בית החולים האוניברסיטאי של הדסה
המחלקה לגנטיקה

פרופ' תמר הראל
מנהלת המחלקה

نموذج موافقة على فحص الاكسوم- للجنين

أ. شرح عام

1. فحص الاكسوم هو عبارة عن تقنية حديثة والتي تعمل على قراءة تسلسل الاجزاء الفعالة بالمادة الوراثية وكشف تغييرات ذوي اهمية في هذه الاجزاء
2. اهمية الفحص تكمن بتشخيص أمراض وراثية عند الشخص الخاضع لهذا الفحص.
3. المادة الوراثية تتكون من مقاطع تسمى جينات ومن تسلسلات مسؤولة عن التحكم بهذه المقاطع وهي موجودة بين الجينات. الجينات تتكون من تسلسلات تسمى (اكسونات)، وهم مسؤولين عن انتاج البروتينات في الانسان، بالإضافة للاكسونات يوجد ايضا (انترونات) والذين هم عبارة عن تسلسلات لها وظيفة في التحكم وهي موجودة داخل الجينات. على الرغم من أن الاكسونات يكونون 1% فقط من كامل محتوى المادة الوراثية الا ان التغييرات بها مسؤولة عن ما يقارب ال 80% من الامراض الوراثية في الانسان.
4. حتى يتم اجراء الفحص، يجب أخذ عينة DNA من الشخص الراغب بتنفيذه. يتم تحليل التسلسل للمادة الوراثية في المختبر الوراثي في جهاز خاص في هداسا او في مختبر مرخص (CLIA) في الولايات المتحدة الامريكية. تحليل النتائج (المعلوماتية الحيوية) تتم على يد فريق العمل في قسم الوراثة بمستشفى هداسا. هذه العملية تحتاج ما يقارب الشهر من اليوم الذي يتم فيه استلام العينة.
5. بالإضافة للتحليل عن طريق المعلوماتية الحيوية، التحليل يرتكز على ذكر الحالة الصحية لأفراد العائلة بالتفصيل، وعلى ذكر مفصل ودقيق لصلة القرابة بين افراد العائلة.
6. حتى يتم كشف اهمية التغييرات الوراثية التي يتم ايجادها بفحص الاكسوم، في بعض الاحيان تكون هنالك حاجة لفحص هذه المتغيرات عند افراد اخرون في العائلة وذلك عن طريق اخذ عينة DNA منهم وعمل فحوصات وراثية معينة لفحص هذا المتغير. هذه الفحوصات تتم خلال عدة أسابيع اضافية.
7. بشكل عام، نحن ننصح بعمل فحص يسمى (اكسوم تريو- ثلاثي)، هذا الفحص يقارن بين تسلسل الاكسونات للشخص الخاضع للفحص مع تسلسل الاكسونات لدى والديه، مما يساعد على توفير الوقت لعمل الفحوصات الوراثية الاضافية. (قيمة فحص التريو مساوية لقيمة الفحص لعينتين بفحص الاكسوم).
8. ابتداء من شهر حزيران 2020 فإن فحص الاكسوم بهداسا يشمل قراءة المادة الوراثية في الميتوكوندريا

ب. محدودية الفحص والتحليل

1. متغيرات دقيقة: فحص الاكسوم يمكننا من اكتشاف اختلافات وراثية في جميع الاكسونات وبالنقاط الملاصقة لهم (مناطق الوصل). الا أنه، ولأسباب تقنية، هنالك ما يقارب ال 6% من الاكسونات لا تتم تغطيتها بفحص الاكسوم. وعليه، بما ان تلك النقاط لا تتم قراءتها بالفحص فلا يتم فحصها أو التبليغ عنها.
2. اختلافات كمية (Copy number variations, CNV): فحص لاختلافات ناتجة عن مقاطع وراثية ناقصة او زائدة مبنية على المقارنة ما بين كمية التغطية لمقطع وراثي معين لدى الخاضع للفحص مع كمية التغطية لنفس النقطة عند أشخاص اخرين خضعوا للفحص. تحليلات هذه الاختلافات تتم بتقنية CNV- finder (تقنية تم بنائها داخل المركز) مع برنامج CNV KIT (PMID:27100738) والذي يهدف ان يستشعر الشك بوجود اختلافات كمية بالمادة الوراثية. لا يتم التبليغ عن إضافات ونقصان بمقاطع أصغر من قدرة الفحص على اكتشافها (وهذه القدرة تختلف باختلاف النفاط بالجينوم). يجب التنويه على ان حساسية هذه التقنية هي اقل من حساسية كشف اختلافات دقيقة ولذلك فإنها في نسب ضئيلة لا تنجح بتحديد اختلافات كمية. في مثل هذه الحالات ننصح بالقيام بفحص الرقاقة الوراثية.
3. تحليل وراثي ل (UPD- uniparental disomy): تتم بواسطة برنامج UPDio (PMID: 24356988) ومن الممكن القيام بهذا التحليل فقط في حالة تم القيام بفحص اكسوم من نوع تريو TRIO (للخاضع للفحص مع الوالدين)
4. تحليل DNA من الميتوكوندريا: تحليل اختلافات وراثية في الميتوكوندريا تتم بواسطة مقارنة مع قواعد البيانات Mitomap ،ClinVar-ו. لا يتم الإبلاغ عن اختلافات وراثية بنسب تقل عن 5%.
5. تحليل الاكسوم لا يحتوي على تقنية لكشف توسعات (او تقلص) بمقاطع متكررة في الجينات

Phone: 02-6779307
FAX:02-6779018
shirazta@hadassah.org.il
Hadassah.P.O.Box12000,
Jerusalem,91120
www.hadassah.org.il

November, 2023

בית החולים האוניברסיטאי של הדסה
המחלקה לגנטיקה

פרופ' תמר הראל
מנהלת המחלקה

6. بعكس فحص طبي اعتيادي فيه يتم الحصول على نتائج ايجابية او سلبية، في بعض الاحيان بفحص الاكسوم يتم الحصول على متغيرات كثيرة والتي من الممكن الا تمكننا من معرفة أياً منها هو المسبب للمرض الوراثي. هذا الشيء قد ينبع بسبب قلة المعلومات الطبية المتواجدة عالمياً في لحظة تحليل نتائج الفحص.
7. مما ذكر سابقاً، يجب معرفة ان عدم ايجاد مسبب للمرض بتقنية الاكسوم لا تعني عدم وجود مرض وراثي لدى الشخص الذي تم فحصه.

ج. التبليغ بالنتائج

1. بعد تحليل النتائج، يتم ارسال ملخص لنتيجة فحص الاكسوم للمرجع الذي قام بإرسال الشخص الذي أجرى فحص الاكسوم والذي بدوره يقوم بنقل النتائج لمن خضع للفحص، بمصاحبة استشارة وراثية.
2. نتائج الفحوصات التي تمت لأفراد العائلة يتم نقلها لهم بمرافقة استشارة وراثية وفقط في حالة الحصول على موافقتهم للحصول على النتائج.
3. من الممكن إعطاء الشخص الذي خضع لفحص الاكسوم ملف النتائج الخارج من الجهاز (ملفات تسمى FASTQ) وذلك بدون دفع إضافي.
4. المختبر بشكل عام يقرر أي متغيرات وراثية ممكن أن تكون مرتبطة بحالة الشخص الذي خضع لفحص الاكسوم الصحية، وذلك من خلال الرجوع للمعلومات الطبية والمعلومات القائمة عالمياً في ذلك الوقت. بشكل عام، المتغيرات التي يتم ذكرها هي متغيرات واضحة ومرتبطة بحالة مرضية قائمة، ومتغيرات ملائمة للأعراض المرضية الموجودة لدى المريض عند اجراء الفحص. مع ذلك, من الممكن أن يتم الإبلاغ عن متغيرات وراثية والتي لا يوجد معلومات طبية كافية لتفسيرها (المعروفة باسم Variants if unknown significance).
5. في حالة تم عمل فحص الرقاقة الوراثية للخاضع للفحص, فإن تحليل فحص الاكسوم سيعمل على قراءة اختلافات كمية بشكل ثانوي فقط, وذلك لمعرفة ان كان هذ الاختلاف الكمي موروث من احدى الوالدين, لرؤية اختلافات كمية اصغر من قدرة فحص الرقاقة على كشفها ولاثبات متغيرات وراثية تم كشفها بفحص الرقاقة
6. في حال تم اختيار فحص الاكسوم كبديل لفحص الرقاقة, فانه يتم الإبلاغ أيضا عن اختلافات وراثية مربوطة باحتمال اعلى لمشاكل صحية (Susceptibility locus- SL), بحسب التوصيات للجنة المختصين بالجينات. اختلافات من هذا النوع من الممكن ان تتواجد لدى اشخاص طبيعيين وأيضا من الممكن ان تتواجد لدى اشخاص مع عدة مشاكل صحية (من ضمنها تأخر في التطور, توحد, امراض نفسية). مع ذلك, نسبة وجودها لدى اشخاص مريضين هي أعلى بحسب الدراسات العلمية. مثال على ذلك: نقص في مقطع وراثي, والذي يسبب توحد عند 20% من الأشخاص الحاملين لهذا المتغير, ولكن عند 80% من الأشخاص الحاملين لنفس المتغير فإن ذلك لا يسب أي مشكلة صحية. يجب التنويه أنه يتم التبليغ عن متغيرات وراثية مرتبطة باحتمال يتعدى نسبة ال 10%.

د. نتائج ثانوية

1. في بعض الأحيان فحص الأكسوم يحتوي على متغيرات وراثية من الممكن أن يكون لها فائدة للخاضع للفحص، بحسب قائمة التوصيات ل- American College of Medical Genetics (ACMG SF V3.2,Pubmed:37347242). هذه القائمة تحتوي على 81 جينات مرتبطة باحتمال اعلى لأمراض السرطان والقلب بالإضافة لاختلالات بعملية الأيض بالإضافة لمشاكل أخرى. متغيرات من هذا النوع ممكن أن تكون مرتبطة بأمراض بعمر الطفولة، وأمراض مرتبطة بالعمر المتقدم (بالأغلب لا تظهر هذه الامراض قبل عمر العشرين وفي قسم من الأحيان لا تظهر). لهذه الحالات الطبية يوجد فائدة طبية جمة بالكشف المبكر للشخص الحامل لمتغيرات بها حتى يتم رسم خطة مراقبة ومتابعة ملائمة لصحته. من الممكن الحصول على قائمة الأمراض ضمن استشارة وراثية. الخاضعين للفحص والذين تخطوا سن البلوغ يستطيعون رفض هذه التحليلات (الموجودة في البند أ6). للأطفال تحت عمر ال 18 يتم التبليغ عن معلومات ذا قيمة طبية بعمر الطفولة فقط (قائمة الجينات تم اختيارها على يد كادر من المختصين بالمجال). من المفضل العودة لقسم عيادة الوراثة بعد عمر الثامنة عشر من أجل الحصول على معلومات مهمة للعمر المتقدم ان وجدت.
2. حمل لأمراض وراثية: من خلال فحص اكسوم تريو فقط, من الممكن فحص حمل مشترك لأمراض وراثية متنحية مشتركة لدى كلا الابوين وحمل لأمراض وراثية على كروموسوم ال – X لدى الام. حمل الأمراض الوراثية لا يؤثر بشكل مباشر على صحة الشخص، ولكن من الممكن أن يكون له تأثير على صحة الأبناء. في هذا الفحص يتم التبليغ عن متغيرات وراثية والتي تم اثباتها علميا بأنها مسببة للأمراض في العلوم الطبية أو بمتغيرات طبية من المتوقع أن تكون مسببة لمرض وراثي. هذا الفحص لا يعتبر بديل عن فحوصات الوراثة والتي يتم عملها عن طريق صندوق المرضى (كوبات حوليم) وذلك لأنها لا تشمل فحص متلازمة كروموسوم X الهش (fragile X syndrome) بالإضافة لأمراض وراثية أخرى. الخاضعين للفحص يستطيعون رفض الحصول على هذه المعلومات. بفحص الأجنة، فان الوالدين يستطيعون طلب الحصول على متغيرات لها علاقة بصحة الجنين عند البلوغ.

Phone: 02-6779307
FAX:02-6779018
shirazta@hadassah.org.il
Hadassah.P.O.Box12000,
Jerusalem,91120
www.hadassah.org.il

בית החולים האוניברסיטאי של הדסה
המחלקה לגנטיקה

פרופ' תמר הראל
מנהלת המחלקה

ה. التفاصيل

1. نوع فحص الاكسوم: ☐ quatro ☐ trio ☐ duo ☐ single
2. منفذ الفحص:

الجنين الخاص ب: _____ رقم الهوية: _____ الجنس: ذكر/ انثى (ضع دائرة)

3. نوع العينة: نوع العينة: ☐ مشيمة ☐ سائل امنيوسي ☐ عينة دم من الجنين
4. اشخاص اخرين خاضعين للفحص:

صلة القرابة لمنفذ الفحص: _____ الاسم: _____ رقم الهوية: _____ الجنس: ذكر/ انثى (ضع دائرة)

صلة القرابة لمنفذ الفحص: _____ الاسم: _____ رقم الهوية: _____ الجنس: ذكر/ انثى (ضع دائرة)

صلة القرابة لمنفذ الفحص: _____ الاسم: _____ رقم الهوية: _____ الجنس: ذكر/ انثى (ضع دائرة)

5. أسبوع الحمل بزمن ارسال العينات للفحص: _____
6. القومية وصلة القرابة بين الابوين لمنفذ الفحص:

قومية الأم: _____ قومية الأب: _____

صلة القرابة بين الأبوين: _____

7. سبب تنفيذ فحص الاكسوم:

☐ نتائج غير سليمة بفحوصات الحمل. (يجب ذكر النتائج حسب مصطلحات HPO):

_____

_____

_____

☐ سبب اخر _____

8. معلومات إضافية حول الحمل وعلى التاريخ الطبي للعائلة:

_____

_____

_____

هل تم عمل فحص الرقاقة الوراثية للجنين (CMA)؟ ☐ نعم ☐ لا. ان كانت الإجابة نعم, فبأي مركز طبي تم عملها؟ _____

ما هي نتائج الفحص: _____

و. الموافقة

1. أنا على علم بأن المعلومات التي يتم الحصول عليها ضمن فحص الاكسوم سوف يتم تخزينها في قاعدة البيانات الخاصة بمستشفى هداسا بشكل سري وانه من الممكن استعمال هذه المعلومات لأهداف أبحاث بدون ذكر الهوية طالما انه مستخدم بشكل قانوني. كما انه كم الممكن استخدام المعلومات العلمية المتراكمة بفحوصات الاكسوم لنشر مقالات علمية. المقالات التي يتم نشرها لن تحتوي على تفاصيل الخاضعين للفحص.
2. انا على علم بأن المعلومات التي سأحصل عليها مرتبطة بالمعلومات العلمية والطبية المعروفة بذلك الوقت، وان العلم القائم حول الامراض الوراثية ممكن ان يتطور وان يزداد بمرور الوقت. أستطيع بالمستقبل ان اسأل الطبيب او المستشار الوراثي حول معلومات جديدة على نتائج فحص الاكسوم

Phone: 02-6779307
FAX:02-6779018
shirazta@hadassah.org.il
Hadassah.P.O.Box12000,
Jerusalem,91120
www.hadassah.org.il

בית החולים האוניברסיטאי של הדסה
המחלקה לגנטיקה

פרופ' תמר הראל
מנהלת המחלקה

الذي تم الخضوع له لفحص ان يوجد معلومات إضافية حول الوضع الصحي والتشخيص الوراثي لحالتي الصحية. كما اعلم ان المختبر يستطيع العودة في المستقبل لنتائج الفحص كلما تتواجد معلومات إضافية ممكن ان ترتبط بحالتي الصحية.

3. في توقيعي هذا انا أقر بأنني قد قرات النموذج بأكمله وانني قد مررت باستشارة وراثية حول الفحص وقد أتيحت لي الفرصة بطرح جميع الأسئلة التي اردت توجيهها، وانني قد فهمت أيضا كيفية الفحص ومحدوديته وانني اريد الخضوع له.
4. انا على علم بأن نتائج الفحص سيتم ارسالها للطبيب المعالج او المستشار الوراثي وانه على العودة اليه للحصول على نتائج الفحص من خلال استشارة وراثية.
5. انا على علم بأنه من الممكن ألا يتم الحصول على تشخيص وراثي لحالتي الطبية التي بسببها اريد الخضوع للفحص وان ذلك لا يلغي إمكانية وجود عامل وراثي لحالتي الصحية.
6. معلومات ثانوية:

أ. انا على علم بأنه من الممكن أن احصل على معلومات ثانوية كما ذكر في قسم د. في هذا النموذج. في حالة انك لا تريد الحصول على هذه المعلومات، يجب عليك كتابة ذلك بشكل واضح (كتابة الاسم، رقم الهوية، التوقيع، مع ذكر صلة القرابة للشخص الخاضع للفحص):

_____

_____

_____

ب. انا لا اريد الحصول على معلومات ثانوية في الجنين والتي لها أهمية لصحته عند البلوغ (تستطيع محي الجملة).

ز. الموافقة

التاريخ:_____

الاسم: _____ صلة القرابة مع منفذ الفحص:_____ التوقيع:_____

الاسم: _____ صلة القرابة مع منفذ الفحص:_____ التوقيع:_____

- **التوقيع على النموذج الزامي لكل البالغين الذين سيقومون بعمل الفحص**

الطبيب\ المستشار الوراثي: _____ التوقيع مع الختم:_____

المركز الطبي: _____

الايميل:_____

Phone: 02-6779307
FAX:02-6779018
shirazta@hadassah.org.il
Hadassah.P.O.Box12000,
Jerusalem,91120
www.hadassah.org.il