ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ
ГЕНОМЕД

Зачем делать генетические исследования

Зачем искать генетическую природу заболевания?

Диагноз

Прогноз

Возможности лечения:

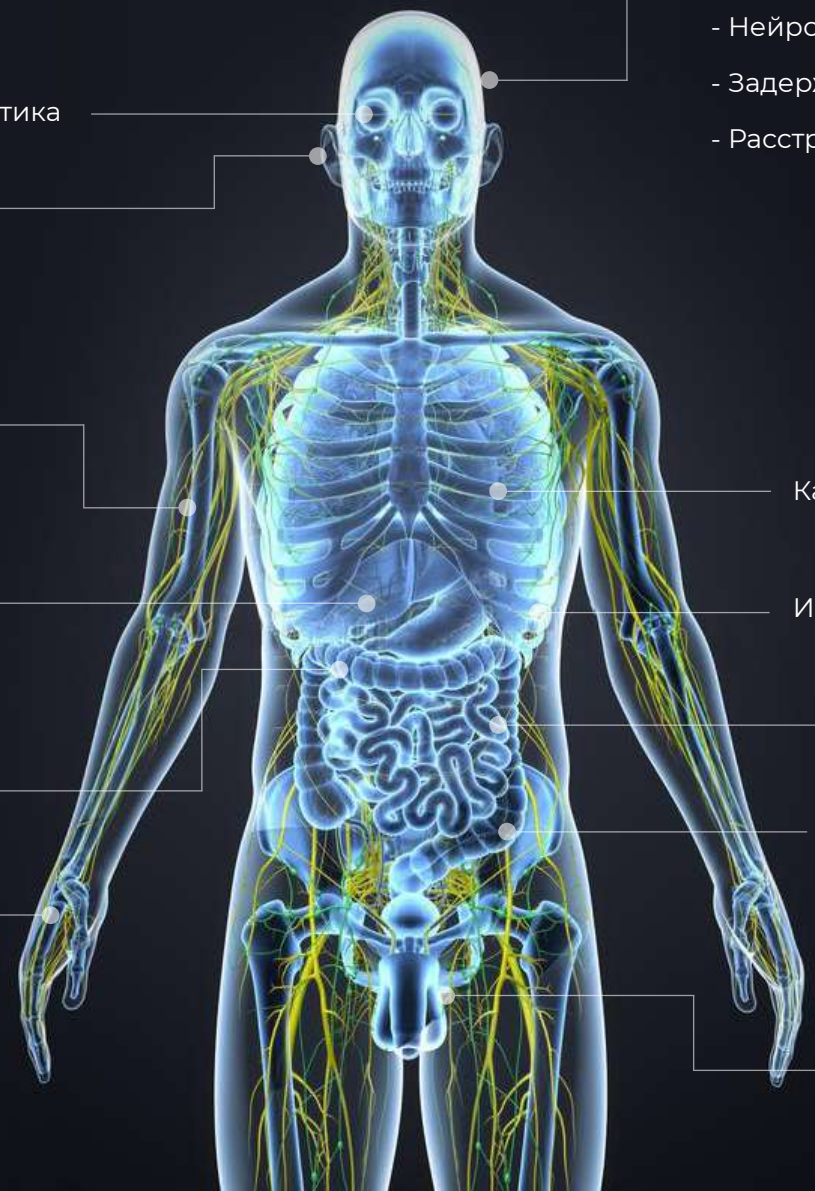
Профилактика заболевания

- Для все большего количества заболеваний появляются специфические генотип-обусловленные подходы к лечению и ведению пациента:
  - Терапия, влияющая напрямую на причину заболевания (генная терапия)
  - Патогенетическая терапия - кетогенная диета при SLC2A-энцефалопатии, заместительная терапия при метаболических заболеваниях («Бринейра» при НЦЛ 2 типа)
  - Симптоматическая терапия – использование отдельных АЭП первой линией (карбамазепин/фенитоин при SCN2A-эпилепсии) или избегание некоторых АЭП, как провоцирующие факторы (Карбамазепин/Ламотриджин при SCN1A-эпилепсии)

Когда можно задуматься о генетике?

- Необычные черты лица и строения тела
- Врожденные пороки развития разных органов
- Низкая масса тела при доношенной беременности
- Сочетание задержки развития, эпилепсии и двигательных расстройств
- Сочетание разных типов эпилептических приступов, миоклонические приступы
- Внутриутробные судороги
- Семейный анамнез или ранняя смерть сибсов
- Нарастающий неврологический дефицит
- Нейровизуализация: выраженная атрофия мозга, явления ГИЭ без инсульта или диффузного отека мозга в анамнезе, прогрессирующие изменения
- Мышечная атрофия, гипотония с высокими или низкими сухожильными рефлексами, фасцикуляции, нарушение чувствительности
- Определенные изменения по ЭНМГ или ЭЭГ.

Где может скрываться «генетика»?



Нарушение развития ребенка

Neurodevelopmental disorders

Наследственные эпилепсии

Заболевания характеризующиеся наличием эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Также в панель включены неэпилептические состояния, для улучшения дифференциальной диагностики.

Нервно-мышечные заболевания

Включена обширная группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим вялым парезом или атрофией различных мышечных групп, в результате поражения определенных отделов рефлекторной дуги, обеспечивающей нормальную функцию мускулатуры

Нейродегенеративные заболевания и расстройства движения

Включен широкий спектр болезней, обусловленных постепенной гибелью отдельных групп нервных клеток и характеризующихся неуклонно прогрессирующим неврологическим дефицитом, включая двигательные расстройства, психоэмоциональные и когнитивные (вплоть до деменции) нарушения и эпилептические приступы

Задержка развития и расстройства аутистического спектра

Включены состояния задержанного или неполноценного умственного развития, снижение общего уровня интеллекта вследствие нарушений структуры или функции мозга.

Также отдельно выделяются расстройство аутистического спектра.

Метаболические заболевания (наследственные болезни обмена)

- Группа болезней детского и взрослого возраста, характеризующиеся нарушением нормальных метаболических процессов в тканях.
- Также включены часть наследственных эндокринологических заболеваний

Общеневрологическая панель

Заболевания, характеризующиеся непрогрессирующей неврологической симптоматикой, которые могут иметь моногенную природу

Панель ДЦП: зачем нужна генетика?

1. Дополнительное наблюдение специалистами (например, онколог при рисках новообразований и т.п.)

2. Изменение реабилитационного потенциала и подхода к ведению пациента

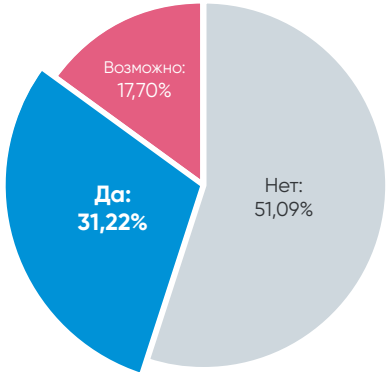
3. Таргетная терапия:

Некоторые заболевания имеют генотип-обусловленную терапию, ранее назначение которой может улучшить прогноз и качество жизни.

Синдром дефицита AADC имеет одобренную генную терапию. Первой линией симптоматического лечения будут препараты агонисты Допамина, ингибиторы МАО и пиридоксин.

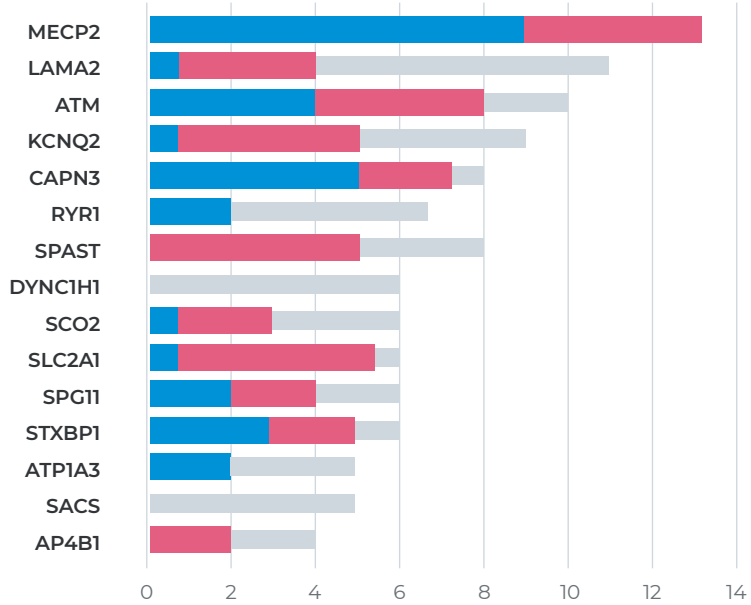
КАКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЦП

ДЛЯ ЧЕГО НУЖНЫ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЕДЬ ДИАГНОЗ ДЦП МОЖНО ПОСТАВИТЬ И БЕЗ НИХ?



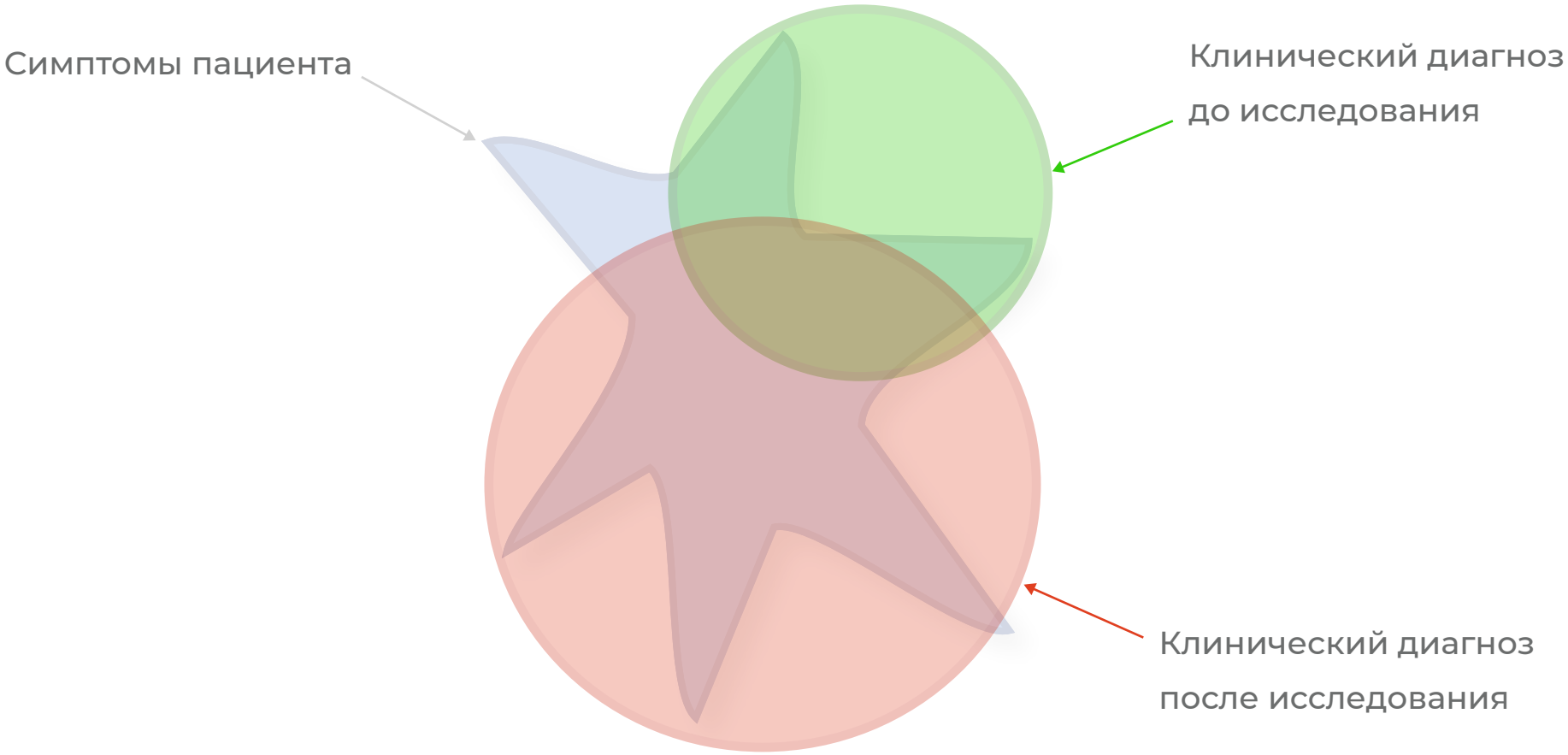
Результат обследования более 600 пациентов с направительным диагнозом ДЦП.

Неопубликованные данные лаборатории Геномед



Наиболее часто выявляемые гены при ДЦП. Список дополняется...

Результаты ДНК-диагностики могут не совпасть с предварительным диагнозом

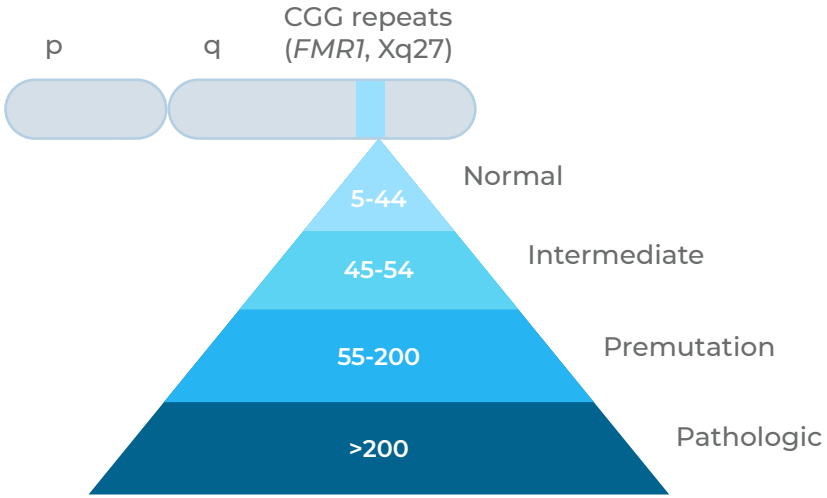


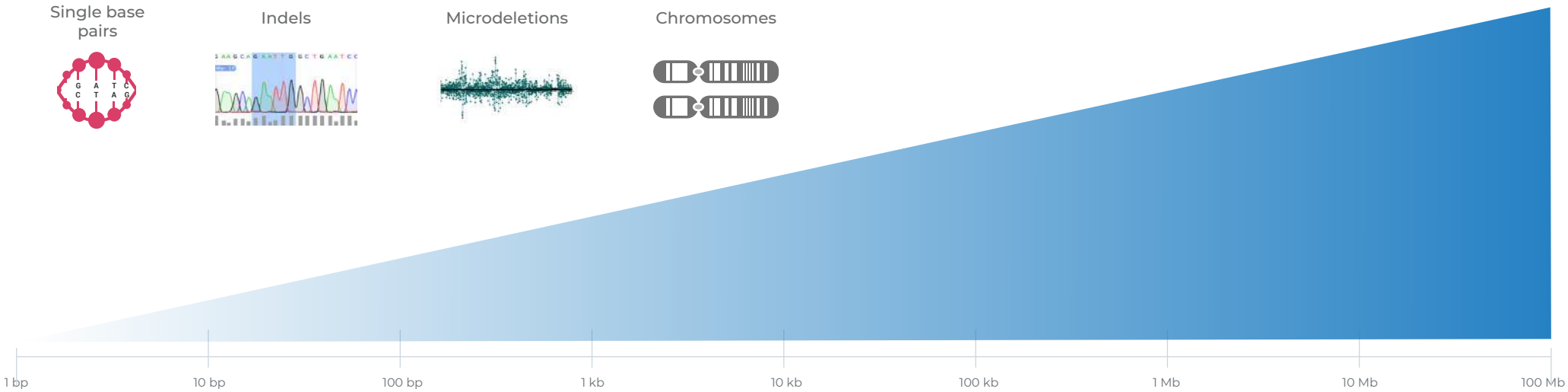
Основные проблемы диагностики моногенных заболеваний:

- НЕ ВСЕ ГЕНЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ВОЗНИКНОВЕНИЕ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ИДЕНТИФИЦИРОВАНЫ
- РАЗНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
- ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ

Разные виды генетический нарушений: все их мы можем детектировать

- Точковые мутации в конкретном гене
- Крупные инсерции/делеции
- Нарушения митохондриального генома
- Нарушение метилирования
- Однородительские дисомии
- Болезни экспансии

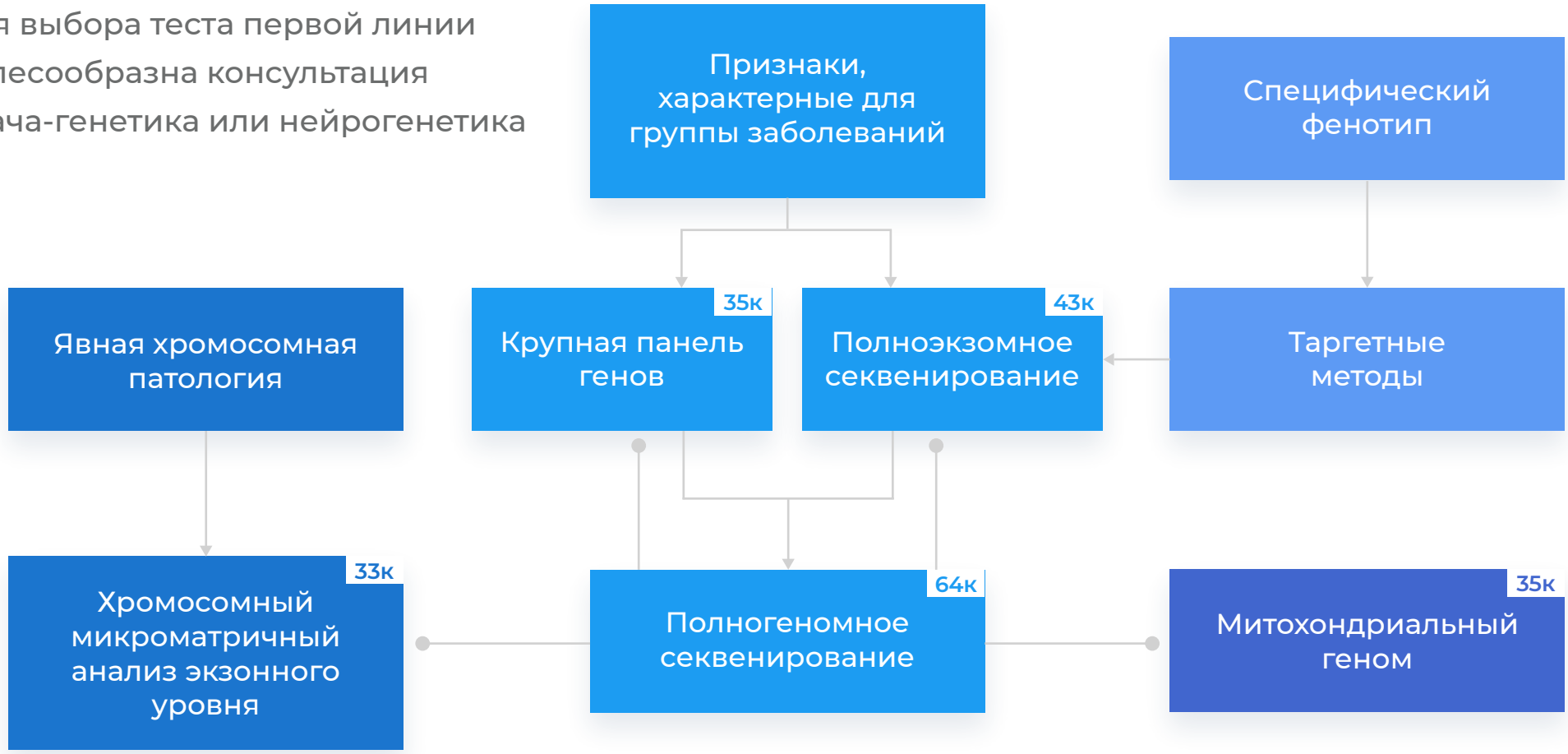




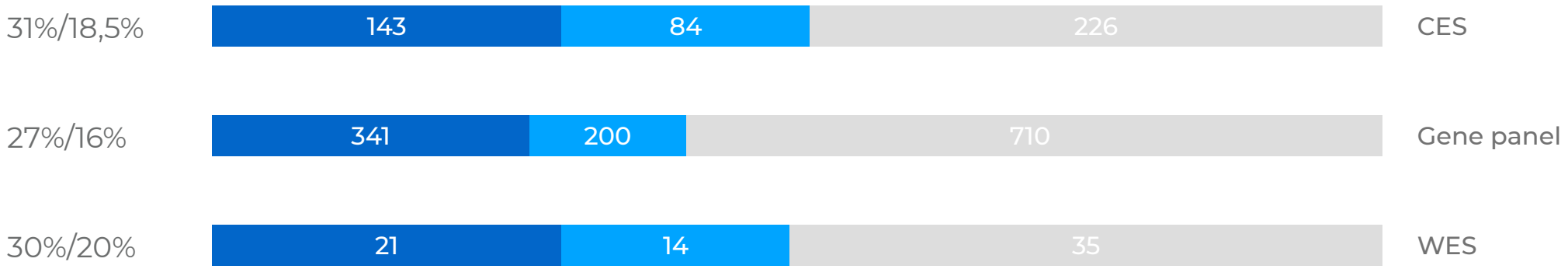
The range of genetic variants predisposing to human disease by size. Adapted from Helbig I. Prog Brain Res 2014; 213:253-7857), with permission of Elsevier B, V.

Алгоритм диагностики пациента с предполагаемым наследственным заболеванием

Для выбора теста первой линии целесообразна консультация врача-генетика или нейрогенетика



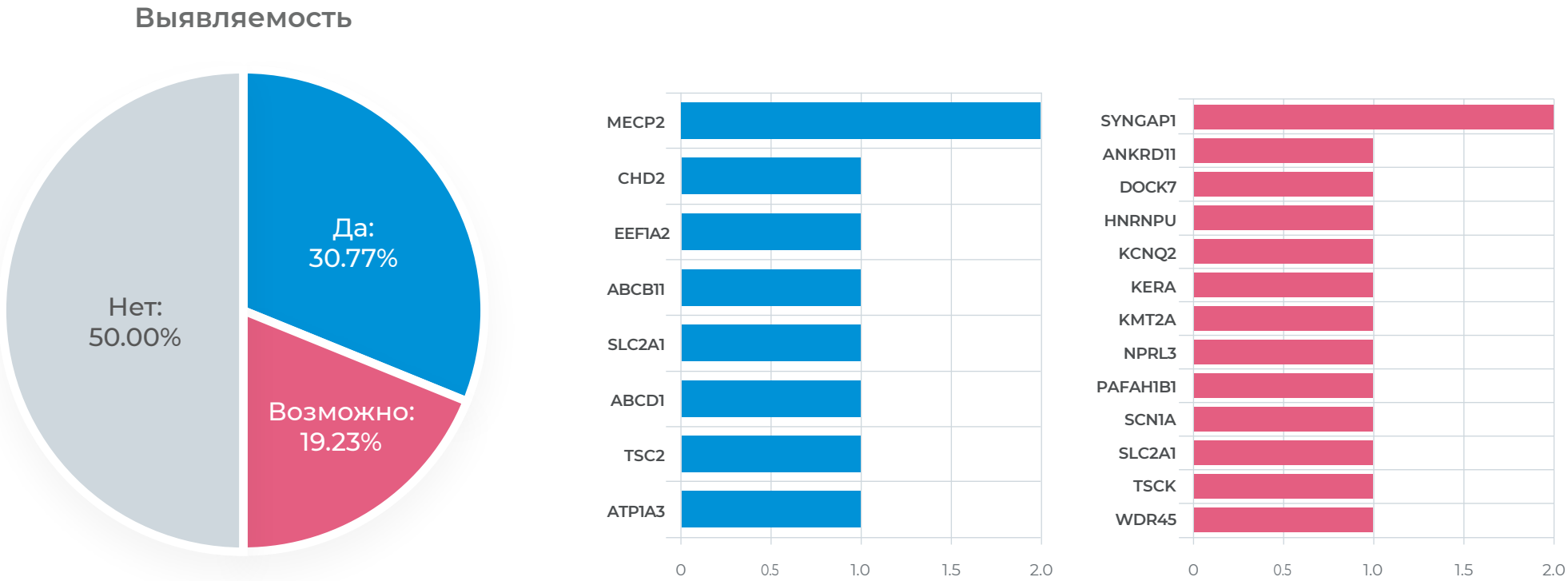
Выявляемость в разных тестах



* 1st ed – 480 genes, 2nd ed – 561 genes, 3rd ed – 1078 genes

Новая нейроплатформа 2019: включает больше 2000 генов, ассоциированных с неврологическими заболеваниями, что повышает ее клиническую значимость наравне с полноэкзомным секвенированием

Выявляемость в полном секвенировании экзома



Частые причины встречаются часто и могли бы быть выявлены на крупной панели генов

Какой тест выбрать? Простая арифметика

Частое встречается часто, редкое - редко. Вероятность что вам попадется ген, который открыли совсем недавно - весьма мала.

1. Частое встречается часто:

Крупная панель генов – **35к**

Полноэкзомное секвенирование – **43к**

8к | Разница по стоимости

2. При отрицательном результате

Полногеномное секвенирование после панели – **64к**

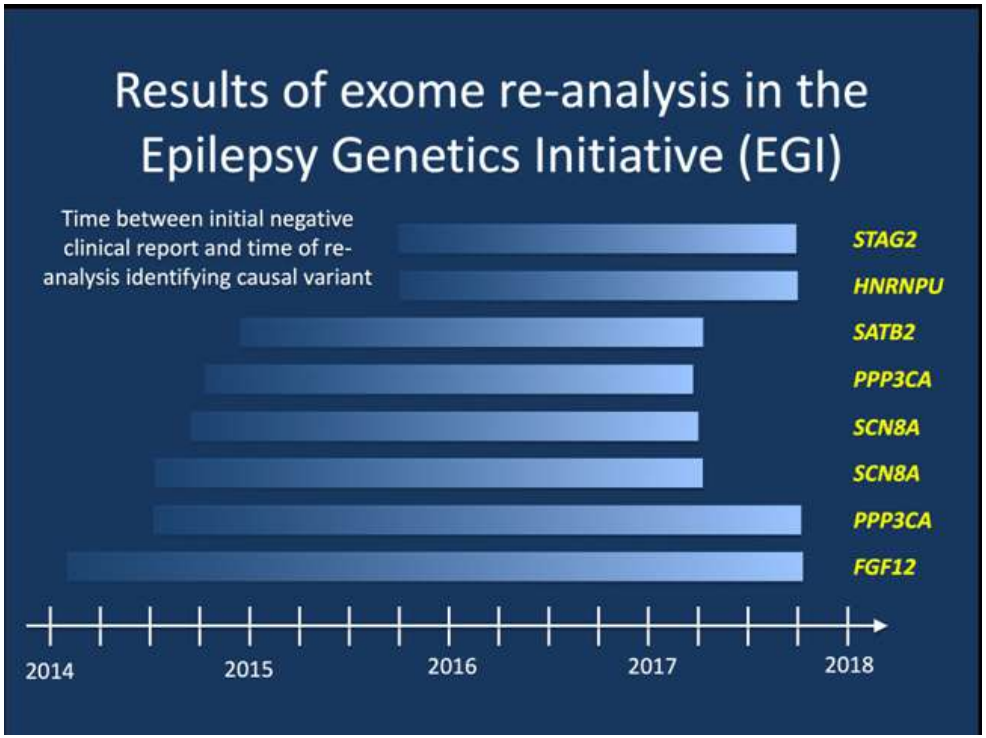
Полногеномное секвенирование после экзома – **99к**

35к | Разница по общей стоимости

При добавлении в диагностический алгоритм ХМА и митохондриального генома – разница стоимости увеличивается до **35к + 33к + 35к = 103к**

Выявляемость

Панель/экзом	30-40%
Переанализ экзома	6%
Экзом трио	6-12%
Полный геном	20-50%



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Front. Neurol., 21 May 2019 | https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00434

Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Review | Open Access | Published: 25 August 2015

Advancing epilepsy genetics in the genomic era

Candace T. Myers & Heather C. Mefford

Undiagnosed Diseases Network, UDN

Соединенные штаты Америки:

- На сегодняшний день UDN представляет собой сеть из семи клинических центров, двух центров секвенирования и одного координационного центра.
- Не так давно были добавлены центральный биорепозиторий, центр метаболомики и центр изучения модельных организмов.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714458#.W7747JMKZGc

Undiagnosed Diseases Network, UDN

Повторение секвенирования экзома имело невысокую клиническую значимость (11 %, 6 из 53 пациентов был поставлен диагноз),
тогда как **секвенирование генома** после экзома показало более значимый прирост (53 %, 17 из 32 пациентов).

Клиническая значимость

- У 28 пациентов (21 %) установление точного диагноза привело к рекомендациям относительно изменений в текущей терапии.
- У 49 пациентов (37 %) участие в этой программе позволило сузить дальнейший диагностический поиск.
- Кроме того, у 48 пациентов (36 %) установление точного диагноза позволило провести целенаправленное генетическое консультирование.

Мы сделали геном (трио) и ничего не нашли, что делать?

- Переанализировать данные спустя 1,5 года – обновляются базы данных по болезням и биоинформатические алгоритмы
- Отправить свои данные в крупнейшее объединение по изучению недиагностируемых заболеваний - Undiagnosed Diseases Network (UDN) https://undiagnosed.hms.harvard.edu/apply/
- «Генетику можно только подтвердить, но не исключить».

20, 000 генов

1 - 3 Месяца

Дебют в неонатальном возрасте

Дебют в детском возрасте

Дебют во взрослом возрасте

Аутосомно-доминатные

Аутосомно-рецессивные

Х-сцепленные

Наши возможности облегчают работу врача

Установление точного молекулярно-генетического диагноза стало быстрее и дешевле

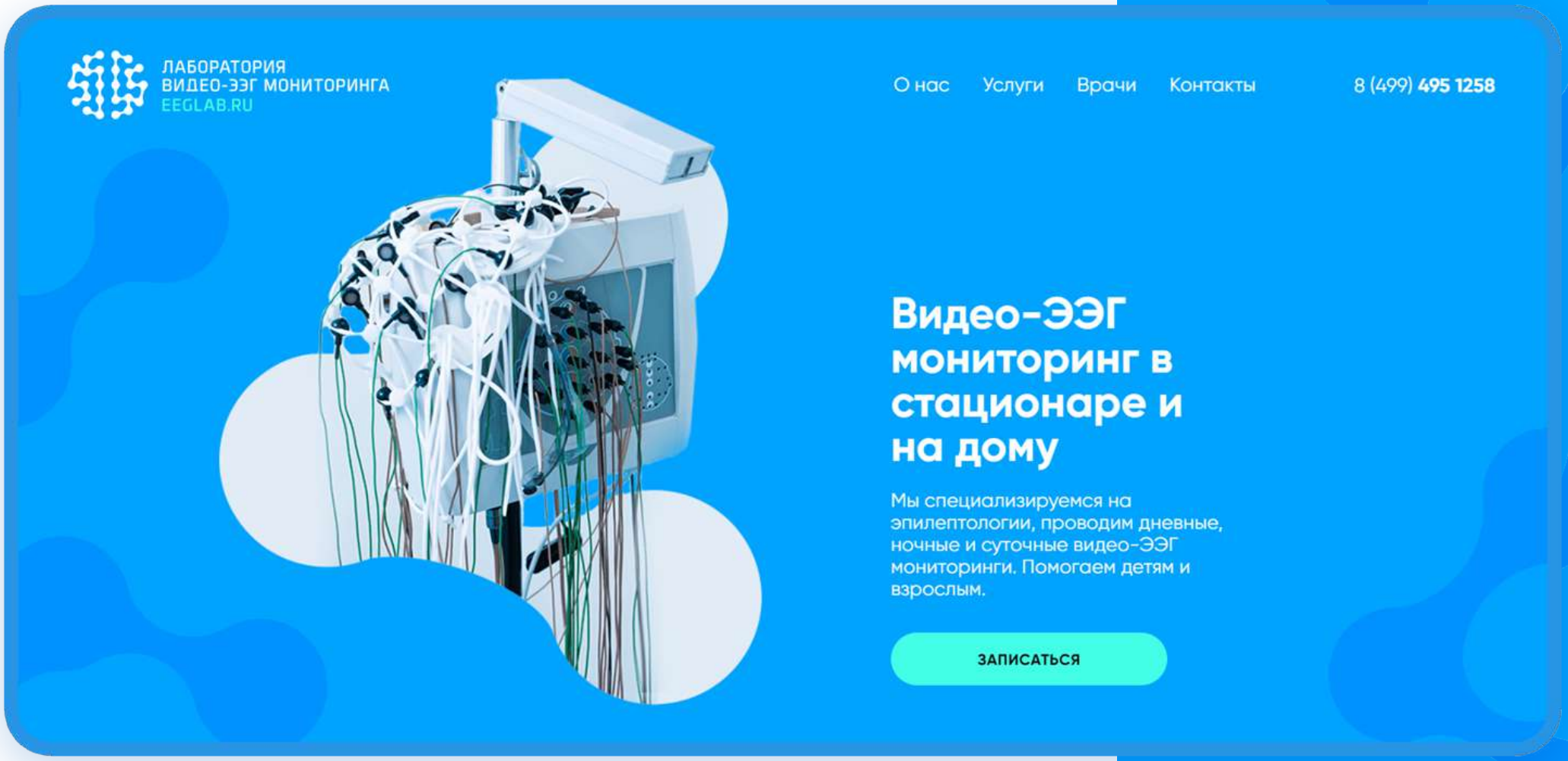
Мы видим больше с помощью полногеномного секвенирования

Получить качественную консультацию теперь проще: онлайн консультации, выезды специалистов по приглашению в любой регион.

Высококлассные специалисты помогут правильно интерпретировать полученные результаты, определить прогнозы по развитию и реабилитационному потенциалу и возможности изменения терапии в зависимости от результатов ДНК-диагностики.

Мы стали ближе для врачей: бесплатный онлайн проект – Консилиум, совместный разбор диагностически сложных случаев.

Доставка биоматериала из любой точки России.



Видео-ЭЭГ мониторинг экспертного класса.

Теперь не только в Москве, но и в любой точке России*

ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ
ГЕНОМЕД

Контактные данные

+7 (800) 333-45-38

г. Москва, Подольское шоссе, дом 8, корпус 5 (метро Тульская)

callcenter@genomed.ru