

التشخيص الوراثي قبل الإلقاء الصناعي

عمّار جمّول* ، د. صفاء دلّا**

* كلية الصيدلة ، جامعة المناра ، البريد الإلكتروني: ammar.jammou02@gmail.com

** كلية الصيدلة ، جامعة المناра ، البريد الإلكتروني: drsaafaadalla@gmail.com

الملخص

التشخيص الوراثي قبل الإلقاء الصناعي والذي يُعرف الآن بشكل أكثر دقة بـ PGT (Preimplantation Genetic Testing)، فهو تقنية تكميلية تُجرى خلال رحلة أطفال الأنابيب. الفكرة الأساسية هنا هي فحص الأجنة قبل نقلها إلى الرحم عبر التلقيح الصناعي للتأكد من خلوها من أمراض وراثية معينة أو مشاكل في الكروموسومات. يتم ذلك عبر سحب بعض خلايا من الجنين الذي وصل لمرحلة متقدمة (كيسة أو رومية) دون أن يؤثر ذلك على نموه الطبيعي لاحقاً. ثم تُرسل هذه الخلايا للفحص في مختبر متخصص باستخدام تقنيات حديثة عالية الدقة.

الفائدة الرئيسية من هذه التقنية هي تمكين الأطباء من اختيار الأجنة السليمة فقط للنقل، مما يزيد من فرص إنجاب طفل سليم ويقلل من احتمال الإجهاض، خاصة للأزواج حاملي الأمراض الوراثية، أو من لديهم تاريخ بالإجهاض المتكرر، أو النساء في سن متقدمة.

كلمات مفتاحية – التشخيص الوراثي ، الإلقاء الصناعي ، أطفال الأنابيب

ABSTRACT

Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD), now more accurately known as PGT (Preimplantation Genetic Testing), is a complementary technique performed during the in vitro fertilization (IVF) journey. The core idea is to examine embryos before they are transferred to the uterus via IVF to ensure they are free from specific genetic diseases or chromosomal abnormalities.

This is done by extracting a few cells from an embryo that has reached an advanced stage (a blastocyst) without affecting its subsequent normal development. These cells are then sent for analysis in a specialized laboratory using modern, high-precision techniques.

The primary benefit of this technology is that it enables doctors to select only the healthy embryos for transfer. This significantly increases the chances of having a healthy child and reduces the likelihood of miscarriage, especially for couples who are carriers of genetic diseases, those with a history of recurrent miscarriages, or women of advanced maternal age.

Keywords — Genetic Diagnosis, In Vitro Fertilization (IVF), Test-Tube Babies.

I. مقدمة

في رحلة الحياة، ييرز حلم الأبوة والأمومة كأحد أعمق الدوافع الإنسانية وأكثرها حميمية. في بعض الأحيان يصطدم هذا الحلم الواقع طبي معقد، حيث تشكل تحديات العقم حاجزاً يصعب تجاوزه بالطرق التقليدية. لعقود، ظل هذا المجال محاطاً بالكثير من القلق وعدم اليقين، ولكن بفضل تقدم العلم المذهل، لم يعد الأمر كذلك.

شهدت نهاية القرن العشرين وبداية القرن الحادي والعشرين ثورة حقيقة في مجال الطب التاسلي، حيث انتقلت تقنيات المساعدة على الإنجاب من حيز التجارب المعملية إلى الواقع رافداً أساسياً يمنح الأمل لملايين الأسر حول العالم. في صدارة هذه الثورة تقنية الإخصاب المساعد أو ما يُعرف شعبياً بـ "أطفال الأنابيب" (In Vitro Fertilization - IVF)، والتي مثلت نقلة نوعية في فهمنا لعملية الخلق الأولى. لم تعد عملية الإنجاب حبيسة قناتي فالوب، بل انتقلت إلى مختبرات متقدمة حيث يتم توفير الظروف المثلى لتلقي البويضة والحيوان المنوي، لتبدأ رحلة جديدة للحياة في بيئة يتم التحكم بها بدقة متناهية.

ولكن، لم يقف العلم عند هذا الحد. مع تطور تقنية أطفال الأنابيب، برزت حاجة ملحة لضمان نجاح هذه العمليات وليس فقط حدوثها، ولسد الفجوة بين "الحمل" و "الحمل السليم". من هنا، ولدت تقنية ثورية أخرى هي التشخيص الوراثي قبل الزرع (Preimplantation Genetic Testing - PGT)، والتي كانت تُعرف سابقاً بـ (PGD). إذا كانت تقنية IVF هي "الطريق" إلى الحمل، فإن تقنية PGT هي "البوصلة" التي ترشد هذا الطريق نحو الهدف الأسمى: طفل سليم ومعافي. تسمح هذه التقنية المتقدمة بفحص التركيبة الوراثية للأجنة قبل نقلها إلى الرحم، مما يمكن الأطباء من اختيار الأجنة السليمة والخالية من الأمراض الوراثية أو التشوهات الكروموسومية التي قد تؤدي إلى الإجهاض أو ولادة طفل مصاب بمرض خطير.

فإذَا، أصبحت هذه التقنيات معاً تشكل رحلة متكاملة من الأمل المدعوم بالعلم. فهي لا تقدم حلّاً لمشكلة العقم فحسب، بل تقوم أيضاً وقاية من أمراض قد ترافق الإنسان مدى الحياة. إنها قصة إنسانية بامتياز، تجسد كيف يمكن للعقل البشري أن يطور أدوات معقدة لخدمة أحد أبسط الحقوق الطبيعية وأكثرها قدسية: حق تكوين أسرة. في السطور التالية، سنغوص في تفاصيل هذه الرحلة المذهلة، مبتدئين بـ تقنية أطفال الأنابيب، مروراً بالتشخيص الوراثي قبل الزرع، وصولاً إلى أحدث المراجع العلمية التي ترسم ملامح مستقبل هذه التقنيات الوعاء.

II. الخطوات الأساسية لعملية أطفال الأنابيب IVF

- 1) تحفيز البويض (Ovarian Stimulation): تتلقى المرأة أدوية هرمونية لتحفيز المبيضين على إنتاج عدة بويضات ناضجة بدلاً من بويضة واحدة في الدورة الطبيعية.
- 2) مراقبة نمو البويضات: يتم تتبع نمو البويضات عبر الموجات فوق الصوتية وفحوصات الدم لتحديد موعد نضجها المناسب.
- 3) سحب البويضات (Egg Retrieval): عملية جراحية بسيطة تحت التخدير، يتم فيها سحب البويضات من المبيض باستخدام إبرة رفيعة موجهة بالموجات فوق الصوتية.
- 4) تجميع العينة المنوية: في نفس يوم سحب البويضات، يُقدم الرجل عينة منوية.
- 5) التلقيح والإخصاب (Fertilization): يتم وضع البويضات والحيوانات المنوية معاً في طبق خاص في المختبر (التلقيح التقليدي) أو يتم حقن حيوان منوي واحد مباشرة في كل بويضة (تقنية الحقن المجهري - ICSI).
- 6) زراعة الأجنة (Embryo Culture): تترك الأجنة المخصبة لتتمو في حاضنة خاصة لمدة 3-5 أيام حتى تصل إلى مرحلة الكيسة الأريمية (Blastocyst).
- 7) نقل الأجنة (Embryo Transfer): بعد 3-5 أيام، يتم اختيار أفضل جنين (أو أجنة) ونقله إلى رحم المرأة باستخدام قسطرة رفيعة عبر عنق الرحم.

III. PGD (التشخيص الوراثي قبل الزرع)

PGD (التشخيص الوراثي قبل الزرع): يُعرف الآن باسم PGT-M (اختبار الجينات الوراثية لأحادياص الوراثة). يتم عندما يكون هناك خطر معروف لانتقال مرض وراثي محدد من الوالدين إلى الطفل (مثل التليف الكيسي، فقر الدم المنجلي، هنتنغتون، ضمور العضلات). هذا يزيد من فرص نجاح الزرع ويقلل من خطر الإجهاض.^[2] التصنيف الحديث لأنواع PGT (حسب الغرض): تم استبدال المصطلحات القديمة (PGD, PGS) بتصنيف أكثر دقة من قبل الجمعيات الدولية:

A. PGT-A (اختبار القلب الصبغي) الاسم القديم

- (1) الهدف: الكشف عن اختلال في عدد الكروموسومات (Aneuploidy)، مثل:
 - (a) تثلث الصبغي 21 (مسبب متلازمة داون).
 - (b) تثلث الصبغي 18 (مسبب متلازمة إدواردز).
 - (c) تثلث الصبغي 13 (مسبب متلازمة باتو).
 - (d) monosomy X (مسبب متلازمة تيرنر).
- (2) الفائدة: يقلل من خطر الإجهاض ويزيّد من فرص نجاح الزرع، خاصة لدى النساء فوق 35 سنة أو من لديهن تاريخ من الإجهاض المتكرر أو فشل زرع الأجنة.

B. PGT-M (Preimplantation Genetic Diagnosis) الاسم القديم

- (1) الهدف: الكشف عن طفرات جينية محددة ي携ها الأبوان وتسبب أمراضًا وراثية، مثل:
 - (a) أمراض متتحية: التليف الكيسي، فقر الدم المنجلي، التلاسيمي.
 - (b) أمراض سائدة: مرض هنتنغتون، متلازمة مارفان.
 - (c) أمراض مرتبطة بالكروموسوم X: ضمور العضلات دوشين، متلازمة X المهاش.
- (2) الفائدة: تجنب نقل الأمراض الوراثية الخطيرة إلى النسل.

C. PGT-SR (اختبار لإعادة الترتيب الهيكلية)

- (1) الهدف: مخصص للأزواج الذين يحمل أحدهم إعادة ترتيب هيكلية في كروموسوماته، مثل: الانقلالات (Translocations) أو الانقلابات (Inversions).
- (2) الفائدة: هذه الإعادة الترتيب يمكن أن تؤدي إلى إنتاج أجنة غير متوازنة كروموسومياً، مما يسبب الإجهاض أو ولادة طفل مصاب.
PGT-SR يحدد الأجنة المتوازنة.
- (3) المرضى المناسبون لـ PGD/PGT-M:
 - (a) الأزواج حاملو الأمراض الوراثية المتتحية أو السائدة أو المرتبطة بالجنس.
 - (b) الأزواج الذين لديهم طفل سابق مصاب بمرض وراثي خطير.
 - (c) الأزواج الذين لديهم تاريخ من الإجهاض المتكرر.
 - (d) النساء في سن متقدمة (فوق 35 سنة) بسبب زيادة خطر الاضطرابات الكروموسومية (هذا PGT-A هو الأنسب).
 - (e) الأزواج الذين فشلت لديهم محاولات IVF متعددة.

IV. كيفية إجراء PGD\PGT-M

- 1) يجب أولاً إجراء دورة IVF للحصول على الأجنة.
- 2) الخزعة (Biopsy): عندما يصل الجنين إلى مرحلة الكيسة الأرومومية (يوم 5-6)، يقوم أخصائي الأجنة بإزالة عدد قليل من الخلايا (عادة 5-10 خلية) من الجزء الذي سيشكل المشيمة (Trophoblast). هذه التقنية آمنة ولا تضر بالجنين الذي سينمو.
- 3) الاختبار الجيني: يتم إرسال الخلايا إلى مختبر متخصص. التقنية الأكثر استخداماً حالياً هي التسلسل الجيل التالي (NGS) - Next Generation Sequencing التي توفر دقة عالية في تحليل جميع الكروموسومات والطفرات الجينية المحددة.
- 4) النتائج والاختيار: بعد أيام قليلة، تظهر النتائج. يتم تحديد الأجنة الخالية من المرض أو الاضطراب الكروموسومي المحدد.
- 5) نقل الأجنة السليمة: يتم نقل الجنين السليم فقط إلى الرحم. يمكن تجميد الأجنة السليمة المتبقية لدورات مستقبلية. [4]

V. الدقة والتحديات

- 1) الدقة: عالية جداً (تصل إلى 99-99%), خاصة مع تقنية NGS.
- 2) الفسيفساء (Mosaicism): حيث قد يحتوي الجنين على خليط من الخلايا السليمة وغير السليمة. يتطلب تفسير النتائج خبرة كبيرة. [5]
- 3) الخطأ التشخيصي: وهو نادر جداً، ولكن هناك احتمال ضئيل لحدوث خطأ في التشخيص (False Positive or False Negative).
- 4) عدم وجود تشخيص لجميع الأمراض: PGT يفحص أمراضاً محددة فقط (تلك المطلوبة) ولا يستبعد جميع الأمراض الوراثية أو التشوهات.
- 5) المخاطر على الجنين: تعتبر عملية الخزعة آمنة في أيدي مدربة، ولكن هناك خطر نظري ضئيل جداً بـالـاحـقـ الضـرـرـ بالـجـنـينـ.

VI. مخاطر التلقيح الصناعي (IVF)

A. المخاطر على المرأة

- 1) متلازمة فرط تببير المبيض (OHSS): هو رد فعل مفرط للهرمونات المحفزة، يؤدي إلى تضخم المبيضين وتسرب السوائل. [8]

- 2) مضاعفات عملية سحب البويضات: نزيف، عدوى، أو إصابة الأعضاء المجاورة (نادرة).

B. مخاطر متعلقة بالحمل

- 1) الحمل المتعدد (التوائم): زيادة خطر الولادة المبكرة وانخفاض وزن المواليد.

- 2) مضاعفات الحمل (تسمم الحمل، سكري الحمل)

C. مخاطر على المولود

- 1) زيادة طفيفة في مخاطر العيوب الخلقية

D. المخاطر النفسية: كالقلق والاكتئاب

VI. الآفاق والتطورات

A. التحول من الفحص إلى التشخيص الشامل (*Comprehensive Testing*)

- 1) التسلسل الكامل للجينوم - WGS: أصبح من الممكن نظرياً تسلسل الجينوم الكامل للجينوم باستخدام خلية واحدة. هذا سيمكن من الكشف عن جميع الطفرات تقريباً، وليس فقط تلك المستهدفة.
- 2) التحدي: التكلفة العالية والتعقيد في تفسير كميات هائلة من البيانات، خاصة للطفرات ذات الدلالة غير المؤكدة (Variants of Uncertain Significance - VUS).

B. تحليل التخلق المتوالي (*Epigenetic Analysis*)

- 1) ما هو أبعد من تسلسل الحمض النووي: لا يقتصر الفحص على تسلسل الجينات نفسه، بل يمتد لفحص التعديلات الجينية (Epigenetics) التي تنظم عمل الجينات (مثل المثيلة).
- 2) التطبيق: يمكن أن يساعد في تقييم "جودة" الجينين وقابليته للانغراص من خلال فحص الحالة الصحية للجينوم، مما قد يزيد من فرص نجاح الزرع.

C. تحسين تشخيص حالات الفسيفساء (*Mosaicism*)

- 1) فهم أعمق: بدلأً من مجرد اكتشاف وجود الفسيفساء، تركز الأبحاث على تطوير خوارزميات وطرق تحليل أكثر تطوراً (مثل استخدام الذكاء الاصطناعي) للتمييز بين:
 - الفسيفساء الحقيقية التي قد تؤثر على صحة الجنين.
 - الأخطاء التقنية في التحليل.
 - الفسيفساء التي لا تشكل خطراً وقد تتصلح ذاتياً.
- 2) الهدف: اتخاذ قرارات أكثر دقة بشأن نقل الأجنة ذات الفسيفساء، والتي كانت تُستبعد سابقاً بشكل تلقائي.

D. الذكاء الاصطناعي وتعلم الآلة (*AI and Machine Learning*)

- 1) تحليل الصور: استخدام الذكاء الاصطناعي لتحليل صور الأجنة (مورفولوجيا الجنين) ومقارنتها بالبيانات الجينية. يمكن أن يساعد هذا في تحديد أفضل الأجنة للنقل دون الحاجة دائماً إلى الخزعة، مما يقلل التكلفة والمخاطر.
- 2) تفسير البيانات: مساعدة الأطباء في تفسير نتائج الفحوصات الجينية المعقدة والتبؤ بنتائج الزرع.

E. تحرير الجينات (*Gene Editing*)

- 1) التقنيات مثل كريسبير (CRISPR-Cas9): تفتح هذه التقنية إمكانية تصحيح الطفرات الجينية في الأجنة بدلأً من مجرد اختيار الأجنة السليمة.^[6]
- 2) الحالة حالياً: لا تزال في مرحلة البحث الأساسي وتشير جدلاً أخلاقياً وقانونياً هائلاً. لا يتم تطبيقها سريرياً على الأجنة البشرية بسبب مخاوف تتعلق بالسلامة والأخلاقيات.

F. تقنيات خزعة غير جراحية (Non-Invasive PGT - nPGT)

- (1) الفحص بناءً على DNA حر في المختبر: بدلاً منأخذ خزعة من الجنين، يتم فحص الحمض النووي الذي يطلقه الجنين بشكل طبيعي في وسط الاستبتابات.^[7]
- (2) التحدي: لا يزال تحت التطوير لضمان أن الحمض النووي الذي يتم فحصه يمثل التركيبة الجينية للجنين بدقة وليس به تلوث من خلايا الأم.

G. التوسيع في نطاق الأمراض التي يتم فحصها

- (1) أمراض ذات استعداد وراثي: قد يمتد الفحص في المستقبل ليشمل جينات مرتبطة بزيادة خطر الإصابة بأمراض شائعة في سن متأخرة (مثل بعض أنواع السرطان، أمراض القلب، الزهايمير).
- (2) الصفات غير المرضية: هذا يشير إلى إشكاليات أخلاقية عميقه جدًا (مثل اختيار لون العينين، الطول، الذكاء) وهو محظوظ في معظم دول العالم.

H. تحسين الكفاءة وتقليل التكلفة

مع تقدم التقنيات وتتصبح أوتوماتيكية أكثر، من المتوقع أن تتحفظ تكلفة إجراء PGT، مما يجعلها في متناول عدد أكبر من الأزواج.

المراجع

- [1] Mayo Clinic. (2023). In vitro fertilization (IVF).<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/in-vitro-fertilization/about/pac-20384716>
- [2] De Rycke, M., Berckmoes, V., & Preimplantation Genetic Testing Working Group of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2020). ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Human Reproduction Open*, 2020, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa021>
- [3] Capalbo, A., & Ubaldi, F. M. (2020). Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a review of published blastocyst reanalysis concordance data. *Prenatal Diagnosis*, 401205–1215 .<https://doi.org/10.1002/pd.5716>
- [4] International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD). (2018). Position statement on the use of preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M). *Prenatal Diagnosis*, 38, 721–722 .<https://doi.org/10.1002/pd.5335>
- [5] Grati, F. R., Gallazzi, G., Branca, L., Maggi, F., Simoni, G., & Yaron, Y. (2018). An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reproductive Biomedicine Online*, 36(4), 442- 449.[https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(18\)30010-7](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(18)30010-7)
- [6] Jiang, F., & Doudna, J. A. (2017). CRISPR–Cas9 structures and mechanisms. *Annual Review of Biophysics*, 46, 505–529. [<https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822>] (<https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-062215-010822>)
- [7] American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2018). Use of preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M): a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.[https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/committee-opinions/committee-opinions/use-of-preimplantation-genetic-testing-for-monogenic-disorders-\(pgt-m\)-a-committee-opinion.pdf](https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/committee-opinions/committee-opinions/use-of-preimplantation-genetic-testing-for-monogenic-disorders-(pgt-m)-a-committee-opinion.pdf)
- [8] American Society for Reproductive Medicine (ASRM). (2022). Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).<https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/documents/fact-sheets-and-info-booklets/ovarian-hyperstimulation-syndrome-ohss>