

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам биоинформатического анализа  
данных секвенирования ДНК  
(полное секвенирование генома)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОБСЛЕДУЕМОМ		СВЕДЕНИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ	
Обследуемый	ФИО	Дата поступления образца	ДД.ММ.ГТТГ
Дата рождения	ДД.ММ.ГТТГ	Материал для анализа	Периферическая кровь
Пол	Мужской	Внутренний номер	DXXXXXX

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Направляющий врач	ФИО
Направительный диагноз	Наследственная мото-сенсорная нейропатия.
Клинические характеристики	Нарушение походки, деформация стоп, нарушение мелкой моторики кистей. По результатам ЭНМГ: невропатия аксонального и демиелинизирующего типа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ВОЗМОЖНО ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ					
НЕ ОБНАРУЖЕНО					
СТРУКТУРНЫЕ ВАРИАНТЫ, ВОЗМОЖНО ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ					
Изменение ДНК (hg19)	Ассоциированное заболевание (номер ОММ: тип наследования*)	Затронутые морбидные гены	Число копий	Частота	Классификация патогенности
seq[GRCh37]dup(17)(p12) chr17:g.14090209_15487210dup	Болезнь Шарко-Мари-Тута, тип 1А (118220; AD)	PMP22	3	0	Патогенный
<p>Получены данные в пользу наличия дубликации участка хромосомы 17 с приблизительными границами 14090209-15487210 пар оснований (регион p12 хромосомы 17), размером ~1,39 Мб, захватывающей область 9 белок-кодирующих генов. В область дубликации попадает в том числе регион гена <i>PMP22</i>. Найденная дубликация может приводить к развитию болезни Шарко-Мари-Тута, тип 1А. Обнаруженный вариант был описан у пациентов с этим заболеванием:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Salpietro V, Manole A, Efthymiou S, Houlden H. A Review of Copy Number Variants in Inherited Neuropathies. <i>Curr Genomics</i>. 2018 Sep;19(6):412-419. doi: 0.2174/1389202919666180330153316. PMID: 30258273; PMCID: PMC6128387.</li> <li>Weterman MA, van Ruissen F, de Wissel M, et al. Copy number variation upstream of PMP22 in Charcot-Marie-Tooth disease. <i>Eur J Hum Genet</i>. 2010 Apr;18(4):421-8. doi: 10.1038/ejhg.2009.186. Epub 2009 Nov 4. PMID: 19888301; PMCID: PMC2987248</li> </ol> <p>В общепопуляционной базе данных Database of Genomic Variants этот вариант не встречается.</p> <p>В базе клинических данных Decipher присутствуют варианты со схожими координатами, описанные как патогенные (Decipher Samples 326851, 484616, 484616).</p> <p>Дубликацию следует расценивать как патогенную в случае подтверждения референсным методом.</p> <p>Результат требует тщательного сопоставления с клиническими признаками, а также обязательного подтверждения референсным методом и анализа наследования от родителей.</p>					
НЕ ОБНАРУЖЕНО					
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК, ВОЗМОЖНО ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ					
НЕ ОБНАРУЖЕНО					
ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ В ГЕНАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ К ПРОВЕРКЕ					
НЕ ОБНАРУЖЕНО					
* AD, Autosomal dominant, аутосомно-доминантный тип наследования					

**Для интерпретации результатов исследования необходима консультация врача-генетика.**

### ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Прибор	Illumina NovaSeq 6000	Среднее покрытие	34x
Набор для пробоподготовки	TruSeq DNA PCR-Free	Процент целевых нуклеотидов с покрытием >10X	98,6%

Дата выдачи заключения: ДД.ММ.ГГГГ

Биоинформатик

Врач-лабораторный генетик

Врач-генетик

## ТЕХНИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Секвенирование генома было проведено методом парно-концевых прочтений (2x151 п.о.) shotgun-библиотеки.

*Исходные данные секвенирования в формате fastq могут быть предоставлены по запросу.*

Данные секвенирования были проанализированы с помощью автоматизированного алгоритма, включающего в себя оценку параметров качества секвенирования (модуль FASTQC); удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством (модуль SEQPURGE); выравнивание прочтений на версию GRCh37/hg19 генома человека и revised Cambridge Reference Sequence (rCRS) для митохондриальной ДНК (модуль BWA-MEM 2); фильтрацию оптических и ПЦР дубликатов (модуль SAMBLASTER); локальную оптимизацию выравниваний (модуль GATK); обнаружение вариантов и их фильтрация согласно качеству (пакет FREEBAYES) и аннотацию вариантов относительно баз данных с клинической информацией (модуль ENSEMBL-VEP).

При поиске клинически значимых генетических вариантов были отфильтрованы варианты, не влияющие на структуру белка и при этом не отмеченные как патогенные в базе данных ClinVar, а также все варианты, не отмеченные как патогенные в базе данных ClinVar, с максимальной частотой встречаемости в популяциях более 2%. Во всех генах, потенциально имеющих отношение к заболеванию пациента, каждый из вариантов был проанализирован на предмет влияния на структуру и функцию белка, эволюционную консервативность позиции, клинический статус, частоту встречаемости и тип наследования соответствующего гена и классифицирован в одну из пяти категорий (патогенные варианты, вероятно патогенные варианты, варианты неопределенного значения, вероятно безвредные варианты, безвредные) в соответствии с рекомендациями ACMG (7). Варианты из категорий «Патогенные варианты», «Вероятно патогенные варианты» и «Варианты неопределенного значения» включены в заключение в формате, соответствующем рекомендациям HGVS.

*Повторный биоинформатический анализ исходных данных по запросу может быть проведен через год либо в случае уточнения фенотипа.*

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

### МЕТОДИКА ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Полногеномное секвенирование – это секвенирование кодирующих и некодирующих последовательностей ДНК (более трех миллиардов пар нуклеотидов). С помощью технологии секвенирования генома можно определить последовательность 98-99% ДНК человека, и некоторые участки поддаются секвенированию с помощью этой методики несколько хуже. Способность метода выявить клинически значимый вариант зависит от того, в каком участке он находится.

Метод предназначен для поиска однонуклеотидных замен и небольших по длине инсерций/делеций в геноме человека, а также в митохондриальной ДНК. Некоторые другие типы генетических вариантов могут быть выявлены, но поддаются обнаружению с меньшей вероятностью, чем однонуклеотидные замены и небольшие инсерции и делеции: это относится, в частности, к изменениям числа коротких tandemных повторов.

Результативность обследования сильно зависит от наличия информации о варианте во внешних базах данных клинической информации. В настоящий момент изучение генетических заболеваний является приоритетным направлением исследований во всем мире, и базы данных с клинической информацией постоянно пополняются. В связи с этим повторное проведение биоинформатического анализа и интерпретации данных может быть рекомендовано спустя год или несколько лет для уточнения информации о наличии клинически значимых вариантов в геноме обследуемого.

### ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Ввиду некоторых технических ограничений, секвенирование генома не может покрыть 100% ДНК обследуемого. Мы обеспечиваем необходимое для достоверного обнаружения гетерозиготных вариантов покрытие: не менее 10x для 98-99% генома.

Некоторые типы вариантов хуже поддаются выявлению методом полногеномного секвенирования, в том числе структурные изменения хромосом (инверсии, транслокации, делеции), полиплоидия, анеуплоидия, протяженные участки триплетных и других повторов, варианты в генах с наличием в геноме близкого по последовательности псевдогена или паралога, варианты в GC-богатых участках. Метод имеет ограниченную чувствительность в отношении вариантов в состоянии мозаицизма, а также гетероплазмии митохондриальной ДНК (детекция уровня гетероплазмии вариантов митохондриального генома составляет 10%). Чувствительность и специфичность обнаружения вариантов, находящихся в областях сегментарных дупликаций, могут быть низкими. Эпигенетические варианты не поддаются выявлению с помощью данного метода.

Результаты клинического секвенирования всегда интерпретируются в контексте клинической картины, семейной истории и других лабораторных данных. Изучаются только варианты, которые потенциально могут иметь отношение к моногенным рецессивным заболеваниям, а также побочно и случайно выявленные варианты, имеющие клиническое значение, если таковые обнаружены. Результаты секвенирования генома могут быть интерпретированы неверно, если предоставленная информация ошибочна или неполна. Некоторые медицинские процедуры, такие как пересадка костного мозга или переливание крови могут привести к неверным результатам. Редкие безвредные варианты могут быть классифицированы неверно. Выявленные варианты не всегда объясняют все клинические проявления у пациента. Предоставление большего количества клинически значимой информации может помочь более точной оценке значимости выявленных вариантов.

### ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ

ACMG разработал рекомендации (8) по предоставлению информации пациенту о патогенных и вероятно патогенных вариантах, присутствующих в некоторых генах (ACTA2, ACTC1, APC, APOB, ATP7B, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CACNA1S, COL3A1, DSC2, DSG2, DSP, FBN1, GLA, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RET, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM43, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TSC1, TSC2, VHL, WT1). Эти гены связаны с определенными генетическими заболеваниями, нуждающимися в медицинском контроле. В случае обнаружения вариантов в этих генах необходима консультация врача-генетика.

### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И РЕСУРСЫ

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
3. Genome Aggregation Database (gnomAD). <http://gnomad.broadinstitute.org/>
4. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
5. Clinical Genome Resource, ClinGene. <https://www.clinicalgenome.org/>
6. Ensembl. <http://www.ensembl.org/index.html>
7. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015
8. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2017
9. Sequence Variant Nomenclature <https://varnomen.hgvs.org/>