

Solo Риск

Заключение генетического исследования на наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям

Идентификатор образца
XXXXX-XXXX

Источник биоматериала
Венозная кровь

Имя
Фамилия Имя Отчество

Дата забора образца
XX.XX.XXXX

Дата рождения
XX.XX.XXXX

Дата исследования
XX.XX.XXXX

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск наследственных патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в 204 генах, ассоциированных с наследственными онкологическими синдромами или повышенным риском развития онкологических заболеваний.

Клиент: **Фамилия Имя Отчество**
ID: **XXXXX-XXXXX**

Дата рождения: **XX.XX.XXXX**
Пол: **Мужской**

Дата исследования: **XX.XX.XXXX**
Тип образца: **венозная кровь**
Диагноз: **нет**

Семейный анамнез: **отягощен**
Возраст на момент исследования: **40 лет**



Обнаружен патогенный вариант в гене MSH6

Наличие патогенного варианта означает, что риски развития некоторых типов онкологических заболеваний превышают среднепопуляционные.

РЕЗУЛЬТАТ

Ген	Вариант	Зиготность	Интерпретация
MSH6	Chr2:48027923ACT>A c.2804_2805del p.S935X	Гетерозигота	Наследственный неполипозный колоректальный рак/синдром Линча

ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТА

В результате анализа 204 генов, ассоциированных с онкологическими синдромами или повышенным риском развития злокачественных новообразований, был выявлен патогенный вариант в гене MSH6 в гетерозиготном состоянии.

Наследственные варианты гена MSH6 ассоциированы с развитием наследственного неполипозного колоректального рака/синдрома Линча – аутосомно-доминантный тип наследования [OMIM#1614350]. Мужчины с синдромом Линча из-за мутаций в MSH6 имеют высокий риск развития колоректального рака в более молодом возрасте, чем в общей популяции [2,3]. Кроме того, варианты в гене MSH6 ассоциированы с повышенным риском рака предстательной железы [4,5], уротелиального рака [6], рака желудка и тонкой кишки [7], рака поджелудочной железы [8] и некоторых других типов злокачественных новообразований [9,10].

Клиент: **Фамилия Имя Отчество**
ID: **XXXXX-XXXXX**

Дата рождения: **XX.XX.XXXX**
Пол: **Мужской**

Дата исследования: **XX.XX.XXXX**
Тип образца: **венозная кровь**
Диагноз: **нет**

Семейный анамнез: **отягощен**
Возраст на момент исследования: **40 лет**

Для носителей мутаций в гене MSH6 на данный момент разработаны рекомендации по снижению риска возникновения и скринингу злокачественных новообразований в клинических руководствах NCCN, ESMO [11,15].

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

- Колоноскопия, начиная с возраста 20-25 лет или на 2-5 лет раньше, чем возраст диагностики колоректального рака в семье до 25 лет, с регулярностью раз в 1-2 года.
- Аспирин может снизить риск развития рака толстой кишки при синдроме Линча, однако оптимальная доза и продолжительность терапии аспирином являются неопределенными. Учитывая возможные побочные эффекты терапии аспирином перед началом необходимо проконсультироваться с лечащим врачом [11,12].
- Факторами риска рака ободочной кишки, кроме генетических, являются воспалительные заболевания кишечника, такие как язвенный колит и болезнь Крона. Если у вас есть подозрение на воспалительные заболевания кишки, обратитесь к специалисту чтобы узнать как это может влиять на ваши онкологические риски
- Диета с большим количеством процессированных продуктов и красного мяса может повышать риск рака толстой кишки. О корректировке диеты следует проконсультироваться с врачом-диетологом.

РАК ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

- Синдром Линча повышает риск рака желудка и тонкой кишки при отягощенном семейном анамнезе и у пациентов азиатского происхождения.
- Общепринятых рекомендаций по скринингу рака желудка и тонкой кишки при синдроме Линча не существует. В качестве скрининга может рассматриваться эндоскопия желудка и двенадцатиперстной кишки с колоноскопией каждые 3-5 лет, начиная с возраста 40 лет.
- Также рекомендуется тестирование и эрадикация инфекции H.Pylori, вызывающей гастрит, язву и спорадический рак желудка.
- Диета с достаточным количеством фруктов и пищевых волокон также может снижать риск развития рака желудка и тонкой кишки. О корректировке диеты следует проконсультироваться с врачом-диетологом.

УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК (рак верхних мочевыводящих путей)

- Лица с семейный анамнезом уротелиального рака могут иметь повышенный риск.
- Общепринятых рекомендаций по скринингу уротелиального при синдроме Линча не существует. В качестве скрининга может рассматриваться ежегодный анализ мочи для выявления макро-/микрогематурии, начиная с 30-35 лет.

Клиент: **Фамилия Имя Отчество**
ID: **XXXXX-XXXXX**

Дата рождения: **XX.XX.XXXX**
Пол: **Мужской**

Дата исследования: **XX.XX.XXXX**
Тип образца: **венозная кровь**
Диагноз: **нет**

Семейный анамнез: **отягощен**
Возраст на момент исследования: **40 лет**

Управление рисками (продолжение).

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать более ранний или более частый скрининг рака предстательной железы среди мужчин с синдромом Линча.
- В качестве скрининга может рассматриваться исследование ПСА, начиная с 45 лет.

Клиент: **Фамилия Имя Отчество**
ID: **XXXXX-XXXXX**

Дата рождения: **XX.XX.XXXX**
Пол: **Мужской**

Дата исследования: **XX.XX.XXXX**
Тип образца: **венозная кровь**
Диагноз: **нет**

Семейный анамнез: **отягощен**
Возраст на момент исследования: **40 лет**

РИСКИ У РОДСТВЕННИКОВ

Тип наследования синдрома Линча – аутосомно-доминантный, это означает, что гетерозиготного носительства достаточно для развития заболевания у людей обоих полов.

Вариант в гене MSH6 вероятнее всего был унаследован вами от матери или отца. Это означает, что один из ваших родителей может иметь этот вариант, также как и другие ваши родственники по этой линии. Вариант мог с одинаковой вероятностью передаться как от отца, так и от матери. Также есть очень низкая вероятность, что мутация появилась только у вас, и у ваших родителей ее нет. В семейном анамнезе стоит обращать внимание не только на проявление колоректального рака, но и другие злокачественные новообразования, такие как рак эндометрия, рак яичников, рак желудка и тонкой кишки, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и другие.

Любой из ваших детей независимо от пола имеет 50% вероятность унаследовать обнаруженный у вас вариант.

Учитывая наличие отягощенного семейного анамнеза по колоректальному раку, следует обратиться за консультацией к врачу-генетику.

Клиент: **Фамилия Имя Отчество**ID: **XXXXX-XXXXX**Дата рождения: **XX.XX.XXXX**Пол: **Мужской**Дата исследования: **XX.XX.XXXX**Тип образца: **венозная кровь**Диагноз: **нет**Семейный анамнез: **отягощен**Возраст на момент исследования: **40 лет**

Исследование проведено с помощью метода массового параллельного секвенирования. Геномная ДНК выделялась из образца венозной крови набором QIAamp DNA Blood Mini QIAcube Kit для автоматической станции выделения ДНК QIAcube фирмы Qiagen. Подготовка библиотеки проводилась с помощью SureSelect All Exon V7. Секвенирование было проведено на приборе NovaSeq 6000 с использованием NovaSeq 5000/6000 Reagent kit S2.

Данные секвенирования в формате .FASTQ были проверены на качество с использованием программы FastQC. Исправление ошибок секвенирования проводилось с использованием программы Trimmomatic. Картирование чтений на сборку генома человека версии GRCh37.p13 выполнялось при помощи программного обеспечения BWA. Поиск наследственных вариантов проводилась при помощи Strelka2 Germline Workflow, а также FreeBayes. Анализ вариантов вне целевого участка не проводился. Аннотирование вариантов проводилось программой PCGR (Nakken et al., 2018). Ручная валидация обнаруженных повреждающих и потенциально повреждающих вариантов проводилась с помощью программного обеспечения Tablet. Анализ крупных геномных делеций и амплификаций проводился с помощью программного обеспечения CNV-kit.

Тест Solo Риск способен выявлять мутации, не связанные с онкологическими заболеваниями, но являющиеся диагностическими признаками других генетических заболеваний. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) в отчете могут также приводятся обнаруженные варианты в некоторых генах, связанных с развитием наследственных заболеваний, не ассоциированных с развитием рака. В случае их обнаружения информация о них приводится в разделе "Заключение". Со списком генов можно ознакомиться в публикации (Kalia et al., 2017). Тест Solo риск направлен только на выявление вариантов в генах, перечисленных ниже. Этот список покрывает подавляющую часть регионов генома, для которых была показана ассоциация с наследственными опухолевыми синдромами.

СВЕДЕНИЯ О КАЧЕСТВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦЕЛЕВОЙ ОБЛАСТИ

Размер целевой области (п.н.): **600671**Среднее покрытие целевой области: **x 103**Количество ампликонов с покрытием менее x10: **7**Доля областей с покрытием более x10: **99,8%**

ИССЛЕДОВАННЫЕ ГЕНЫ

ABCB11, ACTA2, ACTC1, AIP, ALK, APC, APOB, ATM, ATP7B, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CACNA1S, CBL, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK1, CHEK2, COL3A1, COL7A1, CTNNA1, CTR9, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, DKC1, DOCK8, DROSHA, DSC2, DSG2, DSP, EGFR, ELANE, EPCAM, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ETV6, EXT1, EXT2, EZH2, FAH, FAM175A, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBN1, FH, FLCN, GALNT12, GATA2, GBA, GPC3, GREM1, HFE, HMBS, HNF1A, HOXB13, HRAS, ITK, JMJD1C, KCNH2, KCNQ1, KIT, KRAS, LDLR, LMNA, LMO1, MAP2K1, MAP2K2, MAX, MEN1, MET, MITF, MLH1, MPL, MRE11A, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NBN, NF1, NF2, NHP2, NOP10, NRAS, NSD1, NTHL1, OTC, PALB2, PARP1, PAX5, PCSK9, PDGFRA, PHOX2B, PKP2, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, PPP2R2A, PRDM9, PRF1, PRKAG2, PRKAR1A, PRSS1, PTCH1, PTEN, PTPN11, RAD50, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAF1, RB1, RECQL, RECQL4, RET, RHBDF2, RINT1, RNF43, RPS20, RUNX1, RYR1, RYR2, SBDS, SCN5A, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SERPINA1, SETBP1, SH2B3, SH2D1A, SHOC2, SLC25A13, SLX4, SMAD3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SOS1, SPINK1, SRY, STAT3, STK11, SUFU, TERT, TGFBR1, TGFBR2, TMEM127, TMEM43, TNNI3, TNNT2, TP53, TPM1, TSC1, TSC2, TSHR, UROD, VHL, WAS, WRN, WT1, XPA, XPC, XRCC2, XRCC3.

Клиент: **Фамилия Имя Отчество**
 ID: **XXXXX-XXXXX**

Дата рождения: **XX.XX.XXXX**
 Пол: **Мужской**

Дата исследования: **XX.XX.XXXX**
 Тип образца: **венозная кровь**
 Диагноз: **нет**

Семейный анамнез: **отягощен**
 Возраст на момент исследования: **40 лет**

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Данный раздел в первую очередь предназначен для врача-генетика и составлен в соответствии с руководством ACMG по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [1].

ВАРИАНТЫ НУКЛЕОТДИНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНОВ ПОТЕНЦИАЛЬНО АССОЦИИРОВАННЫХ С ИЗМЕНЕННЫМИ РИСКАМИ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ген (экзон)	Вариант	Покрытие	Доля мутантного аллеля
MSH6 (4/10)	Chr2:48027923ACT>A c.2804_2805del p.S935X	56	47,2%

В образце обнаружен вариант гена MSH6 с частотой мутантного аллеля 47,2%. Ген MSH6 кодирует белок MSH6, который играет важную роль в поддержании генетической стабильности, так как является одним из компонентов системы репарации неспаренных оснований. Вариант приводит к формированию преждевременного стоп-кодона. Вариант описан в базе данных наследственных геномных вариантов dbSNP (rs878853721). На основании имеющейся информации вариант является потенциально наследственным. Наследственные варианты гена MSH6 ассоциированы с развитием наследственного заболевания: наследственного неполипозного колоректального рака – аутосомно-доминантный тип наследования [OMIM#1614350]. Функциональные исследования влияния варианта на белок в литературе не описаны. Описан пациент с данным вариантом и синдромом Линча [9]. В авторитетных базах данных (CLINVAR, HGMD) вариант интерпретирован как патогенный. Вариант приводит к уменьшению длины первичной последовательности белка и потенциально к прекращению его синтеза (делетирующий вариант). Прочие известные патогенные делетирующие варианты MSH6, расположенные после сайта исследуемого варианта свидетельствуют о том, что уменьшение длины значительно и достаточно для того чтобы также считать исследуемый вариант делетирующим. Вариант классифицирован как патогенный в отношении синдрома Линча.

1. Green R.C., Berg J.S., Grody W.W. et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing // *Genet. Med.* – 2013. – Vol. 15, N 7. – P.565-574.
2. Baglietto L, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2010 102:193-201.
3. Hendriks YM, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology.* 2004 127:17-25.
4. Ryan S, et al. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 23:437-49.
5. Raymond VM, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol.* 2013 31:1713-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.1238. Epub 2013 Mar 25.
6. Møller P, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut.* 2017
7. Giardiello FM, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2014 109:1159-79.
8. Kastrinos F, et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome. *JAMA.* 2009 302:1790-5.
9. Bonadona V, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011 305:2304-10.
10. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. 2018 Apr 12. In: Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.
11. Provenzale D, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology® Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal.* V 3.2019. Dec 13. Available at <http://www.nccn.org>.
12. Lok P., Dijk S. Offer daily aspirin to cut risk of colorectal cancer in people with Lynch syndrome, says NICE. *BMJ.* – 2019. – Vol. 366, N August. – P.15010.
13. Nakken S, Fournous G, Vodák D, Aasheim LB, Myklebost O, Hovig E. Personal Cancer Genome Reporter: variant interpretation report for precision oncology. *Bioinformatics.* 2018;34(10):1778-1780. PMID: 29272339
14. CORRIGENDUM: Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2017; 19(4):484.
15. Stjepanovic N., Moreira L., Carneiro F. et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30, N 10. – P.1558-1571.