



Уважаемые коллеги!

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ» с 2016 года стали применяться методы **секвенирования следующего поколения**, а также появилось больше возможностей для проведения **бесплатного тестирования** на некоторые заболевания.

Мы надеемся, что приведенная в письме информация будет полезна для вас. Будем благодарны, если вы передадите ее вашим коллегам из других лечебных учреждений региона.

1. Бесплатная диагностика наследственных болезней обмена веществ

В лаборатории НБО ФГБНУ «МГНЦ» реализуется ряд научно-исследовательских проектов, в рамках которых возможно проводить обследование пациентов бесплатно. Диагностика проводится бесплатно, если в лабораторию предоставлены:

-биоматериал, собранный согласно рекомендациям (раздел «правила забора биоматериала» на сайте <http://www.labnbo.ru>)

-краткая выписка из истории болезни пациента

-направление на данное исследование с указанием ФИО врача, его контактов, информированное согласие пациента на исследование.

Список заболеваний, на которые возможно провести **исследование бесплатно**, приведен ниже, а также его можно найти на сайте нашей лаборатории (<http://www.labnbo.ru>) и сайте ФГБНУ «МГНЦ» (<http://www.med-gen.ru/>)

Заболевания, диагностика которых проводится бесплатно в рамках научных исследований:

Мукополисахаридоз тип 1

-энзимодиагностика (пятна высушенной крови)

количественный и качественный анализ гликозаминогликанов мочи

-ДНК-диагностика

Мукополисахаридоз тип 2

-энзимодиагностика,

количественный и качественный анализ гликозаминогликанов мочи

-ДНК-диагностика

Мукополисахаридоз тип 4А

-энзимодиагностика,

количественный и качественный анализ гликозаминогликанов мочи

-ДНК-диагностика

Мукополисахаридоз тип 6

-энзимодиагностика,

количественный и качественный анализ гликозаминогликанов мочи

-ДНК-диагностика

Болезнь Гоше

-энзимодиагностика (пятна высушенной крови)

-ДНК-диагностика

Болезнь Ниманн-Пика тип С

- определение концентрации оксистеролов

-ДНК-диагностика

Болезнь Фабри

-энзимодиагностика (пятна высушенной крови)

-ДНК-диагностика

Болезнь Помпе

-энзимодиагностика (пятна высушенной крови)

-ДНК-диагностика

Тирозинемия тип 1

-определение концентрации тирозина, сукцинилацетона (пятна высушенной крови)

-ДНК-диагностика

Недостаточность кислой липазы (болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина)

-энзимодиагностика (пятна высушенной крови)

-ДНК-диагностика

Гипофосфатазия

-ДНК - диагностика

Недостаточность липопротеин липазы

- ДНК - диагностика

Криопирин-ассоциированные синдромы

- ДНК-диагностика

«Непоставленный диагноз».

Также, в рамках нашей собственной инициативы, мы готовы помочь в установлении диагноза в семьях, потерявших детей в раннем возрасте. Мы назвали этот проект «непоставленный диагноз». Для этих семей возможно провести **бесплатно тандемную масс спектрометрию и ряд других исследований в зависимости от каждой конкретной ситуации**. Для выполнения исследования необходимо прислать нам фильтр с кровью ребенка (со скрининга) и направление на исследование, в котором необходимо указать краткую клиническую информацию о ребенке и написать, что исследование проводится бесплатно в рамках проекта «непоставленный диагноз». В некоторых случаях мы готовы выполнить и другие более развернутые ДНК-тесты, если клиническая картина заболевания соответствует НБО.

Адрес : 115478 Москва. ул Москворечье 1, комната 235 регистратура ФГБНУ МГНЦ

2. Новые возможности диагностики НБО

С 2016 года стали активно применяться методы секвенирования нового поколения, в лаборатории созданы несколько таргетных «панелей», которые включают анализ множества генов, ответственных за развитие определенных заболеваний. Анализ панелей генов многим исследователям представляется более обоснованным с точки зрения

клинического применения. С одной стороны, привлекательно звучит секвенирование клинического экзона, поскольку одновременно могут быть исследованы 4500 генов человека. Но необходимо понимать, что при экзональном секвенировании некоторые гены могут быть покрыты только частично, что происходит случайным образом, и мутации могут быть пропущены с большей вероятностью. А некоторые значимые гены вообще не анализируются при «клиническом секвенировании». При этом в «таргетных» панелях покрытие каждого из генов довольно хорошее и составляет около 99%. Поэтому, если клинический диагноз можно очертить в рамках определенного симптомокомплекса (лейкодистрофия, НБО с поражением печени, митохондриальная миопатия и т.д.), следует начинать исследование с анализа таргетных панелей. Срок проведения таргетного секвенирования в нашей лаборатории составляет всего 20 рабочих дней, что может быть существенно в некоторых случаях, когда диагноз нужно поставить как можно скорее.

Сейчас в лаборатории НБО можно проводить исследования по следующим панелям:

- 1. «НБО с поражением печени, гликогенозы»**
- 2. «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии»**
- 3. «Митохондриальные болезни, мутации ядерного генома»**
- 4. «Митохондриальные болезни, мутации митохондриального генома»**

Список генов, относящихся к каждой из панелей, и названия заболеваний приведены в **приложении 1** к данному письму и опубликованы на нашем сайте <http://www.labnbo.ru>

Для проведения исследования по указанным панелям нам необходимо:

1. Кровь пробанда 2-5 мл с ЭДТА.
2. Клиническая информация (выписка из истории болезни). Во многих случаях при анализе нескольких десятков генов выявляются изменения последовательности ДНК, которые сложно интерпретировать, не имея определенных клинических данных.
3. Снимки МРТ головного мозга (обязательны для панели «Митохондриальные болезни» и «Лейкодистрофии»);
4. После проведения исследования во многих случаях может понадобиться исследование образцов ДНК родителей пробанда для верификации найденных замен. Кровь родителей можно прислать сразу или после проведения анализа.

В разработке находятся панели:

1. «Наследственные заболевания с поражением скелета». Данная панель включает не только наследственные болезни обмена, такие как лизосомные болезни накопления, гипофосфатазию, витамин D резистентный рахит, несовершенный остеогенез (все формы), но и многие формы спондилоэпифизарных и спондилоэпиметафизарных дисплазий. Панель формировали наши специалисты совместно с экспертами из ЦИТО.

2. «Наследственные болезни обмена веществ с острым течением и ранним летальным исходом». Данная панель включает заболевания из классов органических ацидурий и аминокислотопатий, нарушения цикла мочевины, дефекты митохондриального β -окисления, некоторые митохондриальные болезни.

Как только эти панели будут нами опробованы и валидированы, мы сообщим вам дополнительно.

Надеемся, что данная информация оказалась для вас полезной!

Очень просим вас в ответ на это письмо прислать нам информацию о вашей медико-генетической консультации (адрес, телефоны регистратуры, электронной почты, ФИО заведующего, адрес сайта), поскольку многие пациенты из регионов, которые обращаются к нам, нуждаются в высококвалифицированной медико-генетической консультации - в вашей помощи, а найти нужную информацию в интернете не всегда представляется возможным.

Ждем ваших писем на адрес:

labnbo@yandex.ru

Коллектив лаборатории НБО

ФГБНУ «МГНЦ»

Приложение 1

Список генов, входящих в таргетные панели НБО и названия заболеваний

Панель «НБО с поражением печени, гликогенозы»

гены	заболевание
SERAC1	3-метилглутаконовая ацидурия тип 6
SERPINA1	альфа1 антитрипсина недостаточность
ATP7B	болезнь Вильсона-Коновалова
GBA	болезнь Гоше
SMPD1	болезнь Ниманна-Пика тип A/B
MPI	врожденные нарушения гликозилирования тип 1b
PGM1	врожденные нарушения гликозилирования тип 1t
AKR1D1	врожденные нарушения синтеза желчных кислот тип 2
CYP7B1	врожденные нарушения синтеза желчных кислот тип 3
ABCD3	врожденные нарушения синтеза желчных кислот тип 5
GALT	галактоземия тип 1
GALE	галактоземия тип 3
GYS2	гликогеноз тип 0
G6PC	гликогеноз тип 1
PGAM2	гликогеноз тип 10
SLC37A4	гликогеноз тип 1b
GAA	гликогеноз тип 2, болезнь Помпе
AGL	гликогеноз тип 3
GBE1	гликогеноз тип 4
PYGL	гликогеноз тип 6
PFKM	гликогеноз тип 7
PHKA2	гликогеноз тип 9A
PHKB	гликогеноз тип 9B
PHKG2	гликогеноз тип 9C
SCO1	митохондриальная гепатопатия
BCS1L	митохондриальная гепатопатия, GRACILE синдром
HADHA	недостаточность длинноцепочечной гидроксацилКоА дегидрогеназы жк
LIPA	недостаточность кислой липазы
OTC	недостаточность орнитинтранскарбомилазы
TALDO1	недостаточность трансальдолазы
ALAD	острая перемежающаяся порфирия
ATP8B1	семейный внутрипеченочный холестаза тип 1
ABCB11	семейный внутрипеченочный холестаза тип 2
ABCB4	семейный внутрипеченочный холестаза тип 3
TJP2	семейный внутрипеченочный холестаза тип 4
JAG1	синдром Аладжиля
C10orf2	синдром истощения мтДНК, гепатоцеребральная форма, митохондриальная гепатопатия
DGUOK	синдром истощения мтДНК, митохондриальная гепатопатия

MPV17	синдром истощения мтДНК, митохондриальная гепатопатия
POLG1	синдром истощения мтДНК, митохондриальная гепатопатия, болезнь Альперса
LARS	синдром младенческой печеночной недостаточности
NBAS	синдром младенческой печеночной недостаточности
TRMU	синдром младенческой печеночной недостаточности
FAH	тирозинемия тип 1
ALDOB	фруктоземия
FBP1	фруктозо 1,6 бифосфатазная недостаточность
SLC25A13	цитруллинемия тип 2

Панель «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии»

ген	заболевание
NOTCH3	CADASIL синдром
SOX10	PCWH синдром (периферическая полиневропатия, демиелинизация головного мозга, вандербурга синдром, болезнь Гиршпрунга)
ADAR	Айкарди-Гутьереса синдром
IFIH1	Айкарди-Гутьереса синдром
RNASEH2A	Айкарди-Гутьереса синдром
RNASEH2B	Айкарди-Гутьереса синдром
RNASEH2C	Айкарди-Гутьереса синдром
SAMHD1	Айкарди-Гутьереса синдром
TREX1	Айкарди-Гутьереса синдром
GFAP	Александера болезнь
SLC16A2	Алана-Херндона-Дадли синдром
AIMP1	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия
GJC2	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия
HSD17B4	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия
POLR3A	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия/лейкодистрофия
POLR3B	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия/лейкодистрофия
RARS	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия/лейкодистрофия
FAM126A	гипомиелинизирующая лейкоэнцефалопатия/лейкодистрофия с врожденной катарактой
ASPA	Канавана болезнь
GALC	Краббе болезнь
LMNB1	лейкодистрофия демиелинизирующая аутосомно-доминантная
FA2H	лейкодистрофия с демиелинизацией, со спастической параплегией с/ без дистонии. SPG35
EIF2B1	лейкодистрофия с исчезающим белым веществом
EIF2B2	лейкодистрофия с исчезающим белым веществом
EIF2B3	лейкодистрофия с исчезающим белым веществом
EIF2B4	лейкодистрофия с исчезающим белым веществом
EIF2B5	лейкодистрофия с исчезающим белым веществом
TREM2	лейкодистрофия с поликистозной остеодисплазией
HEPACAM	лейкодистрофия с субкортикальными кистами

MLC1	лейкодистрофия с субкортикальными кистами
TYROBP	лейкоэнцефалопатия с кистозной остеодисплазией
DARS	лейкоэнцефалопатия с гипомиелинизаци мозга и поражением спинного мозга и спастикой нижних конечностей
DARS2	лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола головного мозга, спинного мозга и повышенным лактатом при мр-спектроскопии
CSF1R	лейкоэнцефалопатия со сфероидами
ARSA	метахроматическая лейкодистрофия
NARS2	митохондриальная миопатия с нарушениями миелинизации
NDUFV1	митохондриальная миопатия с нарушениями миелинизации
SDHA	митохондриальная миопатия с нарушениями миелинизации
SDHAF1	митохондриальная миопатия с нарушениями миелинизации
SUMF1	множественная сульфатазная недостаточность
PEX1	нарушения биогенеза пероксисом
PEX10	нарушения биогенеза пероксисом
PEX12	нарушения биогенеза пероксисом
PEX11B	нарушения биогенеза пероксисом
PEX13	нарушения биогенеза пероксисом
PEX14	нарушения биогенеза пероксисом
PEX16	нарушения биогенеза пероксисом
PEX19	нарушения биогенеза пероксисом
PEX2	нарушения биогенеза пероксисом
PEX26	нарушения биогенеза пероксисом
PEX3	нарушения биогенеза пероксисом
PEX5	нарушения биогенеза пероксисом
PEX6	нарушения биогенеза пероксисом
PEX7	нарушения биогенеза пероксисом
PSAP	недостаточность просапозина
PLP1	Пелициуса-Мельцбахера болезнь
PHYH	Рефсума болезнь
ABCD1	X-сцепленная адренолейкодистрофия
CYP27A1	Церебросухожильный ксантоматоз

Панель «Митохондриальные болезни, мутации ядерного генома»

гены	заболевания
MTO1	комбинированное нарушение окислительного фосфорилирования тип 10
AARS2	комбинированное нарушение окислительного фосфорилирования тип 8, миопатия с кардиомиопатией
ACAD9	комплекса I недостаточность, митохондриальная миопатия, кардиомиопатия, неонатальный лактат-ацидоз
FOXRED1	комплекса I недостаточность, митохондриальная миопатия, Ли синдром
NDUFA1	
NDUFA10	
NDUFA11	
NDUFA12	
NDUFA2	
NDUFA4	
NDUFA9	
NDUFAB1	
NDUFAB2	
NDUFAB3	
NDUFAB4	
NDUFAB5	
NDUFAB6	
NDUFB3	
NDUFB9	
NDUFS1	
NDUFS2	
NDUFS3	
NDUFS4	
NDUFS6	
NDUFS7	
NDUFS8	
NDUFV1	
NDUFV2	
NUBPL	
CYC1	комплекса III недостаточность, митохондриальная миопатия, кардиомиопатия, неонатальный лактат-ацидоз
SDHA	
BCS1L	
COA5	комплекса IV недостаточность, митохондриальная миопатия, Ли синдром
COX10	
COX14	
COX15	
COX20	
PET100	
SCO1	
SCO2	
SURF1	
LRPPRC	

ATP5A1	комплекса V недостаточность, митохондриальная миопатия
ATP5E	
ATPAF2	
TMEM70	
YARS2	митохондриальная миопатия с сидеробластной анемией
MPV17	синдром истощения мтДНК-6, гепатоцеребральная форма
PDHA1	недостаточность пируват дегидрогеназного комплекса, Ли синдром
DNA2	прогрессирующая наружная офтальмоплегия, аутосомно-доминантная форма
POLG2	прогрессирующая наружная офтальмоплегия, аутосомно-доминантная форма
AGK	Сенгера синдром
TYMP	синдром истощения мтДНК-1, нейрогастроинтестинальный синдром
SCL25A4	синдром истощения мтДНК-12, кардиомиопатическая форма
FBXL4	синдром истощения мтДНК-13,энцефаломиопатическая форма
TK2	синдром истощения мтДНК-2, миопатическая форма
DGUOK	синдром истощения мтДНК-3, гепатоцеребральная форма
POLG	синдром истощения мтДНК-4А, 4В, Альперса синдром, нейрогастроинтестинальный синдром, митохондриальная миопатия
SUCLA2	синдром истощения мтДНК-5, энцефаломиопатическая форма с /без метилмалоновой ацидурией
TWINKLE	синдром истощения мтДНК-7 , гепатоцеребральная форма
RRM2B	синдром истощения мтДНК-8В, нейрогастроинтестинальный синдром
SUCLG1	синдром истощения мтДНК-9, энцефаломиопатическая форма с метилмалоновой ацидурией

«Митохондриальные болезни, мутации митохондриального генома»

Эта панель позволяет проводить секвенирование всей последовательности мтДНК и проводить диагностику синдромов, связанных с редкими (точковыми и небольшими делециями/вставками) мутациями мтДНК.

Синдромы: MELAS, MERRF, CPEO, LHON, Ли, MMC, NARP и другие