

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 наследственного атеросклероза (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1) методом NGS**

Показатель	Результат	Референсные значения
Обнаружение вариантов в гене APOB (1 промотор, 29 экзонов (захват интронов +/- 20 нуклеотидов)) - OMIM 144010	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 29 экзонах гена APOB	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 29 экзонах гена APOB
Обнаружение вариантов в гене LDLR (1 промотор, 18 экзонов (захват интронов +/- 20 нуклеотидов)) - OMIM 143890	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 18 экзонах гена LDLR	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 18 экзонах гена LDLR
Обнаружение вариантов в гене LDLRAP1 (1 промотор, 9 экзонов (захват интронов +/- 20 нуклеотидов)) - OMIM 605747	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 9 экзонах гена LDLRAP1	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 9 экзонах гена LDLRAP1
Обнаружение вариантов в гене PCSK9 (1 промотор, 12 экзонов (захват интронов +/- 20 нуклеотидов)) - OMIM 603776	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 12 экзонах гена PCSK9	Не обнаружено патогенных и условно патогенных вариантов в промоторе и 12 экзонах гена PCSK9
Генетическое заключение	Патогенных вариантов, вероятно патогенных вариантов в генах LDLR, APOB, PCSK9, LDL RAP1 обнаружено не было.	Патогенных вариантов, вероятно патогенных вариантов в генах LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 обнаружено не было.

**Комментарии к пробе:** У пациента был проведен поиск патогенных и условно патогенных вариантов в генах LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1.

Патогенных и условно патогенных вариантов обнаружено не было. Отрицательный результат не исключает у пациента диагноза атеросклероза, гиперхолестеринемии или семейной гиперхолестеринемии, однако в большинстве случаев исключает моногенную форму семейной гиперхолестеринемии.

Дата выполнения исследования:

Исследование выполнил:

## Что означает результат исследования «патогенных и условно патогенных вариантов в генах LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1 обнаружено не было»?

Исследуемое заболевание	Семейная гиперхолестеринемия	Если Ваш лечащий врач назначил Вам данное исследование, значит, он предполагает у Вас наличие семейной гиперхолестеринемии. Это генетическое заболевание обнаруживается у 1 из 250 людей. Его основными проявлениями являются высокий уровень холестерина, болезни сердца и сосудов в раннем возрасте (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбозы), а также наличие у ближайших членов семьи схожих симптомов. Главными причинами данного заболевания являются изменения в 4 генах - LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1.
Ваш результат	У Вас не было обнаружено изменений в исследуемых генах, которые бы могли привести к развитию семейной гиперхолестеринемии.	Только у 50-60% больных семейной гиперхолестеринемией обнаруживаются изменения в генах LDLR, APOB, PCSK9 или LDLRAP1.
Как полученный результат влияет на Ваш диагноз?	Отсутствие изменений в генах LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1 не исключает у Вас семейную гиперхолестеринемию. Если диагноз был поставлен на основании клинических и лабораторных данных, то он остается тем же.	Семейная гиперхолестеринемия является клиническим диагнозом - диагноз ставится на основании повышения холестерина и/или случаев болезни сердца и сосудов в молодом возрасте у Вас, а также у ближайших родственников. Оценка наличия изменений в генах LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1 меняет тактику лечения, а также влияет на прогноз заболевания. Отсутствие изменений в данных генах предсказывает более доброкачественное течение болезни и меньший риск развития заболеваний сосудов и сердца. Пожалуйста, обсудите клиническую значимость полученных результатов с лечащим врачом.
Что значит результат для членов Вашей семьи?	Риск наличия у Ваших родственников семейной гиперхолестеринемии, связанной с генами LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1, крайне мал.	Отсутствие изменений в Ваших генах LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1 с большой вероятностью предсказывает отсутствие изменений в генах Ваших родственников. Пожалуйста, обсудите особенности наследования семейной гиперхолестеринемии с Вашим лечащим врачом или медицинским генетиком.
Что означает результат, если у Вашего родственника были обнаружены изменения в исследуемых генах?	Риск наличия у Вас семейной гиперхолестеринемии крайне мал.	Изменения в генах LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP1 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 семейной гиперхолестеринемии.
Какой следующий шаг обследования для Вас и Ваших родственников?	Обсуждение полученных результатов с лечащим врачом и/или медицинским генетиком.	Полученные результаты кардинально влияют на тактику Вашего наблюдения и лечения. Обсудите полученные результаты с лечащим врачом и/или медицинским генетиком.



APOB									
PCSK9									
LDLRAP1									

\*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
LDLR									
APOB									
PCSK9									
LDLRAP1									

\*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 LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1. Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура сообщества HGVS<sup>[1]</sup>. Качество полученных прочтений оценивалось с помощью FastQC<sup>[2]</sup>. Было проведено выравнивание на референсную последовательность генома человека версии GRCh38 с помощью BWA<sup>[3]</sup>, после чего были использованы инструменты GATK 4.1.5.0<sup>[4]</sup> для маркировки дубликатов, сортировки и рекалибровки базовой оценки качества. Обнаружение мононуклеотидных вариантов, коротких вставок и делеций было выполнено с использованием алгоритма DeepVariant<sup>[5]</sup>. Эффекты найденных вариантов определялись при помощи Ensembl Variant Effect Predictor<sup>[6]</sup> и ANNOVAR<sup>[7]</sup> с использованием аннотаций по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq<sup>[8]</sup> с применением ряда методов предсказания патогенности замен (PolyPhen-2<sup>[9]</sup>, SIFT<sup>[10]</sup>, MutationTaster2<sup>[11]</sup>, MutationAssessor<sup>[12]</sup>, PROVEAN<sup>[13]</sup>, и др.), а также методов оценки эволюционной консервативности (PhyloP<sup>[14]</sup>, PhastCons<sup>[15]</sup>). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов»<sup>[16]</sup>, ESP6500<sup>[17]</sup> и Genome Aggregation Database<sup>[18]</sup>. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM<sup>[19]</sup>, 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 +/-20 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-, 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>