

MOLEKULÁRIS GENETIKAI LELET

Betegadatok

Név: Teszt Elek
Lakcím: 9999, Magastorony, Fő utca 18
TAJ: 000-111-222

Születési dátum: 1945.04.04
Édesanyja neve: Ápoló Margit
Leletszám: NGS23009

Beküldő adatai

Beküldő neve: Szakorvos

Beküldő intézmény: Egészségügyi Intézmény

Mintára vonatkozó információ:

Külső azonosító	Minta típusa
Minta1	genomikus DNS (vér)

Kért vizsgálat: Leukodisztrófia panel

Feltételezett diagnózis: *CSF1R*-hez kapcsolódó leukodisztrófia

Kórtörténeti összefoglaló

41 éves nőbeteg. Beszéd és járászavar, rapid kognitív hanyatlás, viselkedészavar jellemzi. Teljes ellátást igényel. Az utóbbi hónapokban generalizált tónusos-klónusos rohamok (GTKR) jelentek meg. Család: Anyja és nagybátyja hasonló betegségben szenvedett, 40-50 év között elhunyt. 4 testvére közül kettő szintén hasonló, de kevésbé súlyos tüneteket mutat. Két gyermeke egészséges.

Vizsgálat oka:

Kóroki variáns azonosítása.

Eredmények összefoglalása

Patogén *CSF1R* variáns igazolódott, ami alátámasztja a Leukodisztrófia diagnózisát.

Eredmények magyarázata:

A vizsgálat során az *CSF1R* c.2471 C>T, p.P824L misszensz patogén variáns igazolódott, amely heterozigóta, domináns formában jelent meg a betegben (részleteket lásd az 1 sz. függelékben). A heterogén patogén/valószínűleg patogén *CSF1R* variánsok a Leukodisztrófia fenotípushoz köthetőek.

Eredmények klinikai jelentősége:

A proband gyermekei 50%-os eséllyel lehetnek hordozók a *CSF1R* génben azonosított variánusra.

1. FÜGGELÉK VARIÁNSOK ADATAI

Gén	Zigótaság	Exon	HGVS leírás	Lokalizáció (GRCh37/hg19)	Variáns támogató/összes leolvasások szám	Osztályozás
CSF1R	Heterozigóta	19/22	NM_001288705.3 c.2471 C > T NP_005202.2: p.P824L	Chr5: 149,435,672 G > A	55/109 (50%)	Patogén

A variáns osztályozás evidenciái az ACMG/AMP és az ACGS 2020 irányelvek szerint:

(Richards et al 2015 PMID:25741868; Ellard et al 2020 www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf)

A CSF1R azonosított variánsa nem szerepel sem a Gnomad, sem az 1kg Phase 3 adatbázisban (PM_2 Moderate).

Számos *in silico* predikciós szoftver alátámasztja a génre vagy géntermékre gyakorolt káros hatást (MSA-SIFT: 1.0; MSA-PolyPhen2: 1.0; PhyloP: 9.64 GERP++: 19.12; CADD: 4.26) (PP3_Supporting).

Az azonosított missense variánst korábban már leírták, mint patogén besorolású eltérést (PS1_Strong).

A beteg fenotípusa specifikus a betegségre (PP4_Supporting).

Az érintett egyéneknél a variáns prevalenciája magasabb, mint a kontrollokban. (PS4_Moderate)

2. FÜGGELÉK TECHNIKAI INFORMÁCIÓK

Módszer leírása

Laboratóriumi elemzés

A genomikus DNS izolálása biológiai folyadékmintákból történt. Az izolált DNS koncentrációja fluorometrikus módszerrel került meghatározásra. Ezt követően a célrégiót dúsítottuk target specifikus primerekkel, majd a könyvtárakat amplifikáltuk Illumina adaptert tartalmazó primerekkel. A könyvtárak minősége fluorometriás gélelektroforézis módszerrel került ellenőrzésre. A szekvenálás Illumina NovaSeq 6000 platformon történt. Singleton teljes exom szekvenálás történt.

Bioinformatikai elemzés:

A nyers szekvenálási adatok generálása, beleértve a bázisok hívását és a minták szétválogatása a bcl2fastq (v2.20.0.422) program felhasználásával történt. Az egy nukleotid variánsok (SNV) és rövid inszerciók és deléciók (INDEL) egy egyedi fejlesztésű adatelemzési munkafolyamat segítségével lettek azonosítva. Első lépésként a nyers adatok minőségellenőrzést végeztük el a FastQC (v0.11.9) programmal. Az adapter és a rossz minőségű bázisok, szekvenciák eltávolítása fastp-vel (v0.21.0) történt. A szűrt, magas minőségű szekvenciákat a humán referencia genomhoz (hg19/GCRh37) illesztettük a bwa mem algoritmus (v0.7.17) alkalmazásával. A BAM fájl módosítások (sorba rendezés, szekvencia metaadat hozzáadása, index generálás, duplikátumok eltávolítása) a Picard Tools programcsomag (v2.23.3) alparancsaival történt. A térképezési statisztikákat a Picard Tools és a Qualimap (v2.2.1) szoftverek felhasználásával számítottuk ki. A variánsok azonosítása előtt a bázis minőségi értékeket a GATK BSQR modulal (v4.1.4.1) kalibráltuk újra, az ismert mutációkat tartalmazó dbSNP155 adatbázis felhasználásával. A variánshívást és a szűrést különböző GATK modulok segítségével végeztük el a célgének és régiók genomi koordinátáit tartalmazó fájl alapján. Az SNV-k és INDEL-ek kimutatására szolgáló érzékenység $\geq 99\%$, minimum lefedettség (≥ 20) mellett, azonban egy mozaik variáns allél jelenléte nem feltétlenül észlelhető. A variánsok annotációjához és klinikai jelentőségének vizsgálatához, valamint szűréséhez az Ensembl VEP (Variant effect predictor) valamint a Varseq Clinical szoftvereket használtuk.

Belső azonosító	Átlagos mélység	20x lefedettség
Belső Minta1	156,2x	98,45%

Jóváhagyás dátuma:

.....

KIÉRTÉKELŐ

.....

VALIDÁLÓ