

ДАННЫЕ ПАЦИ	ЕНТА	БИОМАТЕРИАЛ		ДАННЫЕ направляющего врача			
ФИО		Номер	S24750 / 15U02558				
Пол	Мужской	Источник	Слюна	Учреждение	ГКБ N51		
Возраст	34	Дата получения	3 Сентября 2015				
Код		Дата отчета	4 Ноября 2015				

Результаты исследования:

Направительный диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия

Запрошенное исследование: Гипертрофическая кардиомиопатия – полная панель (90 генов)

РЕЗУЛЬТАТ: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ

Была выявлена патогенная мутация в гене МҮВРСЗ, связанная с гипертрофической кардиомиопатией

Ген	Вариант	Результат	Патогенность	Частота в популяции	Количество ссылок
МҮВРСЗ	NP_000247.2:p.Gln1233* NM_000256.3:c.3697C>T NC_000011.9:g.47353740G>A	Гетерозигота	Причинно- следственная связь с заболеванием очень вероятна	Очень редкий вариант (<0.5% контрольной популяции)	25

Также были выявлены другие генетические варианты, возможно не связанные с данным заболеванием *(см Приложение 2)*.

Клиническая интерпретация

Выявлена мутация в гене *МҮВРСЗ*. Данный генетический вариант ассоциирован с развитием гипертрофической кардиомиопатии. Пенетрантность может быть неполной и клинические проявления могут быть невыраженными, при условии отсутствия дополнительных генетических и средовых факторов. У носителей данной мутации следует определять риск внезапной смерти и наблюдать/лечить согласно клиническим рекомендациям.

Показано проведение семейного скрининга для выявления лиц, находящихся в зоне риска. Диагностика данного варианта гена *MYBPC3* обладает прогностической значимостью.

Присутствие данного генетического варианта не исключает наличия дополнительных изменений в других генах, потенциально вовлеченных в развитие данного заболевания.

Технические аспекты исследования

Полученный образец биоматериала был исследован методом массивного параллельного секвенирования с применением панели из 90 генов, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией.

Signatures

Д-р Анна Семенова Кардиолог, к.м.н., Научный комитет Д-р Лоренцо Монсеррат Иглесиас Кардиолог и Научный Директор



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

ДЕТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ген: *MYBPC3* (кодирует синтез белка Миозин-связывающий белок C, сердечный тип) NP 000247.2:p.Gln1233*/NC 000011.9:g.47353740G>A

Гетерозиготное носительство: мутация присутствует только в одной копии гена.

Классификация мутации: Нуклеотидный код: NM_000256.3:c.3697C>T, NC_000011.9:g.47353740G>A. Аминокислотный код: NP_000247.2:p.Gln1233*. dbSNP ID: rs397516037. Альтернативное название на уровне белка: Gln1233Stop, NP_000247.2:p.Q1233*. Локализация: экзон 33.

Патогенность: причинно-следственная связь с заболеванием очень вероятна.

Частота встречаемости в популяции: редкий вариант (<1% контрольной популяции).

Фенотипы	Носители (семьи)	Неносители	Без генетического исследования	Bcero
Гипертрофическая кардиомиопатия	33 (20)	2	6	41
3доровые	4 (3)	27	7	38
Нет данных о фенотипе	2 (2)	1	22	25

Клиническая информация

- **Предшествующая информация:** данный генетический вариант был описан в ряде научных публикаций и патогенность мутации Gln1233* отчетливо установлена (см. подробности ниже).
- Информация о наличии в общей популяции / контрольной группе: информация о наличии данного варианта гена представлена у одного индивидуума в одной из общественных баз данных по генотипированию общей популяции (ExAC Browser, см таблицу ниже). Согласно другому источнику информации: van Driest с соавт. классифицировали данный вариант Gln1233* как редкий полиморфизм, так как он был установлен у 2% из 200 вероятно здоровых лиц контрольной группы (100 белокожих и 100 чернокожих).
- Описание клинических случаев: эта мутация была выявлена в семьях из разных стран и разного этнического происхождения. Все носители с доступыными клиническими данными имели определенный или вероятный диагноз гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). В ряде семей продемонстрирована связь между носительством данной мутации и наличием ГКМП (семейная косегрегация заболевания). Erdmann с соавт. продемонстрировали эффект основателя для мутации Gln1233* в развитии ГКМП в семьях турецкого происхождения. Пенетрация данной мутации может быть неполной, что объясняет ее редкую встречаемость в общей популяции и предполагаемое присутствие в контрольной группе. Кроме того, небольшое выявление данной мутации в общей популяции может быть объяснено невыраженной клинической манифестацией заболевания у некоторых носителей. Так, два носителя мутации (из разных семей) с умеренной гипертрофией миокарда ЛЖ (что не соответствовало диагностическим критериям ГКМП) были классифицированы как возможно больные, однако оба были моложе 20 лет.

Средний возраст постановки клинического диагноза ГКМП у носителей данной мутации составляет около 40 лет. Большинство из доступных для анализа больных имели незначительную или умеренно-выраженную гипертрофию



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

миокарда. Только в трех случаях присутствовала гипертрофия более 30 мм. Однако, генетический анализ в этих семьях был крайне неполным (секвенирование одного или двух генов), что не позволяет исключить наличие дополнительной мутации. В частности, одной из упомянутых трех больных с выраженной гипертрофией миокарда (максимальная толщина стенки 33 мм) была 14-ти летняя девочка из Венгрии. В ее семье носителями той же мутации были: ее 33-х летний отец, который имел менее выраженную гипертрофию (21 мм), а также ее 37-ми летний дядя с минимальным утолщением стенки миокарда (12мм). Эти данные дают серьезные основания предполагать наличие у девочки дополнительной мутации, ставшей причиной более выраженного фенотипа (гипертрофии) в раннем возрасте.

Другой пробанд из Австралии с гипертрофией ближе к тяжелой степени выраженности (28 мм) также имел непатогенный одно-нуклеотидный полиморфизм в том же гене (Arg326GIn, как и у пациента в настоящем исследовании), который мог влиять на проявление гена, выступая в роли генетического модификатора; и мы также не можем исключить наличие других генетических вариантов, потенциально могших повлиять на развитие заболевания в данном случае. Комбинация мутации Gln1233* и полиморфизма Arg326Gln совместно с вариантом с.2067+38A>Т при секвенировании гена *МувРСЗ* была обнаружена у пациента из России с ранней манифестацией и быстрым прогрессированием заболевания, а также семейным анамнезом внезапной сердечной смерти (ВСС). Дополнительные генетические факторы также не могут быть исключены в данном случае. Следует отметить, что сочетание гетерозиготного носительства мутации Gln1233* и варианта Arg326Gln было ранее описано в ассоциации с ГКМП, но без ВСС.

Большинство носителей мутации Gln1233* имели недостаточность кровообращения I или II ФК (NYHA). Систолическая дисфункция ЛЖ была описана у 72-х летнего носителя мутации: женщины с сопутствующей ишемической болезнью сердца, которая перенесла инсульт/ТИА за 6 лет до исследования. Одному носителю мутации с семейным анамнезом внезапной смерти (у 2-х родственников) был установлен кардиовертер-дефибриллятор с целью первичной профилактики внезапной смерти.

Функциональные исследования / Исследования на животных

Функциональные исследования с использованием мРНК из лимфоцитов подтвердили формирование преждевременного стоп-кодона в позиции 1233 (отсутствие 41-й С-концевой последовательности) и потерю миозин-связывающего участка (Erdmann c соавт., 2001).

База данных Exome Aggregation Consortium (ExAC)

Популяция	Кол-во поврежденных аллелей	Общ кол- во аллелей	Гомозиготы	Гетерозиготы	Аллельная частота (%)
Европа (не финны)	1	66626	0	1	<0.01
Африка	0	9770	0	0	0
Восточная Азия	0	8610	0	0	0
Европа (финны)	0	6614	0	0	0
Латинская Америка	0	11568	0	0	0
Другие	0	896	0	0	0
Южная Азия	0	16506	0	0	0
Всего	1	120590	0	1	<0.01

Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA (http://exac.broadinstitute.org) [Version: 0.3]



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Биоинформационное исследование

Данный вариант приводит к формированию преждевременного стоп-кодона в положении 1233. Это изменение локализовано в С10 домене миозин-связывающего белка С (сердечная изоформа); этот домен взаимодействует с легким меромиозином (light-meromyosin (LMM)) и титином (titin) (совместно с С8 и С9). Наличие данной мутации приводит к нарушению транскрипции, которая может оборваться до трансляции через нонсенс-медиируемое разрушение мРНК. Единственная функционирующая копия (нормальный аллель) может синтезировать достаточное количество белка для удовлетворения физиологических потребностей организма. Тем не менее, если количество белка не достаточное, заболевание может развиться по механизму гаплонедостаточности. Неполноценные (укороченные) белки, которые не были элиминированы, иногда могут подавлять нормально функционирующий сохранный белок.

Предикторные модели значимости мутаций

(Эти результаты имеют ограниченное клиническое применение и могут быть использованы для ознакомления только как дополнительная информация)

Предикторные модели	Результат	Значение	Версия
SIFT	Повреждающий	0.02	Рассчитано из ENSEMBL 55 (September, 2014)
MutationTaster	Вызывающий заболевание	1	

SIFT: в пределах от 0 до 1. Значение <0.05 принято называть «Повреждающим», а все другие «Допустимыми». MutationTaster: в пределах от 0 до 1. Значения, близкие к 1 имеют высокую прогностическую надежность

Неблагоприятные события

Большие события	Носители	Неносители	Без генетического исследования	Bcero
Внезапная смерть	2	0	4	6
Фатальный инсульт	1	0	0	1
Нефатальный инсульт/ТИА	1	0	0	1

Неблагоприятные события описаны в 20 семьях: 6 случаев внезапной смерти (2 у носителей мутации, 4 у лиц без генетического анализа); 1 фатальный инсульт (1 у носителя мутации); 7 смерть по неустановленной причине (1 у носителя мутации, 6 без генетического анализа); 1 нефатальный инсульт (1 у носителя мутации); (см таблицы).

Информация о гене

Данный ген кодирует синтез сердечной изоформы миозин-связывающего белка С. Белок обнаруживается в С участке (cross-bridge-bearing zone) кардиомиоцита. Его функция связана с модуляцией мышечной сократимости и, вероятно, регулируется фосфорилированием. Мутации в гене *МҮВРСЗ* являются установленной причиной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), и в некоторых когортах при проведении генетического анализа могут быть самой распространенной причиной заболевания. Патофизиологический вклад этих мутаций (вариантов) хорошо исследован и установлено, что они могут вызывать гаплонедостаточность, что приводит к повышению чувствительности саркомера к воздействию ионов кальция.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Заключение

Мы расцениваем данный генетический вариант как мутацию. Все полученные данные подтверждают связь Gln1233* с гипертрофической кардиомиопатией. Имеющаяся информация о носителях данной мутации предполагает наличие гипертрофии миокарда незначительной до умеренной степени выраженности и, возможно, неполную пенетрантность мутации. Гипертрофическая кардиомиопатия аутосомно-доминантный тип наследования и существует 50% вероятности присутствия мутации у каждого ребенка. Семейный скрининг показан для выявления лиц с повышенным риском развития заболевания. Выявление данного генетического варианта может быть использовано для оценки прогноза.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1: ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Подробное описание семей (р.Gln1233* мутация в МҮВРСЗ)

Семья 74 [ссылки: 5, 8]

Страна происхождения семьи (или публикации): Австралия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация об одном носители мутации (1 пациент с гипертрофической кардиомиопатией). Мы также располагаем информацией о 4 неносителях мутации (здоровых или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 10 родственников без генетического анализа (2 здоровых или без фенотипа заболевания, 8 необследованных (фенотип не известен)).

Известные неблагоприятные события в данной семье: случаев внезапной смерти не было; 1 смерть по неустановленной причине (при отсутствии генетического анализа); (см таблицы).

Семья 595 [ссылки: 2, 3]

Страна происхождения семьи (или публикации): Турция. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 2 носителях мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией, 1 необследованный). Мы также располагаем информацией об 1 неносителе (1 здоровый или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 5 родственников без генетического анализа (2 с гипертрофической кардиомиопатией, 3 здоровых или без фенотипа заболевания).

Известные неблагоприятные события в данной семье: 2 внезапные смерти (2 при отсутствии генетического анализа) (см таблицы).

Семья 596 [ссылки: 2, 3]

Страна происхождения семьи (или публикации): Турция Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация об 1 носители мутации (1 с гипертрофическом кардиомиопатией). Мы также располагаем информацией о 3 неносителях (3 здоровых или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 4 родственника с отсутствующим генетическим анализом (2 с гипертрофической кардиомиопатией, 2 здоровых или без фенотипа заболевания).



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Известные неблагоприятные события в данной семье: 2 случая внезапной смерти (без генетического анализа); (см таблицы).

- Пациент 4648: внезапная смерть (40-50 лет).

- Пациент 4641: имплантация КВД с целью первичной профилактики. Сердцебиения.

Семья 832 [ссылка: 4]

Страна происхождения семьи (или публикации): США. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация об 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 2034 [ссылки: 9, 16]

Страна происхождения семьи (или публикации): Германия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация об 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией)

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

- Пациент 12341: семейный анамнез гипертрофической кардиомиопатии.

Семья 2450 [ссылки: 7, 10]

Страна происхождения семьи (или публикации): Германия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 5 носителях мутации (4 с гипертрофической кардиомиопатией, 1 с возможной гипертрофической кардиомиопатией). Мы также располагаем информацией об 1 неносителе (1 здоровый или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 6 родственников с отсутствующим генетическим анализом (6 необследованные)

Известные неблагоприятные события в данной семье: случаев внезапной смерти не было; 2 смерти по неустановленным причинам (2 без генетического анализа); 1 нефатальный инсульт (1 носитель мутации); (см таблицы).

- Пациент 13225: носитель мутации с систолической дисфункцией, ишемической болезнью сердца и перенесший инсульт в возрасте 64 лет.

Семья 2451 [reference: 10]

Страна происхождения семьи (или публикации): Германия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 3 носителях мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией, 2 с возможной гипертрофической кардиомиопатией). Мы также располагаем информацией об 1 неносителе (1 здоровый или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 6 родственников без генетического анализа (1 с гипертрофической кардиомиопатией, 5 необследованных).

Известные неблагоприятные события в данной семье: 1 случай внезапной смерти (1 носитель мутации); (см таблицы).

Семья 8871 [Не опубликовано]



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Страна происхождения семьи (или публикации): Греция. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 2 носителях мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией, 1 необследованный). Мы также располагаем информацией об 1 неносителе (1 не обследован).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 14035 [ссылка: 12]

Страна происхождения семьи (или публикации): Франция.

Имеется информация об 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 18571 [ссылка: 13]

Страна происхождения семьи (или публикации): Италия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация об 1 носителе (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 20052 [ссылка: 14]

Страна происхождения семьи (или публикации): Российская Федерация.

Имеется информация об 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

- Пациент 54044: этот пациент имел раннюю манифестацию заболевания, быстрое прогрессирование и семейный анамнез внезапной смерти.

Семья 22778 [ссылка: 17]

Страна происхождения семьи (или публикации): Венгрия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 3 носителях мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией, 2 здоровых или без фенотипа заболевания). Мы также располагаем информацией о 4 неносителях (4 здоровых или без фенотипа заболевания).

Известные неблагоприятные события в данной семье: случаев внезапной смерти в семье не было; 1 фатальный инсульт (1 у носителя мутации); (см таблицы).

- Пациент 60605: она умерла внезапно в возрасте 49 лет из-за эмболического инсульта на фоне тромбоза полости левого желудочка (данные аутопсии).

Семья 22779 [ссылка: 17]

Страна происхождения семьи (или публикации): Венгрия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 3 носителях мутации (2 с гипертрофической кардиомиопатией, 1 здоровый или без фенотипа заболевания). Мы также располагаем информацией о 3 неносителях (3 здоровых или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 1 родственника с отсутствующим генетическим анализом (1 с гипертрофической кардиомиопатией).



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Известные неблагоприятные события в данной семье: случаев внезапной смерти в семье не было; 1 смерть по неустановленной причине (1 с отсутствующим генетическим анализом); (см таблицы).

Семья 22780 [ссылка: 17]

Страна происхождения семьи (или публикации): Венгрия. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 2 носителях мутации (2 с гипертрофической кардиомиопатией). Мы также располагаем информацией о 4 неносителях (4 здоровых или без фенотипа заболевания).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 22901 [ссылка: 15]

Страна происхождения семьи (или публикации): США.

Имеется информация о 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардомиопатией). Мы также располагаем информацией о 4 неносителях (4 здоровых или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 2 родственников с отсутствующим генетическим анализом (2 не обследованы).

Известные неблагоприятные события в данной семье: 1 случай внезапной смерти (1 у носителя мутации); 1 смерть по неустановленной причине (1 с отсутствующим генетическим анализом); (см таблицы)

Семья 24532 [ссылка: 1]

Страна происхождения семьи (или публикации): Германия.

Имеется информация об 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 25009 [ссылка: 11]

Страна происхождения семьи (или публикации): неизвестно. Этническая принадлежность: западные европеоиды.

Имеется информация о 7 носителях мутации (4 с гипертрофической кардиомиопатией, 2 с возможной гипертрофической кардиомиопатией, 1 здоровый или без фенотипа заболевания). Мы также располагаем информацией о 4 неносителях (1 с гипертрофической кардиомиопатией, 1 с возможной гипертрофической кардиомиопатией, 2 здоровых или без фенотипа заболевания). Мы также обнаружили 1 родственника с отсутствующим генетическим анализом (1 не обследован)

Известные неблагоприятные события в данной семье: случаев внезапной смерти в семье не было; 2 смерти по неустановленным причинам (1 носитель мутации, 1 с отсутствующим генетическим анализом); (см таблицы).

Мутация в *MYBPC3*, вероятно, ассоциирована с заболеванием в данной семье, чего нельзя сказать о мутации в гене *CSRP3*. Тем не менее, носители обеих мутаций имели более выраженные фенотипические проявления или более ранний возраст начала заболевания, что указывает на тот факт, что CSRP W4R мутация может выступать в роли модификатора.

- Пациент 66208: нет клинических данных об этом пациенте.
- Пациент 66206: отмечен, как «здоровый или без фенотипа заболевания», тем не менее максимальная толщина стенки 11 мм (молодой).
- Пациент 66207: МЖП по данным двухмерной ЭХОКГ превышает норму.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

- Пациент 66199: клинический статус этого пациента был описан, как «не классифицирован». Тем не менее, мы считаем, что толщина МЖП 18 мм превышает ожидаемое утолщение при артериальной гипертензии.

Семья 25201 [ссылка: 19]

Страна происхождения семьи (или публикации): Чешская Республика.

Имеется информация об 1 носителе мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 30991 [ссылка: 6]

Страна происхождения семьи (или публикации): Австралия.

Имеется информация об 1 носители мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Семья 49255 [Не опубликовано]

Страна происхождения семьи (или публикации): США.

Имеется информация об 1 носители мутации (1 с гипертрофической кардиомиопатией).

Известные неблагоприятные события в данной семье: нет.

Общее количество человек контрольной группы 1523: ссылка 2, 50 человек; ссылка 4, 200 человек; ссылка 5, 150 человек; ссылка 7, 168 человек; ссылка 10, 430 человек; ссылка 13, 192 человека; ссылка 19, 100 человек; другие ссылки, 233 человек. 4 человека контрольной группы имели мутацию: ссылка 4, 4 человека.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Таблица 1: Генетические и клинические характеристики носителей мутации, у которых имелись неблагоприятные события (мутация p.Gln1233* в гене *МҮВРСЗ*)

Номер пац-та	Номер семьи	Мута ция	Другие мутации	Клинич диагноз	Пол	Возраст диагноза	Возраст послед наблюд ения	NYHA	MA	ВС в семье	ГЛЖ (макс)	ЖТ- ФЖ -ЖЭ	Обмо роки	Патол реак АД на нагр	Обстр (град)	Сист дис ф (ФВ)	Событие (возраст)	Комм
13225	2450	+	Нет	ГКМП	М	?	72	+ (III)	?	-	+(17)	?	?	?	?	+(45)	Нефатал инсульт (64)	
13240	2451	+(O)	Нет	гкмп?	ж	?	42	?	?	?	?	?	?	?	?	?	BC (42)	
60605	22778	+	Нет	ГКМП	ж	43	49	?	?	?	+(32)	?	?	?	-	+	Фатальн ый инсульт (49)	
61157	22901	+	Нет	ГКМП	ж	<57	57	?	?	?	+(24)	?	?	?	+(35)	-(68)	BC (57)	Во время соверше ния покупок
66208	25009	+(O)	Нет	ГКМП	Ж	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Смерть от неизв причины	

Мутация: + = да, +(0) = облигатный носитель, +(H) = гомозигота; Возраст диагноза — возраст при постановке диагноза; Возраст послед наблюдения — возраст при последнем контакте с врачом; NYHA: New York Heart Association, функциональный класс; МА: мерцательная аритмия ([1] постоянная форма, [2] пароксизмальная форма); ВС в семье: семейный анамнез внезапной смерти; ГЛЖ (макс): гипертрофия миокарда левого желудочка (максимальная толщина стенки ЛЖ в мм); ЖТ-ФЖ-ЖЭ — [1] неустойчивая желудочковая тахикардия, (ЖТ), [2] устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия, [3] устойчивая полиморфная желудочковая тахикардия, [4] torsade de pointes, [5] фибрилляция желудочков (ФЖ), [6] частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ); Патол реак АД на нагр — неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку; Обстр (град): обструкция выходного тракта ЛЖ, градиент в мм рт. ст. Сист дисф (ФВ): систолическая дисфункция, фракция выброса, %. Неустойчивая желудочковая тахикардия, обмороки, семейный анамнез преждевременной внезапной смерти, выраженная гипертрофия (максимальная толщина стенки >30 мм) и неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку расцениваются как факторы риска внезапной смерти. Выделенные строки содержат информацию о пробандах.



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Таблица 2: Генетические и клинические характеристики носителей мутации без документированных неблагоприятных событий (мутация p.Gln1233* в гене *МҮВРСЗ*)

Номер пац-та	Номе р семьи	Мута ция	Другие мутаци и	Клинич диагноз	Пол	Возраст диагноза	Возраст послед наблюд ения	NYHA	MA	ВС в семье	ГЛЖ (макс)	ЖТ- ФЖ -ЖЭ	Обмо роки	Патол реак АД на нагр	Обстр (град)	Сист дисф (ФВ)	Комм
267	74	+	Нет	ГКМП	ж	48	53	- (I)	?	-	+(28)	?	-	?	?	?	
4633	595	+	Нет	ГКМП	М	41	50	+ (11)	?	+	+(20)	[1]	-	?	-	-(68)	
4638	595	+	Нет	?	ж	?	27	?	?	+	?	?	?	?	?	?	
4641	596	+	Нет	ГКМП	М	25	29	+ (11)	?	+	+(17)	?	-	?	+(70)	-(71)	
6158	832	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
12341	2034	+	Нет	ГКМП	ж	63	67	+ (11)	?	+	+(21)	?	?	?	-	?	
13232	2450	+	Нет	ГКМП	М	42	48	+ (11)	?	-	+(24)	?	?	?	?	-(70)	_
13233	2450	+	Нет	ГКМП	ж	43	43	- (I)	?	-	+(14)	?	?	?	?	-(65)	
13234	2450	+	Нет	ГКМП	М	44	44	- (I)	?	-	+(18)	?	?	?	?	-(70)	
13237	2450	+	Нет	гкмп?	М	17	17	- (I)	?	-	+(12)	?	?	?	?	-(70)	_
13238	2451	+	Нет	ГКМП	ж	27	37	?	?	+	+(24)	?	?	?	?	-(64)	
13246	2451	+	Нет	гкмп?	М	?	15	?	?	+	+(12)	?	?	?	?	-	_
32674	8871	+	Нет	ГКМП	М	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	
42834	8871	+	Нет	?	ж	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
43812	14035	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	
51082	18571	+	Нет	ГКМП	М	20	28	- (I)	?	-	+(32)	[1]	+	?	-	-(60)	



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Номер пац-та	Номе р семьи	Мута ция	Другие мутаци и	Клинич диагноз	Пол	Возраст диагноза	Возраст послед наблюд ения	NYHA	МА	ВС в семье	ГЛЖ (макс)	ЖТ- ФЖ -ЖЭ	Обмо роки	Патол реак АД на нагр	Обстр (град)	Сист дисф (ФВ)	Комм
54044	20052	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	?	
60606	22778	+	Нет	-	М	?	18	?	?	?	-(8)	?	?	?	?	?	
60607	22778	+	Нет	-	ж	?	34	?	?	?	-(10)	?	?	?	?	?	
60612	22779	+	Нет	ГКМП	М	33	33	?	?	?	+(21)	?	+	?	+(165)	?	
60613	22780	+	Нет	ГКМП	ж	62	62	?	?	?	+(23)	?	?	?	+(35)	?	
60614	22779	+	Нет	ГКМП	Ж	14	14	?	?	?	+(33)	?	?	?	?	?	
60615	22779	+	Нет	-	М	?	37	?	?	?	-(12)	?	?	?	?	?	
60620	22780	+	Нет	ГКМП	Ж	38	38	?	?	?	+(18)	?	?	?	?	?	
64968	24532	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	
66198	25009	+	Нет	ГКМП	ж	<66	66	?	?	?	+(21)	?	?	?	+	?	
66200	25009	+	Нет	ГКМП	ж	<44	44	+ (11)	?	?	+(17)	?	?	?	-	?	
66202	25009	+	Нет	ГКМП	ж	<37	37	+ (II)	?	?	+(24)	?	?	?	+	?	
66205	25009	+	Нет	-	ж	?	21	?	?	?	-(10)	?	?	?	-	?	
66206	25009	+	Нет	ГКМП?	Ж	20	20	?	?	?	-(11)	?	?	?	-	?	
66207	25009	+	Нет	гкмп?	Ж	11	11	?	?	?	+(9)	?	?	?	-	?	
66480	25201	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	-	
78617	30991	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	?	
11102 7	49255	+	Нет	ГКМП	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Мутация: + = да, +(О) = облигатный носитель, +(Н) = гомозигота; Возраст диагноза — возраст при постановке диагноза; Возраст постоянная незапной смерти; ГЛЖ (макс): гипертрофия миокарда левого желудочка (максимальная толщина стенки ЛЖ в мм); ЖТ-ФЖ-ЖЭ — [1] неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), [2] устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия, [4] torsade de pointes, [5] фибрилляция желудочков (ФЖ), [6] частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ); Патол реак АД на нагр — неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку; Обстр (град): обструкция выходного тракта ЛЖ, градиент в мм рт. ст. Сист дисф (ФВ): систолическая дисфункция, фракция выброса, %. Неустойчивая желудочковая тахикардия, обмороки, семейный анамнез преждевременной внезапной смерти, выраженная гипертрофия (максимальная толщина стенки >30 мм) и неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку расцениваются как факторы риска внезапной смерти. Выделенные строки содержат информацию о пробандах.

Таблица 3: клинические характеристики родственников без генетической верификации диагноза, у которых были неблагоприятные сердечно-сосудистые события, потенциально связанные с наследственным заболеванием (р.Gln1233* мутации в *МҮВРСЗ*)

Номер пац-та	Номер семьи	Другие мутации	Клинич диагноз	Пол	Возраст диагноза	Возраст послед набл- ния	NYHA	MA	ВС в семье	ГЛЖ (стенка)	ЖТ- ФЖ- Ex	Обмо- роки	Реак АД на нагр	Обстр (град)	Сист дисф (ФВ)	Событие (возраст)	Комм
4635	595	Нет	ГКМП	М	?	40	?	?	?	?	?	?	?	?	?	BC (40)	
4639	595	Нет	ГКМП	М	?	40	?	?	?	?	?	?	?	?	?	BC (40)	
4645	596	Нет	ГКМП	М	?	>40	?	?	+	?	?	?	?	?	?	BC (40)	
4648	596	Нет	ГКМП	ж	?	<50	?	?	?	?	?	?	?	?	?	BC (50)	
61158	22901	Нет	?	М	?	60	?	?	?	?	?	?	?	?	?	Смерть по неизв причине (60)	

Мутация: + = да, +(О) = облигатный носитель, +(Н) = гомозигота; Возраст диагноза — возраст при постановке диагноза — возраст при постановке диагноза, возраст послед наблюдения — возраст при последнем контакте с врачом; NYHA: New York Heart Association, функциональный класс; MA: мерцательная аритмия ([1] постоянная форма, [2] пароксизмальная форма); BC в семье: семейный анамнез внезапной смерти; ГЛЖ (макс): гипертрофия миокарда левого желудочка (максимальная толщина стенки ЛЖ в мм); ЖТ-ФЖ-ЖЭ — [1] неустойчивая желудочковая тахикардия, [4] torsade de pointes, [5] фибрилляция желудочков (ФЖ), [6] частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ); Патол реак АД на нагр — неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку; Обстр (град): обструкция выходного тракта ЛЖ, градиент в мм рт. ст. Сист дисф (ФВ): систолическая дисфункция, фракция выброса, %. Неустойчивая желудочковая тахикардия, обмороки, семейный анамнез преждевременной внезапной смерти, выраженная гипертрофия (максимальная толщина стенки >30 мм) и неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку расцениваются как факторы риска внезапной смерти. Выделенные строки содержат информацию о пробандах.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Статистика и суммирование информации о носителях мутации (р.Gln1233* мутация в *МҮВРС3*)

Демографические данные

- Пол: 12 муж, 20 жен, 7 не идентифицированы.
- Возраст постановки диагноза: (доступно у 17): 34.76 ±15.70 (11-63).
- Возраст на момент исследования или наблюдения: (доступно у 29): 38.38 ±16.96 (11-72).

Средовые факторы или триггеры

• Спорт: данные доступны у 1 пациента (Неизвестно: 1).

Симптомы и факторы риска

- NYHA функциональный класс на момент последнего обследования: Данные доступны у 12 пациентов: Класс I у 5 пациента (2 < 30 лет). Класс II у 6 пациентов (1 < 30 лет). Класс III у 1 пациента (> 30 лет).
- Обмороки в анамнезе: у 2 из 5 пациентов с доступными данными
- Боль в груди: у 1 из 4 пациентов с доступными данными
- Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков в анамнезе: у 2 из 2 пациентов с доступными данными
- Неадекватная реакция АД на физическую нагрузку: данных нет

Морфология

- Степень гипертрофии: данные доступны от 32 пациентов, гипертрофия выявлена у 22 из них (6 из 9 пациентов возраста < 30 лет) (16 из 18 пациентов возраста ≥30 лет). Средняя максимальная толщина стенки левого желудочка: 18.96±7.28 (8-33) (n=27). 16±9.7 у пациентов возраста <30 (n=9). 20.44±5.46 у пациентов возраста ≥30 (n=18). Масса миокарда ЛЖ: нет данных. Форма гипертрофии: данные доступны у 14 пациентов, у 12 ассиметричная.
- Дилатация: данные доступны у 14 пациентов, зарегистрирована дилатация ЛЖ у 1 из них (1 из 8 пациентов возраста ≥30) (0 из 5 пациентов возраста <30). Средний конечно-диастолический размер ЛЖ: 42.31±7.08 (30-55) (n=13). 41.6±5.13 у пациентов возраста <30 (n=5). 42.75±8.38 у пациентов возраста ≥30 (n=8).
- Систолическая дисфункция: данные доступны от 13 пациентов, 2 с доступным возрастом на момент наблюдения (2 из 8 пациентов возраста ≥30) (0 из 4 пациентов возраста <30). Средняя фракция выброса: 65.1±7.85 (45-71) (n=10). 67±6.08 у пациентов возраста <30 (n=3). 64.29±8.81 у пациентов возраста ≥30 (n=7).
- Диастолическая дисфункция: данные доступны от 10 пациентов, диастолическая дисфункция выявлена у 7 из них. Нарушение расслабления у 1, по типу «псевдонормы» у 1, по рестриктивному типу у 2.
- Увеличение левого предсердия: данные не доступны
- Обструкция выводного отдела левого желудочка: данные доступны от 14 пациентов, обструкция выявлена у 6 из них. Средний градиент давления в выходном тракте ЛЖ: 76.25±61.42 (35-165).

Электрокардиограмма



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

- ЭКГ нормальная/измененная: ЭКГ была нормальной у 2 и измененной у 5.
- Ритм: синусовый у 7. Мерцание-трепетание предсердий у 1.
- Мерцательная аритмия в анамнезе: данные не доступны.
- Нарушения проводимости: данные доступны у 2 пациентов, нарушения зарегистрированы у обоих.
- Изменения вольтажа и/или реполяризации: данные доступны у 3 пациентов, изменения зафиксированы у всех 3. Нарушение реполяризации у 3, высокий вольтаж у 3.
- Патологический зубец Q: данные не доступны.

Электрофизиологическое исследование

Не проводилось.

Лечение

Данные доступны у 7 пациентов: 3 без лечения, 2 подверглись хирургическому лечению (пациент 60612: возраст на момент лечения 33 года, тип операции — миоэктомия; пациент 111027: тип операции миоэктомия), 1 установлен стимулятор (пациент 60612), 1 имплантирован дефибриллятор (пациент 4641: возраст имплантации КВД 29 лет, показание — первичная профилактика ВС).

Ссылки (мутация p.Gln1233* в гене МҮВРСЗ)

- 1. Dyachenko, S., Erdmann, J., Regitz-Zagrosek, V. Novel mutations in the cardiac myosin binding protein C gene in patients with hypertrophic cardiomyopathy,. Circulation 1999;100(18):817.
- 2. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, Hummel M, Hammann J, Wollnik B, et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2001;38(2):322-30.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=11499719

3. Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, Senyuva M, Werner U, Raible J et al. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. Clin Genet 2003: 64: 339?349.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974739?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed Results Panel.Pubmed RVDocSum

- 4. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, et al. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004;44(9):1903-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=15519027
- 5. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. J Med Genet 2005;42 (10):e59. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?orig/db=PubMed&db=PubMed&cmd=Search&TransSchema=title&term=Ingles%5Bauthor%5D%20AND%20Compound%20and%20double%20mutations%20in%20patients%20with
- 6. Yu B Sawyer NA, Caramins M, Richmond DR, Jeremy RW, Trent RJ. High throughput screening of MYH7 and MYBPC3 mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy (FHC) using DHPLC. HUGO's 10th Human Genome Meeting Kyoto, Japan 18-21 April 2005.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

7. Zeller R, Ivandic BT, Ehlermann P, Mücke O, Zugck C, Remppis A, et al. Large-scale mutation screening in patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study using DGGE. J Mol Med. 2006;84(8):682-91.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?orig db=PubMed&db=pubmed&cmd=Search&TransSchema=title&term=2006 %5Bpdat%5D%20AND%20Large-

 $\underline{scale\%20 mutation\%20 screening\%20 in\%20 patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 with\%20 dilated\%20 or\%20 hypertrophic\%20 cardiomyopathy\%3A\%20 along the following patients\%20 along the following pati$

8. Chiu C, Tebo M, Ingles J, Yeates L, Arthur JW, Lind JM, et al. Genetic screening of calcium regulation genes in familial hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2007;43(3):337-43.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655857?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed_Results Panel.Pubmed_RVDocSum

9. Fokstuen S, Lyle R, Munoz A, Gehrig C, Lerch R, Perrot A, et al. A DNA resequencing array for pathogenic mutation detection in hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mutat. 2008;29(6):879-85.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?orig_db=PubMed&db=pubmed&cmd=Search&TransSchema=title&term=2008 %5Bpdat%5D%20AND%20A%20DNA%20resequencing%20array%20for%20pathogenic%20mutation%20detection%20in%20hypertrophic%20cardiomyopathy

- 10. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, Steen H, Pribe R, Zeller R, et al. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. BMC Med Genet 2008;9:95.
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957093?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed_Pubmed_Results_Panel.Pubmed_RVDocSum_
- 11. Geier C, Gehmlich K, Ehler E, Hassfeld S, Perrot A, Hayess K, et al. Beyond the sarcomere: CSRP3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy. Hum Mol Genet 2008;17:2753-2765.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?orig_db=PubMed&db=pubmed&cmd=Search&TransSchema=title&term=2008 %5Bpdat%5D%20AND%20%20Beyond%20the%20sarcomere%3A%20CSRP3%20mutations%20cause%20hypertrophic%20cardiomyopathy

12. Gandjbakhch E, Gackowski A, Tezenas du Montcel S, Isnard R, Hamroun A, Richard P, Komajda M, Charron P. Early identification of mutation carriers in familial hypertrophic cardiomyopathy by combined echocardiography and tissue Doppler imaging. Eur Heart J. 2010 Jul;31(13):1599-607.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439259

- 13. Roncarati R, Latronico MV, Musumeci B, Aurino S, Torella A, Bang ML, Jotti GS, Puca AA, Volpe M, Nigro V, Autore C, Condorelli G. Unexpectedly low mutation rates in beta-myosin heavy chain and cardiac myosin binding protein genes in italian patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Cell Physiol. 2011 Nov;226(11):2894-900. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21302287
- 14. Ogorodnikova N, Dolotov V, Mardanyan H, Pirkova A, Zaklyazminskaya E. Genetic diversity of Myosin-Binding Protein C (MyBPC3) gene in Russian patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). Eur J Hum Genet. 2011;19 (S2):96. http://https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/conferences/2011/ESHG2011Abstracts.pdf
- 15. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Double or compound sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A potential link to sudden death in the absence of conventional risk factors. Heart Rhythm. 2012;9(1):57-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839045
- 16. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P, Iliceto S, Perrot A, Ozcelik C, et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. J Med Genet. 2011 Aug;48(8):572-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%2021239446



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

17. Tóth T, Nagy V, Faludi R, Csanády M, Nemes A, Simor T, et al. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy?. Int J Cardiol. 2011 Dec 1;153(2):216-9.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21985754

- 18. Scheffold T, Waldmüller S, Borisov K. A case of familial hypertrophic cardiomyopathy emphasizes the importance of parallel screening of multiple disease genes. Clin Res Cardiol. 2011 Jul;100(7):627-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21409595
- 19. Curila K, Benesova L, Penicka M, Minarik M, Zemanek D, Veselka J, Widimsky P, Gregor P. Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy. Acta Cardiol. 2012 Feb;67(1):23-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22455086
- 20. Harris SP, Lyons RG, Bezold KL. In the Thick of It: HCM-Causing Mutations in Myosin Binding Proteins of the Thick Filament. Circ Res. 2011;108:751-764.
- 21. Landstrom AP, Ackerman MJ. Beyond the cardiac myofilament: hypertrophic cardiomyopathy- associated mutations in genes that encode calcium-handling proteins. Curr Mol Med. 2012 Jun;12(5):507-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22515980
- 22. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisselbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a Phenotype-Based Genetic Test Prediction Score for Unrelated Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Mayo Clin Proc. 2014 Jun;89(6):727-37.
- 23. Helms AS, Davis FM, Coleman D, Bartolone SN, Glazier AA, Pagani F, et al. Sarcomere Mutation-Specific Expression Patterns in Human Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2014 Aug;7(4):434-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031304
- 24. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglott DR. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res. 2014 Jan;42(Database issue):D980-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24234437
- 25. Lopes LR1, Syrris P1, Guttmann OP1, O'Mahony C2, Tang HC3, Dalageorgou C1 et al. Novel genotype-phenotype associations demonstrated by high-throughput sequencing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2015 Feb;101(4):294-301.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351510



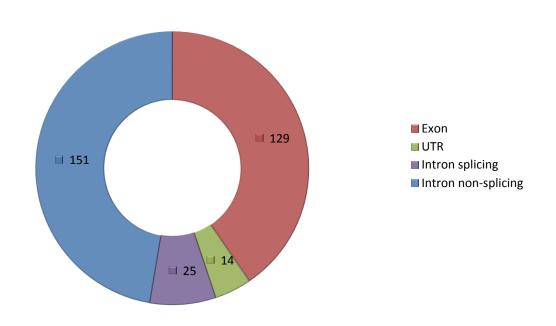
Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ДОСТУПНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ДРУГИХ ОБНАРУЖЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ

Мы обнаружили также другие генетические варианты, которые были расценены как не ассоциированные с развитием заболевания, либо потому, что они присутствуют у здоровых лиц контрольной группы, и/либо потому, что они не влияют на структуру и функцию белка.

Область	Найденные варианты
Экзон (exon)	129
Синонимичные	86
Несинонимичные	42
Делеция	1
Интрон	176
Интронный сплайсинг (intron splicing)	25
UTR	14
Bcero	319



Представлены только варианты хорошего качества (QUAL ≥170)



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

ДЕТАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ДРУГИХ РАССМАТРИВАВШИХСЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ

Ген	Вариант	Результат	Патогенность	Частота в популяции	Номер ссылки
МҮВРСЗ	NP_000247.2:p.Arg326Gln NM_000256.3:c.977G>A NC_000011.9:g.47367871C>T	Гетерозигота	Низкая вероятность причинно- следственной связи с заболеванием	Полиморфизм (обнаружен у >1% лиц контрольной группы)	45
MYL3	NM_000258.2:c.308-3C>T NC_000003.11:g.46901141G>A	Гетерозигота	Низкая вероятность причинно- следственной связи с заболеванием	Мутация (не обнаружена в контрольной группе)	0
SOS1	NP_005624.2:p.Val574lle NM_005633.3:c.1720G>A NC_000002.11:g.39249849C>T	Гетерозигота	Низкая вероятность причинно- следственной связи с заболеванием	Мутация (не обнаружена в контрольной группе)	1
TTN	NP_001243779.1:p.Lys10127lle NM_001256850.1:c.30380A>T NC_000002.11:g.179559573T>A	Гетерозигота	Низкая вероятность причинно- следственной связи с заболеванием	Вариант с неизвестной частотой встречаемости	0

Ген: *MYBPC3* (кодирует синтез белка Миозин-связывающий белок C, сердечный тип) NP 000247.2:p.Arg326Gln/NC 000011.9:g.47367871C>T

Гетерозиготное носительство: мутация присутствует только в одной копии гена.

Классификация мутации: Нуклеотидный код: NM_000256.3:c.977G>A, NC_000011.9:g.47367871C>T. Аминокислотный код: NP_000247.2:p.Arg326Gln. dbSNP ID: rs34580776. Альтернативное название на уровне ДНК: c977G>A. Альтернативное название на уровне белка:Arg326Gln, NP_000247.2:p.R326Q. Локализация: экзон 12.

Патогенность: причинно-следственная связь с заболеванием мало вероятна.

Частота встречаемости в популяции: полиморфизм (обнаружен у >1% лиц контрольной группы).

Количество статей/других источников информации, в которых упоминается данный генетический вариант: 45. Количество описанных в публикациях семей: 37. Количество семей, не описанных в публикациях: 37.

Клиническая информация

- **Информация из общественных баз данных**: этот генетический вариант встречается в общественных базах данных по генотипированию человеческой популяции с относительно высокой частотой (>0,5%). Выше частота встречаемости у лиц европеоидной расы (см таблицу ниже).
- Описание случаев носительства данного генетического варианта: согласно предшествующим публикациям, этот генетический вариант ассоциирован с развитием гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии. Хотя пробанды в большинстве описанных случаев не были родственниками. Оценка косогрегации (связи генотипа с фенотипом внутри семьи) не могла быть выполнена в связи с тем, что описанные семьи были очень маленькими. Более того, многие из этих пациентов были носителями других патогенных мутаций в генах саркомера.



База данных Exome Variant Server (EVS)

EA MAF (%)	AA MAF (%)	MAF total (%)	ALT TAC	REF TAC	Версия
0.3751	0	0.249	32	12820	ESP6500SI-V2-SSA137

EA MAF (%): European American minor allele frequency, частота минорных аллелей среди белых американцев. АА MAF (%): African American minor allele frequency, частота минорных аллелей среди афроамериканцев. MAF total (%): all populations minor allele frequency, частота минорных аллелей во всей популяции. ALT TAC: alternative total allele count, число всех альтернативных аллелей. REF TAC: reference total allele count, указанное общее число аллелей.

База данных Exome Aggregation Consortium (ExAC)

Популяция	Кол-во поврежденных аллелей	Общ кол- во аллелей	Гомозиготы	Гетерозиготы	Аллельная частота (%)
Европа (финны)	77	4954	0	77	1.55
Европа (не-финны)	405	51830	3	399	0.78
Другие	2	680	0	2	0.29
Латинская Америка	10	7984	0	10	0.13
Южная Азия	12	12716	0	12	0.09
Африка	3	7656	0	3	0.04
Восточная Азия	0	6622	0	0	0
Всего	509	92442	3	503	0.55

Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA (http://exac.broadinstitute.org) [Version: 0.3]

Биоинформационное исследование

Генетический вариант Arg326Gln ведет к превращению аминокислоты Arg326 из положительно заряженной в нейтральную, в результате происходят незначительные изменения в физико-химических свойствах аминокислотного остатка (Grantham distance: 43). Аминокислота Arg326 располагается в S2-связанном домене (аминокислоты 257-361), который участвует в связывании белка MYBPC с шарнирным регионом тяжелой цепи бетамиозина (регион 52).

Предикторные модели значимости мутаций

(Эти результаты имеют ограниченное клиническое применение и могут быть использованы для ознакомления только как дополнительная информация)

Предикторные модели	Результат	Значение	Версия
SIFT	Повреждающий	0.02	Рассчитано из ENSEMBL 55 (September, 2014)
Polyphen-2 (HumVar)	Доброкачественный	0.009	v2.2.2 (September, 2014)
Polyphen-2 (HumDiv)	Доброкачественный	0.046	v2.2.2 (September, 2014)
MutationTaster	Вызывающий заболевание	0.9192	

SIFT: в пределах от 0 до 1. Значение <0.05 принято называть «Повреждающим», а все другие «Допустимыми». MutationTaster: в пределах от 0 до 1. Значения, близкие к 1 считаются имеют высокую прогностическую силу



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Заключение

Мы считаем маловероятным, что данный генетический вариант является патогенным. Тем не менее, мы не можем исключить его участия, как генетического модификатора, в формировании фенотипа заболевания.

Ген: *MYL3* (Кодирует синтез белка Легкая цепь 3 миозина) NC_000003.11:g.46901141G>A

Гетерозиготное носительство: мутация присутствует только в одной копии гена.

Классификация мутации: Нуклеотидный код: NM_000258.2:c.308-3C>T, NC_000003.11:g.46901141G>A. dbSNP ID: rs112911997. Альтернативное название на уровне ДНК: NM_000258.2:IVS3-3C>T. Локализация: интрон 3.

Патогенность: причинно-следственная связь с заболеванием мало вероятна.

Частота встречаемости в популяции: мутация (не выявлена в контрольной группе).

Клиническая информация /биоинформационное исследование

У нас нет данных о том, что данный генетический вариант ранее упоминался в научных публикациях или в общедоступных базах данных. Он локализуется в некодирующем регионе (интрон), который может участвовать в процессе сплайсинга. Для оценки характера возможного вмешательства в данный процесс требуется проведение функциональных исследований. В качестве альтернативы, мы воспользовались 4 биоинформационными предикторными моделями (SSF, MaxEnt, NNSplice, and HSF). Результаты проведенного анализа позволили установить, что данное изменение в гене не влияет на процесс сплайсинга в данной позиции.

Заключение

Мы считаем маловероятным, что данный генетический вариант является патогенным.

Однако информация получена только с помощью биоинформационных предикторных моделей. Включение данного генетического варианта в семейный скрининг может быть рассмотрено только с исследовательской (научной) целью (оценка поведения данного варианта *in vivo*).

Ген: SOS1 (Кодирует синтез белка Son of sevenless homolog 1) NP_005624.2:p.Val574Ile/NC_000002.11:g.39249849C>T

Гетерозиготное носительство: мутация присутствует только в одной копии гена.

Классификация мутации: Нуклеотидный код: NM_005633.3:c.1720G>A, NC_000002.11:g.39249849C>T. Аминокислотный код: NP_005624.2:p.Val574lle. dbSNP ID: rs727504641. Альтернативное название на уровне белка:NP_005624.2:p.V574l. Локализация: экзон 10.

Патогенность: причинно-следственная связь с заболеванием мало вероятна.

Частота встречаемости в популяции: мутация (не выявлена в контрольной группе).

Количество статей/других источников информации, в которых упоминается данный генетический вариант: 1.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Клиническая информация

Данный генетический вариант ранее не упоминался в научных публикациях. Он присутствует в общественных базах данных с низкой частотой встречаемости (dbSNP, ClinVar и ExAC) и неуточненной ролью (ClinVar). Мутации в данном гене ассоциированы с фенотипом синдрома Нунан с развитием ГКМП, чего нет у нашего пациента.

База данных Exome Aggregation Consortium (ExAC)

Популяция	Кол-во поврежденных аллелей	Общ кол- во аллелей	Гомозиготы	Гетерозиготы	Аллельная частота (%)
Европа (не финны)	4	66722	0	4	0.01
Африка	0	10402	0	0	0
Восточная Азия	0	8650	0	0	0
Европа (финны)	0	6610	0	0	0
Латинская Америка	0	11568	0	0	0
Другие	0	906	0	0	0
Южная Азия	0	16502	0	0	0
Всего	4	121360	0	4	<0.01

Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA (http://exac.broadinstitute.org) [Version: 0.3]

Биоинформационное исследование

Аминокислотный остаток Val574 располагается в REM домене (аминокислотные остатки 567-749) белка SOS1, фактора обмена нуклеотидов для белков RAS. REM домен – важнейшее звено для каталитического ядра. Кроме того, этот регион взаимодействует с ГТФ-атазой и участвует в каталитической активности фактора обмена. Белок с p.Val574lle обладает умеренной консервативностью (присутствует у 11 видов). Происходит замена валина (valine, VAL) (GTT), содержащего алифатическую гидрофобную боковую цепь, на изолейцин (isoleucine, ILE) (ATT), также содержащий алифатическую гидрофобную боковую цепь. Между валином и изолейцином существуют небольшие различия в физико-химических свойствах (полярность, заряд и объем) (Grantham distance: 29 [0-215]).

Предикторные модели значимости мутаций

(Эти результаты имеют ограниченное клиническое применение, и могут быть использованы для ознакомления только как дополнительная информация)

Предикторные модели	Результат	Значение	Версия
SIFT	Допустимый	0.48	Рассчитано из ENSEMBL 55 (September, 2014)
Polyphen-2 (HumVar)	Доброкачественный	0.01	v2.2.2 (September, 2014)
Polyphen-2 (HumDiv)	Доброкачественный	0	v2.2.2 (September, 2014)
MutationTaster	Вызывающий заболевание	0.9606	

SIFT: в пределах от 0 до 1. Значение <0.05 принято называть «Повреждающим», а все другие «Допустимыми». Polyphen: в пределах от 0 (доброкачественный) до 1 (Повреждающий). MutationTaster: в пределах от 0 до 1. Значения, близкие к 1, считаются имеют высокую прогностическую силу.



Заключение

Мы считаем маловероятным, что данный генетический вариант является патогенным, так как мутации в этом гене ассоциированы с определенным фенотипом (синдром Нунан), которого нет у данного пациента.

Ген: *TTN* (Кодирует синтез белка Титин) NP_001243779.1:p.Lys10127lle/NC_000002.11:g.179559573T>A

Гетерозиготное носительство: мутация присутствует только в одной копии гена

Классификация мутации: нуклеотидный код: NM_001256850.1:c.30380A>T, NC_000002.11:g.179559573T>A. Аминокислотный код: NP_001243779.1:p.Lys10127lle. dbSNP ID: rs777321365. Альтернативное название на уровне ДНК: NM_001267550.1:c.31331A>T. Альтернативное название на уровне белка:NP_001254479.2:p.K10444I, NP_001254479.2:p.Lys10444lle, NP_001243779.1:p.K10127l. Локализация: экзон 114.

Патогенность: причинно-следственная связь с заболеванием мало вероятна.

Частота встречаемости в популяции: вариант с неустановленной частотой встречаемости.

Клиническая информация

У нас нет данных о том, что данный генетический вариант (миссенс вариант), ранее встречался в научных публикациях. Он отмечен в общественных базах данных dbSNP и ExAC с очень низкой частотой встречаемости. Хотя, некоторые миссенс варианты этого гена ассоциированы с развитием гипертрофической, дилатационной и аритмогенной кардиомиопатий, очевидность их патогенности крайне мала в большинстве случаев (нет данных о доказанной косегрегации в семьях, недостаточно функциональных исследований). Существующих данных недостаточно, чтобы определить, может ли данный генетический вариант влиять на функцию белка. В то же время, вероятность обнаружения генетических вариантов такого типа в общей популяции относительно высока из-за большого размера гена. Эти варианты могут даже не попадать в базы данных генотипирования общей популяции. Это предположение основано на данных нескольких эпидемиологических исследований: Herman с соавт. (2012) выявили миссенс варианты с частотой встречаемости минорного аллеля (minor allele frequency (MAF)) <1% у всех участников исследования, включая и группу контроля. Мы также часто обнаруживаем данный тип миссенс вариантов этого гена у пациентов с фенотипом, который не связан с заболеваниями, обусловленными патологией саркомера. Более 1,400 миссенс вариантов с очень низкой частотой встречаемости (например, один носитель на 6,000 обследованных) присутствуют в ряде общественных баз данных.

База данных Exome Aggregation Consortium (ExAC)

Популяция	Кол-во поврежденных аллелей	Общ кол- во аллелей	Гомозиготы	Гетерозиготы	Аллельная частота (%)
Европа (финны)	1	1662	0	1	0.06
Африка	0	2594	0	0	0
Восточная Азия	0	1018 0		0	0
Европа (не финны)	0	11058	0	0	0
Латинская Америка	0	548	0	0	0



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Популяция	Кол-во поврежденных аллелей	Общ кол- во аллелей	Гомозиготы	Гетерозиготы	Аллельная частота (%)
Другие	0	258	0	0	0
Южная Азия	0	8008	0	0	0
Bcero	1	25146	0	1	<0.01

Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA (http://exac.broadinstitute.org) [Version: 0.3]

Биоинформационное исследование

Изоформа титина N2B является преобладающей сердечной изоформой (NM_003319.4). Обсуждаемый генетический вариант гена TTN располагается достаточно далеко от кодирующей области N2B и кодирует другую внутриутробную сердечную изоформу N2BA. Тем не менее, данная внутриутробная изоформа может экспрессироваться в одном саркомере с титин N2B, поэтому мы допускаем ее обсуждение.

Остаток Lys10127 располагается в регионе, богатом Glu (глютаминовой кислотой) (аминокислотные остатки 9974-11917), который является І-band регионом белка титина и «работает» как пружина, позволяя саркомеру растягиваться и сокращаться без деформации. У белка с р.Lys10127Ile уровень консервативности неизвестен. Происходит замена лизина (Iysine, LYS) (AAA), содержащего положительно заряженную боковую цепь, на изолейцин (isoleucine, ILE) (ATA), содержащий алифатическую гидрофобную боковую цепь. Между лизином и изолейцином существует некоторые различия в физико-химических свойствах (полярности, заряде и объеме) (Grantham distance: 102 [0-215]).

Предикторные модели значимости мутаций

(Эти результаты имеют ограниченное клиническое применение и могут быть использованы для ознакомления только как дополнительная информация)

Предикторные модели	Результат	Значение	Версия
SIFT	Повреждающий	0	Рассчитано из ENSEMBL 55 (September, 2014)
Polyphen-2 (HumVar)	Доброкачественный	0.17	v2.2.2 (September, 2014)
Polyphen-2 (HumDiv)	Доброкачественный	0.21	v2.2.2 (September, 2014)
MutationTaster	Полиморфизм	0.9865	

SIFT: в пределах от 0 до 1. Значение <0.05 принято называть «Повреждающим», а все другие «Допустимыми». Polyphen: в пределах от 0 (доброкачественный) до 1 (повреждающий). MutationTaster: в пределах от 0 до 1.Значения, близкие к 1 считаются имеют высокую прогностическую силу

Заключение

Мы считаем маловероятным, что данный генетический вариант является патогенным. Миссенс мутации в этом гене распространены в популяции из-за большого размера гена. Небольшое количество клинической информации, относящейся к этим мутациям, подтверждает их вероятную доброкачественность.



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Перечень генетических вариантов в экзонах, вероятно не вызывающих развития заболевания (исключая синонимичные)

ген	вариант	Функция	Функция экзона	dbSNP	dbSNP част	1000G MAF	5000G MAF	НіС част	AF1	DP Qual	Qual	Freq. alt.
AARS2	NP_065796.1:p.lle339Val; NM_020745.3:c.1015A>G; NC_000006.11:g.44275011T>C	экзонный	Несинонимичный	rs324136		11.1	11.34	99.62	Hom.	220	255	100
ACAD9	NP_054768.2:p.Ala326Thr; NM_014049.4:c.976G>A; NC_000003.11:g.128622922G>A	экзонный	Несинонимичный	rs115532916	1.31	0.78	1.52	3.75	Het.	536	255	42.2
CASQ2	NP_001223.2:p.Thr66Ala; NM_001232.3:c.196A>G; NC_000001.10:g.116310967T>C	экзонный	Несинонимичный	rs4074536	36.86	40.12	33.94	55.52	Het.	606	255	42.2
COQ2	NP_056512.5:p.Val66Leu; NM_015697.7:c.196G>T; NC_000004.11:g.84205872C>A	экзонный	Несинонимичный	rs6818847	67.59	35.02	31.48	90.79	Hom.	137	255	100
COX15	NP_004367.2:p.Phe374Leu; NM_004376.5:c.1120T>C; NC_000010.10:g.101473218A>G	экзонный	Несинонимичный	rs2231687		17.29	16.52	97.37	Hom.	290	255	100
DES	NP_001918.3:p.Ala213Val; NM_001927.3:c.638C>T; NC_000002.11:g.220284876C>T	Экзонный сплайсинг	Несинонимичный	rs41272699	0.95	0.56	1.05	2.42	Het.	350	255	47.1
FHOD3	NP_001268669.1:p.Ala433Thr; NM_001281740.1:c.1297G>A; NC_000018.9:g.34232543G>A	Экзонный сплайсинг	Несинонимичный	rs62083981	1.82	1.66		2.91	Het.	195	255	51.8
FHOD3	NP_001268669.1:p.Gly471Arg; NM_001281740.1:c.1411G>A; NC_000018.9:g.34232657G>A	экзонный	Несинонимичный	rs72895597	10.46	7.03		24.19	Het.	262	255	54.2
FHOD3	NP_001268669.1:p.Ala710Gly; NM_001281740.1:c.2129C>G; NC_000018.9:g.34273279C>G	экзонный	Несинонимичный	rs61735993	13.91	9.03	14.43	31.05	Het.	323	255	49.2
FHOD3	NP_001268669.1:p.Gln774Arg; NM_001281740.1:c.2321A>G; NC_000018.9:g.34289142A>G	экзонный	Несинонимичный	rs61735994	2.39	1.5	2.41	7.45	Het.	414	255	47.1
FHOD3	NP_001268669.1:p.Val1326lle; NM_001281740.1:c.3976G>A; NC_000018.9:g.34324091G>A	экзонный	Несинонимичный	rs2303510		37.62	35.55	56.02	Het.	317	255	50.2
FLNC	NP_001449.3:p.Arg1567Gln; NM_001458.4:c.4700G>A; NC_000007.13:g.128488734G>A	экзонный	Несинонимичный	rs2291569	7.95	6.25	6.5	14.25	Het.	473	255	43.8
GAA	NP_000143.2:p.His199Arg; NM_000152.3:c.596A>G; NC_000017.10:g.78079597A>G	экзонный	Несинонимичный	rs1042393	65.72	39.92	32.75	93.38	Hom.	311	255	100
GAA	NP_000143.2:p.Arg223His; NM_000152.3:c.668G>A; NC_000017.10:g.78079669G>A	экзонный	Несинонимичный	rs1042395	64.56	39.76	32.76	93.26	Hom.	348	255	100
GAA	NP_000143.2:p.Val780lle; NM_000152.3:c.2338G>A; NC_000017.10:g.78091405G>A	Экзонный сплайсинг	Несинонимичный	rs1126690	72.27	28.81	26.68	94.18	Hom.	354	255	100



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

ген	вариант	Функция	Функция экзона	dbSNP	dbSNP част	1000G MAF	5000G MAF	НіС част	AF1	DP Qual	Qual	Freq. alt.
GFM1	NP_079272.4:p.Val215lle; NM_024996.5:c.643G>A; NC_000003.11:g.158366900G>A	экзонный	Несинонимичный	rs2303909		41.67	40.16	78.61	Het.	266	255	45.1
GLB1	NP_000395.2:p.Cys521Arg; NM_000404.2:c.1561T>C; NC_000003.11:g.33055721A>G	экзонный	Несинонимичный	rs4302331	93.63	7.29	6.74	99.91	Hom.	193	255	100
GLB1	NP_000395.2:p.Pro10Leu; NM_000404.2:c.29C>T; NC_000003.11:g.33138549G>A	экзонный	Несинонимичный	rs7637099	47.24	43.19	47.4	89.59	Hom.	462	255	100
МҮН6	NP_002462.2:p.Val1101Ala; NM_002471.3:c.3302T>C; NC_000014.8:g.23861811A>G	экзонный	Несинонимичный	rs365990	42.34	37.48	45.56	62.41	Hom.	239	255	100
МҮН6	NP_002462.2:p.Gly56Arg; NM_002471.3:c.166G>A; NC_000014.8:g.23876267C>T	экзонный	Несинонимичный	rs28711516	7.62	5.67	8.02	15.59	Het.	319	255	45.8
MYPN	NP_115967.2:p.Ser803Arg; NM_032578.3:c.2409C>G; NC_000010.10:g.69934258C>G	экзонный	Несинонимичный	rs3814182	49.95	47.14	47.7	78.29	Het.	429	255	51.3
OBSL1	NP_056126.1:p.Arg1767Gln; NM_015311.2:c.5300G>A; NC_000002.11:g.220417266C>T	Экзонный сплайсинг	Несинонимичный	rs59332477	41.86	37.66	42	66.14	Hom.	341	255	100
OBSL1	NP_056126.1:p.Gln1578Arg; NM_015311.2:c.4733A>G; NC_000002.11:g.220419339T>C	экзонный	Несинонимичный	rs10932814	97.02	3.89	3.86	100	Hom.	386	255	100
OBSL1	NP_056126.1:p.Glu1365Asp; NM_015311.2:c.4095G>C; NC_000002.11:g.220421417C>G	экзонный	Несинонимичный	rs1983210	71.05	27.54	29.88	92.06	Het.	507	255	45
OBSL1	NP_056126.1:p.Arg723Lys; NM_015311.2:c.2168G>A; NC_000002.11:g.220430203C>T	экзонный	Несинонимичный	rs1039898	37.87	20.73	17.18	98.33	Hom.	459	255	100
SHOC2	NP_031399.2:p.lle112Thr; NM_007373.3:c.335T>C; NC_000010.10:g.112724451T>C	экзонный	Несинонимичный	rs201289608	0.09	0.04		0	Het.	525	255	47.2
TTN	NP_003310.4:p.Asp17530His; NM_003319.4:c.52588G>C; NC_000002.11:g.179431076C>G	экзонный	Несинонимичный	rs56307213	1.22	0.74	1.5	3.89	Het.	693	255	48.2
TTN	NP_003310.4:p.Ala13351Pro; NM_003319.4:c.40051G>C; NC_000002.11:g.179444768C>G	экзонный	Несинонимичный	rs4145333	99.47	0.54	0.44	99.46	Hom.	661	255	100
TTN	NP_596869.4:p.Lys11752Glu; NM_133378.4:c.35254A>G; NC_000002.11:g.179498042T>C	экзонный	Несинонимичный	rs6723526	5.59	5.09	8.13	16.73	Het.	474	255	43.5
TTN	NP_001254479.2:p.Thr9938Ser; NM_001267550.1:c.29812A>T; NC_000002.11:g.179569387T>A	экзонный	Несинонимичный	rs72650006	21.59	1.06	2.05	5.87	Het.	503	255	51.5



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

ген	вариант	Функция	Функция экзона	dbSNP	dbSNP част	1000G MAF	5000G MAF	НіС част	AF1	DP Qual	Qual	Freq. alt.
TTN	NP_001254479.2:p.Arg8646Cys; NM_001267550.1:c.25936C>T; NC_000002.11:g.179579977G>A	экзонный	Несинонимичный	rs72648987		0.94	1.73	4.94	Het.	297	255	43.4
TTN	NP_596870.2:p.Asp3747Gly; NM_133379.4:c.11240A>G; NC_000002.11:g.179615887T>C	экзонный	Несинонимичный	rs922984	80.17	26.7	18.19	97.43	Hom.	401	255	100
TTN	NP_596870.2:p.Leu3732Phe; NM_133379.4:c.11196G>C; NC_000002.11:g.179615931C>G	экзонный	Несинонимичный	rs922985	97.5	2.5	2.75	99.25	Hom.	393	255	100
TTN	NP_001254479.2:p.Gly3751Asp; NM_001267550.1:c.11252G>A; NC_000002.11:g.179620951C>T	Экзонный сплайсинг	Несинонимичный	rs7585334	83.2	19.55	9.72	98.83	Hom.	343	255	99.7
TTN	NP_001254479.2:p.Ala3576Thr; NM_001267550.1:c.10726G>A; NC_000002.11:g.179621477C>T	экзонный	Несинонимичный	rs6433728	99.97	0.1	0.08	99.97	Hom.	340	255	100
TTN	NP_003310.4:p.Ser3373Asn; NM_003319.4:c.10118G>A; NC_000002.11:g.179623758C>T	экзонный	Несинонимичный	rs2291310	87.38	19.11	9.76	98.47	Hom.	457	255	100
TTN	NP_003310.4:p.Val3215Met; NM_003319.4:c.9643G>A; NC_000002.11:g.179629461C>T	экзонный	Несинонимичный	rs2291311	86.72	19.51	10.35	98.8	Hom.	299	255	100
TTN	NP_003310.4:p.Ser1249Leu; NM_003319.4:c.3746C>T; NC_000002.11:g.179644035G>A	экзонный	Несинонимичный	rs1552280		7.99	4.91	99.52	Hom.	313	255	100
TTN	NP_003310.4:p.Lys1155Glu; NM_003319.4:c.3463A>G; NC_000002.11:g.179644855T>C	экзонный	Несинонимичный	rs10497520	55.49	49.98	26.51	95.96	Hom.	456	255	100

Функция: локализация варианта согласно базе данных RefSeq: экзонный, интронный, сплайсинг, UTR. dbSNP: идентифицированы по базе данных однонуклеотидных полиморфизмов. dbSNP част.: встречаемость варианта по базе данных dbSNP (%). 1000G MAF: частота минорного аллеля, взятая из проекта 1000 Геномов человека (%). 5000G MAF: частота минорного аллеля, взятая из проекта 5000 Геномов человека (%). НіС част.: частота варианта по базе данных НіС (%). AF1: гетерозигота (Het), гемизигота (Hem) или гомозигота (Hom). DP Qual: глубина покрытия после отсеивания оснований или совпадений низкого качества. Qual: качество варианта согласно SAMtools (макс значение - 255 и означает, что вариант имеет высокую вероятность отличаться от гомозиготы дикого типа. Низкие значения указывают на то, что имеется высокая вероятность присутствия гомозиготы с диким типом, которая мало вероятно может быть названа вариантом). Freq. alt.: частота альтернативного аллеля в фрагментах высокого качества (%). Включались только варианты высокого качества (QUAL ≥170).



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Перечень генетических вариантов в интронах в зонах сплайсинга, вероятно не вызывающих развития заболевания

Ген	Вариант	dbSNP	dbSNP част	1000G MAF	5000G MAF	НіС част	AF1	DP Qual	Qual	Freq. alt.
AARS2	NM_020745.3:c.243+6G>A; NC_000006.11:g.44280812C>T	rs167772	47.37	45.33	49.74	80.58	Hom.	113	255	100
ACADVL	NM_000018.3:c.1605+6T>C; NC_000017.10:g.7127718T>C	rs17671352	52.88	48.02	43.83	87.8	Hom.	164	255	100
ACTN2	NM_001103.3:c.877-8C>G; NC_000001.10:g.236902594C>G	rs2288601	76.53	23.24	22.25	94.25	Hom.	215	255	100
AGL	NM_000642.2:c.2001+8T>C; NC_000001.10:g.100346741T>C	rs3736296	54.22	44.15	49.58	75.56	Het.	268	255	44.8
CASQ2	NM_001232.3:c.420+6T>C; NC_000001.10:g.116283343A>G	rs9428083	67.55	35.64	29.16	96.05	Hom.	231	255	100
DLD	NM_000108.3:c.439-7T>C; NC_000007.13:g.107545799T>C	rs10263341	70.61	28.39	35.15	82.93	Hom.	251	255	100
FHL1	NM_001159700.1:c.689-8C>T; NC_000023.10:g.135292022C>T	rs2076705	51.1	48.03	38.48	57.13	Hom.	96	255	97.9
FHOD3	NM_001281740.1:c.2533+10G>A; NC_000018.9:g.34289364G>A	rs11661275	10.45	7.61	13.29	30.15	Het.	227	255	46.7
GAA	NM_000152.3:c.547-4C>G; NC_000017.10:g.78079544C>G	rs3816256	44.95	39.72	32.73	93.38	Hom.	224	255	100
GAA	NM_000152.3:c.858+7_858+8insAGCGGGC; NC_000017.10:g.78081528_78081529insAGCGGGC	rs372331052		40.37		92.18	Hom.	217	255	100
GLB1	NM_000404.2:c.1233+8T>C; NC_000003.11:g.33063050A>G	rs13093698	18.2	16.35	21.25	34.71	Het.	198	255	38.9
GLB1	NM_000404.2:c.792+10G>T; NC_000003.11:g.33094973C>A	rs79518579	5.18	6.13	5.29	4.97	Het.	308	255	47.4
GNPTAB	NM_024312.4:c.3135+5T>C; NC_000012.11:g.102154900A>G	rs759935		30.95	40.33	79.64	Het.	243	255	49.4
MAP2K1	NM_002755.3:c.1023-8C>T; NC_000015.9:g.66782048C>T	rs41306345	8.2	8.93	9.18	18.44	Het.	344	255	47.7
MTO1	NM_133645.2:c.938+7G>A; NC_000006.11:g.74189574G>A	rs7766570	99.96	0		99.91	Hom.	365	255	100
МҮН6	NM_002471.3:c.3979-9_3979-8delCC; NC_000014.8:g.23858280_23858281delGG	rs368353621				18.62	Hom.	243	244	65.8
OBSL1	NM_015311.2:c.5309-4C>G; NC_000002.11:g.220416942G>C	rs34490902	42.92	38.76	43.53	66.6	Hom.	467	255	100
RYR2	NM_001035.2:c.464-8A>C; NC_000001.10:g.237540615A>C	rs10925391	38.39	36.28	30.43	44.9	Hom.	319	255	100
RYR2	NM_001035.2:c.13783-6A>G; NC_000001.10:g.237957161A>G	rs790901	71.93	24.24	34.86	86.26	Hom.	254	255	100
RYR2	NM_001035.2:c.14091-11_14091-10insTT; NC_000001.10:g.237965145_237965146insTT	rs55683196				8.5	Hom.	184	233	46.2
SLC22A5	NM_003060.3:c.652+6A>G; NC_000005.9:g.131719999A>G	rs4551059	100	0		99.91	Hom.	296	255	100
TNNI3	NM_000363.4:c.373-10T>G; NC_000019.9:g.55665584A>C	rs7252610	100	0		99.97	Hom.	104	255	100



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Ген	Вариант	dbSNP	dbSNP част	1000G MAF	5000G MAF	НіС част	AF1	DP Qual	Qual	Freq. alt.
TNNT2	NM_001001430.2:c.53-11_53-7delCTTCT; NC_000001.10:g.201341181_201341185delAGAAG	rs398053705				81.53	Hom.	329	255	100
TTN	NM_003319.4:c.4342+6C>T; NC_000002.11:g.179642425G>A	rs719201	91.59	8.85	5.35	99.76	Hom.	308	255	100

dbSNP: идентифицированы по базе данных однонуклеотидных полиморфизмов. dbSNP част.: встречаемость варианта по базе данных dbSNP (%). 1000G MAF: частота минорного аллеля, взятая из проекта 1000 Геномов человека (%). HiC част.: частота варианта по базе данных HiC (%). AF1: гетерозигота (Het), гемизигота (Hem) или гомозигота (Hom). DP Qual: глубина покрытия после отсеивания оснований или совпадений низкого качества. Qual: качество варианта согласно SAMtools (макс значение - 255 и означает, что вариант имеет высокую вероятность отличаться от гомозиготы дикого типа. Низкие значения указывают на то, что имеется высокая вероятность присутствия гомозиготы с диким типом, которая мало вероятно может быть названа вариантом). Freq. alt.: частота альтернативного аллеля в фрагментах высокого качества (%). Включались только варианты высокого качества (QUAL ≥170).



ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Детальные технические аспекты

Данное исследование проведено методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing (NGS)) в сочетании с методом Сенгера, «золотым» стандартом генетических исследований. Из биообразцов пациентов (кровь, слюна, ткани) автоматически выделяется геномная ДНК методом пурификации (QIAsymphony SP, Qiagen). Подготовка образцов осуществляется с использование SureSelect XT Target Enrichment technology для Illumina — методом парных прочтений (Agilent). Обогащение кодирующих регионов и смежных интронных участков анализируемых генов проводится с помощью custom SureSelect library (Agilent). После формирования кластеров на сВоt (Illumina), ДНК секвенируется на приборе Illumina HiSeq 1500. Клинически значимые варианты и регионы с низким покрытием проверяются параллельно методом Сенгера. Чувствительность и точность данного анализа превышает 99% для однонуклеотидных вариантов (SNVs) и малых инсерций/делеций (INDELs).

Модель для исследования является собственностью Health in Code и включает следующие 90 генов, ассоциированных с гипертрофической кардиомиопатией:

AARS2, ACAD9, ACADVL, ACTA1, ACTC1, ACTN2, AGK, AGL, AGPAT2, ANK2, ANKRD1, ATPAF2, BAG3, BRAF, BSCL2, CALR3, CASQ2, CAV3, COQ2, COX15, COX6B1, CRYAB, CSRP3, CTF1, DES, DLD, FAH, FHL1, FHL2, FHOD3, FLNC, GAA, GFM1, GLA, GLB1, GNPTAB, GUSB, HRAS, JPH2, KCNJ8, KLF10, KRAS, LAMP2, LDB3, LIAS, LMNA, MAP2K1, MAP2K2, MLYCD, MRPL3, MRPS22, MTO1, MURC, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NEXN, NRAS, OBSL1, PDHA1, PDLIM3, PHKA1, PLN, PMM2, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RYR2, SHOC2, SLC22A5, SLC25A4, SOS1, SURF1, TAZ, TCAP, TMEM70, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TSFM, TTN, TTR, VCL.

Гены, включенные в данное исследование, были отобраны на основе клинических данных о их взаимосвязи с фенотипом заболевания и классифицированы с учетом уровня доказанности данной связи (Приоритетные гены, Вторичные гены, Гены-кандидаты).

Образцы были сформированы так, чтобы анализу подверглись все кодирующие экзоны и участки интронов или фланкирующих областей гена длиной 30bp. Регионы с субоптимальным качеством покрытия были подвергнуты дидезокси-секвенированию методом Сенгера. Данный анализ не предназначен для определения генетических вариантов, локализованных в глубоких интронных/фланкирующих регионах.

Целью данного генетического анализа является определение однонуклеотидных вариантов и малых инсерций/делеций, длиной до 20bp. Генетические варианты описываются согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org).

Генетические варианты, которые были расценены как потенциально ассоциированные с фенотипом пациента или несущие важную информацию, включены в основную таблицу на первой странице отчета. Пожалуйста, обратите внимание, что клиническая интерпретация генетических вариантов может меняться с появлением новых научных данных.

Подтверждающее дидезокси-секвенирование методом Сенгера проводилось для тех генетических вариантов, включенных в основную таблицу отчета, которые отвечают следующим критериям:

- Точечные мутации, выявленные с параметрами субоптимального качества: покрытие
- Точечные мутации, затрагивающие регионы/гены с высокой гомологичностью к другим регионам генома (т.е. псевдогены)
- Инсерции или делеции



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Мы также разработали альтернативную биоинформационную технологию, которая позволяет идентифицировать крупные делеции/инсерции, затрагивающие один или более экзонов гена(ов), включенного в панель исследования (CNVs: Copy Number Variations — варианты с количеством копий участков хромосом). Этот дополнительный анализ может быть проведен при наличии достаточных данных биоинформационного исследования, и может быть недоступен в некоторых случаях. Альтернативный метод используется для подтверждения таких вариантов.

В случае выявления нескольких вариантов/мутаций одного гена, часто бывает сложно определить, находятся ли они в одном аллеле или в двух разных аллелях. Это ограничение необходимо учитывать при рецессивном характере наследования, когда для развития заболевания требуется наличие патогенных мутаций в обоих аллелях.

Хотя проводимый анализ имеет чувствительность и специфичность более 99%, некоторые генотипические ошибки могут появляться в определенных ситуациях:

- Загрязнение биообразца до поступления в лабораторию
- Мозаичные мутации
- Моносомии и трисомии
- Генетические проблемы отцовства
- Генетические варианты, приводящие к выпадению аллеля
- Исследования тканей, консервированных в парафине
- Присутствие псевдогенов
- Некорректная идентификация вариантов в гомополимерах или зонах с высоким содержанием гуанина и цитозина (GC-content zones)
- Ошибки в исходной последовательности

Все поступающие в нашу лабораторию биобразцы проходят стандартизированную регистрацию и обработку, обеспечивающие точность и сохранность информации. Однако, мы не несем ответственность за ошибки при маркировке биообразцов до их поступления в лабораторию.

Клиническое заключение: Health in Code предоставляет подробный отчет со всеми клинически значимыми данными по установленным мутациям. Информация оценивается экспертами по данному заболеванию и включает описание всех семей с наличием носителей таких же, как и у пациента, мутаций, а также данные исследований *in vitro* и *in vivo* (на животных). Для возможности получения и предоставления такой информации в Health in Code разработана компьютерная база данных, которая включает в себя информацию по более чем 94,800 пациентов, полученную из научных публикаций, связанных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниям, и из результатов собственных генетических исследований лаборатории Health in Code.

Комментарии и рекомендации

Настоятельно рекомендуется знакомиться с данным генетическим отчетом при участии врача, обладающего достаточным уровнем знаний в области наследственных заболеваний. Наш анализ не создан для непосредственного восприятия пациентом. Результаты данного анализа должны интерпретироваться с учетом клинического статуса пациента. Данный анализ не заменяет клинической оценки пациентов и не должен быть единственным аргументом для принятия решения о лечении, диагнозе или проведении исследований при планировании беременности или пренатальном обследовании.



Образец / Отчет S24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Когда в ходе генетического исследования выявляется один или более генетических вариантов, потенциально ассоциированных с развитием патологии, рекомендуется семейный скрининг. Все родственники первой линии (родители, братья/сестры, дети; вне зависимости от того, имеются у них клинические проявления болезни или нет) должны быть включены в такой скрининг в связи с возможными различиями в степени пенетрации и возрасте начала заболевания. Генетический диагноз позволяет выявить членов семей, которые находятся в группе риска развития заболевания и требуют периодического врачебного наблюдения. Более того, генотипирование членов семьи может быть использовано для установления косегрегации выявленных вариантов с фенотипом и оценки прогноза у носителей мутации.

Данный анализ имеет клиническое применение и не должен рассматриваться, как научное исследование. Лаборатория Health in Code сертифицирована European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) для проведения клинических анализов высокой сложности. Health in Code предоставляет профессиональную (экспертную) сторону клинической интерпретации результатов. Система управления была подвергнута аудиту и было подтверждено соответствие требованиям стандартов: ISO 9001:2008 и ISO 14001:2004.

Для дополнительной информации и комментариев, пожалуйста, связывайтесь с нами info@healthincode.com.

Ссылки на источники

Базы данные по популяциям:

- Exome Aggregation Consortium (ExAC), Cambridge, MA (URL: http://exac.broadinstitute.org) [version 0.3]
- Exome Variant Server, NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP), Seattle, WA (URL: http://evs.gs.washington.edu/EVS/) [ESP6500SI-V2-SSA137]
- 1000 Genomes Project, An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes, McVean et Al, Nature 491, 56–65 (01 November 2012) doi:10.1038/nature11632 (www.1000genomes.org/)
- Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP) [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (dbSNP Build ID:135) Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP.
- HGMD® [Internet]: Stenson PD etal. Genome Med. 2009;1(1):13 www.hgmd.cf.ac.uk.
- ClinVar: Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglott DR. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res. 2014 Jan 1;42(1):D980-5. doi: 10.1093/nar/gkt1113. PubMed PMID: 24234437.
- Health in Code proprietary database

Функциональные исследования:

- POLYPHEN: A method and server for predicting damaging missense mutations. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, Kondrashov AS, Sunyaev SR. Nat Methods. 2010 Apr;7(4):248-9.
- SIFT: Predicting the effects of coding nonsynonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Nat Protoc. 2009;4(7):1073-81.
- MUTATION TASTER: MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. Nat Methods. 2014 Apr;11(4):361-2.
- NNSplice



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

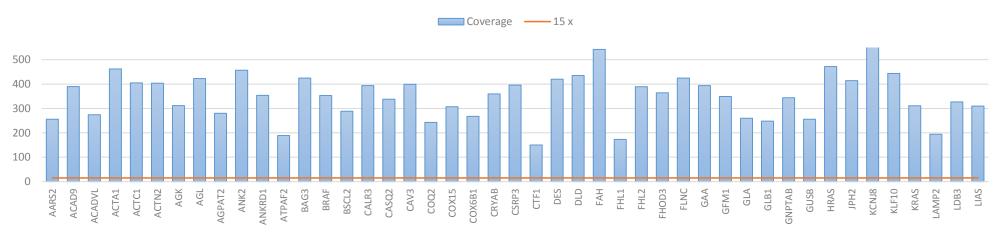
Splice-site Finder (SSF)

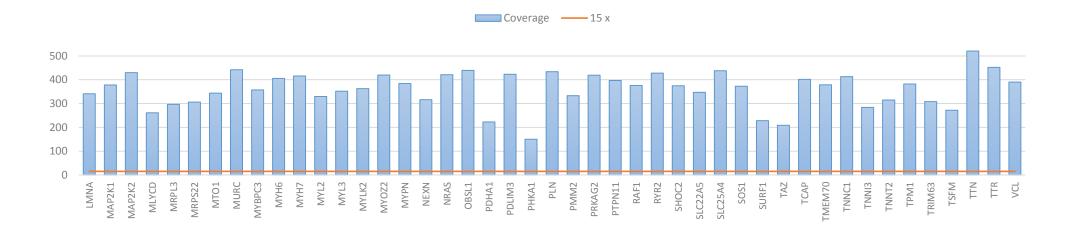
- HSF
- MaxEnt



Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Среднее покрытие для гена







Образец / Отчет \$24750 / 15U02558 / P-201503054 **Дата отчета** 17 Ноября 2015

Статистика покрытия

Статистика	Исследуемые гены	Приоритетные гены
Среднее покрытие	427 x	384 x
Секвенирование пар	327540	36293
% Пары оснований с покрытием ≥15	99.99%	100%
% Пары оснований с покрытием ≥30	99.89%	99.98%