסיות הנבדקות בכל היבט של המיזם, והבאת המיזם על ידי הנציגים המשותפים של החוקרים והנחקרים לדיון בכינוס האו"ם לזכויות האדם שתוכנן לאותה שנה. את המסמך הזה הפיצו אנשי RAFI בקרב ארגונים רבים בעולם, ומנהלה הציג ברוח זו את המיזם בכינוס של ארגון הבריאות הפאן-אמריקני (PAHO, Pan American Health Organization).

תגובה טיפוסית למסמך של RAFI התפרסמה כעבור ימים ספורים באינטרנט באתר של "רשת העולם השלישי" (TWN, Third World Network)¹⁹, שמרכזה במלזיה, תחת הכותרת "דחוף! דחוף! דחוף! קריאה למערכה נגד מיזם הרבגוניות שבגנום האדם". נאמר שם שהמיזם מתכוון לממן כל דגימת דם בסכום העולה על ההכנסה השנתית הממוצעת של אדם בכל אחת מ-110 המדינות העניות בעולם, שראשי המיזם חסרי כל רגישות לצורכי העמים הילידים, ואשר על כן יוזמות כאלה, שמקורן בעולם המערבי, הן לא אתיות בעליל ובגדר שערורייה מוסרית. כמו כן הופיעה באתר קריאה לגיוס דעת הקהל נגד ההתייחסות לקהילות הילידות כאל חומר לניסויים ולהפקת פטנטים. באתר פורסמו כתובותיהם של נשיא ארצות הברית ושל ה-NIH לצורך הפניית מחאות וכן קריאה לכתוב לממשלות כדי שתצטרפנה למערכה נגד הפרה גסה זו של זכויות האדם.

בו ביום הופיעה תשובתם של ראשי המיזם באותו אתר, ובה הפריכו את הטענות כנגד מדיניות המיזם. הם הסבירו את חשיבותו לאוכלוסיות עצמן, והדגישו את ההשתתפות של נציגים מאוכלוסיות שונות בתכנון המיזם ואת השמירה על הנהלים והכללים האתיים שאומצו בכינוס HUGO ב-1994. אבל תשובה זו ודומות לה – כולל הסבר בדבר תרומתו של המיזם להפרכת מושגי הגזע והגזענות – לא הצליחו לשכך את גלי ההתנגדות. מאז 1993 הופיעו יותר מ-30 פרסומים רשמיים בגנות המיזם מטעם ארגונים, כמו המועצה העולמית של העמים הילידים (WCIP), "הקונגרס הלאומי של האינדיאנים האמריקנים" (NCAI, National Congress of American Indians) ורבים אחרים. אולי המשפיע ביותר שבהם היה גוף של האו"ם שדן בענייני האוכלוסיות הילידות. מרבית ההכרזות האלה לא כוונו נגד המדע אלא נגד המיזם שנועד, לטענת הדוברים, לנצל את המדע לדריסת ערכיהם האתיים, הפוליטיים והתרבותיים. מכל מקום, מתכנני המיזם נוכחו במהרה שתחושת קיפוח אמתית ועמוקות שורשים היא קרקע נוחה לבלבול מושגים, ובמיוחד ליצירת זהות בין חקר אוכלוסיות וגזעים לבין גזענות. "הוכחה" לגזענות של ראשי המיזם מצא מישהו, למשל, בעובדה שקוואלי-ספורצה השתמש באחת מהרצאותיו במונח "שבט" (clone) בהתייחסו לקבוצה אפריקנית, וזאת בשעה שכינה אוכלוסייה אירופית במונח "קבוצה אתנית"; טענה מחשידה אחרת הייתה שראשי המיזם אמנם דיברו על הדחיפות שבאיסוף הדגימות מאוכלוסיות המצויות בסכנת הכחדה, אבל הם לא הביעו כל דאגה מפני ההכחדה

¹⁹ רשת בין-לאומית שהוקמה ב-1984 במלזיה על ידי ארגונים ואנשים המעורבים ופועלים בנושאים הקשורים בסביבה, בפיתוח ובעולם השלישי.

הצפויה כשלעצמה. הרגישות להתבטאויות ולפרשנות אפשרית שונה של מונחים (כמו "איזולטים שיש בהם עניין היסטורי") הביאה את אחד המדענים להצעה להחליף בשם המיזם את המילה diversity במילה variability, משום שהראשונה אולי מרמזת יותר מהשנייה על השוני שבין קבוצות אוכלוסייה...

היקף התגובות השליליות וחריפותן הפתיעו את מתכנני המיזם. תגובות רבות שיקפו ככל הנראה פחד אמת, הנובע בעיקר מבורות, באשר להשלכות שונות של המיזם – הגם שלפחות חלק מההתקפות עליו כללו מידע מטעה במכוון, וייתכן שנועדו לקדם את הארגונים המוחים ואת עסקניהם יותר מאשר את אוכלוסיות הילידים שבשמש ניהלו את המאבק. אבל כל מאבק למען זכויות האדם והאוכלוסיות המבודדות – גם אם הוא מופנה לכתובת הלא נכונה – זוכה לאהדה ציבורית והוא בגדר "התקינות הפוליטית". זו ודאי תרמה לזהירות יתר בקרב הממסד הפוליטי והממסד המדעי שהתבקשו לתמוך במיזם הרבגוניות. ב-1993, למשל, שמעה ועדה של הסנאט האמריקני הסברים מראשי המיזם, אבל לא המליצה לתקצב אותו.

הנהלת מיזם הרבגוניות ניסתה להימנע מהתנצחות עקרה עם הגינויים המתלהמים, האלימים והמטעים של ארגוני הילידים למיניהם, וביקשה לקיים דיונים ענייניים ויסודיים בגופים מכובדים ואובייקטיביים ככל האפשר, כמו אונסקו, בתקווה לזכות בתמיכתם בתכנית המיזם, אבל גם כאן נכונה להם אכזבה.

בעקבות פנייתם לוועדת הביאותיקה הבין-לאומית של אונסקו (Unesco International Bioethics Committee), מינתה הוועדה ב-1995 קבוצת עבודה לצורך סקירת כל הבעיות הכרוכות בגנטיקת האוכלוסיות, ובכלל זה במיזם הרבגוניות. בדיונים השתתפו גם מדענים שהחשיבו מאוד את מטרות המיזם, אבל התרשמו שההתנגדות הקולנית של אותם ארגונים אינה מופרכת מעיקרה, והיא מעידה על מכשלה רצינית, הנובעת מפערים תרבותיים וערכיים עמוקים ומחשדנות המבוססת על ניסיון מר של ניצול האוכלוסיות הילידות בידי זרים. במסמך המפורט שסיכם את הדיונים האלה אמנם הביעו חברי הוועדה הערכה חיובית למטרותיו המדעיות של המיזם, ואף הסכמה עקרונית לקווי המדיניות שפורסמו במסמך HUGO, אבל טענו שהם כלליים מדי. הטענות היו שקווי המדיניות האלה אינם מסבירים, למשל, אילו אמצעים ממשיים עומדים לרשות מנהלי המיזם כדי למנוע ניצול מסחרי של תגליות ללא תגמול לנחקרים; שאינם משתפים במידה ראויה את נציגי האוכלוסיות המועדפות למחקר; ושאינם מפרטים את טיב ההסכמה מדעת (למשל, האם איש יחיד, כמו ראש שבט, יכול לתת הסכמה בשם השבט כולו). כמו כן הביעו חברי הוועדה מצד אחד ספק אם המיזם אכן יתרום לביעור הגזענות, ומהצד האחר – חשש שיקרה ההפך מזה. סיכומו של דבר, החליטה קבוצת העבודה להמליץ לאונסקו לא לתמוך "בינתיים" במיזם כפי שהוצע, וגם להימנע ממתן מענקים מכספי הסוכנויות האחרות של האו"ם לתכניות מחקר בתחום זה (Butler, 1995).

בימים שבהם נערך הדיון הזה באונסקו, הודגמה כביכול אחת המכשלות שעליהן דובר שם: בראשית 1995 רשם ה-NIH פטנט בארצות הברית על וריאנט של נגיף הדומה לנגיף האיידס,

שבדרך על ידי חוקרים אמריקנים מדגימות דם מצורפות של 20 בני שבת זעיר בפפואה-גיניאה החדשה. בפרסום באתר האינטרנט של ארגון תאילנדי, "הקרן למורשת בני האקהה" (AHF, Akha Heritage Foundation) הקשור עם RAFI נאמר, שמיום האישור של אותו פטנט "חדל אדם מאותו שבת להיות הבעלים על החומר הגנטי שלו". הם קשרו "רישום ראשון זה של פטנט על אדם מאוכלוסיית ילידים" לעובדה שפרופסור אמריקני, העוסק זה שנים במחקר אנתרופולוגי באזור אחר של אותה מדינת איים, היה מתומכי מיזם הרבגוניות שבגנום האדם. כך "הוסר המסגור הדק שמנסה להציג את המיזם כתכנית אקדמית ללא כוונת רווח". לבסוף, הם דיווחו על כוונת RAFI להביא את העניין לבית הדין הבין-לאומי בהאג. האנתרופולוג האמור השיב באותו אתר, הצביע על שפע הסילופים שבפרסום הזה – ובכללם העובדה שבאותו מקרה מסוים לא רק שלא היה מדובר בפטנט על חומר גנטי של אדם, ובוודאי לא של אדם יחיד כלשהו, אלא שהקבוצה כולה נהנתה מטיפול רפואי מסור ומציל חיים מצד צוות החוקרים. לפי דרישת החוקרים, נקבע שאם תהייה הכנסות מהפטנט, 50% מהן תינתנה לקבוצה; ומעבר לכל האמור – לא היה שום קשר בין המחקר באותה קבוצה לבין מיזם הרבגוניות. אבל, כמו במקרים קודמים, הנזק למיזם כבר נעשה (ראו, למשל Dickson, 1996).

ב-1996 (ושוב ב-1998) ועדת ELSI של HUGO חזרה ופרסמה הנחיות מפורשות ומחמירות מבעבר בדבר השמירה על זכויות האדם ועל כל יתר הכללים האתיים המחייבים את חוקרי האוכלוסיות מטעם מיזם הרבגוניות; הנהלת המיזם ציפתה בתקווה לדין רציני נוסף בתכניתה – הפעם בארצות הברית.

לבקשת המוסדות המממנים והמבצעים את מיזם הגנום הציבורי בארצות הברית (NSF, NIH), מינתה "מועצת המחקר הלאומית" (NRC, National Research Council) של ארצות הברית ב-1996 ועדה רב-תחומית לדון בחקר הרבגוניות שבגנום, ובכלל זה במיזם שאושר ב-HUGO ולא זכה לברכת אונסקו. בדוח המסכם שלה (1997), בדומה לזה של ועדת אונסקו, מובעת הערכה חיובית למטרות המיזם, אבל גם נמתחת ביקורת לא קלה על אי-בהירות בהיבטים אתיים וארגוניים חשובים שלו; הוועדה דנה גם בחלופות אפשריות, ובסיכום קבעה שהמוסדות האמריקניים המממנים את מיזם הגנום הכללי לא יתקצבו את הסקר הכלל-עולמי המתוכנן במיזם הרבגוניות. לעומת זאת, תיתכן תמיכה, לפחות בתחילה, אך רק למחקרי אוכלוסיות שיציעו חוקרים מארצות הברית, ויהיו אמונים על הכללים האתיים המחמירים המחייבים בארצות הברית.

מעניין לציין, שהן ראשי מיזם הרבגוניות והן ראשי RAFI ראו בסיכומי הוועדה העיקריים אישור לעמדותיהם, וגם לפי הדיווחים בעיתונות המדעית ניתנו לסיכומי הוועדה פרשנויות שונות (Macilwain, 1997; Pennisi, 1997). מכל מקום, מהסיכום הזה הוברר לראשי מיזם הרבגוניות, שבהיעדר תקציב אמריקני למיזם העולמי שלהם הם לא יוכלו לממש את כוונתם לאחסן בתחומי ארצות הברית שורות תאים שמקורן באוכלוסיות מרחבי העולם, ולטפל בהן. המעבדה המרכזית המשרתת צרכים אלה נמצאת בפריז, במרכז ז'אן דוסה לחקר הפולימורפיזם באדם (CEPH); ראו גם סעיף 1.2).

המכשילים הלא-תמימים והמכשלות האתיות האמתיות פגעו אפוא קשות במימוש התכנית המקורית של מיזם הרבגוניות. כעשור לאחר ההצעה המקורית, ויותר מחמש שנים לאחר ההכרזה החגיגית של HUGO על המיזם, שהיה אמור להתנהל במתואם ובתנופה רבתי ברחבי העולם למשך חמש שנים, הוא היה עדיין רחוק מהשלמתו. מחקרי המיזם נערכו כחלק מיוזמות מקומיות בארצות שבהן הממסד הפוליטי והמדעי אפשרו את ביצועו או תמכו בו; תקציבים ממשלתיים ניתנו לשם כך בסין ובהודו, שבהן חיות לא מעט אוכלוסיות קטנות ומבודדות שנכללו ברשימת סדר העדיפויות המקורית (ויש מקום לפקפק בטיב ההסכמה מדעת של הנבדקים בהן), וכן נמשכו מחקרים בארצות נוספות ובכללן ישראל (על כך ראו בסעיף הבא). ב-2005 פרסם קוואלי-ספורצה (Cavalli-Sforza, 2005) מאמר שבו דיווח על איסוף של 1,064 דגימות מ-52 אוכלוסיות מרחבי העולם. ואולם, מספרן של האוכלוסיות הנדגמות עודנו קטן ואינו מכסה את כלל האזורים המיושבים על פני כדור הארץ. גם מספרן של הדגימות עצמן עדיין קטן, אם כי כבר על בסיס המידע שנאסף, נעשו מחקרים שהביאו לתובנות מעניינות. מאז 2005 לא התפרסמו עדכונים נוספים הקשורים במיזם הרבגוניות.

סיפור תלאותיו של מיזם הרבגוניות הוא רק דוגמה אחת להשפעות חוץ-מדעיות על פעילות מדעית (דיון מפורט במכשלות ובבעיות האתיות של המיזם הזה ובדרכים להתגבר עליהן תוכלו למצוא במאמרו של דיוויד רסניק [Resnik] מ-1999 ובהערות עליו). דוגמאות אחרות ליחסים המורכבים שבין הביולוגיה לבין ערכי תרבות, דת ואידאולוגיה מצויות כמובן בנושאי הלימוד האחרים שבתכנית הלימוד של "המחשבה הביולוגית".

■ אם ברצונכם לדון בכך, במיוחד בהקשר לגנטיקה של האדם, תוכלו להיעזר בין היתר בספרים הבאים: Lewontin, 1992; Falk et al., 1998; Reardon, 2005; Wailoo & Pemberton, 2006; Barnes & Dupré, 2008. ביקורת על מיזם הרבגוניות אפשר למצוא בספרה של לורלין ויט: Whitt, 2014.

2.4 זווית הראייה הישראלית

האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים מינתה כבר ב-1990 ועדת היגוי למחקרי גנום האדם בישראל. ב-1992, כשמתכנני מיזם הרבגוניות עדיין קיוו שהמיזם המוצע ייכלל במיזם הגנום הכללי או יתלווה אליו, הזמינה האקדמיה לביקור בארץ את סר וולטר בודמר (W. Bodmer), מבכירי הגנטיקאים בעולם, שהיה אז נשיא HUGO. בודמר הרצה בפני האקדמיה על HUGO ועל מיזם הרבגוניות המתוכנן, והציע לה לצרף את ישראל למיזם ולהעניק לו את תמיכתה העקרונית והמעשית.

לכאורה נראתה פנייה זו תמוהה: מטרתו הראשית של מיזם הרבגוניות הייתה כאמור לבחון ולהבין תהליכים אבולוציוניים קדם-היסטוריים שעיצבו במהלך רבבות השנים האחרונות את רבגוניותו הגנטית העכשווית של המין האנושי. המקור המועדף לשחזור זה היה בראש ובראשונה חקר האוכלוסיות הנידחות שהיו מבודדות גאוגרפית וגנטית ושמרו על אורח חיים קמאי במשך אלפי דורות. לעומת זאת, בישראל היה מדובר בקבוצות אוכלוסייה שלא זו בלבד שהן צעירות

לאין ערוך (גיליהן נאמדים לכל היותר בכ-2,500 שנה ועל-פי-רוב בהרבה פחות מכך), אלא שרובן ככולן התקיימו – ויש שגם נדדו – בתוך תרבויות שונות ובקרב עמים מרובי אוכלוסין; בידודן (במידה שהיה) ואורח חייהן היו רחוקים אפוא מרחק עצום מאלה של ילידי אוסטרליה, או האינדיאנים שביערות האמזונס או האסקימואים שבחוג הקוטב. אין זה מפליא אפוא שברשימת האוכלוסיות שהוגדרו בעדיפות הראשונה של מיזם הרבגוניות לא נכללה שום אוכלוסייה ישראלית.

אבל גנטיקת האוכלוסיות – ובמיוחד בעידן הגנטיקה המולקולרית – יכולה לתרום רבות גם לבירור תהליכים בטווח הזמן ההיסטורי, ואפילו בתקופות מאוחרות כדי מאות שנים בלבד, ובכלל זה תהליכים גנטיים ודמוגרפיים בתולדות היהודים (Owens & King, 1999). מתצפיות קליניות וממחקרים אפידמיולוגיים-גנטיים, הנערכים בישראל מאז קום המדינה, ידוע היטב שבין העדות היהודיות השונות יש הבדלים קיצוניים בתדירויות של מחלות תורשתיות ושל אללים במערכות רבות של סמנים פולימורפיים. הבדלים מובהקים נמצאו גם בין עדות מסוימות לבין האוכלוסיות שבקרבן הן חיו מאות שנים ויותר עד לאחרונה, ויש עליהן מידע גנטי. כמו כן קיימים הבדלים גנטיים בין יתר קבוצות האוכלוסייה הישראלית – ערביי הכפרים והערים, בדואים, דרוזים, צ'רקסים, ארמנים, שומרונים וקראים – אף כי המידע על רובן מפורט פחות מזה הקיים על אודות העדות היהודיות.

מכל מקום, במדינת ישראל נוצר – אולי לא לזמן רב – צירוף תנאים שנראה לבכירי החוקרים בתחום של גנטיקת האוכלוסיות בעולם רקע אידיאלי – מעין מעבדה חיה לחקר תהליכים וכוחות הפועלים בטווחי זמן קצרים יחסית – להיווצרות מאפיינים גנטיים ייחודיים לאוכלוסיות. תנאים אלה הם: המקבץ ההטרוגני של אוכלוסיות שעדיין שמרו במידה רבה על מאפייניהן הגנטיים בתחום הגאוגרפי הזעיר של ישראל; הזמינות של מידע דמוגרפי והיסטורי, לפחות חלקי, על אודותיהן; נתונים גנטיים על חלק מהאוכלוסיות שהיו ה"מארחות" שלהן בעבר; והימצאות תשתית וממסד רפואיים ומדעיים מודרניים בישראל.

ואכן, חשובי החוקרים הזרים (ובכללם מקיז'יק, בודמר, קוואלי-ספורצה ורבים אחרים) חברו לעמיתיהם הישראלים בחקר אוכלוסיות ישראל, וביחד פיתחו מודלים מתמטיים לניתוח הממצאים, ופירשו אותם בהקשר להיסטוריה הגנטית של העדות ולשאלות ולהיבטים הקלסיים הנידונים במסגרת גנטיקת האוכלוסיות. ההיבטים האלה הם: המבנה הגנטי של אוכלוסייה, אומדני המרחקים הגנטיים, קשרי מוצא משותף וזרימת גנים בין אוכלוסיות, גילן של מוטציות פתולוגיות, שימורם של הפלוטיפים "ניטרליים", והערכת החשיבות היחסית של "אפקט המייסדים" ושל הסחיפה הגנטית (לעומת לחצי הסלקציה והפולימורפיזם המאוזן) המתבטאת בתדירות יוצאת הדופן של מחלות תורשתיות בעדות השונות.

העניין הרב שעוררו ה"גנטיקה של היהודים" וה"מחלות היהודיות" בעולם המדעי משתקף בהקצבות רבות שהעניקו קרנות מחקר זרות למחקרים בישראל, במאות רבות של פרסומים בכתבי העת בתחומי הגנטיקה, הרפואה והמדעיים הכלליים, בכעשרה כנסים בין-לאומיים

שיוחדו לכך בישראל ובחו"ל מאז ראשית שנות השישים ובספרים (שחלקם התבססו על אותם כינוסים). בסך הכול זהו "טיפול מדעי נמרץ", בהיקף שכנראה אין דומה לו באוכלוסיות אחרות, ולא כאן המקום לנסות ולתמצת אותו (ראו גם סיום הפרק).

חקר הרבגוניות בישראל התנהל אפוא ברציפות (ללא כותרת של "מיזם") זמן רב לפני עידן הגנטיקה המולקולרית של האדם ובמהלכו, עוד לפני ביקורו של בודמר באקדמיה (והוא ידע זאת היטב, שכן בעצמו השתתף באיסוף נתונים גנטיים על אוכלוסיות בישראל בראשית שנות השבעים ובדיונים עליהם גם לאחר מכן). יתר על כן, חלק נכבד מהמחקרים המולקולריים בגנום האדם בישראל הם למעשה מחקרים העוסקים ברבגוניות שבגנום האדם: מסוף שנות השמונים ואילך התגלו בקרב ישראלים, והוגדרו במונחים מולקולריים, מוטציות רבות שלא היו ידועות לפני כן, ולא מעטות מהן נמצאו ייחודיות לעדה ישראלית זו או אחרת. טבעי אפוא שהקשר האמיץ שקיים אצלנו בין מיזם הגנום לבין חקר הרבגוניות שבגנום התבטא גם בתגובה חיובית של האקדמיה לפנייתו של בודמר. ואכן, מאז 1993 מטפלת אותה ועדת היגוי גם בענייני מיזם הרבגוניות, כך שמבחינת האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים אין בישראל הפרדה בין שני המיזמים. דבר זה התבטא גם בכינוס ELSI של האקדמיה בירושלים ב-1995 (Segal, 1996, 1997) וביום עיון שנערך מטעמה על הרבגוניות ב-1996, בהשתתפות מדענים מחו"ל.

לפי המלצת בודמר, פנתה ועדת ההיגוי בגיבוי האקדמיה הלאומית הישראלית למדעים לוועדת התכנון והתקצוב (ות"ת) של המועצה להשכלה גבוהה (מל"ג), וזו הקציבה סכומים להקמתם של "המעבדה הלאומית לגנטיקה של אוכלוסיות ישראל" (באוניברסיטת תל-אביב) ומכון לביואינפורמטיקה במכון ויצמן. ב-2012 אף נחנך "מרכז אדמונד י. ספרא לביואינפורמטיקה" (Edmond J. Safra Center for Bioinformatics) באוניברסיטת תל-אביב. ב"מעבדה הלאומית" מגדלים תרביות תאים ומקפואים שורות תאים, תוך כדי הקפדה על כללי האתיקה שהותוו במיזם הרבגוניות באשר להסכמה מדעת, לשמירת האנונימיות של הנבדקים ולחיסיון של הדגימות המשמשות למחקרים המבוצעים או שיבוצעו בעתיד. עד לשנת 2000 הוכנו במעבדה זו קרוב ל-2,000 שורות תאים המייצגות כ-20 אוכלוסיות משנה ישראליות, ובכלל זה תאים שמקורם במשפחות של חולים ונשאים של מחלות תורשתיות. בשנת 2004 נפסק האיסוף של דגימות חדשות עקב היעדר מימון, אולם המעבדה ממשיכה לספק דגימות מתוך המאגר הזה לחוקרים ישראלים וזרים, וכן למעבדת המאגר של מיזם הרבגוניות בפריז (CEPH), לצורך מחקרים מולקולריים שונים. עד כה (2012), סיפקה המעבדה הלאומית כ-10,000 דגימות למחקרים שונים. באוניברסיטת תל-אביב החלה גם הכנתו של מאגר מידע ממוחשב שיכיל את הממצאים הגנטיים הישראליים ואת הסימוכין להם בספרות המדעית.

במכון לביואינפורמטיקה שבמכון ויצמן קיים "ראי" (עותק) ממוחשב רב-עוצמה ומתעדכן ברציפות של בסיסי הנתונים העולמיים הקשורים בגנום האדם וגם בגנומים אחרים ובמחקרים הקשורים בהם, החל במפות הגנים, הסמנים והרצפים האחרים שב-DNA, וכלה בחלבונים ובמולקולות אחרות העשויים לשמש לפיתוח תרופות חדשות. כמו כן מפתחים במכון בסיסי

נתונים ותוכנות חדשות, שיקלו על המדענים לדלות במהירות את פריטי המידע הייחודיים והמעודכנים ביותר הקשורים במחקריהם.

אשר להיבטים האתיים של חקר האוכלוסיות בישראל, ראוי לציין שבעשורים הראשונים לקיום המדינה לא הייתה בקרב החוקרים מודעות של ממש לכללי האתיקה המקובלים כיום. מחקרים אפידמיולוגיים-גנטיים ורפואיים רבים נערכו בלי שהנחקרים ידעו שהם נחקרים, וממילא לא נתנו את הסכמתם מדעת למחקר. דגימות דם שנלקחו בבתי חולים, במרפאות ובבתי ספר לצורך אבחון רפואי, או בתירוץ של אבחון רפואי, שימשו גם או רק למחקר. יש שאפילו תירוץ לא ניתן, כמו בעת לקיחת דגימות דם מעולים חדשים בשדה התעופה מיד עם רדתם מהמטוס. כמו כן נעשה שימוש מחקרי בדגימות שנלקחו מתרומות דם בבנקי הדם של בתי החולים ובמבצעי התרמה של מד"א במקומות עבודה ובצה"ל.

ברבות הימים הוקמו במשרד הבריאות, באוניברסיטאות ובבתי החולים "ועדות הלסינקי" (האמונות על כללי האתיקה), וכיום החוקרים נדרשים לקבל את אישורן לכל מחקר שנעשה בבני אדם; מענקים למחקרים כאלה ניתנים מהגופים המממנים רק לאחר שהתקבלו האישורים מאותן ועדות.

בציבור הרחב בישראל כנראה אין התעניינות מיוחדת במיזם הרבגוניות; ייתכן שאצל "הישראלי הממוצע" קיימת אפילו חשדנות-מה כלפי מחקרים כאלה (חשש מ"גזענות"?). בעיתונים הופיעו לעתים רחוקות למדי כתבות על מיזם הרבגוניות ועל הבעיות האתיות והמשפטיות הכרוכות בו, והמידע שבהן היה על-פי-רוב מהימן ואובייקטיבי. ועם זאת, לא פעם נבחרו לכתבות אלה כותרות שעלולות להטעות ולהותיר רושם שלילי – לדוגמה, "מחקר חדש: טוהר הגזע" (מעריב, 18.7.93), או "צידי גנים פשטו על העולם" (הארץ, 20.6.96), וגם "מדענים חוששים: התפתחויות בחקר הגנטי יעוררו גל גזענות: במחקרים אחרונים נמצא כי בני אדם מאזורים שונים ניחנו במטען גנטי שונה, הוויכוח על המשמעות נמצא בעיצומו" (הארץ, 11.12.07).

על ההאשמות בגזענות או ב"גזענות מדעית", שהוטחו במיזם הרבגוניות ברחבי העולם, נאמר לא אחת שהן צפויות, וכמעט בלתי-נמנעות, כל אימת שמדענים עורכים מחקר גנטי בקבוצה אתנית שונה משלהם. מנגד, ראוי לציין לטובה את הניסיון של חוקרי האוכלוסיות בישראל, שלא נתקלו מעולם בתגובה דומה. העובדה הזו ראויה לציון, במיוחד לנוכח השימוש התכוף במונח גזענות בישראל, ולא דווקא מפי "פשוטי העם", אלא מפי נבחרי העם, חברי כנסת ושרים המאשימים בגזענות זה את זה או את אנשי החוק והמשפט, שלא לדבר על נציגי מיעוטים שונים המאשימים בגזענות את הממסד או קבוצות מיעוט אחרות.

אפשר שההאשמה בגזענות נחסכה מהגנטיקאים הישראלים בין היתר משום שמונח זה חדר לוויכוחים הפנים-ישראליים בתקופה מאוחרת יחסית (שנות השמונים), בשעה שרוב מחקרי האוכלוסייה רחבי ההיקף נעשו בעשורים קודמים, ובעיקר בקרב עולים חדשים שלא הרבו בשאלות, כאשר צוות מכובד, הכולל אנשי רפואה, בא לבדיקות במעברה או במושב. אבל זהו

הסבר חלקי בלבד, ובוודאי אינו תקף בנוגע למחקרים ישנים וחדשים שבהם החוקרים הקפידו על הכללים האתיים, והנחקרים היו מודעים לזכויותיהם, ובכללן הזכות לסרב לבדיקה בלי שיינזקו מכך.

"סוד" ההשתתפות מרצון של הנחקרים בישראל טמון בצמידות שבין המחקר באוכלוסייה לבין שירותי הבריאות. בקבוצות האוכלוסייה השונות, ובכללן זה קבוצות משנה קטנות וסגורות יחסית, כמו אלה שבכפרים ערביים או במושב של יהודים מאזור נידח בדרום ערב, קיימת מודעות למחלות תורשתיות נדירות מאוד הנפוצות בקרבן ואינן קיימות בקבוצות אחרות. גם אנשים שמשפחותיהם לא נפגעו ממחלות אלה מבינים את התועלת שבסקרים לגילוי נשאים ובחקר סמנים גנטיים אחרים, ולכן הם משתפים פעולה, במיוחד כאשר מישהו מתוכם מעורב בהסברה או בביצוע המחקר, וכשבמהלך המחקר ובעקבותיו אכן ניתנים לאוכלוסייה שירותי ייעוץ גנטי, אבחון רפואי וטיפולים רפואיים.

המחקרים באוכלוסיות ישראל, ובמיוחד בעדות היהודיות ובאוכלוסיות הלא-יהודיות שבארצות מוצאן, הניבו מסקנות מגוונות וגם שנויות במחלוקת: ישנם מחקרים שהדגישו את הראיות למוצאן של רוב העדות היהודיות ממאגר גנטי משותף, שנמהל במידה מועטה בלבד בגנים זרים ובמוטציות חדשות בעדות השונות באלפיים שנות הגלות. מנגד, היו מחקרים ששללו את קיומו של מאגר משותף, ומסקנתם הייתה שהיהודים של ימינו הם צאצאי גרים, בני אוכלוסיות מקור שונות שהתייהדו במהלך ההיסטוריה, מהעת העתיקה ועד סוף ימי הביניים.

אין ספק שמגוון המסקנות נבע, לפחות חלקית, מהשוני בתכונות ובסמנים של הנחקרים, שמשפרם גדל בהתמדה במהלך השנים. מחקרים אחדים עסקו בתכונה פוליגנית יחידה, כמו דגם טביעת האצבעות, בעוד רוב המחקרים התבססו על מקבץ של תדירויות אללים במערכות מונוגניות בלבד. אבל יש חוקרים שהכלילו במחקר את כל הסמנים שהיו זמינים באותה עת, בעוד אחרים התבססו רק על אלה מהם הנחשבים ניטרליים מבחינת הסלקציה. ישנם חוקרים שהוסיפו לניתוחיהם את הממצאים בדבר המחלות התורשתיות או אפילו התמקדו רק בהן, ואחרים שנמנעו מכך. כמו כן, החוקרים השתמשו בשיטות סטטיסטיות שונות לעיבוד של נתוני המחקרים, ולכן התקבלו במקרים אחדים תוצאות שונות מעיבוד של אותו מקבץ נתונים.

עם זאת, ראוי לבחון גורם נוסף על מגוון המסקנות, והוא ההשפעה האפשרית של אמונות ודעות קדומות של החוקרים על מחקריהם ועל מסקנותיהם. לעתים החוקרים עצמם ביטאו את חששם מפני השפעה כזו, אבל שללו זאת בהיותם משוכנעים ביושרתם המדעית, ולעתים חוקרים הכירו גם בלגיטימיות של מסקנות אחרות. לדוגמה, בסיום סקירה על תפוצתן של תכונות פולימורפיות ביהודים, המחבר מציין שבהיעדר נתונים מספיקים על האוכלוסיות הלא-יהודיות הרלבנטיות, ייתכן שאמונתו האישית השפיעה על מסקנתו (שלפיה הנתונים המחקריים מתיישבים עם מאגר גנטי משותף לעדות היהודיות העיקריות), אבל אין לו ספק שמאותם הנתונים אפשר להסיק גם מסקנות אחרות, קבילות באותה מידה (Szeinberg, 1973).

בהקשר זה מעניינת סקירתו של הגנטיקאי הירושלמי רפאל פֶּלֶק על הציונות והביולוגיה של היהודים (Falk, 1998), שבה כלל, בין היתר, דיון במחקרי הגנטיקאים הישראלים. לטענתו, הוא זיהה אצלם "שאיפה נסתרת לספק ראיות שקיימת לפחות מידה כלשהי של קרבת דם בין העדות היהודיות השונות". את מקור השאיפה הזו הוא ייחס לאידאולוגיה הציונית, שהתממשה עם הקמת המדינה בעלייה ההמונית ובמדיניות כור ההיתוך לעדות השונות של העם היהודי, וציין ש"הקהילה המדעית ברובה גייסה את עצמה ברצון לתפקיד הציוני החדש הזה".

ספק אם שאיפה – נסתרת או גלויה – של מדען, לגלות ראיות מסוג מסוים, פגומה כשלעצמה מבחינה אתית. אבל אין ספק שיש פגם אתי חמור ביותר בבידוי ראיות או בעיוות הממצאים המחקריים או המסקנות העולות מהם, כדי להתאימם לתאוריה או למסקנות ידועות מראש. אמנם ראוי להדגיש, כי בעניין חקר האוכלוסיות בישראל לא הועלה מעולם החשש מפני זיוף נתונים מחקריים, אם כי בתולדות המדע, ובכלל זה בתחום הגנטיקה של האדם, ידועים היטב מקרים שבהם מדענים בכירים "המציאו" תוצאות שלא היו ולא נבראו כדי לאשש תאוריה שחפצו ביקרה (Kohn, 1986). עם זאת, מסקירתו של פֶּלֶק עלול להתקבל הרושם המטריד, שלפחות אצל גנטיקאים ישראלים אחדים, הנאמנות לאידאולוגיה הציונית גברה על נאמנותם לכללים אתיים בסיסיים של מחקר מדעי ראוי לשמו. האומנם?

■ לאלה מכם המתעניינים בנושא זה ורוצים לבחון בעצמם את הרושם הזה, אנו מציעים לעיין בספרות הדנה בממצאים גנטיים הקשורים להיסטוריה של היהודים. רצוי להשוות פרסומים של ישראלים לאלה של לא-ישראלים (יהודים ולא-יהודים), ולגבש במידת האפשר דעה בדבר המוטיבציה של החוקרים – והאם יש בה פסול כלשהו. רצוי לברר אם אפשר לגלות בפרסומים האלה הטיות (bias), הנובעות מדעה קדומה, בבחירת החומר, בצורת הצגתו ועיבודו, ובעיקר במסקנות ובהשערות הנובעות ממנו. מומלץ לקרוא גם את ספרו המלא של פֶּלֶק (2006), שהוא הרחבה של סקירתו הנזכרת לעיל.

3. הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה : שיטות, יישומים ואתיקה

3.1 שיטות ההרצפה ויישומן

עד לאחרונה, השיטה הנפוצה ביותר להרצפת DNA הייתה "שיטת סנגר" שפורסמה ב-1977 וזיכתה את פרדריק סנגר (F. Sanger) בפרס נובל שני בכימיה ב-1980. במשך כ-30 שנה הובילה שיטה זו בתחום ללא שינוי מהותי (אף-על-פי שנעשו שיפורים במרוצת השנים בקצב ההרצפה, באורכו של המקטע המורצף ובהפיכת התהליך למקבילי. כלומר, רצפי DNA רבים מורצפים אוטומטית ובו בזמן). השימוש בשיטה זו להרצפת גנומים גדולים (כמו זה של האדם) היה כרוך באתגרים גדולים ביותר, הן בהיבט הזמן והן בהיבט העלות (ראו פרק 1 על מיזם הגנום). עובדה זו תרמה להקמתם של מרכזי הרצפה הפועלים בהיקף תעשייתי ולשיתופי פעולה בין-לאומיים, שהביאו לידי הרצפת גנומים של **חיות מודל** (model organisms) ושל חיות וצמחים בעלי חשיבות קלינית וכלכלית (כגון גנום האורז ב-2002 וגנום הפרה ב-2009). ואולם, מספר מוגבל בלבד של גנומים הורצף. יש לציין, כי עד סוף המאה ה-20, למעט מרכזי ההרצפה הגדולים, הצליחו מדענים לקבוע את הרצף של גנים בודדים בלבד, אך הרצפה בהיקף נרחב (כלומר גנום שלם) נותרה מחוץ להישג ידם.

מאז סוף שנות התשעים, מדענים בתעשייה ובאקדמיה מחפשים אחר שיטות הרצפה בעלות **תפוקה גבוהה** (high-throughput), שתאפשרנה הרצפה של מקטעי DNA רבים בו בזמן, ולכן תהיינה יעילות יותר, ותאפשרנה חיסכון של זמן וכסף בעת הרצפה של גנומים שלמים. ואכן, בעשור האחרון (בשנים 2000-2013) פותחו כמה שיטות הרצפה חדשות יעילות ביותר, שהפחיתו דרמטית את זמן ההרצפה ואת עלותה. שיטות אלה מכונות "השיטות העתידיות של ההרצפה" (NGS, Next Generation Sequencing), והן מאפשרות הרצפה של מקטעי DNA רבים מאוד בו בזמן (ומכאן יעילותן הרבה). עם זאת, מקטעים אלה קצרים (כמה עשרות עד כמה מאות נוקלאוטידים בלבד), ולפיכך נדרש פיתוחן של תוכנות מחשב שתאפשרנה מיפוי מדויק ויעיל של מיליוני מקטעי DNA קצרים **לגנום הייחוס** (reference genome), כדי שיהיה אפשר לדעת איזה חלק של הגנום המלא מייצג כל מקטע. הרצפתו של כל נוקלאוטיד יותר מפעם אחת נועדה לאתר טעויות בהרצפה (שמתרחשות אמנם בתדירות נמוכה, אך מכיוון שמרציפים כמות נוקלאוטידים גדולה כל כך, עדיין הן מתרחשות מפעם לפעם) ולמפות באופן מדויק יותר את המקטעים הקצרים על פני גנום הייחוס. מספר ההרצפות הממוצע של כל נוקלאוטיד נקרא **כיסוי** (coverage). עלותה של הרצפת גנום בכיסוי גבוה (למשל כיסוי של 30 : הרצפה של כל נוקלאוטיד 30 פעמים בממוצע) היא גבוהה יותר ואורכת זמן רב יותר, אך נותנת תוצאה מדויקת יותר, בהשוואה להרצפה של אותו הגנום בכיסוי נמוך. בד בבד, עם התקדמות הטכנולוגיה, גם המכשירים של ההרצפה הולכים ומשתפרים, בין היתר בזכות יכולתם ליצור רצפים ארוכים יותר של מקטעי DNA.

לצורך המחשת הזינוק האדיר שהתרחש ביעילות ההרצפה, די אם נזכיר את מכשיר ההרצפה שפותח על ידי חברת "אילומינה" (Illumine), והמאפשר הרצפה של מיליון נוקלאוטידים בשנייה. ראוי לציין, כי "אילומינה" חולשת כיום על תחום הריצוף הגנטי, שכן 90% מהמידע בתחום זה

מתקבלים באמצעות שימוש בטכנולוגיות שלה (ראו מוסף דה מרקר, 28.6.13). בקצב הנוכחי אפשר להרציף גנום של אדם באמצעות מכשיר אחד בתוך שעה (בכיסוי נמוך של 1: הרצפה של כל נוקלאוטיד פעם אחת בממוצע) או בתוך יום (בכיסוי גבוה של 30). מלבד השיפור האדיר בזמן ההרצפה, חלה גם ירידה דרמטית בעלות ההרצפה: בעוד הרצפתו של גנום האדם במסגרת מיזם הגנום עלתה 300 מיליון דולר, כיום, עלות ההרצפה של אותו גנום היא כאלף דולר בלבד!

העובדה שהרצפת DNA הפכה כה זמינה (הן בעלות, הן בקצב ההרצפה והן בשל העובדה שכל מדען יכול לרכוש את המכשור המתקדם של ההרצפה) חוללה מהפכה ששינתה ועודנה משנה מהותית את אופיו של המחקר הגנטי. עתה אפשר, במשולב עם תוכנות מחשב מתאימות, לחקור נושאים שלא נחקרו עד כה ולענות על שאלות גנטיות שלא היה ניתן לפתור בעבר.

להלן כמה דוגמאות לשימושים הרבים הנעשים כיום בעזרת טכנולוגיות ההרצפה החדשות: אחד השימושים הראשונים היה בתחום המכונה **מטה-גנומיקה** (meta-genomics), שבוחן את השונות הגנומית הקיימת בסביבה אקולוגית מסוימת, באמצעות הרצפתם של האורגניזמים השונים החיים בה. שימוש מעניין נוסף הוא חקר DNA עתיק; לדוגמה, המכשירים העתידיים של ההרצפה שימשו בהצלחה להרצפת הגנום של ממותה (Poinar et al., 2006) ושל ניאנדרטלים (Green et al., 2006; Noonan et al., 2006). נוסף על הרצפת גנומים של יצורים חדשים, הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה משמשות גם להרצפת זנים ופרטים נוספים של אורגניזמים, שבעבורם הרצף של גנום הייחוס כבר ידוע, על מנת לחקור את המגוון הגנומי (השוני ב-DNA הקיים בין פרטים או זנים שונים של אותו האורגניזם). מחקרים כאלה גילו, למשל, מוטציות המצויות רק בזנים מסוימים של חיידקים (Andries et al., 2005; Velicer et al., 2006). נוסף על ההרצפה של הגנום, באמצעות השיטות העתידיות אפשר לערוך מחקר שעתיד לשפר באופן ניכר את ההבנה שלנו בנוגע לתפקודו של הגנום. לדוגמה, בשיטה הנקראת "**השקעת חלבוני כרומטין על ידי נוגדנים**" (ChIP-sequencing; ChIP-Seq, Chromatin Immunoprecipitation Sequencing) אפשר לקבוע את רצף ה-DNA הקושר חלבון מסוים (למשל אתר בקרה של גן מסוים). שיטות ההרצפה החדשות גם שינו את האופן שבו אפשר לחקור את רמת הביטוי של הגנים. למשל, בשיטה הנקראת "**הרצפת RNA**" (RNA-seq) אפשר להפיק את כל ה-RNA המצוי בתא מסוים, להפוך אותו ל-DNA משלים, ובאמצעות הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה להרציף את כל ה-DNA המשלים של אותו התא, וכך ללמוד על רמת הביטוי של כל גן וגן, או על נוכחות של **מקטעי RNA קצרים** (small RNAs) שאינם מקודדים. בשל העלויות הנמוכות והזמן הקצר יחסית שנדרש לביצוע ניסוי שכזה, אפשר ליישמו בתאים הלקוחים מרקמות שונות של אותו הפרט (לדוגמה, תאים מרקמה סרטנית לעומת תאים מרקמה בריאה), וכך ללמוד על השוני ברמת הביטוי של גנים ברקמות שונות.

תחום נוסף המתפתח בשנים האחרונות בזכות הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה הוא ה**אפיגנטיקה** (epigenetics), העוסקת בבקרה מורשת שאינה כוללת את רצף ה-DNA, כגון **מתילציה** (methylation; הוספת קבוצה כימית בשם "מתיל") על גבי ה-DNA. לאחרונה התגלה, כי לתוספות כימיות אלה על גבי ה-DNA יש חשיבות רבה, בין היתר במחלת הסרטן. הטכנולוגיות

העתידיות של ההרצפה מאפשרות מיפוי של אופן המתילציה בפרטים שונים, ובכך מקדמות משמעותית את המחקר בתחום הזה.

בשנים האחרונות, אנו עדים לכניסתן של השיטות העתידיות של ההרצפה גם לתחום הרפואה. בסתיו 2009 פורסמה הדוגמה הראשונה להרצפת **אקסום** (exome; כל האקסונים המצויים בגנום), שהובילה לזיהוי מוטציה הגורמת למחלה מנדלית: הרצפת האקסומים של ארבעה חולים ב"תסמונת מילר-פישר" (Miller-Fisher syndrome) הביאה לזיהוי של הגן האחראי למחלה. מאז, הוכח כי הרצפה של אקסומים וגנומים שלמים יעילה לצורך איתור גנים האחראים למחלות מנדליות נוספות, כגון "תסמונת ג'וברט" (Joubert syndrome).

השיטות העתידיות משמשות בהצלחה גם לקידום מחקר של מחלות מורכבות (לא-מנדליות), כגון מחלות לב, אוטיזם וסרטן. מחלות מורכבות בדרך כלל נגרמות משילוב של כמה מוטציות (שמופיעות בכמה גנים שונים), לעתים גם בשילוב עם גורמים סביבתיים. אמנם מחלות מורכבות לעתים קרובות שכיחות יותר במשפחות מסוימות, אך אין להן דפוס תורשה ברור; ייתכן שבני אותה משפחה יהיו חולים במופעים שונים של המחלה (למשל, אם יירשו רק כמה מתוך כלל המוטציות הגורמות למחלה במשפחה זו). עובדה זו מקשה מאוד על ניבוי הסיכון לאדם זה או אחר לחלות במחלה או להוריש אותה. לאחרונה פורסמו מחקרים אחדים שהשתמשו בהצלחה בהרצפה של אקסומים על מנת לאתר מוטציות האחראיות גם למחלות מסוג זה. לדוגמה, באחד המחקרים (Musunuru et al., 2010) השתמשו חוקרים בהרצפת אקסומים על מנת לאתר את הגן האחראי למחלה בשם "היפוליפידמיה משפחתית" (Familial hypolipidemia), מחלה המאופיינת ברמות נמוכות מאוד של כולסטרול מסוג LDL. החוקרים הרציפו את האקסומים של שני אחים החולים במחלה ושל 60 מתנדבים בריאים בעלי רקע גנטי דומה. השוואה של האקסומים שהורצפו העלתה שתי מוטציות בגן ANGPTL3, שזוהו בגנומים של שני האחים החולים אך לא בגנומים של 60 הנבדקים הבריאים. שתי המוטציות נמצאו גם בגנומים של שני אחים נוספים החולים במחלה. הרצפת הגן ב-13 בני משפחה נוספים עם רמות LDL נמוכות מהרגיל, אך לא נמוכות כמו אלה של ארבעת האחים, העלתה שהם נושאים רק אחת משתי המוטציות (ולכן המחלה אצלם היא במופע קל יותר).

אם כן, הרצפת אקסומים עשויה לסייע גם באיתור המוטציות האחראיות למחלות מורכבות, אך במקרים כאלה נדרשת הרצפת כמות גדולה מאוד של אקסומים: החל מעשרות, במקרים פשוטים יחסית כגון היפוליפידמיה משפחתית, ועד אלפים, במקרה של מחלות מורכבות יותר, שבהן מעורבים מוטציות וגנים רבים מאוד. ברור כי הרצפת DNA בהיקף כזה אפשרית רק בזכות פריצת הדרך שהושגה עם כניסתן של הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה. קפיצת מדרגה נוספת התרחשה בתחום של חקר מחלת הסרטן, וכיום אפשר להרציף גנום מרקמה בריאה ומרקמה סרטנית של אדם חולה, וכך לאתר מוטציות שגרמו לתאים להפוך לסרטניים (ראו מיזם "אטלס הגנום הסרטני" בהמשך).

מחלות, שבהן כבר אותרו המוטציות הגורמות להן (בעיקר מחלות מנדליות), מספקות מידע שבאמצעותו אפשר לאבחן אם מבוגרים, ילדים או עוברים חולים במחלה, נשאים של עותק יחיד של המוטציה (על גבי אחד משני העותקים של הכרומוזום) אך לא חולים במחלה עצמה (במקרה של מחלות רצסיביות) או שאינם חולים ואינם נשאים של המחלה. לשם כך יש להרציף את הגן או הגנים הרלבנטיים ולחפש אם הנבדק נושא את המוטציה ואם כן לבדוק אם היא מופיעה בעותק אחד או בשני עותקים של אותו הכרומוזום. ואכן, ב-2010 החל השימוש בטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה לצורך אבחון קליני של מחלות. ב-2011, לדוגמה, פותחה בדיקה המאפשרת אבחון של כ-600 מחלות ילדים קשות, כולן מנדליות. באופן דומה, טכנולוגיה זו משמשת גם לצורך בדיקות סקר קדם-היריוניות ולאיתור זוגות הורים ששני בני הזוג נשאים של אותה המחלה, ולכן עשויים ללדת ילד החולה במחלה. בעזרת טכנולוגיות ומכשירים עתידיים של ההרצפה אפשר להרציף גנים רבים, שידוע כיום הקשר שלהם למחלות, בגנומים של שני ההורים, וכך לאתר מבעוד מועד סיכון ללידת ילד חולה. אם שני ההורים נשאים של מוטציה באותו הגן, אפשר להרציף את ה-DNA של העובר מדוגמה הנלקחת בבדיקת סיסי שליה או מי שפיר, ולקבוע אם אכן העובר חולה במחלה.

במרס 2012 פורסם מחקר שעשוי לגרום למהפך בתחום של אבחון בעוברים (Palomaki et al., 2012). במחקר זה נמצא שהרצפת DNA עוברי בדמה של אם הרה באמצעות הטכנולוגיות העתידיות הביאה לאבחון מדויק ביותר של "תסמונת דאון" (DS, Down syndrome) ו"טריזומיה" (Trisomy; שלושה העותקים של כרומוזום במקום שניים) של כרומוזומים 13 ו-18 בעובר. בדיקה בשיטה זו – בדיקת דם רגילה של האם ללא צורך בבדיקור ובהוצאת מי שפיר כנהוג כיום (ומהווה סיכון להפלה) – תאפשר אבחון של הפרעות כרומוזומליות אלה כבר בשלבי היריון מוקדמים.

חברות התרופות הגדולות החלו גם הן להשתמש בטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה לצורך פיתוח תרופות, מציאת **סמנים ביולוגיים** (biomarkers) למחלות ואיתור חולים לניסויים קליניים.

מגמה חדשה שהחלה לצבור תאוצה לאחרונה היא "רפואה מותאמת אישית". מחקרים מן העשור האחרון מלמדים שתרופות רבות יעילות רק בעבור מקצת מהחולים, זאת בשעה שמדי שנה מתים מאות אלפי אנשים מתופעות לוואי של תרופות, שנמצאו בטוחות בעבור אנשים אחרים. הרפואה המותאמת האישית נועדה לעזור לרופא לקבוע בצורה מיטבית את היעילות של מתן תרופה לאדם מסוים בהתבסס על המטען הגנטי שלו, ובהתאם – גם את הסיכון הכרוך בנטילתה. לשם כך, צריך להרציף את הגנום של החולה, או חלקים ממנו, בעלות נמוכה ובמהירות רבה ככל האפשר; הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה נותנות לכך מענה. ואכן, בעוד הגשמת המטרה הסופית של הרצפת הגנום – היכולת להרציף את הגנום של כל אדם על מנת לקבוע את הסיכון שלו לחלות במחלה מסוימת ולהחליט מהי הדרך הטובה ביותר לטפל בו – עודנה רחוקה, ההתקדמות שחלה בשימוש בטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה למטרות רפואיות היא אות מבשר טובות לכך שהתחום אכן מתקדם לכיוון זה.

לאחר שהושלמה הרצפתו של גנום שלם כחלק ממיזם הגנום, ועם היווצרות התנאים המאפשרים הרצפת כמויות אדירות של DNA בזמן ובעלות סבירים, התעורר הצורך בהרצפת הגנומים של אנשים נוספים. במהלך כינוס המאגד (הקונסורציום) הבין-לאומי בנושא הרצפת הגנום בשנת 2007 במסגרת הסימפוזיונים השנתיים של CSHL (Cold Spring Harbor Laboratory) שבמדינת ניו יורק, הציע ריצ'רד דורבין (R. Durbin) ממכון סנגר, שחברי המאגד יתכננו מהלך שכזה. לאחר שיחות מקדימות בקרב קבוצות בבריטניה, בארצות הברית ובסין, הוקמה קבוצת עבודה שתפקידה היה לשקול הקמת מיזם להרצפת גנומים אנושיים נוספים. בספטמבר 2007 נפגשו חברי הקבוצה בקיימברידג' שבבריטניה, והכריזו על הקמת מיזם בין-לאומי בשם "מיזם 1,000 הגנומים". מטרת המיזם, כפי שהוגדרה בפגישה זו, ליצור מאגר ציבורי של השונויות הגנטיות באדם על מנת לתמוך במחקרים שמקשרים בין שונויות גנטיות ומחלות (GWAS, Genome Wide Associations Studies). לשם כך הוגדרו שלוש מטרות ממוקדות: גילוי של שינויים בנוקלאוטיד אחד, **סני"פים (פולימורפיזמים של נוקלאוטיד יחיד)** (SNPs), המופיעים בתדירות של 1% או יותר בקרב אוכלוסייה מגוונת; גילוי של סני"פים (להלן SNPs) נדירים אף יותר המופיעים באזורים של גנים בעלי תפקיד; וגילוי של שינויים גנומיים נוספים, כגון שוני במספר העותקים של **רצפים בעלי חזרות רבות** (CNVs, Copy Number Variations) ותוספות או חסר של גנים. תמיכה במחקרים העוסקים בגנטיקה של אוכלוסיות ובאבולוציה הוגדרה כמטרה משנית בלבד של המיזם. שלוש שנים לאחר מכן, פורסם מאמר (Durbin et al., 2010) המסכם את סיום השלב הניסיוני (פילוט) של המיזם. עד השלב הזה הורצפו גנומים מלאים של 179 בני אדם מארבע אוכלוסיות שונות בכיסוי נמוך, גנומים מלאים של שתי שלישיות אב-אם-ילד בכיסוי גבוה, ואקסומים של 697 בני אדם משבע אוכלוסיות. כבר בשלב הזה נתגלו כ-15 מיליון SNPs, כמיליון תוספות ומקרי חסר של גנים קצרים וכ-20 אלף רצפים בעלי חזרות רבות (CNVs), שרובם לא היו ידועים קודם לכן. בנובמבר 2012 פורסם מאמר (McVean et al., 2012) המסכם את השלב הראשון (phase 1) של המיזם, ומדווח על הרצפה של 1,092 גנומים של בני אדם מ-14 אוכלוסיות שונות, ועל העלאת מספר ה-SNPs הידועים ל-38 מיליון. שימו לב, כי בעוד השלמת ההרצפה של הגנום הראשון ארכה יותר מעשור, מרבית ההרצפה של יותר מ-1,000 גנומים נעשתה בתוך פחות משנה! גנומים של כ-1,500 בני אדם נוספים מ-12 אוכלוסיות חדשות, אמורים להיות מורצפים בשלב השני (phase 2) של המיזם.²⁰

שפע המידע הנובע מ"מיזם 1,000 הגנומים" הוא כחומר ביד היוצר בעבור המדענים; הם מנתחים את השונויות הגנטיות במטרה למצוא את השינויים בעלי החשיבות לצורך גילוי מחלות וטיפול בהן. כיצד אם כן אפשר להשתמש באלפי הגנומים שעברו הרצפה לצורך איתור מוטציות הגורמות למחלות? במחקרים המקשרים בין שונויות גנטיות ומחלות (GWAS) משווים בין שתי קבוצות של נבדקים: בקבוצה אחת – נבדקים חולים במחלה ובקבוצה השנייה – נבדקים בריאים. לאחר שמרציפים את הגנומים של כל הנבדקים משתי הקבוצות, משתמשים בשיטות סטטיסטיות לצורך איתור SNPs המשותפים באופן מובהק לנבדקים מקבוצת החולים, אך אינם נמצאים

²⁰ נתונים שונים בעניין "מיזם 1,000 הגנומים", וכן דיון על אחסון המידע בענן באמצעות שירותי הרשת של אמזון (שיש לו נגיעה להיבטים אתיים) אפשר למצוא בקישור הבא: <http://www.biosearch.co.il/biotech/4509-%d7%92%d7%a0%d7%95%d7%9e%d7%99%d7%9d-%d7%a2%d7%9c-%d7%a2%d7%a0%d7%9f>

בגנומים של הנבדקים הבריאים. גנים המכילים SNPs כאלה חשודים כאחראים או כקשורים למחלה הנבדקת. ככל שיהיה בידינו מספר רב יותר של גנומים מורצפים, בצירוף עם המידע הרפואי של אותם האנשים שהגנומים שלהם הורצפו, כך נוכל לאתר גנים ומוטציות רבים יותר הקשורים למחלות.

היה ונדע מהם הגנים האחראים למחלה מסוימת, נוכל להתקדם לשלב הבא של המחקר, ולנסות להשתמש במידע זה, לא רק לצורך אבחון חולים או נשאים נוספים של המחלה אלא גם לצורך ריפויים ממנה. גישה אחת, שהוצעה כבר לפני יותר מ-20 שנה, היא ריפוי גני: אם ידוע מהו הגן הפגום, אפשר לנסות להחדיר לגנום עותק חדש של הגן בצורתו התקינה (ראו הדוגמה של מחלת ה-CF בפרק 1). גישה אחרת היא חיפוש אחר תרופה שתקשר לתוצר החלבוני של הגן הפגום או לחלבון אחר שאמור להיות מופעל או מושקע על ידי החלבון הפגום, ובכך "תפצה" על חוסר פעילותו או פעילותו הלקויה של החלבון הפגום. גישות ריפוי כאלה אפשריות כמובן רק אם הגן שגורם למחלה ידוע.

פיתוחן של הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה תרם רבות למיזם בין-לאומי נוסף, "אטלס הגנום הסרטני" (TCGA, The Cancer Genome Atlas), שנועד לקדם את ההבנה של הבסיס המולקולרי של מחלת הסרטן, תוך כדי שימוש בטכנולוגיות החדשות שמאפשרות הרצפת גנומים רבים בהיקף נרחב. כיום ידועים לנו כ-200 סוגי סרטן, ועוד הרבה יותר תתי-סוגים, שכל אחד מהם הוא תוצר של שינוי ב-DNA שגורם לתא לגדול באופן לא-מבוקר. מטרת המיזם היא לאתר שינויים גנטיים אלה, ועל ידי כך לשפר את היכולת לאבחן סרטן, לטפל בו ואם אפשר למנוע את התפתחותו מלכתחילה.

מיזם אטלס הגנום הסרטני (TCGA) החל לפעול ב-2006 במתכונת ניסיונית (פיילוט) למשך שלוש שנים. המיזם נמצא תחת פיקוח "המכון הלאומי לסרטן" (NCI, National Cancer Institute) ו"המכון הלאומי לחקר גנום האדם" (NHGRI) של ארצות הברית. הם אף מממנים אותו, ולשם כך הועמד לרשותו תקציב של 100 מיליון דולר. הדגימות לצורך המיזם נאספו מחולי סרטן שהתנדבו לתרום דגימה מרקמה סרטנית שהוצאה מגופם ודגימה מרקמה בריאה (לרוב דם). בעבור כל סוג סרטן, נאספו כמה מאות דגימות מחולים שונים. הדגימות הורצפו, ובעזרת ניתוח ביואינפורמטי וסטטיסטי זהו השינויים הגנטיים שהם בעלי הסבירות הגבוהה ביותר להיות בעלי חשיבות רפואית. אחד מעקרונות המיזם הוא שהמידע כולו יהיה ציבורי ונגיש לכול, כדי שחוקרים מכל העולם יוכלו להשתמש בו ולגלות או לאשש באמצעותו תובנות חדשות. בעקבות הצלחת השלב הניסיוני של המיזם, שהתמקד באפיון השינויים הגנטיים החלים בשלושה סוגי סרטן נפוצים באדם: גליובלסטומה רב-צורתית (GBM, Glioblastoma multiforme), סרטן ריאות וסרטן שחלות, הוחלט ב-2009 ב-NIH להמשיך בבניית האטלס ולהשקיע משאבים נוספים לצורך איסוף ואפיון 20 סוגים נוספים של סרטן.

3.2 סוגיות אתיות חדשות

הזמינות ההולכת וגוברת של הטכנולוגיות והמכשירים העתידיים של ההרצפה והשימושים השונים שבאים בעקבותיה, מחייבים עיון מחדש בבעיות האתיות הקשורות במחקר הגנטי והגנומי המתבצע באמצעות שיטות אלה. הופעת הגנומיקה האישית (שהתאפשרה בזכות התפתחותן של הטכנולוגיות העתידיות) חוללה רעידת אדמה בנושאי ELSI. מומחים מתחומי האתיקה, הסוציולוגיה והממשל נקראו אל הדגל על מנת להשיב את הסדר על כנו, כפי שנעשה על ידי צוות ELSI בשדה הגנומיקה בסוף המאה הקודמת.

המחקר הגנטי בעשורים האחרונים היה בעיקרו "מכוון מטרה", כלומר התרכז בגן או בקבוצת גנים מסוימת, להבדיל מכלל הגנום. מחקר מסוג זה כרוך מטבעו בסוגיות אתיות, כגון מתי מדווחים לאדם על היותו נשא/חולה של מחלה, איך שומרים על חֶסֶיון נתונים רפואיים (של אדם ושל קבוצה), ואיך מונעים אפליה על בסיס גנטי, למשל בביטוח בריאות או במקום עבודה. לעומת זאת, בשנים האחרונות אנו עדים לשינוי שמתחולל במחקר הגנטי הפונה לעבר חקר הגנום ככלל (להבדיל מחקר של גן מסוים), וכך, הסוגיות האתיות, שהיו קשורות בעבר בגנטיקה "מכוונת המטרה", מועצמות עתה עוד יותר. זאת ועוד, בשל המידע החדש לסוגיו והיקפו נוצרות סוגיות ודילמות אתיות חדשות שלא היו קיימות קודם וגם הן דורשות את התייחסותנו.

הבדל משמעותי בין שתי גישות מחקר אלה (גנטיקה "מכוונת מטרה" לעומת הרצפת הגנום כולו) הוא כמות המידע המרובה שמספקת הגישה של הרצפת הגנום על רצף הגנים, ולמעשה, על הרצף המלא של כמעט כל הגנים המקודדים לחלבונים. כתוצאה מכך, ישנו סיכוי שיתגלה מידע בעל משמעות רפואית (כגון נשאות של מוטציה הגורמת למחלה או המעלה את הסיכון לחלות בה) על מחלה שלא לשמה ביקש האדם להיבדק או להתנדב להשתתף במחקר (גילוי מקרי). במקרה כזה נשאלת השאלה האם על החוקרים או הרופאים לידע את הנבדק על הממצא הרפואי החדש, ואם כן כיצד? ב-2012 המליץ "הקולג' האמריקני לגנטיקה רפואית" (ACMG, American College of Medical Genetics) לערוך ייעוץ גנטי לנבדקים, לפני שנלקחת מהם דגימה להרצפה גנטית, שבמהלכו יקבלו הסבר על התוצאות הצפויות מבדיקה זו, כולל הסיכוי לגילוי מקרי. ואולם, עדיין קיימת אי-בהירות בנוגע לסוגיה של ההתמודדות עם גילוי מקרי. תסבוכת נוספת הנוצרת בתהליך זה היא האפשרות שמוצגת בפני הנבדק לבחור אם ברצונו לקבל דיווח על גילוי מקרי שעלה במהלך הבדיקה שביצע.

אתגר נוסף הניצב בפני מי שעורך מחקר המבוסס על הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה הוא מציאת האיזון בין רצון החוקרים לקבל הסכמה רחבה ככל האפשר של נחקרים להשתתף בניסוי, לבין רצון הנחקרים לקבל החלטה מושכלת בדבר השתתפותם. לדוגמה, באילו מקרים אפשר להשתמש בדגימות של אנשים, שנלקחו מהם בעבר, לצורך מחקר גנטי מכוון מטרה (של גן או קבוצת גנים מסוימת) או לצורך הרצפה בהיקף נרחב (למשל של כל האקסום), מבלי לשוב ולבקש את רשותם; ובאילו מקרים אין להשתמש בדגימה מבלי לקבל את הסכמתם של הנחקרים להשתתף בניסוי הכרוך בהרצפה בהיקף נרחב (שכאמור עשויה להיות כרוכה בגילויים מקריים).

לנוכח הזמינות הרבה של הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה, קמו חברות מסחריות המציעות שירות הרצפה מלא של הגנום, כולל ניתוח הנתונים (מסירת מידע על קיומן של מוטציות או על שינויים גנומיים הקשורים למחלות או לתכונות מסוימות), ישירות לנבדק שהוא לקוח לכל דבר. גישה ישירה של לקוחות למידע הגנטי הניתן להם על ידי חברות אלה, תוך כדי התעלמות מסוגיות אתיות הנוגעות למשמעות הרפואית של המידע ולאיכותו, היא בעייתית בלשון המעטה, ומחלישה את תוקפו וחשיבותו של הייעוץ הרפואי, המקצועי, המסורתי. כך, למעשה, האחריות להתמודדות עם המידע הרפואי מועברת מהצוות הרפואי המקצועי לנבדק עצמו, שלא בהכרח יודע כיצד להתמודד אתו.

לא ירחק היום שבו הליך ההרצפה של גנום שלם יהיה זול, מדויק וזמין לכל רופא ולכל אזרח, מטופל או נבדק שירצו בכך. הזמינות של הטכנולוגיות העתידיות של ההרצפה מאתגרת כבר עתה את התפיסות האתיות ואמצעי הבקרה המקובלים, לא רק בתחום הגנטיקה אלא גם בתחום הרפואה כולה. זאת ועוד, הכמות האדירה של מידע מורכב תדרוש מכל המעורבים יתר מחויבות והשקעה: הרופאים יצטרכו להעמיק את ידיעותיהם בתחום הגנטיקה, המדענים יידרשו לפתח דרכים להבין את המשמעויות של המידע החדש, והחולים או הנבדקים יתבקשו להחליט מה בדיוק ברצונם לדעת, מתי, ואם כן כיצד.

ביבליוגרפיה

גריפיתס, א', וסלר, ס', לבונטין, ר', קרול, ש' (2013). *מבוא לאנליזה גנטית* (האוניברסיטה הפתוחה, רעננה), כרכים א ו-ב.

וולמן, מ' (1998). "למי זכות הבעלות על מידע גנטי?". *הרפואה* **134**, 154-156.

פלך, ר' (2006). *ציונות והביולוגיה של היהודים* (רסלינג, תל-אביב).

שטרית, מ' (8-1997). הצעת חוק (2786) הגנה על מידע גנטי, התשנ"ט. *רשומות (הכנסת)*, 290-303.

Anderson, C. (1991). "US patent applications stirs up gene hunters". *Nature* **353**, 485-486.

Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Gohlmann, H. W., Neefs, J. M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E. et al. (2005). "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*". *Science* **307**, 223-227.

Barnes, B. and Dupré, J. (2008). *Genomes and What to Make of Them* (University of Chicago Press, Chicago, Il).

Bodmer, W. (1991). "Human genome dispute". *Nature* **354**, 426.

Botstein, D., White R. L., Skolnick, M. and Davis R. W. (1980). "Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms". *American Journal of Human Genetics* **32**, 314-331.

Butler, D. (1995). "Genetic diversity proposal fails to impress international ethics panel". *Nature* **377**, 373.

Butler, D. (1999). "French plan to exploit genome sparks row...". *Nature* **402**, 500.

Cann, R. L., Stoneking, M. and Wilson, A. C. (1987). "Mitochondrial DNA and human populations". *Nature* **325**, 31-36.

Cavalli-Sforza, L. L. (2005). "The human genome diversity project: past, present and future". *Nature Reviews* **6**, 333-340.

Cavalli-Sforza, L. L., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Bucci, C., Bowcock, A. M., Hewlett, B. S. and Friedlaender, J. S. (1986). "DNA markers and genetic variation in the human species". *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **51**, 411-417.

Cavalli-Sforza, L. L., Wilson, A. C., Cantor, C. R., Cook-Deegan, R. M. and King, M-C. (1991). "Call for a worldwide survey of human genetic diversity: A vanishing opportunity for the human genome project". *Genomics* **11**, 490-491.

Cohen, D., Chumakov, I. and Weissenbach, J. (1993). "A first generation physical map of the human genome". *Nature* **366**, 698-701.

Cook-Deegan R. & Heaney C. (2010). "Patents in genomics and human genetics". *Annual Review of Genomics and Human Genetics* **11**, 383-425.

Davis, B. D. and Colleagues (1990). "The human genome and other initiatives". *Science* **249**, 342-343.

Dickson, D. (1996). "Whose genes are they anyway?". *Nature* **381**, 11-14.

Dulbecco, R. (1986). "A turning point in cancer research: Sequencing the human genome". *Science* **231**, 1055-1056.

Dunham, L. et al. (1999). "The DNA sequence of human chromosome 22". *Nature* **402**, 489-495.

Durbin, R. M. et al. (2010). "A map of human genome variation from population-scale sequencing". *Nature* **467**, 1061-1073.

Enserink, M. (1999). "Iceland OKs private health databank". *Science* **283**, 13.

Falk, R. (1998). "Zionism and the biology of the Jews", in Falk et al. (eds.), *Science in Context* **11**, pp. 587-607.

Falk, R., Paul, D. Allen, G. and Gissis, S. (eds.) (1998). *Eugenic Thought and Practice: A Reappraisal. Science in Context* **11**.

Gannett, L. (1999). "What's in a cause? The pragmatic dimension of genetic explanations". *Biology and Philosophy* **14**, 349-374.

Glenn E. Palomaki, Cosmin Deciu, Edward M. Kloza, Geralyn M. Lambert-Messerlian, James E. Haddow, Louis M. Neveux, Mathias Ehrich, Dirk van den Boom, Allan T. Bombard, Wayne W. Grody, et al. (2012). "DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as down syndrome: an international collaborative study". *Genetics in Medicine* **14(3)**, 296-305.

Green, R. E., Krause, J., Ptak, S. E., Briggs, A. W., Ronan, M. T., Simons, J. F., Du, L., Egholm, M., Rothberg, J. M., Paunovic, M. and Paabo, S. (2006). "Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA". *Nature* **444**, 330-333.

Hall, M. A. and Rich, S. S. (2000). "Laws restricting health insurers' use of genetic information: Impact on genetic discrimination". *American Journal of Human Genetics* **66**, 293-307.

Hilton, B. et al. (eds.) (1973). *Ethical Issues in Human Genetics* (Plenum Press, N.Y.).

HUGO (1994). *The Human Genome Diversity Project: Summary Document* (HUGO Europe, London).

Kahn, P. (1994). "Genetic diversity project tries again". *Science* **266**, 720-722.

Kohn, A. (1986). "The Burt controversy – inheritance of intelligence", in Kohn, A., *False Prophets* (Blackwell, Oxford), pp. 52-57.

Land, R. D. and Mitchell, C. B. (1996). "Patenting Life: No". *First Things* **63**, 1-3.

Lewontin, R. C. (1992). *Biology as Ideology: The Doctrine of DNA* (Harper Perennial).

Loder, N. (2000). "Rival demands sink genome alliance plans". *Nature* **404**, 117.

Luria, S. E. (1989). "Human genome project". *Science* **246**, 873.

Macilwain, C. (1997). "Diversity project does not merit federal funding". *Nature* **389**, 774.

Marshall, E. (1997). "Ethics in science: Is data-hoarding slowing assault on pathogens?" *Science* **275**, 777-780.

Marx, J. L. (1985). "Putting the human genome on the map". *Science* **229**, 150-151.

McInnis, M. G. (1999). "The assent of a nation: Genetics and Iceland". *Clinical Genetics* **55**, 234-239.

McKusick, V. A. (1987). "Human genomics 1986: Toward a complete map and nucleotide sequence of the human genome", in Vogel, F., Sperling, K. (eds.). *Human Genetics, Proceedings of the 7th International congress, Berlin 1986* (Springer, Berlin), pp. 57-98.

McVean, Gil A, et al. (2012). "An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes". *Nature* **491**, 56-65.

Müller-Hill, B. (1997). *Murderous Science: Elimination by Scientific Selection of Jews, Gypsies and Others in Germany, 1933-1945* (Cold Spring Harbor Lab).

Musunuru K, Pirruccello J. P., Do R, Peloso G.M., Guiducci C, Sougnez C, Garimella K. V., Fisher S, Abreu J, Barry A. J. et al. (2010). "Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia". *New England Journal of Medicine* **363(23)**, 2220-2227.

Noonan, J. P., Coop, G., Kudaravalli, S., Smith, D., Krause, J., Alessi, J., Chen, F., Platt, D., Paabo, S., Pritchard, J. K. and Rubin, E. M. (2006). "Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA". *Science* **314**, 1113-1118.

Owens, K. and King, M. C. (1999). "Genomic views of human history". *Science* **286**, 451-453.

Palca, J. (1988). "Human genome organization is launched with a flourish". *Nature* **335**, 286.

Pennisi, E. (1997). "NRC OKs long-delayed survey of human genome diversity". *Science* **278**, 568.

Peters, T. (1996). "Patenting Life: Yes". *First Things* **63**, 16-22.

Plomin, R. (1999). "Genetics and general cognitive abilities". *Nature* **402**, c25-c29.

Poinar, H. N., Schwarz, C., Qi, J., Shapiro, B., Macphee, R. D., Buigues, B., Tikhonov, A., Huson, D. H., Tomsho, L. P., Auch, A. et al. (2006). "Metagenomics to paleogenomics: large-scale sequencing of mammoth DNA". *Science* **311**, 392-394.

Reardon, J. (2005). *Race to the Finish: Identity and Governance in an Age of Genomics* (Princeton University Press, Princeton, NJ).

Resnik, D. B. (1997). "The morality of human gene patents". *Kennedy Institute of Ethics Journal* **7(1)**, 43-61.

Resnik, D. B. (1999). "The human genome diversity project: Ethical problems and solutions". *Politics and Life Sciences* **18**, 15-23.

Resnik, D. B. (2004). *Owning the Genome: A Moral Analysis of DNA Patenting* (State University of New York Press, New York).

Roberts, L. (1987). "Who owns the human genome?". *Science* **237**, 358-361.

Segal, Y. (1996). *The Human Genome Project* (The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem).

Segal, Y. (ed.) (1997). *The Human Genome Project: Legal, Social and Ethical Implications* (The Israel Academy of Science and Humanities, Jerusalem).

Sharp, R. R. and Barrett, J. C. (1999). "The environmental genome project and bioethics". *Kennedy Institute of Ethics Journal* **9**, 175-188.

Short, E. M. (1988). "Proposed ASHG position on mapping/sequencing the human genome". *American Journal of Human Genetics* **43**, 101-102.

Szeinberg, A. (1973). "Investigation of genetic polymorphic traits in Jews". *Israel Journal of Medical Sciences* **9**, 1171-1180.

Velicer, G. J., Raddatz, G., Keller, H., Deiss, S., Lanz, C., Dinkelacker, I. and Schuster, S. C. (2006). "Comprehensive mutation identification in an evolved bacterial cooperator and its cheating ancestor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **103**, 8107-8112.

Wadman, M. (2000). "Geneticists oppose consent ruling". *Nature* **404**, 114-115.

Wailoo, K. and Pemberton, S. (2006). *The Troubled Dream of Genetic Medicine: Ethnicity and Innovation in Tay-Sachs, Cystic Fibrosis, and Sickle Cell Disease* (Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD).

Watson, J. D. (1990). "The human genome project: Past, present and future". *Science* **248**, 44-49.

Wertz, D. C., Fletcher, J. C. and Mulvihill, J. J. (1990). "Medical geneticists confront ethical dilemmas: Cross-cultural comparisons among 18 nations". *American Journal of Human Genetics* **46**, 1200-1213.

Whitt, L. (2014). *Science, Colonialism, and Indigenous People: The Cultural Politics of Law and Knowledge* (Cambridge University Press, Cambridge, UK).