GENETICS

Алгоритм молекулярно-генетической диагностики

Особенности клинической картины заболевания	Специфическая клиническая картина, позволяющая поставить **точный диагноз**	Клиническая картина, позволяющая **заподозрить группу заболеваний**, или заболевание, при котором описаны мутации в **нескольких генах**	Заболевание с неспецифической клинической картиной, **неясный диагноз.** Отрицательные результаты исследования панелей генов и/или секвенирования экзома
Цель ДНК диагностики	Поиск патогенных вариантов в гене, ассоциированном с заболеванием	Поиск патогенных вариантов в генах, ассоциированных с заболеванием/группой заболеваний, состояниями со сходной клинической картиной	
Возможные методы исследования	Поиск частых **точковых мутаций** методом прямого секвенирования (если такие описаны) Поиск **делеций** или **дупликаций** в гене (если такие описаны) методом MLPA или ХМА Исследование числа тринуклеотидных повторов (если для гена описан данный молекулярный механизм) Анализ метилирования (если для гена описан данный молекулярный механизм) Исследование гена методом NGS (при больших размерах гена, отсутствии частых мутаций, не описанных «горячих»)	Исследование генов методом NGS Подбор **узконаправленной панели** Исследование генов методом NGS **Клиническое секвенирование экзома** Исследование генов методом NGS **Полное секвенирование экзома** Исследование генов методом NGS **Полное секвенирование генома** Поиск делеций или дупликаций методом ХМА	Исследование генов и **некодирующих областей** методом NGS (полное секвенирование генома) Детекция вариаций числа копий (делеции/дупликациии) Исследование митохондриального генома и болезней экспансии

Дальнейшие этапы диагностического поиска

Консультация генетика или направившего специалиста с результатами исследования. Соотнесение найденного варианта с клиническими проявлениями заболевания (фенотипом), выявление клинически значимого варианта

При отсутствии значимых для пациента вариантов, или полностью отрицательном результате диагностики — выбор другого метода исследования

При отсутствии значимых для пациента вариантов, или полностью отрицательном результате диагностики — повторный биоинформатический анализ данных секвенирования генома через 2–3 года

При выявлении значимого варианта, найденного методом NGS необходимо подтверждение мутации референсным методом. Например, ХМА для делеций и дупликаций, прямое секвенирование для точковых мутаций.

Обследование родителей для установления происхождения патогенного варианта.