

ФИО

Пол: **Жен**
Возраст: **22 года**
ИНЗ: 999999999
Дата взятия образца: 21.12.2023 07:00
Дата поступления образца: 21.12.2023 12:08
Врач: 02.03.2024 17:41
Дата печати результата: 02.03.2024

Исследование	Результат	Комментарий
Большая неврологическая панель	см.комм	Заключение на бланке

Внимание! В электронном экземпляре бланка название исследования содержит ссылку на страницу сайта с описанием исследования. www.invitro.ru

Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

М.П. / Подпись врача



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования

Пациент:**Пол:** Женский **Дата рождения:** 01.01.2001**Направительный диагноз:** нет**Вид исследования:** Большая неврологическая панель**Дата забора материала:** 21.12.2023 г. **Дата исследования:** 21.12.2023 г.**Идентификатор:** 999999999

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.

Подробнее 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
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

chr1:7736466C>G	Гетерозиготный	<i>SAMTA1</i>	ENST00000303635	c.3189C>G	p.Phe1063Leu	240
------------------------------------	----------------	---------------	-----------------	-----------	--------------	-----

Признаки патогенности варианта:

Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)

Другая информация:

Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность.

Классификация ACMG: Uncertain Significance.

Заболевания, ассоциированные с геном:

Cerebellar ataxia, nonprogressive, with mental retardation (614756), AD

Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний ассоциированных с геном и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).

chr14:102015163G>A	Гетерозиготный	<i>DYNC1H1</i>	ENST00000360184	c.7073G>A	p.Arg2358His	146
---------------------------------------	----------------	----------------	-----------------	-----------	--------------	-----

Признаки патогенности варианта:

Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)

Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены

Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность.

Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантам

Классификация ACMG: Uncertain Significance.

Заболевания, ассоциированные с геном:

Charcot-Marie-Tooth disease, axonal, type 20 (614228), AD

Mental retardation, autosomal dominant 13 (614563), AD

Spinal muscular atrophy, lower extremity-predominant 1, AD (158600), AD

Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний ассоциированных с геном и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).

4. Носительство вариантов в генах рецессивных заболеваний

chr14:87934749C>T	Гетерозиготный	<i>GALC</i>	ENST00000261304	c.2041G>A	p.Val681Met	138
--------------------------------------	----------------	-------------	-----------------	-----------	-------------	-----

Признаки патогенности варианта:

Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность.

Другая информация:

Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000192833; GNOMAD V3:0.000072347)

Классификация ACMG: Pathogenic.

Классификация CLINVAR: Likely pathogenic (Likely pathogenic - 3, Pathogenic - 1, Uncertain significance - 2).

ELOVL5, ELP1, ELP4, EMD, EMX2, ENG, ENO3, ENTPD1, EOMES, EP300, EPB41L1, EPHA1, EPHA4, EPHX2, EPM2A, ERBB3, ERBB4, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC8, ERLIN1, ERLIN2, ERMARD, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EVC, EVC2, EXOSC3, EXOSC8, EYA4, EZH2, FA2H, FAAH2, FAM126A, FAM134B, FANCB, FANCG, FAR1, FARS2, FASN, FASTKD2, FAT4, FBLN5, FBN1, FBN2, FBN3, FBP1, FBXL4, FBXO31, FBXO38, FBXO7, FDX1L, FECH, FERMT2, FGD1, FGD4, FGF12, FGF14, FGF8, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FHL1, FHL2, FIBP, FIG4, FKBP10, FKBP14, FKRP, FKTN, FLAD1, FLNA, FLNC, FLRT1, FLVCR1, FLVCR2, FMR1, FOLR1, FOXC1, FOXC1, FOXP1, FOXP2, FOXP3, FOXRED1, FRMPD4, FRRS1L, FTH1, FTL, FTO, FTSJ1, FUCA1, FUS, FXN, FXYD2, G6PC, G6PC3, GAA, GABBR2, GABRA1, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRG1, GABRG2, GAD1, GAK, GALC, GALE, GALNS, GALT, GAMT, GAN, GARS, GATA3, GATM, GBA, GBA2, GBE1, GCDH, GCH1, GCK, GCLC, GCSH, GDAP1, GDI1, GDNF, GFAP, GFER, GFM1, GFM2, GFPT1, GHR, GIGYF2, GJA1, GJA5, GJB1, GJB3, GJC2, GK, GLA, GLB1, GLDC, GLDN, GLE1, GLI2, GLI3, GLIS2, GLIS3, GLMN, GLRA1, GLRB, GLRX5, GLUD1, GLUL, GLYCTK, GM2A, GMNN, GMPPA, GMPPB, GNA14, GNAL, GNAO1, GNAQ, GNAS, GNB1, GNB4, GNE, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNS, GOLGA2, GOSR2, GPAM, GPC3, GPD1L, GPHN, GPI, GPIHBP1, GPR88, GPSM2, GPX1, GRHPR, GRIA3, GRID2, GRIK2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D, GRM1, GRN, GRPR, GSPT2, GSR, GSS, GTPBP2, GTPBP3, GUCY2D, GUF1, GUSB, GYG1, GYG2, GYS1, GYS2, HACD1, HACE1, HADH, HADHA, HADHB, HARS, HARS2, HAX1, HCCS, HCFC1, HCN1, HCN4, HDAC4, HDAC8, HECW2, HEPACAM, HERC1, HERC2, HESX1, HEXA, HEXB, HGSNAT, HIBCH, HIKESHI, HINT1, HK1, HLCS, HMBS, HMGB3, HMGCL, HMGS2, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNRNPA1, HNRNPA2, HNRNPDL, HNRNPU, HOGA1, HOXA1, HOXD10, HPCA, HPD, HPRT1, HRAS, HSD11B2, HSD17B10, HSD17B4, HSD3B2, HSPA9, HSPB1, HSPB3, HSPB8, HSPD1, HSPG2, HTRA1, HTRA2, HTT, HUWE1, HYAL1, HYL1, IARS, IARS2, IBA57, IDH1, IDH2, IDH3B, IDS, IDUA, IER3IP1, IFIH1, IFT43, IFT80, IGBP1, IGF1, IGF1R, IGF2, IGHMBP2, IKBKAP, IL1RAPL1, IMMP2L, IMPA1, IMPDH1, INF2, INPP5D, INPP5E, INS, INSR, INVS, IQCB1, IQSEC2, IRF2BPL, IRX5, ISCA2, ISCU, ISPD, ITGA7, ITM2B, ITPA, ITPR1, IVD, JPH1, JPH2, JPH3, JUP, KANK1, KANSL1, KARS, KAT6A, KAT6B, KATNAL2, KATNB1, KBTBD13, KCNA1, KCNA2, KCNA5, KCNAB2, KCNB1, KCNC1, KCNC3, KCND2, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNH1, KCNH2, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNJ13, KCNJ2, KCNJ5, KCNK18, KCNK9, KCNMA1, KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCNT2, KCNV2, KCTD13, KCTD17, KCTD7, KDM5C, KDM6A, KIAA0196, KIAA0226, KIAA1033, KIAA2022, KIDINS220, KIF11, KIF1A, KIF1B, KIF1BP, KIF1C, KIF21A, KIF2A, KIF4A, KIF5A, KIF5C, KIF7, KIRREL3, KLC2, KLC4, KLF11, KLF8, KLHL3, KLHL40, KLHL41, KLHL9, KMT2B, KMT2D, KNL1, KPNA7, KPTN, KRAS, KRIT1, KRT5, KY, L1CAM, L2HGDH, LAMA1, LAMA2, LAMA4, LAMB1, LAMB2, LAMC3, LAMP2, LARGE, LARGE1, LARS, LARS2, LAS1L, LBR, LCA5, LDB3, LDHA, LDLR, LDLRAP1, LGI1, LHX3, LIAS, LIG4, LIMS2, LINS1, LIPA, LIPC, LIPT1, LITAF, LMBRD1, LMNA, LMNB1, LMNB2, LMOD3, LPIN1, LPL, LRAT, LRP4, LRP5, LRPPRC, LRRK2, LRSAM1, LUM, LYRM4, LYRM7, LYST, MAG, MAGT1, MAMLD1, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAOA, MAP2K1, MAP2K2, MAP3K20, MAPK10, MAPT, MARK2, MARK4, MARS, MARS2, MAT1A, MATR3, MBD5, MBOAT7, MBTPS2, MCCC1, MCCC2, MCEE, MCOLN1, MCPH1, MDH2, ME2, MECP2, MECR, MED12, MED13, MED17, MED23, MED25, MEF2C, MEGF10, MEN1, MET, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MFSD8, MGAT2, MGME1, MGST3, MICU1, MID1, MID2, MIP, MIPEP, MIR17HG, MKKS, MKS1, MLC1, MLH1, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MME, MNX1, MOCS1, MOCS2, MOGS, MORC2, MPC1, MPDU1, MPDZ, MPI, MPO, MPV17, MPZ, MRAP, MRE11, MRE11A, MRPL12, MRPL3, MRPL44, MRPS16, MRPS22, MRPS23, MRRF, MS4A4A, MS4A6E, MSH2, MSH6, MSMO1, MSRB3, MSTN, MTFMT, MTHFR, MTM1, MTMR14, MTMR2, MTO1, MTOR, MTPAP, MTR, MTRR, MTPP, MUSK, MUT, MUTYH, MVK, MYBPC1, MYBPC3, MYCN, MYF6, MYH11, MYH14, MYH2, MYH3, MYH6, MYH7, MYH8, MYL2, MYL3, MYLK2, MYO5A, MYO7A, MYO9A, MYOT, MYOZ2, MYPN, NAA10, NACC1, NADK2, NAGA, NAGLU, NAGS, NALCN, NARS2, NAXE, NBAS, NBN, NDE1, NDP, NDRG1, NDST1, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA2, NDUFA4, NDUFA6, NDUFA8, NDUFA9, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFAF7, NDUFB1, NDUFB10, NDUFB11, NDUFB3, NDUFB8, NDUFB9, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS5, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NDUFV3, NEB, NECAP1, NEDD4L, NEFH, NEFL, NEGR1, NEK1, NEK8, NEK9, NEU1, NEUROD1, NEUROG3, NEXMIF, NEXN, NF1, NF2, NFIX, NFS1, NFU1, NGF, NGLY1, NHEJ1, NHLRC1, NHP2, NHS, NIN, NIPA1, NIPBL, NIPSNAP1, NIPSNAP3, NKX2-1, NKX2-5, NKX2-6, NKX6-2, NLGN3, NLGN4X, NME8, NODAL, NOL3, NOP56, NOTCH3, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPL, NPPA, NPRL2, NPRL3, NR2E1, NR2F1, NR3C2, NRAS, NRXN1, NSD1, NSDHL, NSMCE2, NSUN2, NSUN3, NT5C2, NTHL1, NTNG1, NTRK1, NTRK2, NUBPL, NUP62, NUS1, OAT, OBFC1, OCLN, OCRL, OFD1, OGDH, OGG1, OGT, OPA1, OPA3, OPHN1, OPTN, ORAI1, ORC1, ORC4, ORC6, OTC, OTX2, OXCT1, PABPN1, PACS1, PACS2, PAFAH1B1, PAH, PAK3, PANK2, PARK2, PARK7, PARP10, PARS2, PAX4, PAX6, PC, PCBD1, PCCA, PCCB, PCDH15, PCDH19, PCDH9, PCK2, PCLO, PCNT, PCSK9, PDCD10, PDE10A, PDE4D, PDE6D, PDE8B, PDGFB, PDGFRB, PDHA1, PDHB, PDHX, PDK3, PDP1, PDSS1, PDSS2, PDX1, PDYN, PET100, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PFKM, PFN1, PGAM2, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGK1, PGM1, PHC1, PHF6, PHF8, PHGDH, PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PHOX2A, PHOX2B, PHYH, PI4KA, PICALM, PIEZO2, PIGA, PIGG, PIGL, PIGM, PIGN, PIGO, PIGP, PIGQ, PIGT, PIGV, PIGW, PIGY, PIK3CA, PIK3R2, PIK3R5, PINK1, PIP5K1B, PIP5K1C, PKD2, PKHD1, PKLR, PKP2, PLA2G6, PLAA, PLCB1, PLCG2, PLEC, PLEKHG2, PLEKHG5, PLK4, PLN, PLOD2, PLP1, PLPBP, PMM2, PMP2, PMP22, PMPCA, PMS2, PNKD, PNKP, PNPLA2, PNPLA4, PNPLA6, PNPO, PNPT1, POGLUT1, POLG, POLG2, POLH, POLR1C, POLR3A, POLR3B, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMT1, POMT2, PON3, PORCN, POU1F1, PPA2, PPARG, PPM1K, PPOX, PPP1R15B, PPP2R2B, PPP2R5B, PPP2R5C, PPP2R5D, PPP3CA, PPT1, PPT2, PQBP1, PRDM12, PRDM8, PREPL, PRICKLE1, PRICKLE2,

PRKAG2, PRKAR1A, PRKCG, PRKN, PRKRA, PRMT7, PRNP, PRODH, PROP1, PRPH, PRPH2, PRPS1, PRRT2, PRSS12, PRUNE1, PRX, PSAP, PSAT1, PSEN1, PSEN2, PSPH, PTC1, PTCH1, PTCHD1, PTEN, PTF1A, PTK2B, PTPN11, PTRF, PTS, PURA, PUS1, PVRL2, PYCR1, PYCR2, PYGL, PYGM, PYROXD1, QARS, QDPR, QRSL1, RAB18, RAB29, RAB38, RAB39B, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAB40AL, RAB7A, RAD21, RAF1, RAI1, RANBP2, RAPSN, RARS, RARS2, RASA1, RASA2, RAX2, RB1, RBBP8, RBCK1, RBOX1, RBOX3, RBM10, RBM20, RBM7, RD3, RDH12, RECQL4, REEP1, REEP2, RELN, RET, RETREG1, RFT1, RFX6, RHOBTB2, RIN2, RIN3, RIT1, RMND1, RMRP, RNASEH1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASEL, RNASET2, RNF125, RNF135, RNF170, RNF216, ROGDI, ROR2, ROXB, RPE65, RPGR, RPGRIP1, RPGRIP1L, RPIA, RPL10, RPL35A, RPS6KA3, RRAS, RRM2B, RSPH4A, RSPH9, RTN2, RTN4IP1, RTTN, RUBCN, RXYLT1, RYR1, RYR2, RYR3, SACS, SAMD9L, SAMHD1, SARDH, SARM1, SARS2, SASS6, SATB2, SBDS, SBF1, SBF2, SCARB2, SCN10A, SCN11A, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN3A, SCN3B, SCN4A, SCN4B, SCN5A, SCN8A, SCN9A, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SCO1, SCO2, SCP2, SCYL1, SDCCAG8, SDHA, SDHAF1, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SECISBP2, SELENON, SEMA3A, SEPN1, SEPSECS, SEPT9, SERAC1, SERPINI1, SETBP1, SETD2, SETD5, SETX, SFXN4, SGCA, SGCB, SGCD, SGCE, SGCG, SGSH, SGTA, SH3TC2, SHANK2, SHANK3, SHH, SHOC2, SHROOM4, SIGMAR1, SIK1, SIL1, SIX3, SLC12A3, SLC12A5, SLC12A6, SLC13A5, SLC16A1, SLC16A2, SLC17A5, SLC18A3, SLC19A2, SLC19A3, SLC1A2, SLC1A3, SLC1A4, SLC20A2, SLC22A5, SLC24A4, SLC25A1, SLC25A12, SLC25A13, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A22, SLC25A26, SLC25A3, SLC25A38, SLC25A4, SLC25A46, SLC2A1, SLC2A2, SLC30A10, SLC33A1, SLC35A1, SLC35A2, SLC35C1, SLC35G2, SLC37A4, SLC39A14, SLC39A8, SLC46A1, SLC4A10, SLC4A4, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A2, SLC5A5, SLC5A7, SLC6A1, SLC6A3, SLC6A4, SLC6A5, SLC6A8, SLC6A9, SLC7A7, SLC9A6, SLC9A9, SLC10B1, SLX4, SMAD3, SMAD4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMCHD1, SMG6, SMN1, SMN2, SMPD1, SMS, SNAP25, SNAP29, SNCA, SNCB, SNIP1, SNORD118, SNRPN, SNTA1, SNX14, SOBP, SOD1, SOD2, SORL1, SOS1, SOX10, SOX11, SOX18, SOX2, SOX3, SOX5, SPART, SPAST, SPATA5, SPATA7, SPECC1L, SPED, SPG11, SPG20, SPG21, SPG7, SPR, SPRED1, SPTAN1, SPTBN2, SPTLC1, SPTLC2, SQSTM1, SRCAP, SRD5A3, SRGAP2, SRPX2, SSR4, ST3GAL3, ST3GAL5, ST7, STAC3, STAMPB, STAR, STAT5B, STIL, STIM1, STK11, STK3, STN1, STRA6, STRADA, STT3A, STT3B, STUB1, STX11, STX11B, STXBP1, SUCLA2, SUCLG1, SUGCT, SUMF1, SUOX, SURF1, SYN1, SYNE1, SYNE2, SYNGAP1, SYNJ1, SYP, SYT14, SYT2, SZT2, TACO1, TAF1, TAF15, TAF2, TALDO1, TANGO2, TARDBP, TARS2, TAZ, TBC1D20, TBC1D24, TBC1D4, TBC1D7, TBCD, TBCE, TBCK, TBK1, TBL1XR1, TBP, TBX1, TCAP, TCF4, TCIRG1, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TDGF1, TDP1, TECPR2, TECR, TEK, TFAM, TFG, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TGIF1, TGM6, TH, THAP1, THOC2, THOC6, THRB, TIA1, TIMM50, TIMM8A, TINF2, TK2, TMCO1, TMEM106B, TMEM126A, TMEM126B, TMEM138, TMEM165, TMEM199, TMEM216, TMEM230, TMEM231, TMEM237, TMEM240, TMEM43, TMEM5, TMEM67, TMEM70, TMLHE, TMPO, TMTC3, TNK2, TNNC1, TNNI2, TNNI3, TNNT1, TNNT2, TNNT3, TNPO3, TOE1, TOMM40, TOPORS, TOR1A, TOR1AIP1, TP53, TP53INP1, TPH2, TPI1, TPK1, TPM1, TPM2, TPM3, TPP1, TRAP, TRAPPC11, TRAPPC9, TRDN, TREM2, TREX1, TRHR, TRIM2, TRIM32, TRIM54, TRIM63, TRIP12, TRIP4, TRIT1, TRMT10A, TRMT10C, TRMT5, TRMU, TRPA1, TRPM4, TRPM6, TRPM7, TRPV4, TSC1, TSC2, TSEN15, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TSFM, TSHR, TSPAN7, TTBK2, TTC19, TTC21B, TTC37, TTC8, TTI2, TTN, TTPA, TTR, TUBA1A, TUBA4A, TUBA8, TUBB, TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBG1, TUBGCP4, TUBGCP6, TUFM, TULP1, TUSC3, TWIST1, TWNK, TXN2, TYMP, TYROBP, UBA1, UBA5, UBE2A, UBE3A, UBQLN2, UBR1, UCHL1, UGT1A1, UMOD, UNC13A, UNC80, UNG, UPB1, UPF3B, UQCC2, UQCC3, UQCRB, UQCRC2, UQCRCQ, UROC1, USH1C, USH1G, USH2A, USP8, USP9X, VAC14, VAMP1, VAPB, VARS2, VCL, VCP, VDAC1, VEGFA, VHL, VIPAS39, VLDLR, VMA21, VPS11, VPS13A, VPS13B, VPS13C, VPS33A, VPS33B, VPS35, VPS37A, VPS53, VRK1, WASHC5, WDPCP, WDR13, WDR19, WDR26, WDR35, WDR45, WDR48, WDR62, WDR73, WDR81, WFS1, WHRN, WNK1, WNK4, WNT5A, WT1, WWOX, XK, XPA, XPC, XPNPEP3, XPR1, XRCC4, YARS, YARS2, YME1L1, YWHAE, YWHAG, YY1, ZBTB16, ZBTB24, ZBTB42, ZC4H2, ZCCHC12, ZCWPW1, ZDHHC15, ZDHHC9, ZEB2, ZFP57, ZFR, ZFYVE26, ZFYVE27, ZIC2, ZIC3, ZMPSTE24, ZMYM3, ZMYND11, ZNF335, ZNF41, ZNF423, ZNF507, ZNF674, ZNF711, ZNF804A, ZNF81, ZNHIT6.

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).