



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования

Пациент: ПРИМЕР

Пол: Женский **Дата рождения:** 20.09.2014

Направительный диагноз: Затылочная эпилепсия.

Вид исследования: Большая неврологическая панель

Дата забора материала: 10.03.2023 г. **Дата исследования:** 12.06.2023 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

На основании проведенной приоритизации 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, несоответствующие 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.

Врач – лабораторный генетик



Каплина Н.М.

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

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

chr5:131165096C>G	Гетерозиготный	<i>HINT1</i>	ENST00000304043	c.110G>C	p.Arg37Pro	135
<p>Другая информация: Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000259661; GNOMAD V3:0.000315362) Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность. Классификация ACMG: Pathogenic. Классификация CLINVAR: Pathogenic (Pathogenic - 7).</p>						
<p>Заболевания, ассоциированные с геном: Neuromyotonia and axonal neuropathy, autosomal recessive (137200), AR</p> <p>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.</p>						
chr6:75931124AG>A	Гетерозиготный	<i>IMPG1</i>	ENST00000369950	c.2071delC	p.Leu691fs	99
<p>Признаки патогенности варианта: Приводит к сдвигу рамки считывания Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)</p>						
<p>Заболевания, ассоциированные с геном: Macular dystrophy, vitelliform, 4 (616151), AD, AR Retinitis pigmentosa 91 (153870), AD</p> <p>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.</p>						
chr7:66994210A>G	Гетерозиготный	<i>SBDS</i>	ENST00000246868	c.258+2T>C		63

Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
Признаки патогенности и комментарии						
Синдром						
<p>Признаки патогенности варианта: <i>LoF варианты являются известным механизмом заболеваний, ассоциированных с геном.</i> <i>Влияет на сплайсинг гена</i></p> <p>Другая информация: <i>Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.003880780; GNOMAD V3:0.003348900), в БД GNOMAD V2 – 2 гомозиготы.</i> <i>Классификация ACMG: Pathogenic.</i> <i>Классификация CLINVAR: Pathogenic/Likely pathogenic (Likely pathogenic - 2, Pathogenic - 36, pathologic - 1, risk factor - 1).</i></p>						
<p>Заболевания, ассоциированные с геном:</p> <p>Shwachman-Diamond syndrome (260400), AR {Aplastic anemia, susceptibility to} (609135)</p> <p>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.</p>						
chr9:101427500G>C	Гетерозиготный	<i>ALDOB</i>	ENST00000647789	c.522C>G	p.Tyr174*	220
<p>Признаки патогенности варианта: <i>Приводит к терминации синтеза белка</i> <i>Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)</i> <i>Классификация ACMG: Pathogenic.</i> <i>Классификация CLINVAR: Pathogenic (Likely pathogenic - 1, Pathogenic - 2).</i></p>						
<p>Заболевания, ассоциированные с геном:</p> <p>Fructose intolerance, hereditary (229600), AR</p> <p>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.</p>						
chr18:31399471CCT>C	Гетерозиготный	<i>DSG4</i>	ENST00000308128	c.1206_1207delCT	p.Leu403fs	127
<p>Признаки патогенности варианта: <i>Приводит к сдвигу рамки считывания</i> <i>Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)</i></p>						
<p>Заболевания, ассоциированные с геном:</p> <p>Hypotrichosis 6 (607903), AR</p> <p>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.</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 во избежание 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).