

NGS для диагностики причин аномалий развития плода

Янова Т.И.¹, Канивец И.В.^{1,2}, Коростелев С.А.^{1,3}, Пьянков Д.В.¹, Удалова В.Ю.¹, Горгишли К.В.¹, Киевская Ю.К.¹

1 — ООО «Геномед»

115093, г. Москва, Подольское шоссе, д. 8, кор.5

2 — ФГБОУ ДПО Российская академия непрерывного профессионального образования 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

3 — ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, стр.4.

Использование высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике позволило значительно увеличить выявляемость причин аномалий развития плода, определенных при УЗИ. Установление релевантного варианта является важным для постановки диагноза и оценки прогноза. Цель настоящей работы – определить распространенность и структуру моногенных заболеваний, являющихся причиной пороков развития плода при использовании секвенирования нового поколения (NGS). В нашем исследовании было проанализировано 60 образцов ДНК плодов, аномалии развития которых были выявлены при УЗИ во время беременности. Патогенные варианты, являющиеся причиной аномалий развития были найдены у 71% плодов.

Ключевые слова: аномалии развития плода, пренатальная диагностика, секвенирование экзома, NGS.

Для цитирования: Янова Т.И., Канивец И.В., Коростелев С.А., Пьянков Д.В., Удалова В.Ю., Горгишли К.В., Киевская Ю.К. NGS для диагностики причин аномалий развития плода. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 65-66.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.65-66

Автор для корреспонденции: Янова Татьяна Ивановна; **e-mail:** yanova.tania@gmail.com

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020.

NGS for prenatal diagnosis of fetal anomalies

Yanova T.I.¹, Kanivets I.V.^{1,2}, Korostelev S.A.^{1,3}, Pyankov D.V.¹, Udalova V.J.¹, Gorgisheli K.V.¹, Kievskaya J.K.¹

1 — Genomed LTD

Podolskoe shosse 8/5, Moscow, 115093, Russian Federation

2 — Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Barricadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

3 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trubetskaya st. 8. Moscow, 119991, Russian Federation

The use of high-throughput sequencing in prenatal diagnostics has significantly increased the detection of the causes of fetal abnormalities identified by ultrasound. Establishing a relevant option is important for making a diagnosis and evaluating the prognosis. The purpose of this work is to determine the prevalence and structure of monogenic diseases that cause fetal malformations using next generation sequencing (NGS). In our study, we analyzed 60 samples of fetal DNA whose abnormalities were detected by ultrasound during pregnancy. Pathogenic variants were found in 71% of fetuses.

Key words: fetal anomalies, prenatal diagnosis, exome sequencing, NGS.

For citation: Yanova T.I., Kanivets I.V., Korostelev S.A., Pyankov D.V., Udalova V.J., Gorgisheli K.V., Kievskaya J.K. NGS for prenatal diagnosis of fetal anomalies. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 65-66. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.65-66

Corresponding author: Yanova Tatyana Ivanovna; **e-mail:** yanova.tania@gmail.com

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.05.2020.

Самыми распространёнными причинами пренатальной смертности являются врождённые пороки развития, встречающиеся в 2-3% беременностей. Для выявления аномалий развития повсеместно используется ультразвуковая диагностика

(УЗИ). Для постановки диагноза и определения прогноза важно установить, является ли порок развития изолированным, либо частью генетического синдрома. В настоящее время в пренатальной диагностике наследственных заболеваний используются кариоти-

пирование, количественная флюоресцентная полимерная цепная реакция (QF-PCR), хромосомный микроматричный анализ (ХМА). Введение последнего метода увеличило диагностическую эффективность по выявлению несбалансированных хромосомных аномалий в среднем на 6%, однако не позволило выявлять точечные мутации в отдельных генах. В постнатальной диагностике применение методов высокопроизводительного секвенирования для анализа панелей генов, всего экзома или генома значительно повысило выявляемость причин заболеваний за счет широкого охвата исследуемых генов. Эффективность данной технологии в пренатальной диагностике в настоящее время недостаточно оценена прежде всего из-за малого количества проведенных исследований, однако результаты, полученные при постнатальной диагностике, указывают на возможность более широкого ее применения. К основным проблемам, связанным с использованием технологии высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике, можно отнести невозможность тщательной оценки фенотипа плода и сложности в интерпретации вариантов с неизвестной клинической значимостью.

Цель исследования: оценка распространенности и структуры моногенных заболеваний, являющихся причиной аномалий развития плода с использованием высокопроизводительного секвенирования.

Материалы и методы

Были исследованы образцы ДНК 60 плодов, у которых пренатально были диагностированы аномалии развития: множественные врожденные пороки развития (17 плодов), соединительнотканная дисплазия (2 образца), аномалии развития скелета (24 плода), аномалии развития почек и мочевыводящей системы (6 плодов), аномалии центральной нервной системы (2 плода), пороки сердца (3 плода) и другие пороки (6 плодов). На момент исследования 10 из 60 беременностей являлись прогрессирующими. Анализ ДНК проводился с использованием секвенирования нового поколения методом парно-концевого чтения. Анализ данных секвенирования проводился с использованием собственного биоинформатического алгоритма. Интерпретация результатов исследования осуществлялось с учетом рекомендаций ACMG. Информация о клинической картине была получена из медицинских документов, предоставленных вместе с информированными согласиями на исследование. В 78% случаев был проведен анализ па-

нелей генов, в 12% — секвенирование всего экзома, в 10% — секвенирование генома.

Результаты

При секвенировании 60 образцов среднее покрытие исследуемых генов составило не менее 70х для панелей и экзомов и не менее 30х для геномов. В результате анализа причина заболевания была выявлена у 71,7% и не обнаружена у 28,3% плодов. Из 43 плодов с выявленными причинами аномалий развития однонуклеотидные варианты были найдены у 41, а у 2 по результатам анализа покрытия секвенированных генов получены данные в пользу наличия делеций сегментов хромосом. У одного плода с УЗИ-признаками поликистоза обеих почек гетерозиготная делеция участка 17 хромосомы захватывала ген *HNFI1B*, а у другого плода с признаками скелетной дисплазии гемизиготная делеция участка хромосомы X захватывала ген *ARSE*.

В результате анализа 60 образцов ДНК плодов с аномалиями развития, клинически значимые варианты были найдены у 71,7% плодов. Полученный результат указывает на возможность использования методов высокопроизводительного секвенирования в пренатальной диагностике аномалий развития плода при отрицательном результате ХМА. Дальнейшие исследования необходимы для оценки выявляемости генетических причин в группах плодов, имеющих сходные аномалии развития.

Литература

1. Monaghan K.G., Leach N.T., Pekarek D., Prasad P., Rose N.C.; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(4):675-680. doi: 10.1038/s41436-019-0731-7.
2. Киевская Ю.К., Коростелев С.А., Канивец И.В.. Хромосомный микроматричный анализ в пренатальной диагностике. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; 4: 130-131. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/502965>

References

1. Monaghan K.G., Leach N.T., Pekarek D., Prasad P., Rose N.C.; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2020;22(4):675-680. doi: 10.1038/s41436-019-0731-7.
2. Kievskaya J.K., Korostelev S.A., Kanivets I.V. Khromosomnyy mikromatrichnyy analiz v prenatal'noy diagnostike [The use of chromosomal micromatric analysis in prenatal diagnosis]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika [Ultrasound and functional diagnostics]*. 2015; 4: 130-131. Access mode: <https://rucont.ru/efd/502965>