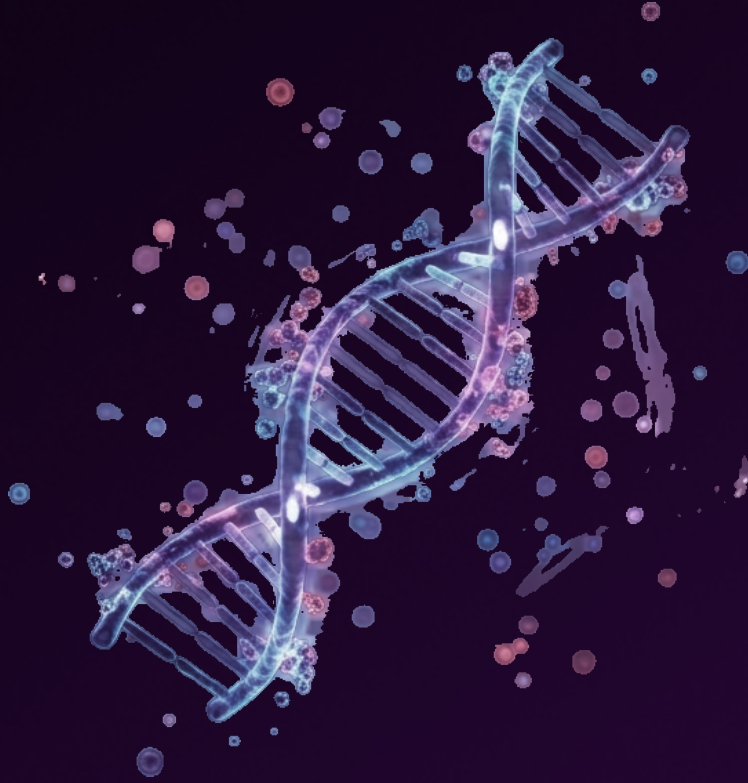


bioRitma

The science of you.

ÖRNEK RAPOR

Nadir Hastalık Taraması Genomik Nadir Hastalık Paneli



Bu rapor poligenik risk skoru tahminleri ve ClinVar taşıyıcılık durumunu sunar. Sonuçlar klinik tanı değildir.

İÇİNDEKİLER

Bulgu Özeti	4-6
Yüksek Riskli Fenotipler	7-31
1. CACNB2 / LOC124902387 / LOC124902386 rs765944934	7
2. SOX10 / POLR2F rs61756177	8
3. ZSWIM6 / LOC105378994 rs1561194245	10
4. TRPC6 rs750525727	12
5. RIMBP3B / LOC124900483 / RN7SKP63 / LOC124905172 rs201364657	13
6. RIMBP3C / RN7SKP221 / UBE2L3 / LOC124900484 / LOC124905173 rs1555881978	15
7. ACTN1 / HMGN1P3 rs575011573	16
8. HLA-DQA1 / HLA-DQA1-AS1 rs758294111	18
9. TLE4 / LNCARSR rs1434078094	20
10. PKD1 / PKD1-AS1 / MIR1225 / TSC2 rs140389000	21
11. ARL17A / LRRC37A2 rs1359090722	23
12. NARS1 c.278A>G	24
13. ADAMTS14 rs199946563	26
14. CDK11A rs555887612	28
15. EIF3CL / MIR6862-1 rs754140308	29
Hedefli Taramalar (endikasyona özel)	32-36
Genel Sağlık Durumu ve Tarama	32-36
1. CLEC18C / LOC400541 c.324G>A	32
2. CD177 rs764171369	33
3. CLEC18C / LOC105371328 rs616457	35
Gen Bilgisi	37-60
ACTN1	37
ADAMTS14	38
ARL17A	39
CACNB2	39
CD177	40
CDK11A	41
CLEC18C	42
EIF3CL	43
HLA-DQA1	43
HLA-DQA1-AS1	44
HMGN1P3	45
LNCARSR	45
LOC105371328	45
LOC105378994	46
LOC124900483	46
LOC124900484	46
LOC124902386	47
LOC124902387	47

LOC124905172	47
LOC124905173	48
LOC400541	48
LRRC37A2	48
MIR1225	49
MIR6862-1	49
NARS1	49
PKD1	50
PKD1-AS1	51
POLR2F	51
RIMBP3B	52
RIMBP3C	53
RN7SKP221	53
RN7SKP63	54
SOX10	54
TLE4	55
TRPC6	56
TSC2	57
UBE2L3	58
ZSWIM6	59

Yasal Uyarı

Bu rapor poligenik risk skoru tahminleri ve ClinVar taşıyıcılık durumunu sunar. Sonuçlar klinik tanı değildir.

Bulgu Özeti

Raporda yer alan tüm bulguların listesi. Her satırda gen, ACMG/ClinVar sınıflandırması, varyant koordinatı, ilişkili hastalıklar ve klinik not bulunur. Satır sonundaki sayfa numarası o bulgunun ayrıntılı incelemesine gider.

Yüksek Riskli Fenotipler (15)

1. CACNB2 / LOC124902387 / LOC124902386

ACMG VUS

CLINVAR LB

c.1303-4G>A · rs765944934 · Heterozigot

s. 7

İlişkili hastalıklar: Brugada sendromu 4 **AD**

CACNB2 geni, kalbin normal elektriksel fonksiyonunda rol oynar. Bu gendeki değişiklikler çeşitli kalp ritmi problemleriyle ilişkilidir. CACNB2 genindeki bu özel değişiklik, kalp ritmi elektriksel fonksiyon bozukluğuna olası bir yatkınlık için en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir.

2. SOX10 / POLR2F

ACMG VUS

CLINVAR Conf

c.601G>A · rs61756177 · Heterozigot

s. 8

İlişkili hastalıklar: Waardenburg sendromu tip 4C **AD** PCWH sendromu **AD** +1

SOX10 geni normalde, gözlere, cilde ve saçta renk veren pigment üreten hücrelerin gelişiminde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, genellikle göz rengindeki farklılıkları içeren Waardenburg sendromu gibi durumlarla ilişkilendirilebilir.

3. ZSWIM6 / LOC105378994

ACMG LP

c.498_502del · rs1561194245 · Heterozigot

s. 10

İlişkili hastalıklar: Hareket anormallikleri, anormal yürüyüş ve otistik özelliklerle giden nörogelişimsel bozukluk **AD** +1

ZSWIM6 geni, iştahı ve yeme davranışlarını düzenlemede rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, bir kişinin vücudunun açlık ve tokluğu nasıl yönettiğindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. Bu durum, yeme alışkanlıklarında farklılıklara yol açabilir.

4. TRPC6

ACMG VUS

CLINVAR Conf

c.2408A>G · rs750525727 · Heterozigot

s. 12

İlişkili hastalıklar: Fokal segmental glomerüloskleroz 2 **AD**

TRPC6 geni, kalsiyumun hücrelere nasıl girdiğini kontrol etmeye yardımcı olan bir protein yapımı için talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, böbreğin filtreleme birimlerini etkileyen, glomerüler hastalık olarak bilinen durumlarla ilişkilendirilebilir.

5. RIMBP3B / LOC124900483 / RN7SKP63 / LOC124905172

ACMG VUS

c.1189_1191del · rs201364657 · Homozigot

s. 13

RIMBP3B geni sperm sağlığında rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, spermle ilgili fertilite sorunlarıyla ilişkilendirilebilir.

6. RIMBP3C / RN7SKP221 / UBE2L3 / LOC124900484 / LOC124905173

ACMG VUS

c.1189_1191del · rs1555881978 · Heterozigot

s. 15

RIMBP3C geni sperm sağlığında rol oynamaktadır. Bu gendeki değişiklikler doğurganlık ve sperm sağlığı ile ilişkilidir. Bu varyant, hastanın doğurganlık ve sperm sağlığı taraması için en alakalı bulgu olarak kabul edilmektedir.

7. ACTN1 / HMGN1P3

ACMG VUS

CLINVAR VUS

c.1199G>A · rs575011573 · Heterozigot

s. 16

İlişkili hastalıklar: Trombosit tipi kanama bozukluğu 15 **AD**

ACTN1 geni, kan trombositlerinin düzgün çalışmasına yardımcı olan alfa-aktinin 1 adlı bir proteinin yapımı için önemlidir. Bu gendeki değişiklikler, trombositlerin normalden daha büyük olduğu ve sayılarının normalden daha düşük olduğu durumlarla ilişkilendirilebilir.

8. HLA-DQA1 / HLA-DQA1-AS1

ACMG VUS

c.273_274del · rs758294111 · Heterozigot

s. 18

İlişkili hastalıklar: Çölyak hastalığına yatkınlık, multifaktöriyel **MF**

HLA-DQA1 geni normalde bağışıklık sisteminin yabancı maddeleri tanımasına yardımcı olur. Bu gendeki değişiklikler, vücudun vitaminleri işleme biçimini etkileyen durumlarla ilişkili olabilir.

9. TLE4 / LNCARSR

ACMG VUS

c.45+3G>A · rs1434078094 · Heterozigot

s. 20

TLE4 geni, hücrelerin normal gelişimi ve işleviyle ilgilidir. Bu gendeki değişiklikler, vücudun şekeri depolama ve kullanma şeklini etkileyen, glikojen depo hastalıkları olarak bilinen durumlarla ilişkilendirilebilir.

10. PKD1 / PKD1-AS1 / MIR1225 / TSC2

ACMG LB

CLINVAR VUS

c.11014C>T · rs140389000 · Heterozigot

s. 21

İlişkili hastalıklar: Fokal kortikal displazi tip II, somatik **SOM** Lenfanjiyoleiomyomatozis, somatik **SOM** +2

PKD1 geni, böbrek fonksiyonunda rol oynayan bir proteinin yapımı için talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, aort gibi kan damarlarıyla ilgili sorun riskini artırabilen Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı adı verilen bir durumla ilişkilendirilebilir.

11. ARL17A / LRRC37A2

ACMG VUS

c.148+6T>C · rs1359090722 · Heterozigot

s. 23

ARL17A geni saç rengi ve dokusunun belirlenmesinde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler saç rengi ve dokusundaki farklılıklarla ilişkilidir.

12. NARS1

ACMG VUS

c.278A>G · Transkript ENST00000256854.10 · Heterozigot

s. 24

İlişkili hastalıklar: Mikrosefali, bozulmuş dil, epilepsi ve yürüyüş anormallikleriyle giden nörogelişimsel bozukluk, otozomal... **AD** +1

NARS1 geni, sinir hücresi gelişimi ve fonksiyonu için önemli olan bir proteinin yapılmasına yönelik talimatları sağlar. Bu gendeki değişiklikler, beyin gelişimi ve fonksiyonunu etkileyen durumlarla ilişkili olabilir. Bu, çeşitli nörogelişimsel bozuklukları içerir.

13. ADAMTS14

ACMG VUS

c.680-7G>A · rs199946563 · Heterozigot

s. 26

ADAMTS14 geni, hücreler etrafındaki maddeleri organize etmek için önemli bir proteinin yapılmasına yönelik talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, katarakt gibi göz sorunlarına neden olabilen durumlar da dahil olmak üzere bağ dokularını etkileyen koşullarla bağlantılı olabilir.

14. CDK11A

ACMG B

c.846G>A · rs555887612 · Heterozigot

s. 28

CDK11A geni, cilt ve saç büyümesinin normal sürecinde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, cildin dış tabakasını etkileyen ve keratinizasyon bozuklukları olarak bilinen durumlar için artmış bir risk ile ilişkilendirilebilir.

15. EIF3CL / MIR6862-1

ACMG VUS

c.885_887del · rs754140308 · Homozigot

s. 29

EIF3CL geni, normal hücre fonksiyonu için önemli olan bir proteinin yapılmasına yönelik talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, kol ve bacaklardaki kemiklerin gelişimini etkileyen durumlarla ilişkilendirilebilir. Bu, EIF3CL genindeki değişikliklerin ekstremita iskelet malformasyonları riskini artırabileceği anlamına gelir.

Genel Sağlık Durumu ve Tarama (3)**1. CLEC18C / LOC400541**

ACMG VUS

c.324G>A · Transkript ENST00000541793.7 · Heterozigot

s. 32

CLEC18C geni, sinir sisteminin gelişimi ve işlevinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu gendeki değişiklikler, beyin gelişimini etkileyen Joubert sendromu gibi durumlar ve beyin ile omurilik dışındaki sinirlerdeki sorunlarla ilişkilidir.

2. CD177

ACMG VUS

c.599C>T · rs764171369 · Heterozigot

s. 33

CD177 geni vücudun bağışıklık sisteminde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir.

3. CLEC18C / LOC105371328

ACMG VUS

c.1261A>G · rs616457 · Heterozigot

s. 35

CLEC18C geni, sinir sisteminin normal işleyişinde rol oynar. Bu gende meydana gelen değişiklikler, Joubert sendromu gibi durumlar ve beyin ile omurilik dışındaki sinirlerdeki problemlerle ilişkilendirilmiştir.

Yüksek Riskli Fenotipler • 15

Genom taramasında öne çıkan, klinik takip gerektiren yüksek riskli nadir hastalık bulguları. Her bulgu için araştırma sentezi ve ilgili gen bilgisi aşağıdadır.

15 öncelikli varyant

234 fenotip incelendi

kaynak: Genesus · ACMG/ClinVar

1. CACNB2 / LOC124902387 / LOC124902386

ACMG VUS

CLINVAR LB

HGVS c.1303-4G>A
rsID rs765944934
Transcript ENST00000324631.13
Konum chr10-18538176

Ref → Alt G → A
Zigotluk Heterozigot
Sonuç türü Splice region variant

İlişkili hastalıklar: Brugada sendromu 4 AD

KLİNİK NOT

CACNB2 geni, kalbin normal elektriksel fonksiyonunda rol oynar. Bu gendeki değişiklikler çeşitli kalp ritmi problemleriyle ilişkilidir. CACNB2 genindeki bu özel değişiklik, kalp ritmi elektriksel fonksiyon bozukluğuna olası bir yatkınlık için en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir.

KLİNİK SONUÇ

CACNB2 genindeki bu heterozigot splice region varyantı (ENST00000324631.13:c.1303-4G>A, rs765944934), Brugada sendromu 4 ve çeşitli kardiyak aritmiler ve iletim anormallikleri ile ilişkilidir ve hastanın kalp ritmi elektriksel fonksiyon bozuklukları kategorisiyle uyumludur.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz BP6

ACMG KURALLARI

BP6 Bu kural, saygın bir kaynak olan ClinVar'ın bu varyantı Olası iyi huylu olarak sınıflandırması nedeniyle uygulanmıştır ve bu durum iyi huyluluk kanıtı olduğunu göstermektedir.

CLINVAR

Olası iyi huylu ★★☆☆ 2/4 · birden çok gönderen

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 6.566e-05 TurkishVariome 0.000297442 gnomAD 3.762e-05

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr10-18538176-G-A GNOMAD chr10-18538176-G-A DBSNP rs765944934

Devamı: 1. CACNB2 / LOC124902387 / LOC124902386

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000324631.13:c.1303-4G>A

ENST00000324631.13 · SPLICE REGION VARIANT

KONUM: chr10-18538176 · VARYANT: G → A

Araştırma Bulguları CACNB2:ENST00000324631.13:c.1303-4G>A varyantı, kromozom 10'daki CACNB2 geninde yer alan bir splice region varyantıdır. gnomAD ve gnomADg'den alınan popülasyon alel frekansları düşüktür; sırasıyla 3.762e-05 ve 6.566e-05 olarak rapor edilmiştir. Bu varyant ClinVar'da mevcut değildir. Exomiser, varyantı varyant başına 1 üzerinden 0.798 patojenite skoru ile Belirsiz Anlamli olarak sınıflandırmaktadır. Genesus anotasyonu da Belirsiz Anlamli sınıflandırmasını desteklemekte ve önceki iyi huylu sınıflandırmanın yetersiz kanıta dayandığını belirten bir BP6 etiketi olduğunu kaydetmektedir. Varyant ayrıca rs765944934 tanımlayıcısıyla da bilinmektedir.

Gerekçe

Bu CACNB2 varyantı, popülasyon çapında genomik taramadan geçen ve kalp ritmi elektriksel fonksiyon bozukluğu açısından önceliklendirilen bu hasta için klinik olarak en anlamlı bulgu olarak değerlendirilmektedir. CACNB2, çeşitli kardiyak ritim bozuklukları ile ilişkili olduğu iyi bilinen, genellikle otozomal dominant şekilde kalıtılan bir gendir. Varyantın bir splice region varyantı olarak sınıflandırılması, değişmiş splicing yoluyla gen fonksiyonu üzerinde potansiyel bir etkiyi düşündürmektedir. Exomiser'in varyant başına yüksek patojenite skoru olan 0.798 ve kalp ritmi elektriksel fonksiyon bozukluğu için güçlü bir gen-fenotip uyum skoru olan 0.85, potansiyel klinik etkisini daha da desteklemektedir. Hasta bu varyant için heterozigottur (GT=0/1), bu da CACNB2 ile ilişkili kardiyak durumlar için tipik kalıtım paterni ile tutarlıdır. Belirsiz Anlamli olarak sınıflandırılmış olsa da, hastanın tarama kategorisi bağlamındaki önceliklendirilmesi ve hesaplamalı kanıtlar, potansiyel klinik önemini vurgulamaktadır.

Sonuç

CACNB2 geni içindeki konumu, bir splice region varyantı olarak fonksiyonel sınıfı, düşük popülasyon frekansı ve patojenite ile fenotip uyumuna dair güçlü hesaplamalı tahmini göz önüne alındığında, CACNB2:c.1303-4G>A varyantı, mevcut Belirsiz Anlamli sınıflandırmasına rağmen, bu hastanın kalp ritmi elektriksel fonksiyon bozukluğuna olası yatkınlığı için klinik olarak en anlamlı bulgu olarak tanımlanmıştır.

GEN BİLGİSİ

CACNB2	s. 39
LOC124902387	s. 47
LOC124902386	s. 47

2. SOX10 / POLR2F

ACMG VUS

CLINVAR Conf

HGVS	c.601G>A	Ref → Alt	C → T
rsID	rs61756177	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000396884.8	Sonuç türü	Missense variant
Konum	chr22-37977963		

İlişkili hastalıklar: Waardenburg sendromu tip 4C **AD** PCWH sendromu **AD**
Waardenburg sendromu tip 2E, nörolojik tutulum olsun olmasın **AD**

KLİNİK NOT

SOX10 geni normalde, gözlere, cilde ve saçta renk veren pigment üreten hücrelerin gelişiminde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, genellikle göz rengindeki farklılıkları içeren Waardenburg sendromu gibi durumlarla ilişkilendirilebilir.

Devamı: 2. SOX10 / POLR2F

KLİNİK SONUÇ

Bu heterozigot missense varyant (ENST00000396884.8:c.601G>A, rs61756177) SOX10 geninde, ACMG kılavuzlarına göre Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyant, pigmentasyon anormallikleri (örn. heterokromi iridis, saç/deri hipopigmentasyonu), işitme bozukluğu ve nörolojik özellikler dahil olmak üzere çeşitli özellikleri içerebilen Waardenburg sendromu ve PCWH sendromu gibi durumlarla ilişkilidir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM1

PP3

ACMG KURALLARI

PM1 Varyant, SOX10 geninde bir missense varyantıdır; bu gen, fonksiyon kaybı varyantlarına karşı yüksek derecede intolerans gösteren (pLI=0.9004) ve gen fonksiyonunu etkileyen missense değişikliklerinin yaygın bir hastalık mekanizması olduğu otozomal dominant durumlarla ilişkilidir.

PP3 Bu missense varyantı için çok sayıda hesaplamalı kanıt (CADD Phred: 17.14, REVEL: 0.343, Alpha Missense: 0.0715, DANN: 0.9874142654260902) potansiyel olarak zararlı bir etkiyi işaret etmektedir.

CLINVAR

Çelişkili

★ ★ ★ ★

1/4 · tek gönderen

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 17.14

REVEL 0.343

Alpha Missense 0.0715

DANN 0.9874142654260902

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 3.942e-05

gnomAD 1.096e-05

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr22-37977963-C-T

GNOMAD chr22-37977963-C-T

DBSNP rs61756177

COSMIC COSV62806701

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000396884.8:c.601G>A

ENST00000396884.8 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr22-37977963 · VARYANT: C → T

Araştırma Bulguları

Tanımlanan varyant, SOX10 chr22:37977963C>T, SOX10:ENST00000396884.8:c.601G>A olarak adlandırılan ve p.(Ala201Thr) amino asit ikamesi ile sonuçlanan bir missense varyantıdır. Bu varyant, Exomiser tarafından ve ACMG kriterlerine göre belirsiz anlamlı bir varyant olarak sınıflandırılmıştır; özellikle PM1 (fonksiyon kaybının bilinen bir hastalık mekanizması olduğu bir gende null varyant) ve PP3 (çok sayıda hesaplamalı kanıt, gen veya gen ürünü üzerinde zararlı bir etkiyi desteklemektedir) dahil edilmiştir. ClinVar, patojeniteye ilişkin çelişkili yorumlar bildirmektedir.

Bu varyant için popülasyon alel frekansları son derece düşüktür: gnomAD AF = 1.096e-05 ve gnomADg AF = 3.942e-05. Hesaplamalı tahmin skorları karışıktır: Alpha Missense Score 0.0715 olup iyi huylu bir etki öngörürken, Exomiser varyant başına patojenite 0.583 ve Libra Patojenite 0.3539'dur. Varyant ayrıca rs61756177 ve COSV62806701 ile de referanslandırılmıştır. Hasta, bu varyant için heterozigottur (GT=0/1).

Devamı: 2. SOX10 / POLR2F

Gerekçe

Varyantın belirsiz anlamı olarak sınıflandırılmasına rağmen, SOX10 geninde tanımlanması, hastanın popülasyon çapındaki genomik taramasının özellikle göz rengi kategorisi için önceliklendirilmesi nedeniyle oldukça önemlidir. SOX10, Waardenburg sendromu tip 2 ve 4 ile ilişkili iyi bilinen bir gendir; bu durumlar genellikle heterokromi iridis veya belirgin mavi göz rengi dahil olmak üzere pigmentasyon anormallikleri ile karakterizedir. Hastada gözlemlenen heterozigot durum (GT=0/1), birçok SOX10 ile ilişkili bozukluk için tipik olan otozomal dominant kalıtım paterni ile uyumludur. Exomiser gen-fenotip eşleşme skoru 0.914 olması, SOX10 geni ile hastanın önceliklendirilen fenotipik kategorisi arasında güçlü bir korelasyonu daha da desteklemektedir.

Sonuç

Göz rengi için güçlü gen-fenotip eşleşmesi ve SOX10'un pigmenter bozukluklarla bilinen ilişkisi temelinde, bu SOX10:ENST00000396884.8:c.601G>A:p.(Ala201Thr) varyantı, şu anki belirsiz anlamı varyant sınıflandırmasına rağmen, bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak belirlenmiştir. İlgili oluşu, genomik tarama sırasındaki özel önceliklendirme ile vurgulanmaktadır; bu durum, bildirilen diğer klinik semptomların yokluğunda bile hastanın göz rengiyle ilişkili potansiyel bir genetik yatkınlığı işaret etmektedir.

GEN BİLGİSİ

SOX10

s. 54

POLR2F

s. 51

3. ZSWIM6 / LOC105378994

ACMG LP

HGVS	c.498_502del	Ref → Alt	CAACCT → C
rsID	rs1561194245	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000252744.6	Sonuç türü	Frameshift variant
Konum	chr5-61332769		

İlişkili hastalıklar: Hareket anormallikleri, anormal yürüyüş ve otistik özelliklerle giden nörogelişimsel bozukluk **AD**
Akromelik frontonazal dizostoz **AD**

KLİNİK NOT

ZSWIM6 geni, iştahı ve yeme davranışlarını düzenlemede rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, bir kişinin vücudunun açlık ve tokluğu nasıl yönettiğindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. Bu durum, yeme alışkanlıklarında farklılıklara yol açabilir.

KLİNİK SONUÇ

Heterozigot bir frameshift varyantı, ENST00000252744.6:c.498_502del (rs1561194245), tespit edilmiştir. Bu varyant, ZSWIM6 geninde Olası Patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Hareket anormallikleri, anormal yürüyüş ve otistik özellikler ile seyreden Nörogelişimsel bozukluk ve Akromelik frontonazal disostoz gibi otozomal dominant durumlarla ilişkilidir.

ACMG SINIFI

Olası patojenik

PM2

PVS1

ACMG KURALLARI

PM2 rs1561194245 varyantı, kontrol popülasyonlarında (örn. gnomADg alel frekansı 0.0001045) son derece düşük bir popülasyon sıklığına sahiptir ve patojenik bir rolle tutarlıdır.

PVS1 ENST00000252744.6:c.498_502del varyantı, ZSWIM6 geninde fonksiyon kaybına neden olacağı öngörülen bir frameshift varyantıdır ve bu, ilişkili otozomal dominant bozukluklar için bilinen bir mekanizmadır.

Devamı: 3. ZSWIM6 / LOC105378994

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 0.0001045

gnomAD 1.424e-05

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr5-61332769-CAACCT-C

GNOMAD chr5-61332769-CAACCT-C

DBSNP rs1561194245

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000252744.6:c.498_502del

ENST00000252744.6 · FRAMESHIFT VARIANT

KONUM: chr5-61332769 · VARYANT: CAACCT → C

Araştırma Bulguları ZSWIM6 geninde tespit edilen chr5:61332769CAACCT>C varyantı, ENST00000252744.6 transkriptini etkileyen, ZSWIM6:c.498_502del:p.(Thr167Glyfs*85) olarak adlandırılan bir frameshift delesyonudur. Bu varyantın, erken bir dur kodonuna yol açarak ciddi şekilde kısalmış bir protein veya anlamsız aracılı mRNA bozunması ile sonuçlanacağı ve bir fonksiyon kaybı mekanizmasını işaret ettiği öngörülmektedir. Exomiser bu varyantı, varyant başına 1.0 üzerinden 0.999 patojenite skoru ile OLASI PATOJENİK olarak sınıflandırmıştır. Genesus anotasyonu da, ACMG kriterleri PVS1 (null varyant) ve PM2'yi (düşük alel frekansı) referans göstererek 'Olası patojenik' sınıflandırmasını desteklemektedir. Varyant, popülasyon veri tabanlarında gnomAD AF=1.424e-05 ve gnomADg AF=0.0001045 ile çok düşük bir alel frekansına sahiptir ve ClinVar'da bildirilmemiştir.

Gerekçe

Bu ZSWIM6 varyantı, olası patojenik sınıflandırması ve iştah yeme davranışı öncelikli kategorisiyle güçlü ilişkisi nedeniyle hasta için klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Hasta, popülasyon çapında genomik tarama sırasında belirli bir şikayetle başvurmamış olsa da, bu varyant, yüksek Exomiser gen-fenotip eşleşme skoru 0.861 olan "iştah yeme davranışı" kategorisi için özel olarak önceliklendirilmiştir. Heterozigot bir frameshift delesyonu olarak, varyant, genin tek bir değişmiş kopyasının bir fenotipi ortaya çıkarmak için yeterli olduğu dominant veya haploinsüfisan bir mekanizma ile tutarlıdır. Kısalma veya anlamsız aracılı bozunma yoluyla işlevsel ZSWIM6 proteininin öngörülen kaybı, iştah ve yeme düzenlemesiyle ilgili yollardaki rolü için makul bir moleküler mekanizma sağlamaktadır.

Sonuç

Olası patojenik bir frameshift varyantı olarak sınıflandırılmasına, son derece düşük popülasyon sıklığına, patojeniteye dair güçlü hesaplamalı kanıtlara ve iştah yeme davranışı ile özel önceliklendirilmesi ve yüksek gen-fenotip uyumuna dayanarak, ZSWIM6:c.498_502del varyantı, genomik tarama sırasında bu hasta için tespit edilen klinik olarak en ilişkili bulgu olarak belirlenmiştir.

GEN BİLGİSİ

ZSWIM6

s. 59

LOC105378994

s. 46

4. TRPC6

ACMG VUS

CLINVAR Conf

HGVS c.2408A>G
rsID rs750525727
Transcript ENST00000344327.8
Konum chr11-101471184

Ref → Alt T → C
Zigotluk Heterozigot
Sonuç türü Missense variant

İlişkili hastalıklar: Fokal segmental glomerüloskleroz 2 **AD**

KLİNİK NOT

TRPC6 geni, kalsiyumun hücrelere nasıl girdiğini kontrol etmeye yardımcı olan bir protein yapımı için talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, böbreğin filtreleme birimlerini etkileyen, glomerüler hastalık olarak bilinen durumlarla ilişkilendirilebilir.

KLİNİK SONUÇ

Heterozigot missens ENST00000344327.8:c.2408A>G (rs750525727) varyantı, fokal segmental glomerüloskleroz tip 2 ve kronik böbrek hastalığı ile nefrotik sendrom gibi ilişkili renal fenotiplerle ilişkilidir. Bu bulgu, glomerüler hastalık riskinin değerlendirilmesi açısından önemlidir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM1

PP3

ACMG KURALLARI

PM1 Bu missense varyant, TRPC6 geninde meydana gelmektedir; bu gende missense varyantları, Glomeruloskleroz, fokal segmental, 2 gibi hastalıkların bilinen bir mekanizmasıdır.

PP3 Birden fazla in silico tahmin aracı (örn. CADD ve DANN), gen ürünü üzerinde zararlı bir etki öngörmektedir.

CLINVAR

Çelişkili

★ ★ ★ ★

1/4 · tek gönderen

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 23.6

REVEL 0.346

Alpha Missense 0.0769

DANN 0.991201103723021

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 4.6e-05

TurkishVariome 0.001937984

gnomAD 4.311e-05

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr11-101471184-T-C

GNOMAD chr11-101471184-T-C

DBSNP rs750525727

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000344327.8:c.2408A>G

ENST00000344327.8 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr11-101471184 · VARYANT: T → C

Araştırma Bulguları Tanımlanan varyant, TRPC6 chr11:101471184T>C olup, p.Lys803Arg amino asit değişikliğine yol açan bir missense varyantıdır (HGVS: TRPC6:ENST00000344327.8:c.2408A>G). Bu varyant, hem ACMG kriterleri (Exomiser) hem de ClinVar tarafından şu anda Belirsiz Klinik Anlamı olarak

Devamı: 4. TRPC6

sınıflandırılmaktadır; ClinVar, patojeniteye ilişkin çelişkili yorumlar olduğunu belirtmektedir. ACMG sınıflandırması, PM1 (mutasyonel bir sıcak noktada ve/veya kritik ve iyi belirlenmiş bir fonksiyonel alandaki missense varyantı) ve PP3 (birden fazla hesaplamalı kanıt hattı gen veya gen ürünü üzerinde zararlı bir etkiyi desteklemektedir) kriterleri ile desteklenmiştir.

Bu varyant için popülasyon alel frekansları çok düşüktür; gnomAD 4.311e-05 ve gnomADg 4.6e-05 alel frekansı bildirmektedir. Hesaplamalı tahmin araçları çelişkili sonuçlar vermektedir; Alpha Missense Skoru 0.0769 benign (B) olarak tahmin ederken, Exomiser varyant başına patojenite 0.818 ile yüksektir. Libra Patojenite 0.2397 ile düşüktür. Bu varyant, popülasyon genelinde yapılan tarama sırasında glomerüler hastalık riski açısından önceliklendirilmiştir.

Gerekçe

Mevcut Belirsiz Klinik Anlamli sınıflandırmasına rağmen, TRPC6 p.Lys803Arg varyantı, popülasyon genelindeki genomik tarama bağlamında glomerüler hastalık riski ile güçlü ilişkisi nedeniyle bu hasta için klinik açıdan en anlamlı bulgu olarak kabul edilmektedir. Hasta bu varyant için heterozigottur, bu da TRPC6 ile ilişkili glomerüler durumlarda sıklıkla gözlemlenen otozomal dominant kalıtım paterni ile uyumludur. 0.861'lik yüksek Exomiser gen-fenotip eşleşme skoru, TRPC6 varyantları ile glomerüler hastalık arasında güçlü bir hesaplamalı bağlantıyı daha da desteklemekte olup, hastanın öncelikli tarama kategorisiyle doğrudan uyumludur. Çok düşük popülasyon alel frekansı da nadir bir hastalık için potansiyel patojeniteyi desteklemektedir.

Sonuç

TRPC6:ENST00000344327.8:c.2408A>G:p.(Lys803Arg) varyantı, mevcut Belirsiz Klinik Anlamli sınıflandırmasına rağmen, öncelikli olarak glomerüler hastalık riski için önceliklendirilmesi ve TRPC6'yı bu fenotiple güçlü bir şekilde ilişkilendiren hesaplamalı kanıtlar nedeniyle bu hasta için klinik açıdan en anlamlı bulgu olarak belirlenmiştir. Tam klinik etkisini netleştirmek için daha ileri klinik değerlendirme ve aile çalışmaları gerekebilir.

GEN BİLGİSİ

TRPC6

s. 56

5. RIMBP3B / LOC124900483 / RN7SKP63 / LOC124905172

ACMG VUS

HGVS	c.1189_1191del	Ref → Alt	AGAG → A
rsID	rs201364657	Zigotluk	Homozigot
Transcript	ENST00000620804.2	Sonuç türü	Inframe deletion
Konum	chr22-21385043		

KLİNİK NOT

RIMBP3B geni sperm sağlığında rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, spermle ilgili fertilite sorunlarıyla ilişkilendirilebilir.

KLİNİK SONUÇ

RIMBP3B genindeki bu homozigot inframe delesyon varyantı (rs201364657), Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. RIMBP3B geni, hastanın öncelikli kategorisi olan doğurganlık ve sperm sağlığı ile ilgili olan spermatid gelişimi ve dölleme gibi biyolojik süreçlerde rol almaktadır.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM2

PM4

Devamı: 5. RIMBP3B / LOC124900483 / RN7SKP63 / LOC124905172

ACMG KURALLARI

- PM2** Bu kural, varyantın GNOMAD gibi popülasyon veri tabanlarındaki sıklığının ACMG sınıflandırmasında bir faktör olması nedeniyle uygulanmaktadır.
- PM4** Bu kural, inframe delesyon varyantının protein fonksiyonu veya kritik domainler üzerindeki tahmini etkisi açısından değerlendirilmesi nedeniyle uygulanmaktadır.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr22-21385043-AGAG-A GNOMAD chr22-21385043-AGAG-A DBSNP rs201364657

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000620804.2:c.1189_1191del

ENST00000620804.2 · INFRAME DELETION

KONUM: chr22-21385043 · VARYANT: AGAG → A

Araştırma Bulguları Tanımlanan varyant, RIMBP3B geninde, chr22:21385043AGAG>A konumunda bir inframe delesyon olup, RIMBP3B:ENST00000620804.2:c.1189_1191del:p.(Glu397del) ile eşleşmektedir. Bu varyant, RIMBP3B proteininin 397. pozisyonundaki tek bir Glutamik asit rezidüsünün kaybına neden olmaktadır. Varyant, Exomiser ve Genesus tarafından Belirsiz Anlamli olarak sınıflandırılmış olup, PM2 (popülasyon veri tabanlarında yok veya aşırı düşük sıklıkta) ve PM4 (protein uzunluğunu değiştiren inframe delesyon) gibi belirli ACMG kriterleri belirtilmiştir. ClinVar'da listelenmemiştir. Bu varyant için hesaplamalı patojenite tahmini yüksektir; Exomiser varyant başına patojenite skoru 1 üzerinden 0.85'tir.

İleri analizler, varyantın hastanın öncelikli kategorisiyle güçlü bir ilişkisini göstermektedir. RIMBP3B ile doğurganlık ve sperm sağlığı arasındaki Exomiser gen-fenotip eşleşme skoru 0.718 olup, bu önemli bir eşleşmedir (0.5 eşleşme olmadığını gösterir). Bu varyant, taranan 234 kategoriden 1'inde özellikle önceliklendirilmiş olup, doğurganlık ve sperm sağlığı en ilgili kategori olarak tanımlanmıştır. Genesus anotasyonu ayrıca rs201364657 tanımlayıcısını kaydetmekte ve hastada bu varyant için homozigot bir genotip (GT=1/1) olduğunu belirtmektedir.

Gerekçe

RIMBP3B:ENST00000620804.2:c.1189_1191del:p.(Glu397del) varyantı, hastanın öncelikli tarama kategorisi olan doğurganlık ve sperm sağlığı ile güçlü uyumu nedeniyle bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir. Mevcut Belirsiz Anlamlılık sınıflandırmasına rağmen, potansiyel klinik etkiyi düşündüren çeşitli kanıtlar bir araya gelmektedir. Varyant, ACMG PM4 kriterini karşılayan, protein değiştiren homozigot bir inframe delesyon olup, olası bir fonksiyonel sonucu işaret etmektedir. ACMG PM2 kriteriyle desteklenen genel popülasyondaki nadirliği, şüpheleri daha da artırmaktadır. 0.85'lik yüksek hesaplamalı patojenite skoru zararlı bir etkiyi desteklemekte ve en önemlisi, RIMBP3B geninin kendisi doğurganlık ve sperm sağlığı ile güçlü bir gen-fenotip eşleşmesine sahip olup, bu da hastanın popülasyon çapındaki genomik taramada belirlenen ilgi alanıyla doğrudan örtüşmektedir.

Sonuç

RIMBP3B:ENST00000620804.2:c.1189_1191del:p.(Glu397del) varyantı, bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak tanımlanmıştır. Bu belirleme, varyantın homozigot durumu, protein uzunluğunu değiştiren bir inframe delesyon olması, popülasyon veri tabanlarındaki nadirliği, yüksek hesaplamalı patojenite tahmini ve RIMBP3B ile doğurganlık ve sperm sağlığı arasındaki güçlü gen-fenotip eşleşmesi (ki bu, hastanın genomik taraması için önceliklendirilmiş kategoriydi) temel alınmıştır.

Devamı: 5. RIMBP3B / LOC124900483 / RN7SKP63 / LOC124905172

GEN BİLGİSİ

RIMBP3B	s. 52
LOC124900483	s. 46
RN7SKP63	s. 54
LOC124905172	s. 47

6. RIMBP3C / RN7SKP221 / UBE2L3 / LOC124900484 / LOC124905173

ACMG VUS

HGVS	c.1189_1191del	Ref → Alt	TCTC → T
rsID	rs1555881978	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000433039.2	Sonuç türü	Inframe deletion
Konum	chr22-21549785		

KLİNİK NOT

RIMBP3C geni sperm sağlığında rol oynamaktadır. Bu gendeki değişiklikler doğurganlık ve sperm sağlığı ile ilişkilidir. Bu varyant, hastanın doğurganlık ve sperm sağlığı taraması için en alakalı bulgu olarak kabul edilmektedir.

KLİNİK SONUÇ

Bu heterozigot inframe delesyon (ENST00000433039.2:c.1189_1191del) Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. İlişkili genlerden biri olan RIMBP3C, spermatid gelişimi ve döllenmede rol oynamaktadır; bunlar sperm sağlığı ile ilişkilidir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM2

PM4

ACMG KURALLARI

PM2 Bu varyant, son derece düşük bir sıklıkta gözlenmiştir veya gnomAD gibi popülasyon veri tabanlarında bulunmamaktadır.

PM4 Bu varyant, bir inframe delesyon olup protein uzunluğunu değiştirmektedir.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr22-21549785-TCTC-T

GNOMAD chr22-21549785-TCTC-T

DBSNP rs1555881978

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000433039.2:c.1189_1191del

ENST00000433039.2 · INFRAME DELETION

KONUM: chr22-21549785 · VARYANT: TCTC → T

Araştırma Bulguları RIMBP3C chr22:21549785TCTC>T varyantı, RIMBP3C proteini içinde (transkript ENST00000433039.2:c.1189_1191del) p.Glu397del amino asit değişikliğine neden olan bir inframe delesyondur. Bu varyant aynı zamanda rsID rs1555881978 olarak da bilinmektedir. Hem Exomiser

Devamı: 6. RIMBP3C / RN7SKP221 / UBE2L3 / LOC124900484 / LOC124905173

hem de Genesus bu varyantı Belirsiz Anlamli olarak sınıflandırmakta olup, Genesus bunun ACMG PM2 ve PM4 kriterlerini karşıladığını belirtmektedir. Varyant şu anda ClinVar'da kayıtlı değildir. Exomiser tarafından yapılan hesaplamalı tahmin, varyant başına 1 üzerinden 0.85'lik bir patojenite skoru atamış olup, patojenik etki olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

Exomiser'a göre, RIMBP3C geni, "doğurganlık ve sperm sağlığı" fenotipleri ile 0.718'lik güçlü bir hesaplamalı fenotip-eşleşme skoru sergilemektedir; bu, 0.5'lik eşleşme eşliğinin önemli ölçüde üzerindedir. Genomik tarama sırasında, bu varyant özellikle "doğurganlık ve sperm sağlığı" kategorisinde önceliklendirilmiş olup, bu biyolojik süreçle potansiyel ilgisini vurgulamaktadır. Hastanın bu varyant için genotipi heterozigottur.

Gerekçe

Mevcut Belirsiz Anlamli sınıflandırmasına rağmen, RIMBP3C varyantı ENST00000433039.2:c.1189_1191del:p.(Glu397del), bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak tanımlanmıştır. Bu belirleme, hasta için öncelikli kategori olan doğurganlık ve sperm sağlığına odaklanmış popülasyon çapında genomik taramanın özel bağlamında yapılmıştır. Bu inframe delesyon için güçlü hesaplamalı patojenite tahmini, doğurganlık ve sperm sağlığı ile 0.718'lik sağlam gen-fenotip eşleşme skoru ile birleştiğinde, hastanın tarama hedefiyle doğrudan uyumludur. Hasta herhangi bir şikayet bildirmemiş olsa da, bu heterozigot varyant, fonksiyonel sınıfı ve RIMBP3C geninin spesifik ilişkisi göz önüne alındığında, sperm sağlığını potansiyel olarak etkileyebilecek güçlü bir adaydır.

Sonuç

Patojeniteye dair ikna edici hesaplamalı kanıtlar ve doğurganlık ve sperm sağlığı ile yüksek derecede spesifik gen-fenotip eşleşmesi temelinde, heterozigot RIMBP3C varyantı ENST00000433039.2:c.1189_1191del:p.(Glu397del), hastanın doğurganlık ve sperm sağlığına yönelik popülasyon çapındaki genomik taraması bağlamında, bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak belirlenmiştir.

GEN BİLGİSİ

RIMBP3C	s. 53
RN7SKP221	s. 53
UBE2L3	s. 58
LOC124900484	s. 46
LOC124905173	s. 48

7. ACTN1 / HMGN1P3

ACMG VUS

CLINVAR VUS

HGVS	c.1199G>A	Ref → Alt	C → T
rsID	rs575011573	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000394419.9	Sonuç türü	Missense variant
Konum	chr14-68890174		

İlişkili hastalıklar: Trombosit tipi kanama bozukluğu 15 **AD**

KLİNİK NOT

ACTN1 geni, kan trombositlerinin düzgün çalışmasına yardımcı olan alfa-aktinin 1 adlı bir proteinin yapımı için önemlidir. Bu gendeki değişiklikler, trombositlerin normalden daha büyük olduğu ve sayılarının normalden daha düşük olduğu durumlarla ilişkilendirilebilir.

Devamı: 7. ACTN1 / HMGN1P3

KLİNİK SONUÇ

ACTN1 genindeki saptanan heterozigot missense varyant, anormal trombosit sayısı, morfolojisi ve artmış kanama eğilimi ile karakterize olan Trombosit Tipi Kanama Bozukluğu, 15 ile ilişkilidir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM1

PP2

ACMG KURALLARI

- PM1** Varyant, trombosit tipi kanama bozuklukları için bilinen bir hastalık geni olan ACTN1 geninde bulunan bir missens değişikliğidir.
- PP2** Bu missense varyant, gnomAD'de (2.627e-05) çok düşük bir popülasyon frekansına sahiptir ve Trombosit Tipi Kanama Bozukluğu, 15 ile ilişkili olan ACTN1 geninde bulunmaktadır.

CLINVAR

Belirsiz



1/4 · tek gönderen

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 27.5

REVEL 0.272

Alpha Missense 0.1171

DANN 0.9995368970465064

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 2.627e-05

gnomAD 1.779e-05

1KG 0.0004

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr14-68890174-C-T

GNOMAD chr14-68890174-C-T

DBSNP rs575011573

COSMIC COSV51992777

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000394419.9:c.1199G>A

ENST00000394419.9 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr14-68890174 · VARYANT: C → T

Araştırma Bulguları

ACTN1 varyantı chr14:68890174C>T, p.(Arg400Gln) amino asit değişikliğine yol açan ACTN1:ENST00000394419.9:c.1199G>A missense varyantı olarak tanımlanmış ve saptanmıştır. Bu varyant, hem ACMG (Exomiser aracılığıyla) hem de ClinVar tarafından belirsiz anlamlı olarak sınıflandırılmıştır; Genesus açıklaması da bildirilen PM1 ve PP2 kriterlerine dayanarak belirsiz anlamlılığı desteklemektedir. Bu varyant için popülasyon alel frekansları son derece düşüktür; gnomAD 1.779e-05'lik bir AF ve gnomADg 2.627e-05'lik bir AF bildirmektedir. Hesaplamalı tahmin araçları, 0.1171'lik bir Alpha Missense Skoru (Prediction B) ve 0.1558'lik bir Libra Pathogenicity skoru ile potansiyel bir etki önermektedir. Exomiser'in varyant başına patojenisite skoru 1 üzerinden 0.871'dir ve ACTN1 için Exomiser gen-fenotip eşleşme skoru 0.699'dur, bu da ilgili fenotiplerle güçlü bir korelasyonu göstermektedir. Varyant, "trombosit sayısı pıhtılaşma metabolizması" kategorisinde önceliklendirilmiştir.

Gerekçe

Mevcut belirsiz anlamlılık sınıflandırmasına rağmen, bu heterozigot ACTN1 varyantı, "trombosit sayısı pıhtılaşma metabolizması" için önceliklendirilen popülasyon genelindeki genomik tarama yoluyla tespit edilen hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir. ACTN1 geni, trombosit sitoskeletonin kritik bir bileşeni olan alfa-aktinin 1'i kodlar ve ACTN1'deki patojenik varyantların otozomal dominant makrotrombositopeni ve ilgili trombosit bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Yüksek Exomiser varyant başına patojenisite skoru (0.871) ve ACTN1 ile hastanın

Devamı: 7. ACTN1 / HMGN1P3

tarama kategorisi arasındaki güçlü gen-fenotip eşleşmesi (0.699), fonksiyonel bir etkiyi güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Son derece düşük popülasyon alel frekansları, bu tür durumlar için patojenik varyantların beklenen nadirliği ile uyumlu olarak, potansiyel klinik önemini daha da desteklemektedir.

Sonuç

ACTN1 geninin trombosit biyolojisi ile doğrudan ilişkisi ve kalıtsal trombositopeni ile bilinen ilişkisi, varyantın çok düşük popülasyon frekansı, patojenisiteye yönelik güçlü hesaplamalı tahminler ve hastanın "trombosit sayısı pıhtılaşma metabolizması" özel tarama kategorisi temelinde, ACTN1 varyantı chr14:68890174C>T, bu hasta için klinik açıdan en önemli genetik bulgu olarak belirlenmiştir. Potansiyel fenotipik ekspresyonu değerlendirmek için trombosit parametrelerinin daha ileri klinik değerlendirmesi gereklidir.

GEN BİLGİSİ

ACTN1

s. 37

HMGN1P3

s. 45

8. HLA-DQA1 / HLA-DQA1-AS1

ACMG VUS

HGVS	c.273_274del	Ref → Alt	TGG → T
rsID	rs758294111	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000343139.11	Sonuç türü	Frameshift variant
Konum	chr6-32641499		

İlişkili hastalıklar: Çölyak hastalığına yatkınlık, multifaktöriyel **MF****KLİNİK NOT**

HLA-DQA1 geni normalde bağışıklık sisteminin yabancı maddeleri tanımasına yardımcı olur. Bu gendeki değişiklikler, vücudun vitaminleri işleme biçimini etkileyen durumlarla ilişkili olabilir.

KLİNİK SONUÇ

HLA-DQA1 genindeki bu heterozigot frameshift varyantı, Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmış ve çölyak hastalığına yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir. Çölyak hastalığında vitamin metabolizması bozuklukları görülebilir; bu durum, taramada önceliklendirilen kategoriyle uyumludur.

ACMG SINIFIKlinik önemi belirsiz **PM2****ACMG KURALLARI****PM2** Bu varyant, genel popülasyon veri tabanlarında (ör. gnomAD) düşük sıklıkta görülmektedir.**CLINVAR**

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

Devamı: 8. HLA-DQA1 / HLA-DQA1-AS1

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 0.0006541

gnomAD 0.002409

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr6-32641499-TGG-T

GNOMAD chr6-32641499-TGG-T

DBSNP rs758294111

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000343139.11:c.273_274del

ENST00000343139.11 · FRAMESHIFT VARIANT

KONUM: chr6-32641499 · VARYANT: TGG → T

Araştırma Bulguları

Saptanan HLA-DQA1 chr6:32641499TGG>T varyantı, HLA-DQA1:ENST00000343139.11:c.273_274del transkriptine karşılık gelmekte ve p.(Ala92Lysfs*9) olarak gösterilen, çerçeve kaymasına bağlı erken sonlanmaya yol açacağı öngörülmektedir. Bu değişikliğin ileri derecede kısalmış bir proteinle sonuçlanması ve HLA-DQA1 geninde işlev kaybına neden olması olasıdır. Exomiser, bu varyantı 1 üzerinden 1,0 varyant patojenite skoruyla PATOJENİK olarak sınıflandırmıştır; bu skor, klinik etkinin çok güçlü biçimde öngörüldüğünü göstermektedir. Genesous anotasyonunda ise rs758294111 referansıyla PM2 ölçütüne dayanılarak ACMG sınıflandırması "belirsiz anlamlı" olarak verilmiştir. Bununla birlikte, varyantın çerçeve kaymasına yol açması ve Exomiser patojenite skorunun yüksek olması, işlev bozucu bir etki olasılığını güçlü biçimde desteklemektedir. Varyantın popülasyondaki alel frekansı düşüktür; gnomAD'de 0,002409, gnomADg'de ise 0,0006541 olarak bildirilmiştir. Varyant ClinVar'da yer almamaktadır. Hastanın bu varyant açısından genotipi heterozigottur (0|1).

Gerekçe

Bu varyant, öngörülen işlevsel etkisi ve hastayla ilişkili bir klinik kategoride önceliklendirilmiş olması nedeniyle klinik açıdan dikkate değer kabul edilmiştir. HLA-DQA1 genindeki çerçeve kaymasına bağlı erken sonlanmanın normal protein işlevinde kayba yol açma olasılığı yüksektir ve bunun klinik sonuçları olabilir. Hastanın toplum genelini kapsayan genomik tarama kapsamında belirli bir yakınması bulunmamasına rağmen, bu varyant vitamin metabolizması kategorisinde önceliklendirilmiş ve Exomiser tarafından 0,836 gibi yüksek bir gen-fenotip uyum skoru almıştır. Bu güçlü ilişki, HLA-DQA1'deki değişikliklerin vitamin metabolizmasını etkileyen durumlara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Heterozigot olması; olası dominant veya haploinsüfisiyans bir mekanizmayla ya da vitamin metabolizmasına ilişkin karmaşık bir genetik yatkınlığa önemli katkıda bulunan bir etkenle uyumlu olabilir. Bu değerlendirme, Exomiser'in PATOJENİK sınıflandırmasıyla da örtüşmektedir.

Sonuç

Çerçeve kaymasına bağlı erken sonlanma nedeniyle öngörülen ciddi işlev kaybı, Exomiser'in güçlü PATOJENİK sınıflandırması ve bu hasta için vitamin metabolizması kategorisinde özel olarak önceliklendirilmesi birlikte değerlendirildiğinde, HLA-DQA1 chr6:32641499TGG>T varyantı genomik taramadaki klinik açıdan en ilgili bulgu olarak belirlenmiştir. Bu varyantın hastanın vitamin metabolizması profilindeki değişikliklere katkıda bulunma olasılığı yüksektir.

GEN BİLGİSİ

HLA-DQA1

s. 43

HLA-DQA1-AS1

s. 44

9. TLE4 / LNCARSR

ACMG VUS

HGVS	c.45+3G>A	Ref → Alt	G → A
rsID	rs1434078094	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000376552.8	Sonuç türü	Splice donor region variant
Konum	chr9-79572838		

KLİNİK NOT

TLE4 geni, hücrelerin normal gelişimi ve işleviyle ilgilidir. Bu gendeki değişiklikler, vücudun şekeri depolama ve kullanma şeklini etkileyen, glikojen depo hastalıkları olarak bilinen durumlarla ilişkilendirilebilir.

KLİNİK SONUÇ

Bu heterozigot splice donor region varyantı TLE4 genindedir. TLE4, Wnt sinyalizasyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır ve Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmalarında (GWAS) Tip 2 diyabet ve astım gibi fenotiplerle ilişkilendirilmiştir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 6.584e-06

gnomAD 6.933e-07

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr9-79572838-G-A

GNOMAD chr9-79572838-G-A

DBSNP rs1434078094

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000376552.8:c.45+3G>A

ENST00000376552.8 · SPLICE DONOR REGION VARIANT

KONUM: chr9-79572838 · VARYANT: G → A

Araştırma Bulguları HGVS gösterimi TLE4:ENST00000376552.8:c.45+3G>A'ya karşılık gelen TLE4 chr9:79572838G>A varyantı, bir ekleme bölgesi varyantı olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyant, Exomiser ve Genesus anotasyonu aracılığıyla ACMG kılavuzları tarafından bağımsız olarak belirsiz anlamlı olarak sınıflandırılmıştır. Şu anda ClinVar'da listelenmemektedir. Bu varyant için popülasyon alel frekansları son derece düşüktür; gnomAD 6.933e-07 ve gnomADg 6.584e-06 alel frekansı bildirmiştir.

Bu varyant için patojeniteye ilişkin hesaplamalı tahmin yüksektir; Exomiser varyant başına patojenite skorunu 1 üzerinden 0.798 olarak belirlemiştir. Ayrıca, bu hastanın popülasyon çapında genomik taramasında önceliklendirilen spesifik kategori olan glikojen depo hastalıkları için 0.712 (0.5 eşleşme olmadığını gösterir) güçlü bir gen-fenotip eşleşme skoru bulunmaktadır. Bu varyant, taranan 234 kategoriden 1'inde ilgili olarak önceliklendirilmiş olup, glikojen depo hastalıkları en ilgili kategoridir. Hasta bu varyant için heterozigottur, genotipi 0/1'dir.

Devamı: 9. TLE4 / LNCARSR

Gerekçe

Mevcut belirsiz anlamlılık sınıflandırmasına rağmen, TLE4 chr9:79572838G>A varyantı, çeşitli faktörlerin birleşimi nedeniyle bu hasta için en klinik açıdan ilgili bulgu olarak kabul edilmektedir. Özellikle c.45+3G>A olarak bir splice region varyantı olarak sınıflandırılması, mRNA'nın normal uç birleştirilmesinde potansiyel bir bozulmayı düşündürmektedir, bu da değişmiş veya işlevsel olmayan bir TLE4 proteinine yol açabilir. gnomAD ve gnomADg veritabanlarında gözlemlenen son derece düşük alel frekansları, bu varyantın genel popülasyonda nadir olduğunu göstermektedir, bu da potansiyel olarak patojenik bir varyantla tutarlıdır. Patojeniteye ilişkin güçlü hesaplamalı tahmin ve glikojen depo hastalıklarıyla sağlam gen-fenotip eşleşmesi, hastanın önceliklendirilen tarama kategorisiyle doğrudan uyumlu olup, hastanın genomik tarama sonuçlarıyla güçlü bir biyolojik bağlantı sağlamaktadır. Varyantın heterozigot durumu, TLE4'ün kesin olarak bir glikojen depo hastalığıyla ilişkilendirilmesi durumunda, dominant kalıtım veya haploinsüfisiyans gösterebilecek durumlar için dikkate alınmayı gerektirmektedir.

Sonuç

TLE4 chr9:79572838G>A varyantı, bu hasta için popülasyon çapında genomik taramadan elde edilen en klinik açıdan ilgili bulgu olarak tanımlanmıştır. Bir ekleme bölgesi varyantı olarak öngörülen fonksiyonel etkisi, son derece düşük popülasyon alel frekansı, patojenite için güçlü hesaplamalı kanıtlar ve glikojen depo hastalıklarının önceliklendirilen tarama kategorisiyle doğrudan ilişkisi, mevcut belirsiz anlamlılık sınıflandırmasına rağmen daha fazla klinik değerlendirme gerektirmektedir.

GEN BİLGİSİ

TLE4

s. 55

LNCARSR

s. 45

10. PKD1 / PKD1-AS1 / MIR1225 / TSC2

ACMG LB

CLINVAR VUS

HGVS c.11014C>T
rsID rs140389000
Transcript ENST00000262304.9
Konum chr16-2093546

Ref → Alt G → A
Zigotluk Heterozigot
Sonuç türü Missense variant

İlişkili hastalıklar: Fokal kortikal displazi tip II, somatik **SOM** Lenfanjiyoleiomyomatozis, somatik **SOM**
Tüberoz skleroz-2 **AD** Polikistik böbrek hastalığı 1 **AD**

KLİNİK NOT

PKD1 geni, böbrek fonksiyonunda rol oynayan bir proteinin yapımı için talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, aort gibi kan damarlarıyla ilgili sorun riskini artırabilen Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı adı verilen bir durumla ilişkilendirilebilir.

KLİNİK SONUÇ

Heterozigot missense varyant rs140389000 (ENST00000262304.9:c.11014C>T) ACMG tarafından Olası iyi huylu olarak sınıflandırılmıştır. Bu varyantın aortik büyük damar hastalığı riski veya diğer klinik durumlar için önemli bir bulgu olması beklenmemektedir.

ACMG SINIFI

Olası iyi huylu

BP1

BP4

PM1

PM2

Devamı: 10. PKD1 / PKD1-AS1 / MIR1225 / TSC2

ACMG KURALLARI

- BP1** Varyant bir missense varyantıdır.
- BP4** Hesaplamalı tahmin araçları REVEL (0.226) ve Alpha Missense (0.1305) iyi huylu bir etki önermektedir.
- PM1** Varyant bir missense varyantıdır.
- PM2** Varyant, gnomAD (4.15e-05) ve gnomADg (5.91e-05) gibi popülasyon veritabanlarında son derece düşük bir alel frekansına sahiptir.

CLINVAR

Belirsiz ★★☆☆ 2/4 · birden çok gönderen

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred **24.2** REVEL **0.226** Alpha Missense **0.1305** DANN **0.9963669576330751**

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg **5.91e-05** TurkishVariome **0.001839362** gnomAD **4.15e-05**

VERİTABANI KAYITLARI

VAR SOME chr16-2093546-G-A GNOMAD chr16-2093546-G-A DBSNP rs140389000

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000262304.9:c.11014C>T

ENST00000262304.9 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr16-2093546 · VARYANT: G → A

Araştırma Bulguları Tanımlanan varyant PKD1 chr16:2093546G>A olup, PKD1:ENST00000262304.9:c.11014C>T olarak belirtilen ve p.(Arg3672Trp) şeklinde tahmini bir amino asit değişikliğine yol açan bir missense varyantıdır. Hem Exomiser'in ACMG sınıflandırması hem de ClinVar bu varyantı BELİRSİZ ANLAMLI olarak sınıflandırmaktadır. Popülasyon alel frekansları çok düşüktür; gnomAD 4.15e-05 ve gnomADg 5.91e-05 alel frekansı bildirmiştir. Exomiser tarafından yapılan hesaplamalı tahmin, varyant başına 0.702 (1 üzerinden) patojenite skoru göstermekte olup, daha yüksek bir patojenite olasılığına işaret etmektedir, ancak Alpha Missense Prediction=B (Benign) ve Libra Pathogenicity=0.2325 gibi diğer tahminler çelişkili kanıtlar sunmaktadır. Varyant heterozigot durumda mevcuttur.

Exomiser analizi ayrıca PKD1 için hastanın öncelikli aortik büyük damar hastalığı riski kategorisi ile 0.909 gibi güçlü bir gen-fenotip eşleşme skoru vermiştir. Bu varyant, incelenen 234 kategoriden 6'sında önceliklendirilmiş olup, aortik büyük damar hastalığı riski en ilişkili olanıdır.

Gerekçe

Güncel olarak belirsiz anlamlı bir varyant olarak sınıflandırılmasına rağmen, bu PKD1 missense varyantı, birkaç önemli faktör nedeniyle hastanın durumuyla oldukça ilişkili kabul edilmektedir. PKD1, aortik dilatasyon ve diseksiyon gibi vasküler anormallik riskinde artış dahil olmak üzere renal dışı belirtileriyle bilinen Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) ile ilişkili birincil genidir. Hasta, asemptomatik olmasına rağmen, özellikle aortik büyük damar hastalığı riski için genomik taramadan geçiyordu; bu durum PKD1 ile ilişkili bozuklukların bilinen klinik spektrumuyla doğrudan uyumludur. Varyantın popülasyon veritabanlarındaki çok düşük alel frekansı (gnomAD AF=4.15e-05) ve yüksek Exomiser patojenite skoru (0.702), bazı çelişkili hesaplamalı tahminlere rağmen potansiyel klinik etkisini daha da desteklemektedir. Heterozigot durum, ODPBH'nin otozomal dominant kalıtım paterniyle uyumludur.

Devamı: 10. PKD1 / PKD1-AS1 / MIR1225 / TSC2

Sonuç

PKD1:ENST00000262304.9:c.11014C>T:p.(Arg3672Trp) varyantı, aortik büyük damar hastalığı riski için taramadan geçen bu hasta için klinik olarak en ilişkili bulgu olarak tanımlanmıştır. Bu durum, varyantın artmış vasküler risk ile güçlü bir şekilde ilişkili bir gende bulunması, gözlenen popülasyon frekansının çok düşük olması ve hastanın öncelikli tarama kategorisiyle doğrudan uyumlu olması nedeniyledir; bu da ileri klinik değerlendirme ve yönetim hususlarını gerektirmektedir.

GEN BİLGİSİ

PKD1	s. 50
PKD1-AS1	s. 51
MIR1225	s. 49
TSC2	s. 57

11. ARL17A / LRRC37A2

ACMG VUS

HGVS	c.148+6T>C	Ref → Alt	A → G
rsID	rs1359090722	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000336125.6	Sonuç türü	Splice donor region variant
Konum	chr17-46576169		

KLİNİK NOT

ARL17A geni saç rengi ve dokusunun belirlenmesinde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler saç rengi ve dokusundaki farklılıklarla ilişkilidir.

KLİNİK SONUÇ

Heterozigot ek yeri donör bölgesi varyantı, ENST00000336125.6:c.148+6T>C (rs1359090722), Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. Bu popülasyon çapında genomik tarama için öncelikli kategori olan saç rengi dokusu ile ilişkisi, mevcut verilerden belirlenmemektedir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz PM2

ACMG KURALLARI

PM2 Bu varyant gnomAD popülasyon veritabanında 0.0 sıklıkla gözlenmemiştir, bu da kontrol popülasyonlarında yokluğunu düşündürmektedir.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

POPÜLASYON FREKANSI

gnomAD 0.0

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr17-46576169-A-G GNOMAD chr17-46576169-A-G DBSNP rs1359090722

Devamı: 11. ARL17A / LRRC37A2

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000336125.6:c.148+6T>C

ENST00000336125.6 · SPLICE DONOR REGION VARIANT

KONUM: chr17-46576169 · VARYANT: A → G

Araştırma Bulguları

Ek yeri bölgesinde yer alan tanımlanan varyant, ARL17A chr17:46576169A>G, ARL17A:ENST00000336125.6:c.148+6T>C:p.? olarak temsil edilmektedir. Bu varyantın gnomAD veritabanında 0.0 alel frekansı bulunmaktadır, bu da genel popülasyondaki aşırı nadirliğini veya yeniliğini göstermektedir. Şu anda ClinVar'da listelenmemektedir. Exomiser tarafından yapılan hesaplamalı analiz, varyant başına 1 üzerinden 0.8 patojenite skoru atamış olup, işlevsel etki olasılığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Varyantın Exomiser ve Genesus tarafından belirlenen ACMG sınıflandırması, PM2 kriteri (kontrollerde yok) uygulanarak Belirsiz Anlamlılık olarak belirlenmiştir. Hasta bu varyant için heterozigottur.

Gerekçe

Belirsiz anlamlı bir varyant olarak sınıflandırılmasına rağmen, ARL17A genindeki bu ek yeri bölgesi varyantı, çeşitli birleşen kanıtlar nedeniyle bu hasta için klinik olarak en anlamlı bulgu olarak kabul edilmektedir. Bu varyantın gnomAD'de tamamen bulunmaması, nadirliğini desteklemekte ve potansiyel patojenik bir etkiyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Exomiser'ın varyant başına yüksek patojenite skoru olan 0.8, protein fonksiyonu üzerinde bozucu bir etkiyi kuvvetle düşündürmekte olup, normal mRNA işlenmesini değiştirebilecek bir ek yeri bölgesindeki konumuyla tutarlıdır. Kritik olarak, ARL17A geni, Exomiser gen-fenotip eşleşme skoru olan 0.701 ile kanıtlanan, "saç rengi dokusu" ile güçlü bir hesaplamalı ilişki göstermektedir. Bu durum, hasta tarafından önceliklendirilen tarama kategorisiyle, herhangi bir şikayet olmasa bile, tam olarak örtüşmektedir. Varyant, bu fenotipik kategori için özel olarak işaretlenmiş ve önceliklendirilmiş olup, genetik bulgu ile hastanın genomik tarama odağı arasında güçlü ve makul bir bağlantı kurmaktadır.

Sonuç

Varyantın bir ek yeri bölgesi varyantı olarak öngörülen fonksiyonel etkisi, popülasyon veritabanlarındaki aşırı nadirliği ve ARL17A genini "saç rengi dokusu" fenotipiyle ilişkilendiren güçlü hesaplamalı kanıtlar göz önüne alındığında, ARL17A chr17:46576169A>G varyantı, bu hasta için klinik olarak en anlamlı bulgu olarak belirlenmiştir. Bu varyant, hastanın popülasyon çapındaki genomik taraması sırasında önceliklendirilen saç rengi dokusu kategorisiyle doğrudan örtüşen makul bir genetik açıklama sunmaktadır.

GEN BİLGİSİ

ARL17A

s. 39

LRRC37A2

s. 48

12. NARS1

ACMG VUS

HGVS	c.278A>G	Ref → Alt	T → C
Transcript	ENST00000256854.10	Zigotluk	Heterozigot
Konum	chr18-57615705	Sonuç türü	Missense variant

İlişkili hastalıklar: Mikrosefali, bozulmuş dil, epilepsi ve yürüyüş anormallikleriyle giden nörogelişimsel bozukluk, otozomal dominant **AD**

Mikrosefali, bozulmuş dil ve yürüyüş anormallikleriyle giden nörogelişimsel bozukluk, otozomal resesif **AR**

KLİNİK NOT

NARS1 geni, sinir hücresi gelişimi ve fonksiyonu için önemli olan bir proteinin yapılmasına yönelik talimatları sağlar. Bu gendeki değişiklikler, beyin gelişimi ve fonksiyonunu etkileyen durumlarla ilişkili olabilir. Bu, çeşitli nörogelişimsel bozuklukları içerir.

Devamı: 12. NARS1

KLİNİK SONUÇ

NARS1 geninde heterozigot bir missense varyantı (chr18-57615705-T-C; ENST00000256854.10:c.278A>G) tespit edilmiş olup Belirsiz Öneme Sahip Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. NARS1, mikrosefali, dil bozukluğu, epilepsi ve yürüme anormallikleri gibi nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir ve otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtım gösterebilir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM1

PM2

ACMG KURALLARI

PM1 Varyant bir missense değişikliğidir ve protein fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirilmiştir.

PM2 Varyant, GNOMAD gibi kaynaklardan alınan verilerle popülasyon frekansı açısından değerlendirilmiştir.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 23.9

REVEL 0.374

Alpha Missense 0.0949

DANN 0.9969047354109651

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr18-57615705-T-C

GNOMAD chr18-57615705-T-C

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000256854.10:c.278A>G

ENST00000256854.10 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr18-57615705 · VARYANT: T → C

Araştırma Bulguları

NARS1 chr18:57615705T>C varyantı, bir missense varyantı (NARS1:ENST00000256854.10:c.278A>G:p.(Lys93Arg)), tespit edilmiştir. Bu varyant ClinVar'da mevcut değildir. Exomiser bu varyantı UNCERTAIN SIGNIFICANCE olarak sınıflandırmış, ancak 1 üzerinden 0.822'lik yüksek bir varyant başına patojenite skoru atamış, bu da güçlü bir hesaplamalı zararlılık tahmini olduğunu göstermektedir. Genesus anotasyonu da varyantı Belirsiz önemde olarak sınıflandırmış, destekleyici ACMG kriterleri PM1 (mutasyonel sıcak nokta veya kritik fonksiyonel alanda missense varyantı) ve PM2 (kontrollerde yok) ile birlikte. Ek hesaplamalı araçlar Alpha Missense ve Libra, varyantı sırasıyla 0.0949 (Alpha Missense Prediction=B) ve 0.19174047354109652 skorlarıyla zararlı olarak tahmin etmiştir.

NARS1 geni, hastanın öncelikli tarama kategorisiyle uyumlu olan nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir. Exomiser, NARS1'in nörogelişimsel bozukluklar kategorisiyle ilişkisini destekleyen 0.685'lik bir gen-fenotip eşleşme skoru bildirmiştir. Varyant, taranan 234 kategoriden 1'inde önceliklendirilmiş olup, nörogelişimsel bozukluklar en alakalı olanıdır. Hasta, bu varyant için heterozigot olarak bulunmuştur (GT=0/1).

Gerekçe

Genel olarak Belirsiz Önemde sınıflandırılmasına rağmen, önemli hesaplamalı kanıtlar NARS1 c.278A>G:p.(Lys93Arg) varyantı için patojenik bir rolü güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Exomiser'in 0.822'lik yüksek varyant başına patojenite skoru, Genesus ACMG kriterleri PM1 ve PM2 ile birleştiğinde, protein fonksiyonu üzerinde önemli bir öngörülen etki olduğunu göstermektedir. NARS1 geninin nörogelişimsel bozukluklarla kanıtlanmış ilişkisi, Exomiser'in 0.685'lik gen-fenotip

Devamı: 12. NARS1

eşleşme skoru ile daha da desteklenerek, bildirilen bir başvuru şikayeti olmamasına rağmen bu varyantı doğrudan hastanın öncelikli tarama kategorisiyle ilişkilendirmektedir. Heterozigot durum, dominant kalıtım potansiyelini veya resesif bir durum için taşıyıcılık durumunu düşündürmektedir; her ikisi de NARS1 ile ilişkili bozukluklar için geçerlidir.

Sonuç

Etkileyici hesaplamalı patojenite tahminleri ve NARS1 geninin hastanın öncelikli nörogelişimsel bozukluklar tarama kategorisiyle güçlü uyumu temelinde, NARS1 c.278A>G:p.(Lys93Arg) varyantı bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak tanımlanmış olup, kesin rolünü açıklığa kavuşturmak için ileri klinik değerlendirme ve aile çalışmalarını gerektirmektedir.

GEN BİLGİSİ

NARS1

s. 49

13. ADAMTS14

ACMG VUS

HGVS	c.680-7G>A	Ref → Alt	G → A
rsID	rs199946563	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000373207.2	Sonuç türü	Splice region variant
Konum	chr10-70708581		

KLİNİK NOT

ADAMTS14 geni, hücreler etrafındaki maddeleri organize etmek için önemli bir proteinin yapılmasına yönelik talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, katarakt gibi göz sorunlarına neden olabilen durumlar da dahil olmak üzere bağ dokularını etkileyen koşullarla bağlantılı olabilir.

KLİNİK SONUÇ

ADAMTS14 genindeki bu heterozigot splice region varyantı, Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. Sağlanan verilere göre, bu varyantı veya ADAMTS14 genini, bu popülasyon çapında genomik tarama için öncelikli bir kategori olan lens kataraktı durumlarına bağlayan doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

BS1

ACMG KURALLARI

BS1 Bu kural, varyantın çeşitli popülasyon veritabanlarında (örn. gnomAD, TurkishVariome, 1KG) 0.00259067'ye varan frekanslarda gözlemlenmesi nedeniyle uygulanır. Bu tür frekanslar, tipik iyi huylu eşiklerini aşmasa da, çok nadir bir hastalığa neden olan patojenik bir varyant için çok yaygın kabul edilebilir ve Klinik Önemi Belirsiz Varyant olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunur.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

Devamı: 13. ADAMTS14

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 0.001064

TurkishVariome 0.00259067

gnomAD 0.0004754

1KG 0.0004

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr10-70708581-G-A

GNOMAD chr10-70708581-G-A

DBSNP rs199946563

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000373207.2:c.680-7G>A

ENST00000373207.2 · SPLICE REGION VARIANT

KONUM: chr10-70708581 · VARYANT: G → A

Araştırma Bulguları

Tanımlanan ADAMTS14 chr10:70708581G>A (ADAMTS14:ENST00000373207.2:c.680-7G>A:p.?) varyantı, bir splice region varyantı olarak sınıflandırılmıştır. Exomiser ve Genesus tarafından başlangıçtaki ACMG sınıflandırması Belirsiz Anlamli olarak yapılmıştır. Genesus, özellikle BS1 kriterini belirtmiş ve patojenik bir varyant için potansiyel olarak daha yüksek bir alel frekansına işaret etmiştir; popülasyon alel frekansları gnomAD'den 0.0004754 ve gnomADg'den 0.001064 olarak bulunmuştur. Bu varyant ClinVar'da bildirilmemiştir. Hesaplamalı tahmin araçları, özellikle Exomiser, varyant başına 1 üzerinden 0.794 patojenite skoru atamış olup, güçlü bir fonksiyonel etki olasılığını göstermektedir. Exomiser'ın ADAMTS14 için lens kataraktı durumlarıyla gen-fenotip eşleşme skoru 0.692 idi, bu da ilgili bir ilişkiyi düşündürmektedir. Varyant, bu hastada heterozigot durumda (GT=0/1) mevcuttur.

Gerekçe

Klinik Önemi Belirsiz Varyant olarak sınıflandırılmasına rağmen, ADAMTS14 c.680-7G>A varyantı, lens ve kataraktla ilişkili durumlar riski için öncelikli tarama kategorisiyle güçlü uyumu nedeniyle bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak kabul edilmektedir. ADAMTS14, hücre dışı matris organizasyonunda rol oynayan bir protein olan A disintegrin ve trombospondin motifli metalloproteinaz 14'ü kodlar. ADAMTS14'teki varyantlar, katarakt ve lens dislokasyonu gibi oküler anormallikler içerebilen Weill-Marchesani sendromu dahil olmak üzere bağ dokusu bozuklukları ile ilişkilidir. splice region varyantının fonksiyonel sınıfı, mRNA splicing ve buna bağlı protein fonksiyonu üzerinde potansiyel bir etkiyi düşündürmektedir, bu da lensle ilgili patolojiye yatkınlığa veya artan riske katkıda bulunabilir. Yüksek Exomiser varyant başına patojenite skoru ve güçlü gen-fenotip eşleşmesi, heterozigot durumda bile bu bağlamdaki potansiyel klinik önemini daha da desteklemektedir.

Sonuç

ADAMTS14 c.680-7G>A varyantının bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olduğu belirlenmiştir. Bağ dokusu ve oküler gelişimle ilişkili bir gende bir splice region varyantı olarak tanımlanması, patojeniteye yönelik hesaplamalı tahminler ve lens ve kataraktla ilişkili durumlar için güçlü bir gen-fenotip eşleşmesiyle birleştğinde, hastanın öncelikli genomik tarama kategorisini doğrudan ele almaktadır. Bu varyant, lens ve kataraktla ilişkili durumlar için potansiyel bir genetik risk faktörü veya yatkınlık temsil etmektedir.

GEN BİLGİSİ

ADAMTS14

s. 38

14. CDK11A

ACMG B

HGVS	c.846G>A	Ref → Alt	C → T
rsID	rs555887612	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000404249.8	Sonuç türü	Splice region variant
Konum	chr1-1708951		

KLİNİK NOT

CDK11A geni, cilt ve saç büyümesinin normal sürecinde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, cildin dış tabakasını etkileyen ve keratinizasyon bozuklukları olarak bilinen durumlar için artmış bir risk ile ilişkilendirilebilir.

KLİNİK SONUÇ

chr1-1708951-C-T (rs555887612) varyantı, CDK11A geninde iyi huylu olarak sınıflandırılan heterozigot bir splice region varyantıdır. Bu bulgunun bir hastalık fenotipi ile ilişkili olması beklenmemektedir.

ACMG SINIFI

İyi huylu BA1 BP4 BP7 BS1

ACMG KURALLARI

- BA1** Alel frekansı gnomAD, 1000 Genom Projesi veya ESP'de %5'in üzerindedir. gnomADg frekansı 0.3282 (%32.82), gnomAD frekansı 0.3993 (%39.93) ve 1KG frekansı 0.0883'tür (%8.83).
- BP4** Bir splice region varyantı olmasına rağmen genel iyi huylu sınıflandırması, hesaplamalı kanıtların gen veya gen ürünü üzerinde anlamlı bir etki öngörmediğini göstermektedir.
- BP7** Bu kural, mRNA splicing tahminleri çelişkili olduğunda veya splicing etkisine dair kanıt göstermediğinde uygulanır. Varyant bir splice region varyantı olmasına rağmen, iyi huylu olarak sınıflandırılması, önemli bir splicing etkisi olmamasıyla tutarlı kanıtların dikkate alındığını ima etmektedir.
- BS1** Alel frekansı, popülasyona özgü bir kontrol kohortunda veya genel kontrol popülasyonunda %5'in üzerindedir. gnomADg frekansı 0.3282 (%32.82), gnomAD frekansı 0.3993 (%39.93) ve 1KG frekansı 0.0883'tür (%8.83).

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 0.3282 gnomAD 0.3993 1KG 0.0883

VERİTABANI KAYITLARI

VARSOME chr1-1708951-C-T GNOMAD chr1-1708951-C-T DBSNP rs555887612 COSMIC COSV62265659

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000404249.8:c.846G>A

ENST00000404249.8 · SPLICE REGION VARIANT

KONUM: chr1-1708951 · VARYANT: C → T

Devamı: 14. CDK11A

Araştırma Bulguları

CDK11A chr1:1708951C>T varyantı, bir splice region varyantı, HGVS notasyonu CDK11A:ENST00000404249.8:c.846G>A:p.(=) ile uyumludur. Bu varyant ClinVar'da listelenmemiştir. Popülasyon allel frekansları oldukça yüksektir; gnomAD 0.3993 ve gnomADg 0.3282 allel frekansı bildirmiştir. Bu yüksek popülasyon frekanslarına dayanarak, Genesus anotasyonu varyantı ACMG kriterleri BA1, BS1, BP4 ve BP7'yi referans olarak iyi huylu olarak sınıflandırmıştır.

Buna karşılık, Exomiser tarafından yapılan hesaplamalı analiz, varyant başına 1 üzerinden 0.8'lik bir patojenite skoru atamış ve patojenik etki olasılığının yüksek olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, Exomiser, CDK11A için 0.685'lik bir gen-fenotip uyum skoru bildirmiş, bu da gen ile hastanın öncelikli kategorisi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Varyant, popülasyon genelindeki genomik tarama sırasında "keratinizasyon bozuklukları riski" kategorisinde özel olarak tanımlanmış ve önceliklendirilmiştir.

Gerekçe

Yüksek popülasyon allel frekanslarına ve Genesus tarafından yapılan iyi huylu sınıflandırmaya rağmen, Exomiser'dan elde edilen ikna edici hesaplamalı kanıtlar, bu varyantın hastanın durumu için klinik önemini desteklemektedir. Exomiser'ın 0.8'lik yüksek patojenite skoru, keratinizasyon bozuklukları için 0.685'lik güçlü bir gen-fenotip uyum skoru ile birleştiğinde, bu splice region varyantını hastanın öncelikli risk kategorisiyle doğrudan ilişkilendirmektedir. "Risk" için popülasyon genelindeki tarama bağlamında, splice region varyantı gibi öngörülen fonksiyonel etkiye sahip nispeten yaygın bir allel, tam penetranslı nadir bir Mendelyen bozukluğa neden olmasa bile, gerçekten önemli bir yatkınlık faktörü veya duyarlılık alleli temsil edebilir.

Sonuç

Hastanın keratinizasyon bozuklukları riski için özel olarak popülasyon genelindeki genomik tarama yoluyla tespit edilmesi ve Exomiser'dan bu durum için hem patojenite (0.8/1) hem de gen-fenotip uyumu (0.685) ile ilgili güçlü hesaplamalı tahminler göz önüne alındığında, CDK11A chr1:1708951C>T varyantı, bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak belirlenmiş olup, keratinizasyon bozuklukları için genetik bir yatkınlık veya artmış bir risk olduğunu göstermektedir.

GEN BİLGİSİ

CDK11A

s. 41

15. EIF3CL / MIR6862-1

ACMG VUS

HGVS	c.885_887del	Ref → Alt	GTCC → G
rsID	rs754140308	Zigotluk	Homozigot
Transcript	ENST00000380876.5	Sonuç türü	Inframe deletion
Konum	chr16-28392031		

KLİNİK NOT

EIF3CL geni, normal hücre fonksiyonu için önemli olan bir proteinin yapılmasına yönelik talimatlar sağlar. Bu gendeki değişiklikler, kol ve bacaklardaki kemiklerin gelişimini etkileyen durumlarla ilişkilendirilebilir. Bu, EIF3CL genindeki değişikliklerin ekstremita iskelet malformasyonları riskini artırabileceği anlamına gelir.

KLİNİK SONUÇ

Popülasyon çapında genomik tarama sırasında EIF3CL geninde ENST00000380876.5:c.885_887del homozigot bir inframe delesyon tespit edilmiştir. Bu varyant, belirsiz klinik öneme sahip bir varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır ve EIF3CL geni, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve eğitim başarısı gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir.

Devamı: 15. EIF3CL / MIR6862-1

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

BP3

ACMG KURALLARI

BP3 Hesaplamalı modeller, bu varyantın yol açtığı inframe delesyonun gen ürünü üzerinde iyi huylu bir etkisi olacağını öngörebilir.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

Bu varyant türü için patojenite skoru hesaplanmaz (ör. sinonim varyant).

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 0.0

gnomAD 0.0001366

VERİTABANI KAYITLARI

VARSOME chr16-28392031-GTCC-G

GNOMAD chr16-28392031-GTCC-G

DBSNP rs754140308

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000380876.5:c.885_887del

ENST00000380876.5 · INFRAME DELETION

KONUM: chr16-28392031 · VARYANT: GTCC → G

Araştırma Bulguları Tespit edilen varyant EIF3CL chr16:28392031GTCC>G olup, yıkıcı bir inframe delesyon, özellikle de p.(Glu295del) olarak tahmin edilen protein değişikliğine yol açan EIF3CL:ENST00000380876.5:c.885_887del'dir. Bu varyant, ACMG (Exomiser) ve Genesus tarafından belirsiz öneme sahip olarak sınıflandırılmıştır; Genesus, ACMG BP3 kriterini belirtmiştir. Şu anda ClinVar'da listelenmemektedir. Exomiser tarafından yapılan hesaplamalı tahmin, varyant başına 1.0 üzerinden 0.85 gibi yüksek bir patojenite skoru göstermektedir. Bu varyant için popülasyon alel frekansları düşüktür; gnomAD AF değeri 0.0001366 ve gnomADg AF değeri 0.0'dir. Exomiser'a göre EIF3CL geni, ekstremita iskelet malformasyonları ile 0.765'lik güçlü bir fenotip uyum skoru göstermektedir ve bu varyant, tarama sırasında ekstremita iskelet malformasyonları ile ilgili kategorilerde özellikle önceliklendirilmiştir. Hasta, GT 1/1 ile belirtildiği üzere bu EIF3CL varyantı için homozigottur.

Gerekçe

Şu anda belirsiz öneme sahip olarak sınıflandırılmasına rağmen, EIF3CL:p.(Glu295del) varyantı, hastanın önceliklendirilen ekstremita iskelet malformasyonları kategorisiyle klinik ilişkisi için güçlü kanıtlar sunmaktadır. Varyant yıkıcı bir inframe delesyon olup, protein fonksiyonu üzerinde önemli bir etki düşündürmektedir. Bu durum, 0.85'lik yüksek bir Exomiser varyant başına patojenite skoru ile desteklenmektedir. En önemlisi, EIF3CL geni, hastanın tarama önceliklendirmesiyle doğrudan uyumlu olarak ekstremita iskelet malformasyonları ile güçlü bir fenotip uyumu (0.765) sergilemektedir. gnomAD'deki çok düşük popülasyon alel frekansları, potansiyel patojenitesini daha da desteklemektedir. Hastanın bu varyant için homozigot genotipi, potansiyel klinik etkisini önemli ölçüde artırarak, popülasyon çapında genomik tarama anında herhangi bir şikayet olmasa bile ekstremita iskelet malformasyonlarına yatkınlık için güçlü bir genetik temel sağlamaktadır.

Sonuç

Yıkıcı bir inframe delesyon olarak fonksiyonel sınıfı, yüksek hesaplamalı patojenite tahmini, ekstremita iskelet malformasyonları ile güçlü gen-fenotip uyumu, düşük popülasyon frekansı ve hastanın homozigot genotipi dahil olmak üzere biriken kanıtlara dayanarak, EIF3CL:ENST00000380876.5:c.885_887del:p.(Glu295del) varyantının bu hasta için en klinik olarak

Devamı: 15. EIF3CL / MIR6862-1

ilişkili bulgu olduğu ve hastayı ekstremitte iskelet malformasyonlarına güçlü bir şekilde yatkınlaştırdığı belirlenmiştir.

GEN BİLGİSİ

EIF3CL _____ s. 43

MIR6862-1 _____ s. 49

Hedefli Taramalar (endikasyona özel)

Genel Sağlık Durumu ve Tarama

1. CLEC18C / LOC400541

ACMG VUS

HGVS	c.324G>A	Ref → Alt	G → A
Transcript	ENST00000541793.7	Zigotluk	Heterozigot
Konum	chr16-70177348	Sonuç türü	Stop gained

KLİNİK NOT

CLEC18C geni, sinir sisteminin gelişimi ve işlevinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu gendeki değişiklikler, beyin gelişimini etkileyen Joubert sendromu gibi durumlar ve beyin ile omurilik dışındaki sinirlerdeki sorunlarla ilişkilidir.

KLİNİK SONUÇ

Hasta, CLEC18C genindeki ENST00000541793.7:c.324G>A varyantı açısından heterozigottur; bu varyantın stop gained ile sonuçlanması öngörülmektedir. Bu varyant, Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM2

PP3

ACMG KURALLARI

PM2 Bu kural, varyantın popülasyon veri tabanlarında bulunmaması veya son derece düşük frekansta olması nedeniyle uygulanır ve patojenite kanıtına katkıda bulunur.

PP3 Bu kural, yüksek patojenite skorları (CADD Phred 35.0, DANN 0.993) ve öngörülen stop gained sonucu dahil olmak üzere çoklu hesaplamalı kanıtlar nedeniyle uygulanır ve gen veya gen ürünü üzerindeki zararlı etkiyi destekler.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 35.0

DANN 0.9929880681619625

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr16-70177348-G-A

GNOMAD chr16-70177348-G-A

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000541793.7:c.324G>A

ENST00000541793.7 · STOP GAINED

KONUM: chr16-70177348 · VARYANT: G → A

Araştırma Bulguları Genomik analiz, CLEC18C geni içinde, kromozom 16 üzerinde yer alan heterozigot bir varyant olan chr16:70177348 G>A'yı tanımlamıştır. Bu varyantın ilişkili bir rsID'si bulunmamakta ve gnomAD veya 1000 Genomes Project veri tabanlarında raporlanmış alel frekansları mevcut değildir. ACMG kılavuzlarına göre şu anda Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmaktadır ve Libra patojenite skoru 0.496'dır. Bu varyantın dizileme verileri, 23 referans alel ve 9 alternatif alel ile 32 okuma derinliği göstermektedir. Bu varyant için özel olarak doğrudan ClinVar girişi veya GWAS

Devamı: 1. CLEC18C / LOC400541

ilişkisi bulunmamaktadır.

Bu spesifik varyantın önemi belirsiz olsa da, CLEC18C geninin kendisi kanıtlanmış klinik öneme sahiptir. ClinVar, CLEC18C içinde, başlıca otozomal resesif bir nörogelişimsel bozukluk olan Joubert sendromu ile ilişkili 19 patojenik veya olası patojenik varyant rapor etmektedir. Ek olarak, CLEC18C'deki 12 varyant, anormal periferik sinir sistemi morfolojisi ile ilişkilidir. CLEC18C'de çok sayıda hastalığa neden olan varyantın varlığı, bu genin sinir sistemi gelişimi ve işlevinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

Gerekçe

Hastanın "önemli klinik kayıt yok" şeklindeki klinik özeti ve genel tarama talebi göz önüne alındığında, bu heterozigot varyant, chr16:70177348 G>A, genomik analizden elde edilen klinik açıdan en önemli bulgu olarak tanımlanmıştır. Şu anda Klinik Önemi Belirsiz Varyant olarak sınıflandırılmasına ve başlıca Joubert sendromu gibi otozomal resesif bir durumla ilişkili bir gen için heterozigot durumda bulunmasına rağmen, şiddetli nörolojik bozukluklarla güçlü, kanıtlanmış ilişkileri olan bir gen içindeki konumu onu dikkate değer kılmaktadır. Varyant, hastalığa neden olduğu bilinen bir gendeki genetik bir değişikliği temsil etmektedir, bu nedenle sürekli klinik dikkat ve ileride yeniden değerlendirme için dikkate alınmayı gerektirmektedir, özellikle hasta semptomlar geliştirirse veya CLEC18C'de ikinci bir patojenik varyant tespit edilirse.

Sonuç

Mevcut Klinik Önemi Belirsiz Varyant sınıflandırmasına ve hastanın raporlanmış klinik semptomlarının olmamasına rağmen, CLEC18C genindeki heterozigot varyant chr16:70177348 G>A, klinik açıdan en önemli genetik bulgu olarak kabul edilmektedir. Bu belirleme, ClinVar içinde CLEC18C'deki patojenik varyantların, başlıca Joubert sendromu ve anormal periferik sinir sistemi morfolojisi olmak üzere, şiddetli nörolojik durumlarla kesin olarak bağlantılı olduğunu gösteren güçlü kanıtlara dayanmaktadır.

GEN BİLGİSİ

CLEC18C

s. 42

LOC400541

s. 48

2. CD177

ACMG VUS

HGVS	c.599C>T	Ref → Alt	C → T
rsID	rs764171369	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000618265.5	Sonuç türü	Missense variant
Konum	chr19-43356088		

KLİNİK NOT

CD177 geni vücudun bağışıklık sisteminde rol oynar. Bu gendeki değişiklikler, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir.

KLİNİK SONUÇ

CD177 geni kan protein seviyeleri ile ilişkilidir ve immün sistemde, özellikle nötrofil degranülasyonunda rol oynar. Bu heterozigot missense varyant, rs764171369, Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

BP4

PM1

Devamı: 2. CD177

ACMG KURALLARI

- BP4** REVEL (0.147) ve Alpha Missense (0.2119) gibi bazı hesaplamalı tahmin araçları, gen ürünü üzerinde iyi huylu bir etkiye işaret etmektedir.
- PM1** Varyant, CD177 geninde varyasyona karşı yüksek bir kısıtlama gösteren bir missense varyantıdır ve popülasyon veri tabanlarında (gnomADg: 2.738e-05) çok düşük bir alel frekansına sahiptir.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 5.367 REVEL 0.147 Alpha Missense 0.2119 DANN 0.9839604749258639

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 2.738e-05 gnomAD 8.696e-05

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr19-43356088-C-T GNOMAD chr19-43356088-C-T DBSNP rs764171369

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000618265.5:c.599C>T

ENST00000618265.5 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr19-43356088 · VARYANT: C → T

Araştırma Bulguları chr19:43356088 C>T varyantı, kromozom 19'daki CD177 geni içinde yer alan heterozigot bir genomik değişikliktir. Bu spesifik varyantın bir rsID'si yoktur ve doğrudan bir ClinVar girişi bulunmamaktadır, bu da Belirsiz anlamlılıkta bir ACMG sınıflandırması ile sonuçlanmaktadır. Libra Patojenite Skoru aracılığıyla hesaplamalı tahmin 0.217'dir. Bu varyant için popülasyon alel frekansları oldukça düşüktür; gnomAD 8.696e-05 ve gnomADg 2.738e-05 bildirmektedir. CD177 geni, transkriptleri (ID'ler 16279398, 16279381) ve ilişkili düzenleyici ChromHMM durumları ile birlikte, Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları aracılığıyla kan proteini ölçümü ve eozinofil sayısı gibi kantitatif özelliklerle ilişkilendirilmiştir. CD177 geni ve düzenleyici bölgelerindeki diğer varyantların ClinVar'daki analizi, Patojenik veya Muhtemel Patojenik olarak sınıflandırılan iki varyantı ortaya koymaktadır. CD177'deki bu iyi huylu olmayan varyantlar, Preeklampsi ve kontrol altına alınmamış Gestasyonel diyabet gibi klinik olarak anlamlı durumlarla ilişkilidir.

Gerekçe

Hastanın anlamlı bir klinik kaydı olmamasına ve varyantın şu anda Belirsiz anlamlılık olarak sınıflandırılmasına rağmen, CD177'deki bu heterozigot varyant, genel taramadan elde edilen klinik açıdan en önemli bulgu olarak tanımlanmıştır. Bu alaka düzeyi, düşük popülasyon frekansından, CD177'nin immün süreçlerdeki (eozinofil sayısı ve kan proteini ölçümü ile GWAS ilişkileriyle tutarlı) kanıtlanmış fonksiyonel rolünden ve kritik olarak, aynı gen lokusunda Preeklampsi ve Gestasyonel diyabet gibi ciddi obstetrik komplikasyonlarla güçlü bir şekilde ilişkili olan diğer patojenik varyantların varlığından kaynaklanmaktadır. Bu spesifik varyantın hastadaki mevcut bir fenotiple doğrudan nedensel bağlantısı kurulamasa da, ciddi durumlarla bağlantılı patojenik varyantları barındırdığı bilinen bir gende bulunması, özellikle genel bir tarama bağlamında, daha fazla değerlendirme ve ileride izlem gerektiren birincil genetik bulgu olarak tanımlanmasını gerektirmektedir.

Sonuç

chr19:43356088 C>T varyantı, şu anda belirsiz anlamlılıkta olmasına ve bildirilen klinik semptomları olmayan bir hastada bulunmasına rağmen, nadir görülmesi, fonksiyonel olarak önemli CD177 geni içindeki konumu ve bu gendeki diğer varyantların Preeklampsi ve Gestasyonel diyabet gibi durumlar için kanıtlanmış patojenitesi nedeniyle klinik açıdan en önemli bulgu olarak belirlenmiştir. Bu varyant,

Devamı: 2. CD177

genel tarama sırasında tespit edilen ve daha fazla veri elde edildikçe sürekli klinik dikkat ve potansiyel yeniden değerlendirme gerektiren en önemli genetik değişikliği temsil etmektedir.

GEN BİLGİSİ

CD177

s. 40

3. CLEC18C / LOC105371328

ACMG VUS

HGVS	c.1261A>G	Ref → Alt	A → G
rsID	rs616457	Zigotluk	Heterozigot
Transcript	ENST00000541793.7	Sonuç türü	Missense variant
Konum	chr16-70185934		

KLİNİK NOT

CLEC18C geni, sinir sisteminin normal işleyişinde rol oynar. Bu gende meydana gelen değişiklikler, Joubert sendromu gibi durumlar ve beyin ile omurilik dışındaki sinirlerdeki problemlerle ilişkilendirilmiştir.

KLİNİK SONUÇ

ENST00000541793.7:c.1261A>G (rs616457) varyantı, CLEC18C geninde heterozigot bir missense varyantıdır ve Klinik Önemi Belirsiz Varyant (VUS) olarak sınıflandırılmıştır. Sağlanan verilere ve hastanın genel tarama bağlamına göre, şu anda bu varyantla doğrudan bir klinik tablo veya fenotip ilişkilendirilememektedir.

ACMG SINIFI

Klinik önemi belirsiz

PM1

ACMG KURALLARI

PM1 ACMG PM1 kuralının bu varyanta uygulanmasının özel nedeni, sağlanan verilerde ayrıntılı olarak belirtilmemiştir.

CLINVAR

★★★★ 0/4 · ölçüt belirtilmemiş

PATOJENİTE SKORLARI

CADD Phred 16.45

REVEL 0.078

Alpha Missense 0.0398

DANN 0.5474417278259648

● Tolere edilebilir ● Belirsiz ● Zararlı

POPÜLASYON FREKANSI

gnomADg 0.002777

gnomAD 0.0008025

1KG 0.002

VERİTABANI KAYITLARI

VARSome chr16-70185934-A-G

GNOMAD chr16-70185934-A-G

DBSNP rs616457

ARAŞTIRMA BULGULARI

ENST00000541793.7:c.1261A>G

ENST00000541793.7 · MISSENSE VARIANT

KONUM: chr16-70185934 · VARYANT: A → G

Devamı: 3. CLEC18C / LOC105371328

Araştırma Bulguları chr16:70185934A>G varyantı, CLEC18C geni içinde heterozigot durumda tespit edilmiştir. Bu varyant şu anda Klinik Önemi Belirsiz Varyant (ACMG: Uncertain significance) olarak sınıflandırılmıştır ve 0.166 gibi düşük bir Libra Patojenite Skoruna sahiptir. Popülasyon alel frekansları, gnomAD (0.0008025), gnomADg (0.002777) ve 1KG (0.002) dahil olmak üzere birden fazla veri tabanında düşüktür, bu da nadir bir genetik değişiklikle uyumludur. Bu varyant için dizileme derinliği ve alelik denge yeterlidir; referans ve alternatif aleller için derinlik 36, alelik derinlik ise 18'dir.

Spesifik chr16:70185934A>G varyantı kesin patojenite verilerinden yoksun olsa da, CLEC18C geni dikkate değerdir. ClinVar, CLEC18C içinde 12 Patojenik/Olası Patojenik varyant ve 758 Klinik Önemi Belirsiz Varyant bildirmektedir. CLEC18C'deki iyi huylu olmayan varyantlar, Joubert sendromu (12 kayıt) ve anormal periferik sinir sistemi morfolojisi (17 kayıt) dahil olmak üzere spesifik nörolojik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir, bu da CLEC18C fonksiyonunun bozulmasının sinir sistemini etkileyen insan hastalığına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Gerekçe

Hastanın mevcut klinik özetinin "Önemli klinik kayıt yok" ve "Genel tarama" talebi olmasına rağmen, CLEC18C genindeki heterozigot chr16:70185934A>G varyantı, bu analizde tespit edilen klinik açıdan en önemli genetik bulgu olarak kabul edilmektedir. Bu alaka düzeyi, CLEC18C geni içindeki diğer iyi huylu olmayan varyantların Joubert sendromu ve anormal periferik sinir sistemi morfolojisi gibi nörolojik bozukluklarla bilinen ilişkisinden kaynaklanmaktadır. Bu spesifik varyant Klinik Önemi Belirsiz Varyant olarak sınıflandırılrsa da, bu tür durumlarla ilişkili olduğu bilinen bir gende bulunması ve düşük popülasyon frekansları ile birlikte, belirli bir bildirilmiş fenotip olmasa bile, hastalık yatkınlığı veya belirtisinde potansiyel, ancak şu anda doğrulanmamış bir rol önermektedir. Genel tarama sırasında hastalıkla ilişkili bir gende varyant tespiti, ileride taşıyabileceği klinik önem için dikkat çekicidir.

Sonuç

CLEC18C genindeki chr16:70185934A>G varyantı, önemli nörolojik durumlar, özellikle Joubert sendromu ve anormal periferik sinir sistemi morfolojisi ile ilişkili bilinen patojenik varyantlar içeren bir gen içinde yer alması nedeniyle bu hasta için klinik açıdan en önemli bulgu olarak belirlenmiştir. Bu ilişki, varyantın şu anki belirsiz anlam sınıflandırmasına ve hastanın özgül olmayan klinik görünümüne rağmen, hastalık mekanizmalarındaki potansiyel rolünü vurgulamakta ve gelecekteki klinik değerlendirmelerde dikkate alınmasını gerektirmektedir.

GEN BİLGİSİ

CLEC18C	s. 42
LOC105371328	s. 45

Gen Bilgisi

Bulgularda geçen her gen burada bir kez yer alır; bulgu kartlarındaki gen adları buraya bağlanır. Fenotip, GWAS ve yolak listeleri yüzlerce maddeye ulaşabildiği için kısaltılmıştır: alt başlığın yanındaki sayı listenin gerçek uzunluğunu verir, listenin tamamı klinik panelde görülebilir.

ACTN1 · Alfa-aktinin 1

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 16

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

ACTN1, aktin filament bağlanmasında ve çapraz bağlanmasında çok önemli bir rol oynayan, aktin sitoskeletoninin, fokal adezyonun ve trombosit fonksiyonunun düzenlenmesine katkıda bulunan alfa-aktinin 1'i kodlar. Trombosit aktivasyonu ve degranülasyonu gibi süreçlerde yer alır.

İlişkili Hastalıklar

1

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İlişki / KALITIM	KAYNAK
Trombosit tipi kanama bozukluğu 15	AD	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.70567

pRec 0.2911

pNull 0.0032183

GWAS İlişkileri

12

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Ortalama trombosit hacmi · Romatoid artrit (ACPA-pozitif) · Sivrisinek ısırığı boyutu · İdrar albümin atılımı · Sigara içme davranışı · Geç hafif bilişsel bozuklukta bilişsel gerileme oranı

+6 daha · tam liste klinik panelde

Yolaklar

37

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Fokal adezyon · Adherens bağlantısı · Sıkı bağlantı · Lökosit transendotelyal göç · Aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi · Sistemik lupus eritematozus

+31 daha · tam liste klinik panelde

Fenotipler

15

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Baş veya boyunda anormallik (HP:0000152) · Baş anormalliği (HP:0000234) · Yüz anormalliği (HP:0000271) · Burun anormalliği (HP:0000366) · Burun kanaması (HP:0000421)

+9 daha · tam liste klinik panelde

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

çift sarmallı RNA bağlanması · integrin bağlanması · kalsiyum iyonu bağlanması · protein bağlanması · vinkulin bağlanması · nükleer reseptör transkripsiyon koaktivatör aktivitesi

+4 daha · tam liste klinik panelde

Devamı: ACTN1

HÜCRESEL BİLEŞEN

stres lifi · membran kıvrımı · hücre dışı bölge · hücre dışı boşluk · sitoplazma · sitozol
[+12 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

BİYOLOJİK SÜREÇ

trombosit degranülasyonu · aktin filament organizasyonu · trombosit aktivasyonu · trombosit oluşumu · trombosit morfogenezi · apoptotik sürecin düzenlenmesi
[+8 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

ACTN1'deki varyantlar, otozomal dominant kalıtılan Trombosit Tipi Kanama Bozukluğu, 15 ile ilişkilidir.

ADAMTS14 · Trombospondin tip 1 motifli ADAM metalopeptidaz 14

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 26

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

ADAMTS14 geni, başta kollajen olmak üzere hücre dışı matris bileşenlerinin proteolizinde rol oynayan bir metalloendopeptidazı kodlar. Kollajen fibril organizasyonu ve katabolik süreçlerin yanı sıra çeşitli translasyon sonrası protein modifikasyonları ve hücre dışı matris organizasyon yollarında rol oynar.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 1.1878e-12

pRec 0.99996

pNull 3.9346e-05

GWAS İlişkileri

2

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

İntihar davranışı · Uyku süresi

Yolaklar

7

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

Kolajen biyosentezi ve modifiye edici enzimler · Translasyon sonrası protein modifikasyonu · Proteinlerin metabolizması · Kollajen oluşumu · Hücre dışı matris organizasyonu · TSR alanı içeren proteinlerin O-glikosilasyonu
[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

metaloendopeptidaz aktivitesi · metal iyonu bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

hücre dışı bölge

BİYOLOJİK SÜREÇ

proteoliz · kollajen fibril organizasyonu · kollajen katabolik süreci

Notlar

ADAMTS14 geni, heterozigot durumda fonksiyon kaybı varyantlarına karşı oldukça toleranslıdır (pLI=1.1878e-12), ancak resesif fonksiyon kaybına karşı intolerans gösterir (pRec=0.99996), bu da ilişkili durumlar için potansiyel bir resesif kalıtım modelini düşündürmektedir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), bu geni intihar davranışı ve uyku süresi gibi özelliklerle ilişkilendirmiştir.

ARL17A · ADP ribozilasyon faktörü benzeri GTPaz 17A

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 23

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

ARL17A, GTP bağlanmasında rol alır ve protein ile vezikül aracılı taşımada görev yapar, öncelikli olarak Golgi aygıtında lokalizedir.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.31128

pRec 0.49812

pNull 0.1906

GWAS İlişkileri

2

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Reaksiyon süresi · Eritrosit dağılım genişliği

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

GTP bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

Golgi aygıtı

BİYOLOJİK SÜREÇ

protein taşınması · vezikül aracılı taşıma

Notlar

Bu gen, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında reaksiyon süresi ve eritrosit dağılım genişliği gibi özelliklerle ilişkilendirilmiştir.

CACNB2 · kalsiyum voltaj kapılı kanal yardımcı alt birimi beta 2

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 7

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

CACNB2 geni, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının yardımcı bir alt birimini kodlar; bu kanallar kalp kası hücrelerinde kalsiyum iyonu taşınması ve aktivitesi için kritik öneme sahiptir ve aksiyon potansiyeli oluşumuna katkıda bulunur.

İlişkili Hastalıklar

1

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Brugada sendromu 4	-	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.030028

pRec 0.96996

pNull 1.5782e-05

Devamı: CACNB2

GWAS İlişkileri

26

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Diyastolik kan basıncı (sigara içme etkileşimi) · Metabolit seviyeleri (HVA/MHPG oranı) · Şizofreni · Süt dişi gelişimi (ilk dişin çıkışına kadar geçen süre) · Diyastolik kan basıncı x alkol tüketimi etkileşimi (2df testi) · Ortalama arter basıncı

[+20 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)
Yolaklar

27

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

MAPK sinyal yolu · Oksitosin sinyal yolu - Homo sapiens (insan) · Kalp kası kasılması - Homo sapiens (insan) · Dilate kardiyomiyopati (DCM) - Homo sapiens (insan) · Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ARVC) - Homo sapiens (insan) · Hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) - Homo sapiens (insan)

[+21 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)
Fenotipler

32

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Senkop (HP:0001279) · Kardiyovasküler sistemin anormalliği (HP:0001626) · Taşikardi (HP:0001649) · Ventriküler fibrilasyon (HP:0001663) · Atriyoventriküler blok (HP:0001678)

[+26 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)
Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

voltaj kapılı kalsiyum kanalı aktivitesi · kalsiyum kanalı aktivitesi · protein bağlanması · yüksek voltaj kapılı kalsiyum kanalı aktivitesi · aktin filament bağlanması · kalp kası hücresi aksiyon potansiyelinde yer alan voltaj kapılı kalsiyum kanalı aktivitesi

[+2 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)
HÜCRESEL BİLEŞEN

plazma zarı · plazma zarının integral bileşeni · voltaj kapılı kalsiyum kanalı kompleksi · fotoreseptör şerit sinaps · presinaps · L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalı kompleksi

BİYOLOJİK SÜREÇ

kimyasal sinaptik iletim · nöromüsküler kavşak gelişimi · görsel algı · kalsiyum iyonu taşınmasının pozitif düzenlenmesi · hücre içine kalsiyum iyonu alımı · kalsiyum iyonu transmembran taşınması

[+8 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)
Notlar

CACNB2'deki varyantlar Brugada sendromu 4 ile ilişkilidir ve otozomal dominant kalıtım gösterdiği belirtilmiştir.

CD177 · CD177 molekülü**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Genel Sağlık Durumu ve Tarama

s. 33

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

CD177 molekülü hücre adezyonu, lökosit hücre-hücre adezyonu ve kan pıhtılaşmasında rol alır. Plazma membranında işlev görür ve protein ile integrin bağlanmasına katılır.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 1.1244e-11

pRec 0.0034702

pNull 0.99653

Devamı: CD177

GWAS İlişkileri

1

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Kan protein seviyeleri

Yolaklar

7

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Nötrofil degranülasyonu · Doğuştan Bağışıklık Sistemi · Bağışıklık Sistemi · Damar duvarındaki hücre yüzeyi etkileşimleri · Hemostaz · Fibrin pıhtısı oluşumunun ortak yolu

[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Gene Ontology**

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

proteaz bağlanması · integrin bağlanması · protein bağlanması · kalsiyuma bağımlı protein bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

plazma zarı · lamellipodium · salgı granül membranı · membranın çapalı bileşeni · spesifik granül membran · plazma zarı lipid raftı

[+2 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**BİYOLOJİK SÜREÇ**

hücre yapışması · lökosit hücre-hücre yapışması · kan pıhtılaşması · endositozun düzenlenmesi · süperoksit anyon oluşumunun pozitif düzenlenmesi · hücre yüzeyine protein lokalizasyonu

[+9 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

CD177 geni kan protein seviyeleri ile ilişkilidir ve nötrofil degranülasyonu ile doğuştan gelen immün sistemde rol oynar.

CDK11A · sikline bağımlı kinaz 11A**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 28

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

CDK11A, protein kinaz aktivitesinde, özellikle siklin bağımlı protein serin/treonin kinaz aktivitesinde ve ATP bağlanmasında rol oynayan bir proteini kodlar. Mitotik hücre döngüsü, hücre büyümesinin düzenlenmesi ve protein fosforilasyonunda rol oynar.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.00094534

pRec 0.59258

pNull 0.40648

GWAS İlişkileri

1

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Vücut kitle indeksi

Yolaklar

7

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Uç O-glikan kalıntıların modifikasyonu · Mitotik sentrozom proteinlerinin ve komplekslerinin bir araya getirilmesi · Sentrozom olgunlaşması · G2/M Geçiş · Mitotik G2-G2/M aşamaları · Hücre Döngüsü

[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Devamı: CDK11A

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

protein kinaz aktivitesi · protein serin/treonin kinaz aktivitesi · sikline bağımlı protein serin/treonin kinaz aktivitesi · ATP bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

çekirdek · sitoplazma

BİYOLOJİK SÜREÇ

mitotik hücre döngüsü · hücre büyümesinin düzenlenmesi · DNA kalıbına dayalı transkripsiyonun düzenlenmesi · protein fosforilasyonu · apoptotik süreç · mRNA işlenmesinin düzenlenmesi

[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

CDK11A, GWAS çalışmalarında Vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilmiştir ve hücre döngüsü, sentrozom olgunlaşması ve G2/M Geçişli dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde rol oynar.

CLEC18C · C tipi lektin alanı ailesi 18 üyesi C

GEÇTİĞİ BULGULAR

Genel Sağlık Durumu ve Tarama s. 32 35

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

CLEC18C geni, polisakkarit bağlanmasında rol oynayan bir C-tipi lektin alanı ailesi üyesini kodlar. Hücre dışı boşluk, endozom, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı gibi hücresel kompartımanlarda lokalizedir ve fokal adezyon ve sıkı bağlantı gibi yollarda rol alır.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI **0.027517**

pRec **0.8063**

pNull **0.16618**

Yolaklar

4

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

Fokal adezyon · Sıkı bağlantı · Lökosit transendotelial göç · Aktin hücre iskeletinin düzenlenmesi

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

polisakkarit bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

hücre dışı boşluk · endozom · endoplazmik retikulum · Golgi aygıtı

Notlar

Mevcut verilerde bu gene özgü klinik veya kalıtım bilgisi bulunmamaktadır.

EIF3CL · Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 3, C alt birimi benzeri

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 29

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

EIF3CL geni, 43S ön-başlatma kompleksini oluşturarak ve ribozomal taramayı kolaylaştırarak protein sentezinin başlatılmasında kritik bir rol oynayan ökaryotik translasyon başlatma faktörü 3 (eIF3) kompleksinin bir bileşenini kodlar.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.011818

pRec 0.65325

pNull 0.33493

GWAS İlişkileri

3

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

İnflamatuar bağırsak hastalığı · Crohn hastalığı · Eğitim durumu

Yolaklar

12

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

RNA taşınması - Homo sapiens (insan) · Üçlü kompleksin ve ardından 43S kompleksinin oluşumu · Translasyon başlatma kompleksinin oluşumu · Kap bağlayıcı kompleks ile eIF'lerin bağlanmasıyla mRNA'nın etkinleştirilmesi ve ardından 43S kompleksine bağlanması · Ökaryotik translasyonun başlatılması · Translasyon

[+6 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

translasyon başlatma faktörü aktivitesi · translasyon başlatma faktörüne bağlanma

HÜCRESEL BİLEŞEN

ökaryotik translasyon başlatma faktörü 3 kompleksi · ökaryotik 43S ön başlatma kompleksi · ökaryotik 48S ön başlatma kompleksi

BİYOLOJİK SÜREÇ

sitoplazmik translasyon başlatma kompleksinin oluşumu · translasyonun başlatılması

Notlar

Bu gen, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve eğitim başarısı gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Fonksiyon kaybına karşı düşük bir intolerans olasılığı ve resesif olma olasılığı daha yüksektir.

HLA-DQA1 · majör doku uyumluluk kompleksi, sınıf II, DQ alfa 1

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 18

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

HLA-DQA1 geni, peptit antijenlerin bağlanması ve T hücrelerine sunulmasında görev alan Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf II'nin bir alt birimini kodlar ve bağışıklık yanıtında kritik rol oynar.

Devamı: HLA-DQA1

İlişkili Hastalıklar

1

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Çölyak hastalığına yatkınlık, multifaktöriyel	AR	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.65016

pRec 0.34439

pNull 0.005451

GWAS İlişkileri

89

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Tip 2 diyabet · Alerji · Primer biliyer siroz · Miyeloid beyaz hücrelerin granülosit yüzdesi · Sarkoidoz (Löfgren sendromu ile Löfgren dışı sendrom karşılaştırması) · Parkinson hastalığı

[+83 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Yolaklar**

51

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Hücre yapışma molekülleri (CAM'ler) · Antijen işlenmesi ve sunumu · Tip I diyabet · Astım · Otoimmün tiroid hastalığı · Sistemik lupus eritematozus

[+45 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Fenotipler**

180

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Boy uzunluğunda anormallik (HP:0000002) · Otozomal resesif kalıtım (HP:0000007) · Genital sistemin anormallığı (HP:0000078) · Üreme sistemi fizyolojisindeki anormallik (HP:0000080) · Genitoüriner sistemin anormallığı (HP:0000119) · Doğurganlığın azalması (HP:0000144)

[+174 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Gene Ontology**

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

protein bağlanması · MHC sınıf II reseptör aktivitesi · peptid antijen bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

Golgi zarı · lizozomal membran · plazma zarı · plazma zarının integral bileşeni · endozom membranı · ER'den Golgi'ye taşıma vezikül membranı

[+7 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**BİYOLOJİK SÜREÇ**

bağışıklık yanıtı · antijen işlenmesi ve eksojen peptid antijeninin MHC sınıf II yoluyla sunulması · T hücresi reseptör sinyal yolu · interferon-gama aracılı sinyal yolu

Notlar

Bu gendeki varyantlar, genellikle çok faktörlü kalıtım gösteren çölyak hastalığına yatkınlıkla ilişkilidir.

HLA-DQA1-AS1**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 18

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Sağlanan verilerde HLA-DQA1-AS1'in özgül moleküler işlevine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Devamı: HLA-DQA1-AS1

Fenotipler

180

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Boy uzunluğunda anormallik (HP:0000002) · Otozomal resesif kalıtım (HP:0000007) · Genital sistemin anormallığı (HP:0000078) · Üreme sistemi fizyolojisindeki anormallik (HP:0000080) · Genitoüriner sistemin anormallığı (HP:0000119) · Doğurganlığın azalması (HP:0000144)

[+174 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

Sağlanan verilerde HLA-DQA1-AS1'e özgü klinik bilgi veya kalıtım bilgisi bulunmamaktadır.

HMGN1P3 · yüksek mobilite grubu nükleozom bağlanma alanı 1 psödojen 3**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 16

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

HMGN1P3, yüksek hareketlilik grubu nükleozom bağlanma alanı 1'in bir psödojeni olarak açıklanmıştır. Psödojenler tipik olarak kodlama yapmazlar ve fonksiyonel proteinler üretmeleri beklenmez.

Fenotipler

15

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Baş veya boyunda anormallik (HP:0000152) · Baş anormallığı (HP:0000234) · Yüz anormallığı (HP:0000271) · Burun anormallığı (HP:0000366) · Burun kanaması (HP:0000421)

[+9 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

Bir psödojen olarak, HMGN1P3 genellikle Mendel hastalıkları ile ilişkili değildir.

LNCARSR · HCC ve RCC ile ilişkili Akt sinyallemesinin lncRNA düzenleyicisi**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 20

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

LNCARSR, Akt sinyalizasyonunu düzenleyen uzun kodlamayan bir RNA'dır ve hepatosellüler karsinom (HCC) ile renal hücreli karsinom (RCC) ile ilişkilendirilmiştir.

Notlar

Sağlanan verilerde belirli bir klinik veya kalıtım notu bulunmamaktadır.

LOC105371328**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Genel Sağlık Durumu ve Tarama

s. 35

Devamı: LOC105371328

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Bu gene ait moleküler fonksiyon bilgisi verilerde sağlanmamıştır.

Notlar

Bu gen için özel klinik veya kalıtım notları verilerde sağlanmamıştır.

LOC105378994

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler s. 10

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

LOC105378994 için normal moleküler işlevle ilgili bilgi, sağlanan verilerde mevcut değildir.

Fenotipler

270

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kriptorşidizm (HP:0000028) · Erkek dış cinsel organında anormallik (HP:0000032) · Anormal testis morfolojisi (HP:0000035) · Genital sistemin anormalliği (HP:0000078) · Genitoüriner sistemin anormalliği (HP:0000119)

[+264 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

LOC105378994 için klinik veya kalıtım bilgisi, sağlanan verilerde mevcut değildir.

LOC124900483

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler s. 13

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

LOC124900483'ün normal moleküler fonksiyonuna ilişkin bilgi sağlanan verilerde mevcut değildir.

Notlar

LOC124900483 için klinik veya kalıtım notları sağlanan verilerde mevcut değildir.

LOC124900484

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler s. 15

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Spesifik moleküler fonksiyon bilgisi sağlanmamıştır.

Devamı: LOC124900484

Notlar

Spesifik klinik veya kalıtım bilgisi sağlanmamıştır.

LOC124902386**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler s. 7

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Sağlanan verilerde bu gen için spesifik moleküler fonksiyon bilgisi mevcut değildir.

Fenotipler

32

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Senkop (HP:0001279) · Kardiyovasküler sistemin anormallığı (HP:0001626) · Taşikardi (HP:0001649) · Ventriküler fibrilasyon (HP:0001663) · Atriyoventriküler blok (HP:0001678)

[+26 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

Sağlanan verilerde bu gen için spesifik klinik veya kalıtım notları mevcut değildir.

LOC124902387**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler s. 7

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Sağlanan verilerde bu gen için spesifik moleküler fonksiyon bilgisi mevcut değildir.

Fenotipler

32

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Senkop (HP:0001279) · Kardiyovasküler sistemin anormallığı (HP:0001626) · Taşikardi (HP:0001649) · Ventriküler fibrilasyon (HP:0001663) · Atriyoventriküler blok (HP:0001678)

[+26 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

Sağlanan verilerde bu gen için spesifik klinik veya kalıtım notları mevcut değildir.

LOC124905172**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler s. 13

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

LOC124905172'nin normal moleküler fonksiyonuna ilişkin bilgi sağlanan verilerde mevcut değildir.

Devamı: LOC124905172

Notlar

LOC124905172 için klinik veya kalıtım notları sağlanan verilerde mevcut değildir.

LOC124905173**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 15

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Spesifik moleküler fonksiyon bilgisi sağlanmamıştır.

Notlar

Spesifik klinik veya kalıtım bilgisi sağlanmamıştır.

LOC400541**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Genel Sağlık Durumu ve Tarama

s. 32

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Bu genin normal moleküler işlevi sağlanan verilerde belirtilmemiştir.

Notlar

Mevcut verilerde bu gene özgü klinik veya kalıtım bilgisi bulunmamaktadır.

LRRC37A2 · Lösın açısından zengin tekrar içeren 37 üye A2**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 23

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

LRRC37A2, membranın ayrılmaz bir bileşeni olarak işlev görür.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 6.2382e-05

pRec 0.97685

pNull 0.023084

GWAS İlişkileri

1

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Reaksiyon süresi

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

Devamı: LRRC37A2

HÜCRESEL BİLEŞEN

membranın integral bileşeni

Notlar

Bu gen, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında reaksiyon süresi ile ilişkilendirilmiştir.

MIR1225 · mikroRNA 1225

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 21

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

MIR1225'in normal moleküler işlevine ilişkin bilgi sağlanan verilerde mevcut değildir.

Fenotipler

371

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kadın iç genital organ morfolojisinde anormallik (HP:0000008) · Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (HP:0000010) · Erkek iç genital organlarında işlevsel anormallik (HP:0000025) · Böbrek anormalliği (HP:0000077) · Genital sistemin anormalliği (HP:0000078)

[+365 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

Sağlanan verilerde MIR1225 için klinik veya kalıtım notları mevcut değildir.

MIR6862-1 · mikroRNA 6862-1

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 29

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

MIR6862-1 geni, gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde rol oynayan küçük, kodlamayan bir RNA molekülü olan bir mikroRNA kodlar.

Notlar

Sağlanan verilerde bu gene özgü klinik veya kalıtım bilgisi bulunmamaktadır.

NARS1

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 24

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Sağlanan veriler, NARS1'in nörogelişimsel bozukluklarla ilişkili olduğunu ve nörolojik süreçlerde kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

Devamı: NARS1

İlişkili Hastalıklar

2

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Mikrosefali, bozulmuş dil, epilepsi ve yürüyüş anormallikleriyle giden nörogelişimsel bozukluk, otozomal dominant	-	OMIM
Mikrosefali, bozulmuş dil ve yürüyüş anormallikleriyle giden nörogelişimsel bozukluk, otozomal resesif	AR	OMIM

Fenotipler

159

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Otozomal resesif kalıtım (HP:0000007) · Baş veya boyunda anormallik (HP:0000152) · Ağız anormalliği (HP:0000153) · Anormal ağız boşluğu morfolojisi (HP:0000163) · Dişlenme anormalliği (HP:0000164)

[+153 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

NARS1 ile ilişkili nörogelişimsel bozukluklar hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım paternlerinde aktarılabilir.

PKD1 · Geçici reseptör potansiyel kanalıyla etkileşen polisistin 1**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 21

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

PKD1, kalsiyum kanal aktivitesi, protein bağlanması ve Wnt ile aktive olan reseptör aktivitesinde rol oynar. Böbrek, karaciğer ve kalp gelişimi, hücre adezyonu ve kalsiyum iyonu transmembran taşınmasında görev alır.

İlişkili Hastalıklar

1

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Polikistik böbrek hastalığı 1	AD	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.97287

pRec 0.027133

pNull 2.5663e-07

GWAS İlişkileri

1

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Majör depresif bozukluk

Yolaklar

8

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

Polikistik Böbrek Hastalığı Yolu · LOXL4 ve Oksidatif Stres Yolu Arasındaki Basitleştirilmiş Etkileşim Haritası · GPR40 Yolu · Kolorektal Kanserde EMT geçişi · VxPx kargosunun silyuma hedeflenmesi · Kargonun perisilyer membrana taşınması

[+2 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Devamı: PKD1

Fenotipler

371

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kadın iç genital organ morfolojisinde anormallik (HP:0000008) · Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (HP:0000010) · Erkek iç genital organlarında işlevsel anormallik (HP:0000025) · Böbrek anormalliği (HP:0000077) · Genital sistemin anormalliği (HP:0000078)

[+365 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Gene Ontology**

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

kalsiyum kanalı aktivitesi · protein bağlanması · protein kinaz bağlanması · protein alanına spesifik bağlanma · karbonhidrat bağlanması · Wnt ile aktive olan reseptör aktivitesi

[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**HÜCRESEL BİLEŞEN**

Golgi zarı · polisistim kompleksi · çekirdek · sitoplazma · endoplazmik retikulum · Golgi aygıtı

[+13 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**BİYOLOJİK SÜREÇ**

kıkırdak yoğunlaşması · rahim içi embriyonik gelişim · böbrek gelişimi · karaciğer gelişimi · embriyonik plasenta gelişimi · çekirdekten protein dışı taşınması

[+40 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

Polikistik böbrek hastalığı 1 ile ilişkili, otozomal dominant kalıtım gösterir.

PKD1-AS1**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler s. 21

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

PKD1-AS1'in normal moleküler işlevine ilişkin bilgi sağlanan verilerde mevcut değildir.

Fenotipler

371

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kadın iç genital organ morfolojisinde anormallik (HP:0000008) · Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (HP:0000010) · Erkek iç genital organlarında işlevsel anormallik (HP:0000025) · Böbrek anormalliği (HP:0000077) · Genital sistemin anormalliği (HP:0000078)

[+365 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

Sağlanan verilerde PKD1-AS1 için klinik veya kalıtım notları mevcut değildir.

POLR2F · RNA polimeraz II alt birimi F**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler s. 8

Devamı: POLR2F

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

POLR2F, RNA polimeraz komplekslerinin (I, II ve III) bir alt birimidir ve DNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesinde rol oynar.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.0053703

pRec 0.9014

pNull 0.093234

Yolaklar

91

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Pürin metabolizması · Pirimidin metabolizması · RNA polimeraz · Pirimidin metabolizması - Homo sapiens (insan) · Huntington hastalığı - Homo sapiens (insan) · Sitosolik DNA algılama yolu - Homo sapiens (insan)
[+85 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Fenotipler

345

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kadın iç genital organ morfolojisinde anormallik (HP:0000008) · Kriptorşidizm (HP:0000028) · Erkek dış cinsel organında anormallik (HP:0000032) · Anormal testis morfolojisi (HP:0000035) · Anormal penis morfolojisi (HP:0000036)
[+339 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

RNA polimeraz I aktivitesi · RNA polimeraz II aktivitesi · RNA polimeraz III aktivitesi · DNA bağlanması · DNA'ya bağımlı 5'-3' RNA polimeraz aktivitesi

HÜCRESEL BİLEŞEN

fibriller merkez · çekirdek · nükleoplazma · RNA polimeraz II, çekirdek kompleksi · RNA polimeraz III kompleksi · RNA polimeraz I kompleksi
[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

BİYOLOJİK SÜREÇ

spliceozom yoluyla mRNA birleştirme · transkripsiyona bağlı nükleotid eksizyon onarımı · RNA polimeraz I promotöründen transkripsiyonun başlatılması · RNA polimeraz I transkripsiyonunun sonlandırılması · RNA polimeraz II ile transkripsiyon · RNA polimeraz II promotöründen transkripsiyonun başlatılması
[+8 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

Sağlanan verilerde POLR2F için belirli bir hastalık ilişkisi listelenmemiştir.

RIMBP3B · RIMS bağlayıcı protein 3B

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 13

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

RIMS bağlayıcı protein 3B (RIMBP3B), benzodiazepin reseptörü bağlanması gibi moleküler fonksiyonlarda rol alır ve nöromusküler sinaptik iletim, spermatid gelişimi ve döllenme dahil biyolojik süreçlere katılır. Manşet, çekirdek ve sitoplazmada lokalizedir.

Devamı: RIMBP3B

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.41237

pRec 0.47454

pNull 0.11309

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

benzodiazepin reseptörüne bağlanma

HÜCRESEL BİLEŞEN

manşet · çekirdek · sitoplazma

BİYOLOJİK SÜREÇ

nöromüsküler sinaptik iletim · spermatid gelişimi · döllenme

Notlar

Geni'nin spermatid gelişimi ve döllenme süreçlerindeki rolü, erkek fertilitesinde potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir. Kısıtlama metrikleri (pLI, pRec, pNull), fonksiyon kaybı varyasyonuna karşı bir miktar toleransı olduğunu göstermektedir.

RIMBP3C · RIMS bağlayıcı protein 3C**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 15

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

RIMBP3C, benzodiazepin reseptör bağlanmasında rol oynar. Spermatid gelişimi, döllenme ve nöromüsküler sinaptik iletim gibi biyolojik süreçlerde rol almaktadır.

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

moleküler işlev · benzodiazepin reseptörüne bağlanma

HÜCRESEL BİLEŞEN

manşet · hücresel bileşen · çekirdek · sitoplazma

BİYOLOJİK SÜREÇ

nöromüsküler sinaptik iletim · spermatid gelişimi · biyolojik süreç · döllenme

Notlar

Bu gen, doğurganlık açısından önemli olan spermatid gelişimi ve döllenmeyle ilişkilidir.

RN7SKP221 · RNA, 7SK küçük nükleer psödogen 221**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 15

Devamı: RN7SKP221

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

Spesifik moleküler fonksiyon bilgisi sağlanmamıştır.

Notlar

Spesifik klinik veya kalıtım bilgisi sağlanmamıştır.

RN7SKP63 · RNA, 7SK küçük nükleer psödogen 63**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 13

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

RN7SKP63, RNA, 7SK küçük nükleer psödogen 63 olarak tanımlanmıştır.

Notlar

RN7SKP63 için klinik veya kalıtım notları sağlanan verilerde mevcut değildir.

SOX10 · SRY-box 10**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 8

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

SOX10, diziye özgü DNA bağlanması ve RNA polimeraz II tarafından gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol alan bir transkripsiyon faktörünü kodlar.

İlişkili Hastalıklar

3

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Waardenburg sendromu tip 4C	AD	OMIM
PCWH sendromu	AD	OMIM
Waardenburg sendromu tip 2E, nörolojik tutulum olsun olmasın	AD	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.9004

pRec 0.098795

pNull 0.00080606

Yolaklar

1

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Nöral Kret Farklılaşması

Fenotipler

345

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kadın iç genital organ morfolojisinde anormallik (HP:0000008) · Kriptorşidizm (HP:0000028) · Erkek dış cinsel organında anormallik (HP:0000032) · Anormal testis morfolojisi (HP:0000035) · Anormal penis morfolojisi (HP:0000036)

Devamı: SOX10

[+339 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

RNA polimeraz II proksimal promoter dizisine özgü DNA bağlanması · RNA polimeraz II distal arttırıcı diziye özgü DNA bağlanması · DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü aktivitesi, RNA polimeraz II'ye özgü · DNA bağlayıcı transkripsiyon aktivatörü aktivitesi, RNA polimeraz II'ye özgü · DNA bağlanması · DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü aktivitesi

[+5 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

HÜCRESEL BİLEŞEN

kromatin · çekirdek · nükleoplazma · mitokondriyal dış zarın dışsal bileşeni

BİYOLOJİK SÜREÇ

rahim içi embriyonik gelişim · nöral krest hücresi göçü · bir epitelin morfogenezi · nöroblast çoğalmasının pozitif düzenlenmesi · RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonun düzenlenmesi · RNA polimeraz II promotöründen transkripsiyon uzaması

[+22 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Notlar

SOX10'daki varyantlar, Waardenburg sendromu, tip 4C; PCWH sendromu; ve Waardenburg sendromu, tip 2E gibi otozomal dominant durumlarla, nörolojik tutulum olsun veya olmasın, ilişkilidir.

TLE4 · Transdüsin benzeri split güçlendiricisi 4

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 20

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

TLE4, transkripsiyonel bir korepresör olarak işlev görür, DNA ve kromatine bağlanarak gen ifadesini düzenler. Wnt ve Notch yolları dahil olmak üzere çeşitli sinyal yollarında yer alır ve RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonu negatif olarak düzenler.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.68461

pRec 0.31523

pNull 0.00016706

GWAS İlişkileri

7

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Tip 2 diyabet · Plazma omega-6 çoklu doymamış yağ asidi seviyeleri (gamma-linolenik asit) · Akut lenfoblastik lösemide (ALL) remisyon indüksiyon tedavisi sonrası alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri · Lenfosit sayıları · Hareket hastalığı · Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda hastalık ilerlemesi

[+1 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Yolaklar

15

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

Beta-katenin'in yıkım kompleksi tarafından bozulması · WNT ile sinyalizasyon · Sinyal İletimi · WNT hedef genlerinin baskılanması · Notch · NOTCH1 ile sinyalizasyon

[+9 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

Devamı: TLE4

MOLEKÜLER İŞLEV

DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörü aktivitesi, RNA polimeraz II'ye özgü · moleküler işlev · kromatin bağlanması · transkripsiyon ortak baskılayıcı aktivitesi · protein bağlanması · baskılayıcı transkripsiyon faktörü bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

çekirdek · nükleoplazma · transkripsiyon faktörü kompleksi · beta-katenin-TCF kompleksi

BİYOLOJİK SÜREÇ

RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonun negatif düzenlenmesi · biyolojik süreç · Wnt sinyal yolu · kanonik Wnt sinyal yolunun negatif düzenlenmesi · beta-katenin-TCF kompleksinin oluşumu · lösemi inhibitör faktörüne hücresel yanıt

Notlar

GWAS çalışmaları, TLE4'teki genetik varyasyonları Tip 2 diyabet, plazma omega-6 çoklu doymamış yağ asidi seviyeleri ve astım dahil olmak üzere çeşitli fenotiplerle ilişkilendirmiştir.

TRPC6 · Geçici reseptör potansiyeli katyon kanalı C alt ailesi üyesi 6

GEÇTİĞİ BULGULAR

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 12

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

TRPC6, katyon ve kalsiyum iyonu taşınımında ve sitozolik kalsiyum iyonu konsantrasyonunun düzenlenmesinde görev alan bir geçici reseptör potansiyel katyon kanalını kodlar.

İlişkili Hastalıklar

1

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İlişki / KALITIM	KAYNAK
Fokal segmental glomerüloskleroz 2	AD	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 6.3182e-08

pRec 0.99864

pNull 0.0013643

GWAS İlişkileri

4

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Hamilelikte bulantı ve kusmanın şiddeti · Menarş (başlangıç yaşı) · Akciğer adenokarsinomu · HER2+ meme kanserinde paklitaksel ve trastuzumab'a yanıt olarak LVEF'deki değişiklik

Yolaklar

22

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

Akson rehberliği - Homo sapiens (insan) · cGMP-PKG sinyal yolu - Homo sapiens (insan) · Primer fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) · BDNF-TrkB Sinyalleme · GPCR ile sinyalizasyon · Sinyal iletimi
[+16 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Fenotipler

28

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Böbrek anormalliği (HP:0000077) · Üriner sistemin anormalliği (HP:0000079) · Böbrek yetmezliği (HP:0000083) · Proteinüri (HP:0000093) · Anormal renal glomerulus morfolojisi (HP:0000095)
[+22 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Devamı: TRPC6

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

aktin bağlanması · katyon kanalı aktivitesi · kalsiyum kanalı aktivitesi · protein bağlanması · depo kontrollü kalsiyum kanalı aktivitesi · klatrin bağlanması

[+4 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**HÜCRESEL BİLEŞEN**

sitoplazma · plazma zarı · plazma zarının integral bileşeni · membran · katyon kanalı kompleksi · yarık diyafram

BİYOLOJİK SÜREÇ

katyon taşınması · manganez iyonu taşınması · sitozolik kalsiyum iyonu konsantrasyonunun pozitif düzenlenmesi · tek döllenme · yaşlanma · peptidil-treonin fosforilasyonunun pozitif düzenlenmesi

[+10 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

TRPC6 genindeki varyantlar, otozomal dominant kalıtılan fokal segmental glomerüloskleroz tip 2 ile ilişkilidir.

TSC2 · TSC kompleksi alt birimi 2**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 21

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

TSC2, bir GTPaz aktivatörü olarak işlev görür ve protein bağlanması ile homodimerizasyonda rol oynar. Protein kinaz aktivitesinin negatif düzenlenmesi, hücre popülasyonu proliferasyonu ve TOR sinyalizasyonunda yer alır.

İlişkili Hastalıklar

3

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Lenfanjiyoleiomyomatozis, somatik	-	OMIM
Fokal kortikal displazi tip II, somatik	-	OMIM
Tüberoz skleroz-2	AD	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.98045

pRec 0.019554

pNull 1.1428e-07

GWAS İlişkileri

2

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Obezite ile ilgili özellikler · Majör depresif bozukluk

Yolaklar

66

Genin rol aldığı biyolojik yolaklar.

p53 sinyal yolu · mTOR sinyal yolu · İnsülin sinyal yolu · PI3K-Akt sinyal yolu - Homo sapiens (insan) · mTOR sinyal yolu - Homo sapiens (insan) · Kanserde kolin metabolizması - Homo sapiens (insan)

[+60 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Devamı: TSC2

Fenotipler

371

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kadın iç genital organ morfolojisinde anormallik (HP:0000008) · Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları (HP:0000010) · Erkek iç genital organlarında işlevsel anormallik (HP:0000025) · Böbrek anormalliği (HP:0000077) · Genital sistemin anormalliği (HP:0000078)

[+365 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Gene Ontology**

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

GTPaz aktivatör aktivitesi · protein bağlanması · fosfataz bağlanması · küçük GTPaz bağlanması · protein homodimerizasyon aktivitesi · Hsp90 protein bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

çekirdek · sitoplazma · lizozom · Golgi aygıtı · sitozol · postsinaptik yoğunluk

[+3 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**BİYOLOJİK SÜREÇ**

sinir tüpü kapanması · protein kinaz aktivitesinin negatif düzenlenmesi · çekirdeğe protein alımı · endositoz · kalp gelişimi · protein lokalizasyonu

[+19 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

Tüberoz skleroz-2 (otozomal dominant), lenfanjiyoleyomiyomatozis, somatik ve Fokal kortikal displazi, tip II, somatik ile ilişkilidir.

UBE2L3 · ubikuitin konjuge edici enzim E2 L3**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 15

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

UBE2L3, ubikuitin-protein transferaz aktivitesine sahip bir ubikuitin konjugasyon enzimi (E2) olarak işlev görür; protein ubikuitinasyonunda ve diğer proteinlere ve ATP'ye bağlanmada rol oynar.

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 0.74719

pRec 0.24334

pNull 0.0094683

GWAS İlişkileri

31

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu · Ortalama eritrosit hacmi · Ortalama korpüsküler hemoglobin · Beyaz hücrelerin lenfosit yüzdesi · Lenfosit sayıları · Kronik inflamatuvar hastalıklar (ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, sedef hastalığı, primer sklerozan kolanjit, ülseratif kolit) (pleiotropi)

[+25 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Yolaklar**

19

Genin rol aldığı biyolojik yollar.

Ubikuitin aracılı proteoliz · Parkinson hastalığı · Ubikuitin aracılı proteoliz - Homo sapiens (insan) · Parkinson hastalığı - Homo sapiens (insan) · Parkin-Ubikuitin Proteazomal Sistem yolu · Parkinson Hastalığı Yolu

[+13 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Devamı: UBE2L3

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

transkripsiyon ortak aktifleştirici aktivitesi · RNA bağlanması · ubiquitin-protein transferaz aktivitesi · protein bağlanması · ATP bağlanması · enzim bağlanması

[+3 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**HÜCRESEL BİLEŞEN**

ubikuitin ligaz kompleksi · çekirdek · nükleoplazma · sitoplazma · sitozol

BİYOLOJİK SÜREÇ

protein poliubikuitinasyonu · DNA kalıbına dayalı transkripsiyonun düzenlenmesi · hücresel protein modifikasyon süreci · ubiquitin bağımlı protein katabolik süreci · hücre popülasyonu çoğalması · protein ubiquitasyonu

[+8 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Notlar**

Bu gen, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kırmızı kan hücresi özellikleri dahil olmak üzere çeşitli durumlarla ilişkilendirilmiştir.

ZSWIM6 · SWIM tipi çinko parmak içeren protein 6**GEÇTİĞİ BULGULAR**

Yüksek Riskli Fenotipler

s. 10

İşlev

Genin vücuttaki temel görevi.

ZSWIM6 geni, çinko iyonu bağlanmasında görev alır ve Cul2-RING ubiquitin ligaz kompleksi içinde işlev görür. Ayrıca akson rehberliğinin düzenlenmesinde de rol oynar.

İlişkili Hastalıklar

2

Bu genle bağlantılı klinik tablolar, ilişki türü ve kalıtım biçimiyle.

HASTALIK	İLİŞKİ / KALITIM	KAYNAK
Hareket anormallikleri, anormal yürüyüş ve otistik özelliklerle giden nörogelişimsel bozukluk	AD	OMIM
Akromelik frontonazal dizostoz	AD	OMIM

gnomAD Kısıt

Genin işlev kaybına ne kadar hassas olduğu.

pLI 1.0

pRec 1.2877e-07

pNull 3.2086e-18

GWAS İlişkileri

8

Popülasyon çalışmalarında ilişkilendirilen özellikler.

Vücut kitle indeksi · Gebelik sayısı · Zekâ (MTAG) · Çocuk sayısı · Otizm spektrum bozukluğu veya şizofreni · Şizofreni

[+2 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)**Fenotipler**

270

Genle ilişkili gözlemlenebilir özellikler (HPO).

Otozomal dominant kalıtım (HP:0000006) · Kriptorşidizm (HP:0000028) · Erkek dış cinsel organında anormallik (HP:0000032) · Anormal testis morfolojisi (HP:0000035) · Genital sistemin anormalliği (HP:0000078) · Genitoüriner sistemin anormalliği (HP:0000119)

[+264 daha](#) · [tam liste klinik panelde](#)

Devamı: ZSWIM6

Gene Ontology

Moleküler işlev, hücresel konum ve biyolojik süreçler.

MOLEKÜLER İŞLEV

çinko iyonu bağlanması

HÜCRESEL BİLEŞEN

Cul2-RING ubiquitin ligaz kompleksi

BİYOLOJİK SÜREÇ

akson rehberliğinin düzenlenmesi

Notlar

ZSWIM6'daki patojenik varyantlar, otozomal dominant Hareket anormallikleri, anormal yürüyüş ve otistik özellikler ile seyreden Nörogelişimsel bozukluk ve Akromelik frontonazal disostoz ile ilişkilidir.