

ЗАКЛЮЧЕНИЕ по результатам секвенирования экзона

ФИО: Лажечников Егор Олегович

Пол: Мужской

Дата рождения: 06.01.2012г.

Вид материала: Кровь (венозная)

Дата забора: 16.10.2014

Диагноз: Синдромальная форма задержки ПМР и тугоухости

Файлы секвенирования могут быть предоставлены по запросу лечащего врача.

1	Мутации, ранее описанные в литературе или базах данных и являющиеся причиной клинического фенотипа				
Положение в геноме*	Ген	Глубина секвенирования **	Положение кДНК [#]	Замена аминокислоты	Экзон
Не обнаружено					

2	Мутации, ранее не описанные в литературе или базах данных, которые вероятнее всего являются причиной клинического фенотипа				
Положение в геноме*	Ген	Глубина секвенирования **	Положение кДНК [#]	Замена аминокислоты	Экзон
Не обнаружено					

3	Мутации, ранее не описанные в литературе или базах данных, с клинически неизвестным значением.				
Положение в геноме*	Ген	Глубина секвенирования **	Положение кДНК [#]	Замена аминокислоты	Экзон
chrX:106882652; C>T (HEMI)	<i>PRPS1</i> (+)	56x	c.250C>T (ENST00000372435)	p.R84W	2
chr10:89720750; G>G/A (HET)	<i>PTEN</i> (+)	99x	c.901G>G/A (ENST00000371953)	p.D301N	8

* По версии GRCh37/hg19 генома человека.

** Глубина секвенирования – число прочтений исследуемых последовательностей нуклеотидов.

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таргетное секвенирование гена включает селективный захват и секвенирование участков генома/генов, кодирующих белки. Мутации, выявляемые в экзонах, как правило, оказывают большее действие, по сравнению с изменениями, которые происходят в некодирующих регионах. Таргетное секвенирование с использованием секвенирования следующего поколения представляет собой экономически эффективный подход для выявления вариантов, присутствующих во многих генах человека.

ДНК, выделенная из крови была использована для выполнения таргетного захвата области с использованием стандартного набора. Библиотеки были секвенированы с 80-100-кратным покрытием на платформе Illumina. Полученные последовательности были выравнены по референсному геному человека (GRCh37/hg19) с помощью программы BWA [2, 3] и проанализированы с помощью инструментов Pika и GATK-Lite [4, 5], для определения в экзоне вариантов, релевантных клиническим показаниям. Клинически релевантные мутации были аннотированы с использованием опубликованных в литературе вариантов и ряда баз данных, включая ClinVar, OMIM, GWAS, HGMD и SwissVar [6-10]. Только несинонимичные мутации и мутации сайта сплайсинга, обнаруженные в исследуемых генах были использованы для клинической интерпретации. Сайлент мутации, которые не приводят к замене аминокислот в кодирующей области не включены в отчет.

Всего сгенерировано данных	6.65Gb (101,062,504 reads)
Всего выровнено (%)	98.91%
Всего прошло выравнивание (%)	95.55%
Теоретическая глубина	90.40%

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Лажечников Егор рожден от родителей не состоящих в кровном родстве, наблюдается с клиническими признаками задержки психомоторного развития и тугоухости. Проведен поиск патогенных вариаций экзона.

Выявлена ранее не зарегистрированная гемизиготная миссенс мутация в экзоне 2 гена *PRPS1* (chrX:106882652; C>T) что приводит к замене аминокислоты триптофана на аргинин в кодоне 84 (p.R84W; ENST00000372435). Гомозиготные мутации в гене *PRPS1* приводят к X-сцепленным рецессивным синдромам, таким как: Arts syndrome (OMIM#301835), X-сцепленный рецессивный тип Шарко-Мари-Тута (OMIM#311070) и суперактивность фосфорибозилпирофосфат синтетазы I (OMIM#300661). Мутация p.R84W не зарегистрирована в базах данных 1000 геномов, а в базах данных SIFT, LRT and Mutation Taster расценивается как вероятно патогенная.

Исходя из выше изложенного, данная мутация оценивается, как мутация с неизвестным клиническим значением и требует сопоставления с клиническими признаками.

Выявлена ранее не зарегистрированная гетерозиготная миссенс мутация в экзоне 8 гена *PTEN* (chr10:89720750; G>G/A), что приводит к замене аминокислоты аспаргин на аспаргиновую кислоту в коде 301 (p.D301N; ENST00000371953) Гетерозиготные мутации в гене *PTEN* приводят к развитию Cowden syndrome 1 (OMIM#158350) аутосомно-доминантного типа. Мутация D301N не зарегистрирована в базах данных 1000 геномов, а в базах данных SIFT, LRT and Mutation Taster расценивается как вероятно патогенная.

Исходя из выше изложенного, данная мутация оценивается, как мутация с неизвестным клиническим значением и требует сопоставления с клиническими признаками.

Рекомендуется обследование членов семьи с клиническими признаками болезни и без них, для подтверждения значимости данной мутации.

Других значимых изменений не обнаружено. Вариации генома, имеющие незначительные частоты аллелей с вероятно нейтральным значением, будут представлены по запросу.

Рекомендуется консультация врача-генетика

Ограничения методики:

☐ *Классификация вариантов с неизвестным значением может меняться с течением времени. Пожалуйста, свяжитесь с лабораторией Геномед в более поздний срок для уточнения изменений.*

☐ *Интронные области не были исследованы с помощью этого метода.*

☐ *Делеции/дупликации более 10 bp не могут быть оценены с помощью этого метода.*

References:

1. Robert C. Green, Jonathan S. Berg, Wayne W. Grody, Sarah S. Kalia, Bruce R. Korf, Christa L. Martin, Amy L. McGuire JD, Robert L. Nussbaum, Julianne M. O'Daniel, Kelly E. Ormond, Heidi L. Rehm, Michael S. Watson, Marc S. Williams & Leslie G. Biesecker. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine* (2013) 15, 565–574.
2. Li, H. and R. Durbin. *Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform*. *Bioinformatics*, 2010. 26(5): p. 589-95.
3. Meyer, L.R., et al., *The UCSC Genome Browser database: extensions and updates 2013*. *Nucleic Acids Res*, 2013. 41(D1): p. D64-9.
4. McKenna, A., et al., *The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data*. *Genome Res*, 2010. 20(9): p. 1297-303.
5. Li, H., et al., *The Sequence Alignment/Map format and SAMtools*. *Bioinformatics*, 2009. 25(16): p. 2078-9.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
7. <http://www.omim.org/>
8. <https://www.gwascentral.org/>
9. <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/all.php>
10. <http://swissvar.expasy.org/>

11. van Lith-Verhoeven, J. (2004). The Benign Concentric Annular Macular Dystrophy Locus Maps to 6p12.3-q16. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 45(1), 30-35.



26.01.2015

Врач-генетик

Киевская Ю.К.

