

CURSO PRÁTICO DE BIOINFORMÁTICA:

Aula 7 – PhenoDB

<https://github.com/rpmartin85/BIOINFO>

Renan Paulo Martin

23/07/19

Guias e Padrões

- Classificação de variantes de acordo com sua participação em um determinada trato
- GeneDx;
- ACMG;

Classificação de Variantes

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

**Genetics
in Medicine**

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee

Classificação de Variantes

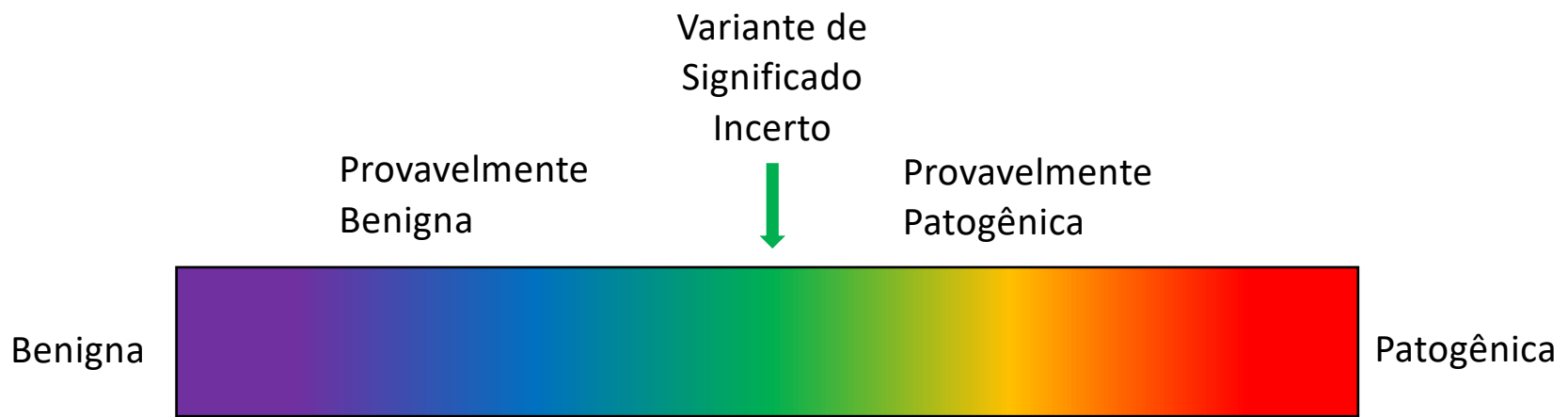
© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

**Genetics
in Medicine**

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology

Sue Richards, PhD¹, Nazneen Aziz, PhD^{2,16}, Sherri Bale, PhD³, David Bick, MD⁴, Soma Das, PhD⁵, Julie Gastier-Foster, PhD^{6,7,8}, Wayne W. Grody, MD, PhD^{9,10,11}, Madhuri Hegde, PhD¹², Elaine Lyon, PhD¹³, Elaine Spector, PhD¹⁴, Karl Voelkerding, MD¹³ and Heidi L. Rehm, PhD¹⁵; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee



ACMG

- Critérios para classificação de variantes patogênicas:
 - 4 categorias de evidências:
 - Muito forte, Forte, Moderado e Suporte;
- Critérios para classificação de variantes benignas;
 - 3 categorias de evidências:
 - Stand-alone, Forte e Suporte;
- Somatória de evidências resulta na classificação final;
- Classificação contraditória resulta em variante de significado incerto (VUS).

Classificação das Variantes



| | Benigna | | Patogenica | | | |
|---------------------------|--------------------------|------------------------|--|---|--|--|
| | Forte | Suporte | Suporte | Moderado | Forte | Muito Forte |
| Genética de População | MAF alto | | | Ausente | Prevalencia em afetados | |
| Preditores Computacionais | | não patogénico | patogénico | nova troca missense | mesma troca missense com códon diferente | anulação de um gene que LOF causa a doença |
| Estudos Funcionais | mostrando que não há LOF | | mutação missense em genes com poucas mutações benignas | mostrando efeito em domínios funcionais | mostrando que há LOF | |
| Segregação | Errada | | co-segregação condizente em múltiplos membros da família | | | |
| Mutação de novo | | | | sem confirmação de ambos os pais | com confirmação de ambos os pais | |
| Dados alelicos | | trans dominante ou cys | | trans composto heterozigoto | | |
| Outras Bases de dados | | benigno | patogénico | | | |

Adaptado de Richards et al., Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.

Classificação das Variantes



| | Benigna | Prov. Benig. | Incerto | Prov. Pat. | Patogenica |
|---|----------|--------------|-------------------------------|------------|--|
| 1 | MAF > 5% | 1 Fe 1 S | Benig e Pat contraditórios | 1 MF e 1 M | 1 MF + ≥ 1 F ≥ 2 M 1 Me 1 S |
| 2 | ≥ 2 F | ≥ 2 S | - | 1 Fe 1-2 M | ≥ 2 F |
| 3 | - | - | - | 1 Fe ≥ 2 S | 1 F + ≥ 3 M 2 Me ≥ 2 S 1 Me ≥ 4 S |
| 4 | - | - | - | ≥ 3 M | - |
| 5 | - | - | - | 2 Me ≥ 2 S | - |
| 6 | - | - | - | 1 Me ≥ 4 S | - |

Richards et al., Genet Med. 2015 May;17(5):405-24.

PhenoDB

- Web-based;
- Gratuito;
- Anotação de VCF;
- Análise de coorte;
- Análise de herança;
- Análise de Fenótipos;
- Permite instalação local;
- <https://phenodb.org/>

myPhenoDB

myPhenoDB is a freely-accessible website that allow clinical researchers to store standardized phenotypic information, diagnosis, and pedigree data and then run analyses on VCF files from individuals, families or cohorts with suspected Mendelian disease.

Email :**Password :**[Forgotten your password?](#)[Create an account...](#)

Análises

Run name :

Analysis type :

False negative exclusion :

Refgene gene location :

Exclude minor allele frequency greater than ? :

Run Analysis

☐ **Defer Analysis**

Exclude if SNP present :

☐ dbSNP126 ☐ dbSNP129 ☐ dbSNP131

☐ **Exclude chromosome X**

Exclude RVIS percentile greater than :

Coordinate restrictions ? :

Dropped variants ? :

Analysis Results

| <input type="checkbox"/> | Run Name | Analysis Type | False Negative Exclusion | Refgene Gene Location | Percentage Cutoff | Exclude SNP | Exclude Chromosome X | RVIS Percentile | Coordinate Restrictions | Initial Count | Final Count | Date Created | Creator | Log | Analysis Results |
|--------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|---|-------------------|-------------|----------------------|-----------------|-------------------------|---------------|-------------|-------------------|--|-------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> | AR-CH RENAN | AR - CH | - | 'exonic', 'exonic;splicing', 'splicing' | 0.01 | - | No | - | - | 32,300 | 249 | February 26, 2018 | renan.paulo.martin@gmail.com | + | tab, xlsx |
| <input type="checkbox"/> | AR-H RENAN | AR - H | - | 'exonic', 'exonic;splicing', 'splicing' | 0.01 | - | No | - | - | 32,300 | 102 | February 26, 2018 | renan.paulo.martin@gmail.com | + | tab, xlsx |
| <input type="checkbox"/> | AD-VAR RENAN | AD - V | - | 'exonic', 'exonic;splicing', 'splicing' | 0.01 | - | No | - | - | 32,300 | 780 | February 26, 2018 | renan.paulo.martin@gmail.com | + | tab, xlsx |
| <input type="checkbox"/> | AR-CH RENAN 10 | AR - CH | - | 'exonic', 'exonic;splicing', 'splicing' | 0.01 | - | No | - | - | 4,458 | 83 | February 26, 2018 | renan.paulo.martin@gmail.com | + | tab, xlsx |
| <input type="checkbox"/> | AR-H RENAN 10 | AR - H | - | 'exonic', 'exonic;splicing', 'splicing' | 0.01 | - | No | - | - | 4,458 | 27 | February 26, 2018 | renan.paulo.martin@gmail.com | + | tab, xlsx |
| <input type="checkbox"/> | AD-VAR RENAN 10 | AD - V | - | 'exonic', 'exonic;splicing', 'splicing' | 0.01 | - | No | - | - | 4,458 | 514 | February 26, 2018 | renan.paulo.martin@gmail.com | + | tab, xlsx |

Action :

Merge selected analysis results

Merge Analysis Results

Tipos Principais de Análises

- Autossômico Recessivo:
 - Heterozigoto composto:
 - Homozigoto:
- Autossômico Dominante:
 - Mutação Nova:
 - Mutação herdada:
 - Variantes heterozigotas:

Analysis type :

- ✓ Autosomal recessive - Compound heterozygous
- Autosomal recessive - Homozygous
- Autosomal dominant - New mutation
- Autosomal dominant - Inherited mutation
- Autosomal dominant - Variants
- X-Linked recessive
- X-Linked dominant
- Paternal Imprinting
- Maternal Imprinting

Autossômico Recessivo

- Heterozigoto Composto:
 - Variantes encontradas em heterozigose:
 - Somente genes com mais de uma variante;
 - Não leva em consideração a configuração das variantes:
 - Se o sequenciamento dos pais estiverem disponíveis será marcado a herança;
- Homozigoto:
 - Variantes encontradas em homozigose;

Autossômico Dominante

- Mutação Nova:
 - Somente se pelo menos um dos pais estiverem disponível;
 - Lista as variantes em heterozigose que não foram herdadas dos pais;
- Mutação herdada:
 - Somente se outros familiares estiverem disponíveis;
 - Lista somente as variantes em comum entre todos os afetados e que não aparecem nos não afetados
 - Caso a doença tenha penetrância incompleta os não afetados devem ser destacados como desconhecido.
- Variantes heterozigotas:
 - Somente para análises com apenas o probando;

Análise de Coorte

- Etapa posterior às análises individuais das famílias;
- Merge entre todos os resultados:
 - Autossômico Dominante;
 - Autossômico Recessivo;
- Visa encontrar genes mutados em comum:
 - Famílias com fenótipos parecidos;
 - Mesmo modo de herança;
 - Permite definir a quantidade de famílias sobrepostas;

https://phenodb.org/account/



[Home](#) [About](#) [EULA](#) [Contact Us](#) [Help](#) ▾

Create User Account

Email :

Required...

Email (again) :

Required...

Password :

Required...

Password (again) :

Required...

[Already have an account?](#)

Creating an account implies that you have read the [disclaimer](#) and you will be required to accept the [End User License Agreement \(EULA\)](#). You can [contact us](#) if you have any questions about these.

All fields are required except for the degree and the second address line.

Once the account is created you will be emailed a link which will allow you to activate the account. You will be able to log in once the account is activated.

Create Account

First Name :

Required...

Last Name :

Required...

Degree :

Required...

Institution :

Required...

Address :

Required...

City :

Required...

State :

Required...

Post Code :

Required...

Country :

Required...

Phone :

Required...

Avaliação de Variantes

- ClinVar - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- HGMD - <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- OMIM - <http://www.omim.org/>
- 1000 genomes - <http://www.1000genomes.org/>
- Exome Variant Server - <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>
- ExAC - <http://exac.broadinstitute.org/>
- SIFT - <http://sift.jcvi.org/>
- Polyphen - <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>
- GERP - <http://www.ebi.ac.uk/training/online/glossary/term/287>
- Mouse model - <http://informatics.jax.org/>

Atividade Prática PhenoDB

- Criar conta;
- Criar uma submissão;
- Submeter os arquivos VCFs;
- Realizar as 3 análises obrigatórias;
- Realizar as filtrações no editor de planilha;
- Procurar o(s) gene(s) / a(s) variante(s) candidato(s) a causador do fenótipo;

Submissão de Caso

- Família Simplex
- Suspeita diagnóstica
 - Amaurose Congênita de Leber (LCA)
- Fenótipos
 - Visão subnormal
 - ERG extinto
 - Nistagmo
- Painel de distrofias hereditárias de retina Aprox 200 genes
- OFT_PANEL

Submissão de caso TRIO (PDB4822)

- Suspeita diagnóstica
 - Amaurose Congenita de Leber (LCA)
 - Pais não consanguíneos
- Fenótipo
 - Nistagmo
 - Baixa acuidade visual
 - Perda visual progressiva
 - Distrofia de retina
- Painel de distrofias hereditárias de retina Aprox 200 genes
- CSN165 (Probando), LOA141 (Pai) e QKE549 (Mãe)

Visualização das variants no IGV

- Elencar variantes candidatas
- Visualizar no IGV