

זה אצלנו בדם

התגלית של פרופ' דניס לו מאפשרת לקבל מידע רב על הדי.אן.איי העוברי באמצעות בדיקת דם פשוטה של האם. בראיון הוא מספר על המהמורות בדרך לגילוי המהפכני, ותוהה מה מייעצים להורים שמגלים שעוברם צפוי לחלות בעוד 40 שנה

מאת אפרת נוימן

כבר עשו בדיקת דם בהריון על בסיס אותה תגלית. באמצעות בדיקה שאינה פולשנית (ומכונה Non Invasive Prenatal Test - NIPT), אשר משווקת כיום בישראל על ידי חמש חברות, ניתן לדעת בשלבים מוקדמים של ההריון ובוודאות גבוהה אם קיים עודף או חסר של כרומוזומים בעובר, כעדות למחלה כרומוזומלית שהוא נושא. האבחנה מתבססת על בדיקת מקטעי די.אן.איי חופשיים ממקור עוברי הנמצאים בדם האם.

בחודש שעבר הגיע לוי לישראל לצורך השקת הדור הבא של בדיקת הדם המבוססת על תגליתו, באמצעותה ניתן יהיה לבדוק את כל הכרומוזומים מים בגוף העובר החל מהשבוע ה-10 להריון. כלומר, אם עד כה ניתן היה לאתר באמצעותה את ההימצאות של קרוב ל-20 תסמונות שונות, כשהנפוצה שבהן היא תסמונת דאון, ניתן יהיה

באוגוסט 1997 פרסם דניס לו, חוקר מהאוניברסיטה הסינית בהונג קונג, יחד עם עמיתים מאמר בן שלושה עמודים ב-The Lancet, אחד מעיתוני המדע החשובים. הם מצאו כי בעת ההריון משתחררים לדם האימהי מקטעי די.אן.איי עוברי חופשיים - כלומר, שאינם בתוך גרעין התא - ואלו ניתנים לזיהוי.

המאמר היה בעל משמעויות מרחיקות לכת, אך לא זכה לתהודה. המגבלות הטכניות היו לא פשוטות, ובאותם ימים התקשתה הקהילה המדעית לראות את מלוא ההשלכות של הגילוי. היישום המתבקש שניתן היה לחשוב עליו אז הוא זיהוי מין העובר באמצעות בדיקה של דם האם, אולם לא מעבר לכך. כמעט 20 שנה חלפו, ומיליוני נשים בעולם



של העובר ברמת דיוק גבוהה", הוא אומר בראיון ל־TheMarker Women. גם ההתקדמות הדרמטית של הבדיקה מאז הושקה הטכנולוגיה לפני כארבע שנים, הפגיעה אותו. "חשבתי שיהיה טוב אם נגיע ל־85% דיוק, כשבפועל, כיום יכולת הזיהוי היא 99% עבור חלק מהתסמונות, כמו תסמונת דאון", הוא אומר.

"חיפשנו את התשובה במקום הלא נכון"

לו, שעובד כיום על יישומים חדשים, עבר דרך מדעית שאפשר לתאר כרצופה במהמו־רות, ומצריכה לא מעט נחישות. הוא נולד לפני 52 שנה בהונג קונג, לאב פסיכיאטר ואם מורה למוזיקה. לו מספר שכבר בילדות הוא גילה עניין במדע ובמיוחד בדי. <<

המשמשת לחיזוי של סיכון.

בכל מקרה של הריון

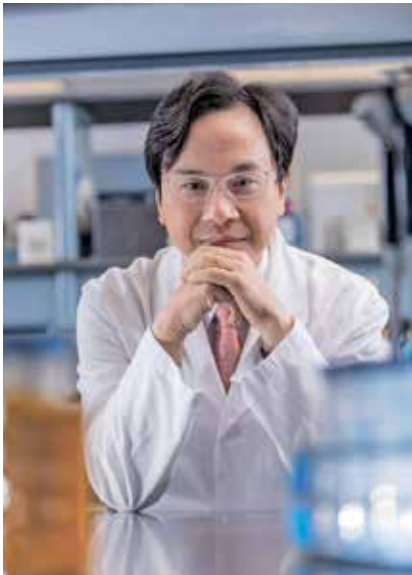
בסיכון למחלות (אם בשל הגיל ואם בשל היסטוריה משפחתית), או כשבדיקת הדם אינה תקינה, ההמלצה היא לבצע בדיקה אבחנתית לאישור. עד כה ביצעו בישראל את הבדיקות הלא־פולשניות יותר מ־20 אלף נשים. מחיר הבדיקה - אלפי שקלים, תלוי בחברה ובהיקף הבדיקה - מסובסד חלקית על ידי קופות החולים והביטוחים הפרטיים.

במרחק השנים, לו, פרופסור ומנהל המכון למדעי הבריאות של האוניברסיטה הסינית של הונג קונג, "לי קה שינג", מודה שלא שיער כי לתגלית שלו יהיו השפעות כה מרחיקות לכת. "לא תיארתי לעצמי שנצליח עוד במהלך הקריירה המדעית שלי לנתח את כל הגנום

לבצע בדיקת סקר מורחבת יותר שמסוגלת לנתח את כל המידע הגנטי של העובר.

לו היה אורח של חברות כצט ופרונטו דיאגנוסטיקה, שיציעו בקרוב את הבדיקה הח־דשה (GenomiT), המועברת לבדיקה במעבדה של חברת סקונום הקליפורנית, בעלת הזכויות לשימוש בפטנט לטכנולוגיה שפיתח לו.

בתוך הגרעין המצוי במרבית תאי הגוף של האדם נמצאים 46 כרומוזומים המסתדרים בוגות, והם מכילים עשרות אלפי גנים המהווים את החומר התורשתי של האדם. התגלית של לו מהווה את הבסיס לכל הטכנולוגיות בתחום, כשהן נבדלות ברזולוציה שלהן ובדרך בה מדווחת התוצאה. בניגוד לבדיקות סיסטיות ודיקור מי שפיר, הבוחנות במדויק את מבנה הכרומוזומים ומספרם, ה־NIPT היא בדיקת סקר טובה מאוד



פרופ' לו: "לא האמנתי שבתוך ארבע שנים מאז הושקה הטכנולוגיה, היא תתקדם עד כדי כך. חשבתי שיהיה טוב אם נגיע ל-85% דיוק, כשבפועל, כיום יכולת הזיהוי היא 99% עבור חלק מהתסמונות, כמו תסמונת דאון"

צילום: Li Ka Shing Institute of Health

שעות לאחר הלידה. לכן גם אין חשש שבדקים די.אן.איי של עובר מהריון קודם. אבל המהמורות המשיכו לצוץ בדרכונ. הגילוי שפורסם במאמר ב־The Lancet היה מהפכני, אולם המגבלות הטכניות לא אפשרו ליישם אותן. את השנים הבאות הקדישו לו ושותפיו לפיתוח שנועד להפוך את התגלית לבדיקה קלינית. ב־2011, באמצעות טכנולוגיות מתקדמות המאפשרות לרצף במקביל מיליוני מקטעים, נכנסה לשימוש הבדיקה הראשונה שנועדה לאתר תסמונת דאון. כיום יש כמה חברות שמאפשרות זאת, בהתבסס על שיטות שונות. בהמשך התרחבו הבדיקות גם לתסמונות כרומוזמליות אחרות כמו אדוארדס (עודף בכרומוזום 18), פטאו (עודף בכרומוזום 13) והפרעות בכרומוזומי המין, כגון תסמונת טרנר (חוסר מלא או חלקי של אחד מכרומוזומי X) ותסמונת קליינפלטנר (עודף כרומוזומלי הפוגע בהתפתחות מערכת המין הזכרית).



לאחר שלו חזר עם אשתו להונג קונג. "זה הביית שלי. רצינו להיות ליד המשפחות שלנו והיה לי חשוב ללמד את הדור הבא", הוא אומר. החזרה שלהם, בתחילת 1997, היתה בניגוד לזרם באותה תקופה שכן המושבה הבריטית עמדה אז בפני חזרתה לידי סין. אי הוודאות גרם לאקדמאים רבים לעזוב את הונג קונג לטובת המערב, כך שלו נהנה ממשרות בכירות שהתפנו במוסדות מחקר.

בשלב זה נתקל לו במחקרים רפואיים המתארים איך די.אן.איי מגידול סרטני יכול להימצא באופן חופשי בפלסמה של חולי סרטן. "שיערתי שצריך להיות דמיון בין תי נוק שגדל בבטן אמו לגידול סרטני הגדל בגוף של החולה, ושאם ניתן לאתר די.אן.איי של גידול סרטני בפלסמה של חולה הסרטן, צריך להיות אפשרי גם לאתר די.אן.איי של עובר בעל משקל לא מבוטל - בדם האם", הוא נזכר. הרעיון התגלה כמוצלח והפעם המחקר הראה תוצאות אמינות של זיהוי מקטעי די.אן.איי עוברי חופשיים בפלסמה של הדם. ממצא מעניין וחשוב נוסף היה שהדי.אן.איי העוברי החופשי נעלם ממחזור הדם של האם מספר

►► אן.איי, "שכל הגורל שלנו נמצא בו", כדי בריו. כשהיה בן 20, נסע בראשונה לאירופה, ללימודים באוניברסיטת קיימברידג' שבבריטניה. מזג האוויר היה אכזרי וקשיי השפה העיקו עליו, אף שלמד בהונג קונג אנגלית מגיל ארבע. ובכל זאת, הצליח לו לסיים את כל הקורסים בשנתיים ובשנה השלישית עסק במחקר. לצורך ההכשרה הקלינית הוא עבר לאוניברסיטת אוקספורד, שם השלים את לימודי הרפואה ועסק במחקר בשתי מעבדות. כבר ב־1987, עשור לפני המאמר המפורסם וכשהוא בן 24 בלבד, חשב לו בראשונה על האפשרות שתאי הדם של העובר מתערבבים עם תאי הדם של האם, וכך אפשר לגלותם. הרעיון במחקר שלו היה שאם האם נושאת עובר זכרי, אפשר יהיה לאתר בדמה את כרומוזום Y שמופיע רק אצל זכרים - וכך אכן נמצא במחקר.

את הממצאים פרסם לו ב־1989 אבל השמחה היתה מוקדמת. הדי.אן.איי העוברי אמנם התגלה, אבל בשל הכמות הקטנה, התוצאות לא היו אמינות. שמונה שנים נדרשו ללו עד שהצליח לפתור את הבעיה. "חיששנו את התשובה במקום הלא נכון", הוא מספר. המקום ה"נכון" למציאת התשובה, שבו נמצא ריכוז הדי.אן.איי העוברי הגדול ביותר המאפשר לקבל תוצאות אמינות, נמצא דווקא בנוזל הדם - הפלסמה.

התגלית היתה מפתיעה מאחר שנוזל הפלסמה, בהיותו חסר תאים, לא משמש בדרך כלל לבדיקות מסוג זה - ולכן גם אף אחד לא חשב עד אז שזה המקום הנכון לחפש את הדי.אן.איי העוברי. הפלסמה הוא נוזל הזורם בכלי הדם ובתוכו צפים תאי הדם וגורמי הקרישה. "לא ברור למה דווקא בפלסמה יש את הריכוז הגבוה ביותר של די.אן.איי עוברי. אולי זה מאחר שכשתאים מתים, השאריות משתחררות שם", משער לו. הרעיון לחפש את התשובה בפלסמה הגיע



מודעה
עמ' 59



פרופ' לו וצוותו. נוכחות נשית גבוהה צילום: Li Ka Shing Institute of Health

שלבי בדיקת הדם הלא-פולשנית*

1. בשלב ראשון בודקים מהו החלק היחסי של הדי.אן.איי החופשי העוברי מתוך כלל הדי.אן.איי החופשי, כדי לוודא שזהו חלק שהוא מספיק משמעותי.
 2. כדי להפריד בין הדי.אן.איי העוברי לאימהי, משתמשים באנזימים מיוחדים המאפשרים לכמת רק את הדי.אן.איי העוברי.
 3. השלב הבא הוא ריצוף של מיליוני מקטעי הדי.אן.איי החופשי ומציאה של מפת כרומוזומים מלאה עם מספר מקטעי הדי.אן.איי השייכים לכל כרומוזום.
 4. מספר מקטעי הדי.אן.איי השייכים לכרומוזום מסוים בדגימה הנבדקת משווה למספר מקטעי הדי.אן.איי באותו הכרומוזום בדגימת הביקורת.
- על פי השוואה זו ניתן לדעת אם יש לעובר כמות תקינה, עודף או חוסר של אותו כרומוזום, דבר הגורם לתסמונת בעובר.

* מקור: פרונטו דיאגנוסטיקה

כלי שיש בידם את הכלים להתמודד עם מידע זה? עד כמה ניתן באמת לדעת את ההשפעה של ההפרעה הגנטית על הילד ויותר מכך, עד כמה אנחנו יודעים מה תהיה היכולת הרפואית להתמודד איתה בעוד 30 ו-40 שנה? מצד אחר, אבחון מוקדם של תסמונות יכול לעתים לאפשר טיפול בשלב מוקדם, ובכך לשפר את מצב העובר.

היכולת של הורים לדעת את הפרופיל הגנטי של התינוק שלהם, שעדיין לא נולד, טרם מנת בחובה במקרים מסוימים גם צורך לקבל החלטות קשות. כך למשל, במאמר שפורסם בעיתון הטכנולוגי של MIT הובאה הדוגמה של מרפאה בצפון קרוליינה שיעצה לאשה בהריון שבבדיקת הדם שלה נמצא שינוי מולקולרי הגורם לסינדרום על שם אנגלמן. זוהי הפרעה גנטית שגורמת לנכויות התפתחותיות ובעיות נירולוגיות. במקרה זה התברר כי אצל האמא נמצא אותו שינוי מולקולרי מבלי שהוא בא לידי ביטוי באופן משמעותי, כך שהיא אפילו לא היתה מודעת לכך, וכמוה יש כנראה עוד רבים עם הפרעות גנטיות כאלה ואחרות שהם לא יודעים עליהן.

לו מכיר בכך שבסופו של דבר השליטה שלו ושל עמיתיו המדענים היא מוגבלת. "השינויים המהירים בטכנולוגיה מעלים כל הזמן שאלות אחרות. למשל, מה מייעצים להורים שמגלים כי לילד שלהם שעדיין לא נולד צפויה מחלה בעוד 40 שנה, בזמן שאין לנו אפשרות לדעת מה יהיו התרופות באותה תקופה? בסופו של דבר, הרשויות הן שיצטרכו לקבוע את הכללים כדי שניתן יהיה לייצב באופן נכון להורים לעתיד". ■

טעויות לשני הכיוונים

למרות הנוחות והקלות של בדיקות הדם, הן עדיין בדיקות סקר טובות שמשמשות לחיזוי של סיכון – ולא בדיקות אבחוניות כמו בדיקות סיסטי שליה ודיקור מי שפיר הבחנות במדויק את מבנה הכרומוזומים ומספרם. המשמעות היא שבבדיקות הדם יכולות להיות טעויות לשני הכיוונים. עם כל היתרונות הנלוות לבדיקות, ובעיקר העובדה שאין בהן סיכון לעומת הבדיקות האבחוניות וניתן לבצע אותן בשלב מוקדם של ההריון, האמינות שלהן אינה מושלמת. לכן, גם כשבדיקת הדם אינה תקינה, ההמלצה היא לבצע בדיקה אבחנתית לאישור העלות אמנם אינה שולית אך הבדיקה יכולה להיות סינון טוב עבור מי שלא מתכננת לעשות בדיקת סיסטי שליה או דיקור מי שפיר ככל שהבדיקות מתרחבות ונהפכות ליותר זמינות, גם מתגבר הוויכוח בנוגע לשאלות האתיות שהן מעלות: באיזה מקרים הורים צריכים להפסיק הריון על בסיס בדיקות גנטי? האם בכלל צריך לאפשר להורים לקבל את מלוא המידע הגנטי האפשרי לפני הלידה,

עם כל היתרונות הנלוות לבדיקות, ובעיקר העובדה שאין בהן סיכון לעומת הבדיקות האבחוניות וניתן לבצע אותן בשלב מוקדם של ההריון, האמינות שלהן אינה מושלמת

מודעה עמ' 61