



טופס הסכמה לבדיקת אקסום

א. הסבר כללי

1. בדיקת אקסום היא בדיקה לקביעת רצף החלקים המקודדים בחומר התורשתי ואיתור שינויים בעלי משמעות בהם.
2. מטרת הבדיקה היא אבחון מחלות גנטיות בנבדק.
3. החומר הגנטי מורכב מרצפי גנים ומרצפי בקרה הנמצאים בין הגנים. הגנים עצמם מורכבים מאקסונים, שהם הקוד ליצירת החלבונים באדם, ומאינטרונים שהם רצפי בקרה תוך גנים. האקסונים אמנם מהווים כ-1% בלבד מכלל החומר הגנטי, אולם מקובל ששינויים בהם אחראים לכ-80% מהמחלות התורשתיות באדם.
4. לצורך ביצוע הבדיקה, נלקחת דגימת DNA מהנבדק. קביעת הרצף הגנטי מתבצעת במעבדה הגנטית בהדסה על מכשיר מקומי או במעבדה מורשתית (CLIA) בארה"ב. הפענוח של הבדיקה (ביואינפורמטיקה) מבוצע ע"י צוות המחלקה בהדסה. הליך זה אורך כחודש מיום קבלת הדגימה.
5. בנוסף לכלים ביואינפורמטיים, הפענוח מתבסס גם על דיווח מלא על מצב בריאותם של בני המשפחה, ועל דיווח מהימן של הקרבה הביולוגית במשפחה.
6. כדי לברר את משמעות השינויים שנמצאו, יש לעיתים צורך לבדוק אם אותם שינויים קיימים אצל בני משפחה נוספים באמצעות לקיחת דגימת DNA מהם וביצוע בדיקות ספציפיות לאיתור השינוי. בדיקות אלו אורכות מספר שבועות נוספים, ואינן כלולות בתשלום האקסום.
7. ככלל אנו ממליצים לבצע בדיקת טריו, המשווה בין רצף האקסונים של הנבדק לרצף האקסונים אצל הוריו.
8. החל מיוני 2020 בדיקת האקסום בהדסה כוללת גם ריצוף של DNA המיטוכונדריאלי.

ב. פענוח ומגבלות הבדיקה

1. שינויים נקודתיים: הבדיקה מזהה שינויים נקודתיים בכל האקסונים ובסמוך להם (אתרי שחבור). ואולם, מסיבות טכניות, כ-6% מהאקסונים אינם מכוסים ע"י אנליזת אקסום; מובן ששינויים באקסונים אלה אינם נראים ואינם מדווחים.
2. שינויים כמותיים (Copy number variations, CNV): אנליזה למציאת חסרים ותוספות מבוססת על השוואת עומק הכיסוי בנקודה גנומית מסוימת של הנבדק, לעומק הכיסוי באותה הנקודה בנבדקים אחרים. ניתוח שינויים כמותיים מבוצע באמצעות CNV-finder (תוכנה שנכתבה in-house) ותוכנת CNV KIT (PMID: 27100738), ומטרתו להעלות חשד לממצא כמותי. לא ידווחו חסרים ותוספות קטנים מיכולת הגילוי של הבדיקה (יכולת זו משתנה כתלות במיקומם בגנום). נדגיש כי הרגישות של אנליזה זו נמוכה מאשר הרגישות של אנליזת שינויים נקודתיים, ועל כן באחוז קטן מהמקרים אנליזה זו נכשלת. במקרים כאלו נמליץ לבצע בדיקת שבב גנטי.
3. אנליזת Uniparental disomy (UPD): מבוצעת באמצעות התוכנה UPDio (PMID: 24356988), והיא אפשרית רק באנליזות אקסום מסוג טריו (נבדק ושני הוריו).
4. אנליזת mtDNA: ניתוח שינויים מיטוכונדריאליים מבוצע בהשוואה למאגרי המידע Mitomap ו-ClinVar. לא ידווחו שינויים עם רמת הטרופלסמיה נמוכה מ-10%.
5. אנליזת האקסום אינה כוללת הסתכלות על הרחבה (או צמצום) של מספר חזרות ולכן לא תזהה מחלות הנגרמות ממנגנון זה.
6. בניגוד לבדיקה קלינית רגילה בה מתקבלת תוצאה חיובית או שלילית, בבדיקת אקסום מתקבלים שינויים רבים שלא תמיד ניתן לקבוע מי מביניהם הוא הגורם למחלה בעטיה בוצעה הבדיקה. זאת עקב מגבלת הידע הקיים בספרות הרפואית בעת הפענוח.



7. מכל אלה יובן כי אי מציאת גורם מחלה בבדיקת אקסום אינה שוללת מחלה גנטית בנבדק.

ג. דיווח תוצאות

1. לאחר הפענוח, דו"ח מסכם של בדיקת האקסום ישלח לגורם המפנה אשר יעביר את התוצאות לנבדק בליווי ייעוץ גנטי.
2. תוצאות הבדיקות של בני המשפחה ימסרו להם בליווי ייעוץ גנטי ורק לאחר שהביעו רצון לקבלן.
3. קובץ הנתונים היוצא מהמכשיר (תיקיות FASTQ) ניתן להעברה לנבדק ללא תשלום נוסף.
4. צוות המחלקה יחליט וידווח על שינויים הצפויים להיות גורם סיבתי למצבו הרפואי של הנבדק, בהתבסס על המידע הקיים בעת הפענוח בספרות הרפואית ובמאגרי המידע הרלוונטיים. ככלל, הדיווח יתמקד בשינויים המעידים בברור על מחלה קיימת, ואשר מתאימים לממצאים הקליניים בעטיים בוצעה הבדיקה ו/או לסיפור המשפחתי.

ד. ממצאים שניוניים

1. תוצאת האקסום עשויה לכלול ממצאים בעלי תועלת רפואית לנבדק, על פי רשימת ההמלצות של ה-American College of Medical Genetics (ACMG SF V3.2, PubMed: 37347242). רשימה זו כוללת 81 גנים ששינויים בהם מגבירים את הסיכון לחלות בסוגי סרטן שונים, במחלות לב, בעיות במטבוליזם ובעיות נוספות. ממצאים אלו מתחלקים למחלות המתבטאות כבר בילדות, ולמחלות המתבטאות רק בגיל המבוגר (לרוב לא לפני שנות ה-20 לחיים ואף מאוחר יותר). עבור כל המצבים האלו ישנה תועלת רפואית מובהקת בגילוי מוקדם, וכן פרוטוקול מעקב מומלץ. ניתן לקבל הסבר מפורט על הגנים ברשימה זו במסגרת ייעוץ גנטי.
- הנבדקים הבגירים רשאים לסרב לאנליזה זו (בסעיף 6א'). לקטינים מתחת לגיל 18 ידווחו ממצאים שרלוונטיים לגיל הילדות בלבד (הגנים הרלוונטיים לגיל הילדות הוגדרו על ידי ועדה המורכבת מצוות מומחים רחב). מומלץ לפנות למרפאה הגנטית לאחר גיל 18 כדי להתעדכן בממצאים נוספים שניתן לקבל מהבדיקה ושאינם רלוונטיים בילדות.
2. נשאות למחלות: במסגרת אקסום טריו בלבד תיבדק נשאות משותפת למחלות רצסיביות לשני ההורים ונשאויות על גבי כרומוזום X האמהי. נשאות זו אינה משפיעה על הפרט הנבדק באופן ישיר, אך יכולה להשפיע על ילדיו. בבדיקה זו ידווחו רק שינויים שהוכחו כגורמי מחלה בספרות הרפואית הרלוונטית או שצפויים להיות גורמי מחלה. בדיקה זו אינה מחליפה את בדיקות הסקר המבוצעות דרך קופות החולים, כיוון שאינה כוללת בדיקות כגון תסמונת X השביר ועוד. הנבדק/ים רשאים לסרב לאנליזה זו.



ה. פרטים

1. מבוצע אקסום מסוג: ☐ single ☐ duo ☐ trio ☐ quatro

2. הנבדק (proband):

שם: _____ ת.ז.: _____ מין: ☐ זכר ☐ נקבה

3. נבדקים נוספים:

קרבה לנבדק: שם: _____ ת.ז.: _____ מין: ☐ זכר ☐ נקבה

קרבה לנבדק: שם: _____ ת.ז.: _____ מין: ☐ זכר ☐ נקבה

4. קרבה לנבדק: שם: _____ ת.ז.: _____ מין: ☐ זכר ☐ נקבה

5. סוג הדגימה (אם אינו דם ב-EDTA): _____

6. מוצא וקרבה בין הורי הנבדק:

מוצא האם: _____

מוצא האב: _____

קרבת משפחה בין ההורים: _____

7. בדיקת האקסום מבוצעת בשל (פנוטיפ במונחי HPO):

ו. הסכמה

1. אני מבינה/ה כי המידע אשר יתקבל מריצוף האקסום ישמר גם במאגר מידע אנונימי בהדסה וכי ניתן יהיה לעשות בו שימוש למטרות מחקר באופן אנונימי, כל עוד המחקר נעשה כדין. כמו כן, המידע המצטבר מביצוע בדיקות רבות של ריצוף אקסום עשוי להיות מפורסם בספרות הרפואית. הפרסומים הללו לא יכללו כל מידע מזהה של הנבדק.

2. אני מבינה/ה כי התשובה שתימסר לי תקפה לידע הקליני הגנטי הקיים בעת מסירתה, וכי סביר שהמידע אודות מחלות גנטיות יתרחב בעתיד. אוכל לשאול בעתיד את הרופא/יועץ המפנה האם נוסף מידע על תוצאות בדיקת ריצוף האקסום שיכול להיות קשור לגורם הגנטי של מצבי הרפואי. כמו כן, אני מבינה/ה שהמעבדה שומרת לעצמה את הזכות לחזור לנבדק ככל שיהיו ממצאים רלוונטיים חדשים בעתיד.



3. בחתימתי זו הנני מאשר/ת שקראתי את טופס ההסכמה ושקיבלתי יעוץ גנטי ייעודי באשר לבדיקת האקסום וניתנה לי האפשרות לשאול שאלות, כמו כן, שהבנתי את הבדיקה ומגבלותיה ואני מבקש/ת לבצע את הבדיקה.
4. אני מודע/ת לכך שהתשובות לבדיקה ישלחו לגורם שהפנה אותי וכי יהיה עלי לשוב אליו כדי לקבל את תוצאות הבדיקה והמשמעויות שלהן במסגרת הייעוץ הגנטי.
5. אני מודע/ת לכך שקיימת אפשרות שהבדיקה לא תניב הסבר למחלה שבגינה בצעתי את הבדיקה וכי אין בכך כדי לשלול קיומה של מחלה גנטית.
6. ממצאים שניוניים:
א. אני מודע/ת לכך שעשויים להיות מדווחים לי ממצאים שניוניים כפי שמוגדר בסעיף ד' של טופס זה. במידה ואינך מעוניין/נת לקבל ממצאים אלו, יש לכתוב זאת כאן בצורה מפורשת (יש לכתוב שם מלא, ת.ז, חתימה ואת הקרבה לנבדק):

ב. אני מודע/ת לכך שלא ניתן לסרב לממצאים שניוניים שרלוונטיים לגיל הילדות עבור קטינים.
7. אני [מסכימה / לא מסכימה] לשימוש בדנ"א לאנליזות נוספות ושיתוף המידע בצורה אנונימית, כל עוד המחקר נעשה כדין.

ז. חתימה

תאריך: _____
שם: _____ קרבה לנבדק: _____ חתימה: _____
שם: _____ קרבה לנבדק: _____ חתימה: _____
• חתימה על הסכמה לביצוע הבדיקה נדרשת מכל הנבדקים הבגירים.

רופא / יועץ מפנה, אשר ימסור לנבדק את תוצאת האנליזה: _____
חתימה חותמת: _____
מרכז רפואי: _____
דוא"ל: _____