

# Генетическое тестирование в клинической лабораторной диагностике: настоящее и будущее

С. Н. Щербо<sup>1</sup>, Д. С. Щербо<sup>1</sup>, А. А. Новиков<sup>1,2</sup>, М. И. Савина<sup>1</sup>, Т. И. Туркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

## РЕЗЮМЕ

Рассмотрены современное состояние и перспективы развития генетического тестирования в клинической лабораторной диагностике, современные форматы секвенирования нуклеиновых кислот их достоинства и области применения. Несмотря на то что полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) стал стандартной практикой в выявлении ОНП для определения предрасположенности к заболеваниям, отмечаются недостатки указанного подхода. Предлагается новый подход: интегративный полногеномный анализ ассоциаций (iGWAS), в котором используется информация об экспрессии генов для исследования взаимосвязи ОНП с фенотипом заболевания. Многочисленные исследования показали, что iGWAS позволяет существенно облегчить поиск генетических взаимосвязей и в этом плане превосходит метод, включающий только поиск ОНП. Проведение генетического тестирования будет способствовать реклассификации заболеваний человека на молекулярной основе. Описываются технические аспекты секвенирования с использованием нанопор, создание приложения для iPhone в качестве дополнения к миниатюрным устройствам для секвенирования и первого в мире мобильного анализатора геномных последовательностей iGenomics.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** генетическое тестирование, секвенирование генома человека, генетические технологии, транскриптом.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Genetic testing in clinical laboratory diagnostics: Present and future

S. N. Shcherbo<sup>1</sup>, D. S. Shcherbo<sup>1</sup>, A. A. Novikov<sup>1,2</sup>, M. I. Savina<sup>1</sup>, T. I. Turkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

## SUMMARY

Authors discuss the current state and prospects for the development of genetic testing in clinical laboratory diagnostics, recent nucleic acids sequencing technologies, their advantages and applications. Although genome-wide association studies (GWAS) have become a standard practice in identifying SNPs to determine disease susceptibility, this approach has limitations. A novel approach is proposed: integrative genome-wide association analysis (iGWAS), which relies on gene expression information to investigate the associations between SNPs and disease phenotype. Numerous studies have shown that iGWAS can significantly facilitate the search for genetic correlations and is superior to a method that relies only on the search for SNPs. Genetic testing will facilitate the molecular-based reclassification of human diseases. Authors describe the technical aspects of nanopore sequencing, the development of an iPhone app to complement miniature sequencing devices, and the world's first mobile genomic sequence analyzer, iGenomics.

**KEYWORDS:** genetic testing, human genome sequencing, genetic technologies, transcriptome.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

Генетическое тестирование (ГТ) в клинической лабораторной диагностике в настоящее время интенсивно развивается как в количественном масштабе путем создания новых тестов и увеличением исследований с их помощью, так и, что более важно, расширением перечня новых ОМИКСных биомаркеров, биоинформационных алгоритмов и более тесной связью с клиническими потребностями. Более 40 лет назад появление секвенирования по Сэнгеру было революционным, поскольку оно впервые позволило расшифровать полные последовательности генома [1]. Вторая революция произошла, когда появились технологии секвенирования следующего поколения (NGS), которые сделали секвенирование генома намного дешевле и быстрее (недостаток – короткое чтение последовательностей). Недавно появились методы третьего поколения

(long-read), которые могут производить сборки генома беспрецедентного качества, напрямую обнаруживать эпигенетические модификации нативной ДНК и позволяют проводить секвенирование всего транскрипта без необходимости сборки, что знаменует собой третью революцию в технологии секвенирования. Результаты исследования, оценивавшего точность современных методов секвенирования человеческого генома [2], показали, что множество значимых с медицинской точки зрения участков ДНК человека находится в сложных и труднодоступных для анализа областях (составляют почти четверть генома), при секвенировании которых в настоящее время возникают систематические ошибки, поэтому необходимо иметь материалы и методы для верификации результатов исследования в диагностических целях. Такие референсы должны быть

инструментами контроля и обеспечения качества исследования и необходимы для проверки точности данных секвенирования и анализа, то есть предотвращения получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов исследования. Такими референсами были Hg19 (2010), Hg38 (2015), физически доступные референсы, созданные в рамках консорциума Genome in Bottle, Platinum genomes illumine, YH China. Окончательная полная последовательность генома человека была описана в наборе из шести статей в выпуске журнала *Science* от 1 апреля 2022 года. В человеческом геноме содержится множество повторяющихся участков, особенно в гетерохроматине центромер и теломер, а также прочих гетерохроматинизированных участков, восстановление точной нуклеотидной последовательности которых – очень трудная задача. Консорциум Telomere-to-Telomere (T2T) сообщил о расшифровке недостающих 8% сложнейших участков человеческого генома. Новая сборка генома человека, обозначаемая T2T-CHM13, состоит из 3,055 млрд пар оснований и смогла заполнить брешь на всех человеческих хромосомах, за исключением Y-хромосомы, дополнили последовательность генома почти 200 млн пар оснований, среди которых предсказали 1956 генов, из которых 99 кодируют белки [3, 4]. Консорциум T2T представил полногеномный эпигенетический ландшафт человеческого генома [5], а также полную геномную и эпигеномную карты центромер хромосом человека [6] и новые результаты анализа генетических вариаций человека [4]. Исследовав самые сложные участки генома человека, повторы, детально описали их транскрипционный и эпигенетический статус [7]. Международная исследовательская группа Telomere-to-Telomere в конце августа 2023 года также опубликовала научную работу «Полная последовательность Y-хромосомы человека». [8]. Ученые из NVIDIA и Гарвардского университета разработали инструмент на базе технологии глубокого обучения, который поможет исследовать доступные области ДНК, даже когда данные образцов ограничены, что часто происходит при раннем выявлении рака и других генетических заболеваний. Система AtacWorks способна как распознавать данные секвенирования, так и определять области с доступной ДНК и может выполнить анализ всего генома всего за полчаса с помощью графических процессоров NVIDIA Tensor Core [9]. AtacWorks работает с ATAC-seq, популярным методом поиска открытых участков генома, как в нормальных, так и в клетках с патологическими изменениями, что позволяет получить критическую информацию для разработки соответствующего лекарства.

Существующие форматы клинических исследований с использованием геномного секвенирования нового поколения (NGS): полногеномное секвенирование (WGS); секвенирование экзотов (WES); секвенирование геновых панелей. К WGS прибегают, когда остальные методы генодиагностики себя исчерпали, а WES-секвенирование является в настоящее время наиболее перспективным методом анализа, если генетическая природа заболевания неясна, причем результаты WES когорт пациентов, подобранных по нозологиям, обобщены в хорошо клинически аннотированные БД и позволяют выявлять новые генетические компоненты моногенных и мультифакторных заболеваний

(МФЗ). Секвенирование геновых панелей дает возможность исследовать сразу все гены, мутации в которых вызывают клинически сходную картину, и является наиболее распространенным из-за простоты анализа, интерпретации результатов и дешевизны. С развитием популяционных и клинико-генетических БД и снижением стоимости NGS-исследования, секвенирование геномных панелей будет постепенно заменяться экзомным секвенированием, которое позволяет обнаружить в половине случаев генетическую причину заболевания (в экзоте сосредоточено 85% описанных мутаций) и в 6% случаев исключить ранее предполагавшийся диагноз. Для успешного продвижения ГТ необходимы общероссийские БД, объединяющие клинические показатели и генетические данные пациентов. Важным направлением развития станет интерпретация медицинских историй миллионов пациентов с использованием современных технологий и больших данных (big data), а также использование систем искусственного интеллекта. Так, например, количество подтвержденных молекулярных диагнозов повышается при повторном анализе экзотов пациентов [10]: исследование 250 экзотов (первое в 2012 году) и на основе знаний на декабрь 2017 года увеличило молекулярно-диагностический выход подтвержденных случаев с 25 до 47%. Новые молекулярные диагнозы были вызваны как открытием новых генов, ассоциированных с заболеваниями, так и применением улучшенной классификации вариантов в генах известных болезней, а также выявлением патогенных вариантов числа копий некоторых участков экзота. Около трех четвертей пациентов после пересмотра их генетических данных были направлены на дополнительное генетическое консультирование, тактика ведения 17 из них была кардинально пересмотрена.

### Генетическое тестирование, задачи и виды

В настоящее время в мире предлагают более 2 тыс. генетических тестов, в том числе компании, рекомендуящие их пройти, минуя врача, однако точность, значение и целесообразность ряда тестов для медицины иногда вызывают сомнения. Развитие рынка ГТ зависит не только от возможностей науки, но и от запросов общества. Большинство тестов стоит проводить людям из группы риска (тем, у кого родственники имели данные заболевания), но не тем, у кого с наследственностью все в порядке, и может привести к излишнему беспокойству и ненужным медицинским манипуляциям. Задача медико-генетических консультантов – объяснять людям, какую именно информацию они получат и что им с ней делать. Формируются группы врачей-генетиков и биоинформатиков для обсуждения и подготовки заключения для клинициста, в котором интерпретируются результаты, и ГТ становится мощным инструментом в арсенале врача. Идеальный метод генетического скрининга заболеваний должен иметь по меньшей мере три преимущества перед «традиционными» диагностическими тестами: результаты могут точнее говорить о риске развития заболевания, чем фенотипический и (или) биохимический скрининг; должен существовать экономически оправданный и высокоэффективный способ предотвращения данного заболевания; рекомендации, полученные в результате ГТ, должны исполняться пациентами беспрекословно.

Полногеномные исследования GWAS, стартовавшие в начале XXI века и продолжающиеся до сих пор, так и не привели к идентификации главных аллелей предрасположенности для МФЗ. Очень редко выявленные предрасполагающие аллели имели высокую предсказательную способность для оценки риска заболевания. Показано, что информация о многочисленных генетических вариантах ОНП не говорит ничего нового по сравнению с уже выявленными факторами риска, такими как семейный анамнез или факторы окружающей среды. Личное ГТ, которое оценивает риск распространенных заболеваний, может влиять на применение профилактических медицинских услуг и стало более доступным для пациентов [11], наиболее часто используют генетическую информацию о массивах ОНП и корреляции данных из GWAS для получения оценок риска для ССЗ, СД и рака. Компания Superdrug начала продажи домашнего теста ДНК, способного сообщить о более чем 500 генетических категориях, включая риск заболеваний, пищевую чувствительность и поведенческие признаки. В отличие от других имеющихся на рынке наборов для тестирования ДНК, комплект CircleDNA является первым и единственным розничным тестовым набором, использующим технологию следующего поколения, предлагающую полное секвенирование. Более 90% мутаций, связанных с раком и выявленных с помощью CircleDNA, будут пропущены другими тестами, сообщают представители Superdrug. Цена тестов Superdrug варьируется от \$260 для набора начального уровня до \$650 для премиум-теста. Для сравнения: компания 23andMe предлагает наборы для домашнего анализа ДНК за \$100 и \$195, но она не использует подобную технологию. Тест CircleDNA начального уровня предлагает 125 отчетов по 14 категориям, таким как диета, а набор премиум-класса охватывает 500 генетических отчетов по 20 категориям, включая питание, реакцию на лекарства, физические черты, поведенческие характеристики, реакцию на загрязнение окружающей среды, планирование семьи и происхождение. Результаты теста доставляются через приложение CircleDNA в течение 18 дней, и предлагается анализ того, что означает каждый из 500 отчетов, которые сопровождаются скользящей шкалой, показывающей научную точность каждой находки, и предлагается связаться с консультантом о результатах теста. Основными и наиболее реальными направлениями использования технологий NGS в медицинской практике являются разные варианты ГТ и исследования микробиомного биоценоза человека [12]. В настоящее время можно выделить несколько направлений ГТ: преимплантационное, пренатальное, неонатальное, педиатрическое и терапевтическое для взрослого населения. Обычно ГТ применяют в случаях наличия клинических симптомов или родственников, страдающих генетическим заболеванием. Технологически ГТ осуществляется двумя методами: во-первых, таргетной диагностики при наличии конкретных генетических полиморфизмов, и, во-вторых, полногеномного секвенирования. В первом случае исследуют конкретные генетические полиморфизмы: ОНП, CNV, вставки, делеции, дупликации и т.д. целевых генов или хромосомного региона. Полногеномные исследования применяют при заболеваниях с не совсем четкой клинической картиной, МФЗ, связанными с мутациями в нескольких генах, а также при проведении скрининговых исследований для

выявления редких и неочевидных фенотипов. Важнейшее значение будет иметь генетический анализ широкого спектра РНК – мРНК, некодирующие РНК и количественно определять известные предопределенные РНК и редкие варианты транскрипции РНК в образце. Альтернативный сплайсинг может быть причиной трехкратного увеличения генерации белков человека. Возможность анализировать процессы сплайсинга РНК дает уникальную информацию о функционировании клетки в норме и патологии.

ДНК-тест имеет критерии достоверности, если полиморфизм и связанный с ним генетический риск обнаружен в ходе GWAS или выделен в результате проведенного метаанализа. Важно учесть, что количество участников научных исследований в группах для популяционной генетики должно быть не менее 1 тыс. человек. На рынке ГТ достаточно генетических точек, выполненных на нерепрезентативной и небольшой выборке, узкой этнической группе; взяты полиморфизмы, не исследованные до конца выбраны гены, по которым было проведено всего одно исследование и которое больше не воспроизводилось, а также не было подтверждено метаанализом. Гены не действуют изолированно, они включены в определенные генные сети, а ОНП реализует патологическое состояние или болезнь, в формировании которой может быть задействовано несколько генных сетей. Наиболее распространенные проблемы у современных продуктов генетических исследований: генетическая панель исследует мало генетических точек и на этой основе формулируются только общеизвестные рекомендации. Другой крайностью является то, что генетическая панель включает много генетических точек, например 500 тыс., что сложно интерпретировать и неудобно для врача-практика. Многие маркеры используют заболевания, для которых нет современных методов воздействия (редкие заболевания и синдромы, онкология), что повышает тревожность пациента. С другой стороны, включены генетические точки болезней, в которых генетика играет минимальную роль. Геномная регуляция куда сложнее, чем касалось ранее: в так называемых некодирующих участках генома (не кодирующих белки, из которых построено наше тело) есть много областей, определяющих специфичную для разных клеток работу генов. Сегодня известно о 80 тыс. таких НП, а по оценкам ученых, их число может достигать нескольких сотен тысяч. Современное развитие технологий и тонкого анализа экспрессии генов открывает новый горизонт понимания сложности и активности нашего генома. И если раньше считалось, что 97% генома бессмысленно, за ближайшее десятилетие станет ясно, что практически весь наш геном активно работает и все его участки имеют определенную функцию. А это резко повысит понимание, почему определенные мутации связаны с определенными заболеваниями. Недавно удалось выявить генетический маркер именно по работе гена, по его экспрессии, который может прямо во время операции по удалению первичной опухоли рака эндометрия предсказать, будут ли у пациентки метастазы или опухоль не метастатическая. Если это понимать уже во время операции, врач может принять решение о том, оставлять или не оставлять лимфатические узлы, которые обычно удаляют в профилактических целях.

Практика показывает, что в 80 % случаев это удаление необоснованно и такая перестраховка снижает качество жизни у 80 % женщин.

Можно выделить два основных направления применения геномного секвенирования в ближайшее время: неинвазивный пренатальный скрининг (оценивается 100 тыс. исследований в год в РФ) и онкология: во-первых, это определение герминальных мутаций у здорового пациента для оценки риска возникновения рака (прежде всего, РМЖ, рака легких, прямой кишки и др.), во-вторых, определение соматических мутаций для подбора оптимальной терапии опухоли. История массового скрининга новорожденных началась в 1962 году, когда американский микробиолог Р. Катри предложил метод скрининга новорожденных на фенилкетонурию. В США в настоящее время проводится неонатальный скрининг более 80 заболеваний (по штатам минимум 29). Методом tandemной масс-спектрометрии (предложил использовать в 1990 году Д. Миллингтон) выявляют одного больного ребенка на 2249 рожденных и улучшают жизнь 12 тыс. детей ежегодно. В России проводится расширенный скрининг новорожденных на 36 заболеваний. В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова провели в рамках пилотного проекта ЭКЗАМЕН («Экзомный Клинически Значимый Анализ Мутаций Единичных Нуклеотидов») в 2022–2023 годах полноэкзомный скрининг всех новорожденных, родители которых дали на это согласие. В итоге обнаружены 245 находки у 8413 новорожденных (~3 %) и только восемь входят в расширенный скрининг на 36 заболеваний. Описан метод, сочетающий геномное секвенирование и машинное обучение для прогнозирования вероятности выкидыша у женщины из-за анеуплоидии яйцеклетки, которое приводит к раннему выкидышу и неудачному экстракорпоральному оплодотворению и составляет основной процент бесплодия (затрагивает около 12 % женщин). Проведено исследование, оценивающее, насколько сильно определенные генетические варианты предсказывают риск бесплодия у женщины с помощью секвенирования всего экзона [13]. Создано программное обеспечение с использованием искусственного интеллекта, когда программы могут обучаться и делать прогнозы на основе разработки алгоритмов и статистических моделей, которые анализировали, и делали выводы из закономерностей в генетических данных. Определили три гена – *MCM5*, *FGGY* и *DDX60L*, полиморфизмы которых в значительной степени связаны с риском получения яйцеклеток с анеуплоидией.

### Интегративный полногеномный анализ ассоциаций (iGWAS)

GWAS стал стандартной практикой в выявлении ОНП для определения предрасположенности к заболеваниям. Международная группа исследователей предлагает новый подход, который они называют интегративным полногеномным анализом ассоциаций (iGWAS), где используется информация об экспрессии генов для исследования взаимосвязи ОНП с фенотипом заболевания и для включения генеалогического метода в анализ геномных ассоциаций [14]. В частности, исследуется экспрессия

генов, взаимоотношения внутри кластеров ОНП и само заболевание, что позволяет разделить влияние генотипа на фенотип заболевания на две части. Первая часть – это эффект, опосредуемый уровнем экспрессии генов, который исследователи называют медиаторным эффектом, вторая часть обусловлена влиянием других биологических механизмов или внешней среды и называется альтернативным эффектом. Разработана глобальная система тестирования обоих эффектов для создания простых моделей патогенеза заболеваний. Многочисленные исследования показали, что подход, использующий iGWAS, позволяет существенно облегчить поиск генетических взаимосвязей и в этом плане превосходит метод, включающий только поиск ОНП. Проведен генеалогический GWAS для модели детской астмы, который выявил шесть новых генов, отвечающих за предрасположенность к этому заболеванию (*MANEA*, *MRPL53*, *LYCAT*, *ST8SIA4*, *NDFIP1* и *PTCH1*), со средним уровнем ложноположительных результатов меньше 1 %. Такой уровень достоверности является недостижимым для тестов, использующих только поиск ОНП, а влияние этих генов на заболевание преимущественно реализуется на транскрипционном уровне. ГТ для МФЗ может быть недостаточным для прогнозирования того, подвержен ли человек определенному заболеванию. Так, генотипы гена параоксоназы (*PON*) в хромосоме 7 связаны с атеросклерозом и ССЗ, но генотип у этих людей не всегда отражает фенотип ССЗ. Новая карта на основе CRISPR связывает каждый ген человека с его функцией: представлена первая всеобъемлющая функциональная карта генов, которые экспрессируются в клетках человека [15]. Метод Perturb-seq использует редактирование генома CRISPR-Cas9 для внесения генетических изменений в клетки, а затем с помощью секвенирования РНК одной клетки собирает информацию о РНК, которые экспрессируются в результате данного генетического изменения. Поскольку РНК контролируют все аспекты поведения клеток, этот метод может помочь расшифровать многочисленные клеточные эффекты генетических изменений. В новом исследовании ученые увеличили масштаб метода до целого генома. Используя клеточные линии рака крови человека, а также нераковые клетки, полученные из сетчатки глаза, они провели Perturb-seq более чем с 2,5 млн клеток и использовали полученные данные для построения комплексной карты, связывающей генотипы с фенотипами.

Проведение ГТ будет способствовать реклассификации заболеваний на молекулярной основе и даст возможность использовать одно ЛС для лечения нескольких заболеваний. Многие МФЗ представляют собой совокупность различных состояний, каждое из которых имеет собственную молекулярную природу. Например, два лейкоза могут быть идентичными морфологически, но иметь разные молекулярные профили и по-разному реагировать на ЛС. Результаты ГТ наиболее востребованы в пренатальной диагностике, онкогенетике, фармакогенетике, потребительской генетике (оценка предрасположенностей к заболеваниям, статус носительства наследственных заболеваний, особенности метаболизма, спортивная генетика). Так европейский опыт показывает, что «фармакологический паспорт», включающий 58 генетических вариантов 14 генов (*CYP2B6*, *CYP2C3*, *CYP2C19*, *CYP2D6*,

CYP3A5, DPYD, F5, HLA-A, HLA-B, NUDT15, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1), может быть использован вместе с клиническими рекомендациями для оптимизации дозы и прогнозирования побочных эффектов для 49 часто применяющихся ЛС.

### Генетическое тестирование в онкологии

В США уже проводят генетический скрининг населения, направленный на выявление рака груди и яичников, связанного с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* и вариантов *LDLR* с коронарным атеросклерозом [16]. Показатель значимости генетического варианта при скрининге – положительная прогностическая ценность (positive predictive value, PPV) – вероятность, что человек с обнаруженным «плохим» генетическим вариантом действительно окажется болен. Технология биочипов, широко используемая коммерческими компаниями по ГТ, ненадежна при обнаружении очень редких вариантов [17]: узнав о случаях, когда женщинам назначили операцию после того, как ГТ ошибочно указали, что у них очень редкие генетические вариации гена *BRCA1*, провели крупномасштабный анализ технологии, используя данные почти 50 тыс. человек. Проанализировали ОНП-чипы, которые отлично подходят для выявления общих генетических вариаций, например диабета второго типа, но чрезвычайно плохо работают при обнаружении очень редких генетических вариантов, вызывающих заболевания, часто давая ложноположительные результаты, которые были использованы для планирования ненужных и необоснованных инвазивных медицинских процедур.

С появлением ГТ онкологические заболевания рассматриваются как генетические, и уже известно большое число онкогенов и супрессоров опухолей. Плюсы и минусы массового скрининга на различные виды рака обсуждаются давно: необходимо найти баланс между стоимостью скрининга и его точностью, сопоставить выгоду от ранней диагностики и возможный ущерб от ложноположительных результатов. В феврале 2022 года была возобновлена программа Cancer Moonshot с целью интенсифицировать борьбу с онкозаболеваниями, в частности снизить уровень смертности от рака не менее чем на 50% в течение следующих 25 лет и повысить качество жизни больных. В рамках этой программы Национальный институт рака (NCI) планирует оценить перспективность скрининговых тестов. Одобрено четырехлетнее пилотное исследование – Cancer Screening Research Network / Multi-Cancer Early Detection Evaluation. В нем примут участие не менее 24 тыс. человек и будут оцениваться главным образом тесты, выявляющие следовые количества опухолевых ДНК и белков в крови (жидкая биопсия), и на основании результатов примут решение, стоит ли запускать более длительные клинические массовые испытания, чтобы узнать, спасает ли жизни скрининговое тестирование. Тесты для раннего выявления онкозаболеваний разрабатывают десятки компаний, в том числе Grail с тестом Galleri и Exact Sciences (Cologuard, Oncotype Dx). Тест Grail стоимостью 949 долларов назначается врачом, обнаруживает широкий спектр онкозаболеваний и предназначен для людей старше 50 лет и других лиц с повышенным риском развития рака. Вначале NCI проверит тесты на образцах крови людей, о которых известно, что они больны раком, а также людей, которые, вероятно,

не имеют онкозаболеваний. Затем несколько тестов войдут в пилотное клиническое исследование, которое начнется в 2023–2024 году. Некоторым участникам сделают жидкую биопсию для выявления различных видов рака и стандартные скрининговые процедуры, например маммографию, тогда как контрольная группа получит только стандартные тесты. В случае успеха приступят к более крупному исследованию, в котором уже будет оценено возможное снижение смертности. Возможные проблемы: тест может снизить число случаев рака на поздних стадиях, но не снизить смертность, может найти вялотекущие заболевания, например рак простаты (тест на ПСА). Возможности раннего выявления рака, связанные с микробиомом, исследованы стартапом Viome [19] для анализа образцов слюны пациентов с раком полости рта. В полученном анализе обнаружили биомаркеры, которые были непосредственно связаны с признаками рака. Диагностика позволила выявить ранние признаки рака полости рта с чувствительностью около 83%, более 93% – для рака I стадии, и специфичностью почти 98%. Компания заявила, что уже выявила более 30 точных биомаркеров, связанных с онкологическими заболеваниями, болезнями обмена веществ, аутоиммунными и нейродегенеративными заболеваниями, а также психическими расстройствами. Комплексное геномное профилирование (comprehensive genomic profiling, CGP) способно помочь миллионам людей во всем мире, поскольку анализ образцов ДНК позволяет выявить сотни генетических вариантов, которые в настоящее время связаны с раком, задолго до появления симптомов. В 2021 году Roche и ее дочерняя компания Foundation Medicine запускают в производство набор Avenio Tumor Tissue CGP только для исследовательского использования и для лабораторий в Европе, Азии и Америке для анализа 324 генов, связанных с раком, до 24 образцов с каждым из наборов. Этот и другие тесты Avenio предназначены для работы на системах NextSeq компании Illumina. CGP помогает принимать решения о доступных вариантах лечения, включая таргетную терапию, иммунотерапию, диагностику опухоли и участие в клинических испытаниях, на основе уникального геномного профиля опухоли пациента.

### Новые перспективные технологии ГТ

Продолжается гонка за уменьшение стоимости секвенирования: первыми о намерении секвенировать геном человека за \$100 заявила компания Illumina в 2017 году, а в 2020-м такие же планы озвучила китайская фирма MGI. Однако пока этой цели не удалось достичь никому. Американский стартап Ultima Genomics в этом году обещает секвенировать геном за \$100 и разработал новую платформу для массового параллельного секвенирования синтезом, включает сам секвенатор и ПО для обработки данных [20]. Используется кремниевая подложка, на которую нанесены участки, с которыми ДНК связывается за счет электростатических сил вместо проточной ячейки. Другой метод быстрого полногеномного секвенирования (rWGS) для диагностики генетических заболеваний сочетает в себе оптимизированный протокол секвенирования Oxford Nanopore, облачную биоинформатику и индивидуальный подход к отбору вариантов и рекордно короткое время тестирования (на данный момент – 7 часов 18 минут), что

важно – в большинстве решения по оказанию неотложной помощи должны приниматься в течение нескольких часов. В недавно опубликованном обзоре описываются технические аспекты секвенирования нанопор, подчеркиваются преимущества и недостатки этого метода, а также приводятся примеры их потенциального применения в повседневной клинической лаборатории [21], такие как быстрая идентификация вирусных патогенов, мониторинг лихорадки Эбола, окружающей среды и пищевых продуктов, мониторинг безопасности, секвенирование генома человека и растений, мониторинг устойчивости к антибиотикам и другие приложения. Компанией Oxford Nanopore было разработано приложение для iPhone в качестве дополнения к миниатюрным устройствам для секвенирования ДНК, производимым компанией. По мере того как секвенаторы становились все меньше и меньше, не было технологий, позволяющих изучать ДНК на мобильном устройстве: выравнивание последовательностей ДНК, анализ выполняется на больших серверных кластерах или высококлассных ноутбуках. Пользователи могут выполнять секвенирование и переправлять данные друг к другу, причем они могут проводить анализ ДНК в самых удаленных местах, даже тех, где нет доступа к интернету. Недавно ученые из Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) разработали первый в мире мобильный анализатор геномных последовательностей в виде приложения для iPhone, которое получило название iGenomics [22]. Соединив iPhone с портативным секвенатором ДНК, пользователи могут создать мобильную лабораторию генетики. Приложение iGenomics полностью работает на устройстве на основе iOS, исключив потребность в ноутбуках или большом оборудовании в полевых условиях, что удобно для специалистов, занимающихся пандемиями и экологией. Мобильное приложение для смартфонов рассчитывает генетический риск развития ишемической болезни сердца и может оказаться полезным инструментом, предупреждающим людей об их риске и стимулирующим их к лечению [23]. Приложение может импортировать генетическую информацию из широко используемого сервиса генетического тестирования 23andMe и предоставлять персонализированную оценку риска развития ишемической болезни сердца.

## Список литературы / References

1. Van Dijk E.L., Jaszczyszyn Y., Naquin D. et al. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet.* 2018; 34 (9): 666–681. DOI: 10.1016/j.tig.2018.05.008.
2. Goldfeder R.L., Priest J.R., Zook J.M. et al. Medical implications of technical accuracy in genome sequencing. *Genome Medicine.* 2016 (8): 1.
3. Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome. *Science.* 2022; 376, 6588: 44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987.
4. Aganezov S., Yan S.M., Soto D.C. et al. A complete reference genome improves analysis of human genetic variation. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abj3533.
5. Gershman A., Sauria M.E.G., Guitart X. et al. Epigenetic patterns in a complete human genome. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abj5089.
6. Altmeose N., Logsdon G.F., Bzikadze A.V. et al. Complete genomic and epigenetic maps of human centromeres. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abj4178.
7. Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A. et al. From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science.* 2022; 376, 6588. DOI: 10.1126/science.abk3112.
8. Rhie A., Nurk S., Cecova M. et al. The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature.* 2023; 621, 7978: 344–354. DOI: 10.1038/s41586-023-06457-y.
9. Lal A., Chiang Z.D., Yakovenko N., Duarte F. Deep learning-based enhancement of epigenomics data with AtacWorks. *Nature Communications.* 2021; 12, Article number: 1507.
10. Pengfei Liu et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 2478–2480.
11. Bellcross C.A., Page P.Z., Meaney-Delman D. Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction. *Cancer J.* 2012; 18, 4: 293–302.
12. Sherry N.L. et al. Outbreak investigation using high-throughput genome sequencing within a diagnostic microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51, 5: 1396–1401.
13. Sun S., Viller M., Wang Y. et al. Predicting embryonic aneuploidy rate in IVF patients using whole-exome sequencing. *Human Genetics.* 2022; 141: 1615–1627.
14. Huang Y.T., Lin X. et al. iGWAS: Integrative Genome-Wide Association Studies of Genetic and Genomic Data for Disease Susceptibility Using Mediation Analysis. *Genetic Epidemiology.* 2015; 39, 5: 347–356.
15. Replogle J.M., Saunders R.A., Pogson A.N. et al. Mapping information-rich genotype-phenotype landscapes with genome-scale Perturb-seq. *Cell.* 2022; 185, 14: 2559–2575.
16. Schiabor Barrett S. et al. Positive predictive value highlights four novel candidates for actionable genetic screening from analysis of 220,000 clinicogenomic records. *Genetics in Medicine.* 2021; DOI: 10.1038/s41436-021-01293-9.
17. Use of SNP chips to detect rare pathogenic variants: retrospective, population based diagnostic evaluation. *BMJ* 2021; 372 DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n214>.
18. Jocelyn Kaiser. 'The complexities are staggering.' U.S. plans huge trial of blood tests for multiple cancers. *Science Insider.* 2022. DOI: 10.1126/science.add6151.
19. The salivary metatranscriptome as an accurate diagnostic indicator of oral cancer. Posted Date: August 19th, 2020 DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-55052/v1>.
20. Gorzynski J.E. et al. Ultrarapid Nanopore Genome Sequencing in a Critical Care Setting. *New England Journal of Medicine.* January 2022. DOI: 10.1056/nejmc2112090.
21. Schmidt J., Blessing F., Fimpler L. et al. Nanopore Sequencing in a Clinical Routine Laboratory: Challenges and Opportunities. *Clin Lab.* 2020 Jun 1; 66 (6). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.191114.
22. Palatnick A., Zhou B., Ghedin E., Schatz M.C. aiGenomics: Comprehensive DNA sequence analysis on your Smartphone. *GigaScience.* 2020; 9, 12, December 2020, gaa138. <https://doi.org/10.1093/gigascience/gaa138>
23. Muse E.D., Chen S-F., Liu Sh. et al. Impact of polygenic risk communication: An observational mobile application-based coronary artery disease study. *NPJ Digital Medicine.* 2022; 5, 30.

Статья поступила / Received 18.09.23  
Получена после рецензирования / Revised 20.09.23  
Принята в печать / Accepted 22.09.23

## Сведения об авторах

**Щербо Сергей Николаевич**, д.б.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФДПО<sup>1</sup>

**Щербо Дмитрий Сергеевич**, к.б.н., доцент, с.н.с.<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0002-0266-7015

**Новиков Александр Александрович**, д.б.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО<sup>1</sup>, в.н.с. лаборатории клинической иммунологии<sup>2</sup>. E-mail: a.novikov@mknc.ru.  
ORCID: 0000-0002-2738-2956

**Савина Марина Ивановна**, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО<sup>1</sup>

**Туркина Татьяна Ивановна**, д.б.н., проф. кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Щербо Сергей Николаевич. E-mail: shcherbos@mail.ru

## About authors

**Shcherbo Sergei N.**, Dr Bio Sci (habil.), professor, head of Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education<sup>1</sup>

**Shcherbo Dmitry S.**, PhD Bio, associate professor, senior researcher<sup>1</sup>.  
ORCID: 0000-0002-0266-7015

**Novikov Alexander A.**, DBio Sci (habil.), associate professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education<sup>1</sup>, leading researcher at Clinical Immunology Laboratory<sup>2</sup>; E-mail: a.novikov@mknc.ru,  
ORCID: 0000-0002-2738-2956

**Savina Marina I.**, DBio Sci (habil.), professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education<sup>1</sup>

**Turkina Tatiana I.**, DBio Sci (habil.), professor at Clinical Laboratory Diagnostics Dept, Faculty of postgraduate education<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Shcherbo Sergei N. E-mail: shcherbos@mail.ru

Для цитирования: Щербо С.Н., Щербо Д.С., Новиков А.А., Савина М.И., Туркина Т.И. Генетическое тестирование в клинической лабораторной диагностике: настоящее и будущее. *Медицинский алфавит.* 2023; (23): 65–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-65-70>

For citation: Shcherbo S.N., Shcherbo D.S., Novikov A.A., Savina M.I., Turkina T.I. Genetic testing in clinical laboratory diagnostics: Present and future. *Medical alphabet.* 2023; (23): 65–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-65-70>

