

**ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ**

Юр.адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 50\12, стр. 1

+7 (495) 660-83-77
+7 800-333-45-38
callcenter@genomed.ru
www.genomed.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ**по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования**

Номер договора: _____ **Дата забора материала:** _____
Пациент: _____ **Дата поступления материала в лабораторию:** _____
Дата рождения: _____ **Пол:** _____
Вид биоматериала: _____ **Дата готовности исследования:** _____
Вид исследования: 1487 Полное секвенирование генома абортивного материала «Фертус»
Направительный диагноз: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Варианты, которые могут быть вероятной причиной заболевания приоритизированы по проприетарному алгоритму с учетом рекомендаций ACMG, наличию в базах данных, популяционных частот и других критериев.

На основании проведенной приоритизации и фенотипа пациента, описанного в представленных документах варианты сгруппированы по степени вероятности их патогенности для пациента. В группах варианты расположены в порядке снижения приоритетности.

Варианты, не имеющие признаков патогенности, либо имеющие некоторые признаки патогенности, но, несоответствующие фенотипу, описанному в сопроводительных документах, могут быть не включены в заключение.

Подробно с описанием исследования можно ознакомиться в приложении к заключению.

ВНИМАНИЕ! Варианты, обнаруженные в результате исследования, не являются установленным диагнозом, а могут быть использованы в совокупности с данными других лабораторных и инструментальных методов только врачом генетиком.

Для уточнения значимости обнаруженных вариантов, в том числе с учетом клинической картины пациента необходима консультация врача-генетика.

Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
Признаки патогенности и комментарии						
Синдром						

1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания

Релевантных вариантов не обнаружено

2. Варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности

Релевантных вариантов не обнаружено

3. Варианты с неизвестным клиническим значением

Релевантных вариантов не обнаружено

4. Варианты не имеющие отношение к фенотипу, но, возможно, имеющие другое значение

chr10:43119548G>A	Гетерозиготный	RET	ENST00000355710	c.2410G>A	p.Val804Met	46
Признаки патогенности варианта: Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены Влияния варианта на функцию гена Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантам Присутствует в популяционных базах данных, но с частотой ниже, чем частота других патогенных вариантов в этом гене. Другая информация: Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000124678; GNOMAD V3:0.000098595) Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность. Классификация ACMG: Pathogenic. Классификация CLINVAR: Pathogenic/Likely pathogenic (Likely pathogenic - 5, Pathogenic - 37).						
Заболевания, ассоциированные с геном: Medullary thyroid carcinoma (155240), AD Multiple endocrine neoplasia IIA (171400), AD Multiple endocrine neoplasia IIB (162300), AD Pheochromocytoma (171300), AD {Hirschsprung disease, protection against} (142623), AD {Hirschsprung disease, susceptibility to, 1} (142623), AD						
Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний ассоциированных с геном и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).						

5. Носительство вариантов в генах рецессивных заболеваний

chr5:157468728C>A	Гетерозиготный	NIPAL4	ENST00000311946	c.527C>A	p.Ala176Asp	64
--------------------------------------	----------------	--------	-----------------	----------	-------------	----

Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
----------------	------------	-----	------------	------	-----------	-------------------

Признаки патогенности и комментарии

Синдром

Признаки патогенности варианта:

Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность.

Влияния варианта на функцию гена

Другая информация:

Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000652039; GNOMAD V3:0.000775336)

Классификация ACMG: Likely Pathogenic.

Классификация CLINVAR: Pathogenic (Likely pathogenic - 2, not provided - 1, Pathogenic - 14).

Заболевания, ассоциированные с геном:

Ichthyosis, congenital, autosomal recessive 6 (612281), AR

Для рецессивного заболевания, обнаруженный вариант не может рассматриваться в качестве причины заболевания без наличия патогенного структурного варианта в другом аллеле.

В некоторых случаях носительство вариантов рецессивных заболеваний может иметь значение для родственников пациента.

<u>chr13:20189473C>T</u>	Гетерозиготный	GJB2	ENST00000382848	c.109G>A	p.Val37Ile	66
-----------------------------	----------------	------	-----------------	----------	------------	----

Признаки патогенности варианта:

Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены

Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность.

Влияния варианта на функцию гена

Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантами

Присутствует в популяционных базах данных, но с частотой ниже, чем частота других патогенных вариантов в этом гене.

Другая информация:

Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.007720340; GNOMAD V3:0.004001890)

Классификация ACMG: Pathogenic.

Классификация CLINVAR: Pathogenic (Likely benign - 1, Likely pathogenic - 5, not provided - 1, Pathogenic - 43, Pathogenic, low penetrance - 1, Uncertain significance - 1).

Заболевания, ассоциированные с геном:

Bart-Pumphrey syndrome (149200), AD

Deafness, autosomal dominant 3A (601544), AD

Deafness, autosomal recessive 1A (220290), AR, DD

Hystrix-like ichthyosis with deafness (602540), AD

Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (148210), AD

Keratoderma, palmoplantar, with deafness (148350), AD

Vohwinkel syndrome (124500), AD

Для рецессивного заболевания, обнаруженный вариант не может рассматриваться в качестве причины заболевания без наличия патогенного структурного варианта в другом аллеле.

В некоторых случаях носительство вариантов рецессивных заболеваний может иметь значение для родственников пациента.

<u>chr13:51937338C>G</u>	Гетерозиготный	ATP7B	ENST00000242839	c.3959G>C	p.Arg1320Thr	58
-----------------------------	----------------	-------	-----------------	-----------	--------------	----

Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
Признаки патогенности и комментарии						
Синдром						
Признаки патогенности варианта: Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность. Влияния варианта на функцию гена Другая информация: Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000020033) Классификация CLINVAR: <i>Conflicting classifications of pathogenicity (Likely pathogenic - 2, Uncertain Significance - 1).</i>						
Заболевания, ассоциированные с геном:						
Wilson disease (277900), AR						
Для рецессивного заболевания, обнаруженный вариант не может рассматриваться в качестве причины заболевания без наличия патогенного структурного варианта в другом аллеле. В некоторых случаях носительство вариантов рецессивных заболеваний может иметь значение для родственников пациента.						

6. Вариации числа копий генов

Seq(20)x3 По избыточности прочтения получены данные в пользу наличия трисомии 20 хромосомы. Пол плода: Мужской
--

7. Митохондриальные варианты

Патогенных вариантов в митохондриальном геноме не обнаружено.

8. Изменения, связанные с экспансией TNR

Изменений, связанных с экспансией STR не обнаружено.
--

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Анализ ДНК проводится по технологии секвенирования нового поколения методом парно-концевого чтения. Для пробоподготовки используется методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов с известным клиническим значением (клинический экзом) или генов, ассоциированных с группой заболеваний (панели генов) и описанных в курируемой базе данных OMIM или специализированных курируемых базах.

Среднее покрытие целевых участков секвенирования в исследуемых генах составляет не менее 70х. Это означает, что каждый исследуемый участок генома в среднем анализируется не менее 70 раз во избежание влияния технических ошибок чтения на результаты исследования. Такое покрытие позволяет осуществлять детекцию вариантов, в среднем, не менее чем в 98% целевых участков, входящих в исследование. Для сложных участков генома (например, GC-богатых участков) среднее покрытие может быть ниже. Участки генома с покрытием, не соответствующим критериям достоверности вследствие технических ограничений сиквенса, в дальнейший анализ не включаются.

Метод позволяет выявить наследуемые или вновь возникшие (de novo) варианты нуклеотидной последовательности (однонуклеотидные замены, небольшие инсерции и делеции – до 10 п.о.), которые могут являться причиной генетического заболевания.

Технические ограничения метода не позволяют выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения фазы пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования или выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

В некоторых случаях биоинформатический анализ данных позволяет заподозрить наличие структурных перестроек (микроделеций и микродупликаций). Однако этот подход не является рекомендованным методом анализа вариаций числа копий генов, и обнаруженные перестройки подлежат обязательному подтверждению референсным методом (хромосомный микроматричный анализ). Мелкие структурные нарушения, однородительские дисомии и мозаичные варианты числа копий генов методом секвенирования не выявляются; для этого должен быть использован валидированный метод хромосомного микроматричного анализа. Невыявление структурных вариантов при секвенировании не исключает их наличия у пациента.

Обработка данных секвенирования проводится с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по каноническому транскрипту каждого гена и их приоритезацию с учетом рекомендаций ACMG. Варианты, не соответствующие критериям качества из дальнейшего анализа исключаются.

Автоматизированный алгоритм приоритезирует варианты по вероятности их клинического значения для данного пациента. Однако, это не означает, что какой-либо из обнаруженных вариантов является причиной заболевания у пациента.

Для оценки значимости варианта необходимо сопоставление найденных вариантов с клинической картиной пациента, а в некоторых случаях дополнительный биоинформатический анализ.

Если обнаруженный вариант ранее классифицирован как патогенный это не означает, что он может быть патогенным и у другого пациента.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов при дальнейшем анализе необходимо использовать базу данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные

В приоритезированный список включены обнаруженные варианты в кодирующих областях генов, обладающие средним и высоким влиянием на синтез белка (миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания), а также варианты в сплайсинговых участках генов. Синонимичные варианты (не приводящие к замене аминокислот) и варианты в интронных областях генов, а также варианты с высокой частотой и не описанные ранее как патогенные, не включены в приоритезированный список.

Обследование родителей пробанда или других родственников может потребоваться для установления происхождения (наследуемый/de novo) обнаруженного варианта и уточнения его патогенности.

В связи с быстрым обновлением информации о патогенности вариантов и появлением новых данных, в некоторых случаях может быть рекомендован повторный анализ данных секвенирования. Повторный анализ данных секвенирования может быть рекомендован при изменении фенотипа пациента, появлении новых симптомов, связанных с прогрессированием заболевания, либо при появлении новых данных лабораторного и инструментального обследования, изменяющих направления дифференциальной диагностики.

По запросу пациента или лечащего врача могут быть представлены первичные данные секвенирования в формате FASTQ. Однако, анализ таких данных требует дополнительной их обработки, которая выполняется только подготовленным специалистом.

Данные секвенирования и обнаруженные варианты не являются окончательным диагнозом и должны использоваться совместно с другими лабораторными и клиническими данными. Корректная интерпретация результатов геномного анализа может быть выполнена только врачом-генетиком.

Исследование выполняется на высокопроизводительной системе для секвенирования нуклеиновых кислот Геноскан 4000.

Регистрационный номер федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения: РЗН 2025/24616.

ГРУППИРОВКА ВАРИАНТОВ ПО ВЕРОЯТНОСТИ ИХ ПАТОГЕННОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания.

В данную группу включаются следующие варианты:

а. Обозначенные как патогенные в реферируемых базах вариантов, таких как Clinvar или в специализированных базах вариантов и описание фенотипа пациента имеет признаки соответствующие описанным при данном заболевании.

б. Не обозначенные как патогенные в реферируемых базах вариантов, таких как Clinvar или в специализированных базах геномных вариантов, но имеющие высокую вероятность патогенности, основанную на нескольких значимых критериях патогенности (высокий скор патогенности) и описание фенотипа пациента имеет признаки соответствующие описанные при данном заболевании.

Такие варианты следует рассматривать как вероятную причину заболевания в первую очередь. Для некоторых вариантов, включенных в эту группу (известные патогенные варианты с полным соответствием фенотипа) установления происхождения варианта остается на усмотрение врача. Для вариантов, ранее не обозначенных как патогенные установление происхождения варианта должно быть рекомендовано пациенту.

2. Варианты, имеющие значимые признаки патогенности

В данную группу включаются следующие варианты:

Имеющие один или несколько значимых признаков патогенности. В эту группу включаются включены варианты, которые имеют признаки как патогенности, так и непатогенности, но с преобладанием признаков патогенности. Также могут быть различные вариации совпадения фенотипа пациента с признаками, описанными при данном заболевании.

Для таких вариантов требуется сопоставление клинических и лабораторных данных пациента с описанными при заболевании. Установление происхождения таких вариантов является важным для оценки их патогенности.

Для исключения/подтверждения патогенности таких вариантов может быть рекомендована консультация врача-генетика, специализирующегося на анализе данных секвенирования.

3. Варианты, имеющие как признаки патогенности, так и непатогенности. Может быть различная степень совпадения фенотипа пациента с признаками, описанными при данном заболевании.

Маловероятно, что такие варианты являются причиной заболевания. Однако в некоторых случаях информация о таких вариантах может быть полезна врачу для сопоставления фенотипа пациента с фенотипом, описанным для заболевания.

В случае достаточного сходства может быть рекомендован поиск мутаций, не выявляемых методом NGS (напр. вариаций числа копий) на втором аллеле, подтверждение происхождения варианта и дополнительный анализ данных и консультация врача-генетика, специализирующегося на анализе данных секвенирования.

4. Носительство вариантов, связанных с наследственными заболеваниями.

В эту группу включены гетерозиготные варианты в генах аутосомно-рецессивных заболеваний, ранее описанные как патогенные или обладающие значимы признаками патогенности. Такие варианты не являются патогенными сами по себе, но могут иметь значение при наличии не определенного варианта в другом аллеле. В некоторых случаях эта информация может иметь значение для родственников пациента.

* Значимые варианты определены в контексте рекомендаций ACMG (Very strong/Strong/Moderate).