

מניעת הולדה של נושאי גנים פגומים

ברירה טרום הריונית (PGD)

פרופ' זניאל זיידמן

איבחון גנטי בעובר שטרם עבר השרשה – PGD

השאיפה להבטיח הולדת ילוד בריא הובילה לפיתוח מגוון בדיקות במהלך ההריון שמטרתן לוודא שהעובר בריא. אבל כל הבדיקות הנפוצות, כמו בדיקת אולטראסאונד או בדיקות גנטיות שנעשות בדגימה של מי השפיר או בסיסי שליה, מוגבלות מאחר והן רק מאבחנות האם העובר המצוי ברחם בריא. כלומר הבדיקות הללו אינן יכולות למנוע היווצרות הריון עם עובר הלוקה במחלה גנטית או הפרעה בכרומוזומים. בעשור האחרון פותחה שיטה חדשה, הקרויה "איבחון גנטי טרום השרשה, (PGD)" שמאפשרת לראשונה בדיקה של העובר במעבדה – בטרם הוחזר לרחם אימו, כלומר עוד לפני שהעובר השתרש ברחם ונוצר הריון.

הרעיון שעומד מאחורי איבחון גנטי טרום השרשה הינו האפשרות לבצע בדיקה גנטית בתא בודד שהוסר מן העובר עצמו, והחזרה לרחם רק של עוברים שנבדקו ונמצאו תקינים מבחינה גנטית. במידה רבה היישום הנרחב של השיטה החדשה הינו תולדה של מספר התפתחויות טכנולוגיות. ראשית, כיום ניתן באופן די שגרתי לבצע, במעבדת ההפריה החוץ גופית, דגימה של תאים בודדים מתוך עובר בן ימים ספורים. שנית, המומחים במעבדה הגנטית מסוגלים כיום בעזרת סמנים מיוחדים לזהות תוך מספר שעות את הכרומוזומים בתא הבודד של העובר. בנוסף, במעבדה הגנטית ניתן כיום במהירות רבה לשכפל עותקים רבים מהעותק הבודד של הקוד הגנטי שנמצא בתא הבודד שהוסר מהעובר, וכך ניתן לבחון ולאתר חסר או הימצאות של גנים בודדים שאחראים לליקוי בריאות.

כיצד הבדיקה מבוצעת?

השלב הראשון של הבדיקה כרוך בהפריה חוץ גופית של הביצית והזרע על מנת לקבל במעבדה עובר. כלומר, על האישה לעבור את כל שלבי הטיפול המקובלים בטיפולי הפריה חוץ גופית, כולל מתן זריקות לגרימת ביוץ יתר ושאיבה של הביציות משחלותיה. בשלב השני, על מנת לבדוק את התקינות הגנטית של העובר, יש להסיר ממנו תא אחד או שניים. מאחר וכל תא בעובר מכיל את כל

המידע הגנטי, ניתן לקבוע על סמך התא הבודד את התקינות הגנטית של העובר כולו. התפתחות העובר אינה נפגעת לאחר הסרת תא אחד או שניים. הסרת שני תאים מאפשרת בדיקה אמינה יותר מזו האפשרית על סמך תא אחד. את התא מסירים בדרך כלל ביום השלישי לאחר ההפריה, כאשר העובר מורכב מ- 6-8 תאים. הפעולה מבוצעת תחת המיקרוסקופ ודורשת מיומנות וניסיון. את התא או התאים שהוסרו מעבירים למעבדה הגנטית.

בשלב השלישי, מבוצע בשיטות שונות ומתחדשות האיבחון הגנטי. בין היתר, ניתן בעזרת סמנים בעלי צבע פולורוסצנטי לראות כמה עותקים מכל כרומוזום יש בתא. לדוגמא, תא עם שתי נקודות, המסמלות שני עותקים מכרומוזום 21, מלמד כי העובר אינו לוקה בתסמונת דאון. לעומת זאת, אם בתא מופיעים שלוש נקודות שנצבעו בצבע הפולורוסצנטי, הדבר מורה כי התא מכיל שלושה עותקים מכרומוזום 21. ממצא זה מלמד כי התא נלקח מעובר שלוקה בתסמונת דאון. דוגמא אחרת היא תא שמוצאים בו שתי נקודות בצבע פולורוסצנטי המסמנות את הכרומוזום X, ממצא המורה כי מדובר בעובר ממין נקבה – בעוד שנקודה בצבע אחר בתא המסמנת את כרומוזום Y תעיד כי מדובר בעובר זכר

איזה בדיקות גנטיות מבוצעות בתא שנלקח מהעובר?

ניתן לבדוק את מבנה ומספר הכרומוזומים, כלומר חסר או עודף בכרומוזומים או שינויים במבנה הכרומוזום הבודד בעזרת שיטה פשוטה "יחסית" הקרויה FISH. בשיטה זו מוסיפים על פני הכרומוזומים סמנים שמתחברים לאזור מסוים על פני כרומוזום ספציפי וצובעים אותו בצבע פלורוסנטי ייחודי, שניתן לזהות תחת המיקרוסקופ. בשיטה זו ניתן לקבוע בוודאות מוחלטת את מין העובר ואת תקינות מבנה הכרומוזומים שלו. בנוסף, ניתן לבדוק האם עובר נגוע במחלה גנטית כאשר הגן הבודד שגורם למחלה ידוע. עד כה נבדקו עוברים לנוכחות עשרות מחלות גנטיות שונות, כמו תאי-זקס, ציסטיק פיברוזיס, דיסאוטונומיה משפחתית, קנוואן וסוגים מסוימים של ניוון שרירים.

מה היתרונות של הבדיקה?

היתרון העיקרי של הבדיקה הינה שהמיון של העוברים הבריאים נעשה עוד לפני שנוצר הריון. יש לעובדה זו יתרונות מוסריים ודתיים עצומים עבור זוגות שהפסקת הריון יזומה מנוגדת לאמונתם, אפילו במקרה שימצא שהעובר פגום. מעבר לכך, עבור כל אישה הפסקת הריון יזומה הינה חוויה מאד לא נעימה, שאף כרוכה בסכנות בריאותיות מסוימות. הדבר בולט עוד יותר עבור בני זוג שידועים כנשאים של מחלה גנטית, ועל כן הינם בסיכון מוגבר לעובר חולה או נשים שחוו הפסקות הריון חוזרות עקב בעיה גנטית שהורים העבירו לעוברים.

מהן מגבלות הבדיקה?

למרות שבדיקת העובר טרם החזרתו לרחם מהווה מהפכה של ממש היא עדיין כרוכה במגבלות משמעותיות שמונעות את הפיכתה בטווח הקרוב לבדיקה הישימה לקהל הרחב, כלומר לזוגות שאינם בסיכון מוגבר לבעיה גנטית ידועה. הדבר נובע ממספר סיבות: ראשית, ביצוע הבדיקה מחייב כאמור ביצוע הפריה חוץ גופית, הליך יקר שכרוך גם בסיכונים בריאותיים ועל כן אינו מעשי לזוגות פוריים בסיכון נמוך לבעיה גנטית.

שנית, מאחר והבדיקה הגנטית מבוצעת על ידי צוות בעל מיומנות ייחודית, והסמנים והציוד במעבדה הגנטית יקרים ביותר, הרי שעלות הבדיקה גבוהה. שלישית, מכיוון שמדובר בתהליך מורכב ועדין ביותר, אין עדיין ביטחון מוחלט שלא יתרחשו בעיות טכניות, שימנעו השגת איבחון גנטי ברור לכל אחד מהעוברים. כמו כן, לא ניתן לשלול באופן מוחלט טעויות באיבחון, ועל כן הבדיקה אינה פותרת מהצורך לבצע דיקור שק מי השפיר. רביעית, מאחר וזו בדיקה שמבוצעת רק מספר שנים, אין עדיין מידע מקיף באשר לבטיחות בטווח הארוך עבור הילודים שבהיותם עוברים הוסרו מתוכם מספר תאים.

למי נועדה הבדיקה?

מאחר והבדיקה חדשה יחסית עדיין לא ברור באופן חד משמעי למי הבדיקה מומלצת לאור מורכבותה, עלותה הגבוהה והצורך בהפריה חוץ גופית. הנשים עבורן היתרון של הבדיקה ברור, הינן נשים שכבר נאלצו בעבר לעבור הפסקות הריון בשל עוברים שנשאו מחלה גנטית, במקרים בהם ניתן כיום לזהות את הבעיה הגנטית בעובר. החזרה של עוברים בריאים בלבד לרחמן תימנע את הצורך בהפסקות הריון עם כל הסבל הנפשי והגופני הכרוך בכך.

האם לבדיקה תפקיד בנשים הסובלות מאי פריון?

לאיבחון גנטי של העובר טרם השרשה תפקיד חשוב בבחירת העוברים בעלי הסיכוי הטוב ביותר להשתרש. הבדיקה עשויה על כן להעלות את שיעור ההריונות שמושגים לאחר החזרת עוברים ולהפחית את מספר ההריונות הלא תקינים שמסתיימים בהפלה. הבדיקה גם מאפשרת ליעץ למטופלים טוב יותר האם כדאי להם להמשיך בטיפולי הפריה לאור התקינות או חוסר התקינות הכרומוזומאלית של העוברים שלהם.

לא ברור עדיין האם יש באיבחון גנטי בעוברים יתרון עבור כל אישה עם כישלונות חוזרים בטיפולי הפריה חוץ גופית, אך ברור שמיון העוברים לפני החזרתם מאפשרת החזרה של פחות עוברים לרחם, וכך מצמצמת באופן משמעותי את הסיכון להריון מרובה עוברים. ניסיון עם יותר מ- 5000 מחזורי טיפול מורה שיותר ממחצית מן העוברים שנבדקו אצל נשים עם כישלונות חוזרים אינם תקינים

היתרון במיון העוברים, על ידי בדיקת תקינות הכרומוזומים בתא בודד שנלקח מהם, הוכח לאחרונה גם עבור נשים מעל גיל 40. אצל נשים אלו, כאשר היו מספיק עוברים, ביצוע אבחון גנטי לפני החזרה העוברים הכפיל את שיעור השרשרת העוברים.

מה היתרון בבדיקה עבור נשים עם הפלות חוזרות?

קבוצה נוספת של נשים אצלן כבר הוכח היתרון של הבדיקה החדשה הינן נשים עם הפלות חוזרות על רקע גנטי או על רקע בלתי מוסבר. נמצא כי על ידי מיון העוברים במעבדה לפני החזרתם ניתן לעלות באופן מובהק את הסיכוי להריון תקין, וכך למנוע הפלה נוספת. למשל מחקר שסיכם ניסיון ביותר מ-500 מחזורי טיפול מצא כי כאשר אחד מבני הזוג נושא פגם במבנה הכרומוזום שקרוי טרנסלוקציה (מעבר של מקטע מכרומוזום אחד לכרומוזום אחר) ניתן באמצעות הבדיקה להפחית פי 4 את הסיכון להפלה.

האם ניתן לבצע את הבדיקה כתחליף לדיקור מי השפיר?

הבדיקה הגנטית שמבוצעת בעובר אינה שוללת לחלוטין אפשרות של בעיה גנטית בעובר. הדבר אינו נובע מחשש ל"טעות" במעבדה, אלא בעיקר מכך שהתא הבודד שנבדק נילקח מהעובר בשלב מוקדם ביותר לחייו ואינו משקף תמיד את המצב הגנטי בכל התאים של העובר המתפתח. על כן האישה תתבקש לבצע בדיקת סיסי שליה או בדיקה גנטית של מי השפיר על מנת להבטיח כי האיבחון הגנטי בעובר מדויק.

האם ניתן להשתמש בבדיקה על מנת לבחור את מין העובר?

הבדיקה של העוברים אכן נותנת בידינו לראשונה דרך שיכולה להבטיח את קביעת מין העובר ב-100%. כל עוד מבוצעת הבדיקה על מנת למנוע החזרת עוברים שידוע כי הם נושאים מחלה גנטית חמורה שקשורה למין מסוים, למשל המופיליה שקשורה להעברת כרומוזום X פגום, אזי הנושא אינו מעורר חשש אתי והטיפול במקרים אלו מקובל. לעומת זאת, כאשר בחירת מין העובר נועדה רק למלא אחר רצון בני הזוג, הרי שרבים המתנגדים לאפשרות של בחירת מין העובר עקב חששות מוסריים וחברתיים. כיום בארצות רבות מקובל לבצע את האיבחון בעוברים לשם בחירת מין העובר לבקשת ההורים, אך בישראל משרד הבריאות עדיין אינו מתיר לבצע פעולה מסוג זה באופן שגרתי. יתכן ובמקרים של "איזון המשפחה" כלומר למשפחות עם מספר גדול של בנים או בנות בלבד, יותר ביצוע הבדיקה על מנת לאפשר להם להגשים בודאות את חלומם לילד נוסף ממין מסוים.

מה עלות הבדיקה?

עלות הבדיקה נקבעת במידה רבה על פי טיב והיקף הבדיקות הגנטיות שמבוצעות. למשל, בכמה סמנים משתמשים על מנת לבדוק מספר כרומוזומים או גנים שונים בתא. לעלות של הבדיקות הגנטיות יש להוסיף את העלות של טיפולי ההפריה החוץ גופית ועלות של ביצוע מיקרומניפולציה לשם הסרה של תאים בודדים מהעוברים. נכון להיום (2004) משרד הבריאות מממן טיפולי PGD רק במקרה שהאישה ממלאת אחר שני תנאים.

הראשון הוא שהאישה ממילא עוברת טיפולי הפריה חוץ גופית בשל בעיית פרייה. השני הוא כאשר הבדיקה נעשית עבור בעיה גנטית שיתרונות השיטה הוכחו עבודה, למשל למניעת מחלה גנטית ספציפית או לאיתור הפרעה כרומוזומאלית שידועה כגורמת להפלות חוזרות. עם זאת, התחום מתפתח מהר, ובישראל ישנם מרכזים שנמצאים בשלב הלמידה ועדיין מציעים את האבחון חנם, בעוד שמרכזים אחרים הגיעו כבר להסכמים מיוחדים עם חלק מקופות החולים. העלות של ביצוע הבדיקה באופן פרטי היא בסדר גודל של אלפי שקלים, וזאת בנוסף למחיר של טיפולי ההפריה שעלותם באופן פרטי עולה על 10,000 שקל.

האם הבדיקה בטוחה?

עד כה נולדו בעולם למעלה מ-1000 ילדים בריאים לאחר שעברו כעוברים אבחון גנטי טרם השרשה, דבר שמורה לכאורה כי השיטה אמינה ובטוחה. עם זאת, מאחר ומדובר בשיטה חדשה יחסית, שמבוצעת אומנם כבר משנת 1990 – אך נמצאת בשימוש נרחב רק בשנים האחרונות – הרי שעדיין אין מספיק נתונים ביחס לבטיחות בטווח הארוך של השיטה ביחס לבריאות הילדים.

מדוע הבדיקה מעוררת חששות ביחס ליכולת ההורים לבקש "תינוק בהזמנה"?

ישום חדש יחסית של איבחון גנטי בעוברים הוא היכולת לבחור עוברים שמתאימים מבחינת תכונותיהן הגנטיות לשמש כתורמים של מוח עצם לאח שחולה במחלה חשוכת מרפא. ברור שמיון של עוברים רק על פי התאמתם הגנטית לשמש כתורמי רקמות, ועצם המחשבה שילדים אלו הובאו לעולם על ידי הוריהם רק למטרה זו, מעוררת ביקורת חברתית ומוסרית. עם זאת, היכולת לבצע את הבדיקה בעובר עוד בטרם הוחזר לרחם, חוסכת מההורים את הצורך להחליט האם לבצע הפסקה של ההריון במידה ויסתבר שהעובר אינו מתאים לשמש כתורם לילדם החולה. יש גם לזכור שהניסיון מורה שמרבית ההורים מחליטים ממילא בסמוך לאחר מותו של ילד צעיר להביא תינוק נוסף לעולם.

נראה שמרבית המומחים תומכים במוסריות שבשימוש בטכנולוגיה החדשה, שמאפשרת להורים, לא רק ללדת ילד נוסף, כי אם גם באותה הזדמנות להבטיח שניתן יהיה בעזרתו להציל את חיי אחיו. מאז הושלם פרויקט מיפוי הגנום האנושי,

ידוע לנו כל הרצף של כ- 30,000 הגנים המצויים על פני הכרומוזומים, שמכילים את הקוד הגנטי של בני האדם. ברור כי בשנים הקרובות נהיה עדים להצטברות כמות אדירה של ידע באשר לתפקידם היחודי של הגנים השונים. באופן תיאורטי כאשר נדע לזהות גנים שקובעים את רמת המשכל או את צבע העיניים, צפוי שיהיו הורים שיבקשו לעבור בדיקה של העוברים לפני ההשרשה במטרה להחזיר לרחם רק עוברים בעלי תכונות מסוימות, למשל עובר עם "רמת משכל גבוהה, שיער שחור וגובה תמיר." ישנם לא מעט חוקרים שחושבים שמיון גנטי מסוג זה עומד כנגד השונות הרבה והברוכה שאפיינה מאז ומתמיד את המין האנושי. נראה שעלותה הגבוהה של הבדיקה ממילא תמנע בשנים הקרובות את מימוש החזון של "תינוקות בהזמנה", אך סביר כי בעתיד יהיה לבחירת עובר בעל גנים רצויים תפקיד הולך וגדל, לפחות לבעלי יכולות ובארצות שלא ימנעו זאת בחקיקה.

מקור: www.doctors.co.il, 13/10/04