



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 (EDTA)	Αιτία παραπομπής:	Επιληψία, βάδιση αταξικού τύπου /απώλεια όρασης

Whole Genome analysis (WGS) by Next Generation Sequencing**Αποτελέσματα που σχετίζονται με την αιτία παραπομπής****ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΠΑΘΟΓΟΝΟ ΕΥΡΗΜΑ**

Γονίδιο	Εύρημα	Κλινική σημασία	Ζυγωτία
MT-TL1	NC_012920:m.3243A>G	Παθογόνο εύρημα	Ετεροπλασμία 35%



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)



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

MT-TL1, NC_012920:m.3243A>G

ClinGen

HPO

ClinVar

Το εύρημα m.3243A>G στο γονίδιο *MT-TL1* απενεργοποιεί το μιτοχονδριακό tRNA για τη λευκίνη tRNA^{Leu} (UUR). Η βάση A στη συγκεκριμένη θέση είναι συντηρημένη μεταξύ των ειδών σε ποσοστό 97.78% ([mitomaster](#)). Η μεταλλαγή m.3243A>G μπορεί να επηρεάσει τη δομική σταθερότητα, τη μεθυλίωση, την αμινοακύλωση ή την αναγνώριση κωδικονίου του tRNA^{Leu} (UUR), γεγονός που επηρεάζει περαιτέρω τη σύνθεση πρωτεϊνών των συστατικών της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (ETC) και διαταράσσει τη διαδικασία οξειδωτικής φωσφορυλίωσης (OXPHOS). Η συγκεκριμένη αλλαγή δεν αναφέρεται στη βάση πληθυσμιακών δεδομένων gnomAD v.3.1.2 ([rs199474657](#)) ενώ στη βάση Helix αναφέρεται σε ποσοστό 0,001%. Η παθογόνος παραλλαγή m.3243A>G είναι μία από τις πιο κοινές παθογόνες παραλλαγές του mtDNA, με πολύπλοκη γενετική και μεγάλη ετερογένεια στο φαινότυπο. Ο φαινότυπος της παραλλαγής m.3243A>G είναι εξαιρετικά πολύπλοκος και μεταβλητός, κυμαινόμενος από ασυμπτωματικές περιπτώσεις έως θανατηφόρες εκδηλώσεις. Η κλινική ποικιλομορφία επηρεάζεται, μεταξύ άλλων, από το επίπεδο και την κατανομή της ετεροπλασμίας m.3243A>G σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους και ιστούς. Τα συμπτώματα επηρεάζουν κυρίως κύτταρα και όργανα με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, όπως το νευρικό σύστημα, η καρδιά και το πάγκρεας. Η παραλλαγή m.3243A>G εντοπίστηκε για πρώτη φορά το 1990 σε ασθενείς με σύνδρομο μιτοχονδριακής εγκεφαλοπάθειας, γαλακτικής οξέωσης και εγκεφαλικών επεισοδίων (MELAS) και ευθύνεται για περίπου το 80% των περιπτώσεων του συνδρόμου. Εκτός από το σύνδρομο Melas η συγκεκριμένη παραλλαγή ευθύνεται για το σύνδρομο MERFF, τον μητρικά κληρονομούμενο διαβήτη με κώφωση (MIDD), καθώς και μη συνδρομικές μιτοχονδριακές διαταραχές, όπως η εντερομυοπάθεια, η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η χρόνια προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία (CPEO), τη σταθερότητα βάδισης και τη παραγκεφαλική αταξία. Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 238 ενήλικες με τη παραλλαγή m.3243A>G, οι επιληπτικές κρίσεις και τα επεισόδια που μοιάζουν με εγκεφαλικό επεισόδιο επηρεάζουν το ~25% και το ~17% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ τα πιο συνηθισμένα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν διαταραχές της ακοής, γαστρεντερικές διαταραχές, ψυχιατρική συμμετοχή και αταξία ([PMID: 29560378](#)). Η σοβαρότητα, η έναρξη και ο κλινικός φαινότυπος των ασθενών καθορίζονται εν μέρει από την αναλογία των μεταλλαγμένων αντιγράφων μιτοχονδριακού DNA σε κάθε κύτταρο και ιστό (ετεροπλασμία). Η ετεροπλασμία συμβάλλει στην παρατηρούμενη ετερογένεια, αλλά δεν την εξηγεί πλήρως. Ασθενείς με παρόμοια επίπεδα ετεροπλασμίας m.3243A>G σε ιστούς μπορεί να εμφανίζουν εντελώς διαφορετικά συμπτώματα, ενώ ορισμένοι με υψηλά επίπεδα ετεροπλασμίας είναι σχετικά ασυμπτωματικοί. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα του μεταλλαγμένου mtDNA στους μύες και στο αίμα των ασθενών με MELAS μπορεί να ποικίλλουν, ενώ το φορτίο της μετάλλαξης m.3243A>G στα λευκοκύτταρα μειώνεται κατά περίπου 1,4%-2,3% ετησίως ([PMID: 36276941, 2102678, 23900320, 24375076, 29560378, 22249460, 32439810, 22403016](#)). Το εύρημα m.3243A>G έχει περιγραφεί ως παθογόνο στις βάσεις δεδομένων [MitoMap](#) και ClinVar ([Variation ID: 9589](#)). Για τους παραπάνω λόγους η συγκεκριμένη παραλλαγή χαρακτηρίζεται ως παθογόνος.

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



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



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 : -

Η ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στον εξεταζόμενο εντόπισε την παθολογική παραλλαγή **m.3243A>G** στο γονίδιο *MT-TL1*, σε επίπεδο ετεροπλασμίας 13% στο αίμα και στο στοματικό επίχρισμα. Το συγκεκριμένο εύρημα πιθανώς εξηγεί το φαινότυπο του εξεταζόμενου. Συνιστάται γενετική συμβουλή για την καλύτερη επεξήγηση του αποτελέσματος και γονιδιακός έλεγχος στην αδερφή του εξεταζόμενου. Το συγκεκριμένο εύρημα που ανιχνεύθηκε στο μιτοχονδριακό DNA κληρονομείται μόνο από την μητρική πλευρά, ενώ υπάρχει πιθανότητα να είναι και *de novo*. Ένας άνδρας (προσβεβλημένος ή μη) με μια παθολογική παραλλαγή του mtDNA που προκαλεί μιτοχονδριακή πάθηση δεν μπορεί να μεταδώσει την παραλλαγή σε κανένα από τα παιδιά του.

Το γονίδιο *MT-TL1* κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό tRNA λευκίνη 1 (UUA/G), το οποίο προσθέτει το αμινοξύ λευκίνη στην αυξανόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα των υπομονάδων που κωδικοποιούνται από το mtDNA κατά τη μετάφραση. Στο συγκεκριμένο γονίδιο ανιχνεύονται αρκετές παθολογικές παραλλαγές που σχετίζονται με το σύνδρομο MELAS, το σύνδρομο MERFF, το σύνδρομο Kearns Sayre, Leigh σύνδρομο, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια με ανωμαλίες στους νεφρούς και άλλες *MT-TL1* μιτοχονδριακές παθήσεις ([PMID: 17130166, 27014580, 26258512](#))

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- 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)



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: -

Αποτελέσματα από την ανάλυση γονιδίων που η πάθηση οφείλεται σε επέκτασης επαναλαμβανόμενων νουκλεοτιδικών αλληλουχιών

Νοσήματα που οφείλονται σε επεκτάσεις νουκλεοτιδικών αλληλουχιών	Γονίδιο	Νουκλεοτιδική επανάληψη	Αριθμός επαναλήψεων στα δύο αλληλόμορφα	Παθολόγος αριθμός επαναλήψεων	Τρόπος Κληρονομησης
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	NIPA1	GCG	8/8	≥11	AD
Amyotrophic lateral sclerosis and/or familial frontotemporal dementia (ALS)	C9orf72	GGGGCC	2/6	>30	AD
Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)	RFC1	AAGGG / ACAGG	20/20	≥400	AR
Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)	PHOX2B	GCN	20/20	≥25	AD
Dentatorubro-pallidolusian atrophy (DRPLA)	ATN1	CAG	19/20	≥49	AD
Epilepsy, progressive myoclonic 1A (Unverricht and Lundborg)	CSTB	CCCCGGCCGCG	2/3	≥60	AR
Fragile X syndrome (FXS)	FMR1	CGG	9/9	≥201	XLD
Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)	FMR1	CGG	11	55-200	XLD
Friedreich ataxia (FRDA)	FXN	GAA	2/2	≥70	AR
Global developmental delay, progressive ataxia, and elevated glutamine (GDPAG)	GLS	GCA	15/16	>680	AR
Huntington disease-like 2 (HDL2)	JPH3	CTG	13/14	≥41	AD
Huntington's disease (HD)	HTT	CAG	18/19	≥40 Full penetrance	AD
Intellectual developmental disorder, FRA12A type (MRFRA12A)	DIP2B	CGG	7/17	≥273	AD
Intellectual developmental disorder, FRAXE type (FRAXE)	AFF2	CCG	2	≥200	XLR
Jacobsen syndrome (JBS)	CBL	CCG	11/12	≥100	AD
Muscle-type NIID or Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPDM)	NOTCH2NL	GGC	7/10	>200	AD
Myotonic dystrophy type 1 (DM1)	DMPK	CTG	5/21	≥50	AD
Myotonic dystrophy type 2 (DM2)	CNBP	CCTG	15/15	≥55	AD
Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)	NOTCH2NL	GGC	7/10	≥90	AD
Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD)	PABPN1	GCN	6/6	>8	AD
Oculopharyngodistal myopathy 2 (OPDM2)	GIPC1	GGC	10/11	≥73	AD
Spinal and bulbar muscular atrophy of Kennedy (SBMA)	AR	CAG	25	>38	XLR
Spinocerebellar ataxia 1 (SCA1)	ATXN1	CAG	30/31	≥39	AD
Spinocerebellar ataxia 10 (SCA10)	ATXN10	ATTCT	12/12	≥800	AD
Spinocerebellar ataxia 12 (SCA12)	PPP2R2B	GCT	9/10	≥51	AD
Spinocerebellar ataxia 17 (SCA17)	TBP	CAG	35/36	≥43	AD
Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2)	ATXN2	CAG	22/23	≥35	AD
Spinocerebellar ataxia 3 (SCA3)	ATXN3	CAG	18/25	≥61	AD
Spinocerebellar ataxia 36 (SCA36)	NOP56	GGCCTG	9/9	≥30	AD
Spinocerebellar ataxia 6 (SCA6)	CACNA1A	CAG	7/13	>20	AD
Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7)	ATXN7	CAG	10/10	>36	AD
Spinocerebellar ataxia 8 (SCA8)	ATXN8OS	CTG	15/17	≥74	AD
Tremor, hereditary essential, 6 (ETM6) /Oculopharyngodistal myopathy 3	NOTCH2NL	GGC	7/10	≥60	AD

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- 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)



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 : -

***Σημείωση:**

- Σε περίπτωση ανίχνευσης παθολογικής επέκτασης νουκλεοτιδίων συνιστάται η επιβεβαίωση με εναλλακτική μεθοδολογία.

Μεθοδολογία

Έγινε απομόνωση γενωμικού DNA και προετοιμασία βιβλιοθήκης από το εξεταζόμενο δείγμα. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing, WGS) χρησιμοποιώντας το MGIEasy Fast PCR-Free FS kit (MGI Tech Co.). Η αλληλούχηση πραγματοποιήθηκε με την πλατφόρμα MGI DNBSEQ-T7. Η βιοπληροφορική ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω της πλατφόρμας Breakthrough Genomics VG PLUS ver3.0.8, με αντιστοίχιση στην αλληλουχία αναφοράς GRCh38. Το μέσο βάθος κάλυψης ήταν >30X. Η παρουσία μεγάλων γενωμικών αναδιατάξεων (CNVs) ελέγχθηκε υπολογιστικά μέσω της πλατφόρμας Breakthrough Genomics VG PLUS ver3.0.8.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα και τον αναφερόμενο φαινότυπο του ασθενούς, ακολουθήθηκε προσέγγιση ανάλυσης καθοδηγούμενη από τον φαινότυπο (phenotype-driven analysis).

- 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.
- Αναφέρονται οι παραλλαγές που θεωρούνται παθογόνες, πιθανώς παθογόνες ή αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας (VUS) και είναι συναφείς με τον φαινότυπο.
- Η ανάλυση επέκτασης νουκλεοτιδικών επαναλήψεων έγινε με τη χρήση του ExpansionHunter Denovo (PMID: 32345345).
- Όλα τα κλινικά σημαντικά ευρήματα επιβεβαιώθηκαν με αλληλούχηση Sanger, όπου ήταν τεχνικά εφικτό.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- 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)



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 : -

- 1) Συνιστάται γενετική συμβουλευτική, προκειμένου να συζητηθούν οι επιπτώσεις της παρούσας εξέτασης και η ερμηνεία της στο πλαίσιο της συνολικής κλινικής αξιολόγησης του ασθενούς και του οικογενειακού ιστορικού.
- 2) Συνιστάται επαναξιολόγηση των δεδομένων σε ετήσια βάση ή όποτε προκύψουν νέα κλινικά ή βιβλιογραφικά δεδομένα, δεδομένου ότι η ταξινόμηση ή η ερμηνεία μιας παραλλαγής μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου.
- 3) Εφόσον έχει ταυτοποιηθεί παθογόνος ή πιθανώς παθογόνος παραλλαγή, συστήνεται στοχευμένος γενετικός έλεγχος στα μέλη της οικογένειας, εφόσον κριθεί απαραίτητο, για την αναγνώριση ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ή για λόγους αναπαραγωγικού προγραμματισμού.
- 4) Ο θεράπων ιατρός καλείται να αξιολογήσει την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης ή λήψης μέτρων πρόληψης και διαχείρισης κινδύνου.

*Σημείωση:

- Κάθε μοριακή ανάλυση έχει μια εσωτερική πιθανότητα τεχνικού σφάλματος που εκτιμάται περίπου στο 0,5–1%, λόγω σπάνιων μοριακών γεγονότων ή παραγόντων που σχετίζονται με την προετοιμασία και ανάλυση των δειγμάτων.
- Εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά, οι περιοχές στόχοι που εμπλουτίζονται σε αυτήν την εξέταση περιλαμβάνουν όλες τις κωδικές περιοχές των γονιδίων και 15 bp από τις παρακείμενες εσωνικές ακολουθίες εκατέρωθεν. Ως εκ τούτου, η μέθοδος δεν ανιχνεύει παραλλαγές βαθιά σε εσώνια, σε ρυθμιστικές περιοχές (ενισχυτές, υποκινητές), ή σε μη κωδικοποιητικά RNA.
- Με τη συγκεκριμένη μεθοδολογία επιτυγχάνεται ευαισθησία και ειδικότητα >99% για την ανίχνευση σημειακών νουκλεοτιδικών αλλαγών (SNVs) και μικρών ενθέσεων/απαλοιφών (INDELs) καθώς και υψηλή ευαισθησία (>90%) για την ανίχνευση μεγάλων γενωμικών αναδιατάξεων (CNVs) μέσω υπολογιστικών αλγορίθμων.
- Τα αποτελέσματα CNV που προκύπτουν από την κάλυψη της αλληλούχησης θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή και να επιβεβαιώνονται με ανεξάρτητη μεθοδολογία. Επιπλέον, λόγω τεχνολογικών περιορισμών, ορισμένες περιοχές ενδέχεται είτε να μην καλύπτονται καθόλου είτε να παρουσιάζουν χαμηλή κάλυψη, οπότε οι γενετικές παραλλαγές δεν μπορούν να ανιχνευθούν με βεβαιότητα.
- Η συγκεκριμένη μεθοδολογία δεν ανιχνεύει δομικές αλλαγές όπως μεταθέσεις και ισοζυγισμένες αναδιατάξεις. Επιπλέον, δεν μπορεί να ανιχνεύσει μωσαϊκισμό χαμηλού επιπέδου (κάλυψη <25%).
- Η ανάλυση περιλαμβάνει επίσης το μιτοχονδριακό γονιδίωμα (mtDNA), για την ανίχνευση σημειακών παραλλαγών. Ωστόσο, το ποσοστό ετεροπλασμίας μπορεί να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ιστών, συνεπώς μια παθογόνος παραλλαγή που υπάρχει σε ιστούς όπως το μυϊκό ή το νευρικό σύστημα ενδέχεται να μην ανιχνευθεί στο περιφερικό αίμα και να χρειαστεί εναλλακτικό υλικό.
- Σε περίπτωση ανίχνευσης παθολογικής επέκτασης νουκλεοτιδίων συνιστάται η επιβεβαίωση με εναλλακτική μεθοδολογία. Η ανάλυση ολόκληρου γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing) παρουσιάζει ευαισθησία 97,3% (95% Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -

- 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)





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 : -

CI: 94,2–99,0) και ειδικότητα 99,6% (95% CI: 99,1–99,9) για την ανίχνευση επεκτάσεων νουκλεοτιδικών επαναλήψεων (PMID: 35182509), χρησιμοποιώντας το ExpansionHunter Denovo (PMID: 32345345).

- Η αλληλούχηση επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing) και η βιοπληροφορική μας ανάλυση μειώνουν σημαντικά τη συμβολή ψευδογονιδίων ή άλλων αλληλουχιών με υψηλό βαθμό ομολογίας. Ωστόσο, ενδέχεται περιστασιακά αυτές να επηρεάζουν την τεχνική ικανότητα της ανάλυσης να ανιχνεύσει παθογόνες παραλλαγές, τόσο στην αλληλούχηση όσο και στις αναλύσεις ανίχνευσης ελλείψεων/διπλασιασμών.

ΓΛΩΣΣΑΡΙ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΚΑΙ ΟΡΩΝ

- **AD** = Αυτοσωμικός επικρατής τύπος κληρονόμησης (Autosomal Dominant)
- **AR** = Αυτοσωμικός υπολειπόμενος τύπος κληρονόμησης (Autosomal Recessive)
- **HEM** = Ημιζυγωτία (Hemizygous)
- **HET** = Ετεροζυγωτία (Heterozygous)
- **HOM** = Ομοζυγωτία (Homozygous)
- **gnomAD** = Genome Aggregation Database, βάση πληθυσμιακών δεδομένων (>138.000 ατόμων)

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- 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)



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 ευρήματα που αναφέρονται στο αποτέλεσμα

Κάθε άτομο φέρει αλλαγές στο γενωμικό υλικό του, οι περισσότερες από τις οποίες δεν αυξάνουν τον κίνδυνο νόσου. Οι γενετικές αυτές παραλλαγές που σύμφωνα με τη βιοπληροφορική ανάλυση και τα κριτήρια ACMG και AMP θεωρούνται μη παθογόνες (benign) και πιθανά μη παθογόνες (likely benign) 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. Στην παρούσα έκθεση αναφέρονται μόνο τα ευρήματα που σχετίζονται με τον αναφερόμενο φαινότυπο του ασθενούς και τα οποία έχουν ταξινομηθεί, σύμφωνα με τα κριτήρια ACMG/AMP (2015) και τις επικαιροποιήσεις ClinGen (2021), ως παθογόνα (pathogenic), πιθανώς παθογόνα (likely pathogenic). Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας (VUS) δίνονται σε γονίδια πιθανώς συσχετιζόμενα με το φαινότυπο τα οποία ενδέχεται να προκαλούν αλλαγή στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης (damaging) όπως προκύπτει από την πλειονότητα των υπολογιστικών αλγόριθμων (REVEL και MetaLR). Ευρήματα αδιευκρίνιστης κλινικής σημασίας σε αυτοσωμικά υπολειπόμενα νοσήματα δεν αναφέρονται, εκτός και αν συνανιχνεύονται με άλλο εύρημα (παθογόνο, πιθανώς παθογόνο ή VUS στο ίδιο γονίδιο). Επιπλέον, τα δευτερογενή ευρήματα (secondary findings) αναφέρονται μόνο εάν ο εξεταζόμενος έχει επιλέξει να ενημερωθεί για αυτά σύμφωνα με τις οδηγίες ACMG SF v3.1 (2022) (PMID: 35802134).

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- 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)



iGenome

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 -



- 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)



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, Rehms 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, Rehms 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, Maddipati 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, Herschberger RE, Mao R, Steiner RD, Vincent LM, Martin CL, Plon SE, Ramos E, Rehms 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, Herschberger 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, Herschberger 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**

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- Γεώργιος 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)



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: -

- 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. de Laat P et al. **Six-year prospective follow-up study in 151 carriers of the mitochondrial DNA 3243 A>G variant.** J Med Genet. 2021 Jan;58(1):48-55. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106800. (PMID: 32439810)
 8. de Laat P et al. **Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation.** J Inherit Metab Dis. 2012 Nov;35(6):1059-69. doi: 10.1007/s10545-012-9465-2. (PMID: 22403016)
 9. Sergouniotis PI et al. **Clinical and molecular genetic findings in autosomal dominant OPA3-related optic neuropathy.** Neurogenetics. 2015 Jan;16(1):69-75. doi: 10.1007/s10048-014-0416-y. (PMID: 25159689)
 10. Chen J et al. **Mutation screening of mitochondrial DNA as well as OPA1 and OPA3 in a Chinese cohort with suspected hereditary optic atrophy.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014 Sep 9;55(10):6987-95. doi: 10.1167/iovs.14-14953. (PMID: 25205859)
 11. Maniura-Weber K et al. **Molecular dysfunction associated with the human mitochondrial 3302A>G mutation in the MTTL1 (mt-tRNA^{Leu}(UUR)) gene.** Nucleic Acids Res. 2006;34(22):6404-15. doi: 10.1093/nar/gkl727. (PMID: 17130166)
 12. Goto Y et al. **A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies.** Nature. 1990 Dec 13;348(6302):651-3. doi: 10.1038/348651a0. (PMID: 2102678)
 13. Li D et al. **Pathogenic mitochondrial DNA 3243A>G mutation: From genetics to phenotype.** Front Genet. 2022 Oct 6;13:951185. doi: 10.3389/fgene.2022.951185. eCollection (PMID: 36276941)
 14. Ho G et al. **Costeff optic atrophy syndrome: new clinical case and novel molecular findings.** J Inherit Metab Dis. 2008 Dec;31 Suppl 2:S419-23. doi: 10.1007/s10545-008-0981-z. (PMID: 18985435)
 15. Pickett SJ et al. **Phenotypic heterogeneity in m.3243A>G mitochondrial disease: The role of nuclear factors.** Ann Clin Transl Neurol. 2018 Feb 7;5(3):333-345. doi: 10.1002/acn3.532. (PMID: 29560378)
 16. Alila OF et al. **Whole mitochondrial genome analysis in two families with dilated mitochondrial cardiomyopathy: detection of mutations in MT-ND2 and MT-TL1 genes.** Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal. 2016 Jul;27(4):2873-80. doi: (PMID: 26258512)
 17. Mancuso M et al. **The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender?** J Neurol. 2014 Mar;261(3):504-10. doi: 10.1007/s00415-013-7225-3. (PMID: 24375076)
 18. Lax NZ et al. **Cerebellar ataxia in patients with mitochondrial DNA disease: a molecular clinicopathological study.** J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Feb;71(2):148-61. doi: (PMID: 22249460)
 19. Keilland E et al. **The expanding phenotype of MELAS caused by the m.3291T>A C mutation in the MT-TL1 gene.** Mol Genet Metab Rep. 2016 Feb 22;6:64-9. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.02.003. (PMID: 27014580)
 20. Lam C et al. **Two novel compound heterozygous mutations in OPA3 in two siblings with OPA3-related 3-methylglutaconic aciduria.** Mol Genet Metab Rep. 2014 Jan 1;1:114-123. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.02.003. (PMID: 24749080)
 21. Cataldo LR et al. **[Mitochondrial DNA heteroplasmy of the m.3243A>G mutation in maternally inherited diabetes and deafness].** Rev Med Chil. 2013 Mar;141(3):305-12. doi: 10.4067/S0034-98872013000300004. (PMID: 23900320)
 22. Huizing M et al. **OPA3, mutated in 3-methylglutaconic aciduria type III, encodes two transcripts targeted primarily to mitochondria.** Mol Genet Metab. 2010 Jun;100(2):149-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.03.005. (PMID: 20350831)

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- Γεώργιος 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)



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 : -

23. 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](#))

Υπογεγραμμένο ηλεκτρονικά από -



- 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)