

К вопросу о своевременном применении методов высокопроизводительного секвенирования в офтальмогенетической практике

Марахонов А.В., Васильева Т.А., Мишина И.А., Репина С.А., Гарифуллина С.А.,
Щагина О.А., Вассерман Н.Н., Куцев С.И., Кадышев В.В., Зинченко Р.А.

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

Наследственная офтальмологическая патология представляет собой генетически неоднородную группу заболеваний, которые проявляются либо как изолированное глазное расстройство, либо как симптом наследственных синдромов (хромосомных или моногенных). Диагностический поиск в некоторых случаях наследственной офтальмологической патологии может быть трудоемким и дорогостоящим. Наиболее сложная ситуация возникает в случае продолжающейся беременности и необходимости дородовой диагностики. В настоящем сообщении рассмотрена необходимость своевременного применения методов высокопроизводительного секвенирования (ВПС) в офтальмогенетической практике. Схожесть клинических проявлений наследственной офтальмопатологии затрудняет верификацию конкретных нозологических форм. В сложных случаях, как представляется, ВПС является методом выбора, и это может существенно ускорить постановку точного диагноза и оценку генетического риска в семье.

Ключевые слова: NGS, HTS, клинический полиморфизм

Для цитирования: Марахонов А.В., Васильева Т.А., Мишина И.А., Репина С.А., Гарифуллина С.А., Щагина О.А., Вассерман Н.Н., Куцев С.И., Кадышев В.В., Зинченко Р.А. К вопросу о своевременном применении методов высокопроизводительного секвенирования в офтальмогенетической практике. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 31-32.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.31-32

Автор для корреспонденции: Марахонов А.В.; **e-mail:** marakhonov@generesearch.ru

Финансирование. Исследование поддержано грантом РФФИ № 19-015-00122 и выполнено в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

On the issue of timely application of high-throughput sequencing in ophthalmogenetic practice

Marakhonov A.V., Vasilyeva T.A., Mishina I.A., Repina S.A., Garifullina S.A.,
Shagina O.A., Vasserman N.N., Kutsev S.I., Kadyshev V.V., Zinchenko R.A.

Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie Str., 1, Moscow, 115522, Russia

Inherited ophthalmological pathology is a heterogeneous group of diseases that manifests itself either as an isolated eye disorder or as a symptom of hereditary syndromes (chromosomal or monogenic). Thus, diagnostic search in some cases of ophthalmologic pathology can be laborious and expensive. The most difficult situation may arise when antenatal diagnosis is required during the ongoing pregnancy. In the present report the necessity of timely application of high-throughput sequencing methods in ophthalmogenetic practice is considered. Polymorphism of inherited ophthalmologic pathology may seriously hinder making an accurate diagnosis and make it time consuming and expensive. In complex cases, HTS appears to be a method of choice, and it can significantly speed up diagnosis confirmation of and genetic risk assessment.

Keywords: NGS, HTS, clinical polymorphism

For citation: Marakhonov A.V., Vasilyeva T.A., Mishina I.A., Repina S.A., Garifullina S.A., Shagina O.A., Vasserman N.N., Kutsev S.I., Kadyshev V.V., Zinchenko R.A. On the issue of timely application of high-throughput sequencing in ophthalmogenetic practice. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 31-32 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.31-32

Corresponding author: Marakhonov A.V.; **e-mail:** marakhonov@generesearch.ru

Funding. Supported by RFBR grant 19-015-00122 and the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Приход высокопроизводительного секвенирования (ВПС) в клиническую практику привел к изменению парадигмы в диагностической оценке пациентов с подозрением на редкие генетические заболевания [1]. Тем не менее, его применение в клинической практике все еще остается не слишком широким, зачастую в силу причин, не связанных с клинической необходимостью, таких как все еще относительно высокая стоимость исследования, а также временные затраты.

По данным ВОЗ доля наследственных заболеваний глаз в структуре офтальмологической патологии составляет не менее 35%, они приводят в 65–70% случаев к инвалидности. Исследования наследственной офтальмопатологии затруднены ввиду широкой генетической гетерогенности (аллельной, локусной) и выраженного клинического полиморфизма [2,3]. При всей очевидности основного направительного диагноза заболевания, обусловленного вариантами нуклеотидной последовательности в каком-то одном гене, необходимо всегда рассматривать возможность направления пациента на полноэкзомное секвенирование в качестве первого шага диагностики.

Цель: провести медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностику направленной в ФГБНУ «МГНЦ» семьи для прогнозирования риска рождения больного ребенка.

Пациенты и методы

Проведено обследование семьи, в которой у ребенка, мальчика 6 лет, были диагностированы врожденная аниридия, глаукома, отслоение сетчатки, тяжелая задержка психомоторного развития и отсутствие речи, а также было проведено несколько офтальмологических хирургических операций. Ранее у пораженного ребенка был проведен поиск мутаций в гене *PAX6* и изучены вариации числа копий локуса 11p13, которые не выявили никаких изменений [4]. Мать ребенка беременна, срок гестации 7–8 недель.

Проведено секвенирование полного экзона, секвенирование по Сэнгеру.

Результаты

Учитывая отсутствие точного диагноза у пораженного мальчика, для расчета генетического риска было выполнено полноэкзомное секвенирование, которое позволило выявить ранее не описанную нонсенс-мутацию p.G129X в гене *NDP*, ассоциированном с болезнью Норри (OMIM#310600) [5]. Последующая валидация варианта подтвердила идентифицированную замену, унаследованную по X-сцепленному рецессивному типу. Исследование амниотической жидкости показа-

ло, что плод имеет мужской пол и является гемизиготным по данному варианту. При проведении прерывания беременности в сроке 21–22 недель развились осложнения, что привело к гистерэктомии.

Можно предположить, что при более ранней диагностике семья могла бы иметь гораздо больше возможностей избежать угрожающих жизни осложнений у женщины, а также предотвратить психологическую трагедию в семье. Клинический полиморфизм и вариабельная экспрессивность наследственной офтальмологической патологии сильно затрудняют установление точного диагноза и отнимают много времени и средств на постановку диагноза. Представляется, что в сложных случаях ВПС является методом выбора, который может существенно ускорить установление диагноза и оценку генетического риска. Это важно в случае крайне редких заболеваний, которые не известны врачам и офтальмологам.

Литература

1. Hamilton A., Tetreault M., Dymont D.A., et al. Concordance between whole-exome sequencing and clinical Sanger sequencing: implications for patient care. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4: 504–512.
2. Bolz H.J. Despite Challenges and Pitfalls: How Ophthalmology Benefits From the Use of Next-Generation Sequencing. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018; 235: 258–263.
3. Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Хлебникова О.В., Поздеева Н.А., Марахонов А.В., Зинченко Р.А. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2017; 72(4): 233–241.
4. Марахонов А.В., Васильева Т.А., Воскресенская А.А., Кадышев В.В., Поздеева Н.А., Шилова Н.В., Браславская С.И., Хлебникова О.В., Зинченко Р.А., Куцев С.И. Опыт применения медицинской технологии диагностики врожденной аниридии в ФГБНУ «МГНЦ». *Медицинская генетика* 2017; 16(11): 23–26.
5. Dickinson J.L., Sale M.M., Passmore A., et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 682–688.

References

1. Hamilton A., Tetreault M., Dymont D.A., et al. Concordance between whole-exome sequencing and clinical Sanger sequencing: implications for patient care. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4: 504–512.
2. Bolz H.J. Despite Challenges and Pitfalls: How Ophthalmology Benefits From the Use of Next-Generation Sequencing. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018; 235: 258–263.
3. Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A., Khlebnikova O.V., Pozdeyeva N.A., Marakhonov A.V., Zinchenko R.A. Differentsial'naya diagnostika nasledstvennykh form vrozhdennoy aniridii s pozitsiy sovremennoy genetiki [Genetic Approaches to Differential Diagnosis of Hereditary Forms of Congenital Aniridia]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2017; 72 (4): 233–241. doi: 10.15690/vramn834 (In Russ.)
4. Marakhonov A.V., Vasilyeva T.A., Voskresenskaya A.A., Kadyshch V.V., Pozdeyeva N.A., Shilova N.V., Braslavskaya S.I., Khlebnikova O.V., Zinchenko R.A., Kutsev S.I. Opyt primeneniya meditsinskoy tekhnologii diagnostiki vrozhdennoy aniridii v FGBNU «MGNC» [Application of medical technology for the diagnosis of congenital aniridia at the Research Centre for Medical Genetics]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]* 2017; 16(11): 23–26. (In Russ.)
5. Dickinson J.L., Sale M.M., Passmore A., et al. Mutations in the NDP gene: contribution to Norrie disease, familial exudative vitreoretinopathy and retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 682–688.