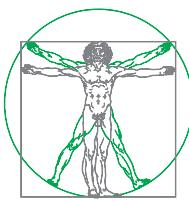


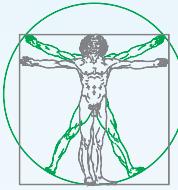


## Relazione Tecnica



**AMES**  
Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA



## Cos'è lo Screen Test<sup>®</sup>

Il centro AMES offre la possibilità di verificare la condizione di portatore di malattie genetiche a trasmissione autosomica recessiva, dominante ed X-linked mediante un test di screening eseguito su un prelievo di sangue. Il test è rivolto a tutti, ma è importante per chi sta programmando una gravidanza in quanto può essere utile a scongiurare l'ipotesi che il nascituro presenti una malattia autosomico-recessiva, dominante o X-Linked. Per quanto rare, tuttavia, alcune di queste malattie monogeniche sono più frequenti di altre. Per esempio, una persona su 25 è portatrice sana di fibrosi cistica, una su 35-50 è portatrice sana di atrofia muscolo spinale, una su 80 di sordità congenita. In alcune zone della Sardegna e della Sicilia, una persona su 10 è portatrice sana di anemia mediterranea. Proprio per questa ragione, nelle famiglie dei portatori sani di queste patologie ricorrono casi di malattia manifesta.

### In quali casi è preferibile effettuare lo Screen Test<sup>®</sup>?

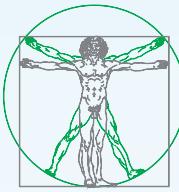
- Quando si vuole conoscere il rischio personale di trasmettere una patologia genetica
- Quando non si è a conoscenza della propria storia familiare
- Quando si vuole conoscere il rischio per la coppia di trasmettere una patologia genetica
- Quando è presente nella coppia la familiarità per una patologia genetica
- Quando i due partner sono consanguinei
- Quando si sta programmando una gravidanza
- Quando si sono verificati episodi di poliabortività

Il centro AMES ha sviluppato tre tipologie di test: MINI, MIDI e MAXI SCREEN per esaminare la condizione di portatore per queste patologie. Ognuno di questi test sfrutta le più avanzate tecnologie di biologia molecolare, come il sequenziamento mediante Next Generation Sequencing (NGS) utilizzando sequenziatori ILLUMINA per indagare un pannello di circa 730 geni (si analizzano esoni e regioni introniche adiacenti, ± 10 nucleotidi) per un corrispettivo di circa 500 patologie.

### MINI SCREEN TEST

Il MINI SCREEN test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico o di un tampone bucale da cui viene estratto il DNA del paziente. Il DNA ottenuto viene analizzato mediante appropriate tecniche di biologia molecolare al fine di identificare tre patologie a maggiore incidenza in Italia: la Fibrosi Cistica (CF), l'Atrofia Muscolo Spinale (SMA) e l'X-fragile (FRAXA).

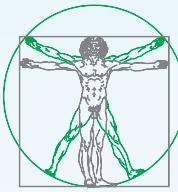
**Atrofia Muscolo Spinale (SMA):** è una patologia neuromuscolare caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni, le cellule nervose del midollo spinale che impartiscono ai muscoli il comando di movimento. La SMA colpisce circa 1 neonato ogni 10.000 e costituisce la più comune causa genetica di morte infantile. Nella sua forma più comune, l'Atrofia Muscolo Spinale è una malattia autosomica recessiva, tuttavia, esistono anche alcune forme estremamente rare di SMA che possono manifestarsi come forma autosomica dominante. Il gene responsabile della SMA, definito SMN (Survival Motor Neuron), è localizzato sul cromosoma 5 (5q12-13), il suo ruolo è quello di codificare la proteina di sopravvivenza dei motoneuroni. Esso è presente in due copie altamente omologhe: una telomerica, SMN1, e una centromerica, SMN2. È stato ormai definitivamente chiarito che la patogenesi della malattia è riconducibile alla perdita in omozigosi della copia telomerica del gene SMN, deleto in maniera specifica nel 95% dei soggetti con SMA a prescindere dal fenotipo clinico. Un altro gene coinvolto nella patogenesi



della malattia è il gene definito NAIP (Proteina Inibitrice dell'Apoptosi Neuronale), che è presente in più copie nella regione SMA, ma una sola di esse è funzionale; sembra che grandi delezioni, coinvolgenti anche il gene NAIP, siano correlabili con la forma più grave della malattia.

**Sindrome dell'X-Fragile (FRAXA):** rappresenta dopo la sindrome di Down la causa più comune di ritardo mentale. Oltre al ritardo mentale, da moderato a severo, la malattia si manifesta con macroorchidismo e caratteristiche facciali peculiari, quali faccia lunga, orecchie grandi e mascella prominente. L'X-fragile è causata da mutazioni del gene FMR1 localizzato sul cromosoma X. Normalmente il gene FMR1 contiene tra 6 e 53 ripetizioni del codone CGG (ripetizioni di trinucleotidi). Negli individui affetti dalla sindrome dell'X fragile, l'allele FMR1 ha più di 200 ripetizioni di questo codone. Questo grado di espansione provoca la metilazione delle citosine nel promotore del gene FMR1, con conseguente silenziamento dell'espressione del gene FMR1. La metilazione del locus FMR1, che è situato nella banda cromosomica Xq27.3, provoca in quel punto la costrizione e la fragilità del cromosoma X, fenomeno che dà il nome alla sindrome. I maschi portatori di un gene FMR1 con una significativa espansione della tripletta CGG presentano i sintomi della malattia, visto che normalmente possiedono una sola copia del cromosoma X. Le femmine, invece, possiedono due copie del cromosoma X e pertanto hanno una probabilità doppia di possedere almeno un allele funzionante. Le donne portatrici di un gene FMR1 espanso su di uno solo dei due cromosomi X possono presentare alcuni sintomi della malattia o essere normali. La prevalenza è circa 1/4.000-1/5.000. Nei maschi, la malattia esordisce nell'infanzia con un ritardo nell'acquisizione delle principali tappe dello sviluppo. La gravità del deficit cognitivo è variabile e può comprendere disturbi della memoria a breve termine, delle funzioni esecutive, del linguaggio e delle abilità visuo-spaziali e matematiche. I disturbi del comportamento possono essere lievi (ansia, instabilità dell'umore) o gravi (comportamento aggressivo, autismo). Nelle femmine, i disturbi cognitivi e comportamentali sono di solito lievi e per lo più includono la timidezza, l'ansia sociale e lievi disturbi dell'apprendimento con un QI normale, anche se il 25% delle femmine presenta un QI inferiore a 70.

**Fibrosi Cistica (CF):** La fibrosi cistica (CF) è una malattia genetica da sudorazione ad alto contenuto di sali e secrezioni mucose fortemente viscose. È la più frequente malattia genetica tra i bambini Caucasici. L'incidenza è variabile: è estremamente meno comune tra le popolazioni Asiatiche e Africane, rispetto a quelle dell'Europa e del Nord America, con differenze tra i vari paesi. La prevalenza in Europa non è nota, ma è compresa tra 1/8.000 e 1/10.000 individui. La malattia è cronica e in genere progressiva, con insorgenza di solito nella prima infanzia o, più raramente, alla nascita (ileo da meconio). Gli organi più colpiti sono l'apparato respiratorio (bronchite cronica), il pancreas (insufficienza pancreatica, diabete giovanile e, a volte, pancreatite) e, più raramente, l'intestino (ostruzione stercorale) o il fegato (cirrosi), anche se possono essere interessati tutti gli organi interni. La forma più comune è caratterizzata da sintomi respiratori, problemi digestivi (steatorrea e/o costipazione) e difetti di crescita staturo-ponderale. La mortalità e la morbilità dipendono dall'entità della lesione bronco-polmonare. Una caratteristica costante è la sterilità nei maschi. Sono state descritte anche forme a insorgenza tardiva, che in genere sono monosintomatiche o scarsamente sintomatiche. La CF è caratterizzata da alterazioni della proteina CFTR, la cui funzione principale è quella di regolare il flusso idroelettritolitico transmembrana. Queste alterazioni determinano alterazioni nell'escrezione esocrina. L'assenza di una proteina CFTR funzionale a livello delle membrane delle cellule epiteliali comporta la produzione di sudore ad alto contenuto di sali (che si associa al rischio di deidratazione iponatremica) e una secrezione mucosa fortemente viscosa



(che causa stasi, ostruzione e infezioni bronchiali). Si tratta di una malattia monogenica, a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene CFTR (sul cromosoma 7). Sono state descritte più di 1250 mutazioni. Circa il 70% dei casi è dovuto all'allele delta F508, mentre il 20% correla con altre 30 mutazioni. Non esiste una chiara correlazione genotipo-fenotipo. Il fenotipo può essere influenzato, oltre che dall'eterogeneità allelica e dalla presenza di mutazioni multiple nello stesso gene, anche dall'intervento di altri fattori, come geni modificatori e fattori ambientali. La diagnosi si basa sul test del sudore (concentrazione di cloro superiore a 60 mmol/L) ed è confermata dall'identificazione della mutazione nel gene CFTR. È largamente disponibile il test neonatale dalla fine del 2002, che permette la diagnosi nel 95% dei casi. La consulenza genetica è indicata alla coppie portatrici di mutazioni in eterozigosi (identificate dopo la nascita di un bimbo affetto da fibrosi cistica, in base all'anamnesi familiare positiva o successivamente all'identificazione di una mutazione in eterozigosi in un bambino sottoposto allo screening alla nascita). La diagnosi prenatale è possibile mediante l'analisi molecolare sui villi coriali, dalla decima settimana di gravidanza o mediante amniocentesi, dalla sedicesima settimana di gestazione. Il trattamento è esclusivamente sintomatico e consiste nel posizionamento di un drenaggio bronchiale, nella somministrazione di antibiotici per le infezioni respiratorie, negli esami per valutare la funzionalità del pancreas, nella somministrazione di vitamine e integratori energetici per i problemi digestivi e nutrizionali. Questo trattamento, che ha un buon rapporto costo-beneficio, ha significativamente migliorato la prognosi dei pazienti affetti da fibrosi cistica: negli anni '60 la maggior parte dei pazienti moriva prima dei 5 anni di vita, mentre attualmente l'età media di sopravvivenza supera i 35 anni e l'età attesa di vita è 40 anni. Lo sviluppo di trattamenti eziologici associati a benefici complementari (approcci farmacologici o terapia genica), il test neonatale e la presa in carico multidisciplinare possono migliorare il trattamento sintomatico.

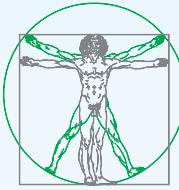
## MIDI SCREEN TEST

Il **MIDI SCREEN TEST**, in aggiunta alle tre patologie indagate nel MINI SCREEN TEST, analizza il cariotipo della coppia e permette di analizzare i geni coinvolti nella Sordità Congenita, nella Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker. L'analisi del cariotipo permette di valutare anomalie numeriche (aneuploide) o strutturali dei cromosomi, quali:

- **delezioni**: perdita di un frammento di cromosoma;
- **inversioni**: distacco di un frammento di cromosoma, che si inserisce di nuovo nello stesso punto, ma ruotato di 180 gradi;
- **duplicazioni**: raddoppio di un frammento di cromosoma;
- **traslocazioni**: scambio di un frammento genetico tra due cromosomi diversi. Se durante lo scambio non si verificano perdite o duplicazioni di materiale genetico, la traslocazione è detta bilanciata.

L'analisi del cariotipo è particolarmente indicata per le coppie che hanno problemi di procreazione, dal momento che alcune alterazioni cromosomiche sono associate a poliabortività e sterilità.

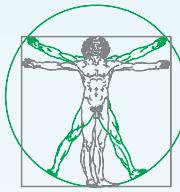
**Distrofia Muscolare di Duchenne/Becker (DMD/B)**: Le distrofie muscolari di Duchenne e Becker (DMD e DMB) sono malattie neuromuscolari caratterizzate da atrofia e debolezza muscolare progressiva da degenerazione dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci. La DMD è più frequente, ha un esordio più precoce ed è più grave rispetto alla DMB. La prevalenza della DMD è 1/3.300 neonati maschi (quindi 150-200 casi all'anno). La prevalenza della DMB varia tra 1/18.000 e 1/31.000 maschi. Nella DMD, i bambini cominciano spesso a camminare in ritardo. Le funzioni cognitive possono essere alterate. La diagnosi



si di solito viene posta attorno ai 5 anni, quando i bambini presentano un'andatura a base allargata e piedi in equinismo, in associazione con l'ipertrofia dei polpacci (segno di Gowers). Le difficoltà nella deambulazione si presentano tra i 10 e i 12 anni. Insorge successivamente una scoliosi, una cardiomiopatia e un'insufficienza respiratoria restrittiva. La DMB ha un esordio più tardivo tra i 5 e i 15 anni, con deficit motorio prossimale, a progressione variabile. Il sintomo di esordio può essere il coinvolgimento cardiaco. Possono essere osservate anche altre forme cliniche (cardiomiopatia isolata, intolleranza all'attività fisica, forme sintomatiche di distrofia muscolare di Duchenne e Becker nelle femmine portatrici). Entrambe le malattie sono dovute a mutazioni recessive legate all'X, correlate al deficit di distrofina nei muscoli cardiaco e scheletrico, che evolve in lesioni necrotizzanti progressive. Il gene della distrofina (DMD) è localizzato sul cromosoma Xp21.2 e codifica diverse isoforme. Sono al momento oggetto di studio possibili correlazioni genotipo-fenotipo. La diagnosi clinica può essere confermata con vari metodi. I livelli della creatinfosfochinasi sono da 50 a 200 volte superiori rispetto al normale nella DMD e tra 10 e 35 volte superiori nella DMB. La biopsia muscolare mostra varie alterazioni (fibre rigeneranti e necrotiche). Gli studi immunoistochimici mostrano l'assenza della distrofina (DMD) o la sua presenza in quantità e/o qualità anomale (DMB). Le analisi molecolari evidenziano spesso delezioni del gene DMD. La diagnosi differenziale si pone con le sarcoglicanopatie. È importante lo screening delle femmine portatrici nella famiglia. La diagnosi prenatale richiede una preliminare precisa caratterizzazione molecolare nel probando. Il trattamento è sintomatico e multidisciplinare (prevenzione e trattamento delle retrazioni, fisioterapia, uso di protesi, artrodesi spinale a 12-15 anni, supporto tecnico), respiratorio (prevenzione e trattamento delle infezioni, fisioterapia respiratoria, ventilazione), cardiaco (ACE-inibitori, protezione cardiaca). La corticoterapia aiuta a stabilizzare la funzione motoria. È importante l'integrazione scolastica e sociale (ruolo delle associazioni dei pazienti). Nella DMD l'evoluzione è grave ed esita in un'insufficienza cardiorespiratoria letale nel giovane adulto; nella DMB l'evoluzione è più lenta e la durata della vita può anche essere normale. Si stanno sperimentando nuove strade, basate sulla terapia cellulare, sulla terapia genica (compreso lo skipping degli esoni) e sull'effetto delle glutammine.

**Sordità congenita:** L'ipoacusia neurosensoriale colpisce 1 su 1000 neonati ed è suddivisa in forme sindromiche e non sindromiche. Più di 20 geni sono stati ben caratterizzati per la sordità autosomica recessiva non sindromica (cioè senza altre manifestazioni come la cecità). Nella sordità non sindromica l'ereditarietà genetica autosomica recessiva è quella predominante (pari al 80% dei casi), esistono anche altre forme di sordità congenita non sindromica più rare con trasmissione autosomica dominante (20%), l'X-linked (1%) e la mitocondriale (meno dell'1%).

Il test permette l'analisi di mutazioni nei geni della connessina 26 (GJB2/CX26) e connessina 30 (GJB6/CX30) che causano sordità non sindromica. Il gene GJB2 è responsabile di circa l'80% dei casi di sordità autosomica recessiva (nell'area del bacino del Mediterraneo addirittura del 90% dei casi). Si tratta di una forma congenita (presente già alla nascita) di sordità moderata o profonda, generalmente non progressiva. La mutazione c.35delG nel gene della connessina 26 è la causa più comune di sordità autosomica recessiva nella razza caucasica, con un tasso di 1/35 nel Sud Europa, 1/40 nella popolazione statunitense di discendenza europea. Una lunga delezione nel gene GJB6 che codifica la connessina 30 si osserva nel compound di eterozigosità con mutazioni in GJB2 in circa il 2% dei pazienti, con maggior frequenze osservate in Spagna, Francia, Italia e Israele. Data l'elevata frequenza dei portatori sani di queste mutazioni nella popolazione generale, lo screening molecolare diventa importante non solo per



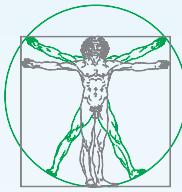
l'identificazione dei portatori sani ma anche per diagnosticare una sordità congenita ereditaria.

### MAXI SCREEN TEST

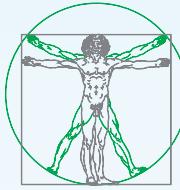
Il MAXI SCREEN TEST offre alla coppia la possibilità di valutare non solo lo stato di portatore per tutte le patologie indagate nei pannelli MINI E MIDI SCREEN TEST ma di affiancare a questi anche l'analisi di un pannello di circa 730 geni (si analizzano esoni e regioni introniche adiacenti, ± 10 nucleotidi) per un corrispettivo di circa 500 patologie, mediante tecniche di sequenziamento massivo parallelo (NGS Illumina). In **tavella I** è riportato l'elenco dei geni analizzati e le circa 500 patologie a cui sono associati.

**Tabella I: Elenco dei geni analizzati e delle malattie genetiche associate**

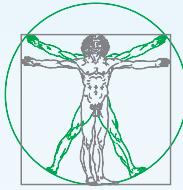
Geni coinvolti	Patologia
CYP17A1	17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency
HSD17B10	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase X deficiency
HSD3B2	3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, type II, deficiency
HMGCL	3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria
AUH	3-methylglutaconic aciduria type 1
OPA3	3-methylglutaconic aciduria type 3
NR5A1	4-hydroxybutyric aciduria
ALDH5A1	4-hydroxybutyric aciduria
FGD1	Aarskog-Scott syndrome
EDNRB	ABCD syndrome
AAAS	Achalasia-addisonianism-alacrimia syndrome
SLC26A2	Achondrogenesis type 1B
ACAD9	Acyl-CoA dehydrogenase 9 deficiency
CYP11B1	Adrenal hyperplasia, congenital, due to 11-beta-hydroxylase deficiency
CYP11A1	Adrenal insufficiency, congenital, with 46XY sex reversal, partial or complete
NR5A1	Adrenocortical insufficiency
ABCD1	Adrenoleukodystrophy
PPT1	Adult neuronal ceroid lipofuscinosis



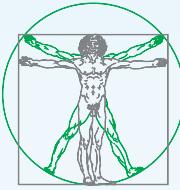
CTSD	Adult neuronal ceroid lipofuscinosis 10
CLN6	Adult neuronal ceroid lipofuscinosis 4A
TREX1	Aicardi-Goutières syndrome
RNASEH2B	Aicardi-Goutieres syndrome 2
RNASEH2C	Aicardi-Goutieres syndrome 3
RNASEH2A	Aicardi-Goutieres syndrome 4
SAMHD1	Aicardi-Goutieres syndrome 5
CYP11B1	Aldosteronism, glucocorticoid-remediable
SLC16A2	Allan-Herndon-Dudley syndrome
POLG	Alpers syndrome
AMACR	Alpha-methylacyl-Coa Racemase deficiency
HBA1	Alpha-thalassemia
ATRX	Alpha-thalassemia myelodysplasia syndrome, somatic
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome
COL4A5	Alport syndrome
COL4A3	Alport syndrome autosomal recessive (gene COL4A3)
COL4A4	Alport syndrome autosomal recessive (gene COL4A4)
ALMS1	Alström syndrome
ST3GAL5	Amish infantile epilepsy syndrome
ALS2	Amyotrophic lateral sclerosis 2, juvenile
RMRP	Anauxetic dysplasia
UBE3A	Angelman syndrome point mutation
KCNJ1	Antenatal Bartter syndrome
SLC12A1	Antenatal Bartter syndrome type 1
POR	Antley-Bixler syndrome with genital anomalies and disordered steroidogenesis
WNT7A	Aplasia/hypoplasia of limbs and pelvis
NBN	Aplastic anemia
HSD11B2	Apparent mineralocorticoid excess
ASL	Argininosuccinic aciduria
DDC	Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency
VPS33B	Arthrogryposis - renal dysfunction - cholestasis



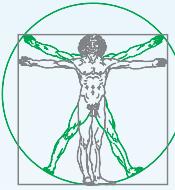
VIPAR	Arthrogryposis, renal dysfunction, and cholestasis 2
APTX	Ataxia - oculomotor apraxia type 1
TTPA	Ataxia with vitamin E deficiency
ATM	Ataxia-telangiectasia
SLC26A2	Atelosteogenesis type II
RPL10	Autism, susceptibility to, X-linked 5
FAS	Autoimmune lymphoproliferative syndrome, type IA
FASLG	Autoimmune lymphoproliferative syndrome, type IB
CASP10	Autoimmune lymphoproliferative syndrome, type II
AIRE	Autoimmune polyendocrinopathy syndrome , type I, with or without reversible metaphyseal dysplasia
GDAP1	Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2K
ADCK3	Autosomal recessive ataxia due to ubiquinone deficiency
GDAP1	Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2K
ADCK3	Autosomal recessive ataxia due to ubiquinone deficiency
GDAP1	Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease with hoarseness
PLEKHG5	Autosomal recessive distal spinal muscular atrophy type C
TH	Autosomal recessive dopa-responsive dystonia
DMP1	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets 1
ENPP1	Autosomal recessive hypophosphatemic rickets 2
GDAP1	Autosomal recessive intermediate Charcot-Marie-Tooth disease type A
FKRP	Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2I
FKTN	Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type 2M
POMGNT1	Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type C3
POMT1	Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type C1
POMT2	Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy type C2
TCIRG1	Autosomal recessive malignant osteopetrosis 1
CLCN7	Autosomal recessive malignant osteopetrosis 4
CDH23	Autosomal recessive nonsyndromic sensorineural deafness type DFNB12
USH1C	Autosomal recessive nonsyndromic sensorineural deafness type DFNB18
GJB2	Autosomal recessive nonsyndromic sensorineural deafness type DFNB1A (gene GJB2)



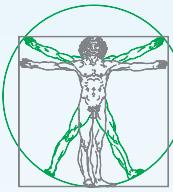
MYO7A	Autosomal recessive nonsyndromic sensorineural deafness type DFNB2
PKHD1	Autosomal recessive polycystic kidney disease
POLG	Autosomal recessive progressive external ophthalmoplegia
SACS	Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay
DLL3	Autosomal recessive spondylocostal dysostosis 1
PTEN	Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome
TAZ	Barth syndrome
DMD	Becker muscular dystrophy
NSD1	Beckwith-Wiedemann syndrome
HBB	Beta-thalassemia
COL6A1	Bethlem myopathy
COL6A2	Bethlem myopathy
COL6A3	Bethlem myopathy
HSD17B4	Bifunctional enzyme deficiency
BTD	Biotinidase deficiency
BCS1L	Björnstad syndrome
BLM	Bloom syndrome
ARSE	Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata
ZNF469	Brittle cornea syndrome
PRDM5	Brittle cornea syndrome
COL1A1	Caffey disease
ASPA	Canavan disease
CPS1	Carbamoylphosphate synthetase deficiency
SCO2	Cardioencephalomyopathy, fatal infantile, due to cytochrome c oxidase deficiency 1
COX15	Cardioencephalomyopathy, fatal infantile, due to cytochrome c oxidase deficiency 2
SLC22A5	Carnitine deficiency, systemic primary
CPT1A	Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency
CPT2	Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency
CPT2	Carnitine palmitoyl transferase II deficiency, neonatal form
SLC25A20	Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency
RAB23	Carpenter syndrome



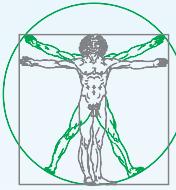
ATRX	Carpenter-Waziri syndrome
RMRP	Cartilage-hair hypoplasia
RAB3GAP2	Cataract - intellectual deficit - hypogonadism
NHS	Cataract 40, X-linked
VLDLR	Cerebellar ataxia - intellectual deficit - dysequilibrium syndrome
SNAP29	Cerebral dysgenesis-neuropathy-ichthyosis-palmoplantar keratoderma syndrome
CYP27A1	Cerebrotendinous xanthomatosis
LMNA	Charcot-Marie-Tooth disease axonal type 2B1
GDAP1	Charcot-Marie-Tooth disease type 4A
EGR2	Charcot-Marie-Tooth disease type 4E
PRX	Charcot-Marie-Tooth disease type 4F
FGD4	Charcot-Marie-Tooth disease type 4H
PMP22	Charcot-Marie-Tooth disease, type 1A
MPZ	Charcot-Marie-Tooth disease, type 1B
PMP22	Charcot-Marie-Tooth disease, type 1E
MPZ	Charcot-Marie-Tooth disease, type 2I
MPZ	Charcot-Marie-Tooth disease, type 2J
LYST	Chediak-Higashi syndrome
SAMHD1	Chilblain lupus 2
ALPL	Childhood-onset hypophosphatasia
ATP8B1	Cholestasis, benign recurrent intrahepatic
ATP8B11	Cholestasis, benign recurrent intrahepatic, 2
ATP8B1	Cholestasis, intrahepatic, of pregnancy, 1
ABCB4	Cholestasis, intrahepatic, of pregnancy, 3
ATP8B1	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1
ABCB11	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 2
ABCB4	Cholestasis, progressive familial intrahepatic 3
PTH1R	Chondrodysplasia, Blomstrand type
ATRX	Chudley-Lowry Syndrome X-linked
ASS1	Citrullinemia type I
CYP21A2	Classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency



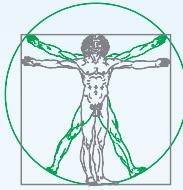
GALT	Classic galactosemia
DBT	Classic maple syrup urine disease
CBS	Classical homocystinuria
TMEM67	COACH syndrome
ERCC8	Cockayne syndrome type A
ERCC6	Cockayne syndrome type B
COQ9	Coenzyme Q10 deficiency, primary, 5
RPS6KA3	Coffin-Lowry syndrome
ERCC6	COFS syndrome 1
VPS13B	Cohen Syndrome type 1
CRLF1	Cold-induced sweating syndrome
RAG1	Combined immunodeficiency with skin granulomas
RAG2	Combined immunodeficiency with skin granulomas
MRPS16	Combined oxidative phosphorylation defect type 2
MRPS22	Combined oxidative phosphorylation defect type 5
TUFM	Combined oxidative phosphorylation deficiency 4
HESX1	Combined pituitary hormone deficiencies, genetic forms
POU1F1	Combined pituitary hormone deficiencies, genetic forms
PROP1	Combined pituitary hormone deficiencies, genetic forms
LHX3	Combined pituitary hormone deficiency with spine abnormalities
AR	Complete androgen insensitivity syndrome
NDUFS6	Complex I, mitochondrial respiratory chain, deficiency of
AMACR	Congenital bile acid synthesis defect type 4
PMM2	Congenital disorder of glycosylation type 1a
MPI	Congenital disorder of glycosylation type 1b
DPM1	Congenital disorder of glycosylation type 1e
DPAGT1	Congenital disorder of glycosylation type 1j
MGAT2	Congenital disorder of glycosylation type 2a
SLC35C1	Congenital disorder of glycosylation type 2c
B4GALT1	Congenital disorder of glycosylation type 2d
SLC35A1	Congenital disorder of glycosylation type 2f



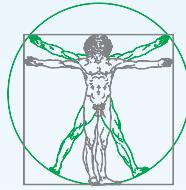
ALG6	Congenital disorder of glycosylation type Ic
ALG1	Congenital disorder of glycosylation type I $\kappa$
ALG3	Congenital disorder of glycosylation type Id
MPDU1	Congenital disorder of glycosylation type If
ALG12	Congenital disorder of glycosylation type Ig
ALG8	Congenital disorder of glycosylation type Ih
ALG2	Congenital disorder of glycosylation type Ii
MOGS	Congenital disorder of glycosylation type IIb
COG7	Congenital disorder of glycosylation type IIe
COG1	Congenital disorder of glycosylation type IIg
COG8	Congenital disorder of glycosylation type IIh
ALG9	Congenital disorder of glycosylation type II
DOLK	Congenital disorder of glycosylation type Im
RFT1	Congenital disorder of glycosylation type In
SRD5A3	Congenital disorder of glycosylation type Iq
SRD5A3	Congenital disorder of glycosylation, type Iq
FGA	Congenital fibrinogen deficiency (gene FGA)
ZIC3	Congenital heart defects, nonsyndromic, 1, X-linked
SLC4A11	Congenital hereditary endothelial dystrophy type II
STAR	Congenital lipoid adrenal hyperplasia
NEUROG3	Congenital malabsorptive diarrhea due to paucity of enteroendocrine cells
LAMA2	Congenital muscular dystrophy type 1A
LARGE	Congenital muscular dystrophy type 1D
FKTN	Congenital muscular dystrophy type 4B
FKRP	Congenital muscular dystrophy type 5B
POMGNT1	Congenital muscular dystrophy with cerebellar involvement
POMT1	Congenital muscular dystrophy with cerebellar involvement
POMT2	Congenital muscular dystrophy with cerebellar involvement
SLC4A11	Corneal dystrophy - perceptive deafness
SLC12A6	Corpus callosum agenesis - neuronopathy
L1CAM	Corpus callosum hypoplasia-retardation-adducted thumbs-spasticity- hydrocephalus syndrome



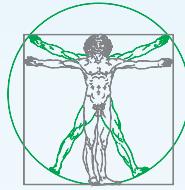
PTEN	Cowden syndrome 1
EFNB1	Craniofrontonasal dysplasia
FBLN5	Cutis laxa, autosomal dominant 2
FBLN5	Cutis laxa, autosomal recessive, type IA
EFEMP2	Cutis laxa, autosomal recessive, type IB
ATP6V0A2	Cutis laxa, autosomal recessive, type IIA
CFTR	Cystic fibrosis; mucoviscidosis
CTNS	Cystinosis
PDSS1	Deafness - encephaloneuropathy - obesity - valvulopathy
MPZ	Dejerine-Sottas disease
PMP22	Dejerine-Sottas disease
CLCN5	Dent disease
OCRL	Dent disease 2
DHCR24	Desmosterolosis
ABCC8	Diabetes mellitus, noninsulin-dependent
ABCC8	Diabetes mellitus, permanent neonatal
ABCC8	Diabetes mellitus, transient neonatal 2
SLC26A2	Diastrophic dwarfism
DPYD	Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency
DNAJC19	Dilated cardiomyopathy with ataxia
LRP2	Donnai-Barrow syndrome
DMD	Duchenne muscular dystrophy
DKC1	Dyskeratosis congenita X-linked
COL7A1	Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa
ARX	Early infantile epileptic encephalopathy
SLC25A22	Early infantile epileptic encephalopathy
EDA	Ectodermal dysplasia 1, hypohidrotic, X-linked
IKBKG	Ectodermal dysplasia, hypohidrotic, with immune deficiency
PLOD1	Ehlers-Danlos syndrome type 6
COL1A2	Ehlers-Danlos syndrome, cardiac valvular type
COL1A1	Ehlers-Danlos syndrome, type I



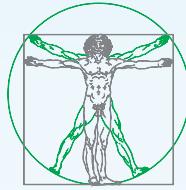
COL1A1	Ehlers-Danlos syndrome, type VIIA
PTH1R	Eiken syndrome
EVC2	Eiken syndrome
EVC	Eiken syndrome
PSAP	Encephalopathy due to prosaposin deficiency
PLEC	Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy
PLEC	Epidermolysis bullosa simplex with pyloric atresia
EPM2A	Epilepsy, progressive myoclonic 2A (Lafora)
NHLRC1	Epilepsy, progressive myoclonic 2B (Lafora)
ALDH7A1	Epilepsy, pyridoxine-dependent
ST3GAL3	Epileptic encephalopathy, early infantile, 15
CDKL5	Epileptic encephalopathy, early infantile, 2
ARHGEF9	Epileptic encephalopathy, early infantile, 8
PCDH19	Epileptic encephalopathy, early infantile, 9
CHRNG	Escobar syndrome
ETHE1	Ethylmalonic encephalopathy
NDP	Exudative vitreoretinopathy 2, X-linked
GLA	Fabry disease
PTH1R	Failure of tooth eruption, primary
IKBKAP	Familial dysautonomia
CLDN19	Familial hypomagnesemia - hypercalciuria - nephrocalcinosis - severe ocular involvement
MEFV	Familial Mediterranean fever
FANCC	Fanconi anemia complementation group C
SUCLG1	Fatal infantile lactic acidosis with methylmalonic aciduria
TSFM	Fatal mitochondrial disease due to combined oxidative phosphorylation deficiency 3
G6PD	Favism
GNRHR	Fertile eunuch syndrome
RAPSN	Fetal akinesia deformation sequence
DOK7	Fetal akinesia deformation sequence
GBA	Fetal Gaucher disease
CASK	FG syndrome 4



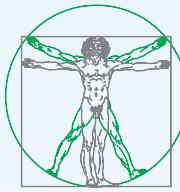
FRAS1	Fraser syndrome (gene FRAS1)
FREM2	Fraser syndrome (gene FRAS2)
SLC17A5	Free sialic acid storage disease, infantile form
LRPPRC	French-Canadian type Leigh syndrome
FUCA1	Fucosidosis
FKTN	Fukuyama congenital muscular dystrophy
FH	Fumaric aciduria
GALK1	Galactokinase deficiency with cataracts
ABCB4	Gallbladder disease 1
GBA	Gaucher disease type 2
GBA	Gaucher disease type 3
GBA	Gaucher disease type 3C
ADAMTSL2	Geleophysic dysplasia 1
COL17A1	Generalized junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type
ETFA	Glutaric acidemia type 2 (gene ETFA)
ETFB	Glutaric acidemia type 2 (gene ETFB)
ETFDH	Glutaric acidemia type 2 (gene ETFDH)
GCDH	Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency
GSS	Glutathione synthetase deficiency with 5-oxoprolinuria
AMT	Glycine encephalopathy
GCSH	Glycine encephalopathy
GLDC	Glycine encephalopathy
GAA	Glycogen storage disease due to acid maltase deficiency
G6PC	Glycogen storage disease due to glucose-6-phosphatase deficiency type 1a
SLC37A4	Glycogen storage disease due to glucose-6-phosphatase deficiency type b
SLC37A4	Glycogen storage disease due to glucose-6-phosphatase deficiency type c
GBE1	Glycogen storage disease due to glycogen branching enzyme deficiency, childhood combined hepatic and myopathic form
AGL	Glycogen storage disease due to glycogen debranching enzyme deficiency
PYGM	Glycogen storage disease due to muscle glycogen phosphorylase deficiency
GLB1	GM1 gangliosidosis type 1



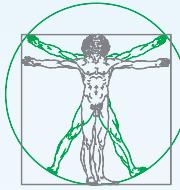
GLB1	GM1 gangliosidosis type 2
GLB1	GM1 gangliosidosis type 3
BCS1L	GRACILE syndrome
LBR	Greenberg dysplasia
MYO5A	Griselli disease type 1
RAB27A	Griselli disease type 2
GAMT	Guanidinoacetate methyltransferase deficiency
HFE2	Hemochromatosis, type 2A
G6PD	Hemolytic anemia due to G6PD deficiency
PKLR	Hemolytic anemia due to red cell pyruvate kinase deficiency
PRF1	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, familial, 2
UNC13D	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, familial, 3
STX11	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, familial, 4
STXBP2	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, familial, 5
F8	Hemophilia A
F9	Hemophilia B
SP110	Hepatic venoocclusive disease with immunodeficiency
GFM1	Hepatoencephalopathy due to combined oxidative phosphorylation deficiency type 1
ALDOB	Hereditary fructose intolerance
NTRK1	Hereditary sensory and autonomic neuropathy type 4
AP3B1	Hermansky-Pudlak syndrome 2
PLDN	Hermansky-pudlak syndrome 9
ZIC3	Heterotaxy, visceral, 1, X-linked
HAMP	Histidinemia
HLCS	Holocarboxylase synthetase deficiency
DKC1	Hoyer-Hreidarsson syndrome
ANTXR2	Hyaline fibromatosis syndrome
NAGS	Hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthetase deficiency
DOCK8	Hyper-IgE recurrent infection syndrome, autosomal recessive
ABCC8	Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 1
SLC25A15	Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria



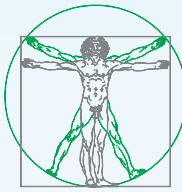
ABCC8	Hypoglycemia of infancy, leucine-sensitive
GNRHR	Hypogonadotropic hypogonadism 7 without anosmia
FAM126A	Hypomyelination - congenital cataract
TBCE	Hypoparathyroidism - intellectual deficit - dysmorphism syndrome
CLCN5	Hypophosphatemic rickets
MBTPS2	Ichthyosis follicularis - alopecia - photophobia
ABCA12	Ichthyosis, autosomal recessive 4B (harlequin)
TGM1	Ichthyosis, congenital, autosomal recessive 1
ABCA12	Ichthyosis, congenital, autosomal recessive 4A
CLDN1	Ichthyosis, leukocyte vacuoles, alopecia, and sclerosing cholangitis 607626
STIM1	Immunodeficiency 10
CD3G	Immunodeficiency 17, CD3 gamma deficient
CD3E	Immunodeficiency 18, SCID variant
CD3D	Immunodeficiency 19
IFNGR1	Immunodeficiency 27A, mycobacteriosis, AR
IFNGR2	Immunodeficiency 28, mycobacteriosis
IL12B	Immunodeficiency 29, mycobacteriosis
IL12RB1	Immunodeficiency 30
STAT1	Immunodeficiency 31A, mycobacteriosis, autosomal dominant
STAT1	Immunodeficiency 31B, mycobacterial and viral infections, autosomal recessive
STAT1	Immunodeficiency 31C, autosomal dominant
IKBKG	Immunodeficiency 33
TYK2	Immunodeficiency 35
ORAI1	Immunodeficiency 9
ICOS	Immunodeficiency, common variable, 1
CD19	Immunodeficiency, common variable, 3
DNMT3B	Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 1
FOXP3	Immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked
IKBKG	Incontinentia pigmenti, type II
NUP62	Infantile bilateral striatal necrosis
ALPL	Infantile hypophosphatasia



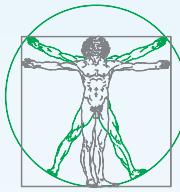
PLA2G6	Infantile neuroaxonal dystrophy 2A
PLA2G6	Infantile neuroaxonal dystrophy 2B
C10orf2	Infantile onset spinocerebellar ataxia
IL1RN	Interleukin 1 receptor antagonist deficiency
BCS1L	Isolated CoQ-cytochrome C reductase deficiency
BTK	Isolated growth hormone deficiency type III
TSHB	Isolated thyroid-stimulating hormone deficiency
IVD	Isovaleric acidemia
IFT80	Jeune syndrome
UBR1	Johanson-Blizzard syndrome
NPHP1	Joubert syndrome 4
TMEM67	Joubert syndrome 6
RPGRIP1L	Joubert syndrome with hepatic defect
AHI1	Joubert syndrome with ocular defect
CEP290	Joubert syndrome with oculorenal defect 5
ITGA6	Junctional epidermolysis bullosa - pyloric atresia
ITGB4	Junctional epidermolysis bullosa with piloric atresia
LAMA3	Junctional epidermolysis bullosa, Herlitz type (gene LAMA3)
LAMB3	Junctional epidermolysis bullosa, Herlitz type (gene LAMB3)
LAMC3	Junctional epidermolysis bullosa, Herlitz type (gene LAMC3)
ITGB4	Junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type
LAMA3	Junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type (gene LAMA3)
LAMB3	Junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type (gene LAMB3)
LAMC2	Junctional epidermolysis bullosa, non-Herlitz type (gene LAMC2)
CLN3	Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis 3
SRD5A3	Kahrizi syndrome
HPRT1	Kelley-Seegmiller syndrome
AR	Kennedy disease
ACAT1	Ketoacidosis due to beta-ketothiolase deficiency
GALC	Krabbe disease
PSAP	Krabbe disease



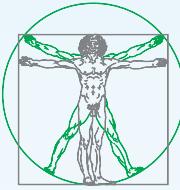
PDHX	Lacticacidemia due to PDX1 deficiency
MFSD8	Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis
CLN5	Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 5
CLN6	Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 6
CLN8	Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 8
SC5DL	Lathosterolosis
BCS1L	Leigh syndrome
DLD	Leigh syndrome
DLD	NDUFAF2
DLD	NDUFS4
DLD	NDUFS7
COX15	Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency
NDUFS3	Leigh syndrome due to mitochondrial complex I deficiency
NDUFS8	Leigh syndrome due to mitochondrial complex I deficiency
COX10	Leigh syndrome due to mitochondrial COX4 deficiency
COQ2	Leigh syndrome with nephrotic syndrome
PDSS2	Leigh syndrome with nephrotic syndrome
SURF1	Leigh syndrome, due to COX deficiency
PDHA1	Leigh syndrome, X-linked
INSR	Leprechaunism
HPRT1	Lesch-Nyhan syndrome
DSP	Lethal acantholytic epidermolysis bullosa
PRPS1	Lethal ataxia with deafness and optic atrophy
ERBB3	Lethal congenital contractual syndrome 2
GLE1	Lethal congenital contracture syndrome type 1
FAM20C	Lethal osteosclerotic bone dysplasia
LMNA	Lethal restrictive dermopathy
ZMPSTE24	Lethal restrictive dermopathy
FERMT3	Leukocyte adhesion deficiency, type III
LHCGR	Leydig cell adenoma, somatic, with precocious puberty
LHCGR	Leydig cell hypoplasia with hypergonadotropic hypogonadism



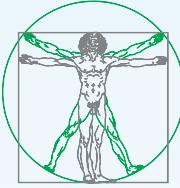
LHCGR	Leydig cell hypoplasia with pseudohermaphroditism
PTEN	Lhermitte-Duclos syndrome
PLEC	Limb girdle dystrophy with epidermolysis bullosa simplex
TUBA1A	Lissencephaly 3
RELN	Lissencephaly syndrome, Norman-Roberts type
DCX	Lissencephaly, X-linked
HADH	Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
LHCGR	Luteinizing hormone resistance, female
XIAP	Lymphoproliferative syndrome, X-linked, 2
PTEN	Macrocephaly/autism syndrome
MYD88	Macroglobulinemia, Waldenstrom
FBLN5	Macular degeneration, age-related, 3
LMNA	Mandibuloacral dysplasia with type A lipodystrophy
ZMPSTE24	Mandibuloacral dysplasia with type B lipodystrophy
MAN2B1	Mannosidosis, alpha-, types I and II
DLD	Maple syrup urine disease
BCKDHA	Maple syrup urine disease (gene BCKDHA)
BCKDHB	Maple syrup urine disease (gene BCKDHAB)
SIL1	Marinesco-Sjögren syndrome
L1CAM	Masa syndrome
MKS1	Meckel syndrome type 1
RPGRIP1L	Meckel syndrome, type 5
ACADM	Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MLC1	Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts
ATP7A	Menkes disease
CASK	Mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia
PRSS12	Mental retardation, autosomal recessive 1
ST3GAL3	Mental retardation, autosomal recessive 12
TRAPPC9	Mental retardation, autosomal recessive 13
NSUN2	Mental retardation, autosomal recessive 5
GRIK2	Mental retardation, autosomal recessive 6



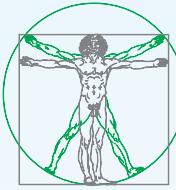
CASK	Mental retardation, with or without nystagmus
NLGN4X	Mental retardation, X-linked
RPS6KA3	Mental retardation, X-linked 19
IL1RAPL1	Mental retardation, X-linked 21/34
PAK3	Mental retardation, X-linked 30/47
GDI1	Mental retardation, X-linked 41
ARHGEF6	Mental retardation, X-linked 46
ACSL4	Mental retardation, X-linked 63
RAB39B	Mental retardation, X-linked 72
FTSJ1	Mental retardation, X-linked 9
DLG3	Mental retardation, X-linked 90
BRWD3	Mental retardation, X-linked 93
SYP	Mental retardation, X-linked 96
ZNF711	Mental retardation, X-linked 97
FGD1	Mental retardation, X-linked syndromic 16
AP1S2	Mental retardation, X-linked syndromic 5
SLC9A6	Mental retardation, X-linked syndromic, Christianson type
UBE2A	Mental retardation, X-linked syndromic, Nascimento-type
ZDHHC9	Mental retardation, X-linked syndromic, Raymond type
HUWE1	Mental retardation, X-linked syndromic, Turner type
AFF2	Mental retardation, X-linked syndromic, FRAXE type
SMS	Mental retardation, X-linked syndromic, Snyder-Robinson type
UPF3B	Mental retardation, X-linked syndromic, syndromic 14
CUL4B	Mental retardation, X-linked syndromic, syndromic 14 (Cabezas type)
KDM5C	Mental retardation, X-linked syndromic, Claes-Jensen type
OPHN1	Mental retardation, X-linked, with cerebellar hypoplasia and distinctive facial appearance
SOX3	Mental retardation, X-linked, with isolated growth hormone deficiency
ATRX	Mental retardation-hypotonic facies syndrome, X-linked
ARSA	Metachromatic leukodystrophy
PSAP	Metachromatic leukodystrophy
PTH1R	Metaphyseal chondrodysplasia, Murk Jansen type



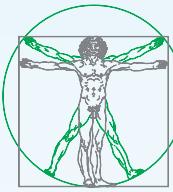
RMRP	Metaphyseal dysplasia without hypotrichosis
MMACHC	Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cbIC
MMACHC	Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cbID
MVK	Mevalonic aciduria
RAB3GAP1	Micro syndrome
BCOR	Microphthalmia, syndromic 2
NDUFA1	Mitochondrial complex I deficiency
NDUFAF2	Mitochondrial complex I deficiency
NDUFAF4	Mitochondrial complex I deficiency
NDUFS3	Mitochondrial complex I deficiency
NDUFS4	Mitochondrial complex I deficiency
NDUFV1	Mitochondrial complex I deficiency
COX10	Mitochondrial complex IV deficiency
COX6B1	Mitochondrial complex IV deficiency
FASTKD2	Mitochondrial complex IV deficiency
SCO1	Mitochondrial complex IV deficiency
TYMP	Mitochondrial DNA depletion syndrome 1 (MNGIE type)
SUCLA2	Mitochondrial DNA depletion syndrome 5 (encephalomyopathic with or without methylmalonic aciduria)
RRM2B	Mitochondrial DNA depletion syndrome 8A (encephalomyopathic type with renal tubulopathy)
RRM2B	Mitochondrial DNA depletion syndrome 8B (MNGIE type)
DGUOK	Mitochondrial DNA depletion syndrome, hepatocerebral form due to
DGUOK	DGUOK deficiency 3
TK2	Mitochondrial DNA depletion syndrome, myopathic form
POLG	Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy
UQCRC2	Mitochondrial respiratory chain complex III deficiency
HADHA	Mitochondrial trifunctional protein deficiency
HADHB	Mitochondrial trifunctional protein deficiency
TIMM8A	Mohr-Tranebjærg syndrome
ZEB2	Mowat-Wilson syndrome
GNPTAB	Mucolipidosis type 2
GNPTAB	Mucolipidosis type 3



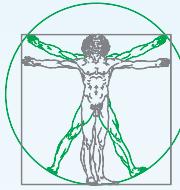
MCOLN1	Mucolipidosis type 4
IDUA	Mucopolysaccharidosis Ih
IDUA	Mucopolysaccharidosis Ih/s
IDUA	Mucopolysaccharidosis Is
IDS	Mucopolysaccharidosis type 2
SGSH	Mucopolysaccharidosis type 3A (Sanfilippo syndrome type A)
GLB1	Mucopolysaccharidosis type 4B
ARSB	Mucopolysaccharidosis type 6
GUSB	Mucopolysaccharidosis type 7
NAGLU	Mucopolysaccharidosis type IIIB (Sanfilippo B)
TRIM37	MULIBREY nanism
SLC26A2	Multiple epiphyseal dysplasia type 4
CHRNA1	Multiple pterygium syndrome, lethal type
CHRND	Multiple pterygium syndrome, lethal type
CHRNG	Multiple pterygium syndrome, lethal type
FKRP	Muscle-eye-brain disease
LARGE	Muscle-eye-brain disease
CHRNG	Myasthenia gravis, neonatal transient
DOK7	Myasthenia, limb-girdle, familial
CHRNA1	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
CHRND	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
CHRNG	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
FKRP	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
LARGE	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
CHRNG	Myasthenia gravis, neonatal transient
DOK7	Myasthenia, limb-girdle, familial
CHRNA1	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
CHRND	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
CHRNA1	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
CHRND	Myasthenic syndrome, fast-channel congenital
STIM1	Myopathy, tubular aggregate, 1



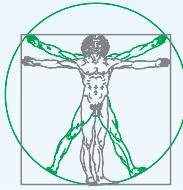
ORAI1	Myopathy, tubular aggregate, 2
NHS	Nance-Horan syndrome
MPV17	Navajo neurohepatopathy
NEB	Nemaline myopathy 2
PEX12	Neonatal adrenoleukodystrophy (gene PEX12)
PEX26	Neonatal adrenoleukodystrophy (gene PEX26)
PEX5	Neonatal adrenoleukodystrophy (gene PEX5)
CLCN5	Nephrolithiasis, type I
INVS	Nephronophthisis 2, infantile
PLCE1	Nephrotic syndrome, type 3
NPHS1	Nephrotic syndrome, type 1
NPHS2	Nephrotic syndrome, type 2
LAMB2	Nephrotic syndrome, type 5, with or without ocular abnormalities
HIBCH	Neurodegeneration due to 3-hydroxyisobutyryl-CoA hydrolase deficiency
FOLR1	Neurodegeneration due to cerebral folate transport deficiency
TPP1	Neuronal ceroid lipofuscinosis 2
MPZ	Neuropathy, congenital hypomyelinating
HAX1	Neutropenia, severe congenital 3, autosomal recessive
SMPD1	Niemann-Pick disease type A
SMPD1	Niemann-Pick disease type B
NPC1	Niemann-Pick disease type C1
NPC2	Niemann-Pick disease type C2
NBN	Nijmegen breakage syndrome
NDP	Norrie disease
TUSC3	ntal retardation, autosomal recessive 7
ATP7A	Occipital horn syndrome
OCRL	Oculocerebrorenal syndrome
DCLRE1C	Omenn syndrome
RAG1	Omenn syndrome (gene RAG1)
RAG2	Omenn syndrome (gene RAG2)
MID1	Opitz GBBB syndrome, type I



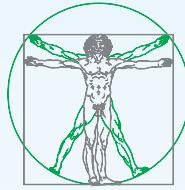
OTC	Ornithine transcarbamylase deficiency
LEPRE1	Osteogenesis imperfecta type 8
CRTAP	Osteogenesis imperfecta type VII
COL1A1	Osteogenesis imperfecta, type I
COL1A1	Osteogenesis imperfecta, type II
COL1A1	Osteogenesis imperfecta, type III
COL1A1	Osteogenesis imperfecta, type IV
CA2	Osteopetrosis with renal tubular acidosis
OSTM1	Osteopetrosis, autosomal recessive 5
TNFRSF11B	Paget disease, juvenile
SOX3	Panhypopituitarism, X-linked
PANK2	Pantothenate kinase-associated neurodegeneration
AR	Partial androgen insensitivity syndrome
GJC2	Pelizaeus-Merzbacher-like due to GJC2 mutation
ACOX1	Peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency
PEX13	Peroxisome biogenesis disorder 11A (Zellweger)
PEX13	Peroxisome biogenesis disorder 11B
PEX10	Peroxisome biogenesis disorder 6A (Zellweger)
PEX10	Peroxisome biogenesis disorder 6B
HSD17B4	Perrault syndrome
PAH	Phenylketonuria
LAMB2	Pierson syndrome
TCF4	Pitt-Hopkins syndrome
PLG	Plasminogen deficiency type 1
TSEN54	Pontocerebellar hypoplasia type 2A
TSEN54	Pontocerebellar hypoplasia type 4
UROS	Porphyria, congenital erythropoietic
LHCGR	Precocious puberty, male
ALS2	Primary lateral sclerosis, juvenile
CLN8	Progressive epilepsy - intellectual deficit, Finnish type
CFP	Properdin deficiency, X-linked



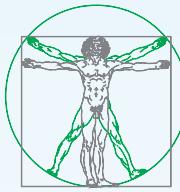
PCCA	Propionic acidemia (gene PCCA)
PCCB	Propionic acidemia (gene PCCB)
CLCN5	Proteinuria, low molecular weight, with hypercalciuric nephrocalcinosis 308990
SMN1	Proximal spinal muscular atrophy type 1
SMN1	Proximal spinal muscular atrophy type 2
SMN1	Proximal spinal muscular atrophy type 3
SMN1	Proximal spinal muscular atrophy type 4
HSD17B3	Pseudohermaphroditism, male, with gynecomastia
SCNN1A	Pseudohypoaldosteronism type 1, autosomal recessive (gene SCNN1A)
SCNN1B	Pseudohypoaldosteronism type 1, autosomal recessive (gene SCNN1B)
SCNN1G	Pseudohypoaldosteronism type 1, autosomal recessive (gene SCNN1G)
SRD5A2	Pseudovaginal perineoscrotal hypospadias
CTSK	Pycnodysostosis
MYD88	Pyogenic bacterial infections, recurrent, due to MYD88 deficiency
PNPO	Pyridoxal phosphate-responsive seizures
PC	Pyruvate carboxylase deficiency
PDP1	Pyruvate dehydrogenase phosphatase deficiency
NPHP3	Renal-hepatic-pancreatic dysplasia
PQBP1	Renpenning syndrome
FOXG1	Rett syndrome, congenital variant
PEX7	Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1
AGPS	Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 3
SEPN1	Rigid spine syndrome
ESCO2	Roberts syndrome
MPZ	Roussy-Levy syndrome
PMP22	Roussy-Levy syndrome
HEXB	Sandhoff disease
HGSNAT	Sanfilippo syndrome type C
SLC35D1	Schneckenbecken dysplasia
HSPG2	Schwartz-Jampel syndrome
ATR	Seckel syndrome



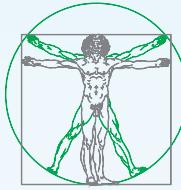
CEP290	Senior-Loken syndrome
NPHP4	Senior-Loken syndrome
NPHP3	Senior-Loken syndrome 1
IQCB1	Senior-Loken syndrome 5
POLG	Sensory ataxic neuropathy - dysarthria - ophthalmoparesis
ADA	Severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency
RAG1	Severe combined immunodeficiency due to complete RAG1/2 deficiency
RAG2	Severe combined immunodeficiency due to complete RAG1/2 deficiency
DCLRE1C	Severe combined immunodeficiency due to DCLRE1C deficiency
NHEJ1	Severe combined immunodeficiency with microcephaly, growth retardation, and sensitivity to ionizing radiation
LIG4	Severe combined immunodeficiency with sensitivity to ionizing radiation
COL7A1	Severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa
MECP2	Severe neonatal-onset encephalopathy with microcephaly
FOXN1	Severe T-cell immunodeficiency - congenital alopecia - nail dystrophy
DYNC2H1	Short-rib thoracic dysplasia 3 with or without polydactyly
SBDS	Shwachman-Diamond syndrome
NEU1	Sialidosis, type I
NEU1	Sialidosis, type II
HBB	Sickle cell anemia
OFD1	Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 2
GPC3	Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 1
G6PC3	Síndrome de Dursun/Síndrome de Dursun
ALDH3A2	Sjogren-Larsson syndrome
DHCR7	Smith-Lemli-Opitz syndrome
ATRX	Smith-Fineman-Myers Syndrome X linked
NSD1	Sotos syndrome 1
ALS2	Spastic paralysis, infantile onset ascending
PLP1	Spastic paraplegia type 2, X-linked
IGHMBP2	Spinal muscular atrophy with respiratory distress
SHROOM4	Stocco dos Santos X-linked mental retardation syndrome



STIM1	Stormorken syndrome
LIFR	Stüve-Wiedemann syndrome
DCX	Subcortical laminar heteroplasia, X-linked
OXCT1	Succinyl CoA:3-oxoacid CoA transferase deficiency
TSPYL1	Sudden infant death with dysgenesis of the testes syndrome
MOCS1	Sulfite oxidase deficiency due to molybdenum cofactor deficiency type A (gene MOCS1)
MOCS2	Sulfite oxidase deficiency due to molybdenum cofactor deficiency type A (gene MOCS2)
SUOX	Sulfocysteinuria
SFTPB	Surfactant metabolism dysfunction, pulmonary, 1
SFTPC	Surfactant metabolism dysfunction, pulmonary, 2
ABCA3	Surfactant metabolism dysfunction, pulmonary, 3
STRA6	Syndromic microphthalmia type 9
HEXA	Tay-Sachs disease
IL2RG	T-B+ severe combined immunodeficiency due to gamma chain deficiency
JAK3	T-B+ severe combined immunodeficiency due to JAK3 deficiency
IL2RG	T-B+ severe combined immunodeficiency, X-linked
WNT3	Tetra-amelia, autosomal recessive
MPL	Thrombocythemia 2
MPL	Thrombocytopenia, congenital amegakaryocytic
ADAMTS13	Thrombotic thrombocytopenic purpura, familial
EDA	Tooth agenesis, selective, X-linked 1
GTF2H5	Trichothiodystrophy, complementation group A
FAH	Tyrosinemia type 1
TAT	Tyrosinemia type 1
HPD	Tyrosinemia type 1
COL6A1	Ullrich congenital muscular dystrophy
COL6A2	Ullrich congenital muscular dystrophy
COL6A3	Ullrich congenital muscular dystrophy
CSTB	Unverricht-Lundborg disease
MYO7A	Usher syndrome type 1
USH1C	Usher syndrome type 1C



USH1G	Usher syndrome type 1G
USH2A	Usher syndrome type 2A
GPR98	Usher syndrome type 2C
CLRN1	Usher syndrome type 3A
ACADVL	Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
MMAA	Vitamin B12-responsive methylmalonic aciduria type cblA
MMAB	Vitamin B12-responsive methylmalonic aciduria type cblB
MUT	Vitamin B12-unresponsive methylmalonic aciduria type mut-
VDR	Vitamin D-dependent rickets type 2A
CYP27B1	Vitamin D-dependent rickets, type I
EDNRB	Waardenburg-Shah syndrome 4A
EDN3	Waardenburg-Shah syndrome 4B
POMGNT1	Walker-Warburg syndrome (gene POMGNT1)
POMT1	Walker-Warburg syndrome (gene POMT1)
POMT2	Walker-Warburg syndrome (gene POMT2)
EVC	Weyers acro dental dysostosis
ATP7B	Wilson disease
WAS	Wiskott-Aldrich syndrome
EIF2AK3	Wolcott-Rallison syndrome
ATP6V0A2	Wrinkly skin syndrome
XPA	Xeroderma pigmentosum complementation group A
DDB2	Xeroderma pigmentosum complementation group E
XPC	Xeroderma pigmentosum, group C
ERCC3	Xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex complementation group B
ERCC2	Xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex complementation group D
ERCC4	Xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex complementation group F
ERCC5	Xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex complementation group G
BTK	X-linked agammaglobulinemia
MTM1	X-linked centronuclear myopathy
PRPS1	X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 5
SLC6A8	X-linked creatine transporter deficiency



ATP7A	X-linked distal spinal muscular atrophy
CD40LG	X-linked hyper-IgM syndrome
MED12	X-linked intellectual deficit with marfanoid habitus
SH2D1A	X-linked lymphoproliferative disease
WNT10A	Odontoonychodermal dysplasia
UBA1	X-linked spinal muscular atrophy type 2
PEX1	Zellweger syndrome 1A
PEX26	Zellweger syndrome 7A

## Risultati

Le mutazioni riscontrabili tramite gli SCREEN TEST possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- con significato patologico noto;
  - con significato benigno, in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico alla data del prelievo;
  - con significato clinico incerto in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica. In questo caso possono essere necessari ulteriori indagini per chiarire il significato della variante.
- I risultati verranno riportati in una tabella in cui saranno elencati solo i geni (e le patologie) in cui si sono riscontrate delle varianti con significato patogenetico noto, con significato benigno e con significato clinico incerto. Non verranno riportati i geni con assenza di varianti.

## Facsimile tabella dei risultati

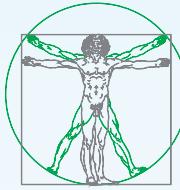
GENE	VARIANTI	COVERAGE
CFTR	VARIANTE BENIGNA VARIANTE PATOGENETICA VARIANTE DI INCERTO SIGNIFICATO	>100X

**Inoltre, si raccomanda di eseguire un colloquio con un Medico Genetista per l'interpretazione dei risultati di tale diagnosi molecolare.**

## PARAMETRI RIPORTATI NEL REFERTO

### Varianti genetiche riportate

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati in Tabella I e per le patologie descritte nei test. In particolare vengono analizzate le porzioni codificanti dei geni, quelle cioè che comunemente sono associate a malattia (vedi anche LIMITI DEL TEST). Verranno riportate nel referto solo le mutazioni classificate con significato patogenetico noto, con significato benigno e con significato patologico incerto sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nei database di riferimento interrogati: ClinVar (NCBI); Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornati alla data del prelievo.



## Target Coverage

Si intende per Target Coverage, il numero medio di letture (reads) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Il Target Coverage del test è >100X.

Il disegno della libreria per i geni indagati è stato strutturato in modo da avere una copertura ottimale e completa per tutti i geni analizzati. Si riduce quindi la possibilità che ci siano delle porzioni dei geni non analizzate.

## Accuratezza dei test

L'esame ha dimostrato, in studi di validazione preclinica, una sensibilità >99,9% nel rilevare le mutazioni nei geni investigati, con percentuali di falsi positivi <0.01%. Sebbene l'errore dei test sia basso, tuttavia non è escludibile.

## LIMITI DEL TEST

I test non valutano altre malattie genetiche o geni non specificamente indicati. L'esame inoltre non è in grado di evidenziare:

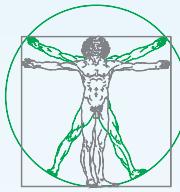
- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre  $\pm$  10 nucleotidi dalle giunzioni esone-introne;
- delezioni o duplicazioni maggiori di 5bp (per gli esami eseguiti in NGS);
- mosaicismi della linea germinale (presenza di mutazioni nei gameti).

L'assenza di mutazioni per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall'esame. È possibile che alcune zone del DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati nel test per garantire un'analisi accurata delle varianti. Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rilevare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi. Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti. Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni. Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

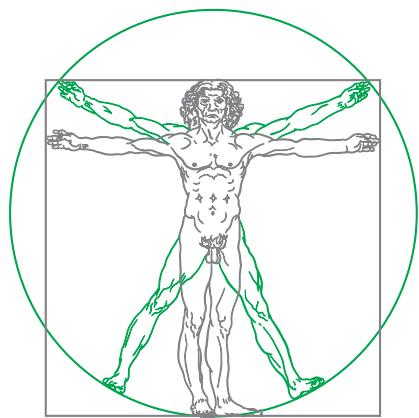
Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di Coverage per ciascuna regione genica analizzata. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.



## BIBLIOGRAFIA

- Assessment of clinical analytical sensitivity and specificity of next-generation sequencing for detection of simple and complex mutations. Chin EL, da Silva C, Hegde M.; BMC Genet. 2013 Feb, 19;14:6. doi: 10.1186/1471-2156-14-6
- Frebourg T. The challenge for the next generation of medical geneticist. Hum Mutat. 2014;35:909-911.
- Diagnosis of lethal or prenatal-onset autosomal recessive disorders by parental exome sequencing. Stals KL, Wakeling M, Baptista J, Caswell R, Parrish A, Rankin J, Tysoe C, Jones G, Gunning AC, Lango Allen H, Bradley L, Brady AF, Carley H, Carmichael J, Castle B, Cilliers D, Cox H, Deshpande C, Dixit A, Eason J, Elmslie F, Fry AE, Fryer A, Holder M, Homfray T, Kivuva E, McKay V, Newbury-Ecob R, Parker M, Savarirayan R, Searle C, Shannon N, Shears D, Smithson S, Thomas E, Turnpenny PD, Varghese V, Vasudevan P, Wakeling E, Baple EL, Ellard S.; Prenat Diagn. 2017 Nov 2. doi: 10.1002/pd.5175.
- Targeted Next-Generation Sequencing reveals novel RPI mutations in autosomal recessive Retinitis Pigmentosa. Li S, Yang M, Liu W, Liu Y, Zhang L, Yang Y, Sundaresan P, Yang Z, Zhu X.; Genet Test Mol Biomarkers. 2018 Feb;22(2):109-114. doi: 10.1089/gtmb.
- Expanded Carrier Screening. Gregg AR. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018 Mar;45(1):103-112. doi: 10.1016/j.o-gc.2017
- Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. Wienczek JR, Lo SF. Clin Chem. 2018 Feb 7. pii: clinchem.2017.274670. doi: 10.1373/clinchem.2017.274670.
- Workshop on Population Screening for the Cystic Fibrosis Gene. Statement from the National Institutes of Health workshop on population screening for the cystic fibrosis gene. N Engl J Med 1990;323:70-1.
- ACOG Committee Opinion Summary 691: carrier screening for genetic conditions. Obstet Gynecol 2017;129:597-9.
- Prior TW. Carrier screening for spinal muscular atrophy. Genet Med 2008;10: 840-2.
- Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. Genet Med 2005;7(8):584-7.
- Loesch D, Hagerman R. Unstable mutations in the FMR1 gene and the phenotypes. Adv Exp Med Biol 2012;769:78-114.
- Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine—points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstet Gynecol 2015;125:653-62.
- Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent miscarriage. New England Journal of Medicine. 2010;363(18):1740-7.
- Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. Bello L, Pegoraro E. Acta Myol. 2016 Dec;35(3):122-127.





# AMES

Group

GENETICA MEDICA • MICROBIOLOGIA • PATOLOGIA CLINICA