

Identificação e Classificação de Variantes Genéticas



Sem conflitos de interesse a
declarar

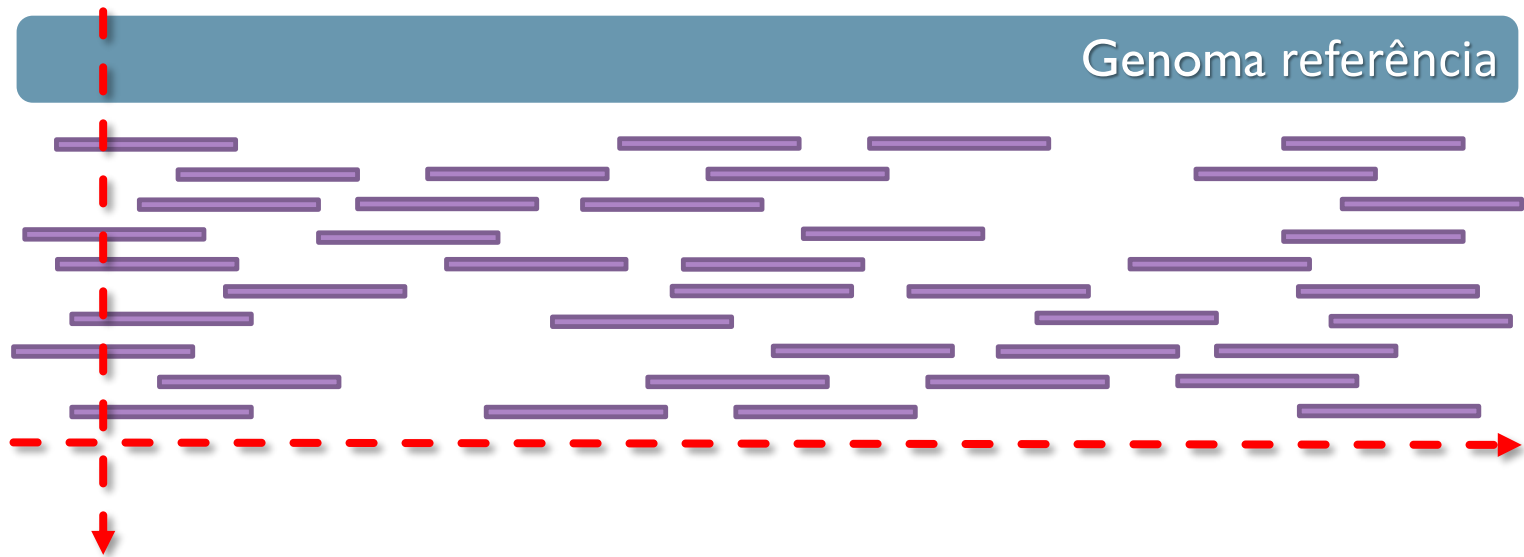
Programa

- Noção de bioinformática
 - Sequenciamento
 - Alinhamento
 - Chamada de Variantes
- Análise da VCF
 - Exemplo com caso clínico
 - Padrão de Herança
 - Banco de dados populacionais
 - Predição *in silico*
 - Descrição prévia
- Classificação ACMG

“reads”



Alinhamento



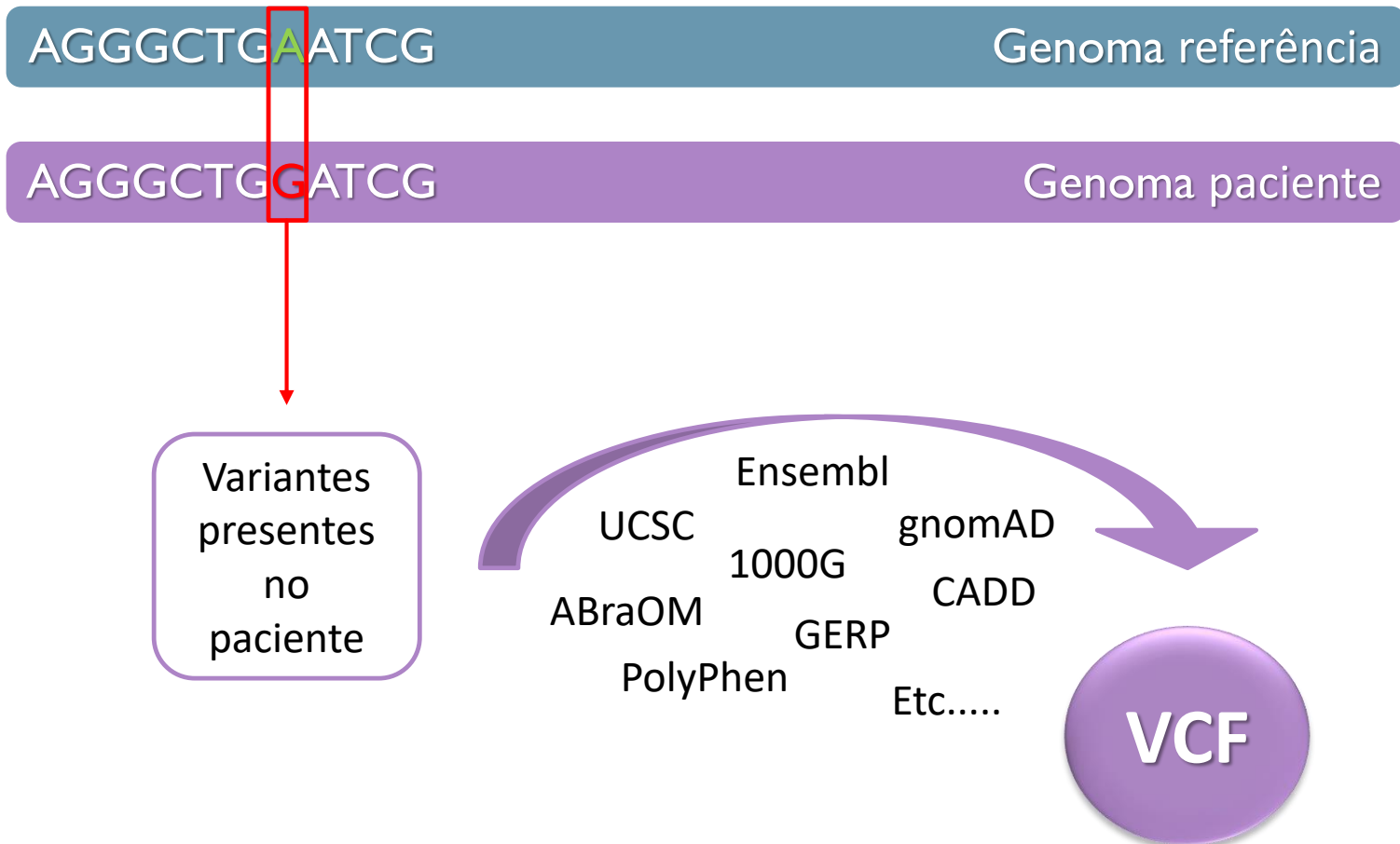
Cobertura de profundidade

Mín 10x
Ideal 20x

Cobertura de extensão

Ideal $\geq 98\%$

Chamada de variantes e anotação



Análise da VCF

Arquivo Dados Revisão Exibir Ajuda Diga-me o que você deseja fazer

Compartilhar Comentários

Quebrar Texto Automaticamente Mesclar e Centralizar Alinhamento

Geral Número Formatação Condicional Formatar como Tabela Estilos de Célula

Inserir Excluir Formatar Células

Classificar e Filtrar Localizar e Selecionar

Classificar de A a Z Classificar de Z a A Classificação Personalizada... Filtro

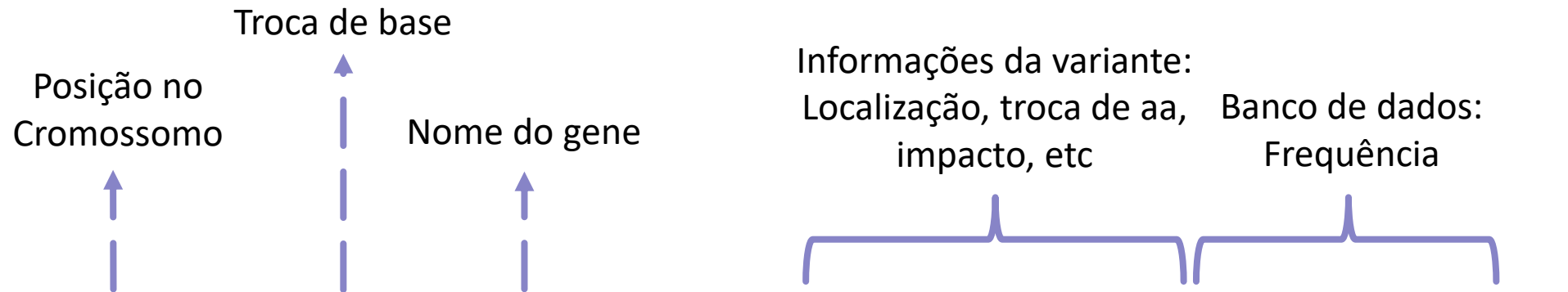
Filtro (Ctrl+Shift+L)

Ative a filtragem das células selecionadas.

Em seguida, clique na seta do cabeçalho da coluna para restringir os dados.

? [Dê-me mais informações](#)

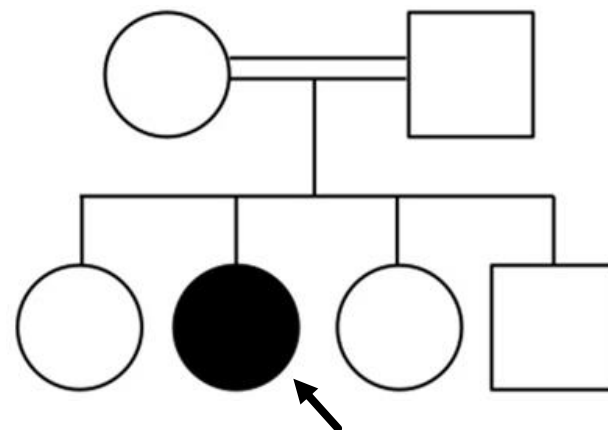
Planilha VCF no Excel



	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
1	Chr	Pos	ID	Ref	Alt	Func.refGene	Gene.refGene	ExonicFunc	Func.knov	Gene.kno	GeneData	ExonicFunc	AAChange	Func.ensG	ExonicFunc	ExAC03_A	ESP_ALL	1000G_ALI	dbSNP138	26226
2	1	14464	.	A	T	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0,095847	0	0/1:11,6:1
3	1	14487	.	G	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:17,0:1
4	1	14522	.	G	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:19,0:1
5	1	14542	.	A	G	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:14,0:1
6	1	14574	.	A	G	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:16,0:1
7	1	14590	.	G	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:16,0:1
8	1	14599	.	T	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0,147564	0	0/0:20,0:2
9	1	14604	.	A	G	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0,147564	0	0/0:34,0:3
10	1	14610	.	T	C	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:37,0:3
11	1	14653	rs3750862	C	T	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:5
12	1	14677	rs2013271	G	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0,0445	0/0:50,0:5
13	1	14741	.	C	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:5
14	1	14791	.	C	T	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:5
15	1	14842	.	G	T	ncRNA_in WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_in NA	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:5
16	1	14904	.	G	A	ncRNA_in WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_in NA	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:5
17	1	14907	rs7958514	A	G	ncRNA_in WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_in NA	NA	0	0	0	0,75	0/1:309,38
18	1	14933	rs1998566	G	A	ncRNA_in WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_in NA	NA	0	0	0,028355	0	0/0:55,0:5
19	1	14948	rs2018559	G	A	ncRNA_in WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_in NA	NA	0	0	0	0,0095	0/0:55,0:5
20	1	14976	rs7125225	G	A,C	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0	0/0:55,0:0
21	1	14976	rs7125225	G	A,C	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0,952292	0/0:55,0:0
22	1	15029	rs2010454	G	A	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0	0,004	0/0:55,0:5
23	1	15230	rs2004822	G	T	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	ncRNA_ex WASH7P	NA	NA	NA	NA	ncRNA_ex NA	NA	0	0	0,410542	0,2085	0/1:25,2:2

Exemplo de Caso clínico

- Filha de pais primos de 1º grau
- Baixa estatura aos 17 anos, com 1,25cm (ZAlt = -6,0)
- Diagnosticada com deficiência de GH, LH/FSH e TSH
- RM: neurohipófise tópica e adenohipófise hipoplásica
- Puberdade induzida aos 21 anos
- Atingiu altura final de 1,51cm (ZAlt = -1,83)



Importante!

- Conhecer a clínica do paciente de forma detalhada

O que você está buscando?



O maior número de informações iniciais facilita chegar em um resultado

- Definir padrão de herança esperado para o fenótipo, levando em consideração o histórico familiar

Vale a pena fazer um familiar para facilitar a busca no exoma?

Autossômica dominante?

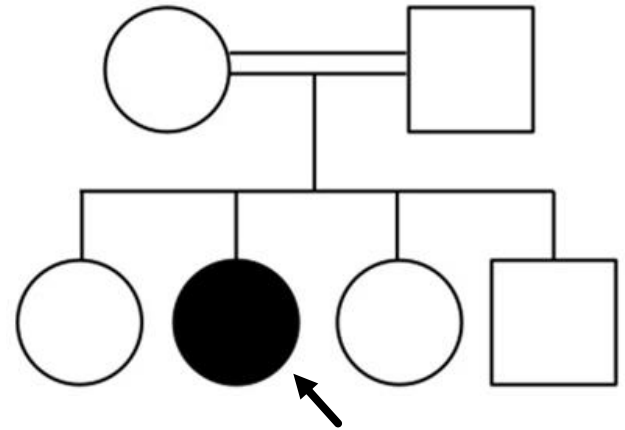
DeNovo?

Autossômica recessiva?

Ligada ao X?

Exemplo de Caso clínico

- Filha de pais primos de 1º grau
- Baixa estatura aos 17 anos, com 1,25cm (ZAlt = -6,0)
- Diagnosticada com deficiência de GH, LH/FSH e TSH
- RM: neurohipófise tópica e adenohipófise hipoplásica
- Puberdade induzida aos 21 anos
- Atingiu altura final de 1,51cm (ZAlt = -1,83)
- Apenas a paciente índice foi para o sequenciamento por **EXOMA**



Padrão de Herança

Gene	Exonic	Func.k	Gene.k	GeneD	Exonic	AAChar	Func.e	Exonic	ExAC03	ESP_AL	1000G	dbSNP	262	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0,095847	0	0/1:11,6:17:99:106,0,227	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:17,0:17:51:0,51,479	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:19,0:19:0:0,0,406	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:14,0:14:0:0,0,345	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:16,0:16:0:0,0,410	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:16,0:16:15:0,15,381	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0,147564	0	0/0:20,0:20:27:0,27,606	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0,147564	0	0/0:34,0:34:93:0,93,1395	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:37,0:37:99:0,102,1530	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:50:82:0,82,1424	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0,0445	0/0:50,0:50:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:50:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:50:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:50:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:50,0:50:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0,75	0/1:309,38:347:57:57,0,822	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0,028355	0	0/0:55,0:55:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0,0095	0/0:55,0:55:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0	0/0:55,0:55:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0,952292	0/0:55,0:55:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0	0,004	0/0:55,0:55:99:0,120,1800	
VASH7P	NA	ncRNA_ex	WASH7P	NA	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0	0	0,410542	0,2085	0/1:25,2:28:88:200,0,624	

Personalizar AutoFiltro

Mostrar linhas onde:

26226

contém 1/1

☒ E ☐ Ou

Use ? para representar um único caractere

Use * para representar uma série de caracteres

OK Cancelar

32215 de 535544 registros localizados.

Wild Type: 0/0

Heterozigoto: 0/1

Homozigoto: 1/1

Bancos de dados populacionais

1000G

2.504 genomas de 26 populações diferentes
Indivíduos sem doenças associadas

**gnomAD
v3**

71.702 genomas de indivíduos não relacionados
Provindo de estudos feitos em doenças específicas ou
estudos de população

ESP6500

6.500 exomas de indivíduos não relacionados
Provindo de estudos de doenças do coração, sangue e pulmão.

Bancos de dados populacionais

ABraOM

609 exomas de indivíduos não relacionados
Idosos saudáveis da cidade de São Paulo

SELA

523 exomas de indivíduos não relacionados
Provindo de estudos feitos em doenças
endocrinológicas

Frequência da variante

Gene.r	Exonicf	Func.kr	Gene.k	GeneD	Exonicf	AACChar	Func.er	Exonicf	ExACO3	ESP_AL	1000G_	dbSNP.
OR4F5	nonsynon	exonic	OR4F5	NA	nonsynon	OR4F5:uc	exonic	nonsynon	0,9394	0,7598	0	0,736303
OR4F5	synonymc	exonic	OR4F5	NA	synonymc	OR4F5:uc	exonic	synonymc	0,7637	0	0,688099	0
VOC2L	synonymc	exonic	NOC2L	NA	synonymc	NOC2L:uc	exonic	synonymc	0,9356	0,9273	0,922724	0,930078
VOC2L	nonsynon	exonic	NOC2L	NA	nonsynon	NOC2L:uc	exonic	nonsynon	0,9355	0,9273	0,922724	0,928783
VOC2L	NA	intronic	NOC2L	NA	NA	NA	intronic	NA	0,9279	0,8962	0,904353	0,861233
VOC2L	NA	intronic	NOC2L	NA	NA	NA	intronic	NA	0,9279	0,8954	0,904353	0,860078
VOC2L	NA	UTR5	NOC2L	uc001aby.	NA	NA	intronic	NA	0	0	0,920727	0,927793
VOC2L	NA	intronic	NOC2L	NA	NA	NA	intronic	NA	0,8172	0,6902	0,634385	0,630269
LHL17	synonymc	exonic	KLHL17	NA	synonymc	KLHL17:uc	exonic	synonymc	0,9077	0,8589	0,859225	0,328079
LHL17	NA	exonic	KLHL17	NA	nonsynon	KLHL17:uc	intronic	NA	0,9155	0	0,88986	0,806606

Personalizar AutoFiltro

Mostrar linhas onde:
 ExACO3_ALL

é menor ou igual a [dropdown] 0,01 [dropdown]

☒ E ☐ Ou

[dropdown] [dropdown]

Use ? para representar um único caractere
 Use * para representar uma série de caracteres

OK Cancelar

Frequência na população $\geq 1\%$ = Polimorfismo

Impacto: Região

Pos	ID	Ref	Alt	Func.ref	Gene.r	Exonicf	Func.kr	Gene.k	GeneD	Exonicf	AAChar	Func.er	Exonicf	ExAC03
13604				Classificar de A a Z	LOC72973	NA	UTR3	LOC72973	uc021oeg	NA	NA	intronic	NA	0
66309				Classificar de Z a A	LOC10013	NA	UTR3	LOC10013	uc001abe	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0
188650				Classificar por Cor	CFAP74	NA	UTR3	KIAA1751	uc001aim	NA	NA	intronic	NA	0
188650					CFAP74	NA	UTR3	KIAA1751	uc001aim	NA	NA	intronic	NA	0
339597				Limpar Filtro de "Func.refGene"	ARHGEF16	NA	intronic	ARHGEF16	NA	NA	NA	intronic	NA	0
378919				Filtrar por Cor	DFFB	NA	intronic	DFFB	NA	NA	NA	intronic	NA	0
378919				Filtros de Texto	DFFB	NA	intronic	DFFB	NA	NA	NA	intronic	NA	0
1004341				Pesquisar	NMNAT1	NA	UTR3	NMNAT1	uc001aqp	NA	NA	ncRNA_in	NA	0
1004341					NMNAT1	NA	UTR3	NMNAT1	uc001aqp	NA	NA	ncRNA_in	NA	0
1159379				☒ (Selecionar Tudo)	PTCHD2	NA	intronic	PTCHD2	NA	NA	NA	UTR5	NA	0
1289847				☐ downstream	PRAMEF1	NA	intergenic	PRAMEF1	dist=7208;	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0
1335230				☒ exonic	LOC39100	NA	intergenic	PRAMEF3	dist=20610	NA	NA	ncRNA_ex	NA	0
1637645				☐ intergenic	CLCNKB	NA	intronic	CLCNKB	NA	NA	NA	intronic	NA	0,0004
1729901				☐ intronic	CROCC	NA	UTR3	CROCC	uc001azt.2	NA	NA	UTR3	NA	0
1730122				☐ ncRNA_exonic	MFAP2	NA	UTR3	MFAP2	uc001azw	NA	NA	UTR3	NA	0
1730122				☐ ncRNA_intronic	ARHGEF10	NA	intronic	ARHGEF10	NA	NA	NA	intronic	NA	0
1791484				☐ upstream	KLHDC7A	NA	UTR3	KLHDC7A	uc001bax	NA	NA	downstre	NA	0
1881247				☐ upstream;downstream	KLHDC7A	NA	UTR3	KLHDC7A	uc001bax	NA	NA	downstre	NA	0
1881248					MINOS1-M	NA	UTR3	MINOS1-M	uc021ohw	NA	NA	UTR3	NA	0
1998410					UBXN10	NA	downstre	UBXN10	NA	NA	NA	UTR3	NA	0
2052073					EPHA8	NA	intronic	EPHA8	NA	NA	NA	intronic	NA	0,0001
22925292	rs664340	C	G,A	intronic	EPHA8	NA	intronic	EPHA8	NA	NA	NA	intronic	NA	0,0001
22974523	rs1060114	CTT	G,CT,TTT	UTR3	C10C	NA	UTR3	C10C	uc001bax	NA	NA	UTR3	NA	0

Exonic

Splicing

Impacto: Função

Pos	ID	Ref	Alt	Func.ref	Gene.ref	Exonic	Func.kr	Gene.k	GeneD	Exonic	AAChar	Func.er	Exonic	ExAC03
1,45E+08	rs6180973	A	↓ ↑	Classificar de A a Z			exonic	NBPF8,NB	NA	nonsynon	NBPF8:uc	ncRNA_ex	NA	0,001
1,53E+08	rs6143428	C	↓ ↑	Classificar de Z a A			exonic	LCE4A	NA	nonframe	LCE4A:uc	exonic	nonframe	0
2,03E+08	rs1141109	G		Classificar por Cor			exonic	KDM5B	NA	synonymc	KDM5B:uc	exonic	synonymc	0,0003
27838058	rs1112707	C		Limpar Filtro de "ExonicFunc.refGene"			exonic	ZNF512	NA	synonymc	ZNF512:uc	exonic	synonymc	0,0001
1,53E+08	rs5835439	G		Filtrar por Cor			exonic	FMNL2	NA	synonymc	FMNL2:uc	exonic	synonymc	0,0019
1,72E+08	rs4668356	C		Filtros de Texto			exonic	GORASP2	NA	synonymc	GORASP2:uc	exonic	synonymc	0,0023
2,09E+08	rs2118297	A		Pesquisar			exonic	PIKFYVE	NA	synonymc	PIKFYVE:uc	exonic	synonymc	0
42907112	rs2228468	A		☐ (Selecionar Tudo)			exonic	CCBP2	NA	nonsynon	CCBP2:uc	exonic	nonsynon	0,0088
56591278	rs1501503	T		☒ frameshift_insertion			exonic	CCDC66	NA	stopgain	CCDC66:uc	exonic	stopgain	0,0003
57233870	rs2893641	A		☐ nonframeshift_insertion			exonic	HESX1	NA	nonsynon	HESX1:uc	exonic	nonsynon	0
75715087	rs1469853	T		☒ nonsynonymous_SNV			exonic	FLJ20518	NA	synonymc	FLJ20518:uc	exonic	synonymc	0
75715099	rs1480309	T		☒ stopgain			exonic	FLJ20518	NA	nonsynon	FLJ20518:uc	exonic	nonsynon	0
1,96E+08	rs2013751	T		☐ synonymous_SNV			exonic	MUC4	NA	nonsynon	MUC4:uc	exonic	nonsynon	0,0002
8207083	rs2677605	A		☐ unknown			exonic	SH3TC1	NA	synonymc	SH3TC1:uc	exonic	synonymc	0,0021
62845388	rs1397547	G					exonic	LPHN3	NA	synonymc	LPHN3:uc	exonic	synonymc	0,0003
88537414	.	CAGCAG					exonic	DSPP	NA	nonframe	DSPP:uc	exonic	nonframe	0,0013
1,41E+08	.	C					exonic	MAML3	NA	nonsynon	MAML3:uc	exonic	nonsynon	0
5447607	rs4702269	A					exonic	KIAA0947	NA	frameshif	KIAA0947:uc	exonic	frameshif	0
1,13E+08	rs348942	T					exonic	MCC	NA	nonframe	MCC:uc	exonic	nonframe	0,0003
1,13E+08	rs348942	T					exonic	MCC	NA	nonframe	MCC:uc	exonic	nonframe	0,0016
1,13E+08	rs348942	T					exonic	MCC	NA	nonframe	MCC:uc	exonic	nonframe	0,0033
1,45E+08	rs250426	G					exonic	SRA1	NA	nonsynon	SRA1:uc	exonic	synonymc	0,0042

Frameshift Indels

Stop Gain/Loss

Não sinônimas

Predição *in silico*

Splicing

- Sítio de Splicing canônico: -2/+2 nos limites exon/intron
- Entretanto, variantes sinônimas ou intrônicas também podem alterar sítios de splicing!



MaxEntScan::score5ss

Splice site prediction

GeneSplicer

http://www.cbcb.umd.edu/software/GeneSplicer/gene_spl.shtml

Markov models

Human Splicing Finder

<http://www.umd.be/HSF/>

Position-dependent logic

MaxEntScan

http://genes.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan_scoreseq.html

Maximum entropy principle

NetGene2

<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2>

Neural networks

NNSplice

http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html

Neural networks

FSPLICE

<http://www.softberry.com/berry.phtml?topic=fsplce&group=programs&subgroup=gfind>

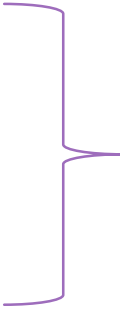
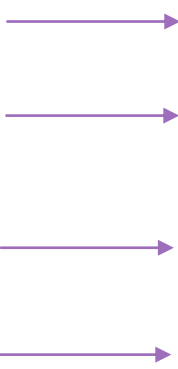
Species-specific predictor for splice sites based on weight matrices model

+ dbcSNV: presente na VCF

Predição *in silico*

Não sinônimas

Diversos algoritmos...

- SIFT
 - Mutation Assessor
 - PROVEAN
- 
- Conservação evolutiva da proteína
- PolyPhen2
 - GERP++
 - MutationTaster
 - CADD
- 
- Estrutura/Função da proteína
- Conservação da sequência de nucleotídeos
- Conservação da sequência + frequência + integração com banco de dados
- Integração de múltiplos dados

Apenas auxiliares, e não critérios de exclusão!

Descrição prévia

Associação do gene ao fenótipo



Associação da variante ao fenótipo



Human Gene Mutation Database



Artigos sobre o gene



Lista de genes

Pos	ID	Ref	Alt	Func.ref	Gene.ref	Exonic.ref	Func.kr	Gene.k	GeneD	ExonicD	AAChar	Func.er	ExonicD	ExAC03	ESP_AL	1000G	dbSNP	262
42907112	rs2228468	A	C,T	exonic	ACKR2	nonsynon	exonic	CCBP2	NA	nonsynon	CCBP2:uc	exonic	nonsynon	0,0088	0	0,006789	0,000987	1/1:0,53:0:53:99:1804
56591278	rs1501503	T	TGGGGTA	exonic	CCDC66	stopgain	exonic	CCDC66	NA	stopgain	CCDC66:u	exonic	stopgain	0,0003	0	0,000399	0	1/1:2,70:0:72:99:2653
57233870	rs2893641	A	G	exonic	HESX1	nonsynon	exonic	HESX1	NA	nonsynon	HESX1:uc	exonic	nonsynon	0	0	0	0	1/1:0,85:85:99:2801,2
75715099	rs1480309	T	A	exonic	FRG2C	nonsynon	exonic	FLJ20518	NA	nonsynon	FLJ20518:u	exonic	nonsynon	0	0	0	0	1/1:0,11:3:34,3,0
1,96E+08	rs2013751	T	G,C	exonic	MUC4	nonsynon	exonic	MUC4	NA	nonsynon	MUC4:uc	exonic	nonsynon	0,0002	0	0	0,002002	1/1:1,44,0:45:93:1906
1,41E+08	.	C	A	exonic	MAML3	nonsynon	exonic	MAML3	NA	nonsynon	MAML3:uc	exonic	nonsynon	0	0	0	0	1/1:0,0:21:6:49,6,0
5447607	rs4702269	A	G,AT	exonic	ICE1	nonsynon	exonic	HESX1:uc003din.4:exon1:c.T77C:p.I26T				exonic	frameshif	0	0	0	0	1/1:0,86,0:86:99:2905
1,4E+08	rs250426	G	T,A	exonic	SRA1	nonsynon	exonic					exonic	synonymc	0,0042	0	0,007588	0,000118	1/1:1,45,0:46:99:1474
1,8E+08	rs1046410	C	G,A	exonic	OR2Y1	nonsynon	exonic	OR2Y1	NA	nonsynon	OR2Y1:uc	exonic	nonsynon	0	0	0	0	1/1:0,30,0:30:90:1054
55304355	rs1413188	C	T	exonic	HMGCLL1	nonsynon	exonic	HMGCLL1	NA	nonsynon	HMGCLL1:u	exonic	nonsynon	0,0025	0,0027	0,000599	0,00284	1/1:1,75:76:99:2562,1
1,01E+08	rs7600100	G	C,A	exonic	MUC12	nonsynon	exonic	MUC12	NA	nonsynon	MUC12:uc	exonic	nonsynon	0,0018	0	0	0	1/1:0,57,0:57:99:1775
1,45E+08	rs1325548	C	T,G	exonic	MROH6	nonsynon	exonic	MROH6	NA	nonsynon	MROH6:uc	exonic	nonsynon	0,0007	0	0	0	1/1:0,59,0:59:99:1914
396915	rs1241928	C	T,G	exonic	PKP3	nonsynon	exonic	PKP3	NA	nonsynon	PKP3:uc	exonic	nonsynon	0,0007	0	0	0	1/1:0,8,0:8:24:255,24
1651169	rs7145409	T	C,TGTGGG	exonic	KRTAP5-5	frameshif	exonic	KRTAP5-5	NA	frameshif	KRTAP5-5:u	exonic	frameshif	0	0	0	0	1/1:0,26,0:26:84:979,
1,04E+08	rs1077825	T	G,A	exonic	C12orf42	nonsynon	exonic	C12orf42	NA	nonsynon	C12orf42:u	exonic	nonsynon	0,0007	0	0	0	1/1:0,40,0:40:99:1180
1,22E+08	rs1420429	G	GGAGGAG	exonic	WDR66	frameshif	exonic	WDR66	NA	frameshif	WDR66:uc	exonic	frameshif	0,0002	0	0	0	1/1:0,34,0:34:99:1831
78272267	rs2013804	T	TGG	exonic	SLAIN1	frameshif	exonic	SLAIN1	NA	frameshif	SLAIN1:uc	exonic	frameshif	0	0	0	0	1/1:0,2:2:6:76,6,0
42373810	rs1163568	G	C,T	exonic	PLA2G4D	nonsynon	exonic	PLA2G4D	NA	nonsynon	PLA2G4D:u	exonic	nonsynon	0,0001	0	0	0	1/1:0,43,0:43:99:1288
82444527	rs1159745	C	A	exonic	EFTUD1	nonsynon	exonic	EFTUD1	NA	nonsynon	EFTUD1:uc	exonic	nonsynon	0,002	0,0067	0,008387	0,007404	1/1:0,55:55:99:1886,1
82517531	rs1510137	T	C	exonic	EFTUD1	nonsynon	exonic	EFTUD1	NA	nonsynon	EFTUD1:uc	exonic	nonsynon	0,0021	0,0064	0,008387	0,00551	1/1:0,85:85:99:2950,2
31770696	rs3448797	G	GA,GAA	exonic	ZNF720	frameshif	exonic	ZNF720	NA	frameshif	ZNF720:uc	exonic	frameshif	0	0	0	0	1/1:2,86,0:88:99:2419
70889072	rs2777458	A	G	exonic	HYDIN	nonsynon	exonic	HYDIN	NA	nonsynon	HYDIN:uc	exonic	nonsynon	0,0002	0	0	0	1/1:0,8:8:37:241,27,0

Opção:



HESX1

OMIM

- *601802
- Table of Contents
- Title
- Gene-Phenotype Relationships
- Text
 - Cloning and Expression
 - Gene Structure
 - Mapping
 - Gene Function
 - Molecular Genetics
 - Animal Model
- Allelic Variants
 - Table View
- References
- Contributors
- Creation Date
- Edit History

* 601802

HOMEBOX GENE EXPRESSED IN ES CELLS; HESX1

Alternative titles; symbols

RATHKE POUCH HOMEBOX; RPX

HGNC Approved Gene Symbol: HESX1

Cytogenetic location: 3p14.3 Genomic coordinates (GRCh38): 3:57,197,837-57,227,642 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

View clinical synopses as a table

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
3p14.3	Growth hormone deficiency with pituitary anomalies	182230	AR, AD	3
	Pituitary hormone deficiency, combined, 5	182230	AR, AD	3
	Septooptic dysplasia	182230	AR, AD	3

External Links

Genome

DNA

Protein

Gene Info

Clinical Resources

Variation

1000 Genome

ClinVar

ExAC

gnomAD

GWAS Central

HGMD

HCVS

NHLBI EVS

PharmGKB

Animal Models

Cellular Pathways

ClinVar

Variation Location	Gene(s)	Condition(s)	Clinical significance (Last reviewed)	Review status
NM_003865.2(HESX1):c.77T>C (p.Ile26Thr) GRCh37: Chr3:57233870	HESX1	Pituitary hormone deficiency, combined 5	Pathogenic (Oct 1, 2003)	no assertion criteria provided

Classificação ACMG

© American College of Medical Genetics and Genomics

ACMG STANDARDS AND GUIDELINES

**Genetics
in Medicine**

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

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

GENETICS in MEDICINE | Volume 17 | Number 5 | May 2015

MUTAÇÃO  VARIANTE

Classificação ACMG

Benign	(i) 1 Stand-alone (BA1) <i>OR</i> (ii) ≥ 2 Strong (BS1–BS4)
Likely benign	(i) 1 Strong (BS1–BS4) and 1 supporting (BP1–BP7) <i>OR</i> (ii) ≥ 2 Supporting (BP1–BP7)

Uncertain
significance

- (i) Other criteria shown above are not met *OR*
- (ii) the criteria for benign and pathogenic are contradictory



“Variante de
Significado Incerto”

Likely pathogenic	(i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> 1 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (ii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> 1–2 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> ≥ 2 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (iv) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (v) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 2 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (vi) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
-------------------	---

Pathogenic	(i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> (a) ≥ 1 Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (b) ≥ 2 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (c) 1 Moderate (PM1–PM6) and 1 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (d) ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) (ii) ≥ 2 Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> (a) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (b) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (c) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
------------	---

Critérios ACMG

Pontuação de acordo com:

- Descrição prévia de variantes no gene
- Tipo de variante (*Frameshift? Stop gain? Missense?*)
- Localização na proteína (*Hotspot? Domínio importante?*)
- Estudos de predição *in silico*
- Frequência da variante na população
- Segregação familiar
- Estudos funcionais *in vitro* ou *in vivo*
- Fenótipo e histórico familiar do indivíduo

Ferramentas online

Para a classificação automática de vários dos critérios:



<http://wintervar.wglab.org/about.php>



<https://varsome.com/>

Obrigada pela atenção!!

Contatos para dúvidas:

anna.benedetti@usp.br

@fm.usp.br

@hc.fm.usp.br

Multiusuários SELA



Orçamentos:

sela@fm.usp.br



PREMIUM