

Лаборатория молекулярно-генетической диагностики 1



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

по результатам секвенирования ДНК (панель «Limb-Girdle Muscular Dystrophies»)

Пункт прейскуранта: 4.80.1 Поиск мутаций в 31 гене поясно-конечностных мышечных дистрофий

Номер карты 33719/2025 Номер исследования 054446361

Пациент: Карасев Ярослав Денисович

Дата рождения: 12.07.2020

Номер ДНК: 14968

Дата поступления материала в лабораторию: 01.09.2025

Направляющая организация: РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова г.Москва

Направивший врач: Вотякова Н.А.

Диагноз: «Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера».

1. Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
DMD	chrX:32380983G>T	T	37	c.5247C>A	p.(Cys1749Ter)	н/д	NM_004006.3	x376

*Частоты аллелей приведены по базе Genome Aggregation Database (gnomAD) (данные по 125748 экзонам и 15708 геномам).
н/д = нет данных (не описан)

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

У Карасева Ярослава Денисовича проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с наследственными формами мышечной дистрофии, обусловленными вариантами в генах *DMD*, *CAPN3*, *EMD*, *SGCG*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *POMT1*, *POMT2*, *ANO5*, *FKTN*, *ISPD*, *LMNA*, *CAV3*, *DAG1*, *POPDC3*, *FHL1*, *GAA*, *PLEC*, *POMGNT1*, *POMGNT2*, *GMPPB*, *HNRNPDL*, *GNE*, *FKBP14*, *DYSF*, *DNAJB6*, *BVES*, *TRIM32*.

Выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CM179710), а также зарегистрированный в базе данных LOVD (#0000645965) как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 37 гена *DMD* (chrX:32380983G>T) в гемизиготном состоянии. Данный вариант приводит к нонсенс-замене (NM_004006.3: c.5247C>A, p.(Cys1749Ter)) и появлению преждевременного терминирующего кодона. Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках Genome Aggregation Database (gnomAD v.2.1.1). Нонсенс-варианты в гене *DMD* в гемизиготном состоянии описаны у пациентов мужского пола с мышечной дистрофией Дюшенна (Duchenne muscular dystrophy, OMIM:310200), мышечной дистрофией Беккера (Becker muscular dystrophy, OMIM:300376) и у пациентов с X-сцепленной формой дилатационной кардиомиопатии 3В типа (Cardiomyopathy, dilated, 3B, OMIM:302045). В связи с этим данный вариант следует расценивать как патогенный, являющийся наиболее вероятной причиной заболевания у пробанда.

Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS).

Клиническое заключение по результатам данного исследования может быть дано только врачом-генетиком.

Анализ ДНК пациента проведен на секвенаторе нового поколения NextSeq/MiSeq методом парно-концевого чтения. Для пробоподготовки использована технология ультрамультиплексной ПЦР сопряженная с последующим секвенированием (ParSeq™). Анализ проведен с использованием кастомной панели «Limb-Girdle Muscular Dystrophies» включающей кодирующие последовательности генов: *DMD*, *CAPN3*, *EMD*, *SGCG*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *POMT1*, *POMT2*, *ANO5*, *FKTN*, *ISPD*, *LMNA*, *CAV3*, *DAG1*, *POPDC3*, *FHL1*, *GAA*, *PLEC*, *POMGNT1*, *POMGNT2*, *GMPPB*, *HNRNPDL*, *GNE*, *FKBP14*, *DYSF*, *DNAJB6*, *BVES*, *TRIM32*.

Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA 20.05>.

Обработка данных секвенирования проведена с использованием программного обеспечения ngs-data.ru [6].

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов» и Genome Aggregation Database (gnomAD v.2.1.1). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional версия 2025.1, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии) и литературные данные. В заключение включены только варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента.

Ограничения методики: метод не позволяет 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), вариации длины гомополимеров (более 4 нуклеотидов), а также мутации в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения цис-, транс-положения пар гетерозиготных мутаций, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления мутаций в состоянии мозаицизма.

СВЕДЕНИЯ О КАЧЕСТВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя глубина покрытия всех кодирующих областей по данным программы NGSDData составляет 800,0, ширина покрытия (x10) – 99,4%.

В таблице представлены гены с неполным покрытием, покрытие остальных генов составляет 100%

Ген	Транскрипт	Номера экзонов с покрытием x<10	Номера экзонов, покрытых частично
<i>EMD</i>	NM_000117		2, 6
<i>DAG1</i>	NM_001165928	2, 3, 4	5
<i>PLEC</i>	NM_201380		17, 28, 31
<i>POPDC3</i>	NM_022361		2
<i>FKTN</i>	NM_001079802	2	3
<i>POMT2</i>	NM_013382	10	
<i>GNE</i>	NM_001128227		10, 8
<i>SGCA</i>	NM_000023		6

Ген	Транскрипт	Номера экзонов с покрытием $x < 10$	Номера экзонов, покрытых частично
DYSF	NM_001130987		13
ANO5	NM_213599		21, 22

ССЫЛКИ НА ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ И ЛИТЕРАТУРУ

1. <http://www.omim.org/>
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>
3. <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/all.php>
4. <http://gnomad.broadinstitute.org>
5. <https://www.gene-talk.de>
6. Бескоровайный Н.С. Программа «NGSData» // Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2021614055. 2021.
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Заклязьминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019; 18(2): 3-23, DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.

23.09.2025

Специалист лаборатории

Зинина Е.В.

Зав. лабораторией, д.м.н.

Щагина О.А.