



NGS в медицинской генетике

Седьмая международная научно-практическая конференция

Научная программа

Тезисы конференции

Суздаль
24-26 апреля 2024

Золотые спонсоры



Серебряный спонсор



Спонсоры



Организатор конференции: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»

Даты проведения: 24-26 апреля 2024 г.

- Заезд участников конференции: 24 апреля
- Регистрация участников: 24 апреля с 10:00
- Работа выставки конференции: 24-25 апреля

Место проведения: г. Суздаль, ул. Ленина, 45, отель «Пушкарская слобода»

Питание

- Кофе-брейки во время конференции
- Обеды 24 и 25 апреля
- Приветственный фуршет 24 апреля
- Банкет по приглашениям 25 апреля в 20:00 (Романовский зал)

Бейджи обязательны для доступа на территорию конференции, выставки и организованного питания (в случае потери, пожалуйста, обращайтесь на стойку регистрации)

Организованный трансфер для участников

- К открытию конференции: 24 апреля от ж/д вокзала г. Владимира в 09:00
- После закрытия конференции: 26 апреля из «Пушкарской слободы» до ж/д вокзала г. Владимира в 14:45

Сайт конференции: ngs.med-gen.ru

Контакты оргкомитета: mgngs@medcoinfo.ru



Воркшоп представляет собой форму публичного обсуждения или освещения каких-либо вопросов по определенной тематике, при котором ведущий и остальные участники обмениваются информацией и своим опытом по решению той или иной проблемы в активном общении. Ведущий сам определяет удобный формат проведения: рассказ, доклад с презентацией или семинар с возможностью решения задач. Остальные участники имеют возможность общаться по ходу мероприятия, задавать вопросы или же делиться своим опытом. Время проведения – 40-60 минут.

Воркшоп по хранению и работе с данными NGS

Н.А. Кулемин, Н.С. Бескорвайный, П.Е. Харитонов

Мы работаем над получением данных или данные должны работать на нас? Как сделать так, чтобы сотни и тысячи терабайт различных NGS данных не казались страшным сном? Можно ли организовать работу над массивами данных так, чтобы любой не IT-специалист (врач, биолог) мог интуитивно находить нужную информацию? Как сделать так, чтобы необходимая сопутствующая информация к любому NGS-тесту не терялась и позволяла быстро проводить любые ассоциативные и групповые исследования? Что делать, если хочется пользоваться облачными решениями, но политика организации это запрещает

Воркшоп. Роль NGS в выборе таргетной терапии наследственных заболеваний: время настало!

Н.А. Семенова, П.А. Васильев, Е.В. Бычкова, А.А. Докшукина, Е.Ю. Нужная

Развитие современных технологий позволяет делать значительные шаги в понимании патогенетических механизмов развития не только частых, но и редких заболеваний. Раскрытие патогенеза развития болезни: пути от гена до симптома - является основой для разработки терапевтических подходов таргетного воздействия на то или иное звено патологического процесса. В настоящее время, стремительно увеличивается число потенциально курбельных наследственных заболеваний. И в результате: молекулярно-генетическая диагностика необходима не только для проведения медико-генетического консультирования с целью рождения здорового ребенка в отягощенной семье, но и для проведения дифференциальной диагностики и выборе правильной терапевтической тактики для пациента. Будут представлены примеры таких групп заболеваний и их диагностические и терапевтические особенности.

Воркшоп. Разработка собственной платформы для ПГТ методом NGS: от идеи до клинического применения

В.С. Каймонов, Е.В. Мусатова

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) на хромосомные аномалии является современным способом повышения эффективности протокола ЭКО. Процесс разработки собственной платформы для генетического тестирования требует хорошего понимания возможностей существующих решений и имеющихся точек роста. В рамках круглого стола будет показан опыт разработки собственной платформы для ПГТ методом NGS. Отдельное внимание будет уделено процессу получения разрешения на незарегистрированное медицинское изделие. Кроме того, будут обсуждены клинические случаи, при которых использование собственной платформы явилось значимым с точки зрения диагностической эффективности.

В рамках конференции традиционно пройдет несколько круглых столов на различные темы. Столы – это место для дискуссий самых актуальных вопросов. Результатом этих обсуждений становятся формирование профессиональных сообществ, выработка рекомендаций и многое другое.

Круглый стол. Где заканчивается клинический геном и начинается научный

М.Ю. Скоблов, И.В. Кулаковский, В.С. Фишман

Секвенирование генома сейчас стало доступно для многих лабораторий в России. Этот качественный и количественный скачок в накоплении большого количества данных должен привести как к повышению эффективности ДНК-диагностики наследственных заболеваний, так и научным открытиям, связанным со структурой и функцией генома человека. Кто как и зачем сегодня использует полногеномные данные? Насколько успешно? Какие научные исследования можно проводить в области медицинской генетики? Попробуем обсудить эти вопросы в рамках круглого стола.

Круглый стол «Рекомендации по интерпретации данных NGS»

О.П. Рыжкова, Е. Шубина, Е.В. Заклязьминская

Традиционно в последний день конференции мы будем обсуждать проблемы в интерпретации и анализа данных секвенирования следующего поколения. На круглом столе будут освещены особенности работы с данными, полученными в пренатальный период и в области кардиогенетики. А также обновление рекомендаций по интерпретации данных NGS и расширение списка вторичных находок.

24 апреля, среда

10:00 - 11:00 Регистрация на конференцию. Приветственный кофе. Фуршетный зал

Открытие. Пленарная секция

Модераторы: Михаил Юрьевич Скоблов, Александр Вячеславович Лавров

11:00-11:10	Открытие конференции	Сергей Иванович Куцев, Михаил Юрьевич Скоблов, Александр Вячеславович Лавров
11:10- 11:30	NGS в клинической практике - новая реальность	Наталья Александровна Семенова
11:30-11:50	Адаптация работы лаборатории в санкционный период	Оксана Петровна Рыжкова
11:50-12:10	Национальная генетическая инициатива 100 000 + Я	Константин Викторович Северинов
12:10-12:30	Коррекция сплайсинга антисмысловыми молекулами	Игорь Олегович Бычков

12:30-12:40 Перерыв

Сателлитный симпозиум «Рынок NGS: вызовы и решения»

ООО «Альбиоген»

12:40-12:55	Сколько NGS-платформ нужно для счастья?	Александр Вячеславович Лавров
12:55-13:10	Технологии анализа геномов в эпидемиологической работе и научных исследованиях	Александр Геннадьевич Богун
13:10-13:25	Современные решения для высокопроизводительного секвенирования	Дмитрий Евгеньевич Полев
13:25-13:40	Ампликонное секвенирование вирусов: проблемы и перспективы	Андрей Борисович Комиссаров

13:40- 14:50 Обед. Ресторан «На Пинаихе»

Анализ и хранение данных NGS

Модераторы: Николай Александрович Кулемин, Юрий Викторович Вяткин

14:50-15:05	Обучение интерпретаторов генетических вариантов на тренажере GenoSkill с использованием синтетических геномов	Юрий Викторович Вяткин
15:05-15:15	Разработка конвейера для гибридного поиска структурных перестроек в геноме человека на основе решающих деревьев	Дмитрий Алексеевич Соловей
15:15 -15:25	Разработка алгоритма для поиска химерных РНК по данным транскриптомного секвенирования	Тараа Мохаммад

15:25-15:35	Сравнительный анализ инструментов для типирования фармакогенов на основе данных полногеномного секвенирования	Юлия Максимовна Суворова
-------------	---	--------------------------

15:35-15:42	Распространенность и предсказание эффекта коротких инделов в белках	Василий Евгеньевич Раменский
-------------	---	------------------------------

15:42 16:32	Воркшоп по хранению и работе с данными NGS	Николай Александрович Кулемин
-------------	---	-------------------------------

	Программно-аппаратный комплекс, предназначенный для анализа и хранения результатов NGS-секвенирования	Николай Александрович Кулемин
--	---	-------------------------------

	Как справиться с постоянно растущим потоком данных NGS? Лайфхаки построения системы анализа данных высокопроизводительного секвенирования	Никита Сергеевич Бескоровайный
--	---	--------------------------------

	Опыт «Биотек кампус» в области хранения и обработки генетических данных	Павел Евгеньевич Харитонов
--	---	----------------------------

16:32 -17:10 Кофе-брейк. Фуршетный зал

Сателлитный симпозиум «Актуальные вопросы клинической аннотации соматических вариантов»

ООО «ПарсекЛаб»

Модераторы: Сергей Владимирович Петров, Тамара Сергеевна Симакова

17:10- 17:30	Сложные для аннотирования варианты в данных NGS. Важность алгоритмического подхода	Алексей Андреевич Баринов
--------------	--	---------------------------

17:30-17:50	Взгляд из лаборатории. Чем соматическое тестирование отличается от наследственного?	Ирина Анатольевна Демидова
-------------	---	----------------------------

17:50-18:10	Для кого формируется заключение и что в него включать	Александр Евгеньевич Друй
-------------	---	---------------------------

18:10-18:20 Перерыв

ОнкоNGS

Модераторы: Демидова Ирина Анатольевна, Михайленко Дмитрий Сергеевич,

Цуканов Алексей Сергеевич

Спонсор секции ООО «Сесана»

18:20-18:35	Особенности аннотации соматических вариантов в онкологии	Дмитрий Сергеевич Михайленко
-------------	--	------------------------------

18:35-18:50	Особенности аннотации редких соматических вариантов известных генов (на примере EGFR)	Ирина Анатольевна Демидова
-------------	---	----------------------------

18:50-19:05	MSI – клиническое значение, ее определение NGS и другими методами	Алексей Сергеевич Цуканов
-------------	---	---------------------------

19:05-19:20	Значение низкочастотных вариантов	Татьяна Владимировна Кекеева
-------------	-----------------------------------	------------------------------

19:20-19:35	Опыт тестирования соматических мутаций с помощью собственных NGS тест-систем на основе ампликонов	Юлия Геннадьевна Жусина
-------------	---	-------------------------

При поддержке ООО «Сесана»

19:35-19:45	Все-таки экзомы или генные панели нужны для профилирования соматических мутаций?	Петр Алексеевич Шаталов
19:45-21:00	Перерыв	
21:00-23:00	Приветственный фуршет и постерная сессия. Романовский зал	

25 апреля, четверг

NGS в клинической и лабораторной диагностике орфанных заболеваний		
<i>Модераторы: Ольга Анатольевна Щагина, Наталия Александровна Семенова</i>		
9:00-9:15	NGS секвенирование для диагностики фенилкетонурии: зачем, кому, какое?	Ольга Анатольевна Щагина
9:15-9:25	Эффективность ДНК-диагностики методом NGS в группе пациентов с несиндромальной формой пигментного ретинита	Ольга Григорьевна Новоселова
9:25-9:35	Частые герминальные патогенные варианты у российских пациенток с диагностированным раком молочной железы: результаты высокопроизводительного секвенирования	Мария Владимировна Макарова
9:35-9:45	Анализ редких генетических вариантов пациентов с врожденными ошибками иммунитета	Юнна Сергеевна Петрусенко
9:45-10:40	Воркшоп. Роль NGS в выборе таргетной терапии наследственных заболеваний: время настало!	Наталия Александровна Семенова
	МПС против ИБС	Петр Андреевич Васильев
	PROS не так прост: от клиники до лечения	Екатерина Владимировна Бычкова
	Синдром Алажилля: консервативно нельзя хирургически	Алина Алексеевна Докшуккина
	Нейрофиброматоз: клинически понятно, нужна ли молекулярно-генетическая диагностика?	Екатерина Юрьевна Нужная
	Такие многоликие нарушения синтеза желчных кислот - как заподозрить?	Наталия Александровна Семенова
10:40-11:20	Кофе-брейк. Фуршетный зал	
NGS в клинической и лабораторной диагностике орфанных заболеваний		
<i>Модераторы: Кекеева Татьяна Владимировна, Айсылу Фанзирова Муртазина</i>		
11:20-11:35	Опыт использования наборов NanodigmBio для таргетного секвенирования в диагностике онкогематологических заболеваний <i>При поддержке ООО «Компания Хеликон»</i>	Елена Александровна Четверикова

11:35- 11:42	Эффективность и безопасность ингибитора VEGF-бевацизумаба у пациентов в контроле роста интра- и экстракраниальных шванном и интрамедуллярных эпендимом у пациентов с шванноматозом (нейрофиброматозом II типа): результаты пилотного исследования	Елизавета Сергеевна Макашова
11:42-11:49	Эффективность клинических критериев диагностики шванноматозов	Александра Сергеевна Беляшова
11:49-11:56	Образцы тканей колоректального рака из парафинизированных и свежих образцов опухоли демонстрируют сопоставимый потенциал к выявлению опухолевых химерных генов с помощью РНК-секвенирования	Антон Александрович Буздин
11:56-12:03	Ретроспективное исследование встречаемости мутаций MAPK, PI3K/Akt сигнальных каскадов, ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком	Мария Михайловна Бяхова
12:03-12:10	Опыт таргетного секвенирования в диагностике наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ)	Наталия Андреевна Вытнова
12:10-12:17	Синдром Шimmelъпенningа-Фейрштейна-Мимса: длинный путь к точному диагнозу	Екатерина Евгеньевна Зеленова
12:17-12:24	Случай пикнодисостоза у пробанда с новым вариантом в гене <i>CTSK</i>	Ксения Геннадьевна Забудская
12:24-12:31	Выявление двух случаев синдрома Кноблоха методом ВПС	Татьяна Алексеевна Васильева
12:31-12:38	Наследственные и врожденные заболевания в многопрофильной педиатрической клинике: персонализированный подход к генетической диагностике	Татьяна Викторовна Кожанова
12:38-12:45	Молекулярно-генетическая диагностика синдрома ригидного позвоночника: метод МПС vs метод прямого автоматического секвенирования по Сенгеру	Полина Александровна Чаусова
12:45-12:52	Молекулярно-генетическая структура ангидротических эктодермальных дисплазий у российских больных	Валерия Александровна Ковальская
12:52-12:59	Необходимость использования методов высокопроизводительного секвенирования для диагностики различных наследственных форм альбинизма	Софья Айдаровна Ионова
12:59-13:06	Полиморфизм клинических проявлений у детей с синдромом Горлина-Гольца	Вера Владимировна Семенова
13:06-13:13	Особенности интерпретаций цис/транс положения вариантов гена как критерия патогенности при рецессивном типе наследования заболевания	Екатерина Евгеньевна Лотник
13:13-13:20	Использование МР-спектроскопии и МР-трактографии в дифференциально-диагностическом поиске орфанных заболеваний на примере болезни Александра	Валерия Дмитриевна Королева

13:20-14:20 Обед. Ресторан «На Пинаихе»**Функциональный анализ NGS находок***Модераторы: Александра Юрьевна Филатова, Спарбер Петр Андреевич*

14:20-14:35	Функциональный анализ 2.0	Михаил Юрьевич Скоблов
14:35-14:50	РНК-анализ 2.0	Александра Юрьевна Филатова
14:50-15:05	Диагностика синдрома Драве 2.0	Петр Андреевич Спарбер
15:05-15:20	Сплайсинговые варианты в гене <i>DEPDC5</i> : исследование молекулярных механизмов, установление патогенности и коррекция	Евгения Андреевна Осипова
15:20-15:35	Высокоразрешающее HLA-типирование на различных NGS-секвенаторах: сравнительный обзор платформ Illumina, IonTorrent, GeneMind, Oxford Nanopore <i>При поддержке АО «БиохимМак»</i>	Дмитрий Владимирович Рудик
15:35-15:45	Как варианты сплайсинга приводят к разным фенотипам в гене <i>COL2A1</i>	Юлия Владимировна Вяхирева
15:45-15:55	Всё о вариантах сплайсинга в гене <i>PAX6</i>	Ксения Алексеевна Давыденко

15:55-16:35 Кофе-брейк. Фуршетный зал**Нерутинный NGS***Модераторы: Александр Вячеславович Лавров, Скоблов Михаил Юрьевич*

16:35-16:50	Применение нанопорового секвенирования в рутинной практике верификации структурных вариантов и протяженных tandemных повторов	Александр Вячеславович Лавров
16:50-17:05	Использование анализа метилирования для постановки молекулярного диагноза миодистрофии Ландузи-Дежерина типа 2	Дарья Владимировна Шерстюкова
17:05-17:20	Исследование интеграционной активности эволюционно недавних ретроэлементов человека Alu и LINE в опухолях	Мария Владимировна Сунцова
17:20-17:35	Применение метода Eho-C для детекции однонуклеотидных вариантов в экземе человека	Галина Сергеевна Кокшарова
17:35-17:50	Мозаичные генотипы при мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ) как биологическая модель проявления симптомов МДД у женщин-носительниц	Елена Витальевна Зинина
17:50-17:57	Инактивация X хромосомы у женщин с дистрофинопатиями: ключ к проявлению симптомов или случайное совпадение	Екатерина Олеговна Воронцова
17:57-18:47	Круглый стол. Где заканчивается клинический геном и начинается научный	Михаил Юрьевич Скоблов
	Анализ аллель-специфичной регуляции экспрессии генов для интерпретации геномных вариантов, связанных с патологиями	Иван Владимирович Кулаковский
	Искусственный интеллект в интерпретации геномов: ожидания и реальность	Вениамин Семенович Фишман

18:47-18:52	Групповая фотография. Романовский зал
18:52-20:00	Перерыв
20:00-23:00	Гала-ужин. Романовский зал, по приглашениям

26 апреля, пятница**NGS в клинической и лабораторной диагностике орфанных заболеваний***Модераторы:**Вячеслав Борисович Черных, Алина Алексеевна Докшукина*

9:30-9:40	Применение полноэкзомного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний, связанных с нарушениями формирования и функционирования репродуктивной системы у девочек-подростков	Надежда Сергеевна Павлова
9:40-9:50	Однородительская изодисомия как механизм наследования аутосомно-рецессивных заболеваний	Анна Александровна Степанова
9:50-10:00	Спектр генетических находок у пациентов, оперированных по поводу гипертрофической кардиомиопатии	Мариам Анверовна Садекова
10:00-10:10	Секвенирование экзема в диагностике генетических синдромальных и несиндромальных форм мужского бесплодия	Вячеслав Борисович Черных
10:10-10:25	Опыт внедрения теста PGT-A на платформе BGI в отделе геномики региональной сетевой лаборатории <i>При поддержке «BGI»</i>	Николай Эдуардович Скобликов
10:25-10:32	Полногеномное исследование фармакогенетики кардиотоксичности антрациклинов	Александра Сергеевна Монахова
10:32-10:39	Первый опыт применения NGS-секвенирования для диагностики нервно-мышечных заболеваний в Челябинской областной детской клинической больнице	Владимир Павлович Пушкарев
10:39-10:46	Селективный экзомный скрининг новорожденных: клинические критерии формирования группы риска	Алина Алексеевна Докшукина
10:46-10:53	Случайные находки неонатального скрининга на SMA 5q: как интерпретировать патогенность при отсутствии болезни	Мария Альбертовна Ахьямова

10:53-11:30 Кофе-брейк. Фуршетный зал**NGS в преимплантационной и пренатальной диагностике***Модераторы: Елизавета Валерьевна Мусатова, Светлана Андреевна Авдейчик*

11:30-11:45	Применение Hi-C в целях преимплантационного генетического тестирования	Яна Константиновна Степанчук
11:45-11:52	Низкоуровневый мозаицизм при ПГТ-А: какие рекомендации верные?	Дарья Александровна Богданова
11:52-11:59	Применение высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике	Анна Сергеевна Большакова

11:59-12:06	Синдром дефицита транспортера глюкозы (GLUT1): роль данных NGS в понимании типа наследования и возможностей ПГТ-М в конкретной семье	Татьяна Евгеньевна Серебrenикова
12:06-12:36	Разработка собственной платформы для ПГТ методом NGS: от идеи до клинического применения	Владимир Сергеевич Каймонов, Елизавета Валерьевна Мусатова
12:36-12:45	Перерыв	
12:45-14:25	Круглый стол «Рекомендации по интерпретации данных NGS»	Оксана Петровна Рыжкова
	Интерпретация и анализ данных секвенирования следующего поколения в пренатальный период	Екатерина Шубина
	От базовых принципов к тонкой настройке: диагностически ориентированная интерпретация вариантов (на примере кардиогенетики)	Елена Валерьевна Заклязьминская
	Обновление рекомендаций по интерпретации данных NGS. Расширение списка вторичных находок	Оксана Петровна Рыжкова
14:25-14:30	Закрытие	
14:30-14:45	Перерыв	
14:45	Отъезд автобуса	

ШКОЛА АНАЛИЗА NGS ДАННЫХ MGNGS SCHOOL'24



С 24 по 28 июня 2024 в Москве пройдет 10-я Школа анализа NGS данных при моногенных заболеваниях – MGNGS School'24. Основное направление школы – освоение навыков по анализу и интерпретации данных, полученных при NGS секвенировании ДНК пациентов с наследственными заболеваниями. Массовое параллельное секвенирование является на сегодняшний день самым мощным и эффективным инструментом для проведения ДНК-диагностики в области медицинской генетики. Широкое распространение секвенаторов и стандартизация технологии секвенирования привели к лавинообразному росту числа исследований и геномных данных. В медицинской генетике наблюдается растущий дефицит квалифицированных клинических биоинформатиков/интерпретаторов NGS данных.

На школе 80% времени посвящено практической работе: анализ NGS данных, полученных при секвенировании панелей/экзомов/геномов пациентов, поиск и интерпретация патогенных вариантов, изучение баз данных и инструментов для классификации вариантов. Вся работа построена на детальном разборе различных случаев моногенных заболеваний, диагностированных в Медико-генетическом научном центре. Во время занятий вы не раз пройдёте самостоятельно весь путь от анализа NGS-данных и клинической картины пациента до формирования своего собственного заключения. Мы также разберём с вами базовые аспекты технологии пробоподготовки и платформ секвенирования и общие принципы первичной обработки данных.

В конце 5-ти дневного курса будет экзамен. Успешно сдавшие его слушатели получают сертификаты выпускников Школы. Возрастных или других ограничений для участников нет, но рекомендуем ознакомиться с дополнительной информацией участникам. Количество мест на школу – 35.

Место проведения: Уточняется.

Школа проводится очно.

ШКОЛА АНАЛИЗА NGS ДАННЫХ MGNGS HIGH SCHOOL'24



2 июля 2024 стартует 2-я школа продвинутого уровня анализа NGS данных «MGNGS High School'24»! На вторую ступень мы приглашаем всех, кто ранее прошел у нас любую из Школ по интерпретации данных, а также всех, кто уже работает с интерпретацией данных и хочет двигаться дальше. На этой Школе мы не будем останавливаться на основах анализа, а сразу приступим к решению реальных сложных задач, анализируя данные панелей генов, экзомов и геномов.

Основное направление школы – освоение навыков по анализу и интерпретации данных, полученных при NGS секвенировании ДНК пациентов с наследственными заболеваниями. Для этого мы будем отрабатывать навыки и тренировать стандартные подходы по анализу, а с другой стороны обращать внимание на сложности и нюансы в зависимости от характера заболевания, типа наследования, качества представленных клинических данных, используемого типа секвенирования и т.п. Вся работа построена на детальном разборе различных случаев моногенных заболеваний, диагностированных в Медико-генетическом научном центре.

Как и всегда большая часть времени школы посвящена практической работе. Эта школа будет проходить в онлайн формате, и в ней будет гораздо больше времени для самостоятельной работы. Школа построена из 5 недельных блоков с занятиями раз в неделю, вечером во вторник, где каждый из блоков посвящён определённой теме и устроен по принципу: 3 часа лекции/ мастер-класса от преподавателя, затем неделя самостоятельной работы с онлайн поддержкой, и в конце разбор и оценка полученных результатов.

В конце 5-ти недельного курса будет экзамен. Успешно сдавшие его слушатели получат сертификаты выпускников Школы. Возрастных или других ограничений для участников нет, но рекомендуем ознакомиться с дополнительной информацией участникам. Количество мест на школу – 35.

Школа проводится on-line.

АНОНСЫ ДРУГИХ МЕРОПРИЯТИЙ



Осенью 2024 года мы обязательно проведём очередную «Школу анализа NGS данных в онкогенетике» - **OncoNGS School'24.**

Онкогенетика — это отдельное направление в медицинской генетике со своими особенностями опухолевых заболеваний: молекулярного патогенеза, диагностики, лечения. Обо всём этом можно узнать на школе по онкогенетике.

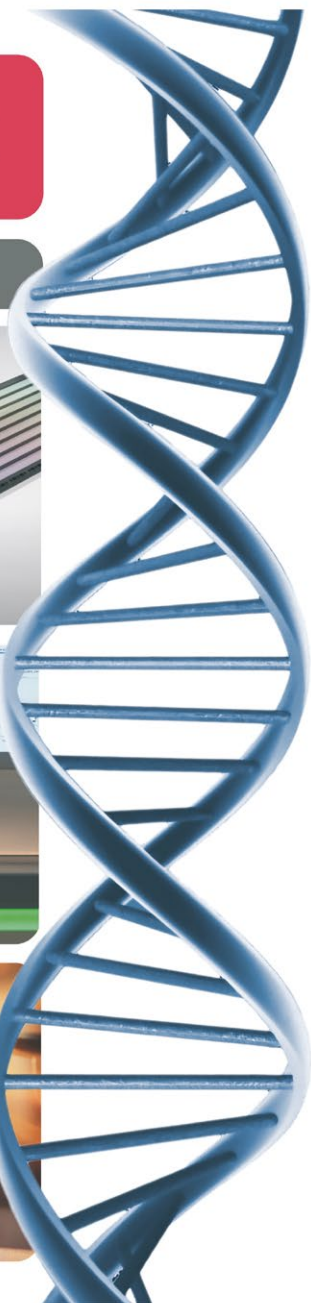
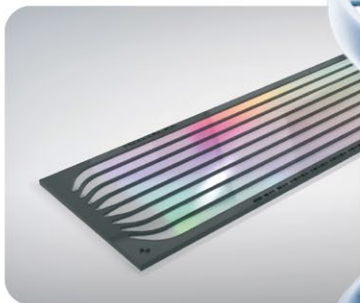
Время и место проведение школы будет объявлено позже. На сайте (MGNGS School NEXT) вы можете оставить свою заявку на участие в школе, мы заранее известим вас о планируемых датах, и вы будете иметь приоритетную регистрацию.

Организаторы мероприятий –
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»





Секвенирование нового поколения



Комплексные решения для NGS



Наборы реагентов



Программное обеспечение
для анализа данных



Модульная кроссплатформенная система подготовки NGS библиотек.
Кастомные и готовые к использованию панели праймеров



Тест-система для подбора таргетной терапии при НМРЛ



Набор для выделения ДНК и РНК из парафиновых блоков



Тест-система для высокопоточкового типирования генов HLA



Тест-система для диагностики и скрининга носительства муковисцидоза



Системный подход к геномным исследованиям

+7 (499) 550 68 89

parseq.pro

SE ANA

GeneMind

NGS секвенатор SURFSeq 5000

- 8 геномов человека за запуск
- 2 независимых проточных ячейки
- Ручная и автоматическая загрузка библиотек
- Автоматическая промывка
- Производительный и быстрый:
1200 Гб за 48 часов
- До 4000М прочтений за запуск



SURFSEQ 5000

Высокопроизводительный прибор для полногеномного секвенирования. Все протоколы пробоподготовки библиотек, используемые на приборах Illumina, уже адаптированы под SURFSeq 5000. Секвенатор имеет широкий спектр применения. Подходит как для средних, так и для крупных лабораторий.

✉ sales@sesana.ru

🌐 www.sesana.ru

☎ +7(495)128-82-74



Тезисы конференции

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Обучение интерпретаторов генетических вариантов на тренажере GenoSkill с использованием синтетических геномов	27
<i>Вяткин Ю.В., Помазной М.Ю., Слепухина А.А., Тарасенко Е.Ф., Пайвин А.Б., Штокало Д.Н.</i>	
Разработка конвейера для гибридного поиска структурных перестроек в геноме человека на основе решающих деревьев	27
<i>Соловей Д.А., Пустошилов Д.В., Климук Е.И., Северинов К.В.</i>	
Разработка алгоритма для поиска химерных РНК по данным транскриптомного секвенирования	28
<i>Мохаммад Т., Рабушко Е.Н., Сунцова М.В., Буздин А.А.</i>	
Сравнительный анализ инструментов для типирования фармакогенов на основе данных полногеномного секвенирования	29
<i>Ю. М. Суворова, М. Х. Гуржиханова, А. С. Монахова, БТК Консорциум</i>	
Распространенность и предсказание эффекта коротких инделов в белках	29
<i>Зайченко М., Раменский В.Е.</i>	
NGS секвенирование для диагностики фенилкетонурии: зачем, кому, какое?	30
<i>Щагина О.А., Ряднинская Н.В., Кадникова В.А., Степанова А.А., Мишакова П.В., Поляков А.В.</i>	
Эффективность ДНК-диагностики методом NGS в группе пациентов с несиндромальной формой пигментного ретинита	31
<i>Новоселова О.Г., Поволоцкая И.О., Биканов Р.А.</i>	
Частые герминальные патогенные варианты у российских пациенток с диагностированным раком молочной железы: результаты высокопроизводительного секвенирования.	32
<i>Макарова М.В., Немцова М.В., Бяхова М.М., Данишевич А.М., Черневский Д.К., Сагайдак О.В., Беленикин М.С., Крилицына А.А., Уланова П.В., Резнова М.А., Семенова А.Б., Бодунова Н.А., Хатьков И.Е., Пармс С.А., Галкин В.Н.</i>	
Анализ редких генетических вариантов пациентов с врожденными ошибками иммунитета.	32
<i>Петрусенко Ю.С., Чеканов Н.Н., Зернов Н.В., Мушарова О.С., Монахова А.С., Климчук О.И., Антонов И.В., Климук Е.И., Северинов К.В.</i>	
Эффективность и безопасность ингибитора VEGF-бевацизумаба у пациентов в контроле роста интра- и экстракраниальных шванном и интрамедуллярных эпендимом у пациентов с шванноматозом (нейрофиброматозом II типа): результаты пилотного исследования	33
<i>Е.С. Макашова, С.В.Золотова, О.В. Абселямова, М.В. Галкин, Р.А. Пешков, Г.Л. Кобыяков, А.В. Голанов</i>	
Образцы тканей колоректального рака из парафинизированных и свежих образцов опухоли демонстрируют сопоставимый потенциал к выявлению опухолевых химерных генов с помощью РНК-секвенирования.	34
<i>Сорокин М.И., Лядов В.К., Сунцова М.В., Гарипов М.Р., Семенова А.В., Попова Н.А., Гугучкин Е.П., Карпулевич Е.А., Золотовская М.А., Буздин А.А.</i>	
Ретроспективное исследование встречаемости мутаций MAPK, PI3K/Akt сигнальных каскадов, ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком.	35
<i>Антонова Т.Г., Бяхова М.М., Покатаев И.А., Иванов М.В., Милейко В.А., Семенова А.Б., Трякин А.А., Федянин М.Ю., Галкин В.Н.</i>	

Опыт таргетного секвенирования в диагностике наследственного рака молочной железы (PMЖ) и рака яичников (РЯ).	36
<i>Витнова Н.А., Булгаков А.В., Блохина М.Н., Ильясова А.А., Дюжев Ж.А., Мизяев О.К.</i>	
Синдром Шimmelпепнинга-Фейрштейна-Мимса: длинный путь к точному диагнозу.	36
<i>Зеленова Е.Е., Бельшева Т.С., Семенова В.В., Шарипова Е.В., Наседкина Т.В.</i>	
Случай пикнодисозоста у пробанда с новым вариантом в гене <i>CTSK</i>	37
<i>Забудская К.Г., Тюльпаков М.А., Бричева Э.Б., Захарова В.В., Попов С.В.</i>	
Выявление двух случаев синдрома Кноблоха методом ВПС.	38
<i>Васильева Т.А., Халанская О.В., Суханова Н.В., Ионова С.А., Марахонов А.В., Шефер К.К., Кадышев В.В., Зинченко Р.А.</i>	
Наследственные и врожденные заболевания в многопрофильной педиатрической клинике: персонифицированный подход к генетической диагностике	39
<i>Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А.</i>	
Молекулярно-генетическая диагностика синдрома ригидного позвоночника: метод МПС vs метод прямого автоматического секвенирования по Сенгеру	40
<i>Чаусова П.А., Марнова Т.В., Поляков А.В.</i>	
Молекулярно-генетическая структура ангидротических эктодермальных дисплазий у российских больных	40
<i>Ковальская В.А., Череватова Т.Б., Поляков А.В., Рыжкова О.П.</i>	
Необходимость использования методов высокопроизводительного секвенирования для диагностики различных наследственных форм альбинизма	41
<i>Ионова С.А., Марахонов А.В., Васильева Т.А., Степанова А.А., Щагина О.А., Журкова Н.В., Кадышев В.В., Зинченко Р.А.</i>	
Полиморфизм клинических проявлений у детей с синдромом Горлина-Гольца	42
<i>Семенова В.В., Бельшева Т.С., Шарипова Е.В., Козлова В.М., Баринова И.О., Михайлова С.Н., Наседкина Т.В.</i>	
Особенности интерпретаций цис/транс положения вариантов гена как критерия патогенности при рецессивном типе наследования заболевания.	42
<i>Лотник Е.Е., Ахьямова М.А., Щагина О.А.</i>	
Использование МР-спектроскопии и МР-трактографии в дифференциально-диагностическом поиске орфанных заболеваний на примере болезни Александра	43
<i>Королева В.Д., Щугарева Л.М., Кортыева А.В.</i>	
Сплайсинговые варианты в гене <i>DEPDC5</i> : исследование молекулярных механизмов, установление патогенности и коррекция	44
<i>Осипова Е.А., Бычков И.О., Филатова А.Ю., Боровинов А.О., Шарков А.А., Шарнова С.М., Саушев Д.А., Табаков В.Ю., Скоблов М.Ю.</i>	
Как варианты сплайсинга приводят к разным фенотипам в гене <i>COL2A1</i>	44
<i>Вяхирева Ю.В., Бычков И. О., Маркова Т. В., Шатохина О.Л., Карандашева К.О., Удалова В.Ю., Бехтерева Я.А., Рыжкова О.П., Скоблов М.Ю.</i>	
Всё о вариантах сплайсинга в гене <i>PAX6</i>	45
<i>К.А. Давыденко, А.Ю. Филатова, М.Ю. Скоблов</i>	

Использование анализа метилирования для постановки молекулярного диагноза миодистрофии Ландузи-Дежерина типа 2	46
<i>Д.В. Шерстюкова</i>	
Исследование интеграционной активности эволюционно недавних ретроэлементов человека Alu и LINE в опухолях	46
<i>Сунцова М.В., Рабушко Е.Н., Комаров Н.А., Буздин А.А.</i>	
Применение метода Ехо-С для детекции одонуклеотидных вариантов в экземе человека.	47
<i>Кокшарова Г.С., Торгунаков Н.Ю., Кох Н.В., Грдина М.А., Фишман В.С.</i>	
Мозаичные генотипы при мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ) как биологическая модель проявления симптомов МДД у женщин-носительниц.	48
<i>Зинина Е.В., Табаков В.Ю., Шаркова И.В., Щагина О.А., Поляков А.В.</i>	
Инактивация X хромосомы у женщин с дистрофинопатиями: ключ к проявлению симптомов или случайное совпадение.	49
<i>Воронцова Е.О., Зинина Е.В., Поляков А.В., Щагина О.А.</i>	
Применение полноэкзомного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний, связанных с нарушениями формирования и функционирования репродуктивной системы у девочек-подростков	49
<i>Павлова Н.С., Цабай П.Н., Кумыкова Э.Х., Батырова З.К., Шубина Е., Большакова А.С., Коровко А.И., Буяновская О.А., Рогачева М.С., Мукосей И.С., Саделов И.О., Уварова Е.В., Зарецкая Н.В., Трофимов Д.Ю.</i>	
Однородительская изодисомия как механизм наследования аутосомно-рецессивных заболеваний	50
<i>Степанова А.А., Зинина Е.В., Щагина О.А., Рыжкова О.П., Поляков А.В.</i>	
Спектр генетических находок у пациентов, оперированных по поводу гипертрофической кардиомиопатии	51
<i>Садекова М.А., Балашова М.С., Мотрева А.П., Дземешкевич С.Л., Заклязьминская Е.В.</i>	
Секвенирование экзема в диагностике генетических синдромальных и несиндромальных форм мужского бесплодия	52
<i>Черных В.Б., Соловова О.А.</i>	
Полногеномное исследование фармакогенетики кардиотоксичности антрациклинов.	52
<i>Монахова А. С., Гуржиханова М.Х., Суворова Ю. М., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., геномная лаборатория «Биотек кампуса», Северинов К.В., Масчан М.А.</i>	
Первый опыт применения NGS-секвенирования для диагностики нервно-мышечных заболеваний в Челябинской областной детской клинической больнице	53
<i>Пушкарев В.П., Иванов Е.А., Яцок Н.В., Шмунк И.В.</i>	
Селективный экзомный скрининг новорожденных: клинические критерии формирования группы риска	54
<i>Доклукина А.А., Шубина Е., Толмачева Е.Р., Масленников Д.Н., Трофимов Д.Ю.</i>	
Случайные находки неонатального скрининга на SMA 5q: как интерпретировать патогенность при отсутствии болезни.	54
<i>Ахьямова М.А., Поляков А.В., Марахонов А.В., Воронин С.В., Щагина О.А.</i>	

Применение Ni-C в целях преимплантационного генетического тестирования	55
<i>Степанчук Я.К., Грдина М.М., Торгунаков Н.Ю., Чуйко Э.А., Лагунов Т.А., Сайфидинова А.Ф., Невская Е.Е., Канбекова О.Р., Фишман В.С.</i>	

Низкоуровневый мозаицизм при ПГТ- А: какие рекомендации верные?	56
<i>Богданова Д.А., Поленикова Э.С., Кречмар М.В., Стрижова М.А., Новикова А.Д., Вяткина С.В.</i>	

Применение высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике.	57
<i>Большакова А.С., Масленников Д.Н., Шубина Е., Зарецкая Н.В.</i>	

Синдром дефицита транспортера глюкозы (GLUT1): роль данных NGS в понимании типа наследования и возможностей ПГТ-М в конкретной семье	57
<i>Серебренникова Т.Е., Воскобоева Е.Ю.,</i>	

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Локус-специфичное не-праймер-опосредованное «выпадение» аллеля: возможное объяснение	59
<i>Шестак А.Г., Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В.</i>	

Rs4958847A в гене IRGM ассоциирован со снижением бифидобактерий в микробиоте кишечника пациентов с болезнью Крона	59
<i>Синягина М.Н., Маркелова М.И., Сенина А.М., Хуснутдинова Д.Р., Шакирова Г., Одинова А., Абдулхаков С.Р., Колесникова И.В., Шагалеева О.Ю., Лямина С.В., Захаржевская Н.Б., Григорьева Т.В.</i>	

Ранее не описанный вероятно патогенный вариант в гене KDM3B – клинический случай	60
<i>Молодцова-Золотухина Д.В., Постригань А.Е., Смирнова А.В., Ларина Д.А., Зобкова Г.Ю., Баранова Е.Е., Дорожук Н.А., Капланова М.Т., Карпова А.Л., Мостовой И.В.</i>	

Популяционные данные для оценки необходимости применения дополнительных методов диагностики по поиску второго варианта у российских пациентов с аутосомно-рецессивными формами наследственных заболеваний сетчатки	61
<i>Огородова Н.Ю., Степанова А.А., Щагина О.А., Поляков А.В., Бескоровайный Н.С.</i>	

Анализ вторичных находок у волонтеров Национальной генетической инициативы "100 000 + Я"	62
<i>Низамутдинов И.И., БТК консорциум</i>	

Поиск причины заболевания в семье с нейродегенеративным процессом, имитирующим PRNP-ассоциированное состояние	62
<i>Исмагилова О.Р., Бессонова Л. А., Щагина О. А., Черватова Т.Б.</i>	

Практическое применение NGS в спортивной медицине	63
<i>Жолинский А.В., Кадыкова А.И., Гладышев Н.С., Деев Р.В.</i>	

Уточнение патогенности выявленных вариантов на примере генотипирования пациентов с синдромом Марфана.	64
<i>Ниязова С.С., Чанова Н.Н., Долматович Т.В., Бурак Е.А., Валюжнич Я.И., Рудой А.С.</i>	

Применение транскриптного анализа для выявления патологических процессов в тканях пациентов с диагнозом амиоплазия	65
<i>Комиссаров А.Е., Ткачева И.В., Латыпова Е.М., Большакова О.И., Саранцева С.В.</i>	

Взаимосвязь РНК-редактирования, геномной нестабильности, активности мобильных элементов и регуляции процессов репарации в разных типах солидных опухолей	66
<i>Модестов А.А., Сунцова М.В., Золотовская М.А., Сорокин М.И., Буздин А.А.</i>	
Нарушение гликозилирования: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	66
<i>Кортыева А.В., Королева В.Д.</i>	
Характеристика репарации ДНК и экспрессии ретроэлементов в злокачественных опухолях	67
<i>Золотовская М.А., Модестов А.А., Новосадская А.Е., Модестов А.А., Сунцова М.В., Сорокин М.И., Буздин А.А.</i>	
Отклонения профиля метилирования в ворсинах хориона спонтанных абортусов с моносомией X и нормальным кариотипом	68
<i>Васильева О.Ю., Жигалина Д.И., Филатова С.А., Деменева В.В., Толмачева Е.Н., Саженева Е.А., Никитина Т.В., Васильев С.А.</i>	
Уровни активации молекулярных путей имеют большую конгруэнтность между транскриптомными и протеомными данными по сравнению с экспрессией отдельных генов	68
<i>Захарова Г.С., Раевский М.М., Сорокин М.И., Емельянова А.Г., Золотовская М.А., Буздин А.А.</i>	
Валидация панели Атлас Про для проведения высокопроизводительного секвенирования для выбора молекулярно-направленной терапии пациентов с солидными опухолями	69
<i>Лебедева А.А., Кавун А.И., Белова Е.В., Тараскина А.Н., Веселовский Е.М., Кузнецова О.А., Баринев А.А., Нравчук Д.А., Милейко В.А., Федянин М.Ю., Демидова И.А., Трякин А.А., Иванов М.В.</i>	
Поиск ассоциаций восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID-19 по данным полноэкзомного секвенирования	70
<i>Скобликов Н. Э., Романов Д. Е.</i>	
«Не верь глазам своим. Чтобы рассмотреть главное» нужно пользоваться NGS.	71
<i>В.А. Румянцева, А.Г. Шестаков, Е.В. Заклязьминская</i>	
Итоговые результаты первого проспективного интервенционного клинического исследования Опсобох NCT03724097 по использованию данных секвенирования РНК для назначения таргетных противоопухолевых препаратов при продвинутых формах рака	72
<i>Сорокин М.И., Гаража А.В., Сунцова М.В., Ткачев В.С., Поддубская Е.В., Гайфуллин Н.М., Сушинская Т.В., Ланцов Д.С., Борисов В.И., Насхлеташвили Д.Р., Ильин К.А., Серяков А.П., Глускер А.А., Моисеев А.А., Буздин А.А.</i>	
Семейный случай дефицита ароматазы без вирилизации матери пробанда во время беременности. .72	
<i>Солодовникова Е.Н., Захарова В.В., Калинин Н.Ю.</i>	

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Обучение интерпретаторов генетических вариантов на тренажере GenoSkill с использованием синтетических геномов

Вяткин Ю.В.¹, Помазной М.Ю.¹, Слепухина А.А.¹, Тарасенко Е.Ф.¹, Пайвин А.Б.¹, Штокало Д.Н.¹

¹Компания NOVEL, г. Новосибирск

E-mail: yuri@novel-soft.com

Мотивация и цели: Медицинская генетика быстро развивается, требуя специалистов для интерпретации генетических вариантов. Существует пробел в образовательных программах для подготовки таких специалистов, учитывая сложность этой сферы. Мы разработали решение для обучения специалистов по интерпретации генетических вариантов.

Методы: Для синтеза обезличенных кейсов из данных 1000Genomes выбирался случайный аллель из пула аллелей на каждый миллион п.о. Полученные варианты применялись к референсному геному человека GRCh38. По полученной последовательности синтезировались экзомные риды с помощью собственной программы ExoSim. Программа имитирует шаги пробоподготовки экзомных библиотек: разрезания и гибридизации с пробами, а также вставляет случайные ошибки.

Результаты: Для решения образовательной проблемы мы разработали GenoSkill - программный инструмент для обучения клинических интерпретаторов. GenoSkill построен на платформе Genomel, известной своей эффективностью в обработке данных секвенирования следующего поколения (NGS). Понимая деликатность личной медицинской информации, мы создали синтетические наборы данных, которые имитируют данные пациентов с наследственными заболеваниями. Эти наборы данных основаны на типичном распределении непатогенных генетических вариантов из европейской субпопуляции проекта 1000Genomes. Учебная программа GenoSkill включает в себя случаи таких заболеваний, как наследственная глухота, муковисцидоз, болезнь Гоше, ахондроплазия, синдром Марфана, болезнь Вильсона-Коновалова, гемофилия, поликистозная болезнь почек и фенилкетонурия. Каждый пользователь получает индивидуальную копию данных, а также руководство по выявлению патогенных вариантов, что обеспечивает практический опыт интерпретации.

Заключение: Мы планируем внедрить автоматическую проверку результатов и службу консультаций для обучающихся. Мы также намерены существенно расширить спектр кейсов и нозологий. GenoSkill обеспечивает обучение на реальных случаях, сохраняя конфиденциальность данных.

Разработка конвейера для гибридного поиска структурных перестроек в геноме человека на основе решающих деревьев

Соловей Д.А.^{1,2}, Пустошилов Д.В.¹, Климух Е.И.¹, Северинов К.В.¹

¹ООО «Биотехнологический кампус», Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

E-mail: dsolovey@biotc.ru

Мотивация и цели: Программы поиска структурных перестроек в геномах выдают различающиеся результаты и редко могут работать с данными, полученными на разных платформах секвенирования. Цель настоящей работы – разработка конвейера для точного поиска структурных перестроек в геноме человека на основе машинного обучения.

Методы: Модели были обучены на данных HG002. Короткие и длинные прочтения выравнивали на референс hg19 с помощью DeepVariant и minimap2, соответственно. Для поиска структурных перестроек по коротким прочтениям использовали программы manta, delly, gridss; по длинным – sniffles2, cuteSV, SVIM. Результаты оценивали программой truvari относительно бенчмарка HG002 по метрикам precision, recall и f1-score.

Результаты: Для обучения моделей мы использовали несколько реальных и симулированных in silico наборов данных. Чтобы избежать переобучения и для повышения качества в качестве параметров в модели включили позицию варианта и меру комплексности. Лучшие результаты среди моделей показали решающие деревья. Разработанный конвейер совмещает результаты работы нескольких программ для поиска структурных перестроек и на данных HG002 превосходит по f1-score программы, использованные по отдельности. Наш конвейер совместим с другими программами для поиска генетических вариантов как по коротким, так и по длинным прочтениям и выдает результаты в стандартный вывод, что позволит эффективно использовать его совместно с другими программами для дальнейшего анализа найденных перестроек.

Заключение: Разработанный конвейер эффективно использует преимущества второго и третьего поколений секвенирования и различных алгоритмов поиска структурных перестроек, и может использоваться для более точного поиска структурных вариантов по коротким и/или длинным прочтениям.

Разработка алгоритма для поиска химерных РНК по данным транскриптомного секвенирования

Мохаммад Т.^{1*}, Рабушко Е.Н.², Сунцова М.В.², Буздин А.А.^{1,2,3}

¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), лаборатория трансляционной геномной биоинформатики

²Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), лаборатория клинической и геномной биоинформатики

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, лаборатория биоинформатики

E-mail: Tharaamohammad1996@gmail.com

Мотивация и цели: Химерные гены, возникающие в результате хромосомных перестроек, выступают драйверами в развитии опухолей, но также могут использоваться в качестве мишеней для их терапии. Все более перспективным подходом для обнаружения химерных генов в опухолях представляется использование данных bulk RNA-seq. Основная сложность заключается в выборе оптимального алгоритма для анализа этих данных, поэтому было решено разработать свой.

Методы: В работе использовались готовые данные bulk RNA-seq для 1448 образцов различных опухолей. Из них были отобраны 48 образцов для оценки наличия химерных генов методом таргетного обогащения библиотек РНК. Для обогащения использовались панели OncoFu Elite for RNA (Nanodigm) и TruSight Fusion Panel (Illumina). Первичный поиск слитых прочтений осуществлялся с помощью STAR-Fusion. Дальнейшие фильтрации и аннотирование вариантов выполнялись с использованием Python.

Результаты: Был разработан пайплайн для анализа и фильтрации слитых прочтений по данным RNAseq (полный транскриптом, таргетное обогащение), включая химерные белок-кодирующие гены, химерные транскрипты с участием некодирующих РНК (нкРНК), а также транскрипты read-through. С его помощью были проанализированы все образцы, отфильтрованы ложноположительные результаты и составлен сокращенный список наиболее вероятных кандидатов.

Кроме известных клинически значимых химерных генов, нами был обнаружен ряд фьюженнов, не упоминавшихся ранее в базах данных, среди них INSR-CEACAM3, MTA3-EML4, RCL1-JAK2 и другие. Кроме того, было обнаружено множество химерных транскриптов с нкРНК, и чаще всего они встречались в образцах колоректального рака.

Заключение: Обнаруженные нами новые химерные гены могут быть потенциальными биомаркерами рака или использоваться в качестве мишеней для терапии. Химерные гены с нкРНК были слабо представлены в литературе, но использование нашего подхода позволило обнаружить беспрецедентно большое количество таких генов.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-75-10071-П

Сравнительный анализ инструментов для типирования фармакогенов на основе данных полногеномного секвенирования

Ю. М. Суворова*, М. Х. Гуржиханова, А. С. Монахова, БТК Консорциум

ООО «Биотехнологический кампус», Москва

E-mail: ysuvorova@biotc.ru

Мотивация и цели: Типирование с помощью ПЦР выявляет лишь ограниченный набор вариантов фармакогенов. Методы, основанные на WGS, позволяют определять гаплотипы с учетом перестроек и комбинаций вариантов. Эти методы обычно тестируют на стандартном наборе данных; сведения о результатах их работы на реальных образцах ограничены.

Методы: Для выбора оптимального метода определения гаплотипов и фенотипов пятнадцати наиболее изученных фармакогенов был проведен анализ 10000 полных геномов популяционного проекта 100000+Я с помощью трех публичных биоинформатических инструментов (StellarPGx, Aldy4, PyPGx).

Результаты: Картированные на референсную последовательность GRCh38 полные геномы с медианным покрытием больше 20 подавались на вход выбранным инструментам для типирования фармакогенов. Сравнение инструментов также проводилось на стандартном валидационном датасете GetRM. В результате были определены оптимальные подходы для определения гаплотипов каждого из пятнадцати исследуемых фармакогенов (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *GSTT1*, *GSTM1*, *G6PD*, *NUDT15*, *SLCO1B1*, *UGT1A1*, *TPMT*, *ABCB1*, *NAT2*). Был разработан пайплайн, объединяющий результаты работы всех трех инструментов, и собственные алгоритмы для типирования исследуемых фармакогенов. Обнаружен ряд случаев, для которых невозможно однозначно определить гаплотип фармакогена без применения дополнительных методов анализа, таких как технологии секвенирования длинных ридов.

Заключение: Анализ большого числа полных геномов с помощью популярных инструментов позволил подобрать оптимальный способ определения гаплотипов и фенотипов каждого из пятнадцати наиболее исследуемых фармакогенов.

Распространенность и предсказание эффекта коротких инделов в белках

Зайченко М.¹, Раменский В.Е.^{2,3,4*}

¹ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Институтский переулок, 9, Московская область, г. Долгопрудный

²Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем МГУ имени М.В. Ломоносова, Ломоносовский просп., 27к1, г. Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр.3, г.Москва

⁴Факультет биоинженерии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, 1, г. Москва
E-mail: ramensky@gmail.com

Мотивация и цели: Короткие вставки и удаления в белках (инделлы) представляют значительный интерес, поскольку их функциональный и клинический эффект остается в большой степени неизученным и варьируется от тяжелых заболеваний до отсутствия каких-либо фенотипических проявлений.

Методы: Поскольку массовая экспериментальная оценка эффекта инделлов затруднительна, задача вычислительного предсказания является весьма актуальной. В базах данных описано более 300 тыс. инделлов, для которых известна клиническая значимость и/или популяционная частота. Для предсказания используются как «классические» биоинформатические методы, так и разрабатываемые в последние годы подходы, использующие модели глубокого обучения.

Результаты: Методы, основанные на больших языковых моделях белков (например, ESM1b) и не использующие для обучения базы данных инделлов с известной клинической значимостью, представляются наиболее интересными, так как они свободны от ряда недостатков классических методов (например, SIFT, CADD, Provean), связанных с выбором признаков, ошибками классификации, подготовки обучающей выборки и т.п. Ранее нами был разработан метод предсказания эффекта инделлов, основанный на аннотации последовательности исследуемого белка и глубоких выравниваниях с гомологами. Мы провели независимую оценку эффективности этого подхода и ряда других предсказательных методов для инделлов с известной клинической значимостью или популяционной частотой и сравнили полученные результаты.

Заключение: Наиболее перспективным подходом с точки зрения практического использования можно считать комбинирование нескольких методов для анализа эффекта инделлов.

NGS секвенирование для диагностики фенилкетонурии: зачем, кому, какое?

Щагина О.А.* , Ряднинская Н.В., Кадникова В.А., Степанова А.А., Мишакова П.В., Поляков А.В.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

E-mail: schagina@med-gen.ru

Мотивация и цели: фенилкетонурия (ФКУ) самая частая (1 на 7714) форма гиперфенилаланинемии (ГФА). Ген *PAH*, состоит из 13 экзонов, спектр мутаций хорошо изучен, системы их диагностики высокоэффективны. Панельное NGS секвенирование является инструментом для быстрого анализа всех 7 известных генов ГФА, количественная MLPA позволяет выявлять делеции и дупликации, однако некоторые случаи требуют расширенного анализа.

Методы: секвенирование панели ГФА генов: *DNAJC12, GCH1, PAH, PCBD1, PTS, QDPR, SPR*; NGS секвенирования гена *PAH*, включая интронные области, секвенирование генома.

Результаты: из 1253 пациентов с повышенным уровнем фенилаланина после анализа частых мутаций и панели генов ГФА только у 26 не была установлена причина болезни: у 25 был найден лишь один патогенный вариант (ПВ) и у одной пациентки не найдено никаких изменений. Для исследования были доступны образцы ДНК 25 человек, из которых 8 с ГФА (ФА 2,1-6,0 мг/дл), 16 с классической ФКУ, для одного уровень ФА был неизвестен. После анализа гена *PAH* с интронными областями, у всех пациентов с ГФА не было выявлено второго варианта. Среди 15 пациентов с классической ФКУ и одной мутацией - у 12 были найдены два интронных варианта: с.706+521G>C у 11 человек и у одного с.168+274A>G; у четверых не было найдено второго варианта и у одного – по-прежнему ни одного. В результате анализа генома у пациентки

без вариантов была выявлена гомозиготная инверсия с точками разрыва в интроне 6 и в 3' области гена *PAH*.

Заключение: два варианта были выявлены при анализе включающем некодирующие области гена *PAH* у 13 пациентов с классической ФКУ, что составляет 1% всех пациентов, однако функциональное значение выявленных вариантов требует дальнейших исследований. Показана важность не только секвенирования интронных областей, но и анализа генома для поиска структурных вариантов.

Эффективность ДНК-диагностики методом NGS в группе пациентов с несиндромальной формой пигментного ретинита

Новоселова О.Г.^{1,2*}, Поволоцкая И.О.³, Биканов Р.А.¹

¹АО «Ферст Генетикс», Москва

²ГБУЗ ДГКБ им. Филатова Н.Ф., Москва

³ООО «Диджитал Дженетикс»

E-mail: o.novoselova@f-genetics.com

Мотивация и цели: Пигментный ретинит (ПР)- группа наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки. В разработке находятся более 100 препаратов для лечения ПР, половина из них - лекарственные препараты передовой терапии, их применение требует точного диагноза. Исследование проведено для изучения эпидемиологии и разработки подходов к терапии и диагностике ПР.

Методы: Для 48 пациентов (возраст от 8 до 66 лет, средний возраст 29,3±15,4, соотношение по полу М(1,0): Ж(0,8)) с подозрением на наследственные изолированные формы ПР проведено полное офтальмологическое обследование (ОКТ, периметрия, ЭРГ, осмотр глазного дна с фоторегистрацией, биомикроскопия, авторефрактометрия) и ДНК диагностика методом полного секвенирования экзона.

Результаты: Молекулярно-генетический диагноз установлен у 37 пациентов (77%). ПР с доминантным типом наследования составил 14% (*KIF11, RHO, TOPORS*), X-сцепленным 8% (*COL4A5, RPGR*). Чаще встретились аутосомно-рецессивные формы ПР - 78% (*ABCA4* (27%) - болезнь Штаргардта и *USH2A* (30%) - синдром Ашера). Для 14 пациентов (29% от общей группы) существуют таргетные препараты для коррекции зрения (*ABCA4, CNGB3, RHO, RPGR*). У 3 пациентов (8%) диагностирована синдромальная форма ПР (*AIRE, COL4A5, KIF11*). В 2 случаях (7%) причина заболевания не установлена. Дополнительная диагностика для уточнения клинической значимости находок требуется 9 пациентам (19%), у 4 из них выявлен ранее описанный как патогенный гетерозиготный вариант в генах аутосомно рецессивного ПР - *ABCA4* (1) и *USH2A* (3).

Заключение: Обеспечение эффективных терапевтических возможностей для пациентов с ПР на разных стадиях заболевания требует диверсификации и совершенствования процессов разработки лекарственных препаратов передовой терапии, а также ранней идентификации пациентов и своевременной диагностики. В условиях тщательного клинического обследования метод полноэкзомного секвенирования обладает высокой диагностической ценностью и должен широко применяться в рутинной клинической практике.

Частые герминальные патогенные варианты у российских пациенток с диагностированным раком молочной железы: результаты высокопроизводительного секвенирования

Макарова М.В.^{1,5*}, Немцова М.В.^{1,4}, Бяхова М.М.², Данишевич А.М.³, Черневский Д.К.¹, Сагайдак О.В.¹, Беленикин М.С.¹, Криницина А.А.¹, Уланова П.В.¹, Ревкова М.А.¹, Семенова А.Б.², Бодунова Н.А.³, Хатьков И.Е.³, Партс С.А.², Галкин В.Н.²

¹ООО «Эвоген», Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва

³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

⁵ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

E-mail: makarova@evogenlab.ru

Мотивация и цели: Проанализировать структуру герминальных патогенных вариантов (PV) в выборке российских пациенток с диагностированным раком молочной железы (РМЖ); предложить таргетную панель (NGS/ПЦР) для тестирования онкобольных при подозрении на наследственный РМЖ или здоровых лиц с отягощенным семейным анамнезом.

Методы: Полногеномное секвенирование ДНК (30x, DNBseq-T7, ООО «Эвоген»), выделенной из лимфоцитов периферической крови 1514 пациенток с предполагаемым наследственным РМЖ (2021-2022 гг., научный проект Департамента здравоохранения г. Москвы) и 5163 лиц без онкологического диагноза (данные использованы в качестве контрольной группы).

Результаты: Выявлено 324 PV в онкоассоциированных генах у 1514 пациенток с РМЖ (21,4%). По результатам оценки выявленных PV определено 20 генов, которые могут составить наиболее эффективную NGS-панель для диагностики наследственного РМЖ у российских пациенток. Достоверная связь с развитием РМЖ установлена для PV генов *ATM* ($p < 0,001$), *BARD1* ($p = 0,003$), *BRCA1* ($p < 0,001$), *BRCA2* ($p < 0,001$), *BRIP1* ($p = 0,013$), *MLH1* ($p = 0,010$), *PALB2* ($p < 0,001$), *TP53* ($p < 0,001$). В результате исследования также получены данные о наиболее частых PV генов при РМЖ, на основе чего предложен дизайн новой скрининговой ПЦР-панели, включающей следующие варианты (hg38): *BRCA1* (NM_007300.4) – с.181T>G, с.1961del, с.5329dup, с.4327C>T, с.5215+1G>T; *BRCA2* (NM_000059.4) – с.7007G>A, с.658_659del; *ATM* (NM_000051.4) – с.8147T>C; *PALB2* (NM_024675.4) – с.172_175del, с.509_510del. Варианты *CHEK2* (NM_007194.4) с.444+1G>A и с.1100del, *NBN* (NM_002485.5) с.657_661del не продемонстрировали достоверных различий частот между группами РМЖ и контроля.

Заключение: Результаты проведенного исследования позволяют сформировать дизайн оптимальной NGS-панели для тестирования пациенток с предполагаемым наследственным РМЖ, а также разработать скрининговую ПЦР-панель, включающую наиболее характерные для российской выборки генетические варианты.

Анализ редких генетических вариантов пациентов с врожденными ошибками иммунитета

Петрусенко Ю.С.^{1,2*}, Чеканов Н.Н.¹, Зернов Н.В.¹, Мушарова О.С.¹, Монахова А.С.¹, Климчук О.И.¹, Антонов И.В.¹, Климук Е.И.¹, Северинов К.В.^{1,2}

¹ООО «Биотехнологический кампус», Москва

²Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

E-mail: YPetrusenko@biotc.ru

Мотивация и цели: Выявление генетических детерминант, приводящих к развитию первичных иммунодефицитов (ПИД), имеет определяющее значение для подтверждения или постановки

диагноза, прогноза и генетического консультирования, а также способствует разработке новых методов лечения.

Методы: Образцы крови и клинические данные были предоставлены коллегами из Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Секвенирование короткими чтениями проводилось на платформе MG1. Обработка данных осуществлялась при помощи программ BWA (выравнивание на hg38) и DeepVariant (variant calling); аннотация и интерпретация vcf - программами VEP (доп. CADD, SpliceAI) и VarSome.

Результаты: Проведено полногеномное секвенирование 105 пациентов со следующими направлениями диагнозами: общая переменная иммунная недостаточность, комбинированный иммунодефицит, иммунодефицит неуточненный, наследственный ангионевротический отёк, X-цепленная агаммаглобулинемия, ALPS и др. Отобраны герминальные генетические варианты в 620 генах, связанных с ПИД и другими наследственными патологиями. Выбор вариантов проводился с учетом их влияния на последовательность белка, частоты минорного аллеля $< 0,01$ и известных данных о патогенности согласно рекомендациям ACMG. У 33 пациентов выявлены 32 варианта в генах *NFKB1*, *AIRE*, *RIGI*, *SOC1*, *CHD7*, *FAS*, *SH2D1A*, *CTLA4*, *ATM*, *BTB*, *TLR3*, *SBDS*, *CYBB*, *SERPING1*, которые с большой вероятностью являются причиной заболевания. При этом 16 вариантов ранее не описаны. Проведена оценка частот вариантов в генах, ассоциированных с ПИД, в российской популяции и исследовано одновременное присутствие нескольких генетических вариантов неопределенного значения на развитие ПИД.

Заключение: С помощью NGS мы идентифицировали известные и новые патогенные варианты у пациентов с ПИД. Обнаруженные новые находки требуют функционального подтверждения для установления их роли в патогенезе.

Эффективность и безопасность ингибитора VEGF-бевацизумаба у пациентов в контроле роста интра- и экстракраниальных шванном и интрамедуллярных эпендимом у пациентов с шванноматозом (нейрофиброматозом II типа): результаты пилотного исследования

Е.С. Макашова¹, С.В.Золотова¹, О.В. Абсаямова¹, М.В. Галкин¹, Р.А. Пешков², Г.Л. Кобяков¹, А.В. Голанов¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

E-mail: emakashova@nsi.ru

Мотивация и цели: Нейрофиброматоз II типа или Шванноматоз (НФ II) – редкое заболевание из группы фактоматозов, характеризующееся развитием множественных опухолей центральной и периферической нервной системы. Для контроля роста опухолей у пациентов с НФII применяют хирургическое лечение, стереотаксическую лучевую терапию и системную терапию. Наиболее изученным препаратом, применяющимся для контроля роста опухолей у пациентов с НФII является ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF) бевацизумаб. К настоящему времени в литературе опубликованы небольшие рандомизированные контролируемые исследования эффективности бевацизумаба для контроля роста вестибулярных шванном, отсутствуют данные об эффективности терапии для контроля роста других типов опухолей.

Методы: в исследование были включены 28 пациентов с шванноматозом. Для поиска точковых мутаций использовали высокопроизводительное-параллельное секвенирование, панель праймеров включала экзоны генов *NF2*, *SMARCB1*, *LZTR1*, *NF1*, *SPRED1*. Поиск протяженных деле-

ций осуществляли методом мультиплексной лигаза-зависимой амплификации зондов (MLPA). Всем пациентам проводилась оценка данных магнитной резонансной томографии, оценка неврологического статуса.

Результаты: Во всех случаях заболевание было обусловлено вариантами *de novo*, в одном случае был выявлен ранее описанный как патогенный вариант в гене *LZRT1*. К моменту публикации все пациенты получили не менее 18 введений бевацизумаба. Кроме того, у всех пациентов оценивалась динамика неврологического статуса и изменение степени тугоухости при аудиометрии, а также общая динамика роста других интра и экстракраниальных опухолей, доступных для оценки по данным МРТ головного мозга и всего длинника спинного мозга. Уменьшения объема целевой опухоли на 20% и более удалось достичь у 20 (71,4%) пациентов, при этом у одного из пациентов с хорошим ответом на бевацизумаб отмечался быстрый рост экстрамедуллярной шванномы на шейном уровне с развитием тетрапареза и бульбарных нарушений, что потребовало проведения хирургического лечения. Во всех случаях наблюдалось улучшение неврологического статуса в виде уменьшения выраженности вестибулярной и сенситивной атаксии, краниальной невралгии по шкале NIS ($p=0,001$). Повышение полезного слуха наблюдалось у 4х (14,2%) пациентов. У двух пациенток развивались маточные кровотечения, купированные транексамовой кислотой и потребовавшие изменения режима терапии бевацизумабом. Не отмечалось различий между типом казуативного варианта и степенью ответа на бевацизумаб.

Заключение: Таким образом, бевацизумаб может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с шванноматозом. У ряда пациентов применение системной терапии позволяет уменьшить неврологический дефицит и предотвратить развитие глухоты.

Образцы тканей колоректального рака из парафинизированных и свежих образцов опухоли демонстрируют сопоставимый потенциал к выявлению опухолевых химерных генов с помощью РНК-секвенирования

Сорокин М.И.^{1,2,3,4}, Лядов В.К.^{5,6,7}, Сунцова М.В.³, Гарипов М.Р.⁵, Семенова А.В.⁵, Попова Н.А.⁵, Гугучкин Е.П.⁸, Карпулевич Е.А.⁸, Золотовская М.А.⁴, Буздин А.А.^{2,4,9,10}.

¹ООО Онкобокс, Москва, Россия

²PathoBiology Group, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Brussels, Belgium.

³Сеченовский университет, Москва, Россия.

⁴МФТИ, Долгопрудный, Россия.

⁵Городская клиническая онкологическая больница №1, Москва, Россия.

⁶Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия.

⁷Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия.

⁸Институт системного программирования РАН, Москва, Россия.

⁹Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва, Россия

¹⁰Научный центр мирового уровня «Цифровой дизайн и персонализированная медицина», Сеченовский университет, Москва, Россия.

*E-mail: buzdin@oncobox.com

Мотивация и цели: В результате патологического слияния генов образуются химерные белки, которые часто встречаются в раковых опухолях человека. Для нескольких типов слияния генов, включая гены рецепторных тирозинкиназ, существуют специфические виды таргетной терапии. Секвенирование РНК может напрямую идентифицировать слитые патологические транскрипты в одном тесте наряду с множеством дополнительных биомаркеров. Однако биообразцы опухолей обычно представляют собой блоки тканей, фиксированные в формалине и залитые па-

рафином (FFPE), где РНК сильно деградирует, что теоретически может привести к снижению эффективности выявления слияний.

Методы: Мы впервые сравнили эффективность обнаружения слияний генов методом РНК-секвенирования для подобранных пар свежемороженых в стабилизирующем растворе РНК (FF) и FFPE образцов опухолевой ткани, полученных от 29 пациентов с колоректальным раком, слияние транскриптов определяли с помощью комплексов специализированного программного обеспечения.

Результаты: Мы не обнаружили статистически значимой разницы в количестве слияний в профилях РНК-секвенирования для свежих (FF) и парафинизированных (FFPE) образцов и выявили положительную корреляцию между количеством обнаруженных слияний и глубиной секвенирования для данных FFPE. Интересно, что известное слияние KANSL1-ARL17A/B встречалось с высокой частотой у 69 % пациентов. Мы также обнаружили 89 новых объединенных транскриптов, не упомянутых в литературе или в базе данных ChimerSeq. Среди них 12 были обнаружены у двух и более пациентов, что указывает на их возможную роль в канцерогенезе.

Заключение: В частности, новое слияние *MACC1--AC005062.1* было обнаружено у 24 %, *LEPROT-LEPR* - у 17 %, *SMG1--NPIPB13* и *AL353138.1--PTCHD4* - у 14 % пациентов. Наконец, у одного пациента мы обнаружили новое потенциально клинически значимое слияние генов *LRRFIP2* и *ALK* с неповрежденным тирозинкиназным доменом, на который могут быть направлены ингибиторы ALK.

Ретроспективное исследование встречаемости мутаций MAPK, PI3K/Akt сигнальных каскадов, ассоциированных с резистентностью к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком

Антонова Т.Г.¹, Бяхова М.М.^{1*}, Покатаев И.А.¹, Иванов М.В.^{2,3,4}, Милейко В.А.^{2,3}, Семенова А.Б.¹, Трякин А.А.⁵, Федянин М.Ю.^{5,6}, Галкин В.Н.¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 ДЗМ», Москва

²ООО «Онкодиагностика Атлас», Москва

³ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт, Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва

⁶ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва

E-mail: biakhovamm@mail.ru

Мотивация и цели: Результаты исследований PARADIGM и PRESSING продемонстрировали потенциальную неэффективность анти-EGFR не только при мутациях KRAS/BRAF, но также и при мутациях в других генах, обозначив актуальность дальнейших исследований в области гиперселекции пациентов с KPP для определения тактики лечения.

Методы: В исследование включались пациенты с левосторонним KPP, проходивших лечение на базе ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» в период с 2019г. по 2022г, и имеющие отрицательный статус генов RAS и BRAF по данным ПЦР диагностики. Анализ генов (SNV/CNA) *AKT1/2*; *BRAF*; *ERBB2/3*; *FGFR1/2*; *K/NRAS*; *MET*; *PIK3CA*; *PTEN*; *RAC1*; *RAF1*; *RIT1*, а также MSI проводился в образцах FFPE методом NGS («Соло-тест Атлас Про»).

Результаты: По результатам расширенного генетического тестирования в 27 образцах (34.1%) из 79 были выявлены мутации резистентности, включая: *KRAS* (n=17, 21.5%), *BRAF* (n=6, 7.6%), *PTEN* (n=6, 7.6%), *amERBB2* (n=2, 2.5%), *PIK3CA* (n=2, 2.5%), *ERBB3* (n=1, 1.2%), *MSI* (n=1, 1.2%). В 4-х образцах (5%) обнаружено более одной мутации резистентности. Среди пациентов с диким типом RAS/RAF (n=59) частота обнаружения мутаций резистентности составила 12% (n=7),

включая: PTEN (n=2), BRAF класса II (n=1), ERBB3 (n=1), amERBB2 (n=2), MSI+PTEN (n=1). У 70 пациентов (89%) из 79 протестированных была обнаружена одна или более соматическая альтерация. Диапазон наблюдаемой частоты альтернативного аллеля составил от 5.2% до 91.4% для всех обнаруженных соматических мутаций, от 8 до 50% для мутаций резистентности в общей популяции (p-val = 0.49) и от 8 до 44% для мутаций резистентности в RAS/RAF-wt популяции (p-val = 0.72).

Заключение: Предварительные данные показали, что использование расширенной панели для генетического тестирования пациентов с левосторонним колоректальным раком позволяет выявлять дополнительно до 34.1% больных, которым проведение анти-EGFR терапии не показано. Данное исследование продолжается.

Опыт таргетного секвенирования в диагностике наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ)

Вытнова Н.А.^{1*}, Булгаков А.В.¹, Блохина М.Н.¹, Ильцова А.А.¹, Дюжев Ж.А.¹, Мигяев О.К.¹.

¹ООО «Лаборатория «Гемотест», Москва.

E-mail: Natalia.Vytnova@gemotest.ru

Мотивация и цели: Данный анализ расширяет представление о спектре патогенных аллелей в исследуемой выборке. Мутации в генах *BRCA1/BRCA2* ассоциированы с повышением вероятности развития РМЖ и РЯ.

Методы: Обследована ДНК, выделенная из крови 1944 пациента с подозрением на наследственный РМЖ и РЯ методом таргетного секвенирования (ONCO/Reveal *BRCA1/BRCA2* Somatic Panel, Pillar Biosciences) на приборе Illumina MiSeqDx. Из 1944 пациентов 1416 имели направляющий диагноз, 528 обратились с целью обследования. Оценка патогенности вариантов проводилась согласно критериям ACMG.

Результаты: У 256 из 1944 (13%) пациентов выявлены изменения нуклеотидной последовательности. Из них 218 — патогенных, 5 — вероятно патогенных и 18 — с неопределенной клинической значимостью. 20 из 256 генетических вариантов ранее не описаны, из них 18 — патогенные.

Из частых в Российской популяции патогенных вариантов в нашей выборке было следующее распределение: 78 - chr17:41209079-41209080T>TG**, 9 - chr17:41258504A>C, 5 - chr17:41245587CT>C, 4 - chr17:41243513CT>C, 1 - chr17:41243844-41243848GTTTAC-G, 1 - chr17:41243789-41243792TAGAC-T.

У 2 пациентов выявлено сочетание двух патогенных вариантов: chr13:32911961G>A, chr13:32945112C>A в гене *BRCA2*; chr17:41209079T>TG в гене *BRCA1* и chr13:32914137C>A в гене *BRCA2*. У одного пациента выявлено сочетание патогенного варианта chr13:32912899CAT>C в гене *BRCA2* и варианта с неопределенной клинической значимостью chr13:32907098G>C в гене *BRCA2*. ** Версия генома: *GRCh37/hg19*

Заключение: Описан спектр и частоты среди патогенных вариантов в образцах ДНК пациентов с направляющим диагнозом РМЖ, РЯ и обратившихся с целью исследования

Синдром Шиммельпеннинга-Фейрштейна-Мимса: длинный путь к точному диагнозу

Зеленова Е.Е.^{1,2*}, Бельшева Т.С.¹, Семенова В.В.^{1,2}, Шарапова Е.В.¹, Наседкина Т.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

² ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва

E-mail: zelenovayeye@gmail.com

Мотивация и цели: редкость синдрома Шиммельпеннинга-Фейрштейна-Мимса и схожесть с другими заболеваниями группы эпидермального невуса затрудняет своевременную постановку диагноза и назначение генетического тестирования в нужном объеме. В данной работе приведено описание диагностического поиска на примере четырех пациентов.

Методы: высокопроизводительное секвенирование ДНК лимфоцитов крови, биоптатов невусов и нефробластомы, на платформе NextSeq 2000 Illumina методом парно-концевого чтения (2x150 п.о.) на основе методики гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям 415 генов, с использованием панели зондов NimbleGen (Roche); верификация методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты: пациентам №1 и №2 с широким спектром клинических проявлений было проведено таргетное и экзомное секвенирование образцов крови – патогенных вариантов не выявлено. При исследовании ткани нефробластомы пациентки №1 выявлен вариант с.35G>A (p.Gly12Asp) в гене *KRAS*, доля мутантного аллеля (ДМА) 35%, в ткани невуса ДМА 23%. У пациента №2 при анализе материала невуса выявлен вариант в гене *HRAS* с.182A>G (p.Gln61Arg), ДМА 62%. Глубокое секвенирование образца крови выявило вариант *HRAS* с ДМА 0,2%. Учитывая фенотип, пациентам был установлен синдром Шиммельпеннинга-Фейрштейна-Мимса. У двух детей с похожими симптомами в тканях невусов выявлены альтерации в других генах – с.742C>T, p.Arg248Cys в гене *FGFR3*, ДМА 25%, ассоциированный с синдромом Гарсия-Хаффнера-Хэппла (пациентка №3) и с.309_312del (p.Phe104ValfsTer8) в гене *PTEN*, ДМА 60%, ассоциированный с синдромом Коудена (пациент №4). Тот же вариант в гене *PTEN* обнаружен в гетерозиготном состоянии при анализе образца крови.

Заключение: дифференциальная диагностика заболеваний группы эпидермального невуса является сложной задачей для клиницистов. Развитие методов ДНК-диагностики, а также расширение области их применения в практической медицине позволяет установить правильный диагноз и определить соответствующую тактику лечения.

Случай пикнодисостоза у пробанда с новым вариантом в гене *CTSK*

Забудская К.Г.^{1*}, Тюльпаков М.А.¹, Бричева Э.Б.¹, Захарова В.В.¹, Попов С.В.¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

E-mail: ksenya8zabudskaya@gmail.com

Мотивация и цели: Гетерогенность остеохондродисплазий требует молекулярной верификации диагноза для оптимальной тактики ведения конкретного пациента. Мы представляем случай пикнодисостоза (редкой аутосомно-рецессивной скелетной дисплазии из группы лизосомальных болезней накопления) у пробанда с новым гомозиготным вариантом в гене *CTSK*.

Методы: У пробанда с низкорослостью, незаращением большого и малого родничков, сагитального и лямбдовидного швов, акроостеолитом концевых фаланг пальцев рук, спонтанными переломами в анамнезе проведено полноэкзомное секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови на приборе MiSeq (Illumina, USA) методом парно-концевых чтений с последующим биоинформатическим анализом.

Результаты: При секвенировании экзома в гене *CTSK* в 3 экзоне из 8 обнаружен ранее не описанный в литературе вариант нуклеотидной последовательности NM_000396.4:c.150G>A, NP_000387.1:p.(Trp50Ter) в гомозиготном состоянии. Вариант классифицирован как вероятно патогенный (на основании критериев патогенности PM2 (вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD), PVS1 (нонсенс-варианты в гене *CTSK* охарактеризованы как патогенные и вероятно патогенные в базе ClinVar и как каузативные в базе OMIM)). Ген

CTSK кодирует катепсин К (лизосомальную цистеиновую протеиназу). Клиническая картина пикнодисостоза обусловлена дисфункцией остеокластов с формированием вокруг них очагов деминерализации и снижением деградации коллагенового матрикса с увеличением плотности кости. Для оценки косегрегации в семье рекомендовано секвенирование по Сэнгеру биоматериала родителей. Выявленный вариант на этапе сообщения в базу данных ClinVar.

Заключение: Обнаружение молекулярно-генетической причины заболевания позволит обеспечить рациональную терапию (с отказом от бисфосфонатов из-за дисфункции остеокластов) и планировать деторождение в семье для исключения повторного случая пикнодисостоза.

Выявление двух случаев синдрома Кноблоха методом ВПС

Васильева Т.А.^{1*}, Халанская О.В.¹, Суханова Н.В.¹, Ионова С.А.¹, Марахонов А.В.¹, Шефер К. К.², Кадышев В.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»

²ФГАУ НИИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад.С.Н. Федорова Санкт-Петербургский филиал

E-mail: vasilyeva_debrie@mail.ru

Мотивация и цели: Синдром Кноблоха 1 (СК) – одна из АР наследуемых коллагенопатий, характеризуется сочетанием миопии, витреоретинальной дегенерации, затылочной грыжи, обусловлен вариантами в *COL18A1*. Редкость, клиническая вариабельность СК и длина последовательности гена делает NGS методом диагностики первой линии.

Пациенты и методы: Мальчик 14 лет с диагнозом миопия высокой степени, горизонтальный нистагм, частичная атрофия зрительных нервов и оперированная затылочная грыжа.

Девочка 3 лет с диагнозом миопия высокой степени, сложный миопический астигматизм, хориоретинальная атрофия и оперированная гемангиома затылка.

Проведено офтальмологическое обследование и молекулярная диагностика: секвенирование полного экзона методом ВПС и исследование сегрегации вариантов.

Результаты: У пациента 14 лет установлены: близорукость 11 дптр, сложный астигматизм до 6 дптр, острота зрения (МКОЗ) 0,09, хрусталики смещены книзу с точечными помутнениями в кортикальных слоях, перипапиллярная атрофия хориоидеи, сглаженный макулярный рефлекс, на периферии сетчатки атрофические очаги, деструкция стекловидного тела, фиброзные тяжи в центральных отделах глазных яблок, субнормальная общая ЭРГ, нарушенное цветовосприятие. Выявлены варианты NM_001379500.1(*COL18A1*):c.2673dup (p.G892Rfs*9) и c.3523_3524del (p.L1175Vfs*72), каждый в гетерозиготном состоянии. У пациентки 3 лет МКОЗ 0,2, близорукость 18 дптр, сложный астигматизм до 3,5 дптр, слабый макулярный рефлекс, обедненность пигментом периферии сетчатки, данные электроретинографии в норме. Выявлены варианты гена *COL18A1*: c.1637_1638dup (p.G547Rfs*178) и c.3523_3524del (p.L1175Vfs*72), – в компунд-гетерозиготном состоянии. Отец – гетерозиготный носитель варианта c.1637_1638dup, мать – гетерозиготный носитель варианта c.3523_3524del.

Заключение: У двоих пациентов молекулярно-генетически подтвержден диагноз синдром Кноблоха, обнаружены биаллельные варианты в гене *COL18A1*, приводящие к потере функции. Проявления СК варьировали по набору признаков и их выраженности. Только молекулярная диагностика методом ВПС может помочь дифференцировать СК.

Наследственные и врожденные заболевания в многопрофильной педиатрической клинике: персонифицированный подход к генетической диагностике

*Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.^{1,2}, Абрамов А.А.¹

¹ГБУЗ «НПЦ спец мед помощи детям ДЗМ», Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия;

e-mail: TatyanaVK84@gmail.com

Мотивация и цели: В структуре общей заболеваемости и смертности детского населения существенную долю составляет наследственная и врожденная патология. Медико-генетического консультирование представляет собой один из видов специализированной медицинской помощи населению. В настоящее время технология массового параллельного секвенирования включает использование целевых генных панелей, секвенирование экзона и генома. В этой связи представляется весьма актуальным повышение эффективности выявления причины заболевания и оказание персонифицированной медицинской помощи в многопрофильной клинике.

Материалы и методы: С 2017 по 2023 гг. в ГБУЗ «НПЦ спец мед помощи детям ДЗМ» проконсультированы врачами-генетиками 5124 пациента (22,3% от выписанных) и методом массового параллельного секвенирования обследованы 301 пациент. Проведены клиническое фенотипирование, видеоэлектроэнцефалография, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Все пациенты предоставили информированное согласие на проведение генетического исследования.

Результаты: Среди всех проконсультированных за данный период, значительную долю пациентов составили дети психоневрологического отделения (41,9%), отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (20,8%), клинико-консультативного отделения (12,3%) и онкологического отделения (9,2%). В ДНК исследовании нуждаются около 85% пациентов от всех проконсультированных. При проведении массового параллельного секвенирования (панель генов «Наследственная эпилепсия» - 54 пациента; полноэкзомное секвенирование – 247 пациентов) варианты были выявлены у 223 (74,1%) пациентов. У 78 (25,9%) обследованных не обнаружено вариантов, что вероятно предполагает либо негенетическую природу заболевания, либо присутствие варианта в некодирующей части гена (интрон) или хромосомной перестройки. По структуре выявленных наследственных заболеваний значительную долю представляли пациенты с редкими генетическими синдромами – клейдокраниальная дисплазия, синдром Хельсмуртел-ван дер Аа, Ван дер Вуда синдром, синдром Вервери-Бреди, семейная фатальная бессонница и т.д. (45,8%), энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия (19,9%) и другие наследственные нарушения развития нервной системы (12,6%). Наиболее часто варианты нуклеотидной последовательности были выявлены в генах *SCN1A* – 9, *MECP2* – 5, *SPTAN1* – 4, *PCDH19* – 4, *CACNA1A* – 3, *GRIN2B* – 3, *KCNQ2* – 3, *SYNGAP1* – 3, *SCN8A* – 3, *ASH1L* – 3, *CHD2* – 3, *MTM1* – 3, *SLC2A1* – 3.

Заключение. В результате проведенного исследования показана высокая потребность в обследовании и лечении детей с врожденными и наследственными заболеваниями в многопрофильной специализированной педиатрической клинике. Полученные данные иллюстрируют не только диагностическую значимость массового параллельного секвенирования, но и показывают эффективное взаимодействие лечащего врача и генетика в отборе пациентов. Выявление вариантов в генах позволит врачу разработать персонифицированный подход к профилактике и выбору тактики ведения пациентов (терапевтическое и хирургическое сопровождение).

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома ригидного позвоночника: метод МПС vs метод прямого автоматического секвенирования по Сенгеру

Чаусова П.А.^{1*}, Маркова Т.В.¹, Поляков А.В.¹

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

E-mail: polinaalex85@gmail.com

Мотивация и цели: синдром ригидного позвоночника (врожденная миопатия 3 с ригидностью позвоночника, OMIM 602771) – врожденная миопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования, манифестирующая с рождения, в раннем или дошкольном детстве. Характеризуется слабостью мышц шеи и туловища, с дальнейшим формированием фиксированного сколиоза в шейном и грудном отделах позвоночника. Заболевание возникает в следствии наличия патогенных/вероятно-патогенных вариантов в гене *SEPN1*. Ранее на территории РФ не изучался спектр патогенных вариантов в гене *SEPN1*, не изучались особенности молекулярно-генетической диагностики синдрома ригидного позвоночника. Соответственно, цель настоящей работы – описать спектр патогенных вариантов в гене *SEPN1* на территории РФ и сравнить результаты, полученные при использовании различных методов молекулярно-генетической диагностики данного синдрома.

Методы: с помощью использования методов МПС и прямого автоматического секвенирования по Сенгеру исследована группа неродственных больных с направляющим диагнозом «Врожденная миопатия» (336 пациентов) с манифестацией заболевания в возрасте от 0 до 2 лет. Образцы ДНК взяты из банка лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ».

Результаты: в ходе проведения данной работы в 16 случаях обнаружены патогенные/вероятно-патогенные варианты в гене *SEPN1*, а также установлены частые патогенные варианты, встречающиеся на территории РФ. Выявлены ограничения использования метода МПС для диагностики синдрома ригидного позвоночника.

Заключение: 1) на территории РФ выявлено накопление патогенных вариантов нуклеотидной последовательности с.1397G>A и с.713dup в гене *SEPN1* 2) при подозрении на *SEPN1* - ассоциированную миопатию исследование гена *SEPN1* рекомендуется проводить методом прямого автоматического секвенирования.

Молекулярно-генетическая структура ангидротических эктодермальных дисплазий у российских больных

Ковальская В.А.^{1*}, Череватова Т.Б.¹, Поляков А.В.¹, Рыжкова О.П.¹

¹Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

e-mail: mikhailova.v.a@mail.ru

Мотивация и цели: Ангидротическая эктодермальная дисплазия (АЭД) - обобщенный термин, используемый для обозначения нарушений двух или более производных эктодермы в присутствии ангидроза. X-сцепленная эктодермальная дисплазия считается самой частой формой ЭД, однако точный вклад отдельных генов (*EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *WNT10A*) в развитие АЭД никогда не определялся в РФ. Цель - анализ структуры АЭД в выборке российских больных для разработки протокола молекулярно-генетической диагностики данной группы патологий.

Методы: поиск каузативных вариантов в гене *EDA* методом секвенирования по Сенгеру, поиск протяженных делеций/дупликаций в генах *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* и *WNT10A* методом *MLPA*, поиск каузативных точковых вариантов в генах *EDAR*, *EDARADD* и *WNT10A* кастомной NGS панелью «Эктодермальная дисплазия», а также сегрегационный анализ для уточнения патогенности выявленных вариантов неопределенного клинического значения.

Результаты: С 2010 года в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ им. Академика Н.П. Бочкова» поступило 233 неродственных пациента с диагнозом «ангидротическая эктодермальная дисплазия». Варианты нуклеотидной последовательности в гене *EDA* были выявлены у 63,5% пациентов с АЭД, при этом протяженные делеции/дупликации, захватывающие один или несколько экзонов гена *EDA* встретились у 18 пациентов (7,7%). Стоит отметить, что около 1/6 всех вариантов в гене *EDA* приходится на миссенс-варианты, затрагивающие аминокислоты Arg153, Arg155 и Arg156, и еще почти 11% - на делеции более 10 п.н. в экзоне 4. Рекуррентные патогенные и вероятно патогенные варианты в гене *WNT10A* стали причиной АЭД у 12 российских пациентов (5,1%), а в гене *EDAR* – у 4,7%.

Заключение: В России молекулярно-генетических исследований ангидротических эктодермальных дисплазий до настоящего времени не проводилось, поэтому изучение вклада мутаций различных генов в развитие той или иной формы АЭД исключительно важно для создания эффективного алгоритма молекулярно-генетической диагностики данной группы нарушений.

Необходимость использования методов высокопроизводительного секвенирования для диагностики различных наследственных форм альбинизма

Ионова С.А.^{1*}, Марахонов А.В.¹, Васильева Т.А.¹, Степанова А.А.¹, Цагина О.А.¹, Журкова Н.В.², Кадышев В.В.¹, Зинченко Р.А.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П.Бочкова»

²НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

E-mail: sofya.aydarovna.g@gmail.ru

Мотивация и цели: Альбинизм – это гетерогенная группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением синтеза меланина, обуславливающего окраску кожи, волос и оболочек глаза. Целью данного исследования является диагностика пациентов с клиническим диагнозом «Альбинизм» с использованием методов ВПС.

Методы: Для диагностики различных наследственных форм альбинизма, кроме глазокожного альбинизма (ГКА) 1 типа, использовались методы высокопроизводительного секвенирования (ВПС), а именно анализ полного экзона, полного генома и панели ассоциированных с альбинизмом генов.

Результаты: Основными клиническими симптомами большинства форм альбинизма являются гипопигментация кожи, волос и изменения со стороны зрительного аппарата. Наиболее частая форма –ГКА 1 типа – обусловлена биаллельными вариантами в гене *TYR*. С помощью анализа кодирующей последовательности и экзон-интронных границ гена *TYR*, диагноз удается подтвердить в 40% из случаев. В остальных случаях диагноз может быть подтвержден с использованием методов ВПС. Выявлены такие формы альбинизма, как ГКА 2 и 4 типов, глазной альбинизм 1 типа, и крайне редкие синдромальные формы альбинизма – синдром Германского-Пудлака 1 и 6 типов. Кроме того, в ряде случаев удалось провести дифференциальную диагностику и установить такие диагнозы, как пигментный ретинит, ахроматопсия, палочко-колбочковая дистрофия.

Заключение: По причине генетического и фенотипического разнообразия различных форм альбинизма использование методов ВПС является наиболее релевантным для поиска генетической причины наследственных форм альбинизма.

Полиморфизм клинических проявлений у детей с синдромом Горлина-Гольца

Семенова В.В.^{1,2*}, Бельшева Т.С.², Шарапова Е.В.², Козлова В.М.², Барина И.О.¹, Михайлова С.Н.², Наседкина Т.В.¹

¹ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

²ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

E-mail: mol.gen.imb@gmail.com

Мотивация и цели: Синдром Горлина-Гольца (СГГ) – редкое наследственное заболевание, связанное с высоким риском развития базальноклеточного рака кожи (БКР) и опухолей других локализаций, возраст манифестации которых варьирует в широких пределах. Цель исследования – оценить особенности клинического течения СГГ у детей.

Методы: В исследование вошло 9 детей с подозрением на СГГ, 5 девочек и 4 мальчика в возрасте от 0 до 18 лет. Поиск герминальных мутаций проводили путем высокопроизводительного секвенирования (NextSeq, Illumina) панели генов опухолевой предрасположенности, включающей кодирующие участки генов *PTCH1* и *SUFU*, ассоциированных с развитием СГГ.

Результаты: Патогенные варианты в гене *PTCH1* выявлены у 8 пациентов со следующими новообразованиями: БКР (n=5), одонтогенные кератокисты челюстей (n=4), медуллобластома (n=1), фибромы яичников (n=1). Средний возраст диагностики БКР – 9,8 лет. У 7 пациентов отмечена макроцефалия, у 5 – скелетные аномалии. Патогенный вариант в гене *SUFU* обнаружен у одной пациентки с медуллобластомой и билатеральной фибромой яичников. Наиболее тяжелые фенотипические проявления имела девочка 4 лет с СГГ, связанным с носительством варианта p.Gly1069Asp в гене *PTCH1*. В 8 месяцев у нее диагностирована медуллобластома, лечение включало лучевую терапию на область задней черепной ямки, в 4 года выявлены множественные очаги БКР, преимущественно на коже туловища. Аналогичный вариант в гене *PTCH1* обнаружен у матери и у брата. Мать, 36 лет, перенесла операции по поводу множественных одонтогенных кератокист челюстей, фибромы и эндометриоидной кисты яичника. Брат, 11 месяцев, клинически здоров.

Заключение: СГГ отличается выраженной вариабельностью клинических проявлений, которая может проявляться даже в пределах одной семьи. Ранняя молекулярная диагностика заболевания с обязательным обследованием ближайших родственников необходима для выбора оптимальной тактики ведения таких пациентов.

Особенности интерпретаций цис/транс положения вариантов гена как критерия патогенности при рецессивном типе наследования заболевания

Лотник Е.Е.^{1*}, Ахьямова М.А.¹, Шагина О.А.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», г. Москва, Москворечье, 1, 115478.

E-mail: lotnikk@mail.ru

Мотивация и цели: Патогенность варианта определяется в соответствии с критериями для интерпретации и может быть пересмотрена при наличии дополнительной информации: косегрегации варианта и заболевания в семье, статуса *de novo*. Цель исследования – выявить влияние цис-, транс-положения вариантов для оценки их патогенности при рецессивном типе наследования.

Методы: Секвенирование по Сенгеру позволило определить мутации 145 семей с выявленными в результате NGS двумя и более вариантами в генах с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Результаты: Из 145 случаев в 116 после проверки обнаружены два варианта в транс-положе-

нии, в цис-положении – 26, также 3 обратившихся являются носителями трёх вариантов.

Исследовано 293 варианта, из них всего для 8 анализ позволил изменить статус патогенности. Из VUS вариант был признан патогенным у 1 пробанда, вероятно патогенным – у 5. Понижение с вероятной патогенности до неясного клинического значения зарегистрировано в 2 случаях. Для 285 вариантов положение не позволило изменить статус.

Заключение: Таким образом семейный анализ сегрегации при наличии двух вариантов в генах с рецессивным наследованием оказался информативным всего для 2,73% семей.

Использование МР-спектроскопии и МР-трактографии в дифференциально-диагностическом поиске орфанных заболеваний на примере болезни Александра

Королева В.Д.¹, Щугарева Л.М.², Кортылева А. В.³

^{1,2,3}Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, г. Санкт-Петербург, Россия

¹Кафедра «Детская невропатология и нейрохирургия» СЗГМУ им. И.И.Мечникова г. Санкт-Петербург, Россия

E-mail: ¹Neurodoctor@mail.ru, ²PVD21@bk.ru, ³alexvk17@mail.ru

Мотивация и цели: Болезнь Александра (OMIM #203450) – одна из форм лейкодистрофий с преимущественным поражением белого вещества в связи с дисмиелинизацией, вызванная патологическими вариантами в гене *GFAP*. Распространенность неизвестна. Одно популяционное исследование оценило ежегодную заболеваемость в 1 на 2,7 миллиона человек.

Результаты: Мальчик Т. в связи с эпизодами апноэ, беспокойством, судорогами госпитализирован в ОРИТН. Объективно кислородная воронка, мышечная гипотония с повышением сухожильных рефлексов и расширением рефлексогенных зон. Сосательный рефлекс сохранен. Эпизоды десатурации, фиксации взора. По лабораторно-инструментальным данным: ВЖК 1 степени с 2 сторон, отек головного мозга по КТ; гиперлактатемия до 5 ммоль/л. В ликворе – цитоз 96\3, гистиоциты 69%, белок 1.7 г\л (в динамике нарастание до 4.0 г\л), ВУИ – не выявлено. МРТ ГМ – симметричное поражение подкорковых ядер, белого вещества вдоль боковых желудочков и в передних отделах лобных долей. Заподозрена болезнь Александра, проведено генетическое обследование, выявлен миссенс вариант (*de novo*) с неизвестным клиническим значением в гене *GFAP* (chr17:42988015G>A; c.1139C>T; NM002055.5). В динамике ребенок без кислородной поддержки, возникают эпизоды тахипноэ, угасание сосательного рефлекса, нарастание окружности головы, расхождение швов, нарастание вентрикуломегалии. Проведен контроль МРТ ГМ – нарастание бифронтального поражения белого вещества, базальных ганглиев, гидроцефалии с перивентрикулярным отеком, стеноз водопровода мозга. По данным трактографии обнаружено выраженное обеднение количества волокон в лобных отделах с распространением на теменно-височные отделы. По данным спектроскопии снижение пика Н-ацетил аспартата.

Заключение: Данные нашего клинического случая совпадают с международными литературными обзорами. В частности, снижение пика NAA и выраженное уменьшение волокон по данным спектроскопии и трактографии, что позволяет подтвердить диагноз, несмотря на неизвестное клиническое значение найденного генетического варианта.

Сплайсинговые варианты в гене *DEPDC5*: исследование молекулярных механизмов, установление патогенности и коррекция

Осипова Е.А.¹, Бычков И.О., Филатова А.Ю., Боровиков А.О., Шарков А.А., Шаркова С.М., Саушев Д.А., Табаков В.Ю., Скоблов М.Ю.

¹Лаборатория функциональной геномики ФГБНУ «МГНЦ»

Мотивация и цели: Эпилепсии, ассоциированные с патогенными вариантами в гене *DEPDC5*, представляют собой категорию заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу и, как правило, проявляющихся в форме фокальной эпилепсии. Этот вид заболевания обусловлен наличием патогенных герминальных вариантов и дополнительных соматических вариантов в головном мозге. В настоящее время сплайсинговые варианты в гене *DEPDC5* являются малоизученной и недостаточно освещенной группой. Учитывая различные эффекты вариантов сплайсинга, проведение функционального анализа необходимо для установления точного молекулярного механизма и оценки патогенности варианта. Это помогает поставить точный диагноз и разработать возможные стратегии персонализированной терапии, в том числе с использованием модифицированных мРНК.

Результаты: В данном исследовании мы провели функциональный анализ ранее неопубликованных экзонных и интронных вариантов в гене *DEPDC5*, выявленных у российских пациентов с фокальной эпилепсией, используя метод ОТ-ПЦР. Анализ подтвердил патогенность данных вариантов и позволил установить их молекулярный механизм. С применением функционального анализа через систему экспрессии минигенов, мы исследовали семь ранее опубликованных экзонных вариантов, определили механизм их действия и установили патогенность для трех из них. Для коррекции варианта сплайсинга с.3264G>A были впервые разработаны конструкции с использованием модифицированных U1 и U7 мРНК в комбинации с регуляторными элементами сплайсинга: экзонными сайленсерами, экзонными энхансерами и интронными энхансерами. Самой эффективной и специфичной конструкцией оказалась U7 мРНК с интронным энхансером, которая увеличила количество транскрипта дикого типа до 55%.

Заключение: Результаты данного исследования позволили молекулярно подтвердить диагноз фокальной эпилепсии у российских пациентов с вариантами в гене *DEPDC5*. Для остальных изученных вариантов был выявлен молекулярный механизм и подтверждена их патогенность. Использование U7 мРНК является перспективным подходом для будущей терапии пациентов с эпилепсией, вызванной патогенными вариантами в гене *DEPDC5*.

Как варианты сплайсинга приводят к разным фенотипам в гене *COL2A1*

Вяхирева Ю.В.¹, Бычков И. О.¹, Маркова Т. В.¹, Шатохина О.Л.¹, Карандашева К.О.¹, Удалова В.Ю.², Бехтерева Я.А.³, Рыжкова О.П.¹, Скоблов М.Ю.¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва

²ООО Геномед, Москва

³ООО Эвоген, Москва

e-mail: yuliya-vyakhireva@yandex.ru

Мотивация и цели: Одна из значимых причин разнообразия фенотипов при вариантах в гене *COL2A1* – реализация патогенности вариантов разными механизмами. Интерпретация вариантов сплайсинга является интересной задачей, поскольку они могут влиять на структуру мРНК и белка посредством различных молекулярных событий.

Методы: Для предсказания влияния варианта на сплайсинг был использован SpliceAI. Для экспериментального исследования сплайсинга были созданы 7 минигенных векторов, содержа-

щих 29 экзонов *COL2A1* из 54. Исследуемые варианты были внесены в соответствующие векторы методом сайт-направленного мутагенеза. Изменения сплайсинга были проанализированы с помощью секвенирования по Сэнгеру и фрагментным анализом.

Результаты: Из когорты российских пациентов (73 варианта) и ранее опубликованных вариантов (335 вариантов) были выбраны 22 варианта для проведения функционального анализа. В результате было показано, что 20 вариантов приводили к изменениям паттерна сплайсинга таким как: пропуск экзона, укорочение или удлинение экзона, как с сохранением рамки, так и приводившего к сдвигу рамки считывания. При этом 2 варианта не влияли на сплайсинг. Из 20 вариантов, оказывающих эффект на прохождение сплайсинга 1 вариант был обнаружен у плода с гипохондрогенезом, 5 вариантов у больных с дисплазией Книста, 14 вариантов у больных с синдромом Стиклера. Мы показали, что тяжелые формы скелетной дисплазии, такие как гипохондрогенез, дисплазия Книста, SEDс, в основном связаны с доминантно-негативным эффектом из-за укорочения белка без нарушения рамки, вызванного пропуском экзонов. Синдром Стиклера, как наиболее частый легкий фенотип, в основном был вызван гаплонедостаточностью из-за событий сплайсинга со сдвигом рамки считывания.

Заключение: Были успешно проанализированы 22 варианта сплайсинга гена *COL2A1*. 20 из них по-разному влияли на сплайсинг: пропуск экзона приводит к делеции в рамке, изменения длины экзона со сдвигом рамки считывания приводят к образованию преждевременного стоп-кодона. Эти данные помогают уточнить диагноз и прогноз для пациентов.

Всё о вариантах сплайсинга в гене *PAX6*

К.А. Давыденко*¹, А.Ю. Филатова¹, М.Ю. Скоблов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

*xeerox2008@gmail.com

Мотивация и цели: Патогенные варианты в гене *PAX6* ассоциированы с множеством патологий органов зрения, включая врожденную аниридию. Варианты сплайсинга составляют до 15% патогенных вариантов *PAX6*, однако, по современным оценкам, их число может быть недооценено. Целью данной работы является комплексный анализ полного спектра вариантов сплайсинга в гене *PAX6*.

Методы: Биоинформатический анализ был выполнен с использованием инструментов SpliceAI (Illumina, USA) и MaxEntScan (MIT, USA). Анализ влияния вариантов на сплайсинг проводили с использованием системы минигенов, путем трансфекции экспрессионных плазмид в клетки HEK93T с последующим выделением тотальной РНК и ОТ-ПЦР.

Результаты: Все SVNs в гене *PAX6*, как ранее выявленные у пациентов и описанные в литературе, так и полученные путем *in-silico* мутагенеза, были проанализированы на предмет их возможного влияния на сплайсинг. Было показано, что среди описанных патогенных вариантов значительно недопредставлены как экзонные, так интронные варианты вне AG-GT динуклеотидов. С другой стороны, не менее 30 интронных и 20 экзонных ранее описанных варианта *PAX6* могут быть неверно проаннотированы, поскольку их патогенность или ее реальный молекулярный механизм определены неверно. Для функциональной оценки влияния SNVs на сплайсинг была разработана и протестирована система минигенов, экспрессирующих все кодирующие экзоны *PAX6*. С ее помощью была подтверждена патогенность 18 ранее описанных интронных вариантов, расположенных вне AG-GT динуклеотидов. Также было показано, что 13 ранее описанных экзонных SNVs, неверно проаннотированы как синонимичные, миссенс и нонсенс варианты, тогда как их патогенность в действительности обусловлена нарушением сплайсинга.

Заключение: Разработанная система может значительно расширить долю патогенных вариантов сплайсинга в гене *PAX6*, зарегистрированных в международных базах данных, а также повысить точность интерпретации новых вариантов, выявляемых при диагностике аниридии и других *PAX6*-ассоциированных заболеваний.

Использование анализа метилирования для постановки молекулярного диагноза миодистрофии Ландузи-Дежерина типа 2

Шерстюкова Д.В.^{1*}, Скоблов М.Ю., Филатова А.Ю., Муртазина А.Ф.

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва

E-mail: sherdv99@gmail.com

Мотивация и цели: существуют два основных клинически неразличимых типа миодистрофии Ландузи-Дежерина (МДЛД), имеющих разные патогенетические механизмы и паттерны гипометилирования области макросателлитных повторов D4Z4. Диагностика МДЛД 2 типа остается затрудненной по сравнению с МДЛД 1 типа, и анализ уровня метилирования может стать важным диагностическим критерием и разрешить вопрос молекулярно-генетического подтверждения данного диагноза.

Методы: Нами был разработан подход для оценки метилирования трех локусов, лежащих в области D4Z4. Таргетные локусы были получены с геномной ДНК, подвергнутой бисульфитной обработке. Для определения уровня метилирования таргетные локусы были просеквенированы методом массового параллельного секвенирования с последующим анализом информативных CpG пар.

Результаты: Данная система оценки уровня метилирования была валидирована, как на контрольных образцах клинически здоровых людей, так и на пациентах из реестра с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом МДЛД 1 типа. После валидации метод был применен для анализа образцов ДНК пациентов с клинической картиной МДЛД, с найденными ранее не описанными генетическими вариантами в гене *SMCHD1* и количеством повторов D4Z4 >12. Для пациентов этой группы мы подтвердили резкое снижение метилирования области макросателлитных повторов D4Z4, как на 4q, так и на 10q, так называемое «глобальное гипометилирование». Данные показатели позволяют нам отличать пациентов с МДЛД 2 типа от двух других контрольных групп: пациентов с МДЛД 1 типа и клинически здоровых наблюдаемых.

Заключение: у обследуемых, с предполагаемым диагнозом МДЛД 2-го типа, данный метод по оценке метилирования области D4Z4 позволяет подтверждать патогенность найденных вариантов в гене *SMCHD1*, тем самым давая возможность поставить окончательный диагноз, а также определять прогноз течения заболевания для них и членов их семей, имеющих этот же патогенный вариант.

Исследование интеграционной активности эволюционно недавних ретроэлементов человека Alu и LINE в опухолях

Сунцова М.В.^{1*}, Рабушко Е.Н.¹, Комаров Н.А.², Буздин А.А.^{1,2,3}

¹Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), лаборатория клинической и геномной биоинформатики

²Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), лаборатория трансляционной геномной биоинформатики

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, лаборатория биоинформатики
suntsova_m_v@staff.sechenov.ru

Мотивация и цели: Активность мобильных генетических элементов в контексте геномной нестабильности опухоли рассматривается как перспективный прогностический и/или диагностический маркер. Мы попытались оценить уровни интеграционной активности эволюционно недавних ретроэлементов (РЭ) человека в опухолях и связь накопления вставок РЭ с уровнем их экспрессии.

Методы: Из коллекции опухолей с готовыми данными транскриптомного секвенирования были отобраны по 20 образцов с наибольшими и наименьшими уровнями экспрессии автономных РЭ. Для них методом селективной ПЦР-супрессии были амплифицированы и отсекужены фланкирующие области активных РЭ человека LINE L1 (L1Hs и L1PA2) и Alu (AluYa5/8). В качестве контроля использовалась геномная ДНК из соседних с опухолью условно нормальных тканей.

Результаты: Для анализа полученных результатов и поиска новых вставок мобильных элементов был разработан алгоритм, позволяющий фильтровать закрепленные и полиморфные копии РЭ, а также артефакты пробоподготовки. При анализе данных секвенирования геномных фланков РЭ было обнаружено, что в среднем в опухолевых образцах встречается около 30 и 20 новых копий AluYa5/8 и L1Hs/L1PA2, соответственно. При этом в опухолях обнаруживается приблизительно в 1,5 раза больше новых интеграций этих РЭ, чем в соседних условно нормальных тканях. Кроме того, наблюдается положительная корреляция между числом новых копий LINE L1 и Alu в опухолях и уровнем транскрипционной активности L1Hs и L1PA2, но не AluYa5/8.

Заключение: Ввиду того, что из всех интеграционно активных мобильных элементов человека, только LINE L1 являются автономными, то есть несут ген интегразы и обратной транскриптазы, а остальные РЭ используют их генные продукты, транскрипционная активность L1Hs/L1PA2 может выступать в качестве прогностического фактора общей интеграционной активности РЭ в опухолях человека.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-75-10071-П.

Применение метода Eхо-С для детекции однонуклеотидных вариантов в экзоме человека

Кокшарова Г.С.^{1,2*}, Торгунаков Н.Ю.^{1,2}, Кох Н.В.^{2,3}, Гридина М.А.^{1,2,4}, Фишман В.С.^{1,2,4,5}

¹ Институт Цитологии и Генетики СО РАН

² Новосибирский государственный университет

³ Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН

⁴ Томский национальный исследовательский медицинский центр

⁵ AIRI - научно-исследовательский институт искусственного интеллекта

*E-mail: g.koksharova@alumni.nsu.ru

Мотивация и цели: Eхо-С – вариация метода Hi-С, совмещающая захват конформации хромосом и экзомное обогащение. Эффективность Eхо-С в отношении поиска структурных вариантов в геноме человека была показана ранее. Цель данной работы – оценить способность Eхо-С детектировать однонуклеотидные варианты (SNV) и инделсы.

Методы: Был проведен биоинформатический анализ Eхо-С библиотек, приготовленных из разного материала: клеток крови, фибробластов, ИПСК и клеток линии K562. В качестве альтернативных методов использовали доступные данные Hi-С, полногеномного секвенирования и Repli-seq клеток K562.

Результаты: Сравнение данных Eхо-С и экзомного секвенирования (WES), полученных с помощью одной экзомной панели, показало сопоставимый средний уровень обогащения (53-93% для Eхо-С, 90-128% для WES). Мы показали, что в данных Eхо-С, в котором для фрагмента-

ции хроматина используется ДНКаза или S1-нуклеаза, не наблюдается снижение покрытие в экзонах, расположенных на удалении от сайта DpnII, в то время как при использовании фермента DpnII такие экзоны оказываются обеднены прочтениями. Мы сравнили SNV, найденные в клетках K562 на основе данных секвенирования библиотек Echo-C, с SNV K562 из литературных источников. Recall rate Echo-C равен 97% и сопоставим с таковым для других методов (73-99% для разных публикаций, использующих WGS, Hi-C, Repli-seq). Наконец, применение Echo-C для поиска клинически значимых вариантов у 11 пациентов с различными диагнозами позволило обнаружить у 5 из них патогенный или вероятно патогенный вариант.

Заключение: Echo-C позволяет эффективно обнаруживать не только структурные варианты, но и SNV в экземе человека и может быть использован для поиска клинически значимых вариантов у пациентов с различными заболеваниями.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-14-00247)

Мозаичные генотипы при мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ) как биологическая модель проявления симптомов МДД у женщин-носительниц

Зинина Е.В.^{1*}, Табаков В.Ю.¹, Шаркова И.В.¹, Щагина О.А.¹, Поляков А.В.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

E-mail: zinalen@yandex.ru

Мотивация и цели: Целью нашего исследования стало изучение механизма развития мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера у пациентов с вариантами в гене *DMD* в мозаичном состоянии.

Методы: В наше исследование было включено 2 пациента. Поиск потенциально патогенных вариантов осуществлялся с помощью MLPA MRC-Holland и массового параллельного секвенирования с использованием кастомной NGS панели, включающей в себя 31 ген. Кроме того, был проведен поиск выявленного варианта в геномной ДНК и кДНК, выделенных из 1, 3, 5, 7 пассажей культуры миобластов пациента, полученных при биопсии мышц.

Результаты: Пациент 1: 24 года, жалобы на болезненные спазмы в мышцах ног и спины, дилатационную кардиомиопатию, повышение уровня КФК до 4000 Ед/л. При проведении мультиплексной лигазозависимой амплификации проб (MLPA) была выявлена делеция экзона 3 гена *DMD* в мозаичном состоянии в клетках крови (88% клонов), данная делеция была зафиксирована и в клетках другого эмбрионального происхождения: семенной жидкости (90%), фибробластах (87%) и миобластах (66%). Пациент 2: 6 лет, жалобы на периодические боли в мышцах, повышение КФК до 3500 Ед/л, патогенный вариант - 61,5% в крови. Был проведен поиск выявленной у пациента 1 делеции экзона 3 в геномной ДНК и кДНК, выделенных из 1, 3, 5, 7 пассажей культуры миобластов пациента, полученных при биопсии мышц, что соответствует примерно 100 митозам. В культуре пассажа 1 соотношение нормальных и мутантных клонов составляло 20%:80%. В последующих пассажах доля мутантного клона постепенно снижалась, до соотношения 80%:20% в 7 пассаже, что свидетельствует об элиминации миобластов, несущих делецию.

Заключение: Мышечная ткань является синцитием, для нормального функционирования которого достаточно 10% нормального дистрофина. Изучение и поиск механизма действия дефектного гена важен для понимания рисков мышечной патологии у женщин-носительниц, а также перспектив генозаместительной терапии.

Инактивация X хромосомы у женщин с дистрофинопатиями: ключ к проявлению симптомов или случайное совпадение

Воронцова Е.О.^{1*}, Зинина Е.В.¹, Поляков А.В.¹, Щагина О.А.¹.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

E-mail: vorontsova.eo@mail.ru

Мотивация и цели: Дистрофинопатии – спектр X-сцепленных мышечных заболеваний, связанных с патогенными/вероятно-патогенными вариантами в гене дистрофина (*DMD*). Случаи проявления симптомов заболевания описаны и у женщин, что нередко объясняют X-инактивацией, смещенной в сторону хромосомы без генетического варианта в этом гене.

Методы: Исследуемая группа включала женщин, имеющих симптомы мышечной дистрофии и установленный патогенный генетический вариант в гене *DMD*, и здоровых женщин. Все образцы ДНК были выделены из крови. Для оценки степени инактивации X-хромосомы использована метилчувствительная количественная флуоресцентная ПЦР (QF-PCR) на X-сцепленный полиморфный повтор HUMARA, с последующим фрагментным анализом. Далее проводился подсчет процентного соотношения продуктов ПЦР активной и неактивной X-хромосомы, и определялось ее отцовское или материнское происхождение.

Результаты: В изучаемую выборку вошли 13 пациенток, имеющие жалобы на утомляемость при ходьбе, боли в ногах и снижение мышечного тонуса, и 15 здоровых женщин. У всех больных были найдены патогенные генетические варианты в гене *DMD*, включающие делеции и дупликации экзонов и точечные варианты. У 53% из них выявлено повышение уровня КФК (более 500 Ед/л). Семейная история болезни прослеживалась у 4 (31%) пациенток, у 9 (69%) — это был первый случай заболевания в семье. Только в 23% случаев была выявлена несбалансированная X-инактивация, в остальных 77% случаев наблюдалась равная лайонизация. В группе здоровых женщин эти параметры составили 27% и 73%, соответственно.

Заключение: Один из возможных механизмов, объясняющих развитие клинической картины дистрофинопатии у женщин, является несбалансированная X-инактивация, смещенная в сторону X-хромосомы без генетического варианта в гене *DMD*, однако, согласно проведенному исследованию, лишь у малой доли женщин наблюдается несбалансированная инактивация, поэтому это может быть одним из, но не основным механизмом проявления дистрофинопатии у женщин.

Применение полноэкзомного секвенирования в диагностике моногенных заболеваний, связанных с нарушениями формирования и функционирования репродуктивной системы у девочек-подростков

Павлова Н.С.^{1*}, Цабай П.Н.¹, Кумыкова Э.Х.¹, Батырова З.К.¹, Шубина Е.¹, Большакова А.С.¹, Коровко А.И.¹, Буяновская О.А., Рогачева М.С.¹, Мукосей И.С.¹, Саделов И.О.¹, Уварова Е.В.¹, Зарецкая Н.В.¹, Трофимов Д.Ю.¹

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

E-mail: pav.nad.ser@gmail.com

Мотивация и цели: Оценить эффективность полноэкзомного секвенирования в выявлении моногенных причин преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), нарушений формирования пола, 46,XY (НФП) и гипогонадотропного гипогонадизма (ГТ) у девочек-подростков.

Методы: В исследование вошло 59 пациенток 10-17 лет из отделения детской и подростковой

гинекологии. В исследование были включены пациентки с нарушениями формирования пола с кариотипом 46,XY и наличием гена SRY (n=26), пациентки с преждевременной недостаточностью яичников при кариотипе 46,XX и отсутствии премутации гена *FMR1* (n=28), пациентки с гипогонадотропным гипогонадизмом и кариотипом 46,XX (n=5).

Результаты: В группе НФП у 19 из 26 пациенток (73%) было обнаружено 24 моногенных варианта, являющихся предполагаемой причиной заболевания, из них 11 патогенных (в генах *AR*, *HSD17B3*, *SRD5A2*, *WT1*), 8 вероятно патогенных (*AR*, *HSD17B3*, *PPP1R12A*, *SRD5A2*), 5 вариантов с неопределенной клинической значимостью (*AR*, *MAP3K1*, *CYP17A1*). Наиболее часто варианты встречались в генах *AR* и *HSD17B3*. В группе ПНЯ у 12 из 28 пациенток (43%) было выявлено 12 вариантов, из них 1 патогенный (*STAG3*), 4 вероятно патогенных (*STAG3*, *FOXL2*, *DCAF17*, *MYRF*), 7 вариантов с неопределенной клинической значимостью (*MRPS22*, *AIP*, *LMNA*, *GDF9*, *WDR11*, *SPIDR*, *FANCM*). В группе ГГ у 2 из 5 пациенток (40%) было выявлено 3 варианта, из них 1 гетерозиготный патогенный (*FGFR1*), 2 вероятно патогенных в компаунд-гетерозиготном состоянии (*PNPLA6*).

Заключение: С использованием полноэкзомного секвенирования выявляемость вероятной молекулярной причины заболеваний составила: 73% в группе НФП, 43% в группе ПНЯ, 40% в группе ГГ. В нескольких случаях обследование семьи позволило установить диагноз sibsu.

Однородительская изодисомия как механизм наследования аутосомно-рецессивных заболеваний

Степанова А.А.^{1*}, Зинина Е.В.¹, Щагина О.А.¹, Рыжкова О.П.¹, Поляков А.В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

E-mail: anna_stepanova@med-gen.ru

Мотивация и цели: Однородительская дисомия — редкая патология, при которой диплоидное потомство несет хромосомную пару от одного родителя. Мы сообщаем о случаях однородительской дисомии, приводящих к заболеваниям с традиционно аутосомно-рецессивным типом наследования – врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), врожденная миастения, поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип R6.

Методы: секвенирование панелей генов «Ophthalmology», включающей 212 генов, отвечающих за различные наследственные патологии органа зрения, «Limb-Girdle Muscular Dystrophies», включающей 31 ген, отвечающих за наследственные формы мышечной дистрофии, «Clinex», включающей 6442 генов, отвечающих за различные наследственные патологии. Валидация вариантов проводилась методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру генов *RPE65*, *SGCD*, *PREPL*. Анализ числа копий генов *RPE65*, *SGCD*, *PREPL* проводили количественным методом MLPA с помощью наборов MRC-Holland «P221 LCA mix-1», «P116 SGC», «P426 Cystinuria». Родство было подтверждено с помощью анализа микросателлитных маркеров на 12 различных хромосомах. Анализ микросателлитных маркеров, лежащих в области исследуемых генов на хромосомах 1, 2 и 5 проводили методом ПДАФ-анализа, дизайн праймеров для амплификации осуществлен в лаборатории ДНК – диагностики.

Результаты: у четырех больных с направляющими диагнозами врожденный амавроз Лебера (2 пробанда), поясно-конечностная мышечная дистрофия и врожденная миастения были выявлены патогенные варианты в генах *RPE65*, *SGCD* и *PREPL*, соответственно, в гомо-/гемизиготном состоянии. При определении зиготности было обнаружено, что у одного из родителей больного патогенного варианта в исследуемом гене нет. У пробандов и их родителей количественным

методом MLPA проведен анализ числа копий соответствующих генов. Во всех случаях выявлено две копии гена у родителей пробандов и самих пробандов. Во всех семьях родство было подтверждено с помощью анализа микросателлитных маркеров на 12 различных хромосомах. Чтобы доказать гипотезу об однородительской изодисомии нами был проведен анализ с использованием полиморфных маркеров, лежащих в области исследуемых генов. В результате анализа выявлено, что минимум по трем маркерам, у каждого из пробандов отсутствуют аллели одного из родителей, что свидетельствует об однородительской дисомии по участку хромосомы, содержащему исследуемые гены. Т.о., в четырех семьях у пробандов выявлены патогенные варианты в гомозиготном состоянии в результате однородительской изодисомии. У больных не было каких-либо дополнительных симптомов, не относящихся к основному диагнозу, что подтверждает предыдущие работы, показывающие отсутствие импринтированных локусов на хромосомах 1, 2 и 5, по крайней мере, в области исследуемых генов, которые оказывают существенное влияние на фенотип.

Заключение: Установленный механизм наследования является важным шагом на пути к правильному и точному медико-генетическому консультированию всех членов семьи.

Спектр генетических находок у пациентов, оперированных по поводу гипертрофической кардиомиопатии

Садекова М.А.^{1*}, Балашова М.С.^{2,3}, Мотрева А.П.⁴, Дземешкевич С.Л.¹, Заклязьминская Е.В.^{1,3}

¹ФГБУ «РНЦХ им. Б.В. Петровского», Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

³ПАО «ЦГРМ «ГЕНЕТИКО», Москва

⁴ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» МЗ РФ, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская Роща, Российская Федерация

E-mail: marisadekova@gmail.com

Мотивация и цели: оценить частоту и спектр каузативных генетических вариантов в выборке больных, оперированных по поводу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Провести поиск соматических мутаций в миокарде пациентов, у которых герминальные находки не полностью объясняют выраженность клинических проявлений ГКМП.

Методы: Обследованы 69 больных, которым диагноз ГКМП и показания к операции устанавливали в экспертных центрах. ДНК для полноэкзомного секвенирования (WES) была выделена из лейкоцитов периферической крови (69 пациентов) и миокарда (16/69 пациентов). WES проводилось на платформе Illumina NovaSeq 6000, с набором Sure Select all Exon V7. Оценка патогенности вариантов проводилась согласно действующим рекомендациям.

Результаты: Семейный характер ГКМП наблюдался в 26 (37,7%) случаях, спорадический – в 27 (39,1%). У 16 пробандов (23,2%) данные о семье неполные. В общей выборке мутации выявлены у 27 пациентов (39,1%), среди них с наибольшей частотой встречаются варианты в гене *MYBPC3* (8 случаев; 29,6%), *MYH7* (8 случаев; 29,6%), *MYL3* (3 случая, 11,1%). У 5 больных (7,2%) был выявлен синдром Нунан (мутации в генах *PTPN11*, *RIT1*). ВУСы выявлены в 26 случаях (37,7%). Варианты de novo подтверждены в 4 случаях. При сопоставлении результатов WES ДНК из миокарда и лейкоцитов у всех 16 пациентов было получено полное совпадение спектра редких вариантов в генах, ответственных за ГКМП. Соматических вариантов, которые могли бы рассматриваться как дополнительный фактор, влияющий на сроки манифестации и скорость прогрессирования ГКМП, выявлено не было.

Заключение: ГКМП – частое наследственное заболевание с широкой вариабельностью тяже-

сти течения. Ведущее место в причинах ГКМП занимают мутации в MYBP3 и MYH7. В пилотной группе из 16 пациентов с ранними формами ГКМП не удалось выявить случаев соматического мозаицизма.

Инструментальные исследования были выполнены в рамках НИР FURG-2023-0009, секвенирование при поддержке гранта РФФИ №22-75-00134, <https://rscf.ru/project/22-75-00134/>.

Секвенирование экзома в диагностике генетических синдромальных и несиндромальных форм мужского бесплодия

Черных В.Б.^{1,2*}, Соловова О.А.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра молекулярной генетики и клеточной генетики, Москва, Россия

E-mail: chernykh@med-gen.ru

Бесплодие – актуальная медицинская и социальная проблема, имеющая высокую распространенность. Не менее 7% мужчин сталкиваются с нарушением фертильности. В большинстве случаев нарушение фертильности у мужчин связано с нарушением сперматогенеза и/или патозооспермией, при этом их выраженность коррелирует с частотой хромосомных аномалий и вариаций числа копий, генных вариантов, связанных с репродукцией. Высокая этиологическая/генетическая гетерогенность многих синдромальных и несиндромальных форм бесплодия требует использования в их диагностике помимо базисных генетических тестов высокопроизводительных методов исследования генома. Секвенирование экзома и генома пока недостаточно широко используется в обследовании пациентов с бесплодием, что обусловлено рядом проблем и низкой эффективностью при обследовании неотобранных клинических групп.

В докладе представлены результаты комплексного генетического обследования российских пациентов с тяжелыми синдромальными и несиндромальными формами мужского бесплодия/патозооспермии. Показана высокая эффективность использования массового параллельного секвенирования в выявлении синдромальных генетических форм мужского бесплодия, в частности (суб-)тотальной астено-/тератозооспермии (аномалий строения акросомы и аксонемы), первичной цилиарной дискинезии (ПЦД)/синдрома Картагенера, гипогонадотропного гипогонадизма/синдрома Каллмана, частота генных вариантов, связанных с бесплодием при азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени неясного генеза, а также примеры выявления скрытых, не диагностированных клинически синдромальных генетических форм нарушения мужской фертильности. Описаны ряд проблем и трудностей, связанных с использованием высокопроизводительных методов анализа генома.

Полногеномное исследование фармакогенетики кардиотоксичности антрациклинов.

Монахова А. С.^{2*}, Гуржиханова М.Х.^{1,2}, Суворова Ю. М.², Румянцев Ю.В.¹, Карачунский А.И.¹, геномная лаборатория «Биотек кампуса»², Северинов К.В.², Масчан М.А.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», Москва

² ООО «Биотехнологический кампус», Москва

E-mail: AMonakhova@biotc.ru

Мотивация и цели: Антрациклиновые антибиотики, назначаемые в рамках химиотерапии, приводят к кардиологическим нарушениям примерно у 10% пациентов. Идентификация генетических вариантов, связанных с кардиотоксичностью, позволяет снизить вероятность побочных эффектов за счет коррекции дозировки препаратов.

Методы: Проведено полногеномное секвенирование (WGS) образцов 100 детей, проходящих

лечение по протоколу ALL-MB-2015. Информация о диагнозе, линии терапии и наличии или отсутствии побочных эффектов получена в ходе анализа медицинской документации. Анализ данных секвенирования проводился с использованием собственного биоинформатического пайплайна.

Результаты: На основании литературных данных выбраны кандидатные генетические варианты, ассоциированные с развитием кардиотоксичности у онкологических пациентов, получавших антрациклины в рамках химиотерапии. Для каждого варианта построены модели, предсказывающие риск кардиотоксичности с учетом дозировки антрациклинов. Проанализированы варианты в генах, кодирующих белки, связанные с метаболизмом антрациклинов или задействованные в антиоксидантной защите. В исследование были включены дети, получившие в рамках химиотерапии антрациклины, кумулятивная дозировка варьировала от 17,5 мг/м² до 325 мг/м² (в пересчете на доксорубин, используя модель Children's Oncology Group). Изучалась острая кардиотоксичность, которая оценивалась по результатам ЭКГ и ЭхоКГ, проведенных в рамках протокола в декретированные сроки (до 2-х лет от момента начала терапии). Получены результаты, которые отличаются от доступных данных о связи кардиотоксичности и генотипов.

Заключение: Проведено первое в мире WGS, посвященное изучению корреляции между развитием кардиотоксичности и наличием рискованных генотипов у детей, проходящих лечение от острого лимфобластного лейкоза. Полученные результаты отличаются от ранее опубликованных, что показывает необходимость дальнейших исследований на более широкой когорте больных и изучения новых путей развития кардиотоксичности при лечении антрациклинами.

Первый опыт применения NGS-секвенирования для диагностики нервно-мышечных заболеваний в Челябинской областной детской клинической больнице

Пушкарев В.П.^{1,2*}, Иванов Е.А.¹, Яцук Н.В.¹, Шмунк И.В.¹

¹ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

²ГБУЗ МКНЦ имени А.С.Логина ДЗМ, Москва

E-mail: v.p.pushkarev@gmail.com

Мотивация и цели: Нервно-мышечные расстройства представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые влияют на функционирование мышц и нервов и могут манифестировать в разные периоды жизни. NGS-секвенирование позволяет врачам более точно определять мутации релевантных генов. Распространение генетического тестирования улучшает и ускоряет диагностику. С ноября 2021 года в генетической лаборатории ГАУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» (ЧОДКБ) проводится NGS-секвенирование нейромускульной панели, включающей 300 генов. Целью работы был анализ результатов тестирования.

Методы: Обследованная группа: 76 пациентов (женского пола – 36, мужского – 40). Возраст: 0,5 – 64 года. Панель из 300 генов была создана по технологии AmpliSeq (ThermoFisher). Секвенирование проводилось на NGS-секвенаторе «F-Genetics Плюс». Данные анализировались с помощью Torrent Suite и Ion Reporter. Популяционные частоты оценивали по gnomAD и Ruseq. Аннотацию вариантов выполняли с использованием программ предсказания патогенности. Выравнивание визуально проверяли в IGV. Для оценки клинической значимости выявленных вариантов использовались VarSome, OMIM и литературные данные.

Результаты: У 25 пациентов в отчеты были вынесены патогенные (P) и вероятно-патогенные (LP) варианты, у 28 – только варианты неопределенного значения (VUS) и у 23 отсутствовали находки. В 57 генах были обнаружены P, LP варианты и VUS. Всего было найдено 33 P+LP варианта в 26 генах (*ATL1*, *CACNA1S*, *CFL2*, *CLCN1*, *COL6A1*, *GYS2*, *HEXA*, *KARS1*, *LAMA2*, *LDB3*, *MYH6*, *MYH7*, *NDRG1*, *NEB*, *SCN1B*, *SELENON*, *SIL1*, *SOD1*, *SPG11*, *SYNE2*, *TIA1*, *TNNI2*, *TNNT2*,

TTN, TWNK, VCP), из них 3 нонсенс-варианта, 15 – миссенс, 13 – со сдвигом рамки считывания и 2 – сайты сплайсинга.

Заключение: Внедрение NGS-секвенирования нейромышечной панели в генетической лаборатории ЧОДКБ позволило обнаружить P и LP варианты у 33% (25 из 76) обследованных и оценить спектр генов, нарушение которых может вызывать нейромышечные заболевания у жителей Челябинской области.

Селективный экзомный скрининг новорожденных: клинические критерии формирования группы риска

Докшуккина А.А.¹, Шубина Е.¹, Толмачева Е.Р.¹, Масленников Д.Н.¹, Трофимов Д.Ю.¹

¹ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова, Москва

a_dokshukina@oparina4.ru

Мотивация и цели: Генетическое обследование новорожденных проводится с целью верификации предположительного диагноза. Не все генетические заболевания дебютируют в периоде новорожденности, однако, могут иметь тяжелые клинические последствия и маскироваться под другими состояниями, что требует своевременной диагностики. Цель исследования: формирование группы риска по реализации генетических заболеваний у новорожденных.

Методы: Проводилось полноэкзомное секвенирование по периферической крови новорожденных детей из группы риска. Отбор детей осуществляется на основании сформулированного клинического протокола оценки состояния новорожденных для врачей-неонатологов в пилотном проекте в 4 регионах и на базе Центра им. Кулакова.

Результаты: В рамках пилотного проекта по оценке протокола формирования группы риска отобрано 60 новорожденных детей в регионах. Генетические причины выявлены и подтверждены у 23/60 (38%) детей. На базе Центра по критериям было отобрано 153 ребенка, генетические находки выявлены у 24/153 (15,7%). Анализируя соответствие критериям отбора было показано, что в рамках регионального проекта проводилась подтверждающая диагностика с учетом наличия особенностей фенотипа, клинико-лабораторных отклонений, тогда как на базе неонатальных отделений Центра – селективный скрининг в соответствии с критериями группы риска у детей с не выраженной симптоматикой. Важно отметить, что среди критериев низкая выявляемость отмечалась у детей с врожденными пороками сердца (даже сложными комбинированными), изолированными расщелинами губы/неба. Также под вопрос вставало применение данного протокола относительно группы недоношенных новорожденных (особенно глубоконедоношенные дети с гестационным возрастом менее 32 недель).

Заключение: Учитывая полученные результаты и данные предоставленной медицинской документации пробандов, необходимо доработать клинические критерии формирования группы риска.

Случайные находки неонатального скрининга на SMA 5q: как интерпретировать патогенность при отсутствии болезни

Ахьямова М.А.¹, Поляков А.В.¹, Марахонов А.В.¹, Воронин С.В.¹, Щагина О.А.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

E-mail: albmasha@gmail.com

Мотивация и цели: Определение патогенности интронного варианта с.835-18C>T и миссенс-варианта с.842G>C p.(Arg281Thr) гена *SMN1*, обнаруженных при проведении исследований в рамках программы расширенного неонатального скрининга (PHC) на SMA 5q у четырех новорожденных.

Методы: SALSA MC002 MRC-Holland, SALSA MLPA Probemix P060-B2 SMA Carrier MRC-Holland, ПЦР-ПДРФ, прямое автоматическое секвенирование по Сенгеру кодирующей последовательности и прилежащих интронных областей гена *SMN1*, анализ PHK, аллель-специфичная MLPA. Результаты: При исследовании родителей новорожденных установлено, что вариант с.835-18C>T в трех случаях унаследован от одного из родителей, второй родитель – носитель делеции *SMN1*. У матери одного из новорожденных вариант с.835-18C>T выявлен в гемизиготном состоянии. При амплификации кДНК из лимфоцитов новорожденного с PHK-специфичных праймеров не выявлено отличий исследуемого образца от контрольных по числу фрагментов и длинам. При исследовании родителей и сибсов новорожденного с вариантами с.835-18C>T и с.842G>C, они выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии у новорожденного и его сестры, вариант с.842G>C обнаружен у отца в гемизиготном состоянии.

Для поиска варианта с.835-18C>T разработана система аллель-специфичной MLPA, позволяющая оценить наличие/отсутствие варианта, принадлежность гену *SMN1/SMN2*. Образцы новорожденных поступили из республик Башкирия, Чувашия, Марий Эл, Татарстан. При исследовании образцов ДНК пациентов с симптомами из данных республик с 0 копий гена *SMN1*, вариант с.835-18C>T не выявлен.

Заключение: Вариант с.835-18C>T следует расценивать как вероятно доброкачественный, вариант с.842G>C как вариант неясного клинического. При проведении PHC следует аккуратно интерпретировать случайные находки вследствие отсутствия клинических симптомов и дополнительных научных исследований.

Применение Hi-C в целях преимплантационного генетического тестирования

Степанчук Я.К.^{1,2}, Гридина М.М.^{1,2}, Торгунаков Н.Ю.^{1,2}, Чуйко Э.А.², Лагунов Т.А.^{1,2}, Сайфидинова А.Ф.^{3,4}, Невская Е.Е.⁴, Канбекова О.Р.⁵, Фишман В.С.^{1,2}

¹НГУ, Новосибирск, Россия;

²ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия;

³РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия;

⁴МЦРМ, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ОГАУЗ “Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко”, Томск, Россия

E-mail: y.stepanchuk@g.nsu.ru

Мотивация и цели: Hi-C позволяет детектировать широкий спектр хромосомных аномалий в образцах, содержащих несколько миллионов клеток. Мы применили модифицированный метод Hi-C для поиска анеуплоидий, делеций, дупликаций и транслокаций (в том числе сбалансированных) в образцах трофэктодермы эмбрионов человека.

Методы: Эмбрионы человека культивировали 5-6 суток, после чего проводили биопсию для ПГТ и витрификацию. На основе ИДС пациентов эмбрионы были разморожены и повторно пробиопсированы. Биоптат трофэктодермы и эмбрион фиксировали в 2% растворе параформальдегида, а затем анализировали по протоколу Hi-C единичных ядер (Gridina et.al., 2022).

Результаты: Мы приготовили Hi-C библиотеки для 31 образца эмбрионов и биоптатов трофэктодермы, 80% соответствуют критериям качества. Для 18 образцов был известен результат ПГТ, анализ повторной биопсии и эмбриона с помощью нашего метода полностью подтвердил хромосомный статус для 16 образцов. В эмбрионе MAD мы обнаружили делецию участка 2 хро-

мосомы, однако по результатам ПГТ и при анализе повторной биопсии нашим методом была выявлена моносомия 2 хромосомы. У другого образца нам не удалось детектировать несбалансированную транслокацию ни в повторной биопсии ни в эмбрионе, однако в обоих образцах мы видим сбалансированную транслокацию, унаследованную от другого родителя. Кроме того, Hi-C библиотеки, не соответствующие критериям качества из-за случайного лигирования, хотя и не могут быть проанализированы с точки зрения пространственных контактов, сохраняют информацию о последовательностях и покрытии генома. Таким образом, у образца BTR нам удалось детектировать трисомию, а также делецию и дупликацию.

Заключение: Модифицированный нами протокол Hi-C позволяет детектировать широкий спектр хромосомных аномалий в образцах биоптатов трофэктодермы и эмбрионов человека, в том числе сбалансированные транслокации. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РНФ 22-14-00247.

Низкоуровневый мозаицизм при ПГТ- А: какие рекомендации верные?

Богданова Д.А.^{1*}, Поленникова Э.С.², Кречмар М.В.², Стрижова М.А.², Новикова А.Д.², Вяткина С.В.²

¹Next Generation Clinic Москва

²Next Generation Clinic Санкт- Петербург

E-mail: dbogdanova@ngc.clinic

Мотивация и цели: ПГТ-А с использованием методов NGS на стадии бластоцисты позволяет выявлять численные и структурные аномалии хромосом не только в полном, но и в мозаичном варианте. Доля мозаичных эмбрионов в разных клиниках/лабораториях составляет 5-15% от тестируемых. Мозаичными эмбрионами считаются эмбрионы с анеуплоидией от 20 до 80%. Если изменения выходят за пределы данных показателей, то они относятся к зуплоидии или анеуплоидии, соответственно. В то же время, в рекомендациях ESHRE указано, что долю клинически значимого аномального клона каждая лаборатория может определять самостоятельно. На данный момент появляются работы, в которых сообщается, что мозаицизмом необходимо считать отклонения от 30%.

Цель работы- выявить различия в группах низкоуровневого мозаицизма. Сравнить клинические исходы между группами.

Материалы и методы: были изучены 1323 результата ПГТ-А клеток трофэктодермы эмбрионов со значением мозаичного клона от 20 до 30%. ПГТ-А проведено методом NGS на оборудовании MiSeq (Illumina).

Результаты: В исследование были включены результаты ПГТ-А клеток трофэктодермы с целочисленными хромосомными нарушениями в мозаичном варианте и включающие не более одной хромосомы в перестройке. В результате фильтрации были проанализированы 611 образцов. Был проведен поиск различий между группами низкоуровневого мозаицизма 20% и 30 %. Оценены такие параметры: задействованная хромосома, моносомия/трисомия, возраст, причины бесплодия, различие в группах между клиниками, клинические исходы. Была проведена оценка факторов, влияющих на решение пациентов о переносе или отказе от переноса эмбрионов.

Заключение: Данная работа позволила оценить гипотезу оценки низкоуровневого мозаицизма от 30%. Полученные данные позволят разработать алгоритм и рекомендации по переносу мозаичных эмбрионов и внедрить их в клиническую практику врачей- генетиков.

Применение высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике

Большакова А.С.^{1*}, Масленников Д.Н.¹, Шубина Е.¹, Зарецкая Н.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

E-mail: a_bolshakova@oparina4.ru

Мотивация и цели: Оценить возможности технологии высокопроизводительного секвенирования для оптимизации тактики ведения беременности, а также выявления причин антенатальной гибели плода.

Материалы и методы: полноэкзомное/полногеномное секвенирование проводилось по ДНК амниотической жидкости или биоптата тканей плодов с аномалиями развития на платформе Illumina novaseq 6000. Секвенирование по Сэнгеру использовали в большинстве случаев для валидации результатов. В исследование было включено 72 беременных, которым полноэкзомное секвенирование плода проведено в рамках текущей беременности и 100 антенатально погибших плода. В 42 семьях анализ проведен в формате „ТРИО” (плод и родители).

Результаты: у 12/72 (16%) плодов найдены патогенные и вероятно патогенные варианты, ассоциированные с аномалиями развития у плода, что позволило выбрать дальнейшую тактику ведения беременности, а в некоторых случаях своевременно начать лечение плода/новорожденного. У 29/100 (29%) антенатально погибших плодов найдены патогенные и вероятно патогенные варианты, определившие в этих семьях прогноз для последующего деторождения.

Заключение: применение высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике дало возможность оптимизировать тактику ведения беременности и оценить риски для последующего деторождения вотягощенных семьях.

Синдром дефицита транспортера глюкозы (GLUT1): роль данных NGS в понимании типа наследования и возможностей ПГТ-М в конкретной семье

Серебренникова Т.Е.^{1,2*}, Воскобоева Е.Ю.³,

¹ООО «Проген», медико-генетический центр, Москва,

²ГБУЗ ДГКБ им Н.Ф. Филатова, Москва

³ООО «ГенЛаб», Москва,

*serebrennikova@progen.ru

Мотивация и цели: описание случая успешного проведения ПГТ-М для семьи с диагнозом синдром дефицита транспортера глюкозы *GLUT1*, с предварительным анализом сегрегации и оценкой каузативности вариантов в гене *SLC2A1*, выявленных по результатам переанализа данных NGS на подготовительном этапе к ПГТ.

Методы: Анализ вариантов в гене *SLC2A1* проводился методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Для уточнения цис-транс-положения вариантов использовался метод аллель-специфической амплификации. Анализ STR-маркеров проведен методом количественной флуоресцентной ПЦР. ПГТ-А было выполнено методом NGS на приборе Ion Torrent S5. Переанализ данных экзона – лаборатория клинической биоинформатики.

Результаты: у девочки с ранней младенческой эпилепсией и регрессом развития методом полноэкзомного секвенирования в гене *SLC2A1* выявлен не описанный вариант с.650A>T (p.Asn217Ile) в гетерозиготном состоянии, также обнаруженный у клинически здоровой матери. Диагноз *GLUT1* у ребенка был подтвержден низким уровнем глюкозы в ликворе, тип наследования был определен как аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. Переанализ экзомных данных показал наличие второго вероятно-патогенного варианта с.680-

12C>A в гене *SLC2A1*. Методом аллель-специфической ПЦР подтверждено транс-положение выявленных у ребенка вариантов в гене *SLC2A1*. У отца обнаружен мозаицизм по второму варианту, установлен аутосомно-рецессивный тип наследования *GLUT1*. Семье проведено ПГТ-М для 4 эмбрионов. Для образца 1 не удалось оценить наличие мутаций, гаплотип STR-маркеров был ассоциирован с нормой; для 3 образцов выявлено расхождение между отсутствием мутации с.680-12C>A и наличием гаплотипов STR, ассоциированных с заболеванием. Пренатальная диагностика после переноса образца 1 показала отсутствие обоих вариантов в гене *SLC2A1*, а также нормальный хромосомный набор у плода.

Заключение: При обнаружении не описанных ранее вариантов у пробанда с патологическим фенотипом и у здорового родителя при заболеваниях, имеющих и аутосомно-рецессивный тип наследования, необходим поиск каузативных вариантов на втором аллеле для возможности и успеха проведения ПГТ-М в дальнейшем.

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Локус-специфичное не-праймер-опосредованное «выпадение» аллеля: возможное объяснение механизма и влияние на эффективность ДНК-диагностики

Шестак А.Г., Румянцев В.А., Захлязьминская Е.В.

ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва
*anna.shestak87@gmail.com

Мотивация и цели: Технологии секвенирования на основе ПЦР незаменимы для генетической диагностики. Одним из ограничений всех ПЦР-опосредованных методов считают «выпадение» аллеля (allelic dropout, ADO), приводящее к селективной амплификации аллелей в ходе ПЦР, что представляет проблему корректной ДНК-диагностики. Традиционно риск ADO связывают с SNVs на 3'-конце праймер-связывающего сайта. Цель данного исследования - демонстрация случаев обнаружения ADO, опосредованных причинами, локализованными в не-праймер-связывающем сайте, и возможное объяснение механизма данного типа ADO.

Методы: Проведение ДНК-диагностики >250 пробандам и членам семей с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями осуществляли с помощью прямого секвенирования по Сенгеру, NGS (панели генов AmpliSeq; WES). Для выявления причин ADO проанализированы сайты связывания праймеров и последовательности ампликонов с использованием базы данных gnomAD. Для исключения амплификации только одного аллеля, ампликоны со случаями потенциального ADO были ре-секвенированы с альтернативных(-ой) пар(-ы) праймеров.

Результаты: Большинство выявленных случаев ADO (75%) были вызваны частыми или редкими SNVs в местах отжига олигопраймеров. Кроме того, в двух случаях (25%) мы выявили ADO, опосредованные присутствием инделов длиной 6 и более нуклеотидов в исследуемых ампликонах. В одном случае ADO привело к ложноположительным результатам ДНК-диагностики, в другом – к ложноотрицательным. Выявлена зависимость возникновения данного типа ADO от длины аллеля.

Заключение: Мы выявили, что на эффективность амплификации влияют как «точковые» SNVs в праймер-связывающей области ДНК, так и наличие коротких перестроек (инделов) внутри амплифицируемой области. Проверки SNV(s) исключительно в праймер-связывающих сайтах при подборе праймеров недостаточно, чтобы избежать «выпадения» аллеля. Не-праймер-опосредованное ADO может вносить существенный вклад в потерю генетических данных при ДНК-диагностике.

Работа поддержана НИР FURG-2023-008.

Rs4958847A в гене *IRGM* ассоциирован со снижением бифидобактерий в микробиоте кишечника пациентов с болезнью Крона

Синягина М.Н.^{1*}, Маркелова М.И.¹, Сенина А.М.¹, Хуснутдинова Д.Р.¹, Шакирова Г.², Одинцова А.З., Абдулхаков С.Р.¹, Колесникова И.В.⁴, Шагалева О.Ю.⁴, Лямина С.В.⁵, Захаржевская Н.Б.⁴, Григорьева Т.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

²ГАУЗ «Городская поликлиника №21», г. Казань

³ГАУЗ РКБ МЗ РТ, г. Казань

⁴ФГБУ ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, г. Москва

⁵ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

E-mail: marias25@mail.ru

Мотивация и цели: Болезнь Крона (БК) – хроническое заболевание, сопровождающееся воспалением различных отделов желудочно-кишечного тракта и развитием местных и системных осложнений, требующих хирургического вмешательства и приводящих к инвалидизации. На развитие БК влияют генетическая предрасположенность, состав микробиоты кишечника и факторы внешней среды.

Методы: Исследованы 96 пациентов с БК (43/53 мужчины/женщины, 32,3±11,8 лет) и 24 здоровых добровольца (9/15 мужчины/женщины, 35,5±10,0 лет). Генотипирование проводили методом масс-спектрометрии MALDI-TOF. Анализ микробиоты проводили методом секвенирования гена 16S рРНК (регион V3-V4) на Illumina Miseq. Анализ данных производили с помощью QIIME v.1.9.1.

Результаты: Аллель rs4958847A гена *IRGM* (иммунитет-ассоциированная ГТФаза М) ассоциирован с фистулизирующим фенотипом БК ($R=0,3$, $p<0,05$). Кроме того, данный аллель ассоциирован со сниженной представленностью семейства *Bifidobacteriaceae* ($R=-0,26$, $p<0,05$), и опосредованно через данный таксон с более обширной площадью локализации воспаления ($R=-0,30$, $p<0,05$). ГТФаза М индуцирует аутофагию для элиминации внутриклеточных патогенов и регулирует воспаление, подавляя экспрессию ИЛ-18 и дезактивируя инфламмасому NLRP3. По-видимому, вариант *IRGM*, ассоциированный с повышенным риском развития БК, влияет на эффективность и/или скорость данного процесса, приводя к хроническому воспалению при БК. Интересно, что ассоциация rs4958847 с риском возникновения БК описана для европейской популяции, но не для азиатской.

Заключение: Для пациентов с аллелем rs4958847A в гене *IRGM* выявлены характерные изменения в составе кишечной микробиоты, что может обуславливать целесообразность применения препаратов, содержащих штаммы бифидобактерий или стимулирующих их рост пребиотиков, в качестве дополнительной терапии БК для облегчения течения заболевания. Работа выполнена за счет субсидии, выделенной КФУ на выполнение государственного задания в сфере научной деятельности (№ FZSM-2023-0013).

Ранее не описанный вероятно патогенный вариант в гене *KDM3B* – клинический случай

Молодцова-Золотухина Д.В.^{1*}, Постригань А.Е.¹, Смирнова А.В.¹, Ларина Д.А.¹, Зобкова Г.Ю.¹, Баранова Е.Е.², Дорошук Н.А.¹, Капланова М.Т.¹, Карпова А.Л.³, Мостовой И.В.³

¹ООО «Эвоген», Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ», Москва

E-mail: zolotukhina@evogenlab.ru

Мотивация и цели: В рамках приказа № 1181 ДЗМ «Об организации проведения современных молекулярно-генетических исследований в городе Москве беременным женщинам и супружеским парам с отягощенным анамнезом» проведено полногеномное секвенирование ДНК в формате «трио» с целью поиска каузативных генетических вариантов.

Материалы: Полногеномное секвенирование образцов ДНК, выделенной из периферической крови. Обработка данных - пайплайн GATK. Выявленные генетические варианты валидированы методом секвенирования по Сэнгеру по стандартному протоколу с использованием специфических праймеров.

Результаты: В ОРИТН перинатального центра проконсультирован ребенок 22 суток жизни в связи с подозрением на синдромальную патологию. Ребенок от 2 самостоятельной беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды 1, оперативные на 32 неделе гестации по при-

чине - дистресс плода. На момент осмотра врачом-генетиком отмечены особенности фенотипа: малый к сроку гестации, внешнее преобладание мозгового отдела черепа над лицевым, треугольное лицо. Матери пробанда с 8 лет выставлен диагноз - сенсоневральная тугоухость 2-3 ст, у отца - ДЦП. У матери обнаружена предпологаемая компаунд-гетерозигота в гене *GJB2* из ранее описанных патогенных вариантов. У ребенка выявлен ранее не описанный вероятно патогенный de novo вариант с.4610G>A в гене *KDM3B*. Патогенные варианты в гене *KDM3B* могут приводить к развитию аутосомно-доминантного синдрома Дитс-Йонгманс, характеризующегося нарушением интеллектуального развития, низким ростом и характерным лицевым дисморфизмом. У отца каузативных вариантов не обнаружено.

Заключение: Исследование позволило выявить ранее не описанный вариант с.4610G>A в гене *KDM3B* у ребенка, причину сенсоневральной тугоухости у его матери и рассчитать риск рождения ребенка с наследственной патологией для последующих беременностей (риск – низкий).

Популяционные данные для оценки необходимости применения дополнительных методов диагностики по поиску второго варианта у российских пациентов с аутосомно-рецессивными формами наследственных заболеваний сетчатки

Огородова Н.Ю.^{1*}, Степанова А.А.¹, Щагина О.А.¹, Поляков А.В.¹, Бескоровайный Н.С.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

E-mail: ogorodova@med-gen.ru

Мотивация и цели: Данные о популяционных частотах гетерозигот по частым патогенным вариантам в генах НЗС позволяют оценить перспективы поиска второго варианта у пациентов с неустановленным молекулярным диагнозом.

Методы: Ретроспективный анализ данных (панель «Ophthmo», 211 генов) российской когорты из 1539 неродственных пациентов с подозрением на НЗС. Группа сравнения включала популяционные данные 2905 экзомов пациентов с различными наследственными заболеваниями (база «RuExAc»).

Результаты: У 510 пациентов (33%) были молекулярно-генетически подтверждены болезни сетчатки с аутосомно-рецессивным наследованием, где значительная доля случаев была вызвана биаллельными мутациями в генах *ABCA4* (38,2%), *CNGB3* (10,2%), *USH2A* (6,3%), *CRB1* (4,9%), *RPE65* (4,7%). По каждому из этих генов суммарно были рассчитаны частоты носительства частых патогенных и вероятно патогенных вариантов в исследуемой и контрольной группах. По частым вариантам в генах *ABCA4* (p.[Leu541Pro;Ala1038Val], p.Gly1961Glu, p.Cys1490Tyr, p.Arg653Cys, p.Arg1640Trp, c.5714+5G>A) (частота гетерозигот в исследуемой выборке составила 2,4%), *RPE65* (p.Glu102*, p.Arg124*, p.Arg91Gln, c.11+5G>A) (0,13%) и *CRB1* (p.Gly827Val, p.Cys948Tyr) (0,13%) достоверных отличий не было выявлено. Тогда как для генов *CNGB3* (p.Thr383fs*, p.Arg274fs*) (1,04%) и *USH2A* (p.Trp3955*, p.Glu4445_Ser4449delinsAspLeu) (0,65%) наблюдались статистически значимые различия ($p\leq 0,05$) (частота гетерозигот в контрольной группе 0,38% и 0,24% соответственно), что говорит в пользу необходимости дальнейшего поиска либо протяженных делеций/дупликаций в этих генах, либо глубоко интронных вариантов, неоднократно описанных для гена *USH2A*, у пациентов без второго каузативного варианта.

Заключение: Полученные данные о частотах носительства частых вариантов в частых генах, ответственных за АР-НЗС, позволят сформировать группу пациентов, у которых с помощью альтернативных методов молекулярно-генетической диагностики могут быть выявлены патогенные/вероятно патогенные варианты на втором аллеле.

Анализ вторичных находок у волонтеров Национальной генетической инициативы «100 000 + Я»

БТК консорциум¹

¹000 «Биотехнологический кампус» 117437, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10 корп. 16

E-mail: INizamutdinov@biotc.ru

Мотивация и цель: Целью исследования была оценка частот встречаемости патогенных вариантов, вызывающих моногенные заболевания, проявляющиеся во взрослом возрасте, среди волонтеров инициативы «100000+Я».

Методы: В работе использовались полногеномные последовательности (среднее покрытие более 30х) волонтеров инициативы «100000+Я». Перечень генов и патогенных мутаций взяты из базы данных ClinVar. Оценка частот встречаемости проводилась как для доминантных, так и для рецессивных и X-сцепленных аллелей.

Результаты: Проанализированы полные геномы более 15 тыс волонтеров, проживающих в разных регионах РФ (от каждого волонтера получено информированное согласие на проведение анализа). Определены частоты встречаемости/носительства более 3700 патогенных мутаций в 79 генах, вызывающих 39 различных моногенных заболеваний в том числе RPE65-связанную ретинопатию и MUTYH-ассоциированный полипоз. Дополнительно проанализированы частоты встречаемости/носительства среди различных этнических групп. Полученные частоты сравнили с соответствующими частотами из БД gnomAD. Также проведен поиск новых, ранее не описанных, вариантов в исследуемых генах.

Заключение: Полученные результаты позволили определить частоты встречаемости патогенных вариантов, приводящих к моногенным заболеваниям во взрослом возрасте. Данный анализ был проведен как для популяции в целом, так и для отдельных этнических групп. В исследуемых генах были выявлены ранее не описанные аллели, которые также могут быть патогенными.

Поиск причины заболевания в семье с нейродегенеративным процессом, имитирующим PRNP-ассоциированное состояние.

Исмагилова О.Р.^{1*}, Бессонова Л.А.¹, Шагина О.А.¹, Череватова Т.Б.¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

E-mail: ismolga.mg@mail.ru

Мотивация и цели: Приведён случай диагностического поиска в семье с первично установленной деменцией альцгеймеровского типа.

Методы: Клиническое обследование, молекулярно-генетическое обследование в масштабе анализа одного гена с выходом на секвенирование клинического экзона (СКЭ).

Результаты: Пробанд, 53 года, жалобы на снижение памяти, ухудшение когнитивных способностей. В течение года возникли затруднения в быту и трудовой деятельности, замедление ходьбы. По данным МРТ головного мозга (ГМ) - симметричное поражение белого вещества лобных и теменных долей с признаками атрофии. Старший брат пробанда, 55 лет, с аналогичными жалобами и картиной дегенеративных изменений на МРТ ГМ, наблюдается с диагнозом «деменция альцгеймеровского типа с умеренными когнитивными нарушениями». В семейном анамнезе деменция, нарушение речи и гемипарез отмечены у матери обследуемых и её родного брата.

В гене *PRNP* у пробанда был выявлен вариант с.246_269del (p.Pro84_Gln91del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к потере одного из пяти октапептидных повторов без сдвига рамки считывания. Эффект данного варианта, по литературным данным, остаётся не до конца опре-

делённым, так как он был описан и у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, и у здоровых членов их семей, при частоте варианта в базе gnomAD до 5%. Учитывая поздний дебют большинства нозологий, нельзя с уверенностью исключить вклад варианта в развитие клиники, однако у брата пробанда вариант не был обнаружен. По результатам СКЭ выявлен описанный патогенный вариант в гене *GRN* с.102del, p.(Gly35Glufs*19), в гетерозиготном состоянии.

Заключение: Таким образом, обнаружение варианта неопределённого клинического значения в гене при таргетном секвенировании не должно останавливать диагностический поиск.

Практическое применение NGS в спортивной медицине

Жолинский А.В.¹, Кадыкова А.И.^{1*}, Гладышев Н.С.¹, Деев Р.В.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России), Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (НИИМЧ им. академика А.П. Авцына ГНЦ РФ ФГБНУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского), Москва, Россия

E-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru

Мотивация и цели: применение генетических маркеров для выявления предрасположенностей к различным видам спорта на сегодняшний день малоэффективно, так как известные генетические детерминанты объясняют не более 2% фенотипа. В реальной практике NGS целесообразно использовать для персонализации медико-биологического сопровождения спортсмена. Цель исследования - предупреждение неблагоприятных исходов тренировочно-соревновательной деятельности для здоровья спортсменов.

Методы: проведено полноэкзомное секвенирование ДНК действующих спортсменов на приборе MGISEQ-2000 с величиной среднего покрытия 100X. Исследовано 277 генов, ассоциированных с развитием моногенных заболеваний с преимущественным поражением миокарда с высоким риском внезапной смерти (выгружены из HPO и PanelApp). Результаты: у одной действующей спортсменки найден вероятно патогенный вариант гена *TRPM4*, ассоциированный с развитием прогрессирующей семейной блокады сердца, типа IB (OMIM: 604559), а также с вариабельной прогрессирующей эритrokerатодермией 6 типа (OMIM: 618531). Оба указанных заболевания имеют аутосомно-доминантный тип наследования. Не зарегистрировано случаев внезапной смерти у носителей патогенного или вероятно патогенного варианта гена *TRPM4*. Однако интенсивные физические нагрузки сами по себе являются мощнейшим драйвером для формирования патологических изменений миокарда, и не известно, как они влияют на сердечно-сосудистую систему людей с подобным вариантом. Являются ли физические нагрузки протекторным фактором или приводят к ускоренной манифестации заболевания? Поскольку спортсменка не заявляла желания не знать результаты высокопроизводительного секвенирования, ей было рекомендовано дополнительное кардиологическое обследование и динамическое наблюдение.

Заключение: установленный вариант не позволяет спрогнозировать летальный исход по механизму внезапной смерти. Также не известно, как интенсивная физическая нагрузка влияет на фенотип при носительстве этого варианта. Спортсмены с подобными изменениями в экзоне нуждаются в дополнительном обследовании и тщательном врачебном контроле.

Научное исследование проведено на основании выполнения Государственного задания: «Изучение генетических маркеров, лимитирующих и определяющих успешность соревновательной деятельности, профилактика нежелательных последствий такой деятельности для жизни и здоровья спортсменов» (шифр: «МГИ-22»). Регистрационный номер НИОКТР: 122032300491-3.

Уточнение патогенности выявленных вариантов на примере генотипирования пациентов с синдромом Марфана

Ниязова С.С.^{1*}, Чакова Н.Н.¹, Долматович Т.В.¹, Бурак Е.А.¹, Валуженич Я.И.², Рудой А.С.³

¹Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

³РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь

E-mail: s.niyazova@igc.by

Мотивация и цели: При анализе данных высокопроизводительного секвенирования возникают вопросы с оценкой патогенности выявленных генетических изменений. В базах данных один и тот же вариант может иметь разный патогенный статус. Отсутствие функциональных и сегрегационных исследований затрудняет оценку патогенности. Цель – уточнить патогенность 10 вариантов в гене *FBN1*.

Методы: В исследование включены 10 неродственных белорусских пациентов с подтвержденным диагнозом синдром Марфана. Методом NGS у них обнаружено 10 вариантов в гене *FBN1*. Оценка патогенности выявленных вариантов осуществлялась в соответствии с Гентскими критериями патогенности мутаций (2010), ACMG (2015), баз данных ClinVar, HGMD, GnomAD и предикторов *in silico* (PolyPhen-2, REVEL, FATMM, SIFT).

Результаты: Из десяти выявленных редких генетических вариантов 7 были описаны в литературе и в базах данных ClinVar и HGMD. Только для двух вариантов данной патогенности совпали в обеих базах: p.Gly2555Val – патогенный вариант; p.Thr1020Ala – VUS. Три замены были VUS в базе ClinVar, при этом одна из них (p.Cys1159Tyr) описана как диагностически значимая мутация в HGMD (DM, IV–V класс), другая (p.Asp2291Gly) отсутствовала в базе HGMD. Патогенной в ClinVar мутации p.Cys2674Tyr не имелось в базе HGMD, а варианта p.Cys1956Arg, диагностически значимого в базе HGMD, не было в ClinVar. Описанный же ранее вариант p.Cys2617TrpfsTer65 на данный момент не зарегистрирован ни в одной из баз. Три миссенс-замены были обнаружены впервые: с.3838G>C (p.Asp1280His), с.7694G>C (p.Cys2565Ser), с.7849T>C (p.Cys2617Arg). Из всех обнаруженных генетических вариантов только два были описаны в популяционных базах данных (ExAC, GnomAD): p.Asp2291Gly (MAF 0.0000065) и p.Thr1020Ala (MAF 0,00033). Оценка значимости выявленных генетических изменений согласно критериям ACMG (2015 г.) позволила отнести 9 вариантов, приводящих к тяжелому течению синдрома Марфана, к вероятно патогенным мутациям. Замена p.Thr1020Ala была определена как VUS и характеризовалась наиболее благоприятным течением заболевания.

Заключение: Использование данных двух баз позволило подтвердить патогенный статус для большего количества вариантов. Полученные данные указывают на необходимость уточнения интерпретации патогенности некоторых вариантов в гене *FBN1*.

Применение транскриптомного анализа для выявления патологических процессов в тканях пациентов с диагнозом амиоплазия.

Комиссаров А.Е.^{1*}, Ткачева И.В.¹, Латыпова Е.М.¹, Большакова О.И.¹, Саранцева С.В.¹

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина

E-mail: tem3650@yandex.ru

Мотивация и цели: Амиоплазия – форма врожденного множественного артрогрипоза, в большинстве случаев носит спорадический характер и имеет эпигенетическую природу. Для понимания природы амиоплазии важным является и анализ молекулярных механизмов и клеточных путей, приводящих к развитию этой патологии.

Методы: Был проведен транскриптомный анализ шести биоптатов широчайшей мышцы спины от пациентов с диагнозом амиоплазия и условного контроля. Материал предоставлен ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Транскриптомный анализ проводили с помощью проточной ячейки FCL (PE100, 360 Гб) на секвенаторе DNBSEQ-G400.

Результаты: В результате анализа было выявлено 42 гена, экспрессия которых статистически значимо увеличивалась более чем в четыре раза. Анализ GeneOntology показал, что данные гены вовлечены в окислительно-восстановительные процессы, протекающие в клетках, а именно могут увеличивать экспрессию оксидоредуктаз, участвующих в цепи переноса электронов в митохондриях. Также было выявлено 70 генов, экспрессия которых статистически значимо снижалась относительно уровня в контрольных образцах. Анализ GeneOntology показал, что продукты генов из данного списка могут влиять на процессы метаболизма внеклеточного матрикса соединительной ткани, а именно коллагена, который обеспечивает не только физическую основу для клеточных компонентов, но также может инициировать важные биохимические и биомеханические сигналы, необходимые для морфогенеза, дифференцировки и гомеостаза тканей.

Заключение: Было показано, что в клетках пациентов с диагнозом амиоплазия происходит увеличение экспрессии генов, продукты которых участвуют в окислительно-восстановительных процессах, а также понижении экспрессии генов, продукты которых могут влиять на метаболизм внеклеточного матрикса, что в свою очередь может нарушать целостность тканей.

Работа поддержана грантом РНФ №23-24-00555

Взаимосвязь РНК-редактирования, геномной нестабильности, активности мобильных элементов и регуляции процессов репарации в разных типах солидных опухолей.

Модестов А.А.^{1*}, Сунцова М.В.^{1,2}, Золотовская М.А.^{1,2}, Сорокин М.И.^{1,2}, Буздин А.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Долгопрудный

E-mail: modestov_a_a@staff.sechenov.ru

Мотивация и цели: Гетерогенный молекулярный профиль опухолевых клеток связан со структурными изменениями ДНК и РНК, поэтому поиск связи между показателями, которые выражают подобные изменения, и паттернами активации репаративных путей важен для более подробного анализа механизмов онкогенеза.

Методы: В исследование включены образцы с информацией по геному и транскриптому из базы TCGA (The Cancer Genome Atlas) и экспериментальных данных для следующих опухолевых ло-

кализаций: молочная железа, головной мозг, толстая кишка, легкие, поджелудочная железа, желудок и щитовидная железа. Уровень активации пути (Pathway Activation Level, PAL) рассчитывался с помощью платформы OncoBox.

Результаты: Уровень редактирования РНК для большинства типов опухолей находился в диапазоне 0.07-0.1. При этом среди 38 анализируемых путей репарации ДНК наиболее ингибированным (PAL < 0) оказался путь контрольной точки G2/M клеточного цикла. Наибольшие медианные значения мутационной нагрузки (Tumor Mutational Burden, TMB) с количеством более 5 мутаций/Мб были характерны для плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы легкого. Примечательно, что для данных нозологий также наблюдалось наибольшее количество копий генов (Copy Number Variation, CNV), однако медианное число фьюжнов для всех типов опухолей не превышало 5-7 фьюжнов на образец.

В результате анализа ранговой корреляции между описанными параметрами, а также мобильными элементами групп LINE1 L1, SVA и Alu выяснилось, что ретроэлементы группы LINE1 (L1HS и L1PA2) преимущественно положительно коррелируют с многими анализируемыми путями репарации ДНК и отрицательно – с путем контрольной точки G2/M клеточного цикла.

Заключение: Найденные связи между изучаемыми показателями имеют важное прогностическое значение и будут способствовать изучению роли геномных и транскриптомных изменений в опухолевом процессе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 20-75-10071-П).

Нарушение гликозилирования : КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Кортылева А.В., Королева В.Д.

СПБ ГБУЗ “Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий”, Санкт-Петербург
alexvk17@mail.ru, pvd21@bk.ru

Мотивация и цели: Цель работы – описать клинический случай нарушений гликозилирования с патогенным вариантом *de novo* в X-сцепленном гене *SLC35A2* с энцефалопатией развития и эпилептической, фармакорезистентное течение.

Методы: Пациент Г., осмотрен в возрасте 1 месяца жизни на отделении патологии новорожденных в связи инфантильными спазмами, серийное течение до 30-40 эпизодов.

Из анамнеза: беременность 1, матери 34 года. Внутриутробно выявлены множественные врожденные пороки развития: гипоплазия мозолистого тела, множественные полупозвонки в грудном и верхне-поясничном отделе (подтвержденные по МРТ плода). Выполнен хромосомный микроматричный анализ плода – патологии не выявлено.

Результаты: При осмотре выявлены нарушения слухового и зрительного сосредоточения, гипертрофия больших половых губ с гипертрихозом, ахондроплазия, укорочение конечностей, деформация стоп. При нейровизуализации выявлены неспецифические изменения головного мозга, пороки развития грудных позвонков. ЭЭГ ВМ – патологический паттерн “Реактивная вспышка-подавление”. Пациент расценен как синдром Отахара, получал вигабатрин без клинического эффекта. Начата гормональная терапия тетраказоктидом с купированием приступов. При попытке отменить гормональную терапию, рецидив приступов. В течение длительного времени подбиралась противосудорожная терапия. На сегодняшний день клинически сохраняются судорожные приступы по типу генерализованных миоклоний.

Пациент был проконсультирован генетиком. Выполнено полногеномное секвенирование ДНК – выявлены 2 варианта с неизвестным клиническим значением: *SLC35A2* (гетерозигота, X-сце-

пленный, доминантный) и *PACS2* (гетерозигота, аутосомно-доминантный). По результатам секвенирования по Сенгеру трио – *PACS2* выявлен у матери, а вариант *SLC35A2* является *de novo*. Также выявлена неравновесная инактивация X хромосомы.

Заключение: В данном клиническом наблюдении отражены особенности течения и трудности диагностики нарушения гликозилирования.

Характеристика репарации ДНК и экспрессии ретроэлементов в злокачественных опухолях

Золотовская М.А.^{1,2}, Модестов А.А.¹, Новосадская А.Е.², Модестов А.А.¹, Сунцова М.В.^{1,2}, Сорокин М.И.^{1,2}, Буздин А.А.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», МО, Долгопрудный
zolotovskaya@oncobox.com

Мотивация и цели: Репарация ДНК, которая в норме способствует точному восстановлению геномной последовательности и ее стабильности, при злокачественных новообразованиях (ЗНО) может приводить к резистентности опухоли к терапии. В 2023 году при анализе 38 путей репарации ДНК было показано, что путь контрольной точки G2/M клеточного цикла ингибирован на фоне повышенной активации остальных путей репарации ДНК.

Материалы и методы: Были проанализированы 47 наиболее значимых путей репарации ДНК для 10 типов ЗНО человека: головной мозг, легкие, молочная железа, толстая кишка, поджелудочная железа, шейка матки, почки, предстательная железа, желудок и щитовидная железа. Расчеты уровня транскриптомной активации и мутационной нагрузки пути производились с помощью oncoBoxlib.

Результаты: Были проанализированы транскриптомные профили и профили соматических мутаций для 4951 опухолевого образца проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA), 770 - The Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium (CPTAC) и 664 - клинического испытания NCT03724097. Во всех типах опухолей наблюдается ингибирование *BRCA1* – опосредованного пути семейства факторов транскрипции E2F в дополнение к пути контрольной точки G2/M клеточного цикла. Для остальных исследованных путей репарации ДНК отмечается повышенная активность. Кроме того, наблюдались единичные случаи, когда у пациентов были ингибированы, либо гипермутированы все пути репарации ДНК. Для экспериментальной когорты пациентов корреляционный анализ показал значимую взаимосвязь уровней активации путей репарации ДНК и экспрессии ретроэлементов (РЭ) 4 классов: LINE, SINE, LTR, SVA. Кластеры путей репарации ДНК, коррелирующие с экспрессией РЭ, значительно варьируют в зависимости от типа опухоли.

Заключение: Характеристика паттернов активности репарации ДНК и взаимосвязанных факторов имеет важное значение для раскрытия роли репарации в опухолевом процессе. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 20-75-10071).

Отклонения профиля метилирования в ворсинах хориона спонтанных абортусов с моносомией X и нормальным кариотипом

Васильева О.Ю.^{1,*}, Жигалина Д.И.¹, Филатова С.А.^{1,2}, Деменева В.В.¹, Толмачева Е.Н.¹, Саженова Е.А.¹, Никитина Т.В.¹, Васильев С.А.¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск

E-mail: oksana.vasilyeva@medgenetics.ru

Мотивация и цели: Нарушения метилирования ДНК часто выявляются при различных патологиях беременности. Целью настоящего исследования является оценка отклонения профиля метилирования в ворсинах хориона спонтанных абортусов с моносомией X и нормальным кариотипом.

Методы: Профиль метилирования генома был проанализирован с помощью NGS ограниченного набора локусов (RRBS) в ворсинах хориона спонтанных абортусов с моносомией X (n=7) и нормальным кариотипом (n=8) и медицинских абортусов (n=8). Выявленные дифференциально-метилированные гены, общие для обеих проанализированных групп, были затем проанализированы с помощью таргетного бисульфитного NGS в расширенных группах.

Результаты: С помощью RRBS в группах спонтанных абортусов с моносомией X и нормальным кариотипом было выявлено множество дифференциально метилированных генов. При этом в группе с моносомией X были обогащены гены белков с внутренне-неупорядоченными доменами, а в группе с нормальным кариотипом были обогащены гены белков развития. Среди генов белков развития было 13 генов, мутации в которых связаны с аномальной морфологией экстраэмбриональных тканей. Общими для обеих групп были 5 гиперметилированных генов (*NPR3*, *ADORA2B*, *PSG2*, *SV2C*, *TICAM2*), связанных с ремоделированием спиральных артерий и развитием преэклампсии. Таргетное бисульфитное NGS 5 общих гиперметилированных генов в расширенных группах показало отсутствие значимого гиперметилирования этих генов в группе с моносомией X (n=15) и повышенный уровень метилирования 2 генов (*ADORA2B*, *PSG2*) в группе с нормальным кариотипом (n=33) (p<0,05).

Заключение: Повышенный уровень метилирования генов *ADORA2B* и *PSG2* может быть важным фактором, ассоциированным с гибелью эмбрионов в первом триместре беременности. Полученные результаты указывают на необходимость проверки данных RRBS с помощью таргетного секвенирования на больших выборках.

Исследование было выполнено при поддержке гранта РФФ № 23-15-00341.

Уровни активации молекулярных путей имеют большую конгруэнтность между транскриптомными и протеомными данными по сравнению с экспрессией отдельных генов.

Захарова Г.С.^{1*}, Раевский М.М.¹, Сорокин М.И.^{2,3}, Емельянова А.Г.¹, Золотовская М.А.^{1,3}, Буздин А.А.^{1,3,4}

¹ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

²ОО «Онкобокс», Москва, Россия

³ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия

⁴ФГБУН «Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

E-mail: galina.s.zakharova@gmail.com

Мотивация и цели: Для поиска новых терапевтических мишеней и персонализированного подбора противоопухолевых препаратов широко используют данные транскриптомного анализа из-за их широкой доступности и хорошей воспроизводимости. Однако наиболее близким к фенотипу уровнем омиксных данных является протеомное профилирование. Мы решили проверить, насколько хорошо совпадают оценки экспрессии генов и уровни активации молекулярных путей, определенные для транскриптомов и протеомов опухолей.

Методы: Проведено сравнение 755 парных RNA-seq и протеомных профилей для опухолевых образцов из баз TCGA и CPTAC. Оценена корреляция экспрессии для 15112 белок-кодирующих генов и значений активации для 1611 молекулярных путей (из баз Biocarta, Qiagen Pathway Central, KEGG, NCI, Reactome), определенных на уровне белка и мРНК. Корреляционный анализ проводился как между образцами, так и между генами внутри образцов.

Результаты: Для карциномы молочной железы, глиобластомы, аденокарциномы легкого, серозной цистаденокарциномы яичника, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и карциномы эндометрия тела матки (по 98-140 образцов каждого типа) значения коэффициентов корреляции для экспрессии генов на уровне мРНК и белка составляли 0,10-0,24 (Пирсон) и 0,14-0,27 (Спирмен) при сравнении всех генов внутри образцов и 0,23-0,43 (Пирсон) и 0,23-0,44 (Спирмен) при сравнении генов между образцами. При этом уровень активации молекулярных путей демонстрировал большую конгруэнтность: значение коэффициентов корреляции составило 0,19-0,57 (Пирсон) и 0,14-0,57 (Спирмен), причем для некоторых типов рака увеличение составило 2-3 раза. Удивительно, что, в отличие от других типов рака, для образцов гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) корреляция между данными RNA-seq и протеомного анализа отсутствовала как для генов, так и для молекулярных путей (коэффициенты корреляции -0,02-0,01). Это может быть связано как с некими биологическими особенностями образцов ГЦК, так и с методическими проблемами протеомного анализа и требует дальнейшего изучения.

Заключение: При использовании RNA-seq данных для изучения механизмов онкогенеза и поиска транскриптомных биомаркеров опухолей более целесообразно оперировать уровнями активации молекулярных путей, а не изменениями экспрессии отдельных генов, так как они лучше отражают состояние на уровне белков.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №22-74-10031.

Валидация панели Атлас Про для проведения высокопроизводительного секвенирования для выбора молекулярно-направленной терапии пациентов с солидными опухолями

Лебедева А.А.^{1,2}, Кавун А.И.¹, Белова Е.В.^{1,2}, Тараскина А.Н.¹, Веселовский Е.М.¹, Кузнецова О.А.^{1,3}, Баринов А.А.⁴, Кравчук Д.А.⁵, Милейко В.А.^{1,2*}, Федянин М.Ю.^{3,5,6}, Демидова И.А.⁴, Трякин А.А.³, Иванов М.В.^{1,2}

¹ОО «Онкоатлас» (г.Москва, Россия)

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (г.Москва, Россия)

³ФГБУ Министерства здравоохранения РФ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (г.Москва, Россия)

⁴Московская городская онкологическая больница №62 (п.Истра, Москва)

⁵ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (п.Коммунарка, Россия)

⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (г.Москва, Россия)

E-mail: mileyko@oncoatlas.ru

Мотивация и цели: NGS - перспективный инструмент для прецизионной онкологии в связи с высокой чувствительностью, производительностью и возможностью анализа множества на-

рушений. Цель исследования: разработка и валидация NGS тест-системы для анализа альтераций, релевантных для выбора молекулярно-направленной терапии.

Методы: Атлас Про покрывает хотспоты, экзоны или всю кодирующую посл-ть 34 генов, 30 STR MSI, и CNV в 6 генах. Результаты сравнивали с oncoReveal™ Dx Lung and Colon Cancer Panel для РЛ (n=41) и KPP (n=5); ПЦР (RAS/BRAF) для KPP (n=20); ПЦР/ИГХ для MSI (MSI+ при ПЦР+ и ИГХ+) (n=18). Использовались образцы FFPE и/или ЖБ (n=27).

Результаты: По сравнению с зарегистрированными ПЦР-системами панель Атлас Про позволяет выявить дополнительно 18.3% RAS+ KPP, 8.7% EGFR+ РЛ. Сравнение со сторонней NGS тест-системой на 46 FFPE образцах продемонстрировало 95.65% (75.72%-99.36%) PPA и 100% NPA в отношении детектирования SNV, 100%/100% в отношении детектирования indel, а также 100%/100% для CNV. При сравнении с ПЦР/ИГХ в отношении SNV/indel/CNV чувствительность составила 100.00% (91.19%-100.00%), специфичность – 92.86% (66.13%-99.82%); PPV и NPV составили 97.56% (85.82%-99.62%) и 100.00%. Чувствительность и специфичность в отношении обнаружения вариантов согласно КР РФ, у пациентов с KPP с использованием ЖБ по сравнению с FFPE составила 54.55% (23,38%-83,25%) и 100% (95% ДИ, 73,54%-100,00%), соответственно. При сравнении с ПЦР/ИГХ диагностическая чувствительность и специфичность в отношении детектирования MSI составили 92.86% (66.13%-99.82%) и 100%, соответственно; PPV составило 100%, NPV – 80.00% (37.70%-96.36%).

Заключение: NGS панель Атлас Про показывает высокую чувствительность и специфичность в отношении SNV, indel, CNV в клинически-значимых генах и MSI. Эффективность набора реагентов подтверждена как для анализа FFPE и ЖБ. Исследование выполнено за счет гранта РНФ № 22-75-10154, <https://rscf.ru/project/22-75-10154/>.

Поиск ассоциаций восприимчивости к SARS-CoV-2 и тяжести течения COVID-19 по данным полноэкзомного секвенирования

Скобликов Н. Э.^{1,2,3*}, Романов Д. Е.^{1,4}

¹ООО «СЛ МедикалГрупп», Краснодар

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

³Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии, Краснодар

⁴Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону

*e-mail: skoblikow@yandex.ru

Мотивация и цели: Целью исследования был поиск ассоциаций определённых генетических вариантов с восприимчивостью к SARS-CoV-2 и тяжестью течения COVID-19 по данным полноэкзомного секвенирования.

Материалы и методы: Исследование проводилось на выборке из 108 образцов, собранных у индивидов с различным анамнезом в отношении инфекции, вызванной SARS-CoV-2: от отсутствия клиники инфекционного заболевания (с отсутствием антител) до тяжёлых форм с госпитализацией в реанимационные отделения. Полноэкзомное секвенирование проводили на секвенаторе DNBSEQ G-50 с последующей биоинформатической обработкой данных

Результаты: На основании полноэкзомного секвенирования выявлены генетические варианты, ассоциированные с резистентностью к SARS-CoV-2, а также с развитием различных клинических форм COVID-19. Обнаружены как потенциально протективные, так и патогенные генетические варианты. Отобрано 14 генетических вариантов в 8 генах в качестве потенциальных ми-

шеней для быстрой прогностики вариантов исходов потенциального инфекционного контакта с возбудителем COVID-19.

Заключение: Полученные данные могут быть полезны как для детализации представлений о генетических обусловленных механизмах резистентности к SARS-CoV-2, так и для разработки панелей для диагностики и прогностики различных форм COVID-19.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского Научного Фонда и ООО «СЛ МедикалГрупп» в рамках научного проекта МФИ-П-20.1/10.

«Не верь глазам своим. Чтобы рассмотреть главное» нужно пользоваться NGS.

В.А. Румянцев^{1*}, А.Г.Шестак¹, Е.В. Заклязьминская¹.

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Академика Б.В. Петровского»

E-mail: vicrumyan@gmail.com

Мотивация и цели: При хирургическом вмешательстве необходимо учитывать возможность развития профузных кровотечений из внутренних органов и разрывов кровеносных сосудов у пациентов с сосудистым типом синдрома Элерса—Данло (СЭД). Цель данного исследования - демонстрация случая фенотипического сходства между типами СЭД, что может повлиять на объем и радикальность хирургического вмешательства.

Методы: Мужчина (34) с фенотипом, характерным для сосудистого типа СЭД: множественные следы травматизации и «папиросные» рубцы, следствие рваных ран, неоднократных пункций гематом, зашивания разрывов, даже после небольшой травматизации, стрии на бедрах, животе, спине, ранняя потеря зубов, гипермобильность суставов, выраженная сосудистая сеть на грудной клетке, руках, ногах, заостренные черты лица, был направлен сосудистым хирургом для оценки возможности хирургического лечения варикозной болезни, выбора методики вмешательства. Основными жалобами были боли в ногах, онемение, «судороги в мышцах», невозможность долго стоять, ходить. В семейном анамнезе отмечалась внезапная смерть матери до 50 лет, аналогичные проблемы у брата, у сына (5) геморрагический синдром, коагулопатия. Пациенту было проведено полноэкзомное секвенирование (MGISEQ-2000) с контрольным секвенированием по Сенгеру.

Результаты: У пациента и его сына был выявлен патогенный генетический вариант NM_001733:c.1073G>A (p.Cys358Tyr) в последовательности экзона 8 гена *C1R* (IV класса патогенности). Патогенные варианты в гене *C1R* приводят к развитию периодонтального типа СЭД (OMIM 130080), который введен в классификацию СЭД только в 2017 году, и описано не более 200 случаев в мире.

Заключение: Для данного типа не характерны жизнеугрожающие осложнения при хирургическом лечении, несмотря на схожесть фенотипа с сосудистым типом СЭД. Методы секвенирования NGS позволяют выявлять крайне редкие формы наследственных заболеваний и могут влиять на тактику лечения, объем и радикальность хирургического вмешательства, избегать интра — и пост-операционных осложнений.

Работа поддержана НИР FURG-2023-008.

Итоговые результаты первого проспективного интервенционного клинического исследования Опсобох NCT03724097 по использованию данных секвенирования РНК для назначения таргетных противоопухолевых препаратов при продвинутых формах рака

Сорокин М.И.^{1,2,3}, Гаража А.В.^{1,2}, Сунцова М.В.^{2,3}, Ткачев В.С.¹, Поддубская Е.В.^{4,5}, Гайфуллин Н.М.⁶, Сушинская Т.В.⁷, Ланцов Д.С.⁸, Борисов В.И.⁹, Насхлеташвили Д.Р.¹⁰, Ильин К.А.¹¹, Серяков А.П.¹¹, Глускер А.А.^{2,3}, Моисеев А.А.^{2,3}, Буздин А.А.^{*2,5,12,13}

¹ООО Онкобокс, Москва, Россия.

²OmicWay Corp., Walnut, CA 91789, USA.

³Лаборатория клинической геномной биоинформатики, Сеченовский университет, Москва, 119146, Россия.

⁴ООО Витамед, Москва, 121309, Россия.

⁵Научный центр мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированная медицина», Сеченовский университет, Москва, 119146, Россия.

⁶Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия.

⁷МНИО им. П.А.Герцена, Москва, 125284, Россия.

⁸Калужский областной клинический онкологический диспансер, Калуга, 248007, Россия.

⁹Первая Московская онкологическая больница, Москва, 105005, Россия.

¹⁰Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва, 115478, Россия

¹¹Медицинский холдинг СМ-Клиника, 105120, Москва, Россия.

¹²Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва, 117997, Россия

¹³PathoBiology Group, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Brussels, Belgium

E-mail: buzdin@oncobox.com

Мотивация и цели: Исследование экспрессии генов в опухоли позволяет выявить повышенные и пониженные регуляции молекулярных мишеней противораковых препаратов. Здесь мы сообщаем о результатах проспективного клинического исследования NCT03724097 по использованию анализа РНК-секвенирования для персонализированной терапии рака.

Методы: Транскриптомные профили были проанализированы с помощью вычислительно-го алгоритма Опсобох, который выявляет измененную экспрессию генов-мишеней лекарств и молекулярных путей и составляет персонализированный рейтинг таргетных терапий. Отчеты Опсобох предоставлялись онкологам, и оценивались результаты лечения.

Результаты: Всего в исследование было включено 239 взрослых пациентов с солидным раком: 135 получали лекарственную терапию, остальные - паллиативное лечение или лучевую терапию, либо умерли до начала лечения. Препараты, рекомендованные Опсобох, были назначены в 59 % случаев терапии. В остальных случаях пациенты получали нецелевую терапию или целевую терапию, которую Опсобох посчитал неэффективной (контроль). Пациенты в группе Опсобох значительно чаще получали предварительную терапию по сравнению с контрольной группой (среднее количество предыдущих линий терапии 2 против 1,2, соответственно), однако мы наблюдали более длительную беспрогрессивную выживаемость (БПВ) в группе Опсобох. Кроме того, post-hoc анализ показал, что время между взятием биопсии и молекулярным профилированием опухоли существенно влияет на прогностическую способность Опсобох. Исключение пациентов, у которых биопсия была взята более чем за 7 месяцев до секвенирования РНК, привело к статистически значимой разнице в PFS между группой Опсобох и контрольной группой с коэффициентом опасности 0,45 (95% ДИ: 0,23-0,9, p-value = 0,023).

Заключение: Эти результаты позволяют предположить, что транскриптомное профилирование обеспечивает клинически значимое терапевтическое соответствие и может улучшить показатели контроля заболевания при рецидивирующем и/или метастатическом солидном раке.

Семейный случай дефицита ароматазы без вирилизации матери пробанда во время беременности.

Солодовникова Е.Н.¹, Захарова В.В.¹, Калинин Н. Ю.¹.

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

E-mail: Solodovnikova.ekaterina@endocrincentr.ru, patshinaen@gmail.com

Мотивация и цели: Ген *CYP19A1* кодирует фермент ароматазу, участвующий в ароматизации андрогенов в эстрогены. Дефицит ароматазы - редкое АР заболевание, приводящее к нарушению формирования пола [НФП] при кариотипе 46,XX [46,XX]. В данном кейсе хотим представить семейный случай дефицита ароматазы, ассоциированный с гомозиготным вариантом в гене *CYP19A1*, без вирилизации матери во время беременности.

Методы: Были проведены исследование экзема пробанда методом МПС и сегрегационный анализ (секвенирование по Сэнгеру) семьи в двух поколениях.

Результаты: При классической варианте дефицита ароматазы у матерей пробандов во время беременности появляются признаки гиперандрогении (барифония, акне, гирсутизм), тогда как ребенок с 46,XX рождается с неопределенным строением наружных половых органов. Заподозрить заболевание до начала полового созревания сложно, в связи с низким уровнем половых гормонов у детей. Ключевым признаком является вирилизация матери, что и позволяет заподозрить диагноз.

У пробанда и ее старшей сестры так же с НФП 46,XX, и гипертрофией клитора, по Прадер 3 и у клинически здорового сибса мужского пола был обнаружен гомозиготный вероятно патогенный вариант (PM2, PVS1) в гене *CYP19A1* (NC_000015.10(NM_000103.4)): с.-38-2A>G. Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии у здорового сибса женского пола и у родителей пробанда. У матери пробанда при всех беременностях отсутствовала вирилизация.

Старшей сестре пробанда ранее было проведено исследование таргетной панели при НФП (ген *CYP19A1* не был включен в панель) - причины заболевания не обнаружено.

Заключение: При нарушении строения наружных половых органов с женским кариотипом рекомендуется исследование гена *CYP19A1* даже при отсутствии вирилизации матери при беременности.

Так же мы учли опыт отрицательного результата в панели и включили ген *CYP19A1* в следующее поколение таргетной панели при НФП.

Научное издание «Медико-генетического научного центра имени академика Н.П.Бочкова»

Тираж 260 экз.

Издательство «Компания «Боргес»

115162, Москва, ул. Хавская, д. 18, к. 2 8 (495) 958 61 77/55/33 info@borges-print.ru