ООО «ГЕНОМЕД» ИНН/КПП 7701759381/770101001 ОГРН 1077763509977

ЛАБОРАТОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Юр.адрес: 105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 50\12, стр. 1

+7 (495) 660-83-77
+7 800-333-45-38
callcenter@genomed.ru
www.genomed.ru

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования

Номер договора: **Дата забора материала:**
Пациент: **Дата поступления материала в лабораторию:**
Дата рождения: **Пол:**
Вид биоматериала: **Дата готовности исследования:**
Вид исследования: 823 Панель "Задержка развития, умственная отсталость и расстройства аутистического спектра"
Направительный диагноз:

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Варианты, которые могут быть вероятной причиной заболевания приоритизированы по проприетарному алгоритму с учетом рекомендаций ACMG, наличию 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-генетик

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

1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания

chr14:58428294GA>G	Гетерозиготный	*KIAA0586*	ENST00000652326	c.38delA	p.Lys13fs	139
Признаки патогенности варианта: *Приводит к сдвигу рамки считывания* *Влияния варианта на функцию гена* ***Другая информация:*** *Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000016186)* *Классификация ACMG: Pathogenic.* *Классификация CLINVAR: Pathogenic/Likely pathogenic (Likely pathogenic - 1, Pathogenic - 3).*						
chr14:58432438AG>A	Гетерозиготный	*KIAA0586*	ENST00000619416	c.347delG	p.Arg116fs	57
Признаки патогенности варианта: *Приводит к сдвигу рамки считывания* *Влияния варианта на функцию гена* ***Другая информация:*** *Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.003050430; GNOMAD V3:0.003422630)* *Классификация ACMG: Pathogenic.* *Классификация CLINVAR: Pathogenic/Likely pathogenic (Likely pathogenic - 4, not provided - 1, Pathogenic - 30).*						
Заболевания, ассоциированные с геном: **Joubert syndrome 23 (616490), AR** **Short-rib thoracic dysplasia 14 with polydactyly (616546), AR**						
Обнаруженные гетерозиготные варианты в транс-положении могут быть причиной заболевания. Рекомендуется сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний ассоциированных с геном и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).						

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

chr11:62672025C>T	Гетерозиготный	*UQCC3*	ENST00000377953	c.193C>T	p.Gln65*	160
Признаки патогенности варианта: *Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)* *Влияния варианта на функцию гена* ***Другая информация:*** *Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность.*						

Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
Признаки патогенности и комментарии						
Синдром						
Заболевания, ассоциированные с геном:						
?Mitochondrial complex III deficiency, nuclear type 9 (616111), AR						
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.						
chr11:119097018G>A	Гетерозиготный	*DPAGT1*	ENST00000354202	c.1207C>T	p.Arg403*	285
Признаки патогенности варианта: *Приводит к терминации синтеза белка* *Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GNOMAD, GENOMED)* *Влияния варианта на функцию гена* ***Другая информация:*** *Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают непатогенность.* *Классификация CLINVAR: Uncertain significance (Uncertain significance - 1).*						
Заболевания, ассоциированные с геном:						
Congenital disorder of glycosylation, type Ij (608093), AR **Myasthenic syndrome, congenital, 13, with tubular aggregates (614750), AR**						
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.						
chr16:31489339G>A	Гетерозиготный	*SLC5A2*	ENST00000330498	c.1665+1G>A		222
Признаки патогенности варианта: *LoF варианты являются известным механизмом заболеваний, ассоциированных с геном.* *Влияет на сплайсинг гена* *Влияния варианта на функцию гена* *Присутствует в популяционных базах данных, но с частотой ниже, чем частота других патогенных вариантов в этом гене.* ***Другая информация:*** *Присутствует в популяционных БД в гетерозиготном состоянии (GNOMAD V2:0.000008186; GNOMAD V3:0.000013140)*						
Заболевания, ассоциированные с геном:						
Renal glucosuria (233100), AD, AR						
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.						

Список генов входящих в исследование

823 Панель "Задержка развития, умственная отсталость и расстройства аутистического спектра"

AARS2, ABCB7, ABCC6, ABCD1, ABCG5, ABHD5, ACAD8, ACAD9, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, ACAT1, ACO2, ACOX1, ACSL4, ACY1, ADAR, ADAT3, ADCK3, ADCK4, ADGRV1, ADNP, ADSL, AFF2, AFG3L2, AGK, AGL, AGT, AGTR2, AHDC1, AHI1, AIFM1, AIPL1, AKT3, ALDH18A1, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH6A1, ALG11, ALG12, ALG6, ALMS1, ALX4, AMACR, AMER1, AMPD1, AMT, ANK3, ANKLE2, ANKRD11, ANO10, AP1S1, AP1S2, AP3B1, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, APOPT1, APTX, AR, ARFGEF2, ARG1, ARHGEF6, ARHGEF9, ARID1A, ARID1B, ARL13B, ARL6, ARX, ASPM, ASS1, ATAD3A, ATL1, ATP10A, ATP13A2, ATP1A2, ATP2A2, ATP5A1, ATP5E, ATP6AP2, ATP7A, ATP7B, ATPAF2, ATR, ATRIP, ATRX, ATXN10, AUH, AUTS2, AVP, AVPR1A, AVPR2, B9D1, B9D2, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BCAT2, BCKDHA, BCKDHB, BCKDK, BCOR, BCS1L, BDNF, BIN1, BLM, BOLA3, BRAF, BRIP1, BRWD3, BTD, BUB1B, C10orf2, C12orf65, C19orf12, C19orf70, C2orf71, CA5A, CACNA1C, CACNG2, CAMTA1, CANT1, CARS2, CASK, CAV1, CBS, CC2D1A, CC2D2A, CCDC115, CCDC22, CCDC28B, CCDC39, CCDC40, CCDC88C, CDC42, CDH15, CDH23, CDK16, CDK5RAP2, CDK6, CDKL5, CDKN1C, CENPE, CENPF, CENPJ, CEP104, CEP135, CEP152, CEP290, CEP41, CEP57, CEP63, CEP89, CFTR, CHCHD10, CHD7, CHD8, CHRNA4, CISD2, CKAP2L, CLCN4, CLCNKA, CLIC2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLPB, CLPP, CLRN1, CLTC, CNKSR2, CNTNAP2, CNTNAP5, COA3, COA5, COA6, COA7, COASY, COG5, COG7, COG8, COL1A2, COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ9, COX10, COX14, COX15, COX20, COX4I1, COX4I2, COX6B1, COX7B, COX8A, CP, CPA6, CPLANE1, CPS1, CPT1A, CPT2, CRADD, CRB1, CRBN, CREBBP, CRIPT, CRX, CTC1, CTCF, CTNNB1, CTSA, CTSD, CTSF, CUL4B, CYB5R3, CYC1, CYP11B2, CYP24A1, CYP27A1, CYP27B1, D2HGDH, DARS, DARS2, DBT, DCAF17, DCX, DDHD1, DDX3X, DEAF1, DGUOK, DHCR24, DHCR7, DHTKD1, DIAPH1, DKC1, DLAT, DLD, DLG3, DLGAP2, DMD, DMGDH, DNA2, DNAAF1, DNAAF2, DNAH11, DNAH5, DNAI1, DNAI2, DNAJC19, DNAJC5, DNAL1, DNM1L, DOCK4, DOCK8, DPAGT1, DPP10, DPP6, DPYD, DYNC1H1, DYNC2H1, DYRK1A, EARS2, EBP, ECHS1, ECI1, ECM1, ECSIT, EFNB1, EFTUD2, EHMT1, EIF2AK3, EIF2S3, ELAC2, ELOVL4, EP300, EPB41L1, ERCC2, ERCC3, ERCC5, ERCC6, ERCC8, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EVC, EVC2, FA2H, FAAH2, FAM126A, FANCB, FANCG, FARS2, FASTKD2, FBLN5, FBN1, FBP1, FBXL4, FBXO31, FDX1L, FGD1, FGF14, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FH, FKRP, FKTN, FLAD1, FLNA, FMR1, FOLR1, FOXG1, FOXP1, FOXP2, FOXRED1, FRMPD4, FTL, FTO, FTSJ1, G6PC3, GABRB3, GABRG1, GABRG2, GAD1, GALE, GAMT, GAN, GARS, GATM, GBA, GBE1, GCDH, GCK, GCSH, GDAP1, GDI1, GFAP, GFER, GFM1, GFM2, GHR, GK, GLDC, GLI3, GLIS2, GLRA1, GLRX5, GLUD1, GLUL, GLYCTK, GM2A, GNA14, GNAS, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GPAM, GPC3, GPR88, GRIA3, GRIK2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRM1, GRN, GRPR, GSPT2, GSS, GTPBP2, GTPBP3, GUCY2D, GUSB, GYG2, GYS2, HADH, HADHA, HADHB, HARS2, HAX1, HCCS, HCFC1, HDAC4, HDAC8, HECW2, HEPACAM, HERC2, HEXB, HIBCH, HLCS, HMGB3, HMGCL, HMGCS2, HOGA1, HOXA1, HOXD10, HPD, HPRT1, HRAS, HSD17B10, HSPD1, HSPG2, HTRA2, HUWE1, HYLS1, IARS, IARS2, IBA57, IDH2, IDS, IER3IP1, IFT43, IFT80, IGBP1, IGF1, IGF1R, IL1RAPL1, IMMP2L, IMPA1, IMPDH1, INSR, INVS, IQCB1, IQSEC2, IRX5, ISCA2, ISCU, ITGA7, ITPA, IVD, KANSL1, KATNAL2, KATNB1, KCND2, KCNH1, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNJ13, KCNK9, KCNQ2, KCTD13, KCTD7, KDM5C, KDM6A, KIAA0196, KIAA1033, KIAA2022, KIF11, KIF1A, KIF21A, KIF4A, KIF5A, KIF7, KIRREL3, KLC2, KLF8, KLHL3, KMT2D, KNL1, KPTN, KRAS, L1CAM, L2HGDH, LAMA2, LAMC3, LAMP2, LARGE1, LARS, LARS2, LAS1L, LBR, LCA5, LHX3, LIAS, LIG4, LINS1, LIPT1, LMBRD1, LRAT, LRP5, LRPPRC, LYRM4, LYRM7, LYST, MAGT1, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAOA, MARS2, MAT1A, MBD5, MBTPS2, MCCC1, MCCC2, MCEE, MCOLN1, MCPH1, MECP2, MED12, MED17, MED23, MEF2C, MET, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MFSD8, MGAT2, MGME1, MGST3, MICU1, MID1, MID2, MIPEP, MIR17HG, MKKS, MKS1, MLYCD, MMAA, MMAB, MMADHC, MOCS2, MPC1, MPI, MPV17, MPZ, MRAP, MRE11, MRPL12, MRPL3, MRPL44, MRPS16, MRPS22, MRPS23, MRRF, MSMO1, MTFMT, MTHFR, MTM1, MTO1, MTPAP, MTR, MUT, MYCN, MYH3, MYO5A, MYO7A, NAA10, NADK2, NAGA, NAGS, NARS2, NBAS, NBN, NDE1, NDP, 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, NEGR1, NEK1, NEK8, NEXMIF, NF1, NF2, NFS1, NFU1, NGF, NGLY1, NHEJ1, NHP2, NHS, NIN, NIPBL, NIPSNAP1, NIPSNAP3A, NKX2-5, NLGN3, NLGN4X, NME8, NODAL, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPL, NR2E1, NR2F1, NRXN1, NSD1, NSDHL, NSUN2, NSUN3, NTNG1, NUBPL, NUP62, OAT, OCRL, OFD1, OGDH, OGT, OPA1, OPA3, OPHN1, ORC1, OTC, OXCT1, PAFAH1B1, PAH, PAK3, PANK2, PARP10, PARS2, PAX6, PC, PCCA, PCCB, PCDH15, PCDH19, PCDH9, PCK2, PCLO, PCNT, PDE10A, PDE4D, PDE8B, PDHA1, PDHB, PDHX, PDK3, PDP1, PDSS1, PDSS2, PET100, PEX1, PEX10, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PGAP1, PGK1, PHC1, PHF6, PHF8, PHKA2, PHKG2, PHYH, PIEZO2, PIGL, PIGO, PIGQ, PIGV, PIP5K1B, PKD2, PKHD1, PLA2G6, PLEKHG2, PLK4, PLP1, PNKP, PNPLA2, PNPLA4, PNPT1, POLG, POLG2, POMGNT1, POMT1, POMT2, PON3, PORCN, POU1F1, PPA2, PPOX, PPP1R15B, PPP2R5D, PPT1, PPT2, PQBP1, PRICKLE1, PRKAR1A, PRMT7, PRPS1, PRSS12, PTCD1, PTCHD1, PTEN, PTPN11, PURA, PUS1, PYCR1, PYGL, PYGM, QARS, QRSL1, RAB39B, RAB40AL, RAD21, RAI1, RANBP2, RAPSN, RARS2, RBBP8, RBFOX1, RBM10, RD3, RDH12, REEP1, RELN, RFX6, RMND1, RNASEH1, ROGDI, ROR2, RPE65, RPGR, RPGRIP1, RPGRIP1L, RPL10, RPS6KA3, RRM2B, RSPH4A, RSPH9, RTN4IP1, RTTN, RYR1, SACS, SAMHD1, SARS2, SASS6, SATB2, SBDS, SCN1A, SCN2A, SCN8A, SCO1, SCO2, SCP2, SDCCAG8, SDHA, SDHAF1, SDHD, SERAC1, SERPINI1, SETBP1, SETD5, SFXN4, SGCA, SGSH, SHANK2, SHANK3, SHROOM4, SIL1, SLC16A2, SLC19A2, SLC19A3, SLC1A4, SLC20A2, SLC22A5, SLC24A4, SLC25A1, SLC25A12, SLC25A13, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A22, SLC25A26, SLC25A3, SLC25A4,

SLC25A46, SLC2A1, SLC2A2, SLC33A1, SLC35C1, SLC35G2, SLC39A8, SLC46A1, SLC4A4, SLC52A2, SLC5A2, SLC5A5, SLC6A4, SLC6A8, SLC7A7, SLC9A6, SLC9A9, SLX4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMG6, SMS, SNIP1, SNRPN, SOBP, SOX10, SOX11, SOX2, SOX3, SOX5, SPAST, SPATA5, SPATA7, SPECC1L, SPG20, SPG7, SPR, SPRED1, SPTAN1, SRCAP, SRD5A3, SRPX2, ST3GAL3, ST7, STAMBP, STAT5B, STIL, STK3, STRA6, STX11, STXBP1, SUCLA2, SUCLG1, SUGCT, SURF1, SYN1, SYNGAP1, SYP, SYT14, TACO1, TAF1, TAF2, TALDO1, TANGO2, TARS2, TAZ, TBC1D24, TBCE, TBX1, TCF4, TCTN1, TCTN2, TECR, TFAM, TFG, TGIF1, TH, THOC2, THOC6, THRB, TIMM50, TIMM8A, TINF2, TK2, TMCO1, TMEM126A, TMEM126B, TMEM165, TMEM216, TMEM231, TMEM67, TMEM70, TMLHE, TOPORS, TPH2, TPK1, TPP1, TRAPPC9, TRHR, TRIM32, TRIP12, TRIT1, TRMT10A, TRMT10C, TRMT5, TRMU, TSC1, TSC2, TSEN2, TSEN34, TSEN54, TSFM, TSHR, TSPAN7, TTC19, TTC21B, TTC37, TTC8, TTI2, TTR, TUBA1A, TUBA8, TUBB2B, TUBB3, TUBGCP4, TUBGCP6, TUFM, TULP1, TUSC3, TWIST1, TWNK, TXN2, TYMP, UBE2A, UBE3A, UBR1, UGT1A1, UMOD, UNC80, UPB1, UPF3B, UQCC2, UQCC3, UQCRB, UQCRC2, UQCRQ, UROC1, USH1C, USH1G, USH2A, USP9X, VARS2, VHL, VLDLR, VPS13B, VRK1, WDPCP, WDR13, WDR19, WDR26, WDR35, WDR45, WDR62, WDR73, WDR81, WFS1, WHRN, WNT5A, WWOX, XPNPEP3, XRCC4, YARS2, YME1L1, YY1, ZBTB16, ZBTB24, ZC4H2, ZCCHC12, ZDHHC15, ZDHHC9, ZEB2, ZFP57, ZFYVE26, ZIC2, ZIC3, ZMYM3, ZMYND11, ZNF335, ZNF41, 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 значимы 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).