

КЛИНИЧЕСКОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ЭКЗОМА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СКЕЛЕТА МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «ГЕНОМЕД», МОСКВА

И.В.КАНИВЕЦ, Ф.А.КОНОВАЛОВ, С.А.КОРОСТЕЛЕВ, Н.А.БЕЛОВА, Ф.С.КАТАСОНОВ, Д.В.ПЬЯНКОВ, Д.Н.ХМЕЛЬКОВА



Наследственные заболевания скелета представляют собой генетически гетерогенную группу, состоящую из более чем 450 состояний, ассоциированных с мутациями в более чем 300 генах. Их точная диагностика вызывала затруднения вследствие генетической гетерогенности, низких частот встречаемости и полиморфизма клинических проявлений.

С целью определения эффективности секвенирования нового поколения (NGS) в диагностике генетически обусловленной патологии скелета нами было проведено обследование 93 пациентов с клиническим диагнозом: Несовершенный остеогенез. Всем пациентам было проведено исследование кодирующих последовательностей и экзон-интронных соединений 4813 генов на секвенаторе нового поколения Illumina NextSeq 500 с использованием набора TruSight One (Illumina). Обработка данных секвенирования проводилась с помощью автоматизированного алгоритма, а оценка клинической релевантности – с использованием баз данных. Решение о том, является ли обнаруженный вариант причиной заболевания, принималось на основании анализа медицинских документов и клинической картины, описанной у других пациентов с обнаруженным вариантом. По результатам исследования проводилась консультация врача-генетика.

В результате исследования причина заболевания была обнаружена у 80 пациентов (86%), варианты, воз-

можно являющиеся причиной заболевания, были обнаружены у 5 пациентов (5%) и у 8 пациентов (9%) причина заболевания не была обнаружена.

Высокая клиническая эффективность NGS в группе пациентов с направительным диагнозом «Несовершенный остеогенез» может быть объяснена особенностями клинических проявлений, что делает эти состояния легко распознаваемыми, и опытом направляющих врачей-генетиков, который позволяет избежать гипердиагностики. В результате работы был определен спектр генов, которые были включены в панель «Несовершенный остеогенез», что в перспективе позволит снизить стоимость обследования за счет сокращения числа анализируемых генов. Подобным образом могут быть созданы панели и для других наследственных заболеваний скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jameson, J. Larry Endocrinology: Adult and Pediatric, Seventh Edition. Chapter 65, P.1173-1183, 2016.
2. Superti-Furga A. et al. Molecular-Pathogenetic classification of Genetic Disorders of the Skeleton. Am J Med Genet (Semin. Med. Genet.) 106:282-293 (2001).
3. Daniel L. Polla et al. Use of Targeted Exome Sequencing for Molecular Diagnosis of Skeletal Disorders. PLoS One, 2015; 10(9): e0138314.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В КОСТНОЙ ТКАНИ

А.Г. НИКИТИН¹, Ж.Е. БЕЛАЯ², О.И. БРОВКИНА¹, Т.А. ГРЕБЕННИКОВА², Д.С. ХОДЫРЕВ¹, П.М. ХАНДАЕВА², Ф.А. КОШКИН¹, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО²

¹ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России
² «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эпигенетических механизмов регуляции костного метаболизма и молекулярных основ развития костных осложнений в условиях гиперпродукции кортизола и соматотропина у человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало 44 пациента с неактивными (НАГ) и гормонально-активными аденомами гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга и акромегалия – БИК и АМ), был произведен забор операционного материала (костная ткань из дна турецкого седла), который сразу же помещали в реагент QIAzol. Образцы костей гомогенизировали с помощью TissueLyser LT (Qiagen) и выделяли тотальную РНК с использованием набора реагентов miRNeasy Mini Kit (Qiagen) на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот QIAcube (Qiagen), анализируя полу-

ченную РНК на Bioanalyzer 2100 (Agilent). Анализ экспрессии РНК и микроРНК проводили с использованием реактивов High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, Custom TaqMan Array 48 Plus Plates, TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit, TaqMan Fast Advanced Master Mix, TaqMan Advanced miRNA Assays (Thermo Fisher Scientific) на термощиклере StepOnePlus (Applied Biosystems).

Измерялась экспрессия 10 микроРНК и 48 генов (включая 4 гена «домашнего хозяйства»), продукты которых вовлечены в процессы костного ремоделирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение профилей экспрессии 44 генов показало значительные различия между тремя группами – в группе БИК нарушен синтез коллагена (снижение экспрессии COL1A1 и COL1A2 в 10 раз), снижена экспрессия фосфатаз ACP5 и ALPL (в 5 и 3 раза соответственно) и осте-