



GENETYKA DLA NIE-GENETYKÓW

„OMIKA” NOWA DZIEDZINA DIAGNOSTYCZNA

Nie tylko choroby rzadkie.

„Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”
Program Operacyjny Wiedza Edukacja Rozwój – 2019 - 2021



Badania molekularne

Od kliniki do interpretacji wyniku

dr hab. Dorota Hoffman-Zacharska prof. IMiD

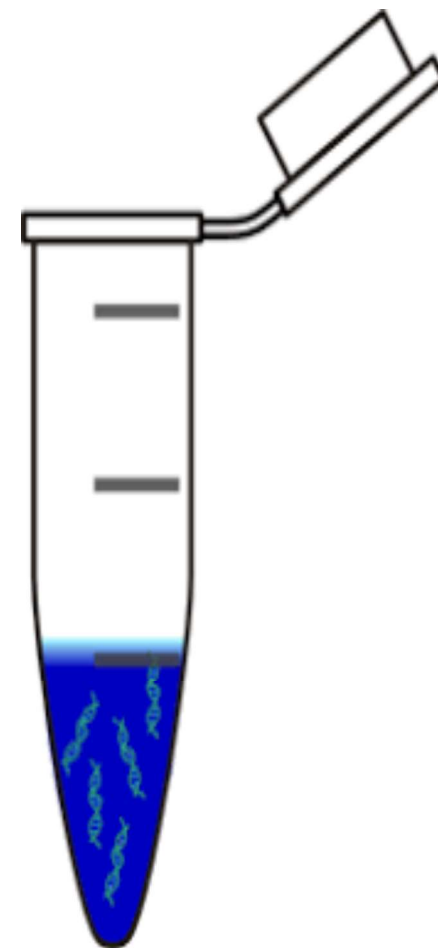
Zakład Genetyki Medycznej IMiD

„Choroby genetycznie uwarunkowane – edukacja i diagnostyka”
Program Operacyjny Wiedza Edukacja Rozwój – 2019 - 2021

Nie każde badanie DNA jest testem genetycznym w ujęciu medycznym

Test genetyczny

- badanie wykonywane ze wskazań medycznych/zdrowotnych na ludzkim materiale biologicznym (DNA, RNA, białka i niektóre metabolity) w celu identyfikacji cech genetycznych odziedziczonych lub nabytych we wczesnej fazie rozwoju prenatalnego.



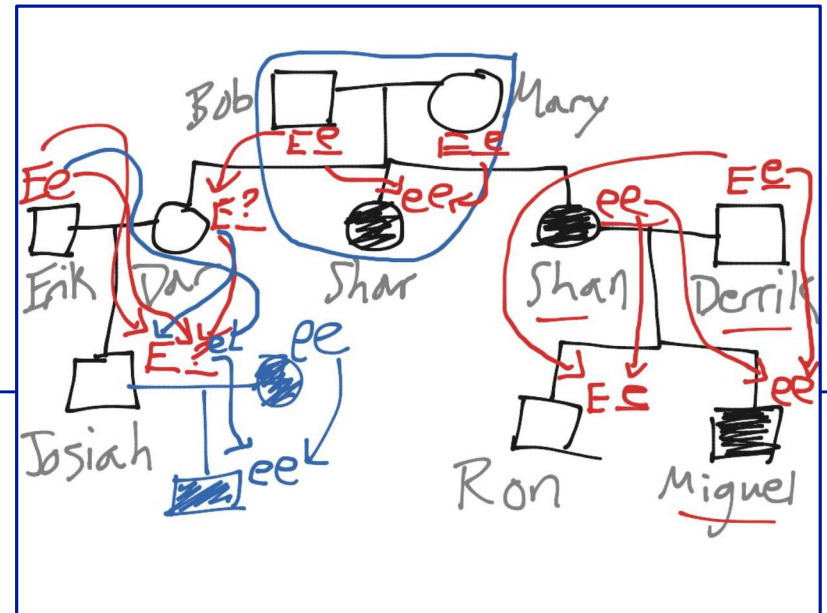
- Task Force on Genetic Testing, National Institute of Health; USA

1997 Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, Executive summary

- Council of Europe

2008 Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes,

(zgodnie z europejskim protokołem dodatkowym o testach genetycznych, może to być jakikolwiek materiał pozwalający na uzyskanie informacji równoważnych jak przy analizie DNA czy RNA)



Celem testu genetycznego jest:

„zdiagnozowanie genetycznej przyczyny choroby albo wykazanie, czy dana osoba ma jedną lub więcej zmian genetycznych mogących spowodować rozwój choroby, bądź ją wywołać w razie przekazania potomstwu.

Celem testu jest też określenie zmian genetycznych, gdy mają one znaczenie dla postępowania leczniczego.”

Test genetyczny obejmuje:

badania postnatalne (diagnostyczne, prognostyczne, przesiewowe)

badania przedurodzeniowe (prenatalne i preimplantacyjne)

Testy genetyczne stanowią element badania genetycznego obejmującego również badanie kliniczne jak i analizę rodowodową.



*In genetics, the „true patient” may be a family with shared genetic heritage
WHO; 2003*

*The fact that genetic testing has consequences not only for individual, but also
for relatives, including offsprings*

European Commission 2004



PROBLEM KOMUNIKACJI DANYCH GENETYCZNYCH

(problemy prawne, problemy etyczne)

LEKARZ – PACJENT (PROBANT, BADANY)

(autonomia, poufność, prywatność pacjenta, prawo do wiedzy/niewiedzy)

BADANY – CZŁONKOWIE RODZINY (KREWNI; PARTNERZY)

LEKARZ – CZŁONKOWIE RODZINY



(autonomia, poufność, prywatność pacjenta)

Paweł Walewski, 8 stycznia 2019

POLITYKA



Wielki kit – komercyjne testy genetyczne

Badają, co ślina na język przyniesie

Polska z nieuregulowanym statusem komercyjnych badań genetycznych pozostaje skansenem Europy. Jedne firmy próbują na podstawie testów określić nasz poziom empatii, a inne – czy powinniśmy solić jajka. A między tym wszystkim ryzyko raka, schizofrenii i innych ciężkich chorób...

enel-med
CENTRUM MEDYCZNE



Pakiet badań "Pakiet Premium – Mężczyzna" to kompleksowy zestaw badań genetycznych, mający na celu wykrycie mutacji odpowiedzialnych za rozwój raka prostaty i sutka, czerniaka



vane we współpracy z psychologami. Diagnozuje zapisane w genach czynniki



enel-med
CENTRUM MEDYCZNE



Pakiet badań "Pakiet Premium – Kobieta" to wyjątkowo szeroka i wszechstronna oferta badań genetycznych, dla nowoczesnych, dbających o swój stan zdrowia kobiet. Badanie ma na celu wykrycie mutacji odpowiedzialnych za rozwój nowotworów piersi i jajnika, czerniaka złośliwego, nowotworu trzustki, nowotworów jelita grubego, tarczycy, płuca, chorób zakrzepowo-zatorowych, chorób serca i układu krążenia, miażdżycy i choroby Alzheimera.

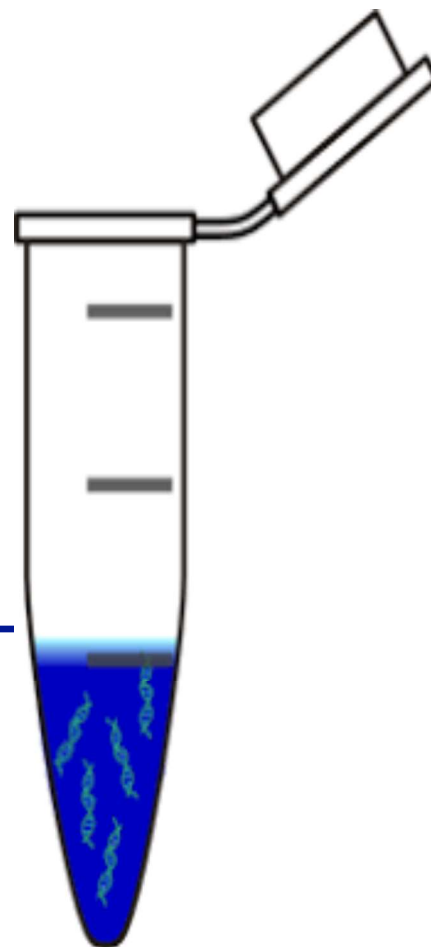


i celu wykrycie ewentualnych mutacji w obrębie genów: ACT w celu wykrycia predyspozycji sportowych u dziecka.

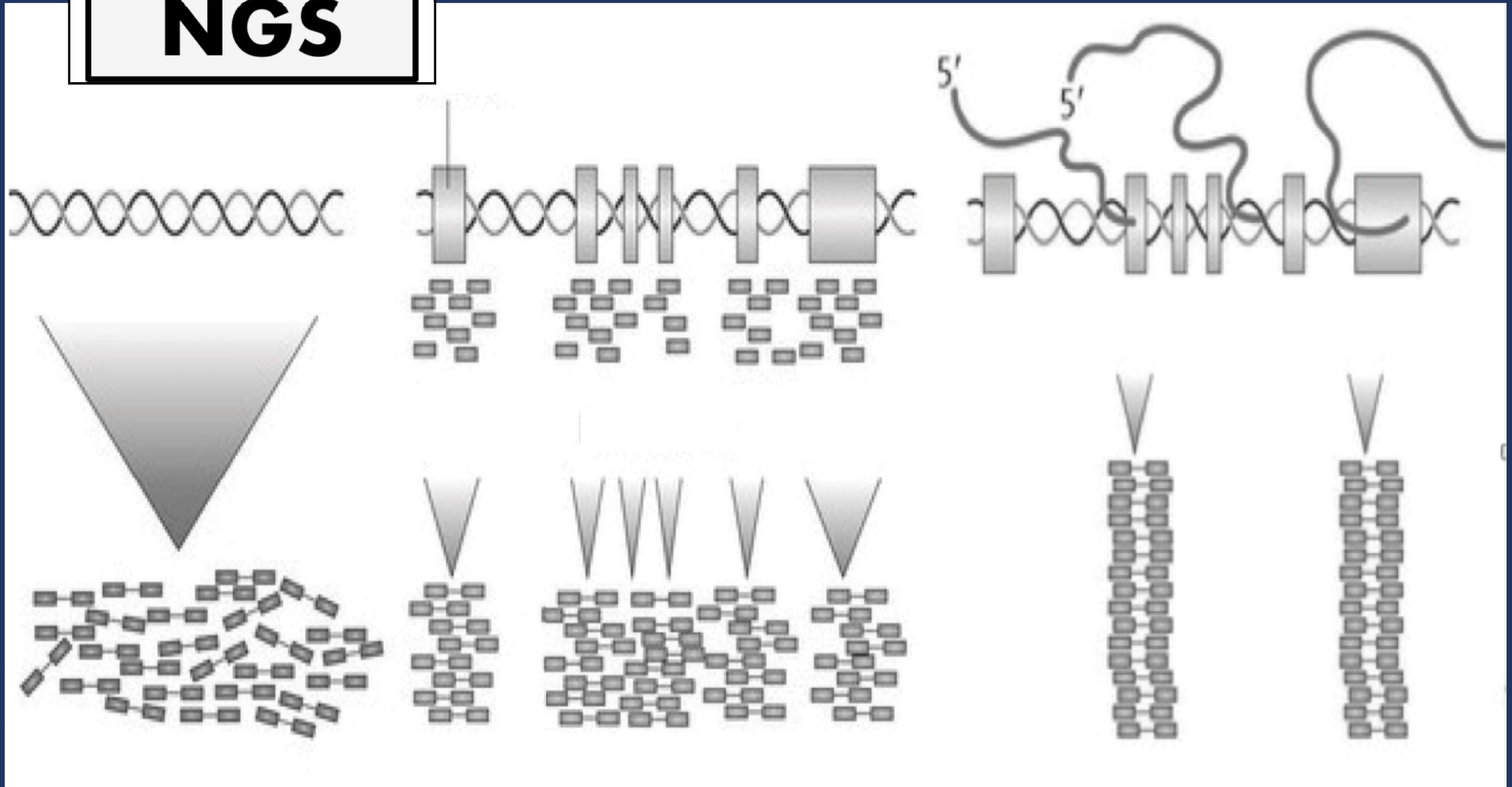
Genetyka medyczna

Diagnostyka a badania naukowe..

- **Badania naukowe** – poszukiwanie nowego genu powiązanego z daną chorobą w grupie pacjentów o podobnym fenotypie
- **Badanie diagnostyczne** – analiza w celu identyfikacji defektu genetycznego stanowiącego podłoże fenotypu



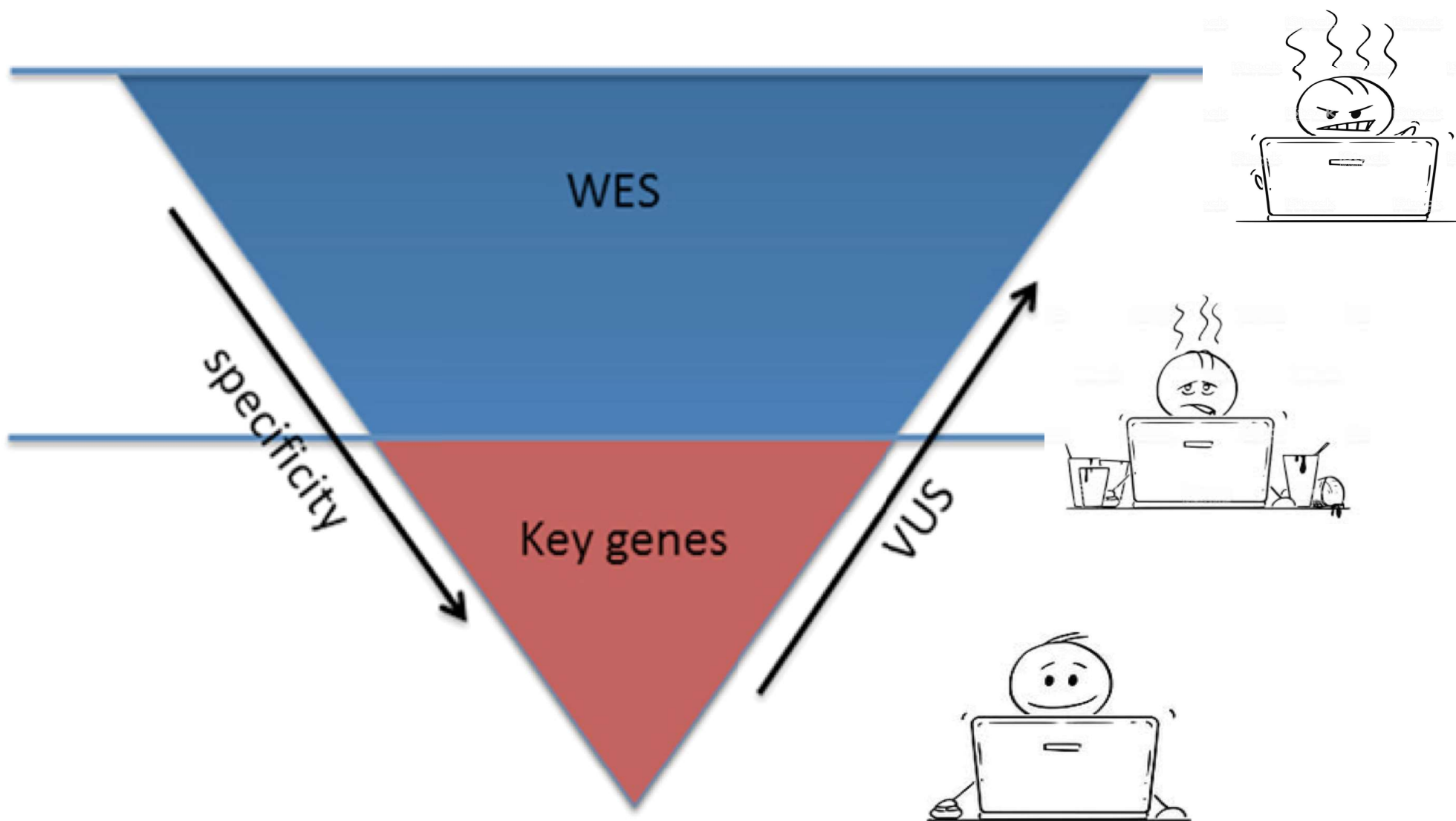
Sekwencjonowanie Następnej Generacji (Next Generation Sequencing – NGS)



Genom

**Eksom
(1% genomu)**

Panel



„wyniki uboczne” – [„incidental finding”]

unsolicited findings



**w genach powiązanych
z diagnozowaną chorobą
ale nie fenotypem pacjenta**

secondary findings

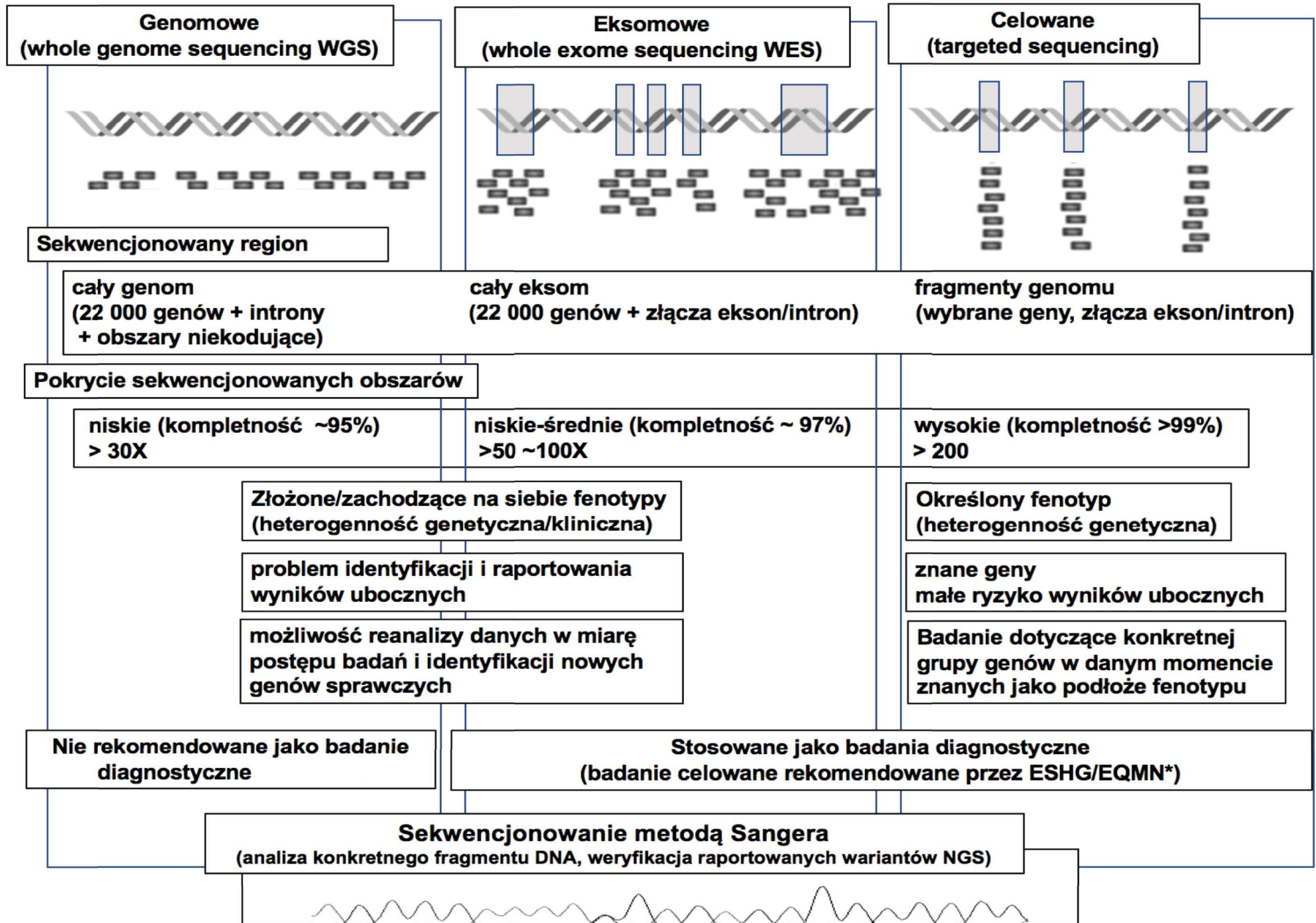


**w genach niezwiązanych
z diagnozowaną chorobą**

**Analiza panelu kluczowych genów minimalizuje ryzyko
wykrycia *secondary findings*.**

**Diagnostyka – analiza w celu identyfikacji defektu genetycznego
i wyjaśnienia podłoża określonego fenotypu (choroby) pacjenta**

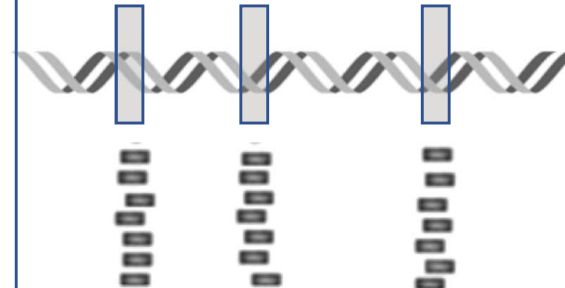
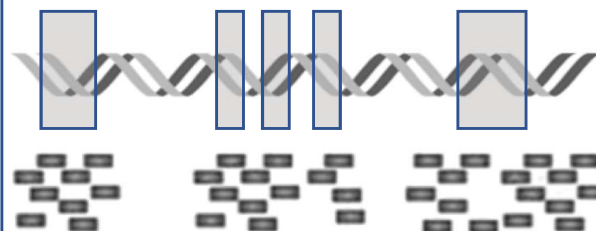
Sekwencjonowanie następnej generacji (NGS)



Eksomowe (whole exome sequencing WES)

Celowane (targeted sequencing)

Sekwencjonowany region



cały eksom
(22 000 genów, złącza ekson/intron)
ekson/intron)

fragmenty genomu
(wybrane geny, złącza
ekson/intron)

Pokrycie sekwencjonowanych obszarów

niskie-średnie (kompletność ~ 97%)
>50 ~100X

wysokie (kompletność >99%)
> 200

Złożone/zachodzące na siebie fenotypy
(heterogenność genetyczna/kliniczna)

problem identyfikacji i raportowania
wyników ubocznych

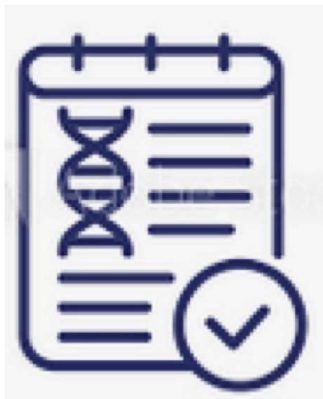
możliwość reanalizy danych w miarę
postępu badań i identyfikacji nowych
genów sprawczych

Określony fenotyp
(heterogenność genetyczna)

znane geny
małe ryzyko wyników ubocznych

Badanie dotyczące konkretnej
grupy genów w danym
momencie znanych jako podłoże
fenotypu

Stosowane jako badania diagnostyczne
(**badanie celowane rekomendowane przez ESHG/EQMN***)



Czy zidentyfikowana mutacja w konkretnym genie odpowiada za chorobę pacjenta ?

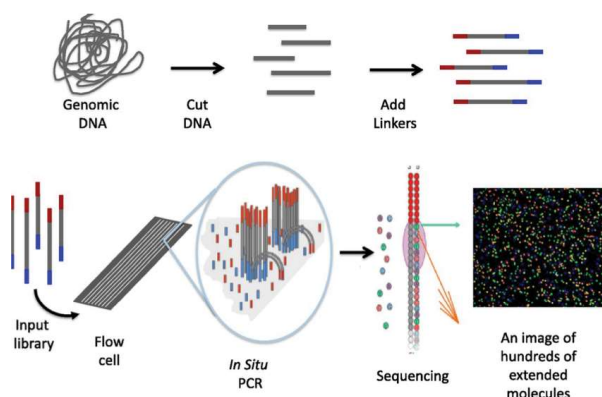
Który ze zidentyfikowanych wariantów jest istotny ?

Czy zidentyfikowany wariant jest istotny biorąc pod uwagę fenotyp pacjenta – gen ?

Czy zidentyfikowany wariant jest mutacją patogenną ?

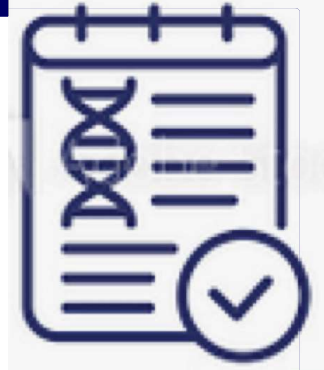
„ NGS na padaczkę.....”

Co wybrać.....?

[illegible]

Elementy diagnostycznego testu genetycznego:

1. Konsultacja przed wykonaniem testu - wstępna diagnoza, skierowanie na badania
deklaracja świadomej zgody
skierowanie - ukierunkowanie badania



NGS - szczegółowa charakterystyka kliniczna pacjenta

2. Laboratorium
wykonanie zleconego badania na podstawie skierowania
3. Identyfikacja podłoża choroby / brak identyfikacji

NGS - weryfikacja zidentyfikowanych wariantów genetycznych w kontekście fenotypu pacjenta

platforma współpraca klinicysta - diagnosta;

4. Przekazanie wyniku
NGS - poradnictwo genetyczne

The Phenomizer - Clinical Diagnosti X +

compbio.charite.de/phenomizer/

Szukaj

wiedzane

Pierwsze kroki

Translator

PubMed

Ch. rzadkie

PD Science

varsome

Sanger blog

RES gene

panelapp

Kalendarz

Menu. Support the Phenomizer. Help.

The Phenomizer

Features.

Diseases.

Ontology.

Enter feature...

search.

reset.

HPO id.

HP:0010704

HP:0005767

HP:0010711

HP:0010706

HP:0001459

HP:0010707

HP:0010712

HP:0006088

HP:0010708

HP:0010713

HP:0030300

HP:0000878

HP:0030306

HP:0001233

HP:0005709

HP:0004691

HP:0010709

HP:0005768

HP:0010714

HP:0010692

HP:0010715

HP:0008083

HP:0011939

HP:0006097

HP:0009779

HP:0010710

HP:0010716

News

Info

- The Phenomizer is developed and maintained by [Sebastian Köhler](#) (see [group website](#) for more info).

- The [Phenomizer Orphanet](#) uses the latest Orphanet date and a different algorithm for ranking the differential diagnoses.

Please cite the following papers when you use this tool/HPO in your publications.

[Köhler et al., Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies.](#)
Am J Hum Genet (2009) vol. 85 (4) pp. 457-64

[Köhler et al., The Human Phenotype Ontology in 2017.](#)
Nucleic Acids Research (2017) doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1039>

2-3 finger syndactyly

2-3 toe cutaneous syndactyly

2-3 toe syndactyly

2-4 finger syndactyly

2-4 toe cutaneous syndactyly

2-4 toe syndactyly

2-5 finger syndactyly

2-5 toe syndactyly

2nd-5th toe middle phalangeal hypoplasia

3-4 finger cutaneous syndactyly

3-4 finger syndactyly

3-4 toe syndactyly

3-5 finger syndactyly

3-5 toe syndactyly

Page 1 of 424

Features 1 - 27 of 11442

Patient's Features.

Feature.

Modifier.

Num diseases.

Clear.

Mode of inheritance.

Get diagnosis.

The Phenomizer*: A Tool for Diagnostics



5 YEARS
OMIM[®]
Human Genetics Knowledge
for the World

OMIM[®]

Online Mendelian Inheritance in Man[®]

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated June 19, 2020

Advanced Search : OMIM, Clinical Synopses, Gene Map
Need help? Example Searches, OMIM Search Help,  OMIM Video Tutorials
Mirror site : <https://mirror.omim.org>

OMIM is supported by a grant from NHGRI, licensing fees, and generous contributions from people like you.

Make a donation!



Follow us on Twitter 





Resources  How To 

Sign in to NCBI

Bookshelf

[Browse Titles](#)
[Advanced](#)

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.
 Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>.
 Get the latest research from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>.
 Find NCBI SARS-CoV-2 literature, sequence, and clinical content: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>.



GeneReviews[®]

Margaret P Adam, Editor-in-Chief, Senior Editors: Holly H Ardinger, Roberta A Pagon, and Stephanie E Wallace. Molecular Genetics: Lora JH Bean and Karen Stephens. Anne Amemiya, Genetic Counseling.

Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](#); 1993-2020.
 ISSN: 2372-0697

[Copyright and Permissions](#)

[GeneReviews Advanced Search](#)
[Help](#)

< Prev Next >





Views

[PubReader](#)
[Print View](#)
[Cite this Page](#)
[Disable Glossary Links](#)

GeneReviews Links

[GeneReviews Advanced Search](#)
[GeneReviews Glossary](#)
[Resource Materials](#) **NEW FEATURE**
[New in GeneReviews](#)
[Author List](#)
[For Current/Prospective Authors](#)
[GeneReviews Personnel](#)
[Download/Link to GeneReviews](#)
[Contact Us](#)

GeneReviews, an international point-of-care resource for busy clinicians, provides clinically relevant and medically actionable information for inherited conditions in a standardized journal-style format, covering diagnosis, management, and [genetic counseling](#) for patients and their families. Each chapter in *GeneReviews* is written by one or more experts on the specific condition or disease and goes through a rigorous editing and [peer review](#) process before being published online.

GeneReviews currently comprises 779 chapters.

The two general formats for *GeneReviews* are: chapters focused on a single [gene](#) or [phenotype](#) (~95%) and overviews summarizing genetic causes of common conditions (e.g., deafness and hearing loss, Alzheimer disease) (~5%).

To ensure continuing relevant and medically actionable content, each *GeneReviews* chapter is [updated](#) every two to four years (or as needed) by the author(s) in a formal and comprehensive process curated by the *GeneReviews* [editors](#). Additional [revisions](#) may occur more frequently as needed to reflect significant changes in clinically relevant

POTOK ANALIZY DANYCH (*pipeline*)

1. Odczyt nukleotydu
(*base calling*)

przypisanie sygnału do nukleotydu,
plik wynikowy: FASTQ

2. Przyrównanie / uliniowanie
(*alignment, mapping*)

przyrównanie fragmentów do
sekwencji referencyjnej,
plik wynikowy: SAM/BAM

3. Odczyt wariantu
(*variant calling*)

różnice między sekwencją badaną
a referencyjną
plik wynikowy: VCF

4. Adnotacja wariantów i
filtrowanie

scharakteryzowanie wariantów na
podstawie różnorodnych biologicznych
baz danych, odrzucenie części
wariantów

5. Wybór wariantu patogennego

wybór wariantu patogennego
lub wariantów kandydujących



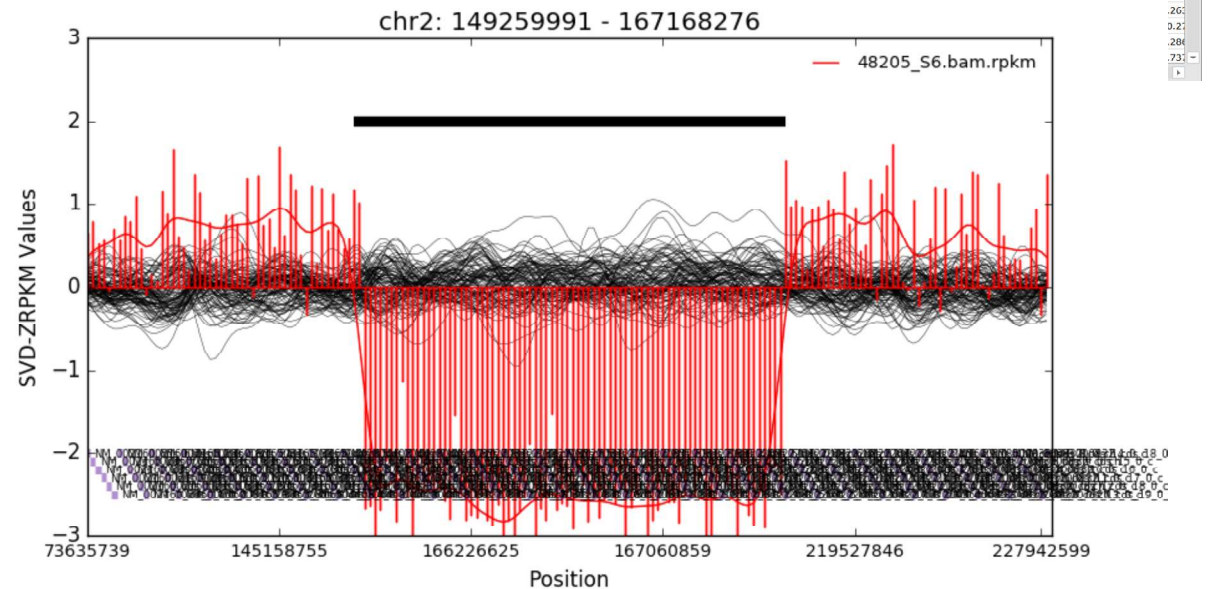
Bioinformatyk



Diagnosta + Klinicysta

IMiD „home made pipeline” (Annovar, Conifer)

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM			
1	Identifier	Sex	Chr	Start	End	Ref	Alt	LCSC	Filter	QIAGEN	AD	DP	4ygt	rygNum	Gene	refG	GeneDetail	Func	refG	OMIM_disc	OMIM_disc	genIndyPanc	ExonicFunc	AAChange	chrX_SNV	Multi_het	CLIN_SIG	CLIN1_EH1	CLIN2DN	CLIN3DISB	CLIN4RFSV	ZGM_AF	ZGM_AF_1	ZGM_AF_2	ZGM_AF_3	esp6500k	FvAc_AF	FvAc_AF_1	FvAc_AF_2	FvAc_AF_3	
1	299301	female	chr10	1.03F+0R	1.03F+0R	A	G	http://gen.PASS				358.04	15	44	yes	1	PD0717	exonic	Usher syne	http://www	http://www	TRUIF	nonsynonymy NM_001191			0	FALSE	Benign/Lik	53297 not_specif MedGen:Criteri	pr	1170	0.830147	1125	0.877206			0.8172	0.8038	0.878		
2	299301	female	chr10	1.03F+0R	1.03F+0R	A	G	http://gen.PASS				523.39	16	32	het	1	PD0717	exonic	Usher syne	http://www	http://www	TRUIF	nonsynonymy NM_001191			0	FALSE	Benign/Lik	53297 not_specif MedGen:Criteri	pr	1177	0.828676	1118	0.872059			0.8109	0.8074	0.878		
3	299301	female	chr10	1.03F+0R	1.03F+0R	A	G	http://gen.PASS				678.65	15	35	het	1	PD0717	exonic	Usher syne	http://www	http://www	TRUIF	nonsynonymy NM_001191			0	FALSE	Benign/Lik	53297 not_specif MedGen:Criteri	pr	1177	0.869853	773	0.568382	773	0.568382	0.661464	0.5777	0.7943	0.468	
4	299301	female	chr10	26355906	26355906	A	G	http://gen.PASS				2723.18	73	74	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54957 not_specif MedGen:Criteri	pr	786	0.577294	786	0.577294	0.48830	0.485	0.3601	0.485	0.3601	0.485	
5	299301	female	chr10	26355902	26355902	A	G	http://gen.PASS				2857.45	76	76	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54957 not_specif MedGen:Criteri	pr	786	0.705882	960	0.705882	0.682531	0.6788	0.6801	0.611	0.6801	0.611	
6	299301	female	chr10	26356164	26356164	C	T	http://gen.PASS				2379.41	61	61	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54958 not_specif MedGen:Criteri	pr	786	0.577941	783	0.575585	0.644678	0.4816	0.597	0.301	0.597	0.301	
7	299301	female	chr10	26357747	26357747	C	T	http://gen.PASS				2518.64	64	64	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54961 not_specif MedGen:Criteri	pr	786	0.577941	784	0.576471	0.453687	0.4834	0.3595	0.36	0.4834	0.3595	
8	299301	female	chr10	26357748	26357748	G	A	http://gen.PASS				2462.12	63	63	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54962 not_specif MedGen:Criteri	pr	786	0.705882	958	0.704412	0.666769	0.6794	0.7016	0.61	0.7016	0.61	
9	299301	female	chr10	26357820	26357820	C	T	http://gen.PASS				2878.57	78	79	hom	2	MYO3A	intronic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54963 not_specif MedGen:Criteri	pr	786	0.577941	786	0.577941	0.488006	0.4844	0.3596	0.301	0.4844	0.3596	
10	299301	female	chr10	26446312	26446312	G	A	http://gen.PASS				3309.11	84	84	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54969 not_specif MedGen:Criteri	pr	785	0.577206	785	0.577206	0.521067	0.5064	0.466	0.38	0.5064	0.466	
11	299301	female	chr10	26462790	26462790	G	A	http://gen.PASS				4944.74	127	127	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54973 not_specif MedGen:Criteri	pr	498	0.366176	498	0.366176	0.306705	0.3445	0.2753	0.29	0.3445	0.2753	0.29
12	299301	female	chr10	26463043	26463043	A	T	http://gen.PASS				5058.34	127	127	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54974 not_specif MedGen:Criteri	pr	615	0.452206	614	0.451471	0.39551	0.4145	0.3534	0.34	0.4145	0.3534	0.34
13	299301	female	chr10	26463130	26463130	C	A	http://gen.PASS				3636.89	96	96	hom	2	MYO3A	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0174:			0	FALSE	Benign/Lik	54976 not_specif MedGen:Criteri	pr	797	0.586029	796	0.585294	0.56274	0.5987	0.5536	0.65	0.5987	0.5536	0.65
15	299301	female	chr10	55566406	55566406	T	G	http://gen.PASS				2913.52	75	75	hom	2	PCDH15	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	unknown	UNKNOWN		0	FALSE	Benign/Lik	229793 not_specif MedGen:Criteri	pr	327	0.240441	326	0.239706	0.223786	0.2127	0.0514	0.10	0.2127	0.0514	0.10
16	299301	female	chr10	56077209	56077209	G	A	http://gen.PASS				1465.09	46	89	het	1	PCDH15	intronic	Deafness	http://www	http://www	TRUE			0	FALSE	Benign/Lik	55676 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	1021	0.750735	1021	0.750735	0.740197	0.6604	0.7451	0.58	0.6604	0.7451	0.58	
17	299301	female	chr10	73270906	73270906	T	C	http://gen.PASS				2341.7	62	63	hom	2	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55093 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	885	0.605735	881	0.647794	0.749597	0.6721	0.9631	0.44	0.6721	0.9631	0.44
18	299301	female	chr10	73406504	73406504	T	C	http://gen.PASS				1610.41	51	104	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0528:			0	FALSE	Benign/Lik	55035 not_specif MedGen:Criteri	pr	194	0.142647	194	0.142647	0.149792	0.1521	0.1244	0.08	0.1521	0.1244	0.08
19	299301	female	chr10	73434906	73434906	G	A	http://gen.PASS				583.46	19	40	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55040 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	378	0.277941	378	0.277941	0.249881	0.2724	0.239	0.30	0.2724	0.239	0.30
20	299301	female	chr10	73455201	73455201	T	C	http://gen.PASS				3372.05	87	87	hom	2	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55058 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	966	0.710294	964	0.708824	0.668785	0.6362	0.5272	0.44	0.6362	0.5272	0.44
21	299301	female	chr10	73455273	73455273	T	C	http://gen.PASS				2099.92	54	54	hom	2	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55061 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	966	0.710294	962	0.707353	0.669401	0.6363	0.5276	0.44	0.6363	0.5276	0.44
22	299301	female	chr10	73492079	73492079	A	G	http://gen.PASS				4416.73	115	115	hom	2	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55102 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	1122	0.825	1122	0.825	0.812899	0.8159	0.7809	0.80	0.8159	0.7809	0.80
23	299301	female	chr10	73501556	73501556	G	A	http://gen.PASS				1947.72	50	50	hom	2	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0221:			0	FALSE	Benign/Lik	55120 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	1082	0.795588	1078	0.792647	0.741081	0.7752	0.676	0.78	0.7752	0.676	0.78
24	299301	female	chr10	73544638	73544638	A	G	http://gen.PASS				531.51	18	42	het	1	CDH23	intronic	Deafness	http://www	http://www	TRUE			0	0.002	FALSE	Benign/Lik	55147 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	264	0.194118	264	0.194118	0.129017	0.1915	0.0695	0.35	0.1915	0.0695	0.35
25	299301	female	chr10	73550117	73550117	C	G	http://gen.PASS				471.5	16	37	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0221:			0	FALSE	Benign/Lik	55162 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	765	0.496324	672	0.494118	0.414431	0.4291	0.2895	0.278	0.4291	0.2895	0.278
26	299301	female	chr10	73550969	73550969	A	A	http://gen.PASS				457.16	16	43	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0221:			0	FALSE	Benign/Lik	55167 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	273	0.200735	272	0.2	0.265481	0.2111	0.2832	0.454	0.2111	0.2832	0.454
27	299301	female	chr10	73558863	73558863	T	C	http://gen.PASS				1217.65	39	37	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55191 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	273	0.202706	273	0.202706	0.262088	0.3081	0.27	0.44	0.3081	0.27	0.44
28	299301	female	chr10	73558952	73558952	T	C	http://gen.PASS				1423.65	45	87	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55193 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	273	0.200735	271	0.199265	0.254335	0.2997	0.2881	0.44	0.2997	0.2881	0.44
29	299301	female	chr10	73562744	73562744	G	A	http://gen.PASS				1006.27	32	64	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55199 Retinitis_p MedGen:Criteri	pr	274	0.201471	273	0.200735	0.24883	0.3019	0.2269	0.44	0.3019	0.2269	0.44
30	299301	female	chr10	73571765	73571765	T	C	http://gen.PASS				799.6	27	65	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55237 Galactosyl MedGen:Criteri	pr	44	0.023535	44	0.023535	0.025518	0.0697	0.0091	0.11	0.0697	0.0091	0.11
31	299301	female	chr10	73574843	73574843	A	A	http://gen.PASS				650.81	20	42	het	1	CDH23	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0011:			0	FALSE	Benign/Lik	55245 Galactosyl MedGen:Criteri	pr	84	0.061765	84	0.061765	0.069327	0.1317	0.055	0.34	0.1317	0.055	0.34
32	299301	female	chr11	1.21E+08	1.21E+08	A	G	http://gen.PASS				1422.43	43	85	het	1	TECTA	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0054:			0	FALSE	Benign/Lik	54481 not_specif MedGen:Criteri	pr	569	0.418382	567	0.416912	0.497309	0.403	0.6792	0.32	0.403	0.6792	0.32
33	299301	female	chr11	1.21E+08	1.21E+08	A	G	http://gen.PASS				1740.96	52	89	het	1	TECTA	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0054:			0	FALSE	Benign/Lik	54482 not_specif MedGen:Criteri	pr	944	0.694118	940	0.691176	0.770686	0.7117	0.9343	0.61	0.7117	0.9343	0.61
34	299301	female	chr11	1.21E+08	1.21E+08	T	C	http://gen.PASS				1306.74	41	80	het	1	TECTA	exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonymy NM_0054:			0	FALSE	Benign/Lik	54489 not_specif MedGen:Criteri	pr	314	0.230882	314	0.230882	0.1984	0.2141	0.1722	0.23	0.2141	0.1722	0.23
35	299301	female	chr11	1.21E+																																					



END-TO-END BIOINFORMATICS SOLUTION FOR NEXT-GENERATION SEQUENCING



VarSome Clinical is a clinically-
interpretation of NGS data for
geneticists and clinicians reach

Alissa Interpret
The next evolution of Cartagenia Bench

Make your variant assessment flow



Interactive Biosoftware develops Alamut® software to help clinical researchers in the complex tasks of genomic variants annotation, filtration, and exploration.



Raw variants

Classified variants



HIGH-THROUGHPUT VARIANT ANNOTATION

Alamut® Batch enriches raw NGS variants with a wealth of attributes including effects on human genes,



INTERACTIVE VARIANT FILTRATION

Starting from annotated variant collections, Alamut® Focus selects candidate variants based on us



SOFTGENETICS®
Software PowerTools for Genetic Analysis

■ Home ■ Product Information ■ Services ■ Contact Us

NextGENe®
Next Generation Sequencing Software for Biologists

NextGENe
Geneticist Assistant



Understand complex 'omics data

With Ingenuity Pathway Analysis (IPA)

Predict downstream effects and identify new targets or candidate biomarkers. Get insightful data analysis and interpretation to understand your experimental results within the context of biological systems.

See what's new in the — [IPA Fall 2019 Release](#)

LRRK2 NM_198578:c.A4309C:p.N1437H

HGMD® Professional 2019.3									
Gene Mutation Phenotype Reference Batch Advanced Statistics Information Support Home Logout									
CM107057	AAT-CAT	Asn1437His	c.4309A>C	p.N1437H	DM	Parkinson disease	Aasly (2010) Mov Disord 25, 2156 Johansen (2011) Parkinsonism Relat Disord 17: 528 [Additional report] Puschmann (2012) Parkinsonism Relat Disord 18: 332 [Additional case report] 3 more reference(s)...		
CM1110090	AAT-AGT	Asn1437Ser	c.4310A>G	p.N1437S	DM	Parkinson disease	Brockmann (2011) Mov Disord 26, 2335		

ClinVar Genomic variation as it relates to human health

Advanced search

About Access Submit Stats FTP Help

Was this helpful?

Print Download

NM_198578.4(LRRK2):c.4309A>C (p.Asn1437His)

Interpretation: Pathogenic

Review status: ☆☆☆☆ no assertion criteria provided

Submissions: 1 (Most recent: Jan 8, 2013)

Last evaluated: Sep 13, 2012

Accession: VCV000039183.1

Variation ID: 39183

Description: single nucleotide variant

Variant details

Conditions

Allele ID: 47789

Variant type: single nucleotide variant

Variant length: 1 bp

Cytogenetic location: 12q12

Genomic location: 12:4030922
12:4070302

varsomeclinical A clinical-grade Platform for Interpretation of NGS Data

Variant

Chromosome chr12 Position 40703027 REF Sequence A ALT Sequence C Variant type SNV Cytoband 12q12 HGVS NM_198578.4:c.4309A>C (p.Asn1437His) RS ID rs74103688 (p. Asn1437His)

Gene symbol LRRK2

This variant has been viewed 6 times on VarSome.

Connect with past and future viewers of this variant.

ACMG Classification - Educational use only Version 8.02

Verdict: Uncertain Significance

Transcript NM_198578.4, canonical, protein length 2528, gene LRRK2, missense variant

Rules

PS1 PS2 PS3 PS4 PP1 PP2 PP3 PP4 PP5 BP1 BP2 BP3 BP4 BP5 BP6 BP7

MutationTaster mutation t@sting

Alteration LRRK2:p.(Asn1437His)

Prediction disease causing

Model: simple_aae, prob: 0.999999992802024 (classification due to ClinVar, real probability is shown anyway)

Summary

analysed issue

analysis result

name of alteration LRRK2:p.(Asn1437His)

alteration (hgvs location) chr12:40703027A>C show variant in all transcripts IGV

HGNC symbol LRRK2

Ensembl transcript ID ENST00000289910

Genbank transcript ID NM_198578

UniProt peptide Q5S007

alteration type single base exchange

alteration region CDS

DNA changes c.4309A>C
cDNA: 4367A>C
p.112482A>C

AA changes N1437H Score: 68 [explain scores](#)

position(s) of altered AA 1437

if AA alteration in CDS

frameshift no

known variant Reference ID: rs74163686
Allele 'C' was neither found in ExAC nor 1000G.
known disease mutation: rs74163686 (pathogenic for Parkinson disease, Biallelic, autosomal dominant) dbSNP: NCBI variation viewer
known disease mutation at this position, [use the ClinVar database for details](#) (HGMD: CM107057)

PolyPhen-2 report for Q5S007 N1437H

Query

Protein Acc Position AA₁ AA₂ Description

[Q5S007](#) 1437 N H Canonical; RecName: Full=Leucine-rich repeat serine/threonine-protein kinase 2; EC=2.7.11.1; AltName: Full=Dardarin; Length: 2527

Results

Prediction/Confidence PolyPhen-2 v2.2.2r398

HumDiv

This mutation is predicted to be **PROBABLY DAMAGING** with a score of 1.000 (sensitivity: 0.00; specificity: 1.00)

HumVar

This mutation is predicted to be **PROBABLY DAMAGING** with a score of 0.999 (sensitivity: 0.09; specificity: 0.99)