

מהפיכה בעולם הגנטיקה

שתי הבדיקות שעשו מהפך ברפואה הגנטית המודרנית באבחון הגנטי - בדיקת השבב גנטי - CMA-Chromosomal microarray analysis, ובדיקת ריצוף גנים ע"י שימוש ב- "אקזום רפואי (קליני)- Medical Exome" בשיטת NGS - next generation sequence - מבוצעות היום כחלק מהרוטינה של המכון הגנטי בבני ציון.

בדיקת ה-CMA בודקת את שלמות מבנה הכרומוזומים ומסוגלת לגלות שינויים מזעריים (חסר/עודף) במבנה הכרומוזומים. בדיקת ריצוף הגנים (רצף ה-DNA) בשיטת Medical Exome בוחנת אם חל שינוי (מוטציה) בהשוואה לרצף הגן הנורמאלי. חשוב להדגיש כי מוטציה בגן גורמת למחלה תורשתית.

שתי הבדיקות מורכבות וכדי להבין אותן חשוב להקדים ולהסביר כמה מונחים בסיסיים.

הגנום האנושי - ביטוי המתייחס לכלל המידע התורשתי באדם, המקודד ע"י רצף ה-DNA. ה-DNA האנושי מאורגן בתוך מבנים מזעריים מיקרוסקופיים בגרעין התא הנקראים כרומוזומים. הכרומוזומים מסודרים מכרומוזום 1 עד 23, כאשר הכרומוזומים מ 1 עד 22 נקראים אוטוזומים. כרומוזומי המין מכונים X ו-Y. כל אדם יורש שני סטים של כרומוזומים - סט מהאב וסט מהאם. מבנה הכרומוזום נקרא קריוטיפ, והקריוטיפ מוגדר כ 46XY אצל הזכר ו- 46XX אצל הנקבה. רצף ה-DNA המכיל גנים מהווה כ- 1% מרצף הגנום האנושי. הגנים מפוזרים בין רצפים ענקיים של DNA שאינם מקודדים לחלבונים. רצף הגנים יחד עם רצף ה-DNA שאינו מקודד לחלבונים אחראי לבנייה ולפונקציה תקינה של מכלול איברי גוף האדם. הגנום האנושי כולל כ-25,000 גנים (מרביתם מקודדים לחלבון).

כיום אנו מכירים קרוב ל-7000 מחלות גנטיות נדירות וכן, את הגן האחראי להן. מרבית המחלות התורשתיות אצל האדם נובעות עקב שיבוש, "טעות", ברצף ה-DNA הייחודי של גן ספציפי (מוטציה). מכאן נובע כי יש חשיבות גבוהה לתקינות רצף הגנים וכן, למבנה ולרצף הקיים בין הגנים שאינו מקודד לחלבונים.

אם נסכם בענין זה, ניתן לומר כי הגנום האנושי כולל את רצף הגנים (1% מרצף הגנום) שהם בד"כ רצף מקודד לחלבונים שונים (גן מתורגם לחלבון האחראי לפונקציה ספציפית) ורצף שאינו מקודד. הגנום "מאוחסן" בתוך סט של 23 כרומוזומים. תא רגיל מכיל סט כפול, 46 כרומוזומים. קרי, לאדם יש שני עותקים של כל גן. שינוי ברצף הגן, "מוטציה", גורם למחלה באדם. הביטוי הקליני תלוי בפונקציה של אותו גן.

בדיקת השבב הגנטי CMA וריצוף האקזום medical exome:

נדמין כי הגנום הוא ספרייה ענקית הבנויה משני אגפים דומים. בכל אגף יש 23 תתי-ספריות שונות. כל תת-ספרייה הוא משל לכרומוזום. כאמור, יש שני סטים דומים של תתי-ספריות (סט אחד מכל הורה). הגנים הם הספרים בתוך התת-ספרייה. פירושו של דבר, ה-25000 גנים שבגנום האנושי הם הספרים השונים בתתי-הספריות השונות. אם נספור את הספרים ואת הדפים בכל ספר, אנו אמורים למצוא שני עותקים, וזה מקביל לשני עותקים של אותו גן "עותק אחד מורש מכל הורה".

בבדיקת השבב הגנטי אנו סופרים את הספרים, את הפרקים ואת הדפים בכל ספר, וזה מקביל בעצם לכך שאני סופרים את כל הגנים ואת כל החלקים החשובים בכל גן כולל "אקזונים" שהם הרצפים המקודדים וגם "האנטרונים", הרצף שאינו מקודד.

הבדיקה כה מדויקת כך שהיא מגלה את כל התסמונות הידועות לנו כיום ברפואה (השכיחות יחסית והנדירות שבהן) הנגרמות עקב חסר או עודף של החומר הגנטי.

ריצוף האקזום הרפואי (קליני) medical exome sequence בשיטת- Next Generation Sequence-NGS:

נחזור להשוואה בין הגנום, הכרומוזומים והגנים לבין הספרייה, תתי-הספריות והספרים, בהתאמה.

ריצוף הגנים הוא תהליך המקביל לקריאת הספרים (כולל כל הפרקים והעמודים, כל השורות, המילים והאותיות). באנליזה שלנו אנו מחפשים טעות דפוס. הטעות יכולה להיות ברמה של אות, מילה, שורה, עמוד, פרקים או כל הספר. בשפה הגנטית, "טעות דפוס" היא מוטציה בגן.

בשיטה זו אנו מרצפים, קוראים ומפענחים את רצף ה-DNA של כל הגנים הידועים כאחראים וגורמים למחלות תורשתיות. גנים אלה נקראים Morbid Omim Genes. הסט הקיים כיום מכיל כ- 5000 גנים שונים.

באתר רישום המחלות הגנטיות OMIM- Online Mendelian Inheritance in Man מופיעות כ-12772 מחלות. מתוכם 5205 (40%) מחלות המועברות בתורשה אוטוזומלית רציסבית (מוטציה בכל אחד משני העותקים של הגן), ו-4830 (37%) מחלות המועברות בתורשה אוטוזומלית דומיננטית (מוטציה בעותק אחד של הגן גורם למחלה). 2737 (21%) מהמחלות מועברות בתאחיזה לכרומוזום X.

סיכום עדכני של פרויקט 1000 ריצופי אקזום בחולים אשר אובחנו עם אחת מהמחלות הנדירות מראה כי מרבית המוטציות (~76%) שאותרו היו מסוג שינוי ברמה של אות (נוקליאוטיד) ב-DNA, בעוד ששאר המוטציות (24%) היו מסוג של חסר (חסר קטן או גדול) בתוך הגן.

יתרונות שתי הבדיקות:

1- **בדיקת השבב הגנטי-CMA:** הבדיקה עולה על בדיקת הקריוטיפ הרגילה כמעט בכל המישורים. הבדיקה מסוגלת לפענח באחוז גבוה (~25%) תסמונות גנטיות אצל ילדים. במהלך ההיריון הבדיקה מתבצעת על מי שפיר או סיסי שליה והיא מסוגלת לאתר מומים בעובר ואף לגלות מחלות/תסמונות ב-1.5% מההריונות כאשר כל הבדיקות הרוטיוניות שנעשו בהריון היו לכאורה תקינות.

2- **ריצוף האקזום הרפואי (אקזום-קליני):** לפי הספרות הרפואית הנוכחית, מומלץ לבצע ריצוף האקזום הקליני כקו ראשון של הבירור האבחנתי במחלות גנטיות. כך מגיעים לאבחנה תוך זמן קצר (מספר שבועות) ב-30% מהמקרים, וב-25% מהמקרים מוצאים שינוי פתולוגי ולרוב פתולוגי בגנים חדשים, בהתאמה. אחוז ההצלחה גבוה אף יותר אצל משפחות עם מספר רב של חולים ובמשפחות עם נישואי קרובים. יתרון זה בולט במיוחד בהשוואה לגישה הקלאסית לפיה במחצית החולים לא מגיעים לאבחנה למרות הבירור המעמיק וההשקעה הגדולה במשאבים מגוונים ובזמן ארוך ויקר להשלמת הבירור שכולל: בדיקות ביוכימיה, הדמיה, אלקטרופזיולוגיה, פתולוגיה ועוד.

כאמור, במכון הגנטי שלנו, אנו מבצעים את שתי הבדיקות באופן רוטיני באיכות וברמה גבוהה ביותר. סיכום ביניים של התוצאות הינו מעודד מאד ובכל הרמות.