



Результаты разработки и клинических испытаний решения для диагностики наследственных заболеваний методом NGS

ВЕРСИЯ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Павлов Александр
Руководитель проекта
Sequoia genetics, ГК Алкор био
apavlov@sequoiag.com

Москва
16 октября 2013 г.

ОСНОВНЫЕ БЛОКИ

- 1) NGS в клинической диагностике - возможности и ограничения.
- 2) Проект «Неонатальная NGS-генодиагностика» - цели и задачи.
- 3) Биоинформатические аспекты разработки.
- 4) Клинические испытания NGS решений – верификация и валидация.
- 5) Пилотная клиническая апробация.

Технология NGS

MASSIVE PARALLEL SEQUENCING



Illumina HiSeq 2000



PACBIO RS II



Roche GS Junior

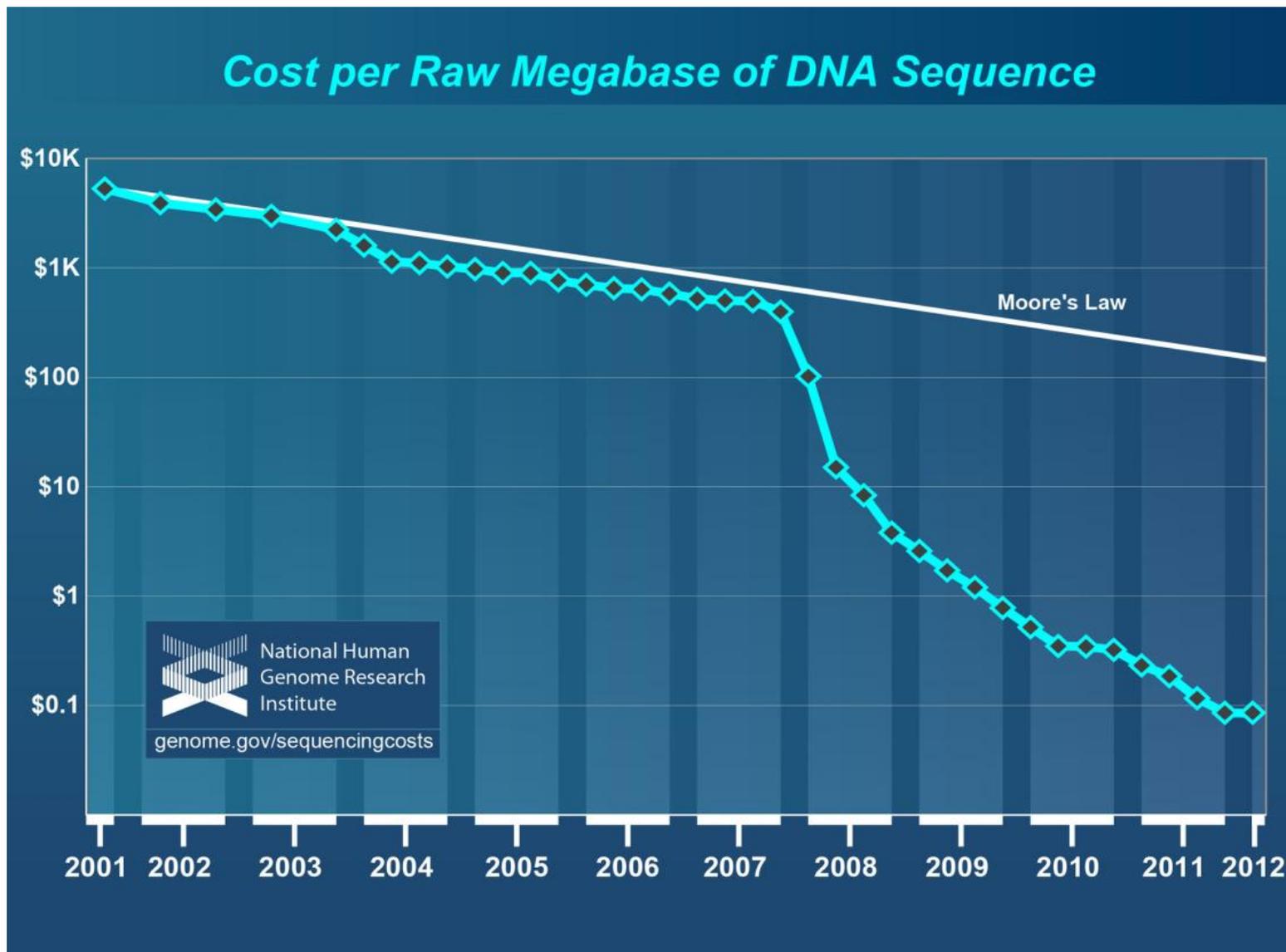


Ion Proton



Ion PGM

Технология NGS



ОСНОВНЫЕ БЛОКИ

- 1) NGS в клинической диагностике - возможности и ограничения.
- 2) Проект «Неонатальная NGS-генодиагностика» - цели и задачи.
- 3) Биоинформатические аспекты разработки.
- 4) Клинические испытания NGS решений – верификация и валидация.
- 5) Пилотная клиническая апробация.

NGS в клинике - «ДА» и «НЕТ»

- **Регион-специфический анализ генома**

(можно ожидать высокую диагностическую чувствительность)

- **Детекция новых вариантов**

- **Универсальность платформы для различных задач**

(Менделевские заболевания, онко-, фармакогенетика, пренатальная диагностика ...)

- **Относительная ценовая доступность**

(в случае мультплексирования образцов для исследований)

- **Масштабируемость и автоматизация**

- **Нет истории/опыта использования в клинической диагностике**

- **Не существовало «clinical-grade» решений**

- **Не существовало гайдлайнов для валидации диагностикумов**

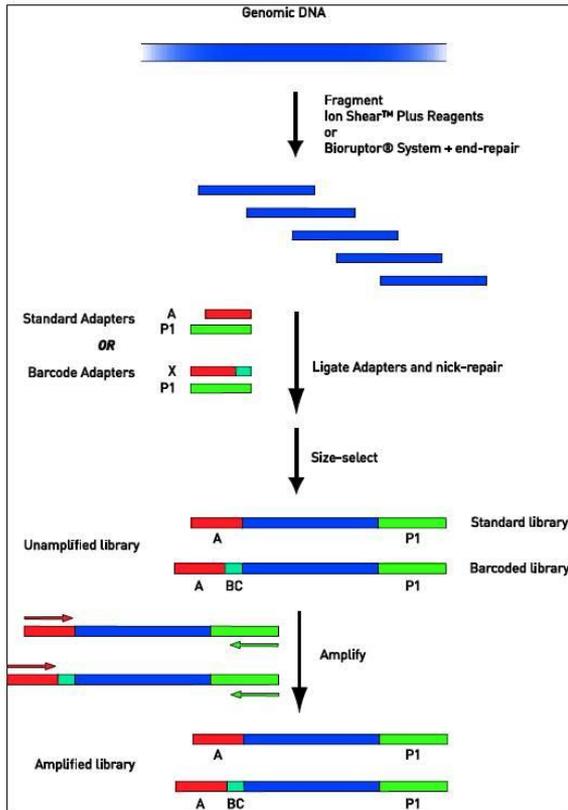
- **Задача по определению информативного набора маркеров для тестирования**

- **Много данных, более сложный анализ и необходимость трансляции**

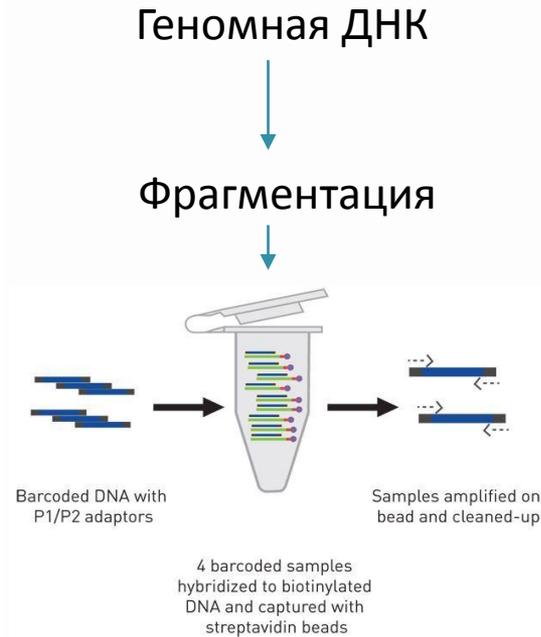
- **Необходимость правильного включения в существующие диагностические схемы (опасность гипердиагностики)**

- **Высокая первоначальная стоимость инсталляции**

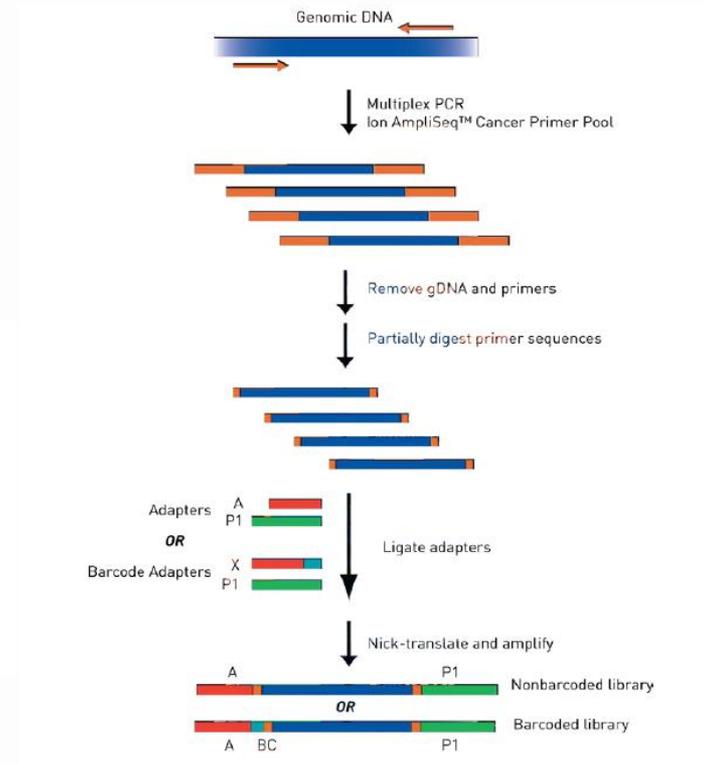
Пробоподготовка для NGS



Фрагментация



Обогащение
гибридизацией



Обогащение
амплификацией

Панели для таргетированных исследований

Ion AmpliSeq panels

Inherited Disease Panel

- Более 700 заболеваний, 326 генов, Суммарная длина таргетных регионов – 930Kb

Недостатки:

- Большая длина регионов для мультиплексирования;
- Единицей клинической значимости региона выбраны CDS генов, а не мутации;
- Нет инструментов для оценки качества и интерпретации данных;
- Не верифицировано и не валидировано для клинического использования.

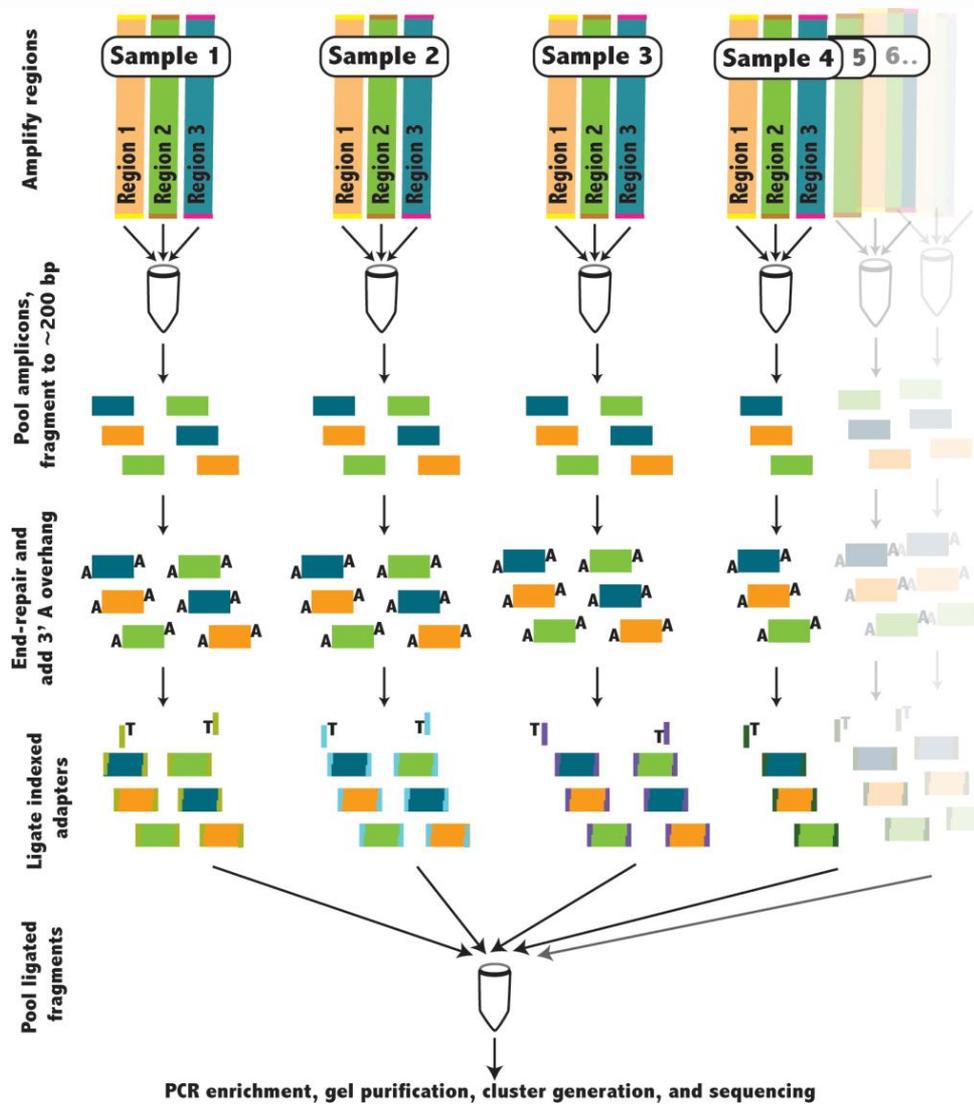
Community Panels: Ion AmpliSeq CFTR panel

- Один ген (CFTR), Суммарная длина таргетных регионов – 8,5Kb
- Все экзоны, интрон-экзонные участки и нетранслируемые области гена.

Недостатки:

- Не все патогенные варианты включены в панель;
- Нет инструментов для оценки качества и интерпретации данных;
- Не верифицировано и не валидировано для клинического использования.

Молекулярное баркодирование



ОСНОВНЫЕ БЛОКИ

- 1) NGS в клинической диагностике - возможности и ограничения.
- 2) Проект «Неонатальная NGS-генодиагностика» - цели и задачи.
- 3) Биоинформатические аспекты разработки.
- 4) Клинические испытания NGS решений – верификация и валидация.
- 5) Пилотная клиническая апробация.

Цель проекта, выбор маркеров

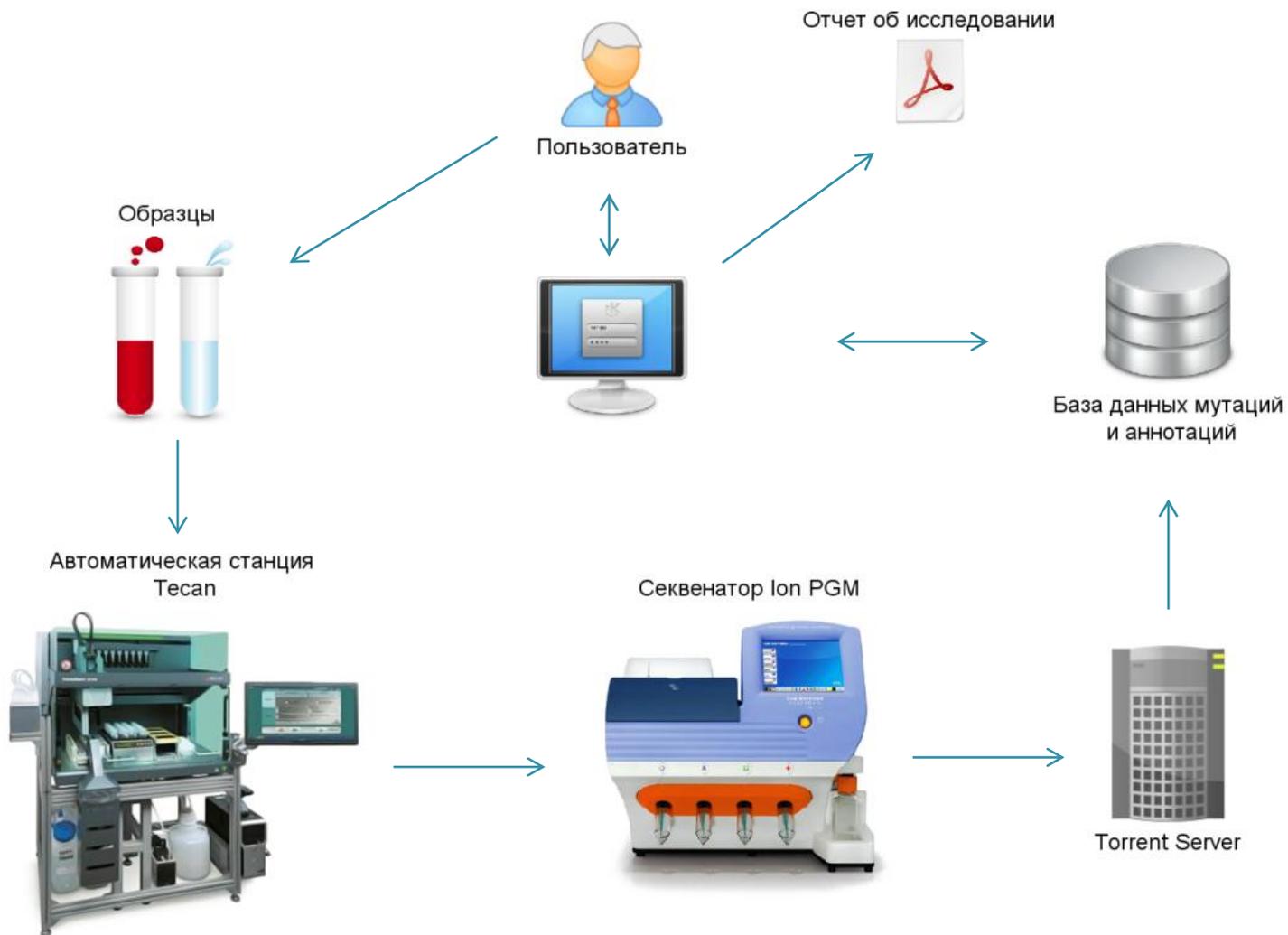
- Доказательство применимости NGS в клинике
- Решение конкретной диагностической задачи для здравоохранения

	Disease	Frequency	Gene
✓	Муковисцидоз	1 : (3-9) 000	CFTR
✓	Фенилкетонурия	1 : 10 000	PAH
✓	Галактоземия (I типа)	1 : 20 000	GALT
✗	Адреногенитальный синдром	1 : (7-12) 000	CYP21A2 + псевдоген
✗	Врожденный гипотиреоз	1 : 5 500	Мультифакторное

Особенности:

- Наследственные заболевания;
- Высокая частота в популяции;
- Тяжелый фенотип;
- Необходимость ранней диагностики;
- Преимущественно моногенные;
- Скрининговая диагностика по биохимическим маркерам;
- Есть вероятность ложно-положительных результатов;
- Генетическое тестирование желательно для подтверждения диагноза.

Схема проведения исследования



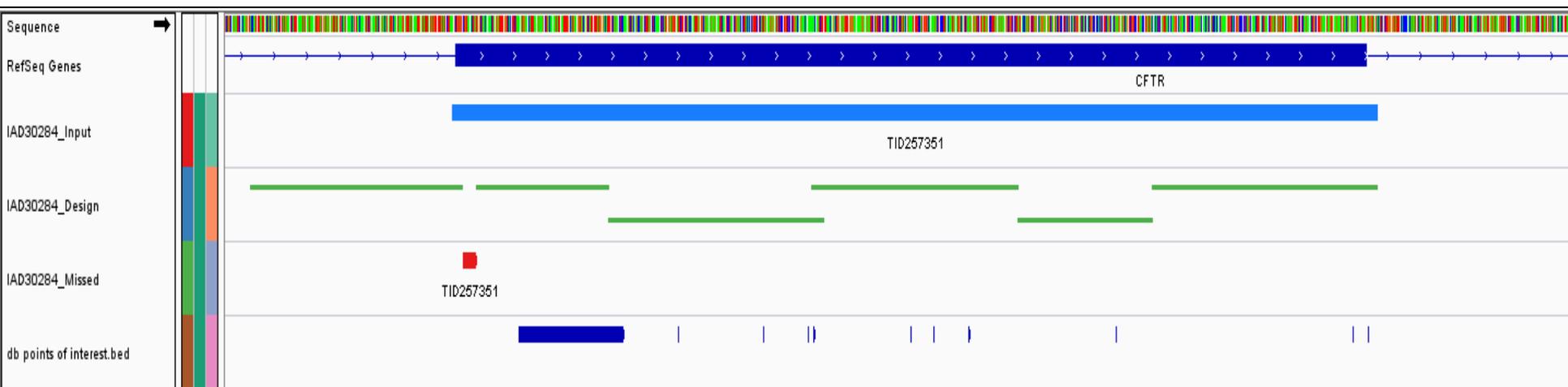
Платформа для NGS



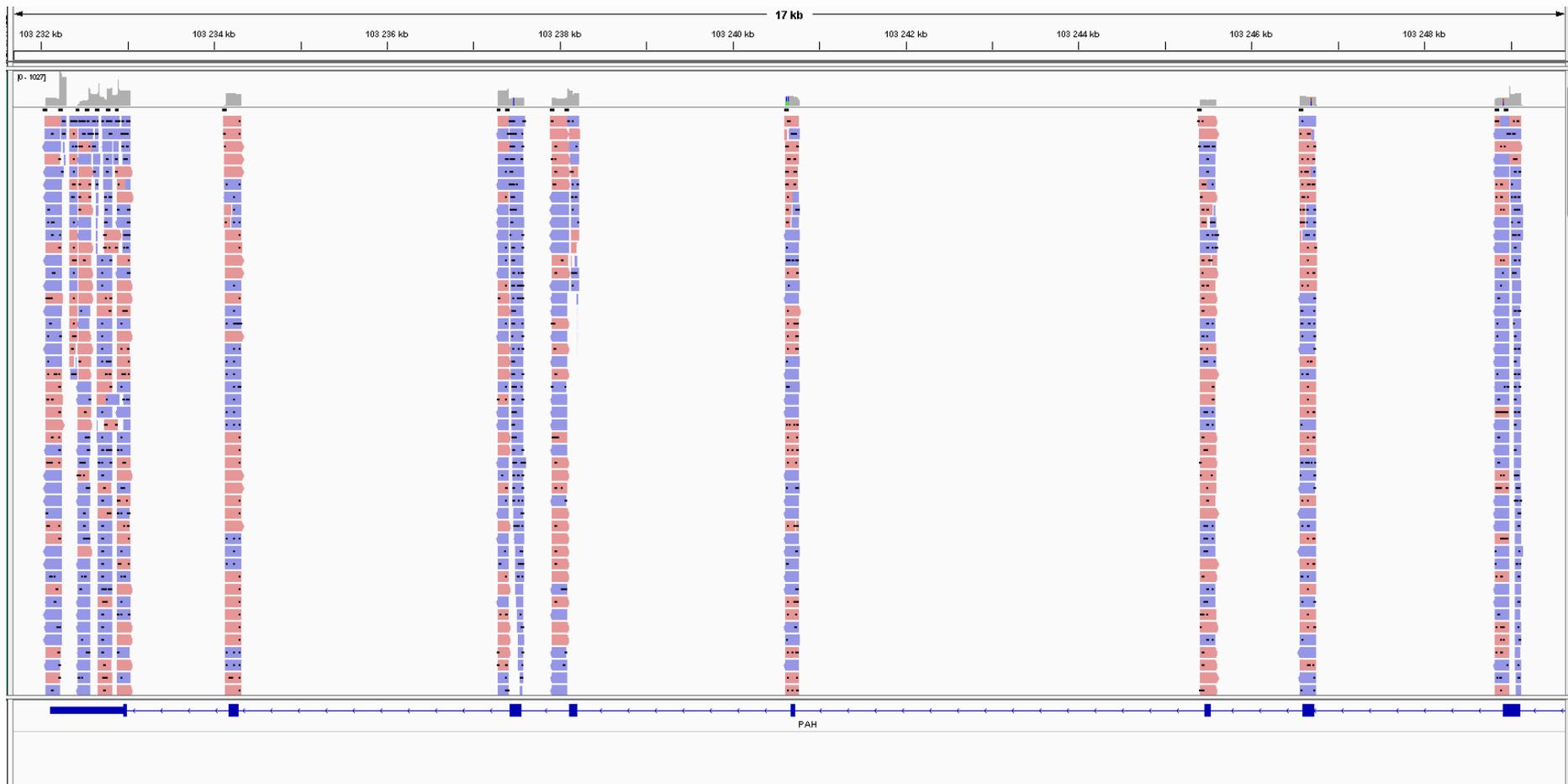
- 1) Сравнительно невысокая стоимость инсталляции;
- 2) Скорость секвенирования – 3,5 часа;
- 3) Выбор производительности заменой чипов;
- 4) Большое количество готовых решений для пробоподготовки и работа над улучшением «химии»;
- 5) Уделяется недостаточно внимания вопросам работы с данными.

Custom AmpliSeq. NEONATAL PANEL

- 1) Таргетная амплификация «регионов интереса»;
- 2) Мультиплексная реакция – 2 пула на 192 пары праймеров, всего 16 292 bp;
- 3) Необходимо 20нг геномной ДНК (кровь, слюна);
- 4) Автоматический дизайн Ion AmpliSeq Designer;
- 5) Требуется контрольное выравнивание и подбор регионов.

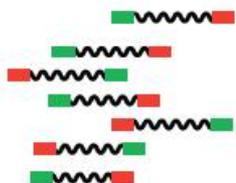
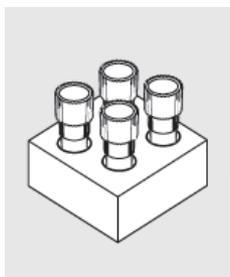


Custom AmpliSeq. NEONATAL PANEL



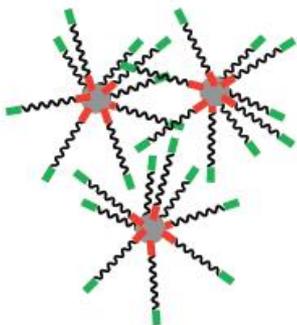
Процедура анализа

Создание библиотеки



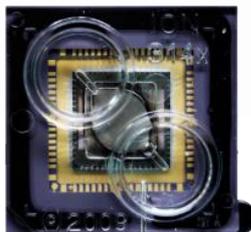
12 h

Подготовка проб

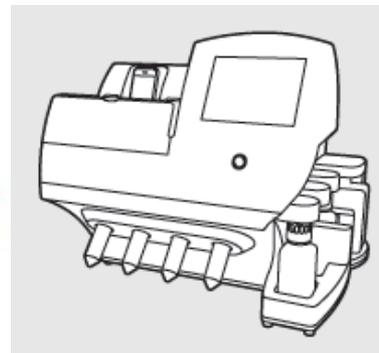
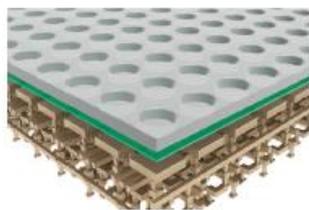


6 h

Секвенирование



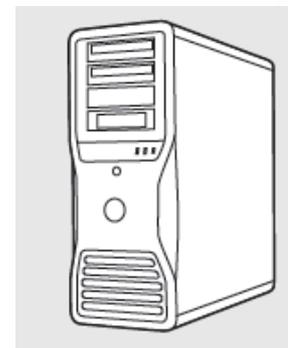
Ion PGM



4 h

Анализ данных

Torrent Browser



4 h

Сводная статистика разработки

Успешных запусков секвенатора –	26 + 14 ранов
Приготовлено библиотек по 48 образцов –	15 + 14 шт. (1392 образца)
Всего прогенотипировано –	348 + 567 образцов
Прочитано баз методом NGS –	10,4 гигабазы
Прочитано баз Сангером –	1,2 мегабазы
Трудозатраты на верификацию –	840 часов
Трудозатраты на валидацию –	700 часов
Общие трудозатраты на разработку –	около 12 000 часов

СРОКИ: ИЮНЬ 2012 – ОКТЯБРЬ 2013

Решение - аналог

Data Sheet: Sequencing

illumina®

MiSeqDx™ Cystic Fibrosis Carrier Screening Assay

The largest panel of clinically relevant variants for cystic fibrosis screening in an increasingly demographically diverse population.

Июнь 2013

Общие признаки:

- NGS ресеквенирование с таргетным обогащением;
- Обогащение амплификацией;
- 46 образцов за один анализ, общая продолжительность около 4 дней;
- Проведены расчеты точности и воспроизводимости на выборке из 500 образцов;
- ПО для анализа результатов.

Решение - аналог

Data Sheet: Sequencing



MiSeqDx™ Cystic Fibrosis Carrier Screening Assay

The largest panel of clinically relevant variants for cystic fibrosis screening in an increasingly demographically diverse population.

Июнь 2013

Расхождения:

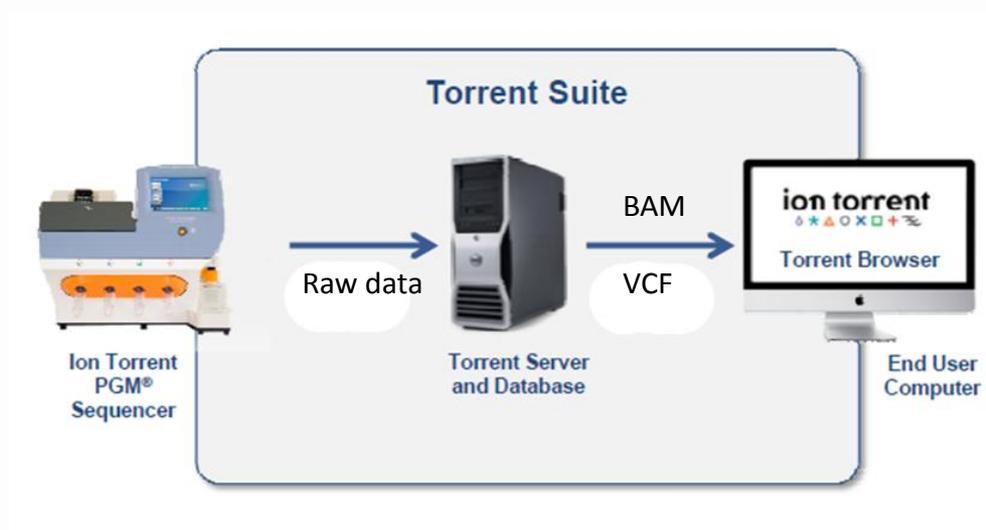
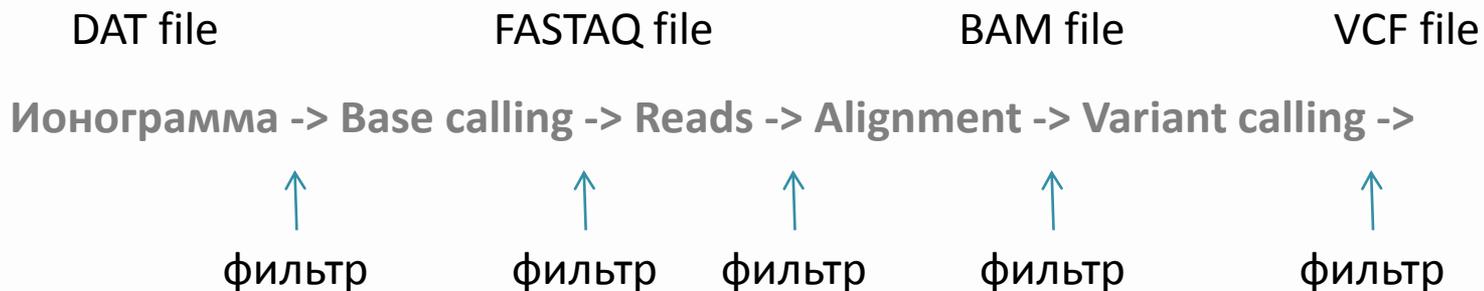
Признак	Illumina	Sequoia genetics
Платформа	Illumina MiSeq Dx	Ion PGM
Гены	<i>CFTR</i>	<i>CFTR, PAN, GALT</i>
Мутации	162 из БД CFTR2	164 из БД SeqDB + custom
Аннотация вариантов	Ссылка на БД	Агрегированная
Анализируемый элемент	Фиксированная панель мутаций	Любые варианты в пределах регионов
Диагностические свойства	Не определялись	Установлены

ОСНОВНЫЕ БЛОКИ

- 1) NGS в клинической диагностике - возможности и ограничения.
- 2) Проект «Неонатальная NGS-генодиагностика» - цели и задачи.
- 3) **Биоинформатические аспекты разработки.**
- 4) Клинические испытания NGS решений – верификация и валидация.
- 5) Пилотная клиническая апробация.

Анализ данных NGS

Шаг 1: Поиск вариантов



Шаг 2: Оценка качества и аннотация найденных вариантов – **VariFind Software**

Шаг 3: Трансляция (интерпретация) – **врач-генетик**

БАЗЫ ДАННЫХ

Сравнительные характеристики **общих** публично доступных баз данных генетических вариантов

База данных	Данные	Номенклатура для записи вариантов	Способ доступа к данным (возможность программного доступа)	Количество вариантов, тысячи	Курирование	Аннотация	Кросслинк
dbSNP	Любые SNP и indel варианты	Внутренний формат, аналогичный VCF	Web, файлы XML, VCF (есть)	~ 53 000	Ручной сбор и аннотация данных, осуществляемые сообществом, автоматическая агрегация данных	Изменения на уровне ДНК, РНК и белка, частоты вариантов, клинический статус (tag)	С ресурсами NCBI (GenBank, PubMed), OMIM, браузерами UCSC и Ensembl
ClinVar	Клинически-значимые варианты	Идентификаторы dbSNP, HGVS	Web, файлы XML, VCF (есть)	~ 30	Ручной сбор и аннотация данных, осуществляемые сообществом, автоматическая агрегация данных	Изменения на уровне ДНК, РНК и белка, оценки клинической значимости вариантов	С ресурсами NCBI (GenBank, PubMed), OMIM, браузерами UCSC и Ensembl
LOVD 3.0	Совокупность БД, содержащих локус-специфичные варианты	HGVS	Web (есть)	~ 2 000 в основном публичном разделе	Кураторы назначаются администраторами БД, курирование производится вручную	Изменения на уровне ДНК, РНК и белка, частоты вариантов, фенотипический эффект, пользовательские поля аннотации	С ресурсами NCBI (GenBank, PubMed), OMIM, браузерами UCSC и Ensembl, сервисом проверки имен HGVS (Mutalyzer)
HGMD	Клинически-значимые варианты	HGVS	Web (нет)	~ 140 (~ 90 в публичном сегменте)	Внутреннее ручное и автоматическое курирование (литературный поиск)	Изменения на уровне ДНК и белка, ссылки на литературное описание	OMIM, GenAtlas, Entrez, UniProt, COSMIC

БАЗЫ ДАННЫХ

Сравнительные характеристики специализированных публично доступных баз данных генетических вариантов

База данных	Данные	Номенклатура для записи вариантов	Способ доступа к данным (возможность программного доступа)	Количество вариантов, тысячи	Курирование	Аннотация	Кросслинк
CFTR1	Варианты в гене CFTR	HGVS без проверки синтаксиса	Web (нет)	~2	Куратор БД и консультационный совет (неактивна)	Изменения на уровне ДНК и белка, частоты вариантов, фенотипический эффект (свободная форма)	нет
CFTR2	Клинически-значимые варианты в гене CFTR	Legacy name/HGVS с возможностью проверки синтаксиса	Web (нет)	0,2	Ручное курирование, осуществляемое авторами БД	Клинические характеристики, данные о числе случаев обнаружения вариантов и фенотипических проявлениях. Ссылки на литературные источники	PubMed

Создание целостных диагностических решений требуют реализации иной архитектуры базы данных и подходов к их курированию

Запись и представление вариантов

Структура VCF-файлов

```
##fileformat=VCFv4.1      заголовок
##fileDate=20090805
...
#CHROM    POS      ID          REF         ALT         QUAL    FILTER    INFO
4         14370   rs6054257   G           A           29      PASS      ...
16        87465   rs6040355   ATGC        A           30      PASS      ...
21        14489   rs5896654   G           GAT         28      PASS      ...
```

Пример 1:

GATTCGA... -> GATTTTCGA...

Pos	Ref	Alt
2	A	AT
3	T	TT
4	T	TT
5	T	TT

Пример 2:

TCAGAGCAT... -> TCAGCAT...

Pos	Ref	Alt
2	CAG	C
3	AGA	A
4	GAG	G

Пример 3:

ACGTCCTCAG... -> ACGTCAG...

Pos	Ref	Alt
3	GTCC	G
4	TCCT	T
5	CCTC	C

Вырожденность записей в БД

dbSNP			
Тип мутации	Количество записей	Количество записей, имеющих синонимы	Доля синонимов среди вариантов данного типа
Делеции	4152072	572379	13,79%
Инсерции	3088167	673301	21,80%
Замены	46177146	101475	0,22%
ВСЕГО:	53417385	1347155	2,52%

Clinvar			
Тип мутации	Количество записей	Количество записей, имеющих синонимы	Доля синонимов среди вариантов данного типа
Делеции	1076	76	7,06%
Инсерции	3201	10	0,31%
Замены	24334	0	0,00%
ВСЕГО:	28611	86	0,30%

данные на 13.10.13

Вырожденность записей в БД

NCBI dbSNP Short Genetic Variations

PubMed Nucleotide Protein Genome Structure PopSet Taxonomy OMIM Books SNP

Search for SNP on NCBI Reference Assembly

Search Entrez SNP for Go

Reference SNP(refSNP) Cluster Report: rs113993960 **** With pathogenic allele ****

RefSNP	Allele	HGVSN Names
Organism: human (<i>Homo sapiens</i>)	Allele: DIV: deletion/insertion variation	NC_000007.13:g.117199646_117199648delCTT
Molecule Type: Genomic	RefSNP Alleles: -/CTT	NG_016465.1:g.84630_84632delCTT
Created/Updated in build: 132/137	Allele Origin: germline	NM_000492.3:c.1521_1522delCTT
Map to Genome Build: 37.3	Ancestral Allele: Not available	NP_000483.3:p.Ile507_Phe508delinsIle
Validation Status: Go	Clinical Channel: View OMIM	NT_007933.15:g.55232489_55232491delCTT
Citation: PubMed	Clinical Significance: With pathogenic allele [detail]	
	MAF/MinorAlleleCount: NA	
	MAF Source:	

SNP Details are organized in the following sections:

GeneView Map Submission Fasta Resource Diversity Validation

Integrated Maps (Hint: click on 'Chr Pos' or 'Contig Pos' column value to see variation in NCBI sequence viewer)

Assembly	Genome Build	Chr	Chr Pos	Contig	Contig Pos
GRCh37.p5	37.3	Z	117199646:117199648	NT_007933.15	55232489:55232490
HuRef	37.3	Z	139743898:139743900	NW_001839071.2	14089384:14089385
CRA_TCAgchr7v2	37.3	Z	118595083:118595085	NT_079596.2	16830651:16830652

GeneView

GeneView via analysis of contig annotation: **CFTR** *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)*

Clinical Source: in gene region cSNP has frequency double hit [Go](#)

Primary Assembly Mapping

Assembly	SNP to Chr	Chr	Chr position	Contig
GRCh37.p5	Fwd	7	117199646:117199648	NT_007933.15

RefSeqGene Mapping

RefSeqGene	Gene (ID)	SNP to RefSeqGene
NG_016465.1	CFTR (1080)	Fwd

Gene Model(s)

Function	mRNA				Allele change	Accession
	SNP to mRNA	Accession	Position	Position		
cds-indel	Fwd	NM_000492.3	1653:1655	NA ⇒ AT	NP_000483.3	

NC_000007.13:117M..117M (3.0Kbp) Find on Sequence:

[117,197,500](#) [117,198 K](#) [117,198,500](#) [117,199 K](#)

NCBI dbSNP Short Genetic Variations

Protein Genome Structure PopSet Taxonomy OMIM Books SNP

Search for SNP on NCBI Reference Assembly

Search Entrez SNP for Go

Reference SNP(refSNP) Cluster Report: rs19982652

RefSNP	Allele	HGVSN Names
Organism: human (<i>Homo sapiens</i>)	Allele: DIV: deletion/insertion variation	NC_000007.13:g.117199645_117199647delTCT
Molecule Type: Genomic	RefSNP Alleles: -/TCT	NG_016465.1:g.84629_84631delTCT
Created/Updated in build: 137/137	Allele Origin: Not available	NM_000492.3:c.1520_1522delTCT
Map to Genome Build: 37.3	Ancestral Allele: unknown	NP_000483.3:p.Ile507_Phe508delinsIle
Validation Status: Go	Clinical Channel: unknown	NT_007933.15:g.55232488_55232490delTCT
	Clinical Significance: NA	
	MAF/MinorAlleleCount: ⇒0.005/12	
	MAF Source: 1000 Genomes	

SNP Details are organized in the following sections:

GeneView Map Submission Fasta Resource Diversity Validation

Integrated Maps (Hint: click on 'Chr Pos' or 'Contig Pos' column value to see variation in NCBI sequence viewer)

Assembly	Genome Build	Chr	Chr Pos	Contig	Contig Pos	SNP to Chr	Contig allele	Contig to Chr	Neighbor SNP	Map Method
GRCh37.p5	37.3	Z	117199645:117199647	NT_007933.15	55232488:55232490	Fwd	TCT	Fwd	view	remap

GeneView

GeneView via analysis of contig annotation: **CFTR** *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)*

Clinical Source: in gene region cSNP has frequency double hit [Go](#)

Primary Assembly Mapping

Assembly	SNP to Chr	Chr	Chr position	Contig	Contig position	Allele
GRCh37.p5	Fwd	7	117199645:117199647	NT_007933.15	55232488:55232490	TCT

RefSeqGene Mapping

RefSeqGene	Gene (ID)	SNP to RefSeqGene	Position	Allele
NG_016465.1	CFTR (1080)	Fwd	84629:84631	TCT

Gene Model(s)

Function	mRNA				Protein		
	SNP to mRNA	Accession	Position	Allele change	Accession	Position	Residue change
cds-indel	Fwd	NM_000492.3	1652:1654	NA ⇒ A	NP_000483.3	507	NA ⇒ [Ile]

NC_000007.13:117M..117M (3.0Kbp) Find on Sequence:

[117,197,500](#) [117,198 K](#) [117,198,500](#) [117,199 K](#) [117,199 K](#) [rs19982652](#) [117,200 K](#)

SNP

Разработка ПО - VariFind Software

Ключевые компоненты:

- Прямой импорт анализов с Torrent Server;
- Автоматизированная оценка качества секвенирования заданных регионов (качество «дикого типа») и обнаруженных вариантов;
- Агрегированная база данных патогенных вариантов >260 мутаций;
- Аннотация генетических вариантов – техническая и клиническая;
- Настройка отображения и генерирование отчета об исследовании.

ОСНОВНЫЕ БЛОКИ

- 1) NGS в клинической диагностике - возможности и ограничения.
- 2) Проект «Неонатальная NGS-генодиагностика» - цели и задачи.
- 3) Биоинформатические аспекты разработки.
- 4) Клинические испытания NGS решений – верификация и валидация.
- 5) Пилотная клиническая апробация.

Роль клинических испытаний в разработке тест-систем

- 1) Определение аналитических свойств;
- 2) Определение диагностических свойств;
- 3) Определение воспроизводимости;
- 4) Определение робастности;
- 5) Проведение клинической апробации;
- 6) Выработка рекомендаций по применению;
- 7) Создание технико-экономического обоснования целесообразности внедрения.



КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ – ОБЯЗАТЕЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ РАЗРАБОТКИ ДИАГНОСТИКУМА

Верификация. Рекомендации по проведению

Верификация – определение аналитических свойств **системы** относительно установленного стандарта.

Рекомендации:

1. NGS: Standardization of Clinical Testing (Nex-StoCT)

(Assuring the Quality of Next-Generation Sequencing in Clinical Laboratory Practice. Next-generation Sequencing: Standardization of Clinical Testing (Nex-StoCT) Workgroup Principles and Guidelines. Nature Biotechnology, volume 30, number 11, November 2012)

- **Аналитическая чувствительность** это вероятность того, что тест будет детектировать вариант, в случае его присутствия в образце
- **Аналитическая специфичность** – это вероятность того, что тест не будет детектировать вариант, в случае его отсутствия в образце

2. ACMG clinical laboratory standards for NGS

(ACMG Practice Guideline. ACMG clinical laboratory standards for NGS. Genetics in Medicine, 25 July 2013)

- **Референсные образцы не обязательно должны содержать патогенные варианты, т.к. они используются для оценки общей способности тест-системы детектировать различные типы вариантов. Клиническая значимость варианта при этом не влияет на его детектируемость.**

Стандарт для мол.-генетических исследований – секвенирование по Сангеру.

Верификация. Реализация

Двухстороннее ресеквенирование 70% исследуемых регионов по Сангеру

Количество образцов для верификации –	99
Суммарное количество ампликонов для верификации –	7527
Длина таргетного региона для верификации по образцу –	12189 bp
Суммарная длина сиквенсов по Сангеру –	1,2Mb



Соисполнитель - Microsynth AG (Швейцария)
Сертифицирован - ISO 17025 и ISO 9001:2000

Верификация. Анализ секвенограмм

Задача – надежное автоматизированное обнаружение вариантов на фоне качественного «дикого типа» исследуемых регионов.

Проблемы:

- качество секвенограмм при секвенировании по Сангеру;
- отсутствие ПО для оценки качества секвенограмм;
- отсутствие ПО для сравнения данных секвенирования по Сангеру и NGS;
- нет соответствия между типами выходных данных по вариантам и качеству при анализе по NGS и секвенировании по Сангеру.

Решения:

- визуальная оценка качества (ABI, Australian Genome Research Facility);
- ПО для медицинских исследований – Mutation Surveyor (SoftGenetics);
- был разработан собственный алгоритм анализа данных и модуль для его осуществления, позволяющий автоматизировать процесс верификации.

Верификация. Расчет аналитических свойств

A	G	T	C	A	G	T	C	A	G	T	C	Reference
A	G	T	C	A	G	T	C	A	G	T	C	

A	C	T	C	A	T	T	C	T	G	C	C	Sanger
A	G	T	C	A	G	T	C	A	G	C	C	

A	G	T	A	A	T	T	C	T	G	C	C	NGS
A	G	T	C	A	G	T	C	T	G	T	C	

	варианты, определенные секвенированием по Сангеру
	варианты NGS, совпадающие с вариантами по Сангеру
	варианты, присутствующие только в NGS
	варианты по Сангеру, отсутствующие в NGS
	дикий тип

Результаты:

Аналит. чувствительность	>98%
Аналит. специфичность	>97%
Общая точность	>99%

Аналитич. чувствительность	3	/	5	*	100%
Аналитич. специфичность	3	/	5	*	100%
Общая точность	(1 — 4	/	24) *	100%

Валидация. Рекомендации по проведению

Валидация – определение диагностических свойств решения относительно клинического статуса образца.

Рекомендации:

1. NGS: Standardization of Clinical Testing (Nex-StoCT)
2. ACMG clinical laboratory standards for NGS

Базовые принципы:

- Клиническая чувствительность – пропорция образцов, которые являлись положительными и были определены как положительные.
- Клиническая специфичность – пропорция образцов, которые являлись отрицательными и были определены как отрицательные.
- Аналитическое превосходство – способность метода обнаруживать значимые варианты, которые ранее были неизвестны для клинического образца.
- Необходимо включать в валидацию образцы с распространенными патогенными вариантами, т.к. генетическое окружение варианта может влиять на его детектируемость тест-системой.
- Первый диагностикум на основе новой методики должен пройти расширенную валидацию.

Валидация. Реализация

Разработан собственный план и протокол валидации, на основании общих рекомендаций.

В основе - мультицентровое слепое исследование выборки клинических образцов.

3 лаборатории, сертифицированные на проведение молекулярно-генетических исследований, в том числе на NGS:

- StabVida (Лиссабон, Португалия)
- IPATIMUP (Порто, Португалия)
- Centre for Genomic Research - University of Liverpool (Великобритания)

Образцы:

- 76 образцов от клинически здоровых людей;
- 232 образцов с клиническим диагнозом, из них 68 без генетического подтверждения (1 или 0 патогенных аллелей).

Всего 66 различных патогенных вариантов в *CFTR*, 22 в *PAH*, 3 в *GALT*.

Выборки:

3 лаборатории по 192 образца, 4 рана, 2 инициализации.

Валидация. Результаты

Диагностическая чувствительность – 99,2%.

Диагностическая специфичность – 99,7%

Аналитическое превосходство – 88,2% от общего количества ожидаемых патогенных аллелей, против 40,3% известных для данной группы.

В панель детектируемых клинически-значимых вариантов не входит poly(GT)-poly(T) и крупные делеции.

Не прошли контроль качества – 9,2%

Обнаружена зависимость эффективности проведения таргетной амплификации от точности термоциклирования.

Валидация при внесении модификаций

Guideline:

ACMG Practice Guideline. ACMG clinical laboratory standards for NGS Genetics in Medicine, 25 July 2013

Первый диагностикум на основе новой методики должен пройти расширенную валидацию с клинической апробацией.

Объем и характер повторных проверок системы при внесении изменений определяются руководителем лаборатории.

Валидация тест-систем для мультифакториальных заболеваний, требуют создания процедуры однозначной трансляции результатов.

ОСНОВНЫЕ БЛОКИ

- 1) NGS в клинической диагностике - возможности и ограничения.
- 2) Проект «Неонатальная NGS-генодиагностика» - цели и задачи.
- 3) Биоинформатические аспекты разработки.
- 4) Клинические испытания NGS решений – верификация и валидация.
- 5) **Пилотная клиническая апробация.**

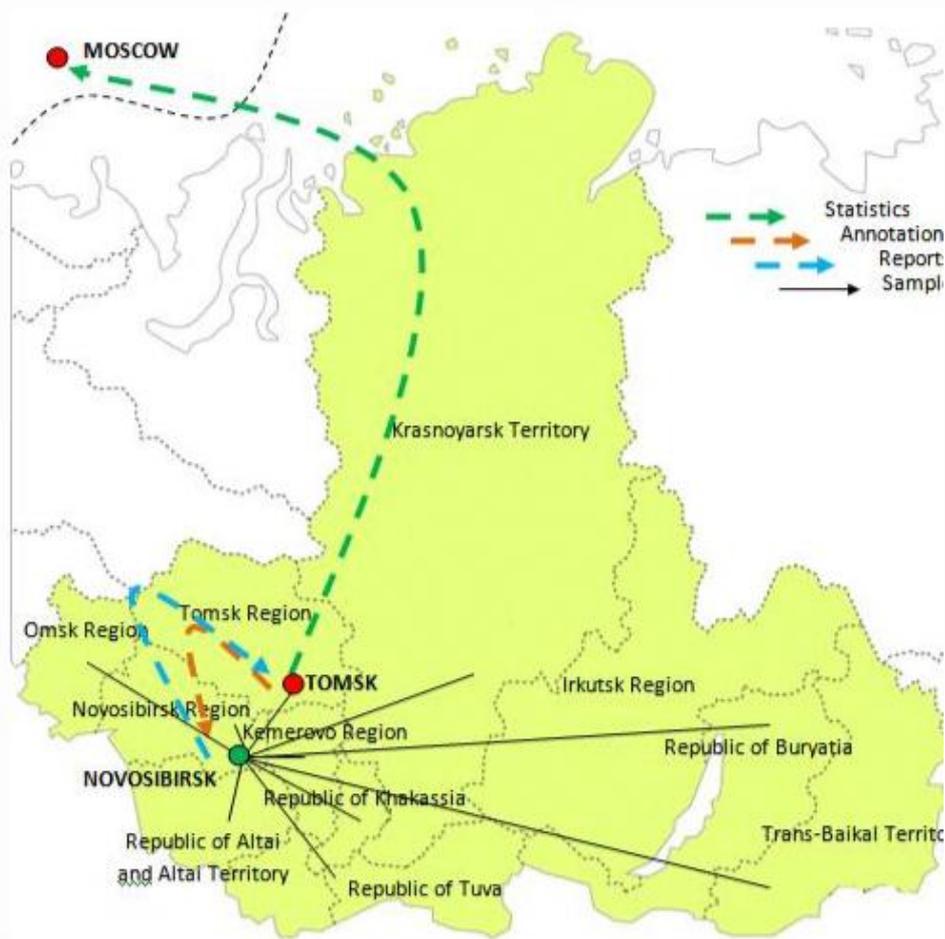
Область применения решения

- Как этап в схеме неонатального скрининга (ИРТ-ДНК);
- Планирование семьи в группах риска;
- Расширенная диагностика в сложных случаях и при подозрении на мягкий фенотип;
- Пренатальная диагностика (инвазивная);
- Диагностика причин мужского бесплодия;
- Эпидемиологические генетические исследования.

**РЕШЕНИЕ МОЖНО РАССМАТРИВАТЬ КАК ПЛАТФОРМУ ДЛЯ
ШИРОКОГО КРУГА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ**

Пилотная клиническая апробация

Параллельные исследования по существующей (ИРТ-ИРТ) и альтернативной (ИРТ-ДНК) в пределах СФО.



Пилотная клиническая апробация

Характеристики:

- Продолжительность - 6 месяцев
- Около 1700 случаев (+) ИРТ1
- Около 17 случаев МВ
- Централизация сбора статистики и накопления биоматериала

Задачи:

- Определение общей диагностической чувствительности схемы ИРТ1-ДНК(NGS)
- Отработка схемы логистики биоматериала
- Создание модели информационно-аналитической системы учета результатов скрининга
- Расчет технико-экономического обоснования предложенной схемы

СПАСИБО:

- Антон БРАГИН
- Мария ЗАЙЦЕВА
- Тамара СИМАКОВА
- Дмитрий ПОЛЫНЦЕВ



- Полина КОЛОМЕНСКАЯ



- Мария АНТИПОВА
- Игорь МЕРКУЛОВ
- Ирина БОРЕЙШО



- Orfeu FLORES
- Magdalena LEWICKA
- Carla CLEMENTE



- Павел НАТАЛИН
- Елена ЧЕХОВСКИХ
- Алексей ХИЖНЯК
- Марко PICININI
- Raimo TANZI



- Jose L. COSTA
- Jose MACHADO
- Ana JUSTINO



- Ника ПЕТРОВА
- Александр ПОЛЯКОВ
- Елена КОНДРАТЬЕВА
- Екатерина ЗАХАРОВА
- Наталья КАШИРСКАЯ
- Вера ИЖЕВСКАЯ
- Евгений ГИНТЕР



- Christiane HERTZ-FOWLER
- Margaret HUGHES



- Людмила НАЗАРЕНКО

