

## קביעת אבהות באמצעים אימונוגנטיים חדישים – בעיה הלכתית ורקע מדעי

### פ ר ק א'

#### הצגת הנרשא

עם פיתוחו של הענף המדעי הקרוי אימונוגנטיקה בעשור האחרון, חלה פריצת דרך באפשרויות המעשיות לקביעת אבהות ולשלילתה<sup>1</sup>. מטרת מאמר זה להציג את העקרונות המדעיים והנסיוניים עליהם מושתת תהליך קביעת אבהות (ואמהות) על ידי בדיקת מערכת תאום הרקמות (HLA) של הנבדק ושל הוריו האפשריים, כרקע לדין הלכתי מקיף האמור להתפרסם בע"ה בקרוב<sup>2</sup>.

נציג אם כן את השאלות ההלכתיות המתעוררות בד בבד עם ההתפתחות המדעית, וגמשיך בהצגת הרקע המדעי הרלוונטי לנושא.

למעשה יש לענות על השאלות הבאות:

1. מהי ההתייחסות ההלכתית לתוצאה של בדיקות מעבדה השוללות אבהות?
2. מהי ההתייחסות ההלכתית לתוצאות בדיקות הקובעות באופן חיובי אבהות?
3. מהי ההתייחסות ההלכתית לכללים מוסריים ואתיים של החוקרים העוסקים בבדיקות של קביעת אבהות?

יש להדגיש ששתי השאלות הראשונות מתייחסות הן לדיני ממונות כגון ירושה ומזונות, והן לדיני ממזרות הקרובים מאוד לקטגוריה של דיני נפשות.

### פ ר ק ב'

#### נקודות לבירור הלכתי

במסגרת של דיון הלכתי מקיף יש להתייחס לנקודות הבאות:

1. מבחינה הלכתית מהי האמינות של תאוריות מדעיות המבוססות על הערכה אישית של איש המדע או על נסיונות לא מבוקרים? (ראה למשל: שו"ת הריב"ש ס' תמ"ז)<sup>3</sup>.

P.I. Terasaki. Journal of Family Law, 16, 3 (1978) 543-557 1

2 להלן בהמשך שער זה.

3 ראה גם במנחת יצחק לגר"י וייס שליט"א, חלק א' סי' קכ"ה אות ו' וסימן קכ"ז אות ב' ובספרי הפוסקים המובאים שם.

2. מהי האמינות (מבחינה הלכתית) של התאוריות המדעיות המבוססות על מערכת נסיונית מבוקרת וגלויה, אשר ניתנת לחזרה חופשית על ידי כל חוקר? (ראה למשל: רמב"ן עה"ת בראשית ט' י"ב, "...ואנחנו בעל כרחנו נאמין לדברי היוונים שמלהט השמש באויר הלח יהיה הקשת בתולדה, כי בכלי מים לפני השמש נראה כמראה הקשת")<sup>3</sup>.

3. מהי ניתן מבחינה הלכתית לקבוע בוודאות קיומו של חוק טבע על סמך מדגם סטטיסטי גדול ככל שיהיה? האם הדבר נכון תמיד כמו שמצינו לגבי „רובא דליתא קמן“<sup>4</sup> כאשר על סמך מדגם של דורות נקבעה העובדה הביולוגית שרוב בהמות אינן טרפות<sup>5</sup>, או שמא אין קביעה כזו מסורה לכל?

4. מה מקומם של דיני ממזרות מבחינת „דיני הראיות“ בהלכה? הכוונה בשאלה זו היא: האם לשם קביעת ממזרות די בהוכחה חדר־משמעת של תוצאה (הנובעת בהכרח מסיבת הממזרות) כשם שהדבר נכון בדיני ממונות, או שמא לגבי קביעת הממזרות דורשת ההלכה עדות על עצם המאורע הקובע המהווה את הסיבה לממזרות (ואין די בהוכחה של התוצאה), כשם שהדבר נכון בדיני נפשות<sup>6</sup>.

5. האם קיימת סתירה בין המסקנות האימונוגנטיות לבין דעתם של חז"ל בתלמוד? (אם אכן קיימת סתירה כזו, מה המשמעות ההלכתית של מחלוקת מעין זו?)<sup>7</sup>

6. מהו הרקע המדעי האימונוגנטי, מהו הרקע הנסיוני והשיטה המעבדתית המשמשת לבדיקת אבהות בשנים האחרונות?

כתרומה ראשונית<sup>8</sup> לדיון הלכתי זה, נציג לפני הקוראים את הרקע המדעי החדש לקביעה חיובית ולשלילה של אבהות בשיטות אימונוגנטיות, או, במילים אחרות, ננסה לענות קודם כל על שאלה מס' 6.

4 מסכת חולין דף י"א עמוד א' בגמרא. וראה עוד בבאר יצחק לגיר יצחק אלחנן. על יו"ד סי' ט"ז ענף ד', ובשם שמעתתא ב' פרק ט"ו ד"ה והא.

5 מסכת חולין שם, וראה דוגמאות ביולוגיות נוספות המובאות שם כגון: רוב ילדות קטנות אינן נמצאות אילוניות כשיגדלו, או רוב ילדים אינם נמצאים סריסים בגדלותם, ועוד (ועיין רש"י שם ד"ה „קטן וקטנה“).

6 בדיני נפשות אפילו „עדות מיוחדת“ פסולה — מכות ו' ע"ב, ואכמ"ל. אמנם מצינו סוגיא מפורשת שקביעת אבהות חיובית מוכרת גם כאשר ההוכחה היא על תוצאה, ראה יומא עה. בגמרא וברש"י ד"ה: „אם בן תשעה לראשון“. אף שאין הדיון שם לענין ממזרות. וראה עוד ברש"י ב"ב דף נה. על רש"י ד"ה: „א"ל כולהו נכסי דהאי“.

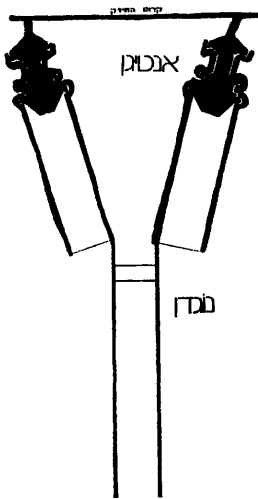
7 ראה מה שכתב פרופ' א. ס. אברהם בספרו לב אברהם, חלק ב', פרק ב' ובהערות שם.

8 זכות ראשונים לדיון משפטי־מדעי בארץ יש למאמרם של עדנה קפלן, חיים בראוטבר ודוד נלקן ב„עיוני משפט“, כרך ז' (תשל"ט), ו' 46-74.

## פרק ג'

## אנטיגנים ונוגדנים

מזה מאות שנים (לפחות) ידוע שאצל אדם התולה במחלות מסוימות מתפתח חיסון כנגדם והמחלה איננה חוזרת<sup>9</sup>, או שחוזרת בצורה קלה בלבד<sup>10</sup>. חיסון זה נובע מיכולת הפרט, "להכיר" חומרים זרים כגון חיידקים וגורמי מחלות אחרים, ועם "ההיכרות" מתעורר מנגנון ההגנה החיסוני כנגד החומרים



תמונה מס' 1.  
קישור (סכמטי)  
של נוגדן לאנטיגן.

הזרים, כדי לבטל את פעילותם המזיקה. בשפה המקצועית<sup>11</sup> קרוי הגוף הזר (המעורר את מערכת החיסון) בשם אנטיגן. אנטיגנים זרים אינם חייבים להיות דוקא חיידקים. גם וירוסים, פטריות פרודות חלבונות ותאים שמקורם ברקמה של אדם זר או פדוריות רב זרות, מהווים אנטיגנים הגורמים ליצירת נוגדנים ספציפיים כנגדם. חלבוני הפלסמה המתהווים בגוף כתגובה לגירוי האנטיגן קרויים נוגדנים (antibody). נוגדנים אלו הינם בעלי כושר היצמדות לאנטיגן הפולש, והם בעלי התכונה המופלאה של היכולת להצמד לאנטיגן מסוים בלבד<sup>12</sup>. במילים אחרות: כל נוגדן „מכיר“ אנטיגנים ספציפיים אליהם הוא מסוגל להקשר, בעוד שאינו מגיב כלל עם אנטיגנים אחרים, כדוגמת ההתאמה הספציפית בין מפתח למנעול. הקישור ההצמדה לאנטיגן הפולש הינה שלב ראשוני בתהליך המביא בסופו של דבר לפגיעה באנטיגן הפולש וביטול פעולתו המזיקה.

תהליך החיסון כולל אם כן:

1. הכרות ראשונית עם האנטיגן.
2. הפעלת מערכת יצור נוגדנים המתאימה לאנטיגן מסוים זה.
3. מערכת זו יכולה מכאן ולהבא להגיב במהירות וליצור נוגדנים עם חדירה מחודשת של האנטיגן המוכר.

9 הדים לתופעה זו ניתן כנראה לראות גם במאמר „זוהר חדש“ פרשת בלק, שהובא לעיל עמ' 29 (במסגרת)

10 פרקי משה לרמב"ם (ירושלים תשי"ט) מאמר שלישי סוף קטע מס' [70].

11 דוד גבעול, נוגדים גנים ואנטיגנים, מדע, יח"א, 214.

12 Hood, Weissman, Wood. Immunology (Menlo Park, 1st ed, 1978), 199-236. 12

(מן הראוי לציין שיצירת נוגדנים היא רק אחת מצורות ההתגוננות של הגוף כנגד חדירה זרה לתוכו, וקיימות צורות התגוננות נוספות<sup>13</sup> שלא נדון בהם במסגרת זו). כיום, בעזרת טכניקות חדישות, ניתן אפילו לסמן נוגדנים על ידי הצמדת חומר פלורוסנטי אליהם ולצלם בהגדלה גבוהה את קבוצות הנוגדנים הצמודים לאנטיגן המתאים<sup>14</sup>.

## פרק ד'

### מערכת אנטיגנים מטיפוס HLA — מערכת תאום הרקמות

בדור האחרון התברר שלמעשה כל תאי הגוף המכילים גרעין תוך-תאי (כולל כדוריות הדם הלבנות), הינם בעלי מערכת אנטיגנים מיוחדת מטיפוס HLA<sup>15</sup> הקובעת למעשה את אפשרויות ההשתלה של אברים ורקמות מאדם לאדם<sup>16</sup>. לדוגמא: אם נשתיל כליה מאדם אחד לשני, אזי אם תהיה זהות בין האנטיגנים מטיפוס HLA של התורם לאלו של הנתרם (מצב נדיר ביותר פרט למקרים של תאומים זהים) — השתל ייקלט בדרך-כלל ללא קשיים, שכן האנטיגנים מטיפוס HLA שעל פני תאי השתל לא יוכרו על ידי מערכת החיסון כאנטיגנים זרים. לעומת זאת אם האנטיגנים מטיפוס HLA של התורם יהיו שונים מאלו של הנתרם, אזי תוך מספר ימים יתחיל מקבל השתל ליצור נוגדנים ספציפיים נגד האנטיגנים מטיפוס HLA של רקמת התורם, ובסיוע של מנגנוני הגנה נוספים של מערכת החיסון יידחה השתל ויהרס.

עובדה חשובה נוספת התבררה בשנים האחרונות<sup>17</sup>: מערכת אנטיגנים מסוג HLA היא מערכת תורשתית<sup>18</sup>. או במילים אחרות, חלק מהאנטיגנים מסוג HLA מקורם באב והחלק השני מקורם באם. בעשרות אלפי הבדיקות שנערכו לקביעת האנטיגנים מסוג HLA במשפחה נמצא הקשר התורשתי הברור בין הצאצאים להוריהם<sup>19</sup>. יתר על כן, במחקרים שנערכו התברר שבכל

H.F. Fudenberg et al. Basic & Clinical Immunology (3rd ed.) Lange Med. Pub. 13

פרקים 1, 12'9

14 שם עמ' 367

15 שם עמ' 181

16 שם עמ' 237

17 שם עמ' 187

18 גם מערכת סוגי הדם A,B,O כפופה לחוקי התורשה ראה שם עמ' 398-400, ובתמונה 28'2 שם.

19 צריך להדגיש שאף על פי שכל אנטיגן מטיפוס HLA של הצאצא נמצא תמיד אצל אחד מהוריו, ההיפך איננו נכון. שכן קיימים אנטיגנים אצל כל אחד מההורים שלא הועברו בירושה, כך שכל הורה מעביר בירושה חצי מהאנטיגנים שלו. והקביעה איזה חצי יועבר בירושה היא אקראית. ראה הסבר מפורט יותר בפרק ה' להלן.

סוגי היונקים אשר נחקרו עד עתה נמצאה מערכת גנטית מרכזית כדוגמת ה-HLA אשר לה השפעה מירבית על גורלו של השתל. מערכת גנטית זו אחראית להימצאותם של אנטיגנים ספציפיים של תאום רקמות על פני מעטפת התא בכל רקמות הגוף.

באדם, הכדורית האדומה הבשלה אינה מכילה גרעין ואין היא נושאת על פניה אנטיגנים HLA. אנטיגנים אלה, האחראים, כאמור, לעירור מנגנון התגובה החיסונית אשר בעטיו נדחה בסופו של דבר השתל, נקראים אנטיגנים של תאום רקמות — histocompatibility antigens. האנטיגנים האחראים לעירור תגובה חיסונית חזקה ועקב כך דחיה מהירה של השתל נקראים major histocompatibility antigens ובהתאם, נקראת המערכת הגנטית האחראית לאנטיגנים אלה — מערכת תאום הרקמות המרכזית — "major histocompa — MHC — tibility complex". האנטיגנים של מערכת תאום הרקמות המרכזית של האדם נתגלו לראשונה על פני הכדוריות הלבנות של הדם, ומכאן נגזר שמה של מערכת זו — Human Leukocyte Antigens או בקצרה: מערכת ה-HLA.<sup>20</sup>

על ידי חיסון מכוון, למשל על ידי הזרקה כדוריות לבנות מבעל-חיים אחד למשנהו המשתייך לאותו מין (species) ניתן לקבל נוגדנים ספציפיים נגד האנטיגנים של תאום רקמות. באמצעות נוגדנים אלה ניתן ללמוד על האנטיגנים של מערכת תאום הרקמות המרכזית של אותו בעל-חיים. (בבן-האדם אין שיטה זו של חיסון מכוון מקובלת, ונמצא פתרון לקבלת נוגדנים ספציפיים באמצעות חיסון טבעי. תהליך זה קורה למשל בנשים המתחסנות בזמן ההריון, כלומר הן מפתחות נוגדנים ספציפיים נגד אותם האנטיגנים של תאום רקמות של העובר אשר מקורם באב). לאחר קבלת נוגדנים ספציפיים המכירים אנטיגנים HLA מסוימים, ניתן לבדוק רקמה או תאי דם לבנים של התורם אם הם מכילים את אותו האנטיגן, "המוכר" על ידי הנוגדנים הללו.

הדרך הנסיונית היא די פשוטה מבחינה עקרונית<sup>21</sup>, ומתבצעת על ידי בדיקה סרולוגית של תאי דם לבנים (לימפוציטים) בנוכחות הנוגדנים הידועים, כאשר התאמה (,"הכרות") בין הנוגדנים לאנטיגן תגרום להצמדה של הנוגדן לאנטיגן ובהמשך לשרשרת תגובות הניתנות לתצפית אנושית. כאשר אין האנטיגנים "מוכרים" לנוגדן המסויים — לא תהיה כל תגובה. כאשר מבצעים בדיקה זו עם מבוחר של נוגדנים מתאימים מטיפוס anti-HLA ניתן לדעת אילו אנטיגנים HLA מצויים על פני התאים הנבדקים של התורם.

Svejgaard et al. "The HLA system" 7 Monographs in Human Semetics (1975) 20

1-103; וראה גם ב" Fudenberg שם (הערה 13) עמ' 181.

Fudenberg שם עמ' 181—183.

## פרק ה'

## עקרונות התורשה של אנטיגנים מטיפוס HLA

ניתן לראות כי הנושא של תאום רקמות עניינו בשני תחומים: תורת החיסון (אימונולוגיה) מזה, ותורשה (גנטיקה) מאידך, ובהתאם שייך נושא זה לתחום האימונוגנטיקה.

כאמור לעיל, כל תא מגורען בגופנו נושא על פניו, לפי הידוע היום, פסיפס של תריסר אנטיגנים שונים של HLA. ששה אנטיגנים מורשים מן האם, וששה מן האב. על מנת להבין את התורשה של אנטיגנים HLA נסביר עתה מספר מושגי יסוד<sup>22</sup>.



לאדם 46 כרומוסומים הממוקמים בגרעין התא והמאורגנים ב־22 זוגות של כרומוסומים זוהים הנקראים אוטוסומים (autosomes). זוג נוסף, ה־23 במספר הינו כרומוסומי המין, היינו: שני כרומוסומים X בנקבה או כרומוסום X וכרומוסום Y בזכר. כל זוג כרומוסומים ניתן לזיהוי על פי צורתו, ובהתאם, לכל זוג מספר סידורי מ־1 עד 22. (ראה תמונה מס' 2 ומס' 3).

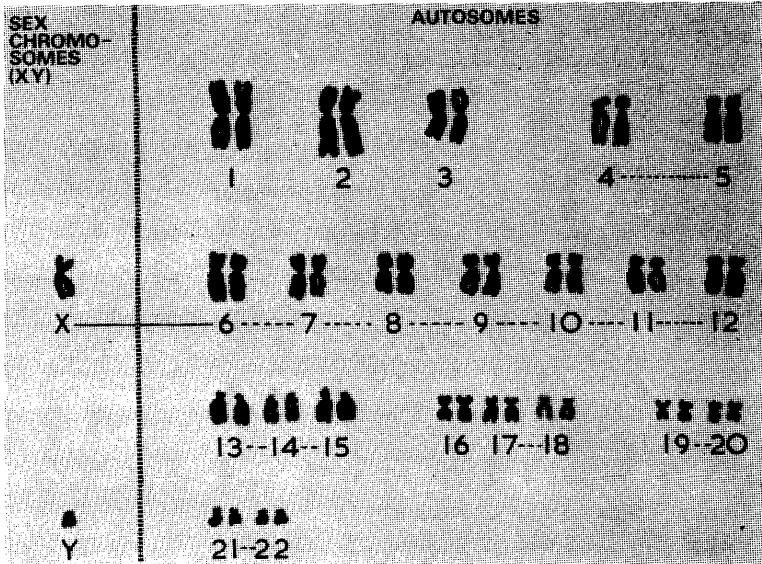
בכל זוג של אוטוסומים, כרומו־סום אחד מקורו מן האב וכרומוסום שני מן האם. הכרומוסומים הם אלה המכילים את החומר התורשתי המצפין בחובו את כל המידע בדבר תכונותיו של בעל החיים. ואכן החומר התורשתי מאורגן לאורך

הכרוסומים ביחידות מידע וזעירות הנקראות גנים (genes), כאשר כל גן אחראי להופעתה של תכונה מורשת אחת בלבד. כדוגמא: אנטיגן HLA על פני מעטפת התא. מיקומו הגיאוגרפי של גן בכרומוסום נקרא אתר locus, וברבים loci. היות ובאדם אנו מצפים לזהות תריסר אנטיגנים HLA בכל תא, יהיו בהתאם תריסר גנים האחראים להופעתם של אנטיגנים אלה. גנים אלה ממוקמים ב־12 אתרים: ששה בכרומוסום המורש מן האב, וששה בכרומוסום המורש מן האם. לאתרים — loci אלה ניתן הסימון הבא: A,B,C,D,DR,SB.<sup>23</sup>

<sup>22</sup> ראה אנצקלופדיה עברית ערך "תורשה", כרך ל"ב, עמ' 691—699, וערך "תא" עמ' 430—432.

S. Shaw et al Evidence for a new segregant series of B cell antigens that are encoded in the HLA-D region and that stimulate secondary allogeneic proliferative

עד עתה זוהו כמאה אנטיגנים שונים בכל ששת האתרים במערכת ה- $HLA^{24}$ ,  
אנו רואים איפוא כי זו מערכת המצטיינת ברבגוניות רבה. על מנת לפשט את  
המינוח נדוג לסמן כל גן HLA ובהתאם כל אנטיגן HLA במספר סידורי וכן



### תמונה מס' 3.

כרומוסומים ממוינים בזוגות

(לאחר „גזירה“ מתמונה 2 והדבקה מחדש)

באות המסמלת את האתר בו הוא ממוקם לדוגמא:  $HLA-A1$  פרושו אנטיגן  
מס' 1 אשר הגן האחראי להופעתו ממוקם באתר A. ובדומה לכך,  $HLA-B5$ ,  
אנטיגן מס' 5, אשר הגן האחראי לו ממוקם באתר B. לעיתים יופיעו מספרים  
זהים לאנטיגנים HLA אך האתר בו הם ממוקמים שונה. וכדוגמא:  $HLA-C1$ ,  
אנטיגן מס' 1 הממוקם באתר C. האנטיגנים  $HLA-A1$  ו- $HLA-C1$  הינם שונים  
בתכלית זה מזה ומייצגים תכונות שונות על פני מעטפת התא.

קריאת אתרי ה- $HLA$  בכרומוסום באמצעות אותיות מאפשר לקבץ את  
האנטיגנים  $HLA$  לסדרות: אנטיגנים  $HLA$  מסדרה A,B,C,D,DR,SB. לכל אדם

and cytotoxic responses. The Journal of Experimental Medicine, 152: 565-579, 1980

Histocompatibility Testing 1980, ed, P.I. Terasaki 24

מקור טבלת אנטיגנים  $HLA$  — שם עמ' 20, פרט לרשימת אנטיגנים  $HLA-SB$  (15)  
שמקורם במאמרו של Shaw (הערה 23), ו- $HLA-SB6$  שמקורו באינפורמציה שטרם  
פורסמה.

שני אנטיגנים בלבד מכל סדרה: 2 אנטיגנים מסדרה A, 2 אנטיגנים מסדרה B וכו'.

טבלת האנטיגנים הידועים מסוג HLA משנת 1980 <sup>24</sup>				
HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Bw45(12)	HLA-Cw1	HLA-DR1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Bw46	HLA-Cw2	HLA-DR2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Bw47	HLA-Cw3	HLA-DR3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Bw48	HLA-Cw4	HLA-DR4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-Bw49(w21)	HLA-Cw5	HLA-DR5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Bw50(w21)	HLA-Cw6	HLA-DRw6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Bw51(5)	HLA-Cw7	HLA-DR7
HLA-Aw23(9)	HLA-Bw16	HLA-Bw52(5)	HLA-Cw8	HLA-DRw8
HLA-Aw24(9)	HLA-B17	HLA-Bw53		HLA-DRw9
HLA-A25(10)	HLA-B18	HLA-Bw54(w22)	<b>HLA-D</b>	HLA-DRw10
HLA-A26(10)	HLA-Bw21	HLA-Bw55(w22)	HLA-Dw1	
HLA-A28	HLA-Bw22	HLA-Bw56(w22)	HLA-Dw2	
HLA-A29	HLA-B27	HLA-Bw57(17)	HLA-Dw3	
HLA-Aw30	HLA-Bw35	HLA-Bw58(17)	HLA-Dw4	
HLA-Aw31	HLA-B37	HLA-Bw59	HLA-Dw5	<b>HLA-SB</b>
HLA-Aw32	HLA-Bw38(w16)	HLA-Bw60(40)	HLA-Dw6	
HLA-Aw33	HLA-Bw39(w16)	HLA-Bw61(40)	HLA-Dw7	HLA-SB1
HLA-Aw34	HLA-B40	HLA-Bw62(15)	HLA-Dw8	HLA-SB2
HLA-Aw36	HLA-Bw41	HLA-Bw63(15)	HLA-Dw9	HLA-SB3
HLA-Aw43	HLA-Bw42	HLA-Bw4 $\alpha$	HLA-Dw10	HLA-SB4
	HLA-Bw44(12)	HLA-Bw6	HLA-Dw11	HLA-SB5
			HLA-Dw12	HLA-SB6

תמונה מס' 4

### פרק ו'

#### השיטה המעבדתית לזיהוי אנטיגנים ולקביעת אבהות

מהי השיטה המעבדתית לזיהוי אנטיגנים HLA? כאמור לעיל, אחת הצורות בהן הגוף מתמודד עם חדירת אנטיגנים זרים מן החוץ הינה יצירת נוגדים ספציפיים המסוגלים להכיר ולהגיב עם אנטיגנים אלה. ואכן זיהוי האנטיגנים HLA מבוסס על תגובתם של נוגדים ספציפיים עם אנטיגנים אלה. בדיקת HLA מבוצעת בדגימת דם אשר מתוכה מפרידים את התאים



הלבנים ובודקים בהם את האנטיגנים HLA. באמצעות בדיקת ה-HLA של פרט מסוים מתקבל הפנוטיפ (phenotype) שלו. כלומר, הפנוטיפ מייצג את פסיפס האנטיגנים על פני מעטפת התאים של פרט מסוים. על ידי בדיקת ה-HLA של אביו ואמו של אותו פרט ניתן לקבוע אילו אנטיגנים HLA הוריש האב, ואילו אנטיגנים HLA הורשה האם לאותו פרט. היינו על ידי בדיקת HLA של ההורים והצאצא ניתן לקבוע את המבנה הגנטי של מערכת ה-HLA שלהם. מבנה גנטי זה נקרא גנוטיפ (genotype). כבר אמרנו כי כל המידע בדבר מערכת ה-HLA מורש באמצעות ששה אתרים על פני כרומוסום אחד מן האב ועל פני כרומוסום אחד מן האם. נהוג לקרוא לרצף האנטיגנים HLA הנמצא על פני כרומוסום אחד הפלוטיפ (haplotype), היינו הפלוטיפ אחד מקורו באב, והפלוטיפ שני באם, ושני ההפלוטיפים האלה יוצרים את הגנוטיפ של הצאצא. לצורך הדגמה נסתפק בשני אתרי HLA בלבד: A ו-B. במקרה זה מספר האנטיגנים HLA הצפוי על פני התא הינו ארבעה: שניים מסדרה A ושניים מסדרה B. והרי הדוגמא:

לפנינו אם אשר לה האנטיגנים HLA הבאים: A25,A28,B14,B18

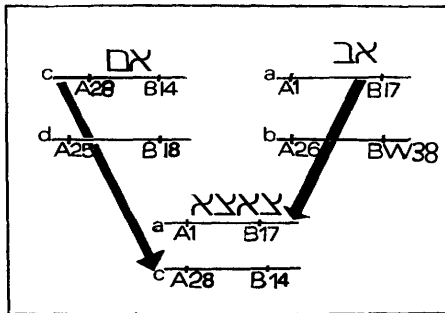
אב ולו האנטיגנים HLA הבאים: A1,A26,B17,Bw38

צאצא ולו האנטיגנים HLA הבאים: A1,A28,B14,B17

לכאורה אפשריים הצירופים הבאים:

מן האם יכול היה הצאצא לרשת A28,B14 A25,B18 A28,B14 A28,B18

ומן האב יכול היה הצאצא לרשת A1,Bw38 A1,B17 A26,B17 A26,Bw38



תמונה מס' 5.

גנוטיפ אפשרי של אב אם וצאצא

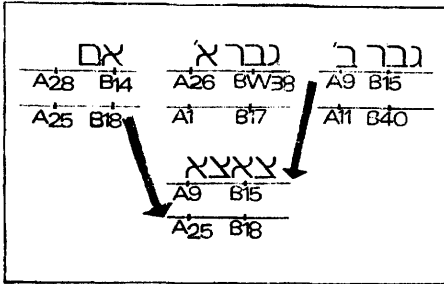
בבדיקת ה-HLA של הצאצא נמצא שהוא נושא את האנטיגנים: A1,A28, B14,B17. המהווים את הצירוף הגנטי (הפלוטיפ) שהוא ירש מאמו (הפלוטיפ) A28,B14 ומאביו A1,B17. יוצא איפוא שהמבנה הגנטי טיפי של מערכת ה-HLA של ההורים והצאצא הינו כדלקמן: האם A28,B14/A25,B18

האב A1,B17/A26,Bw38

הצאצא A1,B17/A28,B14

הציר בתמונה 5 מדגים את התורשה של מערכת ה-HLA במקרה דגן.

נהוג לסמן את התפלוטיפים של האב באותיות a,b ושל האם c,d (ראה ציור) ועל כן הגנוטיפ של הצאצא הינו a/c.  
 פטיכום: קיימות ארבע צורות של הורשת הפלוטיפים של מערכת ה-HLA לצאצאים: a/c, a/d, b/c, b/d.  
 ועתה ניטול דוגמא היפותטית לגבי מקרה רגיל בו זהות האם והילד ידועה, אך יש לקבוע זהות האב בין שני אבות נטענים:



**תמונה מס' 6.**

גנוטיפ היפוטי המאפשר קביעת אבהות של הצאצא

בבדיקת HLA של האם נמצא הפנוטיפ: A25, A28 B14, B18  
 בבדיקת HLA של הצאצא נמצא הפנוטיפ: A9, A25, B15, B18  
 בבדיקת HLA של אב נטען א' נמצא הפנוטיפ: A1, A26 B17, Bw38  
 בבדיקת HLA של אב נטען ב' נמצא הפנוטיפ:

A9, A11, B15, B40 הפנוטיפ הנ"ל ניתן לראות כי הצאצא ירש מן האם את

התפלוטיפ: A25, B18 יוצא איפוא כי הפלוטיפ השני של הצאצא, A9, B15 מקורו באב, והגבר הנבדק מספר 2 נושא גנים אלה. בצורה גרפית הדברים מובהרים בתמונה מס' 6.

אנו מצפים למצוא 2 אנטיגנים HLA מסדרה A ושני אנטיגנים מסדרה B בצאצא הנבדק, אך יש ומוצאים אנטיגן אחד בלבד מסדרה מסוימת. לכך שתי סיבות: א. ייתכן והנבדק הינו הומוזיגוט (homozygous) באתר מסוים, כלומר הוא ירש מאביו ואמו גן זהה באתר המסוים (A1 מן האב וכן A1 מן האם). ב. אפשרות אחרת היא שהנבדק נושא באתר מסוים גן אשר טרם זוהה עד עתה, ועל כן לא ניתן לזהות את האנטיגן המתאים. אחוז האנטיגנים הבלתי מזהים (blanks) באתרים A ו-B הינו נמוך ביותר.

**פרק ז'**

**שכיחות הפלוטיפים במערכת HLA**

לאנטיגנים השונים של מערכת ה-HLA שכיחות שונה באוכלוסית האדם.<sup>25</sup> נושא זה נבדק בעדות שונות בישראל ופורסם בסדרת מאמרים בשנים האחרונות.<sup>26</sup>

Bodmer et al. "Joint Report of the Fifth International Histocompatibility Workshop", 25 Histocompatibility Testing (1972) 621-667.

B. Bonne-Tamir et al. HLA Polymorphism in Israel, 9. An overall comparative analysis. Tissue Antigens (1978) 11, 235-250.

וראה מאמרה בעברית בנושא זה ב"מדע" כ"ד 4-5 (1980) 181-186.

ראינו כבר קודם לכן כי הגנים של מערכת ה-HLA הממוקמים על פני כרומוסום אחד, מורשים יחדיו כיחידה הנקראת הפלוטיפ. אחת התכונות של מערכת ה-HLA הינה כי גנים מן הסדרות השונות מופיעים דווקא בהרכבים מסוימים בהפלוטיפים שונים. יתרה מזו, הרכבים מסוימים מעין אלה הינם אופייניים לאוכלוסיות שונות. כדוגמא: ההרכבים A2,B12 A3,B7 A1,B8 אופייניים לאוכלוסיה הלבנה הלא יהודית של צפון אירופה<sup>25</sup>, בעוד אשר הפלוטיפים Aw30,B13 A26,Bw38 A1.B17 הינם אופייניים ליהודים<sup>26</sup>. הפלוטיפ אופיני הוא שכיח באופן יחסי בלבד, כמו ההפלוטיפ A26,Bw38 האופיני ביותר ליהודים מיוצאי עדות שונות, שכיחותו נעה מ-1% ביהודי תימן ועד לכל היותר 5% ביהודים יוצאי גרמניה.

מערכת תאום הרקמות המרכזית של האדם מצטיינת איפוא ברב-גונית מובהקת. בהתייחסו לאנטיגנים HLA-A,B,C,D גיווכת כי הרב-גונית היא כה רבה עד כי ניתן לקבל כ-300,000,000 גוטיפים שונים<sup>27</sup>. מספרים אלו מדגימים את היכולת העצומה הטמונה במערכת ה-HLA לבדיקת הורות. ואמנם בעולם המדעי מקובל כיום כי בדיקות סוג הרקמות — HLA Typing — הינן המדויקות והמתאימות ביותר לשלילה — ויתרה מזו — לקביעה פוזיטיבית של הורות ברמת סבירות גבוהה מאד.

## פרק ח'

### דוגמאות לישום מעשי של מבחני קביעת אבהות

מבחני הדם לקביעת אבהות, המבוססים על מאפיינים גנטיים לכל אדם והמורשים על פי זהות גנטית הניתנת לקביעה מצוינים קשת רחבה של הבדלים אשר ניתנים לזיהוי באופן מדעי ולכן הופכים לכלי השימושי ביותר לפתרון בעיות הורות<sup>28</sup>.

שיטת ה-HLA על ריבוי מרכיביה העצום, השוני בגילוייה באוכלוסיה, יכולת איתורה למן תקופת העוברות, היותה בלתי מושפעת משינויים סביבתיים, ערוי דם, סמים, מחלות ומוות — עושים את אפשרות השימוש בה כבטיבית אצבעות<sup>29</sup> כ,תעודת זהות גנטית" ללא מתחרה<sup>30</sup>.

Bobmer, Evolution and function of HLA system. British Medical Bulletin (1978), 34, 27 309-316.

28 ראה מאמרו המקיף של C. Lee "Current status of Paternity cases" Fam. L.Q. (1975) 9, 615-616.

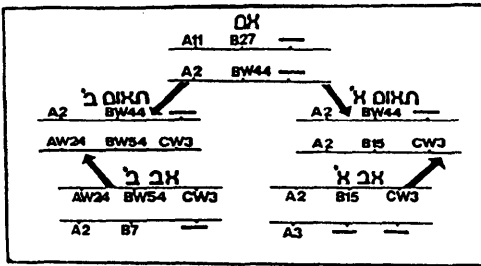
29 על ההכרה ההלכתית בטביעת אצבעות ראה בבליוגרפיה באוצר המשפט מאת נתום רקובר, ירושלים, תשל"ה עמ' 252, ערכים 6276-6273. ויש להוסיף: שו"ת דבר יהושע חלק ג' (תשל"ו) אבהע"ז סי' ד'. וכן דיני ישראל, כרך ז' (תשל"ו), מאמרו של הרב גד נבון, עמ' קכ"ט-קמ"א.

30 על מבחני קבוצות הדם שבתורת הגנטיקה העולה בדיוקן אף על זה שבטיבית אצבעות

שני מקרים יוצאי דופן בנדירותם ידגימו יכולת מבחני ה-HLA לשלילה ולהוכחת אבהות.

1. בשנת 1978 התעוררה שאלת קביעת אבהות לגבי תאומים בלתי זהים<sup>31</sup>. כאן — האם היתה ידועה ודגימה נלקחה מדמה. כן נלקחה דגימה מהתאומים

והאב הנטען. הבדיקה היתה שלילת אבהות ודאית לגבי תאום א' והוכחת אבהות בהסתברות של 98% לגבי תאום ב'. היתה עובדה כי האם קיימה מגע מיני עם גבר נוסף תוך למעשה המיני עם אבי תאום ב' הביאה לבדיקת דמו של גבר זה. בבדיקת ה-HLA הצביעו על תוצאה מדהימה: נשללה בוודאות אבהות הגבר השני לגבי תאום ב' והוכחה כדי



תמונה מס' 7.

הגנוטיפ של התאומים, אמם ושני אבותיהם

הסתברות בסיכוי 99.9% אבהותו לגבי תאום א' (ראה תמונה מס' 7).

2. מקרה התינוקות שהוחלפו בבית החולים לילודות

באוגוסט 1978 שמע הציבור בארץ על שני זוגות הורים אשר תינוקותיהם הוחלפו בטעות בבית היולדות. בירורים פנימיים בבית היולדות, דמיון פיזיונמי וחקירה מאומצת לא נתנו תשובה החלטית לשאלה מי ילדו של מי. על מנת לקבל תשובה החלטית בוצעו בדיקות דם ומבחני HLA במעבדה לאימונוהמטולוגיה של ביה"ח „הדסה" ירושלים. הבדיקה שנערכה הביאה לידי החזרת התינוקות להוריהן הביולוגיים האמיתיים, כאשר נשללה הורות זוג אחד לגבי אחד התינוקות, ומצד שני נקבעה באופן חיובי ההורות שלהם על התינוק השני, כשתוצאה דומה (וכמובן הפוכה) נתקבלה גם לגבי זוג ההורים השני<sup>32</sup>.

ראה H. Krause, Scientific Evidence and the Ascertainment of Paternity, Fam. L.Q. (1971), 8, 256.

וראה בשבחי ה-HLA לענין זה אצל P. Terasaki, הערה 1 לעיל, עמ' 543, 544, 554.

31 ראה סקירת המערך הגנטי על פי מבחני HLA כפי שבאים לידי ביטוי בבדיקות שנערכו P. Terakai, Twins with two different fathers identified by HLA, New England J. of Med. (1978) 299, 590-592.

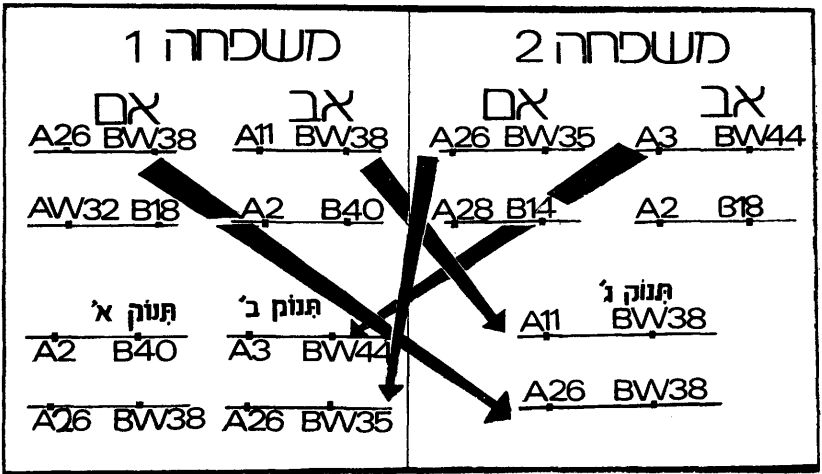
32 ראה C. Brautbar and Ors. Vox. Sang. 39, 322-326 (1980)

כיצד בוצע מבחן ה־HLA הקובע ?

נשחזר את המצב ביום הבדיקה ואת תהליך מבחני ההורות. לזוג מספר 1 גולדו תאומים. לזוג מספר 2 נולד תינוק אחד בלבד. עקב השתלשלות מאורעות היה מקום לחשד כי: א. תוחלף אחד מן התאומים של זוג מספר 1 בתינוק של זוג מספר 2; ב. ייתכן והיתנה החלפת תינוקות נוספת. ועל כן התעורר הצורך לשלול את האפשרות כי תינוק של זוג הורים שלישי מעורב בהחלפה.

תוצאות בדיקות ה־HLA של ההורים והתינוקות מפורטות בתרשים שבתמונה

מס' 8.



תמונה מס' 8.

הגנוטיפים של התאומים המוחלפים ובני משפחותיהם

אנו רואים איפוא כי באמצעות בדיקות ה־HLA נקבעה שלילת הורות במשפחה מספר 1 לגבי תינוק ב, ובמשפחה מספר 2 לגבי תינוק ג. יתרה מזו, תינוק ב מתאים בשני ההפלוטיפים שלו למשפחה מס' 2, ותינוק ג (שהיא בידי משפחה מס' 2) מתאים בשני ההפלוטיפים שלו למשפחה מס' 1. ההסתברות למצוא תינוקות בעלי מבנה גנטי זהה באוכלוסייה שלנו היא כדלקמן:

מבנה גנטי ראשון:  $\frac{A3, Bw44}{A26, Bw35}$  ההסתברות היא 8/10,000

מבנה גנטי שני:  $\frac{A11, Bw38}{A26, Bw38}$  ההסתברות היא: 2/10,000

יתר על כן, ההסתברות כי ימצאו באקראי בעת ובעונה אחת שני תינוקות בעלי ההפלוטיפים אשר צויינו לעיל הינה מכפלת ההסתברויות, היינו אחד לשישה מיליון. סיכוי גמוך זה, שולל ללא ספק את האפשרות שמקור התינוקות המוחלפים היה ממשפחות זרות אחרות.

אין ספק כי המדע הצליח בשיטת ה-HLA להגיע לדרגת ההסתברות שבחייב גבוהה ביותר. מעקב אחר הספרות המדעית מראה עד כמה התפתח תחום המחקר שבשיטה ה-HLA מחד, ומאידך עד כמה הרחבת הידע במערכת גנטית המצטיינת ברר-גונית עשויה להגדיל בעתיד הקרוב מאד את סיכויי ההסתברות ברוב המקרים אף יותר מהקיים היום<sup>33</sup>.

נשארה פתוחה השאלה מהי המשמעות ההלכתית של המסקנות הנסיינות והמדעיות החדשות?

ואולי מן הראוי להוסיף: האם נתקיים כבר דיון הלכתי מקיף לאחר עיון ברקע המדעי המלא?

תשובה לשאלות אלו אמורה להנתן בעמודים הבאים.

33 ראה מאמרו של M. Larson משנת 1974: "Blood test exclusion Procedures in Paternity litigation: The uniform acts and beyond" Fam. L. (1973/4) 133, 713-723.

וראה לעומתו הישגי המדע כפי שמשקפים אצל Terasaki בהערה 30 לעיל והערה 1 לעיל, בעמ' 554 במאמר שם.

אמר ליה רב הונא לרבה בריה: מאי טעמא לא שכיחת קמיה דרב חסדא דמחדדן שמעתיה?

אמר ליה: מאי איזיל לגביה? ! דכי אזילנא לגביה מותיב לי במילי דעלמא. אמר לן: מאן דעייל לבית הכסא לא ליתיב בהדיא, ולא ליטרח טפי. דהאי כרכשתא אתלת שיני יתיב, דלמא משתמטא שיני דכרכשתא ואתי לידי סכנה.

אמר ליה: הוא עסיק בחיי דברייתא, ואת אמרת במילי דעלמא? כל שכן זיל לגביה!

מסכת שבת דף פ"ב עמוד א'.