



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

Analiza wyników badań NGS w praktyce

Dr hab. Dorota Hoffman-Zacharska prof. IMiD, prof. ucz. UW
Zakład Genetyki Medycznej; Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
dorota.hoffman@imid.med.pl



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



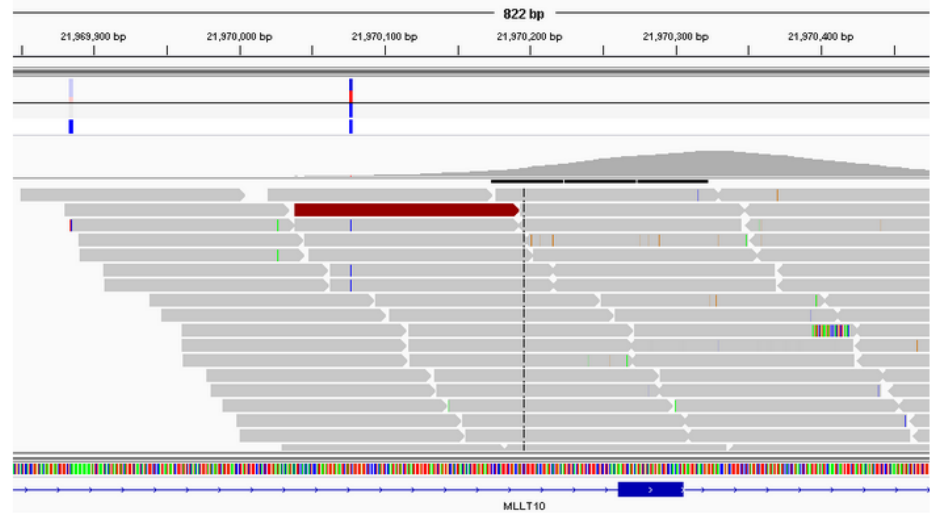
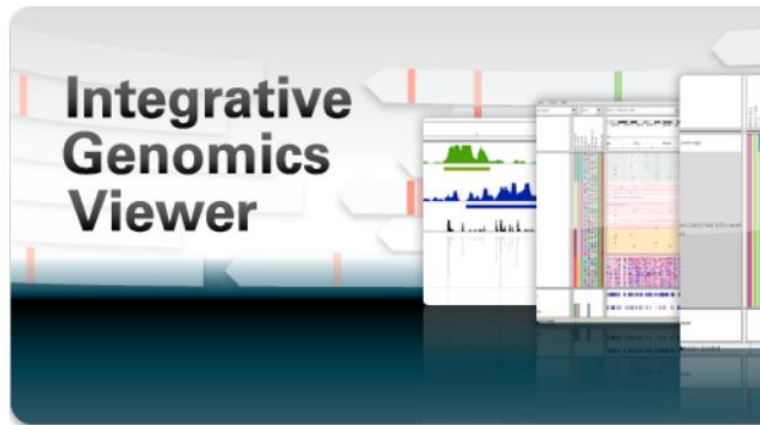
Bioinformatyk



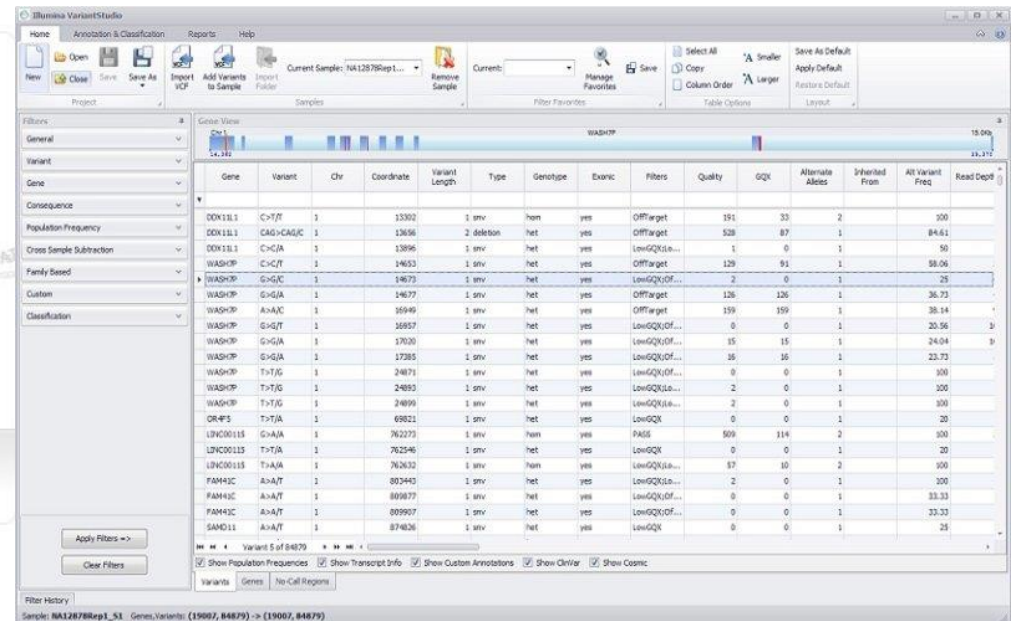
Diagnosta + Klinicysta

Pliki BAM

– wizualizacja zidentyfikowanych wariantów



Pliki vcf

The image shows the Illumina VariantStudio software interface. The top menu bar includes "Home", "Annotation & Classification", "Reports", and "Help". Below the menu bar, there are several tabs: "Project", "Samples", "Filter Favorites", "Table Options", and "Layout". The main window displays a list of variants with columns for Gene, Variant, Chr, Coordinate, Variant Length, Type, Genotype, Exonic, Filters, Quality, GQ, Alternate Alleles, Inherited From, Alt Variant Freq, and Read Depth. The table is filtered to show variants on chromosome 1, with a total of 18,000 variants. The bottom of the interface shows the "Filter History" and "Sample: NA12878Rep1_S1" information.

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



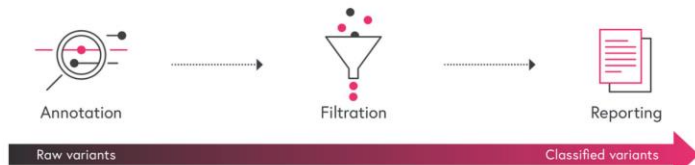
VarSome Clinical is a clinically-
interpretation of NGS data for v
geneticists and clinicians reach

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.



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 user-



ADVANCED VARIANT EXPLORATION

Alamut® Visual is a comprehensive gene browser, helping scientific assess the pathogenic status of human

SOFTGENETICS®
Software Power-Tools for Genetic Analysis

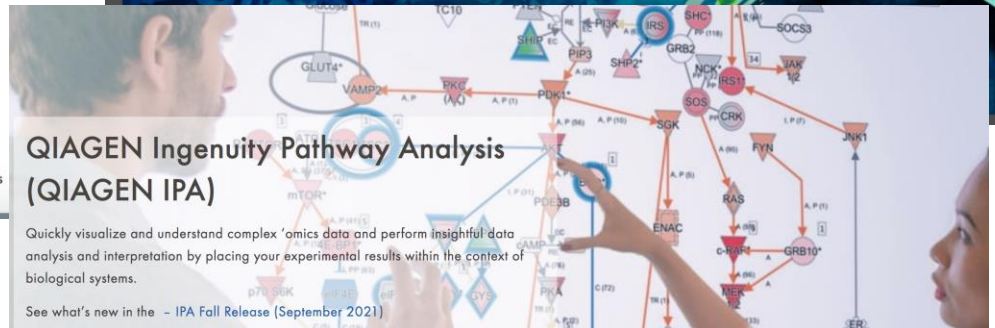
NextGENe
Geneticist Assistant
Pipeline

NextGENe®
Next Generation Sequencing Software for Biologists

QIAGEN Ingenuity Pathway Analysis
(QIAGEN IPA)

Quickly visualize and understand complex 'omics data and perform insightful data analysis and interpretation by placing your experimental results within the context of biological systems.

See what's new in the - IPA Fall Release (September 2021)



	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	UCSC	FILTER	QUAL	AD	DP	4	zygNum	Gene.refG	GeneDetail	Func.refG	OMIM_dis	OMIM_ge	InAnPyAn	ExonFunc	AAChange	dbscSNV	dscvSNV	I_Mult_het	CLNSIG	CLNALLEL	CLNDN	CLNDISDB	CLNREVS7	ZGM	Allel_ZGM_AF	/ZGM	Allel_ZGM_AF	F5es65000a	ExAc_AL	ExAc_AFR	ExAc_EA	
2	Z2930_S1	female	chr10	1.03E+08	1.03E+08	T	A	http://gen/PASS		358.04	15	44	Yes	1	PD0Z7		Usher_syne	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_00111						TRUE	Benign	53297_not_specif	MedGen-Criteria		1129	0.830147		1125	0.827006		0.8122	0.8038	0.878	
3	Z2930_S1	female	chr10	1.03E+08	1.03E+08	T	A	http://gen/PASS		523.39	16	32	het	1	PD0Z7		Usher_syne	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_00111						TRUE	Benign	53292_not_specif	MedGen-Criteria		1127	0.828676		1118	0.822059		0.8109	0.8074	0.88	
4	Z2930_S1	female	chr10	1.03E+08	1.03E+08	T	C	http://gen/PASS		468.65	15	35	het	1	PD0Z7		intrinsic	Usher_syne	http://www/http://www/TRUE				0	0	TRUE	Benign	55376_not_specif	MedGen-Criteria		775	0.569853		773	0.568382	0.661464	0.5777	0.7943	0.46	
5	Z2930_S1	female	chr10	26355906	26355906	G	A	http://gen/PASS		2723.18	73	74	hom	2	MYO3A		Deafness,	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_0174:						FALSE	Benign/Lik	54988_not_specif	MedGen-Criteria		786	0.577941		785	0.577206	0.48839	0.485	0.3601	0.303	
6	Z2930_S1	female	chr10	26355992	26355992	A	G	http://gen/PASS		2857.45	76	76	hom	2	MYO3A		Deafness,	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_0174:						FALSE	Benign/Lik	54957_not_specif	MedGen-Criteria		960	0.705882		960	0.705882	0.682531	0.6786	0.6801	0.61	
7	Z2930_S1	female	chr10	26356014	26356014	C	T	http://gen/PASS		2379.41	61	61	hom	2	MYO3A		intrinsic	Deafness,	http://www/http://www/TRUE						FALSE	Benign/Lik	54958_not_specif	MedGen-Criteria		786	0.577941		783	0.575735	0.464478	0.4816	0.3957	0.30	
8	Z2930_S1	female	chr10	26357747	26357747	C	T	http://gen/PASS		2518.64	64	64	hom	2	MYO3A		exonic	Deafness,	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_0174:						FALSE	Benign/Lik	54961_not_specif	MedGen-Criteria		786	0.577941		784	0.576471	0.453867	0.4834	0.3595	0.1
9	Z2930_S1	female	chr10	26357748	26357748	G	A	http://gen/PASS		2462.12	63	63	hom	2	MYO3A		exonic	Deafness,	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_0174:						FALSE	Benign/Lik	54962_not_specif	MedGen-Criteria		960	0.705882		958	0.704412	0.666769	0.6794	0.7016	0.61
10	Z2930_S1	female	chr10	26357820	26357820	C	T	http://gen/PASS		2878.57	78	79	hom	2	MYO3A		intrinsic	Deafness,	http://www/http://www/TRUE				0	0	FALSE	Benign/Lik	54963_not_specif	MedGen-Criteria		786	0.577941		784	0.577941	0.488006	0.4484	0.3596	0.30	
11	Z2930_S1	female	chr10	26446312	26446312	G	A	http://gen/PASS		3309.11	84	84	hom	2	MYO3A		exonic	Deafness,	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_0174:						FALSE	Benign/Lik	54969_not_specif	MedGen-Criteria		785	0.577206		785	0.577206	0.521067	0.5064	0.466	0.38
12	Z2930_S1	female	chr10	26462790	26462790	G	A	http://gen/PASS		4944.74	127	127	hom	2	MYO3A		exonic	Deafness,	http://www/http://www/TRUE	nonsynonym,NM_0174:						FALSE	Benign/Lik	54973_not_specif	MedGen-Criteria		498	0.366176		498	0.366176	0.306705	0.3445	0.2573	0.29
13	Z2930_S1																																						

NGS
panel / eksom*

Zidentyfikowane warianty genowe

Fenotyp

Wytypowane dla fenotypu
warianty genowe

Adnotacja wariantów
Charakterystyka patogenności

Dane kliniczne
Dane własne

Klasyfikacja
wariantów

Bazy danych
HGMD, ClinVar
ExAc, dbSNP
Lokalne bazy danych (dane własne)
Dane opublikowane.

Predykcja patogenności *in silico*
PolyPhen, MutationTaster, SIFT
Predykcja zaburzeń splicingu

Badanie rodzinne
(dziedziczenie, kosegregacja z fenotypem)

Dodatkowe dane

Patogenne

Potencjalnie
patogenne

O niejasnej
patogenności

?

Potencjalnie
niepatogenne

Niepatogenne

Sprawozdanie z analizy DNA



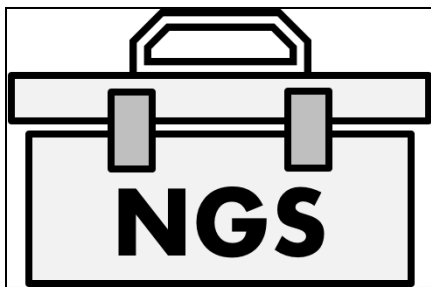
Genetyka medyczna

Diagnostyka a badania naukowe..

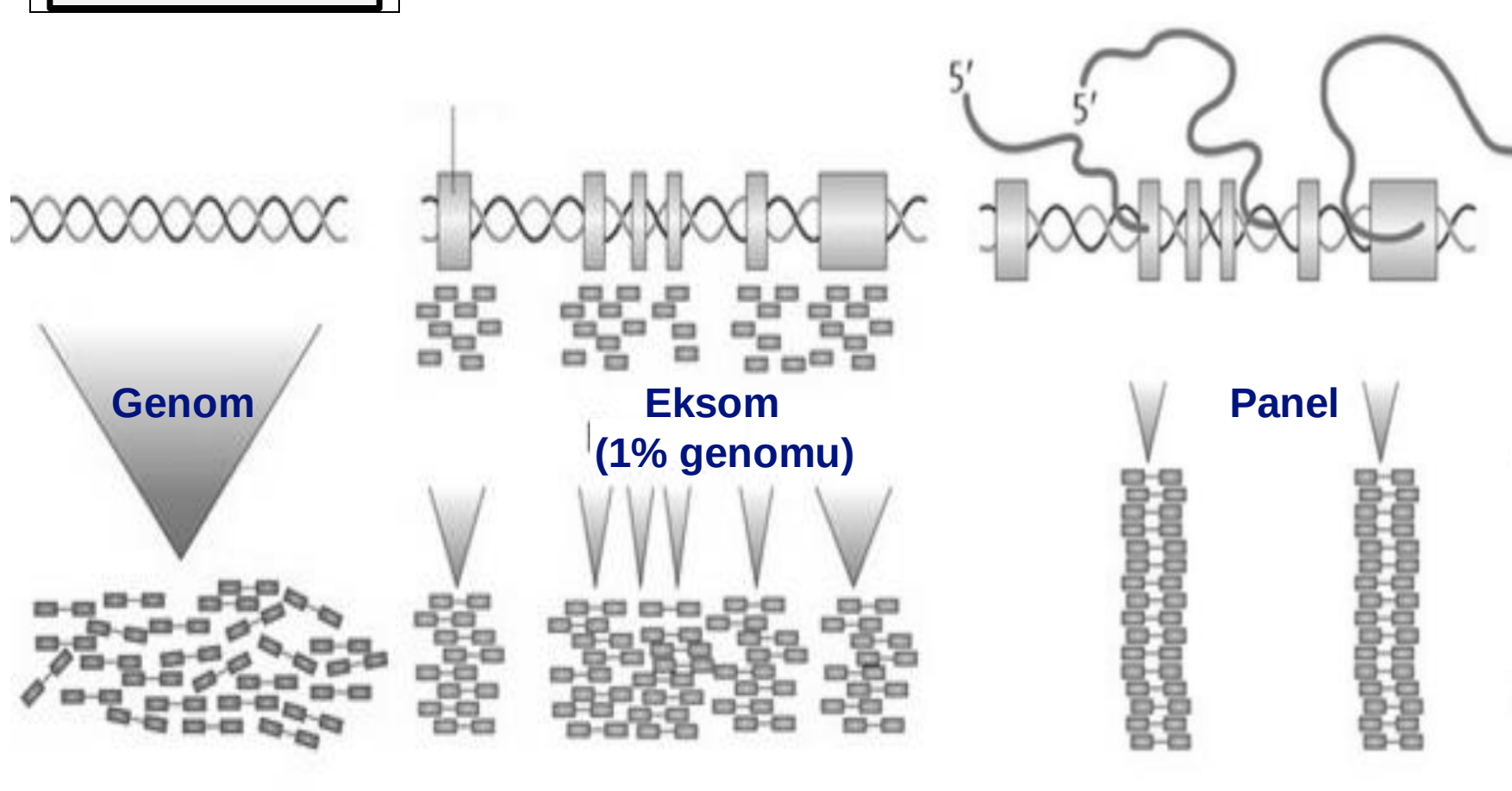
Badania naukowe – poszukiwanie nowego gen powiązanego z daną chorobą w grupie pacjentów o podobnym fenotypie

Badanie diagnostyczne – analiza w celu identyfikacji defektu genetycznego stanowiącego podłoże fenotypu



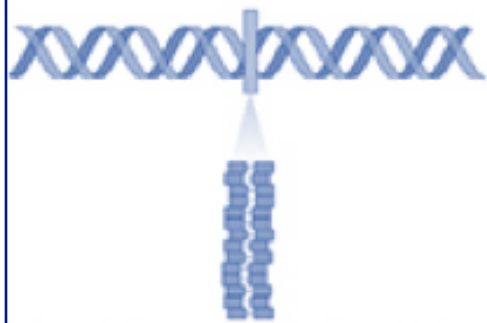
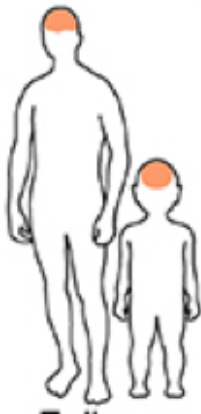


Sekwencjonowanie Następnej Generacji (Next Generation Sequencing – NGS)



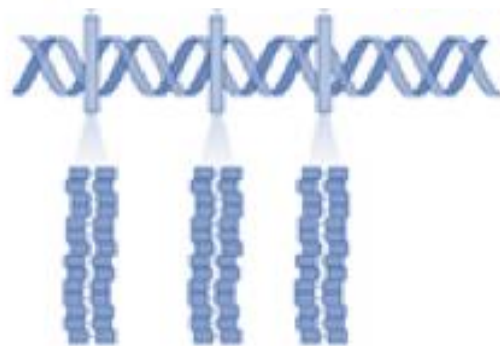
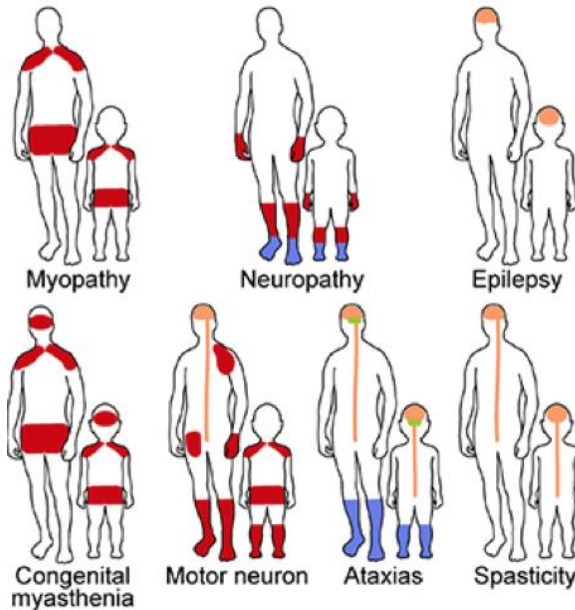
Choroby neurologiczne

choroby
o specyficznym obrazie klinicznym
(podejrzenie mutacji
w konkretnym genie)



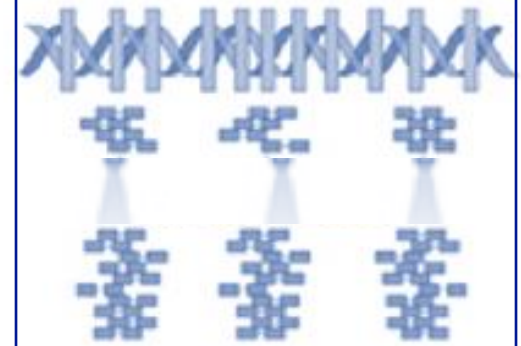
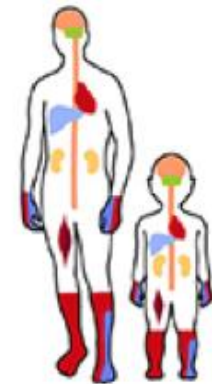
Gen

choroby o heterogennym
podłożu genetycznym



Panel genów

choroby o niespecyficznym
obrazie klinicznym



WES

Czy zidentyfikowana mutacja w konkretnym genie odpowiada za chorobę pacjenta ?

Który ze zidentyfikowanych wariantów jest istotny ?

Czy zidentyfikowany wariant jest mutacją patogenną ?

Czy zidentyfikowana mutacja jest istotna biorąc pod uwagę fenotyp pacjenta – gen ?



JAKĄ METODĘ WYBRAĆ WES vs. PANEL ? (diagnostyka)

Czy zidentyfikowana mutacja w konkretnym genie odpowiada za chorobę pacjenta ?

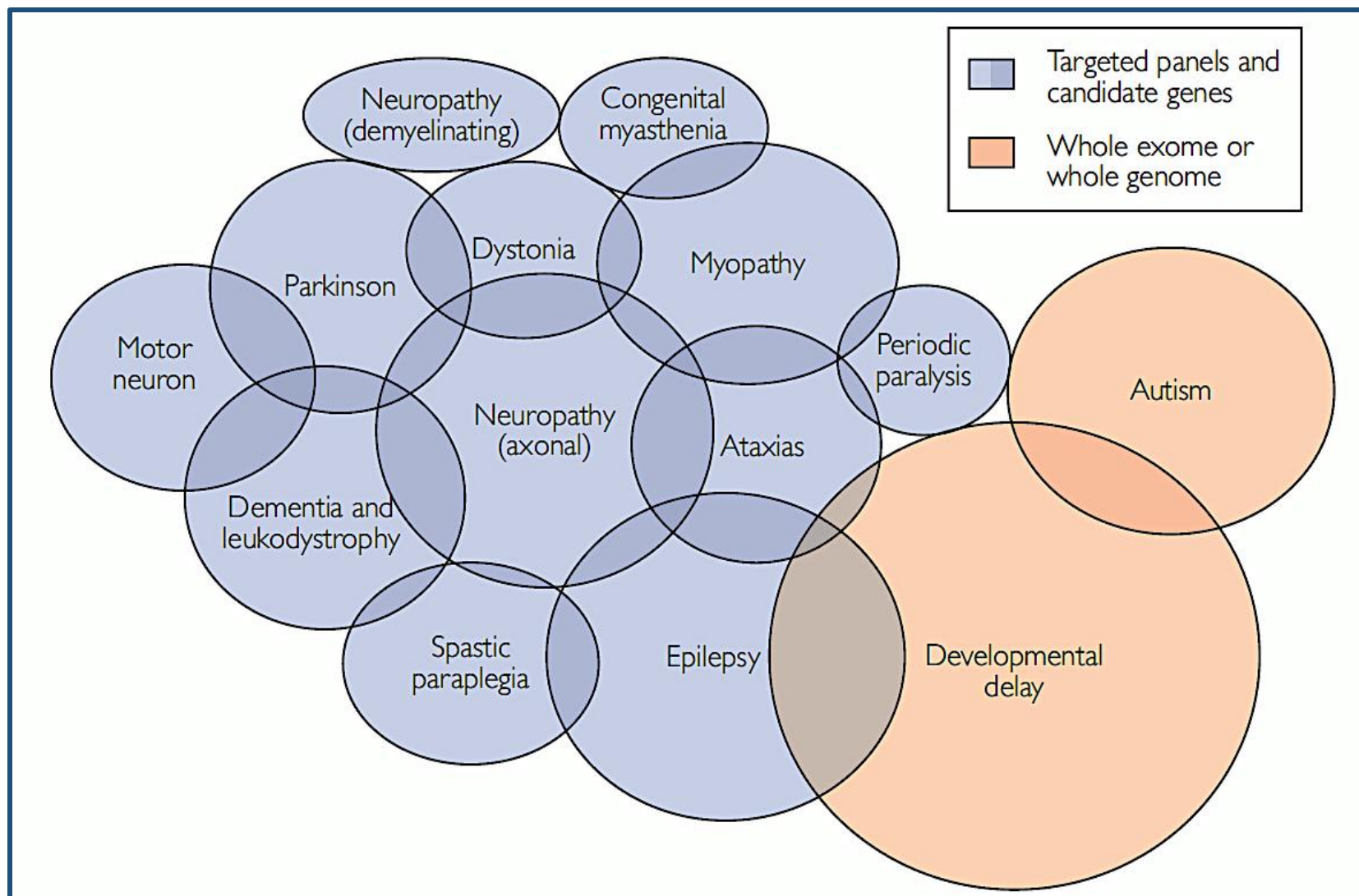
Który ze zidentyfikowanych wariantów jest istotny ?

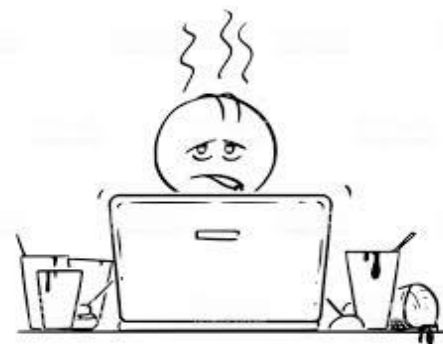
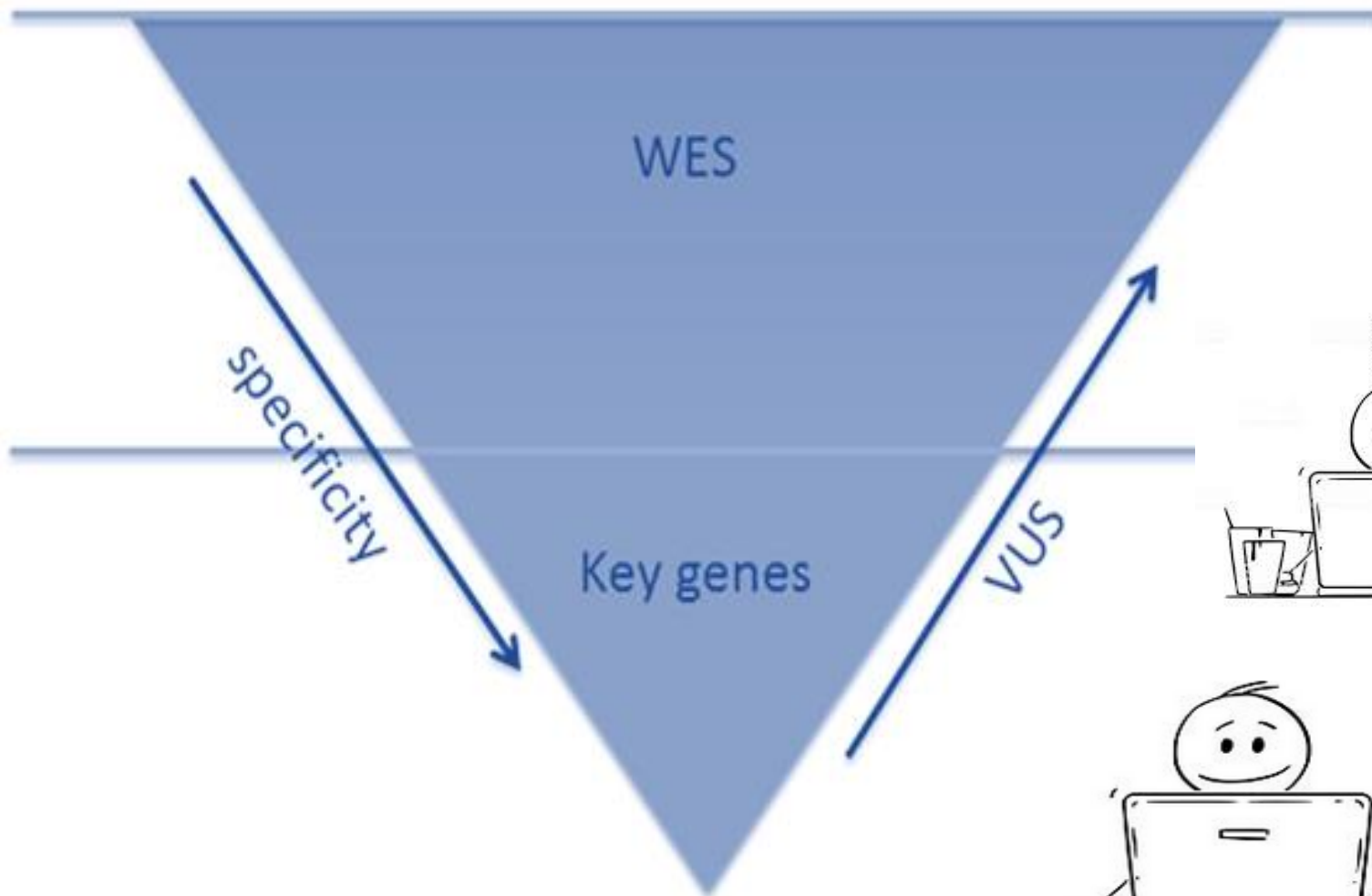
Czy zidentyfikowany wariant jest mutacją patogenną ?

Czy zidentyfikowana mutacja jest istotna biorąc pod uwagę fenotyp pacjenta – gen ?



Genetic testing in diverse mendelian neurologic disorders





Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



„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**

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

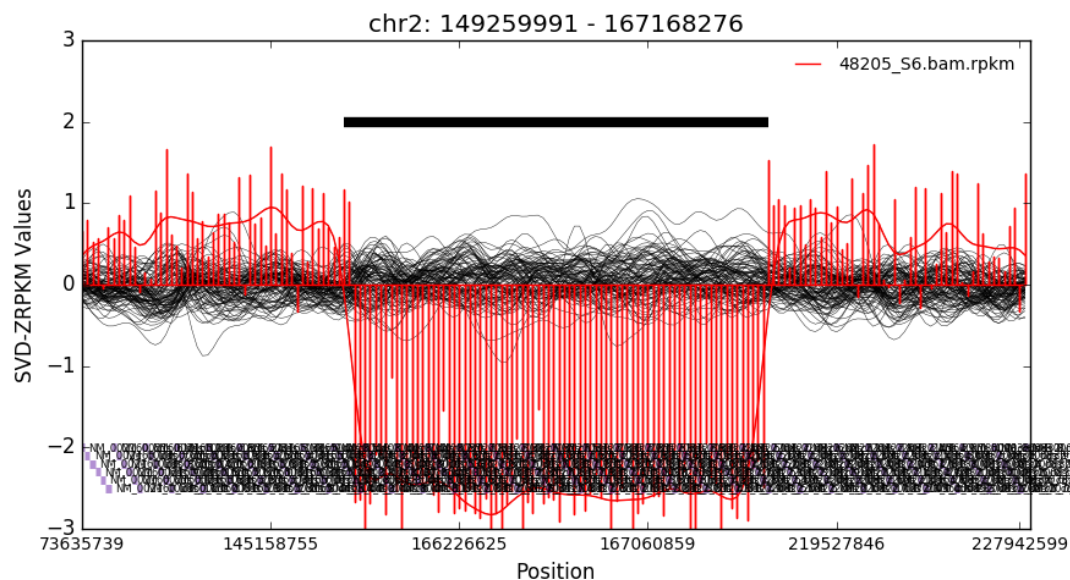
**NGS - weryfikacja zidentyfikowanych wariantów genetycznych
w kontekście fenotypu pacjenta**

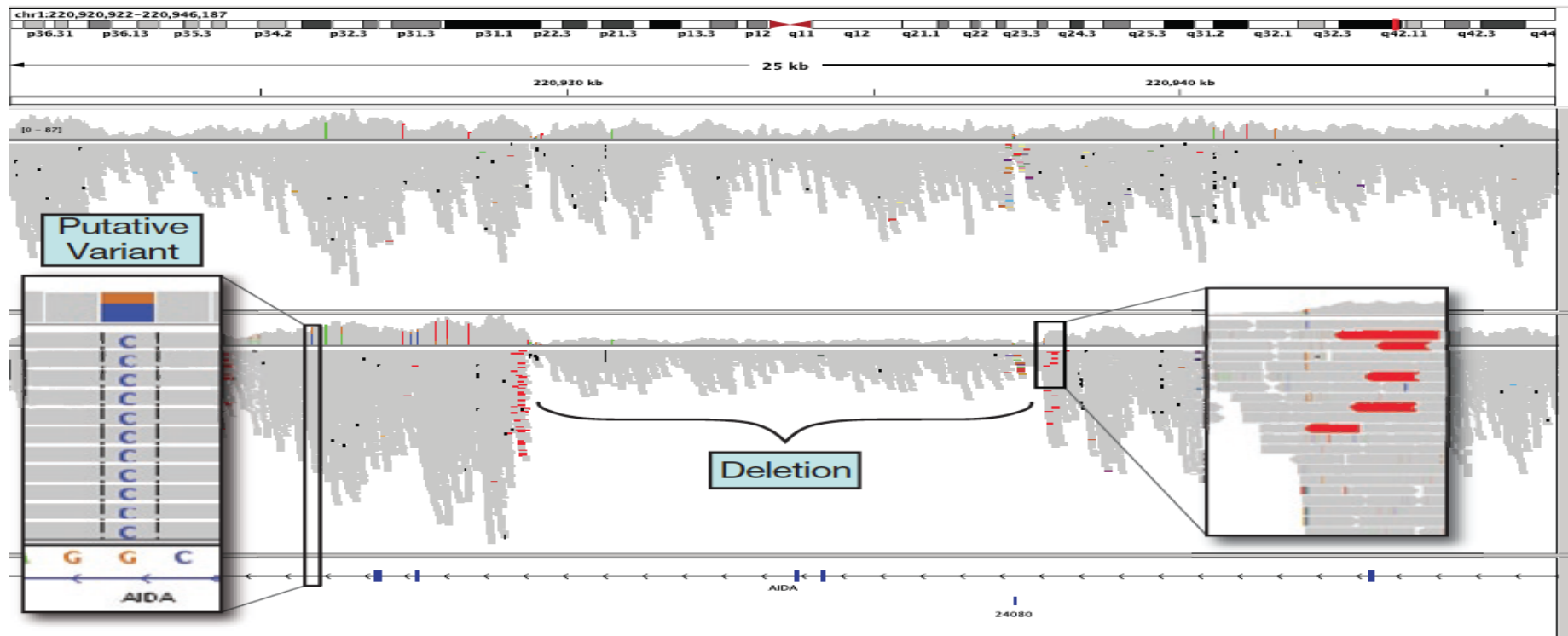
platforma współpraca klinicysta – diagnosta;

4. Przekazanie wyniku

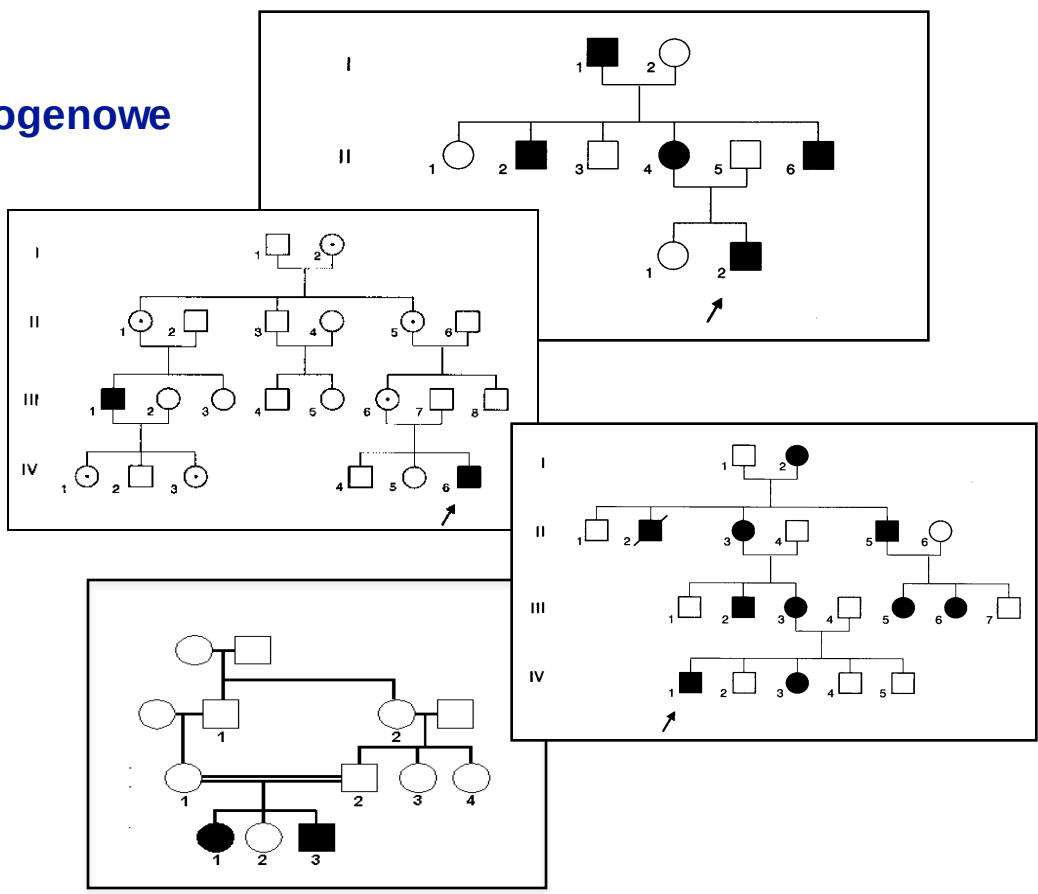
NGS - poradnictwo genetyczne

#	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	UCSC	FILTER	QUAL	AS	DP	Zyg	zygNum	Gene.refG	GeneDetail	GeneRefG	OMIM_dis	OMIM_in	gInAurPane	ExonicFunc	AChange	dbscSNV	_dbscSNV	_Mult	tns	CLN3IS	CLNALLEL	CLNDIN	CLNDSDB	CLNREVST	ZGM	Allel_ZGM_AF	_ZGM	Allel_ZGM_AF	_resp5000s	ExAC_ALL	ExAC_AFR	ExAC_ASI	
2	22930_S1	female	chr10	1.03E+08	1.03E+08	T	G	http://gen/PASS		358.04	15	44	het	1	P0DZ07		exonic	Usher sync	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_001151				TRUE	Benign	53297	not_specif	MedGen:Criteri	pr	1129	0.830147	1125	0.827206	0	0.8122	0.8038	0.871	
3	22930_S1	female	chr10	1.03E+08	1.03E+08	T	G	http://gen/PASS		523.39	16	32	het	1	P0DZ07		exonic	Usher sync	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_001151				TRUE	Benign	53292	not_specif	MedGen:Criteri	pr	1127	0.828676	1118	0.820599	0	0.8109	0.8074	0.878	
4	22930_S1	female	chr10	1.03E+08	1.03E+08	T	G	http://gen/PASS		468.65	15	35	het	1	P0DZ07		exonic	Usher sync	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_001151			0	0	TRUE	Benign	53376	not_specif	MedGen:Criteri	pr	775	0.569653	773	0.568382	0.661464	0.5777	0.7943	0.461
5	22930_S1	female	chr10	26355906	26355906	G	A	http://gen/PASS		2723.18	73	74	hom	2	MV03A		exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474				FALSE	Benign/Lik	54988	not_specif	MedGen:Criteri	pr	786	0.577941	785	0.577206	0.48839	0.485	0.3601	0.301	
6	22930_S1	female	chr10	26355992	26355992	A	G	http://gen/PASS		2857.45	76	76	hom	2	MV03A		exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474				FALSE	Benign/Lik	54957	not_specif	MedGen:Criteri	pr	960	0.705882	960	0.705882	0.682531	0.6786	0.6801	0.611	
7	22930_S1	female	chr10	26356014	26356014	C	T	http://gen/PASS		2379.61	61	61	hom	2	MV03A		intronic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474				FALSE	Benign/Lik	54958	not_specif	MedGen:Criteri	pr	786	0.577941	783	0.575735	0.464478	0.4816	0.3597	0.301	
8	22930_S1	female	chr10	26357747	26357747	C	T	http://gen/PASS		2518.64	64	64	hom	2	MV03A		exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474				FALSE	Benign/Lik	54961	not_specif	MedGen:Criteri	pr	786	0.577941	784	0.576471	0.453867	0.4834	0.3595	0.301	
9	22930_S1	female	chr10	26357748	26357748	G	A	http://gen/PASS		2462.12	63	63	hom	2	MV03A		exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474				FALSE	Benign/Lik	54962	not_specif	MedGen:Criteri	pr	960	0.705882	958	0.704412	0.666769	0.6794	0.7016	0.611	
10	22930_S1	female	chr10	26357820	26357820	C	T	http://gen/PASS		2878.57	78	79	hom	2	MV03A		intronic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474			0	0	FALSE	Benign/Lik	54963	not_specif	MedGen:Criteri	pr	960	0.705882	960	0.705882	0.682531	0.6786	0.6801	0.611
11	22930_S1	female	chr10	26446312	26446312	G	A	http://gen/PASS		3309.11	84	84	hom	2	MV03A		exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474				FALSE	Benign/Lik	54969	not_specif	MedGen:Criteri	pr	785	0.577206	785	0.577206	0.521067	0.5064	0.466	0.381	
12	22930_S1	female	chr10	26462790	26462790	G	A	http://gen/PASS		4944.74	127	127	hom	2	MV03A		exonic	Deafness	http://www	http://www	TRUE	nonsynonym NM_017474																		

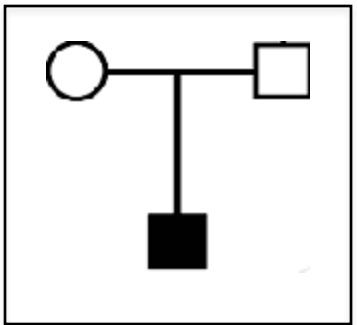




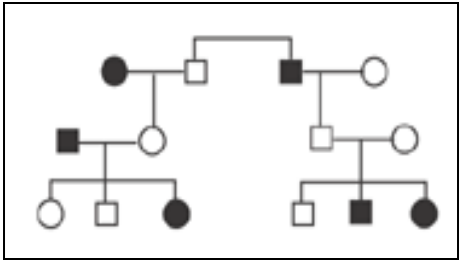
Choroby monogenowe



Mutacje dominujące *de novo*

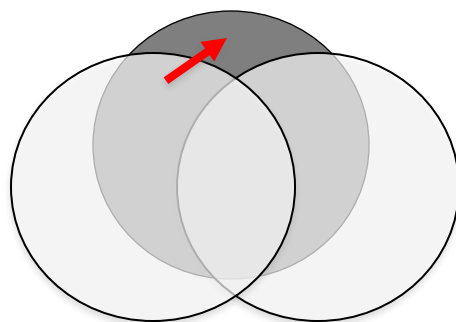
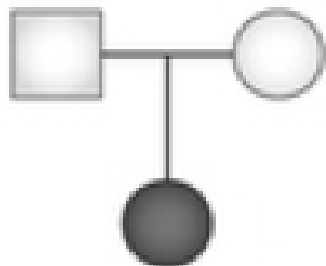


Choroby poligenowe / wieloczynnikowe



Mutacje dominujące *de novo*

analiza triosów



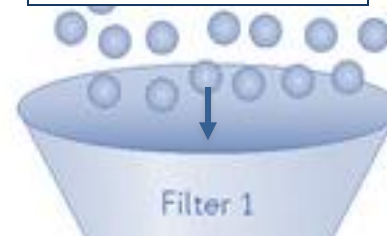
warianty
heterozygotyczne
nie występujące u rodziców

Strategia identyfikacji podłoża w sporadycznych przypadkach NI

Wykluczenie patogennych CNV
oraz zespołu kruchego chr. X

WES
mapowanie odczytów,
identyfikacja wariantów

21 755



wykluczenie wariantów nieistotnych
(synonimiczne)

5 640



wykluczenie wariantów częstych

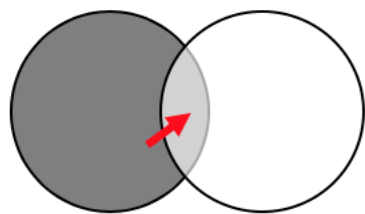
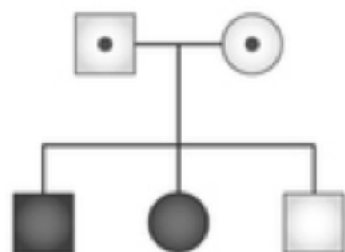
143



wykluczenie wariantów
odziedziczonych

5

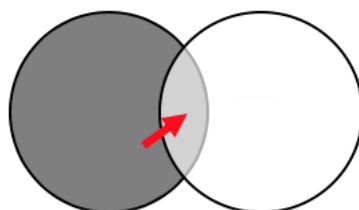
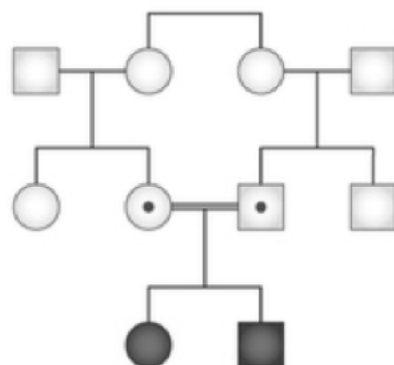
AR



warianty heterozygotyczne złożone występujące u chorego rodzeństwa

warianty heterozygotyczne występujące u rodziców nosicieli

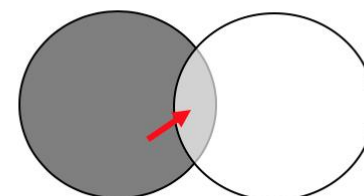
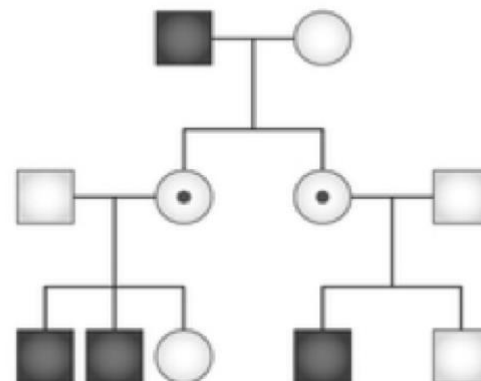
rodzice chorych spokrewnieni



warianty homozygotyczne występujące u chorego rodzeństwa

warianty heterozygotyczne występujące u rodziców nosicieli

XR



warianty na chromosomie X występujące u chorych mężczyzn w rodzinie

warianty na chromosomie X występujące u kobiet nosicieli

NGS w identyfikacji podłoża molekularnego

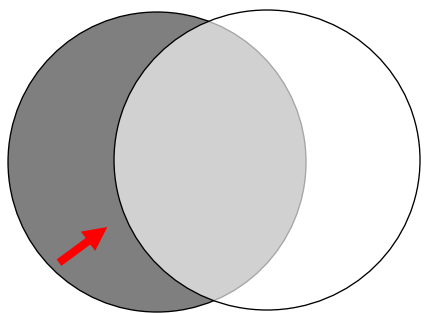
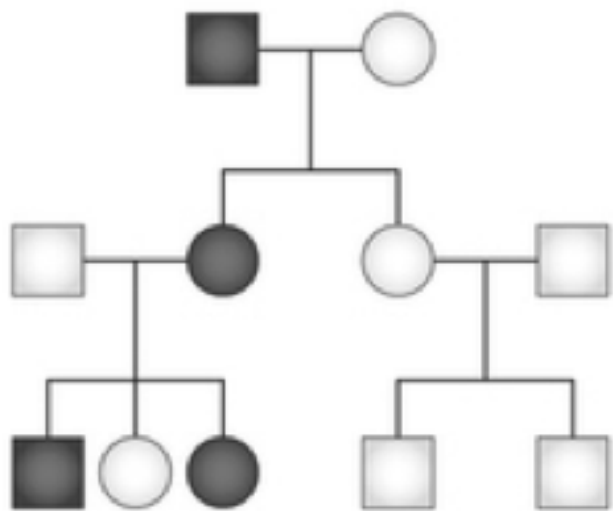
wybór w rodowodzie odpowiednich osób do analizy

wybór odpowiednich wariantów do analizy

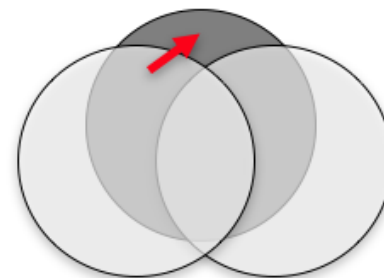
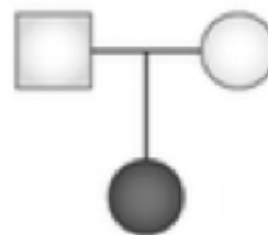
AD

Mutacje *de novo*

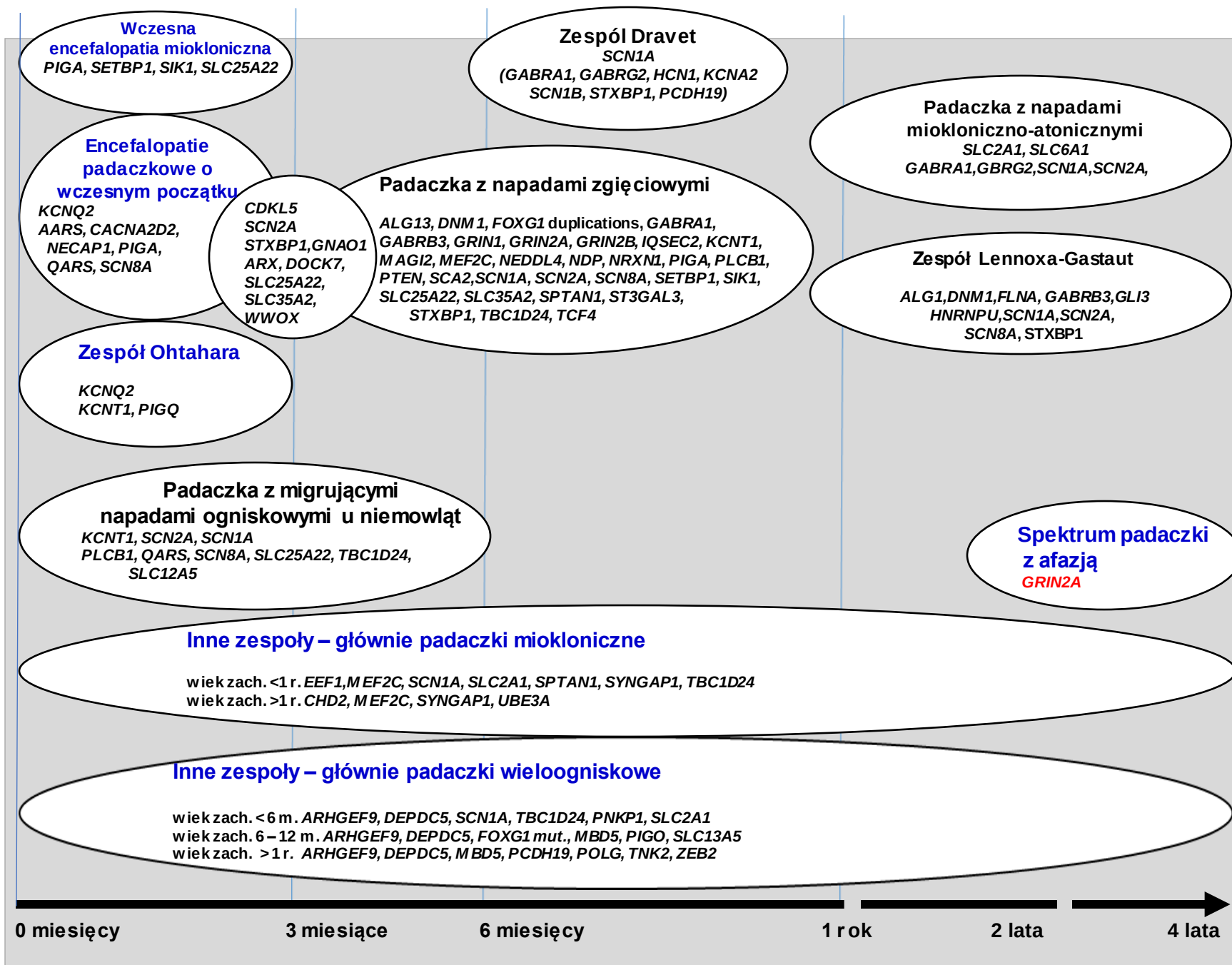
analiza *triosów*



warianty heterozygotyczne
występujące u chorych w rodzinie występujące u zdrowych w rodzinie



warianty heterozygotyczne
nie występujące u rodziców



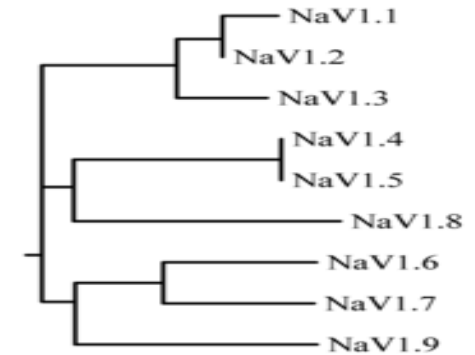
RESEARCH

Open Access

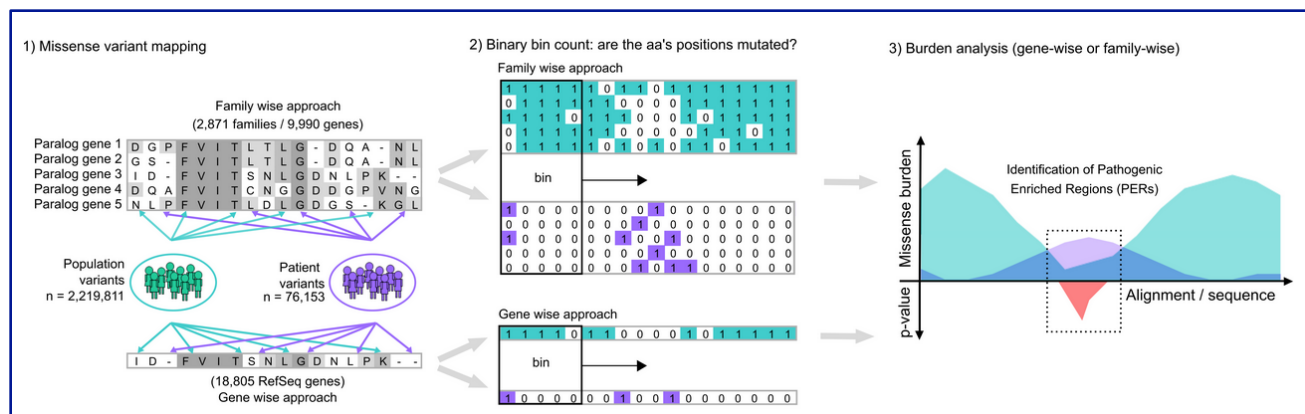
Gene family information facilitates variant interpretation and identification of disease-associated genes in neurodevelopmental disorders



Dennis Lal^{1,2,3,4,5*}, Patrick May^{6*}, Eduardo Perez-Palma^{4,5}, Kaitlin E. Samocha^{2,3,7}, Jack A. Kosmicki^{2,3}, Elise B. Robinson^{2,3,8}, Rikke S. Møller^{9,10}, Roland Krause⁶, Peter Nürnberg^{4,11,12}, Sarah Weckhuysen^{13,14,15}, Peter De Jonghe¹³, Renzo Guerrini¹⁶, Lisa M. Niestroj⁴, Juliana Du⁴, Carla Marini¹⁶, EuroEPINOMICS-RES Consortium,



<http://per.broadinstitute.org/>



PER viewer

Explore pathogenic variant enriched regions (PERs) across genes and gene families

Gene search

Submit

PER viewer is a tool for missense variant interpretation. Conserved amino acids among gene-family members are enriched with patient variants and constrained from variants in the general population, here we provide a statistical framework that is able to identify PERs across genes and gene families.

Family

● 1333

Choose Plot

Whole Family

GRIN2B

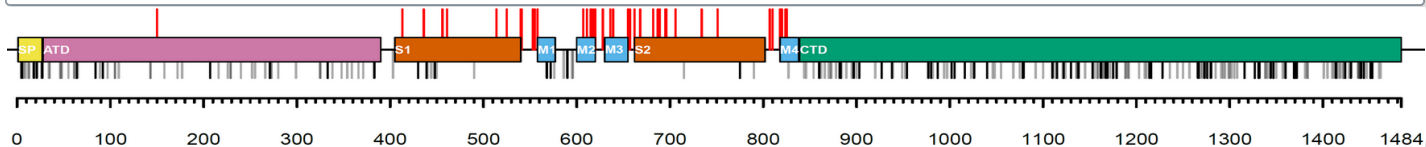
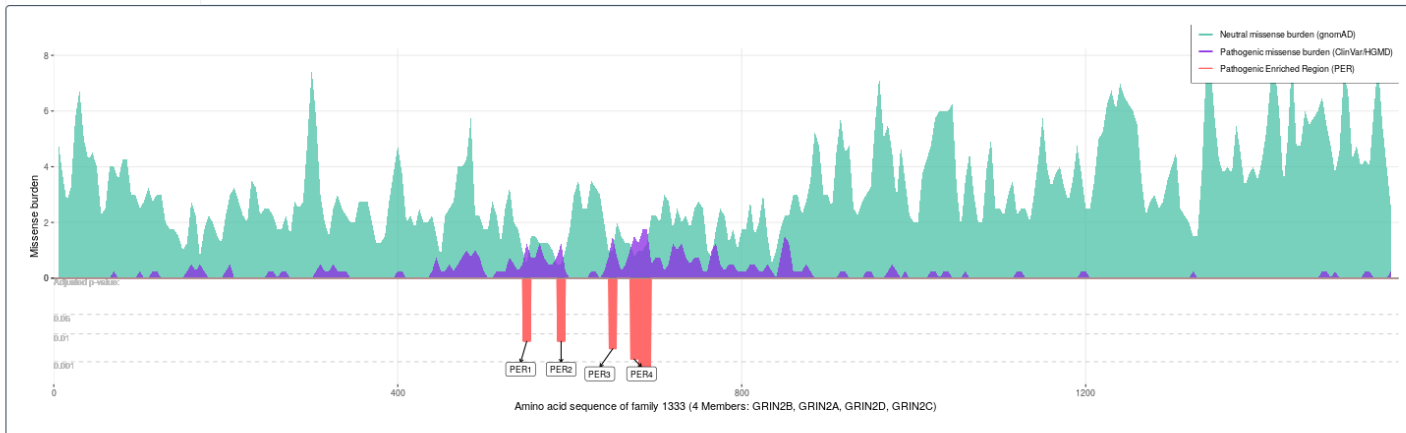
GRIN2A

GRIN2D

GRIN2C

Missense burden analysis

Paralog Conservation



Family

● 1333

Choose Plot

Whole Family

GRIN2B

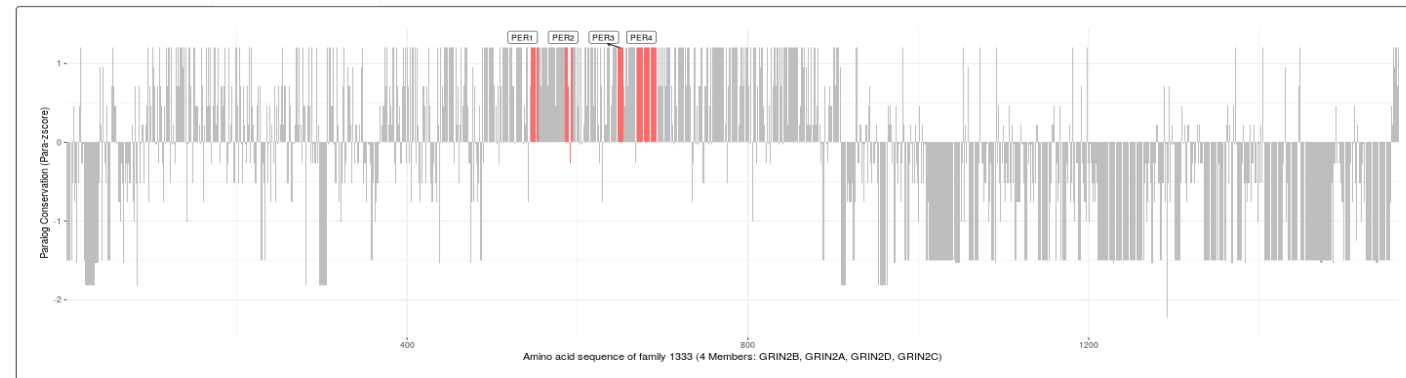
GRIN2A

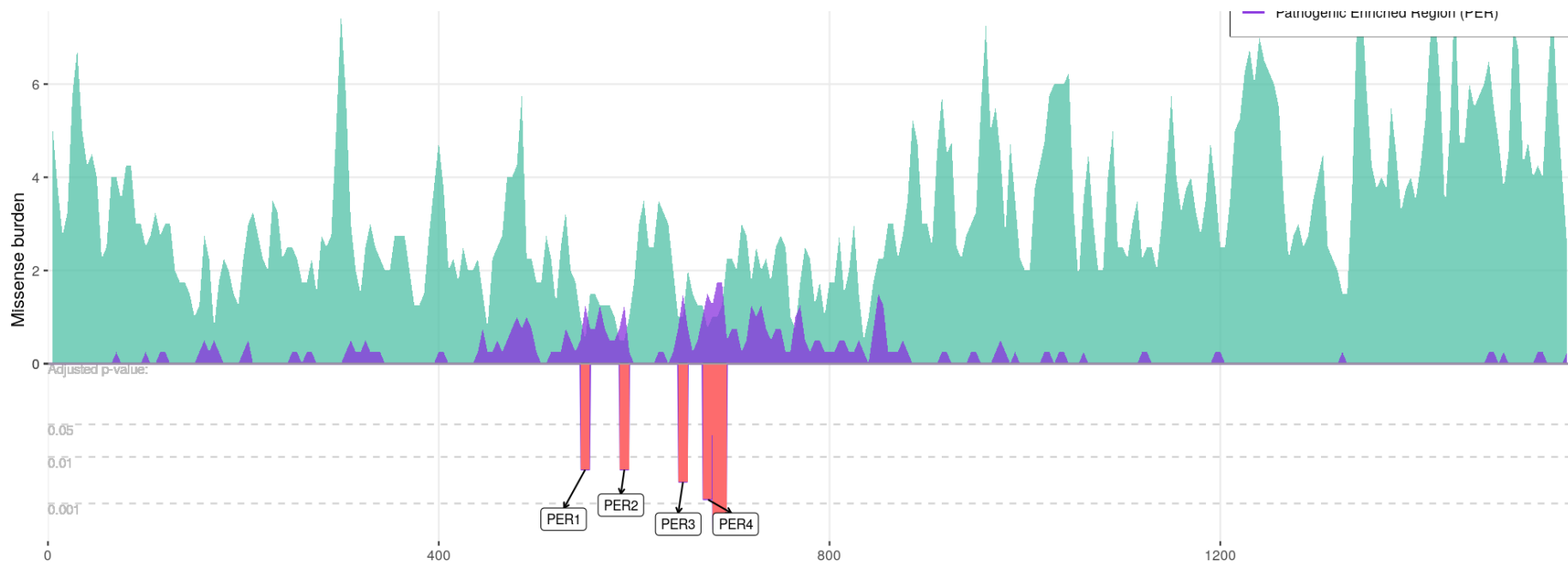
GRIN2D

GRIN2C

Missense burden analysis

Paralog Conservation



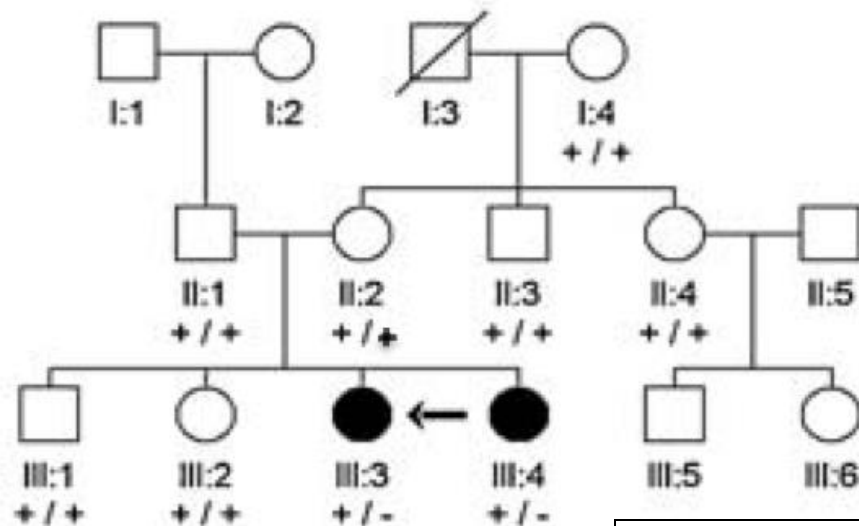
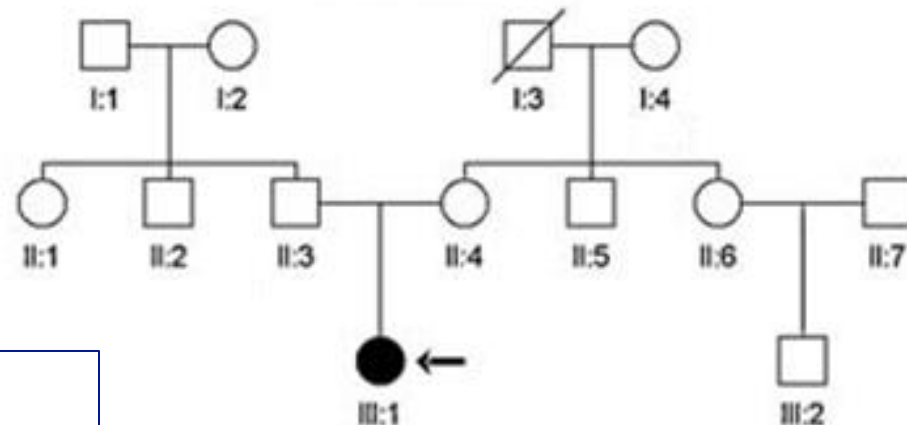


PERs main Features

Browse sequence

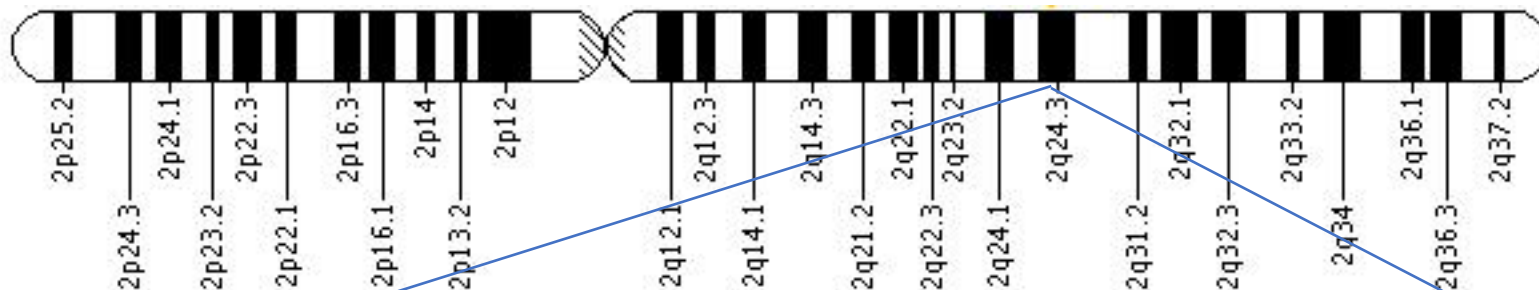
Index	GRIN2B	GRIN2A	GRIN2D	GRIN2C	Gene:Disease	per.tag
All	All	1088	All	All	All	All
1156	R 1092	R 1088	A 1089	R 1020	N/A	

AD; mutacje *de novo* w rodowodzie
 „przypadek sporadyczny”

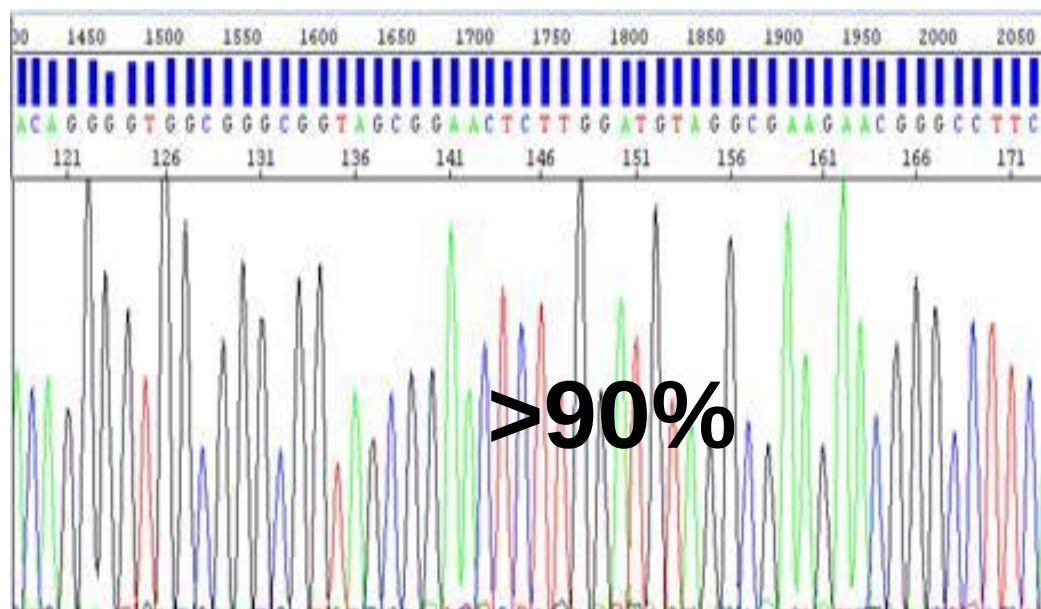


Mozaikowość

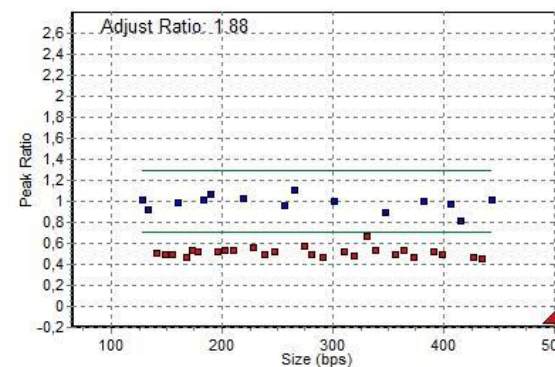
- obecność dwóch (lub więcej) genetycznie różnych linii komórkowych powstałych postzygotycznie
- mozaikowość germinalna (dotycząca komórek rozrodczych) (mutacja zaszła na wczesnym etapie rozwoju embrionalnego, dotycząc progenitorowych komórek rozrodczych (grupa komórek rozrodczych jest klonem zmutowanej kom. pierwotnej))



Gen *SCN1A* (MIM ID *182389); locus 2q24

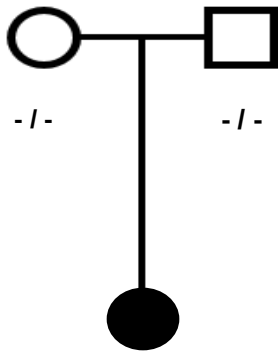


mutacje punktowe

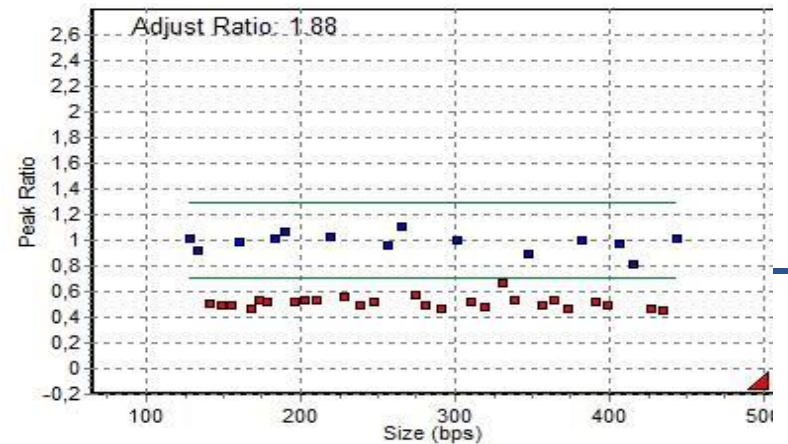
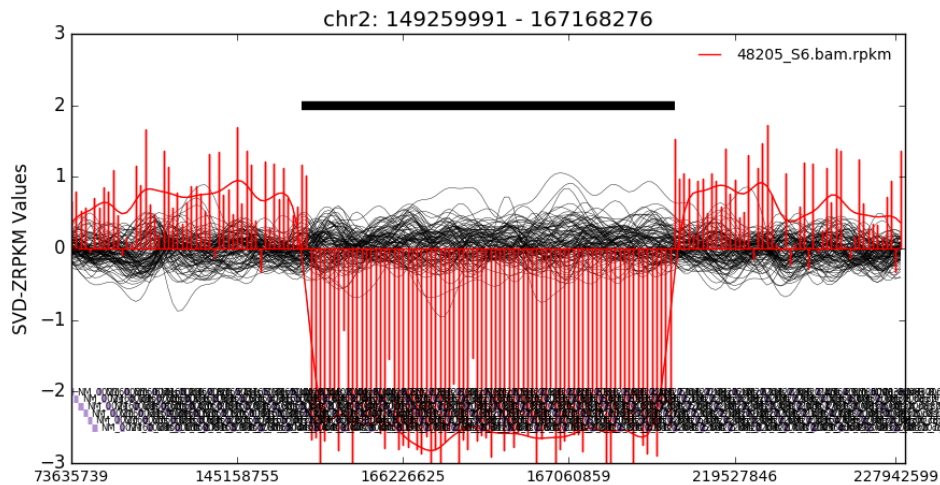
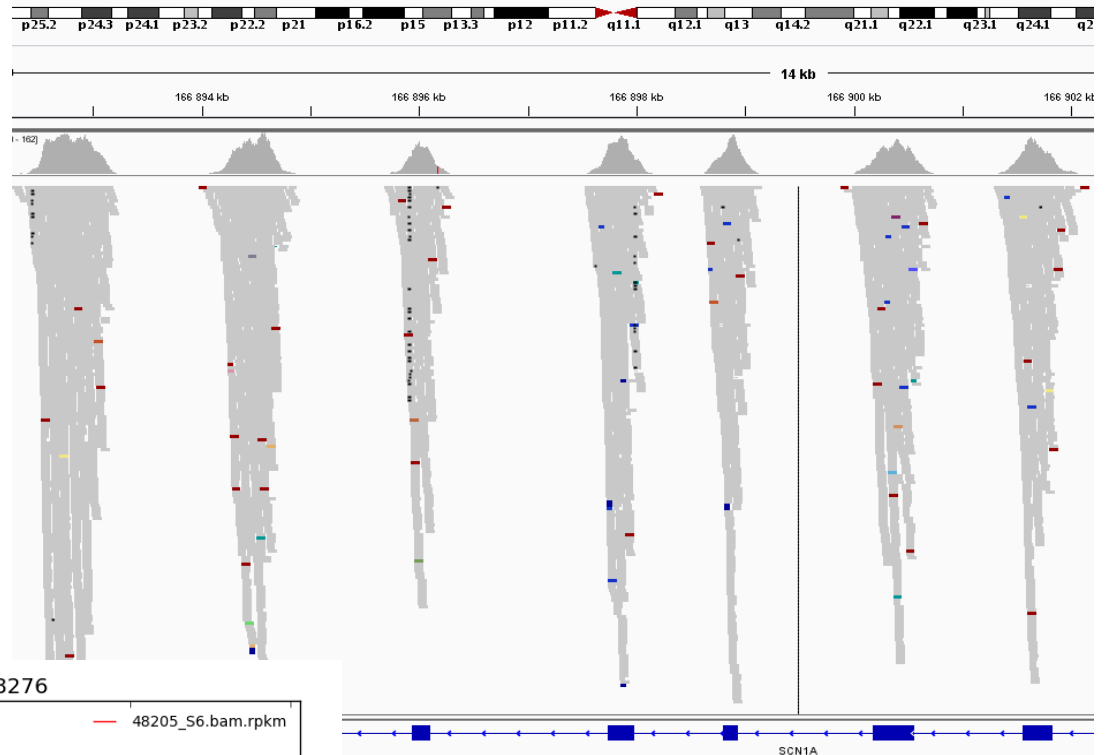


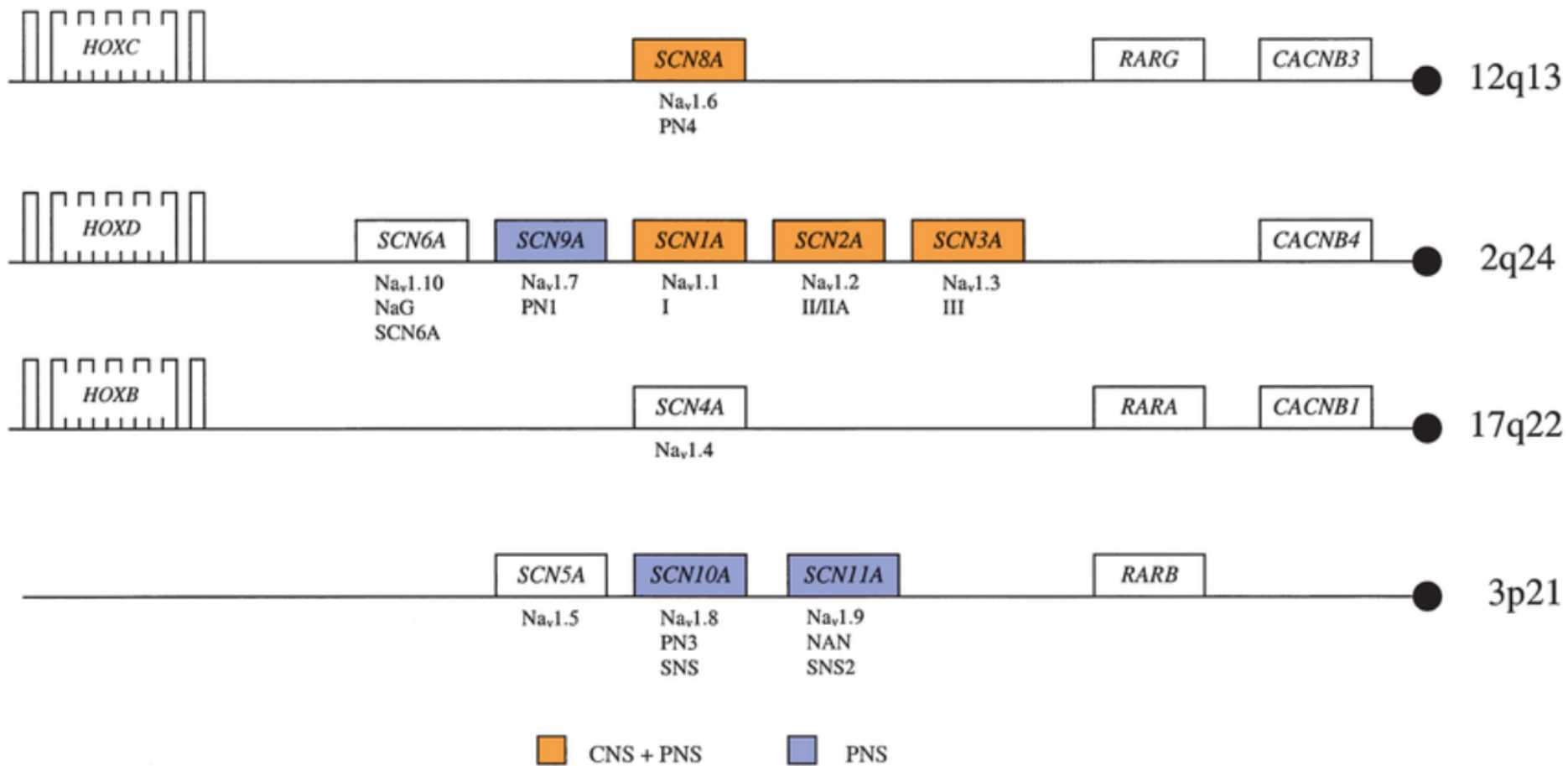
delecje/duplikacje

Encefalopatia Padaczkowa - Zespół Dravet



SCN1A Ex 1_26 del / -



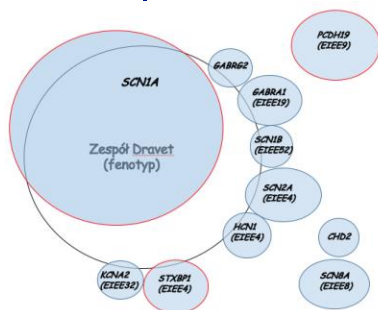




Podejrzenie zespołu Dravet analiza genu *SCN1A* (? Panel / WES)

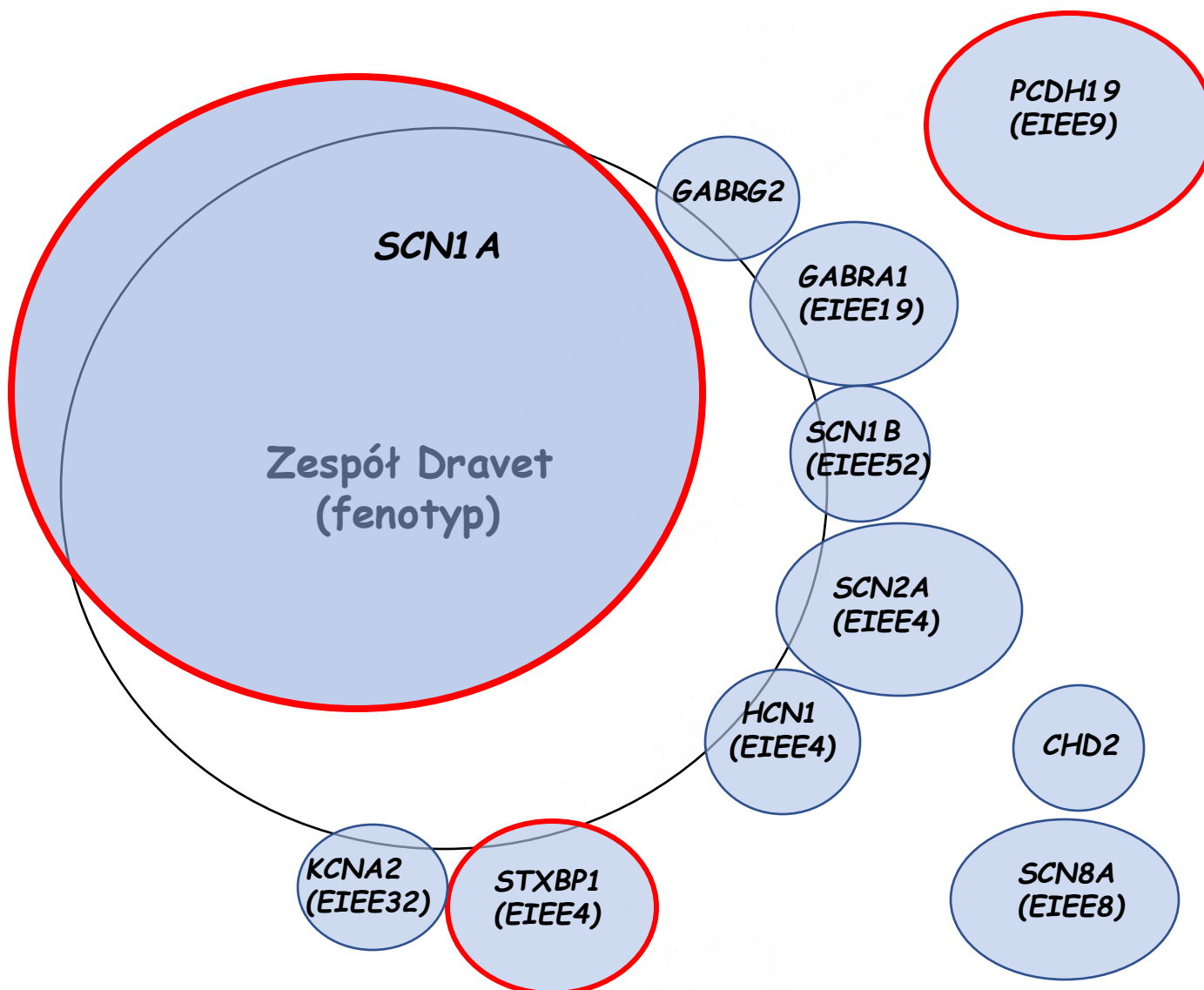
- identyfikacja mutacji punktowych
(sekwencjonowanie – wszystkie eksony !!!!!)
- w przypadku braku identyfikacji mutacji punktowych
rozszerzenie analizy o rearanżacje genu (delecje
/duplikacje)

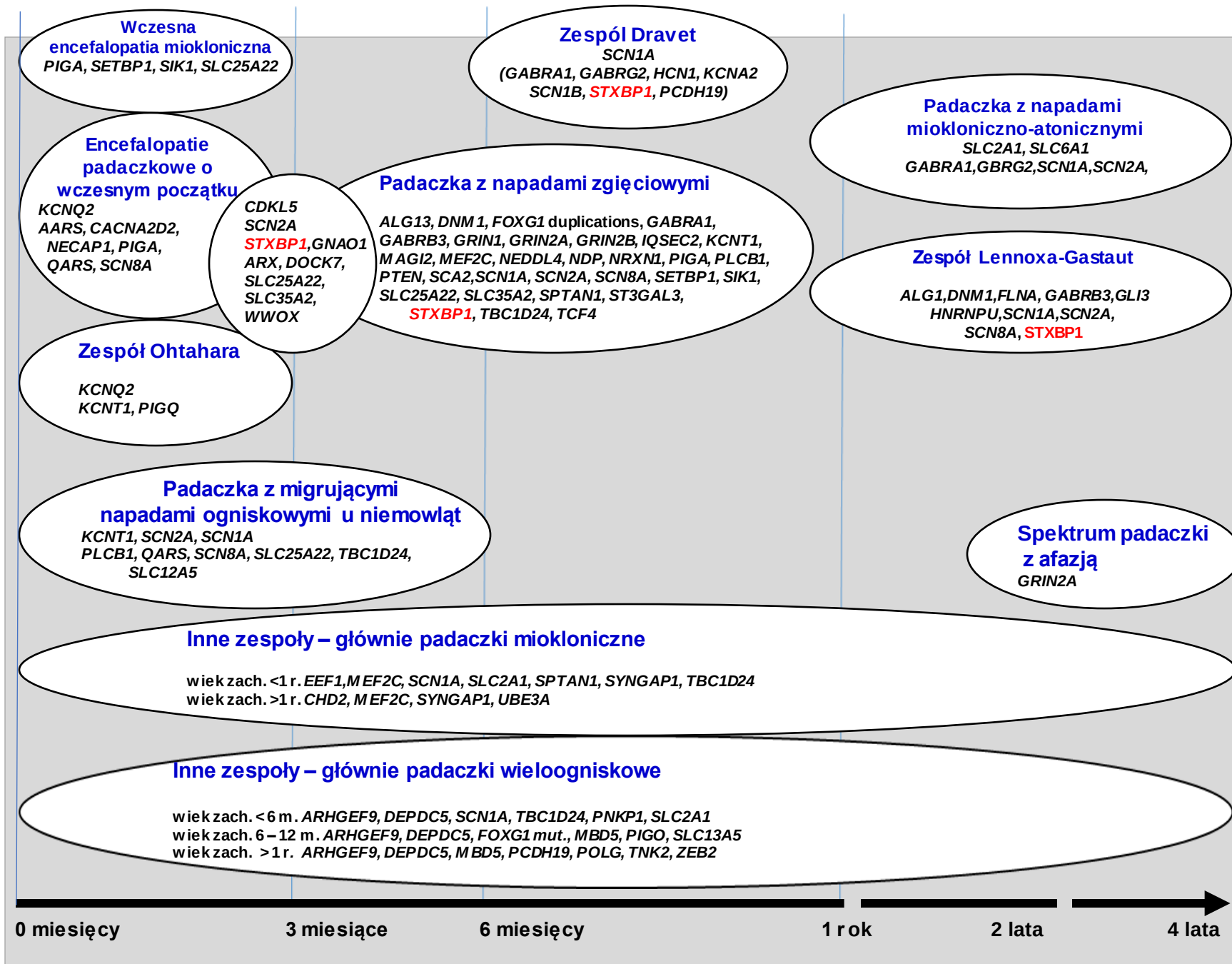
Ostatecznym zakończenie analizy genu *SCN1A* jest przeprowadzenie sekwencjonowania i analizy reranżacji



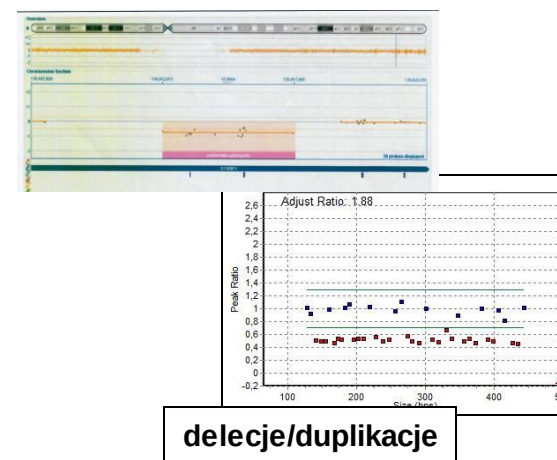
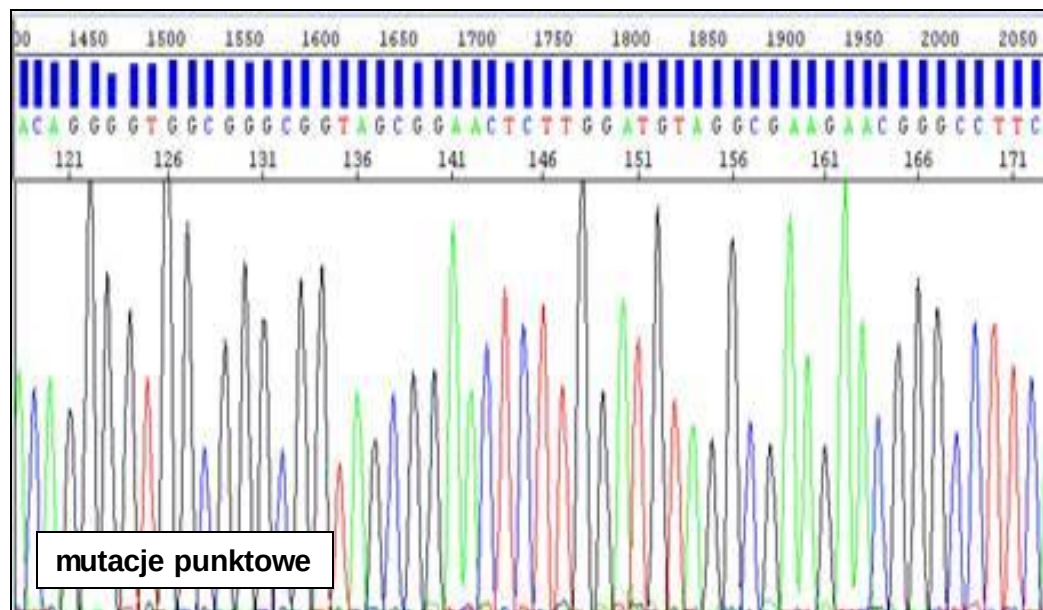
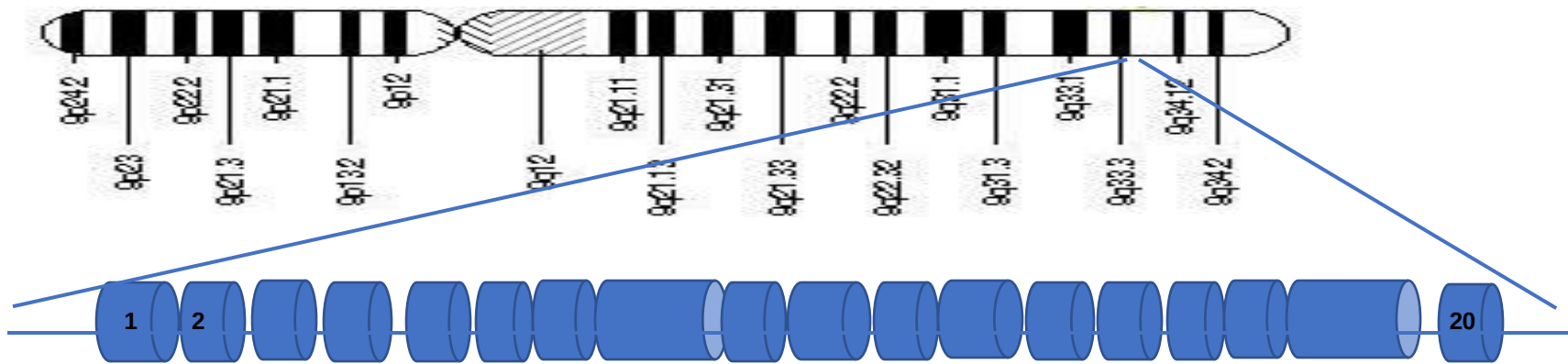
- reanaliza fenotypu – rozszerzenie badania o inne geny związane z chorobami Dravet-like
(w przypadku niektórych z nich nie wystarczy analiza sekwencji)

„Geny zespołu Dravet”





Gen *STXBP1* locus 9q34.11



***STXBP1* – 83% mutacje punktowe; 5% - del/dup; 12% CMA**

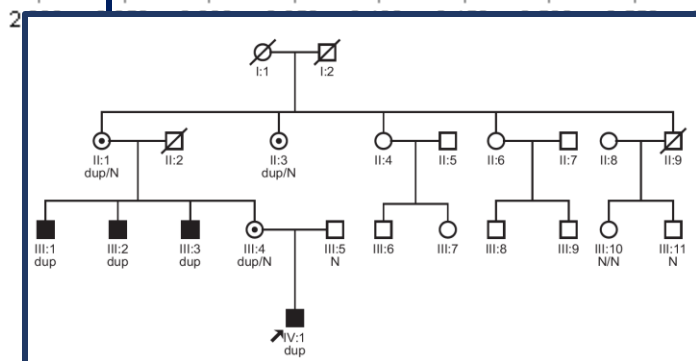
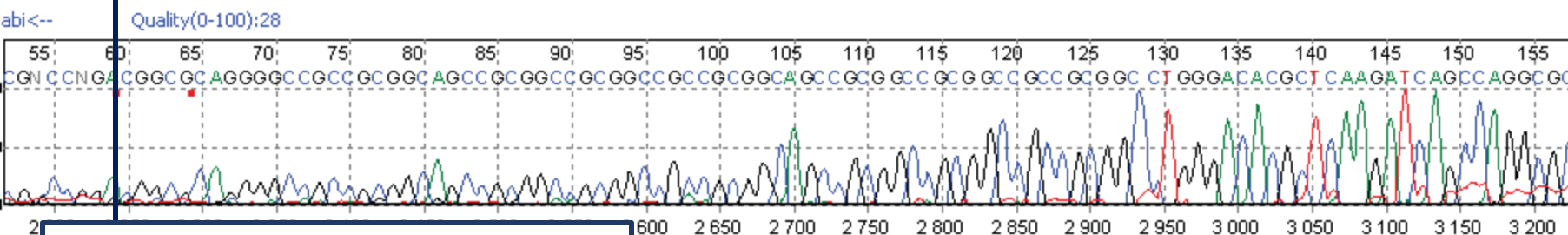
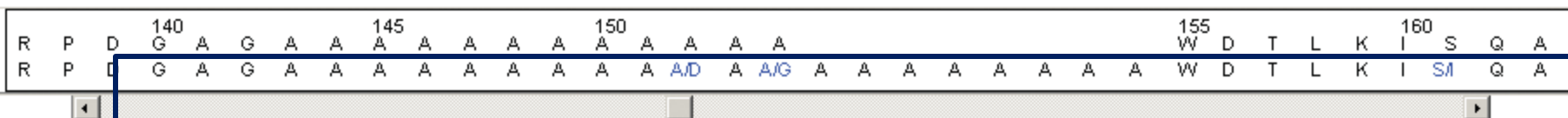


Podejrzenie EIEE analiza genu *STXBP1* (? Panel / WES)

- identyfikacja mutacji punktowych
(sekwencjonowanie – wszystkie eksony !!!!!)
- w przypadku braku identyfikacji mutacji punktowych
rozszerzenie analizy o rearanżacje genu (delecje
/duplikacje)

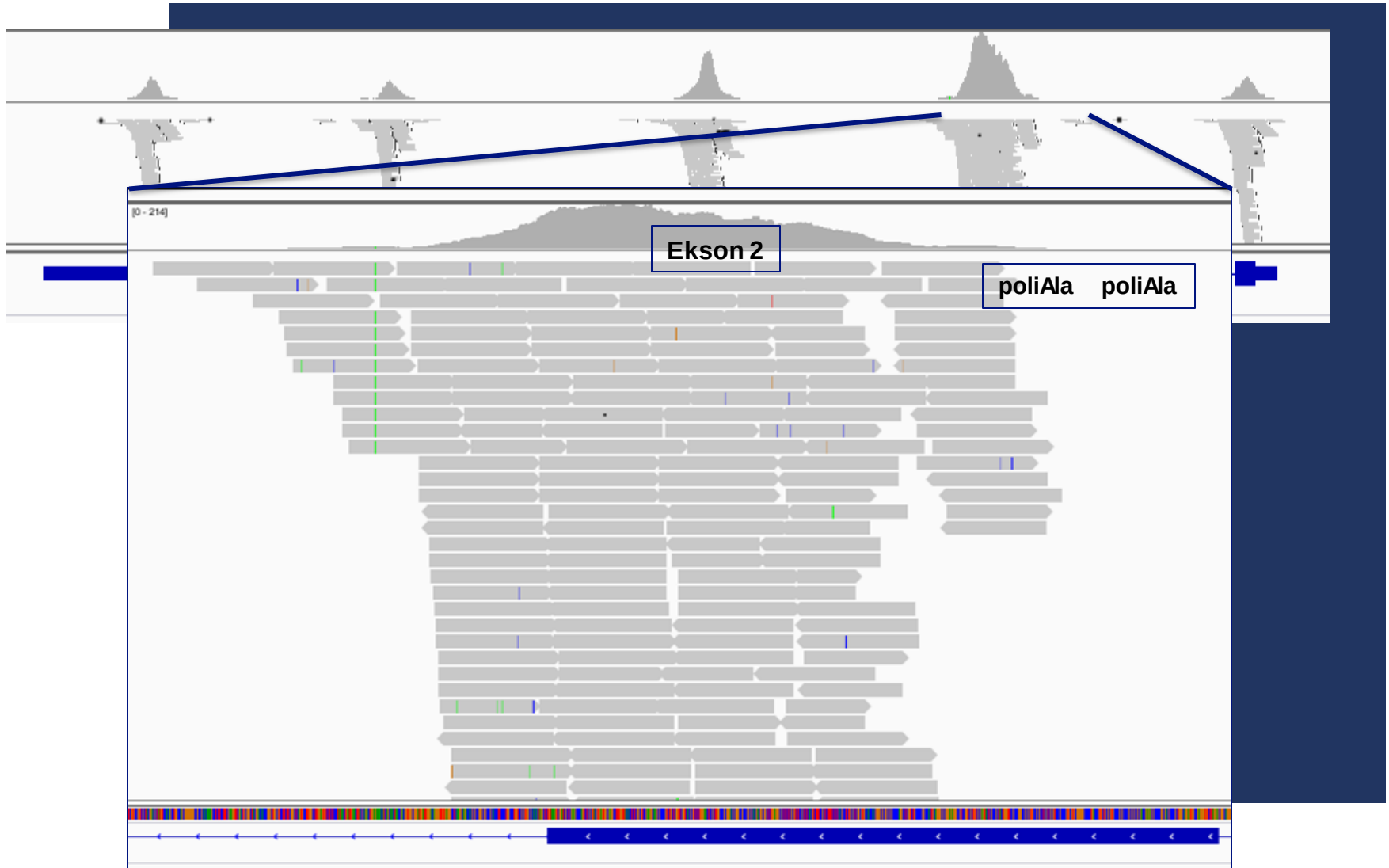
**Ostatecznym zakończenie analizy genu *STXBP1* jest
przeprowadzenie sekwencjonowania i analizy reranżacji**

- reanaliza fenotypu – rozszerzenie badania o inne
geny związane EIEE



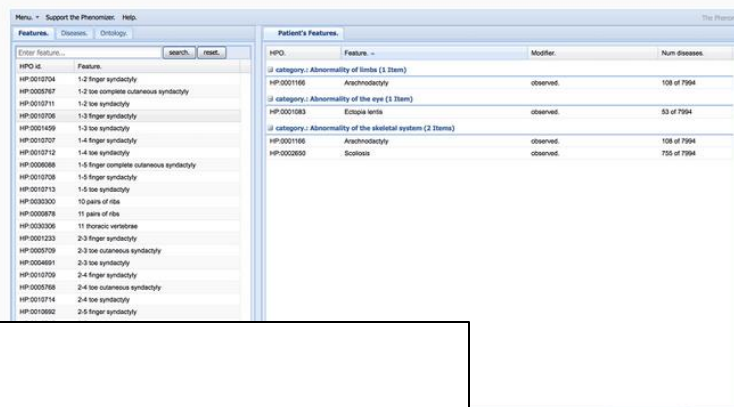
Duplikacją c.428_451dup (24bp) – insercja 8 Alanin w białku ARX

ARX - TruSight One Sequencing Panel (Illumina)



Phenomizer

The Phenomizer is a [web-based application](#), for clinical diagnostics in human genetics using semantic similarity searches in ontologies Köhler et al., *AJHG*, October 2009. A detailed manual can be found in the online app.



The screenshot shows the Phenomizer interface. On the left, there is a list of features under the heading 'Enter feature...'. The list includes various phenotypes such as '1-2 finger syndactyly', '1-2 toe complete cutaneous syndactyly', etc. On the right, there is a table titled 'Patient's Features' with columns for HPO, Feature, Modifier, and Num. diseases. The table shows results for a patient, including 'Abnormality of the limb (1 item)', 'Acrochordy', 'Abnormality of the eye (1 item)', 'Crouped teeth', 'Abnormality of the skeletal system (2 items)', 'Acrochordy', and 'Scoliosis'.

Phenomizer

to oprogramowanie, które ma na celu pomóc klinicyście w identyfikacji prawidłowej diagnostyki różnicowej w dziedzinie genetyki człowieka. Użytkownik wprowadza oznaki/symptomy pacjenta zakodowane jako terminy z Ontologii Fenotypu Człowieka. Oprogramowanie następnie klasyfikuje wszystkie choroby z OMIM, Orphanet i DECIPHER według wyniku, który odzwierciedla, jak dobrze pasują do siebie profile fenotypowe pacjenta i choroby.

1-08-02



[Tools](#)[Downloads](#)[Documentation](#)

T... ▾

West Syndrome

Showing best results. See all results for 'V'

Phenotypes - 1 of 1 displayed

HP:0011097 **West syndrome**

Search Results For "West Syndrome"

Term Results [1]

Disease Results [0]

Gene Results [0]

Filter

Term Identifier	Term Name	Matching String	No. Descendants
HP:0011097	Epileptic spasm	West syndrome	5

Items per page: 50 ▾

1 – 1 of 1

[License](#)[Contact](#)[Cite](#)[Disclaimer](#)

hpo-web@1.7.12 - hpo-obo@2021-08-02




Tools
Downloads
Documentation
T...
West Syndrome
Showing best results. See all results for 'U'
Phenotypes - 1 of 1 displayed
HP:0011097 West syndrome

No. Descendants
Hierarchy
Motor seizure
Epileptic spasm
Focal-onset epileptic spasm
Generalized-onset epileptic spasm
Infantile spasms

Epileptic spasm HP:0011097

A sudden flexion, extension, or mixed extension-flexion of predominantly proximal and truncal muscles that is usually more sustained than a myoclonic movement but not as sustained as a tonic seizure. Limited forms may occur: Grimacing, head nodding, or subtle eye movements. Epileptic spasms frequently occur in clusters. Infantile spasms are the best known form, but spasms can occur at all ages

Synonyms: Salaam seizure, Salaam seizures, West syndrome, Epileptic spasms, Salaam convulsion, Salaam convulsions

Comment: The maximum age of onset is between 3 and 12 months, the peak being at 6 months. However, spasms may start from birth, or appear long after the age of 12 months, including into adulthood. Infantile spasms represent a specific type of seizure seen in an epilepsy syndrome of infancy and childhood known as West Syndrome. West Syndrome is characterized by infantile spasms, developmental regression, and hypsarrhythmia (as demonstrated by electroencephalography).

Pubmed References: [PMID:28276060](#)

Cross References: [UMLS:C1527366](#), [MSH:D013036](#), [UMLS:C0037769](#), [SNOMEDCT_US:28055006](#)

Export Associations

Disease Associations
Gene Associations

Disease Id	Disease Name	Associated Genes
ORPHA:79351	3-phosphoglycerate Dehydrogenase Deficiency, Infantile/juvenile Form	PHGDH [26227]
OMIM:618929	Agensis Of Corpus Callosum, Cardiac, Ocular, And Genital Syndrome	CDH2 [1000]
OMIM:304050	Aicardi Syndrome	
ORPHA:50	Aicardi Syndrome	
ORPHA:404454	Alacrimia-choreoathetosis-liver Dysfunction Syndrome	NGLY1 [55768]
ORPHA:324422	Alg13-cdg	ALG13 [79868]

Displaying 20 out of 99. [View all](#)

License
Contact
Cite
Disclaimer

Showing best results. See all results for "V"

Phenotypes - 1 of 1 displayed

HP:0011097 West syndrome

No. Descendants

Hierarchy

Motor seizure

Epileptic spasm

Focal-onset epileptic spasm

Generalized-onset epileptic spasm

Infantile spasms

Epileptic spasm HP:0011097

A sudden flexion, extension, or mixed extension-flexion of predominantly proximal and truncal muscles, often with associated myoclonic movement but not as sustained as a tonic seizure. Limited forms may occur: Grimacing, head spasms frequently occur in clusters. Infantile spasms are the best known form, but spasms can occur at any age.

Synonyms: Salaam seizure, Salaam seizures, West syndrome, Epileptic spasms, Salaam convulsions

Comment: The maximum age of onset is between 3 and 12 months, the peak being at 6 months. It may appear long after the age of 12 months, including into adulthood. Infantile spasms represent a specific syndrome of infancy and childhood known as West Syndrome. West Syndrome is characterized by hypsarrhythmia (as demonstrated by electroencephalography).

Pubmed References: [PMID:28276060](#)

Cross References: [UMLS:C1527366](#), [MSH:D013036](#), [UMLS:C0037769](#), [SNOMEDCT_US:28055013](#)

Export Associations

Disease Associations

Gene Associations

Gene Symbol	Associated Diseases
ACTL6B [51412]	(OMIM:618470) - Intellectual Developmental Disorder With
	(ORPHA:442835) - Non-specific Early-onset Epileptic Enc
	(ORPHA:528084) - Non-specific Syndromic Intellectual Dis
ADGRG1 [9289]	(OMIM:618468) - Epileptic Encephalopathy, Early Infantile
	(OMIM:615752) - Polymicrogyria, Bilateral Perisylvian
	(ORPHA:101070) - Bilateral Frontoparietal Polymicrogyria
AIMP1 [9255]	(ORPHA:98889) - Bilateral Perisylvian Polymicrogyria
	(OMIM:606854) - Polymicrogyria, Bilateral Frontoparietal
	(ORPHA:88616) - Autosomal Recessive Non-syndromic In
AKT3 [10000]	(OMIM:260600) - Leukodystrophy, Hypomyelinating, 3
	(ORPHA:83473) - Megalencephaly-polymicrogyria-postax
	(OMIM:615937) - Megalencephaly-polymicrogyria-polyd
	(ORPHA:99802) - Hemimegalencephaly
	(OMIM:266100) - Epilepsy, Pyridoxine-dependent

GENE_ENTREZ_ID	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	GENE_ENTREZ_ID	GENE_SYMBOL	DISEASE_IDS									
2	51412	ACTL6B	ORPHA:528084, OMIM:618468, ORPHA:442835, OMIM:618470									
3	9289	ADGRG1	ORPHA:98889, OMIM:606854, OMIM:615752, ORPHA:101070									
4	79868	ALG13	ORPHA:777, ORPHA:324422, OMIM:300884									
5	10297	APC2	OMIM:617169, ORPHA:821, OMIM:618677									
6	170302	ARX	OMIM:309510, ORPHA:777, ORPHA:3451, ORPHA:2508, OMIM:300004, ORPHA:94083, ORPHA:452, OMIM:308350, C									
7	427	ASAH1	OMIM:228000, ORPHA:2590, OMIM:159950, ORPHA:333									
8	4508	ATP6	ORPHA:644, OMIM:535000, ORPHA:104, ORPHA:320360, ORPHA:225154, ORPHA:255210, OMIM:551500									
9	686	BDT	ORPHA:79241, OMIM:253260									
10	8573	CASK	OMIM:300908, OMIM:300749, ORPHA:163937, OMIM:300422, ORPHA:1934									
11	51362	CDC40	OMIM:619302									
12	1000	CDH2	OMIM:618920, OMIM:618929									
13	23097	CDK19	OMIM:618916, ORPHA:442835									
14	6792	COX1L	ORPHA:3451, ORPHA:3095, OMIM:300672, ORPHA:505652, ORPHA:1934									
15	1183	CLCN4	ORPHA:777, ORPHA:483350, OMIM:300114									
16	10695	CNPY3	ORPHA:3451, OMIM:617929									
17	8452	CUL3	OMIM:614496, OMIM:619239									
18	1641	DCX	OMIM:300067, ORPHA:2148									
19	9681	DEPDC5	ORPHA:98784, ORPHA:98820, ORPHA:101046, OMIM:604364									
20	8449	DHX16	OMIM:618733									
21	57647	DHX37	ORPHA:983, OMIM:273250, ORPHA:242, OMIM:618731, ORPHA:251510									
22	23312	DMXL2	ORPHA:453533, ORPHA:1934, OMIM:617605, OMIM:616113, OMIM:618663									
23	85440	DOCK7	OMIM:615859, ORPHA:411986									
24	2192	FBLN1	ORPHA:404451, OMIM:608180									
25	2290	FOXG1	ORPHA:261144, ORPHA:561854, OMIM:613454									
26	9568	GABRR2	ORPHA:3095, OMIM:617904, OMIM:617903									
27	2639	GCDH	OMIM:231670, ORPHA:25									
28	2775	GNAO1	OMIM:615473, ORPHA:1934, OMIM:617493									
29	2902	GRIN1	ORPHA:208447, OMIM:617820, OMIM:614254, ORPHA:178469									
30	2904	GRIN2B	ORPHA:3451, OMIM:613970, OMIM:616139, ORPHA:178469									
31	60558	GUF1	ORPHA:3451, OMIM:617065									
32	26275	HIBCH	ORPHA:88639, OMIM:250620									
33	3098	HK1	OMIM:618547, ORPHA:99953, OMIM:235700, OMIM:617460, OMIM:605285									
34	3458	IFNG	ORPHA:88, OMIM:609135, OMIM:618963, OMIM:613254									
35	3736	KCNA1	ORPHA:37612, OMIM:160120, ORPHA:972, ORPHA:1934, ORPHA:98809									
36	3745	KCNB1	ORPHA:442835, OMIM:616056									
37	23030	KDM4B	ORPHA:528084, OMIM:619320									
38	547	KIF1A	OMIM:610357, OMIM:201300, OMIM:614213, ORPHA:970, ORPHA:2836, OMIM:614255, ORPHA:178469, ORPHA:10									
39	9361	LONP1	OMIM:600373, ORPHA:1458, ORPHA:79243									
40	5594	MAPK1	ORPHA:261330, OMIM:619087									
41	4204	MECP2	ORPHA:777, ORPHA:778, ORPHA:3095, OMIM:300260, OMIM:300055, ORPHA:3077, OMIM:300496, OMIM:300673, C									
42	25974	MMACHC	ORPHA:79282, OMIM:277400									
43	4535	ND1	ORPHA:2609, OMIM:535000, ORPHA:104, ORPHA:550, ORPHA:255210, OMIM:540000									
44	4536	ND2	ORPHA:2609, OMIM:535000, ORPHA:104, ORPHA:255210									
45	4538	ND4	OMIM:535000, ORPHA:104, ORPHA:550, ORPHA:255210									
46	4540	ND5	OMIM:535000, ORPHA:551, ORPHA:104, ORPHA:550, ORPHA:255210, OMIM:540000									
47	4541	ND6	OMIM:535000, ORPHA:104, ORPHA:550, ORPHA:255210, OMIM:540000									
48	284184	NDUFAF8	ORPHA:2609, OMIM:618776									
49	4761	NEUROD2	ORPHA:1934, OMIM:618374									
50	55768	NGLY1	ORPHA:404454, OMIM:615273									
51	10641	NPRL2	ORPHA:98820, OMIM:617116									
52	8131	NPRL3	ORPHA:98820, OMIM:617118									
53	4415	NTREK2	ORPHA:98820, OMIM:617118, ORPHA:247835, OMIM:617840									

associations

+

Tools
Downloads
Documentation
T...
West Syndrome
Showing best results. See all results for 'V'
Phenotypes - 1 of 1 displayed
HP:0011097 West syndrome

No. Descendants
Hierarchy
Motor seizure
Epileptic spasm
Focal-onset epileptic spasm
Generalized-onset epileptic spasm

Epileptic spasm

HP:0011097

A sudden flexion, extension, or mixed extension-flexion of predominantly proximal and truncal muscles that is usually more sustained than a myoclonic movement but not as sustained as a tonic seizure. Limited forms may occur: Grimacing, head nodding, or subtle eye movements. Epileptic spasms frequently occur in clusters. Infantile spasms are the best known form, but spasms can occur at all ages

Synonyms: Salaam seizure, Salaam seizures, West syndrome, Epileptic spasms, Salaam convulsion, Salaam convulsions

Comment: The maximum age of onset is between 3 and 12 months, the peak being at 6 months. However, spasms may start from birth, or

Developmental and epileptic encephalopathy – PS308350 – 98 Entries

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
1p34.2	Developmental and epileptic encephalopathy 18	AR	3	615476	SZT2	615463
1p34.1	Developmental and epileptic encephalopathy 15	AR	3	615006	ST3GAL3	606494
1p32.3	Developmental and epileptic encephalopathy 75	AR	3	618437	PARS2	612036
1p31.3	Developmental and epileptic encephalopathy	AR	3	615859	DOCK7	615730
1p13.3	Developmental encephalopathy					
1q25.3	Developmental encephalopathy					

PanelApp

Panels

Genes and Entities

Activity

Log in

Register

Panels / Genetic epilepsy syndromes

The latest signed off version for the GMS is [v2.2](#). The current version, shown here, may differ from the signed-off version.

Genetic epilepsy syndromes (Version 2.416)

Level 3: Inherited Epilepsy Syndromes

Level 2: Neurology and neurodevelopmental disorders

Relevant disorders: Epilepsy Plus, Epilepsy plus other features, Genetic Epilepsy Syndromes, Epileptic encephalopathy, Familial Focal Epilepsies, Familial Genetic Generalised Epilepsies, Genetic Epilepsies with Febrile Seizures Plus (GEFS+), Genetic Epilepsies with Febrile Seizures Plus, Early onset or syndromic epilepsy, R59

Panel types: Rare Disease 100K, GMS Rare Disease Virtual, GMS signed-off

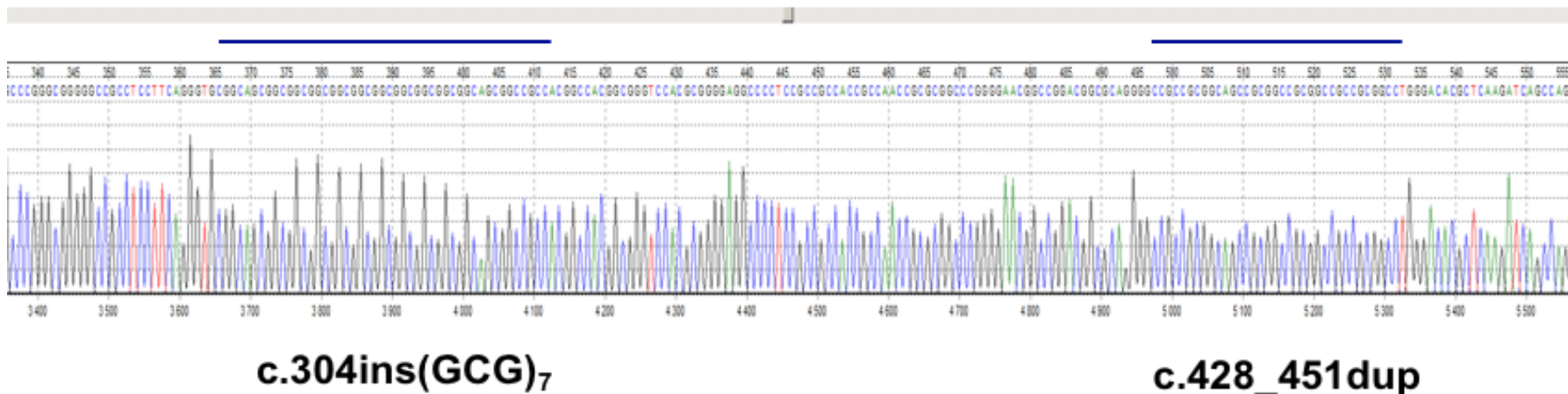
W wyniku przeprowadzenia analizy danych sekwencjonowania całoksomowego (WES) wykonanego u Pacjenta nie zidentyfikowano wariantów mogących stanowić przyczynę zdiagnozowanej u niej choroby.

Uzyskany wynik nie potwierdza ale i nie wyklucza podłoża genetycznego choroby.

Na obecnym etapie konieczna jest konsultacja w Poradni Neurologicznej w celu szczegółowej oceny klinicznej Pacjenta, w przypadku podtrzymania rozpoznania zespołu Westa **w pierwszej kolejności konieczne jest rozszerzenie badania o analizę najczęstszych mutacji w genie ARX - c.428_451dup (24bp) i c.304ins(GCG)₇ w eksonie 2 genu (nie wykrywane metodą NGS).**

poliA
c. [209_345] (GCG)₁₆
p. Ala₁₆

poliA
c. [430_365] (GCG)₁₂
p. Ala₁₂



[illegible]

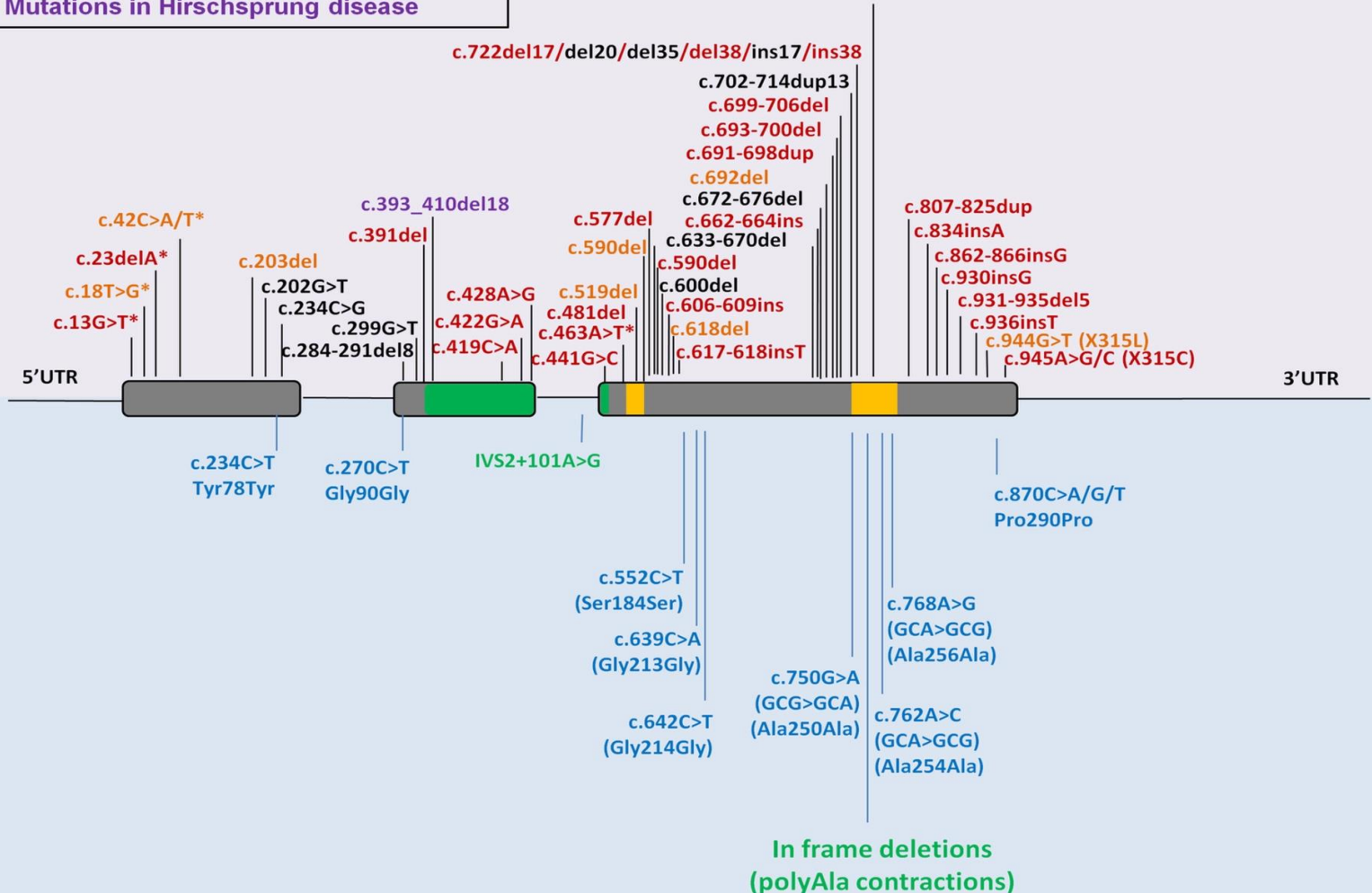
PHOX2B

CAUSATIVE MUTATIONS

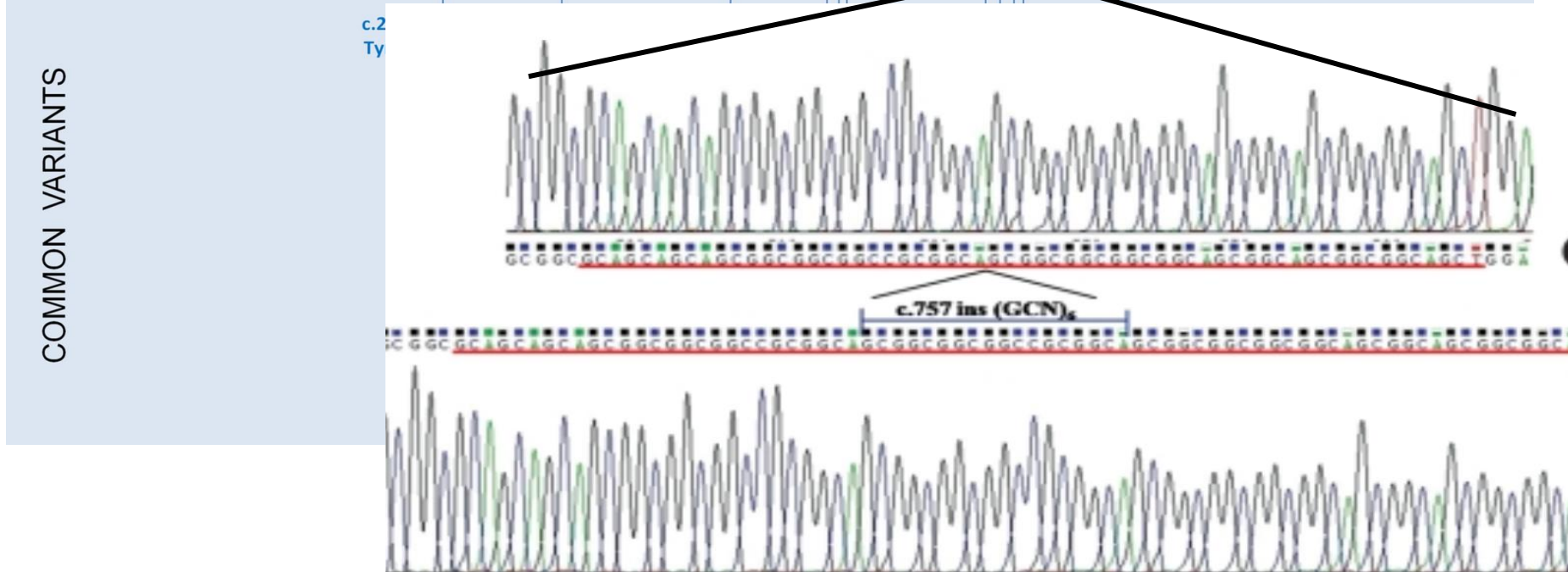
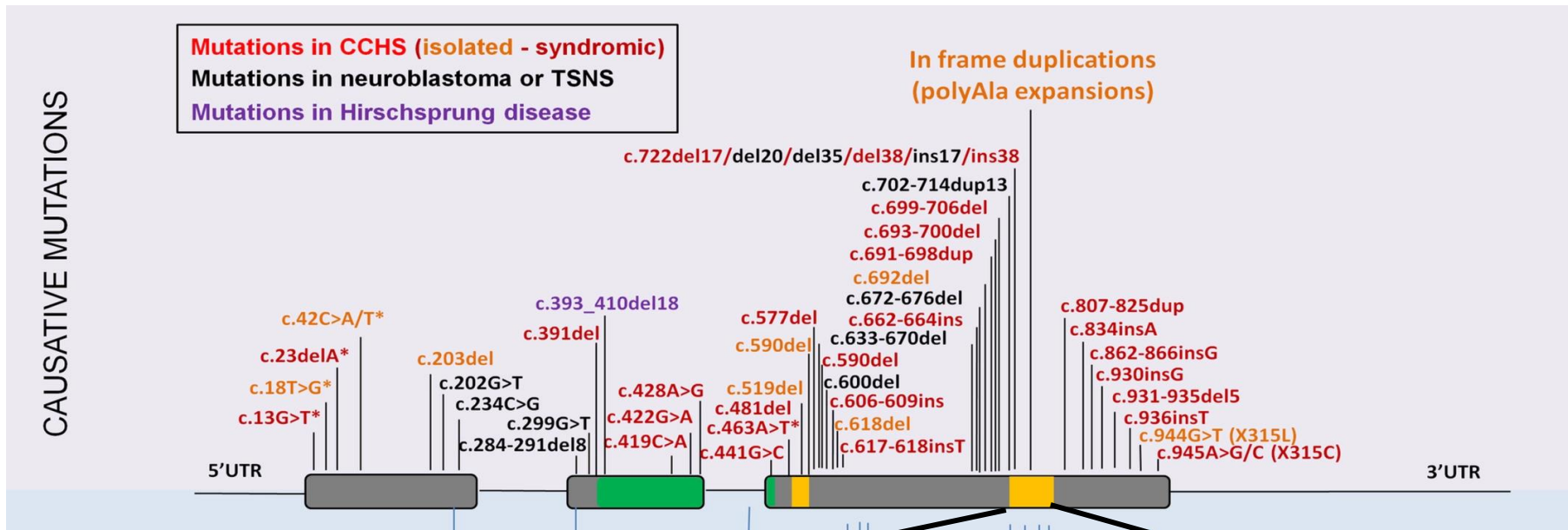
Mutations in CCHS (isolated - syndromic)
Mutations in neuroblastoma or TSNS
Mutations in Hirschsprung disease

In frame duplications
(polyAla expansions)

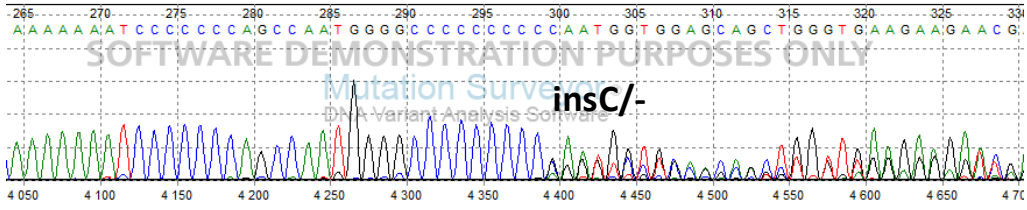
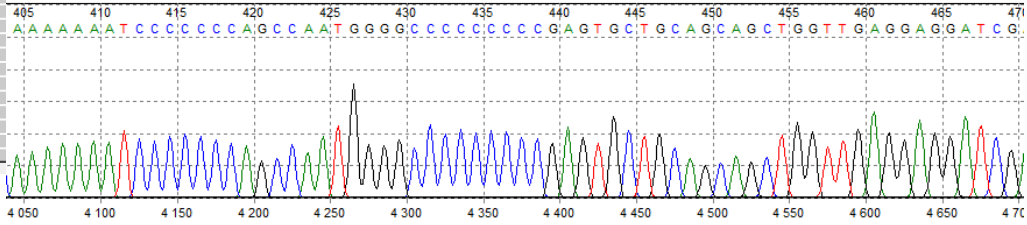
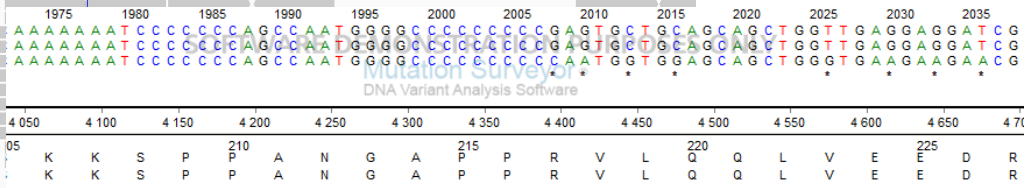
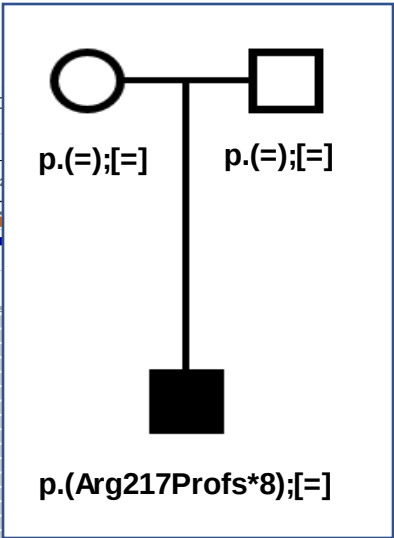
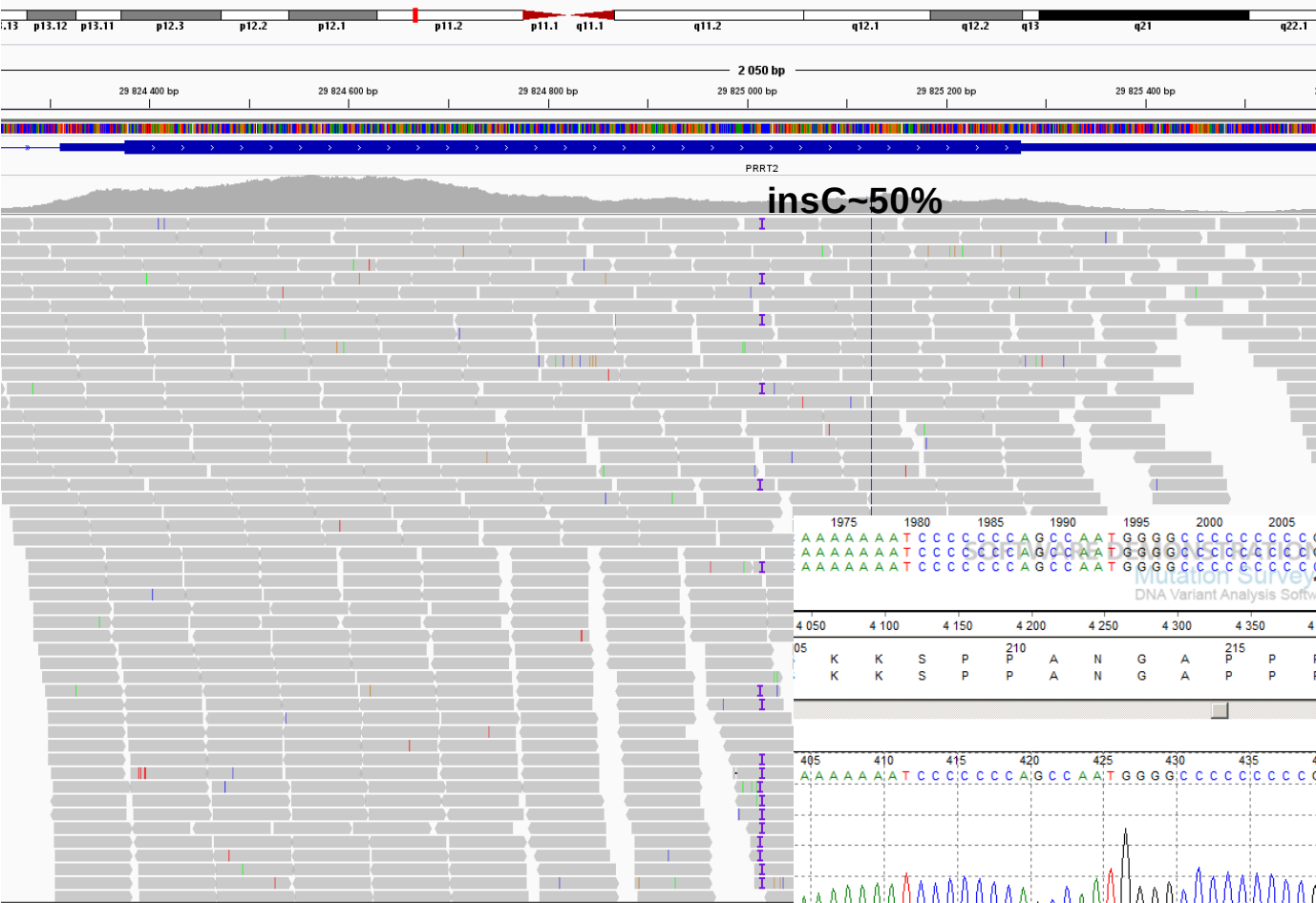
COMMON VARIANTS



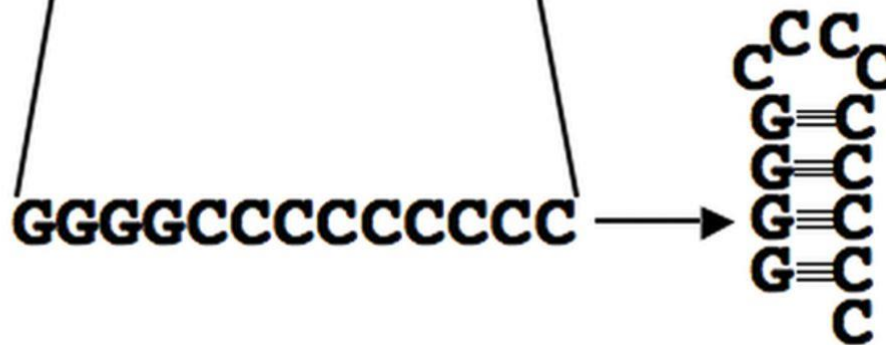
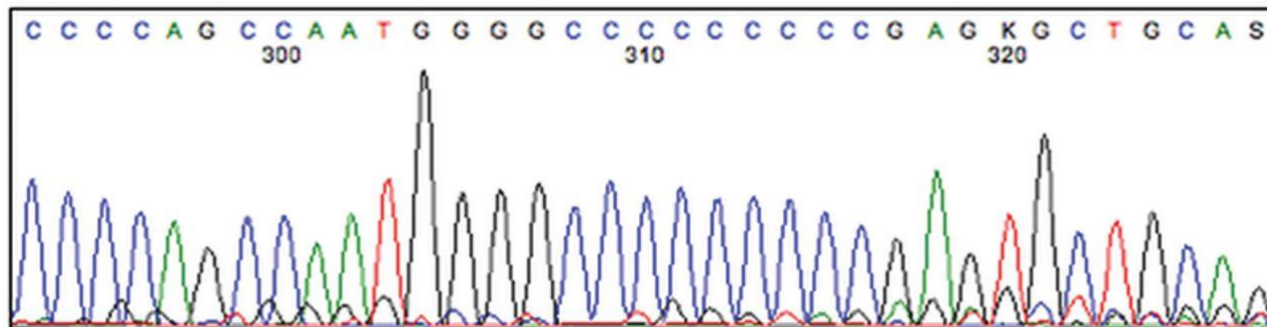
Zespół ośrodkowej hipowentylacji



PRRT2 c.649dupC, p.(Arg217Profs*8)



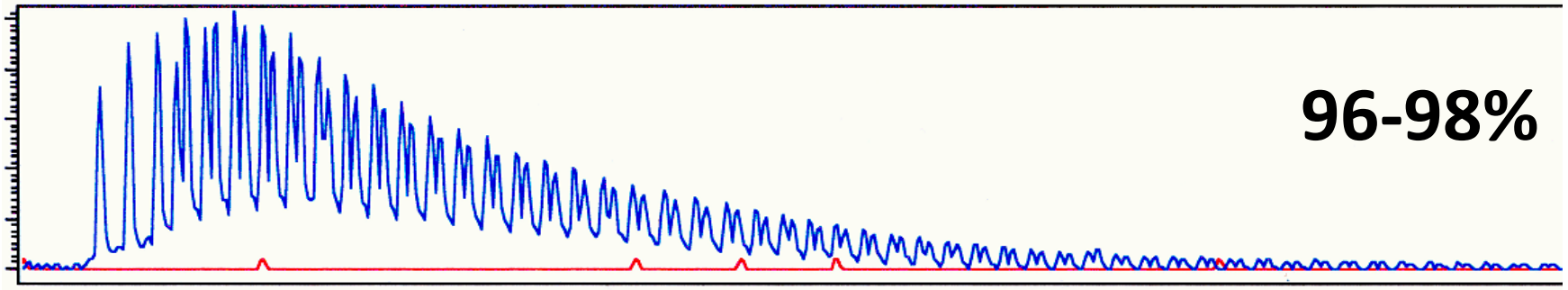
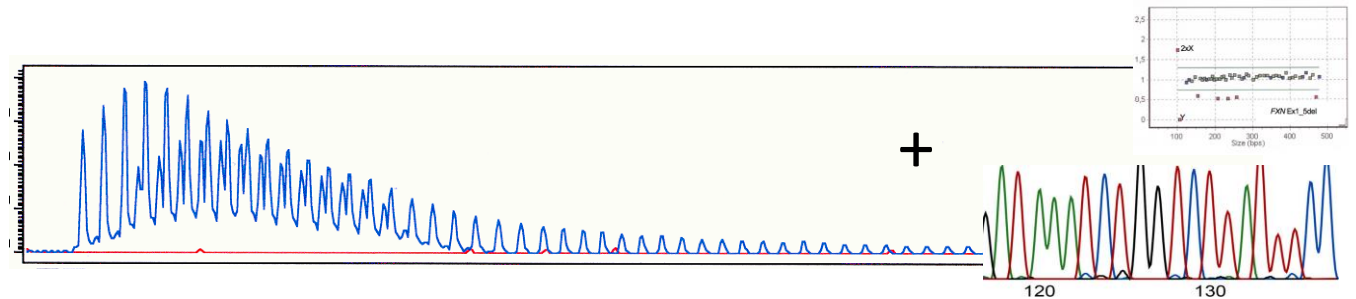
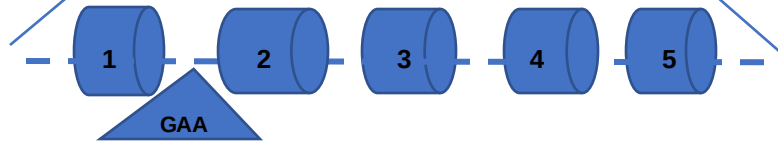
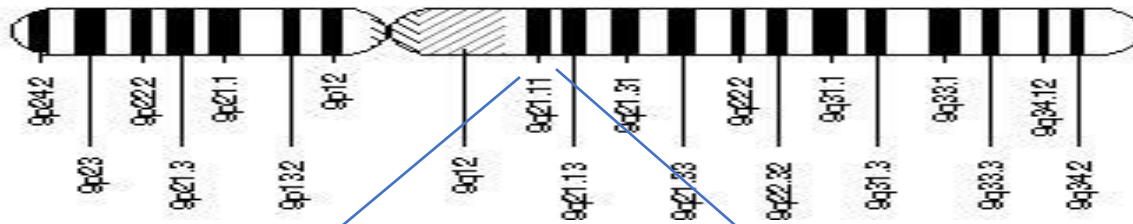
PRRT2



Ataksja Friedreicha – mutacja dynamiczna

Gen FXN; locus 9q21.11

AR





Podejrzenie ataksji - AR (? Panel / WES)

Ataksja Friedreicha

- **identyfikacja mutacji dynamicznej
(sekwencjonowanie – wszystkie eksony !!!!!)**
- **w przypadku braku identyfikacji mutacji dynamicznej
możemy mieć do czynienia z nosicielstwem**

**Ostatecznym zakończenie analizy genu *FXN* jest
przeprowadzenie sekwencjonowania i analizy
obecności mutacji dynamicznej**

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

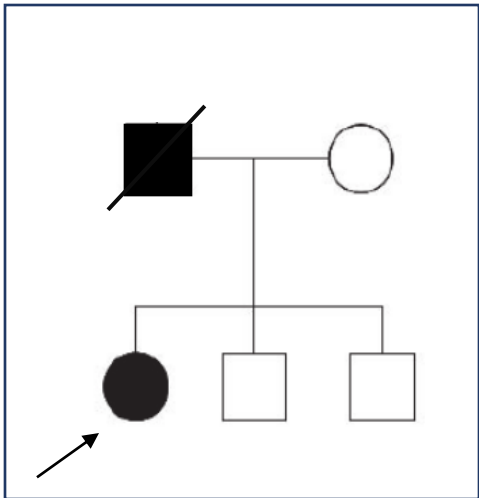
**NGS - weryfikacja zidentyfikowanych wariantów genetycznych
w kontekście fenotypu pacjenta**

platforma współpraca klinicysta – diagnosta;

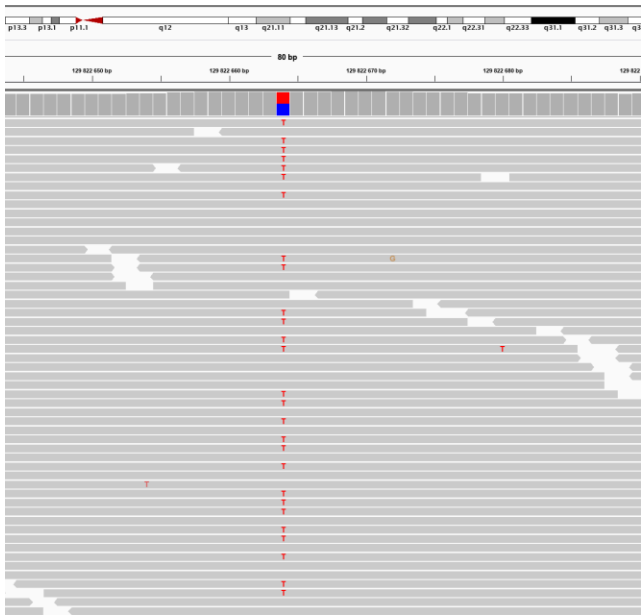
4. Przekazanie wyniku

NGS - poradnictwo genetyczne

LO-PD (AD)
WES_ DNA probanta



TOR1A NM_000113:c.G361A; p.Glu121Lys





HGMD® Professional 2019.3

Gene Mutation Phenotype Reference Batch Advanced | Statistics Information Support | Home Logout



NM_000113.2

Gene symbol: [TOR1A](#)

Print friendly

Extended cDNA not available

Include 1 dbSNP entries

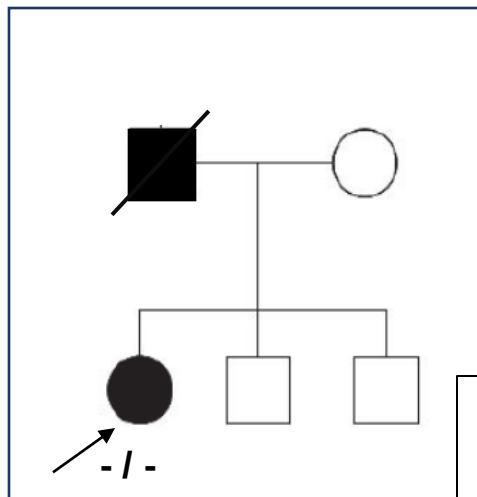
Database: [Missense/nonsense](#) - Single base-pair substitutions in coding regions are represented as a triplet codon change. There are currently 9 mutations available in this category. These data are sorted by location.

Missense/nonsense	Splicing	Regulatory	Small deletions	Small insertions	Small indels	Gross deletions	Gross insertions	Complex	Repeats
9 mutations	No mutations	2 mutations	4 mutations	1 mutation	No mutations	2 mutations	No mutations	No mutations	No mutations

HGMD accession	HGMD codon change	HGMD amino acid change	HGVS (nucleotide)	HGVS (protein)	Variant class	Reported phenotype	Reference	Extra information
CM1310069	GAG-AAG	Glu121Lys	c.361G>A	p.E121K	DM	Dystonia, segmental	Vulinovic (2013) Mov Disord 28S1 S3 Vulinovic (2014) Hum Mutat 35: 1114 [Functional characterisation]	hg38 hg19 CpG dbSNP gnomAD

LO-PD (AD)
WES_ DNA probanta

TOR1A NM_000113:c.G361A; p.Glu121Lys



Journal of Clinical Neuroscience

Volume 72, February 2020, Pages 501-503

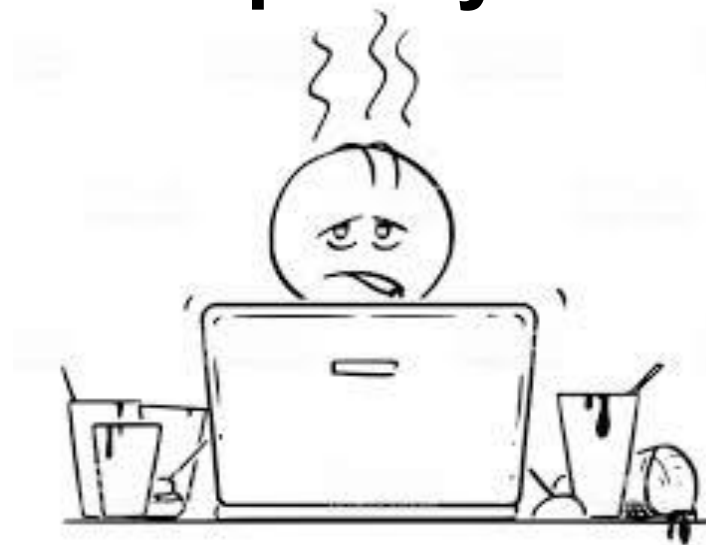


Short communication

The matter of significance – Has the p.(Glu121Lys) variant of *TOR1A* gene a pathogenic role in dystonia or Parkinson disease?

Łukasz Milanowski ^{a, 1} ✉, Dorota Hoffman-Zacharska ^{b, 1}, Maciej Geremek ^b, Andrzej Friedman ^a, Monika Figura ^a, Dariusz Koziorowski ^a

Analiza wyników badań NGS w praktyce



Jesteśmy w takim momencie, gdy przeprowadzanie testów genomowych (panelowego, cało eksomowe czy nawet całogenomowego), biorąc pod uwagę względy techniczne, może okazać się tańsze niż sekwencjonowanie pojedynczego genu

Cechą tych podejść jest to, że uzyskiwane informacje często mają niepewne znaczenie.