

Raport dotyczący ryzyka przedwczesnego wystąpienia choroby wieńcowej (PCAD)

Sekwencjonowanie NGS

Podstawowe informacje		
1. przykładowe informacje		
Szpital/Laboratorium:	Identyfikator próbki: 23S04376761	Data pobrania próbki: /
Klinika/Oddział: -	Typ próbki: Wymaz z jamy ustnej	Data otrzymania próbki: /
Numer przyjęcia/numer pacjenta ambulatoryjnego	-	
2. Informacje o pacjencie		
Nazwa: -	Płeć: -	Wiek: -
Telefon: -		
Hiperlipidemia: ☐ , ☒ Nieznana ☐ Nie ☐ Tak, LDL-C (mmol/L) __		
Objawy kliniczne: ☐ , ☒ Brak ☐ Cerebrotendinous Xanthomatosis ☐ Lipoidowy łuk rogówki		
Krewni pierwszego stopnia z PCAD lub hipercholesterolemią rodzinną (FH): ☐ , ☒ Nie ☐ Tak		
Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie: -		
Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie rodzinnym: -		

Wynik testu

1. Wynik testu genetycznego na ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej e (PCAD)

Wykryto **1** patogenny/prawdopodobnie patogenny wariant(y) w genie ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej. Zdecydowanie zaleca się, aby interpretacja tego raportu genetycznego w połączeniu z istniejącym fenotypem klinicznym została przeprowadzona po konsultacji z lekarzem.

Wyniki testu są następujące. Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli chcesz dowiedzieć się więcej o historii genetycznej rodziny, sugerujemy wykonanie rodzinnego badania przesiewowego mutacji.

Nie.	Gen	Pozycja chromosomu	Numer transkrypcji	Zmiana nukleotydu	Zmiana aminokwasów	Heterozygotyczność	Stopień patogeniczności	Referencje
1	APOB	chr2:21229161	NM_000384.3	c.10579C>T	p.Arg3527Trp	het	Prawdopodobnie patogenny*	[1-3]

Uwaga: *Ocena patogeniczności jest szczegółowo opisana w załączniku.

2. Wyniki testów genetycznych leków z grupy statyn

Sugestie dotyczące kompleksowego leczenia: Rozważ stosowanie umiarkowanych dawek statyn; skuteczne są atorwastatyna, prawastatyna, lowastatyna i simwastatyna.

Gen	Loci	Wynik testu	Genotypowanie	Porady dotyczące leków
SLCO1B1	rs2306283	GG	*1b/*1b	Normalne ryzyko rabdomiolizy lub miopatii, może tolerować duże dawki statyn.
	rs4149056	TT		
APOE	rs429358	TT	E3/E3	Efekt leczenia statynami jest normalny.
	rs7412	CC		

3. Referencje

- [1] PMID11238294
- [2] PMID7627691
- [3] PMID28008010

Oświadczenie testowe**1 Przegląd testu**

- 1.1 Przedwczesna choroba wieńcowa (PCAD) jest częstym stanem klinicznym, a czynniki genetyczne są jedną z głównych przyczyn tej choroby. Jednym z testów jest test genów ryzyka dla PCAD za pomocą technologii sekwencjonowania o wysokiej przepustowości. Testowanie genów związanych z ryzykiem PCAD, *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*, sprzyja wczesnym badaniom przesiewowym, monitorowaniu i interwencji u osób wysokiego ryzyka.
- 1.2 Pozostała zawartość to testowanie czterech loci na genach *SLCO1B1* i *APOE*, związanych z metabolizmem i skutecznością statyn. Interpretacja jest podana zgodnie z aktualnymi autorytatywnymi wytycznymi i bazami danych. Transkrypt gen wykorzystywany przez to NM_006446.5, a transkrypt wykorzystywany przez gen *APOE* to NM_000041.4.*SLCO1B1*

2 Ograniczenia wykrywania

- 2.1 Ten test jest obiektywny, skuteczny, szybki i dokładny. Biorąc pod uwagę, że wszystkie testy mogą powodować błędy fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne, ten test nie może zagwarantować 100% dokładności i 100% skuteczności.
- 2.2 Zakres wykrywania tego testu jest ograniczony do 1) zmienności pojedynczej zasady i zmienności insercji-delecji małego fragmentu w regionie eksonu genu, regionie hotspot *LDLR* genu i regionie eksonu *APOB* genu (wariant liczby kopii nie jest uwzględniony), 2) czterech loci genów *PCSK9*, *SLCO1B1* i *APOE*, związanych z metabolizmem i skutecznością statyn.
- 2.3 W PCAD zaangażowanych jest wiele genów i loci. Mogą wystąpić przypadki, w których objawy kliniczne są potwierdzone, ale testy genetyczne są prawidłowe, lub objawy kliniczne są prawidłowe, ale testy genetyczne są nieprawidłowe. Aby uzyskać szczegółową interpretację raportu i diagnozę choroby, należy skonsultować się z profesjonalnymi lekarzami i konsultantami genetycznymi. Wynik testu odnosi się wyłącznie do przesłanych próbek. W przypadku jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt w ciągu 7 dni roboczych od otrzymania wyników.
- 2.4 Jeśli wynik testu jest pozytywny, w celu zapewnienia dokładności wyniku konieczne jest użycie innych metod (takich jak sekwencjonowanie Sangera) w celu weryfikacji próbek. Mapa pików weryfikacyjnych nie zostanie dołączona do raportu z testu. Negatywny wynik testu nie wyklucza innych patogennych zmian w genomie pacjenta związanych z klinicznie nieprawidłowymi fenotypami.
- 2.5 Ten test jest interpretowany w oparciu o aktualny rozwój farmakogenomiki. Wraz z postępem badań farmakogenomicznych, autorytatywne wytyczne i bazy danych mogą być aktualizowane, a wyniki interpretacji będą odpowiednio dostosowywane. Na rzeczywiste kliniczne działanie leku mają również wpływ inne czynniki. Wyniki testu służą wyłącznie jako odniesienie kliniczne, a pacjent nie może tworzyć własnego planu leczenia w oparciu o wyniki testu.

3 Ostrzeżenie o ryzyku

- 3.1 Jeśli próbka jest krew, ryzyko pobrania jest takie samo jak w przypadku rutynowego nakłucia żyły łokciowej. Personel medyczny będzie postępował zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Leczenie kliniczne przed badaniem, takie jak przeszczep i transfuzja krwi w ciągu roku, może spowodować, że wyniki testu będą nieobiektywne. Potencjalne szkody spowodowane pobieraniem próbek przez instytucje medyczne nie wchodzi w zakres niniejszej świadomej zgody.
- 3.2 W przypadku wystąpienia jednej z trzech poniższych sytuacji, w celu zapewnienia dokładności wyników testu, uczestnik może zostać poproszony o współpracę przy ponownym pobraniu próbki: a) utrata próbki z powodu nieodpartych czynników (takich jak pęknięcie probówki z próbką podczas dostawy itp.), b) próbka jest niekwalifikowana (np. degradacja DNA próbek itp.), c) zawartość DNA w próbkach wymazu z gardła niektórych populacji nie może spełniać wymagań badań genetycznych ze względu na różnice indywidualne. Za pierwsze ponowne pobranie próbki nie jest pobierana dodatkowa opłata. Jeśli pobranie próbki nie będzie możliwe, test zostanie przerwany, a opłata za test zostanie zwrócona w całości. Koszty kolejnych ponownych pobrań próbek powinny być ponoszone przez uczestników. Jeśli uczestnik nalega na użycie niekwalifikowanych próbek do testów, może to prowadzić do niepowodzenia testu lub niedokładnych wyników testu. Laboratorium nie ponosi solidarnej odpowiedzialności, a koszty testu i ryzyko ponosi podmiot. Czas realizacji liczony jest od daty otrzymania przez laboratorium zakwalifikowanej próbki.
- 3.3 Pacjent może odczuwać stres psychiczny po poznaniu wyników testu. Lekarze i inni specjaliści udzielą konsultacji i wyjaśnień w zależności od sytuacji.
- 3.4 Informacje genetyczne należą do prywatnych informacji uczestnika i członków jego rodziny. Szpital i instytucje przeprowadzające testy będą chronić prywatność i bezpieczeństwo danych uczestnika zgodnie z przepisami, ale nadal może istnieć możliwość wycieku prywatności z powodu nieodpartych czynników.

4 Wynik testu i raport z testu

- 4.1 Ten test nie jest rutynowym testem klinicznym i jest obecnie używany głównie do pomocniczej diagnostyki klinicznej lub do celów badań naukowych. Wyniki tego testu służą jedynie jako odniesienie kliniczne i nie stanowią opinii diagnostycznych ani ostatecznych wniosków klinicznych, które muszą zostać kompleksowo ocenione przez klinicystów w połączeniu z różnymi schorzeniami. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości co do wyników, uczestnik może skonsultować się z lekarzem. Pacjent nie może opracować własnego planu leczenia w oparciu o wyniki testu i musi skonsultować się z lekarzem w celu sformułowania ostatecznego schematu leczenia w oparciu o swój stan i wskazania kliniczne.
- 4.2 Uczestnik zostanie poinformowany o raporcie z testu przez lekarza, który przekaze go uczestnikowi.

5 Przypadkowe odkrycia

Ten test jest testem specyficznym dla choroby i zestawu genów, więc nie ma przypadkowych wyników.

Wykryte przez: _____

Recenzja: _____

Data raportu: 2025-03-04

Dodatek
1 Wprowadzenie testów genów ryzyka przedwczesnego wystąpienia choroby wieńcowej (PCAD)

Przedwczesna choroba wieńcowa (PCAD) jest częstym stanem klinicznym, a czynniki genetyczne są jedną z głównych przyczyn tej choroby. Jednym z testów jest test genów ryzyka dla PCAD za pomocą technologii sekwencjonowania o wysokiej przepustowości. Testowanie genów związanych z ryzykiem PCAD, *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*, sprzyja wczesnym badaniom przesiewowym, monitorowaniu i interwencji u osób wysokiego ryzyka.

2 Szczegółowa analiza wyników testów

Informacja o mutacji: <i>APOB</i> ; chr2:21229161; NM_000384.3; c.10579C>T; p.Arg3527Trp	
Patogeniczność locus genetycznego: Prawdopodobnie patogeniczny	
Podstawa interpretacji poziomu patogeniczności	Zlokalizowane w: <i>APOB</i> exon26 Mutacja powodująca, że kodowane przez nią białko zmienia 3527 aminokwas z Arg na Trp. Częstotliwość występowania w populacji: bardzo niska. Zgodnie z wytycznymi ACMG (Załącznik), . Patogeniczność: Prawdopodobnie patogeny PP3: Wiele linii dowodów obliczeniowych potwierdza szkodliwy wpływ na gen lub produkt genu (ochrona, ewolucja, wpływ na splicing itp.). PM5: Nowa mutacja missense prowadząca do zmiany aminokwasu, która nie została wcześniej zgłoszona, ale w tym samym miejscu potwierdzono, że mutacja prowadząca do innego aminokwasu jest patogenna. PP4: Fenotyp pacjenta lub wywiad rodzinny jest wysoce specyficzny dla choroby o pojedynczej etiologii genetycznej. PS3_umiarkowany: - PS4_umiarkowany: -

Uwaga:

Warianty patogenne wskazują, że prawdopodobieństwo patogeniczności mutacji jest większe niż 95% w oparciu o bieżącą analizę postępu badań. Prawdopodobne warianty patogenne wskazują, że prawdopodobieństwo patogeniczności mutacji jest większe niż 90% w oparciu o bieżącą analizę postępu badań.

Analiza patogeniczności zmienności genowej zależy od tego, czy istnieją dowody potwierdzające jej patogeniczność. Im więcej wystarczających dowodów na poparcie patogeniczności, tym większe prawdopodobieństwo patogeniczności. Patogeniczność i prawdopodobna patogeniczność są uzyskiwane przez wiele kombinacji dowodów PVS, PS, PM i PP. Szczegółowe informacje na temat tego, który lub kilka elementów dowodowych jest spełnionych w celu określenia patogeniczności, można znaleźć w dodatku.

3 Zalecenia dotyczące konsultacji genetycznych
3.1 Badania przesiewowe krewnych wysokiego ryzyka

American Heart Association zaleca przeprowadzenie badań genetycznych u pacjentów, u których zdiagnozowano dziedziczne choroby układu sercowo-naczyniowego, aby ułatwić kaskadowe badania przesiewowe ich krewnych pierwszego stopnia. Jeśli patogenna mutacja zostanie zidentyfikowana u probanta, ukierunkowane testy genetyczne dla członków rodziny pozwalają na identyfikację osób zagrożonych. Informacje te mają zasadnicze znaczenie w kierowaniu wczesnymi środkami zapobiegawczymi i interwencjami, w tym spersonalizowanymi modyfikacjami stylu życia i postępowaniem medycznym, poprawiając w ten sposób długoterminowe wyniki u osób predysponowanych do chorób układu krążenia.

3.2 Preimplantacyjne testy genetyczne

Preimplantacyjne badania genetyczne (PGT) są zalecane dla par będących nosicielami patogennych wariantów dziedzicznych chorób serca w celu zminimalizowania ryzyka przekazania tych chorób genetycznych swoim dzieciom. Ważne jest, aby zapewnić poradnictwo genetyczne przed badaniem, aby upewnić się, że pary w pełni rozumieją swoje opcje reprodukcyjne i potencjalne implikacje wyników testów. Co więcej, multidyscyplinarna współpraca obejmująca kardiologów, genetyków i specjalistów medycyny reprodukcyjnej ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności procesu PGT.

4 Wyjaśnienie słów

1. Testy genetyczne: Poprzez ekstrakcję materiału genetycznego, DNA, z krwi podmiotu, wymazów z jamy ustnej, innych płynów ustrojowych, komórek itp. i przy użyciu specjalnego sprzętu do wykrywania, analizowanie różnych różnic w sekwencji lub odmian genów podmiotu, tak aby ludzie mogli zrozumieć swoje informacje genetyczne.

2. Proband: Osoba, która jest dotknięta chorobą genetyczną lub która obawia się, że jest w grupie ryzyka. Zazwyczaj probant jest pierwszą osobą w rodzinie, która zwraca uwagę pracowników służby zdrowia na chorobę genetyczną.

3. Dziedziczność: Cechy organizmu rodzicielskiego są wyrażane u potomstwa, a organizm rodzicielski przekazuje potomstwu zestaw informacji genetycznych, które realizują te same cechy.

4. Sposób dziedziczenia: Sposób, w jaki cecha genetyczna lub zaburzenie są przekazywane z pokolenia na pokolenie. Ludzki sposób dziedziczenia dzieli się głównie na dziedziczenie jednogenowe i poligenowe. Dziedziczenie jednogenowe dzieli się na dziedziczenie autosomalne i dziedziczenie sprzężone z płcią w zależności od chromosomu, na którym znajduje się gen powodujący chorobę oraz dominującej i recesywnej natury genu. Oba są dalej podzielone na dziedziczenie dominujące i recesywne.

5. Dziedziczenie autosomalne dominujące: Mutacja pojedynczego allelu powodującego chorobę (stan heterozygoty) powoduje chorobę i wykazuje jej charakterystyczny fenotyp.
6. Dziedziczenie autosomalne recesywne: Mutacje w obu allelach powodujących chorobę (stan homozygotyczny lub złożony stan heterozygotyczny) mogą powodować wystąpienie choroby i jej charakterystyczny fenotyp.
7. Dziedziczenie sprzężone: Tryb transmisji, w którym geny zlokalizowane na chromosomach płciowych są mutowane i ulegają ekspresji, który można podzielić na dziedziczenie sprzężone z chromosomem X i dziedziczenie sprzężone z chromosomem Y.
8. Chromosom: Chromosom jest substancją przenoszącą informację genetyczną w jądrze. Składa się głównie z DNA i białka. Ludzie mają 23 pary chromosomów, z których 22 są wspólne dla mężczyzn i kobiet, zwane autosomami; druga para to chromosomy determinujące płeć, które są różne dla mężczyzn i kobiet, zwane chromosomami płci. Biologicznie męskie osobniki mają jeden chromosom X i jeden Y (XY), podczas gdy te, które są biologicznie żeńskie, mają dwa chromosomy X.
9. Gen: czynnik genetyczny. Fragment DNA zawierający informację genetyczną. Jest to cała sekwencja nukleotydów wymagana do wytworzenia łańcucha polipeptydowego lub funkcjonalnego RNA i przenosi podstawową strukturę i działanie życia.
10. Egzon: Część genu eukariotycznego. Pozostaje zachowany po splicingu i może być wyrażony jako białko podczas biosyntezy białka. Eksony są ostatnimi sekwencjami genu, które pojawiają się w dojrzałym RNA, znanym również jako sekwencje wyrażone.
11. Heterozygotyczny: dwa allele w tym samym locus mają różne genotypy.
12. Homozygotyczny: dwa allele w tym samym locus mają ten sam genotyp.
13. Heterozygotyczność złożona: odnosi się do genotypu heterozygotycznego, w którym dwa homologiczne chromosomy niosą odpowiednio dwa różne allele w tym samym locus.
14. Hemizygota: odnosi się do genotypu na chromosomie X mężczyzny. Ponieważ normalny mężczyzna ma tylko jeden chromosom X, liczba alleli jest tylko o połowę mniejsza niż u normalnej kobiety, co nazywa się hemizygotą.
15. Mutacja pojedynczej zasady:
 - (1) Zmienność synonimiczna: Ze względu na degenerację kodu genetycznego, chociaż kodon po podstawieniu zasady zmienia się, kodowany aminokwas nie ulega zmianie. Mutacja synonimiczna występuje na trzeciej zasadzie kodonu tripletowego.
 - (2) Zmiana missensowna: Po podstawieniu zasady kodon kodujący aminokwas zostaje zmieniony na inny kodon aminokwasu, zmieniając w ten sposób sekwencję aminokwasową łańcucha polipeptydowego i wpływając na funkcję białka.
 - (3) Zmienność nonsensowna: Po podstawieniu zasad kodony, które pierwotnie kodowały aminokwasy, są zmieniane na kodony terminacyjne (UAG, UAA lub UGA), które nie kodują żadnych aminokwasów, tak że synteza łańcucha polipeptydowego jest wcześniej zakończona. Długość łańcucha peptydowego jest krótsza i staje się nieaktywnym skróconym białkiem.
16. Wariacja kodonu zakończenia: W przeciwieństwie do wariacji nonsensownej, kodon stop staje się kodonem genetycznym z funkcją kodowania aminokwasów po podstawieniu zasady, tak że synteza łańcucha polipeptydowego, który powinien zakończyć przedłużenie, jest kontynuowana nieprawidłowo.
17. Zmiana z przesunięciem ramki
 - (1) Mutacja insercyjna z przesunięciem ramki: Ponieważ liczba zasad wstawionych do sekwencji kodującej nie jest wielokrotnością 3, kombinacja kodonów tripletowych poniżej punktu insercji zmienia się, powodując wszystkie zmiany aminokwasów poniżej;
 - (2) Mutacja delecyjna z przesunięciem ramki: Ponieważ liczba zasad usuniętych w sekwencji kodującej nie jest wielokrotnością 3, kombinacja kodonów tripletowych poniżej punktu delecji zmienia się, powodując wszystkie zmiany aminokwasów poniżej;
 - (3) Mutacja substytucyjna z przesunięciem ramki: Zasady w sekwencji kodującej są zastępowane innymi zasadami. Po zastąpieniu, kombinacja kodu tripletowego w dalszej części sekwencji ulegnie zmianie, powodując wszystkie zmiany aminokwasów w dalszej części sekwencji.
18. Zmienność bez przesunięcia ramki: Ponieważ liczba zasad wstawionych lub usuniętych w sekwencji kodującej jest wielokrotnością 3, tylko kilka aminokwasów jest wstawianych lub usuwanych, bez zmiany kombinacji kodonów tripletowych poniżej punktu insercji lub delecji, ani powodowania zmian w aminokwasach poniżej.
19. Częstotliwość genów: odnosi się do stosunku określonego allelu do całkowitej liczby wszystkich alleli w populacji, która jest obliczana na podstawie częstotliwości genotypu
20. Haploinsufficiency: Jeden allel jest zmutowany, drugi allel może być wyrażany normalnie, ale tylko 50% normalnego poziomu białka nie wystarcza do utrzymania normalnej funkcji fizjologicznej komórki.
21. dominujący efekt negatywny: Białko wytwarzane przez mutację allelu nie tylko samo w sobie nie pełni żadnej funkcji, ale może również hamować lub blokować funkcję białka wytwarzanego przez normalny allel w tej samej komórce, tak że aktywność funkcji białka allelu zostaje utracona.
22. Krewny pierwszego stopnia: Krewny pierwszego stopnia to członek rodziny, który dzieli około połowy swojej informacji genetycznej z określonymi innymi osobami w swojej rodzinie. Krewni pierwszego stopnia obejmują rodziców, rodzeństwo i danej osobydzieci .

5 Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (ACMG) opis pozycji dowodowej i metoda obliczania patogeniczności

5.1 Metoda obliczania (związek między numerami seryjnymi odpowiadającymi każdemu poziomowi patogeniczności to "lub")patogeniczności

Stopień patogeniczności	Nie.	Zasady orzekania
Patogeny	1	1 PVS+1 PS
	2	1 PVS+2 PM
	3	1 PVS+1 PM+1 PP
	4	1 PVS+≥2 PP
	5	≥2 PS

	6	1 PS+≥3 PM
	7	1 PS+2 PM+≥2 PP
	8	1 PS+1 PM+≥4 PP
Prawdopodobnie patogeny	1	1 PVS+1 PM
	2	1 PS+1-2 PM
	3	1 PS+≥2 PP
	4	≥3 PM
	5	2 PM+≥2 PP
	6	1 PM+≥4 PP
Łagodny	1	1 BA
	2	≥2 BS
Prawdopodobnie łagodny	1	1 BS+1 BP
	2	≥2 BP
Niepewne znaczenie	1	Żadne z powyższych kryteriów nie zostało spełnione

5.2 Opis pozycji dowodowych w wytycznych ACMG

PVS1: Wariant (nonsens, przesunięcie ramki, kanoniczne ± 1 lub 2 miejsca splicingu, kodon inicjacyjny, delecja pojedynczego lub wielu eksonów) w genie, w którym utrata funkcji (zerowy LoF) jest znanym mechanizmem choroby.

PVS1_Strong: Zmniejszony poziom siły PVS1.

PVS1_Moderate: Zmniejszony poziom siły PVS1.

PS1: Ta sama zmiana aminokwasu, co w poprzednio ustalonym patogennym wariantcie, niezależnie od zmiany nukleotydu.

PS2: De novo (potwierdzone zarówno macierzyństwo, jak i ojcostwo) u pacjenta z chorobą bez wywiadu rodzinnego.

PS3: Ugruntowane badania funkcjonalne potwierdzające szkodliwy wpływ na gen lub produkt genu *in vitro* lub *in vivo*

Eksperymenty funkcjonalne *in vivo* i *in vitro* zidentyfikowały mutacje, które mogą prowadzić do upośledzenia funkcji genów.

PS3_Moderate: Zmniejszony poziom siły PS3.

PS3_Supporting: Zmniejszony poziom wytrzymałości PS3.

PS4: Wariant występuje w więcej niż 10 powiązanych przypadkach (diagnoza spełnia ważne kryteria kliniczne).

PS4_Moderate: Zmniejszony poziom wytrzymałości PS4.

PS4_Supporting: Zmniejszony poziom wytrzymałości PS3.

PM1: Zlokalizowane w gorącym punkcie mutacji i/lub krytycznej i ugruntowanej domenie funkcjonalnej (np. miejscu aktywnym enzymu) bez łagodnych zmian. (Miejsce : mutacja missense znajduje się w eksonie 4 lub mutacja missense występuje w jednej z 60 wysoce konserwatywnych reszt cysteinowych). *LDLR*

PM2: Nieobecny w kontrolach (lub z bardzo niską częstotliwością, jeśli recesywny) w Exome Sequencing Project (ESP), 1000 Genomes lub ExAC. (locus : w *LDLR*gnomAD, PopMax MAF zmienności wynosi $\leq 0,0002$ (0,02%).

PM3: W przypadku zaburzeń recesywnych, wykrytych w *trans* z wariantem patogennym.

PM3_Strong: Zwiększony poziom wytrzymałości PM3.

PM3_Support: Zmniejszony poziom siły PM3.

PM4: Zmiany długości białka spowodowane delekcjami/insercjami w ramce w regionie niepowtarzającym się lub wariantami stop-loss.

PM5: Nowa mutacja missense prowadząca do zmiany aminokwasu, która nie została wcześniej zgłoszona, ale w tym samym miejscu potwierdzono, że mutacja prowadząca do innego aminokwasu jest patogenna.

PM5_Moderate: Zwiększony poziom siły PM5.

PM5_Strong: Zwiększony poziom siły PM5.

PM6: Zakładane de novo, ale bez potwierdzenia ojcostwa i macierzyństwa.

PP1: Współwystępowanie choroby u wielu dotkniętych nią członków rodziny w genie, o którym ostatecznie wiadomo, że powoduje chorobę.

PP1_Moderate: Zwiększony poziom siły PP1.

PP1_Strong: Zwiększony poziom siły PP1.

PP3: Wiele linii dowodów obliczeniowych potwierdza szkodliwy wpływ na gen lub produkt genu (ochrona, ewolucja, wpływ na splicing itp.).

PP4: Fenotyp pacjenta lub wywiad rodzinny jest wysoce specyficzny dla choroby o pojedynczej etiologii genetycznej.

BA1: Wariacje z częstością alleli $> 5\%$ w Exome Sequencing Project (ESP), 1000 Genomes lub ExAC. (loci : w *LDLR*gnomAD, PopMax MAF odmiany $\geq 0,005$ (0,5%).

BS1: Częstość alleli większa niż częstość występowania choroby (locus : *LDLR*PopMax MAF wariantu $\geq 0,002$ (0,2%) w gnomAD.

BS2: W przypadku wczesnej w pełni penetrującej choroby wariant występuje u zdrowych dorosłych (homozygotyczny dla choroby recesywny, heterozygotyczny dla choroby dominującej lub hemizygotyczności sprzężonej z chromosomem X).

BS3: Warianty, które nie mają wpływu na funkcję białka i splicing, potwierdzone w eksperymentach in vitro i in vivo.

BS3_Supporting: Zmniejszony poziom wytrzymałości BS3.

BS4: Brak ko-segregacji u jednego członka rodziny.

BP2: Znany patogenny wariant tego samego genu na innym chromosomie występuje w dominującym zaburzeniu genetycznym lub znany patogenny wariant tego samego genu na tym samym chromosomie występuje w arbitralnym trybie dziedziczenia.

BP4: Wiele linii dowodów obliczeniowych sugeruje brak wpływu na gen lub produkt genu (ochrona, ewolucja, wpływ na splicing itp.).

BP7: Synonimiczny (cichy) wariant, dla którego algorytmy przewidywania splicingu nie przewidują wpływu na sekwencję konsensusu splicingu ani utworzenia nowego miejsca splicingu, a nukleotyd nie jest wysoce konserwowany.

Główne referencje

- [1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standardy i wytyczne dotyczące interpretacji wariantów sekwencji: wspólna rekomendacja American College of Medical Genetics and Genomics oraz Association for Molecular Pathology. Genetyka w medycynie, 2015, 17(5): 405.
- [2] Musunuru K, Hershberger R E, Day S M, et al. Badania genetyczne w kierunku dziedzicznych chorób układu krążenia: oświadczenie naukowe American Heart Association. Circulation: Genomic and Precision Medicine, 2020, 13(4): e000067. Biesecker L G, Harrison S M. The ACMG/AMP reputable source criteria for the interpretation of sequence variants. Genetics in Medicine, 2018, 20(12): 1687.
- [3] Biesecker L G, Harrison S M. Renomowane kryteria źródłowe ACMG/AMP dotyczące interpretacji wariantów sekwencji. Genetics in Medicine, 2018, 20(12): 1687-1688.
- [4] Biesecker L G, Harrison S M. Renomowane kryteria źródłowe ACMG/AMP dotyczące interpretacji wariantów sekwencji. Genetics in Medicine, 2018, 20(12): 1687.
- [5] Gelb B D, Cavé H, Dillon M W, et al. ClinGen's RASopathy Expert Panel consensus methods for variant interpretation. Genetics in Medicine, 2018, 20(11): 1334.
- [6] Zastrow D B, Baudet H, Shen W, et al. Unikalne aspekty interpretacji wariantów sekwencji dla wrodzonych błędów metabolizmu (IEM): Grupa Robocza ClinGen IEM i gen hydroksylazy fenyloalaniny. Human mutation, 2018, 39(11): 1569-1580.

Referencyjna baza danych i wersje oprogramowania do prognozowania są następujące:

ClinVar(2019-03-25), EPS6500(V2), The 1000 Genomes Project (Phase3), GnomAD(r2.0.1), ExAC (r0.3.1), dbSNV(1.1), MatEntScan (2004.04), dbNSFP(2.9.1) w tym SIFT, MutationTaster, Polyphen2, PhyloP, GERP.