



КЛИНИЧЕСКИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ КАК ОСНОВА ПОСТРОЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ТРЕКА ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

СПИКЕР: ГЛОТОВ ОЛЕГ СЕРГЕЕВИЧ

директор по науке ООО «СЕРБАЛАБ»

доктор биологических наук



МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ

Препараты понижающие давление



НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПОЧЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Отсрочка в постановке диагноза
Отсутствие адекватного лечения
Ухудшение прогноза, осложнения

МЕДИЦИНА ЗАВТРА

Комплексное обследование +

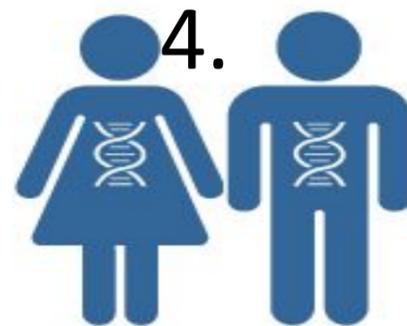
гика



Точный диагноз,
Своевременное лечение
Мультидисциплинарный подход,
маршрутизация

ЗАДАЧИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1.



Преимплантационный скрининг

2.



Исследование репродуктивного здоровья

3.



ПГД/ПГС



НИПС/пренатальная диагностика

5.



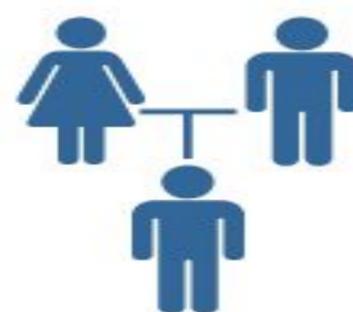
Неонатальный скрининг

6.



Диагностика наследственных заболеваний

7.



Генетические исследования в научных и диагностических целях (микробиом, генетическая предрасположенность)

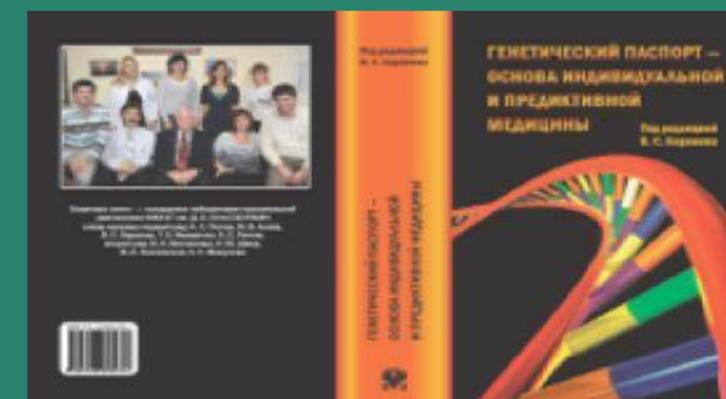
8.



ПРЕДИКТИВНАЯ, ПРЕВЕНТИВНАЯ, ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА (ПМ) ОТ МЕДИЦИНЫ ЗП В МЕДИЦИНУ 10П

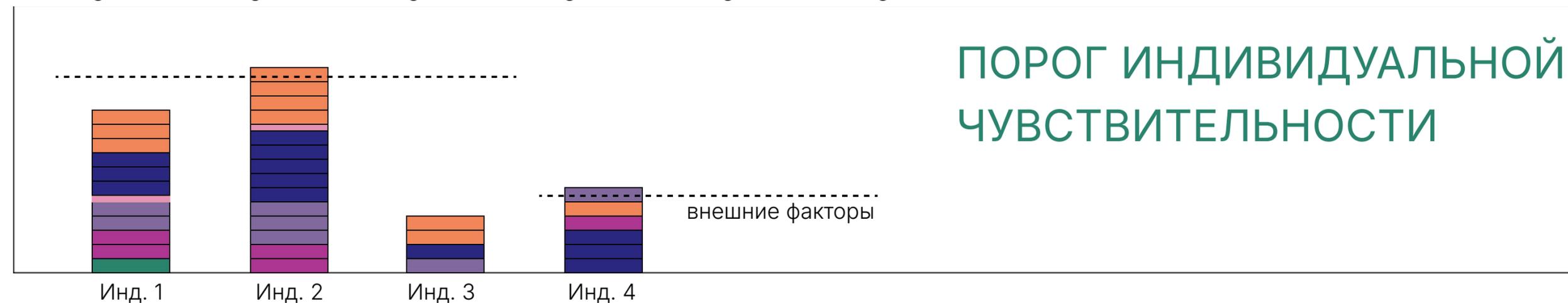
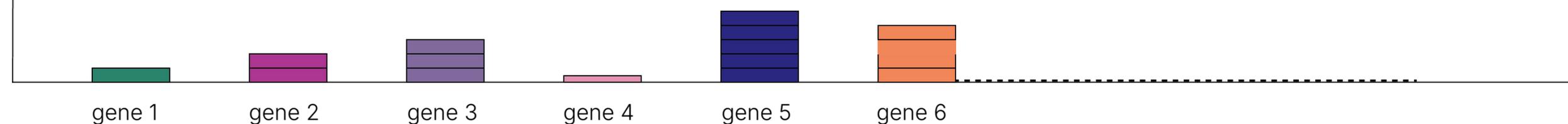
Научно-технический прогресс в биологии и медицине в конце XX и начале XXI вв. способствовал изменению парадигмы всего здравоохранения, связанной с переходом от групповой к предиктивной, превентивной, персонифицированной медицине (ПМ) и терапии, учитывающей не только тип заболевания, его стадию, пол, возраст пациентов, но и индивидуальные молекулярно-генетические профили биомаркеров, ассоциированных с риском развития патологии, её прогнозом, исходом и эффективностью лечения.

Успехи в развитии генетики и информационных технологий привели к переосмыслению термина «мутация», появлению новых дисциплин — геномики (протеомики, метаболомики, транскриптомики, фармакогеномики) и биоинформатики с разработкой их предмета и методов исследования. прежде

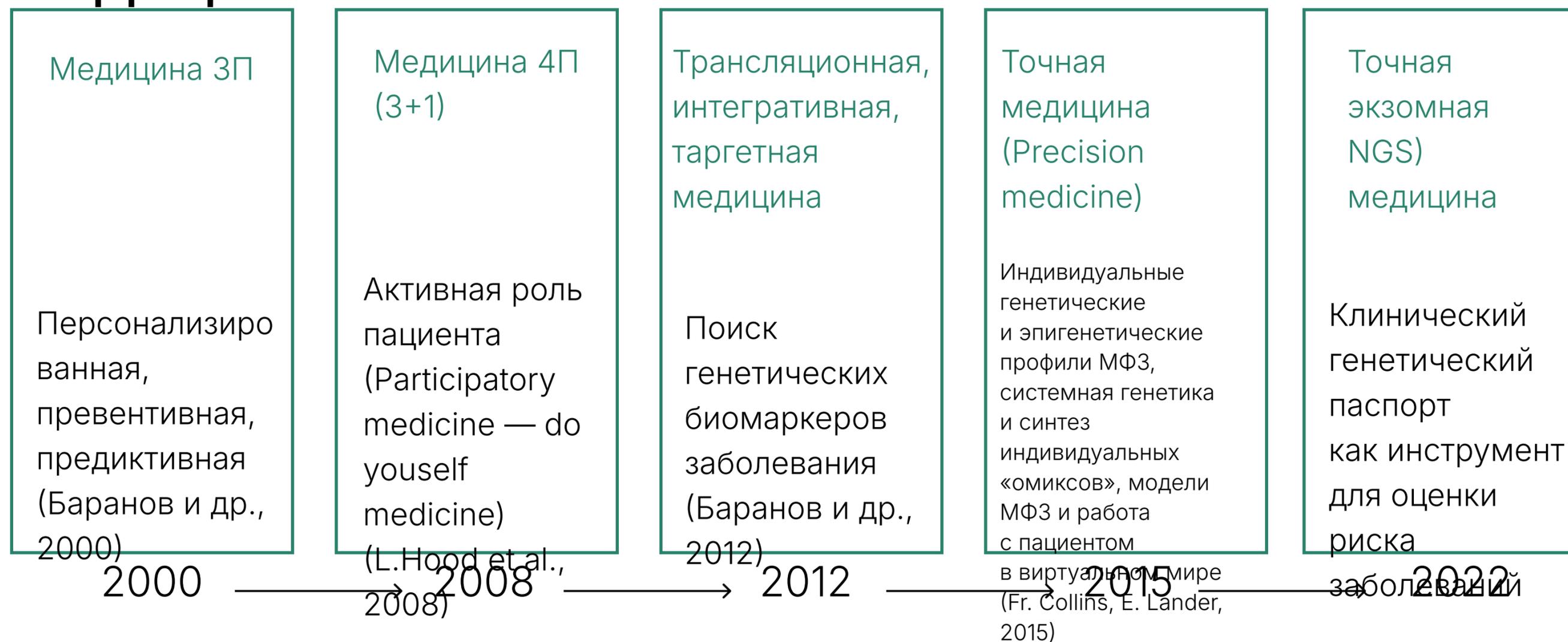


ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМ БОЛЕЗНЯМ (МФБ)

ГЕННАЯ СЕТЬ. ДОЛЯ РАЗНЫХ ГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ МФБ



ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ



ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАСПОРТА ИНТЕРНЕТА

ДЛЯ ЧЕГО НУЖЕН ДНК ПРОФИЛЬ ЧЕЛОВЕКА (ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ)



Существует много ситуаций, при которых требуется сделать профиль ДНК, вот некоторые из них:

- Установление родственных связей через сравнение ДНК-профиля с образцами ДНК другого человека;
- Установление отцовства;
- Интересный и уникальный подарок близкому человеку, коллеге или начальнику;
- Для любителей экстремального спорта;
- Для любителей активного, спортивного отдыха;
- Для выезжающих за границу;
- Для профессий с повышенным риском для здоровья и жизни, как средство идентифицировать человека при непредвиденных обстоятельствах.

Также существуют прочие ситуации, при которых мы рекомендуем позвонить по телефону или оставить заявку на сайте.

Генетический паспорт «Ваша жизнь» — это генетическое исследование, в котором расшифровывается нуклеотидная последовательность ДНК с целью:

- оценить риски развития заболеваний, которые зависят от сочетания мутаций в генах и внешних факторов (питание, образ жизни, окружающая среда)
- выявить наследственные заболевания
- оценить особенности метаболизма (например, скорость нейтрализации холестерина)
- выявить генетическую предрасположенность к непереносимости некоторых продуктов
- оценить предрасположенность к видам спорта и оценить риски возникновения травм
- определить происхождение (карта миграции предков, популяционный состав)
- узнать уникальные личные качества

В результате расшифровки Вашей ДНК будет сформировано заключение с более 380 отчетами по рискам развития заболеваний, особенностям метаболизма, питания и физической активности. На основе этих отчетов будут сформированы индивидуальные рекомендации по питанию и образу жизни. Также заключение будет содержать информацию о Вашем происхождении.

Генетические полиморфизмы неизменны, поэтому пройти тестирование нужно только 1 раз в жизни.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ БУДУЩЕГО

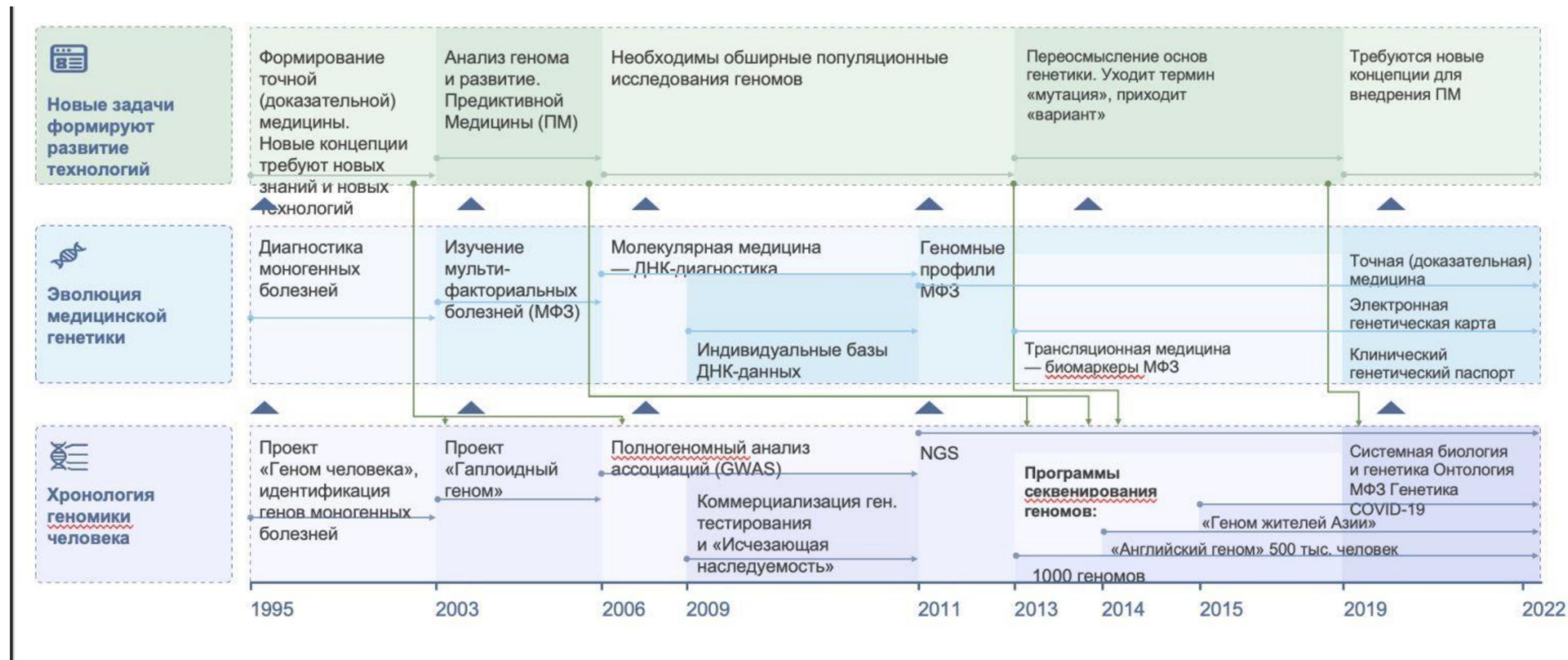
Исследуйте себя и узнайте, как контролировать работу ваших генов. Вы получите список рекомендаций, составленный на основе ваших показателей. Питание, добавки и физические нагрузки, которые подходят именно вам!

- с анализом микробиома кишечника
- с консультацией специалиста
- с персональным планом тренировок
- с персональным планом питания

Генетический паспорт

Это комплексный генетический тест, который предоставляет возможность анализа тысяч генов, ответственных за здоровье, долголетие, особенности диеты, таланты, происхождение и реакции на прием лекарств. Полученный ДНК профиль позволяет специалистам персонально разработать рекомендации по профилактике заболеваний, диете и образу жизни, а также изучить происхождение человека.

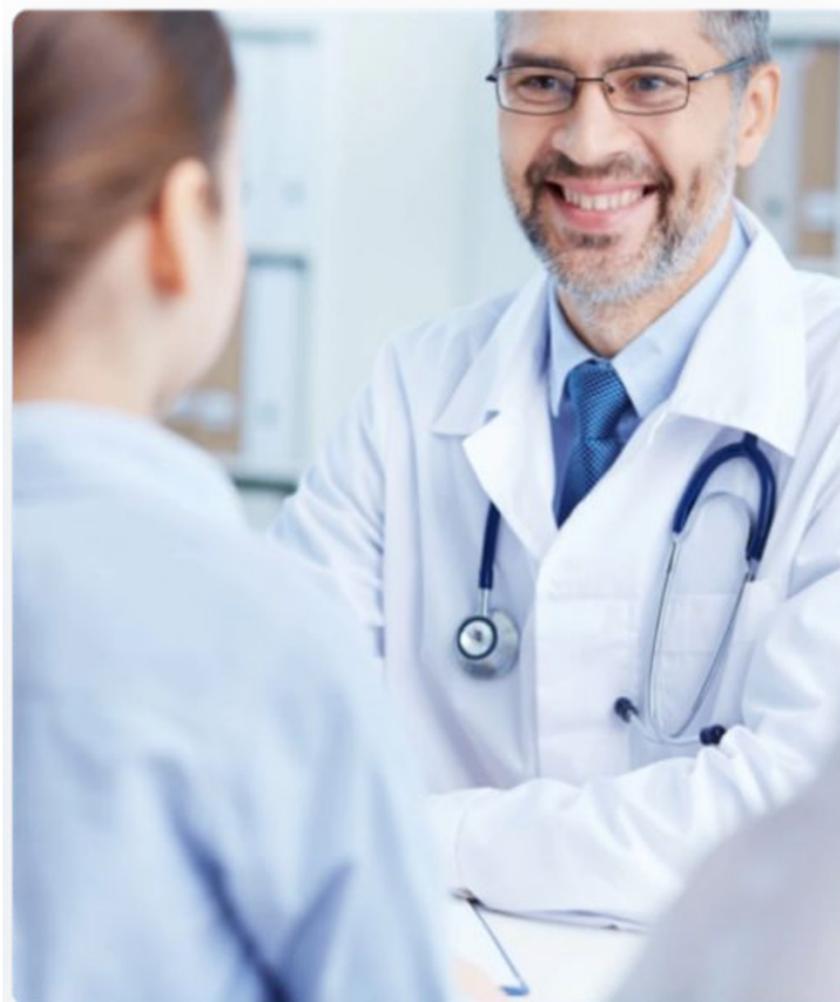
ОТ ГЕНЕТИКИ В ГЕНОМИКУ



ОБЩЕСТВЕННЫЙ ЗАПРОС ОБРАЩЕНИЕ К ЧЕЛОВЕКУ

01 Ранняя
диагностика
заболеваний

02 Профилактика
болезней



03 Улучшение
качества жизни

04 Увеличение
продолжительности
жизни

ЭВОЛЮЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА

2001–2022

Фармакогеномика
Кардиогеномика

Нутригеномика
Геномика старения
Спортивная геномика



- 01 Медико-генетическое консультирование
- 02 Кариотип
- 03 Клинико-инструментальные данные
- 04 Секвенирование экзома для оценки риска заболеваний + вспомогательные молекулярно-генетические технологии
- 05 Шкалы риска для:
 - МОНОГЕННЫХ
 - ОЛИГОГЕННЫХ
 - МФЗ
 - Инфекционных заболеваний

06 КОНСУЛЬТАЦИИ ГЕНЕТИКА и других специалистов; информация для врача, выработка тактики планирования беременности, профилактики, лечения и питания при различных заболеваниях

1987

ПЦР в РФ и
Создание лаборатории в Отта

1996–2000

Генетический паспорт

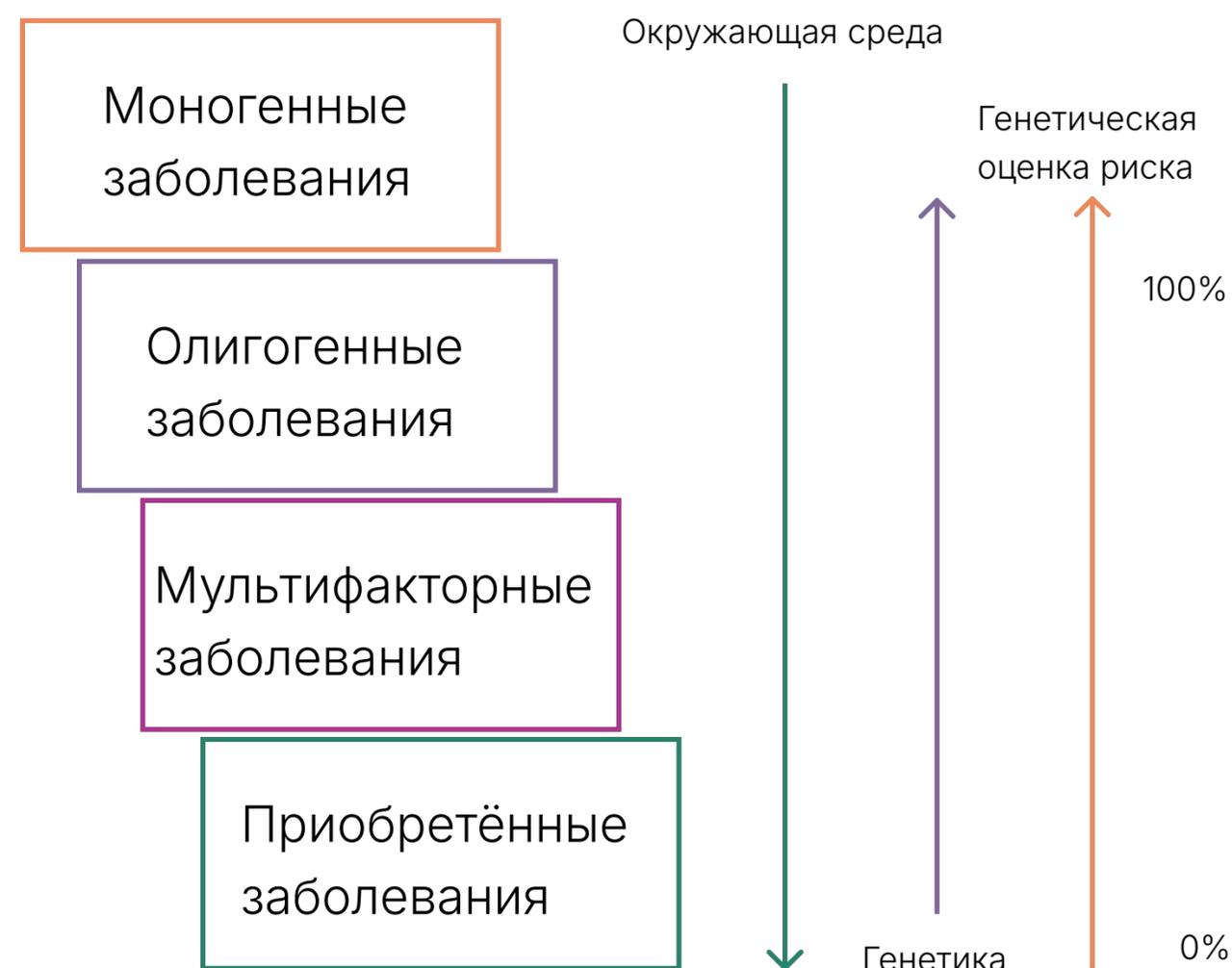
2007

Технологии NGS

2019–2022

ЭКЗОМ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ



ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

- Изучить роль наследственности и среды в возникновении заболеваний
- Установить точный диагноз
- Разъяснить семье суть заболевания
- Определить прогноз для жизни и здоровья пробанда
- Разработать рекомендации по лечению заболевания и профилактике осложнений
- Определить генетический риск для родственников пробанда (в т.ч. будущих)

ЭКЗОМНОЕ
СЕКВИНРВОАНИЕ

ЦЕЛИ ЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЕ

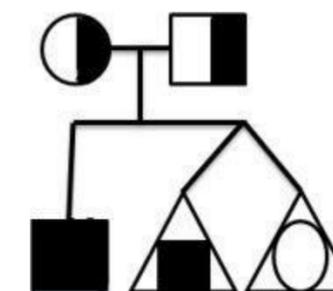
Предсказание

Применение геномной медицины до зачатия [Caralbo et al., 2021].



Объяснение

Дифференциальная диагностика и лечение. Подтверждающая диагностика. Постановка диагноза



ГЕННЫЕ МУТАЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ ПРЕДСКАЗАНИЕ

- Моногенные заболевания матери
- Моногенные заболевания плода
- Другие генетические факторы (гены-
предрасположенности, РНК)



© Коллектив авторов, 2022.

О.С. ГЛОТОВ^{1,2}, А.Н. ЧЕРНОВ¹, А.С. ГЛОТОВ¹, В.С. БАРАНОВ¹

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ
ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ В РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА (ЧАСТЬ I)**

ЭКЗОМНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

ПРЕДСКАЗАНИЕ

Ф.И.О. пациента:

Дата рождения пациента: 07.01.1978

Пол: женский

Раса: европейская

Образец № :

Направляющее учреждение:



Методом секвенирования нового поколения проведено исследование кодирующих регионов генов, входящих в панель «IDP», изменения которых связано с развитием моногенных форм наследственных заболеваний.

В данное исследование вошло:

— исследование кодирующих регионов генов *CFTR*, *PAH*, *GALT*, *SLC26A4*, *HRE*, *ATP7B*, ассоциированных с наиболее распространёнными наследственными заболеваниями;

— исследование кодирующих регионов генов *BLM*, *ASPA*, *CFTR*, *IKBKAP*, *FANCC*, *GBA*, *MCOLN1*, *SMPD1*, *HEX*, исследование которых рекомендовано ACMG* (Американское общество медицинской генетики).

— исследование «вторичных» находок, рекомендованное ACMG

ЭКЗОМНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

ПРЕДСКАЗАНИЕ

В ходе секвенирования выявлены следующие патогенные варианты:

ГЕН	ПОЛОЖЕНИЕ ВАРИАНТА (GRCh37/hg19)	ВЫЯВЛЕННЫЙ ВАРИАНТ	ГЕНОТИП	ЭКЗОН	ЧАСТОТА ВАРИАНТА	ГЛУБИНА ПРОЧТЕНИЯ
MYBP3	Chr11: 47373058 T>C	NM_000256.3: c.26-2A>G rs376395543	T>C (гетерозигота)	-	<0.01%	90x

Ген **MYBP3** кодирует сердечный миозин-связывающий протеин C, который выполняет структурную функцию и участвует в акте мышечного сокращения. Патогенные и вероятно патогенные варианты в гетерозиготном состоянии в гене **MYBP3** ассоциированы с развитием гиперτροφической, дилатационной кардиомиопатии, синдрома некомпактного миокарда левого желудочка (OMIM: 615396; 115197; 615396).

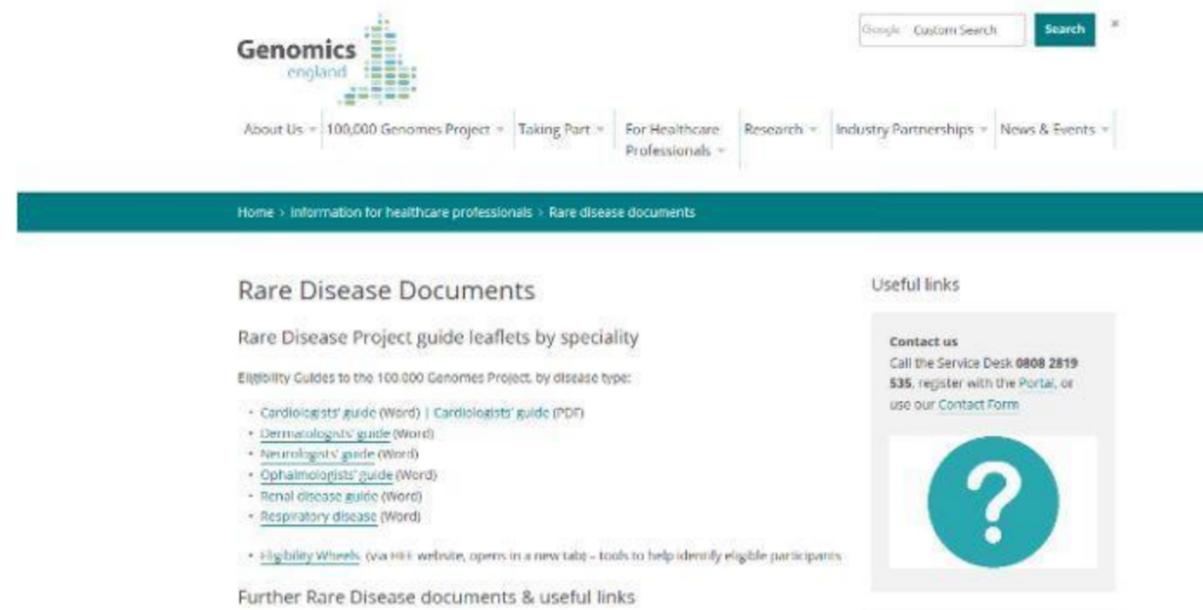
Выявленные варианты носительства:

ГЕН	ПОЛОЖЕНИЕ ВАРИАНТА (GRCh37/hg19)	ВЫЯВЛЕННЫЙ ВАРИАНТ	ГЕНОТИП	ЭКЗОН	ЧАСТОТА ВАРИАНТА	ГЛУБИНА ПРОЧТЕНИЯ
SLC24A1	Chr15: 65917171 AT>delAT	NM_004727.2: c.754_755delAT rs777989874	AT>delAT (гетерозигота)	2	<0.01%	69x
CLN3	Chr16: 28493433 C>delC	NM_000086.2:c.1048delCrs38683369 6	C>delC (гетерозигота)	15	<0.01%	150x
PAH	Chr12: 103246653 C>T	NM_000277.1: c.782G>A(p.Arg261Gln) rs5030849	C>T (гетерозигота)	7	0.01%	42x
MUTYH	Chr1: 45797228 C>T	NM_001128425.1: c.1187G>A(p.Gly396Asp) rs36053993	C>T (гетерозигота)	13	0.32%	25x

- 1) Ген **CLN3** (MIM607042) кодирует белок баттенин. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием аутосомно-рецессивного нейронного восковидного липофусциноза (MIM204200).
- 2) Ген **PAH** (MIM612349) кодирует фенилаланингидроксилазу. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием аутосомно-рецессивной фенилкетонурией (MIM 261600).
- 3) Ген **MUTYH** (MIM604933) кодирует ДНК - гликозилазу. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием аутосомно-рецессивного колоректального аденоматозного полипоза (MIM132600) и семейного аденоматозного полипоза (MIM608456).
- 4) Ген **SLC24A1** (MIM603617) кодирует представителя семейства калий-зависимых натрий/кальций обменников. Кодируемый белок играет важную роль в натрий/кальциевом обмене в палочках и колбочках сетчатки через посредничество в экструзии одного иона кальция и одного иона калия в обмен на четыре иона натрия. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием аутосомно-рецессивной ночной слепотой (MIM 613830).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ

Частота нереферентной (не «дикого типа») аллели в популяции является одним из наиболее важных факторов, влияющих на клиническую интерпретацию генетического варианта. Несмотря на чрезвычайно большое количество образцов в данных Gnomad (125 748 для версии v. 2.1), генетическая изменчивость во многих регионах по всему миру все ещё плохо изучена.



The screenshot shows the Genomics England website. At the top, there is a search bar and navigation links: About Us, 100,000 Genomes Project, Taking Part, For Healthcare Professionals, Research, Industry Partnerships, and News & Events. Below the navigation is a breadcrumb trail: Home > Information for healthcare professionals > Rare disease documents. The main content area is titled 'Rare Disease Documents' and includes 'Rare Disease Project guide leaflets by speciality' and 'Eligibility Guides to the 100,000 Genomes Project, by disease type:'. A list of guides is provided: Cardiologists' guide (Word) | Cardiologists' guide (PDF), Dermatologists' guide (Word), Neurologists' guide (Word), Ophthalmologists' guide (Word), Renal disease guide (Word), and Respiratory disease (Word). There is also a link for 'Eligibility Wheels'. To the right, under 'Useful links', there is a 'Contact us' section with the phone number 0800 2819 535 and a 'Contact Form' link. A large question mark icon is also visible.



The screenshot shows the GenomeAsia 100K website. At the top, there is a navigation bar with links: HOME, LEADERSHIP, FOUNDING PARTNERS, IN THE NEWS, ENGAGE & SUPPORT, and COLLABORATE. Below the navigation is a large banner image of a DNA double helix with the text 'GenomeAsia 100K' overlaid. At the bottom, there is a mission statement: 'We are a mission driven non-profit consortium collaborating to sequence and analyze 100,000 Asian individuals genomes to help accelerate Asian population specific medical advances and precision medicine.'

СПЕКТР НОСИТЕЛЬСТВА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИИ [VARBITOFF ET AL., 2021].

С целью увеличения объёма анализируемой выборки, мы создали расширенный reference set генетических вариантов, проанализировав 6096 образцов, собранных в двух крупных городах России — Москве и Санкт-Петербурге.

Из всех вариантов 75,7% были известны (найлены в последней сборке dbSNP), а 24,3% (509 409) были новыми.



RUSeq — проект по объединению генетической информации между клиническими лабораториями и геномными центрами России. Наша цель — создать базу данных генетических вариантов, встречающихся у жителей РФ, охарактеризовать частоту их встречаемости в популяции в целом и в отдельных ее частях. На данный момент в проекте участвуют две крупнейшие генетические лаборатории Москвы и Санкт-Петербурга — Генетико и Сербалаб, а также Городская больница №40 Курортного района Санкт-Петербурга.



Браузер разработан в сотрудничестве с Институтом биоинформатики



СТРАТЕГИЯ ОЦЕНКИ ЧАСТОТЫ МУТАЦИИ [Fedyakov et al., 2018].

Анализ данных
когорты экзоменов

В результате анализа у 2х образцов из 523 была выявлена мутация с. 894G>A в гетерозиготном состоянии, что соответствует частоте 1/262 в исследуемой популяции. Таким образом, расчётная частота гетерозиготного носительства всех патогенных вариантов в гене LIPA может достигать 1/130. По закону Харди-Вайнберга это соответствует оценочной

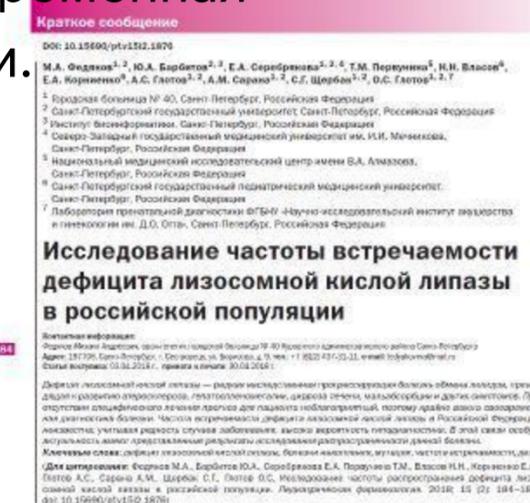
частоте заболевания 1/67600.

Возможность оценки частот новых заболеваний;

Прогноз потребностей для лечения;

Возможность оценки финансового сопровождения данных больных.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкая наследственная прогрессирующая болезнь обмена липидов, приводящая к развитию атеросклероза, гепатоспленомегалии, цирроза печени, мальабсорбции и других симптомов. При отсутствии специфического лечения прогноз для пациента неблагоприятный, поэтому крайне важна своевременная диагностика болезни.



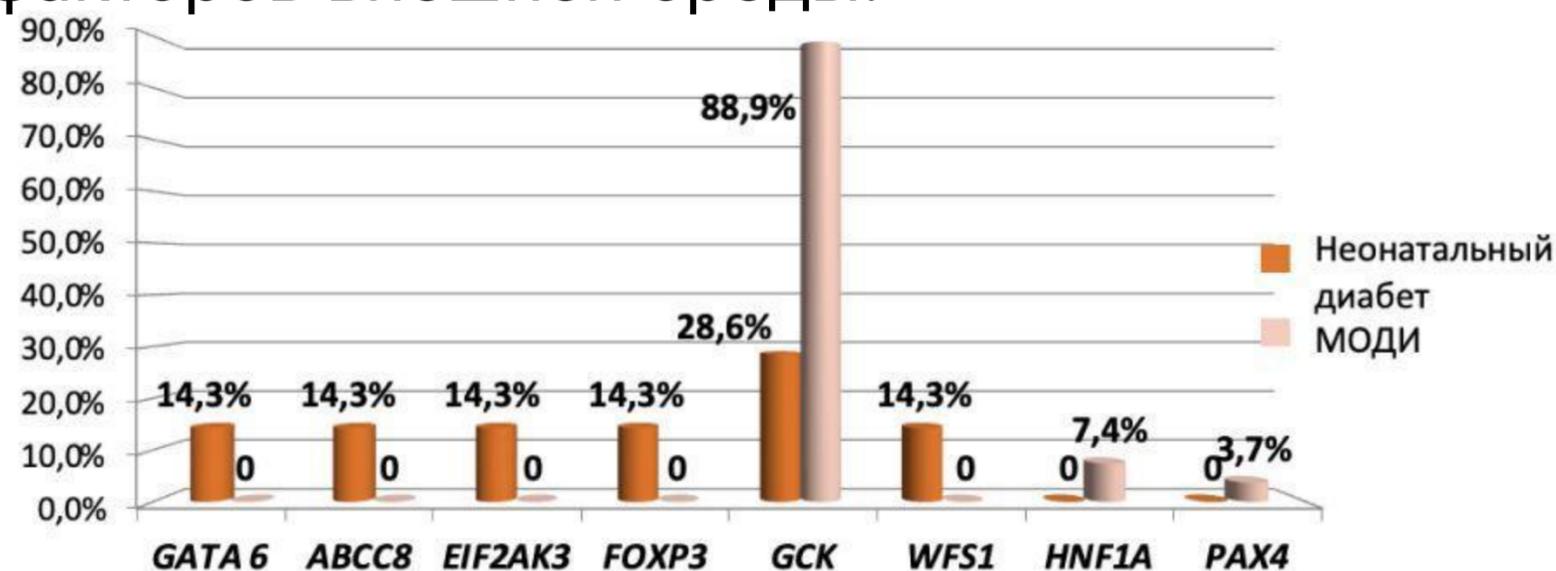
ОСОБЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

- Новая семья — новый патогенный вариант
Разные патогенные варианты в одном гене —
различное течение заболевания
Патогенный вариант в одном гене — различные
заболевания
Сочетание патогенных вариантов в разных генах.

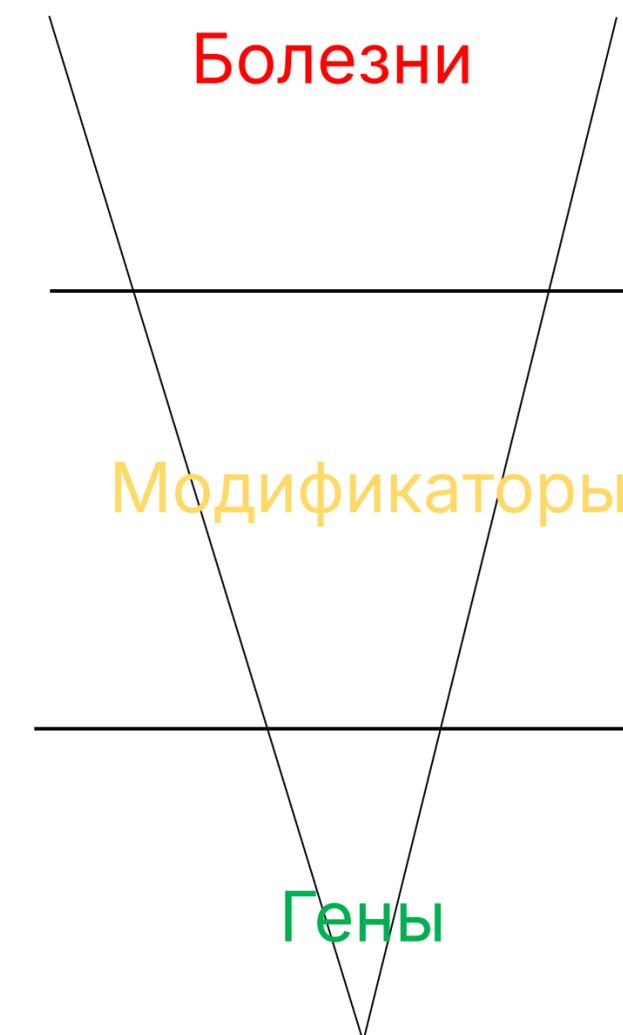


ПАТОГЕННЫЕ ВАРИАНТЫ В ОДНОМ И ТОМ ЖЕ ГЕНЕ МОГУТ ПРИВОДИТЬ К РАЗЛИЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ [Glotov O. et al., 2019].

Возможно, нозологические формы — это всего лишь различные варианты изменений в работе одних и тех же основных генов с учётом некоторого вклада факторов внешней среды.



Объяснение



ПРИМЕНЕНИЕ NGS СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ВАРИАНТОВ

[Glotov O. et al., 2019].

Из 33 пациентов мутации в генах MODY имели 27 (81,8%) и 19 из них в гене GSK (57,8%).

15 новых вариантов

Наличие генетических вариантов в различных генах-мишенях было обнаружено у трёх пациентов. В одном из них делеция в гене GSK сопровождалась миссенс мутацией в гене *HNF1A* (пациент № 226). В другом случае присутствовали две миссенс-мутации в генах *GSK* и *BLK* (пациент № 529). У третьего пациента (№ 662) присутствовал дефект сплайсинга в генах *GSK* и миссенс-мутации в *BLK* и *WFS1*.

MODY3
MODY9
MODY12
MODY13

Объяснение

4 GLOTOV et al. MONOGENIC DIABETES IN RUSSIAN CHILDREN

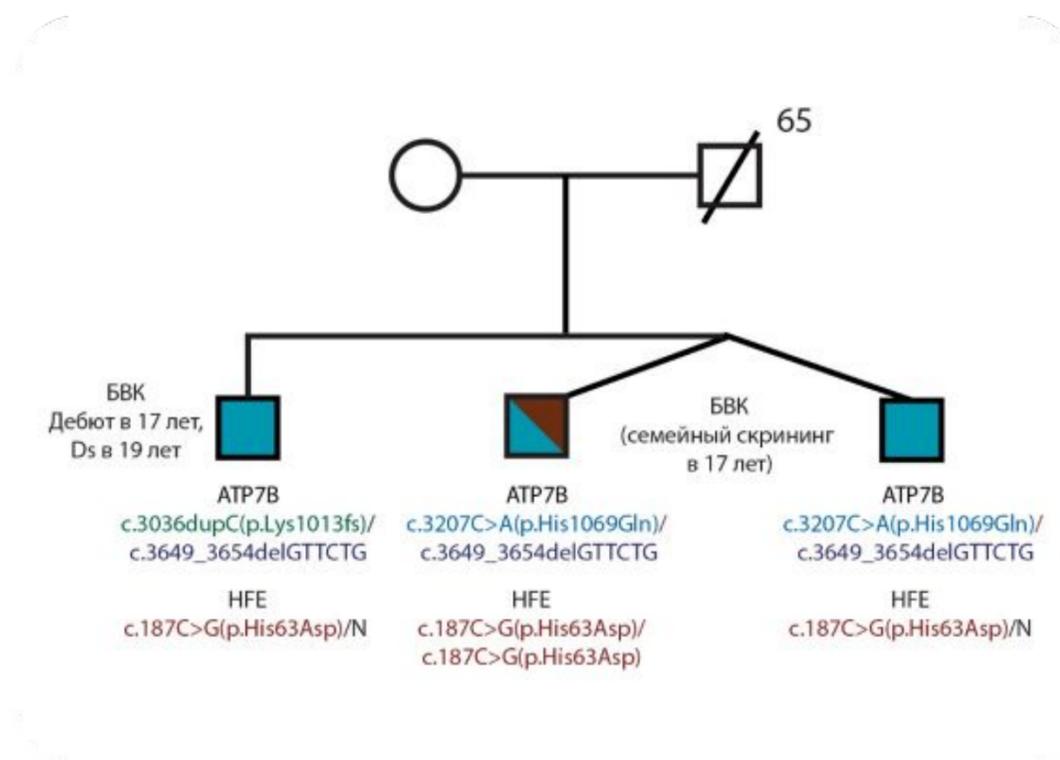
Table 1. Genetic variants identified in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus.

Patient number	Gene	Nucleotide change (protein change)	Mutation type	Mutation origin	Pathogenicity according to ACMG	(Refs.)
59	<i>GSK</i>	c.772G>T (p.Gly258Cys)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(21)
62	<i>GSK</i>	c.930_931delGG (p.Asp311fs)	Frameshift	Unknown	Pathogenic	(22)
83	<i>GSK</i>	c.930_931delGG (p.Asp311fs)	Frameshift	Unknown	Pathogenic	(22)
95	<i>GSK</i>	c.130G>A (p.Gly44Ser)	Missense	Father	Likely pathogenic	(23)
167	<i>GSK</i>	c.128G>A (p.Arg43His)	Missense	Mother	Likely pathogenic	(24)
197	<i>GSK</i>	c.233T>C (p.Leu77Pro)	Missense	Father	Likely pathogenic	(25)
426	<i>GSK</i>	c.683C>T (p.Thr228Met)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(26)
460	<i>GSK</i>	c.682A>G (p.Thr228Ala)	Missense	Mother	Likely pathogenic	(21)
580	<i>GSK</i>	c.775G>A (p.Ala259Thr)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(27)
663	<i>GSK</i>	c.1079C>A (p.Ser360*)	Nonsense	Unknown	Pathogenic	(28)
665	<i>GSK</i>	c.660C>A (p.Cys220*)	Nonsense	Unknown	Pathogenic	(24)
176	<i>GSK</i>	c.1349C>T (p.Ala450Val)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(29)
661	<i>GSK</i>	c.1349C>T (p.Ala450Val)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(29)
118	<i>GSK</i>	c.117_119delAAG (p.Lys39del)	In-frame deletion	Unknown	Uncertain significance	Novel
119	<i>GSK</i>	c.1346_1347delCG (p.Ala449fs)	Frameshift	Unknown	Pathogenic	Novel
434	<i>GSK</i>	c.868G>C (p.Glu290Gln)	Missense	Mother	Uncertain significance	Novel
578	<i>GSK</i>	c.1253G>C (p.Ser418Thr)	Missense	Unknown	Pathogenic	Novel
27	<i>GSK</i>	c.754T>C (p.Cys252Arg)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(30)
		c.-71G>C	Promoter	Unknown	Likely pathogenic	(20)
78	<i>GSK</i>	c.199G>T (p.Glu67*)	Nonsense	Mother	Pathogenic	Novel
		c.766G>C (p.Glu256Lys)	Missense	Mother	Likely pathogenic	(31)
153	<i>HNF1A</i>	c.709A>G (p.Asn237Asp)	Missense	Unknown	Uncertain significance	(32)
422	<i>HNF1A</i>	c.485T>G (p.Leu162Arg)	Missense	Unknown	Uncertain significance	Novel
215	<i>PAX4</i>	c.574C>A (p.Arg192Ser)	Missense	Unknown	Uncertain significance	(33)
114	<i>ABCC8</i>	c.4139G>A (p.Arg1380His)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(34)
134	<i>KCNJ11</i>	c.406C>A (p.Arg136Ser)	Missense	Unknown	Uncertain significance	(35)
68	<i>GATA6</i>	c.1477C>T (p.Arg493*)	Nonsense	De novo	Pathogenic	(36)
266	<i>WFS1</i>	c.2452C>T (p.Arg818Cys)	Missense	Mother	Likely benign	(37)
408	<i>WFS1</i>	c.2327A>T (p.Glu776Val)	Missense	Mother	Likely benign	(38)
133	<i>WFS1</i>	c.1124G>A (p.Arg375His)	Missense	Unknown	Uncertain significance	Novel
411	<i>EIF2AK3</i>	c.1912C>T (p.Arg638*)	Nonsense	From	Pathogenic	Novel
	<i>EIF2AK3</i>	c.1912C>T (p.Arg638*)	Nonsense	parents		
432	<i>SLC19A2</i>	c.164delC (p.Pro55fs)	Frameshift	Mother	Pathogenic	Novel
	<i>SLC19A2</i>	c.161C>A (p.Thr54Asn)	Missense	Father	Uncertain significance	Novel
226	<i>GSK</i>	c.543_545delCGT (p.Val182del)	In-frame deletion	Unknown	Uncertain significance	Novel
	<i>HNF1A</i>	c.92G>A (p.Gly31Asp)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(39)
529	<i>BLK</i>	c.939G>C (p.Glu313Asp)	Missense	Unknown	Uncertain significance	Novel
	<i>GSK</i>	c.919C>T (p.Leu307Phe)	Missense	Unknown	Uncertain significance	Novel
662	<i>GSK</i>	c.1019+2T>A	Splicing defect	Unknown	Pathogenic	Novel
	<i>BLK</i>	c.1148G>A (p.Arg383Gln)	Missense	Unknown	Uncertain significance	Novel
	<i>WFS1</i>	c.1957C>T (p.Arg653Cys)	Missense	Unknown	Likely pathogenic	(40)

ПРИМЕНЕНИЕ NGS СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕСКОЛЬКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА [Тулузановская и др., 2017; Balashova et al., 2019].

Клиническая картина заболевания у каждого больного характеризовалась значительными различиями. Только у старшего брата был выявлен патогномичный для БВК симптом — кольцо Кайзера — Флейшера и неврологические проявления в виде неустойчивости при ходьбе; нарушение речи, почерка. Проведённый скрининг двум младшим братьям, которые на момент обследования не предъявляли жалоб, выявил у одного первоначальные проявления хронического гепатита низкой степени активности (без цирроза печени), у второго — хронический гепатит с трансформацией в цирроз печени, что позволило клиницистам диагностировать БВК.

Кроме патогенных вариантов в основном гене выявлены варианты в гене модификаторе — HFE, ассоциированным

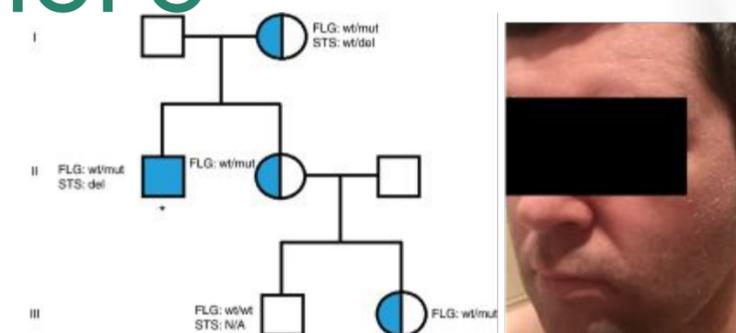


ПРИМЕНЕНИЕ NGS СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕСКОЛЬКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ОДНОГО ЧЕЛОВЕКА

[Alaverdian et al., 2020].

Согласно современной классификации, существует две формы наследственного ихтиоза: синдромная и несиндромная, и каждая из них состоит из более чем десяти различных нозологий. Наиболее распространёнными типами ихтиоза являются X-сцепленный рецессивный (распространённость 1/2000–6000 у мужчин) и аутосомно-доминантный, или вульгарный ихтиоз с неполной пенетрантностью (1/250–1000). X-сцепленная форма связана с мутациями в гене стероидной сульфатазы STS,

примечательно, что в 90% случаев наблюдается полная делеция гена. Пробанд является носителем двух патогенных мутаций, связанных с развитием различных форм наследственного ихтиоза, - X-сцепленного рецессивного и аутосомно-доминантного с неполной пенетрантностью. Данная информация особенно ценна для медико-генетического консультирования при прогнозе потомства, т.к. при X-сцепленной форме риск развития болезни у потомства первого поколения отсутствует, а при аутосомно-доминантной форме составляет около 50% (принимая в расчёт неполную пенетрантность). Учитывая сходство клинической картины, рекомендовано проводить молекулярно-генетическую диагностику и гена STS, и гена FLG, для исключения сочетанных форм заболевания.



Родословная карта пробанда (*). Мать, сестра и дочь сестры имеют симптомы вульгарного ихтиоза, вызванного мутацией в гене FLG (p.Arg2037Ter: c.6109C>T)

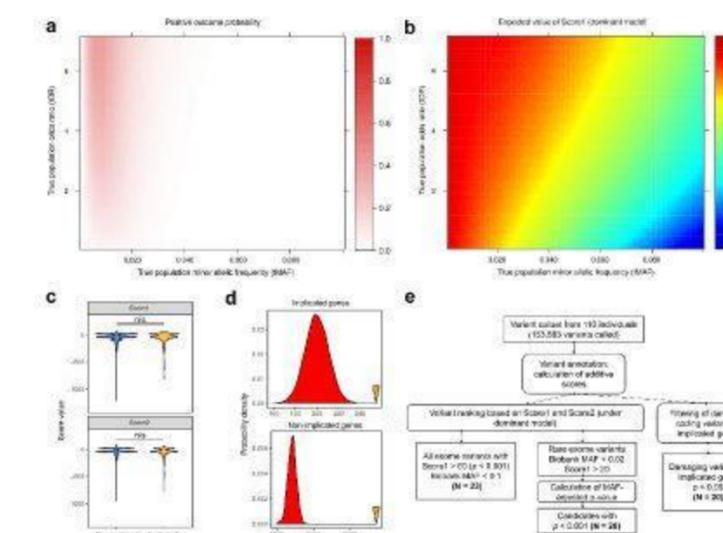
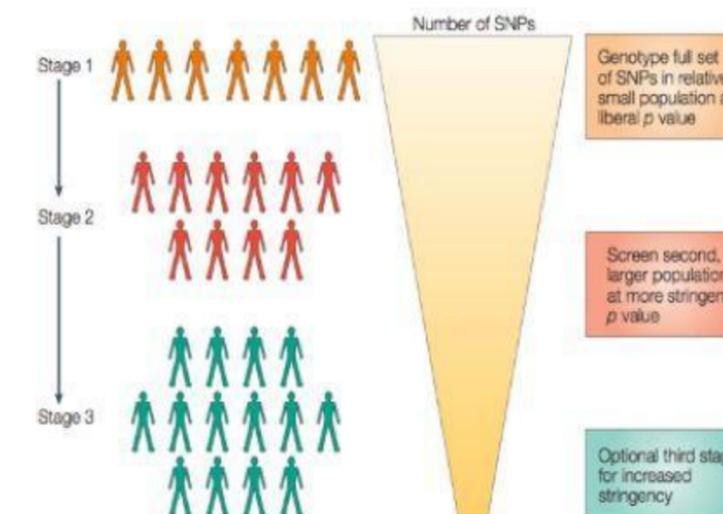
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ И НОВЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ГЕНОВ

КАНДИДАТОВ МФЗ [Barbitoff et.al., 2018]

Диабет 2 типа (СД2) и ожирение являются распространёнными хроническими заболеваниями с многофакторной этиологией. В последние годы идентифицировано более 128 генетических маркёров предрасположенности к СД2 и более 700 к ожирению. В основном эти исследования были проведены с использованием GWAS [Scott et al., 2018; Fuchsberger et al., 2016; Yengo et al., 2018].

Анализ парных признаков (ожирение против контроля, СД2 против контроля, СД2 + ожирения против контроля и ожирение + СД2 против контроля)

Анализ ассоциации количественных признаков (антропометрия и бх) с известными маркёрами (объединение всех групп). Поиск вариантов: с малой частотой аллеля (MAF)



AUCS, ПОЛУЧЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТОЛЬКО ПОЛА И ВОЗРАСТА, ТОЛЬКО SNP И ВСЕХ ТРЁХ ВМЕСТЕ ВЗЯТЫХ

[Lello et al., 2019].

- Значительная наследуемость большинства распространённых заболеваний подразумевает, что по крайней мере некоторые различия в риске обусловлены генетическими эффектами.
- Располагая достаточным количеством обучающих данных, современные методы машинного обучения позволяют нам создавать полигенные предикторы риска.
- Алгоритм обучения с достаточным количеством примеров для обучения может в конечном итоге, основываясь только на генотипе идентифицировать людей, которые подвергаются необычно высокому риску этого заболевания.

Заболевание	Тестируемая выборка	Возраст + Пол	Только генетика	Возраст + Пол + Генетика
Гипертония	UKBB	0.638 (0.018)	0.667 (0.012)	0.717 (0.007)
Гипотиреоз	UKBB	0.695 (0.007)	0.705 (0.009)	0.783 (0.008)
СД2	UKBB	0.672 (0.009)	0.640 (0.015)	0.651 (0.013)
Гипертония	eMERGE	0.818 (0.008)	0.651 (0.007)	0.851 (0.009)
Устойчивая гипертония	eMERGE	0.817 (0.008)	0.686 (0.007)	0.864 (0.009)
Гипотиреоз	eMERGE	0.643 (0.006)	0.630 (0.006)	0.697 (0.007)
СД2	eMERGE	0.565 (0.006)	0.633 (0.006)	0.651 (0.007)

Это имеет очевидное клиническое применение: скудные ресурсы для профилактики и диагностики могут быть более эффективно распределены, если лица с высоким риском могут быть идентифицированы превентивно. Это можно сделать в раннем возрасте или даже до рождения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕСТИРОВАНИЕ GPS (POLYGENIC RISKS CORE) ДЛЯ ПЯТИ РАСПРОСТРАНЁННЫХ СЛОЖНЫХ

ЗАБОЛЕВАНИЙ
[Khera et al, 2018]

Заболевание	Объем GWAS, Случай/Контроль	Распространенность в наборе данных для проверки	Распространенность в тестируемом наборе данных	Количество SNP в GPS	Параметр настройки	AUC (95% CI) в наборе данных для проверки	AUC (95% CI) в тестируемом наборе данных
ИБС (CAD)	60,801/123,504	3,963/120,280 (3.4%)	8,676/288,978 (3.0%)	6,630,150	LD Pred ($p = 0.001$)	0.81 (0.80–0.81)	0.81 (0.81–0.81)
Фибрилляция предсердий	17,931/115,142	2,024/120,280 (1.7%)	4,576/288,978 (1.6%)	6,730,541	LDPred ($p = 0.003$)	0.77 (0.76–0.78)	0.77 (0.76–0.77)
СД2	26,676 / 132,532	2,785/120,280 (2.4%)	5,853/288,978 (2.0%)	6,917,436	LDPred ($p = 0.01$)	0.72 (0.72–0.73)	0.73 (0.72–0.73)
Воспалительное заболевание кишечника	12,882 / 21,770	1,360/120,280 (1.1%)	3,102/288,978 (1.1%)	6,907,112	LDPred ($p = 0.1$)	0.63 (0.62–0.65)	0.63 (0.62–0.64)
Рак молочной железы	122,977/105,974	2,576/63,347 (4.1%)	6,586/1576895 (4.2%)	5,218	Обрезка и пороговая обработка ($r/2 < 0.2$; $P < 5 \times 10^{-4}$)	0.68 (0.67–0.69)	0.69 (0.68–0.69)

Преимущество GPS состоит в том, что его можно оценить с момента рождения, задолго до того, как появится способность различать факторы риска (например, гипертонию или диабет 2 типа), используемые в клинической практике для прогнозирования.

УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ «ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА»

REVIEW COMMUNICATIONS

MEDICAL
GENETICS

Personalized medicine: the role of sequencing technologies in diagnostics, prediction and selection of treatment of monogenous and multifactorial diseases

Oleg Glotov^{1,2}, Alexandr Chernov^{3,4}, Michael Fedyaikov⁵,
Valentina Larionova^{3,6}, Andrey Zaretsky⁷, Maksim Donnikov⁸, and
Andrey Glotov^{2,9}

- Все наследственные болезни достаточно условно подразделяются на моногенные и мультифакторные. Тяжесть заболевания, время манифестации и клинические признаки наследственных болезней зависят от природы мутаций, повреждающих работу гена и генов-модификаторов, влияющих на проявление патологических признаков и факторов внешней среды. На долю типичных моногенных болезней приходится только около 1% всей патологии человека. Семейные моногенные и полигенные формы достаточно редки, основные заболевания человека (сердечно-сосудистые, онкологические, психические, нейродегенеративные и др.) относятся к МФЗ, этиология которых складывается из сочетанного действия наследственной предрасположенности и внешней среды. Современные представления о генетическом варианте концептуально меняют наши знания о том, какие болезни являются моногенными, олигогенными и мультифакториальными.

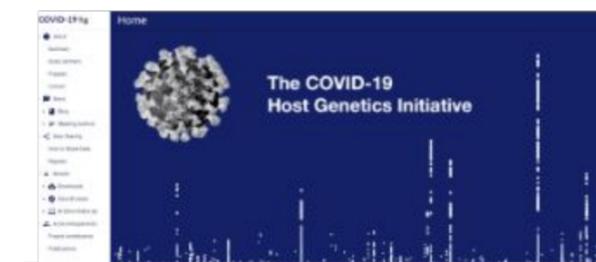
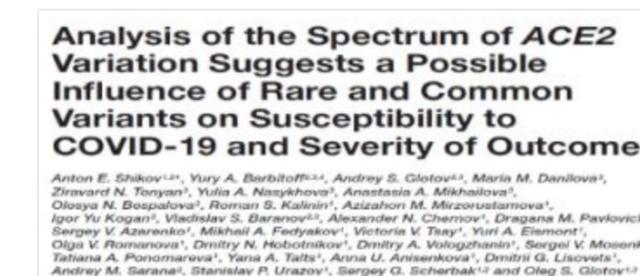
Назрела необходимость создания новой генетической классификации болезней с опорой не только на клинико-лабораторные данные, но и на результаты

ПАНДЕМИЯ COVID-19 КАК ДВИГАТЕЛЬ АНАЛИЗА ГЕНОМНЫХ ДАННЫХ

[Shikov et al., 2020; Glotov et al., 2021B; Shcherbak et al., 2022].



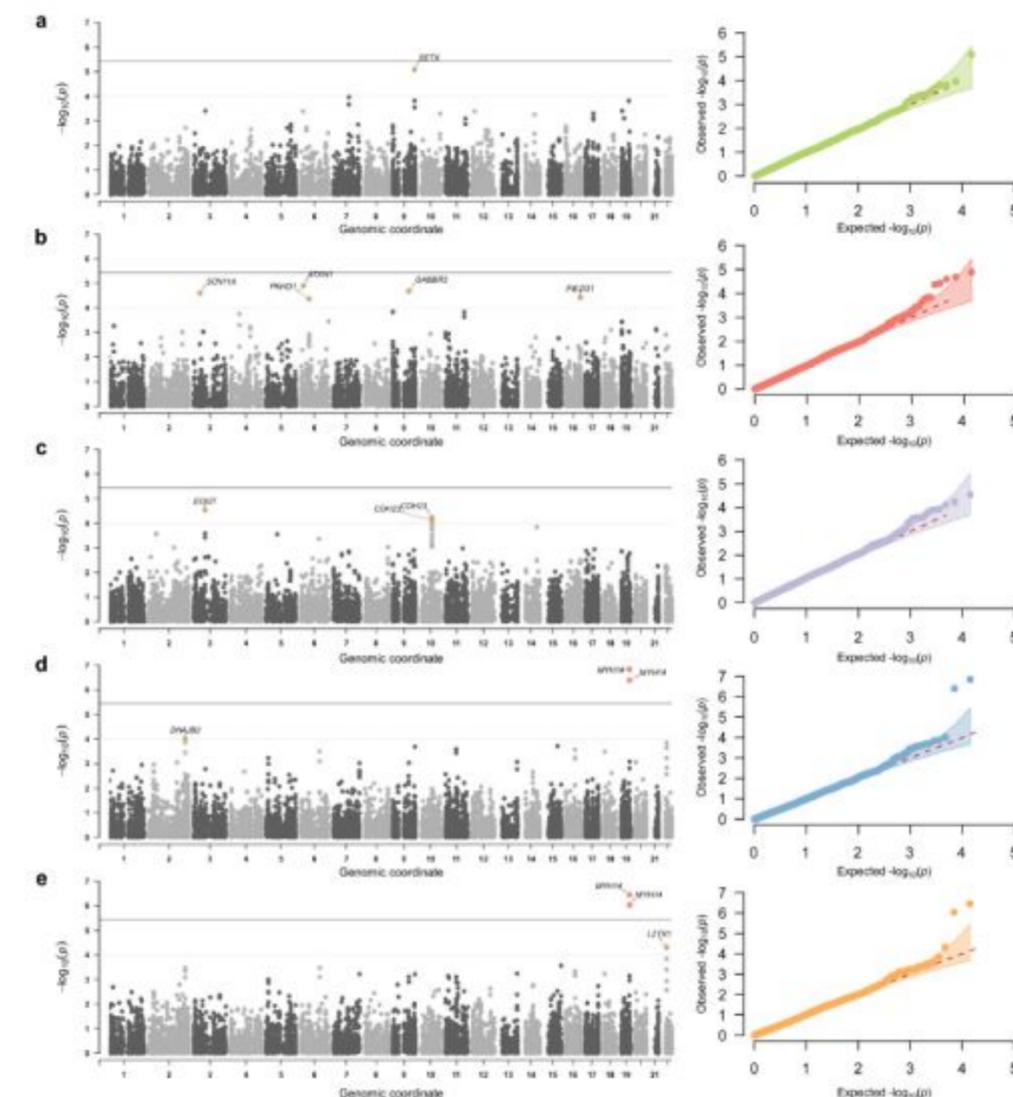
1 → 2 → 3



ИССЛЕДОВАНИЕ КОГОРТЫ ИЗ 840 РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 [SHCHERBAK ET AL., 2022]. [Shcherbak et.al., 2022].

Мы проанализировали ассоциацию 13 983 распространённых (MAF>0,05) вариантов, обнаруженных в нашем наборе данных генотипов, с набором из 53 предварительно обработанных количественных признаков с низкой частотой пропусков.

В общей сложности мы обнаружили 5 количественных признаков, которые демонстрировали сигналы ассоциаций. К ним относятся уровни сывороточного С-реактивного белка (СРБ), количества лимфоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, а также поражение лёгких, оценённое с помощью компьютерной томографии. ПОКАЗАНЫ ГРАФИКИ МАНХЭТТЕНА (СЛЕВА) И КВАНТИЛЬ-КВАНТИЛЬ (СПРАВА) P-ЗНАЧЕНИЙ АССОЦИИИ ДЛЯ (СВЕРХУ ВНИЗ) УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНОГО СРБ (А), ОЦЕНКИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ (В), УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЛИМФОЦИТОВ (С), ЛЕЙКОЦИТОВ (D) И НЕЙТРОФИЛОВ (Е).



ИССЛЕДОВАНИЕ КОГОРТЫ ИЗ 840 РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

[Shcherbak et.al., 2022].

Основные генетические варианты, ассоциированные с количественными признаками, связанными с COVID-19, в когорте российских пациентов

<u>Хромосома</u>	<u>Позиция</u>	<u>rsID</u>	<u>Признак(и)</u>	<u>p-значение</u>	<u>Ген</u>
19	50259161	rs1651553	<u>Нейтрофилы, лейкоциты</u>	1.44e-07	<i>MYH14</i>
22	20992196	rs112544	Нейтрофилы, лейкоциты	4.87e-05	<i>LZTR1</i>
3	38894643	rs33985936	Форма по КТ	2.49e-05	<i>SCN11A</i>

ОБНАРУЖЕНО 15 ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ С $P < 10^{-4}$
(ДЛЯ 6 ПРИЗНАКОВ С НАИЛУЧШИМ СИГНАЛОМ АССОЦИАЦИИ), СООТВЕТСТВУЮЩИЕ 11 НЕЗАВИСИМЫМ ЛОКУСАМ.

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГОРТЫ ИЗ 840 РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

[Shcherbak et.al., 2022].

MYH14: Белок представляет собой обычный немышечный миозин. Миозины — это актинзависимые моторные белки с разнообразными функциями, включая регуляцию цитокинеза, подвижности клеток и полярности клеток. Мутации в этом гене приводят к одной из форм аутосомно-доминантного нарушения слуха, кардиомиопатиям, нейропатиям.

LZTR1: Этот ген кодирует члена суперсемейства ВТВ-келча. Продукт гена локализуется исключительно в сети Гольджи, где он может помочь стабилизировать комплекс Гольджи. Делеция этого гена ассоциирована с синдромом Диджорджа, а мутации с синдромом Нунана и наследственными кардиомиопатиями.

SCN11A: Этот ген кодирует одного члена семейства генов альфа-субъединицы натриевого канала. Он опосредует деполяризацию мембран, вызванную нейротрофическим фактором головного мозга, и является основным эффектором гиперчувствительности к периферической воспалительной боли. Мутации в этом гене были связаны с наследственной сенсорной и автономной нейропатией VII типа и семейным эпизодическим

болевым синдромом-3

ЭКЗОМНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Объяснение

Предсказание

Исследование экзоза в рамках концепции Предиктивной медицины — клинического генетического паспорта здоровья человека



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРЕДИКТИВНОЙ, ПРЕВЕНТИВНОЙ, ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ:

- Все наследственные болезни достаточно условно подразделяются на моногенные и мультифакторные. Тяжесть заболевания, время манифестации и клинические признаки наследственных болезней зависят от природы мутаций, повреждающих работу гена и генов-модификаторов, влияющих на проявление патологических признаков и факторов внешней среды. На долю типичных моногенных болезней приходится только около 1% всей патологии человека. Семейные моногенные и полигенные формы достаточно редки, основные заболевания человека (сердечно-сосудистые, онкологические, психические, нейродегенеративные и др.) относятся к МФЗ, этиология которых складывается из сочетанного действия наследственной предрасположенности и внешней среды. Современные представления о генетическом варианте концептуально меняют наши знания о том, какие болезни являются моногенными, олигогенными и мультифакториальными. Назрела необходимость создания новой генетической классификации болезней с опорой не только на клинико-лабораторные данные, но и на результаты молекулярно-генетического анализа с учётом пенетрантности и экспрессивности.

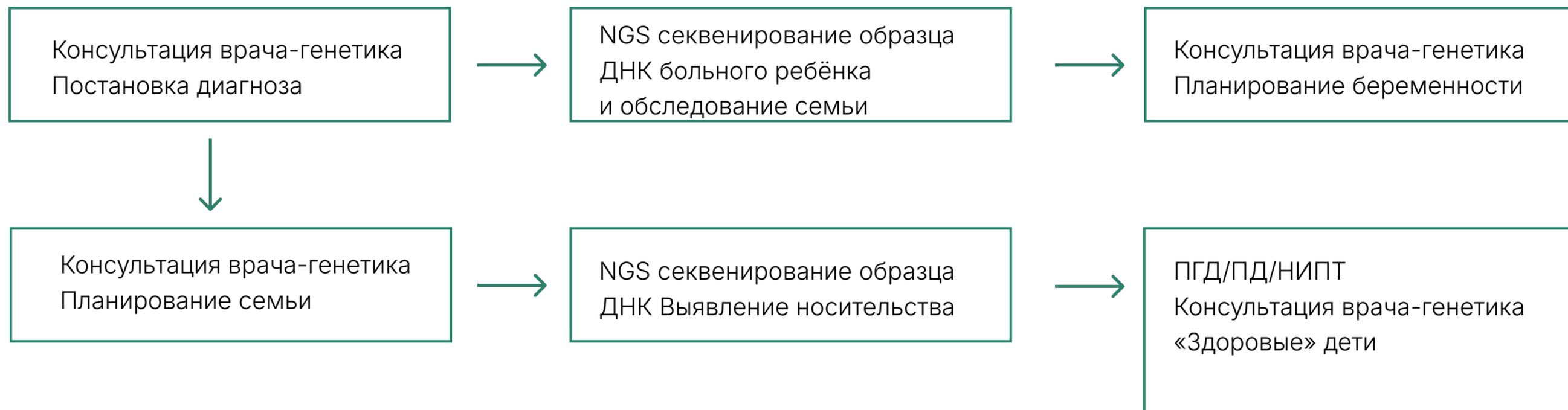


- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 01 Медико-генетическое консультирование | 05 Шкалы риска для: МОНОГЕННЫХ |
| 02 Кариотип | ОЛИГОГЕННЫХ |
| 03 Клинико-инструментальные данные | МФЗ |
| 04 Секвенирование экзона для оценки риска заболеваний + вспомогательные молекулярно-генетические технологии | Инфекционных заболеваний |

06 КОНСУЛЬТАЦИИ ГЕНЕТИКА и других специалистов; информация для врача, выработка тактики планирования беременности, профилактики, лечения и питания при различных заболеваниях
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Концепции предиктивной медицины и генетического паспорта,

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ СЕМЬИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЁЛЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ СЕМЬИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТЯЖЁЛЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРЕКОНЦЕПЦИОННЫЙ СКРИНИНГ:

1. Позволяет оптимизировать алгоритм ведения будущей беременности:

- Выбор диагностических процедур;
- Рекомендации по медицинскому прерыванию;
- Консультирование;
- Междисциплинарный подход;

2. Может быть использован на этапе планирования беременности:

- Донорство;
- ПГТ;

3. Снижает количество перинатальных потерь;

4. Важен при психологической поддержке будущих родителей (позволяет уменьшить количество самообвинений среди тех, кто столкнулся с самопроизвольным прерыванием беременности, в том числе из-за моногенных заболеваний);

5. Безопасен и прост для пациента.

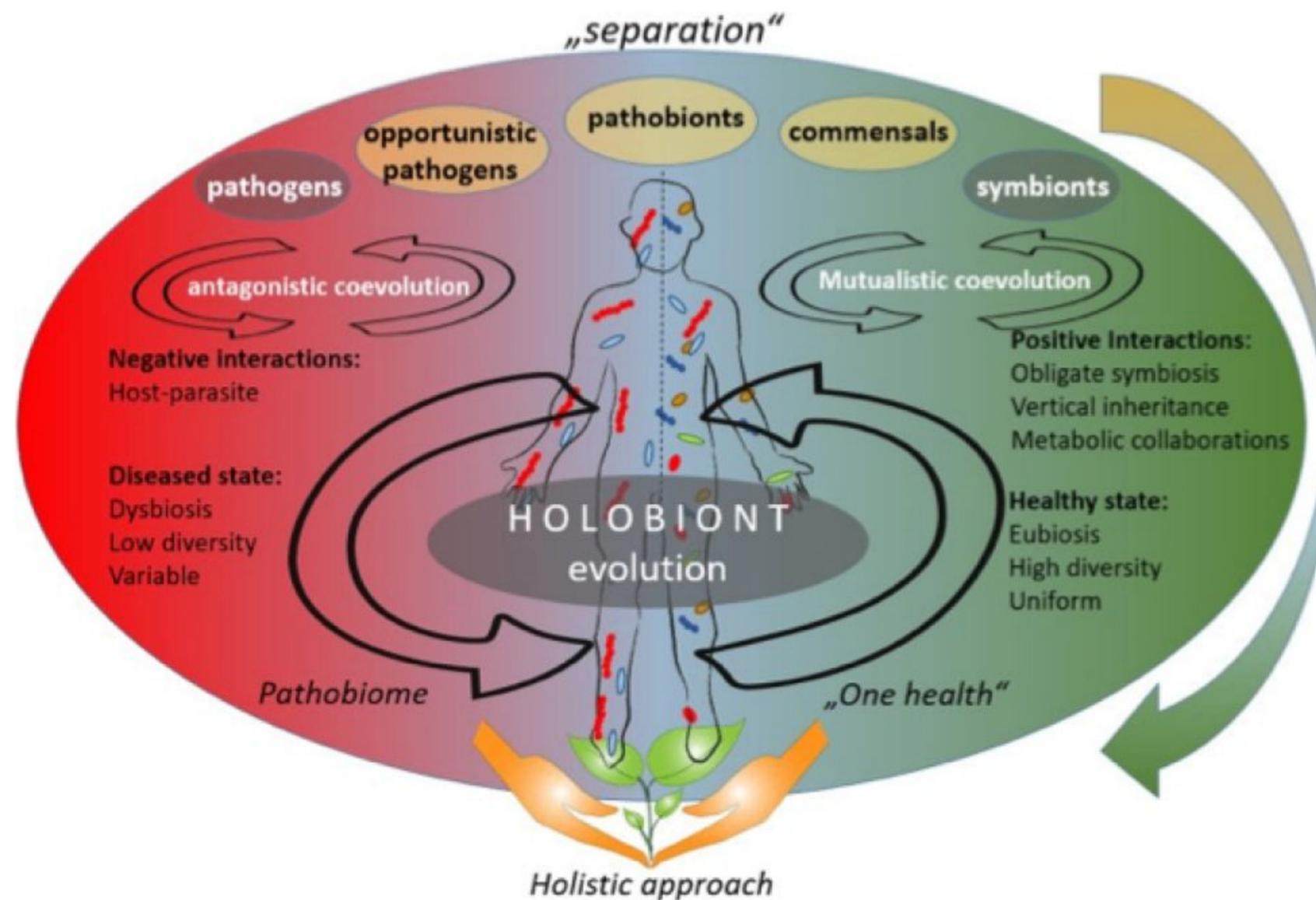


НЕ ТОЛЬКО ГЕНОМ ОПРЕДЕЛЯЕТ ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА, НО И МИКРОБИОМ

Целостный подход рассматривает и связанную с ним микробиоту как единое (Holobiont), эволюционирует как единое целое

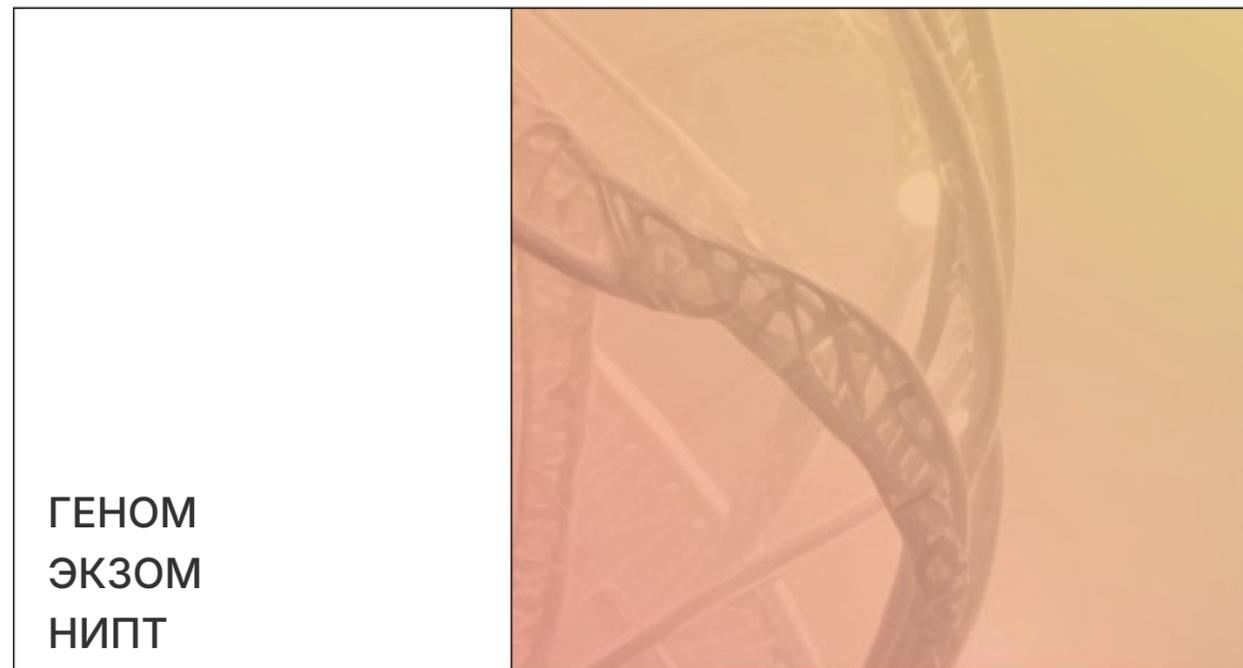
подход хозяина

целое, которое эволюционирует как единое целое

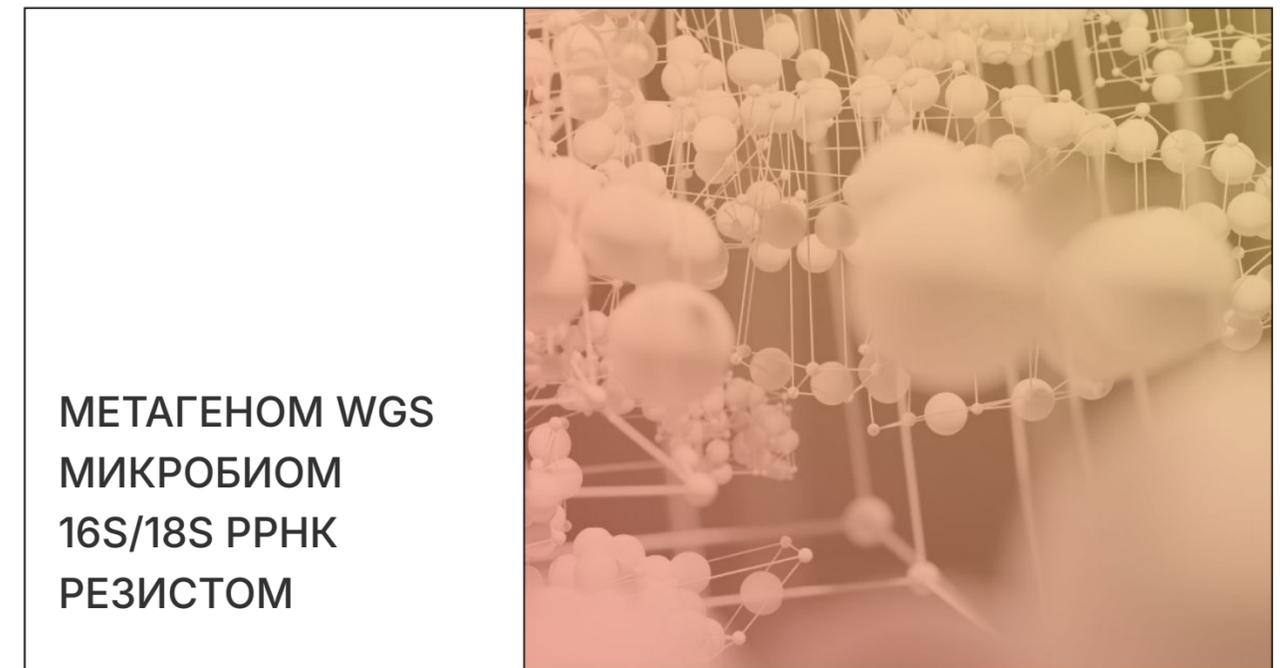


ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Генетика человека



Генетика микроорганизмов



ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Перспектива внедрения научных разработок
в практическое пользование
II полугодие 2024/ I полугодие 2025 г

Геном

Диагностика сложных наследственных заболеваний.
Генетический паспорт.

более 8000 моногенных
и полигенных заболеваний

Экзо

М

Диагностика и профилактика моногенных, онкологических, сердечно-сосудистых. Клинический генетический паспорт.

Метагеном

Диагностика и профилактика инфекционных заболеваний (бактериальных, вирусных, микозы, простейшие) и дисбиотических состояний. Резистом.

более 50
000 функциональных
и патогенных
микроорганизмов.

Транскриптом Эпигенетика

Диагностика онкологических заболеваний. Оценка биологического возраста. Исследование долголетия.

22 000 маркёров

Диагностика онкологических заболеваний. Репродуктивная генетика. Генетика психо-неврологических состояний. Оценка биологического возраста.

более 2 000 сайтов
метелирования

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ УЧАСТИЕ ГЕНЕТИКИ И МИКРОБИОТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:

язвенная болезнь желудка
и двенадцатиперстной кишки
с.difficile-ассоциированная болезнь
воспалительные заболевания ЖКТ
болезнь Крона
язвенный колит
функциональные заболевания ЖКТ
целиакия

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

сахарный диабет
ожирение
атеросклероз
аллергические реакции

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

болезнь Альцгеймера
болезнь Паркинсона
рассеянный склероз

ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ СИСТЕМА:

нажб
цирроз печени
аутоиммунные заболевания печени

ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ: ХОБЛ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ;

МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА:

мочекаменная болезнь
хроническая почечная недостаточность
воспалительные заболевания мочеполовой системы.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ЖКТ, ротовой полости, лёгких и пр.

СЕРДЕЧНО — СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА:

ишемическая болезнь сердца,
гипертоническая болезнь,
хроническая сердечная недостаточность;

ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ:

отреивно-депрессивные и когнитивные
расстройства
оаутизм;

КОЖА И СУСТАВЫ:

ПСОРИАЗ
АРТРИТЫ
АЛОПЕЦИЯ
АКНЕ
ОДЕРМАТОЗЫ, ЭКЗЕМА

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ:

кератоконус
увеиты
меланома глаз
катаракта. глаукома



Заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней
 ч. член РАН, д.м.н., профессор, член РА, Главный внештатный специалист МЗ по СЗ-ФЗ
 РН и КЗ СВ по медицинской генетике
БАРАНОВ ВЛАДИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ

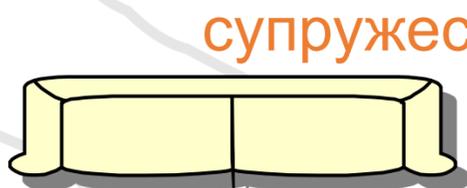
Узкая, извилистая тропинка на гребне жизни с многочисленными барьерами и критическими периодами

Генетический паспорт – лучший навигатор

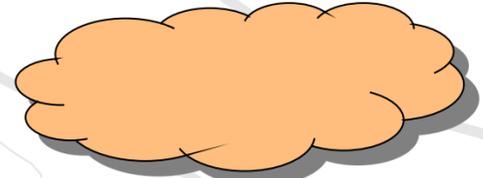


школа

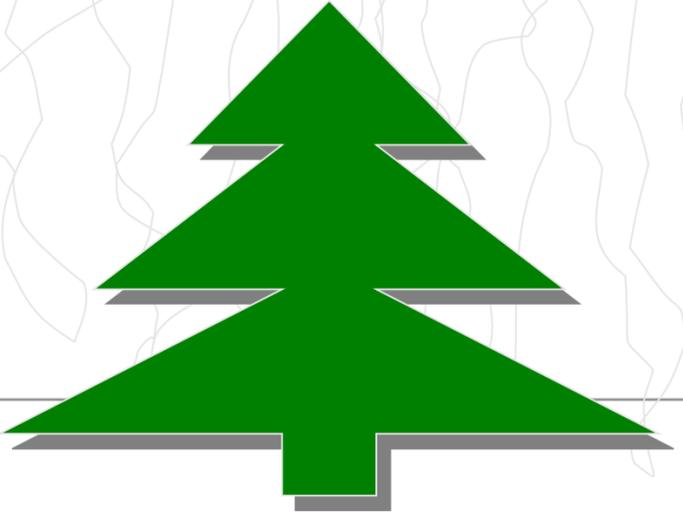
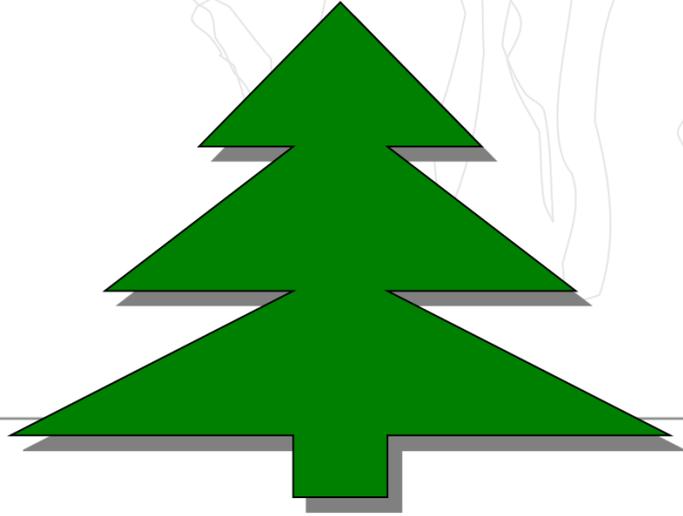
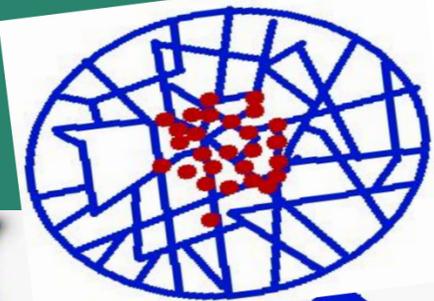
ИНСТИТУТ



профессиональная карьера



Естественный предел жизни около 125 лет



АБ



КОНТАКТЫ



Готов Олег Сергеевич

Научный руководитель д.б.н.
OLGLOTOV@MAIL.RU

ВЕДУЩИЙ ЦЕНТР ГЕНОМНЫХ
ТЕХНОЛОГИЙ «СЕРБАЛАБ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
БОЛЬШОЙ ПРОСПЕКТ ВО Д. 90К2

