

Gyermekkori genetikai rendellenességek diagnosztikája újgenerációs szekvenálással

Menyhárt Otília dr.^{1, 2} ■ Győrffy Balázs dr.^{1, 2, 3} ■ Szabó András dr.³

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bioinformatika Tanszék, Budapest

²Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Az újgenerációs szekvenáláson (NGS) alapuló diagnosztika legnagyobb előnye, hogy nagyszámú gén párhuzamos szekvenálása révén a genetikai rendellenességek kiterjedt repertoárját képes egyetlen vizsgálattal lefedni. Az analízis viszonylag kisebb költsége és az adatmennyiség kezelhetőbb mennyisége folytán a célzott génpanelek használata, illetve a teljesexom-szekvenálás (WES) a leginkább elérhető NGS-alapú módszer. Összefoglalónkban az NGS létjogosultságát vizsgáljuk gyermekkori genetikai rendellenességek diagnosztikájában. Áttekintjük az öröklött anyagcserezavarok, daganatos megbetegedések és egyéb gyermekkori genetikai rendellenességek NGS-alapú diagnosztikájában fontos szerepet játszó géneket. A kora gyermekkori rendellenességek NGS-alapú diagnosztikájának rutinszerű használata előtt számos technikai és klinikai kérdés vár még megválaszolásra. Jelenleg a legnagyobb kihívást a ritka genetikai variánsok értelmezése és a mutációk patogenitásának igazolása jelenti.

Orv Hetil. 2022; 163(51): 2027–2040.

Kulcsszavak: újgenerációs szekvenálás, teljesexom-szekvenálás, veleszületett anyagcserezavarok

Diagnosis of genetic disorders in childhood with next-generation sequencing

Incorporating next-generation sequencing (NGS) technology to diagnostics enables to identify a vast repertoire of genetic disorders in a single measurement. Currently, targeted gene panels and whole-exome sequencing (WES) are the most prevalent methods in clinical use due to the smaller cost of analysis and manageable amount of data compared to whole-genome sequencing (WGS). We aim to review the applicability of NGS-based technologies in the diagnosis of early-onset genetic disorders. We summarize genes associated with early-onset diseases including inborn errors of metabolism, oncological indications and pediatric genetic disorders. There are several technical and clinical issues that currently limit the everyday diagnostic application of NGS. The principal challenge lies in the interpretation of rare genetic variants and in the correct assignment of variant pathogenicity.

Keywords: next-generation sequencing, whole-exome sequencing, inborn errors of metabolism

Menyhárt O, Győrffy B, Szabó A. [Diagnosis of genetic disorders in childhood with next-generation sequencing]. Orv Hetil. 2022; 163(51): 2027–2040.

(Beérkezett: 2022. október 24.; 2022. október 31.)

Rövidítések

ACMG = (American College of Medical Genetics) Amerikai Klinikai Genetikai és Genomikai Szakmai Kollégium; BRCA = (breast cancer type 2) emlőrákra hajlamosító gén; CBS = cisztationin-béta-szintáz; CFTR = (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) cystás fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor; CNV = (copy number variation) kópiaszám-változás; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; DMD = (Duchenne muscular dys-

trophy) Duchenne-izomdystrophia; DNS = dezoxiribonukleinsav; ENIGMA = (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles); FAH = fumaril-acetát-hidroláz; FORGE = (Finding of Rare Disease Genes) ritka betegségek génjeinek kutatása; GALT = galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz; HBB (hemoglobin subunit beta) = hemoglobin béta-alegysége; LMNA = lamin A és lamin C fehérjét kódoló gén; MECP2 = (methyl CpG binding protein 2) metil-CpG-kötő fehérje-2; NCBI (National Center for Bio-

technology Information) = az USA Nemzeti Biotechnológiai Információs Központja; NF1 = neurofibromatosis-1; NGS = (next-generation sequencing) újgenerációs szekvenálás; NSIGHT = (Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health); OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a 'Mendeli öröklődés emberben' projekt online adatbázisa; PAH = (phenylalanine hydroxylase) fenil-alanin-hidroxiláz; RNS = ribonukleinsav; SF = (secondary finding) másodlagos találat; SNV = (single nucleotide variant) egy bázist érintő variáns; VUS = (variant of unknown significance) ismeretlen jelentőségű variáns; WES = (whole-exome sequencing) teljes-exom-szekvenálás; WGS = (whole-genome sequencing) teljes-genom-szekvenálás

Az öröklött betegségek hagyományos klinikai diagnózisa az anyagcseretermékek vizsgálata mellett elsősorban a betegség klinikai megjelenését veszi alapul. Ezt ma két, alapjában eltérő molekuláris módszer tudja támogatni: egyetlen gén nagy felbontású elemzését Sanger-szekvenálással vagy genotipizálással, míg a strukturális eltérések kis felbontású, teljes genomra kiterjedő vizsgálatát kariotipizálással tudjuk végezni. A monogén molekuláris tesztek akkor ideálisak, ha a betegség megjelenése egyetlen (vagy kisszámú) génhez köthető, mint például a *CFTR*-gén variánsainak szerepe a cystás fibrosis kialakulásában [1]. Kariotipizálással azonosíthatók azok a fejlődési rendellenességek, amelyeket a kromoszómák számbeli vagy szerkezeti rendellenességei okoznak. Kisebbségi strukturális változások, mint a gének kópiaszám-változásai (copy number variation – CNV), génchipalapú genomhibridizációval vizsgálhatók [2]. A genetikai hátterű betegségek jelentős hányadában azonban végleges diagnózis soha nem születik [3]. A terápia elmaradása, az ismeretlen prognózis, valamint újabb gyermek vállalása esetén a genetikai rendellenesség előfordulásának bizonytalansága, a prae-natalis diagnosztika elmaradása megnehezítheti mind a betegek, mind családtagjaik életét. Az elhúzódiagnosztika emellett jelentős többletköltséget róhat az egészségbiztosítási rendszerre.

A masszív párhuzamos szekvenálást alkalmazó technológiák gyors fejlődése lehetővé tette a DNS-lánc nukleotidsorrendjének viszonylag gyors, nagy hatékonyságú, felbontású és relatíve olcsó elemzését. Az újgenerációs szekvenáláson (NGS) alapuló diagnosztika legnagyobb előnye, hogy előzetes hipotézis nélküli, szabad megközelítést kínál a diagnózis felállítására valamennyi gén párhuzamos szekvenálása révén. Ezáltal lefedi a genetikai eltérések teljes repertoárját, integrálva a nagy felbontású, egygén genetikai vizsgálatoknak és a teljes genomot felölelő citogenetikai vizsgálatoknak az előnyeit.

Ma már több különböző, NGS-technológián alapuló módszer áll rendelkezésre. A teljesgenom-szekvenálás (whole-genome sequencing – WGS) objektív elemzést nyújt a genom egészéről, beleértve a potenciális, ismeretlen géneket, nem kódoló RNS-szakaszokat és szabályozó régiókat, míg a teljesexom-szekvenálás (whole-exome sequencing – WES) elsősorban a genom

proteinkódoló régióinak elemzésére alkalmas. A célzott szekvenálás adott génpanel vizsgálatát teszi lehetővé. További lehetőségek a transzkriptom elemzésére szolgáló RNS-szekvenálás és az egy sejtből történő genom-szekvenálás. Az NGS alkalmas akár öröklött mutációk feltárására kiterjedt családfák esetében, akár sporadikus, *de novo* mutációk azonosítására. *De novo* mutációk esetében szükségszerű lehet az érintett gyermek exomszekvenálása mellett mindkét szülő szekvenálása is (Sanger-szekvenálással), ami sikeresnek bizonyult számos, betegséggel kapcsolatos mutáció feltárása során [4]. Az NGS alkalmazása elősegíti többgének mutációk és a betegség közti kapcsolat tisztázását is [5]. Az alábbiakban a különböző, NGS-alapú megközelítések klinikai diagnosztikában való létjogosultságát vizsgáljuk.

Mi a célszerű választás: WGS, WES vagy célzott génpanel?

Az optimális módszer kiválasztását elsősorban az elemzés tervezett mélysége határozza meg. Egyénenként hozzávetőlegesen 4 millió SNV (single nucleotide variant – egy bázist érintő variáns) azonosítható genom-szekvenálással [6], míg az exomszekvenálás, mely a genom proteinkódoló régióinak kb. 1%-át fedi le, 20 000 variáns azonosítására képes [7]. A genomi eltérések hatalmas száma különösen genom-szekvenálás esetén nehezíti a betegséggel összefüggést mutató variánsok azonosítását, amelynél az intronokban előforduló genetikai variabilitás értelmezése ma a klinikai gyakorlatig lényegében el sem jut. A megfelelő módszer kiválasztásának további fontos szempontja a költséghatékonyság. A WGS a legdrágább technológia, és emiatt a klinikumban a célzott génpanelek és az exomszekvenálás a leginkább használt NGS-alapú módszerek az analízis kisebb költsége és az adatmennyiség kezelhetőbb mennyisége folytán [8]. Az újabb technológiáknak és reagenseknek köszönhetően a gének lefedettsége és a szekvenálási mélység egyre kevésbé jelent problémát WES esetében. A WES az eddig azonosított szinte összes klinikai jelentőséggel bíró variáns feltárására alkalmas – például az értelmi fogyatékoság kialakulásával kapcsolatos 500 gén variánsaira fókuszálva elegendő szekvenálási mélység mellett a WES az ismert oki eltérések 99%-át fedte le [9]. CNV-k, ismétlődő, valamint mitokondriális genetikai variánsok azonosítására azonban főként a WGS alkalmas.

A célzott génpanelek a legolcsóbbak, jobb lefedettséget (átlag 300-szoros, amely platform- és mintaszámfüggő) és ezáltal nagyobb felbontást nyújtanak a WES-hez képest [10]. A módszer különösen ideális megfelelően leírt fenotípussal és azonosított etiológiával rendelkező genetikai eltérések (például a szem öröklött rendellenességei) esetében, amelyeknél a génpanelek érzékenyebbek, és jobban reprodukálható eredményt szolgáltatnak az exomszekvenáláshoz képest [11]. Ugyanakkor a célzott szekvenálás összességében kevesebb adatot szolgáltat, és nem teszi tehetővé az eredmények későbbi újra-

elemzését. Az irodalomban megjelenő új eredményeknek megfelelően a panelek időről időre átdolgozást, frissítést igényelnek [8, 12].

Nem egyértelmű fenotípusos jegyek esetében a WES hatékonyabb a diagnózis szempontjából. Több betegségre is utaló tüneteknél eleve nehézségbe ütközhet a célzott génpanel betájolása és kiválasztása, amit tovább bonyolít, hogy az elérhető panelek géntartalma nem fed át. Fenotípusosan variábilis populációban a WES a páciensek 25–58%-ában képes azonosítani a betegség genetikai hátterét [13–15], bár a diagnosztikai hatékonyság mértékét befolyásolja, hogy mely klinikai területen belül alkalmazzák (a legmagasabb a hatékonyság a bőrgyógyászat [60%] és a szemészet [42%], míg a legalacsonyabb a gastrointestinalis megbetegedések [10%] és a tüdőgyógyászat [10%] területén [16]), illetve hogy a szekvenálást a diagnózis felállításának melyik szakaszában veszik igénybe.

A WES előnyei a korábbi módszerekhez képest

A kanadai FORGE- (Finding of Rare Disease Genes) vizsgálatba bevont 362 családból 105-ben (29%) azonosítottak exomszekvenálással korábbi diagnosztikai eljárásokkal nem kimutatott, az irodalomban előzőleg már leírt mutációkat. A korábbi diagnózis főként a genetikai heterogenitás és a betegség atipikus megjelenése miatt hiúsult meg [13]. Egy prospektív, 80 újszülött bevonásával készült vizsgálatban 46 (57,5%) esetben diagnosztizáltak exomszekvenálás alapján monogénis rendellenességet, míg a hagyományos eljárások alkalmazása – beleértve az egy- vagy többgénese paneleket – 11 újszülött (13,75%) esetében eredményezett molekuláris diagnózist [14]. Hasonló diagnosztikai hatékonyságot (52%) értek el 44, monogénis rendellenesség gyanújával vizsgált, 2 évesnél idősebb gyermek exomszekvenálása során, amelynél a diagnózis folyamatának korai szakaszában alkalmazott WES kiemelkedő költséghatékonyságot mutatott. Egy friss, WES-alapú vizsgálat a korábbiakkal megegyező módon 54%-os diagnosztikai hatékonyságot ért el, amelynél a WES által diagnosztizált gyermekek 22,8%-át nem mutatta volna ki a célzott génpanel, miközben 20-szoros lefedettség mellett az exomszekvenálás a génpanelekben található, klinikailag releváns variánsoknak csupán a 8%-át mulasztotta el [17].

A WES-en alapuló rugalmas megközelítés lehetővé teszi *de novo* mutációk felfedezését is, valamint az eredmények későbbi újraelemzése révén új összefüggések és patogén mutációk azonosítását is [18, 19]. Am exomszekvenálással sem diagnosztizálható a betegek egy jelentős hányada. Az intronokban található variációk, a kis méretű CNV-k, illetve ez idáig ismeretlen gének is befolyásolhatják a fenotípust. A bioinformatika fejlődésével és az eredmények ismételt elemzésével várhatóan újabb gének szerepe tárul fel, növelve a diagnosztika hatáskörét.

Ismeretlen jelentőségű variánsok és véletlenszerű találatok

Az ACMG (American College of Medical Genetics) által 2015-ben és 2017-ben megjelentetett ajánlások alapján a szekvenálás során felderített variánsok öt különböző kategóriába sorolhatók: patogén, valószínűleg patogén, ismeretlen jelentőségű variánsok (variant of unknown significance, VUS), valószínűleg nem patogén és nem patogén variánsok [20, 21]. Fontos kiemelni, hogy az exomszekvenálás egy-két nagyságrenddel nagyobb mennyiségű adat elérhetőségét eredményezi a célzott génpanelekhez képest, ami növeli a VUS és a véletlenszerű találatok (ún. incidental findings) arányát [22, 23].

A VUS klinikai szerepének tisztázása során figyelembe kell venni a variáns populáción belüli allélfrekvenciáját, a fehérje funkciójára előre jelzett hatását és az irodalomban leírt funkcionális vizsgálatok eredményeit [24]. A genotípus-fenotípus összefüggés tisztázásában nagy segítséget jelent a VUS-okat és klinikai jelentőségüket összesítő adatbázisok létrehozása. A ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) az NCBI (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, USA) által fejlesztett, szabadon elérhető adatbázis, mely szomatikus és csíravonal-variánsok katalógizálásában, valamint klinikai szerepük meghatározásában nyújt segítséget. Az adatbázis összesíti az egyes allélvariánsokhoz köthető fenotípusos jellemzőket és feltöltött klinikai diagnózisokat, aminek révén megfelelő képet kaphatunk arról, hogy mely variánsok hatása egyértelmű, és melyeké ellentmondásos a klinikumban. Az adatbázis általános megnevezéseket alkalmaz a betegségek megjelölésére, és a teljes variánsspecifikus adatmennyiség letölthető [25]. Az ENIGMA (Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles, <https://enigma-consortium.org/>) nemzetközi konzorcium célja a *BRCA1*, *BRCA2* és az emlőcarcinomával kapcsolatba hozható egyéb gének csíravonalban jelen lévő mutációinak feltárása és ezek szerepének tisztázása a betegség klinikai megjelenésében. További adatbázisok is segítik a genetikai variánsok beazonosítását és osztályozását [26].

Véletlenszerű találatnak nevezzük azt a genetikai eltérést, mely a beteg számára egészségügyi vagy társadalmi következménnyel jár, orvosilag kezelhető, és jelenlétére valamilyen más indikáció vizsgálata során derül fény [27]. Az ACMG a „véletlenszerű találat” helyett a „másodlagos találat” (secondary finding, SF) kifejezést részesíti előnyben, és jelenlegi, átdolgozott, 2021-ben közölt ajánlása 73 gént tartalmaz. A listában szereplő, már azonosítottan vagy várhatóan patogén genetikai variánsok ismerete elősegítheti a megelőzést vagy kezelést, csökkentve a morbiditás és mortalitás veszélyét [28]. Európából származó populációkból vett minták exomszekvenálása során a másodlagos találatok aránya 0,86–8,8% között alakult [23, 29, 30].

Az újgenerációs szekvenálás alkalmazási területei

Egy 2018-ban megjelent összefoglaló alapján WES, WGS vagy nagyszámú gént tartalmazó panel alkalmazása a leginkább neurológiai betegségekkel, halmozott veleszületett rendellenességekkel, növekedési zavarral, dysmorfhiás megjelenéssel, valamint fejlődési rendellenességre utaló viselkedéssel rendelkező betegek, illetve genetikai rendellenességre utaló fenotípus családi halmozódása esetében indokolt [31]. Az alábbiakban röviden összefoglaljuk az NGS-alapú diagnosztika konkrét felhasználási területeit.

Mendeli öröklésmentet követő genetikai rendellenességek

Becslések alapján az egygénes, mendeli öröklésmentet követő rendellenességek gyakorisága minden 1000 élveszülésre vetítve 40–82 közé tehető [32]. Az OMIM® (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://www.omim.org/about> [33]) adatbázis alapján 2022 októberéig 4343 olyan, egyetlen gént érintő mutációt vettek nyilvántartásba, mely fenotípus-változással jár, és 6204 fenotípus megjelenése kapcsolható egyetlen gén mutációjához (<https://www.omim.org/statistics/geneMap>). Mivel itt a genetikai variáns és a betegség megjelenése között ok-okozati összefüggés azonosítható, klinikai szempontból az egygénes rendellenességek által okozott klinikai tünetek nyújtanak a leginkább megfelelő célpontot a terápiás beavatkozásra. A leggyakoribb rendellenességek közé tartozik az autoszomális recesszív módon öröklődő, a *HBB*-gén mutációja okozta sarlósejtes vérszegénység (1/500) [34], a *CFTR* mutáció okozta cystás fibrosis (1:3300) [1], az autoszomális domináns módon öröklődő, *NF1*-mutációhoz köthető neurofibromatosis-1 (1/3000) [35], illetve az X nemi kromoszómán található *DMD*-gén mutációjához köthető Duchenne-izomdystrophia (1/3500) [36]. A mutációk jelentős hányada *de novo* is megjelenhet [4]. Az elemzést befolyásolja az öröklésmentet módja: recesszíven öröklődő rendellenesség esetében a homozigóta és a kevert heterozigóta SNV-k analízise a cél.

Az egygénes rendellenességek esetében alkalmazott célzott panelek skálája egyetlen gén nagy lefedettségű történi vizsgálatától a jelenleg azonosított ~4000, mendeli öröklésmentet mutató egygénes rendellenességet integráló ún. Mendeliomig terjed, mely a klinikai genetikai rendellenességek spektrumát 13 génpanel alkalmazásával fedi le [37]. Ezek a WES-hez képest lényegesen olcsóbb, ám kisebb diagnosztikai hatékonysággal rendelkező módszerek [37]. A génpanellekkel szemben rugalmas stratégiát biztosít a WES-t követően egy célzott génpanelre kiterjedő bioinformatika, mely szükség szerint újabb gének elemzésbe történő bevonásával bővítheti az értékelés spektrumát újabb szekvenálás elvégzése nélkül [26].

Genotípusosan heterogén genetikai rendellenességek

A jelenlegi klinikai megközelítés a fenotípusos jellemzők alapján Sanger-szekvenálással vizsgálja a betegségekhez köthető géneket. Ez egy (vagy kisszámú) génhez köthető rendellenesség esetén működhet hatékonyan. Olyan heterogén fejlődési rendellenességek esetében, amelyeknél akár több ezer gén bármelyikében, ritkán előforduló SNV-k vagy indelek (kis szakasz beékelődése vagy kiesése) nagyon hasonló fenotípust hoznak létre, az egy gént érintő Sanger-szekvenálás nem kivitelezhető. Ilyenek például az újszülöttkori epilepsziás encephalopathia [38], a monogénes gyermekkori májbetegségek [39], a retinitis pigmentosa [40] vagy a nem szindrómás siketség [41], melyek genetikai hátterének feltérképezésében az NGS nagy előrelépést jelent. Ezekben az esetekben a WES kettős szerepű: nemcsak a diagnosztikában, hanem a új gének feltérképezésében is fontos szerepet tölt be [42].

Anyagcsere-zavarok

A veleszületett anyagcsere-betegségek előfordulása relatíve ritka, azonban az egyes kórképek megjelenési gyakoriságai között nagy szórás található: például a familiaris hypercholesterinaemia megjelenési gyakorisága 1/500, míg a tyrosinaemia I. típusa esetében ez 1/100 000. Az újszülöttkori kötelező szűrés hazánkban jelenleg 26 veleszületett anyagcserezavart érint, melyek korai felismerése esetén megelőzhető vagy jelentősen javítható a betegség prognózisa. A megbetegedések kialakulása mögött az intermedier anyagcsere-termékeket kódoló gének mutációi állnak, melyek a kórképet okozó anyagcsere-termékek megváltozott szintjéhez vezetnek, és gyakran autoszomális recesszív öröklésmentet mutatnak. A szűrés az aminosav-, zsírsav-, szénhidrát-anyagcsere és karnitranszport egyes zavaraira, valamint az organikus aciduriákra és egyes endokrin megbetegedésekre (congenitalis hypothyreosis) terjed ki [43]. A szűrés eredményét számtalan tényező befolyásolhatja, és a szűrés alapján érintett gyermekek esetében többlépcsős megerősítő vizsgálatokra van szükség. A kórképek megjelenési spektruma és nagy száma kihívást jelent a végleges diagnózis felállításában.

Öröklődő genetikai megbetegedéssel kapcsolatban álló 163 [44], illetve 171 gént tartalmazó panel [45] alapján történi, NGS-alapú vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy klinikai szűréssel kombinálva, illetve azt követően a genomi módszerek alkalmazása növelheti a diagnosztikai hatékonyságot [45]. A veleszületett anyagcsere-betegségekkel kapcsolatos, NGS-elemzés során vizsgálható géneket az 1. táblázatban mutatjuk be (a gének listája nem teljes) [21, 44–46].

1. táblázat | A veleszületett anyagcsere-betegségek NGS-alapú azonosítására alkalmazható gének listája [21, 44–46]. A táblázatban szereplő gének a négy független ajánlás [21, 44–46] közül legalább kettőben szerepelnek, nagy penetranciával rendelkeznek, és egyértelmű összefüggést mutatnak veleszületett anyagcserezavar kialakulásával

Gén	Betegség	Öröklésmenet	Kapcsolódó publikációk (PMID)
<i>ABCD1</i>	Adrenoleukodystrophia	XLR	7904210, 11992258, 11310629, 8441467, 8651290, 11748843
<i>ACAD8</i>	Izobutiril-KoA-dehidrogenáz-hiány	AR	17304052, 12359132, 16857760
<i>ACAD9</i>	ACAD9-hiány	AR	21057504, 22499348, 17564966, 25721401
<i>ACADM</i>	Acetil-KoA-dehidrogenáz-hiány (közepes láncösszúságú zsírsavak lebontási zavara)	AR	11349232, 22542437, 15171998, 15832312, 2393404
<i>ACADVL</i>	Acetil-KoA-dehidrogenáz-hiány (hosszú láncösszúságú zsírsavak lebontási zavara)	AR	7479827, 10077518, 7479827, 11158518, 7668252, 9973285
<i>ACAT1</i>	Béta-ketotioláz-hiány	AR	17236799, 15877211, 11161836, 1715688, 7749408
<i>ACSF3</i>	Kombinált malon- és methylmalonyaciduria	AR	21841779, 21785126
<i>AGA</i>	Aspartylglucosaminuria	AR	11174635, 1904874, 1722323
<i>AGL</i>	Glikogénraktározási betegség, IIIa típus (Cori- vagy Forbes-betegség)	AR	11977176, 10982190, 12442284, 23430490, 8755644, 8702417
<i>APOB</i>	Apolipoprotein-B-hiány/Abetalipo-proteinaemia	AR	15805152, 8468533, 17570373, 17158591, 24842304, 12872264
<i>ARG1</i>	Arginázhiány	AR	7649538, 6422160, 2365823, 1463019, 8902193
<i>ARSA</i>	Metachromasiás leukodystrophia	AR	2574462, 2906225, 1673113, 7866401, 7981715, 24001781, 10477432, 15326627, 9090526
<i>ARSB</i>	Mucopolysaccharidosis, VI. típus (Maroteaux-Lamy)	AR	1550123, 15324318, 1718978, 14974081, 8116615
<i>ASL</i>	Arginoszükcinát-aciduria	AR	12384776, 1594374, 12408190, 17326097
<i>ASS1</i>	Citrullinaemia	AR	11941481, 2358466, 19006241, 12815590, 7977368
<i>ATP7A</i>	Menkes-szindróma	XLR	17717039, 15981243, 2289318, 4075564
<i>ATP7A</i>	Occipitalis horn szindróma	XLR	8914740, 7887410, 11431706, 24002164, 17108763
<i>ATP7B</i>	Wilson-kór	AR	8298639, 10441329, 16791614, 16088907, 24706876, 17919502, 23235335, 18373411
<i>AUH</i>	3-metil-glutakonsav-aciduria, 1-es típus	AR	112434311, 7130438, 10070612, 12655555, 20855850
<i>BCKDHA</i>	Jávorfászörp-betegség, Ia típus	AR	2703538, 9609836, 9582350, 16786533, 8037208, 13813934, 2022752, 19480318
<i>BCKDHB</i>	Jávorfászörp-betegség, Ib típus	AR	2022752, 14517957, 14567968, 22727569, 11509994, 11448970, 14742428
<i>BTD</i>	Biotinidázhiány	AR	7550325, 2502673, 11668630, 2515386, 12359137, 15776412
<i>CBS</i>	Homocystinuria cisztation-béta-szintáz-hiány miatt	AR	10364517, 8554066, 14635102, 3872065, 7967489, 10338090, 11359213, 8528202, 9361025, 16479318
<i>CLN3</i>	Neuronalis ceroid lipofuscinosis (neuronalis, 3)	AR	9311735, 21990111, 7553855
<i>CLN5</i>	Neuronalis ceroid lipofuscinosis (neuronalis, 5)	AR	9662406, 10477428, 20157158, 16814585
<i>CLN6</i>	Neuronalis ceroid lipofuscinosis (neuronalis, 6)	AR	15996215, 11727201, 12815591, 19135028, 23374165
<i>CLN8</i>	Neuronalis ceroid lipofuscinosis (neuronalis, 8)	AR	10508524, 15024724, 21990111, 16570191
<i>CPS1</i>	Karbamoil-foszfát-szintetáz-defektus	AR	19793055, 17310273, 21120950
<i>CPT1A</i>	Karnitin-palmitoil-transzferáz-IA-hiány	AR	7014807, 9691089, 15110323, 15363638, 14517221
<i>CPT2</i>	Karnitin-palmitoil-transzferáz-II-hiány	AR	12673791, 16996287, 86512811, 8925671, 17936304, 18550408
<i>CTNS</i>	Cystinosis	AR	9537412, 9792862, 12442267, 10556299, 12825071
<i>CTSD</i>	Neuronalis ceroid lipofuscinosis (neuronalis, 10)	AR	16670177, 16685649, 25558065, 25298308, 24767253, 27072142, 26059544
<i>DBT</i>	Jávorfászörp-betegség, II. típus	AR	8037208, 13813934, 2022752, 9621512, 26232051, 18378174
<i>DHCR7</i>	Smith-Lemli-Oppitz-szindróma	AR	15954111, 9653161, 11427181, 15776424, 10814720, 11241839, 10677299
<i>DLD</i>	Jávorfászörp-betegség, III. típus	AR	8037208, 13813934, 2022752, 8968745, 24012808, 15712224, 954084, 20652410
<i>DUOX2</i>	Pajzsmirigy-dyshormonogenesis	AD/AR	16134168, 15863666, 21565790, 19789206, 24423310

1. táblázat folyt.

Gén	Betegség	Öröklésmenet	Kapcsolódó publikációk (PMID)
<i>ETFA</i>	Multiplex acil-KoA-dehidrogenáz-hiány (II. típusú glutaraciduria)	AR	1882842, 1430199, 16510302, 20674745
<i>ETFB</i>	Multiplex acil-KoA-dehidrogenáz-hiány (II. típusú glutaraciduria)	AR	7912128, 12815589, 1430199, 20674745, 18289905
<i>ETFDH</i>	Multiplex acil-KoA-dehidrogenáz-hiány (II. típusú glutaraciduria)	AR	17584774, 21347544, 1430199, 12359134, 24357026
<i>ETHE1</i>	Ethylmalon-encephalopathia	AR	20978941, 14732903, 16183799, 18593870
<i>FAH</i>	Tyrosinaemia, I. típus	AR	11209059, 15759101, 8829657, 8557261, 9633815, 23430822
<i>FUCA1</i>	Fucosidosis	AR	2012122, 7095811, 10094192
<i>G6PC</i>	Von Gierke-betegség, glikogénraktározási betegség, Ia típus	AR	10447271, 10612834, 8733042, 7573034, 11058903
<i>G6PD</i>	Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány (favismus)	XLR	7949118, 9427729, 2503817, 3393536, 19594365, 2572288, 1999409, 9410474
<i>GAA</i>	Glikogénraktározási betegség, II. típus	AR	15985590, 2403755, 18425781, 14695532, 22644586, 16917947
<i>GALC</i>	Krabbe-betegség	AR	8940268, 9272171, 7581365, 20886637, 16607461
<i>GALK1</i>	Galaktokinázhiány	AR	12705493, 10521295, 10570908, 17517531, 10790206
<i>GALNS</i>	Mucopolysaccharidosis, IVA típus	AR	9298823, 15241807, 7795586, 7668283, 9375852, 9521421, 16287098, 25252036
<i>GALT</i>	Galactosaemia	AR	6262213, 10408771, 17041746, 15841485, 1427861
<i>GBA</i>	Gaucher-kór	AR	18338393, 2495719, 9516376, 16185900, 8118460, 11783951, 24022302, 1558964, 17427031
<i>GBE1</i>	Glikogénraktározási betegség, IV. típus (Andersen-betegség)	AR	15452297, 15019703, 17662246, 8613547, 20058079
<i>GCDH</i>	Glutaraciduria, I. típus (GA)	AR	8139602, 8552212, 12888985, 9711871, 10960496, 9600243, 10699052
<i>GLA</i>	Fabry-betegség	XLR	17371887, 12519371, 16773563, 19745746, 14505049
<i>GLB1</i>	Gangliosidosis	AR	131309, 10841810, 16941474, 17309651, 20175788, 21520340, 10338095
<i>GLUD1</i>	Hyperinsulinismus	AD	10871207, 9571255, 20943781, 10636977
<i>GNE</i>	Záránytestes myositis	AR	11528398, 12473780, 24027297, 25986339, 24796702
<i>GNPTG</i>	Mucolipidosis	AR	10712439, 19370764, 15060128
<i>GNS</i>	Mucopolysaccharidosis, IIId típus	AR	12573255, 17998446, 20232353, 16990043, 17998446
<i>GUSB</i>	Mucopolysaccharidosis, VII. típus	AR	9099834, 8644704, 1702266, 19224584, 8111413, 9490302
<i>GYS2</i>	Glikogénraktározási betegség, 0. típus	AR	9691087, 12072888, 16337419, 20051115, 18341095
<i>HADH</i>	Familialis hyperinsulinaemiás hypoglykaemia	AR	21252247, 11489939, 16725361, 23273570
<i>HADHA</i>	Hosszú szénláncú 3-hidroxi-acil-KoA-dehidrogenáz hiánya, trifunkcionális proteinhiány	AR	10518286, 9003853, 10352164, 21549624
<i>HADHB</i>	Mitokondrionális háromfunkciós enzim-komplex hiánya	AR	8651282, 12754706, 19699128, 15902556, 26109258
<i>HEXA</i>	Tay-Sachs-betegség	AR	3156697, 8747922, 15364698, 1833974, 1301189, 22789865, 2522679, 8490625, 7717398
<i>HEXB</i>	Sandhoff-betegség	AR	2525553, 2973515, 22789865, 22848519, 18758829, 8162015
<i>HGSNAT</i>	Mucopolysaccharidosis, IIIC típus	AR	19479962, 16960811, 17033958, 20583299, 19823584
<i>HLCS</i>	Holokarboxiláz-szintetáz-hiány	AR	16134170, 11585745, 12124727, 11735028, 1019032
<i>HMGCL</i>	3-hidroxi-3-metil-glutaril-KoA-liáz-hiány	AR	3128690, 3063529, 8440722, 9463337, 19177531
<i>HSD17B10</i>	17-béta-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-hiány	XLD	12696021, 11102558, 12872843, 16148061, 18996107, 20077426, 25231369, 24549042, 22132097
<i>IDS</i>	Mucopolysaccharidosis, II. típus	XLR	1303211, 8281149, 8111411, 8940265, 24125893, 12655569, 22976768
<i>IDUA</i>	Mucopolysaccharidosis, Ih típus	AR	7550242, 1301941, 24368159, 21480867, 21394825, 21734815, 12203999
<i>IVD</i>	Isovalerianacidaemia	AR	2063866, 15486829, 2063866, 15486829, 9665741, 22960500
<i>LAMP2</i>	Danon-betegség	XLD	8504498, 17899313, 20080426, 22133539, 21415759, 20173215, 24691104, 18990578

1. táblázat folyt.

Gén	Betegség	Öröklésmenet	Kapcsolódó publikációk (PMID)
<i>LHX3</i>	Kombinált adenohipophysishormon-hiány	AR	22238406, 17327381, 21249393, 10835633, 16394081, 22286346
<i>LIPA</i>	Wolman-kór	AR	8146180, 10562460, 8894696
<i>LMBRD1</i>	B ₁₂ -hiány miatti methylmalonylaciduria és homocystinuria	AR	19136951, 21303734, 20127417, 23776111
<i>MAN2B1</i>	Alpha-mannosidosis	AR	22161967, 9915946, 9915946, 26048034, 14765545
<i>MCCC1</i>	3-metil-krotonil-KoA-karboxiláz-1-hiány	AR	11406611, 9187484, 8598648, 17968484, 11170888, 22642865, 16010683
<i>MCCC2</i>	3-metil-krotonil-KoA-karboxiláz-2-hiány	AR	11181649, 11406611, 17968484, 22642865, 16010683, 16835865
<i>MCOLN1</i>	Mucopolipidosis, IV. típus	AR	10973263, 11317355, 18794901, 11030752, 12182165
<i>MFSD8</i>	Neuronalis ceroid lipofuscinosis	AR	17564970, 21990111, 19177532
<i>MLYCD</i>	Malonil-KoA-dekarboxiláz-hiány / Malonacidaemia	AR	10417274, 12955715, 17186413, 23177061
<i>MMAA</i>	B ₁₂ -hiány miatti methylmalonacidaemia	AR	12438653, 15523652, 15308131, 15523652
<i>MMAB</i>	B ₁₂ -hiány miatti methylmalonacidaemia	AR	12471062, 16410054, 23707710, 20556797
<i>MMACHC</i>	B ₁₂ -hiány miatti methylmalonylaciduria és homocystinuria	AR	16311595, 20631720, 19370762, 19760748
<i>MMADHC</i>	Methylmalonylaciduria és homocystinuria, cblD típus	AR	18385497, 19058814
<i>MTHFR</i>	Homocystinuria	AR	1866027, 10679944, 9341863, 8554066
<i>MTR</i>	B ₁₂ -hiány miatti methylmalonacidaemia	AR	12068375, 8968736, 9683607
<i>MTRR</i>	B ₁₂ -hiány miatti homocystinuria és megaloblastos anaemia	AR	12555939, 10484769, 9501215, 15714522, 23430521
<i>MUT</i>	Metil-malonil-KoA-mutáz-defektus miatti methylmalonacidaemia	AR	1970180, 6132336, 20142522, 16281286, 15781192, 15643616
<i>NAGA</i>	Alfa-N-acetil-galaktózáminidáz-hiány	AR	8782044, 2243144, 11251574, 19683538, 17171432, 8040340
<i>NAGLU</i>	Sanfilippo-szindróma, B típus	AR	9950362, 10094189, 9443875, 8650226, 9832037, 11153910
<i>NAGS</i>	N-acetil-glutamát-szintetáz-hiány	AR	12754705, 12594532, 17421020, 15050968, 15878741
<i>NEU1</i>	Sialidosis	AR	11063730, 10767332, 9054950
<i>NKX2-1</i>	Choreoathetosis, hypothyreosis, újszülöttkori respirációs distressz szindróma	AD	18957494, 22825795, 24714694, 23430038
<i>NKX2-5</i>	Nem goitrogen congenitalis hypothyreosis, veleszületett szívbetegség	AD	17891520, 19073351
<i>NPC1</i>	Niemann-Pick-betegség, C1. típus	AR	12555942, 12955717, 11333381, 16126423, 10480349, 11349231
<i>OPA3</i>	3-metil-glutakonsav-aciduria, 3-as típus	AR	11668429, 12126933, 26190011, 25201222
<i>OTC</i>	Ornitin-transzkarbamiláz-hiány	XLR	2012137, 9831349, 16786505, 2474822, 7951259, 10946359, 26059767, 2035531, 11793468
<i>PAH</i>	Phenylketonuria, hyperphenylalaninaemia	AR	9399896, 1671852, 7367098, 5419295, 10679941, 9634518
<i>PAX8</i>	Nem goitrogen congenitalis hypothyreosis	AD	15547625, 11344199, 11836288
<i>PC</i>	Piruvát-karboxiláz-hiány	AR	9585612, 9585002, 18676167, 12112657, 19306334
<i>PCCA</i>	Propionacidaemia	AR	19238581, 17051315, 6790853, 2037281
<i>PCCB</i>	Propionacidaemia	AR	2249848, 22033733, 12559849, 9683601, 10447268
<i>PEX1</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	16141001, 9539740, 10447258, 19105186, 14713208, 15098234, 15542397, 21031596
<i>PEX10</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	21031596, 19127411, 9683594, 10862081, 14713208, 15098234, 15542397
<i>PEX12</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	21031596, 14571262, 9792857, 9090384, 14713208, 15098234, 15542397
<i>PEX13</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	17041890, 21031596, 19449432, 10332040, 14713208, 15098234, 15542397
<i>PEX2</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	14630978, 10652207, 1546315, 17041890, 21031596, 14713208, 15098234, 15542397
<i>PEX26</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	15542397, 21031596, 12851857, 16257970, 14713208, 15098234, 15542397

1. táblázat folyt.

Gén	Betegség	Öröklésmenet	Kapcsolódó publikációk (PMID)
<i>PEX3</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	10958759, 21031596, 10871277, 20033294, 23245813, 14713208, 15098234, 15542397
<i>PEX5</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	18712838, 21031596
<i>PEX6</i>	Zellweger- (cerebrohepatorenalis) szindróma	AR	19877282, 10408779, 19142205, 8940266, 21031596, 14713208, 15098234, 15542397
<i>PEX7</i>	Refsum-kór	AR	11781871
<i>PEX7</i>	Rhizomeliás chondrodysplasia punctata	AR	9090381, 9090382, 1770792, 2419755, 22871920, 9090383, 11781871, 12325024
<i>PFKM</i>	Glikogénraktározási betegség, VII. típus	AR	7513946, 8659544, 8037209
<i>PHKA2</i>	Foszforiláz-kináz-hiány	XLR	21646031, 17689125, 7711737, 8733134
<i>PHKB</i>	Foszforiláz-kináz-hiány	AR	12825073, 9215682, 21646031
<i>PHKG2</i>	Foszforiláz-kináz-hiány	AR	9384616, 8896567, 12930917, 24389071
<i>PHYH</i>	Refsum-kór	AR	9326939, 9326940, 10767344, 14974078, 9686377
<i>POU1F1</i>	Kombinált adenohypophysishormon-hiány	AR	1509263, 15928241, 11924936, 1302000, 21521297, 15928241, 15844473
<i>PPT1</i>	Neuronális ceroid lipofuscinosis	AR	9664077, 11589012, 10679943, 21990111, 10477428
<i>PROPI</i>	Kombinált adenohypophysishormon-hiány	AR	11549703, 9920061, 15531542
<i>PSAP</i>	Metachromasiás leukodystrophia	AR	10196694, 17616409, 2066109, 8554069, 2019586, 10682309
<i>PTS</i>	Hyperphenylalaninaemia, tetrahydrobiopterin (BH4)-hiány, A típus	AR	8178819, 9222757, 1008928, 8707300
<i>PYGL</i>	Glikogénraktározási betegség (Andersen-betegség)	AR	17705025, 9529348, 9536091, 21646031, 25070466, 26526422
<i>QDPR</i>	Hyperphenylalaninaemia, tetrahydrobiopterin (BH4)-hiány, C típus	AR	2116088, 9744478, 11153907, 10408783, 7627180
<i>SGSH</i>	Mucopolysaccharidosis, IIIA típus (Sanfilippo A)	AR	11182930, 9401012, 9554748
<i>SLC17A5</i>	Infantil szialosavtárolási betegség	AR	10581036, 10947946, 15172001
<i>SLC22A5</i>	Primer szisztémás karnitinhiány	AR	9826541, 10072434, 20574985, 21922592, 11715001
<i>SLC25A13</i>	Citrullinaemia (2-es típus)	AR	8105687, 16059747, 10369257, 24069319, 18392553, 11793471
<i>SLC25A15</i>	Hyperornithinaemia–hyperammonaemia–homocitrullinaemia-szindróma (HHH-szindróma)	AR	18978333, 1432421, 23430880
<i>SLC25A20</i>	Acilkarnitin-transzlokáz-hiány	AR	8054358, 15363639, 12559850, 21605995, 10697964
<i>SLC37A4</i>	Glikogénraktározási betegség, Ib típus	AR	10482962, 9758626, 10518030
<i>SLC5A5</i>	Pajzsmirigy-dyshormonogenesis	AR	15863666, 9171822, 9486973, 21565787, 9745458, 12161518
<i>SLC7A7</i>	Lysinuriás fehérjeintolerancia	AR	10080183, 18716612, 17764084
<i>SMPD1</i>	Niemann–Pick-betegség, A típus	AR	19405096, 12369017, 15221801, 20386867
<i>SMPD1</i>	Niemann–Pick-betegség, B típus	AR	2023926, 19405096, 15241805, 12369017, 20386867
<i>SPR</i>	Szepiapterin-reduktáz-hiány	AR	11443547, 22291068, 22522443
<i>SUCLA2</i>	Mitokondriális DNS-depléciós szindróma-5 (encephalomyopathiás típus methylmalonylaciduriával)	AR	17287286, 15877282, 24986829, 17301081, 23759946
<i>SUCLG1</i>	Mitokondriális DNS-depléciós szindróma-9 (encephalomyopathiás típus methylmalonylaciduriával)	AR	20693550, 17668387, 26028457, 21093335, 20197121
<i>TAT</i>	Tyrosinaemia, II. típus	AR	1356171, 1357662, 11589874, 9544843, 16574453
<i>TAZ</i>	Barth-szindróma	XLR	15098233, 8042670, 21300850, 9382096, 9345098, 8630491
<i>TG</i>	Pajzsmirigy-dyshormonogenesis	AR	8626865, 16720658, 19509106, 21958696, 23949896
<i>TH</i>	Tirozin-hidroxiláz-hiány	AR	19491146, 18058633, 17696123, 20430833, 20056467
<i>TPO</i>	Pajzsmirigy-dyshormonogenesis	AR	9024270, 8964831, 15863666
<i>TPPI</i>	Neuronális ceroid lipofuscinosis	AR	10330339, 12414822, 9295267, 11339651, 21990111, 23266810, 12125808
<i>TSHB</i>	Nem goitrogen congenitalis hypothyreosis	AR	9589689, 15292359, 15112912, 25012771, 20534762, 12438673, 11788671, 8636437
<i>TSHR</i>	Nem goitrogen congenitalis hypothyreosis	AR	12050212, 20718767, 16060907, 1915819, 21707688, 25978107

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; KoA = koenzim-A; NGS = újgenerációs szekvenálás; PMID = a génekhez kapcsolódó eredeti közlemények PubMed-azonosítója; XLD = X nemi kromoszómához kötött domináns; XLR = X nemi kromoszómához kötött recesszív

Az onkológiai megbetegedések genomikája

Az NGS-alapú vizsgálatok alkalmasak onkológiai megbetegedések hátterében álló csírasejtes, illetve szomatikus mutációk azonosítására, az utóbbiak esetében azonban jelentősen nagyobb, akár 500–1000-szeres lefedettség szükséges, ami már kiküszöböli a tumorok heterogenitásából eredő variabilitást. Nagy nemzetközi együttműködések, mint például a The Cancer Genome Atlas, több tízezer, tumoros és kontrollként alkalmazott normálszövet összehasonlítása révén járulnak hozzá a betegséget okozó (ún. „driver”) mutációk feltérképezéséhez. Az American College of Medical Genetics „másodlagos találatokra” (ACMG SF v2.0) vonatkozó ajánlása számos olyan, daganatos megbetegedés kialakulásához köthető mutáció azonosítását javasolja, amelynek ismerete elősegítheti a megelőzést és a korai diagnó-

zist, javítva a betegség kimenetét [21]. A daganatos megbetegedésekhez köthető, NGS-elemzés során vizsgálni javasolt gének listáját a 2. táblázatban foglaltuk össze [21, 28, 46].

Manuálisan összeállított génlista

Az NGS kora gyermekkori diagnosztikában való integrációjának és a variánsok interpretációjának megkönnyítése *Holm és mtsai* manuálisan összeállított, 954 génből álló listát tettek közzé, melynél a génhiba és a betegség közötti összefüggés erősségét, a betegségre jellemző életkort, a populáción belüli öröklődési mintázatot és a gén penetranciáját vették alapul [46]. A legerősebb előre jelző értékkel rendelkező 884 gén 17 különböző klinikai megjelenéshez köthető (veszélyesített anyagcserezava-

2. táblázat | Onkológiai indikációhoz köthető gének listája NGS-alapú vizsgálat esetén [21, 28, 46]. Az ACMG ajánlásai [21, 28, 46] alapján a genetikai eltérések jelenlétét egy másik indikáció vizsgálata során is jelezni kell, mivel ezek a beteg számára hosszú távú egészségügyi következménnyel járnak

Rendellenesség	Gén	A kialakulás jellemző életkora	Öröklés-menet	OMIM-azonosító
Öröklött emlő- és ovariumcarcinoma	<i>BRCA1</i>	Felnőtt	AD	113705
	<i>BRCA2</i>			600185
	<i>PALPB2</i>			610355
Li–Fraumeni-szindróma	<i>TP53</i>	Gyermek/felnőtt	AD	191170
Peutz–Jeghers-szindróma	<i>STK11</i>	Gyermek/felnőtt	AD	602216
Lynch-szindróma (hereditár non-polyposis colorectalis carcinoma)	<i>MLH1</i>	Felnőtt	AD	120436
	<i>MSH2</i>			609309
	<i>MSH6</i>			600678
	<i>PMS2</i>			600259
Familiaris adenomatosus polyposis	<i>APC</i>	Gyermek/felnőtt	AD	611731
MYH-társult polyposis, adenomák, colorectalis adenomatosus polyposis, pilomatrixoma	<i>MUTYH</i>	Felnőtt	AR	604933
Juvenilis polyposis	<i>BMPR1A</i>	Gyermek/felnőtt	AD	612242
	<i>SMAD4</i>			600993
Von Hippel–Lindau-szindróma	<i>VHL</i>	Gyermek/felnőtt	AD	608537
Multiplex endokrin neoplasia, 1. típus	<i>MEN1</i>	Gyermek/felnőtt	AD	613733
Multiplex endokrin neoplasia, 2. típus	<i>RET</i>	Gyermek/felnőtt	AD	164761
Familiaris medullaris pajzsmirigy-carcinoma	<i>RET</i>	Gyermek/felnőtt	AD	164761
PTEN hamartoma tumor szindróma	<i>PTEN</i>	Gyermek/felnőtt	AD	601728
Retinoblastoma	<i>RBI</i>	Gyermek	AD	614041
Öröklődő paraganglioma-pheochromocytoma szindróma	<i>SDHD</i>	Gyermek/felnőtt	AD	602690
	<i>SDHAF2</i>			613019
	<i>SDHC</i>			602413
	<i>SDHB</i>			185470
	<i>MAX</i>			154950
	<i>TMEM127</i>			613403
WT1-társult Wilms-tumor	<i>WT1</i>	Gyermek	AD	607102
2-es típusú neurofibromatosis	<i>NF2</i>	Gyermek/felnőtt	AD	607379

ACMG = Amerikai Klinikai Genetikai és Genomikai Szakmai Kollégium; NGS = újgenerációs szekvenálás; OMIM = a 'Mendeli öröklődés emberben' projekt online adatbázisa

rok, congenitalis szívbetegségek, cardiomyopathia, a szív ingerületvezetési zavarai, anaemia-thrombocytopenia, hyperbilirubinaemia, béliszfunkció, bőrbetegségek, hypoglykaemia, halláskárosodás, hypotonia, vese- és légzési elégtelenség, vázrendszerfejlődési zavar, thrombophilia, hypothyreosis és epilepsziás roham). Ezek összesen négy alcsoportra oszthatók: az első gécsoport olyan rendellenességeket tartalmaz, amelyeknél az érintettekben a tünetek születéskor vagy nem sokkal születés után már megjelennek, és az NGS meggyorsítja a diagnózist. A második csoportba tartozó gének esetében a betegség születés után nem sokkal megjelenik, és kezelési eljárások állnak rendelkezésre. Ezek között található a *CFTR*, *CBS* (homocystinuria), *FAH* (tyrosinaemia), *PAH* (phenylketonuria) és *GALT* (galactosaemia) gének, illetve további, a korai szűrési programokban szereplő, jelenleg hazánkban főként tömegspektrometriával azonosítható anyagcserezavarokért felelős gének. A harmadik csoportba tartozók előnyt élvezhetnek a korai beavatkozás eredményeként, ezek azonban (például lizoszomális tárolási betegségek, immundeficienciák, illetve a Duchenne-izomdystrophia kialakulásáért felelős gének) nem tagjai a jelenlegi rutin szűrési eljárásoknak. A negyedik gécsoport mutációi olyan genetikai rendellenességek kialakulásához járulnak hozzá, melyekre jelenleg nincs kezelés, a korai diagnózis azonban elősegítheti az életminőség javulását. Idetartozik például a Rett-szindróma kialakulásáért felelős *MECP2*-gén és az Emery-Dreifuss-izomdystrophia kialakulásáért felelős *LMNA*-gén mutációja. 70, mérsékelten prediktív értékkel rendelkező gén is része a listának, mivel korai felismerésük későbbi komoly rendellenesség kialakulását előzheti meg [46]. A fontosabb géneket a 3. táblázatban foglaltuk össze [21, 44–46].

Újgenerációs diagnosztika újszülöttekben

Az újszülöttkori újgenerációs szekvenálás nagyszerű lehetőségekkel szolgálhat a jövőben a gyermekgyógyászat terén. Az NGS-alapú diagnosztikát nem befolyásolják a biokémiai alapú szűrési módszerek eredményeit zavaró körülmények, nem specifikus tünetekkel rendelkező gyermekek esetében pedig a hosszadalmas diagnosztikai folyamat lerövidíthető, és a genetikai háttér ismeretében a gyógyszerválasztás és a kezelési dózis beállítása elősegíti az optimális kezelési stratégiát. Az adatok később az egyén élete során felmerülő új indikációk feltérképezésében is segítséget nyújthatnak.

A jelenlegi ajánlások alapján újszülöttkori örökletes rendellenességek első vonalbeli szűrésére az NGS-alapú diagnosztika nem javasolt, azonban egy, az USA Nemzeti Egészségügyi Intézete (National Institutes of Health) által finanszírozott kutatási program, a Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health (NSIGHT) vizsgálja az alkalmazott szűrési módszerek eredményeinek NGS-sel történő reprodukálhatóságát, valamint a kapott információ értékét a nem szűrt geneti-

kai betegségekben [47]. Az előtanulmányként szolgáló randomizált BabySeq Project (NCT02422511) célja az NGS befolyásának feltérképezése gyógyászati, gazdasági, valamint a szülőket érintő döntésekben [48]. A BabySeq Project 127 egészséges újszülött, valamint intenzív osztályon kezelt 32 újszülött, genetikai eltérésekre előzetesen nem vizsgált csecsemő mintájának WES-alapú analízisét követően az egygénés, recesszív és farmakogenomikai variánsok előfordulását térképezte fel az előzőleg ismertetett, 954 kockázati tényezőt jelentő gén [46] variánsainak előfordulása alapján. A vizsgálat az újszülöttek 9,4%-ában azonosította gyermekkori genetikai rendellenességek kockázatát, melyekre a klinikai, illetve családi anamnézis során nem derült fény. Az ACMG 59 gén variánsainak vizsgálata az újszülöttek 3,5%-ában jelzett kockázatot felnőttkori megbetegedésre, és 88%-uk bizonyult recesszíven öröklődő megbetegedés hordozójának [49].

Újgenerációs szekvenálás és prae-natalis diagnózis

Az anya plazmájában szabadon keringő magzati DNS újgenerációs szekvenálással történő vizsgálata már ma lehetővé teszi a magzati triszómiák szűrését, és a közeljövőben elérhetővé válhat a monogén rendellenességek noninvazív prae-natalis vizsgálata is. Monogén rendellenességek gyanúja, illetve a magzati DNS vizsgálatának igénye elsősorban akkor merül fel, ha az egyik szülő rendellenes gén hordozója, illetve ultrahangvizsgálatok során strukturális anomáliák mutatkoznak. A terhesség 5–7. hetétől fokozatosan felszabaduló magzati DNS összességében az anyai sejtmentes DNS 5–20%-át teszi ki, és a 10. héttől szolgálat elegendő mennyiséget genetikai vizsgálathoz [50]. A WES-en alapuló prae-natalis diagnózis egy szisztematikus áttekintés alapján 6,2–80%-os hatékonyságot ért el a diagnózis felállításában, amelynél a triószekvenálás bizonyult valóban hatékonyaknak, a magzat, az anya és az apa párhuzamos bevonásával [51]. A vizsgálat jelenleg hazánkban önkéntesen választható, és nem rendelkezik diagnosztikus értékkel, csak ajánlást ad.

A genetikai tanácsadás jelentősége az újgenerációs szekvenálás korában

Az újgenerációs szekvenálás, különösen a WES és a WGS alkalmazása megnöveli a véletlenszerű találatok lehetőségét, illetve az ismeretlen jelentőségű variánsok azonosítását. Fontos mind a teszt előtti (pre-), mind a teszt utáni (poszt-) részletes genetikai tanácsadás. Kulcsfontosságú a klinikai genetikus részéről a módszer előnyeinek és hátrányainak ismertetése és a családi anamnézis részletes felvétele, ami elősegíti az adatok és eredmények megfelelő interpretálását az anamnézis függvényében. Az egyik legfontosabb kérdés a később potenciálisan egészségügyi

3. táblázat | A gyermekkori genetikai rendellenességek NGS-alapú vizsgálatára javasolt gének (kivéve a veleszületett anyagcserezavarokkal, illetve onkológiai indikációval kapcsolatos géneket) [21, 44–46]. A táblázatban szereplő gének a négy független ajánlás [21, 44–46] közül legalább kettőben szerepelnek, nagy penetranciával rendelkeznek, és határozott összefüggést mutatnak a rendellenesség kialakulásával

Gén	Betegség	Öröklés- menet	Kapcsolódó közlemények (PMID)
<i>ACOX1</i>	Peroxiszomális acil-KoA hiánya	AR	8040306, 18536048, 17458872
<i>ADA</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – adenozin-dezamináz-hiány miatt	AR	9758612, 11807006, 3946419, 6863546
<i>ALDH5A1</i>	Szukcinát-szemialdehid-dehidrogenáz-hiány	AR	14635103, 9266358, 9683595, 21612881
<i>ALDOB</i>	Fruktóziintolerancia	AR	8071980, 738900, 3383242, 15532022, 18541450, 2349937
<i>AMT</i>	Nonketotikus hyperglycinaemia (glycin-encephalopathia)	AR	6336599, 3297708, 8005589, 16450403, 9621520, 26179960
<i>ATRX</i>	Alpha-thalassaemia	XLD	9326931, 18409179, 11449489, 7697714, 16763962, 16813605, 8968741
<i>CFTR</i>	Cystás fibrosis	AR	10103316, 15528020, 10875853, 15246977, 21097845, 2236053, 9482579, 15858154, 9842999, 1709778, 7537150, 22020151
<i>COL3A1</i>	Ehlers–Danlos-szindróma, IV. típus	AD	8884076, 9399899, 16012458, 10706896, 24922459
<i>CYP11B1</i>	Congenitalis adrenalis hyperplasia (11-béta-hidroxi-láz-hiány)	AR	2022736, 8506298, 20089618, 23146819, 25911436, 26066897, 26956189
<i>CYP21A2</i>	Congenitalis adrenalis hyperplasia (21-hidroxi-láz-hiány)	AR	9556656, 9521938, 7629224, 9300201, 18000084, 18323673, 12915679
<i>CYP27A1</i>	Cerebrotendinosus xanthomatosis	AR	7315872, 2019602, 7915755, 9521761, 21404287, 8728327, 9392430, 11181744
<i>DCLRE1C</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – Artemis-hiány	AR	1916741, 10456341, 11336668, 19953608, 12569164, 18034425, 12406895
<i>DDC</i>	Aromás L-aminosav-dekarboxiláz hiánya	AR	17240182, 15079002, 9789536, 17533144, 20505134, 25001633, 24865461, 24788355, 27243974
<i>DSP</i>	Epidermolysis bullosa hereditaria letalis (Herlitz-betegség)	AD	16175511, 20302578, 9887343, 10594734, 16774985, 16917092
<i>FBN1</i>	Marfan-szindróma	AD	22461464, 17568394, 14695540, 11700157, 19012347
<i>GNPTAB</i>	Mucopolipidosis	AR	16630736, 16200072, 19617216, 19634183, 19197337
<i>GSS</i>	Glutation-szintetáz-hiány	AR	11445798, 15717202, 14635114, 8896573, 9215686
<i>HBA1</i>	Alpha-thalassaemia	AR	21381239, 17129226, 11283697, 9452028, 20008180
<i>HBA2</i>	Alpha-thalassaemia	AR	21381239, 20854116, 11283697, 12393486
<i>HBB</i>	Beta-thalassaemia	AR	11283697, 20233970, 10395635, 2001456, 1734721, 20110179, 19657842
<i>HGD</i>	Alkaptonuria	AR	9154114, 10482952, 21720873, 19862842, 9529363, 12501223
<i>HSD17B4</i>	D-bifunkcionális protein hiánya	AR	16385454, 11165012, 10400999, 9915948
<i>IL2RG</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – közös gamma-lánc hiánya	XLR	15032591, 7668284, 8093460, 2896355
<i>JAK3</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – JAK3-hiány	AR	9354668, 11668610, 11668621, 10982185, 15644840
<i>KCNQ1</i>	Jervell- és Lange-Nielsen-szindróma	AR	14228001, 9020846, 10654932
<i>KCTD7</i>	Progresszív myoclonosus epilepszia	AR	22693283, 22638565, 22606975
<i>LDLR</i>	Hypercholesterinaemia	AD	3924410, 11810272, 10206683, 20809525, 9484998, 11754108, 16250003, 15241806, 11668640, 23375686
<i>LHX3</i>	Kombinált adenohipophysishormon-hiány	AR	22238406, 17327381, 21249393, 10835633, 16394081, 22286346
<i>LIG4</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – DNS-ligáz-IV-hiány	AR	16357942, 26172957, 11779494, 21664875, 15333585, 24123394
<i>LMNA</i>	Emery–Dreifuss-izomdystrophia	AD	10739764, 10939567, 10908904, 16585054
<i>LMNA</i>	Charcot–Marie–Tooth-betegség	AR	15965218, 11799477, 14607793
<i>MEN1</i>	Multiplex endokrin neoplasia, I. típus	AD	9215690, 9215689, 17623761, 12112656, 10090472, 26767918

3. táblázat folyt.

Gén	Betegség	Öröklés- menet	Kapcsolódó közlemények (PMID)
<i>MVK</i>	Hiperimmunglobulin-D-szindróma, periodikus-láz-szindróma	AR	10369261, 11313768, 24360083, 22038276, 11313769, 11111075
<i>MYH7</i>	Laing-myopathia	AD	16103042, 12975303, 15322983
<i>MYH7</i>	Myopathia	AD	15699387, 16684601, 14520662, 21723124, 25666907
<i>NF1</i>	Neurofibromatosis-1	AD	2491776, 4633999, 23656349, 10712197, 16835897, 21354044, 16283621, 22837079
<i>NHEJ1</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – Cernunnos-hiány (radioszenzitivitás, dysmorfhiás arc, microcephalia, növekedési visszamaradottság, megkésett pszichomotoros fejlődés)	AR	16439204, 20597108, 16439205
<i>PRKAG2</i>	Wolff–Parkinson–White-szindróma (WPW)	AD	11586982, 11407343, 1182799
<i>PTEN</i>	Cowden-szindróma	AD	17526800, 9140396, 21194675, 9399897, 14566704, 22382802, 12844284
<i>PTEN</i>	Bannayan–Riley–Ruvalcaba-szindróma	AD	17526800, 12844284, 10400993, 12938083, 16952599, 16894538
<i>RAG1</i>	Omenn-szindróma (kombinált immundefektus eozinofiliával)	AR	11313270, 11133745, 9630231, 16960852, 24290284, 25869295
<i>RAG2</i>	Omenn-szindróma (kombinált immundefektus eozinofiliával)	AR	25869295, 11313270, 10891502, 21131235, 21624848, 19912631
<i>RAI1</i>	Smith–Magenis-szindróma	AD	12652298, 15565467, 15788730, 16845274, 24715852
<i>RAI1</i>	Potocki–Lupski-szindróma	AD	20188345, 19015223
<i>RYR1</i>	Multiminicore myopathia	AR	12112081, 16380615
<i>RYR2</i>	Katecholaminerg kamrai tachycardia	AD	11157710, 17875969, 19926015, 11208676
<i>SDHD</i>	Öröklődő paraganglioma-pheochromocytoma szindrómák	AD	10657297, 17557926, 15328326, 1200081, 19802898
<i>SLC2A1</i>	GLUT1-hiány-szindróma	AD	9462754, 10980529, 12325075, 22190371, 11603379
<i>SLC6A8</i>	X-kromoszómához kötött kreatinhiány	XLR	21910234, 22281021, 11326334, 20717164
<i>SMAD3</i>	Loeys–Dietz-szindróma	AD	22167769, 21217753, 24804794, 21778426
<i>STAR</i>	Congenitalis lipoid adrenalis hyperplasia	AR	8948562, 16968793, 11061515
<i>STK11</i>	Peutz–Jeghers-szindróma	AD	15121768, 10874301, 9428765, 11389158, 15188174, 24652667, 10408777
<i>TGFBR1</i>	Loeys–Dietz-szindróma	AD	16928994, 15731757, 17470566, 18781618
<i>TGFBR2</i>	Loeys–Dietz-szindróma	AD	15731757, 17470566, 18781618, 22113417
<i>TMEM43</i>	Arythmogen jobbkamra-dysplasia	AD	18313022, 23812740, 23161701, 24598986, 25343256
<i>TSC1</i>	Sclerosis tuberosa	AD	9242607, 9328481, 17304050, 16981987, 10227394
<i>TSC2</i>	Sclerosis tuberosa	AD	8269512, 17120248, 9328481, 17304050, 16981987
<i>WT1</i>	Denys–Drash-szindróma	AD	9607189, 2172500, 1327525, 1302008, 1655284
<i>WT1</i>	Frasier-szindróma	AD	9475094, 9607189, 9398852, 16717397
<i>ZAP70</i>	Súlyos kombinált immundefektus (SCID) – ZAP70-hiány	AR	8124727, 8202712, 820271, 8202713, 11412303, 1850967, 23124046, 10748099

AD = autoszomális domináns; AR = autoszomális recesszív; DNS = dezoxiribonukleinsav; KoA = koenzim-A; NGS = újgenerációs szekvenálás; PMID = a génhez kapcsolódó eredeti közlemények PubMed-azonosítója; XLD = X nemi kromoszómához kötött domináns; XLR = X nemi kromoszómához kötött recesszív

következménnyel járó genetikai eltérések jelenléte, melyek a beteg számára hosszú távú egészségügyi következménnyel járnak. Ugyancsak fel kell hívni a figyelmet a klinikai variánsokat tartalmazó adatbázisok folyamatosan bővülésére, melyek elősegítik az ismeretlen jelentőségű

variánsok későbbi vizsgálatát. A VUS-ok szerepét ezért időnként újra kell értékelni az adatbázisokban megtalálható friss információ függvényében. A megfelelő genetikai tanácsadás elősegítésére a jövőben egységesített folyamat kidolgozása lenne ajánlatos.

Jövőbeli kihívások

Az öröklött betegségek NGS-alapú diagnosztikájának széles körben való elterjedése előtt számos technikai, etikai, klinikai és társadalmi kérdés vár megválaszolásra. Főként a kapott eredmények értékelése, értelmezése és az információ közvetítése állít kihívásokat a napi szintű alkalmazás elé. Az egyik legnagyobb feladat a genetikai variánsok szerepének azonosítása, valamint a variánsokhoz köthető betegségek valószínűségének, súlyosságának és megjelenésének becslése, különösen a sokszor aspecifikus fenotípussal rendelkező újszülöttek esetében. Az „analitikai igazolás” tükrözi a vizsgálat helyességét, vagyis hogy a beteg valóban hordozza a genomszekvenálás alapján azonosított variánst. A „klinikai igazolás” meghatározása nagyobb kihívást jelent, hiszen igazolni kell, hogy az azonosított variáns valóban kapcsolatban áll a rendellenesség kialakulásával, és a rendellenesség tényleg a variáns következtében alakult ki. Előfordulhat, hogy az irodalomban leírt variáns patogenitása nem megalapozott vizsgálatokon alapul, és a hamis következtetés levonásának veszélye WES és WGS esetében fokozott a több ezer gén párhuzamos tesztelése miatt [52]. A közzétett variánsok rendszeres igazolása nélkülözhetetlen a valóban patogén variánsok azonosításához [53]. A WES jelenleg korlátozott mértékben érhető el a klinikai diagnosztika számára, a WGS pedig manapság még kutatási projektek keretén belül érhető el a leginkább.

Az NGS-alapú diagnosztika minden egyes építőeleme folyamatos fejlesztést igényel a hatékonyabb alkalmazás érdekében. Megoldandó feladat a genomszintű vizsgálathoz megfelelő betegek kiválasztása. A szekvenálási technológiát fejlesztő cégek részéről szükséges a hosszabb leolvasásokat alkalmazó módszerek kidolgozása. A bioinformatikusok részéről a variánsokat hatékonyan szelektáló algoritmusok kifejlesztését várjuk. Ezek mellett megoldandó feladat az alkalmazott technológiák standardizálása és igazolása. A WES/WGS által generált nagy adatmennyiség feldolgozása, tárolása, illetve a kezelőorvos számára való hozzáférés biztosítása nem triviális. További nehézség az orvosok és a betegek megfelelő tudásának hiánya az NGS korlátairól.

Az előnyök azonban messze meghaladják a hátrányokat. Az elterjedés elsődleges gátja továbbra is az NGS-alapú diagnosztika jelentős ára.

Anyagi támogatás: Kutatásainkat a KFI_16-1-2017-0343 és 2018-2.1.17-TET-KR-00001 pályázatok támogatásával végeztük.

Szerzői munkamegosztás: M. O. első szerző írta a kéziratot, és ő foglalkozik szekvenálásokkal. Gy. B. szintén részt vett a kézirat elkészítésében, és a szekvenálások bioinformatikai értékelését végzi. Sz. A. véleményezte a kéziratot, valamint részt vesz a szekvenálások szervezésében.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük dr. Bartha Áromnak az irodalomkutatásban nyújtott szakértő segítségét.

Irodalom

- [1] Brewington J, Clancy JP. Diagnostic testing in cystic fibrosis. Clin Chest Med. 2016; 37: 31–46.
- [2] Speicher MR, Carter NP. The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. Nat Rev Genet. 2005; 6: 782–792.
- [3] Gahl WA, Markello TC, Toro C, et al. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. Genet Med. 2012; 14: 51–59.
- [4] Veltman JA, Brunner HG. *De novo* mutations in human genetic disease. Nat Rev Genet. 2012; 13: 565–575.
- [5] Erdmann J, Stark K, Esslinger UB, et al. Dysfunctional nitric oxide signalling increases risk of myocardial infarction. Nature. 2013; 504: 432–436.
- [6] Lam HY, Clark MJ, Chen R, et al. Performance comparison of whole-genome sequencing platforms. Nat Biotechnol. 2011; 30: 78–82. Erratum: Nat Biotechnol. 2012; 30: 562.
- [7] Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, et al. Disease gene identification strategies for exome sequencing. Eur J Hum Genet. 2012; 20: 490–497.
- [8] Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, et al. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. Genet Med. 2015; 17: 444–451.
- [9] Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ, et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? Hum Mut. 2015; 36: 648–655.
- [10] Kammermeier J, Drury S, James CT, et al. Targeted gene panel sequencing in children with very early onset inflammatory bowel disease. Evaluation and prospective analysis. J Med Genet. 2014; 51: 748–755.
- [11] Consugar MB, Navarro-Gomez D, Place EM, et al. Panel-based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing. Genet Med. 2015; 17: 253–261.
- [12] Wang J, Gotway G, Pascual JM, et al. Diagnostic yield of clinical next-generation sequencing panels for epilepsy. JAMA Neurol. 2014; 71: 650–651.
- [13] Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. Clin Genet. 2016; 89: 275–284.
- [14] Stark Z, Tan TY, Chong B, et al. A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. Genet Med. 2016; 18: 1090–1096.
- [15] Tan TY, Dillon OJ, Stark Z, et al. Diagnostic impact and cost-effectiveness of whole-exome sequencing for ambulant children with suspected monogenic conditions. JAMA Pediatr. 2017; 171: 855–862.
- [16] Hartman P, Beckman K, Silverstein K, et al. Next generation sequencing for clinical diagnostics: five year experience of an academic laboratory. Mol Genet Metab Rep. 2019; 19: 100464.
- [17] Dillon OJ, Lunke S, Stark Z, et al. Exome sequencing has higher diagnostic yield compared to simulated disease-specific panels in children with suspected monogenic disorders. Eur J Hum Genet. 2018; 26: 644–651.

- [18] Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, et al. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. *Genet Med.* 2017; 19: 209–214.
- [19] Eldomery MK, Coban-Akdemir Z, Harel T, et al. Lessons learned from additional research analyses of unsolved clinical exome cases. *Genome Med.* 2017; 9: 26.
- [20] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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; 17: 405–424.
- [21] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017; 19: 249–255.
- [22] Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1502–1511.
- [23] Lawrence L, Sincan M, Markello T, et al. The implications of familial incidental findings from exome sequencing: the NIH Undiagnosed Diseases Program experience. *Genet Med.* 2014; 16: 741–750.
- [24] Di Resta C, Manzoni M, Berisso MZ, et al. Evaluation of damaging effects of splicing mutations: validation of an in vitro method for diagnostic laboratories. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 276–282.
- [25] Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(D1): D862–D868.
- [26] Fokstuen S, Makrythanasis P, Hammar E, et al. Experience of a multidisciplinary task force with exome sequencing for Mendelian disorders. *Hum Genomics* 2016; 10: 24.
- [27] Wolf SM, Crock BN, Van Ness B, et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet Med.* 2012; 14: 361–384.
- [28] Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 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.* 2021; 23: 1381–1390. Erratum: *Genet Med.* 2021 Aug 3. PMID: 34012068.
- [29] Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res.* 2015; 25: 305–315.
- [30] Jurgens J, Ling H, Hetrick K, et al. Assessment of incidental findings in 232 whole-exome sequences from the Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics. *Genet Med.* 2015; 17: 782–788.
- [31] Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018; 19: 253–268.
- [32] Christianson A, Howson CP, Modell B. Global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation, White Plains, NY, 2005.
- [33] The metabolism of tumours: investigations from the Kaiser Wilhelm Institute for Biology, Berlin-Dahlem. *J Am Med Assoc.* 1931; 96: 1982.
- [34] Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018–2031.
- [35] Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124–133.
- [36] Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016; 53: 145–151.
- [37] Saudi Mendeliome Group. Comprehensive gene panels provide advantages over clinical exome sequencing for Mendelian diseases. *Genome Biol.* 2015; 16: 134. Erratum: *Genome Biol.* 2015; 16: 226.
- [38] Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med.* 2015; 7: 91.
- [39] Stalke A, Skawran B, Auber B, et al. Diagnosis of monogenic liver diseases in childhood by next-generation sequencing. *Clin Genet.* 2018; 93: 665–670.
- [40] Zhao L, Wang F, Wang H, et al. Next-generation sequencing-based molecular diagnosis of 82 retinitis pigmentosa probands from Northern Ireland. *Hum Genet.* 2015; 134: 217–230.
- [41] Abou Tayoun AN, Al Turki SH, Oza AM, et al. Improving hearing loss gene testing: a systematic review of gene evidence toward more efficient next-generation sequencing-based diagnostic testing and interpretation. *Genet Med.* 2016; 18: 545–553.
- [42] Ku CS, Cooper DN, Polychronakos C, et al. Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol.* 2012; 71: 5–14.
- [43] Szabó E, Balogh L, Szabó A, Szatmári I. Diagnostics of inborn errors of metabolism: laboratory approaches. [Ritka örökletes anyagcsere-betegségek diagnosztikája: laboratóriumi megközelítések.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1903–1907. [Hungarian]
- [44] Bodian DL, Klein E, Iyer RK, et al. Utility of whole-genome sequencing for detection of newborn screening disorders in a population cohort of 1,696 neonates. *Genet Med.* 2016; 18: 221–230.
- [45] Yubero D, Brandi N, Ormazabal A, et al. Targeted next generation sequencing in patients with inborn errors of metabolism. *PLoS ONE* 2016; 11: e0156359.
- [46] Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, et al. A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med.* 2017; 19: 809–818.
- [47] Berg JS, Agrawal PB, Bailey DB Jr, et al. Newborn sequencing in genomic medicine and public health. *Pediatrics* 2017; 139: e20162252.
- [48] Holm IA, Agrawal PB, Ceyhan-Birsoy O, et al. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 225.
- [49] Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, et al. Interpretation of genomic sequencing results in healthy and ill newborns: results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019; 104: 76–93.
- [50] Wang E, Batey A, Struble C, et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013; 33: 662–666.
- [51] Best S, Wou K, Vora N, et al. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2018; 38: 10–19.
- [52] MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* 2014; 508: 469–476.
- [53] Rim JH, Lee JS, Jung J, et al. Systematic evaluation of gene variants linked to hearing loss based on allele frequency threshold and filtering allele frequency. *Sci Rep.* 2019; 9: 4583.

(Szabó András dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: szabo.andras@med.semmelweis-univ.hu)

Menyhárt Otília dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: menyhart.otilia@med.semmelweis-univ.hu)