

ФИО

Пол: Жен
Возраст: 43 года
ИНЗ: 999999999
Дата взятия образца: 28.03.2024
Дата поступления образца: 03.04.2024
Врач: 03.04.2024
Дата печати результата: 04.04.2024

Исследование	Результат	Комментарий
Экзом+Дуэт	СМ.КОММ.	Результат прилагается на отдельном бланке.

Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта с описанием исследования. www.invitro.ru

Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.



М.П. / Подпись врача

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам биоинформатического анализа
данных секвенирования ДНК
(полное секвенирование экзона с целью скрининга на носительство вариантов,
ассоциированных с рецессивными заболеваниями)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОБСЛЕДУЕМОМ		СВЕДЕНИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ	
Обследуемый	XXX	Дата поступления образца	ДД.ММ.ГГГГ
Дата рождения	ДД.ММ.ГГГГ	Материал для анализа	Периферическая кровь
Пол	Женский	Внутренний номер	XXX

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Направляющий врач	XXX
Направительный диагноз	Прекоцепционный генетический скрининг
Клинические характеристики	-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

НОСИТЕЛЬСТВО ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕЦЕССИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
ALMS1	Синдром Альстрема (203800; AR)	chr2:g.73800208C>A ENST00000264448.6: c.11201C>A ENSP00000264448.6: p.Ser3734Ter	Гетерозигота	0,0004%	-	-	Патогенный

Обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs367877017) в гетерозиготном состоянии в 16 экзоне (из 23) гена *ALMS1*, приводящий к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка (p.Ser3734Ter, мутация типа нонсенс).

Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию синдрома Альстрема. Обнаруженный вариант был описан в компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с этим заболеванием:

- Astuti D, et al. Monogenic diabetes syndromes: Locus-specific databases for Alström, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. Hum Mutat. 2017 Jul;38(7):764-777. PMID: 28432734
- Marshall JD, et al. Spectrum of ALMS1 variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome. Hum Mutat. 2007 Nov;28(11):1114-23. PMID: 17594715.

Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,0004% (1 гетерозиготный носитель, гомозигот не зарегистрировано).

В базе данных ClinVar вариант описан как патогенный (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/280474>).

Вариант расценивается как патогенный.

Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.

Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
F12	Дефицит фактора XII (234000; AR)	chr5:g.176829461C>T ENST00000253496.3: c.1681-1G>A	Гетерозигота	0,04%	-	-	Патогенный

Обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs199988476) в гетерозиготном состоянии в 13 интроне (из 13) гена *F12*, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга: c.1681-1G>A.

Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию дефицита фактора XII свертывания крови. Обнаруженный вариант был описан в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с этим заболеванием:

- Schloesser M. et al. The novel acceptor splice site mutation 11396(G->A) in the factor XII gene causes a truncated transcript in cross-reacting material negative patients. Hum Mol Genet. 1995 Jul;4(7):1235-7. PMID: 8528215
- Schloesser M. et al. Mutations in the human factor XII gene. Blood. 1997 Nov 15;90(10):3967-77. PMID: 9354665
- Xu-Cai YO et al. Factor XII gene mutation in the Hageman family. J Thromb Haemost. 2011 Nov;9(11):2329-31. PMID: 21920016

Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,04% (102 гетерозиготных носителя, гомозигот не зарегистрировано).

В базе данных ClinVar вариант описан как патогенный, вероятно патогенный, вариант неопределенной клинической значимости, вероятно безвредный (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1166>).

Вариант описан в базе данных OMIM в ассоциации с дефицитом фактора XII свертывания крови (<https://omim.org/entry/610619#0003>).

Вариант расценивается как патогенный.

Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во

второй копии гена.							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
DNA2	Синдром Секкеля, тип 8 (615807; AR)	chr10:g.70182529dup ENST00000399180.2: c.2593dup ENSP00000382133.2: p.Ser865PhefsTer21	Гетерозигота	0,09%	-	-	Вероятно патогенный
<p>Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в 15 экзоне (из 21) гена <i>DNA2</i>, приводящий к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции белка (p.Ser865PhefsTer21, мутация типа фреймшифт).</p> <p>Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию синдрома Секкеля, тип 8:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shaheen R, et al. Genomic analysis of primordial dwarfism reveals novel disease genes. <i>Genome Res.</i> 2014 Feb;24(2):291-9. PMID: 24389050 2. Tarnauskaitė Ž, et al. Biallelic variants in <i>DNA2</i> cause microcephalic primordial dwarfism. <i>Hum Mutat.</i> 2019 Aug;40(8):1063-1070. PMID: 31045292 <p>Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,09% (166 гетерозиготных носителей, гомозигот не зарегистрировано).</p> <p>В базе данных ClinVar вариант описан как вариант неопределенной клинической значимости (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/2192427).</p> <p>Вариант расценивается как вероятно патогенный.</p> <p>Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.</p>							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
LRPPRC	Дефицит митохондриального комплекса IV, ядерный тип 5 (220111; AR)	chr2:g.44126746T>C ENST00000260665.7: c.3570-2A>G	Гетерозигота	0	-	-	Вероятно патогенный
<p>Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в 32 интроне (из 37) гена <i>LRPPRC</i>, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга: c.3570-2A>G.</p> <p>Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию дефицита митохондриального комплекса IV, ядерный тип 5:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oláhová M, et al. LRPPRC mutations cause early-onset multisystem mitochondrial disease outside of the French-Canadian population. <i>Brain.</i> 2015 Dec;138(Pt 12):3503-19. PMID: 26510951 2. Piro E, et al. Novel LRPPRC compound heterozygous mutation in a child with early-onset Leigh syndrome French-Canadian type: case report of an Italian patient. <i>Ital J Pediatr.</i> 2020 Sep 24;46(1):140. PMID: 32972427 <p>Вариант отсутствует в базе данных популяционных частот gnomAD.</p> <p>Вариант расценивается как вероятно патогенный.</p> <p>Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.</p>							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
ZNF259	Ограничение роста, гипопластические почки, алопеция и характерные черты лица (619321; AR)	chr11:g.116654289del ENST00000227322.3: c.938del ENSP00000227322.3: p.Leu313ProfsTer9	Гетерозигота	0	-	-	Вероятно патогенный
<p>Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии в 10 экзоне (из 14) гена <i>ZNF259</i>, приводящий к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции белка (p.Leu313ProfsTer9, мутация типа фреймшифт).</p> <p>Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию синдрома ограничения роста, гипопластических почек, алопеции и характерных черт лица:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ito YA, et al. A ZPR1 mutation is associated with a novel syndrome of growth restriction, distinct craniofacial features, alopecia, and hypoplastic kidneys. <i>Clin Genet.</i> 2018 Oct;94(3-4):303-312. PMID: 29851065 <p>Вариант отсутствует в базе данных популяционных частот gnomAD.</p> <p>Вариант расценивается как вероятно патогенный.</p> <p>Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.</p>							
ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ В ГЕНАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ К ПРОВЕРКЕ							
НЕ ОБНАРУЖЕНО							
* AR, Autosomal recessive, аутосомно-рецессивный тип наследования							

Для интерпретации результатов исследования необходима консультация врача-генетика.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Прибор	Illumina NovaSeq 6000	Среднее покрытие	154x
Набор для пробоподготовки	SureSelect all Exon V7	Процент целевых нуклеотидов с покрытием >10X	98,8%

Дата выдачи заключения: ДД.ММ.ГГГГ

Биоинформатик

Врач-лабораторный генетик

Врач-генетик

ТЕХНИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Секвенирование белок-кодирующих генов человека методом парно-концевых прочтений было проведено с использованием целевого обогащения геномной ДНК.

Исходные данные секвенирования в формате fastq могут быть предоставлены по запросу.

Данные секвенирования были проанализированы с помощью автоматизированного алгоритма, заключающего в себя оценку параметров качества секвенирования (модуль FASTQC); удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством (модуль SEQPURGE); выравнивание прочтений на версию hg19 генома человека (модуль BWA MEM); фильтрацию оптических и ПЦР дубликатов (модуль SAMBLASTER); локальную оптимизацию выравниваний (модуль ABRA2); обнаружение вариантов и их фильтрация согласно качеству (пакет FREEBAYES) и аннотацию вариантов относительно баз данных с клинической информацией (модуль ENSEMBL-VEP).

Алгоритм был протестирован на экзомных данных, для которых существует расшифровка генома «золотого стандарта» (данные Genome in a Bottle). Чувствительность алгоритма составила 98,6% и средняя специфичность 99,1%.

При поиске клинически значимых генетических вариантов были отфильтрованы варианты, не влияющие на структуру белка и при этом не отмеченные как патогенные в базе данных ClinVar, а также все варианты, не отмеченные как патогенные в базе данных ClinVar, с максимальной частотой встречаемости в популяциях более 2%. Во всех известных генах, ассоциированных с развитием моногенных рецессивных заболеваний, каждый из вариантов был проанализирован на предмет влияния на структуру и функцию белка, эволюционную консервативность позиции, клинический статус, частоту встречаемости и тип наследования соответствующего гена и классифицирован в одну из пяти категорий (патогенные варианты, вероятно патогенные варианты, варианты неопределенной клинической значимости, вероятно безвредные варианты, безвредные) в соответствии с рекомендациями ACMG (7). Варианты из категорий «Патогенные варианты» и «Вероятно патогенные варианты» и «Варианты неопределенной клинической значимости» включены в заключение в формате, соответствующем рекомендациям HGVS. В особых случаях лаборатория оставляет за собой право включить в заключение генетические варианты из категории «Варианты неопределенного значения».

Скрининг носительства рецессивных заболеваний может позволить уточнить генетические риски, но не позволяет полностью исключить их.

Повторный биоинформатический анализ исходных данных по запросу может быть проведен через год либо в случае уточнения фенотипа.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДИКА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Полноэкзомное секвенирование – это секвенирование всех белок-кодирующих генов человека (приблизительно 20 000), а секвенирование экзона с клинической целью – это секвенирование порядка 5000 генов, про которые на настоящий момент известна ассоциация с генетическими болезнями или признаками. Экзом составляет всего ~1% от полного генома человека, но приблизительно 85% всех болезнетворных вариантов находятся именно в белок-кодирующих областях. С помощью технологии секвенирования экзона можно определить последовательность 90-95% целевых участков человека, и некоторые участки поддаются секвенированию с помощью этой методики несколько хуже. Способность метода выявить болезнетворный вариант зависит от того, в каком участке он находится.

Метод предназначен для поиска однонуклеотидных замен в кодирующих участках генов человека. Некоторые другие типы генетических вариантов могут быть выявлены, но поддаются обнаружению с меньшей вероятностью, чем однонуклеотидные замены: это относится, в частности, к коротким делециям или вставкам (инделам) и изменениям числа коротких tandemных повторов.

Результативность обследования сильно зависит от наличия информации о варианте во внешних базах данных клинической информации, а также от изученности генетического заболевания пациента. В настоящий момент изучение генетических заболеваний является приоритетным направлением исследований во всем мире, и базы данных с клинической информацией постоянно пополняются. В практике клинического секвенирования экзона процент диагностированных случаев растет с каждым годом, поэтому в некоторых случаях переанализ данных секвенирования через некоторое время может привести к установлению диагноза, даже если изначально он не был поставлен.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Ввиду некоторых технических ограничений, секвенирование экзона не может покрыть 100% целевых участков. Мы обеспечиваем необходимое для достоверного обнаружения гетерозиготных вариантов покрытие: не менее 10x для 90% целевых участков. Частота ошибочно обнаруженных вариантов при секвенировании экзона в среднем составляет не больше 1%, но в отдельных участках может достигать 5%, поэтому релевантные варианты рекомендуется подтверждать независимым секвенированием по Сэнгеру или другими референсными методами, если такая возможность существует.

Некоторые типы вариантов поддаются выявлению методом экзомного секвенирования плохо, в том числе структурные изменения хромосом (инверсии, транслокации, делеции), полиплоидия, анеуплоидия, протяженные участки триплетных и других повторов, варианты в генах с наличием в геноме близкого по последовательности псевдогена или паралога, варианты в GC-богатых участках, варианты в интронах за пределами стандартных сайтов сплайсинга, а также эпигенетические варианты. Метод имеет ограниченную чувствительность в отношении вариантов в состоянии мозаицизма. Чувствительность и специфичность обнаружения вариантов, находящихся в областях сегментарных дупликаций, могут быть низкими.

Результаты клинического секвенирования всегда интерпретируются в контексте клинической картины, семейной истории и других лабораторных данных. Изучаются только варианты, которые потенциально могут иметь отношение к заболеванию пациента. Результаты секвенирования экзона могут быть интерпретированы неверно, если предоставленная информация ошибочна или неполна. Некоторые медицинские процедуры, такие как пересадка костного мозга или переливание крови могут привести к неверным результатам. Редкие безвредные варианты могут быть классифицированы неверно. Выявленные варианты не всегда объясняют все клинические проявления у пациента. Предоставление большего количества клинически значимой информации может помочь более точной оценке значимости выявленных вариантов.

ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ

ACMG разработал рекомендации (8) по предоставлению информации пациенту о патогенных и вероятно патогенных вариантах, присутствующих в некоторых генах (ACTA2, ACTC1, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BTD, CACNA1S, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSG2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, VHL, WT1). Эти гены связаны с определенными генетическими заболеваниями, нуждающимися в медицинском контроле. В случае обнаружения вариантов в этих генах необходима консультация врача-генетика.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И РЕСУРСЫ

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
3. Genome Aggregation Database (gnomAD). <http://gnomad.broadinstitute.org/>
4. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
5. Clinical Genome Resource, ClinGene. <https://www.clinicalgenome.org/>
6. Ensembl. <http://www.ensembl.org/index.html>
7. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015

8. Miller DT, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022 Jul;24(7):1407-1414
9. Sequence Variant Nomenclature <https://varnomen.hgvs.org/>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам биоинформатического анализа
данных секвенирования ДНК
(полное секвенирование экзома)

СВЕДЕНИЯ ОБ ОБСЛЕДУЕМОМ		СВЕДЕНИЯ ОБ ОБРАЗЦЕ	
Обследуемый	XXX	Дата поступления образца	ДД.ММ.ГГГГ
Дата рождения	ДД.ММ.ГГГГ	Материал для анализа	Периферическая кровь
Пол	Мужской	Внутренний номер	XXX

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
Направляющий врач	XXX
Направительный диагноз	Прекоцепционный генетический скрининг
Клинические характеристики	-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ВОЗМОЖНО ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
<i>ENPP1</i>	Генерализованная кальцификация артерий в детском возрасте, тип 1 (208000; AR) Гипофосфатемический рахит, тип 2 (613312; AR)	chr6:g.132179875C>G ENST00000360971.2: c.783C>G ENSP00000354238.2: p.Tyr261Ter	Гетерозигота	0,0004%	-	-	Патогенный
<p>Обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs267606784) в гетерозиготном состоянии в 7 экзоне (из 25) гена <i>ENPP1</i>, приводящий к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка (p.Tyr261Ter, мутация типа нонсенс).</p> <p>Патогенные биалельные варианты в данном гене могут приводить к развитию генерализованной кальцификации артерий в детском возрасте, тип 1 и гипофосфатемического рахита, тип 2. Обнаруженный вариант был описан в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с этими заболеваниями:</p> <ol style="list-style-type: none"> Lu P, et al. Case report: A rare homozygous variation in the ENPP1 gene, presenting with generalized arterial calcification of infancy in a Chinese infant. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2023 Mar 3;10:1105381. PMID: 36937905 Choe Y, et al. Case Report and Review of Literature: Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets Type 2 Caused by a Pathogenic Variant in ENPP1 Gene. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2022 Jul 29;13:911672. PMID: 35966073 Dlamini N, et al. Generalized arterial calcification of infancy: phenotypic spectrum among three siblings including one case without obvious arterial calcifications. <i>Am J Med Genet A.</i> 2009 Mar;149A(3):456-60. PMID: 19206175 <p>Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,0004% (1 гетерозиготный носитель, гомозигот не зарегистрировано).</p> <p>В базе данных ClinVar вариант описан как патогенный (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/13597).</p> <p>Вариант описан в базе данных OMIM в ассоциации с генерализованной кальцификацией артерий в детском возрасте, тип 1 (https://omim.org/entry/173335#0014).</p> <p>Вариант расценивается как патогенный.</p> <p>Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.</p>							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
<i>LOXHD1</i>	Тугоухость, тип 77 (613079; AR)	chr18:g.44114297C>T ENST00000300591.6: c.879+1G>A	Гетерозигота	0,004%	-	-	Патогенный
<p>Обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs889110926) в гетерозиготном состоянии в 9 интроне (из 23) гена <i>LOXHD1</i>, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга: c.879+1G>A.</p> <p>Патогенные биалельные варианты в данном гене могут приводить к развитию тугоухости, тип 77. Обнаруженный вариант, также известный как c.4212+1G>A, был описан в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с этим заболеванием:</p> <ol style="list-style-type: none"> Minami SB, et al. Clinical characteristics of a Japanese family with hearing loss accompanied by compound heterozygous mutations in LOXHD1. <i>Auris Nasus Larynx.</i> 2016 Dec;43(6):609-13. PMID: 26973026 Mori K, et al. Mutations in LOXHD1 gene cause various types and severities of hearing loss. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2015 May;124 Suppl 1(1 0):135S-41S. PMID: 25792669 <p>Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,004% (7 гетерозиготных носителей, гомозигот не зарегистрировано).</p> <p>В базе данных ClinVar вариант описан как патогенный, вероятно патогенный (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/643628).</p> <p>Вариант расценивается как патогенный.</p>							

Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
CYP21A2	Врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (201910; AR)	chr6:g.32006387A>T ENST00000418967.2: c.188A>T ENSP00000408860.2: p.His63Leu	Гетерозигота	3,91%	Патогенный (SIFT) Безвредный (MetaSVM, MutationTaster)	Неконсервативный	Вероятно патогенный
<p>Обнаружен ранее описанный в литературе вариант (rs9378252) в гетерозиготном состоянии в 1 экзоне (из 10) гена <i>CYP21A2</i>, приводящий к замене аминокислоты гистидин на лейцин в положении 63 (p.His63Leu, мутация типа миссенс).</p> <p>Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы. Обнаруженный вариант был описан в компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с неклассической и простой вирилизированной формами врожденной гиперплазии надпочечников:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fernández CS, et al. Genetic characterization of a large cohort of Argentine 21-hydroxylase Deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Jul;93(1):19-27. PMID: 32289882 2. Nagasaki K, et al. H62L Mutation of CYP21A2 Identified in the Non-classical Form of 21-Hydroxylase Deficiency. Clin Pediatr Endocrinol. 2009 Oct;18(4):111-3. PMID: 23926370 <p>Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 3,91% (7520 гетерозиготных носителей, гомозигот не зарегистрировано), однако, высокая вероятность появления этого варианта в псевдогене <i>CYP21A1P</i> в отличие от реального гена <i>CYP21A2</i> не позволяет достоверно оценить частоту.</p> <p>Результаты in silico алгоритмов предсказания эффекта вариантов свидетельствуют как о патогенном (SIFT), так и о безвредном (MetaSVM, MutationTaster) влиянии данной замены на структуру белка.</p> <p>Вариант затрагивает неконсервативную аминокислоту.</p> <p>В базе данных ClinVar вариант описан как патогенный, вероятно патогенный, безвредный (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/12183).</p> <p>Вариант описан в базе данных OMIM в ассоциации с врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы (https://omim.org/entry/613815#0034).</p> <p>Вариант присутствует в курируемой базе данных Global Variome shared LOVD, классифицирован как вариант неопределенной клинической значимости, вероятно безвредный, безвредный (https://databases.lovd.nl/shared/variants/0000369476#00023942).</p> <p>Вариант расценивается как вероятно патогенный.</p> <p>Данные полноэкзомного секвенирования не позволяют достоверно определить находится ли вариант в гене <i>CYP21A2</i> или в псевдогене <i>CYP21A1P</i>, для оценки патогенности варианта необходимо подтвердить его расположение именно в гене. Вариант расценивается как вероятно патогенный.</p> <p>Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.</p>							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
DNAH7	Первичная цилиарная дискинезия, тип 50 (620356, AR)	chr2:g.196788382del ENST00000312428.6: c.3770del ENSP00000311273.6: p.Asn1257IlefsTer11	Гетерозигота	0,0015%	-	-	Вероятно патогенный
<p>Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (rs754553876) в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне (из 65) гена <i>DNAH7</i>, приводящий к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции белка (p.Asn1257IlefsTer11, мутация типа фреймшифт).</p> <p>Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию первичной цилиарной дискинезии, тип 50:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gao Y, et al. Loss of function mutation in DNAH7 induces male infertility associated with abnormalities of the sperm flagella and mitochondria in human. Clin Genet. 2022 Aug;102(2):130-135. PMID: 35543642 <p>Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,0015% (4 гетерозиготных носителя, гомозигот не зарегистрировано).</p> <p>Вариант расценивается как вероятно патогенный.</p> <p>Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.</p>							
Ген	Ассоциированное заболевание (Номер OMIM; Тип наследования*)	Изменение ДНК (hg19) Изменение транскрипта Изменение белка	Зиготность	Частота	Компьютерное предсказание	Эволюционная консервативность	Классификация патогенности
IRF7	Иммунодефицит, тип 39 (616345; AR)	chr11:g.613784C>G ENST00000397566.1: c.886+1G>C	Гетерозигота	0,0006%	-	-	Вероятно патогенный
<p>Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (rs370669332) в гетерозиготном состоянии в 6 интроне (из 8) гена <i>IRF7</i>, приводящий к нарушению канонического сайта сплайсинга: c.886+1G>C.</p> <p>Патогенные биаллельные варианты в данном гене могут приводить к развитию иммунодефицита, тип 39:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciancanelli MJ, et al. Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. Science. 2015 Apr 24;348(6233):448-53. PMID: 25814066 <p>Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,0006% (1 гетерозиготный носитель, гомозигот не зарегистрировано).</p> <p>В базе данных ClinVar вариант описан как вариант неопределенной клинической значимости</p>							

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/1004487). Вариант расценивается как вероятно патогенный. Данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии и не может вызывать описанный фенотип при отсутствии патогенных вариантов во второй копии гена.
ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ В ГЕНАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ К ПРОВЕРКЕ
НЕ ОБНАРУЖЕНО
* AR, Autosomal recessive, аутосомно-рецессивный тип наследования

Для интерпретации результатов исследования необходима консультация врача-генетика.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Прибор	Illumina NovaSeq 6000	Среднее покрытие	156x
Набор для пробоподготовки	SureSelect all Exon V7	Процент целевых нуклеотидов с покрытием >10X	99,1%

Дата выдачи заключения: ДД.ММ.ГГГГ

Биоинформатик

Врач-лабораторный генетик

Врач-генетик

ТЕХНИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Секвенирование белок-кодирующих генов человека методом парно-концевых прочтений было проведено с использованием целевого обогащения геномной ДНК.

Исходные данные секвенирования в формате fastq могут быть предоставлены по запросу.

Данные секвенирования были проанализированы с помощью автоматизированного алгоритма, заключающего в себя оценку параметров качества секвенирования (модуль FASTQC); удаление адаптеров и последовательностей с низким качеством (модуль SEQPURGE); выравнивание прочтений на версию hg19 генома человека (модуль BWA MEM); фильтрацию оптических и ПЦР дубликатов (модуль SAMBLASTER); локальную оптимизацию выравниваний (модуль ABRA2); обнаружение вариантов и их фильтрация согласно качеству (пакет FREEBAYES) и аннотацию вариантов относительно баз данных с клинической информацией (модуль ENSEMBL-VEP).

Алгоритм был протестирован на экзомных данных, для которых существует расшифровка генома «золотого стандарта» (данные Genome in a Bottle). Чувствительность алгоритма составила 98,6% и средняя специфичность 99,1%.

При поиске клинически значимых генетических вариантов были отфильтрованы варианты, не влияющие на структуру белка и при этом не отмеченные как патогенные в базе данных ClinVar, а также все варианты, не отмеченные как патогенные в базе данных ClinVar, с максимальной частотой встречаемости в популяциях более 2%. Во всех генах, потенциально имеющих отношение к заболеванию пациента, каждый из вариантов был проанализирован на предмет влияния на структуру и функцию белка, эволюционную консервативность позиции, клинический статус, частоту встречаемости и тип наследования соответствующего гена и классифицирован в одну из пяти категорий (патогенные варианты, вероятно патогенные варианты, варианты неопределенной клинической значимости, вероятно безвредные варианты, безвредные) в соответствии с рекомендациями ACMG (7). Варианты из категорий «Патогенные варианты», «Вероятно патогенные варианты» и «Варианты неопределенной клинической значимости» включены в заключение в формате, соответствующем рекомендациям HGVS.

Повторный биоинформатический анализ исходных данных по запросу может быть проведен через год либо в случае уточнения фенотипа.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

МЕТОДИКА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Полноэкзомное секвенирование – это секвенирование всех белок-кодирующих генов человека (приблизительно 20 000), а секвенирование экзона с клинической целью – это секвенирование порядка 5000 генов, про которые на настоящий момент известна ассоциация с генетическими болезнями или признаками. Экзом составляет всего ~1% от полного генома человека, но приблизительно 85% всех болезнетворных вариантов находятся именно в белок-кодирующих областях. С помощью технологии секвенирования экзона можно определить последовательность 90-95% целевых участков человека, и некоторые участки поддаются секвенированию с помощью этой методики несколько хуже. Способность метода выявить болезнетворный вариант зависит от того, в каком участке он находится.

Метод предназначен для поиска однонуклеотидных замен в кодирующих участках генов человека. Некоторые другие типы генетических вариантов могут быть выявлены, но поддаются обнаружению с меньшей вероятностью, чем однонуклеотидные замены: это относится, в частности, к коротким делециям или вставкам (инделам) и изменениям числа коротких tandemных повторов.

Результативность обследования сильно зависит от наличия информации о варианте во внешних базах данных клинической информации, а также от изученности генетического заболевания пациента. В настоящий момент изучение генетических заболеваний является приоритетным направлением исследований во всем мире, и базы данных с клинической информацией постоянно пополняются. В практике клинического секвенирования экзона процент диагностированных случаев растет с каждым годом, поэтому в некоторых случаях переанализ данных секвенирования через некоторое время может привести к установлению диагноза, даже если изначально он не был поставлен.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Ввиду некоторых технических ограничений, секвенирование экзона не может покрыть 100% целевых участков. Мы обеспечиваем необходимое для достоверного обнаружения гетерозиготных вариантов покрытие: не менее 10x для 90% целевых участков. Частота ошибочно обнаруженных вариантов при секвенировании экзона в среднем составляет не больше 1%, но в отдельных участках может достигать 5%, поэтому релевантные варианты рекомендуется подтверждать независимым секвенированием по Сэнгеру или другими референсными методами, если такая возможность существует.

Некоторые типы вариантов поддаются выявлению методом экзомного секвенирования плохо, в том числе структурные изменения хромосом (инверсии, транслокации, делеции), полиплоидия, анеуплоидия, протяженные участки триплетных и других повторов, варианты в генах с наличием в геноме близкого по последовательности псевдогена или паралога, варианты в GC-богатых участках, варианты в интронах за пределами стандартных сайтов сплайсинга, а также эпигенетические варианты. Метод имеет ограниченную чувствительность в отношении вариантов в состоянии мозаицизма. Чувствительность и специфичность обнаружения вариантов, находящихся в областях сегментарных дупликаций, могут быть низкими.

Результаты клинического секвенирования всегда интерпретируются в контексте клинической картины, семейной истории и других лабораторных данных. Изучаются только варианты, которые потенциально могут иметь отношение к заболеванию пациента. Результаты секвенирования экзона могут быть интерпретированы неверно, если предоставленная информация ошибочна или неполна. Некоторые медицинские процедуры, такие как пересадка костного мозга или переливание крови могут привести к неверным результатам. Редкие безвредные варианты могут быть классифицированы неверно. Выявленные варианты не всегда объясняют все клинические проявления у пациента. Предоставление большего количества клинически значимой информации может помочь более точной оценке значимости выявленных вариантов.

ПОБОЧНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ

ACMG разработал рекомендации (8) по предоставлению информации пациенту о патогенных и вероятно патогенных вариантах, присутствующих в некоторых генах (ACTA2, ACTC1, ACVRL1, APC, APOB, ATP7B, BAG3, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BTD, CACNA1S, CASQ2, COL3A1, DES, DSC2, DSP, ENG, FBN1, FLNC, GAA, GLA, HFE, HNF1A, KCNH2, KCNQ1, LDLR, LMNA, MAX, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NF2, OTC, PALB2, PCSK9, PKP2, PMS2, PRKAG2, PTEN, RB1, RBM20, RET, RPE65, RYR1, RYR2, SCN5A, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD3, SMAD4, STK11, TGFB1, TGFB2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TSC1, TSC2, TTN, TTR, VHL, WT1). Эти гены связаны с определенными генетическими заболеваниями, нуждающимися в медицинском контроле. В случае обнаружения вариантов в этих генах необходима консультация врача-генетика.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА И РЕСУРСЫ

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
3. Genome Aggregation Database (gnomAD). <http://gnomad.broadinstitute.org/>
4. ClinVar. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
5. Clinical Genome Resource, ClinGen. <https://www.clinicalgenome.org/>
6. Ensembl. <http://www.ensembl.org/index.html>
7. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015
8. Miller DT, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2022 Jul;24(7):1407-1414
9. Sequence Variant Nomenclature <https://varnomen.hgvs.org/>

Спинальная амиотрофия типы I, II, III, IV: поиск делеций в гене SMN1

ФИО пациента:
Дата рождения пациента:
Пол пациента:
Номер заявки:
Биоматериал:
Дата поступления биоматериала:
Внутренний номер:



Назначенный тест/профиль

Спинальная мышечная атрофия, исследование количества копий экзонов 7–8 генов SMN1 и SMN2.

Заключение

Проведено исследование количества копий экзонов 7–8 генов SMN1 и SMN2 методом MLPA. В результате у обследуемой зарегистрировано:

Ген	Количество копий экзона 7	Количество копий экзона 8
SMN1	2	2
SMN2	2	2

Внимание!!! Наличие 2-х копий экзона 7 гена SMN1 является нормой. Однако, в редких случаях, при наличии 2-х копий экзона 7 гена SMN1 существует вероятность, что обе копии гена SMN1 находятся на одной хромосоме. Для корректной интерпретации данных необходима консультация врача-генетика.

Ген SMN2 является псевдогеном гена SMN1. Количество копий экзонов 7-8 гена SMN2 влияет на тяжесть заболевания СМА в случае его наличия. Точная количественная оценка количества копий экзонов 7-8 гена SMN2 важна для определения возможности лечения пациентов, пораженных СМА, препаратом Spinraza (nusinersen).

{Регалии врача 1}

{ВРАЧ1}

{Регалии врача 2}

{ВРАЧ2}

{Дата выдачи}

Спинальная амиотрофия типы I, II, III, IV: поиск делеций в гене SMN1

ФИО пациента:
Дата рождения пациента:
Пол пациента:
Номер заявки:
Биоматериал:
Дата поступления биоматериала:
Внутренний номер:



Назначенный тест/профиль

Спинальная мышечная атрофия, исследование количества копий экзонов 7–8 генов SMN1 и SMN2.

Заключение

Проведено исследование количества копий экзонов 7–8 генов SMN1 и SMN2 методом MLPA. В результате у обследуемого зарегистрировано:

Ген	Количество копий экзона 7	Количество копий экзона 8
SMN1	2	2
SMN2	1	1

Внимание!!! Наличие 2-х копий экзона 7 гена SMN1 является нормой. Однако, в редких случаях, при наличии 2-х копий экзона 7 гена SMN1 существует вероятность, что обе копии гена SMN1 находятся на одной хромосоме. Для корректной интерпретации данных необходима консультация врача-генетика.

Ген SMN2 является псевдогеном гена SMN1. Количество копий экзонов 7-8 гена SMN2 влияет на тяжесть заболевания СМА в случае его наличия. Точная количественная оценка количества копий экзонов 7-8 гена SMN2 важна для определения возможности лечения пациентов, пораженных СМА, препаратом Spinraza (nusinersen).

{Регалии врача 1}

{ВРАЧ1}

{Регалии врача 2}

{ВРАЧ2}

{Дата выдачи}

Муковисцидоз: исследование патогенного варианта del2,3(del21kb) в гене CFTR



ФИО пациента: {ФИО}

Дата рождения пациента: {Дата рождения}

Пол пациента: {Пол}

Номер заявки: {Номер договора}

Биоматериал: {Биоматериал}

Дата поступления биоматериала: {Дата поступления биоматериала}

Внутренний номер: {Внутр номер}

Назначенный тест/профиль

Муковисцидоз: исследование патогенного варианта del2,3(del21kb) в гене CFTR.

Заключение

Методом фрагментного анализа проведено исследование патогенного варианта dele2,3 (del21kb) в гене CFTR. Патогенный вариант {рез}.

{Регалии врача 1}

{ВРАЧ1}

{Регалии врача 2}

{ВРАЧ2}

{Дата выдачи}

Муковисцидоз: исследование патогенного варианта del2,3(del21kb) в гене CFTR



ФИО пациента: {ФИО}

Дата рождения пациента: {Дата рождения}

Пол пациента: {Пол}

Номер заявки: {Номер договора}

Биоматериал: {Биоматериал}

Дата поступления биоматериала: {Дата поступления биоматериала}

Внутренний номер: {Внутр номер}

Назначенный тест/профиль

Муковисцидоз: исследование патогенного варианта del2,3(del21kb) в гене CFTR.

Заключение

Методом фрагментного анализа проведено исследование патогенного варианта dele2,3 (del21kb) в гене CFTR. Патогенный вариант {рез}.

{Регалии врача 1}

{ВРАЧ1}

{Регалии врача 2}

{ВРАЧ2}

{Дата выдачи}

Синдром ломкой X-хромосомы. Исследование количества CGG-повторов в гене *FMR1*

ФИО пациента: {ФИО}
Дата рождения пациента: {Дата рождения}
Пол пациента: {Пол}
Номер заявки: {Номер договора}
Биоматериал: {Биоматериал}
Дата поступления биоматериала: {Дата поступления биоматериала}
Внутренний номер: {Внутр номер}



Назначенный тест/профиль

Синдром Мартина–Белл, исследование числа CGG повторов в гене *FMR1*.

Заключение

Проведено исследование числа CGG повторов в гене *FMR1*.

Выявленное количество повторов {резт}.

{Регалии врача 1}

{ВРАЧ1}

{Регалии врача 2}

{ВРАЧ2}

{Дата выдачи}