

לקראת פסיכיאטריה מדויקת: יסודות ראשוניים וכיווני עתיד

שם המאמר: Towards precision psychiatry: initial foundations and future directions

כתב עת: Nature Reviews Drug Discovery (Perspective) | פורסם: מקוון 24 באוגוסט 2026 | Impact Factor: 101.8 (2024), לפי Journal Citation Reports/Wikipedia
— ראו דיסקליימר

מחברים: Amit Etkin (ראשון ומחבר מכותב, Alto Neuroscience וסטנפורד) ... Husseini Manji (אחרון, אוקספורד/ייל)

הערה: זהו מאמר Perspective — מאמר עמדה/חשיבה מושגית של מומחים בתעשייה ובאקדמיה, ולא מחקר אמפירי מקורי או סקירה שיטתית. אין בו פרקי שיטות/תוצאות קלאסיים; המחברים משלבים סקירת ספרות נבחרת עם ניתוח מגמות ו"תיק עבודה" (case studies) להמחשת הרעיון המרכזי. יצוין כי לשני מחברים (Etkin, O'Donnell) יש שکر ואחזקות הון בחברת Alto Neuroscience, המוזכרת מספר פעמים במאמר כדוגמה לגישת "פסיכיאטריה מדויקת" — ניגוד עניינים מוצהר שיש להביא בחשבון בקריאת הדוגמאות.

תקציר ורציונל מרכזי

הפרעות פסיכיאטריות נושאות נטל בריאותי-ציבורי משמעותי, אך ההתקדמות בטיפול הייתה איטית — בין היתר בשל הסתמכות על מסגרות אבחוניות מבוססות-תסמינים. המאמר בוחן פרדיגמה מתפתחת של "פסיכיאטריה מדויקת" (precision psychiatry), השואפת ליישר את פיתוח הטיפולים עם הפרעות ביולוגיות-עצביות בסיסיות באמצעות ביומרקרים — כגון EEG, הערכות התנהגותיות אובייקטיביות, MRI פונקציונלי (fMRI) וביומרקרים היקפיים — כדי להבין את השפעת התרופות על המוח, להגדיר אינדיקציות, ולסטרטגיה אוכלוסיות מטופלים לפיתוח התערבויות ממוקדות.

הגדרת פסיכיאטריה מדויקת ולקחים מאונקולוגיה ומנירולוגיה

פסיכיאטריה מדויקת מוגדרת בדומה לרפואה מדויקת: שימוש במידע ספציפי-למטופל (ביולוגיה, מאפיינים קליניים, גורמים פסיכו-סוציאליים) לחלוקת אוכלוסייה קלינית רחבה לתת-קבוצות בעלות פתופיזיולוגיה משותפת ו/או סבירות גבוהה יותר להגיב לטיפולים ספציפיים. שלושה עקרונות מרכזיים: (1) קשרים מכניסטיים — תרופות מכוונות למנגנוני מחלה ספציפיים הניתנים למדידה; (2) ביומרקרים לבחירת מטופלים — המנבאים תגובה לטיפול ומחזקים את הקשר תרופה-מחלה; (3) טיפולים חוצי-אבחנה המוגדרים ביולוגית. באונקולוגיה, המעבר מסיווג גידולים לפי רקמה/מבנה תאי לסיווג לפי מנגנונים גנומיים (למשל HER2, EGFR, MSI-H/TMB) אפשר טיפול ממוקד (טרסטוזומאב, גפיטיניב, ולימים אימונו-אונקולוגיה כמו פמברוליזומאב) ללא תלות במקור הרקמה. בנירולוגיה, אישורי תרופות מבוססי ביומרקר כוללים אסטרטגיות אנטי-עמילואיד באלצהיימר (הדמיית PET) ותופרסן ב-ALS (רמות neurofilament light chain). לעומת זאת, מחקר הפסיכיאטריה המדויקת נמצא בשלב מוקדם יותר — מבחינת מספר ציטוטים דומה לאונקולוגיה לפני כ-15 שנה — משום שגורמי מחלה גנטיים/גנומיים ברורים עדיין חלקיים, וההתמקדות עברה לגישות פנוטיפיות מבוססות מעגלי מוח (brain circuits), הנחשבים לרמת המערכת הביולוגית הקרובה ביותר לאנלוגיית "מנועי הגנום" באונקולוגיה.

הוכחות עקרוניות (Proofs of concept) בפסיכיאטריה

מחקרי פסיכיאטריה מדויקת התרבו בעשור האחרון בשתי צורות: (1) חיזוי תוצא ידוע (כגון תגובה לטיפול); (2) זיהוי "ביוטיפ" מבוסס אשכולות מאפיינים ביולוגיים. בקרב ביומרקרים של תפקוד מעגלי מוח, ל-EEG במנוחה יש הראיות המשכפלות הרבות ביותר: עוצמת תטא בגירוס הציגולרי הקדמי מנבאת תגובה למגוון טיפולים אנטידכאוניים (תרופות, ECT, rTMS) וגם תגובה לפלצבו — סמן לא-ספציפי אך משכפל. תדירות שיא אלפא אישית (IAF) מנבאת תגובה ל-rTMS בתדר 10Hz (איור 2 במאמר), ותת-סוג EEG הנגזר ממידול לא-מפוקח מנבא תוצאה אנטידכאונית ב-MDD ותוצאה פסיכותרפוטית ב-PTSD — שני ממצאים משכפלים (איור 2). fMRI, למרות אמינות מבחן-מבחן חוזר נמוכה יחסית, מציג הבטחה: קונקטיביות ציגולרית תת-גולרית-פרה-פונטלית לטרלית מנבאת תגובה ל-rTMS בדיכאון. ביצוע במשימות קוגניטיביות (למשל זיכרון מילולי ירוד) מנבא תגובה גרועה יותר לתרופות אנטידכאוניות ב-MDD ולפסיכותרפיה ב-PTSD. חשוב: הביומרקרים המנבאים בדרך כלל אינם קשורים לחומרת התסמינים הכללית או לקונסטרוקטים קליניים מסורתיים — כלומר מדובר בתהליך גילוי שונה מהאופן שבו הטרונגיות נתפסה עד כה בספרות הקלינית. עם זאת, כוח הניבוי בפועל צנוע (בדרך כלל 5%-15% מהשונות בתוצא בנתונים בלתי-תלויים), אך המחברים טוענים כי גם העשרה צנועה יכולה להיות משמעותית קלינית נוכח גדלי האפקט הקטנים ($Cohen's\ d < 0.3$) האופייניים לפסיכיאטריה.

זורנולון (neurosteroid analog) הדגים יעילות עקבית בדיכאון פוסט-פרטום (מצב עם ירידה ברמות אלופרגנולון הקשורה ללידה), מה שהוביל לאישור FDA לאינדיקציה זו — לעומת מספר ניסויי פאזה III גדולים ודומים במבנה שנכשלו להראות יעילות מתמשכת ב-MDD הכללי וההטרונגי יותר. פולימורפיזם יחיד (SNP) בגן ANK3 נמצא מנבא תגובה לליאפנסין (מעכב ספיגה חוזרת משולש) בדיכאון עמיד לטיפול, עם יעילות מבוקרת-פלצבו שהודגמה בהמשך בנשאי הפולימורפיזם — אך יש לפרש בזהירות, שכן וריאציות גנטיות שכיחות בדרך כלל מסבירות פחות שונות (בסדר גודל של 1-2 דרגות) ממה שנרמז ממחקר יחיד זה. אנטגוניסט אורקסין-2 סלטרקסנט יעיל יותר בדיכאון עם רמות נדודי שינה גבוהות יותר, מה שהוביל לשימוש בנוכחות נדודי שינה כאסטרטגיית העשרה בתוכנית פאזה III שלו. נמצאו גם מנבאים קליניים משוכפלים לתגובה לליתיום, אם כי מנבאים ביולוגיים אמינים עדיין נדרשים מחקר נוסף.

ארבע תת-מחקרי מקרה מאורגנים לפי מעגלי מוח

- 1) איזון עוררות-עיכוב (E/I), עיבוד חושי מוקדם וקוגניציה:** האיזון בין נירונים גלומטרניים ל-GABAergic בקורטקס נחקר בסכיזופרניה, אוטיזם ומחלות ניווניות. תאי ביניים חיוביים ל-parvalbumin ול-somatostatin קובעים בקרה זמנית-מרחבית של אנסמבלי קורטיקליים. ב-EEG, איזון E/I נמדד באמצעות עוצמת תנודות בתדרי בטא/גמא גבוהים, ותגובות מעוררות שמיעתיות כגון mismatch negativity (MMN) — לרוב פגומות בסכיזופרניה. שילוב "Kar-XT" (קסנומלין+טרסופיום, אגוניסט מוסקריני M1/M4) אושר ב-FDA ב-2024 לפסיכזה, כאשר יתרון קוגניטיבי נצפה רק בחולים עם קוגניציה בסיסית ירודה — דוגמה לגישת דיוק שהצליחה בהמשך (שוכפל פרספקטיבית). לעומת זאת, ארבע תרופות (אנציקלין, פומגלומטד, לובאדקסיסטט, איקלפרטין) הראו סמן PD ב-EEG בשלבים מוקדמים אך נכשלו בניסויי פאזה III/IIb ללא-נבחרים, כשהסמן לא שימש לבחירת מטופלים.
- 2) אנהדוניה ומעגלי תגמול/סלידה:** אנהדוניה קשורה לפעילות דופמינרגית וגלומטרית לא-תקינה באזור הטגמנטלי הוונטרלי (VTA) ובנוקלאוס אקומבנס, וכן לתפקוד לקוי במעגלי סלידה (habenula לטרלית). אנטידאנוניים נפוצים (SSRI) עשויים אף להחמיר אנהדוניה. תרופות עם פעילות דופמינרגית רבה יותר (אגומלטין, בופרופיון) עשויות להועיל יותר. שני "false positives" בולטים: אנטגוניסטים לקולטן קאפא-אופיואדי (אטיקפרנט, נבקפרנט) הראו יעילות מבטיחה בנייתוחי משנה/פאזה II אך נכשלו בפאזה III באוכלוסיות לא-נבחרות — מעלה ספק האם מדדי fMRI ותסמיני אנהדוניה הם אכן סמנים תקפים. לעומת זאת, פרמיפקסול (אגוניסט D2/D3) הראה אפקט גדול ועקבי הן על תסמיני דיכאון והן על אנהדוניה במספר ניסויים מבוקרים, כולל בדיכאון עמיד לטיפול. אוזובין (פותח תעלות KCNQ2/3) הראה השפעה אנטידאנונית משמעותית בחולי MDD עם אנהדוניה בולטת אך הוסר מהשוק בשל חששות רשתיים; תרופות חדשות יותר מאותה מחלקה (אזטוקלנר, אופקלים) נמצאות בפיתוח אך בגישת "all-comer" ללא סטרטיפיקציה — החמצה פוטנציאלית.
- 3) נירופלסטיות, קוגניציה ומצב רוח:** ליקויים בנירופלסטיות היפוקמפלית ופרה-פרונטלית מקושרים לדיכאון ולהפרעה ביפולרית; מחקרי פוסט-מורטם מראים ירידה במספר/גודל תאים היפוקמפליים-פרה-פרונטליים וירידה בביטוי גנים הקשורים ל-BDNF וגלומט. 25%-50% מחולי MDD/BPD סובלים מליקויי קוגניציה/זיכרון בעצמה דומה לזו שבסכיזופרניה. ALTO-100 (חברת Alto Neuroscience, בפיתוח לדיכאון ביפולרי) הוא דוגמה לגישת דיוק: תגובה קלינית ב-MDD נמצאה גדולה יותר בחולים עם זיכרון מילולי לקוי — ממצא ששוכפל פרספקטיבית במחקר פאזה 2a; מחקר פאזה IIb הראה תוצאות מעורבות (מוסברות בעיקר בהיענות תרופתית נמוכה בתת-קבוצות), עם עדות להעשרת אפקט התרופה מול פלצבו בחולים עם היענות גבוהה יותר.
- 4) עיבוד פנים ואוטיזם:** נמצאת עדות לאיזון E/I משתנה במרכזי עיבוד חושי. תגובות ERP ספציפיות לזיהוי פנים (P100, N170) מהוות ביומרקר מבטיח לסטרטיפיקציה; חלק מחולי אוטיזם מציגים תגובת N170 איטית יותר. ה-FDA בוחן כעת את N170 כסמן סטרטיפיקציה לאוטיזם דרך תוכנית ה-Drug Development Tools Qualification, אך תוצאות ה-Autism Biomarkers Consortium for Clinical Trials היו מעורבות, מושפעות מגיל ו-IQ. ה-PDE4 inhibitor זטולמילסט נמצא בפאזה III לתסמונת ה-X-השביר.

שיקולים רגולטוריים, מסחריים וקליניים רחבים יותר

הנחיית ה-FDA משנת 2019 לאסטרטגיות העשרה (enrichment) מתווה מסגרת לשימוש בסמנים פנוטיפיים לבחירת אוכלוסיית מטופלים, כולל דרישות עוצמה סטטיסטית (power) המחייבות הכללת מספיק מטופלים שליליים לסמן על מנת להוכיח שההעשרה אכן הושגה (בשונה מתחומים כמו אלצהיימר, בהם הקשר המכניסטי בין הסמן לתרופה חזק יותר). ברמה המסחרית, אונקולוגיה עברה ממיעוט (4% מאישורי התרופות בשנות ה-80) לרוב משמעותי (מעל 25% בשנות ה-2010) בזכות מודל פיתוח ממוקד-ביומרקר, עם עלייה של 70% בהכנסות בין 2010-2019. בפסיכיאטריה, אין נתיבי החזר (reimbursement) מבוססים לביומרקרים; המחברים מציעים לשקול מודלים המשלבים אבחון וטיפול תחת עסק אחד, ופטנטים מבוססי-שיטת-טיפול (method-of-treatment) לתת-אוכלוסיות מוגדרות ביומרקר, כפי שכבר נעשה עם אסקטמין וקסנומלין-טרסופיום. מבחינה טכנית — כלים

המועדפים לסקאלביליות הם EEG (בייחוד EEG "יבש" נייד), מבחנים התנהגותיים ובדיקות דם, בניגוד ל-fMRI/PET היקרים והמצריכים מרכזים מיוחדים.

מגבלות

המחברים עצמם מציינים מספר מגבלות: (1) רוב הביומרקרים הוגדרו ממחקרים פתוחים חד-זרועיים (open-label single-arm) ולא נבדקו מול נתוני התערבות מבוקרות-פלצבו, כך שרמת הספציפיות שלהם אינה ידועה; (2) שימוש בלמידת מכונה (במיוחד ב-fMRI ו-EEG) מעלה סיכון גבוה לתוצאות שגויות-חיוביות (false positives) ולהתאמת-יתר (overfitting), ולכן שכפול פרוספקטיבי הוא תנאי הכרחי לכל ממצא; (3) גדלי האפקט הניבויים צנועים (5%-15% מהשונות המוסברת), נמוכים משמעותית מאלה הנדרשים בבדיקות אבחון/סקר בתחומים אחרים ברפואה; (4) שני מקרי "false positive" (אטיקפרנט, נבקפרנט) מדגימים שגם ביומרקרים מבטיחים בשלבים מוקדמים יכולים להיכשל בשכפול בקנה מידה גדול; (5) ניגוד עניינים מהותי — שני מחברים מקבלים שכר ומחזיקים הון ב-Alto Neuroscience, שתרופותיה (ALTO-100, ALTO-101, ALTO-300) מוזכרות כדוגמאות חוזרות לגישת הדיוק לאורך המאמר.

שורה תחתונה ומשמעויות עתידיות

המסר המרכזי הוא שפסיכיאטריה מדויקת מייצגת אסטרטגיה חדשה לשכלול עיצוב ניסויים קליניים ופיתוח טיפולים מוגדרים-ביולוגית, אשר עשויה לסייע להתגבר על אתגרים ותיקים בגילוי תרופות פסיכיאטריות. המחברים מדגישים כי אין צורך ב"מדע מלמטה למעלה" חדש לחלוטין — ניתן להשיג התקדמות משמעותית כבר כעת על ידי עיגון ביומרקרים למנגנוני תרופה ידועים וקיימים (כולל ניסויים שכשלו בעבר), ואיסוף שיטתי יותר של נתוני ביומרקר לאורך כל שלבי הפיתוח (כולל פאזה I/II, שכיום סובלות מדגימת ביומרקר לא-מספקת).

משמעויות קליניות / למוחקר המשך: ברמת המחקר — נדרש שכפול פרוספקטיבי שיטתי של כל ביומרקר מועמד לפני שיישום קליני נחשב מבוסס; יש להבחין באופן מפורש בין כישלון ניסוי עקב "כשל מעורבות מטרה" (בעיה פרמקולוגית) לבין "כשל בחירת מטופלים" (בעיית העשרה). ברמת התעשייה/רגולציה — יש לבנות מאגרי נתוני ביומרקר אורכיים (longitudinal), לתקן פרוטוקולים חוצי-אתרים, ולשלב מדדים דיגיטליים/לביש (wearable). ברמה הקלינית — עדיין אין כלים אלה מוכנים ליישום שגרתי; מדובר בכיוון פיתוח תרופות, לא בהמלצות טיפול נוכחיות.

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור היקפו הרחב של המאמר (עשרות דוגמאות תרופתיות ומעל 230 מקורות) — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא. שימו לב לניגוד העניינים המוצהר של שניים מהמחברים (Etkin, O'Donnell) בחברת Alto Neuroscience, המוזכרת כדוגמה מרכזית במספר סעיפים במאמר. נתון ה-Impact Factor אותר באמצעות חיפוש רשת חיצוני ולא מתוך המאמר עצמו; מקורות שונים ברשת הציגו ערכים שונים במקצת (בטווח כ-101-122) — מומלץ לאמת נתון זה בעצמכם טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.