



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### молекулярно-цитогенетического исследования (молекулярное кариотипирование плодного материала «Оптима расширенный»)

Пациент:

Дата рождения:

Клинический диагноз:

Материал: плодный материал

Дата поступления образца:

Дата исследования:

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): **arr(1-22,X)x2**

**Пол плода: женский**

1. Анеуплоидии:

Не обнаружено.

2. Вариации числа копий генов (CNV):

Не обнаружено.

3. Участки потери гетерозиготности содержащие гены, связанные с феноменом импринтинга:

Не обнаружено.

4. Общий размер протяженных (> 3 000 000 п.н.) участков потери гетерозиготности – 2,33% (общепопуляционный уровень — до 0,5%). Повышение количества протяженных участков потери гетерозиготности может быть признаком родства супругов или их происхождения из закрытой популяции. При этом существенно возрастает риск наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний.

5. Носительство мутаций:

Ген	Вариант	Результат
ASPA	c.693C>A	Норма
ASPA	c.693C>T	Норма
ASPA	c.854A>C	Норма
CFTR	c.54-5940_273+10250del21kb	Норма
CFTR	c.254G>A	Норма
CFTR	c.1000C>T	Норма
CFTR	c.1624G>T	Норма
CFTR	c.1645A>Corc.1647T>G	Норма
CFTR	c.2421A>G	Норма
CFTR	c.2789+5G->A	Норма
CFTR	c.3120+1G->A	Норма
CFTR	c.3454G>C	Норма
CFTR	c.3849+10kbC->T	Норма
CFTR	c.3846G>A	Норма
CFTR	c.3909C>G	Норма
DHCR7	c.964-1G>C	Норма
FANCC	c.456+4A>T	Норма
G6PC	c.247C>T	Норма
GJB2	c.235delC	Норма
GJB2	c.176_191del16	Норма
HEXA	c.1421+1G>C	Норма
HEXA	c.1274_1277dupTATC	Норма
HEXA	c.805G>A	Норма
IKBKAP	c.2204+6T>C	Норма
MCOLN1	c.406-_2A>G	Норма
NCF1	c.579G>A	Норма
RECQL3	c.2207_2212delATCTGAinsTAGATTC	Норма
SMPD1	c.996delC	Норма
SMPD1	c.1828_1830delCGC	Норма

**Рекомендуется консультация врача-генетика.**

Врач – лабораторный генетик:

## ХРОМОСОМНЫЙ МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ 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 (клиническому экзому), 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 анализируется, в среднем, 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, которое не соответствует 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 (с помощью хромосомного микроматричного анализа). 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 наличие 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 приоритизацию с учетом рекомендаций ACMG. Варианты, не соответствующие критериям качества, из дальнейшего анализа исключаются.

Автоматизированный алгоритм приоритизирует 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 приоритизированный 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 приоритизированный 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 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.

## ГРУППИРОВКА ВАРИАНТОВ ПО ВЕРОЯТНОСТИ ИХ ПАТОГЕННОСТИ

### 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, а также если 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), а также если описание фенотипа пациента имеет признаки, соответствующие описанным при данном заболевании.

***Такие варианты следует рассматривать как вероятную причину заболевания в первую очередь. Для некоторых вариантов, включенных в эту группу (известных патогенных вариантов с полным соответствием фенотипа), установление происхождения варианта остается на усмотрение врача.***

### 2. Варианты, имеющие значимые признаки патогенности

В данную группу включаются следующие варианты:

Имеющие один или несколько значимых признаков патогенности. В эту группу включаются 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 (например, вариаций числа копий) на втором аллеле, подтверждение происхождения варианта и дополнительный анализ данных, а также 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 значимыми признаками патогенности. Такие варианты не являются патогенными сами по себе, но могут иметь значение при наличии неопределенного 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).