

המרכז הרפואי ע"ש אדית וולפסון

המכון לגנטיקה

טל: 03-5028536

טכנולוגיות חדשות בתחום האבחון הגנטי

מאת

ד"ר דורית לב

מנהלת המכון לגנטיקה

מרכז רפואי וולפסון

1. אבחון טרום השרשה (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis)

תואר לראשונה בשנת 1990 (Verlinski et al, 1990; Handyside et al., 1990). טכנולוגית ה-PGD מאפשרת להשיג הריונות של עוברים בריאים, ולמנוע את הצורך בהפסקות הריון. הפסקות הריון מהוות בעיה עבור זוגות רבים בשל סיבות דתיות, אתיות ומוסריות. אבחון טרום השרשה נועד לבדוק נוכחות מוטציה או שינוי כרומוזומלי בתא בודד של העובר. בשיטה זו מתבצעת הפריה מחוץ למבחנה ובשלב בו העובר בן 8-16 תאים הנקראים בלסטומרים מוציאים תא אחד ועליו בודקים בשיטת ה-FISH או בשיטה מוליקולרית נוכחות מוטציה ידועה או שינוי כרומוזומלי צפוי. לאחר אבחון הבלסטומרים המתבצע תוך 48 שעות מחזירים את העוברים/ים הבריאים לרחם. יש לציין שאחוז ההצלחה בשיטה זו להשגת הריון הוא כ-20-30% (תמונה 1) ניתן להציע את שיטת ה-PGD במספר מצבים: (1) זוגות ששני בני הזוג נשאים של מחלות גנטיות מונוגניות (2) זוגות שאחד מבני הזוג הינו נשא של טרנסלוקציה מאוזנת והנמצאים בסיכון גבוה ללידת צאצא הלוקה בבעייה כרומוסומלית. (3) נשים בגיל מבוגר שהן בסיכון לעובר עם הפרעות כרומוזומליות החוששות מהפלה. (4) זוגות עם כשלונות חוזרים של ART. (5) זוגות עם הפלות חוזרות מסבה לא ידועה (1).

2. בדיקת תאים עובריים בדם האם

במשך שנים מנסים החוקרים לבודד תאים עובריים הנמצאים במחזור הדם של האם החל מהשבועות הראשונים להריון. התאים העובריים שונים במבנה מתאי האם והם מכילים גרעין. נוסו שיטות שונות לאפיין ולבודד תאים אלה בעזרת צביעות מיוחדות וממצאים מורפולוגיים. אחת המגבלות היא שכמות התאים קטנה יחסית ועד היום לא הצליחו לגדל תאים אלה ולהביאם לחלוקה בכדי לבצע בדיקת קריוטיפ מלאה. לאחרונה פורסם מחקר המראה שבהריונות עם עוברים הסובלים מתסמונת דאון, כמות התאים בדם האם עולה וניתן על סמך הכמות לזהות עוברים עם תסמונת דאון בשלבים מוקדמים של ההריון ע"י בדיקת דם האם (22).

3. בדיקת CGH-microarray

שיטת ה-A-CGH הינה שיטה חדשנית ביותר המאפשרת איתור של חסרים ו/או הכפלות ב-DNA אשר לא ניתנים לזיהוי בבדיקת הקריוטיפ הרגילה. כיום ניתן בשיטה זו לזהות למעלה מ-70 תסמונות מוכרות הנגרמות בשל חסר של מקטע כרומוזומי תת-מיקרוסקופי או דופליקציות (הכפלות) בגודל של מעל 1000 בסיסים.

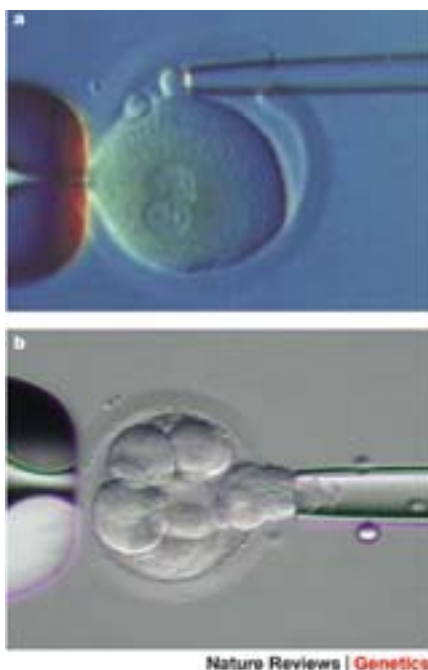
כמון כן ניתן לזהות ע"י בדיקה חדשנית זו גם שינויים חדשים שלא תוארו בעבר. בדיקה זו מהווה התקדמות רבה בשטח הציטוגנטיקה המוליקולרית והיא מבוססת על טכנולוגית ה-FISH יחד עם תכנת מחשב. לשם ביצוע ה-A-CGH יש צורך בשתי דגימות של DNA, האחת מהנבדק והשניה דגימת ביקורת עם קריוטיפ תקין, אשר נצבעות כל אחת בצבע פלורוסצנטי שונה (אדום וירוק למשל). שתי הדגימות מעורבבות יחד והן עוברות היברידיזציה למקטעי DNA העוברים פיקסציה למשטח זכוכית. לרוב משתמשים במקטעי DNA מוכרים היטב המתקבלים מכרומוזומים מלאכותיים של חיידק (BAC), באורך של 100-200kb. דגימות ה-DNA של הנבדק והביקורת מתחרים על התקשרות עם ה-DNA שעל משטח הזכוכית, ועוצמת הצבעים על המשטח נמדדת ע"י סורק לייזר מיוחד. אזור חסר אצל הנבדק יראה צביעה אדומה יותר, לעומת אזור עם דופליקציה יראה עוצמת צבע ירוק חזקה יותר. על ידי חישוב מספר העתקי הגנום על גבי מקטעי ה-DNA, ניתן לקבוע אם יש דופליקציה או חסר. (תמונה) +

מאז שנכנסה שיטה זו לשמוש קליני זהו בעזרתה חסרים ותוספות בחולים רבים אשר סובלים מפגור שכלי וממצאים נוספים, כמו סימנים דיסמורפים ומומים במערכות שונות. בסדרות שונות מדווח על זיהוי הפרעה כרומוזומלית כ-15-7% מהמופנים לאבחון ויעוץ גנטי מהסיבות הנ"ל (3).

References

- 1 Fragouli E. Preimplantation genetic diagnosis: present and future. *J Assist Reprod Genet.* 2007 Mar 1
2. Krabchi K, Gadji M, Samassekou O, Gregoire1MC, Forest JC and Drouin R Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques. *Prenat Diagn* 2006; **26**: 28-3.
3. Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 15;145:87 98.

תמונה 1 : אבחון טרום השרשתי בשיטת ה FISH על תא אחד מעובר בן 8 ימים



תמונה 2: איור המסביר את מהלך בדיקת ה CGH microarray

