

## РЕЗУЛЬТАТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:

Лабораторный номер:  
 Ф.И.О./ИНП пробанда:  
 Пол:  
 Дата рождения:  
 Исследованный материал:  
 Причина исследования:  
 Выполненное исследование: Панель «Наследственные заболевания сердца и нарушения липидного обмена»  
 Дата выдачи результата:

В ходе секвенирования клинического экзона у пробанда были проанализированы варианты в генах, ассоциированных с наследственными заболеваниями сердца и нарушением липидного обмена и были выявлены следующие нуклеотидные варианты:

### Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся вероятной причиной заболевания:

Ген	Позиция (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Вариант кДНК (АК)	Частота аллеля*	Референсная последовательность*	Глубина прочтения**
<b>DSP</b>	Chr6:7583996TAGTC>T	wt/del	24	c.6504_6507del p.Ser2168fs rs1561702640	<0.01%	NM_004415.4	164x

\*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 198,968 человек); н/д=нет данных (не описан).

\*\* Количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию.

### Варианты нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющие возможное отношение к фенотипу:

Ген	Позиция (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Вариант кДНК (АК)	Частота аллеля*	Референсная последовательность*	Глубина прочтения**
Не выявлено.							

\*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 198,968 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, входящих в панель «Наследственные заболевания сердца и нарушение липидного обмена».

Ген **DSP** (OMIM 125647) кодирует белок десмоплакин. Десмоплакин является важным структурным компонентом десмосом в клетках сердечной мышцы и кожи. Десмосомы — это особые структуры, необходимые для поддержания контактов между соседними клетками. В сердечной мышце десмоплакин локализован на вставочных дисках — структурах, позволяющих сердечным клеткам формировать синцитий и функционировать скоординированно. Изменения в данном гене ассоциированы с развитием следующих заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования:

- Аритмогенная дисплазия правого желудочка 8 (OMIM: 607450).
- Дилатационная кардиомиопатия с шерстистыми волосами, кератодермией и агенезией зубов (OMIM: 615821).
- Ладонно-подошвенный полосатый кератоз II (OMIM: 612908).

И с аутосомно-рецессивным типом наследования:

- Кардиомиопатия, расширенная, с шерстистыми волосами и кератодермией (OMIM: 605676).
- Летальный акантолитический буллезный эпидермолиз (OMIM: 609638).

Выявлен вариант в экзоне в гетерозиготном состоянии, который приводит к сдвигу рамки считывания (фреймшифт-вариант.). Данный вариант не был описан в литературных данных,

однако известно, что вариант локализуется в хорошо изученном и значимом функциональном домене белка, в котором описаны другие патогенные варианты (p.Arg2166Ter, p.Tyr2547Ter, p.Lys2693fs) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (PMID: 32969603, 37461109) и с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (PMID: 23671136; 27532257; 32931854). Предполагается, что данный вариант будет экспрессироваться в виде усеченного белка с нарушенным доменом С-концевой последовательности, которая имеет важное значение для взаимодействия с промежуточными филаментами (PMID: 12101406, 12802069, 21756917). Вариант присутствует в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0 с частотой 0.00018% (3 аллели на 1,613,880 контрольных хромосом, в гомозиготном состоянии не зарегистрирован).

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

Второго варианта в гене *DSP* в ходе проведенного исследования не обнаружено.

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

## РЕКОМЕНДОВАНО:

- консультация врача-генетика по результатам проведенного исследования.

## АНАЛИЗ ПРОВОДИЛИ:

Биолог  
Биоинформатик  
Биолог-генетик  
Генеральный директор

Эйсмонт Ю.А.  
Данилов Л.Г.  
Бурлаченко А.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 «DNBSEQ-G50» (MGI, Китай) методом парно-концевых чтений (2x150п.н.) со средним покрытием целевых регионов 113x. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата кодирующих участков ДНК панели КАРА HyperCap Heredity Panel (Roche).

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](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.

### 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	2x150 п.о.	Всего выявлено вариантов	67094
Среднее покрытие	113x	Вариантов после фильтрации	1
% целевых регионов с покрытием не менее 10x	98		

### СПИСОК ИСПОЛЗУЕМЫХ 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](http://www.ncbi.nlm.nih.gov))
- 5) ClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
- 6) OMIM (<http://omim.org/>)