

סימן לב

- קביעת אבהות באמצעות מערכת תיאום הרקמות המרכזית (MHC)*

ראשי פרקים:

פרק א – נקודות עקרוניות לדיון הלכתי

1. התוקף ההלכתי של הערכה מדעית
2. התוקף ההלכתי של מסקנות הנובעות מניסוי מדעי מבוקר
3. התוקף ההלכתי של חוק טבע הנקבע על ידי מדגם סטטיסטי
4. חשש למיעוט חריג - אימתי?
5. הוכחה נסיבתית בדיני ממזרות
6. סתירה בין מסקנה מדעית לדברי חז"ל בתלמוד

פרק ב – רקע מדעי

1. אנטיגנים ונוגדנים
2. האנטיגנים של מערכת תיאום הרקמות המרכזית
3. עקרונות התורשה של אנטיגנים מטיפוס HLA
4. שיטת פיענוח האבהות בעזרת טכניקת זיהוי האנטיגנים
5. השכיחות של הפלוטיפים (ממערכת MHC) באוכלוסיה
6. דוגמאות לישום מעשי של מבחני קביעת אבהות

פרק ג – מגבלות השיטה

1. מקרים לא ישימים
2. שגיאות מעבדה
3. מוזאיקה אנושית - Mosaic (כימרה - Chimera)
4. רבית בתולים, (parthenogenesis) אנושית
5. מגבלות של ההווה המדעי

סיכום

*. MHC מוגדר להלן בפרק ב פסקה 2.

מבוא

בכל דור ודור בהתאם להתפתחויות הטכניות של התקופה, צצות ועולות שאלות הלכתיות חדשות הנובעות מההתפתחות הטכנולוגית והמדעית. לרקע המדעי של התופעות יש לעיתים קרובות השלכה מעשית על הפסיקה ההלכתית¹. לפיכך ננסה לשלב במסגרת זו הן דיון הלכתי עקרוני בנושא הנדון, והן רקע מדעי מדויק, החשוב להבנת העקרונות שמאחורי השיטות הטכנולוגיות החדשות. השיטה המעשית של קביעת אבהות באמצעות HMC מבוססת על לקיחת דגימת דם מזוג הורים ומהצאצא, הפרדה של כדוריות הדם הלבנות (Leukocytes) משאר חלקי הדם, וזהו סמנים גנטיים המצויים על כדוריות אלו. לאחר זיהוי זה, ניתן ב-91% מהמקרים להכיר "ממזר" סמוי בעזרת ההבדלה בין אותם סמנים שמקורם באב הביולוגי, ובכך לשלול (כמעט³ באופן מוחלט) אבהות של האב החוקי על ממזר נסתר במשפחתו. בחלק מן המקרים ניתן אף להצביע ולזהות את האב הביולוגי בהסתברות גבוהה המתקרבת להסתברות של זיהוי חיובי באמצעות טביעת אצבעות⁴.

ברור שיש להתיחס במסגרת הדיון ההלכתי הן לתוצאה של בדיקה מעבדתית השוללת אבהות והן לתוצאה הקובעת באופן חיובי את אבהותו של הנבדק לצאצא. יש לזכור שאימוץ תוצאות הבדיקה יש לו משמעות הן בדיני ממונות כגון ירושה ומזונות והן בדיני ממזרות הקרובים מאד לקטגוריה של דיני נפשות.

במדינת ישראל קיימות לפחות שתי מעבדות המבצעות בדיקות מסוג זה: היחידה לסיווג ותיאום רקמות, בית החולים האוניברסיטאי "הדסה" בירושלים, והמעבדה לסיווג רקמות במרכז הרפואי ע"ש שיבא בתל-השומר. בהדסה-ירושלים, בנוסף לבדיקת תיאום וסיווג הרקמות, מבצעים בכל בירור אבהות גם בדיקה של שתי מערכות גנטיות נוספות⁵: האחת – איזו-אנזימים, והשנייה – סוגי דם מפורטים. לאותם מעבדות פונים גם זוגות נשואים, ויש מקרים שהוכח

1. הגרש"ז אויערבאך, מאורי אש, הוצאת בית מדרש הלכה מוריה, ירושלים תש"מ: "דברים אחדים למהדורה זו מאת המחבר שליט"א" בראש הספר. וראה עוד ב"אסיא", ל"ג (תמוז תשמ"ב) עמ' 28-26, 60-61, הובא ב"ספר אסיא" ד', עמ' 105-108.

2. Neville J. Bryant, Disputed Paternity. Thieme-Stratton Inc. (1980) P.115

3. ראה פרק ג' להלן.

4. H. Krause. Scientific Evidence and the Ascertainment of Paternity. Fam.L.Q. (1971) 8,256.

וראה Neville J. Bryant שם (הערה 2) עמ' 156-158. על ההכרה ההלכתית בטביעת אצבעות ראה ביבליוגרפיה באוצר המשפט מאת נחום רקובר, ירושלים, תשל"ה: עמ' 252, ערכים 6273-6276. ויש להוסיף: שר"ת דבר יהושע חלק ג' (תשל"ו) אבהע"ז ס' ד' וכן, (דיני ישראל כרך ז', תשל"ו) מאמרו של הרב גד נבון עמ' קכ"ט-קמ"א. וראה עוד בסיומן לג, הערה 4, להלן.

5. על החשיבות של בדיקת מערכות נוספות בבירור אבהות ראה להלן פרק ג' פסקה 1 ובהערה 57 שם וכן בסוף פסקה 4 והערה 75 שם.

שהילד הנבדק אינו צאצא ביולוגי של האב החוקי⁶: מצב זה הופך לדחופה הן את שאלת הקבילות ההלכתית של התוצאות, והן את עקרונות האתיקה וההתנהגות של עובדי המעבדות הללו, לאור ההלכה.

פרק א. נקודות עקרוניות לדיון הלכתי

מספר שאלות ראשוניות טעונות הכרעה כבסיס למסקנה ההלכתית. בשורות הבאות נדון בהם בקצרה.

1. התוקף ההלכתי של הערכה מדעית

במקרים רבים, בעיקר בתחומי מדעי החיים, נשמעות לפעמים תיאוריות והערכות מדעיות שאינן מבוססות על נסיונות מבוקרים. שאלת האמינות ההלכתית של הערכות אישיות מסוג זה טעונה בירור, גם כאשר בעל התיאוריה הינו מגדולי המומחים בתחומו וגם כאשר תאוריה זו החקבלה כקונספציה מקצועית בעולם, בתלמוד ובפוסקים אנו מוצאים התייחסות לשאלה זו. לצורך הדיון נזכיר כאן שני מקורות.

א. הריב"ש⁷ בתשובה⁸ דן בחילוקי דעות בין רופאי דורו (שהסתמכו בדרך כלל על חכמי יון) לבין הבסיס המדעי הניצב מאחורי הלכות מסוימות. וכך כותב הריב"ש:

"... ואנחנו על חכמינו ז"ל נסמוך... לא נאמין אל חכמי היונים והישמעאלים שלא דברו רק מסברתם ועל פי איזה נסיון, מבלי שישגיחו על כמה ספקות יפלו בנסיון ההוא כמו שהיו עושים חכמינו ז"ל כמוזכר בפרק המפלת"⁹.

דעתו של הריב"ש בנדון היא ברורה כשהערכה מדעית סותרת דברי חז"ל, אך אין עדיין ראייה מדברי הריב"ש למשמעות ההלכתית של חוות דעת כזו במקום שאינה סותרת דברי חז"ל¹⁰.

6. ראה פסק דין של ביה"ד הרבני באשדוד, מט"ו סיון תשמ"ב, פורסם באסיא ל"ה (ט'), ג'), עמ' 31-16, ספר אסיא ה', עמ' 163-178 (1986).

7. ר' יצחק בר ששת, נולד ה' פ"ו ברצלונה, נפטר ה' קס"ח באלג'יר.

8. שו"ת הריב"ש סי' תמ"ז.

9. בהמשך דבריו מביא הריב"ש מספר דוגמאות לויכוח מדעי בין חז"ל לחכמי יון, ובין השאר הוא מזכיר את דעת היונים שהתכונות התורשתיות מקורן באם בלבד "שהכל מן האם וזרע האב פעולתו להקפיא ולהעמיד זרע האשה, כפועל הקיבה להעמיד החלב" לעומת דעת חז"ל שגם האב תורם ומוריש חלק מתכונותיו לבנו.

10. וראה עוד במנחת יצחק לגר"י וייס שליט"א חלק א' סימן קכ"ה אות ר' וסימן קכ"ז אות ב', ובספרי הפוסקים המובאים שם, וראה פתחי תשובה יו"ד סי' קפ"ז סק"ל; שדה חמד מערכת ט' כלל ה': חת"ס יו"ד סי' קנ"ח וסי' קע"ה, וע"פ מה שכתב שם בסימן קנ"ח: "דאין לסמוך על הרופאים על גוף פרטי מה שהם שפטו בשכלם על גוף זה, אבל המה נאמנים בדברים כלליים שהמה מקובלים שיש קך וכך בעולם", לכאורה יש נאמנות על קבלתם בדברים כלליים גם ללא הוכחה נסיונית מבוקרת.

ב. מצד שני אנו מוצאים בתלמוד דיון עקרוני בשאלה עד כמה מתירה התורה להסתמך על הערכתם של מומחים קדמונים במדעי הטבע, וכאן התשובה היא חיובית. הגמרא במסכת שבת¹¹ דנה בשאלה: מנין שניתן לקבוע הלכות על סמך הערכות מדעיות. (ובלשון התלמוד: "מנלן דהא דקים להו לרבנן מלתא היא?¹² ומסקנת הסוגיא שם שיש מקור בתורה לרשות (אולי אף לחובה!) להסתמך על "בעלי טבעים הראשונים... ועליהם סמכו חז"ל בהרבה ענינים מעניני התורה"¹³ ונדגיש שבסוגית הגמרא הזו מדובר גם על הערכות מדעיות שמקורן בהרחה או טעימה סוביקטיבית של חכמים קדמונים. אולם מובן שיש הבדל בין סמכות חז"ל להסתמך על הערכות מדעיות לצורך קביעה הלכתית לבין סמכות חכמים מאוחרים יותר¹⁴. וכמובן נשארה פתוחה השאלה המעשית: מיהו מומחה, ומהם הקריטריונים ההלכתיים להכרה במומחיות.

2. התוקף ההלכתי של מסקנות הנובעות מניסוי מדעי מבוקר

כאשר התיאוריה המדעית מבוססת על מערכת נסיונית מבוקרת וגלויה אשר ניתנת לחזרה על ידי כל חוקר, אין ספק שיש לתיאוריה כזו עדיפות על פני הערכה אישית של החוקר. למרות זאת לא תמיד תשפיע המסקנה המדעית על פסק ההלכה¹⁴ אמנם מדברי הרמב"ן בפירושו לתורה¹⁵ משמע שעלינו לקבל כאמת את התיאוריות הניתנות להוכחה מדעית. ובניגוד לדעתו של ר' אברהם אבן עזרא¹⁶ המטיל ספק בנכונות ההסבר המדעי של תופעת הקשת בענן, כותב שם הרמב"ן חד משמעית: אנחנו **בעל כורחנו** נאמין לדברי היונים שמלהט השמש באויר הלח יהיה הקשת בתולדה, כי בכלי מים לפני השמש נראה כמראה הקשת"¹⁷.

כדאי להוסיף כמראה מקום את הויכוח בתלמוד הירושלמי בתחילת מסכת חלה על בעיית החימוץ של **קרמית** בפסח, כשהירושלמי הציג בדיקה (מדעית) כדרך להכרעת הויכוח, עד שהוברר שתוצאות הבדיקה אינן חד משמעיות.

3. התוקף ההלכתי של חוק טבע הנקבע על ידי מדגם סטטיסטי

חוקי טבע רבים (במיוחד בתחום מדעי החיים) נקבעים על סמך המדגם של הנתונים הנסיוניים, נשאלת השאלה מתי ניתן מבחינה הלכתית לקבוע בודאות את קיומו של חוק טבע, על סמך מדגם סטטיסטי גדול ככל שיהיה? האם הדבר

11. שבת פה, א.

12. ראה רש"י שם ד"ה ומנא לן.

13. לשון החת"ס בתשובה חלק יר"ד סי' של"ח על פי הגמרא בשבת שם (הערה 11).

14. ראה חזון איש, נשים, סימן כ"ז ס"ק ג'.

15. בראשית ט, י"ב.

16. בפירושו לתורה שם (הערה 15).

17. וראה עוד במנחת יצחק שם (הערה 10).

נכון תמיד, כמו שמצינו לגבי רובא דליתא קמן¹⁸ כאשר על סמך מדגם של דורות נקבעה העובדה הביולוגית שרוב בהמות אינן טרפות¹⁹, או שמא אין קביעה כזו מסורה לכל? יש לדון גם בעצם יסוד הדין של רובא דליתא קמן, אם באמת מקורו במדגם נסיוני של דורות, או שמא מקורו בהלל"מ ולא בתוצאות הסטטיסטיות!

ואכן הגר"נ גולדנברג למד מדין רובא דליתא קמן, כי ניתן להסתמך על מדגם סטטיסטי משמעותי. הדברים נכתבו בתשובתו ההלכתית להתרת עגונות הרוגי הפיגוע בבניי התאומים בניו-יורק, קובץ קול צבי חוברת ד, תשס"ב, צויינה להלן סימן לג, בהערה 9.

4. חשש למיעוט חריג – אימתי?

גם אם נקבל תוצאה של מדגם מיצג כחוק טבע, נשאלת השאלה עד כמה עלינו לחשוש למיעוט החריג. שאלה זו נוגעת לאותם שטחי הלכה בהם אין הולכין אחר הרוב כדוגמת פיקוח נפשות²⁰ ואולי גם דיני ממונות²¹. נציין שהחיוב לחשוש למיעוט בפיקוח נפש עוסק במיעוט מצוי. אך אם המיעוט נדיר ביותר מופיע בתדירות הפחותה מ²² 10^{-8} אין חוששין למיעוט החריג. דוגמא לחריג נדיר מסוג זה מובאת בשו"ת החת"ס, בקשר לאותם מקרים נדירים שנקבע מוות באופן ברור; ולאחר זמן "קמו לתחיה". וכך כותב החת"ס סופר²³: "אבל האמת יורה דרכו כי זהו מקרה בעלמא מהמקרים הרחוקים אחד לאלף שנים שיקום אחרי נופלו... ואפילו מיעוטא דמיעוטא לא הוי... ואינו נכנס בגדר חוששין למיעוט בפיקוח נפש".

גם המהר"ץ חיות מביא כלל הלכתי זה וכתב שאם "היוצאים מן הכלל הם רק אחד מריבוא ריבבות בני אדם" (=אחד למליונים) אזי "במיעוטא דמיעוטא כי האי לכולי עלמא אין חוששין"²⁴.

18. חולין יא,א. וראה עוד בבאר יצחק (לג"ר יצחק אלחנן) י"ד סי' טז ענף ד', ובשב שבעתתא, שמעתתא ב' פרק ט"ו ד"ה והא.

19. מסכת חולין שם, ומובאות שם דוגמאות ביולוגיות נוספות כגון: רוב ילדות קטנות אינן נמצאות אילוניות כשיגדלו, או רוב ילדים אינם נמצאים סריסים בגדלותם ועוד. (וראה רש"י שם ד"ה קטן וקטנה). [הערת הגר"א נבנצל (תשע"א): אולי אין אלו על סמך תצפיות, אלא על סמך שהקב"ה ברא את העולם שלם, והחריגים הם מיעוט].

20. דאין הולכין בפיקוח נפש אחר הרוב (יומא פד,ב). וראה בהערה הבאה.

21. לענין דיני נפשות ודיני ממונות ראה סנהדרין ג,ב תוד"ה דיני ממונות, ובבא קמא דף כז,ב תוד"ה קמ"ל, וסנהדרין דף סט,א בגמרא.

22. ראה במהר"ץ חיות להלן: "אחד מריבוא רבבות בני אדם" ולהלן הערה 24. וראה את דברי החיד"א שהובא בסוף ההערה שם.

23. שו"ת חת"ס סופר, י"ד סי' של"ח ד"ה "וע"ד הברייתא".

24. שו"ת מהר"ץ חיות סי' נ"ב. וראה עוד במכתבו של ר' יעקב עמדין. הודפס בביכורי העיתים תקפ"ד עמ' 229-232, והובא במאמרו של ד"ר א. שטינברג נועם י"ט, כ"ט לפני הערה 78 שם, וראה עוד בספר אסיא ג', עמ' 413 בהערה 43 מה שהביא בשם החיד"א בשו"ת חיים שאל, חלק ב, סימן כ"ה, שצ"יין "אחד לכמה רבבות" כדוגמא לאפשרות נדירה שאין חוששין לה

לכאורה נובע מכלל יסודי זה, שכאשר חוק טבע ביולוגי תקף פרט לחריגים נדירים בהסתברות של פחות מ- 10^{-8} ואולי אפילו פחות מ- 10^{-5} , אזי ניתן להסתמך עליו כעל חוק טבע מוחלט ואין צורך להתחשב במיעוט. למרות זאת עדין צריך בירור למעשה, איזו נדירות תחשב כחריג מסוג זה, ואיזה תחשב למיעוטא דמיעוטא שחוששין לה בעניני פיקוח נפש.

5. הוכחה נסיבתית בדיני ממזרות

יש לברר מה מקומם של הלכות ממזרות מבחינת "דיני הראיות" בהלכה. הכוונה בשאלה זו היא: האם לשם קביעת ממזרות די בהוכחה חד משמעית של תוצאה (הנובעת בהכרח מסיבת הממזרות) כשם שהדבר נכון בדיני ממונות, או שמא לגבי קביעת הממזרות דורשת ההלכה עדות על עצם המאורע הקובע המהווה את הסיבה לממזרות²⁵ ואין די בהוכחה של התוצאה, כשם שהדבר נכון בדיני נפשות²⁶.

6. סתירה בין מסקנה מדעית לדברי חז"ל בתלמוד

יש לבדוק, כמובן אם קיימת סתירה בין המסקנות המדעיות האימונוגנטיות לבין דעת חז"ל בתלמוד. (גם אם קיימת סתירה כזו, יש לברר מהי המשמעות ההלכתית של מחלוקת מעין זו).²⁷

במקום פיקוח נפש, כלומר: אפילו תדירות של כ- 10^5 (אחד ל 100,000) נכללת בגדר של אין חוששין למיעוט.

25. הגדרת המאורע הקובע בממזרות אותו יש להוכיח, תלויה במחלוקת האחרונים - מהו הגורם לחלות הממזרות. לדעת הסוברים שממזרות היא תוצאה של ביאת האיסור, אז כמעט תמיד כשנולד בן לאשה מביאה אסורה. הידיעה הודאית על היות הולד תולדת איסור קיימת רק מזמן הלידה, כלומר, כמעט תמיד הראיה היא תוצאה (לידה) של המאורע הקובע (ביאת איסור), לעומת זאת הסוברים שממזרות היא תוצאה של "היות הולד מורכב ונוצר משני גופים מחולקים [דלא תפסי בהו קידושין ואסורה עליו משום ערוה] "אזי יש מקום לומר שהמאורע הקובע הוא לידתו של ילד כזה. וראה מאמרו של הגרש"ז אויערבך שליט"א, נועם כרך א' עמ' קמ"ה-קס"ו לענין הזרעה מלאכותית. (הציטוט שבמרכאות הינו מסוף עמ' קנ"ג שם. וראה ספר "אסיא" א' עמ' 135/6, והערות 69-72 אשר מודפסות בעמודים 140/1 שם).

26. בדיני נפשות אפילו עדות מיוחדת פסולה - מכות ו,ב ואכמ"ל. אמנם מצינו סוגיא מפורשת שקביעת אבהות חיובית מוכרת גם כאשר ההוכחה היא על תוצאה, ראה יומא עה,א בגמרא וברש"י ד"ה "אם בן תשעה לראשון". אף שאין הדיון שם לענין ממזרות. וראה עוד ברש"י ב"ב דף נח,א על רש"י שם ד"ה "א"ל כולה נכסי דהא". וראה גם במאמרו של הרב דב פרימר, קביעת אבהות על ידי בדיקת סוגי דם [במערכת A,B,O] במשפט הישראלי ובמשפט העברי, אסיא ל"ה (שבט תשמ"ג), עמ' 54-55, ובהערות 95-98 שם; ספר אסיא ה', עמ' 185-209 (1986).

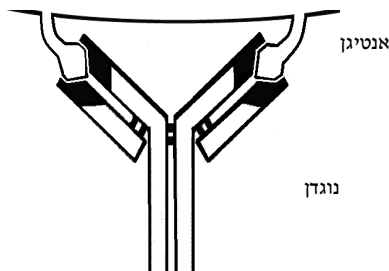
27. ראה מה שכתב הרב פרוי' א.ס. אברהם בספרו לב אברהם חלק ב' פרק ב' ובהערות שם, וכן בספרו נשמת אברהם על שו"ע א"ח סימן ר' ס"ק ה', ובמאמרו של הרב דב פרימר בחוברת אסיא ל"ה, קביעת אבהות על ידי בדיקת דם (A,B,O) במשפט הישראלי ובמשפט העברי, פרק ג' סעיף 2 עמ' 44-51, ספר אסיא ה', עמ' 185-209 (1986), בו מופיע בין השאר מכתב חריף של הגרי"א הרצוג זצ"ל בנדון, ראה שם הערות 64-67 ובמה שהובא לפנייהם בגוף המאמר. לגבי שיטת הרמב"ם וסיעתו ראה גם שלמה אומן ה"ד, המעיין כ"ג, ג', (ניסן תשמ"ג) עמ' 7-1, וסימן לח להלן.

כאן המקום להבהיר את הרקע המדעי מאחורי טכניקת השלילה (והקביעה החיובית) של אבהות באמצעות מערכת תיאום הרקמות. כאמור, מידע זה הינו בעל השלכות הלכתיות רבות ונדון בו בפירוט.

פרק ב. רקע מדעי²⁸

1. אנטיגנים ונוגדנים

מזה אלפי שנים ידוע שאצל אדם החולה במחלות מסוימות מתפתח חיסון כנגדם והמחלה איננה חוזרת.²⁹ או שחוזרת בצורה קלה בלבד.³⁰ חיסון זה נובע מיכולת הפרט "להכיר" חומרים זרים כגון חיידקים וגורמי מחלות אחרים, ועם "ההיכרות" מתעורר מנגנון ההגנה החיסוני כנגד החומרים הזרים, כדי לבטל את פעילותם המזיקה. בשפה המקצועית³¹ קרוי הגוף הזר (המעורר את מערכת החיסון) בשם אנטיגן. אנטיגנים זרים אינם חייבים להיות דוקא חיידקים. גם וירוסים, פטריות פרודות חלבוניות ותאים שמקורם ברקמה של אדם זר או כדוריות דם זרות מהווים אנטיגנים הגורמים ליצירת נוגדנים ספציפיים כנגדם. חלבוני הפלסמה המתהווים בגוף כתגובה לגירוי האנטיגן קרויים נוגדנים. נוגדנים אלו הינם בעלי כושר היצמדות לאנטיגן הפולש, והם בעלי התכונה המופלאה של היכולת להצמד לאנטיגן מסוים בלבד.³² במילים אחרות: כל נוגדן "מכיר" אנטיגנים ספציפיים אליהם הוא מסוגל להקשר, בעוד שאינו מגיב כלל עם אנטיגנים אחרים, כדוגמת ההתאמה הספציפית בין מפתח למנעול. הקישור-ההצמדה לאנטיגן הפולש הינה שלב ראשוני בתהליך המביא בסופו של דבר לפגיעה באנטיגן הפולש וביטול פעולתו המזיקה.



איור 1: קישור (סכמתי) של נוגדן לאנטיגן

28. פרק זה מבוסס (עם הוספות ושינויים) על מאמרנו באסיא ל"ד (תשרי תשמ"ב) עמ' 6-19.

29. הדים לתופעה זו ניתן כנראה לראות גם בזוהר חדש פרשת בלק, שהובא ב"אסיא", חוברת ל"ג עמ' 13 (במסגרת).

30. פרקי משה לרמב"ם (ירושלים תשי"ט) מאמר שלישי סוף קטע מס' [70]

31. דוד גבעול, נוגדנים גנים ואנטיגנים, מדע, יח' 4, 214.

32. Hood, Weissman, Wood Immunology (Mento Park, 1st ed, 1978), 199-296.

תהליך החיסון כולל אם כן:

1. הכרות ראשונית עם האנטיגן.
2. הפעלת מערכת יצור נוגדנים המתאימה לאנטיגן מסוים זה.
3. מערכת זו יכולה מכאן ולהבא להגיב במהירות וליצור נוגדנים עם חדירה מחודשת של האנטיגן המוכר.

מן הראוי לציין שיצירת נוגדנים היא רק אחת מצורות ההתגוננות של הגוף כנגד חדירה זרה לתוכו, וקיימות צורות התגוננות נוספות³³ שלא נדון בהם במסגרת זו. כיום בעזרת טכניקות חדישות, ניתן לסמן נוגדנים על ידי הצמדת חומר פלורוסנטי אליהם ולצלם בהגדלה גבוהה את קבוצות הנוגדנים הצמודים לאנטיגן המתאים³⁴.

2. האנטיגנים של מערכת תיאום הרקמות המרכזית

בדור האחרון התברר שלמעשה כל תאי הגוף המכילים גרעין תוך-תאי, כולל כדוריות הדם הלבנות, הינם בעלי מערכת אנטיגנים מיוחדת³⁵ מטיפוס HLA הקובעת למעשה את אפשרות ההשתלה של אברים ורקמות מאדם לאדם³⁶ לדוגמא: אם נשתיל כליה מאדם אחד לשני, אזי אם תהיה זהות בין האנטיגנים מטיפוס HLA של התורם לאלו של הנתרם (מצב נדיר ביותר פרט למקרים של תאומים זהים) – השתל ייקלט בדרך-כלל ללא קשיים, שכן האנטיגנים מטיפוס HLA שעל פני תאי השתל לא יוכרו על ידי מערכת החיסון כאנטיגנים זרים. לעומת זאת אם האנטיגנים מטיפוס HLA של התורם יהיו שונים מאלו של הנתרם, אזי תוך מספר ימים יתחיל מקבל השתל ליצור נוגדנים ספציפיים נגד האנטיגנים מטיפוס HLA של רקמת התורם, ובסיוע של מנגנוני הגנה נוספים של מערכת החיסון יידחה השתל ויהרס.

עובדה חשובה נוספת התבררה במהלך השנים³⁷: מערכת אנטיגנים מסוג HLA היא מערכת תורשתית³⁸ או במילים אחרות חלק מהאנטיגנים מסוג HLA מקורם באב והחלק השני מקורם באם. במליוני הבדיקות שנערכו לקביעת האנטיגנים מסוג HLA במשפחה נמצא הקשר התורשתי הברור בין הצאצאים

33. H.F. Fudenberg et al. Basic&Clinical Immunology (3rd ed.) Lang Med.Pub. פרקים 1, 9 - 12

34. שם עמ' 367

35. שם עמ' 181. אמנם אנטיגנים HLA A, B, ו- C נמצאים על פני תאי הדם ועל פני כן התאים המגורענים בגוף, ולעומת זאת אנטיגנים HLA - D, DR ו- SB – נמצאים בעיקר על פני לימפוצטים מטיפוס B. ומקרופגים.

36. שם עמ' 237.

37. שם עמ' 187.

38. גם מערכת סוגי הדם A,B,O כפופה לחוקי התורשה ראה שם עמ' 398-400, ובתמונה 28-2 שם.

להוריהם³⁹ יתר על כן, במחקרים שנערכו התברר שבכל סוגי היונקים אשר נחקרו עד עתה נמצאה מערכת גנטית כדוגמת ה-HLA אשר לה השפעה מירבית על גורלו של השתל. מערכת גנטית זו אחראית להימצאותם של אנטיגנים ספציפיים של תיאום רקמות על פני מעטפת התא בכל רקמות הגוף.

באדם, הכדורית האדומה הבשלה איננה מכילה גרעין ואין היא נושאת על פניה אנטיגנים HLA. לכן ניתן לבצע עירוי של כדוריות דם בהתאמת סוג הדם A,B,O, ללא צורך בהתאמה הנדירה של אנטיגנים מטיפוס HLA. אנטיגנים אלה, האחראים, כאמור לעירור מנגנון התגובה החיסונית אשר בעטיו נדחה בסופו של דבר השתל, נקראים אנטיגנים של תאום רקמות - האנטיגנים האחראים לעירור תגובה חיסונית חזקה ועקב כך דחיה מהירה של השתל נקראים Major Histocompatibility Antigens ובהתאם, נקראת המערכת הגנטית האחראית לאנטיגנים אלה – מערכת תאום הרקמות המרכזית MHC – Major Histocompatibility Complex. האנטיגנים של מערכת תאום הרקמות המרכזית של האדם נתגלו לראשונה על פני הכדוריות הלבנות של הדם, ומכאן נגזר שמה של מערכת זו Human Leukocyte Antigens או בקצרה: מערכת ה-HLA⁴⁰.

על ידי חיסון מכוון, למשל על ידי הזרקת כדוריות לבנות מבעל-חיים אחד למשנהו הממתיק לאותו מין (species) ניתן לקבל נוגדנים ספציפיים נגד האנטיגנים של תאום רקמות. באמצעות נוגדנים אלה ניתן ללמוד על האנטיגנים של מערכת תאום הרקמות המרכזית של אותו בעל-חיים. (בבן-האדם אין שיטה זו של חיסון מכוון מקובלת, ונמצא פתרון לקבלת נוגדנים ספציפיים באמצעות חיסון טבעי. תהליך זה קורה למשל בנשים המתחסנות בזמן ההריון, כלומר הן מפתחות נוגדנים ספציפיים נגד אותם האנטיגנים של תאום רקמות של העובר אשר מקורם באב). לאחר קבלת נוגדנים ספציפיים המכירים אנטיגנים HLA מסוימים, ניתן לבדוק רקמה או תאי דם לבנים של התורם אם הם מכילים את אותו האנטיגן "המוכר" על ידי הנוגדנים הללו.

הדרך הנסיונית היא די פשוטה מבחינה עקרונית⁴¹, ומתבצעת על ידי בדיקה סרולוגית של תאי דם לבנים (לימפוציטים) בנוכחות הנוגדנים הידועים, כאשר התאמה ("הכרות") בין הנוגדנים לאנטיגן תגרום להצמדה של הנוגדן לאנטיגן ובהמשך לשרשת תגובות הניתנות לתצפית אנושית. כאשר אין האנטיגנים "מוכרים" לנוגדן המסויים - לא תהיה כל תגובה. כאשר מבצעים בדיקה זו עם

39. צריך להדגיש שאף על פי שכל אנטיגן מטיפוס HLA של הצאצא נמצא תמיד אצל אחד מהוריו, ההיפך איננו נכון. שכן קיימים אנטיגנים אצל כל אחד מההורים שלא הועברו בירושה, כך שכל הורה מעביר בירושה חצי מהאנטיגנים שלו והקביעה איזה חצי יועבר בירושה היא אקראית. ראה הסבר מפורט יותר בסעיף 3 להלן.

40. 1-103 "The HLA system" 7 Monographs in Human Somatics (1975) Svejgaard et al. וראה גם ב-Fudenberg וראה שם (הערה 33) עמ' 181.

41. Fundenberg שם עמ' 181-183.

מבחר של נוגדנים מתאימים מטיפוס anti-HLA ניתן לדעת אילו אנטיגנים HLA מצויים על פני התאים הנבדקים של התורם.

3. עקרונות התורשה של אנטיגנים מטיפוס HLA

ניתן לראות כי הנושא של תאום רקמות עניינו בשני תחומים: תורת החיסון (אימונולוגיה) מזה, ותורשה (גנטיקה) מאידך, ובהתאם שייך נושא זה לתחום האימונוגנטיקה.

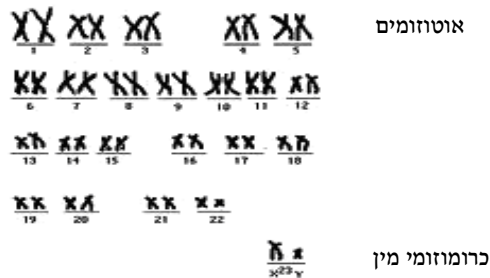
כאמור לעיל, תא מגורען בגופנו נושא על פניו, לפי הידוע היום, פסיפס של תריסר אנטיגנים שונים של HLA. ששה אנטיגנים מורשים מן האם, וששה מן האב. על מנת להבין את התורשה של אנטיגנים HLA נסביר עתה מספר מושגי יסוד⁴².

לאדם 46 כרומוזומים הממוקמים בגרעין התא והמאורגנים ב-22 זוגות של כרומוסומים דומים הנקראים אוטוזומים (autosomes). זוג נוסף, ה-23 במספר הינו כרומוזומי המין, היינו: שני כרומוזומים X בנקבה, או כרומוזום X וכרומוזום Y בזכר. כל זוג כרומוזומים ניתן לזיהוי על פי צורתו, ובהתאם, לכל זוג מספר סידורי מ-1 ועד 22. (ראה איורים מס' 2 ומס' 3).



איור 2: צילום כרומוסומים בזמן חלוקת התא

42. ראה אנצקלופדיה עברית ערך "תורשה", כרך ל"ב, עמ' 691-699, וערך "תא" עמ' 430-432.



איור 3: כרומוסומים ממוינים בזוגות

בכל זוג של אוטוזומים, כרומוזום אחד מקורו מן האב וכרומוזום שני מן האם. הכרומוזומים הם אלה המכילים את החומר התורשתי המצפין בחובו את כל המידע בדבר תכונותיו של בעל החיים. ואכן החומר התורשתי מאורגן לאורך הכרומוזומים ביחידות מידע זעירות הנקראות גנים (genes) כאשר כל גן אחראי להופעתה של תכונה מורשת אחת בלבד. כדוגמא: הופעת אנטיגן HLA על פני מעטפת התא. מיקומו הגיאוגרפי של גן בכרומוזום נקרא אתר locus וברבים loci. היות ובאדם אנו מצפים לזהות תריסר אנטיגנים HLA בכל תא, יהיו בהתאם תריסר גנים האחראים להופעתם של אנטיגנים אלה. גנים אלה ממוקמים ב-12 אתרים; ששה בכרומוזום המורש מן האב, וששה בכרומוזום המורש מן האם. לאתרים - loci אלה ניתן הסימון הבא: ⁴³ A,B,C,D,DR,SB.

עד כתיבת פרק זה בשנת תש"מ זוהו כמאה ועשרים אנטיגנים שונים בכל ששת האתרים במערכת ה-HLA⁴⁴, הרי שזו מערכת המצטיינת ברבגוניות רבה. על מנת לפשט את המינוח נהוג לסמן כל גן HLA (ובהתאם כל אנטיגן HLA) במספר סידורי וכן באות המסמלת את האתר בו הוא ממוקם. לדוגמא: HLA-A1 פרושו אנטיגן מס' 1 אשר הגן האחראי להופעתו ממוקם באתר A. ובדומה לכך HLA-B5 אנטיגן מס' 5, אשר הגן האחראי לו ממוקם באתר B. לעיתים יופיעו מספרים זהים לאנטיגנים HLA אך האתר בו הם ממוקמים שונה. וכדוגמא: HLA-C1, אנטיגן מס' 1 הממוקם באתר C.

43. כדי לדייק, יש לציין שזיהוי אנטיגנים HLA מסדרות A,B,C,DR נעשה בעזרת בדיקה סרולוגית כפי שתוארה בסוף פסקה 2 לעיל. לעומת זאת, זיהוי אנטיגנים HLA מסדרות D, SB - נעשים בדרך שונה המבוססת על מנגנון השייך לזרוע אחרת של המערכת החיסונית. (וראה הערה 33 לעיל). ראה:

S. Shaw et al. Evidence for a new seragant series of B cell antigens that are encoded in the HLA-D region and that stimulate secondary allogeneic proliferative and cytotoxic responses. The Journal of Experimental Medicine, 152:565-579,1980

44. עד תחילת שנת תשע"א, זוהו כבר מעל 5,000 אנטיגנים שונים, ביותר מ-20 אתרים. ראה: IMGT/HLA Database: <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>

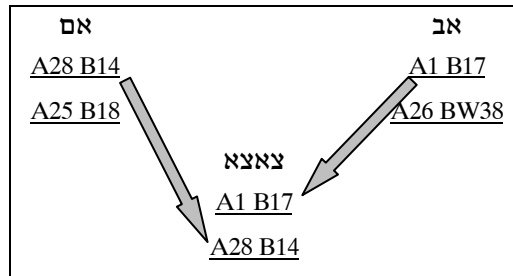
האנטיגנים HLA-A1 ו-HLA-C1 הינם שונים בתכלית זה מזה ומייצגים תכונות שונות על פני מעטפת התא.

קריאת אתרי ה-HLA בכרומוסום באמצעות אותיות מאפשר לקבץ את האנטיגנים HLA לסדרות: אנטיגנים HLA מסדרה B,D,DR,SB, או A. לכל אדם שני אנטיגנים בלבד בכל סדרה: 2 אנטיגנים מסדרה A, 2 אנטיגנים מסדרה B, וכו'.

4. שיטת פיענוח האבהות בעזרת טכניקת זיהוי האנטיגנים

מהי השיטה המעבדתית לזהוי אנטיגנים HLA? כאמור לעיל, אחת הצורות בהן הגוף מתמודד עם חדירת אנטיגנים זרים מן החוץ. הנה יצירתו נוגדים ספציפים המסוגלים להכיר ולהגיב עם אנטיגנים אלה. ואכן זיהוי אנטיגנים HLA מבוסס על תגובתם של נוגדנים ספציפיים עם אנטיגנים אלה. בדיקת HLA מבוצעת בדגימת דם אשר מתוכה מפרידים את התאים הלבנים ובודקים בהם את האנטיגנים באתרים HLA DR,C,B,A באמצעות בדיקה סרולוגית כפי שתואר בסוף פסקה 2 לעיל. באמצעות בדיקת ה-HLA של אדם מסוים מתקבל הפנוטיפ (phenotype) שלו. כלומר, הפנוטיפ מייצג את פסיפס האנטיגנים על פני מעטפת התאים של אדם מסוים. ידיעת הפנוטיפ איננה מגדירה איזה חלק של הפנוטיפ מקורו באב ואיזה מקורו באם. לעומת זאת אם נצרך לתוצאות בדיקת הפנוטיפ של הצאצא גם את הפנוטיפ של שני הוריו, קיימים סיכויים טובים מאד כי נוכל לקבוע אלו אנטיגנים HLA הוריש האב ואלו אנטיגנים HLA מקורם באם. בעזרת המינוח המקצועי נוכל להסביר זאת בבהירות: נהוג לקרוא לרצף האנטיגנים HLA הנמצא על פני כרומוזום אחד - הפלוטיפ, כאשר לכל כרומוזום אוטוזום יש בן זוג דומה. אם כך נוכל לומר שהפלוטיפ אחד של הצאצא מקורו בכרומוזום אבא והפלוטיפ שני של הצאצא מקורו בכרומוזום האמה. שני הפלוטיפים הללו יחדיו יוצרים את המבנה הגנטי של הצאצא, ולכן מבנה גנטי זה נקרא גֵנוטיפ. ואם נחזור שוב למידע הגנטי הקובע את הופעת אנטיגנים HLA, מידע זה מורש באמצעות כמה אתרים על פני כרומוזום אחד מן האב (= הפלוטיפ אבא) בנוסף למידע של האתרים על פני הכרומוזום הספציפי של האם (הפלוטיפ אמה).

לצורך הדגמה נסתפק בשני אתרי HLA בלבד: A ו-B במקרה זה מספר האנטיגנים HLA הצפוי על פני התא הינו ארבעה: שניים מסדרה A ושניים מסדרה B. והרי הדוגמא:



איור 4: גנוטיפ אפשרי של אב אם וצאצא

לפנינו אם אשר לה האנטיגנים HLA הבאים: A25, A28, B14, B18
 אב ולו האנטיגנים HLA הבאים: A1, A26, B17, BW38.
 צאצא ולו האנטיגנים HLA הבאים: A1, A28, B14, B17

מן האם יכול היה הצאצא לרשת או A28, B14 או A25, B18
 ומן האב יכול היה הצאצא לרשת או A1, B17 או A26, BW38

בבדיקת ה- HLA של הצאצא נמצא שהוא נושא את האנטיגנים: A28, B14, B17, A1. המהווים את הצירוף הגנטי (הפלוטיפ) שהוא ירש מאמו A28, B14, ומאביו A1, B17. יוצא איפוא שהמבנה הגנוטיפי של מערכת ה- HLA של ההורים והצאצא הינו כדלקמן:

האם: A28, B14/A25, B18

האב: A1, B17/A26, BW38

הצאצא: A1, B17/A28, B14

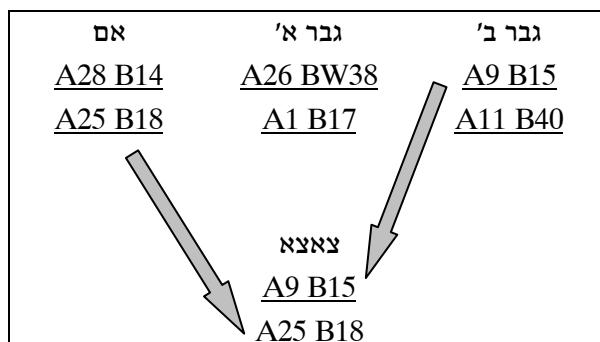
הציור בתמונה 4 מדגים את התורשה של מערכת ה- HLA במקרה דנן.

נהוג לסמן את ההפלוטיפים של האב באותיות a/b ושל האם c/d (ראה ציור מס' 4) ועל כן הגנוטיפ של הצאצא הינו a/c.

כסיכום: קיימות ארבע צורות של הורשת הפלוטיפים של מערכת ה- HLA לצאצאים: a/d, a/c, b/c, b/d.

אם ניטול דוגמא של מקרה בו זהות האם והילד ידועה, אך יש לקבוע זהות האב בין שני אבות נטענים: בבדיקת HLA של האם נמצא הפנוטיפ: A25, A28, B14, B18. בבדיקת HLA של הצאצא נמצא הפנוטיפ: A9, A25, B15, B18. בבדיקת HLA של אב נטען א' נמצא הפנוטיפ: A1, A26, B17, Bw38. בבדיקת HLA של אב נטען ב' נמצא הפנוטיפ: A9, A11, B15, B40. מן הפנוטיפ הנ"ל ניתן לראות כי הצאצא ירש מן האם את ההפלוטיפ: A25, B18 יוצא איפוא כי

ההפלוטיפ השני של הצאצא, A9, B15 מקורו באב, והגבר הנבדק מספר 2 נושא גנים אלה. בצורה גרפית הדברים מובהרים בתמונה מס' 5.



איור 5: גנוטיפ היפותטי המאפשר קביעת אבהות של צאצא

אנו מצפים למצוא שני אנטיגנים HLA מסדרה A ושני אנטיגנים מסדרה B בצאצא הנבדק, אך יש ומוצאים אנטיגן אחד בלבד מסדרה מסוימת. לכך שתי סיבות: א. יתכן והנבדק הינו הומוזיגוט באתר מסוים. כלומר הוא ירש מאביו ואמו גן זהה באתר המסוים (למשל A1 מן האב וכן A1 מן האם). ב. אפשרות אחרת היא שהנבדק נושא באתר מסוים גן אשר טרם זוהה עד עתה, ועל כן לא ניתן לזהות את האנטיגן המתאים. אחוז האנטיגנים הבלתי מזוהים (blanks) באתרים A ו B הינו נמוך ביותר, ונהוג לסמן אנטיגן בלתי מזוהה על ידי האות x. לדוגמא: HLA-Bx שמשמעותו אנטיגן בלתי מזוהה באתר B במערכת HLA.

5. השכיחות של הפלוטיפים (מערכת MHC) באוכלוסייה

לאנטיגנים השונים של מערכת ה- HLA שכיחות שונה באוכלוסיית האדם⁴⁵. נושא זה נבדק בעדות שונות בישראל ופורסם במאמרים רבים⁴⁶. ניזכר כי הגנים של מערכת ה- HLA הממוקמים על פני כרומוסום אחד, מורשים יחדיו כיחידה הנקראת הפלוטיפ. אחת התכונות של מערכת ה- HLA הינה כי גנים מן הסדרות השונות מופיעים דווקא בהרכבים מסוימים בהפלוטיפים שונים. יתרה מזו, הרכבים מסוימים מעין אלה הינם אופייניים לאוכלוסיות שונות. כדוגמא: ההרכבים A2,B15 A3,B7 A1,B8 A26,Bw38 A1,B17 Aw30,b13⁴⁵, בעוד אשר הפלוטיפים A26,Bw38 A1,B17 Aw30,b13⁴⁵ צפון אירופה, בעוד אשר הפלוטיפים

45. Bodmer et al. "Joint Report of the Fifth International Histocompatibility Workshop". Hictocompatibility Testing (1972) 621-667

46. ראה למשל את מאמרה של פרופ' בונה-תמיר:

B. Boone - Tamir et al. HLA Polymorphism in Israel, 9. An Overall Comparative Analysis. Tissue Antigens (1978) 11,235-250

וראה מאמרה בעברית בנושא זה ב"מדע" כ"ד 4 - 5 (1980) 186 - 181.

אופייניים ליהודים⁴⁶. הפלוטיפ אופיני הוא שכיח באופן יחסי בלבד, כמו ההפלוטיפ A26,Bw38 האופיני ביותר ליהודים מיוצאי עדות שונות, שכיחותו נעה מ-1% ביהודי תימן ועד לכל היותר 5% ביהודים יוצאי גרמניה.

בהתייחסו לאנטיגנים HLA-A,B,C,D,DR,SB ניווכח כי הרב-גונית היא כה רבה עד כי ניתן לקבל הרבה מעל ל 10,000,000,000 (עשרה מיליארד) גנוטיפים שונים⁴⁷. מספרים אלו מדגימים את היכולת העצומה הטמונה במערכת ה-HLA לבדיקת אבהות. ואמנם בעולם המדעי מקובל כי בדיקות סוג הרקמות - HLA Typing - הינן מדויקות ומתאימות מאד לשלילה - ויתרה מזו - לקביעה פוזיטיבית של הורות ברמת סבירות גבוהה מאד. מאז נכתב פרק זה חלפו קרוב ל 30 שנה. וכיום השיטה היעילה ביותר לזיהוי ולקביעת הורות היא באמצעות DNA, ראו להלן בסימן לג.

6. דוגמאות לישום מעשי של מבחני קביעת אבהות

מבחני הדם לקביעת אבהות המבוססים על מאפיינים גנטיים לכל אדם אשר עוברים בתורשה על פי כללים גנטיים ידועים, מציגים מגוון רחב של הבדלים אשר ניתנים לזיהוי באופן מדעי ולכן הופכים לכלי שימושי לפתרון בעיות הורות⁴⁸. שיטת ה-HLA על ריבוי מרכיבי העצום, השוני בגילוייה באוכלוסיה, יכולת איתורה למן תקופת העוברות, היותה בלתי מושפעת משינויים סביבתיים, ערוי דם, סמים, מחלות ומוות - עושים את אפשרות השימוש בה כבטיבית אצבעות⁴⁹ כ"תעודת זהות גנטית" מעולה⁵⁰.

שני מקרים יוצאי דופן בנדירותם הדגימו בארץ את יכולת יכולת מבחני ה-HLA לשלילה ולהוכחת אבהות.

א. תאומים בני אם אחת ושני אבות

בשנת תשל"ח התעוררה שאלת קביעת אבהות לגבי תאומים בלתי זהים⁵¹, כאן - האם היתה ידועה ודגימה נלקחה מדמה. כן נלקחה דגימה מהתאומים והאב הנטען. הבדיקה העלתה שלילת אבהות ודאית לגבי תאום א' והוכחת

47. Bobmer, Evolution and function of HLA system, British Medical Bulletin (1978), 34, 309-316.

(והמספרים שהובאו במאמר זה לא כוללים את השינויים ב-HLA-SB)

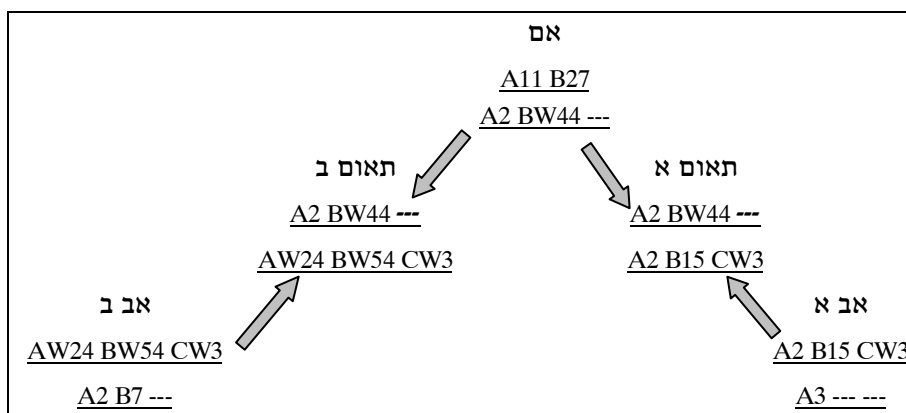
48. ראה מאמרו המקיף של: C. Lee "Current status of Paternity cases" Fam. L.Q. (1975) 9, 615-616

49. על ההכרה ההלכתית בטביעת אצבעות - ראה לעיל פרק ב הערה 4, ולהלן סימן לג בהע' 4.

50. על מבחני קבוצות הדם שבתורת הגנטיקה העולה בדיוקו אף על זה שבטביעת אצבעות ראה H. Krause שם (הערה 4); ראה גם P.I. Terasaki, Journal of family Low, 16,3 (1978) 543-557 ובמיוחד עמודים 543, 544, 554 שם. על מגבלות השיטה ראה להלן פרק ג'.

51. P. Teraki. Twins with two different fathers identified bt HLA, New England J.of Med. (1978) 299, 590-592

אבהות בהסתברות של 98% לגבי תאום ב'. העובדה כי האם קיימה מגע עם גבר נוסף תיכף למגעה עם אבי תאום ב' הביאה לבדיקת דמו של גבר זה. בדיקות ה-HLA הצביעו על תוצאה מדהימה: נשללה בוודאות אבהות הגבר השני לגבי תאום ב' והוכחה כדי הסתברות בסיכוי 99.9% אבהותו לגבי תאום א'. (ראה תמונה מס' 6).



איור 6: הגנוטיפ של התאומים, אמם ושני אבותיהם

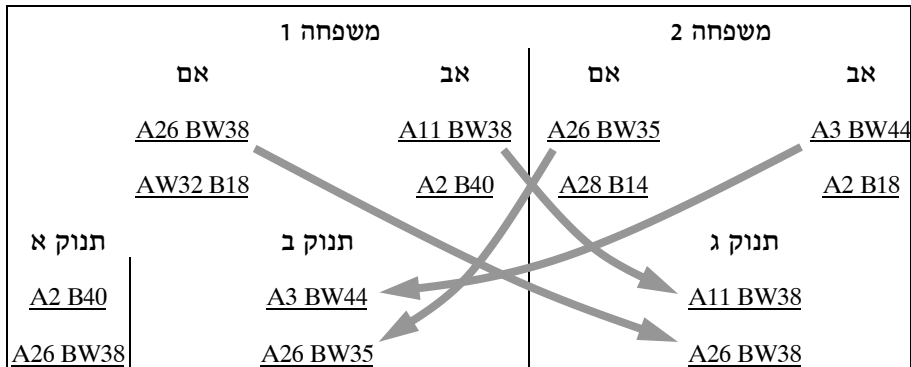
ב. תינוקות שהוחלפו בבית חולים לילדות

בקיץ תשל"ח שמע הציבור בארץ על שני זוגות הורים אשר תינוקותיהם הוחלפו בטעות בבית היולדות. בירורים פנימיים בבית היולדות, דמיון במראה החיצוני וחקירה מאומצת לא נתנו תשובה החלטית לשאלה מי ילדו של מי. על מנת לקבל תשובה החלטית בוצעו בדיקות דם ומבחני HLA במעבדה לאימונוהמטולוגיה של ביה"ח "הדסה" ירושלים. הבדיקה שנערכה הביאה לידי החזרת התינוקות להוריהן הביולוגיים האמתיים, כאשר נשללה הורות זוג אחד לגבי אחד התינוקות, ומצד שני נקבעה באופן חיובי ההורות שלהם על התינוק השני, כשתוצאה דומה, וכמובן הפוכה, נתקבלה גם לגבי זוג ההורים השני⁵².

כיצד בוצע מבחן ה-HLA הקובע?

לזוג מספר 1 נולדו תאומים. לזוג מספר 2 נולד תינוק אחד בלבד. נוצר חשד כי: הוחלף אחד מן התאומים של זוג מספר 1 בתינוק של זוג מספר 2; וייתכן שהיתה החלפת תינוקות נוספת. על כן התעורר הצורך לשלול את האפשרות כי תינוק של זוג שלישי מעורב בהחלפה. תוצאות בדיקות ה-HLA של ההורים והתינוקות מפורטות בתרשים שבתמונה מס' 7.

52. ראה: C. Brautbar et al. Vox. Sang 39, 322-326 (1980)



איור 7: הגנוטיפים של התינוקות המוחלפים ובני משפחותיהם

באמצעות בדיקות ה HLA נקבעה שלילת הורות במשפחה מספר 1 לגבי תינוק ב. ובמשפחה מספר 2 לגבי תינוק ג. יתרה מזו, תינוק ב מתאים בשני ההפלוטיפים שלו למשפחה מס' 2, ותינוק ג (שהיה בידי משפחה מס' 2) מתאים בשני ההפלוטיפים שלו למשפחה מס' 1. ההסתברות למצוא תינוקות בעלי מבנה גנטי זהה באוכלוסיה שלנו היא כדלקמן⁵³:

מבנה גנטי ראשון: A3, Bw44 / A26, Bw35: ההסתברות היא: 8/10,000. מבנה גנטי שני: A11, Bw38 / A26, Bw38: ההסתברות היא: 2/10,000.

יתר על כן, ההסתברות כי ימצאו באקראי בעת ובעונה אחת שני תינוקות בעלי ההפלוטיפים אשר צויינו לעיל הינה מכפלת ההסתברויות היינו, אחד לשישה מיליון. סיכוי נמוך זה, שולל ללא ספק את האפשרות שמקור התינוקות המוחלפים היה ממשפחות זרות אחרות⁵⁴.

המדע הצליח בשיטת ה- HLA להגיע לדרגת ההסתברות שבחיוב גבוהה ביותר. מעקב אחר הספרות המדעית מראה עד כמה התפתח תחום המחקר שבשיטה ה- HLA מחד, ומאידך עד כמה הרחבת הידע במערכת גנטית המצטיינת ברב-גונית עשויה להגדיל בעתיד הקרוב מאד את סיכויי ההסתברות ברוב המקרים אף יותר מהקיים היום⁵⁵. למרות התקדמות זו עדיין קיימות מספר מגבלות בקביעת אבהות באמצעות מבחני MHC ולכן מוקדש הפרק הבא.

53. ראה מאמרה של B.Boone-Tamir (הערה 46) ובמראי המקומות שהובאו שם, לגבי שיחות אנטיגנים HLA ובעדות השונות בארץ.

54. גם האפשרות שאחד מהתינוקות מקורו זר (והשני הוחלף בין 2 המשפחות הנ"ל) היא נמוכה ושוה לסכום ההסתברויות: $1:1000 = 10/10000 = 8/10000 + 2/10000$.

55. ראה מאמרו של M. Larson משנת 1974: "Blood test exclusion Procedures in Paternity Litigation: The Uniform Acts and Beyond" Fam. L. (1973/4) 133, 740, 744-8.

וראה גם את הישגי המדע כפי שמשקפים אצל Terasaki שם (הערה 50 לעיל) עמ' 554 במאמר שם.

פרק ג. מגבלות השיטה

ככלל, המגבלות בשלילת האבהות מועטות יותר מאשר מגבלות הקביעה החיובית של האבהות. הסיבה לכך היא משום שעצם קביעת האבהות באופן חיובי היא קביעה הסתברותית המבוססת על הנדירות של שיוון באנטיגנים HLA אצל אנשים זרים⁵⁶, בעוד ששלילת האבהות, מבחינה עקרונית, הינה שלילה מוחלטת עקב המצאות הפלוטיפים אצל הצאצא אשר אינם נמצאים אצל האב הנשלל. למרות זאת קיימות מספר מגבלות גם בשיטת שלילת האבהות, ובמגבלות אלו נדון להלן.

1. מקרים לא ישימים

ברור שכאשר מטרת המבחנים להכריע בין מועמדים לאבהות שהם בעלי הפלוטיפים HLA משותפים (תופעה נדירה כשלעצמה פרט לקרובי משפחה⁵⁷), עלולה שיטת השלילה באמצעות האנטיגנים הללו להיות בלתי אפשרית.

2. שגיאות מעבדה

כמו כל בדיקה אנושית יכולים להתקבל תוצאות מוטעות עקב שגיאה בבדיקה המעבדתית. למרות ויכוח בספרות המדעית⁵⁸ על מידת השכיחות של טעויות מעבדה בזהוי אנטיגנים HLA, מקובל כיום כי אחוז טעויות המעבדה בזהוי אנטיגנים HLA הינו פחות מ-0.35% (1:300)⁵⁹ באופן מעשי נהוג לצמצם את סיכויי הטעות על ידי בדיקה חוזרת בעזרת אנטיסרום השונה מהאנטי סרום בו נערכה הבדיקה הראשונה. כל בדיקה כזו מקטינה את סיכויי הטעות פי מאה, לפיכך בדיקות סיווג רקמות המבוצעות במעבדה מיומנת המשתמשת במספר

56. ולכן אם ה"מועמד" לאבהות נושא את ההפלוטיפ האבאי של הצאצא הנדון, (הגדרות הפלוטיפ הובאה לעיל פרק ב' סעיף 4), אזי הסיכויים שהאב האמיתי הוא אדם אחר הנושא במקרה בדיוק את ההפלוטיפ המסויים הזה (מתוך למעלה מ- 10^9 (אחד למיליארד) הפלוטיפים אפשריים) הם קטנים מאד, במיוחד אם מדובר בהפלוטיפ נדיר. אולם נוסף על האפשרויות הקיימות למפגש במאורע נדיר, צריך להביא בחשבון גם את העובדה שבקרוב קרוביו של אדם קיימת הסתברות גבוהה יחסית להמצאות הפלוטיפ זהה, עובדה שמקשה במידה ניכרת את הקביעה הפוזיטיבית. (עובדה זו מנוצלת היטב במקרי השתלת כליה, כשהמועמדים הראשונים והטובים ביותר לתרומה של אחת מכליותיהם, הם מקרב בני משפחת החולה, כשבדיקת סיווג הרקמות מגלה את המועמדים המתאימים). על כל פנים יש מקום לדון ממתי התאמה גנטית בימינו נחשבת כסימנים מובהקים, וראה הערות 4 ו-50 לעיל.

57. כבר תוארו מקרים של שני אחים עם גנוטיפ HLA זהה שהבדל גנטי ביניהם נמצא בבדיקת אחד האיזו-אנזימים בלבד, כאשר בבדיקות HLA לא נמצא כל הבדל.

58. ראה: Wiener, A.S. and Socha W.W.: J. Forensic Sci. 21: 42 1976 לעומת:

Perdue et al.: Tissue Antigens. 259, 1977 Terasaki, P.I. et al.; Transplant proc. 1057 1971.

59. Bryant שם (הערה 2) עמ' 112 Terasaki שם (הערה 50) עמ' 548.

אנטי סרומים ממקורות שונים לצורכי זיהוי כל אחד מהאנטיגנים הנבדקים, הינן אמינות ביותר עם סיכויי שגיאה זניחים⁶⁰.

3. מוזאיקה אנושית - Mosaic (כימרה - Chimera)⁶¹

קיימים מקרים נדירים בהם מורכב גופו של אדם משתי מערכות תאים השונים זה מזה במוצאם ובתכונותיהם הגנטיות⁶². כדוגמא פשוטה (אך די נדירה) נתבונן באותו מקרה בו תאומים לא זהים התאחו והפכו לעובר יחיד בשלב מוקדם מאד של ההריון, ובמקרים כאלה יכול להתפתח עובר יחיד חי אשר חלק מתאי גופו מקורו בתאים הראשוניים של תאום מס' 1, והחלק האחר מקורו בתאום מס' 2. אם החלוקה של המוזאיקה היא כזו שהגמטות (תאי הרבייה) מקורם שונה ממקורם של תאי הדם הלבנים המשמשים לבדיקת אנטיגנים HLA, אזי נקבל שלילת אבהות כוזבת בבדיקת כל הצאצאים האמיתיים של איש המוזאיקה. שכן בבדיקה שגרתית לא נגלה את האנטיגנים HLA המצויים בתאי הרבייה שלו, כאשר דוקא תאים אלו הם המעבירים את התכונות הגנטיות לבנו הביולוגי.

ניתן לשלול אבחנה זו ע"י בדיקות מערכת HLA של הורי איש המוזאיקה, כאשר רק אם נמצא את ההפלוטיפ האבהי של הצאצא (הפלוטיפ החסר בדם האב) אצל אחד מהורי האב הנבדק, אזי תוצאה כזו תצביע על אפשרות של מוזאיקה אנושית ויהיה מקום לבדיקות אימות נוספות. לעומת זאת אם ההפלוטיפ האבהי של הצאצא נשלל הן אצל ה"אב" והן אצל הורי ה"אב" - אזי ברור שתופעת המוזאיקה איננה הסבר להעדר ההפלוטיפ הזה, והאבהות תשלל⁶³.

60. נוסף על כך, עקב דמיון אנטיגני (Reactivity Cross) בין אנטיגנים HLA שונים כדוגמת הדימיון המצוי בין HLA-A28, ו HLA-A2 יתכן כי אדם בעל HLA-A2 עלול להקבע בטעות כבעל HLA-A28 ואז, אם הצאצא ואביו, אחד מהם יקבע כ HLA-A2 (נכון) והשני כ HLA-A28 (כוזב), הרי שנקבל שלילת אבהות כוזבת false negative, (Bryant שם [הערה 2 עמ' 112 - 114] גם כאן, שימוש ביותר באנטי סרום אחד לכל אחד מן האנטיגנים הנבדקים, יקטין במידה רבה את סיכויי הטעות. ממתי חשש רחוק הינו זניח מבחינת ההלכה - ראה לעיל פרק א' סעיף 4.

61. ראה: P.482, N.Y., Macmillan Publ. Co. (2nd edition). M.W. Strickberger. Genetics בהערה בסוף העמוד.

62. דוגמא מעניינת של מוזאיקה כזו: "אנדרוגינוס אמיתי (True hermaphroditism) הינו בעל מערכת מין זכרית + מערכת נקבית, ובחלק מן המקרים הסיבה לכך היא מוזאיקה ממקור של שני תאים מופרים שונים (Harrison's Principle of Internal Medicine 9th ed., McGraw Hill Book Co. (1980) P. 314, 1780).

63. הסיכוי שגם האב וגם אחד מהוריו הם מוזאיקה אנושית שתצריך בדיקת דור נוסף הינו זעיר עד כדי הזנחה. שכן גם אם נניח שהסיכוי למוזאיקה כזו היא 1 ל 10^5 אזי הסיכוי למוזאיקה כפולה יהיה (1 ל 10^5) בשניה כלומר 1 ל 10^{10} סיכוי זניח בכל ישום מעשי.

4. רביית בתולים (parthenogenesis) אנושית

פרתנוגנזה (רביית בתולים) מוגדרת כהתחלקות והתפתחות של ביצית אמהית ללא תרומה גנטית אבהית.⁶⁴

אצל היונקים בכלל ואצל האדם בפרט כל עובר מתחיל להתפתח רק אחרי איחוי של זרעון אבהי עם הביצית האמהית. לאחר איחוי כזה מתחילה הביצה החד תאית להתחלק ובכך הופכת לדו תאית, התחלקות נוספת יוצרת 4 תאים, אח"כ 8 וכן הלאה עד להתמינות ולהווצרות עובר שלם.⁶⁵ מצד שני קיימים בעולם החי מקרים רבים של התפתחות צאצאים ללא תרומה גנטית אבהית. הדוגמא המפורסמת ביותר לקוחה מעולם הדבורים⁶⁶ בו הדבורים הנקבות נוצרות מהתפתחות ביצים מופרות (ע"י זכרי הדבורים), בעוד שהזכרים נוצרים מביצים לא מופרות המתחילות להתחלק ללא תרומה גנטית של אב זכר. נדגיש כי אצל בני אדם, אם נצליח למצוא עובר חי שמקורו בתהליך פרתנוגנטי, אזי מינו יהיה חייב להיות נקבה דוקא⁶⁷ שכן ללא תרומה אבהית לא יקבל העובר כרומוזום Y, כרומוזום המצוי רק אצל זכרים ואשר הוא תנאי הכרחי ליצירת זכר נורמלי, והעדרו קובע באופן מוחלט את מין העובר לנקבה.⁶⁸

יש לציין שקיימים בעולמו של הקב"ה סוגים שונים של פרתנוגנזה. הן כאלה בהן הצאצא הינו בעל מחצית מכרומוזומי האם (פרתנוגנזה האפלוטיפית) והן כאלה בהן הצאצא הפרתנוגנטי מכיל את כל כרומוזומי האם, (פרתנוגנזה דיפלוטיפית).⁶⁹

גם באדם אנו יודעים כיום על קיומם של תהליכים פרתנוגנטיים הכוללים התחלקות ספונטנית של ביצית האם ללא תרומה גנטית אבהית. הוברר שטרטומה (Teratoma) - סוג מסויים של גידול שחלתי, הוא למעשה "עובר פרתנוגנטי"⁷⁰ אשר התפתח בצורה לא נורמלית, ולכן מוצאים אנו לעיתים קרובות טרטומות המכילות את כל הרקמות העובריות: כגון עור, שניניים בלוטות, עצם סחוס שרירים, שערות ועוד. אמנם טרם אותר בבירור אדם חי שמקורו פרתנוגנטי. לגבי אפשרות של פרתנוגנזה אנושית חיה אנו מוצאים התייחסות בספרות המדעית, בשנת 1955 נעשה ניסיון לאתר אמהות לילדות נקבות אשר אמורות

64. U. Mittwoch, Parthenogenesis, J. of Medical Genetics, 15, 165-181 (1978). P. 165

65. Gray's Anatomy 35th ed. Longman (1973) pp. 74-90.

66. Mittwoch שם (הערה 63) עמ' 165.

67. שם עמ' 177.

68. Thompson & Thompson. Genetics in Medicine. Saunders (1980). ch.7 - The Sex Chromosomes and their Disorders. pp. 166-180

69. Mittwoch שם (הערה 63) עמ' 166-168.

70. J. De-Grouchy. Human Parthenogenesis: A Fascinating Single Event. Biomedicine 32 (2).P.51-3 (1980); Linder D. et al.. Parthenogenic Origin of Benign Teratoma. New England J. of Med. 292 (2) P. 63-66 (Jan. 1975)

להיות תוצרי פרתנוגנזה. מתוך 19 מקרים שנבדקו 11 נשללו מיד, עקב אי התאמת סוג הדם, 6 נשללו עקב בדיקת דם נוספות, אחת עקב הבדלים בצבע עיניים והשאר עקב דחיית שתל מעור הבת על ידי גוף האם⁷¹ תוך 4 שבועות⁷². (בעת ביצוע הבדיקות טרם פותח השימוש בבדיקת מערכת סיווג הרקמות).

מובן מאליו שתוצאות אלו אינם יכולות לשלול אפשרות של פרתנוגנזה אנושית במקרים אחרים, והשאלה עודנה פתוחה, מה גם שהשלילה משנת 1955 איננה נחשבת כיום לשלילה מוכרת מבחינה מדעית⁷¹. אם אכן קיימת פרתנוגנזה אנושית, חיה, אזי נקבל בבדיקתה שלילת אבהות ברורה מצד אחד, וזהות אנטיגנית בין הבת לאמה מאידך. (תיתכן גם זהות חלקית בין הבת לאם כאשר לבת יש מחצית מאנטיגני האם ללא כל תרומה אבהית כל שהיא⁷³). ברור ששלילת אבהות ביולוגית זו איננה בהכרח שלילת אבהות הלכתית⁷⁴ או משפטית. גם אפשרות כזו ניתנת לשלול (למרות זהות אנטיגנית בין האם לבתה), על ידי בדיקת מערכות גנטיות נוספות (כגון איזו-אנזימים וסוגי דם) אשר מועברות בתורשה ע"י כרומוזומים אחרים שאינם שייכים לצמד האוטוזומים מס' 6 (נושאי המידע הקובע הופעת אנטיגנים HLA), חוסר התאמה במערכות נוספות אלו ישלול כמובן את אפשרות הפרתנוגנזה⁷⁵.

5. מגבלות של ההוה המדעי

בניגוד למצב ה"מדעי" ששרר בימי הביניים, המדע המודרני הגיע לרמה גבוהה של התפתחות עד כדי הכרה באפשרות של חוסר ידיעה עכשווי העשוי להשתנות עם התקדמות המחקר. לכן בהחלט יתכנו תגליות חדשות אשר ישללו בעתיד חלק מהתאוריות המדעיות של היום. מצד שני נסיון הדורות האחרונים נותן מקום להניח שמקרים אלו יהיו חריגים ונדירים, במיוחד בתחומים בהם

71. S.Balfour - Lyne, Parthenogenesis in Human Beings. Lancet. 270: p. 1071-1072 (1956.1)

וצוין ב - Mittwoch (הערה 63) עמ' 177.

72. בעבר היה מקובל שדחית שתל עור שוללת זהות גנטית, ולכן דחית השתל נחשבה כשלילה מוחלטת של אפשרות הפותנוגנזה.

כיום המצב שונה, ידועים גורמים סביבתיים אשר יכולים לגרום לדחיית שתל עור סינגנאי (syngeneic skin graft) ראה למשל: J. Wayne Streilein et al., Effect of Splenectomy and Sendai Virus Infection on Rejection of mail Skin Isografts. Transplantation 32 (1)1981. pp. 34-37. אף מחבר המאמר ב Lancet, שם (הערה 70) העלה את האפשרות שדחית שתל איננה שוללת זהות אנטיגנית.

73. ראה הערה 69 לעיל ובמה שנכתב לפנייה.

74. במיוחד לאור העובדה שיש מקרים של פרתנוגנזה בהם האב אחראי לגירוי אשר מביא לחלוקת הביצית והתפתחותה לעובר, למרות שאין תרומה גנטית אבהית לעובר. ראה Mittwoch שם (הערה 63) עמ' 165.

75. ראה דיון מפורט בבעיה מעשית משפטית מעין זו: האפשרויות השונות להסבר הממצא החריג בבדיקת M.H.C. ודרכי הבירור האפשריות, אסיא ל"ה עמ' 32-37. ספר אסיא ה עמ' 179-184.

מצויה אינפורמציה נסיונית רבה. לכן חשיבותו המעשית של ה"חשש" מתגלית חדשות, אמורה לבוא לידי ביטוי רק במקרים חריגים.

סיכום

למרות הביסוס המובהק של השיטה, יש מגבלות גם לאפשרויות המדעיות החדשות, היות ויתכנו מקרים (נדירים ביותר) של ממצאים כוזבים. השאלה ההלכתית, עד כמה עלינו לחשוש למקרים חריגים בדיני נפשות, בדיני יוחסין ובדיני ממונות (פרק א' פסקה 4 לעיל) עודנה בתוקפה ואין ספק שיש מקום לדיון הלכתי נרחב בשאלות אקטואליות אלו, בנוסף לשאלות העקרוניות הבסיסיות שנסקרו בפרק א'.

צריך להדגיש כי גם אם בדרך כלל אין מקום להתחשבות הלכתית בחריג נדיר מאד, מצב זה משתנה כאשר תוצאות הבדיקה מעלות **ממצא חריג**⁷⁶, שאז צריך להתחשב גם באפשרויות הנדירות אשר יתכן ונתגלו בעצם מציאתו של הממצא הנדיר⁷⁷.

עם הצגת השאלות ההלכתיות בפרק א', הצגת השיטה המדעית בפרק ב' ודיון קצר במגבלות השיטה בפרק ג', נפתח פתח לקיום דיון הלכתי מקיף אשר יוכל להערך מתוך הכרה של הנתונים ההלכתיים והמדעיים, דיון שאמור להתקיים בע"ה על ידי פוסקי הדור.

76. ראה דוגמא אקטואלית בפסק דינו של הרב דיכובסקי אב"ד אשדוד באסיא ל"ה שם (הערה 6); ספר אסיא ה' עמ' 163-178.

77. שם סוף פסק הדין בפסקא י"א, עמ' 30-31; וראה מ. הלפרין שם (הערה 74).