



Ф.И.О.: ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА
Дата рождения: 02.05.1987 (36 л.) Пол: М
Регистрация биоматериала: 12.09.2023
Биоматериал: Кровь с ЭДТА;

Заявка №: 3302540549
Заказчик: "Полное наименование
юридического лица"
Исполнитель: ООО "ДНК"ОМ"



Расширенная диагностика генов BRCA1 и BRCA2 методом NGS

Показатель	Результат	Референсные значения
Обнаружение вариантов в гене BRCA1 (24 экзона, захват интронов +/-5 нуклеотидов) - OMIM 604370, 614320	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов, а также вариантов неопределенного значения в 24 экзонах гена BRCA1	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов, а также вариантов неопределенного значения в 24 экзонах гена BRCA1.
Обнаружение вариантов в гене BRCA2 (27 экзона, захват интронов +/-5 нуклеотидов)- OMIM 114480, 612555, 613347, 176807	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов, а также вариантов неопределенного значения в 27 экзонах гена BRCA2	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов, а также вариантов неопределенного значения в 27 экзонах гена BRCA2
Генетическое заключение	Патогенных вариантов, вероятно патогенных вариантов в генах BRCA1, BRCA2 обнаружено не было.	Патогенных вариантов, вероятно патогенных вариантов в генах BRCA1, BRCA2 обнаружено не было.

Комментарии к пробе: У пациента был проведен поиск патогенных, условно патогенных вариантов в генах BRCA1, BRCA2. Патогенных и условно патогенных вариантов обнаружено не было. Отрицательный результат не исключает у пациента диагноза злокачественного образования.

Дата выполнения исследования:

Исследование выполнил:

Что означает результат исследования «патогенных и условно патогенных вариантов в генах BRCA1 , BRCA2 обнаружено не было»?

<p>Исследуемое заболевание</p>	<p>BRCA1 и BRCA2 ассоциированный наследственный рак (рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и другие злокачественные образования)</p>	<p>Если Ваш лечащий врач назначил Вам данное исследование, значит, он предполагает наличие BRCA1- и BRCA2-ассоциированного наследственного рака. Гены BRCA1 и BRCA2 ответственны за исправление ошибок, возникающих в Вашей ДНК. Появление изменений в данных генах приводит к повышению риска развития онкологических заболеваний: рака молочной железы, яичников, поджелудочной и предстательной железы и некоторых других злокачественных образований (рака желудка, первичного перитонеального рака).</p> <p>Нужно отметить, что изменения в данных генах могут обнаруживаться как в опухоли, так и в крови. Проведенное Вами исследование детектирует изменения в генах BRCA1, BRCA2 в Вашей крови.</p> <p>Распространенность изменений в данных генах относительно высока - носителями изменений является 1 из 400 человек.</p> <p>Данное исследование может быть назначено либо при наличии у Вас подтвержденного злокачественного образования, либо при подозрении у Вас наследственного злокачественного образования (например, при наличии в семье нескольких случаев злокачественных образований в раннем возрасте).</p>
<p>Ваш результат.</p>	<p>У Вас не было обнаружено изменений в исследуемых генах, которые бы могли привести к BRCA1 и BRCA2.</p>	<p>Изменения в генах BRCA1 и BRCA2 встречаются не во всех случаях злокачественных образований. Так, при раке яичника изменения в данных генах обнаруживаются при 28-65% случаев, при раке молочной железы – 1-9% в зависимости от исследуемой группы пациентов.</p> <p>Нужно отметить, что существует ряд других генов, изменения в которых может приводить к наследственным формам злокачественных заболеваний.</p>
<p>Как полученный результат влияет на Ваш диагноз, прогноз и лечение?</p>	<p>Полученный результат исключает у Вас BRCA1, BRCA2 – ассоциированный наследственный рак. Данный результат не исключает у Вас наличие злокачественного образования</p>	<p>Если исследование было проведено при подтвержденном злокачественном образовании, данный результат не исключает у Вас диагноза рак. Однако в большинстве случаев исключает BRCA1- и BRCA2-ассоциированные наследственные раки.</p> <p>Исследование на выявление изменений в генах BRCA1 и BRCA2 показано при многих злокачественных образованиях, так как статус данных генов определяет прогноз пациента, особенности опухоли, а также возможность назначения высокоэффективного лечения. Также исследование данных генов у людей без опухолей, но со случаями рака в семье, позволяет правильно подобрать профилактику появления опухоли.</p> <p>Пожалуйста, обсудите клиническую значимость полученных результатов с</p>

		лечащим врачом.
Что значит результат для членов Вашей семьи?	Риск наличия у Ваших родственников BRCA1, BRCA2 – ассоциированного наследственного рака крайне мал.	Отсутствие изменений в Ваших генах BRCA1, BRCA2 с большой вероятностью предсказывает отсутствие изменений в генах Ваших родственников. Пожалуйста, обсудите особенности наследования BRCA1-, BRCA2-ассоциированного наследственного рака с Вашим лечащим врачом или медицинским генетиком.
Что означает результат, если у Вашего родственника были обнаружены изменения в исследуемых генах?	Риск наличия у Вас BRCA1, BRCA2 – ассоциированного наследственного рака крайне мал.	Изменения в генах BRCA1, BRCA2 могут передаваться из поколения в поколение. Если у Вашего родственника были обнаружены изменения в одном из исследуемых генов, а результат Вашего исследования их не выявил, то это говорит о крайне малой вероятности наличия у Вас BRCA1-, BRCA2- ассоциированного наследственного рака.
Какой следующий шаг обследования для Вас и Ваших родственников?	Обсуждение полученных результатов с лечащим врачом и/или медицинским генетиком.	Существует ряд других генов, изменения в которых могут приводить к наследственному раку. При сохранении подозрения на наличие у Вас наследственного злокачественного Ваш доктор может назначить расширенное исследование других генов. Полученные результаты могут повлиять на тактику Вашего наблюдения и лечения. Обсудите полученные результаты с лечащим врачом и/или медицинским генетиком.

ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА

Развернутое генетическое заключение

ФИО:	Иванов В.В
Метод исследования:	Диагностическое NGS
Исследуемые гены:	BRCA1, BRCA2
Референсный геном:	GRCh37 / hg19
Референсный сиквенс:	BRCA1 NC_000017.11 BRCA2 NC_000013.11
Среднее покрытие:	154

Найденные патогенные варианты:

Ген	Положение в геноме	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Замена аминокислоты	Частота аллеля*	dbSNP	Покрытие	Тип наследования
BRCA1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BRCA2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Частоты аллелей приведены по базе Exome Aggregation Consortium (выборка до 60702 человек). н/д = нет данных (не описан)

Найденные вероятно патогенные варианты:

Ген	Положение в геноме	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Замена аминокислоты	Частота аллеля*	dbSNP	Покрытие	Тип наследования
BRCA1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BRCA2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Частоты аллелей приведены по базе Exome Aggregation Consortium (выборка до 60702 человек). н/д = нет данных (не описан)

Найденные варианты неопределенного значения:

Ген	Положение в геноме	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Замена аминокислоты	Частота аллеля*	dbSNP	Покрытие	Тип наследования
BRCA1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BRCA2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Частоты аллелей приведены по базе Exome Aggregation Consortium (выборка до 60702 человек). н/д = нет данных (не описан)

Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения (MiSeq, Illumina) методом парно-концевого чтения (2x151 п.н.) со средним покрытием не менее 70—100x. Для пробоподготовки была использована методика таргетного обогащения генов BRCA1, BRCA2. Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура сообщества HGVS [1]. Качество полученных прочтений оценивалось с помощью FastQC^[2]. Было проведено выравнивание на референсную последовательность генома человека версии GRCh38 с помощью BWA^[3], после чего были использованы инструменты GATK 4.1.5.0^[4] для маркировки дубликатов, сортировки и рекалибровки базовой оценки качества. Обнаружение мононуклеотидных вариантов, коротких вставок и делеций было выполнено с использованием алгоритма DeepVariant^[5]. Эффекты найденных вариантов определялись при помощи Ensembl Variant Effect Predictor^[6] и ANNOVAR^[7] с использованием аннотаций по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq^[8] с применением ряда методов предсказания патогенности замен (PolyPhen-2^[9], SIFT^[10], MutationTaster2^[11], MutationAssessor^[12], PROVEAN^[13], и др.), а также методов оценки эволюционной консервативности (PhyloP^[14], PhastCons^[15]). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов»^[16], ESP6500^[17] и Genome Aggregation Database^[18]. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM^[19], специализированные базы данных и литературные данные. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Метод не позволяет выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.н., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга +/-10 нуклеотидов), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения

цис-, трансположения пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

Ссылки и литература:

1. den Dunnen, J. T., Dagleish, R., Maglott, D. R., Hart, R. K., Greenblatt, M. S., McGowan-Jordan, J., Roux, A.-F., Smith, T., Antonarakis, S. E., Taschner, P. E. M., & on behalf of the Human Genome Variation Society (HGVS), the Human Variome Project (HVP), and the Human Genome Organisation (HUGO). (2016). HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human Mutation*, 37(6), 564–569. <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
2. Andrews, S. (2010). FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data [Online]. Available online at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
3. Li, H., & Durbin, R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*, 25(14), 1754–1760. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>
4. McKenna, A., Hanna, M., Banks, E., Sivachenko, A., Cibulskis, K., Kerytsky, A., Garimella, K., Altshuler, D., Gabriel, S., Daly, M., & DePristo, M. A. (2010). The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Research*, 20(9), 1297–1303. <https://doi.org/10.1101/gr.107524.110>
5. Poplin, R., Chang, P.-C., Alexander, D., Schwartz, S., Colthurst, T., Ku, A., Newburger, D., Dijamco, J., Nguyen, N., Afshar, P. T., Gross, S. S., Dorfman, L., McLean, C. Y., & DePristo, M. A. (2018). A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nature Biotechnology*, 36(10), 983–987. <https://doi.org/10.1038/nbt.4235>
6. McLaren, W., Gil, L., Hunt, S. E., Riat, H. S., Ritchie, G. R. S., Thormann, A., ... Cunningham, F. (2016). The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
7. Wang, K., Li, M., Hakonarson, H. (2010). ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*, 38(16), e164–e164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
8. O’Leary, N. A., Wright, M. W., Brister, J. R., Ciuffo, S., Haddad, D., McVeigh, R., Rajput, B., Robbertse, B., Smith-White, B., Ako-Adjei, D., Astashyn, A., Badretin, A., Bao, Y., Blinkova, O., Brover, V., Chetvernin, V., Choi, J., Cox, E., Ermolaeva, O., ... Pruitt, K. D. (2015). Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D733–D745. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1189>
9. Adzhubei, I. A., Schmidt, S., Peshkin, L., Ramensky, V. E., Gerasimova, A., Bork, P., Kondrashov, A. S., & Sunyaev, S. R. (2010). A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature Methods*, 7(4), 248–249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
10. Sim, N.-L., Kumar, P., Hu, J., Henikoff, S., Schneider, G., & Ng, P. C. (2012). SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. *Nucleic Acids Research*, 40(W1), W452–W457. <https://doi.org/10.1093/nar/gks539>

11. Schwarz, J. M., Cooper, D. N., Schuelke, M., & Seelow, D. (2014). MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nature Methods*, 11(4), 361–362. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2890>
12. Reva, B., Antipin, Y., & Sander, C. (2011). Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics. *Nucleic Acids Research*, 39(17), e118–e118. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr407>
13. Choi, Y., & Chan, A. P. (2015). PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. *Bioinformatics*, 31(16), 2745–2747. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv195>
14. Pollard, K. S., Hubisz, M. J., Rosenbloom, K. R., & Siepel, A. (2010). Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Research*, 20(1), 110–121. <https://doi.org/10.1101/gr.097857.109>
15. Siepel, A., Bejerano, G., Pedersen, J. S., Hinrichs, A. S., Hou, M., Rosenbloom, K., Clawson, H., Spieth, J., Hillier, L. W., Richards, S., Weinstock, G. M., Wilson, R. K., Gibbs, R. A., Kent, W. J., Miller, W., & Haussler, D. (2005). Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes. *Genome Research*, 15(8), 1034–1050. <https://doi.org/10.1101/gr.3715005>
16. The 1000 Genomes Project Consortium, Corresponding authors, Auton, A., Abecasis, G. R., Steering committee, Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., ... Abecasis, G. R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
17. Fu, W., O'Connor, T. D., Jun, G., Kang, H. M., Abecasis, G., Leal, S. M., Gabriel, S., Rieder, M. J., Altshuler, D., Shendure, J., Nickerson, D. A., Bamshad, M. J., NHLBI Exome Sequencing Project, & Akey, J. M. (2013). Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. *Nature*, 493(7431), 216–220. <https://doi.org/10.1038/nature11690>
18. Gudmundsson, S., Singer-Berk, M., Watts, N. A., Phu, W., Goodrich, J. K., Solomonson, M., Genome Aggregation Database Consortium, Rehm, H. L., MacArthur, D. G., & O'Donnell-Luria, A. (2021). Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Human Mutation*, humu.24309. <https://doi.org/10.1002/humu.24309>
19. Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2019). OMIM.org: Leveraging knowledge across phenotype–gene relationships. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1038–D1043. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1151>