



РЕЗУЛЬТАТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

ЛАБОРАТОРНЫЙ НОМЕР:	
Ф.И.О./ИНП ПРОБАНДА:	
ДАТА РОЖДЕНИЯ:	
ПОЛ:	
ДАТА ПОСТУПЛЕНИЯ БИОМАТЕРИАЛА:	
ИССЛЕДОВАННЫЙ МАТЕРИАЛ:	ВЕНОЗНАЯ КРОВЬ
ПРИЧИНА ИССЛЕДОВАНИЯ:	
ВЫПОЛНЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:	СЕКВЕНИРОВАНИЕ ПОЛНОГО ЭКЗОМА
ДАТА ВЫДАЧИ РЕЗУЛЬТАТА:	

В ходе секвенирования полного экзона у пробанда были выявлены следующие нуклеотидные варианты, во:

ПАТОГЕННЫЕ ВАРИАНТЫ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ВЕРОЯТНОЙ ПРИЧИНОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

Ген	Позиция (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Вариант кДНК (АК)	Частота аллеля*	Референсная последовательность*	Глубина прочтения**
CHD2	chr15:93545433 G>GA	wt/dup	33	c.4173dup p.Gln1392fs rs749969667	н/д	NM_001271.4	25x

*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 282,390 человек); н/д=нет данных (не описан).

** Количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию.

НЕИЗВЕСТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ВОЗМОЖНОЕ ОТНОШЕНИЕ К ФЕНОТИПУ:

Ген	Позиция (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Вариант кДНК (АК)	Частота аллеля*	Референсная последовательность*	Глубина прочтения**
FAM126A	chr7:22999898 C>T	C/T	10	c.968G>A p.Arg323Lys rs200744437	0.01%	NM_032581.4	45x

*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 282,390 человек); н/д=нет данных (не описан).

** Количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В образце ДНК пробанда был проведен поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов во всех кодирующих регионах генов.

Ген **CHD2** (OMIM 602119) кодирует фермент ДНК-связывающую геликазу, которая участвует в процессе ремоделирования хроматина. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием эпилептической энцефалопатии 94 (OMIM 615369) с аутосомно-доминантным типом наследования.

Выявлен ранее описанный вариант **c.4173dup** в экзоне 33 гена **CHD2** в гетерозиготном состоянии, который приводит к прекращению белка (сдвиг рамки считывания, p.Gln1392fs). Вариант отсутствует в контрольной выборке gnomAD; был описан у лиц в гетерозиготном состоянии, страдающих умственной отсталостью, эпилепсией и аутизмом (PMID: 35386198, 26754451).

По совокупности сведений вариант с.4173dup следует расценивать как **патогенный**. Необходимо тщательное сопоставление с клинической картиной пробанда.

Ген **FAM126A** (OMIM 610531) кодирует белок гикцин, который необходим для правильной миелинизации как в центральной, так и в периферической нервной системе. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием гипомиелинизации и врожденной катаракты (OMIM 610532) с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Выявлен вариант **с.968G>A** в гетерозиготном состоянии в экзоне 10 гена **FAM126A**.

Вариант не был описан в литературе, присутствует в контрольной выборке gnomAD с низкой чистотой.

По совокупности сведений вариант **с.968G>A** следует расценивать как **неизвестного клинического значения**.

Второй мутации в гене **FAM126A** в ходе проведенного исследования не обнаружено.

Необходимо тщательное сопоставление с клинической картиной пробанда и, учитывая ограничения метода (не включает поиск вариантов в некодирующих регионах, транслокаций, инсерций, делеций, дупликаций и инверсий более 10 пар нуклеотидов в кодирующих регионах генов), рассмотреть возможность дополнительных методов диагностики.

Оценка патогенности выявленных вариантов проводилась на основании Рекомендаций ACMG и Sherloc по интерпретации данных, полученных методом секвенирования нового поколения (NGS)^{1,2}; Руководства по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS)³.

РЕКОМЕНДОВАНО:

- верификация выявленных вариантов альтернативным методом (секвенирование по Сэнгеру);
- консультация врача-генетика по результатам проведенного исследования.

АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ:

Биотехнолог
Биоинформатик
Врач-генетик
Генеральный директор

Цай В.В.
Барбитов Ю.А.
Кошечкина Ю.С.
Асеев М. В.

ПРИМЕЧАНИЕ

Результаты данного исследования следует верифицировать с помощью альтернативного метода и сопоставить с клиническими данными пациента.

В заключении описаны только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Первичные данные секвенирования могут быть предоставлены по официальному запросу.

Поскольку значимость вариантов может быть переоценена в связи с обновлением научной информации (установлена связь заболевания с изменениями в других генах, новая информация в характеристике гена(-ов) и/или заболевания и т.д.) рекомендуется при отрицательном результате проводить повторный анализ данных ежегодно. Обращаем Ваше внимание! За повторный анализ может взиматься плата. Пожалуйста, предварительно свяжитесь с нами для получения дополнительной информации при запросе повторного анализа.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения «MGISEQ-2000» («MGI Tech», Китай) методом парно-концевых чтений (2x150п.н.) со средним покрытием целевых регионов 55x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата кодирующих участков ДНК «полного» экзома.

Для названия выявленных вариантов использовалась стандартная номенклатура HGVS (<https://mutalyzer.nl/>; версия 2.0.25)

Биоинформационный коллинг и фильтеринг результатов секвенирования проводился с помощью программного обеспечения GATK (<https://www.broadinstitute.org/gatk/>) в соответствии с рекомендациями BROAD Institute (https://www.broadinstitute.org/gatk/events/slides/1506/GATKwr8-D-4-Manual_filtering.pdf).

Аннотация выявленных вариантов проводилась по всем известным транскриптам каждого гена из баз RefSeq и Locus Reference Genomic с применением ряда алгоритмов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, fathmm-MKL), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (GERP, PhyloP).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов Exome Aggregation Consortium, Genome Aggregation Database, Exome Variant Server, 1000 Genomes Project. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных dbSNP, ClinVar, OMIM, HGMD, DMDM, LOVD и литературные данные. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Варианты, классифицированные по

различным критериям как нейтральные, в заключение не включены. Полный список выявленных вариантов и данные секвенирования могут быть предоставлены по запросу лечащего врача.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

Метод имеет ограничения и не включает в себя исследование некодирующих регионов. Метод не предназначен для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек (транслокаций, инсерций, делеций, дупликаций и инверсий более 10 пар нуклеотидов в кодирующих регионах генов), анеуплоидии и полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма, анализа вариаций длины повторов (в том числе экспансии триплетов).

СВЕДЕНИЯ О КАЧЕСТВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Средняя длина прочтений	2x100 п.о.	Всего выявлено вариантов	76241
Среднее покрытие	55x	Вариантов после фильтрации	2
% целевых регионов с покрытием не менее 10x	97		

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРОГРАММ И ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.
- 2) Nykamp K, Anderson M, Powers M. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG-AMP variant classification criteria. *Genet Med.* 2017 Oct;19(10):1105-1117.
- 3) Рыжкова О.П. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019;18(2):3-23.
- 4) dbSNP - Database of Single Nucleotide Polymorphisms (www.ncbi.nlm.nih.gov)
- 5) ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
- 6) OMIM (<http://omim.org/>)

