**诺禾致源基因检测分析报告（科研）**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **送检家系：** | **性别：**无 | **年龄：** | **民族：** |
| **送检单位：** | | **科室：** | **送检医生：** |
| **送检样本：**DNA | | **样本编号：** | |
| **项目名称：** | | **送检日期：** | **报告日期：** |
| **疾病名称：** | | | |
| **临床症状：**无 | | | |

**说明**

1. 本项目是针对特定的对象提供的指定样品进行分子生物学分析研究的科研技术服务，非临床检测报告。
2. 本报告中所列结果均为实验室检测数据，仅用于本项目所涉及的疾病相关基因的单核苷酸序列（SNP）和小片段的插入缺失（InDel）的突变筛查，检测结果不代表最终的诊断结果。
3. 本报告为对本次检测得到的大量突变筛选的初步结果，并非最终结果，最终阳性检测结果还需进一步的验证。本报告中所列突变未必都会导致样本的病症，是否致病需结合突变影响、遗传方式、临床特征及环境等多因素综合分析。
4. 本报告中与疾病相关性、相关性说明、基因功能或关联疾病表型等信息均来自现有已报道的研究结果，均基于我们对医学遗传学的目前的认识水平，无法保证查遍所有的文献及跟踪最新文献，仅供参考。
5. 本公司对所有检测结果保留最终解释权。

**一、检测结论**

**二、检测结果**

本报告中的所有位点均为经过以下筛选步骤后保留的位点：

a) 去除在千人基因组数据（1000g\_all）、ESP6500数据库（esp6500siv2\_all）、gnomAD数据库（gnomAD\_ALL和gnomAD\_EAS）这四个频率数据库中至少有一个频率高于1%的突变。旨在去除个体间的多样性位点，得到真正可能致病的罕见突变（rare）

b) 保留外显子区（exonic）或剪接位点区（splicing，上下10bp）的变异

c) 去除未被软件预测为会影响剪接且处于非高度保守区的同义SNP突变；去除处于Repeat区的小片段（<10bp）非移码InDel突变

d) 依据SIFT，Polyphen，MutationTaster，CADD这4个软件的打分预测情况进行变异位点筛选，要求这4个软件中，有分值的软件中至少有一半支持该位点可能有害，该位点被保留；保留dbscSNV预测其具有会影响剪接的突变（splicing impact）的突变。（举例：一个位点的预测结果'SIFT=0.0,D', 'Polyphen=0.923,D 0.999,D', 'MutationTaster=1.000,N', 'CADD=.', 'dbscSNV\_score=.',那么该位点处支持有害的软件比例为2/4,该位点被保留；一个位点的预测结果为'SIFT=.', 'Polyphen=.', 'MutationTaster=1.000,N', 'CADD=.','dbscSNV\_score=0.5589,0.636',有害性预测软件不支持认为该位点有害，但dbsSNV的分值中有一个高于0.6，即软件预测该突变会影响剪接，该位点也被保留）

**三、结果解读**

|  |
| --- |
|  |

此基因检测的结果需要医生结合送检者的临床症状及家族史进行解读。为了分析基因结果，我们认为所提供信息是准确的。

在此次基因检测中，对送检者及其父亲、母亲进行了全外显子组检测和分析，

**附录1 检测结果列表项注释**

1) 基因：即发现突变的基因名称，可能包含基因别名。

2) 染色体位置：指突变在染色体上的绝对坐标位置，这个位置是唯一的（参考基因组GRCh37）。

3) 核苷酸改变：指此点由参考基因组上的碱基到实际检测得到的碱基的变化，例如，C>T，表示参考基因组上的碱基型是C，而实际检测得到的碱基型是T，描述这个点发生了C到T的突变。

4) 氨基酸改变：指检测到的氨基酸变异，只有变异位点在exonic或exonic; splicing时，该列才有结果。如果变异在splicing区，此项显示为“splicing”。按照每个转录本进行注释，当一个突变位点对应多个转录本时，只展示一个氨基酸改变，全面的结果可以在分析的表格中找到。表格中p表示protein，数字是发生氨基酸改变的位置，数字两边是氨基酸的简写，括号内为外显子编号。

a) 点突变（碱基替换）的氨基酸改变：例如p.K2496N(E3)，表示3号外显子第2496位的氨基酸由赖氨酸（K）变为天冬氨酸（N）。

b) 插入缺失突变位置的氨基酸：例如p.G414delinsEG(E10)，表示变异引起10号外显子蛋白序列在第414位上的氨基酸由甘氨酸（G）变为谷氨酸甘氨酸（EG）。

5) 千人基因组MAF：即千人数据库注释的次等位基因频率（Minor Allele Frequency）。如果为'.' 则表示数据库中没有这个突变的频率信息，可能是新发现的突变位点。

6) GnomAD AF：gnomAD数据库注释的基因频率（Allele Frequency），“；” 分隔的两个值分别表示gnomAD全部人种中此位点的AF与gnomAD东亚人群中此位点的AF。如果为'.' 则表示数据库中没有这个突变的频率信息，可能是新发现的突变位点。

7) ACMG：美国医学遗传学和基因组学学会(ACMG)开发的针对序列变异的解读的标准和指南（SueRichards et al，2015）。该系统将变异分为pathogenic（致病的）、likely pathogenic（可能致病的）、uncertain significance（致病性不明确的）、likely benign（可能良性的）、benign（良性的）来描述孟德尔疾病致病基因中发现的突变。

8) 杂合/纯合/复合杂合：显示对应点的突变类型，空表格表示没有检出到突变。对于常染色体与女性的X染色体，杂合突变表示在由父母遗传来的一对等位基因中，其中一个基因上发现了突变，而另一个基因序列是正常的；纯合突变是指两个等位基因的相同位置上都发现了相同的突变，复合杂合突变是指两个等位基因的相同位置发生了不同突变（比如参考基因组碱基型为AA，父亲为AT的杂合突变，母亲为AG的杂合突变，如果孩子为TG，则为复合杂合突变，需要注意的是indel可能由于参考碱基型的重复度较高等原因，导致变异类型检出的准确性下降，可能实际突变并非复合杂合突变，而是杂合或者纯合的突变类型，需要进行视检或者验证确定），这两种均是没有任何一个基因是正常的。对于男性的X染色体上的突变，因为只有一个等位基因，因此只有纯合类型。

9) 相关疾病表型或基因功能：有相关疾病信息的列出疾病信息，无相关疾病信息的列出基因功能，当对应多种疾病时只列出其中部分疾病信息，全面的结果可以在分析的表格中找到。

10) 参考文献：来源于HGMD，PubMed的对基因相关疾病或者功能的参考文献PubMed 编号。通过在网址https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 中输入PubMed编号可检索到此编号对应的文献。大于2个参考文献的只列出最近发表的前两个，其他的可在表格中查找。另外需要注意的是，同一个基因不同的点突变可能有不同的参考文献，这是由于HGMD数据库中的参考文献精确到了对应的突变位点。

**附录2数据库和信息分析软件相关的参考文献**

1. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform[J]. Bioinformatics, 2009, 25(14): 1754-1760. (BWA)

2. Kent W J, Sugnet C W, Furey T S, et al. The human genome browser at UCSC[J]. Genome research, 2002, 12(6): 996-1006. (UCSC)

3. Picard: http://sourceforge.net/projects/picard/. (Picard)

4. Li H, Handsaker B, Wysoker A, et al. The sequence alignment/map format and SAMtools[J]. Bioinformatics, 2009, 25(16): 2078-2079. (SAMtools)

5. Sherry S T, Ward M H, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation[J]. Nucleic acids research, 2001, 29(1): 308-311. (dbSNP)

6.Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data[J]. Nucleic acids research, 2010, 38(16): e164-e164. (ANNOVAR)

7. 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes[J]. Nature, 2012, 491(7422): 56-65. (1000g)

8. Hamosh A, Scott A F, Amberger J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. Nucleic acids research, 2005, 33(suppl 1): D514-D517. (OMIM)

9. Augustine K, Frigge M L, Gisli M, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk.[J]. Nature, 2012, 488(7412):471-475.

10. Ng PC, Henikoff S. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function. Nucleic Acids Res. 2003, 1; 31(13):3812-4. (SIFT)

11. Joshi P K, Esko T, Mattsson H, et al. Directional dominance on stature and cognition in diverse human populations[J]. Nature, 2015, 523(7561): 459-462.

12. Keller M C, Simonson M A, Ripke S, et al. Runs of Homozygosity Implicate Autozygosity as a Schizophrenia Risk Factor[J]. Plos Genetics, 2012, 8(4): e1002656