



BIO MED · j 2021

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

www.congres-biomedj.fr

Séquençage de l'exome et du génome : comment la génomique a révolutionné le diagnostic des maladies rares

François Lecoquierre

Service de Génétique Médicale, CHU de Rouen

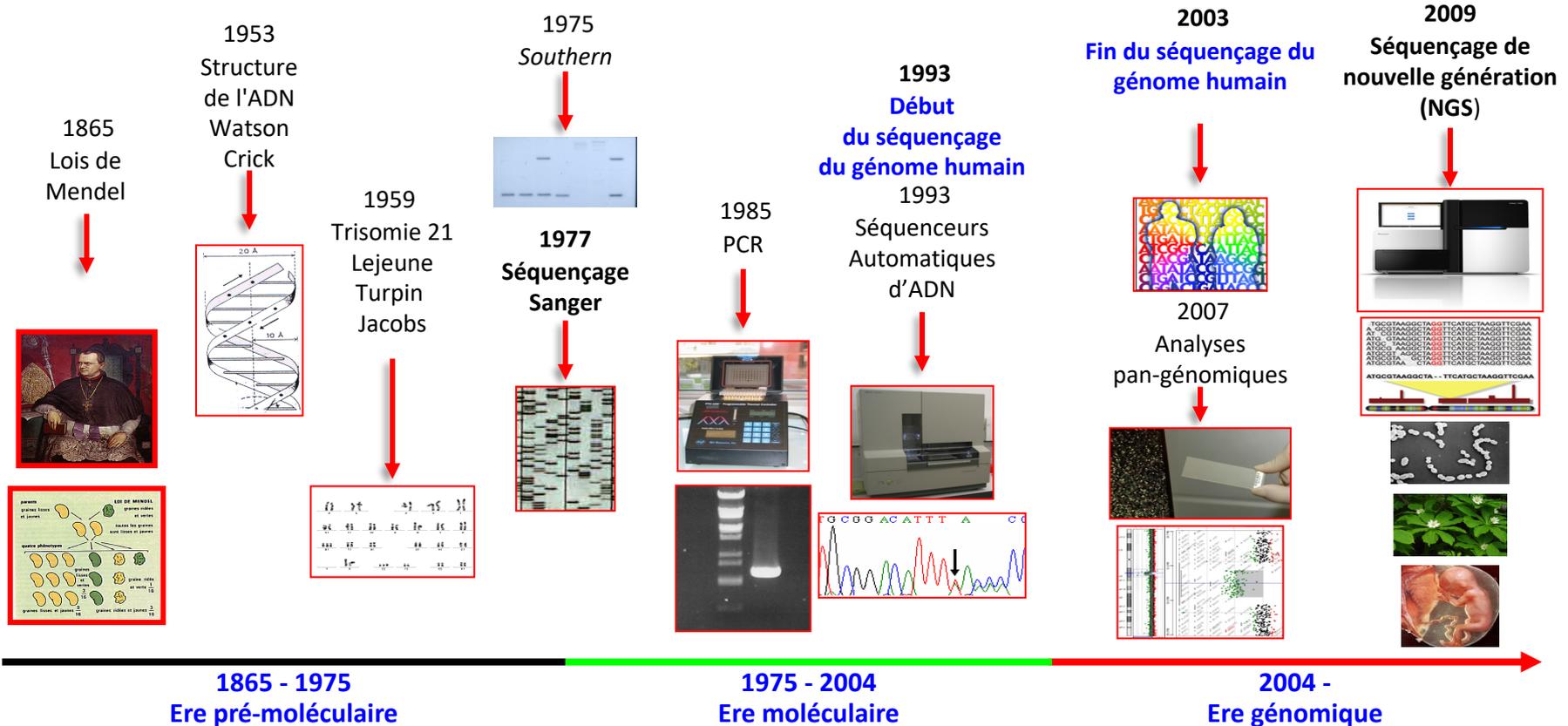
Inserm U1245 - Genomics and personalized medicine in cancers and neurological disorders



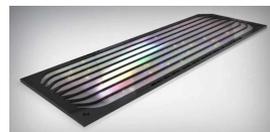
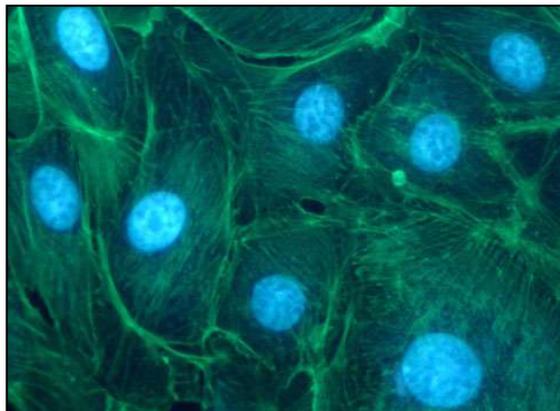
Introduction historique



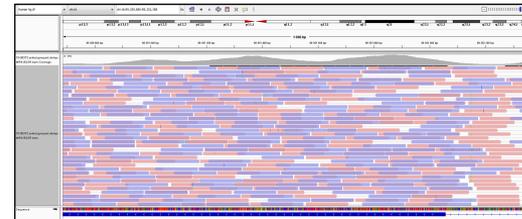
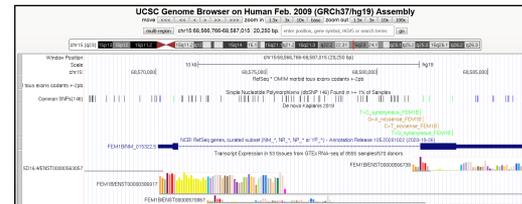
© Pr Thierry Frebourg



Qu'est ce que la génomique ?



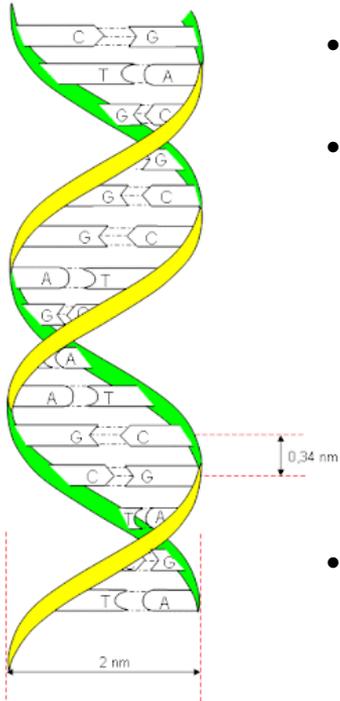
Séquençage haut débit



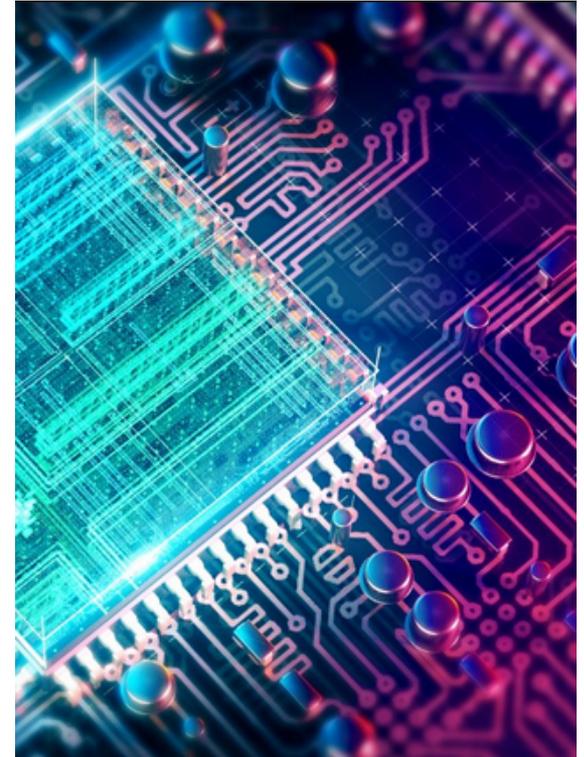
Techniques génomiques

« Numérisation » des génomes

Pourquoi ça marche?



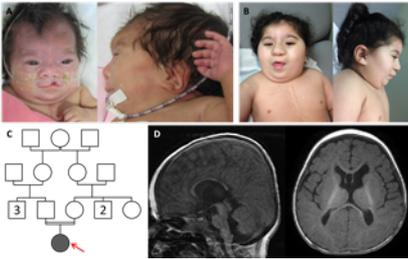
- Encodage de l'information
 - 4 lettres ATGC
- Fixité et reproductibilité
 - Le génome d'un individu est identique entre ses cellules
 - Stable au cours du temps et entre générations
 - Lié à la stabilité de l'ADN
- Limites du modèle
 - Différences entre cellules
 - Méthylation
 - Remodelage permanent



À différentes échelles :

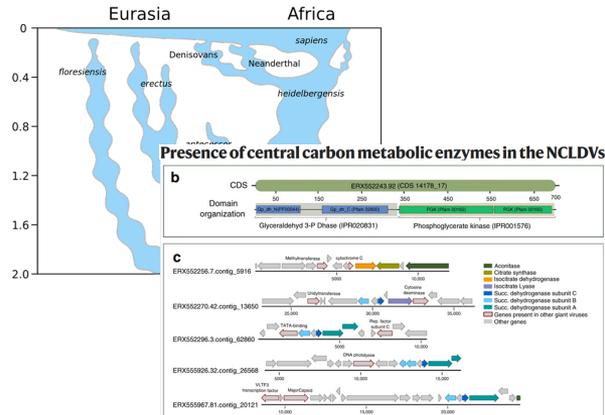
Individu

- Étude de bases moléculaires des traits phénotypiques
- Médecine génomique



Espèce

- Histoire évolutive, migrations
- Caractérisation biologique



Écosystème

- Métagénomique



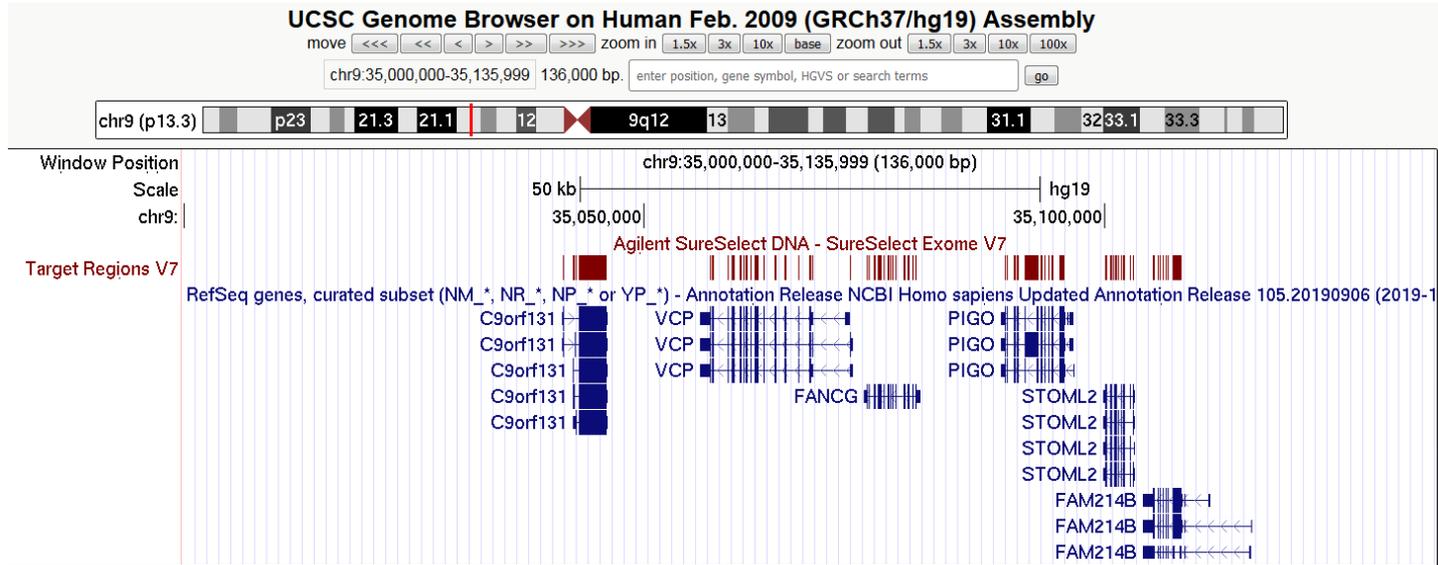


- ✓ Introduction génomique
- Polymorphisme humain
- Outils pour la génomique humaine
- Génomique médicale et maladies rares
- Conclusions

Variabilité d'un exome individuel



- Exome ~35 millions de paires de bases
- ~1% du génome
- ~ 20,000 variations ponctuelles
- ~ 800 variations rares <1%





gnomAD v3.1.1 Search

gnomAD



genome aggregation database

gnomAD v2.1.1 Search by gene, region, or variant

Please note that gnomAD v2.1.1 and v3.1.1 have substantially different but overlapping sample compositions and are on different genome builds. For more information, see ["Should I switch to the latest version of gnomAD?"](#)

Insertion (1 base): 1-55516888-G-GA(GRCh37)

Copy variant ID

Dataset **gnomAD v2.1.1**

	Exomes	Genomes	Total
Filter	Pass	Pass	
Allele Count	121	156	277
Allele Number	128230	31382	159612
Allele Frequency	0.0009436	0.004971	0.001735
Popmax Filtering AF (95% confidence)	<u>0.01338</u>	<u>0.01542</u>	
Number of homozygotes	2	0	2

External Resources

- dbSNP (rs527413419)
- UCSC

Feedback

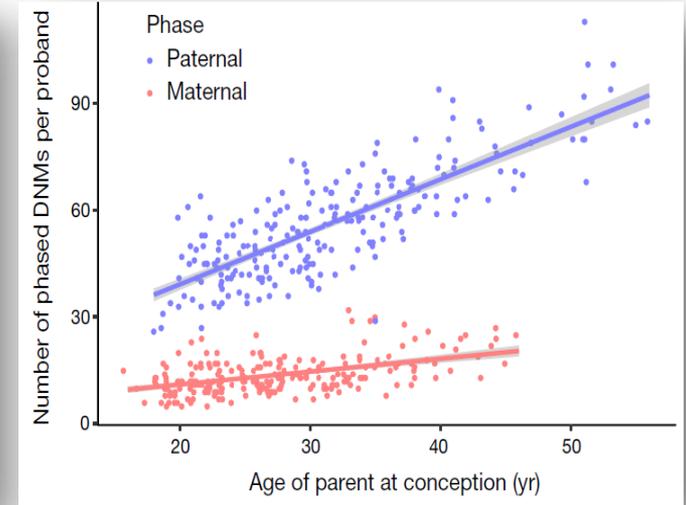
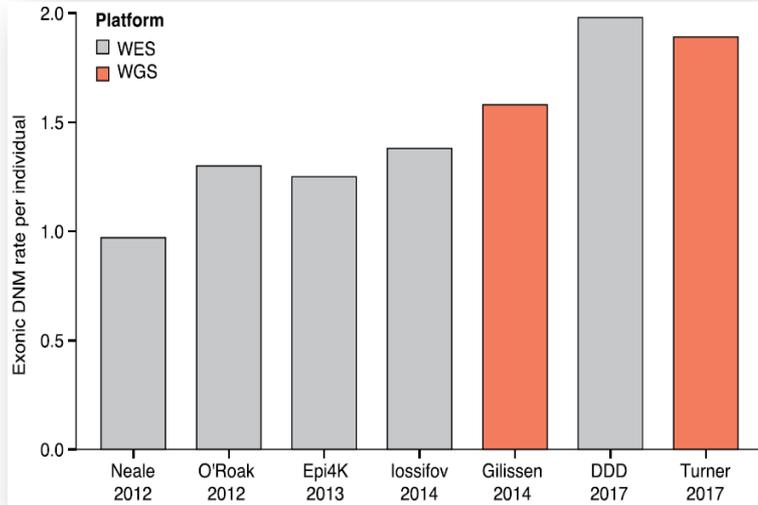
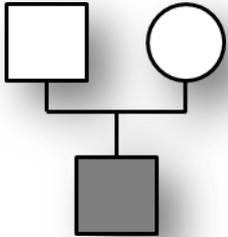
[Report an issue with this variant](#)

Population Frequencies

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
▾ African/African-American	251	14784	2	0.01698
▾ Latino/Admixed American	18	25174	0	0.0007150
▾ Other	3	5074	0	0.0005912
▾ European (non-Finnish)	5	62976	0	0.00007940
▾ Ashkenazi Jewish	0	8378	0	0.000
▾ East Asian	0	11986	0	0.000
▾ European (Finnish)	0	8856	0	0.000
▾ South Asian	0	22384	0	0.000
XX	147	71928	1	0.002044
XY	130	87684	1	0.001483
Total	277	159612	2	0.001735

Include: Exomes Genomes

Mutations de novo



Jónsson et al. *Nature* 2017
Wilfert et al. *Genome Med* 2017

→ 1 à 2 mutations de novo / exome
→ 50 à 100 mutations de novo / génome



- ✓ Introduction génomique
- ✓ Polymorphisme humain
- Outils pour la génomique humaine
- Génomique médicale et maladies rares
- Conclusions

- NGS = next generation sequencing
- SHD = séquençage haut débit
- Séquençage de seconde génération
- Séquençage massivement parallèle

ADN préparé



Séquences



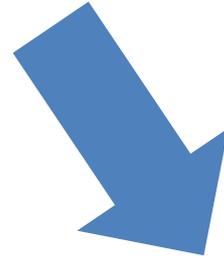
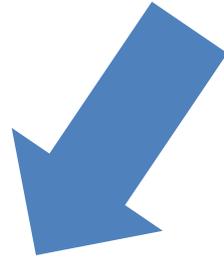
De très nombreuses applications



Table 1 Applications of next-generation DNA sequencing

Method	Sequencing to determine	Example references
DNA-Seq	A genome sequence	57
Targeted DNA-Seq	A subset of a genome (for example, an exome)	28
Methyl-Seq	Sites of DNA methylation, genome-wide	34
Targeted methyl-Seq	DNA methylation in a subset of the genome	129
DNase-Seq, Sono-Seq and FAIRE-Seq	Active regulatory chromatin (that is, nucleosome-depleted)	113
MAINE-Seq	Histone-bound DNA (nucleosome positioning)	130
ChIP-Seq	Protein-DNA interactions (using chromatin immunoprecipitation)	131
RIP-Seq, CLIP-Seq, HITS-CLIP	Protein-RNA interactions	46

RNA-Seq	RNA (that is, the transcriptome)	39
FRT-Seq	Amplification-free, strand-specific transcriptome sequencing	119
NET-Seq	Nascent transcription	41
Hi-C	Three-dimensional genome structure	71
Chia-PET	Long-range interactions mediated by a protein	73
Ribo-Seq	Ribosome-protected mRNA fragments (that is, active translation)	48
TRAP	Genetically targeted purification of poly-somal mRNAs	132
PARS	Parallel analysis of RNA structure	42
Synthetic saturation mutagenesis	Functional consequences of genetic variation	93
Immuno-Seq	The B-cell and T-cell repertoires	86
Deep protein mutagenesis	Protein binding activity of synthetic peptide libraries or variants	95
PhIT-Seq	Relative fitness of cells containing disruptive insertions in diverse genes	92



Séquençage ciblé

- Panel
- Exome

Séquençage non ciblé

- Génome

Workflow NGS



Wet lab

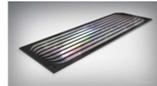
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse



Libraries



Données brutes



Données processées

Workflow NGS



Wet lab

Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse



Librairies

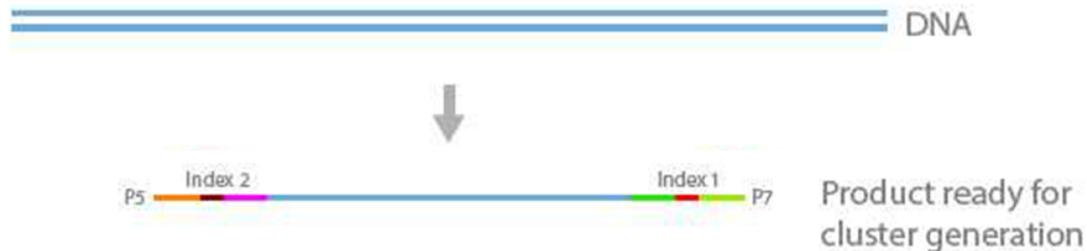


Données brutes



Données traitées

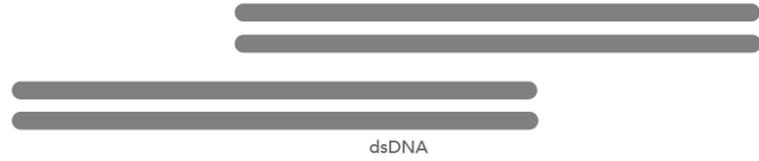
- Objectif :
 - Transformer de l'ADN brut en une librairie prête à être séquencée
- Les molécules que l'on séquence sont :
 1. Mises en forme pour le format du séquenceur (=librairies)
 - Fragmentées (~300pb)
 - Indexées avec un barcode spécifique de chaque patient
 - Ont des primers spécifiques nécessaires aux réactions de séquençage
 2. Dans le cadre d'un panel/exome : correspondent aux régions cibles



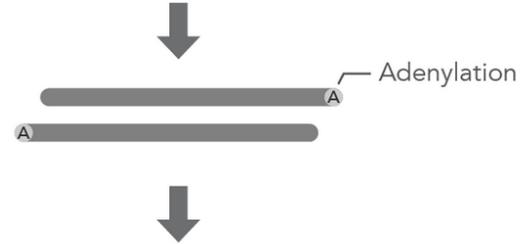
Préparation des bibliothèques



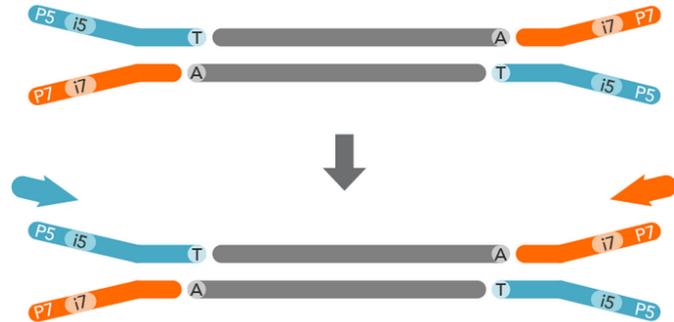
Fragmentation



End repair and A-tailing

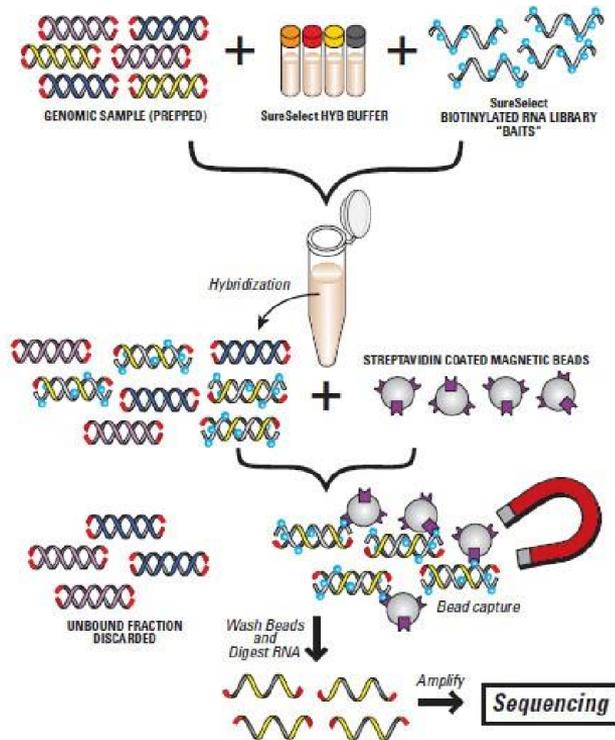


Ligation



PCR amplification

Enrichissement



- Librairie de sondes d'ADN biotinylées
- Hybridation
- Capture par billes magnétiques coatées avec streptavidine
- Lavage des fragments non capturées

Workflow NGS



Wet lab

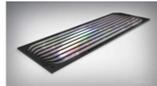
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse



Libraries



Données brutes

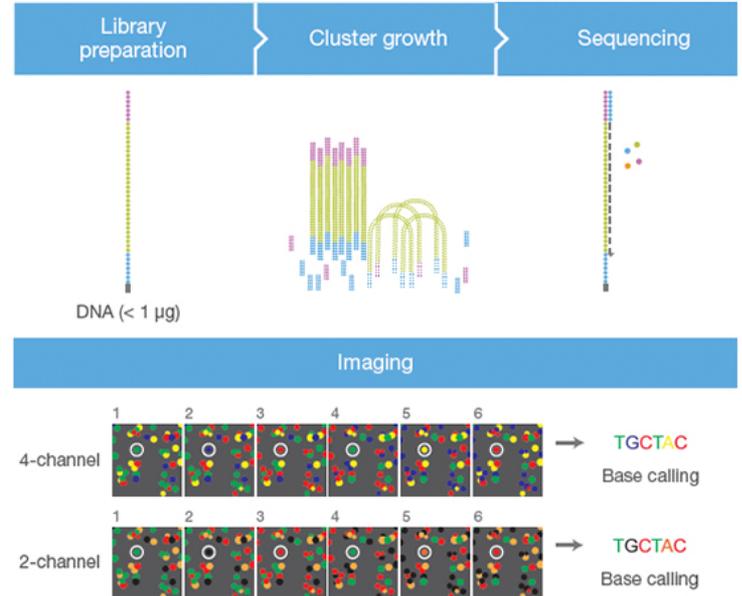


Données traitées

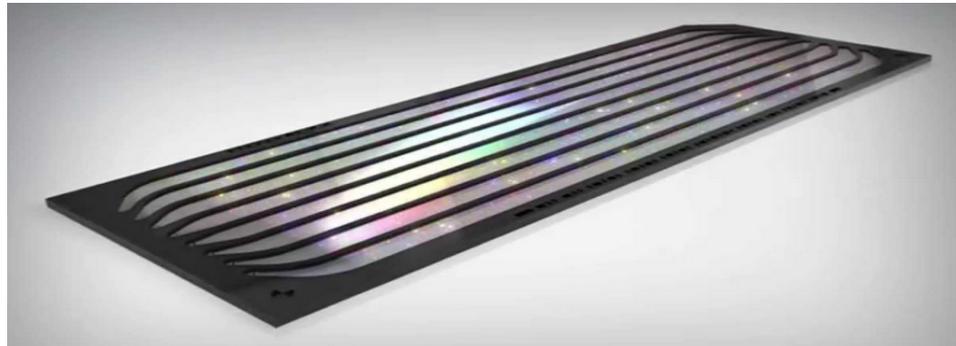
Une technologie de séquençage dominante



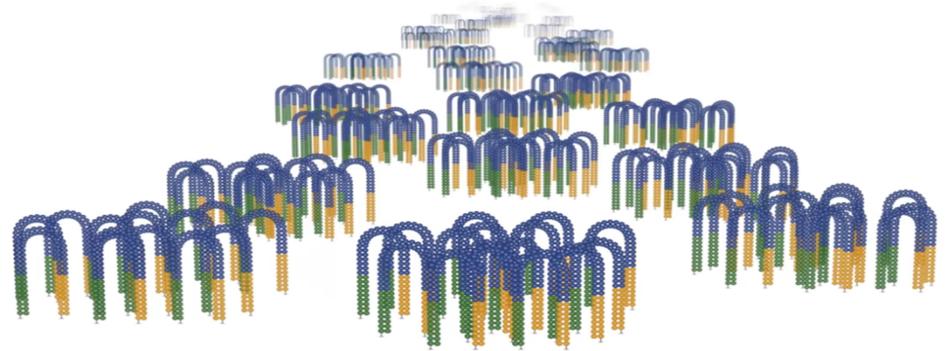
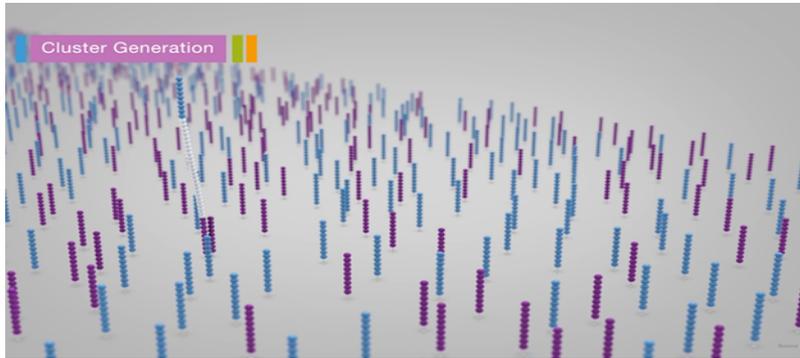
Illumina



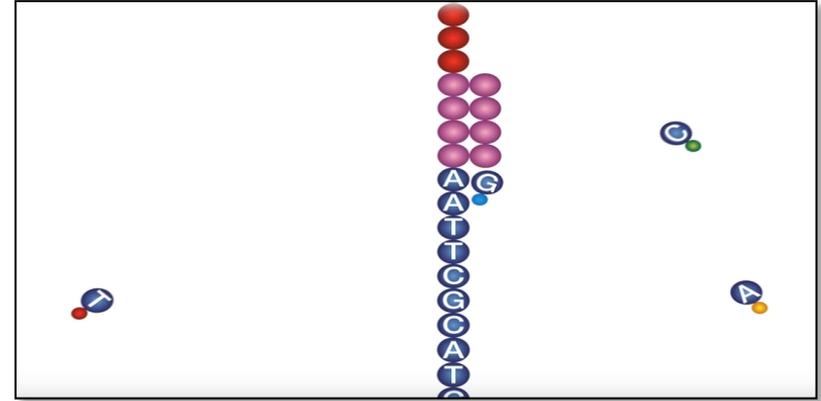
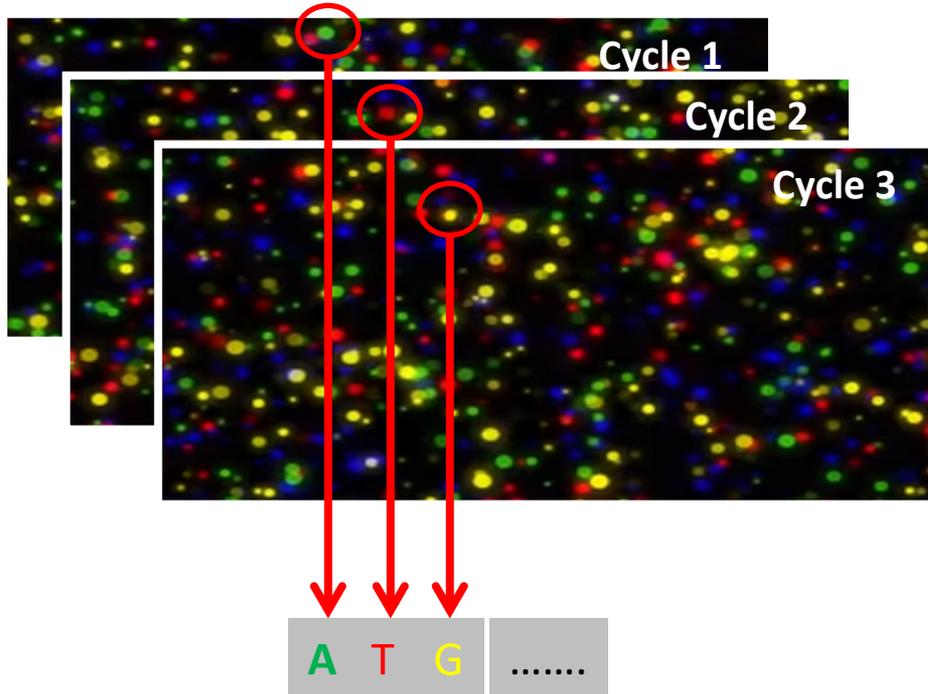
- Étape automatisée réalisée par le séquenceur
- Objectifs
 - Amplifier des molécules d'ADN uniques pour les rendre détectables par le laser :
1 molécule → Un cluster
 - Pour amplifier en parallèle des millions de molécules, nécessité d'une compartimentalisation



- La puce (flowcell) est recouverte d'amorces de PCR universelles
- Une molécule se fixe
- Pas d'amorces en solution : la PCR est spatialement confinée → Génération d'un « cluster » issu de la même molécule



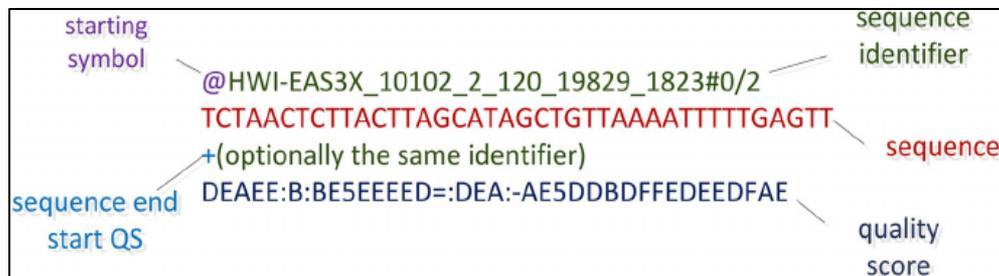
Wash and scan



- Une fois que les clusters sont générés
- Fonctionnement cyclique
- Séquence d'un nucléotide par cycle
- 150 cycles si reads de 150pb
- Le séquenceur injecte les 4 nucléotides ATGC marqués
- Un nucléotide qui se fixe et émet un signal fluorescent



- Fichiers d'images
- Fichiers .bcl
- Fichiers FASTQ
 - Fichiers texte
 - Un bloc par cluster lu (x plusieurs millions)



Workflow NGS



Wet lab

Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse



Libraries



Données brutes



Données traitées



- Objectif
 - Passer des données brutes :
 - Millions de séquences courtes de nucléotides et leur qualité
 - à des données médicalement exploitables :
 - Variations génétiques annotées
- Suite de processus informatiques : « pipeline »
- Typiquement outils académiques open source sous linux
- Alternativement, solutions commerciales fonctionnant par cloud computing





⇩ Démultiplexage

.fastq

Lectures non alignées

⇩ Alignement

.bam

Fichier d'alignement

⇩ Variant calling

.vcf

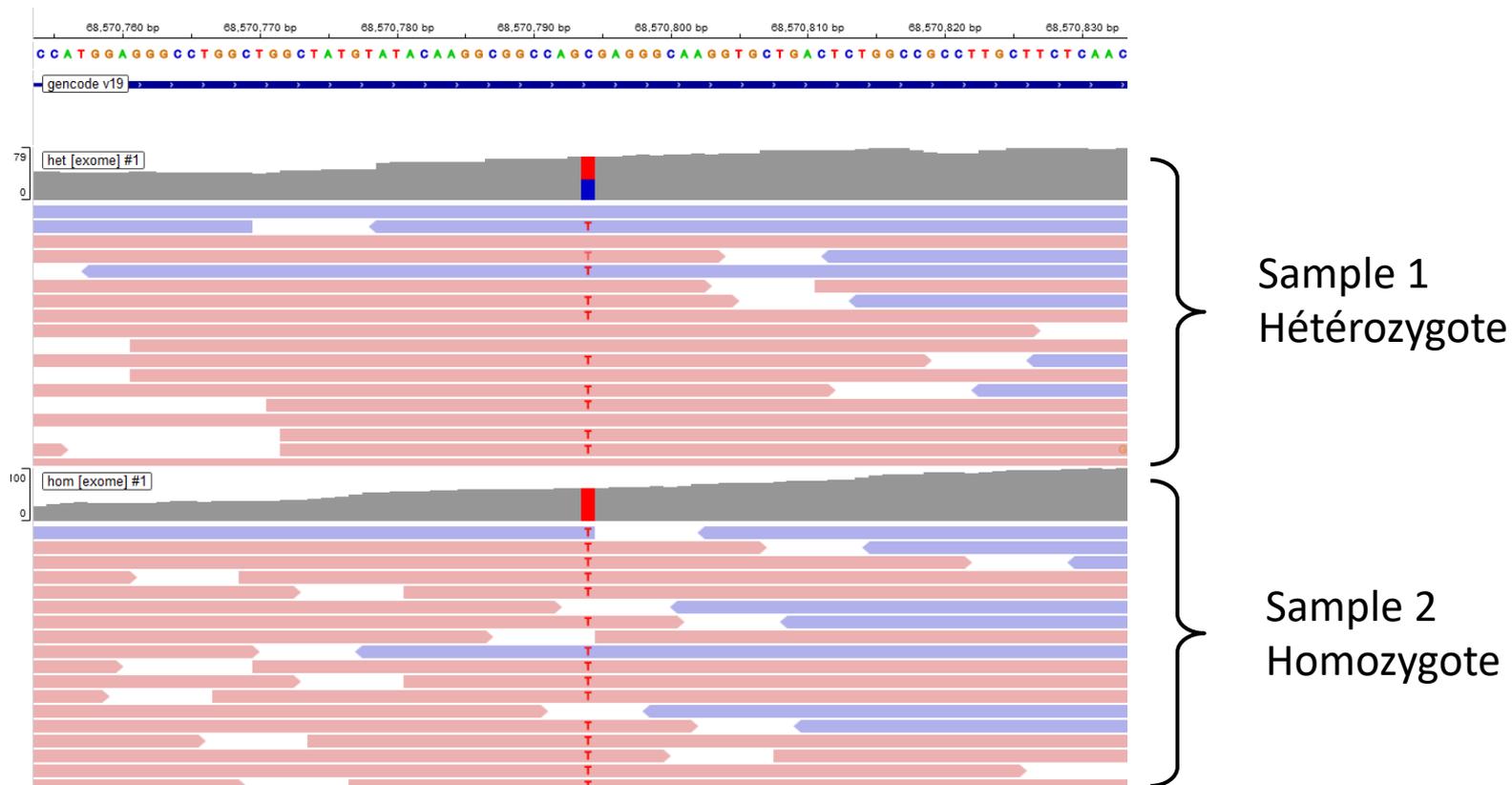
Variations

⇩ Annotation

Variants annotés

Variations annotées

Alignement et détection des variations



Workflow NGS



Wet lab

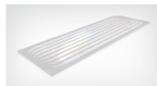
Dry lab



ADN
génomique
purifié

- Fragmentation
- Ligation des adaptateurs
- Enrichissement
- Multiplexage

Préparation des échantillons



- Wash and scan
- Séquençage
paired end

Séquençage

- Démultiplexage
- Alignement
- Détection des variations
- Annotation des variations
- Contrôles qualité

Traitement des données

- Priorisation des variations
- Interprétation des variations
- Confirmations
- Ségrégation
- Rapport

Analyse



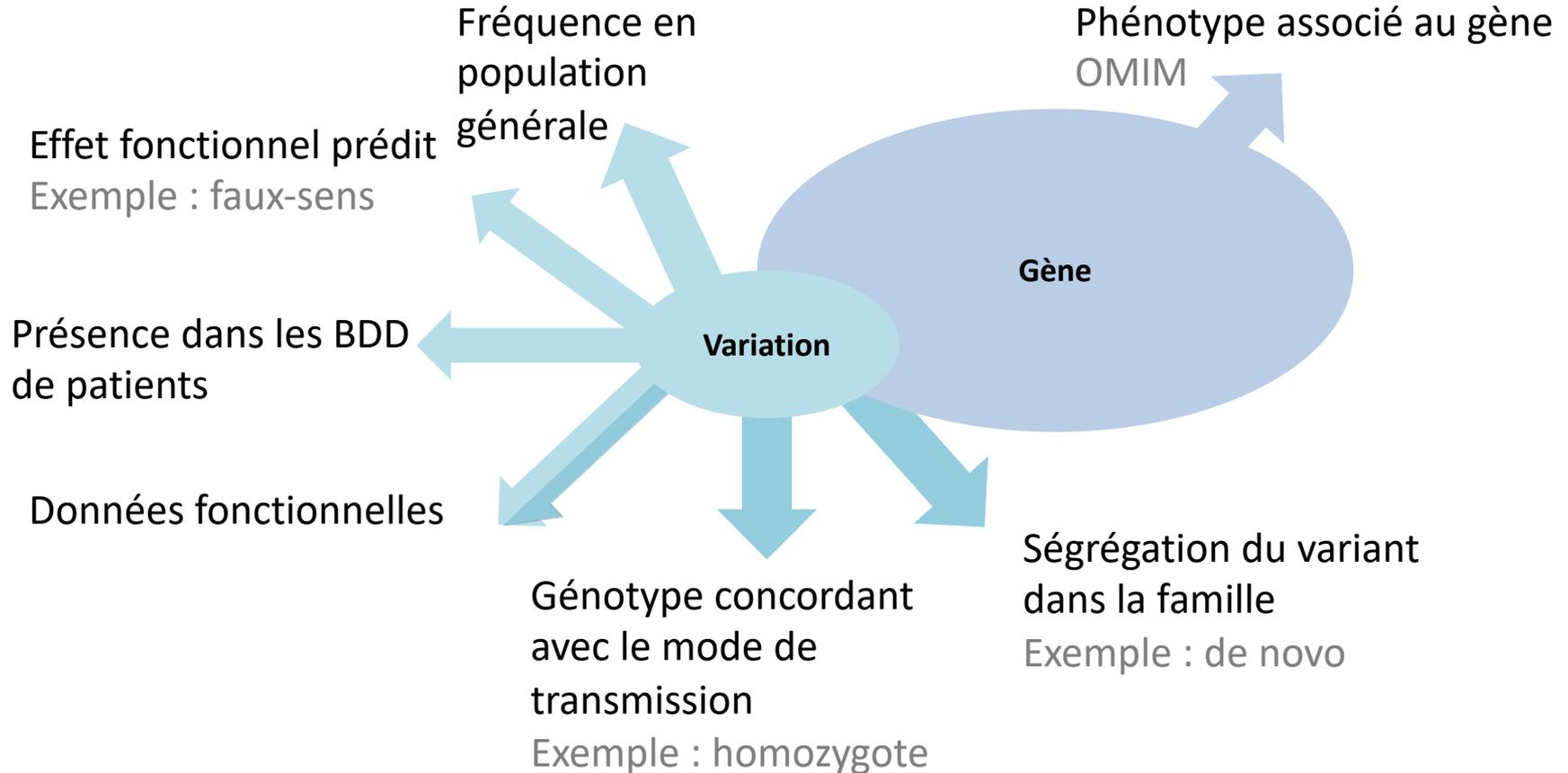
Librairies



Données brutes



Données traitées

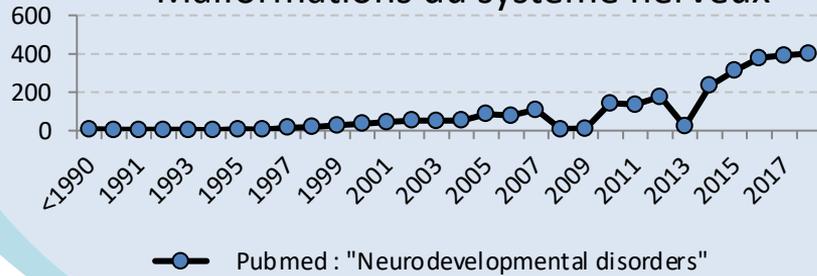




- ✓ Introduction génomique
- ✓ Polymorphisme humain
- ✓ Outils pour la génomique humaine
- **Génomique médicale et maladies rares**
- **Conclusions**

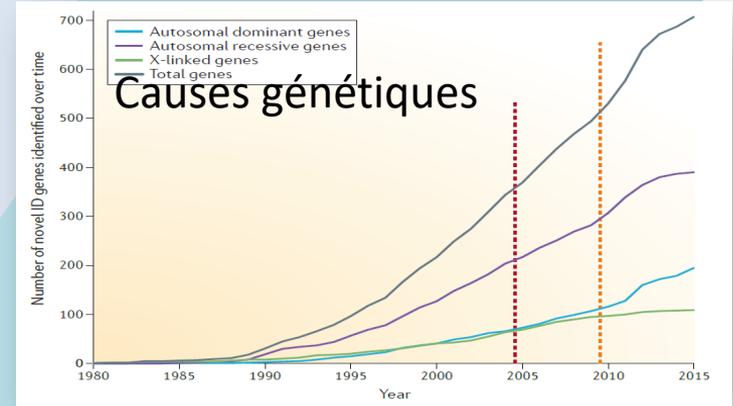
« Maladies neurodéveloppementales »

- Retard de développement
- Déficience intellectuelle
- Épilepsie
- Autisme
- Malformations du système nerveux



« Maladies du développement »

Malformations congénitales



Mutations de novo dans les maladies du développement



LETTERS

nature genetics

2010

A de novo paradigm for mental retardation

Lisinka E L M Visser^{1,2}, Joep de Ligt^{1,2}, Christian Gilissen¹, Irene Janssen¹, Marloes Steehouwer¹, Petra de Vries¹, Bart van Lier¹, Peer Arts¹, Nienke Wieskamp¹, Marisol del Rosario¹, Bregje W M van Bon¹, Alexander Hoischen¹, Bert B A de Vries¹, Han G Brunner^{1,3} & Joris A Veltman^{1,3}

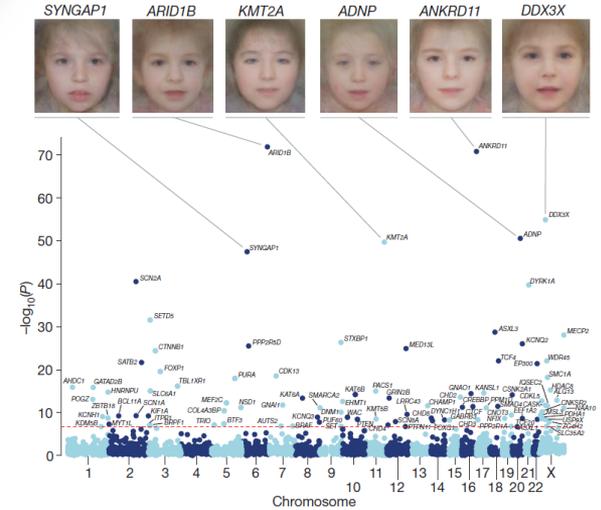
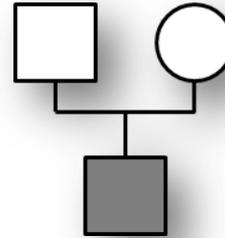
ARTICLE

2017

doi:10.1038/nature21062

Prevalence and architecture of *de novo* mutations in developmental disorders

Deciphering Developmental Disorders Study

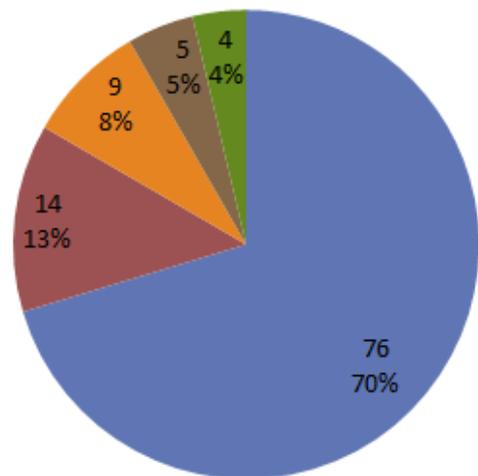


- 42% des patients seraient porteurs d'une variation de novo pathogène dans l'exome
- Liste des gènes touchés de plus en plus précise
- Certains modèles de mutabilité du génome permettent d'identifier ces gènes cibles

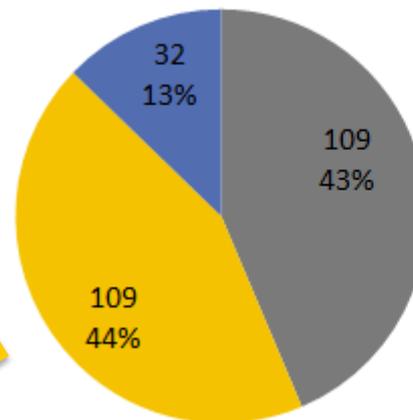
Transition vers le diagnostic



250 exomes rendus à Rouen
109 diagnostics



- De novo
- Autosomique récessif
- Autosomique dominant hérité
- Lié à l'X hérité
- Incerain



- Négatif
- Positif
- Non concluant



- ✓ Introduction génomique
- ✓ Polymorphisme humain
- ✓ Outils pour la génomique humaine
- ✓ Génomique médicale et maladies rares
- **Conclusions**



- Innovation technique et scientifique majeure
- Augmentation importante de la connaissance des maladies rares
- Révolution pour le diagnostic dans les maladies rares
 - Plus de la moitié des patients avec maladie du développement accèdent à un diagnostic génétique



Séquençage du génome complet :
Cout et nécessité d'infrastructures lourdes

Interprétation des données toujours un défi

Accès difficile à certains types de
variations

Séquençage du génome complet :
Cout et nécessité d'infrastructures lourdes

FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025
aviesan



- Intégration de la médecine génomique dans le **parcours de soins courant**
- Mettre en place d'une **filière nationale de médecine génomique**
- **Placer la France dans le peloton de tête** des grands pays engagés dans la médecine personnalisée

Limites des approches actuelles



Interprétation des données toujours un défi

Article

Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning

Kishore Jaganathan,^{1,6} Sofia Kyriazopoulou,¹ David Knowles,³ Yang I. Li,³ Jack A. Kosmicki,¹ Efsthios Kanterakis,¹ Hong Gao,¹ Amirali Kishore,¹ and Kyle Kai-How Fan^{1,2,3,4,5,6}

¹llumina Artificial Intelligence Laboratory, Illumina, Inc., San Diego, CA, USA
²Department of Psychiatry, University of California, San Diego, CA, USA
³Department of Genetics, Stanford University, Stanford, CA, USA
⁴Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA
⁵Department of Biochemistry and Biophysics, University of Colorado Boulder, Boulder, CO, USA
⁶These authors contributed equally

⁷Lead Contact
*Correspondence: kfarh@illumina.com
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.015>

Cell

SpliceAI

nature
genetics

ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0167-z>

Predicting the clinical impact of human mutation with deep neural networks

Lakshman Sundaram^{1,2,3,6}, Hong Gao^{1,6}, Samskruthi Reddy Padmanabhan^{1,2,3,6}, Yanjun Li³, Jack A. Kosmicki^{1,4}, Nondas Fritzilas¹, Jörg Hakenberg¹, Jinbo Xu⁵, Serafim Batzoglou¹, Xiaolin Li³ and Kyle Kai-How Fan^{1,2,3,4,5,6}

PrimateAI

Deepvariant

Published: 24 September 2018

A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks

Ryan Poplin, Pi-Chuan Chang, David Alexander, Scott Schwartz, Thomas Colthurst, Alexander Ku, Dan Newburger, Jojo Dijamco, Nam Nguyen, Pegah T Afshar, Sam S Gross, Lizzie Dorfman, Cory Y McLean & Mark A DePristo

Nature Biotechnology **36**, 983–987 (2018) | [Cite this article](#)

25k Accesses | 165 Citations | 320 Altmetric | [Metrics](#)

Accès difficile à certains types de variations

➤ Perspectives intéressantes :
Long read genome sequencing

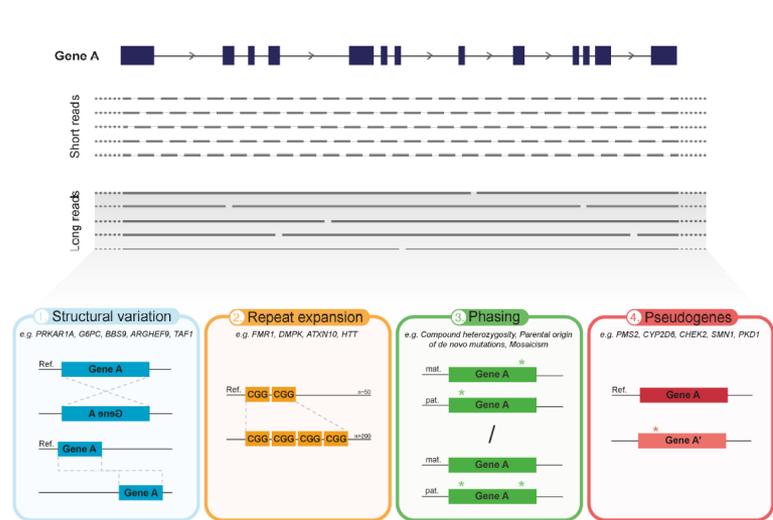
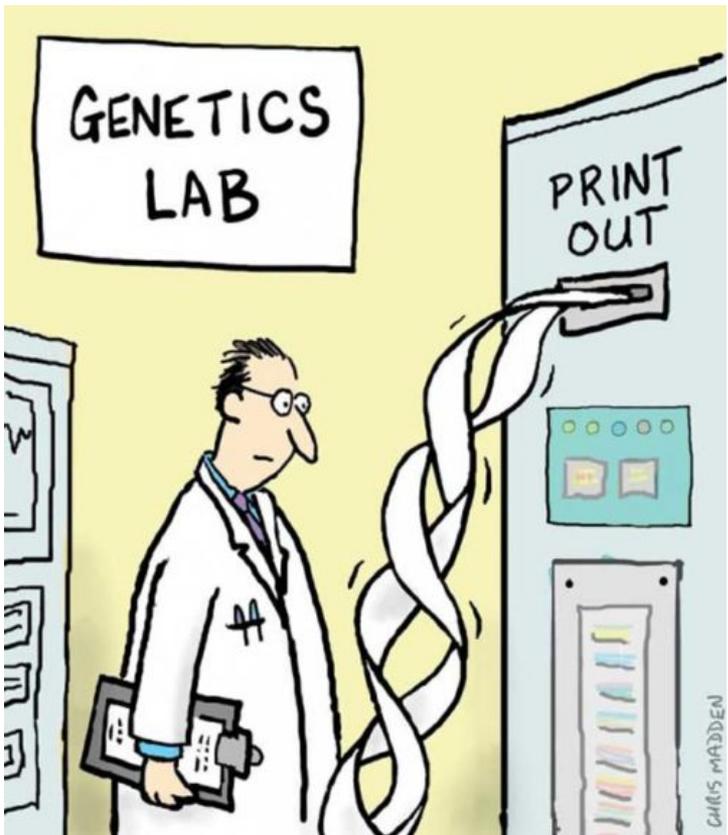


FIGURE 1 | Overview of the main advantages of current long-read sequencing (LRS) approaches in medical genetics. The predominant difference between LRS and the conventional SR-NGS approaches is the significant increase in read length. In contrast to short reads (150–300 bp), LRS has the capacity to sequence on average over 10 kb in one single read, thereby requiring less reads to cover the same gene (illustrated in **top panel**). Hence, aside from reducing alignment and mapping errors, LRS holds various advantages over short-read approaches which can greatly impact medical genetics (**bottom panel**). (1) Improved detection and characterization of large structural variation (SV), due to, e.g., large inversions or translocations. (2) Capacity to directly, and with that more accurately, sequence over long tandem repeat expansions and extreme GC-rich regions. (3) Enhanced phasing, i.e., assignment of genetic variants to the homologous paternal or maternal chromosomes, to determine inheritance patterns, parental origin of *de novo* events, mosaicism, allele specific expression and disease risk haplotypes. (4) Improved discrimination of clinically relevant genes from their pseudogenes.



**Merci pour votre
attention**



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · j **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE





Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · j 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE





Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · j 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



XXXXX



XXXXX



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED *j* **2021**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE



XXXXX



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · j 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

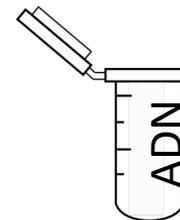
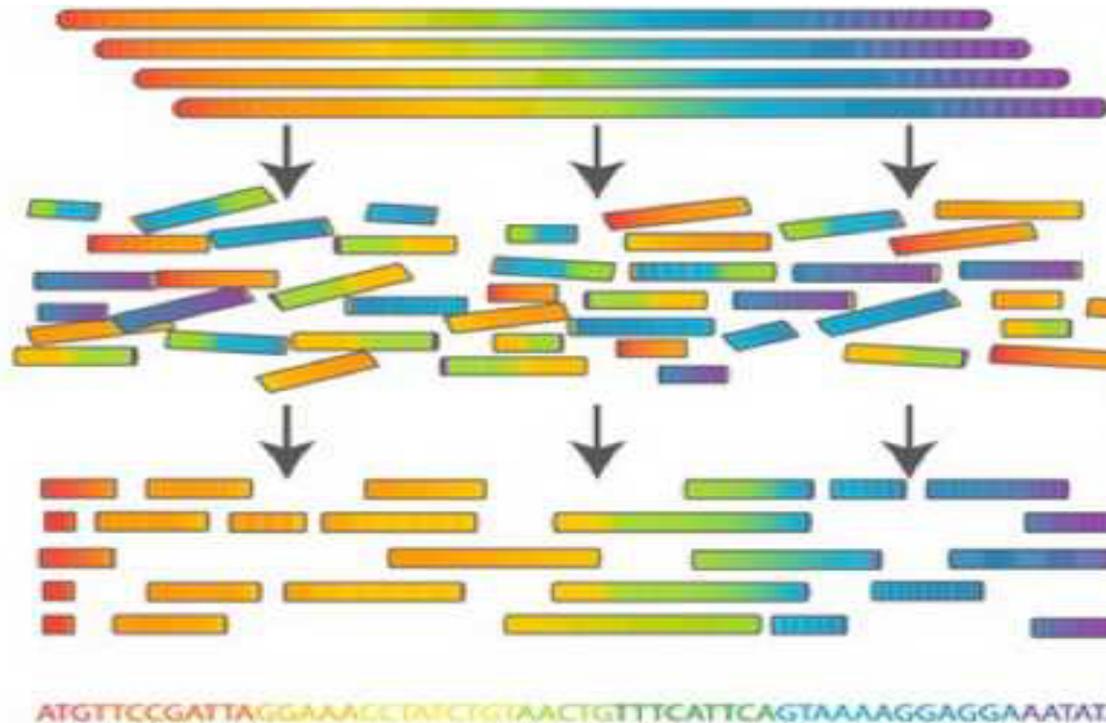


	Panel	Exome	Génome
Synopsis	Séquençage de quelques gènes à quelques centaines de gènes	Régions codantes des 19 000 gènes	Séquençage de tout le génome
Intérêt	Idéal si nombre de gènes impliqués faible et liste stable	Idéal si nombre de gènes impliqués important ou liste évolutive	Idéal dans les mêmes situations que l'exome
Exemple	Spicion de prédisposition au cancer du colon/polyposes	Déficience intellectuelle	Déficience intellectuelle
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Cout • Peu de variants à analyser • Pas de découvertes fortuites 	<ul style="list-style-type: none"> • Rendement élevé • Possibilité de réanalyse et de méta-analyse des données • Possibilité d'identification de nouvelles causes génétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Idem exomes • Qualité des données un peu supérieure à l'exome • Accès à des types de variations supplémentaires
Limites	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de possibilité de détecter des nouvelles causes génétiques • Nécessité de re-designer le panel en fonction de l'évolution des connaissances • Rendement potentiellement limité 	<ul style="list-style-type: none"> • Cout (+/-) • Découvertes fortuites possibles • Temps d'interprétation un peu plus long 	<ul style="list-style-type: none"> • Cout • Données informatiques très volumineuses

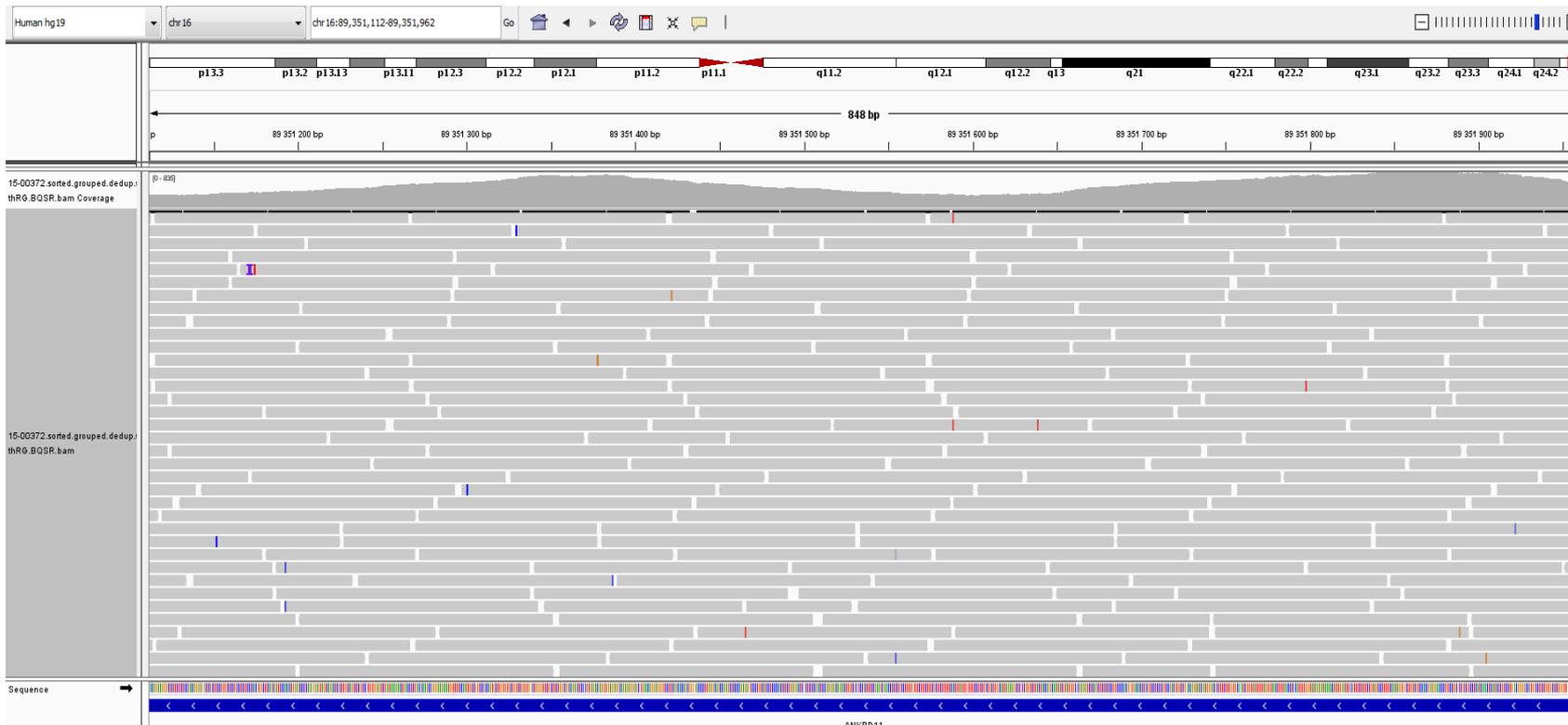
Séquençage short reads



BIO MED 2021
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE
LA BIOLOGIE MÉDICALE

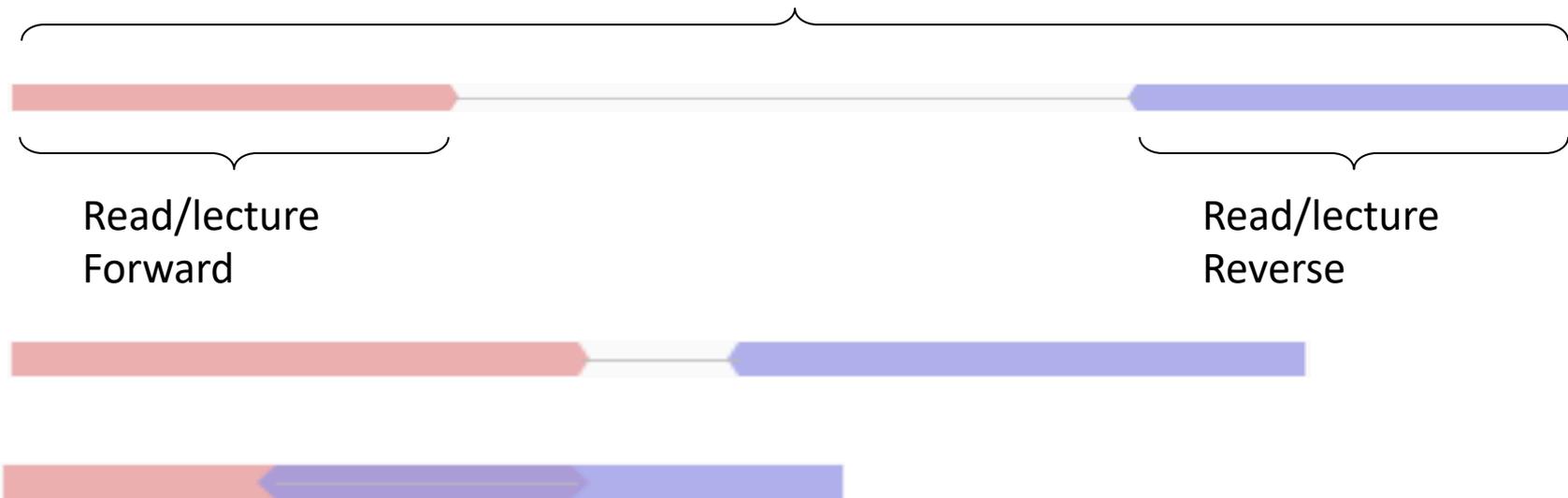


Séquençage short reads

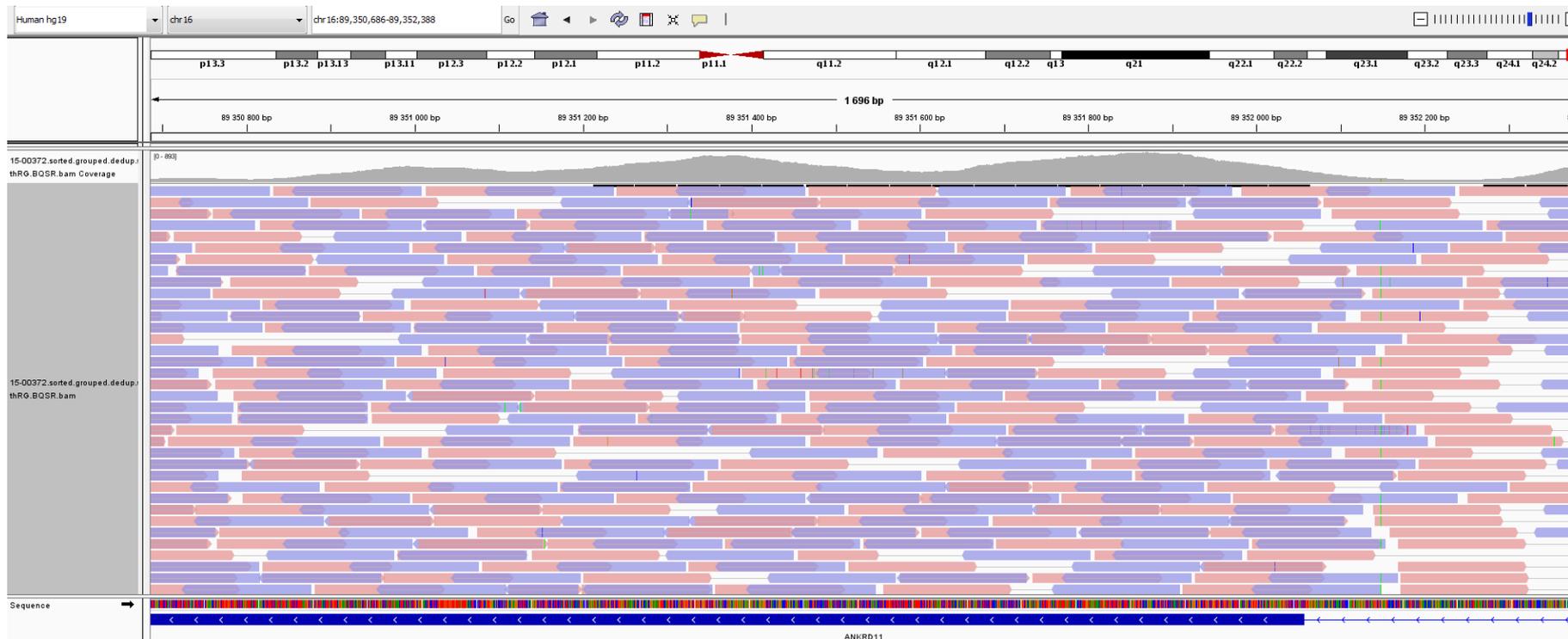


150 pb

Molécule d'ADN de la librairie



Séquençage pairé

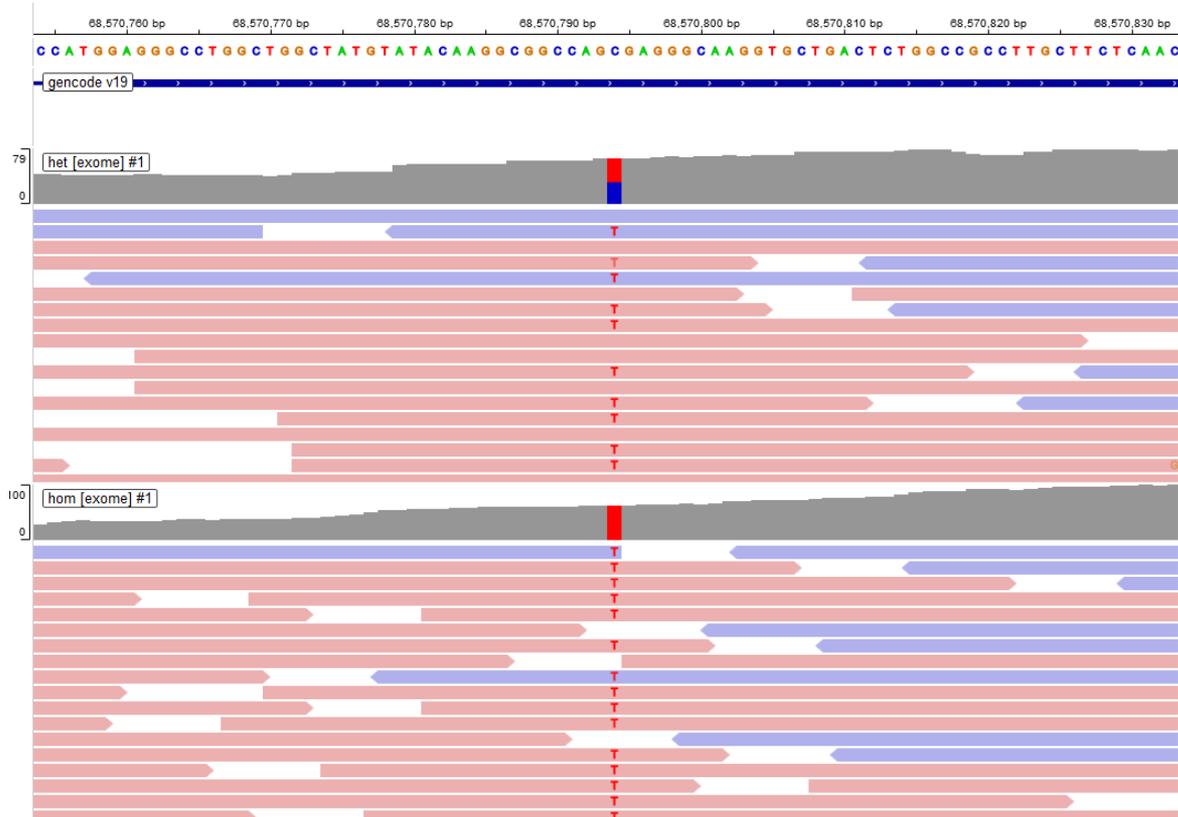




- Objectif
 - Faire la synthèse des différents reads à chaque locus
 - Détecter une discordance entre les alignements et la séquence de référence
 - Détecter le génotype (hétérozygote, homozygote)
- Produit un fichier de variants bruts:
 - Position sur le génome de référence
 - Allèle référence
 - Allèle alternatif
 - Qualité / génotype etc...

#CHROM	POS	REF	ALT	QUAL	INFO
20	14370	G	A	29	NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2
20	17330	T	A	3	NS=3;DP=11;AF=0.017
20	1110696	A	T	67	NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB

Variant calling



Hétérozygote

Homozygote



- Objectif
 - Associer des informations aux variations
 - Permettant par la suite de filtrer les variants et les interpréter
- Exemple d'annotations
 - Gène ?
 - Effet sur le gène ?
 - Fréquence en population générale ?
 - Gène connu en pathologie humaine ?
 - Variant connu chez des patients ?
 - Etc...
- Produit des fichiers de variants annotés

#CHROM	POS	REF	ALT	QUAL	INFO
20	14370	G	A	29	NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2
20	17330	T	A	3	NS=3;DP=11;AF=0.017
20	1110696	A	T	67	NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB



1	K	N	P	Q	R	AO	OMIM	BN	BS	BX
ID	Gene	BaseChange	AAChange	VariantType	Frequency		OMIM		Clinvar	Genotype
chr1_509723_G_A	PLEKH11	c.1576G>A	p.Glu526>Val	missense_variant	25	NA			NA	0/1
chr1_578817_T_G	AGRN	c.1583T>G	p.Val528Gly	missense_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_578818_G_T	AGRN	c.1589G>T	p.Val528Val	synonymous_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_1849727_A_C	TREM2	c.314T>G	p.Met103Asn	missense_variant	108	NA			NA	0/1
chr1_3347293_G_A	PRDM16	c.344G>A	p.Glu1148Lys	missense_variant	8	Left ventricular noncompaction, 8, 615377 (1), Autosomal dominant; Cardiomyopathy, dilated, 111, 61			Uncertain sig	0/1
chr1_6524703_C_T	TNFRSF25	c.237G>A	p.Glu79Glu	synonymous_variant	1101	NA			NA	0/1
chr1_6634188_C_T	NOL9	c.375G>A	p.Leu125Leu	synonymous_variant	562	NA			NA	0/1
chr1_7882324_T_C	PRR1	c.243T>C	p.Leu812Pro	missense_variant	52	Delayed sleep phase syndrome, familial, 3, 616892 (1), Autosomal dominant			likely benign	0/1
chr1_9661320_A_G	TMEM201	c.764A>G	p.Asp255Ser	missense_variant	10	NA			NA	0/1
chr1_11818468_G_A	HNRNPCL2	c.405C>T	p.Pro135Pro	synonymous_variant	803	NA			NA	0/1
chr1_17282880_T_G	ATP13A2	c.543-12A>C		splice_region_variant	NA	Kufor-Rakeb syndrome, 606693 (3), Autosomal recessive; Spastic paraplegia 79, autosomal recessive, NA			NA	0/1
chr1_17297423_C_T	PAIS3	c.881C>T	p.Ala294Val	missense_variant	1793	Uncombable hair syndrome, 191480 (3), Autosomal recessive			pathogenic	0/1
chr1_19619209_A_C	ARR2A3	c.124T>G	p.Leu51Leu	synonymous_variant	754	NA			NA	0/1
chr1_19619209_C_G	ARR2A3	c.153G>C	p.Glu51Asp	missense_variant	383	NA			NA	0/1
chr1_19619213_CTGG<ARR2A3		c.68_90delTTG	p.Met23fs	frameshift_variant	207	NA			NA	0/1
chr1_27876125_C_T	SYTL1	c.634-18C>T		splice_region_variant	923	NA			NA	0/1
chr1_3227249_C_T	SPOCD1	c.118G>A	p.Gly395Ser	missense_variant	3	NA			NA	0/1
chr1_41456823_C_G	CTPS1	c.88-14C>G		splice_region_variant	NA	Immunodeficiency 24, 615897 (3), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_43777378_C_G	TIE1	c.1235C>G	p.Thr412Ser	missense_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_43885896_A_G	SZT2	c.1163A>G	p.Lys388Arg	missense_variant	NA	Epileptic encephalopathy, early infantile, 18, 615476 (3), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_47903979_C_T	FOXO2	c.172C>T	p.Pro58Ser	missense_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_6607712_G_A	LRP7	c.1835G>A	p.Arg611His	missense_variant	95	Obesity, morbid, due to leptin receptor deficiency, 614963 (3), Autosomal recessive			likely pathog	0/1
chr1_78430840_C_T	FURP1	c.549G>A	p.Pro183Pro	synonymous_variant	7	NA			NA	0/1
chr1_89418744_A_C	CCBL2	c.554-2T>G		splice_donor_variant	8	NA			NA	0/1
chr1_8945117_A_G	RBMK1	c.392T>C	p.Asp131Asp	synonymous_variant	20	NA			NA	0/1
chr1_94514477_G_A	ARCA4	c.785G>C	p.Ala262Phe	missense_variant	368	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Starburg disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_94528736_T_C	ARCA4	c.1692A>G	p.Pro564Pro	synonymous_variant	59	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Starburg disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_10105425_G_A	GPR88	c.903G>A	p.Leu301Val	synonymous_variant	452	Chorea, childhood-onset, with psychomotor retardation, 616939 (1), Autosomal recessive			NA	0/1
chr1_109268451_G_C	FNDC7	c.936G>C	p.Leu312Leu	synonymous_variant	562	NA			NA	0/1
chr1_109268457_C_A	FNDC7	c.942C>A	p.Asp314Glu	missense_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_109268459_T_A	FNDC7	c.943T>A	p.Tyr315Asn	missense_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_109268460_C_G	FNDC7	c.945_946ins.p.Tyr316fs		frameshift_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_109268462_ATG<FNDC7		c.949_953del	p.Val317fs	frameshift_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_109268470_T_A	FNDC7	c.955T>A	p.Phe319Ile	missense_variant	60	NA			NA	0/1
chr1_109268471_TTC<FNDC7		c.957_960del	p.Phe319fs	frameshift_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_109268475_G_G<FNDC7		c.962_963ins.p.Ser322fs		frameshift_variant	NA	NA			NA	0/1
chr1_109734331_G_C	MIAT1324	c.1546-17G>C		splice_region_variant	92	NA			NA	0/1

Variants annotés



	K	N	P	Q	R	AO	BN	BS	BX
1	ID	Gene	BaseChange	AAChange	VariantType	Frequence	OMIM	Clinvar	Genotype
2	chr1_909723 G A	PLEKHN1	c.1576G>A	p.Glu526Lys	missense_variant	25	NA	NA	0/1
3	chr1_978817 T G	AGRN	c.1583T>G	p.Val528Gly	missense_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
4	chr1_978818 G T	AGRN	c.1584G>T	p.Val528Val	synonymous_variant	NA	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
5	chr1_1849727 A C	TMEM52	c.314T>G	p.Met105Arg	missense_variant	108	NA	NA	0/1
6	chr1_3347593 G A	PRDM16	c.3442G>A	p.Glu1148Lys	missense_variant	8	Left ventricular noncompaction 8, 615373 (3), Autosomal dominant; Cardiomyopathy, dilated, 1LL, 615373 (3), Autosomal dominant	Uncertain significance	0/1
7	chr1_6524703 C T	TNFRSF25	c.237G>A	p.Glu79Glu	synonymous_variant	1101	NA	NA	0/1
8	chr1_6614188 C T	NOL9	c.375G>A	p.Leu125Leu	synonymous_variant	569	NA	NA	0/1
9	chr1_7887424 T C	PER3	c.2435T>C	p.Leu812Pro	missense_variant	57	?Advanced sleep phase syndrome, familial, 3, 616882 (3), Autosomal dominant	Likely benign	0/1
10	chr1_9661320 A G	TMEM201	c.764A>G	p.Asn255Ser	missense_variant	10	NA	NA	0/1
11	chr1_13183468 G A	HNRNPCL2	c.405C>T	p.Pro135Pro	synonymous_variant	803	NA	NA	0/1
12	chr1_17328880 T G	ATP13A2	c.543-12A>C		splice_region_variant	NA	Kufor-Rakeb syndrome, 606693 (3), Autosomal recessive; Spastic paraplegia 78, autosomal recessive, 606693 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
13	chr1_17597423 C T	PADI3	c.881C>T	p.Ala294Val	missense_variant	1703	Uncombable hair syndrome, 191480 (3), Autosomal recessive	Pathogenic	0/1
14	chr1_19615030 A C	AKR7A3	c.174T>G	p.Leu58Leu	synonymous_variant	754	NA	NA	0/1
15	chr1_19615051 C G	AKR7A3	c.153G>C	p.Glu51Asp	missense_variant	385	NA	NA	0/1
16	chr1_19615113 CTGCC	AKR7A3	c.68_90delTTG	p.Met23fs	frameshift_variant	207	NA	NA	0/1
17	chr1_27676125 C T	SYTL1	c.634-18C>T		splice_region_variant	923	NA	NA	0/1
18	chr1_32279749 C T	SPOCD1	c.1186G>A	p.Gly396Ser	missense_variant	3	NA	NA	0/1
19	chr1_41456823 C G	CTPS1	c.88-14C>G		splice_region_variant	NA	Immunodeficiency 24, 615897 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
20	chr1_4377378 C G	TIE1	c.1235C>G	p.Thr412Ser	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
21	chr1_43885896 A G	SZT2	c.1163A>G	p.Lys388Arg	missense_variant	NA	Epileptic encephalopathy, early infantile, 18, 615476 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
22	chr1_47903979 C T	FOXO2	c.172C>T	p.Pro58Ser	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
23	chr1_66075712 G A	LEPR	c.1835G>A	p.Arg612His	missense_variant	95	Obesity, morbid, due to leptin receptor deficiency, 614963 (3), Autosomal recessive	Likely pathogenic	0/1
24	chr1_78430840 C T	FUBP1	c.549G>A	p.Pro183Pro	synonymous_variant	5	NA	NA	0/1
25	chr1_89418744 A C	CCBL2	c.954+2T>G		splice_donor_variant	78	NA	NA	0/1
26	chr1_89449117 A G	RBMXL1	c.393T>C	p.Asp131Asp	synonymous_variant	20	NA	NA	0/1
27	chr1_94514477 G A	ABCA4	c.2690C>T	p.Thr897Ile	missense_variant	308	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Stargardt disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive	Conflicting interpretations of pathogenicity	0/1
28	chr1_94528736 T C	ABCA4	c.1692A>G	p.Pro564Pro	synonymous_variant	59	Retinal dystrophy, early-onset severe, 248200 (3), Autosomal recessive; Stargardt disease 1, 248200 (3), Autosomal recessive	Uncertain significance	0/1
29	chr1_101005425 G A	GPR88	c.903G>A	p.Val301Val	synonymous_variant	492	?Chorea, childhood-onset, with psychomotor retardation, 616939 (3), Autosomal recessive	NA	0/1
30	chr1_109268451 G C	FNDC7	c.936G>C	p.Leu312Leu	synonymous_variant	562	NA	NA	0/1
31	chr1_109268457 C A	FNDC7	c.942C>A	p.Asp314Glu	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
32	chr1_109268458 T A	FNDC7	c.943T>A	p.Tyr315Asn	missense_variant	NA	NA	NA	0/1
33	chr1_109268460 C C	FNDC7	c.945_946ins, p.Tyr316fs		frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
34	chr1_109268462 ATG1	FNDC7	c.949_953del	p.Val317fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
35	chr1_109268470 T A	FNDC7	c.955T>A	p.Phe319Ile	missense_variant	60	NA	NA	0/1
36	chr1_109268471 TTGT	FNDC7	c.957_960del	p.Phe319fs	frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
37	chr1_109268475 G G	FNDC7	c.962_963ins, p.Ser322fs		frameshift_variant	NA	NA	NA	0/1
38	chr1_109734331 G C	KIAA1324	c.1546-17G>C		splice_region_variant	92	NA	NA	0/1



- Objectif :
 - Examiner les variations détectées chez le patient
 - Identifier si l'une (ou quelques unes) est responsable du phénotype du patient
- Éléments pris en compte
 - Spécifiques du gène
 - Spécifiques de la variation
 - Spécifiques de la variation dans ce patient/cette famille

Exemple d'interprétation



Une patiente de 7 ans avec déficience intellectuelle et autisme sévère
Exome : extrait du fichier de variants :

ID	Gene	BaseChange	AAChange	VariantType	Frequence gnomAD	OMIM_phenotype_08102019
chr1_978628_C_T	AGRN	c.1394C>T	p.Pro465Leu	missense_variant	133	Myasthenic syndrome, congenital, 8, with pre- and postsynaptic defects, 615120 (3), Autosomal recessive
chr2_27668295_G_A	IFT172	c.4936C>T	p.Arg1646*	stop_gained	3	Retinitis pigmentosa 71, 616394 (3), Autosomal recessive
chr3_9776178_G_T	BRPF1	c.354G>T	p.Val118Val	synonymous_variant	244	NA
chr5_60822115_C_T	ZSWIM6	c.1729C>T	p.Arg577Cys	missense_variant	450	Acromelic frontonasal dysostosis, 603671 (3), Autosomal dominant
chr6_7585969_C_T	DSP	c.6677C>T	p.Ser2226Phe	missense_variant	NA	Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 8, 607450 (3), Autosomal dominant
chrX_153296777_G_A	MECP2	c.223C>T	p.Arg75*	stop_gained	NA	Mental retardation, X linked, syndromic 13, 300055 (3), X linked recessive; Rett syndrome, 312750 (3), X linked dominant