



شماره پذیرش : GC:

□ NGS-Trio (Proband & 2 family preferred members)-Exome

تست NGS-Trio یک تست تشخیصی مبتنی بر whole exome sequencing بوده که در آن پروباند و دو نفر دیگر از اعضای خانواده (ترجیحا والدین) به صورت همزمان بررسی می شوند. این تست، قدرت تشخیص عامل بیماری در خانواده را تا حدود بسیاری افزایش می دهد. در بررسی اگروم trio، به دلیل امکان تفسیر بهتر واریانتهای مرتبط با بیماری در فرد بیمار، با در نظر گرفتن دیتا های والدین و امکان تشخیص تغییرات بیماریزایی که ممکن است به صورت de novo در فرد بیمار رخ داده باشند، راندمان تشخیص بالاتر می رود.

جهت انجام آزمایش NGS-Trio، ۵-۱۰ میلی لیتر نمونه خون از والدین و فرزند مبتلا نیاز است که ممکن است عوارضی چون کبودی یا خونریزی به دنبال داشته باشد. DNA از نمونه های خون پروباند و دو نفر دیگر از اعضای خانواده (ترجیحا والدین) استخراج شده و بعد از آن توالی یابی Exome، همزمان برای هر سه نفر صورت می گیرد. توالی DNA این افراد با توالی های کنترل (که به عنوان توالی مرجع شناخته می شوند) مقایسه خواهد شد و تغییرات در ژنهایی که تاکنون در دیتابیس OMIM، به آنها فنوتیپ اختصاص داده شده است، شناسایی می شوند. آنالیز داده های پروباند و والدین به صورت همزمان و با در نظر گرفتن فنوتیپ فرد مبتلا، جهت یافتن واریانت کاندید انجام می گیرد. نتایج تست بعد از ۳ الی ۴ ماه به شما اعلام خواهد شد.

- به علت پیچیدگی و اهمیت مفاهیم آزمایش، نتایجی که به شما گزارش خواهد شد، باید توسط پزشک یا مشاور ژنتیک شما تفسیر گردد.
- برای بسیاری از ژن ها، غربالگری اختصاصی و توصیه های پزشکی در دسترس می باشد. شناسایی جهش در هر کدام از ژن های دیگر مسئول بیماری مربوطه می تواند باعث به دست آوردن اطلاعات بیشتر جهت اخذ تصمیم های صحیح پزشکی و توصیه های اختصاصی در این زمینه گردد.
- شایان ذکر است که در صورت مثبت بودن، نتایج این تست ژنتیکی قادر است به مدیریت بیماری، غربالگری و اقدامات پیشگیری کننده و یا درمان حمایتی برای بیماری (در صورت وجود) کمک نماید.

شناسایی جهش های گزارش نشده در ژن های مورد بررسی.

- در صورت شناسایی جهش جدید مرتبط با فنوتیپ فرد بیمار، که تا به حال در مقالات و دیتابیس ها گزارش نشده است، چنانچه بتواند علت بیماری پروباند را توضیح دهد در نتایج حاصله گزارش خواهد شد. البته به این معنی نیست که بیماریزایی جهش جدید، به طور قطع قابل تأیید است.

نتایجی که برای آزمایش مولکولی ژنتیک گزارش میشود به صورت زیر است:

مثبت - یک یا چند واریانت بیماریزا/ احتمالاً بیماریزا در ژن یا ژن های مسؤول بیماری پروباند خانواده شناسایی شده است.
منفی - هیچ جهشی در ژن های بررسی شده شناسایی نشده است.

احتمال بیماریزایی نامشخص (VUS) : یک یا چند واریانت با احتمال بیماریزایی نامشخص در ژن یا ژنهای مرتبط با بیماری شما شناسایی شده است.

نامعلوم (Unclear) : یک یا چند واریانت که ممکن است از نظر بالینی و یا ژنتیکی تا حدودی با بیماری شما مرتبط باشند شناسایی شده است. بررسی های بیشتر ژنتیکی و بالینی جهت اتخاذ تصمیم نهایی در مورد احتمال بیماریزایی واریانت/ واریانتهای الزامیست.



عنوان سند : فرم رضایتنامه NGS-Trio (Proband & 2 family preferred members)-Exome

*لطفا در نظر داشته باشید که به دلیل توسعه ی روزافزون نرم افزارهای بیوانفورماتیکی و مقالات و گایدلاین ها در گذر زمان، امکان تغییر طبقه بندی (classification) بیماریزایی واریانت گزارش شده وجود دارد، لذا اکیدا توصیه می شود که در صورت بارداری مجدد، جهت تایید و بررسی مجدد طبقه بندی واریانت خود، به مرکز مراجعه نمایید.

یافته های ثانویه (تصادفی):

در حین بررسی اطلاعات بدست آمده از WES ممکن است تغییرات ژنتیکی نامرتبط با بیماری به صورت تصادفی یافت شوند که به آنها یافته های ثانویه (تصادفی) گفته می شود. این یافته ها با اهمیت پزشکی واضح و فوری برای سلامت فرد مورد آزمایش مرتبط هستند.

در صورتی که تغییرات بیماریزا/احتمالا بیماریزا در ژن های مورد تایید گایدلاین (2025) ACMG SF V3.3 مشاهده شود، به عنوان یافته ثانویه گزارش می شود. لیست این ژن ها در پایین آمده است. در حقیقت، هدف از گزارش این یافته ها، شناسایی و مدیریت خطر برای بیماری های ژنتیکی با نفوذ بالا است که از طریق مداخله های شناخته شده میتواند منجر به پیشگیری و یا کاهش عوارض جانبی و مرگ و میر شود.

ABCD1, ACTA2, ACTC1, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPRIA, BRCA1, BRCA2, BTBD, CACNA1S, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, COL3A1, CYP27A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PLN, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, VHL, WT1

در صورت شناسایی تغییرات ژنتیکی در این ژن ها، آیا مایل به مطلع شدن از آنها هستید؟

خیر

بله

آنالیز جداگانه برای والدین (Extra Analysis):

در حین آنالیز اطلاعات حاصل از WES در والدین، امکان بررسی ناقل (هتروزیگوت) بودن پدر و مادر، برای واریانتهای **مشترک** بیماریزا/احتمالا بیماریزا در زوجین و همچنین واریانت های **X-linked** مغلوب در مادر در سایر ژنهای غیرمرتبط با فنوتیپ فرد مبتلا وجود دارد.

*از آنجایی که بر طبق قوانین، امکان انجام تست PND برای واریانتهای با احتمال بیماریزایی نامشخص Variant of Uncertain Significance (VUS) وجود ندارد و گزارش این واریانتهای می تواند منجر به نگرانی و سردرگمی زوجین گردد، واریانتهای با احتمال بیماریزایی نامشخص (VUS) گزارش نخواهند شد. باید این نکته را افزود که با توجه به راهنمای ACMG در بررسی ناقلین، در مواردی که یکی از زوجین ناقل واریانت بیماریزا یا احتمالا بیماریزا در یکی از ژنهای مورد بررسی باشد، در این صورت واریانتهای با احتمال بیماریزایی نامشخص (VUS) همان ژن، در زوج دیگر گزارش می گردد.

* در صورت شناسایی تغییرات یکسان در هر دو والد و همچنین واریانت های X-linked مغلوب در مادر، در سایر ژن های بررسی شده، آیا مایل

خیر

بله

به مطلع شدن از آنها هستید؟



محدودیت های تکنیکی آزمایش

مهم است که بدانید آزمایش های ژنتیکی، حتی اگر منفی باشند، نمی توانند همه واریانت ها را رد کنند. آزمایش ژنتیکی، هرچند بسیار دقیق است، ممکن است واریانتی که در ژن(های) مورد آزمایش وجود دارد را شناسایی نکند. این موضوع می تواند به دلیل محدودیت های اطلاعات موجود درباره ژن(های) مورد آزمایش یا محدودیت های فناوری آزمایش باشد. باید در نظر داشت که امکان حذف کامل ریسک تمامی بیماری های ژنتیکی برای فرد مورد آزمایش وجود ندارد. این محدودیت ها عبارتند از:

- **Whole Exome Sequencing** توسط تکنولوژی **Next Generation Sequencing (NGS)** اجرا می گردد. در **NGS** حدود ۵-۱۰ درصد احتمال خطا وجود دارد، بنابراین تمام جهش های بالقوه باید توسط روش شناسایی ثانویه ای تایید شود.
- **NGS** نمی تواند به طور دقیق توالی های تکراری موجود در ژنوم فرد را توالی یابی کند، به این معنی که **NGS** نمی تواند اطلاعاتی در مورد نواحی گسترش تکرار (**repeat expansions**) که موجب بیماری هایی چون سندرم X شکننده، بیماری هانگتینتون، و دیستروفی میوتونی را فراهم آورد و بررسی این نوع از تغییرات نیاز به آنالیز جداگانه دارد.
- این تست همچنین نمی تواند بین منشأ پدری و مادری کروموزومها تمایز قائل شود و قادر به شناسایی **UPD** موزائیکی و عوامل اپی ژنتیکی نمی باشد و بررسی این نوع از تغییرات نیاز به آنالیز جداگانه دارد.
- با وجود اینکه این آزمایش برای تشخیص جهش های قابل شناسایی در ژن های ذکر شده در پانل طراحی شده است، ممکن است تغییراتی مثل حذف ها و اضافه شدن های بزرگ (**CNV**) و یا نواحی اینترونی و تنظیمی در ژن های مذکور وجود داشته باشند که تکنولوژی توالی یابی اگزوم قادر به شناسایی آنها نیست. بررسی این نوع از تغییرات نیاز به تست و آنالیز جداگانه دارد. بعلاوه، ممکن است ژن های دیگری که شامل این پانل نمی باشند یا تا به امروز شناخته نشده اند، مسؤل به وجود آمدن بیماری فرد باشد.

باید توجه شود به دلیل حجم بالای فایل های خام حاصل از **WES**، فایل های **fastq** و **vcf** به مدت حداکثر ۲ سال در این آزمایشگاه نگهداری خواهند شد.

محدودیت های آزمایشگاهی

نتایج غیر دقیق ممکن است به این دلایل اتفاق افتد: جا به جا شدن نمونه ها، کیفیت پایین نمونه، عدم دسترسی به نمونه بعضی از اعضای خانواده، گزارش غیر دقیق نسبت های خانوادگی و شجره نامه، اطلاعات پزشکی غیر دقیق یا گمراه کننده در مورد شرایط بالینی بیمار یا افراد خانواده، و یا مشکلات تکنیکی.

ممکن است همیشه امکان انجام آزمایش کامل وجود نداشته باشد، زیرا گاهی نمونه کافی از **DNA** برای انجام آزمایش به دلیل کیفیت پایین نمونه خون وجود ندارد. در این موارد، ممکن است نیاز باشد نمونه دیگری گرفته شود تا آزمایش انجام شود.



به اینجانب / اینجانبان توضیح داده شد که ممکن است از نتایج فنی تست انجام شده برای اهداف علمی، تحقیقاتی و یا به عنوان کنترل و نیز جهت راه اندازی آزمایش های جدید، با حفظ محرمانگی اطلاعات هویتی استفاده شود که بدین وسیله موافقت خود را با این موضوع اعلام می نمایم.

ضمناً توضیح داده شد که آزمایشگاه موظف است اطلاعات فنی را در صورت درخواست مراجع کشوری طبق آئین نامه های مصوب وزارت بهداشت در اختیار سازمان های مربوطه قرار دهد.

اینجانب / اینجانبان امضاء کنندگان این رضایت نامه پس از مطالعه کلیه موارد ذکر شده در رضایت نامه و دریافت توضیحات و داشتن فرصت کافی برای پرسش و پاسخ، به طور آگاهانه و در شرایط فاقد هر گونه فشار و اصرار و با آگاهی کامل از احتمالات مطرح شده در انجام تست های مذکور و عواقب احتمالی روحی و روانی و فیزیکی آن، این رضایت نامه را امضاء می کنم و از مرکز درخواست انجام آزمایش را دارم. اینجانب به عنوان بیمار یا نماینده قانونی بیمار اجازه استفاده از نمونه خون را در این پانل می دهم. بدیهی است بعد از پذیرش آزمایش حذف آن امکانپذیر نیست.

اینجانب با انجام آزمایش مولکولی ژنتیک موافق هستم.

امضاء و تاریخ

نام بیمار

امضاء و تاریخ

نام ولی یا نماینده قانونی بیمار (به همراه نسبت)

امضاء و تاریخ

نام شاهد