

קטלוג שירותים המרכז לחקר הסרטן, שיבא

המרכז לחקר הסרטן בבית החולים שיבא מספק שירותי ריצוף גנטי וניתוח מידע מתקדמים המסייעים לקלינאים בשיבא וחוקרים מהאקדמיה, עולם הרפואה ותעשיית הפארמה בארץ ובחו"ל לבצע מחקר ביו-רפואי. המרכז לחקר הסרטן מחזיק במכשור הרפואי המתקדם בעולם המאפשר קשת שירותי ריצוף הכוללים: ריצוף גנומי, אקסומי, טרנספיקטומי, ריצופים של גנים בודדים או פאנלים של גנים וכן קביעת פרופילים בספקטרוסקופיית מאסה. תוצאות הריצוף יכולות, ע"פ בקשת הלקוח, לעבור ניתוח ביואינפורמטי ו/או ניתוח משמעותיות קליניות. בנוסף, ניתן להוסיף נתונים קליניים ומטא דאטה מותאמים לדרישת וצרכי הלקוח - Custom tailored הנגשת המטא דאטה תעשה בשיתוף ועל ידי ARC מרכז החדשנות של שיבא. בין הקטגוריות האפשריות: רקע גנטי של המחלה, מוטציות נוספות, סיכום קליני הכולל פרמטרים קליניים עיקריים, היסטוריית טיפולים ועוד.

פרטים נוספים והמשך התקשרות
ד"ר שרון מושקוביץ, מנהלת מחקר, המרכז לחקר הסרטן
Sharon.Moshkovitz@sheba.health.gov.il
+972-3-5308108

שירותים קיימים

שירותים פרוטאומיים וספקטרוסקופיית מאסה

1. קביעת הפרופיל הפרוטאומי Proteomic profiling נעשה באמצעות ספקטרוסקופיית מאסה (Mass Spectrometry, MS) ומאפשר הערכה כמותית של אלפי חלבונים בדוגמה. היכולת לזהות שינויים בתבניות הביטוי משמשת כלי חשוב בהבנת תהליכים פתולוגיים ומחלות. ניתן לקבוע את פרופיל החלבונים בדוגמאות שונות כגון: תרביות תאים, רקמות קפואות, Extracellular vesicles, ו-Secretome.

2. קביעת פרופיל המודיפיקציות הכימיות ברנ"א מודיפיקציות כימיות ברנ"א משחקות תפקיד מרכזי בבקרת הביטוי של הגנים ונתונות לשינויים בעקבות מצבים מטבוליים, עקה מסוגים שונים, מצבים פתולוגיים והתמיינות. ניתן לקבוע את הכמות של מגוון מודי-פיקציות בדוגמאות רנ"א שונות (Tota RNA, mRNA ורנ"א לאחר ניקוי של rRNA).

שירותי ריצוף

1. ריצוף אקסומי

ריצוף אקסומי (Whole Exome Sequencing, WES) קובע את הרצף של האזורים המקודדים בגנום. הבדיקה מאפשרת זיהוי של מוטציות ומסייעת הן לאיתור מחלות גנטיות והן לזיהוי של מנגנונים המעורבים במחלות שהבסיס הגנטי שלהן אינו ברור. אבחון הרקע הגנטי למחלות הוא הבסיס לרפואה מותאמת אישית - מניעה, טיפול ומעקב מותאם, וכן זיהוי של גורמי סיכון למחלות.

2. ריצוף גנומי

ריצוף גנומי כולל גם אזורים שאינם מופיעים בריצוף האקסומי כך שהוא מאפשר לגלות מוטציות שמופיעות מחוץ לאזורים המקודדים ומשפיעות על ביטוי גנים במחלות גנטיות וסרטן. קביעת הבסיס הגנטי למחלות מסייעת לרפואה מותאמת אישית, מאפשרת לגלות גורמי סיכון למחלות גנטיות ותורמת למחקר.

3. ריצוף פנל לזיהוי שינויים סומטיים

בניית פנלים מותאמים אישית למטרות קליניות או מחקריות. תכנון בדיקת NGS שתקבע את רצף הגנים הרצוי, תוך ריצוף בכיסוי עמוק יותר מבדיקת אקסום, על מנת לזהות שינויים פתוגניים סומטיים הקיימים בדגימה בשכיחות נמוכה.

4. ריצוף טרנסקריפטומי

הטרנסקריפטום משקף את פרופיל הביטוי של הגנים בדוגמה. ריצוף טרנסקריפטומי (RNA Sequencing) קובע את הכמות היחסית של הטרנסקריפטים השונים בהסתמך על ברקודים מולקולריים (unique molecular identifiers, UMIs) המאפשרים זיהוי של שינויים כמותיים שמקורם בטרנסקריפטום וסינון של שינויים הנובעים מתהליך הכנת הדוגמה. היכולת לזהות שינויים בתבניות הביטוי ברמת הרנ"א משמשת כלי חשוב בהבנת תהליכים בתא, הבסיס המולקולרי של מצבים פתולוגיים והתפתחות סרטנית.

5. קביעת פרופיל הביטוי של הגנים ברמת הווריאנט הטרנסקריפטומי

למרבת הגנים בגנום האנושי יש יותר מווריאנט טרנסקריפטומי אחד. יצירת הווריאנטים השונים היא תוצאה של תהליך שיחבור אלטרנטיבי - alternative splicing ושינויים בנקודות התחלת וסיום השיעתוק. שינויים בסביבת התא, מצבים פתולוגיים, סרטן ומחלות גנטיות משפיעים לא אחת על שכיחותם היחסית של ווריאנטים טרנסקריפטומיים, וכפועל יוצא משקפים את מידת פעילות החלבון אליו הם מקודדים. כאשר עומק הריצוף גבוה ניתן לקבוע את פרופיל הווריאנטים הטרנסקריפטומיים בעזרת אנליזה ביואינפורמטית.

6. קביעת פרופיל המתילציה ברמת הטרנסקריפטום

בעשור האחרון הלכה והתגבשה ההבנה שבקרת הביטוי האפיגנטית אינה מוגבלת רק לשינויים ברמת הדנ"א והחלבונים, אלא קיימת גם ברמת הרנ"א. אפיגטיקה של רנ"א, אפיטרנסקריפטומיקה (epitranscriptomics), מתבטאת במודיפיקציות כימיות על גבי מולקולות ה-mRNA. m^6A היא המודיפיקציה השכיחה ביותר ב-mRNA והיא מבקרת את הביטוי בשלבים שונים, מהשיעתוק, דרך התרגום ועד לפירוק. המיפוי של m^6A ברמת הטרנסקריפטום נעשה בשיטה שפותחה במרכז לחקר הסרטן. מחקרים רבים הראו ששינויים בפרופיל המתילציה מסוג m^6A אופייניים למצבי מחלה שונים ותופעות ביולוגיות. קביעת פרופיל ה-mRNA מאפשרת לזהות חתימות של מעבר בין תכניות טרנסקריפטומיות (transcriptional programs) וזיהוי המנגנונים המעורבים במעברים אלה.

שירותים בהרצה

שירותי ריצוף

1. ריצוף ארוך

ריצוף באורך של אלפי בסיסים בכל קריאה (read) אפשרי במכשיר PacBio Sequel II. הריצוף בפלטפורמה זו מאפשר ריצוף של אזורים בעיתיים בגנום, de novo assembly של גנום (לאורגניזמים או מיקרואורגניזמים מסוימים), ריצוף של דנ"א מיטוכונדריאלי אמפליקונים ארוכים ואזורים ספציפיים לאחר העשרה, זיהוי של וריאנטים מבניים כולל indels ארוכים ברמת הדנ"א והרנ"א, וריצוף של הטראנסקריפט המלא לזיהוי Alternative splicing variants.

שירותי מידע

1. גישה למאגר נתונים אינטראקטיבי

שירות ממוחשב ונוח למשתמש של מגוון נתונים קליניים ומעבדתיים יחד עם נתונים גנומיים ופרוטאומיים המנותחים ברמה גבוהה תוך שימוש בכלי AI. הנתונים יהיו מותממים, מבוססי קידוד בין-לאומי מוסכם וניתנים לאנליזות וחיתוכים לשימוש לצרכי מחקר ופיתוח ביורפואי.

2. רביזיה והערכה ביואינפורמטית

ניתוח תוצאות הריצוף האקסומי או הגנומי מבוססים אלגוריתמים ו-AI לזיהוי השינויים הפתוגניים. שימוש בכלים ייעודיים שפיתחנו מאפשר זיהוי מדויק ברגישות גבוהה. השירות יציע לפונים בחינה מחודשת של אנליזת הריצוף, תוך התבססות על פרסומים מדעיים עדכניים.

שירותים בהקמה ופיתוח

שירותים פרטאומיים

1. קביעת מודיפיקציות כימיות בחלבונים

פעילותם של חלבונים שונים מבוקרת באמצעות מודיפיקציות כימיות אשר נוספות לאחר שלב התרגום. אנליזה של חלבונים בספקטרוסקופיית מאסה מאפשרת לקבוע את נוכחותן או העדרן של מודיפיקציות אלה בחלבון המבוקש. קביעה זו דורשת שימוש בפרוטוקולים ייחודיים להכנת הדוגמה ואנליזה ייעודית לזיהוי המודיפיקציה.

שירותי ריצוף

1. שירותי ריצוף גנומי מקצה לקצה (T2T)

שירות לריצוף מלא של הגנום מקצה לקצה (טלומר לטלומר-T2T). ריצוף T2T מאפשר לזהות שינויים גנטיים גם באזורים שלא רוצפו בעבר בגלל מאפיינים ייחודיים שלהם למשל אזורים נרחבים של רצפים חוזרים. בשיטה זו ניתן למלא את הפער שהיו עד כה ברצף הגנום האנושי, וכך לזהות אזורים בעלי חשיבות רגולטורית שאינם מקודדים לחלבון. הריצוף יבוצע על מכשירי PacBio Sequel II ו-Gridlon Oxford Nanopore.

2. קביעת פרופיל המתילציה ברמת הגנום

מתילציה באתרי CpG בדנ"א היא רובד חשוב בבקרה אפיגנטית של ביטוי של גנים. היכולת לקבוע את פרופיל המתילציה בדנ"א מהווה כלי חשוב ביותר לאבחנה של מחלות, לזיהוי מטרות לטיפול, להבנת המסלולים המעורבים ולמחקר. קביעה כמותית של מתילציה באתרי CpG ברזולוציה גבוהה תתבצע באמצעות Infinium methylation technology של חברת Illumina. שיטות נוספות לקביעת המתילציה בדנ"א מתבססות על ריצוף ישיר של אתרי CpG במכשירי PacBio Sequel II ו-Gridlon Oxford Nanopore. בחירת השיטה תעשה בהתאם לסוג הדגימה והעומק המבוקש.

3. ריצוף של תאים/גרעינים יחידים (single cell/nucleus sequencing)

דוגמאות ביולוגיות מאופיינות במקרים רבים בהטרוגניות גבוהה בשל נוכחות של אוכלוסיות שונות של תאים בדוגמה. ריצוף של תאים או גרעינים (מדוגמאות קפואות/מקובעות) מאשר זיהוי אוכלוסיות שונות בדוגמה ואבחון תת-אוכלוסיות של תאים שבהם פרופיל הביטוי של הגנים שונה. שיטה זו מאפשרת, למשל, לזהות אוכלוסיות של תאים ששרדו טיפולים כימותרפיים. ריצוף של תאים/גרעינים יחידים יתבצע בעזרת טכנולוגיית 10X Genomics.

שירותי מידע

4. שירות מידול חלבונים נושאי מוטציות לחיזוי משמעות קלינית

אתגר מרכזי באנליזות גנומיות כיום הוא הווריאנטים הרבים שמשמעותם, כפי שניתן לבדוק בכלים הקיימים כיום, אינה ידועה (VOUS, Variant Of Unknown Significance). זהו מכשול מרכזי בייעוץ גנטי, כאשר שוקלים טיפול מותאם אישית, ובפיתוח טכנולוגיות וכלים חדשים. הטכנולוגיות והידע שיפותחו ויתווספו לידע הקיים, צפויים לשפר מאד את זיהוי המשמעות הביולוגית, הפתולוגית והרפואית של הווריאנטים מסוג VOUS במחלות גנטיות.