

## 3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

## Long-read WGS, 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	Variant reported
Secondary findings	No variant reported		

## 1차 결과 (PRIMARY FINDINGS)

## POSITIVE

*PTPN11* 유전자에서 de novo heterozygous pathogenic 변이가 발견되었습니다. *PTPN11* 유전자는 autosomal dominant 'Noonan syndrome 1 (OMIM: 163950)'의 원인 유전자입니다. 이 변이는 알려진 병원성 변이이며, 환자의 증상과 질환에 대한 임상적 상관관계를 확인 하는 것이 권장됩니다. 부모가 보인자일 가능성이 있어 부모의 유전자 검사가 권장됩니다.

Noonan syndrome 1 (OMIM:[163950](#))

Gene	Variant	Classification
<i>PTPN11</i>	Genomic Position 12-112450393-T-G (GRCh38)	Pathogenic
	cDNA NM_002834.5:c.213T>G	
	Protein NP_002825.3:p.Phe71Leu	
	Zygosity Heterozygous	

## 3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

## Long-read WGS, Proband

## 1차 결과 해석 (PRIMARY FINDINGS INTERPRETATION)

*PTPN11* NM\_002834.5:c.213T>G (NP\_002825.3:p.Phe71Leu)

Population Data	The variant is not observed in the gnomAD v4.1.0 dataset.
Predicted Consequence / Location	The variant is located in a mutational hot spot and/or well-established functional domain in which established pathogenic variants have been reported. Missense variant. Missense changes are a common disease-causing mechanism.
Segregation Data	The variant has been confirmed to be de novo as shown in the table above
Computation and Functional Data	In silico tool predictions suggest damaging effect of the variant on gene or gene product [REVEL: 0.95 (>=0.6, sensitivity 0.68 and specificity 0.92); 3Cnet: 0.99 (> 0.75, sensitivity 0.96 and precision 0.92)].
Previously Reported Variant Data	The same nucleotide change resulting in the same amino acid change has been previously reported as pathogenic/likely pathogenic with strong evidence (ClinVar ID: VCV000477670 / PMID: 31040167 / 3billion dataset). Different missense change at the same codon (p.Phe71Ile, p.Phe71Val) have been reported as pathogenic/likely pathogenic with strong evidence (ClinVar ID: VCV000181495 / PMID: 15834506).
Disease Association	Noonan syndrome 1 (OMIM: <a href="#">163950</a> )
Validation	Not performed as the variant was considered high-quality
Variant Classification	Pathogenic

## 잠재적으로 관련성이 있는 변이 (ADDITIONAL FINDINGS)

아래 표는 환자의 증상과 임상적으로 관련이 있음을 입증하기 위해 임상적 상관관계, segregation 검사 또는 기능 분석과 같은 추가 검사가 필요한 변이 목록입니다. 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 변이가 포함됩니다.

(환자용 보고서에는 “잠재적으로 관련성이 있는 변이”는 포함되어 있지 않습니다.)

Noonan syndrome 10 (OMIM: [616564](#), Autosomal dominant)

Gene	Variant	Consequence	Zygosity	In silico	Allele frequency	Class
<i>LZTR1</i>	NM_006767 .4:c.295G>A (p.Asp99Asn)	Missense variant	Heterozygous	REVEL: 0.49, 3Cnet: 0.99, SpliceAI: 0.01	gnomAD: 1 / 1461814	VUS

## 3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

Long-read WGS, Proband

### 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]

## Long-read WGS, 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](http://gnomad.broadinstitute.org)
- ClinVar (National Center for Biotechnology Information ClinVar Database): [ncbi.nlm.nih.gov/clinvar](http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar)
- HGVS (Human Genome Variation Society): [varnomen.hgvs.org](http://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: 901917.
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. Ryan Poplin, Pi-Chuan Chang, David Alexander et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks. *Nat Biotechnol.* 2018 Nov;36(10):983-987. PMID: 30247488
8. Egor Dolzhenko, Adam English, Harriet Dashnow et al. Characterization and visualization of tandem repeats at genome scale *Nat Biotechnol.* 2024 Oct;42(10):1606-1614. PMID: 38168995
9. Xiao Chen, Daniel Baker, Egor Dolzhenko et al, Genome-wide profiling of highly similar paralogous genes using HiFi sequencing (<https://doi.org/10.1101/2024.04.19.590294>)
10. 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]

## Long-read WGS, Proband

## 참고사항 (NOTES)

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

Category	Explanation
Positive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD/XL 질환의 원인 유전자에서 P/LP variant 가 확인되는 경우</li> <li>• AR 질환의 원인 유전자에서 2개 이상의 P/LP variant 가 확인되는 경우 (proband only 의 경우 phasing study 가 시행되지 않았습니다.)</li> </ul>
Inconclusive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD/XL 질환의 원인 유전자에서 VUS가 확인되는 경우</li> <li>• AR 질환의 원인 유전자에서 1개이상의 VUS가 확인 되는 경우</li> <li>• AR 질환의 원인 유전자에서 오직 개의 P/LP variant 가 확인 되는 경우</li> <li>• 환자의 임상 증상과 상응하는 GUS 에서 variant 가 확인되는 경우</li> </ul>
Negative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 임상적으로 관련된 의미있는 변이가 확인되지 않는 경우</li> </ul>

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 대부분의 유전체 영역에서 단일염기서열 변이 (single nucleotide variant)와 작은 삽입/결실 변이 (small INDEL (<50bp)), 복제수변이 (CNV), 역위 (inversion), 전위 (translocation)를 포함한 구조적 변이(SV), 미토콘드리아 지놈 변이 (mitochondrial genome variant)를 높은 정확도로 검출할 수 있습니다. 상염색체와 성염색체에서의 저수준 모자이크 (low level mosaicism) 변이가 의심되는 경우, 해당 유형의 변이를 검출하도록 설계된 다른 검사를 수행하는 것을 권장 합니다. 코딩 엑손 외의 영역에 있는 인트론 (intronic) 변이, 후성유전학적 변이 (epigenetic factors)나 regulatory region에 있는 변이는 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 전장유전체시퀀싱 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 진단 이 변경될 수 있습니다. 재분석이 요청된 경우, 새로운 정보를 사용하여 재분석을 시행하고, 재분석 결과지를 발행합니다. 담당의는 환자에게 새롭게 나타난 증상 정보를 추가하여 재분석에 사용되도록 할 수도 있습니다.

# 3B-INTERPRETER

Unique ID: [Unique ID]

3billion ID: [3billion ID]

## Long-read WGS, Proband

### 검사방법 (METHODS)

시퀀싱 데이터는 DNA LINK 에서 PacBio Revio system 를 사용하여 생성되었습니다. 1차 및 2차 시퀀싱 데이터 분석은 DNA LINK에서 수행하여 BAM 및 VCF 파일을 생성했습니다 (자세한 내용은 아래 참조). 쓰리빌리언은 제공된 VCF 파일로 변이 분석 및 해석을 수행하였습니다. 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. 전장 유전체는 [[meanDepth]]x mean depth-of-coverage 로 시퀀싱 되었습니다. 전장유전체의 약 [[cov10x]]% 가 10x 이상으로 시퀀싱 되었습니다. 총 [[snp]]개의 단일염기서열 변이(SNV)와 [[indel]]개의 작은 삽입 및 결실 변이 (small INDEL)이 확인되었습니다. SNV/small INDEL 검출을 위해 DeepVariant (Nat Biotechnol. 2018 Nov;36(10):983-987)를 사용하고, copy number variant (CNV) 를 포함한 structural variant (SV)를 검출하기 위해 PBSV를 사용하였습니다. 그리고 repeat expansion 변이 검출을 위해 Tandem Repeat Genotyping Tool (Nat Biotechnol. 2024 Oct;42(10):1606-1614) 를 사용하였으며, paralogous regions 이나 segmental duplications에서 유전자 gene copy number 와 phased variants 검출을 위해 Paraphase (<https://doi.org/10.1101/2024.04.19.590294>)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. 시퀀싱 데이터 분석 및 변이 해석은 쓰리빌리언에서 개발된 자동변이 해석 시스템인 EVIDENCE v4.2 (Clin Genet. 2020;98:562-570)을 사용하여 수행하였습니다. 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 유의미하고 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]

## Long-read WGS, Proband

### DISCLAIMER

이 연구 서비스는 외부 실험실에서 생성된 롱 리드 기반의 저놈 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