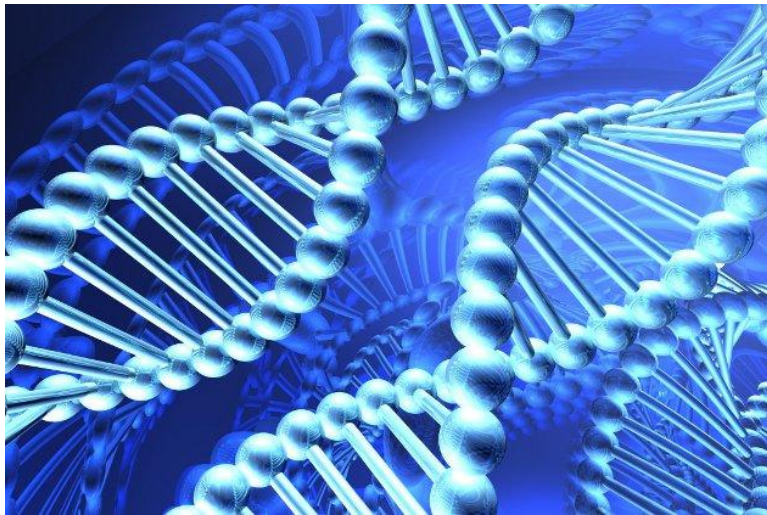
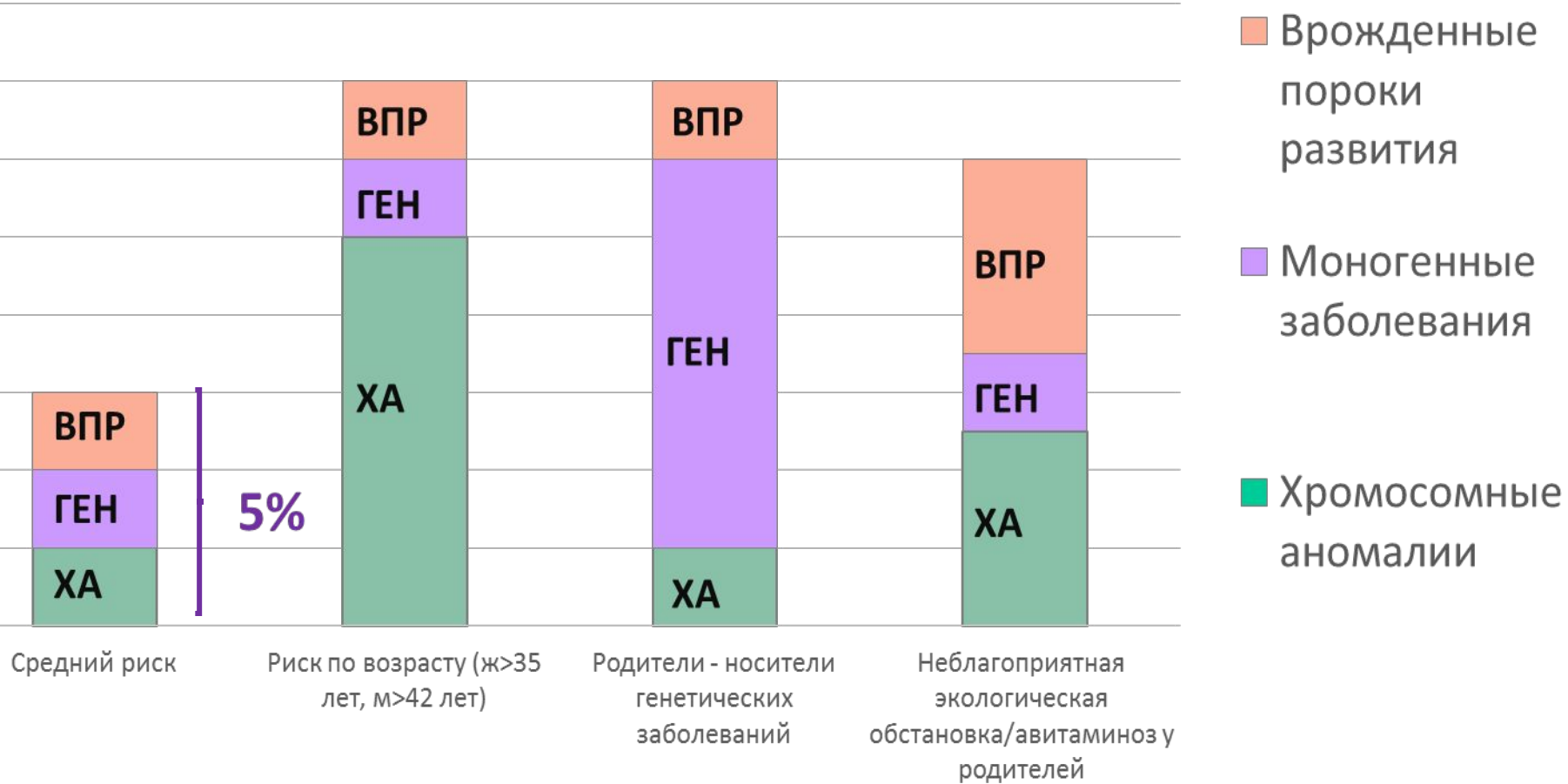


*Скрининг на носительство  
моногенных наследственных  
заболеваний на этапе  
прегравидарной подготовки*



Ведущий врач-генетик  
ООО «Центр Генетики и Репродуктивной Медицины «Генетико»,  
к.м.н. Ветрова Наталья Владимировна

# Риски по формированию патологии у плода:



# Прегравидарная подготовка

## *Прегравидарное консультирование*

Цель – мотивация пары на осознанную подготовку к будущей беременности



## *Первичное обследование всем условно здоровым парам*

Цель – выявить возможные факторы риска; имеет скрининговый характер

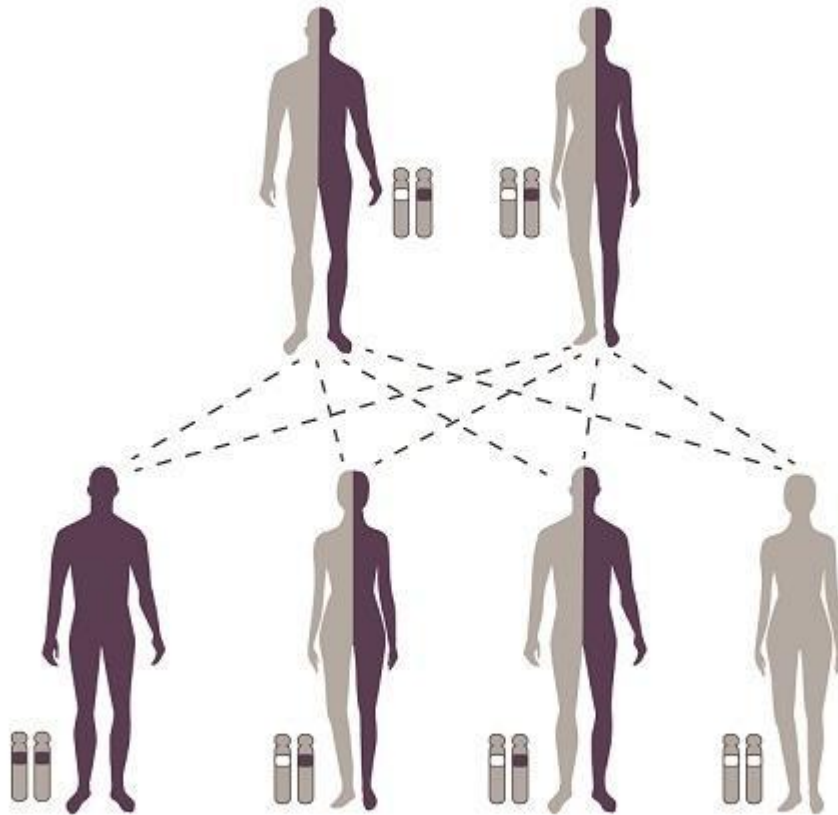


## *Углубленное обследование и лечебно-профилактические мероприятия*

при выявлении факторов риска при первичном обследовании

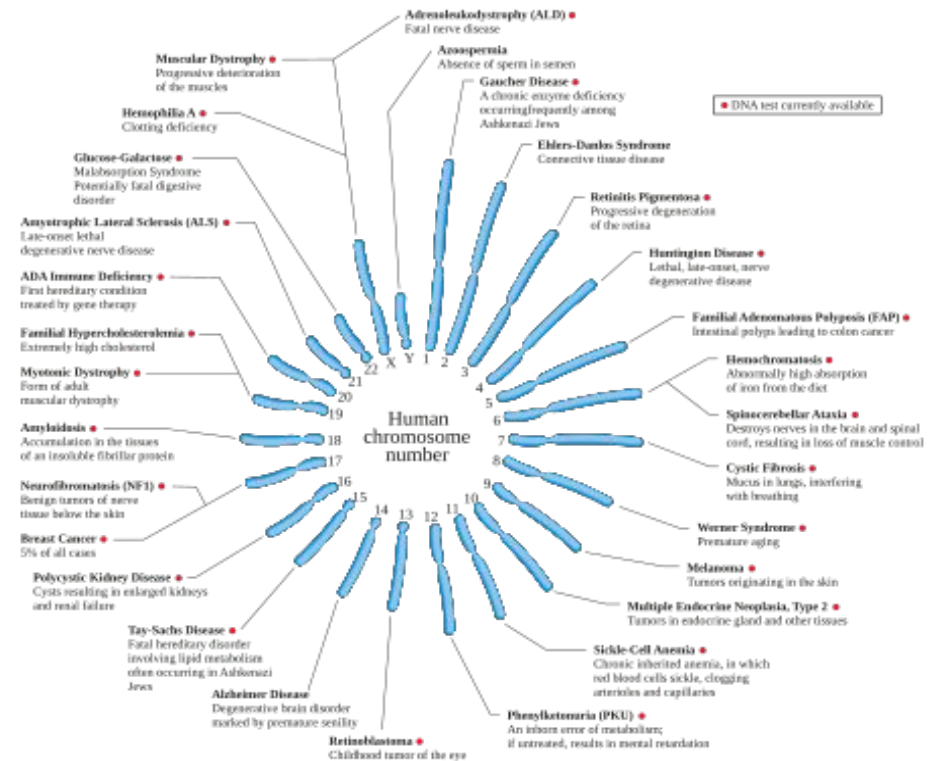
## Преимущества генетического скрининга -

обследование будущих родителей для выявления скрытого носительства мутаций, ответственных за развитие аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний.



# Аутосомно-рецессивные заболевания

- Известно несколько тысяч нозологических форм, каждая из которых встречается редко или крайне редко в популяции
- Наиболее часто манифестируют в детском возрасте, ограничивая качество и продолжительность жизни
- Возможность метаболической коррекции для некоторых форм (которые включены в программы неонатального скрининга)



# Рекомендовано включение в преконцепционный скрининг:

- Муковисцидоз (исследование наиболее частых мутаций в гене *CFTR*)
- Спинальная мышечная атрофия (анализ делеций 7 и/или 8 экзонов гена *SMN1*)



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## COMMITTEE OPINION

Number 690 • March 2017

### Committee on Genetics

*This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Stephanie Romero, MD; Britton Rink, MD; Joseph R. Biggio Jr, MD; and Devereaux N. Saller Jr, MD; and Rose Glardine, MS.*  
*This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.*

### Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine

**ABSTRACT:** Carrier screening, whether targeted or expanded, allows individuals to consider reproductive options. Ultimately, the goal of genetic screening is to provide individuals with information that they can use to guide pregnancy planning based on their personal values. Ethnic-specific, expanded carrier screening are acceptable strategies for pre-pregnancy and prenatal carrier screening.



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## COMMITTEE OPINION

Number 691 • March 2017

*(Replaces Committee Opinion Number 318, October 2005;  
Committee Opinion Number 432, May 2009;  
Committee Opinion Number 442, October 2009;  
Committee Opinion Number 469, October 2010;  
Committee Opinion Number 486, April 2011)*

### Committee on Genetics

*This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Britton Rink, MD; Stephanie Romero, MD; Joseph R. Biggio Jr, MD; Devereaux N. Saller Jr, MD; and Rose Glardine, MS.*  
*This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.*

### Recommendations for Specific Conditions

#### *Spinal Muscular Atrophy*

- Screening for spinal muscular atrophy should be offered to all women who are considering pregnancy or are currently pregnant.
- In patients with a family history of spinal muscular atrophy, molecular testing reports of the affected individual and carrier testing of the related parent should be reviewed, if possible, before testing. If the reports are not available, *SMN1* deletion testing should be recommended for the low-risk partner.

#### *Cystic Fibrosis*

- Cystic fibrosis carrier screening should be offered to all women who are considering pregnancy or are currently pregnant.
- Complete analysis of the *CFTR* gene by DNA sequencing is not appropriate for routine carrier screening.
- For couples in which both partners are unaffected but one or both has a family history of cystic fibrosis, genetic counseling and medical record review should be performed to determine if *CFTR* mutation analysis in the affected family member is available.

# Частота гетерозиготного носительства мутаций:

**Table 2.** Cystic Fibrosis Detection and Carrier Rates Before and After Testing ↵

Racial or Ethnic Group	Detection Rate* (%)	Individual Carrier Risk Before Testing	Approximate Individual Carrier Risk After Negative Test Result†
Ashkenazi Jewish	94	1/24	1/380
Non-Hispanic white	88	1/25	1/200
Hispanic white	72	1/58	1/200
African American	64	1/61	1/170
Asian American	49	1/94	1/180

\*Detection rate data based on use of a 23-mutation panel.

†Bayesian statistics used to calculate approximate carrier risk after a negative test result.

Modified from the American College of Medical Genetics and Genomics. Technical standards and guidelines for *CFTR* mutation testing. American College of Medical Genetics Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories. Bethesda (MD): ACMG; 2011. Available at: [http://www.acmg.net/docs/CFTR\\_Mutation\\_Testing\\_2011.pdf](http://www.acmg.net/docs/CFTR_Mutation_Testing_2011.pdf). Retrieved September 12, 2016.

**Table 1.** Carrier Risk Based on Ethnicity and Residual Risk Assuming Negative Test Results ↵

Ethnicity	Carrier Detection by Ethnicity (%)	Carrier Risk by Ethnicity	Residual Risk 2 Copies <i>SMN1</i>	Residual Risk 3 Copies <i>SMN1</i>
Caucasian	95	1:35	1:632	1:3,500
Ashkenazi Jewish	90	1:41	1:350	1:4,000
Asian	93	1:53	1:628	1:5,000
African American	71	1:66	1:121	1:3,000
Hispanic	91	1:117	1:1,061	1:11,000

Adapted with permission from BMJ Publishing Group Limited. Hendrickson DC, Donohoe C, Akmaev VR, Sugarman EA, Labrousse P, Boguslavskiy L, et al. Differences in *SMN1* allele frequencies among ethnic groups within North America. *J Med Genet* 2009;46:641-4.

## Особые случаи, требующие индивидуального подхода:

- Наличие наследственного заболевания в семье
- Кровнородственный брак
- Женщины, имеющие в семье случаи умственной отсталости у лиц мужского пола / яичниковую недостаточность (анализ гена *FMR1*)
- Этническая принадлежность



# Этническая принадлежность:

Condition	Carrier Frequency in General Population	Carrier Frequency in Specific Ethnic Groups
$\alpha$ -thalassemia	Unknown	African (particularly sub-Saharan): 1 in 3 Mediterranean: 1 in 30 Southeast Asian and Middle Eastern: 1 in 20
$\beta$ -thalassemia	Unknown	African American: <1 in 8 Ashkenazi Jewish: Varied Asian: 1 in 20 Mediterranean: 1 in 7
Bloom syndrome	<1 in 500	Ashkenazi Jewish: 1 in 100
Canavan disease	<1 in 150	Ashkenazi Jewish: 1 in 41
Familial dysautonomia	<1 in 500	Ashkenazi Jewish: 1 in 31
Familial hyperinsulinism	<1 in 150	Ashkenazi Jewish: 1 in 52
Fanconi anemia C	<1 in 790	Ashkenazi Jewish: 1 in 89
Fragile X syndrome <sup>†</sup>	1 in 259	
Galactosemia	1 in 87	Ashkenazi Jewish: 1 in 127
Gaucher disease	<1 in 100	Ashkenazi Jewish: 1 in 15
Glycogen storage disease type 1A	<1 in 150	Ashkenazi Jewish: 1 in 71
Joubert syndrome	<1 in 500	Ashkenazi Jewish: 1 in 92
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Unknown	Caucasian: 1 in 50
Maple syrup urine disease types 1A and 1B	1 in 240	Ashkenazi Jewish: 1 in 81 (type 1B) Mennonite: 1 in 10 (type 1A- <i>BCKDHA</i> p.Y438N)
Mucopolidosis IV	<1 in 500	Ashkenazi Jewish: 1 in 96
Phenylketonuria	Unknown	Caucasian: 1 in 50 Irish: 1 in 34
Sickle cell anemia	Unknown	African American: 1 in 10
Smith–Lemli–Opitz syndrome	Unknown	Caucasian: 1 in 70

# Этническая принадлежность (российские популяции):

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ У ЯКУТОВ

Сравнительные данные по пяти наследственным болезням у якутов и в мире

Название болезни (ОМIM*)	Тип наследования**	Ген	Мутация у якутов	Распространенность болезни на 100 тыс. чел.	
				у якутов	в мире
Спиноцереbellарная атаксия I типа (164400)	АД	<i>ATXN1</i>	Экспансия CAG-повторов	36.8	1.0–2.0
Миотоническая дистрофия (160900)	АД	<i>DMPK</i>	Экспансия CTG-повторов	21.3	4.0–5.0
Окулофарингеальная мышечная дистрофия (164300)	АД	<i>PABPN1</i>	Экспансия GCG-повторов	8.8	1.0
Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (250800)	АР	<i>DIA1</i>	Pro269Leu	14.9	1.0
3-M синдром (273750)	АР	<i>CUL7</i>	4582insT	10.0	Неизвестно

Генетика, 2008, Том 44, №10, с. 1308–1314

## Наследственные болезни чувашей

Заболевание	Частота заболевания	Частота носительства*
Изолированный тотальный <u>гипотрихоз</u>	1:8501	1:38 для чувашей 1:51 для марийцев
Эритроцитоз	1:5300	1:54 для чувашей 1:114 для марийцев
<u>Остеопетроз</u>	1:3879	1:30 для чувашей 1:60 для марийцев

\* - рассчитана по результатам, представленным в диссертации Кириллова А.Г.

# Критерии для включения в преконцепционный скрининг:

- Частота носительства 1:100 и выше
- Четко идентифицируемый фенотип
- Тяжесть течения – значительное снижение качества жизни, выраженное нарушение когнитивной или физических функций
- Возможность пренатальной диагностики

*В скрининг не включают заболевания, манифестирующие во взрослом возрасте.*



The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## COMMITTEE OPINION

Number 691 • March 2017

*(Replaces Committee Opinion Number 318, October 2005;  
Committee Opinion Number 432, May 2009;  
Committee Opinion Number 442, October 2009;  
Committee Opinion Number 469, October 2010;  
Committee Opinion Number 486, April 2011)*

### Committee on Genetics

*This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Genetics in collaboration with committee members Britton Rink, MD; Stephanie Romero, MD; Joseph R. Biggio Jr, MD; Devereux N. Saller Jr, MD; and Rose Giardine, MS.*

*This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.*

### Carrier Screening for Genetic Conditions

# Альтернативные методы, используемые для выявления гетерозиготного носительства

Исследование отдельных патологических вариантов

**Низкая стоимость**

**Исследование заведомо известных патологических вариантов**

**Нельзя исключить носительство других более редких вариантов в исследуемых генах**

Исследование генов (методом секвенирования нового поколения NGS)

**Исследование всех возможных патологических вариантов**

**Высокая стоимость  
Трудности интерпретации ранее не описанных вариантов**

# «Подготовка к беременности»

Ген	Заболевание	Ген	Заболевание
<i>CFTR</i>	Муковисцидоз (10)	<i>DHODH</i>	с. Миллера (1)
<i>HEXA</i>	Болезнь Тея-Сакса (2)	<i>DHCR7</i>	с. Смита-Лемли-Опица (3)
<i>G6PC</i>	Гликогеноз 1a (2)	<i>LAMB3</i>	Буллезный эпидермолиз (3)
<i>SERPINA1</i>	Дефицит альфа-1-антитрипсина (1)	<i>IKBKAP</i>	Семейная дизавтономия (1)
<i>CLN1</i>	Нейрональный цероидный липофуциноз, тип 1 (1)	<i>ADAMTS13</i>	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (1)
<i>PKHD1</i>	Поликистозная болезнь почек (аутосомно-рецессивный тип) (3)	<i>NBN</i>	Синдром хромосомных поломок Ниймеген (1)
<i>ARSA</i>	Метахроматическая лейкодистрофия (2)	<i>TRIP11</i>	Ахондрогенез, тип 1A (1)
<i>HADHA</i>	Дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот (1)	<i>SLC26A2</i>	Остеохондродисплазии (3)
<i>PMM2</i>	Врожденные нарушения гликозилирования тип 1a (1)	<i>EVC</i>	Хондроэктодермальная дисплазия (1)
<i>PEX1</i>	Пероксисомные болезни (1)	<i>PEX7</i>	Хондродисплазия точечная, ризомелический тип (3)

Ген	Rs	Мутация (НТ)	Частота мутации (ExAC, NCBI)	n, гет	n, гом	Частота
CFTR	rs113993960	c.1521_1523delCTT	0,0061	3	0	0,003
CFTR	rs121908776	c.1545_1546delTA		1		0,001
ATP7B	rs76151636	c.3207C>A	0,0016	4	1	0,006
DHCR7	rs11555217	c.452G>A	0,0010	7	0	0,007
NBN	rs587776650	c.657_661delACAAA	0,0056	2	0	0,002
LAMB3	rs80356682	c.1903C>T	0,0013	2	0	0,002
IDUA	rs121965020	c.208C>T	0,0008	2	0	0,002
PMM2	rs28936415	c.422G>A	0,01	2	0	0,002
GALT	rs75391579	c.563A>G	0,002	1	0	0,001
ADAMTS13	rs11575933	c.1423C>T	0,002	3	0	0,003
FAH	rs80338901	c.1062+5G>A	0,0010	2	0	0,0027

Носительство хотя бы одной патологической мутации выявлено у 5,8% обследуемых  
 Ожидаемая вероятность обнаружить мутацию 5,9%

# Носительство мутаций, ответственных за развитие спинальной мышечной атрофии

- В среднем в популяции частота носительства – 1 на 35 человек
- По данным лаборатории ЦГРМ «Генетико» 1:25 (из 107 обследуемых носительство мутации выявлено у 4).

Носительство делеции экзонов гена *SMN1* нельзя определить при использовании рутинных методов – ПЦР, микрочипов, и даже NGS.

Метод MLPA является «золотым стандартом» диагностики СМА и позволяет точно установить статус гетерозиготного носительства делеции, приводящей к заболеванию.

## Что делать при наличии в семье высокого риска рождения больного ребенка?

Семья самостоятельно принимает решение о дальнейшем репродуктивном поведении

- Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) – для определения генетического статуса эмбриона
- Пренатальная диагностика (биопсия ворсин хориона/амниоцентез) для определения генетического статуса плода
- Использование донорских сперматозоида или яйцеклетки (человека, не являющегося носителем мутации)
- Усыновление
- Отказ от деторождения



**Благодарю за  
внимание!**

**genetico.ru**  
**Тел. 8 800 250 90 75**

**Москва, ул. Губкина, д.3,  
корп.1**