



Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ

Εξεταζόμενος :	Ημερ. Παραλαβής :	
ΑΜΚΑ :	Ημερ. Αποτελέσματος :	
Ημερ. Γέννησης :	Παραπέμπων Ιατρός :	
Τόπος Διαμονής :	Barcode :	
Τύπος Δείγματος : ΟΛΙΚΟ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ	Αιτία παραπομπής:	Διερεύνηση για λευκοεγκεφαλοπάθεια και λευκοδυστροφίες

CerebrumDX analysis by Next Generation Sequencing

Περίληψη έκθεσης αποτελέσματος

Αποτελέσματα που σχετίζονται με την αιτία παραπομπής

1

Αποτελέσματα που σχετίζονται με την αιτία παραπομπής

ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΠΑΘΟΓΟΝΟ ΕΥΡΗΜΑ

Γονίδιο	Εύρημα	Κλινική σημασία	Ζυγωτία
<i>FKRP</i>	NM_001039885:c.826C>A , p.(Leu276Ile)	Παθογόνο εύρημα	Ετεροζυγωτία
<i>NOTCH3</i>	NM_000435:c.223C>T, p.(Arg75Trp)	Αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας (VUS)	Ετεροζυγωτία





Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXXX**

Barcode : **XXXX**

Πληροφορίες για τα ευρήματα

FKRP, Εξώνιο 4, NM_001039885:c.826C>A , p.(Leu276Ile)

ClinGen

HPO

ClinVar

Πρόκειται για μία σημειακή αλλαγή που αντικαθιστά την Λευκίνη με Ισολευκίνη στη θέση 276 της πρωτεΐνης FKRP. Η συγκεκριμένη λευκίνη είναι μέτρια συντηρημένη σε περιοχή της πρωτεΐνης χωρίς γνωστή λειτουργική σημασία ενώ υπάρχει μικρή φυσιοχημική διαφορά μεταξύ λευκίνης και ισολευκίνης (Grantham Score 5). Η συγκεκριμένη αλλαγή αναφέρεται στις βάσεις πληθυσμιακών δεδομένων σε χαμηλό ποσοστό (rs28937900, gnomAD_exom 0.1%) και στη βάση περιγεγραμμένων μεταλλαγών ClinVar αναφέρεται ως παθογόνος και πιθανώς παθογόνος ([Variation ID: 4221](#)). Το συγκεκριμένο εύρημα σε ομόζυγη κατάσταση ή σε διπλή ετεροζυγωτία με άλλο παθογόνο εύρημα θεωρείται η πιο κοινή αιτία εμφάνισης της ζωνιαίας μυϊκής δυστροφίας τύπου C5 (LGMD2I) ([PMID: 16344347, 21220724, 16786213, 18639457, 23576288, 15580560](#)). Η συγκεκριμένη μεθοδολογία δεν μπορεί να ανιχνεύσει μεταλλαγές βαθιά στο εσώνιο ή στις ρυθμιστικές περιοχές (ενισχυτή ή υποκινητή). Επομένως η ύπαρξη δεύτερης παθογόνου μεταλλαγής δεν μπορεί να αποκλειστεί ([PMID: 32042916](#)). Συμπτωματικοί ετερόζυγοι φορείς με ήπιο φαινότυπο της νόσου έχουν αναφερθεί τουλάχιστον μία φορά στη βιβλιογραφία ([PMID: 25560911](#)). Αλγόριθμοι εκτίμησης της επίπτωσης σημειακών αλλαγών στη δομή και λειτουργία της πρωτεΐνης εκτιμούν ότι το συγκεκριμένο εύρημα ενδέχεται να έχει επίπτωση στην φυσιολογική λειτουργία της πρωτεΐνης FKRP γεγονός που επιβεβαιώνεται απο πειραματικές μελέτες λειτουργικότητας της πρωτεΐνης ([PMID: 11741828, 15580560, 23591631](#)). Για τους παραπάνω λόγους η συγκεκριμένη μεταλλαγή χαρακτηρίζεται ως παθογόνος. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, συστήνεται έλεγχος στους συγγενείς του εξεταζόμενου για τη συγκεκριμένη μεταλλαγή.

Το γονίδιο *FKRP2* κωδικοποιεί για την γλυκοτρανσφεράση φουκουτίνη του συμπλέγματος Golgi που εμπλέκεται στη γλυκοζυλίωση της δυστρογλυκάνης. Οι δυστρογλυκανοπάθειες είναι μυϊκές δυστροφίες που προκύπτουν από την υπογλυκοσιλίωση της α-δυστρογλυκάνης ([PMID: 31041397](#)). Γαμετικές παθογόνες μεταλλαγές στο γονίδιο *FKRP* σχετίζονται με τρεις αυτοσωμικά υπολειπόμενες μορφές μυϊκής δυστροφίας- δυστρογλυκανοπάθειας (MDDG):α) την σοβαρή συγγενής μυοπάθεια που προκαλεί βλάβες στον εγκέφαλο και στα μάτια (τύπος A5, MDDGA5) γνωστή και ως σύνδρομο Walker-Warburg (WWS) ή MEB ([PMID: 34260922](#)) β) την λιγότερο σοβαρή συγγενής μορφή με ή χωρίς διαταραχή της νοητικής υστέρησης (τύπος B5, MDDGB5) και γ) την πιο ήπια μορφή ζωνιαίας μυϊκής δυστροφίας τύπου C5 (MDDGC5), επίσης γνωστή ως LGMDR9 και LGMD2I ([PMID: 16344347, 27439679](#)).

Συστήνεται γενετική συμβουλή για την καλύτερη επεξήγηση του αποτελέσματος. Συγγενείς πρώτου βαθμού έχουν 50% πιθανότητα να έχουν κληρονομήσει την ίδια μεταλλαγή και συστήνεται να υποβληθούν σε γενετικό έλεγχο.





Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXXX

Barcode : XXXX

NOTCH3, Εξώνιο 3, NM_000435:c.223C>T, p.(Arg75Trp)

ClinGen

HPO

ClinVar

Πρόκειται για μία σημειακή αλλαγή που αντικαθιστά την Αργινίνη με Τρυπτοφάνη στη θέση 75 της πρωτεΐνης NOTCH3. Η συγκεκριμένη αργινίνη είναι μέτρια συντηρημένη σε περιοχή της πρωτεΐνης με γνωστή λειτουργική σημασία ενώ υπάρχει μεγάλη φυσιοχημική διαφορά μεταξύ αργινίνης και τρυπτοφάνης (Grantham Score 101). Η συγκεκριμένη αλλαγή αναφέρεται στις βάσεις πληθυσμιακών δεδομένων σε πολύ χαμηλό ποσοστό (rs28937900, gnomAD_exom <0.01%) ενώ δεν αναφέρεται στη βάση περιγεγραμμένων μεταλλαγών ClinVar. Η αντικατάσταση της αργινίνης με προλίνη στην ίδια αμινοξική θέση p.(Arg75Pro) ([Variation ID: 632306](#)) έχει περιγραφεί στη ClinVar ως παθογόνος ενώ η αντικατάσταση της αργινίνης με γλουταμίνη στην ίδια θέση p.(Arg75Gln) ([Variation ID: 766794](#)) έχει περιγραφεί ως αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας και πιθανώς μη παθογόνο εύρημα. Αλγόριθμοι εκτίμησης της επίπτωσης σημειακών αλλαγών στη δομή και λειτουργία της πρωτεΐνης εκτιμούν ότι το συγκεκριμένο εύρημα ενδέχεται να έχει επίπτωση στην φυσιολογική λειτουργία της πρωτεΐνης NOTCH3, αλλά η εκτίμηση αυτή δεν έχει αποδειχθεί πειραματικά. Συμπερασματικά, ανιχνεύθηκε μία παρανοηματική αλλαγή η οποία ενδέχεται να έχει επίπτωση στη φυσιολογική λειτουργία και δομή της πρωτεΐνης NOTCH3. Τα δεδομένα, όμως, έως σήμερα, δεν είναι αρκετά για να αποδειχθεί αυτή η υπόθεση. Για τους παραπάνω λόγους το εύρημα αυτό χαρακτηρίζεται ως Αδιευκρίνιστης Κλινικής Σημασίας.

Το γονίδιο *NOTCH3* κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη NOTCH3, η οποία είναι ένας μεγάλος διαμεμβρανικός υποδοχέας τύπου I, που εκφράζεται κυρίως στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και στα περιαγγειακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων. Παθογόνες μεταλλαγές στο γονίδιο *NOTCH3* προκαλούν λανθασμένη αναδίπλωση και μη φυσιολογική συσσώρευση της πρωτεΐνης ([PMID: 31218211, 30355220](#)). Το γονίδιο *NOTCH3* έχει συσχετισθεί με την αυτοσωμικά επικρατή εγκεφαλική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (Cadasil) ([PMID: 33335580, 30355220](#)) και το σύνδρομο πλευρικής μηνιγγοκήλης γνωστό και ως σύνδρομο Lehman ([PMID: 33519922, 25394726](#)). Επιπλέον, πρόσφατη βιβλιογραφία δείχνει πιθανή συσχέτιση του γονιδίου *NOTCH3* με το αυτοσωμικά υπολειπόμενο Sneddon syndrome ([PMID: 32980981](#)).





Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXXX**

Barcode : **XXXX**

Μεθοδολογία

Έγινε απομόνωση γενωμικού DNA από το εξεταζόμενο δείγμα. Το DNA αναλύθηκε με μέθοδο εμπλουτισμού μέσω ανιχνευτών υβριδισμού των γενωμικών περιοχών στόχων (SureSelect Custom Constitutional Panel 17Mb, Agilent Technologies). Αυτές οι περιοχές περιλαμβάνουν εξώνια και παρακείμενες ιντρονικές περιοχές των γονιδίων που αναλύονται. Η αλληλούχηση των εμπλουτισμένων στόχων έγινε με τεχνολογία MGI. Ακολούθησε βιοπληροφορική μελέτη της αλληλουχίας DNA που λαμβάνεται και σύγκριση με μια αλληλουχία αναφοράς (GRCh37). Όλοι οι εμπλουτισμένοι στόχοι διαβάστηκαν / αλληλουχήθηκαν σε βάθος μεγαλύτερο ή ίσο από 10X.

Σύμφωνα με τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον ασθενή, ακολουθήθηκε ο παρακάτω διαγνωστικός αλγόριθμος:

- Έγινε επιλογή των γονιδίων που περιγράφονται στις βάσεις δεδομένων OMIM, HGMD και HPO ως γονίδια που σχετίζονται με το φαινότυπο του ασθενούς.
- Ακολούθησε ανάλυση των μεταλλαγών που περιγράφονται στην HGMD, των μεταλλαγών με επιβλαβές αποτέλεσμα (μετατόπισης πλαισίου ανάγνωσης, δημιουργίας κωδικονίου τερματισμού, παρανοηματικές, αλλαγής ματίσματος κλπ) καθώς και των de novo μεταλλαγών.
- Έγινε επιβεβαίωση όλων των κλινικά σημαντικών ευρημάτων με αλληλούχηση κατά Sanger.

*Σημείωση:

Κάθε μοριακή ανάλυση έχει εσωτερική πιθανότητα λάθους 0,5-1%. Αυτό οφείλεται σε σπάνια μοριακά γεγονότα και παράγοντες που εμπλέκονται στη παρασκευή και ανάλυση των δειγμάτων.

Εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά, οι στόχοι των μεταγράφων που εμπλουτίζει αυτή η εξέταση αφορούν όλες τις κωδικές τους περιοχές καθώς και 10bp των εκάστοτε, εκατέρωθεν εσωκικών περιοχών. Επομένως, η συγκεκριμένη μεθοδολογία δεν μπορεί να ανιχνεύσει μεταλλαγές βαθιά στο εσώνιο ή στις ρυθμιστικές περιοχές (ενισχυτή ή υποκινητή).

Με την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε επιτυγχάνεται 99% ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση σημειακών νουκλεοτιδικών αλλαγών, διπλασιασμών και ελλείψεων <15bp. Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει μεγάλες ελλείψεις και γενωμικές αναδιατάξεις. Η μέθοδος δεν μπορεί να ανιχνεύσει μωσαϊκισμό χαμηλού επιπέδου και μεταλλαγές στο μιτοχονδριακό DNA.

Πληροφορίες για μη παθολόγο ευρήματα

Κάθε άτομο φέρει αλλαγές στο γενωμικό υλικό του, οι περισσότερες από τις οποίες δεν αυξάνουν τον κίνδυνο νόσου. Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας αναφέρονται εφ' όσον ανιχνευθούν. Μη παθολόγοι πολυμορφισμοί (ευρήματα άνευ κλινικής σημασίας) δεν αναφέρονται καθώς είναι τεκμηριωμένο ότι πιθανώς δεν προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο νόσου και κατά συνέπεια δεν διαφοροποιείται η ιατρική διαχείριση πέρα από την ενδεδειγμένη βάση οικογενειακού και προσωπικού ιστορικού.



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Γεωργία Πεπέ, MSc Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:09038403029

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με EL0T EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXXX**

Barcode : **XXXX**

Γονίδια που αναλύθηκαν (Πίνακας 2)

AARS2	ABAT	ABCD1	ACOX1	ACP5	ADAR	AIFM1	AIMP1	ALDH18A1
AMPD2	AP4B1	AP4E1	AP4M1	AP4S1	AP5Z1	ARHGAP31	ARID2	ARSA
ASH1L	ATP13A2	AUH	B3GALNT2	BOLA3	BRF1	CACNG2	CAMK2A	CDC42
CDH15	CHAMP1	CIC	CLCN2	CLCN4	CLN6	CLTC	COL4A1	COX15
COX6B1	CPLX1	CSF1R	CTBP1	CTC1	CYP27A1	DAG1	DARS2	DDHD2
DEAF1	DLL4	DNM1L	DOCK6	DOCK8	DPM2	DPM3	DYNC1H1	EARS2
ECHS1	EDNRB	EEF1A2	EIF2B1	EIF2B2	EIF2B3	EIF2B4	EIF2B5	EOGT
EPB41L1	ERCC2	ERCC3	FA2H	FAM126A	FBXL4	FGFRL1	FKRP	FOXRED1
GALC	GJC2	GLRX5	GM2A	GMPPB	GRIN1	GRIN2B	GTF2E2	GTF2H5
GTPBP3	HEPACAM	HIBCH	HIKESHI	HIVEP2	HK1	HMGCL	HSPD1	HTRA1
IBA57	IFIH1	ISCA1	ISCA2	KDM5B	KIF1A	KIF5A	L2HGDH	LAMA1
LAMB1	LARGE1	LETM1	LIAS	LIPT1	LIPT2	LMNB1	LONP1	LYRM7
MARS2	MBD5	MEF2C	MLC1	MMACHC	MORC2	MPLKIP	MRPS22	MTFMT
MTHFR	MYT1L	NADK2	NAXE	NDUFA1	NDUFA10	NDUFA11	NDUFA12	NDUFA13
NDUFA2	NDUFA4	NDUFA6	NDUFA9	NDUFAF1	NDUFAF2	NDUFAF3	NDUFAF4	NDUFAF5
NDUFAF6	NDUFB10	NDUFB11	NDUFB3	NDUFB8	NDUFB9	NDUFS1	NDUFS2	NDUFS3
NDUFS4	NDUFS6	NDUFS7	NDUFS8	NDUFV1	NDUFV2	NOTCH1	NOTCH3	NUBPL
OCRL	OPA1	PC	PDHA1	PDHB	PDHX	PET100	PEX1	PEX16
PLEKHG2	PLP1	PNPT1	POLG	POLR1C	POLR3A	POLR3B	POMT1	POMT2
PRNP	PSAP	PUF60	PYCR2	RAC1	RBPJ	RNASEH2A	RNASEH2B	RNASEH2C
RNASET2	RNF113A	RPIA	RRM2B	RTTN	SAMHD1	SCO2	SCP2	SDHA
SEPSECS	SET	SHANK3	SLC16A2	SLC19A3	SON	SOX10	SP110	SPG11
SSR4	STXBP1	SUMF1	SURF1	SYNGAP1	TACO1	TBCK	TCF4	TMEM126B
TMEM70	TREM2	TREX1	TRMT1	TSEN54	TUBB4A	TUFM	TYMP	TYROBP
VPS11	WARS2	YME1L1	ZMYND11					



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Γεωργία Πεπέ, MSc Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:09038403029

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με EL0T EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXXX

Barcode : XXXX

Βιβλιογραφία

- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.** Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. (PMID: 25741868) PMID: PMC4544753.
- Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. **Overview of Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines.** Curr Protoc Hum Genet. 2019 Sep;103(1):e93. doi: 10.1002/cphg.93. (PMID: 31479589) PMID: PMC6885382.
- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, Herman GE, Hufnagel SB, Klein TE, Korf BR, McKelvey KD, Ormond KE, Richards CS, Vlangos CN, Watson M, Martin CL, Miller DT. **Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics.** Genet Med. 2017 Feb;19(2):249-255. doi: 10.1038/gim.2016.190. Epub 2016 Nov 17. Erratum in: Genet Med. 2017 Apr;19(4):484. PMID: 27854360.
- Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J, Hoffman D, Jang W, Kaur K, Liu C, Lyoshin V, Maddipatla Z, Maiti R, Mitchell J, O Leary N, Riley GR, Shi W, Zhou G, Schneider V, Maglott D, Holmes JB, Kattman BL. **ClinVar: improvements to accessing data.** Nucleic Acids Res. 2020 Jan 8;48(D1):D835-D844. doi: 10.1093/nar/gkz972. (PMID: 31777943) PMID: PMC6943040.
- Köhler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, Danis D, Balagura G, Baynam G, Brower AM, Callahan TJ, Chute CG, Est JL, Galer PD, Ganesan S, Griese M, Haimel M, Pazmandi J, Hanauer M, Harris NL, Hartnett MJ, Hastreiter M, Hauck F, He Y, Jeske T, Kearney H, Kindle G, Klein C, Knoflach K, Krause R, Lagorce D, McMurry JA, Miller JA, Munoz-Torres MC, Peters RL, Rapp CK, Rath AM, Rind SA, Rosenberg AZ, Segal MM, Seidel MG, Smedley D, Talmy T, Thomas Y, Wiafe SA, Xian J, Yüksel Z, Helbig I, Mungall CJ, Haendel MA, Robinson PN. **The Human Phenotype Ontology in 2021.** Nucleic Acids Res. 2021 Jan 8;49(D1):D1207-D1217. doi: 10.1093/nar/gkaa1043. (PMID: 33264411) PMID: PMC7778952.
- Rivera-Muñoz EA, Milko LV, Harrison SM, Azzariti DR, Kurtz CL, Lee K, Mester JL, Weaver MA, Currey E, Craigen W, Eng C, Funke B, Hegde M, Hershberger RE, Mao R, Steiner RD, Vincent LM, Martin CL, Plon SE, Ramos E, Rehm HL, Watson M, Berg JS. **ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation.** Hum Mutat. 2018 Nov;39(11):1614-1622. doi: 10.1002/humu.23645. (PMID: 30311389) PMID: PMC6225902.
- Miller DT, Lee K, Gordon AS, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Gollob MH, Harrison SM, Herman GE, Hershberger RE, Klein TE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Stewart DR, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. **Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).** Genet Med. 2021 May 20. doi: 10.1038/s41436-021-01171-4. Epub ahead of print. (PMID: 34012069)
- Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, Stewart DR, Amendola LM, Adelman K, Bale SJ, Gollob MH, Harrison SM, Hershberger RE, McKelvey K, Richards CS, Vlangos CN, Watson MS, Martin CL; ACMG Secondary Findings Working Group. **ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).** Genet Med. 2021 May 20. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3. Epub ahead of print. (PMID: 34012068)
- Blaeser A et al. **Mouse models of fukutin-related protein mutations show a wide range of disease phenotypes.** Hum Genet. 2013 Aug;132(8):923-34. doi: 10.1007/s00439-013-1302-7. (PMID: 23591631)



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Γεωργία Πεπέ, MSc Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:09038403029

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: XXXX

Barcode : XXXX

8. Lin C et al. **Notch3 and its CADASIL mutants differentially regulate cellular phenotypes.** Exp Ther Med. 2021 Feb;21(2):117. doi: 10.3892/etm.2020.9549. (PMID: 33335580)
9. Greisenegger EK et al. **A NOTCH3 homozygous nonsense mutation in familial Sneddon syndrome with pediatric stroke.** J Neurol. 2021 Mar;268(3):810-816. doi: 10.1007/s00415-020-10081-5. (PMID: 32980981)
10. Saylam E et al. **A novel noncoding FKRP mutation in early onset limb-girdle muscular dystrophy.** Neurol Genet. 2019 Dec 26;6(1):e388. doi: 10.1212/NXG.0000000000000388. eCollection (PMID: 32042916)
11. Coupland K et al. **Role of NOTCH3 Mutations in the Cerebral Small Vessel Disease Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy.** Stroke. 2018 Nov;49(11):2793-2800. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021560. (PMID: 30355220)
12. Mathews KD et al. **Myoglobinuria and muscle pain are common in patients with limb-girdle muscular dystrophy 2I.** Neurology. 2011 Jan 11;76(2):194-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182061ad4. (PMID: 21220724)
13. Papakonstantinou E et al. **NOTCH3 and CADASIL syndrome: a genetic and structural overview.** EMBnet J. 2019;24:e921. doi: 10.14806/ej.24.0.921. (PMID: 31218211)
14. Brockington M et al. **Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C.** Hum Mol Genet. 2001 Dec 1;10(25):2851-9. doi: 10.1093/hmg/10.25.2851. (PMID: 11741828)
15. Hollingsworth KG et al. **Subepicardial dysfunction leads to global left ventricular systolic impairment in patients with limb girdle muscular dystrophy 2I.** Eur J Heart Fail. 2013 Sep;15(9):986-94. doi: 10.1093/eurjhf/hft057. (PMID: 23576288)
16. Frosk P et al. **The most common mutation in FKRP causing limb girdle muscular dystrophy type 2I (LGMD2I) may have occurred only once and is present in Hutterites and other** Hum Mutat. 2005 Jan;25(1):38-44. doi: 10.1002/humu.20110. (PMID: 15580560)
17. Lee AJ et al. **Clinical, genetic, and pathologic characterization of FKRP Mexican founder mutation c.1387A>G.** Neurol Genet. 2019 Mar 1;5(2):e315. doi: 10.1212/NXG.0000000000000315. eCollection (PMID: 31041397)
18. Gripp KW et al. **Truncating mutations in the last exon of NOTCH3 cause lateral meningocele syndrome.** Am J Med Genet A. 2015 Feb;167A(2):271-81. doi: 10.1002/ajmg.a.36863. (PMID: 25394726)
19. Gaul C et al. **Cardiac involvement in limb-girdle muscular dystrophy 2I : conventional cardiac diagnostic and cardiovascular magnetic resonance.** J Neurol. 2006 Oct;253(10):1317-22. doi: 10.1007/s00415-006-0213-0. (PMID: 16786213)
20. Wahbi K et al. **Cardiac assessment of limb-girdle muscular dystrophy 2I patients: an echography, Holter ECG and magnetic resonance imaging study.** Neuromuscul Disord. 2008 Aug;18(8):650-5. doi: 10.1016/j.nmd.2008.06.365. (PMID: 18639457)
21. Canalis E. **The Skeleton of Lateral Meningocele Syndrome.** Front Genet. 2021 Jan 14;11:620334. doi: 10.3389/fgene.2020.620334. eCollection (PMID: 33519922)
22. Dhoke NR et al. **A universal gene correction approach for FKRP-associated dystroglycanopathies to enable autologous cell therapy.** Cell Rep. 2021 Jul 13;36(2):109360. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109360. (PMID: 34260922)
23. Boito CA et al. **Clinical and molecular characterization of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2I.** Arch Neurol. 2005 Dec;62(12):1894-9. doi: 10.1001/archneur.62.12.1894. (PMID: 16344347)
24. Fu X et al. **FKRP mutations, including a founder mutation, cause phenotype variability in Chinese patients with dystroglycanopathies.** J Hum Genet. 2016 Dec;61(12):1013-1020. doi: 10.1038/jhg.2016.94. (PMID: 27439679)



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Γεωργία Πεπέ, MSc Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:09038403029

- Γιώργος Νασιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με EL0T EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXXX**

Barcode : **XXXX**

25. Schottlaender LV et al. **Diagnostic clues and manifesting carriers in fukutin-related protein (FKRP) limb-girdle muscular dystrophy.** J Neurol Sci. 2015 Jan 15;348(1-2):266-8. doi: 10.1016/j.jns.2014.12.008. ([PMID: 25560911](#))





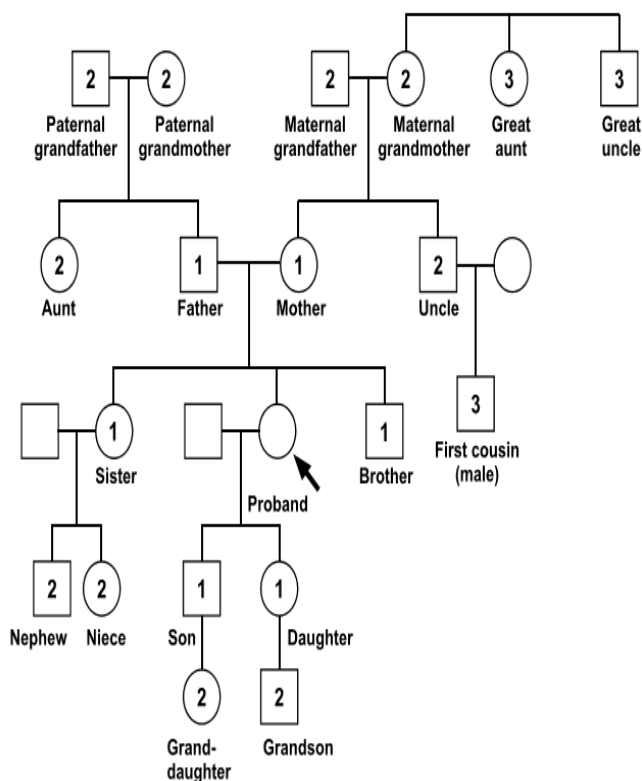
Cerebrum DX

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος: **XXXX**

Barcode : **XXXX**

Γενεαλογικό Δέντρο Εξεταζόμενου



Σημείωση: Οι πληροφορίες που αναγράφονται στο γενεαλογικό δέντρο προέρχονται από αναφορές του εξεταζόμενου και όχι από ιατρικά δεδομένα



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από

- Γεωργία Πεπέ, MSc Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:09038403029

- Γιώργος Νασσιούλας, PhD Μοριακός Βιολόγος, Επιστημονικός Διευθυντής, ΑΜΚΑ:26025301255

Genekor Ιατρική Α.Ε. | Μια εταιρεία πιστοποιημένη με EN ISO 9001:2015 (Αρ.πιστοποιητικού: 041150049) και διαπιστευμένη για αριθμό εξετάσεων με ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)