

## ИЗТОЧНИЦИ

1. Zhao C, et al. *Clin Chem*. 2015 Apr;61(4):608-616.
2. Helgeson J, et al. *Prenat Diagn*. 2015 Jun 18. doi: 10.1002/pd.4640. [Epub ahead of print]
3. Palomaki GE, et al. *Genet Med*. 2011;13(11):913-920.
4. Tynan J, et al. Karyotype-level noninvasive prenatal testing by sequencing of circulating cell-free DNA from maternal plasma. Poster presented at International Society of Prenatal Diagnosis Annual Meeting. July 2015
5. Palomaki GE, et al. *Genet Med*. 2012;14(3):296-305.
6. Mazloom AR, et al. *Prenat Diagn*. 2013;33(6):591-597.

## ЗА ТЕСТА

Тестът MaterniT GENOME е лабораторен тест, разработен, валидиран и изпълняван изключително от Sequenom Laboratories. Тестът не е преминал през формални процедури или през одобрение от Администрацията по храните и лекарствата в САЩ (FDA). Въпреки че към днешна дата тестовете, разработени в лаборатории, не подлежат на регулация от FDA в САЩ, се изисква сертифициране на лабораториите съгласно Поправките за подобрения на клинични лаборатории (CLIA), за да се гарантира качеството и валидността на теста. Компанията Sequenom Laboratories е сертифицирана съгласно CLIA като квалифицирана да извършва клинични лабораторни тестове с висока сложност и е акредитирана от Колегията на американските патолози.

Няма идеален тест. Въпреки че резултатите от теста MaterniT GENOME са с висока точност, са възможни несъответстващи резултати, включително неточно установяване на пола, поради следните причини: плацентарен, майчин или фетален мозаицизъм или новообразуване; синдром на изчезващия близък; предишна трансплантация на орган при майката; други причини. Безклетъчното ДНК (cfDNA) тестване не заменя точността и прецизността на пренаталната диагностика чрез CVS или амниоцентеза. Пациентка с положителен резултат от теста MaterniT GENOME следва да бъде насочена към специалист по генетика и да ѝ бъде предложена инвазивна пренатална диагностика за потвърждение на резултатите от теста. Отрицателният резултат от теста MaterniT GENOME не гарантира безпроблемна бременност. Възможни са неинформативни резултати, като причините за това могат да включват, без ограничение, недостатъчно покриване на секвениране, шум или артефакти в участъка, отклонение от усилване или от секвенирането или недостатъчна фетална фракция. Тестът MaterniT GENOME не е предназначен за идентифициране на бременности с риск от дефекти на невралната тръба или дефекти на коремната стена. Безклетъчното ДНК тестване за аномалии на цяла хромозома (включително половите хромозоми) и за субхромозомни аномалии може да доведе до потенциално установяване на геномни аномалии както при плода, така и при майката, които са с незначително или без клинично значение. Оценяването на значимостта на положителен резултат от теста или неотчетен резултат може да изисква както инвазивно тестване, така и допълнителни изследвания за майката. Тези изследвания могат да доведат до установяване на хромозомни или субхромозомни аномалии у майката, които понякога могат да бъдат свързани с доброкачествени или злокачествени новообразувания у майката. Възможно е безклетъчното ДНК тестване да не идентифицира точно фетална триплоидия, балансирани преустройства или точното местоположение на субхромозомни дупликации или делеции; те могат да се установят чрез пренатална диагностика със CVS или амниоцентеза. Възможността за отчитане на резултати може да бъде повлияна от индекса на телесна маса (ИТМ) на майката, теглото на майката и/или системен лупус еритематозус (СЛЕ) при майката. Резултатите от този тест, включително ползите и ограниченията, трябва да се обсъдят с квалифициран лекар. Решенията, свързани с бременността, включително за прекъсване на бременността, не трябва да се основават единствено на резултатите от този тест.

SEQUENOM®, MaterniT™, MaterniT21® и Sequenom Laboratories™ са търговски марки на Sequenom, Inc. Всички останали търговски марки са притежание на съответните им собственици.

© 2015 Sequenom Laboratories. Всички права запазени.



Cell Genetics

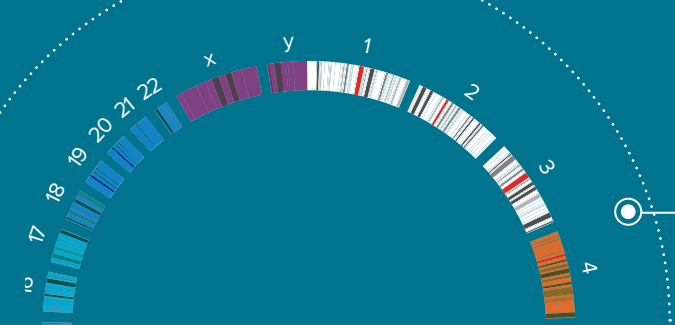
Интернет страница: [www.cellgenetics.bg](http://www.cellgenetics.bg)

Имейл: [office@cellgenetics.bg](mailto:office@cellgenetics.bg)

Гр. София: 00359 893 494 716

Гр. Варна: 00359 893 494 718

Гр. Пловдив: 00359 877 969 880



## ПРЕГЛЕД НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА MATERNIT™ GENOME

### НАДГРАЖДАМЕ ВЪРХУ ПО-РАННАТА НИ РАБОТА

Валидирането на разработения в лаборатория тест (LDT) MaterniT GENOME надгражда върху по-ранен подход, свързан с целия геном. Единственият по рода си сред неинвазивните изследвания тест MaterniT21® PLUS е валидиран не за специфични състояния с микроделеция, а за установяване на събития в целия геном. При тестване на над 175 000 проби са потвърдени 40 действително положителни резултата и само 3 фалшиви положителни резултата, като изчислената положителна прогностична стойност (PPV) е 90,9%.<sup>2</sup> Този по-ранен труд послужи като основа за новото изследване MaterniT GENOME.

### Сравнение на аналитично валидиране: MaterniT21 PLUS спрямо MaterniT GENOME

	анализирани проби гДНК	Анализирани проби за специфичност	Типична дълбочина на секвениране
Микроделеции при MaterniT21 PLUS	45	360	15-17 милиона разчитания
MaterniT GENOME	184	920	30-35 милиона разчитания

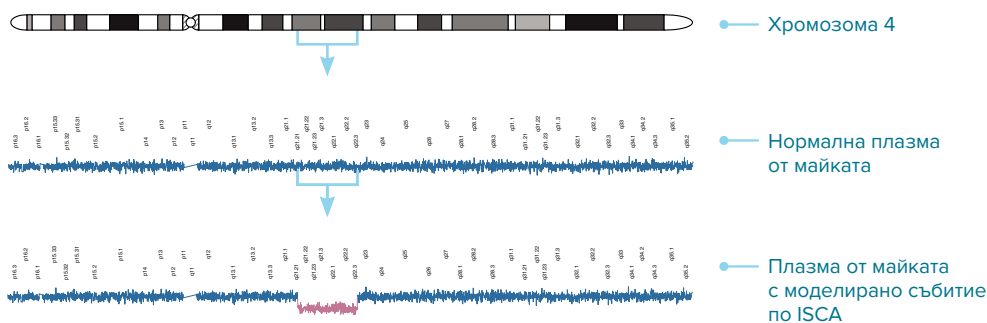
### ОБШИРНО МОДЕЛИРАНЕ НА СУБХРОМОЗОМНИ СЪБИТИЯ

Чрез използване на публична база данни (ISCA — Международни стандарти за цитогеномни масиви), са извлечени хиляди събития на делеция и дупликация при пациенти. Тази база данни осигурява ясни отправни и крайни точки с информация за фенотипа, която е благоприятна за моделиране. Включените в каталог субхромозомни събития са създадени от резултатите от плазмено секвениране при майката и след това са анализирани от изследването MaterniT GENOME. Тези моделирани данни от над 2 милиона референтни точки дадоха възможност за:

- симулирани показатели за чувствителност за алгоритъма
- фокусирано разбиране за начина, по който размерът на делецията/дупликацията влияе върху ефективността
- анализ на разпределението по размер на избрани синдроми с микроделеция

### in silico моделиране с използване на база данни ISCA

**Събитие**  
**Място:** хр. 4  
 81,800,931–95,730,598  
**Размер:** 13,9 Mb  
**Тип:** загуба  
**Фенотипове:** Глобално забавяне в развитието, епилепсия  
**Тълкуване:** Патогенно



## АНАЛИТИЧНО ВАЛИДИРАНЕ

След *in silico* дейностите, са взети проби от геномна ДНК (гДНК) от хранилища за клетки или партньорски лаборатории. Това са чисти проби от гДНК с разпознато събитие (делеция или дупликация), потвърдено от записи от микромасива и/или от кариотипа. Събитията са за целия геном, а размерът на събитията варира от 1 Mb до > 100 Mb. Изпълнена е серия от титрувания, подобно на метода, описан в по-ранния труд<sup>1</sup>, за да се имитира разпределението на феталната фракция (т.е. 4-15%).

## СЪОТВЕТСТВИЕ ЗА АНЕУПЛОИДИИ НА ЦЯЛА ХРОМОЗОМА

Тестът MaterniT GENOME използва патентована технология, подобно на теста MaterniT21 PLUS, но с по-дълбоко секвениране. При клинично проучване сред 448 проби от пациенти, се оказва, че тестът MaterniT GENOME е еквивалентен на MaterniT21 PLUS по отношение на ефективността за анализ на тризомия 21, тризомия 18, тризомия 13, анеуплоидии на половите хромозоми (SCA) и определяне на пола на плода. Ефективността на теста MaterniT21 PLUS е валидирана на по-ранен етап и е обект на обширни публикации.<sup>3, 4, 5, 6</sup>

		MaterniT21 PLUS						
		Еуплоидия	Тризомия 21	Тризомия 18	Тризомия 13	SCA	Женски	Мъжки
MaterniT GENOME	Еуплоидия	391	0	0	0	0	0	0
	Тризомия 21	0	38	0	0	0	0	0
	Тризомия 18	0	0	10	0	0	0	0
	Тризомия 13	0	0	0	5	0	0	0
	SCA	0	0	0	0	4	0	0
	Женски	0	0	0	0	0	230	0
	Мъжки	0	0	0	0	0	0	218

## ПРЕГЛЕД НА ЕФЕКТИВНОСТТА



# ЕФЕКТИВНОСТ НА MATERNIT GENOME

## ЕФЕКТИВНОСТ ЗА ЦЕЛИЯ ГЕНОМ (ДЕЛЕЦИИ, ДУПЛИКАЦИИ, ДРУГИ АНЕУПЛОИДИИ НА ЦЯЛА ХРОМОЗОМА)

Възможността за определяне на хромозомни аномалии в целия геном чрез неинвазивен пренатален тест е нов компонент на теста MaterniT GENOME. Поради тази причина е извършен задълбочен анализ за определяне на ефективността. Това включва обширно моделиране на резултати от плазмено секвениране при майката. Анализът включва и поредица от титрувания на смеси на гДНК. Крайният резултат представлява стабилен анализ, който дава характеристиките на ефективността, посочени в таблицата по-долу.

Анализирана е специфичността за избрани микроделеции и за събития в целия геном, по-големи или равни на 7 Mb, чрез използване на 1060 проби от плазма на майките. В тази група не са идентифицирани фалшиви положителни резултати, което дава специфичност в размер на > 99,9%. Това демонстрира продължителния ни акцент върху високата специфичност в ефективността на нашето изследване, както беше показано по-рано.<sup>2</sup>

### СИЛНА ЕФЕКТИВНОСТ В ЦЕЛИЯ СПЕКТЪР НА РАЗМЕРА

Ефективността на теста MaterniT GENOME за избрани микроделеции зависи от дълбочината на секвениране, феталната фракция и размера на събитието. Факторите като фетална фракция и размер на събитието варират и влияят върху ефективността. Определена е ефективността сред всички размери на делеции и сред променливи фетални фракции.

Участък (свързан синдром)	Диапазон на размера* (Mb)	Среден размер* (Mb)	Отчетена фетална фракция	Чувствителност**	Специфичност
Събития в целия геном $\geq 7$ Mb	неприложимо	неприложимо	$\geq 4\%$	95,9% (61- > 99%)	> 99,9%
22q11.2 (ДиДжордж)	0,8-3,6	2,6	$\geq 8\%$	53,9% (28-91%)	> 99,9%
15q11.2 (Прадер-Вили и Ангелман)	1,2-15,8	5,1	$\geq 4\%$	59,2% (16-74%)	> 99,9%
11q23 (Якобсен)	1,3-15,7	9,0	$\geq 4\%$	86,7% (57- > 99%)	> 99,9%
8q24.11-q24.13 (Лангер-Гидион)	7,6-8,8	7,9	$\geq 4\%$	97,2% (80- > 99%)	> 99,9%
5p15.3 (Синдром на котешкото мяукане)	1,5-17,8	6,0	$\geq 4\%$	83,1% (48-96%)	> 99,9%
4p16.3 (Волф-Хиршхорн)	1,1-17,3	4,2	$\geq 4\%$	72,9% (37-91%)	> 99,9%
1p36 (синдром на 1p36 делеция)	1,6-13,3	3,8	$\geq 4\%$	50,7% (13-81%)	> 99,9%

\* Според докладването в базата данни ISCA nstd37 [<http://dbsearch.clinicalgenome.org/search/>]

\*\* Изчислена чувствителност сред наблюдаваното разпределение на размера за всеки синдром [по базата данни ISCA nstd37] и сред диапазона от фетални фракции, наблюдавани при неинвазивно пренатално тестване в частни лаборатории. Цифрите в скоби показват максималните и минималните изчисления за чувствителност, съответно при възможния за отчитане праг на фетална фракция и при фетална фракция > 20%. Действителната чувствителност би могла да бъде повлияна и от други фактори, като размер на събитието, общи преброявания на секвенцията, отклонение от усилване или секвениране.