

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 "ДНКМ"



Исследование генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, методом NGS

Показатель	Результат	Референсные значения
Обнаружение вариантов в гене NLRP3 (9 экзонов) - OMIM 606416	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене NLRP3 (9 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене NLRP3 (9 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене IL10RA (7 экзонов) - OMIM 146933	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене IL10RA (7 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене IL10RA (7 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене IL10RB (7 экзонов) - OMIM 123889	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене IL10RB (7 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене IL10RB (7 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене IL1RN (6 экзонов) - OMIM 147679	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене IL1RN (6 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене IL1RN (6 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене LPIN2 (19 экзонов) - OMIM 605519	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене LPIN2 (19 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене LPIN2 (19 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене MEFV (10 экзонов) - OMIM 608107	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене MEFV (10 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене MEFV (10 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене MVK (11 экзонов) - OMIM 251170	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене MVK (11 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене MVK (11 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене NOD2 (12 экзонов) - OMIM 605956	Обнаружен вариант неопределенного значения: гетерозиготный вариант p.Thr294Ser (rs104895425)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене NOD2 (12 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене PLCG2 (32 экзонов) - OMIM 600220	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене PLCG2 (32 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене PLCG2 (32 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене PSTPIP1 (15 экзонов) - OMIM 606347	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене PSTPIP1 (15 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене PSTPIP1 (15 экзонов)
Обнаружение вариантов в гене TNFRSF1A (10 экзонов) - OMIM 191190	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене TNFRSF1A (10 экзонов)	Не обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене TNFRSF1A (10 экзонов)
Генетическое заключение	Обнаружен вариант неопределенного значения в гене NOD2: гетерозиготный вариант p.Thr294Ser (rs104895425).	Патогенных вариантов, вероятно патогенных вариантов в гене MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NOD2, LPIN2, PLCG2, PSTPIP1, IL1RN, IL10RA, IL10RB обнаружено не было

Комментарии к пробе: У пациента был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NOD2, LPIN2, PLCG2, PSTPIP1, IL1RN, IL10RA, IL10RB, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена NLRP3, что значительно снижает вероятность наличия у него семейного холодового аутовоспалительного синдрома, синдрома Макла-

Уэллса, наследственного кератозндотелиита, аутосомно-доминантной тугоухости 34 типа и мультисистемной воспалительной болезни с началом в неонатальном возрасте.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена IL10RA, что значительно снижает вероятность наличия у него воспалительной болезни кишечника 28.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена IL10RB, что значительно снижает вероятность наличия у него воспалительной болезни кишечника 25.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена IL1RN, что значительно снижает вероятность наличия у него синдрома недостаточности антагониста рецептора IL-1.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена LPIN2, что значительно снижает вероятность наличия у него синдрома Маджида.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена MEFV, что значительно снижает вероятность наличия у него семейной средиземноморской лихорадки. Учитывая, что диагноз семейной средиземноморской лихорадки является критерияльным, отрицательный результат не позволяет исключить диагноз на 100%.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена MVK, что значительно снижает вероятность наличия у него мевалоновой ацидурии, гипер-IgD-синдрома и прокератоза 3 типа.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена PLCG2, в том числе протяженной делеции 8.2-KB DEL, что значительно снижает вероятность наличия у него семейного холодового аутовоспалительного синдрома 3 и синдрома аутовоспаления, дефицита антител и иммунной дисрегуляции.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена PSTPIP1, что значительно снижает вероятность наличия у него синдрома пиогенного стерильного артрита, гангренозной пиодермии и акне.

У пациента не было обнаружено патогенных и вероятно патогенных вариантов в кодирующей области гена TNFRSF1A, что значительно снижает вероятность наличия у него периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS). Учитывая, что диагноз TRAPS является критерияльным, отрицательный результат не позволяет исключить диагноз на 100%.

Дата выполнения исследования:

Исследование выполнил:

ПРИМЕР РЕЗУЛЬТАТА

Техническое заключение

Развернутое генетическое заключение

ФИО:	
Метод исследования:	Диагностическое NGS
Исследуемые гены:	MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NOD2, LPIN2, PLCG2, PSTPIP1, IL1RN, IL10RA, IL10RB
Референсный геном:	GRCh37/ hg19
Среднее покрытие:	264

Найденные патогенные и вероятно патогенные варианты:

Ген	Положение в геноме	Генотип	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Аллельная частота*	dbSNP	Покрытие	Тип наследования**
IL10RA	-	-	-	-	-	-	-	-
IL10RB	-	-	-	-	-	-	-	-
IL1RN	-	-	-	-	-	-	-	-
LPIN2	-	-	-	-	-	-	-	-
MEFV	-	-	-	-	-	-	-	-
MVK	-	-	-	-	-	-	-	-
NLRP3	-	-	-	-	-	-	-	-
NOD2	-	-	-	-	-	-	-	-
PLCG2	-	-	-	-	-	-	-	-
PSTPIP1	-	-	-	-	-	-	-	-
TNFRSF1A	-	-	-	-	-	-	-	-

* Аллельная частота приведена по базе данных Genome Aggregation Database (gnomAD) (н/д - нет данных)

** Тип наследования представлен для гена по базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), тип наследования генетического варианта должен определяться врачом-генетиком с учетом предполагаемой нозологии и фенотипа (АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, МФ – мультифакториальный тип наследования)

Найденные варианты неопределенного значения:

Ген	Положение в геноме	Генотип	Положение в кДНК	Аминокислотная замена	Аллельная частота*	dbSNP	Покрытие	Тип наследования**
IL10RA	-	-	-	-	-	-	-	-
IL10RB	-	-	-	-	-	-	-	-
IL1RN	-	-	-	-	-	-	-	-
LPIN2	-	-	-	-	-	-	-	-
MEFV	-	-	-	-	-	-	-	-
MVK	-	-	-	-	-	-	-	-
NLRP3	-	-	-	-	-	-	-	-
NOD2	NC_000016.9: g.50744703C>G	C / G	NM_022162.2: c.881C>G	NP_071445.1: p.(Thr294Ser)	0.001955	rs104895425	108x	АД, МФ
PLCG2	-	-	-	-	-	-	-	-
PSTPIP1	-	-	-	-	-	-	-	-
TNFRSF1A	-	-	-	-	-	-	-	-

* Аллельная частота приведена по базе данных Genome Aggregation Database (gnomAD) (н/д - нет данных)

** Тип наследования представлен для гена по базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), тип наследования генетического варианта должен определяться врачом-генетиком с учетом предполагаемой нозологии и фенотипа (АД – аутосомно-доминантный, АД – аутосомно-рецессивный, МФ – мультифакториальный тип наследования)

Результаты данного исследования могут быть правильно интерпретированы только врачом-генетиком

Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения (MiSeq, Illumina) методом одноконцевых прочтений (300 п.н.) со средним покрытием не менее 70—100x. Для пробоподготовки была использована методика таргетного обогащения генов MEFV, MVK, TNFRSF1A, NLRP3, NOD2, LPIN2, PLCG2, PSTPIP1, IL1RN, IL10RA, IL10RB. 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],

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. (кроме протяженной делеции 8.2-KB DEL гена PLCG2), в том числе, 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., Dalgleish, 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., Kernytsky, 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., Ciufu, S., Haddad, D., McVeigh, R., Rajput, B., Robbertse, B., Smith-White, B., Ako-Adjei, D., Astashyn, A., Badretdin, 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>