

3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]
3billion ID: [3billion ID]

WES, Proband

환자 기본 정보 (PATIENT INFORMATION)

Unique ID	[Unique ID]	담당의	[담당의]	샘플 타입	EDTA blood
3billion ID	[3billion ID]	분과	Pediatrics	샘플채취일	yyyy-mm-dd
생년월일 / 성별	yyyy-mm-dd / Male	의뢰기관	[의뢰기관]	검사등록일	yyyy-mm-dd
인종	East asian			샘플접수일	yyyy-mm-dd

임상 정보 (CLINICAL INFORMATION)

증상	Intellectual disability, Atrial septal defect, Cryptorchidism (추가 정보에 기재한 임상 정보는 변이를 해석하는데 활용이 되며 '검사방법 (METHODS)' 섹션에서 해당 정보를 확인할 수 있습니다.)
----	--

결과 요약 (RESULT SUMMARY)

Primary findings	Variant reported	Additional findings	No variant reported
Secondary findings	No variant reported		

1차 결과 (PRIMARY FINDINGS)

INCONCLUSIVE

EBP 유전자에서 hemizygous variant of uncertain significance가 발견되었습니다. *EBP* 유전자는 X-linked 'MEND syndrome (OMIM:300960)'의 원인 유전자입니다. 현재 알려진 정보로는 이 변이를 pathogenic 또는 likely pathogenic으로 분류할 수가 없기 때문에 이 변이가 질환을 유발할지는 불분명합니다. 환자의 증상과 질환에 대한 임상적 상관관계를 확인 하는 것이 권장됩니다. 그리고 가족 검사를 통해 신생 변이 (de novo variant)임이 확인된다면 변이를 likely pathogenic으로 재분류 할 수 있습니다. 또한 해당 변이에 대한 기능 분석을 통해 변이의 병원성이 증명된다면, 이 정보 또한 변이 재분류에 사용될 수 있습니다.

MEND syndrome (OMIM:300960)		
Gene	Variant	Classification
<i>EBP</i>	Genomic Position 12-112910827-A-G (GRCh38)	VUS
	cDNA NM_006579.3:c.253_255del	
	Protein NP_006570.1:p.Leu85del	
	Zygosity Hemizygous	
	Inheritance Unknown	

3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

WES, Proband

1차 결과 해석 (PRIMARY FINDINGS INTERPRETATION)

EBP NM_006579.3:c.253_255del (NP_006570.1:p.Leu85del)	
Population Data	The variant is not observed in the gnomAD v4.1.0 dataset.
Predicted Consequence / Location	Missense changes are a common disease-causing mechanism.
Segregation Data	None
Computation and Functional Data	In silico tool predictions suggest damaging effect of the variant on gene or gene product [REVEL: 0.73 (≥ 0.6 , sensitivity 0.68 and specificity 0.92); 3Cnet: 0.79 (≥ 0.6 , sensitivity 0.72 and precision 0.9)].
Previously Reported Variant Data	Same nucleotide change resulting in same amino acid change has been previously reported to be associated with PTPN11 related disorder (PMID: 32164556). However, the evidence of pathogenicity is insufficient at this time.
Disease Association	Noonan syndrome 1 (OMIM: 163950)
Validation	Not performed as the variant was considered high-quality
Variant Classification	VUS

잠재적으로 관련성이 있는 변이 (ADDITIONAL FINDINGS)

환자의 증상을 설명할 수 있으나 변이의 병원성을 입증할 만한 evidence가 부족하여 primary findings 으로 보고하기 어려운 variants of uncertain significance (VUS), 알려진 질병의 유전 방식 (mode-of-inheritance)과 관계 없이 환자의 증상을 부분적으로 설명할 수 있는 유전자-질병에서 pathogenic/likely pathogenic 변이 또는 VUS, 또한 환자의 증상과 상관 없이 의료진이 제공한 가족력에 관련된 변이를 포함한 추가 변이는 확인되지 않았습니다. (환자용 보고서에는 "잠재적으로 관련성이 있는 변이"는 포함되어 있지 않습니다.)

2차 발견 결과 (SECONDARY FINDINGS)

American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)에서 발행한 가이드라인에서 권장하는 의학적으로 조치 가능한 84개의 '2차 발견 유전자 (Secondary Finding)' 목록에서 임상적으로 관련된 의미있는 변이가 확인되지 않았습니다. 그러나 검사의 기술적 한계나 현재까지 밝혀지지 않은 의학적 정보의 부재 등으로 유전 변이가 발견되지 않았을 가능성도 있습니다.

3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

WES, Proband

참고 데이터베이스 (RESOURCES)

- Online Mendelian Inheritance in Man®: This report contains information from the Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®) database, which has been obtained under a license from Johns Hopkins University. This report does not represent the entire, unmodified OMIM® database, which is available in its entirety at <http://omim.org/downloads>.
- gnomAD (genome Aggregation Database): gnomad.broadinstitute.org
- ClinVar (National Center for Biotechnology Information ClinVar Database): ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
- HGVS (Human Genome Variation Society): varnomen.hgvs.org
- HGMD (The Human Gene Mutation Database) Professional
- MITOMAP (A human mitochondrial genome database): <https://www.mitomap.org/MITOMAP>

참고문헌 (REFERENCES)

1. Richards S et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. PMID: 25741868.
2. Erin R et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet Med. 2020 Feb;22(2):245-257.
3. Elizabeth M et al. Specifications of the ACMG/AMP standards and guidelines for mitochondrial DNA variant interpretation. Hum Mutat. 2020 Dec;41(12):2028-2057.
4. Seo GH et al. Diagnostic yield and clinical utility of whole exome sequencing using an automated variant prioritization system, EVIDENCE. Clin Genet. 2020 Dec;98(6):562-570. PMID: 32901917.
5. Lee, K., Abul-Husn, N.S., Amendola, L.M. et al. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2025 un 23;27(8):101454 PMID 40568962.
6. Dhong-Gun Won et al. 3Cnet: pathogenicity prediction of human variants using multitask learning with evolutionary constraints. Bioinformatics. 2021 Jul 16;btab529. PMID: 34270679.
7. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A. et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. Genome Res. 2010 Sep;20(9):1297-303. PMID: 20644199
8. Xiaoyu Chen, Ole Schulz-Trieglaff, Richard Shaw, et al. Manta v1.6.0: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. Bioinformatics. 2016 Apr 15;32(8):1220-2. PMID: 26647377
9. Dolzhenko E, Deshpande V, Schlesinger F, et al. ExpansionHunter: a sequence-graph-based tool to analyze variation in short tandem repeat regions. Bioinformatics. 2019 Nov 15;35(22):4754-6. PMID: 31134279
10. Gardner EJ, Lam VK, Harris DN, et al. The Mobile Element Locator Tool (MELT): population-scale mobile element discovery and biology. Genome Res. 2017 Nov;27(11):1916-29. PMID: 28855259
11. Quinodoz M, Peter VG, Bedoni N, et al. AutoMap is a high performance homozygosity mapping tool using next-generation sequencing data. Nat Commun. 2021 Jan 22;12(1):518. PMID: 33483490

3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]
3billion ID: [3billion ID]

WES, Proband

참고사항 (NOTES)

1. 결과 요약: 결과는 Positive, inconclusive 그리고 negative 세가지로 분류됩니다.

Category	Explanation
Positive	- AD/XL 질환의 원인 유전자에서 P/LP variant 가 확인되는 경우 - AR 질환의 원인 유전자에서 2개 이상의 P/LP variant 가 확인되는 경우 (proband only 의 경우 phasing study 가 시행되지 않았습니다.)
Inconclusive	- AD/XL 질환의 원인 유전자에서VUS가 확인되는 경우 - AR 질환의 원인 유전자에서 1개이상의 VUS가 확인 되는 경우 - AR 질환의 원인 유전자에서 오직 개의 P/LP variant 가 확인 되는 경우 - 환자의 임상 증상과 상응하는 GUS 에서 variant 가 확인되는 경우
Negative	임상적으로 관련된 의미있는 변이가 확인되지 않는 경우

Abbreviation: AD; autosomal dominant, AR; autosomal recessive, XL; X-linked, P; Pathogenic, LP; likely pathogenic, VUS; variant of uncertain significance, GUS; gene of uncertain significance.

2. 변이 분류 (Variant Classification): ACMG guideline (PMID 25741868)에서 제시한 evidence type [population data, computational and predictive data, functional data, segregation data, de novo data, allelic data] 별로 각 evidence의 강도 [very strong (VS), strong (S), moderate (M), supporting (P)]를 결정하여 각 변이를 판독하고 분류 (classify)합니다.

권장사항 (RECOMMENDATIONS)

1. 검사 결과에 대한 유전 상담이 필요합니다.
2. 이 검사는 단백질을 코딩하는 대부분의 엑손 영역 내의 단일염기서열 변이 (single nucleotide variant)와 작은 삽입/결실 변이 (small INDEL(<50bp))를 높은 정확도로 검출할 수 있습니다. 역위 (inversion), 전위 (translocation), 저수준 모자이크 (low level mosaicism), 저수준 미토콘드리아 지놈 변이 (low level heteroplasmic mitochondrial genome variant)와 같은 변이가 의심되는 경우, 해당 유형의 변이를 검출하도록 설계된 다른 검사를 수행하는 것을 권장 합니다. 가성 유전자 (pseudogenes)와 같이 염기서열 유사성이 높은 지역의 (highly homologous regions)에 있는 변이는 검출이 어렵거나 정확도가 떨어질 수 있습니다. 코딩 엑손 외의 영역에 있는 인트론 (intronic) 변이, 후성유전학적 변이 (epigenetic factors)나 regulatory region에 있는 변이 또한 검출이 어렵거나 정확도가 떨어질 수 있고 판독이 불가할 수 있습니다.
3. 본 검사 결과는 제공된 검사대상자의 임상 정보와 가족력을 기반으로 한 전장유전체 분석에 대한 해석입니다. 제공된 검사대상자에 대한 임상 정보가 부정확하거나 불충분한 경우 신뢰성 있는 결과를 제공하지 못 할 수도 있습니다. 본 검사 결과가 검사대상자의 임상 정보와 상관 관계가 약한 경우, 주치의의 판단에 따라 추가 검사가 필요할 수 있습니다. 변이의 segregation을 확인하기 위해서 생물학적 부모 또는 다른 가족 구성원에 대한 전체엑솜시퀀싱 또는 생어 시퀀싱 검사를 하는 것이 권장됩니다.
4. 본 검사는 유전 변이의 분류를 위해서, 결과 보고 당시 공개된 임상의학 전문 데이터베이스와 관련 문헌을 참조하기 때문에, 새로운 의학적/과학적 후속 연구 결과가 추가될 경우, 참조된 데이터들이 유전 상담시에는 최신 정보가 아닐 수 있습니다.
5. 본 검사 결과에서 의미있는 변이가 보고되지 않았을 경우, 유전 질환이 없다는 것을 의미하는 것이 아니며, 새로운 정보가 추가됨에 따라, 변이 분류 및 진단이 변경될 수 있습니다. 새로운 정보가 분석에 즉시 반영되도록 하기 위해서, 본 검사기관은 재분석이 요청된 경우에 한해서, 매일 자동으로 데이터를 재분석하고, 새로운 유전 진단이 확인되거나 변이가 재분류되는 경우, 재분석 결과지를 발행합니다. 담당의는 환자에게 새롭게 나타난 증상 정보를 추가하여 재분석에 사용되도록 할 수도 있습니다.
6. 재분석에 대한 의료진/연구자 동의는 10년 주기로 갱신합니다. 즉, 완료된 검사에 한해 의료진/연구자가 재분석 동의 확인 및 갱신 시, 재분석 기간이 이후 10년 동안 연장됩니다.

3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]
3billion ID: [3billion ID]

WES, Proband

검사방법 (METHODS)

쓰리빌리언은 제공된 FASTQ 파일로 분석을 하였습니다. 생성된 총 [[totalYield]]개의 염기 서열 데이터는 Genome Reference Consortium Human Build [[build]] (GRCh[[build]])과 인간미토콘드리아 DNA의 Revised Cambridge Reference Sequence (rCRS)에 align되었습니다. Target한 exome 영역은 [[targetRegion]]개의 염기 서열이며, 이는 RefSeq 기반 단백질 코딩 영역의 약 99.3%에 해당합니다. 해당 영역은 [[meanDepth]]x mean depth-of-coverage 로 시퀀싱 되었고, 약 [[cov20x]]% 의 서열이 20x 이상으로 시퀀싱되었습니다. 나머지 [[cov20xBases]]%는 coverage가 충분하지 않았지만 (자세한 내용은 권장사항 참조), 이 수치는 고품질 전장엑솜 시퀀싱 데이터의 특성에 부합하며, 분석에 적합한 것으로 간주됩니다. 특정 유전자 및 유전체 영역에 대한 depth-of-coverage (DOC) 정보는 요청 시 제공됩니다. 총 [[snp]]개의 단일염기서열 변이(SNV)와 [[indel]]개의 작은 삽입 및 결실 변이 (small INDEL) 이 확인되었습니다. 시퀀싱 데이터 분석 및 변이 해석은 쓰리빌리언에서 개발된 자동변이 해석 시스템인 EVIDENCE v4.2 (Clin Genet. 2020;98:562-570) 을 사용하여 수행하였습니다. EVIDENCE는 SNV/small INDEL 검출을 위해 GATK best practices (GATK v4.4.0, Genome Res. 2010;20:1297-303)를 사용하고, copy number variant (CNV)와 aneuploidy 검출을 위해, DOC 정보를 기반으로 자체 개발한 프로그램인 3bCNV v2.1와 paired-read 정보를 기반으로 하는 Manta v1.6.0 (Bioinformatics. 2016;32:1220-2)을 통합하여 사용하였습니다. 그리고 mitochondrial genome 에 low level heteroplasmic SNV/INDEL 검출을 위해 Mutect2 v4.4.0 (Genome Res. 2010;20:1297-303), repeat expansion 변이 검출을 위해 ExpansionHunter v5.0.0 (Bioinformatics. 2019;35:4754-6)를 사용하였으며, mobile element insertion 검출을 위해 MELT v2.2.2 (Genome Res. 2017;27:1916-29)를 사용하였습니다. 또한, regions of homozygosity (ROH) 영역 검출을 위해 AutoMap v1.2(Nat Commun. 2021;12:518)를 사용하였으며, 변이 주석을 위해서는 Variant Effect Predictor v104.2 (VEP, Ensembl, Genome Biology 2016;17:122.)가 사용되었습니다. 유전 변이의 선별 및 분류는 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 및 Association for Molecular Pathology (AMP)에서 권장하는 지침 (Genet Med. 2015;17:405-424, Genet Med. 2020;22:245-257, Hum Mutat. 2020;41:2028-2057)에 따라, 환자의 표현형, 가족력, 그리고 이전에 시행되었던 검사 결과를 기반으로 수행되었습니다. 변이 해석 시점에 임상적으로 의미있고 환자의 표현형과 관련이 있다고 간주되는 변이만 보고됩니다. 요청 시, VCF 파일 또는 주석이 달린 small variant 목록을 제공 합니다.

3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

WES, Proband

면책조항 (DISCLAIMER)

이 연구 서비스는 외부 실험실에서 생성된 전체 엑솜 시퀀싱 데이터로부터 단일 염기 변이, 작은 삽입 및 결실, 구조적 변이를 분석하고 해석하기 위해 쓰리빌리언에서 개발되었습니다. 해석 결과는 시퀀싱 데이터의 품질에 따라 달라질 수 있습니다. 그러나 시퀀싱 데이터는 외부 실험실에서 생성되었으므로, 3billion은 제공된 시퀀싱 데이터의 품질에 대한 책임을 지지 않습니다. 이 보고서는 진단 참고용 보고서이며, 검사 결과를 진단에 활용하기 위해서는 반드시 임상 표현형과의 상관관계 확인 등의 추가적인 검증이 필요합니다. 이 보고서의 일부를 복사하거나 복제할 수 없습니다.

ACCREDITATIONS AND CERTIFICATIONS

CAP License #

8750906, AU-ID# 2052626

CLIA ID #

99D2274041

이 레포트는 의사, 유전학자, 정보학자로 구성된 임상팀이 종합적으로 검토했습니다.

Report electronically signed by:



Go Hun Seo, M.D, Ph.D.

Chief Medical Officer & Laboratory Director