

Ф.И.О.:  
Дата рождения: Пол:  
Регистрация биоматериала:  
Биоматериал: Кровь с ЭДТА;  
Взятие биоматериала:

Заявка №:  
Заказчик:  
Исполнитель: **ООО "ДНК"ОМ**  
Категория оплаты:  
Фаза: (НЕ УКАЗАНА) (при 28-дн цикле)



### Полное секвенирование экзома

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования

#### Пациент:

**Пол:** Женский **Дата рождения:**  
**Направительный диагноз:** Эпилепсия  
**Вид исследования:** Полное секвенирование экзома  
**Дата забора материала:** **Дата исследования:**

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Варианты, которые могут быть вероятной причиной заболевания приоритезированы по проприетарному алгоритму с учетом рекомендаций ACMG, наличием в базах данных, популяционных частот и других критериев.

На основании проведенной приоритезации и фенотипа пациента, описанного в представленных документах варианты сгруппированы по степени вероятности их патогенности для пациента. В группах варианты расположены в порядке снижения приоритетности.

Варианты, не имеющие признаков патогенности, либо имеющие некоторые признаки патогенности, но не соответствующие фенотипу, описанному в сопроводительных документах, могут быть не включены в заключение.

Подробно с описанием исследования можно ознакомиться в приложении к заключению.

**ВНИМАНИЕ!** Варианты, обнаруженные в результате исследования, не являются установленным диагнозом, а могут быть использованы в совокупности с данными других лабораторных и инструментальных методов только врачом генетиком.

Для уточнения значимости обнаруженных вариантов, в том числе с учетом клинической картины пациента необходима консультация врача-генетика.



Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
<b>Признаки патогенности и комментарии</b>						
<b>Синдром</b>						

### 1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания

Релевантных вариантов не обнаружено
-------------------------------------

### 2. Варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности

Релевантных вариантов не обнаружено
-------------------------------------

### 3. Варианты с неизвестным клиническим значением

Релевантных вариантов не обнаружено
-------------------------------------

### 4. Носительство вариантов в генах рецессивных заболеваний

chr13:20189481A>G	Гетерозиготный	GJB2	ENST00000382848	c.101T>C	p.Met34Thr	164
-------------------	----------------	------	-----------------	----------	------------	-----

**Признаки патогенности варианта:**

*В БД ClinVar описан как патогенный/вероятно патогенный  
 Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены  
 Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность.  
 Missense варианты в гене описаны как причина заболевания  
 Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантами*

**Другая информация:**

*Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.008678450; GNOMAD V3:0.009452130; GENOMED:0.0235117)*

**Заболевания, ассоциированные с геном:**

**Vohwinkel syndrome (124500), AD**  
**Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (148210), AD**  
**Keratoderma, palmoplantar, with deafness (148350), AD**  
**Bart-Pumphrey syndrome (149200), AD**  
**Deafness, autosomal recessive 1A (220290), AR**  
**Deafness, autosomal dominant 3A (601544), AD**  
**Hystrix-like ichthyosis with deafness (602540), AD**

Для рецессивного заболевания, обнаруженный вариант не может рассматриваться в качестве причины заболевания без наличия патогенного структурного варианта в другом аллеле.  
 В некоторых случаях носительство вариантов рецессивных заболеваний может иметь значение для родственников пациента.

chr11:89284805C>T	Гетерозиготный	TYR	ENST00000263321	c.1217C>T	p.Pro406Leu	44
-------------------	----------------	-----	-----------------	-----------	-------------	----

**Признаки патогенности варианта:**

*В БД ClinVar описан как патогенный/вероятно патогенный  
 Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность.  
 Missense варианты в гене описаны как причина заболевания  
 Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантами*

**Другая информация:**

*Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.003833990; GNOMAD V3:0.003721840; GENOMED:0.00464767)*

**Заболевания, ассоциированные с геном:**

Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
<b>Признаки патогенности и комментарии</b>						
<b>Синдром</b>						
<b>Albinism, oculocutaneous, type IA (203100), AR</b> <b>[Skin/hair/eye pigmentation 3, blue/green eyes] (601800), AD</b> <b>[Skin/hair/eye pigmentation 3, light/dark/freckling skin] (601800), AD</b> <b>{Melanoma, cutaneous malignant, susceptibility to, 8} (601800), AD</b> <b>Albinism, oculocutaneous, type IB (606952), AR</b>						
<p>Для рецессивного заболевания, обнаруженный вариант не может рассматриваться в качестве причины заболевания без наличия патогенного структурного варианта в другом аллеле.</p> <p>В некоторых случаях носительство вариантов рецессивных заболеваний может иметь значение для родственников пациента.</p>						
chr9:2643642C>T	Гетерозиготный	VLDLR	ENST00000382100	c.835C>T	p.Arg279*	185
<p><b>Признаки патогенности варианта:</b>  Приводит к терминации синтеза белка</p> <p><b>Другая информация:</b>  Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000007955)</p>						
<p><b>Заболевания, ассоциированные с геном:</b></p>						
<b>Cerebellar hypoplasia and mental retardation with or without quadrupedal locomotion 1 (224050), AR</b>						
<p>Для рецессивного заболевания, обнаруженный вариант не может рассматриваться в качестве причины заболевания без наличия патогенного структурного варианта в другом аллеле.</p> <p>В некоторых случаях носительство вариантов рецессивных заболеваний может иметь значение для родственников пациента.</p>						

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ

Анализ ДНК проводится по технологии секвенирования нового поколения методом парно-концевого чтения. Для пробоподготовки используется методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям генов с известным клиническим значением (клинический экзом) или генов, ассоциированных с группой заболеваний (панели генов) и описанных в курируемой базе данных OMIM или специализированных курируемых базах.

Среднее покрытие целевых участков секвенирования в исследуемых генах составляет не менее 70х. Это означает, что каждый исследуемый участок генома в среднем анализируется не менее 70 раз для избежания влияния технических ошибок чтения на результаты исследования. Такое покрытие позволяет осуществлять детекцию вариантов, в среднем, не менее чем в 98% целевых участков, входящих в исследование. Для сложных участков генома (например, GC-богатых участков) среднее покрытие может быть ниже. Участки генома с покрытием, не соответствующим критериям достоверности вследствие технических ограничений сиквенса, в дальнейший анализ не включаются.

Метод позволяет выявить наследуемые или вновь возникшие (de novo) варианты нуклеотидной последовательности (однонуклеотидные замены, небольшие инсерции и делеции – до 10 п.о.), которые могут являться причиной генетического заболевания.

Технические ограничения метода не позволяют выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), 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 фазы пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования или выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

В некоторых случаях биоинформатический анализ данных позволяет заподозрить наличие структурных перестроек (микроделеций и микродупликаций). Однако этот подход не является рекомендованным методом анализа вариаций числа копий генов, и обнаруженные перестройки подлежат обязательному подтверждению референсным методом (хромосомный микроматричный анализ). Мелкие структурные нарушения, однородительские дисомии и мозаичные варианты числа копий генов методом секвенирования не выявляются; для этого должен быть использован валидированный метод хромосомного микроматричного анализа. Невыявление структурных вариантов при секвенировании не исключает их наличия у пациента.

Обработка данных секвенирования проводится с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg38), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по каноническому транскрипту каждого гена и их приоритезацию с учетом рекомендаций ACMG. Варианты, не соответствующие критериям качества из дальнейшего анализа исключаются.

Автоматизированный алгоритм приоритезирует варианты по вероятности их клинического значения для данного пациента. Однако, это не означает, что какой-либо из обнаруженных вариантов является причиной заболевания у пациента.

Для оценки значимости варианта необходимо сопоставление найденных вариантов с клинической картиной пациента, а в некоторых случаях дополнительный биоинформатический анализ.

Если обнаруженный вариант ранее классифицирован как патогенный это не означает, что он может быть патогенным и у другого пациента.

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов при дальнейшем анализе необходимо использовать базу данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные

В приоритезированный список включены обнаруженные варианты в кодирующих областях генов, обладающие средним и высоким влиянием на синтез белка (миссенс, нонсенс, сдвиг рамки считывания), а также варианты в сплайсинговых участках генов. Синонимичные варианты (не приводящие к замене аминокислот) и варианты в интронных областях генов, а также варианты с высокой частотой и не описанные ранее как патогенные, не включены в приоритезированный список.

Обследование родителей пробанда или других родственников может потребоваться для установления происхождения (наследуемый/de novo) обнаруженного варианта и уточнения его патогенности.

В связи с быстрым обновлением информации о патогенности вариантов и появлением новых данных, в некоторых случаях может быть рекомендован повторный анализ данных секвенирования. Повторный анализ данных секвенирования может быть рекомендован при изменении фенотипа пациента, появлении новых симптомов, связанных с прогрессированием заболевания, либо при появлении новых данных лабораторного и инструментального обследования, изменяющих направления дифференциальной диагностики.

По запросу пациента или лечащего врача могут быть представлены первичные данные секвенирования в формате FASTQ. Однако, анализ таких данных требует дополнительной их обработки, которая выполняется только подготовленным специалистом.

Данные секвенирования и обнаруженные варианты не являются окончательным диагнозом и должны использоваться совместно с другими лабораторными и клиническими данными. Корректная интерпретация результатов геномного анализа может быть выполнена только врачом-генетиком.

## **ГРУППИРОВКА ВАРИАНТОВ ПО ВЕРОЯТНОСТИ ИХ ПАТОГЕННОСТИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

### **1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания.**

В данную группу включаются следующие варианты:

а. Обозначенные как патогенные в реферируемых базах вариантов, таких как Clinvar или в специализированных базах вариантов и описание фенотипа пациента имеет признаки соответствующие описанным при данном заболевании.

б. Не обозначенные как патогенные в реферируемых базах вариантов, таких как Clinvar или в специализированных базах геномных вариантов, но имеющие высокую вероятность патогенности, основанную на нескольких значимых критериях патогенности (высокий скор патогенности) и описание фенотипа пациента имеет признаки соответствующие описанные при данном заболевании.

***Такие варианты следует рассматривать как вероятную причину заболевания в первую очередь. Для некоторых вариантов, включенных в эту группу (известные патогенные варианты с полным соответствием фенотипа) установления происхождения варианта остается на усмотрение врача. Для вариантов, ранее не обозначенных как патогенные установление происхождения варианта должно быть рекомендовано пациенту.***

### **2. Варианты, имеющие значимые признаки патогенности**

В данную группу включаются следующие варианты:

Имеющие один или несколько значимых признаков патогенности. В эту группу включаются включены варианты, которые имеют признаки как патогенности, так и непатогенности, но с преобладанием признаков патогенности. Также могут быть различные вариации совпадения фенотипа пациента с признаками, описанными при данном заболевании.

Для таких вариантов требуется сопоставление клинических и лабораторных данных пациента с описанными при заболевании. Установление происхождения таких вариантов является важным для оценки их патогенности.

***Для исключения/подтверждения патогенности таких вариантов может быть рекомендована консультация врача-генетика, специализирующегося на анализе данных секвенирования.***

### **3. Варианты, имеющие как признаки патогенности, так и непатогенности. Может быть различная степень совпадения фенотипа пациента с признаками, описанными при данном заболевании.**

Маловероятно, что такие варианты являются причиной заболевания. Однако в некоторых случаях информация о таких вариантах может быть полезна врачу для сопоставления фенотипа пациента с фенотипом, описанным для заболевания.

***В случае достаточного сходства может быть рекомендован поиск мутаций, не выявляемых методом NGS (напр. вариаций числа копий) на втором аллеле, подтверждение происхождения варианта и дополнительный анализ данных и консультация врача-генетика, специализирующегося на анализе данных секвенирования.***

### **4. Носительство вариантов, связанных с наследственными заболеваниями.**

В эту группу включены гетерозиготные варианты в генах аутосомно-рецессивных заболеваний, ранее описанные как патогенные или обладающие значимыми признаками патогенности. Такие варианты не

являются патогенными сами по себе, но могут иметь значение при наличии не определенного варианта в другом аллеле. В некоторых случаях эта информация может иметь значение для родственников пациента.

\* Значимые варианты определены в контексте рекомендаций ACMG (Very strong/Strong/Moderate).