

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В СВЯЗИ С ПРОВЕДЕНИЕМ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ СОДЕРЖАНИЕ СЛЕДУЮЩИХ ПУНКТОВ:

- 1. Полноэкзомное секвенирование** – это определение нуклеотидной последовательности экзома, т.е. всех кодирующих участков белок-кодирующих генов человека (около 20 000). При секвенировании экзома можно получить информацию об изменениях ДНК – генетических вариантах. Экзом составляет около 1-2% генома человека, но около 85% всех вызывающих наследственные заболевания генетических вариантов находятся именно в кодирующих областях. Способность метода выявить вызывающий заболевание вариант зависит от типа изменения ДНК и от того, в каком участке ДНК он находится. Генетические варианты могут быть известными (описанными в литературе или специализированных базах данных) или не описанными ранее. Определение клинического значения прежде не описанных в литературе вариантов может быть затруднительным.
- 2. Полноэкзомное секвенирование представляет собой персонализированное научное исследование и не является зарегистрированным диагностическим тестом и медицинской услугой.** Полноэкзомное секвенирование проводится при помощи современного высокопроизводительного метода – Next Generation Sequencing (NGS) в Медико-генетической лаборатории АО «Ферст Генетикс» (ОГРН 1167746676680, адрес местонахождения: 121205, Москва, Инновационный центр Сколково, Большой б-р, дом 42, строение 1, помещение 619).
- 3. Полноэкзомное секвенирование** заключается в прочтении последовательности ДНК, выделенной из биоматериала обследуемого, и дальнейшей обработке полученных данных.
«Биоматериал» – это образец биологического материала, используемый для проведения персонализированного научного исследования;
«Обследуемый» – это человек, чей биоматериал предоставлен для получения информации об индивидуальных особенностях его наследственной информации.
- 4.** Существуют разные типы генетических вариантов. Технология секвенирования нового поколения (NGS - next generation sequencing) предназначена в первую очередь для поиска однонуклеотидных вариантов, коротких делеций (потерь участков ДНК) и инсерций (вставок участков ДНК). Некоторые типы вариантов поддаются выявлению при секвенировании плохо, в том числе структурные изменения хромосом (инверсии, транслокации, крупные инсерции и делеции), изменение числа хромосом (полиплоидия, анеуплоидия), протяженные участки триплетных и других нуклеотидных повторов, варианты в генах с наличием в геноме близкого по последовательности псевдогена, варианты в GC-богатых участках.
- 5.** В ходе исследования могут быть сообщены варианты, возможно имеющие отношение к фенотипу (т.е. к клинической картине заболевания), со следующей клинической значимостью:
«**Патогенный вариант**» – изменение с достаточной доказательной базой для того, чтобы рассматривать его как вероятную причину проявления фенотипа, соответствующего заболеванию;
«**Вероятно патогенный вариант**» – ранее не описанное изменение (либо описанное однократно), приводящее к проявлению фенотипа, соответствующего заболеванию, с высокой долей вероятности;
«**Вариант неопределенной клинической значимости**» – ранее не описанное изменение, относительно которого без дополнительных исследований невозможно сказать, может ли оно вызывать соответствующее заболевание или нет;
«**Побочно выявленные варианты**», или «**вторичные находки**», – патогенные или вероятно патогенные генетические варианты, ассоциированные с **заболеванием, отличным от направительного диагноза**, в генах, входящих в список вторичных находок в соответствии с рекомендациями ACMG* (American College of Medical Genetics and Genomics – Американская коллегия медицинской генетики и геномики). Эти гены** связаны с определенными генетическими заболеваниями, нуждающимися в медицинском контроле. От получения информации о вторичных находках можно отказаться;
«**Случайные находки**» - патогенные/вероятно патогенные варианты в гене, не входящие в список ACMG**. От получения информации о случайных находках можно отказаться (в отношении совершеннолетнего обследуемого лица). Случайные находки, выявленные в отношении несовершеннолетних, не выдаются.
Для развития заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования недостаточно наличия у пациента одного гетерозиготного патогенного варианта; такие заболевания развиваются только в случае наличия патогенных вариантов в обеих копиях гена (отцовской и материнской).
- 6.** В случае, когда секвенирование проводится с целью **поиска причины** вероятно наследственного моногенного заболевания, в заключение выносятся патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты неопределенной клинической значимости в генах, ассоциированных с заболеваниями, имеющими фенотипическое сходство с описанием клинической картины обследуемого. Варианты в остальных генах в заключение не выносятся (за исключением «вторичных» и «случайных» находок), в связи с чем клиническая информация о состоянии здоровья обследуемого лица является обязательным условием для проведения интерпретации данных секвенирования. **Клиническая информация** о состоянии здоровья обследуемого лица должна быть представлена в максимальном объеме до проведения исследования в виде результатов исследований (лабораторных и инструментальных) и медицинских заключений. По возможности должны быть предоставлены данные о семейном анамнезе и заболеваниях у других членов семьи.
- 7.** В случае, когда секвенирование проводится с **целью скрининга на носительство** рецессивных вариантов, в заключение выносятся патогенные и вероятно патогенные варианты в генах, ассоциированных с развитием рецессивных наследственных заболеваний. Варианты неизвестной клинической значимости могут быть сообщены в исключительных случаях, при этом сообщение таких сведений не гарантируется. Исследование, проведенное с целью скрининга на носительство рецессивных вариантов, может позволить уточнить риск развития рецессивной моногенной патологии у потомства, но полностью не исключает возможность рождения ребенка с каким-либо наследственным заболеванием или врожденной патологией, в следствие мозаицизма половых клеток одного из родителей, спонтанных соматических и герминальных мутаций (возникших de novo на одном из этапов развития зародыша), врожденных пороков развития негенетической или немонагенной природы (деформация, дизрупция, секвенция, токсическая эмбриопатия), вариантов расположенных в областях генома, выходящих за пределы разрешения метода. Важно отметить, что, если в семье были случаи рождения детей с подозрением на наследственное заболевание, предоставление клинической информации о таких случаях позволит провести более точную интерпретацию данных секвенирования с учетом возможного риска повторного рождения ребенка с таким же заболеванием. Предоставление клинической информации для скрининга не обязательно.
Секвенирование **с целью скрининга на носительство** вариантов, в том числе ассоциированных с риском развития наследственных опухолевых синдромов и других заболеваний с поздним началом, **не проводится несовершеннолетним обследуемым** без соответствующего фенотипа (заболевания).
- 8.** «Сырые» (необработанные) данные секвенирования могут быть выданы Акционерным обществом «Ферст Генетикс» (основной государственный регистрационный номер в Едином государственном реестре юридических лиц: 1167746676680) в виде ссылки на <https://disk.yandex.ru/> в формате fastq заказчику услуги или обследуемому лицу старше 18 лет, по запросу, направленному по адресу электронной почты, указанной при заключении договора на оказание услуг для получения результатов, в срок, не превышающий

	8 рабочих дней с момента получения соответствующего запроса от ООО «ИНВИТРО» (ОГРН 1037739468381). Следует учитывать, что формат fastq не предполагает просмотр данных секвенирования без дополнительной биоинформатической обработки.
9.	В ходе секвенирования выявляется большое количество генетических вариантов (от нескольких десятков тысяч до миллионов в зависимости от объема исследования). Подавляющее большинство этих вариантов представляют собой доброкачественные варианты и не ассоциированы с развитием наследственных заболеваний. Согласно российским и международным рекомендациям по интерпретации данных секвенирования нового поколения, доброкачественные и вероятно доброкачественные варианты не выносятся в заключение.
10.	Заключение по результатам проведенного секвенирования составляется на основе современных знаний в области генетики и науки в целом и с учетом российских и международных рекомендаций по интерпретации данных секвенирования. Следует отметить, что возможно существование дополнительных, пока ещё не изученных факторов, влияющих на проявление того или иного заболевания. Кроме того, возможны случаи, когда в заключении по результатам секвенирования отсутствуют клинически значимые генетические варианты. Это не означает, что исследование выполнено некачественно или не в полном объеме. Отсутствие выявленных клинически значимых вариантов в заключении может быть связано с недостаточной изученностью генетических вариантов, генов и/или их связей с моногенными заболеваниями либо с ограничениями методики исследования. Проведение повторного биоинформатического анализа и клинической интерпретации данных секвенирования спустя некоторое время (год или несколько лет) может привести к включению в заключение генетических вариантов, не сообщенных ранее, в связи с появлением новой информации в научных публикациях и базах данных.
11.	Исследование не проводится на ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови, если пациенту в течение жизни проводилась трансплантация костного мозга или стволовых клеток. Исследование не следует проводить, если за последние 4 недели пациенту было проведено переливание цельной крови или лейкоцитарной массы или не прошло 120 дней после химиотерапии.
12.	Результаты исследования не являются постановкой диагноза. Интерпретация полученных результатов секвенирования должна осуществляться врачом-генетиком с учетом клинической картины обследуемого (консультация врача в стоимость исследования не входит).

На основании вышеизложенного

Я, _____, _____ года рождения,
(ФИО)

подтверждаю ознакомление с изложенной выше информацией,
выражаю свое согласие на то, что в связи с проведением персонализированного научного исследования:

- ☐ мне,
- ☐ моему ребёнку (подопечному) _____, _____ года рождения,
(ФИО представляемого)

ДА НЕТ	
☐	☐ В случае обнаружения <u>вторичной находки</u> (патогенного/вероятно патогенного варианта в гене из списка ACMG**) я согласен(на) получить полную информацию о таком результате.
☐	☐ Поле заполняется только в случае проведения тестирования совершеннолетнему обследуемому: В случае обнаружения <u>случайной находки</u> (патогенного/вероятно патогенного варианта в гене, не входящем в список ACMG**) я согласен(на) получить полную информацию о таком результате. <i>Сообщение всех случайных находок не гарантировано.</i>

* Miller DT, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022 Jul;24(7):1407-1414.

** ACT2, ACTC1, APC, APOB, ATP7B, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CACNA1S, COL3A1, DSC2, DSG2, DSP, FBN1, GLA, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBP3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RET, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM43, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TSC1, TSC2, VHL, WT1.

- Я проинформирован(а), что проводимое персонализированное научное исследование имеет свои ограничения и не всегда даёт возможность выявить все присутствующие генетические варианты.
- Подписывая данную форму, я подтверждаю, что обладаю достаточной информацией, а также что у меня была возможность задать все вопросы, которые могли у меня возникнуть, в отношении предстоящего персонализированного научного исследования, на все мои вопросы получены исчерпывающие ответы.

_____	ДД.ММ.ГГГГ	_____
(ФИО)	дата	Подпись

Расписался в моем присутствии:
Представитель Исполнителя

_____	ДД.ММ.ГГГГ	_____
(должность, ФИО)	дата	Подпись