



Ім'я Пацієнта: \*\*\*\*\*  
Дата народження: \*\*\*\*\*  
Стать: чол  
Скерував: лікар

Матеріал: кров  
Номер: Ex  
Дата отримання зразка: \*\*\*\*\*  
Дата видачі результату: \*\*\*\*\*

## WES

### Повноекзомне секвенування (Thermo Fisher Scientific)

#### Клінічна картина

**Діагноз: затримка мовного розвитку, малі фокальні епілептичні напади.  
Каріотип, мікроструктурні перебудови та кількість повторів у FMR1 не визначались.**

За Human Phenotype Ontology (HPO) застосовано наступні стандартизовані визначення:

Delayed speech and language development	HP:0000750
Seizure	HP:0001250
EEG with focal epileptiform discharges	HP:0011185

Варіанти, які можуть бути вірогідною причиною захворювання, упорядковані по пропрієтарному алгоритму з урахуванням рекомендацій ACMG, наявності в базах даних, популяційних частот і інших критеріїв.

На підставі проведеного аналізу пріоритетності і фенотипу пацієнта, описаного в представлених документах, варіанти згруповані за ступенем ймовірності їх патогенності для пацієнта.

Варіанти, що не мають ознак патогенності, або мають деякі ознаки патогенності, але не відповідні фенотипу, описаному в супровідних документах, можуть бути не включені в висновок.

#### Загальний результат

**1. Варіанти, які є найбільш ймовірною причиною захворювання.**

*Релевантних варіантів не виявлено*

**2. Варіанти в генах, які мають один або декілька важливих ознак патогенності**

*Релевантних варіантів не виявлено*

**3. Не описані раніше варіанти в генах, пов'язані з фенотипом, які мають один або декілька ознак патогенності.**

*Релевантних варіантів не виявлено*

Адреса лабораторії: Україна, м.Київ, пров.Куренівський, буд.17  
Тел.+38 (050) 685 30 45 E-mail: [ultragenom@gmail.com](mailto:ultragenom@gmail.com) [www.ultragenom.com](http://www.ultragenom.com)



Ім'я Пацієнта: \*\*\*\*\*  
Дата народження: \*\*\*\*\*  
Стать: чол  
Скерував: лікар

Матеріал: кров  
Номер: Ex  
Дата отримання зразка: \*\*\*\*\*  
Дата видачі результату: \*\*\*\*\*

## WES

### 4. Носійство інших патогенних варіантів

РЕЗУЛЬТАТ	ГЕН	ВАРІАНТ	УСПАДКУВАННЯ
<b>НОСІЙ:</b> Порушення інтелектуального розвитку, AP 67 OMIM# 603914.0001	<b>EIF3F</b>	NM_003754.3(EIF3F):c.694T>G (p.Phe232Val) Тип: SNV, missense  rs141976414	Аутосомно-рецесивне

#### Інформація про функції генів та пов'язані з ними захворювання:

Еукаріотичний фактор ініціації-3 (eIF3) є найбільшим з eIF у ссавців і складається щонайменше з 10 неідентичних субодиниць, включаючи p47 (**EIF3F**). Допомогає підтримувати рибосомні субодиниці 40S та 60S у дисоційованому стані. Основний комплекс здатний до взаємодії РНК-білок та білок-білок, що є необхідним для стимуляції реакцій ініціації трансляції. EIF3F розміщений у сегменті 11p15.4.

**Порушення інтелектуального розвитку, аутосомно-рецесивне 67** характеризується нормальним зростом, відсутністю змін фенотипу та особливих змін мозку на МРТ. Порушення інтелектуального розвитку варіює від специфічних труднощів у навчанні до тяжкої інтелектуальної недостатності. З інших ознак – частина мають судоми, частина - сенсоневральну втрату слуху. Рідко – розщілини губи/піднебіння, анальний стеноз, змінений розмір скелетних м'язів.

**ЗАКЛЮЧЕННЯ:** релевантних варіантів у генах, які пов'язані з розвитком клінічної картини у пробанда, не виявлено.

#### Рекомендації щодо подальших дій:

- Для пояснення результатів цього тесту та визначення факторів, що можуть потребувати інших тестувань з огляду на клінічну картину або сімейну історію, рекомендоване **генетичне консультування**.
- Рекомендовано визначення хромосомного статусу та кількості повторів у гені FMR1. При негативних результатах – хромосомний мікроматричний аналіз для виключення мікроструктурних перебудов.
- Варіанти, що на момент аналізу мають невизначене значення (VUS) та не пов'язані з причиною обстеження, до звіту не включені. Оскільки геномні бази даних є динамічними, з часом може знадобитись переаналіз визначених варіантів для встановлення їх патогенності.

#### Деталі визначених генетичних варіантів:

**EIF3F(NM\_003754.3):c.694T>G(p.Phe232Val), гетерозиготний, ПАТОГЕННИЙ**

- Глибина прочитування 87x



Ім'я Пацієнта: \*\*\*\*\*  
 Дата народження: \*\*\*\*\*  
 Стать: чол  
 Скерував: лікар

Матеріал: кров  
 Номер: Ex  
 Дата отримання зразка: \*\*\*\*\*  
 Дата видачі результату: \*\*\*\*\*

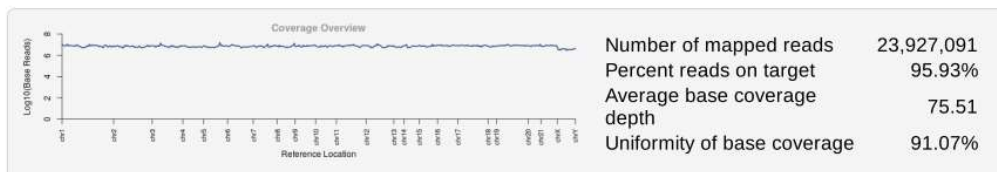
## WES

- Частота алеля 43,7%
- Кількість гомозиготних алелів у екзомному GnomAD = 0 менше 3 для рецесивного гена EIF3F (покриття екзомного gnomAD = 40,6). Кількість гомозиготних алелів у геномному GnomAD = 0 менше 3 для рецесивного гена EIF3F (покриття геномного gnomAD = 32,3).
- 9 патогенних передбачень від DANN, DEOGEN2, EIGEN, FATHMM-MKL, M-CAP, MutationAssessor, MutationTaster, PrimateAI та SIFT проти 2 доброякісних передбачень від BayesDel\_addAF та MVP.
- UniProt класифікує цей варіант як патогенний, пов'язаний з вродженими генетичними захворюваннями, порушенням інтелектуального розвитку аутосомно-рецесивним 67, синдромом Таттона-Брауна-Рахмана, відповідна публікація: 30409806.
- ClinVar має конфліктуючі інтерпретації патогенності для цього варіанта (9 заяв), у тому числі 4 патогенних та 3 ймовірно-патогенних.
- З цих причин цей варіант був класифікований як **патогенний**.

## Coverage Analysis Report



Library type: AmpliSeq Exome  
 Reference: hg19 (DNA)  
 Target regions: AmpliSeqExome.20141113.designed



Amplicon Read Coverage		Target Base Coverage	
Number of amplicons	293,903	Bases in target regions	57,742,646
Percent assigned amplicon reads	95.93%	Percent base reads on target	94.81%
Average reads per amplicon	78.10	Average base coverage depth	75.51
Uniformity of amplicon coverage	91.52%	Uniformity of base coverage	91.07%
Amplicons with at least 1 read	99.46%	Target base coverage at 1x	99.31%
Amplicons with at least 20 reads	88.27%	Target base coverage at 20x	87.18%
Amplicons with at least 100 reads	29.43%	Target base coverage at 100x	27.30%
Amplicons with at least 500 reads	0.03%	Target base coverage at 500x	0.03%
Amplicons with no strand bias	92.36%	Target bases with no strand bias	89.06%
Amplicons reading end-to-end	66.38%	Percent end-to-end reads	72.98%
Amplicon base composition bias	1.219		



Ім'я Пацієнта: \*\*\*\*\*  
Дата народження: \*\*\*\*\*  
Стать: чол  
Скерував: лікар

Матеріал: кров  
Номер: Ex  
Дата отримання зразка: \*\*\*\*\*  
Дата видачі результату: \*\*\*\*\*

## WES Метод

Аналіз ДНК проводиться за технологією секвенування нового покоління методом парно-кінцевого зчитування. Для пробопідготовки використовується методика селективного захоплення ділянок ДНК, що відносяться до кодуєчих областей генів з відомим клінічним значенням (клінічний екзом) або генів, асоційованих з групою захворювань (панелі генів) і описаних в базі даних OMIM або спеціалізованих базах.

Середнє покриття цільових ділянок секвенування в досліджуваних генах становить не менше 70x. Це означає, що кожна досліджувана ділянка генома в середньому аналізується не менше 70 разів для уникнення впливу технічних помилок читання на результати дослідження. Таке покриття дозволяє здійснювати детекцію варіантів, в середньому, не менше ніж в 98% цільових ділянок, що входять в дослідження. Для складних ділянок геному (наприклад, GC-багатих ділянок) середнє покриття може бути нижче. Ділянки генома з покриттям, що не відповідає критеріям достовірності внаслідок технічних обмежень секвенування, в подальший аналіз не включаються.

Метод дозволяє виявити успадковані або новоутворені (de novo) варіанти нуклеотидної послідовності (однонуклеотидні заміни, невеликі інсерції та делеції - до 10 п.н.), які можуть бути причиною генетичного захворювання. Виявлені варіанти оцінюються згідно стандартів контролю якості, включаючи також і відповідний рівень глибини покриття. Чутливість детекції інсерцій / делецій є обмеженою в регіонах гомополімерів довжиною більше восьми нуклеотидів. Проблеми з детекцією варіантів можливі в регіонах ДНК із низькою комплексністю, варіативністю числа копій великорозмірних послідовностей, великорозмірними інсерціями / делеціями та регіонах з високою гомологією до інших геномних локусів.

Технічні обмеження методу не дозволяють виявляти мутації в інтронних областях (за винятком канонічних сайтів сплайсингу), варіації довжини повторів (в тому числі експансії триплетів), а також мутації в генах, у яких в геномі існує близький по послідовності паралог (псевдоген). Метод не призначений для визначення фази пар гетерозиготних мутацій, а також для оцінки рівня метилювання або виявлення мутацій в стані мозаїчності.

У деяких випадках біоінформатичний аналіз даних дозволяє запідозрити наявність структурних перебудов (мікроделецій і мікродуплікацій). Однак цей підхід не є рекомендованим методом аналізу варіацій числа копій генів, і виявлені перебудови підлягають обов'язковому підтвердженню референтним методом (хромосомний мікроматричний аналіз). Дрібні структурні порушення, однобатьківські дисомії і мозаїчні варіанти числа копій генів методом секвенування не виявляються; для цього повинен бути використаний валідований метод хромосомного мікроматричного аналізу. Невиявлення структурних варіантів при секвенуванні не виключає їх наявності у пацієнта.

Виявлені варіанти аналізуються за допомогою бази даних генетичних варіантів **ClinVar** та інших публічних геномних баз даних. Варіанти класифікуються відповідно до стандартів та настанов щодо інтерпретації, встановлених Американським Коледжем Медичної генетики (**ACMG**). Результати досліджень завжди слід інтерпретувати в контексті сімейної історії, анамнезу та поточної інформації про захворювання. Транслокації, статус метилювання, інверсії та глибокі інтронні варіанти не виявляються шляхом секвенування і не будуть ідентифіковані цим аналізом.

Варіанти, наведені в таблиці вище, є «патогенними» (Pathogenic), «ймовірно патогенними» (Likely Pathogenic) та «варіантами з різними клінічними проявами» (Varying Clinical Consequence). Варіанти

Адреса лабораторії: Україна, м.Київ, пров.Куренівський, буд.17  
Тел.+38 (050) 685 30 45 E-mail: [ultragenom@gmail.com](mailto:ultragenom@gmail.com) [www.ultragenom.com](http://www.ultragenom.com)



Ім'я Пацієнта: \*\*\*\*\*  
Дата народження: \*\*\*\*\*  
Стать: чол  
Скерував: лікар

Матеріал: кров  
Номер: Ex  
Дата отримання зразка: \*\*\*\*\*  
Дата видачі результату: \*\*\*\*\*

## WES

з невідомою значимістю (VOUS), ймовірно доброякісні (Likely Benign) та доброякісні (Benign) варіанти зазначаються за запитом лікаря або пацієнта.

### Обмеження методу

На результати можуть вплинути деякі біологічні фактори, зокрема, генетичні варіанти, що заважають аналізу. Крім того, помилки в результаті можуть бути пов'язані з людиною або тест-системою, контамінацією, обладнанням, що використовується, помилками ідентифікації та статусу, наданням неповної або невідповідної інформації щодо клінічних проявів у пробанда, змінами у існуючих наукових базах та системах класифікації. Даний тест не спроможний визначати дефекти плідності (триплоїдія, тетраплоїдія та інше) та мутації, які не входять до списку аналізованих генів.

***Для генів, які мають негативний результат тесту, завжди є невеликий ризик того, що людина все ж може бути носієм патогенного варіанту при необтяженій сімейній історії. Це називається "залишковим ризиком".***

Дослідження ДНК не є остаточним аналізом при дослідженні певних станів у всіх осіб. Цей тест повинен бути одним із багатьох аспектів, який використовує медичний працівник, щоб допомогти з діагностикою та терапією, але не може використовуватись як єдиний при постановці діагнозу. Експлуатаційні характеристики визначені виробником.

**Звіт складено та валідовано:**

Біолог, лабораторний генетик

Науковий директор, головний біолог