

ACMG\_2015

致病变异分级标准

非常强 PVS1

PS1: 与先前已确定为致病性的变异有相同的氨基酸改变。注意剪切影响的改变。

PS2: 患者的新发变异,且无家族史(经双亲验证)。

PS3: 体内/外功能实验已明确会导致基因功能受损的变异。

PS4: 变异出现在患病群体中的频率显著高于对照群体。

PM1: 位于热点突变区域,和/或位于已知无良性变异的关键功能域(如酶的活性位点)。

PM2: ESP数据库、千人数据库、ExAC数据库中正常对照人群中未发现的变异(或隐性遗传病中极低频位点)

PM3: 在隐性遗传病中,在反式位置上检测到致病变异。  
注: 这种情况必须通过患者父母或后代验证。

PM4: 非重复区框内插入/缺失或终止密码子丧失导致的蛋白质长度变化。

PM5: 新的错义突变导致氨基酸变化,此变异之前未曾报道,但是在同一位点,导致另外一种氨基酸的变异已经确认是致病性的,如: 现在观察到的是Arg156Cys,而Arg156His是已知致病的。注意剪切影响的改变。

PM6: 未经父母样本验证的新发变异。

支持证据

PP1: 突变与疾病在家系中共分离(在家系多个患者中检测到此变异)  
注: 如果有更多的证据,可作为更强的证据。

PP2: 对某个基因来说,如果这个基因的错义变异是造成某种疾病的原因,并且这个基因中性变异所占的比例很小,在这样的基因中所发现的新的错义变异。

PP3: 多种统计方法预测出该变异会对基因或基因产物造成有害的影响,包括保守性预测、进化预测、剪接位点影响等。  
注: 由于做预测时许多生物信息算法使用相同或非常相似的输入,每个算法不应该作为一个独立的标准。PP3在一个任何变异的评价中只能使用一次。

PP4: 变异携带者的表型或家族史高度符合某种单基因遗传疾病。

PP5: 有可靠信誉来源的报告认为该变异为致病性的,但证据尚不足以支持进行实验室独立评估。

独立证据 (Stand-alone)

BA1: ESP数据库、千人数据库、ExAC数据库中位点基因频率>5%的变异。

BS1: 等位基因频率大于疾病发病率。

BS2: 对于早期完全外显的疾病,在健康成年人中发现该变异(隐性遗传病发现纯合、显性遗传病发现杂合,或者X连锁半合子)。

BS3: 体内/外实验中确认对蛋白质功能和剪接没有影响的变异。

BS4: 在一个家系成员中缺乏共分离。

良性变异分类标准

支持证据

BP1: 已知一个疾病的致病原因是由于某基因的截短变异,在此基因中所发现的错义变异。

BP2: 在显性遗传病中又发现了另一条染色体上同一基因的一个已知致病变异,或者是任意遗传模式遗传病中又发现了同一条染色体上同一基因的一个已知致病变异。

BP3: 功能未知重复区域内的缺失/插入,同时没有导致基因编码框改变。

BP4: 多种统计方法预测出该变异会对基因或基因产物无影响,包括保守性预测、进化预测、剪接位点影响等。  
注: 由于做预测时许多生物信息算法使用相同或非常相似的输入,每个算法不应该作为一个独立的标准。BP4在一个任何变异的评价中只能使用一次。

BP5: 在已经有另一分子致病原因的病例中发现的变异。

BP6: 有可靠信誉来源的报告认为该变异为良性的,但证据尚不足以支持进行实验室独立评估。

BP7: 同义变异且预测不影响剪接。

PS1: 需要文献、数据库支持,可行

PS2 PM6: 新发变异,父母检测

PS3 BS3: 功能研究,都独立文章发表

PS4 PM3 BA1 BS1 BS2: 考察人群频率数据库

PM1: 如何确认热点突变,数据库?

PM3 BP2: 顺式/反式,双亲检测

PM4 BP3: 框内缺失/插入和终止密码子丧失导致的蛋白长度改变

PM5: 文献,数据库

PP1 PS4: 共分离分析

PP2 BP1: 变异谱,建立变异谱的基因列表?

PP3 BP4: 生物信息数据分析

PP4: 表型支持,数据库,文献

PP5 BP6: 可靠的来源?

BP5: 共发生比变异,文献搜索,数据库

BP7: 同义变异

CNV 解读标准,有独立文章

Name-Checker 检验HGVS命名