



Understanding Chromosome & Gene Disorders

# **Анализ однонуклеотидных полиморфизмов с помощью ДНК- микрочипа (SNP array)**

rarechromo.org

## Хромосомы, гены и развитие организма

Каждая клетка нашего тела содержит две полные копии генома. В геноме находятся инструкции по созданию и поддержанию целостности всех частей тела.

Человеческий геном состоит из ДНК, где зашифрован генетический код, сформированный из четырех нуклеотидов: А (аденин), С (цитозин), Т (тимин) и G (гуанин). Наш генетический код насчитывает более 3,2 млрд. пар нуклеотидов.

Человеческая ДНК заключена в 23 пары хромосом. Мы наследуем по одной хромосоме от каждого родителя. Перестановка этих пар — причина, по которой мы больше похожи на родственников, чем на людей, которые не связаны с нами генетически. Однако мы не идентичны, например, братьям и сестрам (исключение — наличие у человека однояйцового близнеца). Хромосомные пары, обозначенные порядковыми номерами от 1 до 22 по мере убывания их длины, называются аутосомами. 23 пара состоит из **половых хромосом**, X-хромосомы и Y-хромосомы. Обычно у женщин две X-хромосомы (XX), а у мужчин одна X- и одна Y-хромосома (XY). Каждая хромосома делится на короткое плечо (обозначаемое буквой p) и длинное (обозначаемое буквой q).

Можно сравнить геном с поваренной книгой, насчитывающей 23 главы. В каждой главе (хромосоме) перечислены рецепты (гены), в которых описан способ (генетический код) приготовления того или иного блюда (обычно это белок).

## Наследственная изменчивость

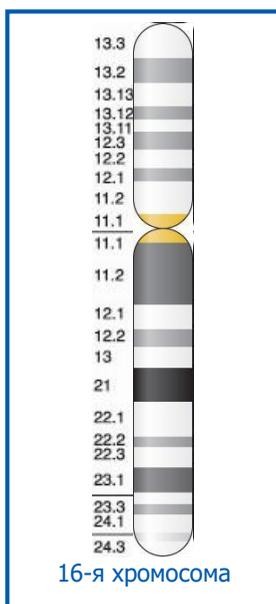
**Вариация числа копий генов** (сокр. CNV) — изменение генетического кода, ведущее к утрате или повторению его частей. При делеции происходит утрата одной, иногда двух копий определенного гена, при дупликации — удвоение (повторение). В такой книге будет не хватать некоторых предложений и абзацев, либо же они будут повторяться лишней раз. К примеру, согласно рецепту, смесь для выпечки праздничного торта необходимо перемешивать в течение десяти минут. Торт не сильно пострадает, если сократить время и мешать смесь пять минут, или наоборот двадцать минут, увеличив время вдвое. Все в корне изменится, если убрать из списка важный ингредиент, например, яйцо или повторить один и тот же шаг и добавить два яйца вместо одного. Нечто подобное происходит в результате возникновения CNV. Утрата или удвоение участков ДНК может сказаться на развитии и функционировании организма. Такую вариацию определяют как **патогенный вариант гена** или причинный ген. Вариацию, не оказывающую какое-либо влияние на организм, называют **доброкачественным вариантом**.

CNV варьируются от очень крупных (вся хромосома) до совсем небольших (несколько нуклеотидов). Они могут включать часть гена, весь ген или несколько генов. Чтобы обнаружить CNV, необходимо провести исследование, которое определит количество копий в генетическом коде. Оно называется **хромосомный микроматричный анализ** или **технология днк-микрочипов**.

**Однонуклеотидный полиморфизм** (сокр. SNV) — изменение в генетическом коде размером в один нуклеотид. Совсем как слово с двумя вариантами написаниями. Возвращаясь к теме кулинарных советов: если в одной книге описан рецепт приготовления сандвича, а в другой — сэндвича, вы все равно поймете, о чём идет речь, так как оба написания — это две равноправные нормы. В контексте ДНК это явление называется **доброкачественным вариантом**. Оно не является клинически значимым. Если в слове соль изменить первую букву и добавить в блюдо моль, результат будет сильно отличаться от того, что заявлено в рецепте. Это пример **патогенного варианта**, случайного изменения важной составляющей, которое оказывает влияние на состояние и/или развитие организма.

Однонуклеотидные полиморфизмы отличаются на один или несколько нуклеотидов и встречаются в пределах только одного гена. Чтобы выявить их, необходимо расшифровать генетический код человека. Для этого используют **секвенирование**.

CNV и SNV могут носить случайный характер или передаваться по наследству. В большинстве случаев они никак не проявляют себя. Обычно CNV и SNV присутствуют в каждой клетке, но бывает так, что доля клеток со структурными изменениями может варьироваться в зависимости от исследуемой ткани. Это явление называется **мозаицизм**.



### Исследование хромосомного набора человека (анализ хромосомных перестроек)

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если их окрасить и рассмотреть под микроскопом, то у каждой можно заметить отличный узор из чередующихся светлых и темных поперечных полос. Пример полос 16-й хромосомы представлен на рисунке. Они пронумерованы начиная с того места, где встречаются короткое и длинное плечи (центромера). Изучение вашего хромосомного набора или хромосомного набора вашего ребенка подобным образом, иначе называемым **кариотипированием**, позволяет выявить хромосомный дисбаланс (появление дополнительного генетического материала или выпадение его части — CNV), в случае если изменения и отличия структуры легко увидеть.

Клинические генетики, которые проводят анализ, умело выявляют небольшие, едва заметные изменения. Однако некоторые CNV слишком малы, и даже опытные ученые иногда не могут распознать их при хромосомном анализе. Поэтому необходим тест, с помощью которого можно выявлять малейшие изменения. Он называется микроматричный анализ.

## Что такое микроматричный анализ?

Микроматричный анализ — это современная технология, позволяющая обнаружить крошечные хромосомные отклонения, которые невозможно выявить с помощью микроскопа. Эти небольшие перестройки, которые часто называют субмикроскопическими изменениями, так как их нельзя увидеть под микроскопом, всё же могут приводить к нарушению роста и развития. Эти небольшие изменения часто называют микроделецией и микродупликацией.

## Какие виды микроматричного анализа существуют?

С развитием технологии появилась возможность выявлять мельчайшие CNV. У улучшенной технологии более высокое разрешение. Если вашему ребенку долго не могут поставить диагноз, то, возможно, ему уже проводили исследования, например, с использованием **искусственной бактериальной хромосомы (bacterial artificial chromosome, BAC)** или при помощи метода матричной сравнительной геномной гибридизации (**ACGH**). Анализ однонуклеотидного полиморфизма, или **SNP анализ**, является наиболее современным типом исследований и обычно имеет более высокое разрешение, также он с большей вероятностью может обнаружить некоторые редкие хромосомные мутации, которые не изменяют количество копий сегмента хромосомы.

## Почему нашему ребенку предлагают сделать SNP анализ?

Ваш врач или генетик может предложить провести SNP анализ, если ваш ребенок родился с проблемами со здоровьем, или же у него выявили трудности в обучении или поведении, а также задержку в развитии. Недавние исследования показали, что у около 25% детей с необъяснимыми трудностями в обучении и/или развитии будут хромосомные изменения, которые нельзя обнаружить с помощью обычного хромосомного анализа, но которые можно выявить с помощью SNP анализа. Вашему ребенку могут предложить SNP анализ даже при нормальных результатах последнего исследования, потому что с его помощью можно обнаружить совсем небольшие отклонения и некоторые мутации, которые не влияют на количество копий. Вашему ребенку также могут предложить этот анализ, если во время предыдущего исследования была выявлена CNV. Такой подход позволит уточнить ранее полученные результаты.

*“У одной из семей детям не могли поставить диагноз, все результаты исследований были отрицательными”.*

*“У нашего сына выявили общую задержку развития и задержку речевого развития. Врачи всегда думали, что основная проблема — генетическая, но все предыдущие исследования были в порядке”.*

*“Несмотря на то что у нашей дочери выявили аутизм и серьезные трудности в обучении, считалось, что причина крылась в проблеме с генетикой”.*

*“У нашего сына были необычные черты лица и трудности с поведением и обучением, поэтому считалось, что они могут быть вызваны хромосомной аномалией”.*

## Какие образцы нужны для микроматричного анализа?

SNP анализ можно выполнить с использованием ДНК, выделенной из различных тканей, но обычно используют кровь или слюну. ДНК можно извлечь из свежего образца или обратиться к сохраненной ДНК, если генетическое исследование проводилось ранее.

## Как получить результаты анализа?

Скорее всего, результаты вашего ребенка (и, возможно, ваши) сообщит ваш генетик. С большой вероятностью вы также получите письмо, в котором будет отчет об итогах консультации. Возможен и другой вариант: вы можете получить предварительный результат от врача, который проводит исследование, а затем вас направят к генетику для более подробного объяснения (при необходимости) после завершения семейных исследований (при необходимости).

## Сколько ждать результатов?

Результаты могут быть готовы через 6-8 недель, но в загруженных клиниках — до полугода. В первую очередь проводят исследования беременным женщинам и новорожденным с большим количеством проблем со здоровьем, поэтому эти группы должны получить результаты раньше.

## Интерпретация результатов микроматричного анализа

Результаты микроматричного анализа, которые вы получите, представляют собой длинную последовательность цифр и букв, которые относятся к генетическим изменениям, обнаруженным в образце ДНК вашего ребенка или в вашем образце. Ниже описано несколько примеров.

### ■ $arr(X,1-22) \times 2$

Этот результат является стандартным для лиц женского пола без необычных генетических изменений.  $arr$  означает, что был проведен матричный тест.  $(X,1-22) \times 2$  означает, что в образце были обнаружены две X-хромосомы и все хромосомы каждой пары хромосом от 1 до 22.

### ■ $arr(X,Y) \times 1(1-22) \times 2$

Этот результат является стандартным для мужчины без необычных генетических изменений.  $arr$  означает, что был проведен матричный тест.  $(X,Y) \times 1$  указывает на наличие одной X- и одной Y-хромосомы (в отличие от двух X-хромосом, обнаруженных у женщин),  $(1-22) \times 2$  означает, что в образце обнаружили все хромосомы каждой пары хромосом от 1 до 22.

Оба результата, которые показаны выше, указывают на то, что CNV не обнаружены. Считается, что они влияют на симптомы и признаки заболевания у человека, который предоставил образец.

Если была обнаружена CNV, то это описание может немного отличаться: все зависит от того, чьи образцы были предоставлены — ваши или вашего ребенка. Однако, скорее всего, в генетическом отчете будут указаны следующие элементы:

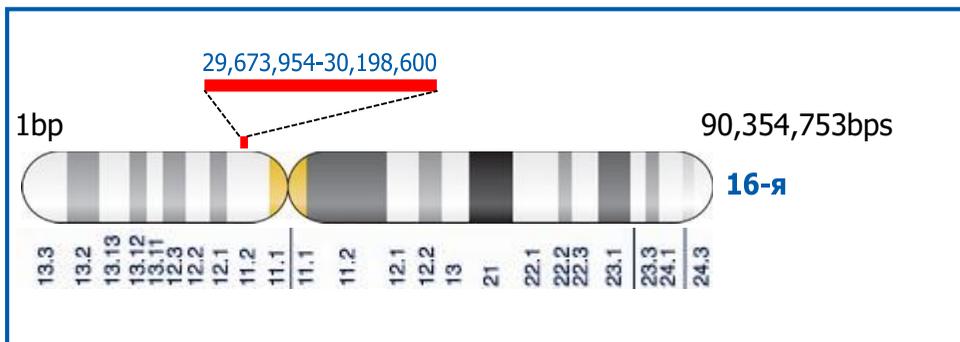
■ **arr[GRCh38] 16p11.2(29,673,954-30,198,600)x1 [0.8] dn**

Описание CNV может показаться очень запутанным, но каждая часть содержит полезную информацию и должна быть описана в отчете простыми словами. Описание каждого отдельного элемента выявленной CNV можно представить следующим образом:

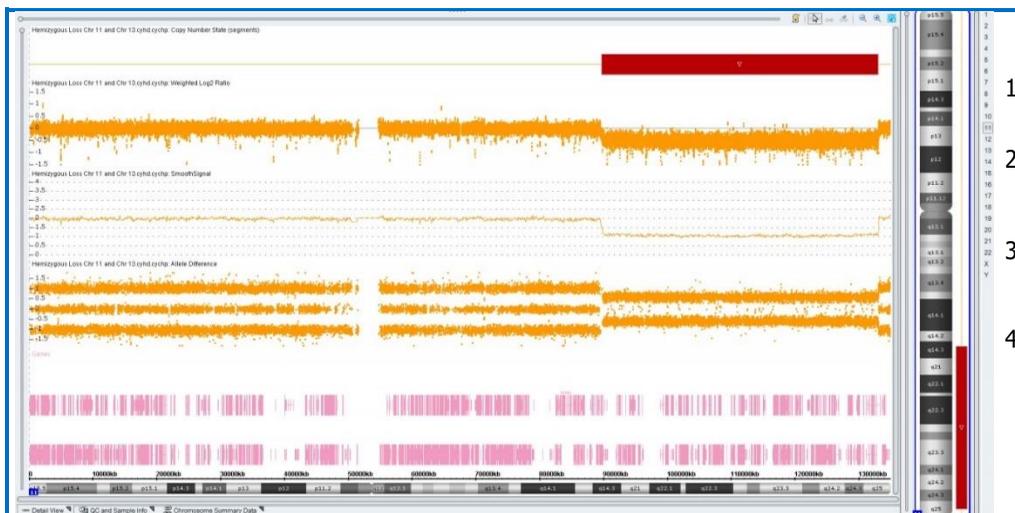
- **arr** является сокращением для проведенного микроматричного анализа (microarray).
- Элемент в квадратных скобках **[GRCh38]** обозначает версию эталонного генома, к которой относится результат. Референсные геномы, называемые иначе сборками генома, представляют собой своеобразные базы данных, которые иногда пополняются новой информацией, поэтому одна и та же CNV может находиться в разных позициях в зависимости от сборки генома.
- **16** — указывает на то, в какой хромосоме присутствует CNV
- **p** — указывает на то, какое плечо хромосомы подвергается воздействию (у каждой хромосомы есть короткое «p плечо» и длинное «q плечо»).
- **11,2** — указывает на пораженную хромосомную полосу или полосы, если их больше одной (каждое плечо хромосомы может быть дополнительно разделено на пронумерованные полосы).
- **(29,673,954-30,198,600)** — указывает на первые и последние буквы генетического кода (координата), указанного в круглых скобках, который подвергся воздействию CNV. Диапазон между этими числами — это размер CNV.
- **x1** — указывает на число копий CNV. В связи с тем, что обычно у нас есть две копии каждой пронумерованной хромосомы, x1 означает нехватку одной копии (делеция), а x3 означает наличие одной дополнительной копии (дупликация). С X-хромосомой и Y-хромосомой ситуация может немного отличаться в зависимости от пола пациента.
- **[0,8]** (если присутствует) — число в квадратных скобках в конце результата, которое указывает на вероятность того, что генетические изменения имеют мозаичный характер, то есть присутствуют не во всех клетках тела. В данном случае 0,8 означает, что не все клетки подверглись воздействию CNV, и генетические изменения имеют мозаичный характер.
- **dn** — сокращение от латинского de novo, которое означает, что генетическое изменение возникло у конкретного пациента впервые и не было унаследовано от родителя. Если вместо dn в результате стоит **mat**, это означает, что CNV была унаследована от матери (**mat** от англ. maternal); если вместо dn стоит **pat**, CNV была унаследована от отца (**pat** от англ. paternal).

Несмотря на то, что все детали результата необходимы, иногда во время разговора специалист может использовать более краткое обозначение, например, в сокращенном виде результат выше будет называться делецией 16p11,2 (или микроделецией, то есть делецией мелких фрагментов хромосом).

Данные результаты могут быть представлены схематически, см. рисунок ниже. (Однако подобные схемы встречаются редко в генетических отчетах).



Результаты, которые предоставляет компьютерное программное обеспечение, предназначенное для анализа данных матричного анализа, выглядят совершенно иначе. На следующем рисунке представлен пример того, в каком виде предстают данные перед исследователями.



Данный рисунок — скриншот программного обеспечения SNP анализа, на котором можно увидеть делецию части длинного плеча 11-й хромосомы, обозначенную красной полосой (строка 1). Свидетельства делеции приведены в строке 2 (исходные данные) и 3 (сглаженные данные), в которой количество копий уменьшено с двух до одной. Эти данные похожи на те, что приводились в предыдущих версиях микроматричного анализа. Однако SNP анализ также показывает информацию о полиморфных вариантах (строка 4), что помогает специалисту обнаружить некоторые редкие мутации, которые не влияют на количество копий.

*“Мы были рады наконец услышать диагноз, хоть и в виде цифр и букв. Он подтвердил, что трудности, которые испытывал наш сын, были реальными, и это очень помогло нам. Теперь мы можем объяснить другим, что у него хромосомная аномалия. Благодаря подтвержденному диагнозу мы также можем обращаться за помощью в патронажные службы”.*

## Что означает тип CNV для вашего ребенка

В отчетах SNP анализа содержится краткое описание обнаруженных CNV и информация о них.

**Патогенный** результат означает, что была обнаружена CNV, которая влияет на участок ДНК, ген или ряд генов подтвержденным и понятным способом и, следовательно, объясняет клинические особенности пациента. Такой результат подтверждает наличие хромосомного нарушения.

**Вероятно патогенный** результат означает, что была обнаружена CNV, которая влияет на участок ДНК, ген или ряд генов понятным способом и, вероятно, объясняет клинические особенности пациента, но в отношении которой остается некоторая неопределенность. Такой результат возможен, если, например, у нескольких человек была выявлена похожая CNV, но у них нет схожих клинических признаков, или если CNV встречается редко и о ней недостаточно данных, чтобы с уверенностью связывать ее с конкретными клиническими признаками.

**Вариант неизвестного значения** (иногда обозначается как **VUS**) — это CNV, влияющая на участок ДНК, ген или ряд генов, которая недостаточно хорошо изучена и не может объяснить клиническую картину пациента. Возможно, что данная CNV очень редкая или даже является **уникальной** у одного ребенка, из-за чего нет никакой информации о ее воздействии на ДНК и гены. Иногда лаборатория может попросить родителей сдать анализ на CNV, обнаруженную у ребенка, чтобы выяснить, была ли она унаследована от одного из них, или ребенок является первым человеком в семье с данной CNV. Унаследованная CNV обычно с меньшей вероятностью является причиной выраженного клинического признака, если родитель, у которого есть та же CNV, не имеет этого клинического признака.

**Вероятно доброкачественная** или **доброкачественная** CNV считается нормальной вариацией и не влияет на здоровье и развитие пациента. Такие CNV, скорее всего, не будут упомянуты в генетическом отчете.

## Могут ли быть выявлены другие генетические изменения, которые не являются причиной симптомов у моего ребенка?

Да, могут. **Случайные** и **вторичные находки** встречаются довольно редко, но тем не менее важны. Случайный результат описывает вероятно важную с медицинской точки зрения CNV, неожиданно обнаруженную в ходе SNP анализа, но не связанную с причиной, по которой его назначили. Вторичные находки, в отличие от случайных, ищут целенаправленно. Они также важны с медицинской точки зрения, но не связаны с симптомами, которые есть у человека.

Например, пятилетней девочке назначили SNP анализ из-за необычных черт лица и задержки в развитии. По результатам анализа выявили патогенную CNV, влияющую на ген, отвечающий за риск развития рака груди. Особенностей девочки это не объясняет, но означает, что по достижении совершеннолетия ей стоит периодически проводить маммографию и соблюдать рекомендации врача.

## **Одинаковые или похожие CNV проявляются одинаково?**

Нет, проявления могут быть самыми разными. Даже у детей из одной семьи одинаковые генетические изменения могут выражаться в разных симптомах и особенностях, а также быть разной тяжести.

Иногда встречается CNV, обладающая так называемой **неполной пенетрантностью**. Это означает, что CNV чаще встречается у людей с определенным признаком, чем у людей без CNV, но не у всех, у кого есть CNV, будет этот признак. Наличие CNV не означает наличие того или иного признака, но может указывать на его **возможное** наличие. Часто CNV связаны с нарушениями развития центральной нервной системы и некоторыми отклонениями, как, например, с аутизмом. Из этого следует, что, помимо CNV, на развитие определенных признаков влияют также другие неизвестные факторы, например, окружающая среда, личный опыт и уникальный генетический фон.

Также нельзя упускать из внимания **переменную экспрессивность**. Считается, что люди с похожими генетическими изменениями обладают похожими симптомами или клиническими признаками, однако часто бывает так, что похожие генетические изменения характеризуются совершенно различными признаками и симптомами. К тому же, у кого-то отклонение может проявляться в легкой степени, а у кого-то — в умеренной или даже в тяжелой. Если у многих совпадает тяжесть и тип отклонения, то экспрессивность считается низкой. Напротив, если отклонение характеризуется широким спектром признаков и различной тяжестью, то экспрессивность считается высокой.

## **Генетики говорят, что у моего ребенка отсутствуют некоторые гены. Как понять, за что они отвечают?**

Выявить отсутствующие или повторяющиеся гены можно с помощью SNP анализа. До сих пор роль и связь с клиническими признаками известна лишь у небольшого числа генов. Однако, когда ясно, за что отвечает ген, для медицинского ухода и наблюдения за вашим ребенком важно знать, есть ли этот ген, отсутствует или же повторяется. Также обнадеживает, когда важные гены вашего ребенка НЕ участвуют в дупликации или делеции.

Важно помнить, что, несмотря на то что выявление отсутствующих или дублицированных генов представляет собой интерес и может лечь в основу будущих исследований, оно не приводит к мгновенному изобретению новых методов лечения. В настоящее время функции и влияние многих генов неизвестны, поэтому невозможно предсказать, к каким последствиям приведет отсутствие или дубликация копии того или иного гена. Кроме того, даже если предположить, что некий ген отвечает за проявление определенных признаков отклонения, это не всегда означает, что будут проявляться и другие взаимосвязанные признаки. Другие генетические факторы и факторы окружающей среды часто играют роль при установлении того, будет ли определенная черта выражена или нет. Если вы хотите узнать больше о конкретных генах, связанных с геномной вариацией у вас или у вашего ребенка, вам следует записаться на прием к генетику или консультанту по генетическим вопросам. Только они смогут дать вам подробное объяснение.

### **В чём заключаются преимущества микроматричного анализа?**

Главное преимущество микроматричного анализа — возможность одновременно исследовать все 46 хромосом и обнаружить лишние или отсутствующие. Также можно гораздо точнее, по сравнению с обычными хромосомными анализами, определить небольшие отсутствующие или лишние участки хромосом. Такой «полногеномный» количественный анализ может выявить хромосомные отклонения даже тогда, когда ничто не указывает на конкретную аномалию. Если с помощью микроматричного анализа удастся установить диагноз, то вашему ребенку не придется проходить множество обследований, чтобы выявить причину нарушений.

*“Когда нам наконец-то поставили диагноз, мы почувствовали облегчение от того, что нашему сыну больше не придется сдавать анализы и проходить диагностические обследования”.*

### **Чем SNP анализ отличается от других анализов?**

Изначально с помощью микроматричного анализа можно было определить только изменения в числе копий. SNP анализ, как кариотипирование и предыдущие версии микроматричного анализа, определяет изменения в числе копий, но благодаря более высокому разрешению может обнаружить более маленькие CNV. Кроме того, с его помощью можно получить дополнительную информацию о небольшом количестве распространенных специфических изменений в генетическом коде (однонуклеотидные полиморфизмы — SNV), которые также могут помочь в выявлении некоторых других типов редких генетических отклонений.

Один из редких типов аномалии — **однородительская дисомия**. В этом случае ребенок наследует две копии хромосомы или участка хромосомы от одного родителя, а не одну копию от каждого, как это бывает обычно. Это не влияет на большинство генов. Однако некоторые гены функционируют только на материнской **или** на отцовской хромосоме, но не на обеих (они называются **импринтированными генами**).

Наследование обеих копий гена от одного родителя может привести к наличию двух нефункциональных копий или двух активных копий гена, у которого активная копия, как правило, только одна.

Другим редким типом аномалии является **триплоидия**. В данном случае у **всех** хромосом не две копии, а три. В основном триплоидия наблюдается только на ранних сроках беременности, но она может быть обнаружена в **мозаичной** форме у детей.

## **В чем заключаются преимущества SNP анализа?**

Во время SNP анализа производится самый полный анализ вариаций числа копий генов хромосомы, доступный на данный момент. Диагноз может помочь вам и врачу обратить внимание на отклонения, которые часто встречаются у людей с хромосомным дисбалансом, как у вашего ребенка. На основании анализа также можно предположить, что следует ожидать при взрослении ребенка. Диагноз может показать, какие именно гены участвуют в делеции или дупликации в вашем случае. Если какой-то ген или гены связаны с определенной особенностью или отклонением, диагноз может помочь при лечении или наблюдении ребенка у врача.

Некоторые родители передают диагноз школе для получения льгот. Некоторые вступают в группы поддержки, чтобы познакомиться с другими родителями, которые сталкиваются с похожими проблемами.

Кроме того, если у ребенка обнаружили хромосомный дисбаланс, родители и другие члены семьи могут сдать анализы, чтобы узнать, являются ли они носителями измененного ДНК, из-за которого у них могут родиться дети с данной вариацией числа копий генов. В некоторых случаях существует повышенный риск проявления отклонений в более зрелом возрасте.

*“Мы рады, что получили диагноз. Теперь мы стали частью группы, где можем рассчитывать на помощь и поддержку”.*

*“Сначала мы были шокированы, когда узнали, что что-то не так, но сейчас мы знаем, что с ним, и можем сконцентрироваться на слабостях нашего замечательного, особенного сына”.*

*“Я больше не чувствую себя так одиноко. Теперь у нас есть брошюра о ее хромосомном отклонении, которую мы можем показывать специалистам. Стало проще объяснять людям, что именно не так. И мы лучше поняли причины некоторых ее поведенческих особенностей”.*

*“Хорошо, что у нас есть диагноз, хотя четких прогнозов всё-таки нет, потому что еще никто не сталкивался с таким случаем делеции”.*

*“Получив диагноз, мы познакомимся с другими семьями, где у детей такой же синдром”.*

*“Иногда я сомневаюсь, стоило ли узнавать результаты, чтобы не думать о том, что с нашим сыном что-то не так. И всё же мы рады, что нашли причину его проблем. Мы будем готовы ко всем трудностям, с которыми он может столкнуться во время взросления. Еще мне кажется, что с диагнозом нам быстрее дали логопеда”.*

*“Благодаря возможности сдать этот анализ мы получили ответы на свои вопросы. Мы и все, кто будет ухаживать за ней на протяжении всей ее жизни, будем лучше знать, что ожидать в будущем”.*

*“Диагноз стал для меня настоящим облегчением. Я постоянно винила себя за то, что сделала что-то не так во время беременности или при родах. Мне было плохо, где-то неделю я провела в слезах. Для меня это был шок. Но я была поражена, когда узнала, что есть другие дети, которые очень похожи на моего сына”.*

## **Могу ли я пройти пренатальное обследование с использованием SNP анализа?**

Если во время пренатального УЗИ обнаруживают какие-то отклонения, то во многих клиниках сейчас предлагают пренатальное обследование с использованием SNP анализа, чтобы установить, есть ли CNV, объясняющие результаты УЗИ. Однако проведенный анализ намеренно будет менее подробным, чтобы снизить вероятность обнаружения изменений, важность которых пока не установлена и которые могут вызвать излишнюю тревогу у родителей.

## **Повлияют ли результаты SNP анализа на лечение моего ребенка?**

С помощью SNP анализа можно с генетической точки зрения объяснить трудности в обучении вашего ребенка и особенности его развития. Однако анализ не всегда ведет к непосредственному и незамедлительному улучшению лечения. Если анализ покажет дупликацию или делецию гена или участка хромосомы, связанного с конкретным клиническим признаком, это может повлиять на лечение вашего ребенка или дать вам представление о проблемах со здоровьем, которые могут возникнуть при данном хромосомном отклонении.

*“Хотя результаты не повлияли на лечение нашей дочери, они помогли нам получить льготы”.*

## **Есть ли у SNP анализа ограничения?**

SNP анализ **не** показывает:

- Сбалансированные хромосомные перестройки, не приводящие к потере или удвоению ДНК: транслокации (часть ДНК перемещается в другую хромосому или внутри хромосомы) или инверсии (часть ДНК отрывается, переворачивается и снова встраивается в хромосому «задом наперед»). В этом случае необходим стандартный хромосомный анализ или исследование кариотипа (хромосомы окрашивают и рассматривают под микроскопом).

- Большинство однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) — отличия в генетическом коде в один нуклеотид. Для этого требуется секвенирование ДНК.
- CNV, размер которых меньше, чем разрешение SNP анализа. SNP анализ бывает разных видов, техническая информация об одном из них должна присутствовать в генетическом отчете.
- Последствия мозаицизма, которые проявляются в слишком малом числе клеток, чтобы их можно было обнаружить.
- Некоторые кольцевые хромосомы, которые не приводят к потере ДНК на концах хромосом.

SNP анализ может обнаружить CNV неопределенного значения, которые трудно интерпретировать. Возможно, по мере накопления информации, CNV можно будет интерпретировать более точно. Исходя из собранных данных, CNV могут быть интерпретированы как **более** или **менее** склонные к тому, чтобы быть патологическими.

С помощью SNP анализа нельзя определить точную длину CNV, а только обозначить ее минимальный и максимальный размер, основываясь на расстоянии между SNP. Иногда ген, который может быть патогенным, расположен между минимальным и максимальным размером CNV, что затрудняет интерпретацию результата до проведения дополнительных исследований.

В некоторых участках CNV может содержаться не кодирующая часть гена, а последовательность ДНК, которая отвечает за активность гена. Такие случаи очень трудно выявить и интерпретировать.

SNP анализ позволяет обнаружить CNV с вторичными и случайными результатами, которые могут иметь неожиданные последствия для здоровья ребенка и даже других членов семьи. Так может быть выявлена предрасположенность к раку. Такая информация может быть полезной в дальнейшем: обследуемый будет чаще проходить диагностику в отношении онкологического заболевания. Однако эти сведения могут оказаться неожиданными и расстроить родственников. В некоторых странах может возникнуть вопрос медицинской страховки. Вы можете «исключить» информацию о некоторых или о всех дополнительных результатах.

### Что результаты анализа значат для родственников?

Врач-генетик проконсультирует членов семьи (братьев, сестер или других родственников) о том, какие действия, в соответствии с результатами анализа, необходимо предпринять. Если необходимо уведомить родственников о результатах анализа, можно отправить письмо с предложением обратиться в местный медико-генетический центр по направлению своего терапевта и приложить соответствующую информацию.

### Что если SNP анализ не выявил хромосомные перестройки?

SNP анализ позволяет обнаружить хромосомные перестройки только у 25% людей (по сравнению с 5% при обследовании с помощью микроскопа).

Значит из ста детей, прошедших SNP анализ, 75 получают результат теста «в норме»: хромосомные перестройки не будут обнаружены. Врач-генетик или консультант по генетическим вопросам может посоветовать, какие дальнейшие действия необходимы, и целесообразно ли пройти другие анализы, например, секвенирование ДНК.

### Как запросить анализ участка SNP для своего ребенка?

SNP анализ широко доступен. В большинстве регионов Великобритании он заменил традиционный хромосомный анализ (кариотипирование) и другой, устаревший вид анализа ДНК — матричную сравнительную геномную гибридизацию (aCGH). Если ваш ребенок уже проходил хромосомный анализ или анализ aCGH с результатом «в норме», вы можете обсудить с врачом-генетиком или педиатром эффективность и доступность SNP анализа по сравнению с альтернативными вариантами, такими как секвенирование. Дети большинства семей *Unique* в Великобритании прошли SNP анализ при поддержке Национальной службы здравоохранения (NHS). Если SNP анализ не доступен в вашей местной медико-генетической службе, его копию можно отправить в лабораторию NHS. Врач-генетик или консультант по генетическим вопросам даст вам дальнейшие указания.

### Условные обозначения

**CNV** = вариация числа копий генов

**SNP** = однонуклеотидный полиморфизм

**SNP анализ** = исследование участка ДНК с полиморфизмом

**aCGH** = матричная сравнительная геномная гибридизация

**VUS** = вариант неопределенной значимости

**Патогенная мутация / патогенный вариант** = мутация, которая имеет свои симптомы и проявления

**Доброкачественный вариант** = мутация, которая, как считается, не оказывает какое-либо влияние на развитие и жизнедеятельность организма.

## Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки для родителей детей с хромосомными отклонениями,  
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE, UK  
Tel: +44(0)1883 723356  
[info@rarechromo.org](mailto:info@rarechromo.org) | [www.rarechromo.org](http://www.rarechromo.org)

Присоединитесь к сообществу *Unique*, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой. *Unique* — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте: [www.rarechromo.org/donate](http://www.rarechromo.org/donate)  
Помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, связанным с диагностикой и лечением генетических заболеваний, следует проконсультироваться со специалистом. Информация, представленная в брошюре, считается наиболее актуальной на момент публикации. Она была составлена доктором Филиппой Мэй и профессором Кэролайн Огилви из больницы Гая, Лондон, совместно с компанией *Unique* (AP).  
Version 1 (AP)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнила Кожанова Татьяна Викторовна, к.м.н., врач лабораторный генетик, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия.  
Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © Unique 2022/2023

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями  
Номер в реестре благотворительных организаций 1110661  
Зарегистрирована в Англии и Уэльсе  
Регистрационный номер 5460413