



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"



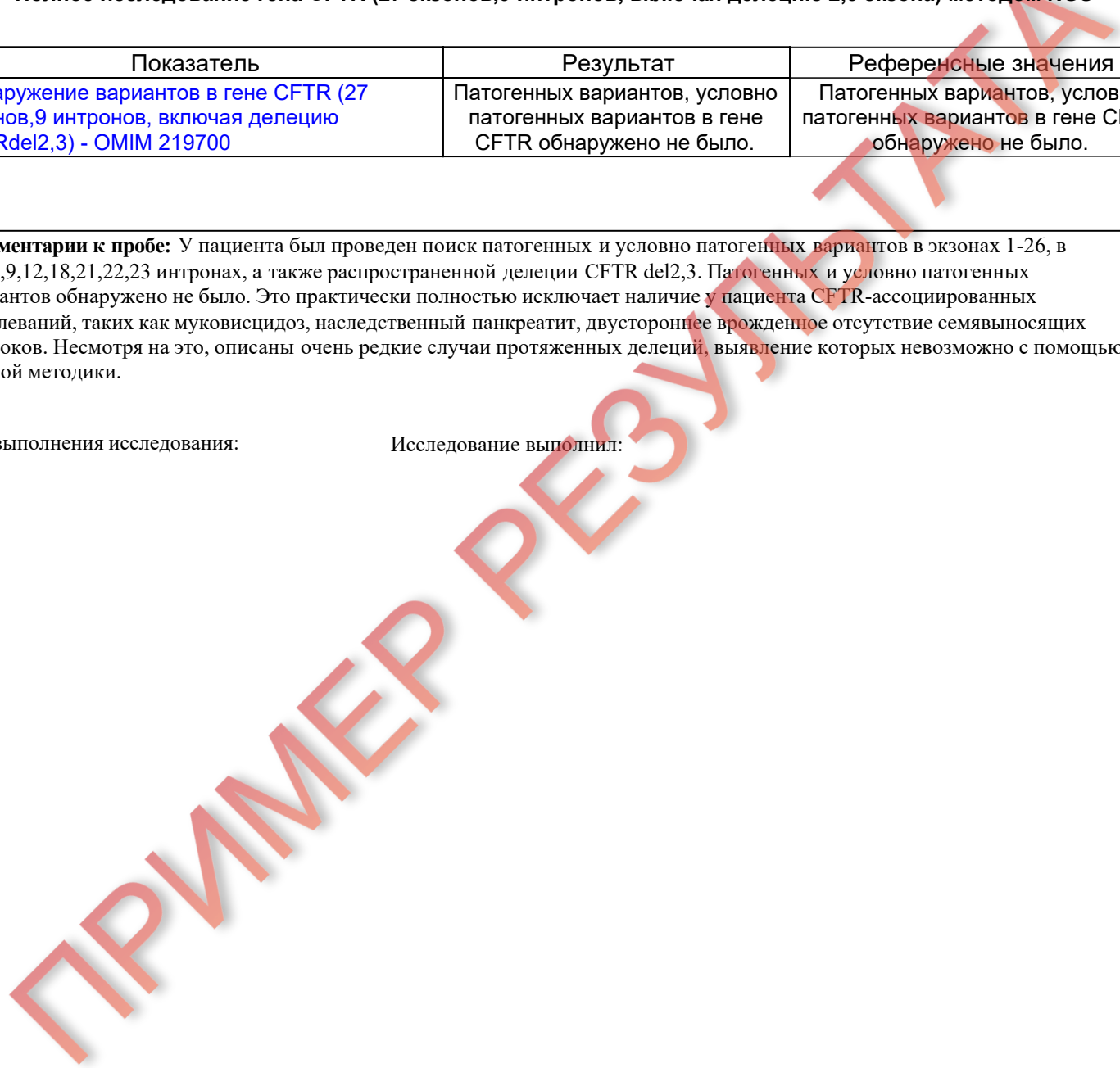
Полное исследование гена CFTR (27 экзонов, 9 интронов, включая делецию 2,3 экзона) методом NGS

Показатель	Результат	Референсные значения
Обнаружение вариантов в гене CFTR (27 экзонов, 9 интронов, включая делецию CFTRdel2,3) - OMIM 219700	Патогенных вариантов, условно патогенных вариантов в гене CFTR обнаружено не было.	Патогенных вариантов, условно патогенных вариантов в гене CFTR обнаружено не было.

Комментарии к пробе: У пациента был проведен поиск патогенных и условно патогенных вариантов в экзонах 1-26, в 1,3,7,9,12,18,21,22,23 интронах, а также распространенной делеции CFTR del2,3. Патогенных и условно патогенных вариантов обнаружено не было. Это практически полностью исключает наличие у пациента CFTR-ассоциированных заболеваний, таких как муковисцидоз, наследственный панкреатит, двустороннее врожденное отсутствие семявыносящих протоков. Несмотря на это, описаны очень редкие случаи протяженных делеций, выявление которых невозможно с помощью данной методики.

Дата выполнения исследования:

Исследование выполнил:



Развернутое генетическое заключение

ФИО:	
Метод исследования:	Диагностическое NGS
Исследуемые гены:	CFTR
Референсный геном:	GRCh37 / hg19
Референсный сиквенс:	CFTR - NC_000007.14
Среднее покрытие:	

Найденные патогенные варианты:

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

*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
CFTR	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*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
CFTR	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Результаты данного исследования могут быть правильно интерпретированы только врачом-генетиком

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 гена CFTR. 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. (кроме протяженной делеции CFTR2,3del), в том числе, мутации в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга +/-10 нуклеотидов и интронов 1,3,7,9,12,18,21,22,23), 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-, транспозиции 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., 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>
20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
21. <https://gnomad.broadinstitute.org/>
22. <http://exac.broadinstitute.org/>