

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ В СВЯЗИ С ПРОВЕДЕНИЕМ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

ПОЖАЛУЙСТА, ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧТИТЕ СОДЕРЖАНИЕ СЛЕДУЮЩИХ ПУНКТОВ:

1. **Полноэкзомное секвенирование** – это определение нуклеотидной последовательности экзона, т.е. всех кодирующих участков белок-кодирующих генов человека (около 20 000). При секвенировании экзона можно получить информацию об изменениях ДНК – генетических вариантах. Экзон 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.
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), а также заключений врачей и/или выписок из истории болезни. 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 невозможно полное исключение риска. Важно отметить, что, если в семье были случаи рождения детей с подозрением на наследственное заболевание, предоставление клинической информации о таких случаях позволит провести более полноценную интерпретацию данных 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 в формате fastq заказчику услуги или обследуемому лицу старше 18 лет, по запросу. 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 полиморфизмы 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, если пациенту в течение жизни проводилась трансплантация костного мозга или стволовых клеток. Исследование не следует проводить, если за последние 3 месяца пациенту было проведено переливание крови и её компонентов.
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

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, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RET, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM43, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TSC1, TSC2, VHL, WT1

- 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