



יוני 2018

## נייר עמדה בנושא הרחבת הפאנל הגנטי לסיסטיק פיברוזיס לסקר נשאות טרום הריון

מאת:

החברה הישראלית לסיסטיק פיברוזיס (במסגרת הסתדרות הרפואית בישראל, הר"י)

ואיגוד סיסטיק פיברוזיס (עמותת החולים, ע"ר)

### רקע

סיסטיק פיברוזיס (CF) היא המחלה הגנטית מסכנת החיים הנפוצה ביותר בעולם המערבי, שכיחות הנשאות ממוצעת של הנשאים עומדת על 1:25-1:30. בדיקות סקר נשאות, טרום הריון, נפוצות מאוד בישראל ומכסות חלק ניכר מההריונות. הפאנל הגנטי ל-CF נמצא בשימוש מזה עשרים שנים והחל משנת 2009 הוא מוצע כחלק מסל הבריאות לזוגות מכל המוצאים. בגן ה-CF נמצאו נכון להיום 2,027 וריאנטים (בבסיס הנתונים CFTR1, כ-1,700 מהם מוערכים כגורמי מחלה (<https://www.cff.org/What-is->), [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app)), בבסיס הנתונים CFTR2 עורך מבחני תפקוד לחלק מהווריאנטים ואוסף מידע קליני מקיף של מעל 70,000 חולים מרחבי העולם. בבסיס נתונים זה נקבעת הפתוגניות של 312 וריאנטים בגן כמוטציות גורמות מחלה ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org); Sosnay et al, 2013; Sosnay et al, 2017).

Stafler et al., 2016 בחנו כמאה חולים שאובחנו בין השנים 2004-2011 והעריכו את רגישות הפאנל הגנטי על כלל האוכלוסייה הישראלית ב-70% בלבד, נתון זה אושש גם ע"י Behar et al., 2017. אנו יודעים שהפאנל מאתר מעל ל-95% מהנשאים ממוצא אשכנזי. על סמך נתוני הלמ"ס ניתן להעריך שרגישות לבדיקת נשאות לאדם שאינו אשכנזי עומדת על כ-50% בלבד (שיעור האשכנזים עומד כיום על כ-40% מהאוכלוסייה). פאנל זה לא עודכן בעשר השנים האחרונות.

המטרה של מסמך זה היא לספק את המידע שיאפשר להרחיב את הפאנל הגנטי לבדיקת נשאות ל-CF ולהעלות את רגישותו.

## שיטת העבודה

המידע שיוצג להלן מבוסס על שני מקורות: הראשון, Behar et al, 2017 סקר גנטי ארצי של 176 חולי CF, שהמוטציות שלהם בגן ה-CF לא היו ידועות. המקור השני הוא העותק העדכני של ה-Israeli CF Registry בסיס נתונים אנונימי בניהול החברה הישראלית ל-CF, בראשות פרופ' איתן כרם. Registry זה הוא חלק מה-European CF Registry (www.ecfs.eu/ecfspr). שני מקורות אלו אספו מידע גנטי מחולי CF מאובחנים בישראל. להלן יוצגו רשימות מנומקות של מוטציות על פי קריטריונים שונים העשויים להצדיק את הכללתן בפאנל הגנטי הישראלי.

לכאורה ניתן להוסיף את רשימת כל המוטציות שאותרו עד היום בישראל, אולם אין ספק שחלק ממוטציות אלו הן מוטציות פרטיות הנמצאות במשפחה אחת בלבד (עם התקדמות הטכנולוגיה וירידת עלות הבדיקה של מוטציה יש לשקול את ה-cost-effectiveness של בדיקת מוטציות החשודות כפרטיות). לכן, כדי להימנע ממקרים של מוטציות פרטיות, התבצעה אנליזה לאיתור founder mutations הנמצאות אצל לפחות שתי משפחות שונות.

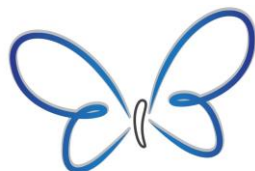
מצד שני, העובדה שנמצא רק חולה אחד ממוטציה מסוימת אינה מעידה שלפנינו מוטציה פרטית, יתכן שבעוד זמן מה יתגלה חולה נוסף עם אותה המוטציה. מסיבה זו יוצג מידע נוסף שיכול להעיד שהמוטציה אינה פרטית כמו למשל מספר החולים בעולם עם מוטציה זו.

להלן תוצגנה שתי קבוצות של מוטציות שלדעתנו צריכות להתווסף לפאנל הגנטי הקיים.

## קבוצת מוטציות ראשונה – Founder Mutations

בקבוצה זו נמצאות מוטציות שנמצאו אצל לפחות שני תושבי ישראל שאינם קרובי משפחה. המידע על קרבת המשפחה של הנבדקים ב Behar et al, 2017 נלקח מהמידע הגנאולוגי שנאסף במחקר. לגבי אבחון founder mutations (מוטציות מייסד) ב-Israeli CF Registry, עבור כל מוטציה נרשמו מספר הגנוטיפים השונים בה היא נמצאה. אם היא נמצאה רק בגנוטיפ אחד החל בירור מול מרכזי ה-CF שמטרתו להבין אם החולים השונים הם בני משפחה. בירור קשה זה התבצע ע"י מנהל בסיס הנתונים ד"ר מאיר מי זהב מהמרכז הרפואי לילדים שניידר, תוך שמירה על כללי האתיקה ופרטיות החולים והמשפחות.

הפאנל הישראלי ל-CF מורכב למעשה ממספר פאנלים: פאנל ליהודים פאנל לערבים והפאנלים ספציפיים לכפרים מסוימים. חלק מהממצאים של Behar et al, 2017 מתייחסים למוטציות שהיו ידועות כמאפיינות אוכלוסיות יהודיות ונמצאו אצל ערבים (וכמובן היו גם מקרים הפוכים). במקרים אלו ההרחבה היא בדיקת אותה מוטציה גם באוכלוסייה ישראלית נוספת. ריבוי מקרים אלו הופך את היצירה של **פאנל ישראלי אחד** לפתרון מעשי כפי שכותבי המאמר ממליצים. בכל אופן, למטרת הבהירות של העבודה ההמלצות להרחבה ניתנות על סמך הפאנלים הישראליים הנוכחיים.

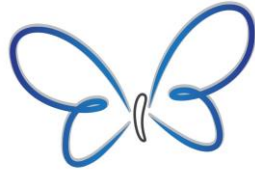


איגוד סיסטיק פיברוזיס בישראל  
לתת מכל הנשימה **CF**



### טבלה 1: Founder mutations

#	Distinct mutation	Mutation pathogenicity	Reference for mutation pathogenicity	Number of patients in the 2015 registry	Number of different CF genotypes in the Israeli registry	Ancestry of Israeli patient according Behar et al. 2017	The current Israeli genetic panel by ancestry	Recommendation for the current Israeli panel, based on 2 independent cases in Israel
1	2789+5G->A	CF-causing	CFTR2	2	2	Georgian Jew	None	Jews
2	Y1014C	CF-causing	Behar et al. 2017	2	2	Ashkenazi Jew, Mixed Jewish ancestry	None	Jews
3	3120+1G->A	CF-causing	CFTR2	2	2	Mixed Jewish ancestry, Jew/non-Jew	None	Jews
4	3849+1G->A	CF-causing	CFTR1	2	2		None	Jews
5	4010del4	CF-causing	CFTR2	3	3	Arab Cristian, Mixed Jewish ancestry, Jew/non-Jew	None	Jews; Arabs
6	4015delA	CF-causing	CFTR2	4	3	Jew/ non-Jew	None	Jews; Arabs
7	4382delA	CF-causing	CFTR2	2	2	Arab Muslim	None	Arab
8	444delA	CF-causing	CFTR2	2	2	Jew/ non-Jew, Arab Muslim	None	Jews; Arabs
9	761delA	CF-causing	Behar et al. 2017	4	1	Bedouin	None	Arab
10	A455E	CF-causing	CFTR2	2	1	Ashkenazi Jew	None	Jews
11	D192G	CF-causing	Behar et al. 2017	2	2	Mixed Jewish ancestry	None	Jews
12	H139L	CF-causing	CFTR1	2	2	Ethiopian Jews	None	Jews
13	Q1100P	CF-causing	Behar et al. 2017	8	6	Arab Muslim	None	Arab
14	R1158X	CF-causing	CFTR2	5	2	Arab Muslim, Bedouin	None	Arab
15	R334W	CF-causing	CFTR2	5	2	Mixed Jewish ancestry	None	Jews



16	S1255X	CF-causing	CFTR2	2	2	Arab Muslim	None	Arab
17	D1152H	CF-causing	The Israeli CF Society	60	9	Arab Muslim, Mixed Jewish ancestry, Uzbeki Jew	Officially Not Tested	Jews; Arabs
18	2183AA->G	CF-causing	CFTR2	4	3		Arabs	Jews; Arabs
19	W1282X	CF-causing	CFTR2	241	31	Arab Muslim, Bedouin, Ashkenazi Jew, Mixed Jewish ancestry	Jews	Jews; Arabs
20	Q359K/T360K	CF-causing	Behar et al. 2017 (and CFTR2 in the next version)	14	4	Georgian Jew, Mixed Jewish ancestry	Georgia Jews	Jews
21	Y1092X(C->A)	CF-causing	CFTR2	2	2	Mixed Jewish ancestry	Jews	Jews; Arabs
22	1677delTA	CF-causing	CFTR2	7	4	Ashkenazi Jew	Arabs (for specific residency)	Jews; Arabs

### קבוצת מוטציות שנייה: חולה/משפחה ישראלית אחת ולפחות עוד 10 חולים בעולם

בקבוצה זו נמצאות מוטציות שנמצאו אצל חולה אחד או משפחה אחת בישראל אולם בעולם נמצאו לפחות עוד 10 חולים עם המוטציה. מספר חולים בעולם מוריד את הסיכוי שמדובר במוטציה פרטית. יש לציין, כפי שניתן לראות בטבלה, שבחלק מהמוטציות נמצאו מספר רב של חולים – עשרות אפילו מאות חולים. במקרים אלו אנו ממליצים לבדוק את המוטציה בפאנל הישראלי (או כל הפאנלים המרכיבים אותו).

**טבלה 2: מוטציות המופיעות במשפחה ישראלית אחת עם גיבוי מחו"ל**

#	Distinct mutation	Mutation pathogenicity	Reference for mutation pathogenicity	Number of patients in the 2015 registry	Number of different CF genotypes in the Israeli registry	Ancestry of Israeli patient according Behar et al. 2017	Number of patients worldwide based on CFTR2	The current Israeli genetic panel by ancestry
1	R553X	CF-causing	CFTR2	1	1		1298	No
2	2184insA	CF-causing	CFTR2	1	1	Ashkenazi Jew	322	No
3	R1066C	CF-causing	CFTR2	1	1	Mixed Jewish ancestry	212	No
4	G1244E	CF-causing	CFTR2	1	1		102	No
5	2789+2insA	CF-causing	CFTR2	1	1		84	No
6	4016insT	CF-causing	CFTR2	1	1	Ashkenazi Jew	74	No
7	711+3A->G	CF-causing	CFTR2	1	1		62	No
8	S466X(TAG)	CF-causing	CFTR2	1	1	Ashkenazi Jew	38	No
9	1209+1G>A	CF-causing	CFTR2	1	1		11	No
10	H1054D	CF-causing	CFTR2	2	1	Mixed Jewish ancestry	11	No
11	3120+1Kbdel 8.6Kb	CF-causing	CFTR2	1	1		46	Arabs
12	E92X	CF-causing	CFTR2	3	1		35	Arabs (for specific residency)



איגוד סיסטיק פיברוזיס בישראל  
לתת מכל הנשימה



## סיכום

אנו ממליצים ליצור פאנל ישראלי אחד עבור כל תושבי המדינה. לפאנל זה אנו ממליצים להוסיף 17 founder mutations – טבלה מספר 1 מוטציות 1-17. אם לא עוברים לפאנל ישראלי אחד, טבלה 1 מלמדת אותנו שיש חמש מוטציות שצריכות להיבדק בעוד מוצאים (מוטציות 18-22). כמו כן, אנו ממליצים לבדוק בפאנל כל ישראלי עוד 12 מוטציות שנמצאו רק אצל חולה ישראלי אחד אולם יש עוד מקרים בעולם – הסיכוי שאלו מוטציות פרטיות נמוך ולכן כדאי לבדוק אותן לפני שיתגלו בארץ עוד חולים עם המוטציות אלו.

יש לשים לב למוטציה מספר 17 בטבלה מספר 1: D1152H, מוטציה זו נמצאת כיום אצל 60 חולים מאובחנים בישראל. באופן רשמי המוטציה אינה נכללת בפאנל הגנטי לבדיקת נשאות. החברה הישראלית ל-CF החליטה שמוטציה זו עלולה לגרום למחלה ראתית חמורה הדורשת יידוע של ההורים. נשאות למוטציה זו דורשת ייעוץ גנטי מורכב המסביר את אי הוודאויות הקשורות למוטציה, אם כי הניסיון המצטבר בטיפול בחולים במצב ראיתי קשה הביא אותנו למסקנה שיש ליידע את ההורים.

שיפור סקר הנשאות הגנטי, בהתאם להמלצות, יקטין משמעותית את מספר חולי ה-CF שיילדו בכל שנה, אולם יש לזכור, שיש אוכלוסיות ששיעור ההיענות שלהן לבדיקה זו הוא נמוך מאוד, בעיקר ערבים וחלק מהיהודים הדתיים. מכאן, שכדי לאפשר מתן טיפול ראוי בחולים, יש לערוך בישראל סקר ילודים, בהתאם לסטנדרט המקובל בארה"ב ואירופה. בחודשים הראשונים לחיי החולים עלולים להיווצר נזקים בלתי הפכים, עם השלכות דרמטיות על העתיד, אותן ניתן למנוע ע"י סקר ילודים.

## מקורות

Behar DM, Inbar O, Shteinberg M, Gur M, Mussaffi H, Shoseyov D, Ashkenazi M, Alkrinawi S, Bormans C, Hakim F, Mei-Zahav M, Cohen-Cymerknoh M, Dagan A, Prais D, Sarouk I, Staffler P, Bar Aluma BE, Akler G, Picard E, Aviram M, Efrati O, Livnat G, Rivlin J, Bentur L, Blau H, Kerem E, Singer A. Nationwide genetic analysis for molecularly unresolved cystic fibrosis patients in a multiethnic society: implications for preconception carrier screening. *Mol Genet Genomic Med.* 2017 Feb 19;5(3):223-236.

Sosnay PR, Salinas DB, White TB, Ren CL, Farrell PM, Raraigh KS, Girodon E, Castellani C. Applying Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genetics and CFTR2 Data to Facilitate Diagnoses. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S27-S32.e1.

Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, Sharma N, Ramalho AS, Amaral MD, Dorfman R, Zielenski J, Masica DL, Karchin R, Millen L, Thomas PJ, Patrinos GP, Corey M, Lewis MH, Rommens JM, Castellani C, Penland CM, Cutting GR. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet.* 2013 Oct;45(10):1160-7.

Staffler P, Mei-Zahav M, Wilschanski M, Mussaffi H, Efrati O, Lavie M, Shoseyov, D, Cohen-Cymerknoh M, Gur M, Bentur L, Livnat G, Aviram M, Alkrinawi S, Picard, E, Prais D, Steuer G, Inbar O, Kerem E, Blau H. The impact of a national population carrier screening program on cystic fibrosis birth rate and age at diagnosis: Implications for newborn screening. *J Cyst Fibros.* 2016 Jul;15(4):460-6.