

Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
 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 Δυσλιπιδεμία

Cordis Panel by Next Generation Sequencing: Δυσλιπιδεμία

Αποτελέσματα που σχετίζονται με την αιτία παραπομπής

ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΠΑΘΟΓΟΝΟ ΕΥΡΗΜΑ

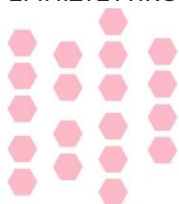
Γονίδιο	Εύρημα	Κλινική σημασία	Ζυγωτία
ΑΡΟΒ	NM_000527.5:c.10580G>A, p.(Arg3527Gln)	Παθολόγο εύρημα	Ετεροζυγωτία



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - **Δήμητρα Μπουζαρέλου, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:07087803081**

- **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)



Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος:

Barcode :

Πληροφορίες για τα ευρήματα

APOB, Εξώνιο 26, NM_000527.5:c.10580G>A, p.(Arg3527Gln)

ClinGen

HPO

ClinVar

Πρόκειται για μία σημειακή αντικατάσταση της Αργινίνης με Γλουταμίνης στη θέση 3527 της πρωτεΐνης APOB p.(Arg3527Gln). Η παραλλαγή αυτή αναφέρεται στις διεθνείς βάσεις δεδομένων (rs5742904, gnomAD 0.06%) και στην βάση παραλλαγών Clinvar ([Variation ID: 17890](#)). Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (Bertolini et al., 2013, Garcia-Garcia et al., 2011). Αλγόριθμοι εκτίμησης της επίπτωσης σημειακών αλλαγών στην λειτουργία και δομή της πρωτεΐνης εκτιμούν ότι η συγκεκριμένη αλλαγή ενδέχεται να έχει επίπτωση στην λειτουργία ή τη δομή της πρωτεΐνης και οι εκτιμήσεις αυτές έχουν διαπιστωθεί πειραματικά (Benn et al., 2005). Οι κωδικοί των οδηγιών του ACMG/AMP που χρησιμοποιήθηκαν για τη ταξινόμηση είναι οι ακόλουθοι: PM2, PM5, PP2 και PP5 ([PMID: 31479589, 25741868](#)). Για τους παραπάνω λόγους η συγκεκριμένη παραλλαγή χαρακτηρίζεται ως παθογόνος. Βάσει της διεθνούς βιβλιογραφίας, συστήνεται έλεγχος στους συγγενείς του εξεταζόμενου για τη συγκεκριμένη παραλλαγή.

Το γονίδιο APOB κωδικοποιεί την κύρια απολιποπρωτεΐνη των χυλομικρών και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Στο πλάσμα ανιχνεύεται σε 2 ισομορφές, την απολιποπρωτεΐνη B-48 και την απολιποπρωτεΐνη B-100. Παθογόνες παραλλαγές στο γονίδιο APOB σχετίζονται με την υποβηταλιποπρωτεΐναιμία και την οικογενή υπερχοληστερολαιμία και κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο και επικρατή χαρακτήρα αντίστοιχα (Teslovich et al., 2010). Φορείς 2 παθογόνων παραλλαγών σε διπλή ετεροζυγωτία ή ομοζυγωτία εμφανίζουν ποικιλία συμπτωμάτων όπως ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών και γαστρεντερολογικές/νευρολογικές διαταραχές. Φορείς μίας παθογόνας παραλλαγής είναι συνήθως ασυμπτωματικοί με ήπια δυσλειτουργία του ήπατος (Burnett et al., 2021).

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





Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος:

Barcode :

Μεθοδολογία

Έγινε απομόνωση γενωμικού DNA από το εξεταζόμενο δείγμα. Το DNA αναλύθηκε με μέθοδο εμπλουτισμού μέσω ανιχνευτών υβριδισμού των γενωμικών περιοχών στόχων (Kara Hyper Cap, Roche). 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). Η επίπτωση των σημειακών παρανοηματικών (missense) αλλαγών στην δομή και λειτουργία της πρωτεΐνης ελέγχεται με την χρήση του συναινετικού αλγορίθμου πρόγνωσης MetaSVM (PMID: 25552646) ο οποίος συνδυάζει και λαμβάνει υπόψιν την πρόγνωση 10 αλγορίθμων πρόγνωσης: SIFT, PolyPhen-2 HDIV, PolyPhen-2 HVAR, GERP++, MutationTaster, Mutation Assessor, FATHMM, LRT, SiPhy και PhyloP υπολογίζοντας ένα score το οποίο κυμαίνεται από -2 έως 3. Το μέσο βάθος κάλυψης ήταν 141X με 99% των στόχων να έχει αλληλουχηθεί σε βάθος μεγαλύτερο ή ίσο από 10X.

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

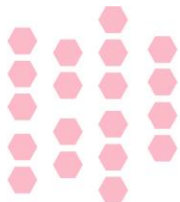
- Έγινε επιλογή των γονιδίων που περιγράφονται στις βάσεις δεδομένων OMIM και HPO ως γονίδια που σχετίζονται με το φαινότυπο του ασθενούς.
- Η κατηγοριοποίηση των ευρημάτων έγινε με βάση τα κριτήρια ACMG και AMP (PMID: 25741868).
- Ακολούθησε ανάλυση των παραλλαγών με επιβλαβές αποτέλεσμα (μετατόπισης πλαισίου ανάγνωσης, δημιουργίας κωδικονίου τερματισμού, παρανοηματικές, αλλαγής ματίσματος κλπ) καθώς και των de novo παραλλαγών.
- 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 παραλλαγές 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 παραλλαγές στο μιτοχονδριακό DNA.





Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος:

Barcode :

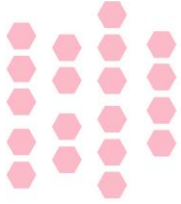
Πληροφορίες για μη παθολόγα ευρήματα

Κάθε άτομο φέρει αλλαγές στο γενωμικό υλικό του, οι περισσότερες από τις οποίες δεν αυξάνουν τον κίνδυνο νόσου. Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας αναφέρονται εφόσον ανιχνευθούν. Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας σε αυτοσωμικά υπολειπόμενα νοσήματα δεν αναφέρονται, εκτός και αν συνανιχνεύονται με άλλο εύρημα (παθολόγο, πιθανώς παθολόγο ή VUS στο ίδιο γονίδιο). 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.

Γονίδια που αναλύθηκαν (Πίνακας 1)

<i>APOB</i>	<i>LDLR</i>	<i>LDLRAP1</i>	<i>LIPA</i>	<i>PCSK9</i>	<i>ANGPTL3</i>	<i>MTTP</i>	<i>SAR1B</i>	<i>ABCG5</i>
<i>AGTR1</i>	<i>HSD11B2</i>	<i>APOE</i>	<i>NOS2</i>	<i>APOA5</i>	<i>APOC3</i>	<i>LPL</i>	<i>CETP</i>	<i>SCARB1</i>
<i>NPC1</i>	<i>NPC2</i>	<i>FTO</i>	<i>MC4R</i>	<i>SMPD1</i>	<i>SCNN1A</i>	<i>SCNN1B</i>	<i>SCNN1G</i>	<i>LPA</i>
<i>ABCG8</i>	<i>LIPC</i>	<i>INSIG2</i>	<i>SCNN1D</i>	<i>STAP1</i>	<i>CH25H</i>	<i>PLTP</i>		





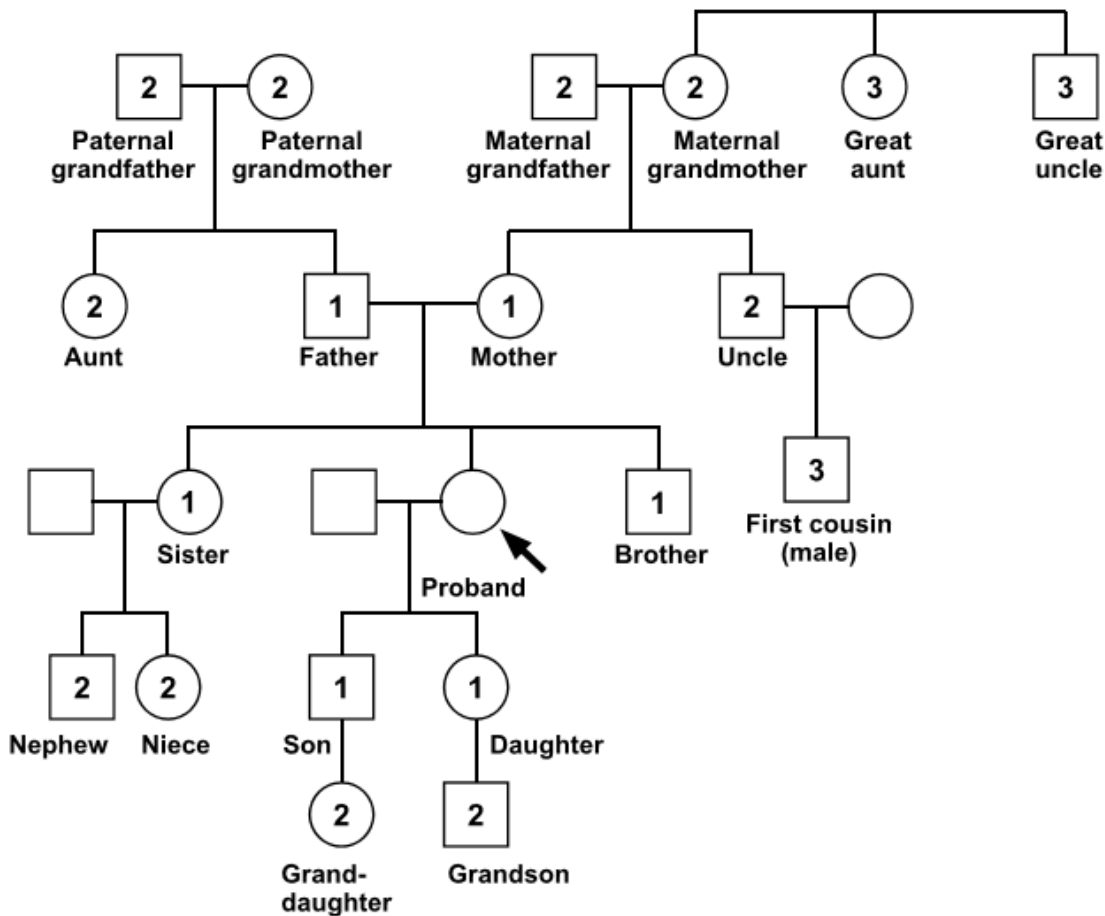
Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος:

Barcode :

Γενεαλογικό Δέντρο Εξεταζόμενου



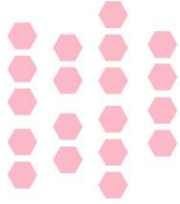
Σημείωση: Οι πληροφορίες που αναγράφονται στο γενεαλογικό δένδρο προέρχονται από αναφορές του εξεταζόμενου και όχι από ιατρικά δεδομένα



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - Δήμητρα Μπουζαρέλου, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:07087803081

- 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 ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)



Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
 email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
 Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασσιούλας, PhD

Εξεταζόμενος:

Barcode :

Βιβλιογραφία

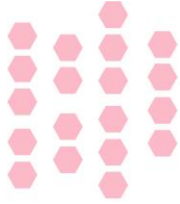
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of 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, Griesse 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)



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - **Δήμητρα Μπουζαρέλου, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:07087803081**

- **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)



Cordis DX *Dslp*

Genekor Ιατρική Ανώνυμη Εταιρεία | Λεωφ. Σπάτων 52, 15344, Γέρακας, Αττική, αρ. Γ.Ε.ΜΗ.: 0007856001000
email: info@genekor.com, www.genekor.com | Τηλ. (+30) 210 6032138 Fax. (+30) 210 6032148
Επιστημονικός Διευθυντής: Γεώργιος Νασιούλας, PhD

Εξεταζόμενος:

Barcode :

8. 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](#))
7. Richards S et al. **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics** Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. ([PMID: 25741868](#))
8. Harrison SM et al. **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](#))



Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από - **Δήμητρα Μπουζαρέλου, PhD Μοριακός Βιολόγος, ΑΜΚΑ:07087803081**

- **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 ELOT EN ISO 15189:2012 (Αρ. Πιστοποιητικού: 822)