

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
по результатам биоинформатического анализа  
данных секвенирования ДНК  
(полное секвенирование генома в формате ТРИО)

| СВЕДЕНИЯ ОБ ОБСЛЕДУЕМОМ |   | СВЕДЕНИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ      |                      |
|-------------------------|---|--------------------------|----------------------|
| Обследуемый             | - | Дата поступления образца | -                    |
| Дата рождения           | - | Материал для анализа     | Периферическая кровь |
| Пол                     | - | Внутренний номер         | Dxxxx                |

| СВЕДЕНИЯ О МАТЕРИ ОБСЛЕДУЕМОГО |   | СВЕДЕНИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ      |                      |
|--------------------------------|---|--------------------------|----------------------|
| Мать обследуемого              | - | Дата поступления образца | -                    |
| Дата рождения                  | - | Материал для анализа     | Периферическая кровь |
| Пол                            | - | Внутренний номер         | Dxxxx                |

| СВЕДЕНИЯ ОБ ОТЦЕ ОБСЛЕДУЕМОГО |   | СВЕДЕНИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ      |                      |
|-------------------------------|---|--------------------------|----------------------|
| Отец обследуемого             | - | Дата поступления образца | -                    |
| Дата рождения                 | - | Материал для анализа     | Периферическая кровь |
| Пол                           | - | Внутренний номер         | Dxxxz                |

| КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ     |                                       |
|----------------------------|---------------------------------------|
| Направляющий врач          | -                                     |
| Направительный диагноз     | Задержка психо-речевого развития, PAC |
| Клинические характеристики | -                                     |

**РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**НОСИТЕЛЬСТВО ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕЦЕССИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

| Ген     | Ассоциированное заболевание (Номер ОМИМ; тип наследования*) | Изменение ДНК (hg19)<br>Изменение транскрипта<br>Изменение белка | Зиготность   | Частота | Компьютерное предсказание | Эволюционная консервативность | Классификация патогенности |
|---------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|---------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| SYNGAP1 | Нарушение психического развития, тип 5 (612621; AD)         | chr6:g.3340058 4G>A<br>ENST00000418 600.2: c.509+1G>A            | Гетерозигота | 0       | Патогенный                | -                             | Патогенный                 |

Обнаружен ранее описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в 5 интроне (из 18) гена SYNGAP1, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга (c.509+1G>A).

Патогенные гетерозиготные варианты в данном гене могут приводить к нарушению психического развития. Обнаруженный вариант был описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с этим заболеванием:

1. Pei Y, Li W, Du L, Wei F. Novel Mutation of SYNGAP1 Associated with Autosomal Dominant Mental Retardation 5 in a Chinese Patient. Fetal Pediatr Pathol. 2018 Dec;37(6):400-403. doi: 10.1080/15513815.2018.1497113. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30572772.
2. Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. J Med Genet. 2016 Aug;53(8):511-22. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103451. Epub 2016 Mar 17. Erratum in: J Med Genet. 2016 Oct;53(10):720. PMID: 26989088.

Вариант отсутствует в базе данных популяционных частот gnomAD.

В базе данных ClinVar вариант описан как патогенный (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/589610>).

Вариант расценивается как патогенный. Вариант отсутствует у отца (образец Dxxxz) и матери (образец Dxxxx) обследуемого. Вариант расценивается как патогенный.

**СТРУКТУРНЫЕ ВАРИАНТЫ, ВОЗМОЖНО ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ**

НЕ ОБНАРУЖЕНО

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК, ВОЗМОЖНО ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ**

НЕ ОБНАРУЖЕНО

**ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ В ГЕНАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ К ПРОВЕРКЕ**

НЕ ОБНАРУЖЕНО

\* AR, Autosomal recessive, аутосомно-рецессивный тип наследования

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

1 из 4

## ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

| Прибор                       | Illumina NovaSeq 6000 | Образец                                            | Dxxxx | Dxxxxy | Dxxxxz |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|-------|--------|--------|
|                              |                       | Среднее покрытие                                   | 31x   | 43x    | 39x    |
| Набор для<br>пробоподготовки | TruSeq DNA PCR-Free   | Процент целевых<br>нуклеотидов с<br>покрытием >10X | 98,4% | 98,8%  | 98,7%  |

Дата выдачи заключения:

Биоинформатик

Заведующая лабораторией NGS

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 неопределенной клинической значимости, вероятно безвредные варианты, безвредные) в соответствии с рекомендациями ACMG (7). Варианты из категорий «Патогенные варианты», «Вероятно патогенные варианты» и «Варианты неопределенной клинической значимости» 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, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BTBD, CACNA1S, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, 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, ClinGen. <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. Miller DT, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022 Jul;24(7):1407-1414
9. Sequence Variant Nomenclature <https://varnomen.hgvs.org/>