

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.06.62-63>

Принципы клинической интерпретации моногенных CNV

Кашеварова А.А., Лебедев И.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
6304050, г. Томск, Россия, Набережная реки Ушайки, д. 10

Выявление вариаций числа копий единичных генов с помощью молекулярно-генетических методов привело к необходимости разработки алгоритма их клинической интерпретации. В сообщении приводятся основные этапы, особенности и сложности интерпретации патогенетической значимости моногенных CNV.

Ключевые слова: моногенные CNV, интерпретация.

Для цитирования: Кашеварова А.А., Лебедев И.Н. Принципы клинической интерпретации моногенных CNV. *Медицинская генетика* 2025; 24(6): 62-63.

Автор для корреспонденции: Кашеварова А.А.; **e-mail:** anna.kashevarova@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке темы государственного задания (номер государственного учета НИОКТР 122020300041-7).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2025

Принята: 30.06.2025

Hallmarks of clinical interpretation of single-gene CNVs

Kashevarova A.A., Lebedev I.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
10, Nab. Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation

The detection of copy number variations (CNVs) of single genes using molecular genetic methods has created a need to develop an algorithm for their clinical interpretation. This report presents the main stages, features and complexities of interpreting the pathogenic significance of single-gene CNVs.

Keywords: single-gene CNVs, interpretation.

For citation: Kashevarova A.A., Lebedev I.N. Hallmarks of clinical interpretation of single-gene CNVs. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(6): 62-63. (In Russ.)

Corresponding author: Kashevarova A.A.; **e-mail:** anna.kashevarova@medgenetics.ru

Funding. The work was supported by the theme of the state assignment (#122020300041-7).

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Моногенные CNV составляют особую группу генетических вариантов, с одной стороны, являющихся вариациями числа копий участков ДНК, а, с другой, затрагивающих единичные гены, что по клиническому эффекту может приближать их к инделам (indel) или структурным вариантам (single nucleotide variant, SNV). Brandt с соавт. адаптировали алгоритм интерпретации вариантов последовательности ДНК, разработанный Американской коллегией по медицинской генетике и геномике совместно с Ассоциацией по молекулярной патологии, для классификации моногенных CNV [1]. В рекомендациях Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу (ХМА) алгоритм клинической интерпретации моногенных CNV приведен в табличном виде [2]. Предложе-

ны общие подходы, которые применимы при анализе большей части вариантов, но в практике встречаются и такие, которые не вписываются в общие закономерности и требуют особого внимания.

В ходе клинической интерпретации моногенных CNV можно выделить несколько этапов:

— поиск аналогичных вариантов в DGV — базе структурных хромосомных вариантов у здоровых индивидов [3]. Ограничение — база не обновляется с февраля 2020 г.;

— поиск аналогичных вариантов в DECIPHER — базе генетических вариантов у больных [4]. Ограничения — не все варианты интерпретированы; анализируют CNV сами исследователи, т.е. нет единообразия; недостаточно подробно описана клиническая карти-

на пациентов. В DECIPHER также можно найти информацию о дозочувствительности генов;

- анализ литературных источников;
- использование онлайн-калькуляторов – CNV-ClinViewer, AutoCNV, ClinGen CNV Interpretation Calculator и др. [5–7]. Результат, полученный при применении подобных инструментов, необходимо вдумчиво проверять. Не все онлайн-калькуляторы учитывают сегрегацию CNV в родословной. Ни один из ресурсов не принимает во внимание локализацию генетического варианта на X-хромосоме и статус ее инактивации у пациентки или, в случае наследования CNV, у матери пробанда [8], а также вовлеченность импринтированных локусов генома.

При клинической интерпретации моногенных CNV следует использовать следующую информацию:

- тип CNV (делеция/дупликация) и какая часть гена вовлечена в перестройку (ген полностью, внутренние экзоны, 3'-конец, 5'-конец). Необходимо учитывать, что ХМА не дает точной информации о нуклеотидных границах CNV;

- дозочувствительность гена;
- известна ли ассоциация CNV, затрагивающей ген, с заболеванием. Соответствует ли клиническая картина у пациента заболеванию, при котором варианты в гене обнаружены ранее. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный;

- может ли нарушение функции гена, вовлеченного в CNV, быть ассоциировано с симптомами у пациента;

- происхождение CNV, сегрегация в родословной;
- статус инактивации X-хромосомы у пациентки и/или матери-носительницы CNV;

- наличие информации об импринтинге гена;
- вероятность SNV в интактном аллеле затронутого гена при рецессивном типе наследования, требующая проведения секвенирования.

Таким образом, для достоверной клинической интерпретации моногенных CNV необходимо использовать базы данных о вариантах у здоровых и больных индивидов, внутрилабораторные базы, литературные источники, онлайн-калькуляторы. Однако окончательное решение может быть принято только через призму профессионального опыта специалиста, занимающегося анализом результатов геномных и цитогеномных тестов.

Литература

1. Brandt T., Sack L.M., Arjona D. et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med.* 2020;22(2):336–344.
2. Лебедев И.Н., Шилова Н.В., Юров И.Ю. и др. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика.* 2023;22(10):3–47.
3. База данных геномных вариантов [Электронный ресурс]: Database of Genomic Variants (DGV). URL: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>.
4. База данных геномных вариантов и фенотипов у человека [Электронный ресурс]: Database of genomic variation and phenotype in humans using Ensembl resources (DECIPHER). URL: <https://www.deciphergenomics.org/>.
5. Веб-приложение для интерактивной визуализации, геномного исследования и стандартизированной интерпретации клинической значимости вариаций числа копий участков ДНК (CNV) [Электронный ресурс]: CNV-ClinViewer. URL: <https://cnv-clinviewer.broadinstitute.org/>.
6. Полуавтоматическая система для клинической интерпретации CNV на основе технических стандартов ACMG/ClinGen 2019 года [Электронный ресурс]: AutoCNV. URL: <https://phoenix.bgi.com/autocnv/>.
7. Калькулятор патогенности ClinGen CNV [Электронный ресурс]: URL: https://cnvcalc.clinicalgenome.org/redmine/projects/cnvcalc/cnv_calculator/selector.
8. Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Fonova E.A., et al. Prevalence of CNVs on the X chromosome in patients with neurodevelopmental disorders. *Mol Cytogenet.* 2025;18(1):3.

References

1. Brandt T., Sack L.M., Arjona D. et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med.* 2020;22(2):336–344.
2. Lebedev I.N., Shilova N.V., Iourov I.Yu., et al. Rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva meditsinskikh genetikov po khromosomnomu mikromatrichnomu analizu [Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for Chromosomal Microarray Analysis]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2023; 22(10): 3–47. (In Russ.)
3. Database of Genomic Variants (DGV). URL: <http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>.
4. Database of genomic variation and phenotype in humans using Ensembl resources (DECIPHER). URL: <https://www.deciphergenomics.org/>.
5. CNV-ClinViewer. URL: <https://cnv-clinviewer.broadinstitute.org/>.
6. AutoCNV. URL: <https://phoenix.bgi.com/autocnv/>.
7. ClinGen CNV. URL: https://cnvcalc.clinicalgenome.org/redmine/projects/cnvcalc/cnv_calculator/selector.
8. Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Fonova E.A., et al. Prevalence of CNVs on the X chromosome in patients with neurodevelopmental disorders. *Mol Cytogenet.* 2025;18(1):3.