

PGD בישראל מנקודת מבט של מומחה פוריות - נרי לאופר

תהליך של הפסקת היריון, שמשמעותה חמורה מאוד. אצל נשים דתיות-חרדיות אין זה קביל, ואצל נשים לא דתיות, חילוניות, הגורם הפסיכולוגי של הפסקת היריון מוקדמת, ובעיקר של הפסקת היריון מאוחרת, הוא בלתי נסבל, בייחוד אם מדובר במשפחות חולות, שהתהליך הזה חוזר ונשנה אצלן. זוהי פגיעה קשה מאוד מבחינה נפשית.

כבר מן ההתחלה, עם לידתה של לואיז בראון ב-1978, אם מסתכלים כאן בקו הזמן של ההתפתחויות המרכזיות הקשורות בהפריה חוץ-גופית, היה ברור שיש במקרה זה הזדמנות יוצאת מן הכלל לרפואה, משום שהעובר נמצא במבחנה, מתחת למיקרוסקופ, ואולי אפשר יהיה לאבחן אותו ישירות ולהשריש ברחם רק עוברים בריאים. אבל עבר יותר מעשור עד שהתפתחו שתי טכנולוגיות: האחת הוצגה במאמר שעליו דיבר פרופ' גולדמן - של הנדיסייד מהמעבדה של פרופ' ווינסטון בלונדון, שנזכיר בהמשך - וזה האבחון של מין העובר באמצעות PGD. ובמקביל לו, טכנולוגיה אחרת, המכונה ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection), שבאמצעותה ניתן להזריק תא זרע יחיד לתוך ביצית. בהקשר זה של אבחון גנטי מוקדם היא חשובה מאוד, כי משמעותה היא שלא צריך 'להסתבך' עם ביציות או עם עוברים שהם תוצר של חדירת יותר מתא זרע אחד לתוך הביצית, מה שעלול לחבל ביעילות אבחון זה. ובכן, שתי טכנולוגיות אלה של מיקרו-מניפולציה, יחד עם ההפריה החוץ-גופית, נמצאות בבסיס האבחון הגנטי הטרומ-השרשתי. קודם כול, אצל הנשים בטיפולים האלה צריך לגרום ביוץ על ידי גונדוטרופינים (חומר שבעבר נלקח משתן של נשים, ואילו עכשיו הוא מופק באמצעות טכנולוגיות חדשות, חלקן גנטיות, של חומר רקומביננטי); מגרים את השחלות כדי לייצר זקיקים מרובים, כי אז גדל הסיכוי שנמצא ביציות תקינות; אם יש לנו יותר ביציות,



אין פלא שעניין הגנטיקה או היכולות הגנטיות מסעירים את דמיונם של רופאים ומדענים. אבל גם אנשים מהשורה סבורים שהגנטיקה, שהם קוראים עליה יום ב'מערב' או ב'דיעות', יש לה, או עשויה להיות לה, השלכה משמעותית על חייהם. אין פלא שעיתונים כדוגמת Time magazine התייחסו בשנים האחרונות ליכולות הגנטיות האלה, בעיקר אם מביאים בחשבון את ההשקעות העצומות של ממשלת ארצות הברית בפרויקט גנום האדם, המקבילות להשקעה בפרויקט הנחתת האדם על הירח. בהקשר הזה אנשים מצפים שהגנטיקה תאפשר פריצות דרך כלשהן בריפוי מחלות בבני אדם. ויתרה מזו, או עם זאת לאפשר להביא לעולם יילודים, תינוקות, הבריאים מכל מחלה. הציפייה הזאת נמצאת כיום במאבק, או בהשלמה, בין שתי טכנולוגיות: הטכנולוגיות הקיימות הן הטכנולוגיות הסטנדרטיות; אלה הטכנולוגיות של אבחון גנטי מוקדם בזמן ההיריון. בזמן ההיריון האבחון אפשרי בשני מועדים: בשבועות ה-11-12, על ידי בדיקת סיסטי שליה (השלִיה היא בעצם מקבילתו של העובר, אלא שממנה ניתן לקחת דגימה); או לקחת בשבועות ה-20-16 דגימת מי שפיר, שלתוכם נושרים ומצטברים תאי עור של העובר. הבעיה הגדולה היא שאם מוצאים שהעובר חולה, יש צורך לעבור

פרופ' נרי לאופר, מנהל מחלקת נשים, מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים



השלב הזה חשוב כדי לדעת שלא הייתה כאן הפריה של יותר מתא זרע אחד. במקרה שלנו לא תהיה הפריה של יותר מתא זרע אחד, משום שמשתמשים בשיטת ICSI. כעבור 48 שעות הטרומ-עוברים האלה הופכים לבעלי ארבעה תאים, כעבור 72 שעות - לבעלי שמונה תאים, וכעבור 96 שעות ומעלה - לבלסטוציסטים, כלומר זהו טרומ-עובר שכבר יש לו חלל. חלק ממנו מתפתח לעובר וחלק ממנו לשליה, ואת השליה הזאת ניתן לנצל לדגימה גם כן. אם כן, מהו העיקרון? העיקרון הוא לקבל את הטרומ-עובר הזה, שהוא בעל ארבעה או שמונה תאים או שהוא בלסטוציסט, לקחת ממנו חומר לבדיקה הגנטית, ואחרי כן להשריש ברחם רק את הטרומ-עוברים התקינים. בסרטון הקצר כאן אפשר לראות טרומ-עובר המוחזק על ידי פיפטה, בזמן שקרן לייזר (כחול-לבן, מתוצרת 'הדסה') מחוררת את המעטפת של הטרומ-עובר באופן כימי, ללא חום, ופיפטה אחרת שואבת תא אחד מהטרומ-עובר. התא היחיד הזה הוא עתה נשוא הבדיקות שלנו; למען הדיוק, מדובר לא בתא אלא בגרעין שלו. זהו נשוא הסיפור שלנו היום.

כיום שתי שיטות עיקריות משמשות לאבחון מה שקורה בגרעין הזה. הראשונה מכונה Fish, והיא אינה קשורה לדגים אלא למילים Fluorescence In Situ Hybridization, שיטה שהיא הכלאה של גלאי פלואורסנטי המחובר לפיסת DNA (המייצגת כרומוזום דומה לו), המקבילה לכרומוזום שאנו בוחנים. השיטה הזאת משמשת בעיקר לסקירת כמה כרומוזומים או שינויים מבניים בכרומוזומים שהם תולדה של תזוזה (טרנסלוקציה) של מקטעים מכרומוזום אחד למשנהו. מדובר בכל מקרה במקטעים גדולים מאוד. השיטה

השנייה רגישה מאוד לאבחון גנטי ומכונה PCR (Polymerase Chain Reaction), ובאמצעותה ניתן לשכפל את ה-DNA הנבדק מספר פעמים רב. זאת, כיוון שכמות ה-DNA שבדגימה הנמצאת כאן זעומה. בשיטה זו

הסיכוי הסטטיסטי למצוא ביציות תקינות גדול יותר. השקופית שלפנינו מדגימה כי באמצעות אולטרה-סאונד אפשר לראות אפילו את התוכן של התאים המקיפים את הביצית. כשהזקיקים האלה מגיעים לגודל טוב, בערך בקוטר של 18 מ"מ, שואבים אותם דרך הנרתיק בהרדמה כללית שטחית. להזכירכם, במאמר ב'הארץ' לפני כמה חודשים נאמר שיש לתרופות האלה קשר לסרטן השד; ואף על פי שאין שום עדות מדעית לזה, ההתרשמות של חלק מהעוסקים בתחום הייתה כזו. התרופות האלה נמצאות בשימוש כבר 40-50 שנה, ובינתיים אין עדות לכך, אבל העניין הזה מרחף מעל כל הטיפול. ההרדמה היא סיכון נוסף. כדי לשאוב את הזקיקים משתמשים במחטים שהקצה שלהן משונן או נראה באולטרה-סאונד אחרת. אפשר לראות שהוא מייצר הד, הנראה כפס לבן, לקצה המחט. שאר המחט חלק, ולכן היא לא תיראה. באופן זה מתאפשרת השאיבה של הזקיקים. את הנוזל הזה, שבתוכו הביצית והתאים המקיפים אותה, מביאים למעבדה. הנקודה השחורה היא הביצית; הקוטר שלה הוא 0.1 מ"מ, וזה התא הגדול ביותר בגוף האדם, ואותה מפרים על ידי תא זרע יחיד. בשקופית הבאה ניתן לראות שיש כאן נוזל, בין נוזל מימי לנוזל סמך קצת יותר, המאט את התנועה של תאי הזרע. עוצרים תא זרע, שנראה הכי טוב בתוך הגלריה של תאי הזרע, בכך שנוגעים בו בעזרת פיפטה בעלת קצה חד ושואבים אותו פנימה. את תא הזרע הזה מזריקים, בעזרת הקצה החד של הפיפטה, דרך המעטפת של הביצית ודרך קרום התא של הביצית לתוך הביצית במקום הזה, כפי שניתן לראות, וכעבור 24 שעות בודקים במעבדה אם ההפריה תקינה. הפריה תקינה מתבטאת בחומר הגנטי של האם ושל האב. אצל חיות שני העיגולים האלה, בצורת פורונקל, שונים, ואפשר לדעת אם יצא מזה זכר או נקבה. בבני אדם הם דומים מאוד, ואי אפשר לדעת מה יהיה - זכר או נקבה.



אפשר לראות אדם שהגנים שלו תקינים; או אדם שהוא נשא, כאשר רק באחד הכרומוזומים שלו יש המוטציה; או אדם הומוזיגוטי, ששני הכרומוזומים שלו פגועים במוטציה הזאת. כמובן, כשנמצא טרום-עובר תקין, אפשר להשרישו ברחם. גם טרום-עובר נשא אפשר להשריש ברחם - אם האם איננה חולה. את הטרומ-עובר החולה (ששני הכרומוזומים שלו פגועים במוטציה) משאירים, כמובן, במבחנה.

הטרומ-עוברים התקינים מושרשים אחר כך ברחם בשיטות שאינן עיוורות. התהליך אינו התזה לתוך הרחם, אלא נעשה בעזרת אולטרה-סאונד, וכך אפשר לקבוע בדיוק איפה נמצא קצה הקטטר. פעולה זו די מבוקרת, וזו התוצאה הסופית של כל הסיפור הזה. במאמר שהופיע בינואר 2005 בעיתון Human reproduction סיכם תאגיד אירופי את כל התוצאות של אבחוני ה-PGD בעולם שהתקבלו עד סוף 2001. בספטמבר 2005 הביא העיתון את התוצאות לגבי שנת 2002 כולה. הדבר המעניין הראשון הוא שבחמש השנים הקודמות ל-2002 נאספו 6,200 מחזורים שהגיעו לכלל שאיבת ביציות. בשנת 2002 לבדה היו 2,000 מחזורים. כלומר, השימוש בשיטה הולך ומתרחב באופן אקספוננציאלי. הדבר השני, שכבר הוזכר על ידי קודמיי, הוא שרואים כאן שלוש אינדיקציות עיקריות לביצוע ה-PGD: האחת - למניעת מחלות ידועות.

השנייה - PGS (Pre-implantation Genetic Screening), סקירה שמטרתה לאתר בעיות פוטנציאליות. למשל, נשים מגיל 35 ומעלה העוברות IVF, שבאותה הזדמנות 'חגיגית' בודקים אם אין בעוברים שלהן מוגנולואידיות או בעיות כרומוזומליות מספריות אחרות הקשורות לגיל האם; או נשים שעברו הפלות חוזרות, העשויות להיות קשורות לבעיות גנטיות; או נשים שנכשלו בהפריה חוץ-גופית, וידוע שחלק מהן מייצרות עוברים לקויים מבחינה כרומוזומלית.

מכפילים את כמות ה-DNA פי מיליון לשם אבחון של שינויים או של מוטציות נקודתיות בגנים.

איך פועלת שיטת ה-FISH? מדביקים את התא לזכוכית של מיקרוסקופ, מכיילים אותו עם פיסת DNA, המתאימה לקטע או לכרומוזום שאנחנו מחפשים, ושאליה מחובר גלאי פלואורסנטי. באמצעות מיקרוסקופ, המסוגל להאיר את הגלאי הזה באור או בצבע הספציפי שלו, אנחנו רואים את הגרעין ואת הכרומוזום (כאן דוגמה של כרומוזום 13). אנו בודקים כרומוזום רגיל, כדי לברר אם השיטה פועלת בכלל. בבדיקת כרומוזומי X ו-Y ניתן לראות שלפנינו זכר בריא. היום ניתן לבדוק חמישה כרומוזומים ויותר, ובעתיד הלא רחוק אפשר יהיה לבדוק את כל הכרומוזומים בשיטת Chromosome painting, דבר שיפשט את הבדיקה הזאת, הכרוכה בינתיים בעבודה רבה מתחת למיקרוסקופ. בדוגמה זו אפשר לראות בדיקה של כרומוזום 21 וכן של הכרומוזומים האחרים: 13 הירוקים, 18 הכחולים, X ו-Y - ושוב לפנינו זכר בריא. היכולת לאבחן את כל החמישה האלה יחד מנבאה, או מנטרלת, 95% מהבעיות הכרומוזומליות העלולות להיות בעוברים. כשמדברים על מחלות שלצורך אבחון משתמשים ב-PCR - אלו מחלות שבהן גן אחד מסוים פגוע - יש להזכיר את אלה המוכרות גם לציבור הרחב: המחלות הרצסיביות, סיסטיק פיברוזיס וטלסמיה ומחלות בתאחיזה למין, כגון המופיליה.

הרעיון המונח ביסודה של שיטת PCR הוא שכיוון שמדובר פה במקטע זעיר של ה-DNA, וכיוון שדרושה כמות גדולה יותר של ה-DNA כדי לאבחן את המחלות האלה, משכפלים את ה-DNA עשרות פעמים; כעבור כ-35 פעמים מתקבל DNA בכמות גדולה פי מיליון ממה שהיה בתחילה, וזו כמות מספקת לצורך האבחנה. לדוגמה, אחת האבחנות האלה היא של מוטציה בגן לסיסטיק פיברוזיס, האחראי לתנועת יוני נתרן בתוך הממברנה של התא, ולפי הפספוס השונה שמקבלים



הטרומ- עובר המסוים תקין ב-100% או לא. הסיבה השנייה היא שהביופסיה של הטרומ- עובר עלולה לפגוע בעובר.

לכן, בשורה התחתונה, אפשר לראות שהתוצאות של הריונות מוצלחים הם בשיעור של 25% בערך, וזה שיעור הנמוך בשליש מהצפוי. דבר נוסף הוא שאנחנו משלמים על הנזק הנגרם לטרומ-עוברים. הרופאים רוצים בכל זאת להשריש ברחם יותר טרומ-עוברים, כדי שיהיה היריון אחרי כל המאמץ הגדול הזה, וכפועל יוצא מכך מתהווים יותר הריונות של תאומים ושל שלישיות. דבר זה אסור היום בהפריה חוץ-גופית, כי מתלווים לכך פגות ונזקים הקשורים בפגות בתהליך ההתפתחות של העוברים בעתיד.

מה המסקנות? ששיטת ה-PGD בטוחה, אין בגללה יותר מומים. יעילות השיטה נמוכה, אבל היא בטוחה, אם כי יש בה שיעור טעות של כ-4% 2% אחרי FISH ו-8% אחרי PCR.

עד כה ביצענו בהדסה קרוב ל-100 מחזורים של PGD. חלקם בשיטת FISH בגלל בעיות מספריות - חלק מהן בגלל בעיות שבתאחיזה לכרומוזומי המין כמו המופיליה. אני מבקש להסב את תשומת לבכם במיוחד לעניין האוטיזם. האוטיזם קשור יותר לזכרים מאשר לנקבות, חלקו בתאחיזה למין, וזו הופכת לאינדיקציה שאנו רואים יותר ויותר.

עניין נוסף שאני מבקש להדגיש בדבר העשייה שלנו ב'הדסה' הוא ה-HLA: בעניין זה מדובר ב-97 מחזורים, שבהם היה מקרה של זוג שהיה לקוי במחלת בטא טלסמיה, ולדאבוננו ההיריון הסתיים בהפלה. בסך הכול מדובר ב-60 נשים שעברו 80 מחזורים ו-32 הריונות קליניים - חלקם הסתיימו בלידה וחלקם עדיין נמשכים. הפעילות של האבחון הגנטי המוקדם אמנם התחילה ב'הדסה', אולם היום נעשית בעוד מקומות: שערי צדק, איכילוב, תל-השומר ורמב"ם.

אבל המעניין הוא ששיטה שהחלה לשם גילוי מחלות הופכת ברובה, כבר בסוף 2001, לשיטה ל-screening ולא רק לגילוי מחלות.

ולבסוף, הדבר הכי מעניין הוא השימוש ב-PGD לצורך ברירת מין היילוד. זה מעניין משום שאת הסטטיסטיקה הזאת עושים עיתון אירופי וגוף אירופי, בזמן שהעמדה האירופית היא נחרצת, שחור או לבן, ואומרת באופן ברור שאסור לעשות ברירת מין בשום תנאי. ולא זו בלבד אלא שבכל ארצות אירופה השיטה של ברירת המין לשם איזון המשפחה או לשם בחירת מין העובר אסורה. לעומת זאת, האמריקנים, כאמריקנים, מתירים זאת, אך בחצי פה.

למשל, ב-American college of obstetrics and gynecology, בהצהרה אתית משנת 2002, נאמר:

"The committee rejects the position that sex selection should be performed on demand".

מאידך, בלשון רפה קצת יותר, ה-Ethics committee של ה-American society for reproductive medicine, גורסת: "The PGD should, at this time, also be discouraged".

אבל האמריקנים, כדרכם, מפרסמים באינטרנט הכול, ומי שנכנס היום לאינטרנט יכול לקבל רשימה של כל המרכזים הבוררים מין לפי הזמנה. זאת אומרת שיש הבדל עצום בין מה שקורה באירופה לבין מה שקורה באמריקה. מנין באו המרכזים האלה העושים את ברירת מין היילוד? כנראה, מהודו, מירדן, מקפריסין. איננו יודעים בדיוק, כי האנונימיות של המרכזים נשמרת. אם כן, זהו הנושא הראשון: האינדיקציה לברירת המין, המהווה 4% מכלל הבדיקות לאבחון גנטי טרומ-השרשתי שנערכו בסוף שנת 2001.

העניין השני הוא שברבע מכלל המחזורים שבהם נעשה התהליך הנ"ל לא תהיה השרשה של הטרומ-עוברים ברחם. יש לכך שתי סיבות: הראשונה היא שבשיטות הגנטיות אין יודעים לאבחן בוודאות טרומ-עובר תקין, כי הבדיקה נעשית על תא יחיד, וקשה מאוד לעשות עליו את האבחנה. לכן, לגבי חלק מהטרומ-עוברים הגנטיקאים העוסקים באבחון אינם יכולים להגיד אם