

רותם טל-בן ישי^{1,2}, אפורבה שיל^{1,2,3}, שירלי סולומון², נועה סדיגורסקי^{2,3,4}, האדיל אבו-כף^{2,4}, חגית פלוסר^{2,6}, אנליה מיכאלבסקי^{2,6}, אילן דינשטיין^{2,3,7}, חוה גולן^{2,3,4}, נדב דוידוביץ⁸ ועידן מנשה^{1,2,3}

(1) המחלקה לבריאות הציבור, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב; (2) המרכז הלאומי ע"ש עזריאלי לחקר אוטיזם וניירו-התפתחות, אוניברסיטת בן גוריון; (3) מרכז זלוטובסקי למדעי העצב, אוניברסיטת בן גוריון; (4) המחלקה לפיזיולוגיה ולביולוגיה של התא, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון; (5) היחידה הפסיכיאטרית לגיל הרך, המרכז הרפואי סורוקה; (6) היחידה להתפתחות הילד, המרכז הרפואי סורוקה; (7) המחלקה לפסיכולוגיה, אוניברסיטת בן גוריון; (8) המחלקה למדיניות וניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בן גוריון

רקע

ריצוף אקסומי (WES) הינה שיטה מתקדמת ונפוצה לזיהוי וריאנטים גנטיים הגורמים למחלות שונות. משרד הבריאות ממליץ ומממן ריצוף אקסומי לילדים שאובחנו עם אוטיזם למרות ששיעור האבחון והיעילות הכלכלית של שיטה זו טרם בוססו בישראל. על מנת לגשר על פער מידע זה, בדקנו את יעילות הריצוף האקסומי בזיהוי וריאנטים גנטיים הקשורים לאוטיזם בילדים עם אוטיזם מתוך אוכלוסיית המחקר של המרכז הלאומי ע"ש עזריאלי לחקר אוטיזם וניירו-התפתחות.

מטרות המחקר

- זיהוי וריאנטים גנטיים הקשורים לאוטיזם בקרב משפחות בישראל
- הערכת שיעור האבחון של ריצוף אקסומי לצורך אבחנת אוטיזם בישראל
- הערכת עלות-תועלת של ריצוף אקסומי ככלי אבחנתי

שיטות

דגימות DNA נלקחו מ-182 ילדים עם אוטיזם והוריהם ונשלחו לריצוף אקסומי ב Broad Institute כחלק מפרייקט Autism sequencing consortium (ASC). תוצאות הריצוף עברו ניתוח בעזרת אלגוריתם חישובי שפותח עבור מחקר זה והתמקד בחיפוש של וריאנטים ייחודיים לילדים (בהשוואה להוריהם) שמשנים את תפקוד החלבון ולכן גם מועמדים מובילים לגרום לשינוי תפקודי בילדים אלה. בנוסף, התמקדנו בחיפוש וריאנטים ברשימה של 205 גנים הידועים בקשר שלהם לאוטיזם.

בנוסף, השתמשנו ביחס עלות-תועלת מצטבר (ICER) על מנת להשוות את עלות-תועלת בדיקת האקסום לשתי אסטרטגיות אבחנה גנטית אחרות:

(1) אבחנה גנטית באמצעות צ'יפ גנטי (CMA)

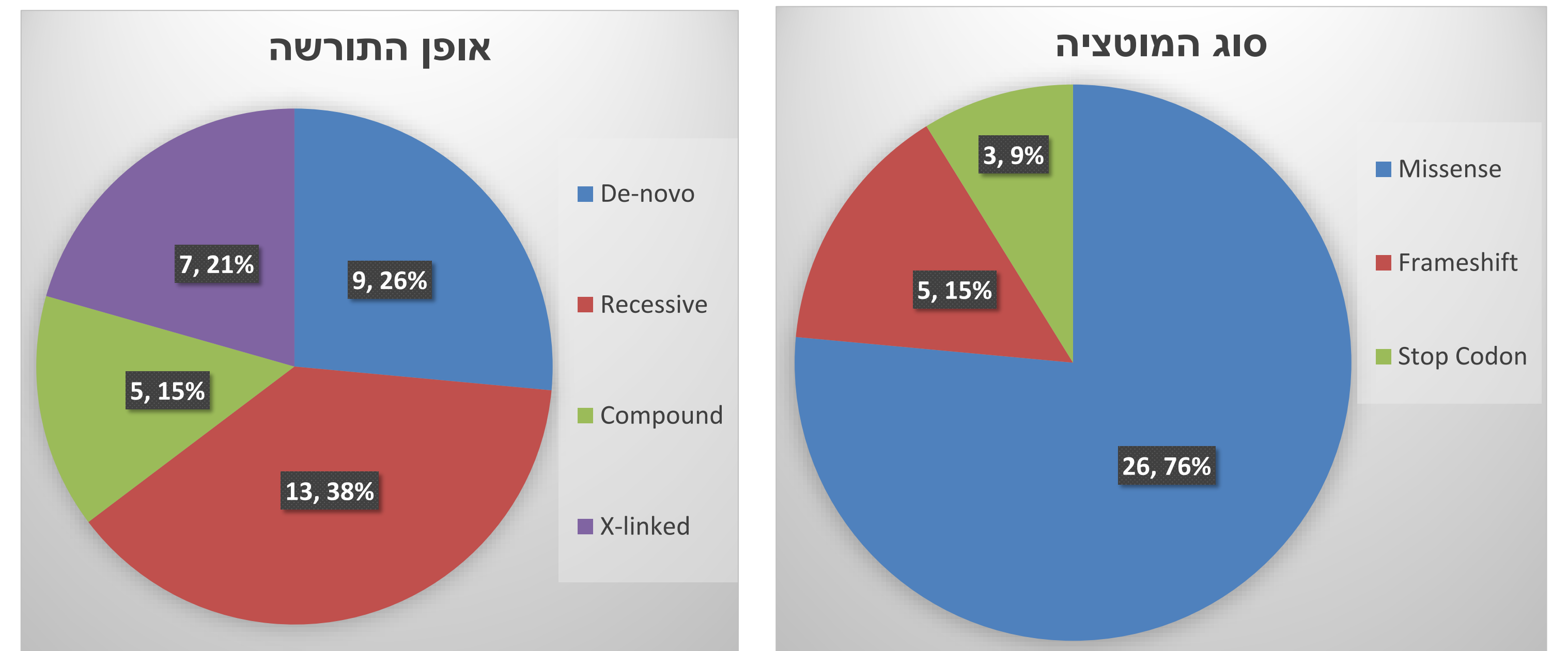
(2) CMA ולאחריו ריצוף אקסומי

לצורך חישוב זה, נלקחו בחשבון עלויות הבדיקות השונות, עלויות הייעוץ ושעות העבודה של ההורים. התוצא הקליני הנבדק היה שיעור האבחון של כל אחת מהשיטות (באחוזים).

ממצאים

ממצאים גנטיים

- סה"כ אובחנו 32 וריאנטים גנטיים בקרב 28 ילדים. על פי ממצא זה, שיעור האבחון של ריצוף אקסומי במחקר זה היה 15.4%. סוגי המוטציות ואופן התורשה מתוארים מטה.



תרשים 1: מאפייני הווריאנטים המקושרים לאוטיזם שזוהו במחקר.

ההבדלים בשיעור האבחון של ריצוף אקסומי

- כמעט מחצית (46.4%) מהווריאנטים שאותרו במחקר זה התגלו בקרב ילדים בדואים, המהווים רק 25.8% מאוכלוסיית המחקר.
- כלומר, שיעור האבחון של ריצוף אקסומי בקרב ילדים בדואים היה גבוה משמעותית מזה של הילדים היהודים (27.6% לעומת 11.1%, $p = 0.036$).
- מכל משתני הרקע שנבדקו, מוצא אתני היה היחיד בו נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בין הילדים שהתקבל עבורם ממצא חיובי בבדיקת האקסום לעומת הילדים שהתקבל עבורם ממצא שלילי.

טבלה 1: השוואה בין ילדים עם וללא ממצא חיובי בבדיקת אקסום

משתנה	ילדים עם ממצא חיובי בבדיקת אקסום (N = 28)	ילדים עם ממצא שלילי בבדיקת אקסום (N = 154)	P-value
מגדר (זכר)	20 (71.4%)	119 (77.3%)	0.503 ¹
מוצא אתני (בדואי)	13 (46.4%)	34 (22.1%)	0.036 ¹
גיל בזמן האבחנה (בשנים, ממוצע, סטיית תקן)	2.62, 0.90	3.08, 1.50	0.114 ²
ציון IQ (ממוצע, סטיית תקן)	69.6, 18.42	73.2, 18.89	0.38 ²
ציון ADOS (ממוצע, סטיית תקן)	8.04, 2.44	7.36, 2.252	0.073 ²
מודול ADOS (N = 145)	פעוט	45 (37.2%)	0.162 ³
	1	9 (37.5%)	
	2	2 (8.3%)	
	3	1 (4.2%)	
דרגת חומרה #A עפ"י ה-5-DSM (N = 158)	1	3 (11.5%)	0.33 ³
	2	12 (46.2%)	
	3	11 (42.3%)	
דרגת חומרה #B עפ"י ה-5-DSM (N = 158)	1	2 (7.7%)	0.412 ³
	2	17 (65.4%)	
	3	7 (26.9%)	

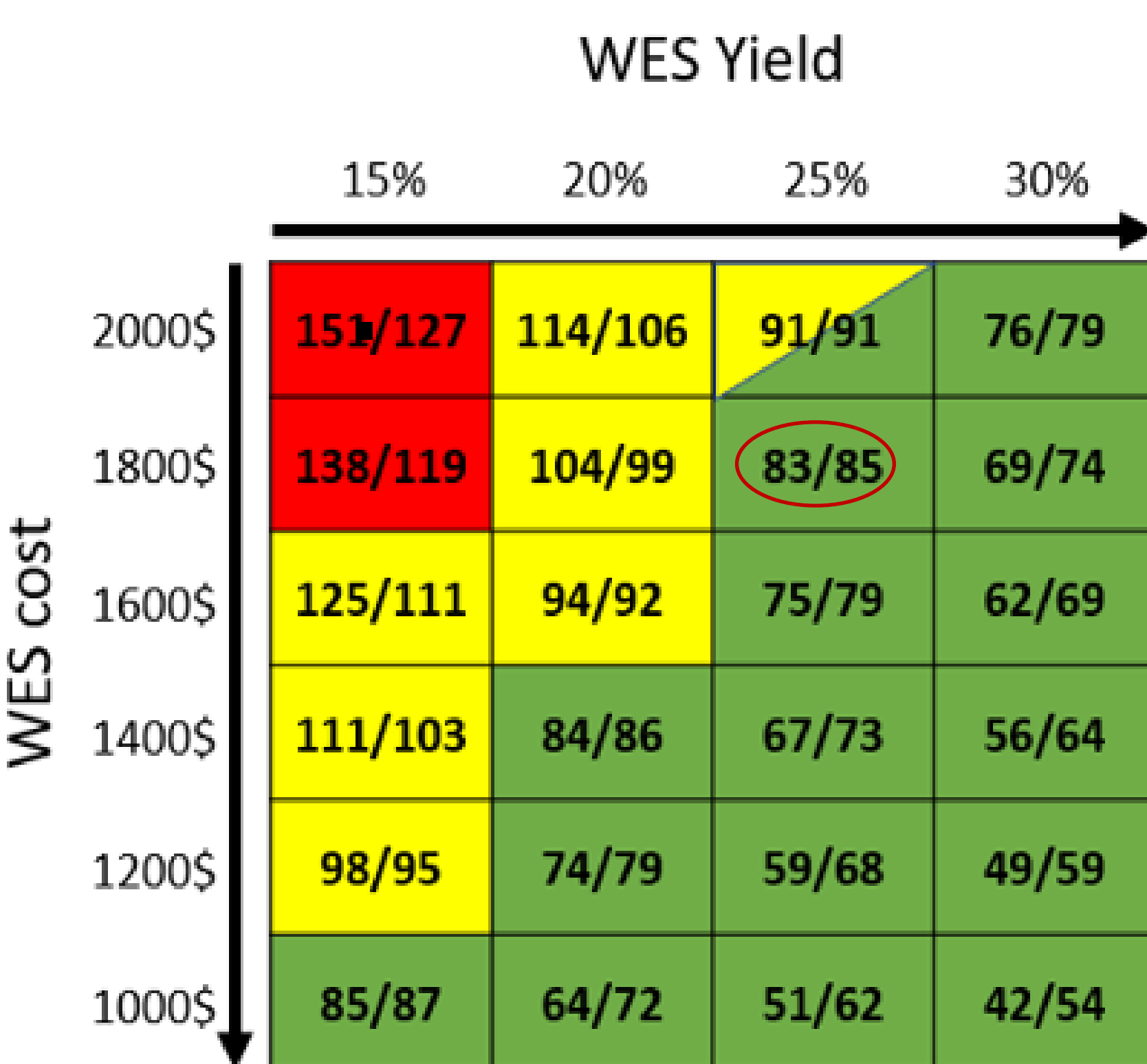
כל הערכים מוצגים במספרים ובאחוזים למעט אלו שצוין לגביהם אחרת. # דרגות חומרה עפ"י ה-5-DSM: A – מצרף תמיכה, B – מצרף תמיכה ניכרת, C – מצרף תמיכה ניכרת מאוד. ¹ χ^2 test; ² Mann-Whitney U test; ³ linear-by-linear test.

ניתוח עלות-תועלת

- בבדיקת ה-ICER התגלה שהשיטה היעילה ביותר מבחינת עלות-תועלת בכלל האוכלוסייה הייתה צ'יפ גנטי בלבד ואחריה שילוב של צ'יפ עם ריצוף אקסומי (398 ש"ח עבור כל ילד שיאובחן לעומת 424 ש"ח).
- בקרב הילדים הבדואים, השיטה היעילה ביותר הייתה הריצוף האקסומי (280 ש"ח לכל ילד שיאובחן) וזאת בשל היעילות הגבוהה של שיטה זו בקרב הילדים ממגזר זה.
- בנוסף, הראנו שהריצוף האקסומי יכול להפוך לשיטה היעילה ביותר בכלל האוכלוסייה בישראל במידה ושיעור האבחון שלו יעלה ל 25% או שעלות הבדיקה תפחת ב 50%.

תרשים 2: יחס עלות-תועלת מצטבר (ICER) של ריצוף אקסומי

ושל גישה משולבת של צ'יפ גנטי + ריצוף אקסומי תוך השוואת עלויות שונות של בדיקת הריצוף האקסומי ושיעורי אבחון שונים שלה. היחס עבור ריצוף אקסומי בלבד (המספרים השמאליים) ועבור הגישה המשולבת (המספרים הימניים) מתוארים עבור שיעורי אבחון שונים של ריצוף אקסומי (על ציר ה-X) ועלויות שונות (על ציר ה-Y). המספרים מוצגים בדולר אמריקני. צבע התא מעיד על העלות-תועלת של האסטרטגיה לכל שילוב של שיעור אבחון ועלות: באדום – צ'יפ גנטי בלבד, בצהוב – שילוב של צ'יפ גנטי וריצוף אקסומי, בירוק – ריצוף אקסומי בלבד. העיגול האדום מדגיש את המצב כיום עבור האוכלוסייה הבדואית.



מסקנות והמלצות

- תוצאות מחקרנו מצביעות על כך שריצוף אקסומי הינו שיטה יעילה ומומלצת לזיהוי וריאנטים הקשורים לאוטיזם, בייחוד בקרב האוכלוסייה הבדואית בדרום הארץ.
- ריצוף אקסומי יכול לזהות סיבה גנטית אפשרית לאוטיזם במעל 15% מהמקרים, אחוז שצפוי שיעלה בעתיד הקרוב עם הזיהוי של גנים נוספים המקושרים לאוטיזם.
- ההבדל בין הקבוצות האתניות שנמצא במחקר זה מצביע על כך שיש לנקוט באסטרטגיית אבחון שונה בילדים עם רקע אתני שונה.
- היתרונות הקליניים והכלכליים של ממצאים גנטיים אלה, יחד עם הירידה הצפויה במחירים של הבדיקות הגנטיות, יתמכו בכך בהמלצה לשימוש נרחב יותר בריצוף אקסומי לאבחון אוטיזם בישראל ובעולם.