

版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。

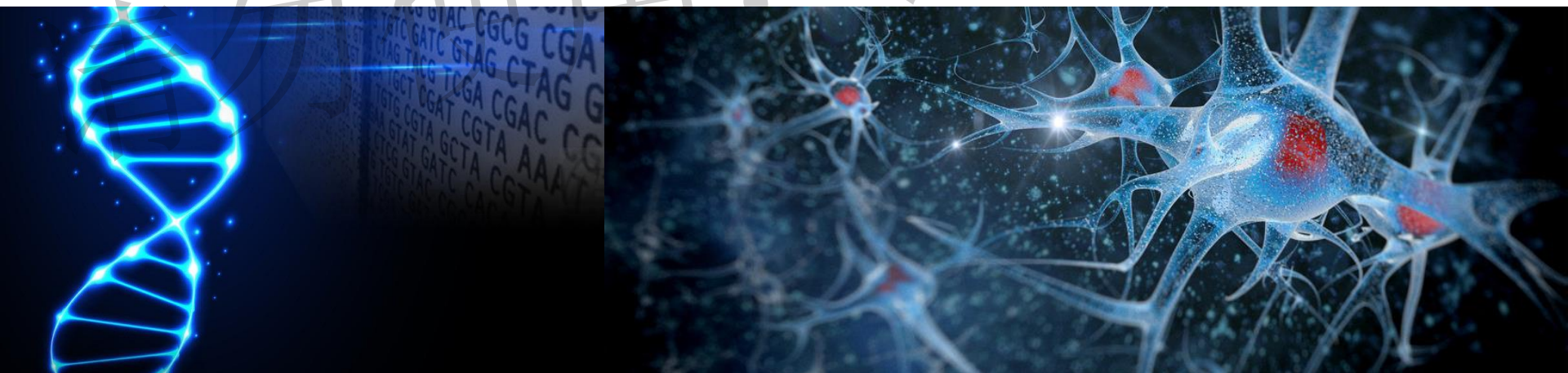


儿科内分泌代谢病在精准医疗背景下的研究趋势及挑战

伍建 博士

美国约翰霍普金斯大学
北京迈基诺医学检验所

北京迈基诺基因科技股份有限公司





临床基因检测报告解读及转化研究

内分泌疾病基因检测辅助诊断思路探讨

科研方向以及研究方案



临床基因检测报告解读及转化研究

罕见病不再罕见



根据世界卫生组织 (WHO) 定义，罕见病是指患病人数占总人口数 0.65%~1% 的疾病或表型。

我国于2010年5月在上海达成了专家共识，将中国罕见病定义为“患病率 < 1/50万，或新生儿发病率 < 1/1万”。

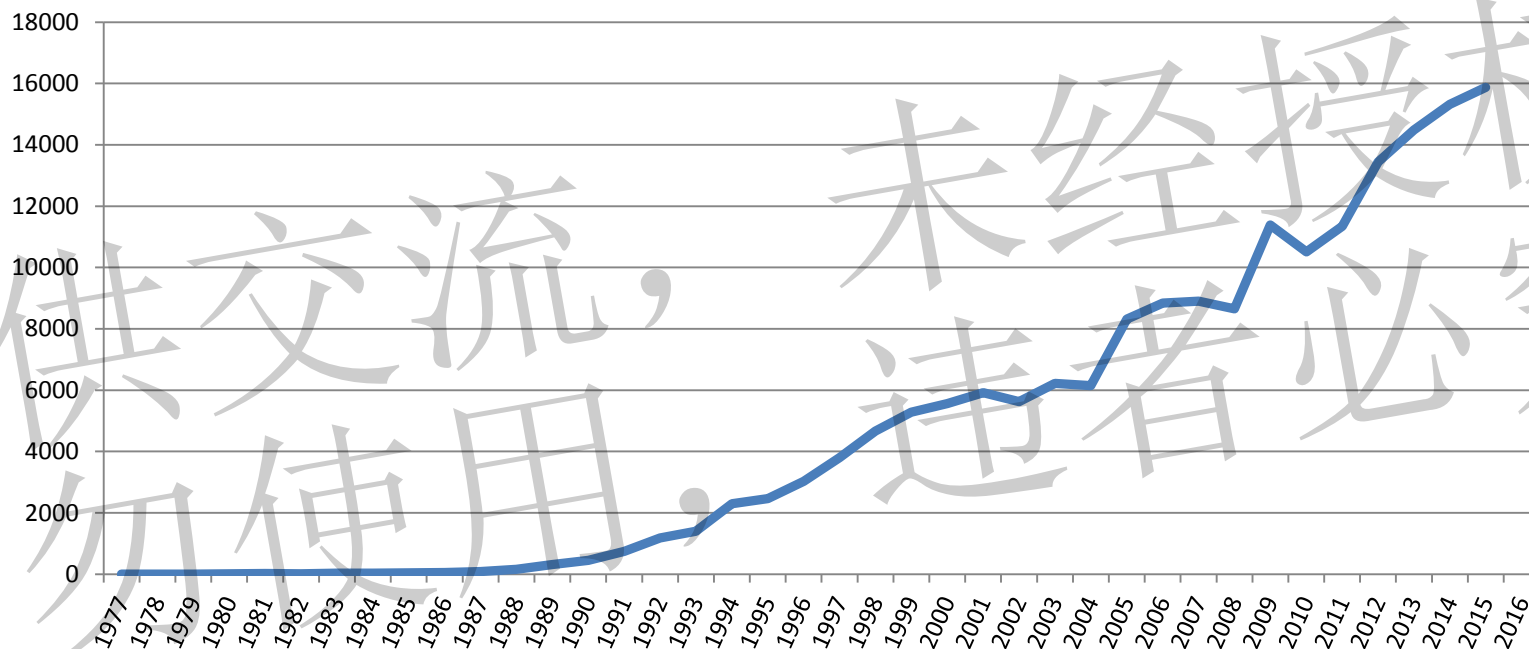
按照各国对罕见病的定义，美国受罕见病影响人数约2500万，欧洲约有3000万罕见病患者，我国患罕见病人数推测可达1680万。

根据在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库和Orphanet等已报道7 000种罕见病，其中有4 000多种已明确致病基因，但还有3 000多种致病机制不清。

突变数量不断增长



HGMD®每年新增的突变数量



HGMD最新版本 (2016.03)

Genes: **7,831**

Mutation Totals: **192,001**

Missense/nonsense: **107,554**

Splicing: **17439**

Small mutation: **43109**

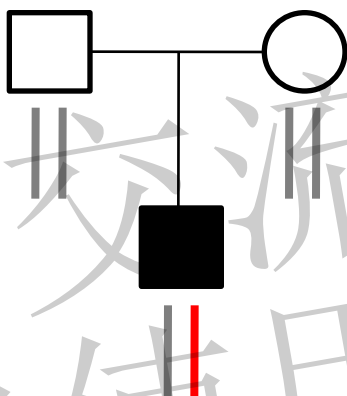
Gross mutation: **18008**

Other: **5891**

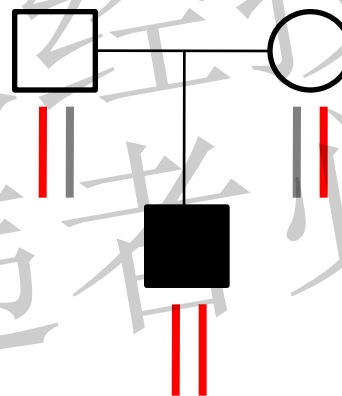
突变来源



新发突变
Case 1:AD

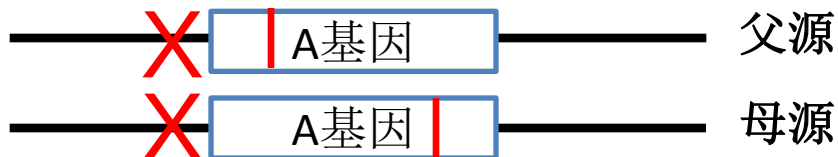


携带遗传
Case 2:AR



Case1：患者携带新发杂合突变；

Case2：患者携带纯合突变或**复合杂合突变**。



不同检测方法检测突变类型



突变形式	示例	相关疾病示例	检测方法
单碱基突变	c.G705A , p.M235X	LGMD	一代 (Sanger) 二代 (NGS)
小片段插入缺失	c. 474insT , p.G158fs	CMT Dravet	
大片段重复		SMA DMD	MLPA 二代 (NGS)
大片段缺失		PMP22基因 (CMT)	
整个基因的重复 缺失、CNV		智力障碍	aCGH 二代 (NGS)
三联密码子重复	(CTG)n	DM1	PCR+片段分析

疾病表型到基因诊断



医生经验+
表型-基因关联APP

检验所

基因型+表型

临床表型 (HPO) ----- 怀疑疾病 ----- 检测基因panel ----- 辅助诊断
(亚型, 大类等)

甲基丙二酸尿症



甲基丙二酸尿症

甲基丙二酸尿症

呕吐

脱水

肝脏肿大

贫血

腺苷钴胺素减少

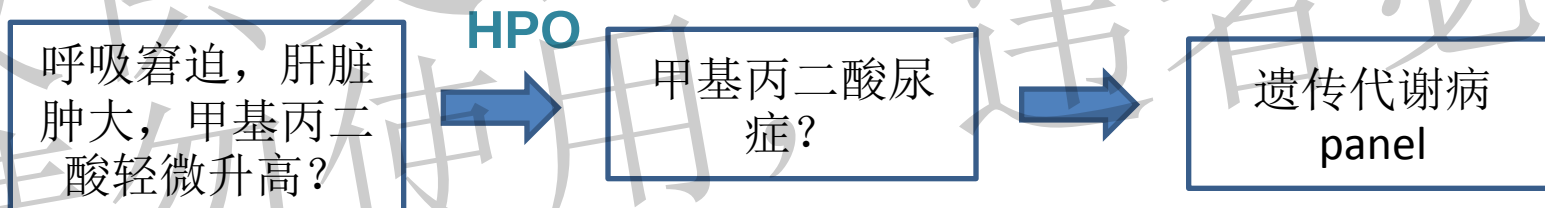
呼吸窘迫

未能茁壮成长

酮尿

高甘氨酸血症

甲基丙二酸尿症



甲基丙二酸尿症



疾病分类	疾病亚型	基因数目
遗传代谢疾病 panel	半乳糖血症、 甲基丙二酸尿症 、 肝豆状核变性等	GALT、ATP7B、 DLD、GBA等154 个基因

甲基丙二酸尿症



ATCG

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
MMA CHC	chr1 45974604 45974605 ^[1]	NM_015 506	exon4	c.567dup T	p.R189fs	het	-	pathogenic	AR	甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症cblC型	母亲
MMA CHC	chr1- 45974647 ^[2]	NM_015 506	exon4	c.609G> A	p.W203 X	het	-	pathogenic	AR	甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸尿症cblC型	父亲

参考文献: [1] 已报道过与Methylmalonic aciduria & homocystinuria, cblC type相关: Lerner-Ellis,et al. Hum Mutat, 30, 1072, 2009
[2] 已报道过与Methylmalonic aciduria相关: Lerner-Ellis,et al. Nat Genet,38,93,2006

结果说明:

该样本分析到MMACHC基因有2个杂合突变:

(1).c.567dupT(编码区第567号插入胸腺嘧啶), 导致氨基酸改变p.R189fs(移码突变)。该变异不属于多态性位点, 在人群中发生频率极低。HGMD专业版数据库已报道与Methylmalonic aciduria & homocystinuria, cblC type相关。经家系验证分析, 受检人之父该位点无变异, 受检人之母该位点杂合变异。

(2).c.609G>A(编码区第609号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤), 导致氨基酸改变p.W203X(无义突变)。该变异不属于多态性位点, 在人群中发生频率极低。HGMD专业版数据库已报道与Methylmalonic aciduria相关。经家系验证分析, 受检人之父该位点杂合变异, 受检人之母该位点无变异。

希特林蛋白缺乏症



希特林蛋白缺
乏症

高氨血症

常染色体隐性遗
传

肝脂肪变性

高甘油三酯血症

胆汁淤积

肝脏转氨酶升高

意识模糊

肝细胞癌

昏迷

脑水肿

希特林蛋白缺乏症



肝脏转氨酶升高,
肝脂肪变性,胆汁
淤积

HPO

希特林蛋白缺
乏?

遗传代谢病
panel

疾病分类

疾病亚型

基因数目

代谢性肝病panel

希特林蛋白缺乏症、
肝豆状核变性等

LIPA、GBA、
SMPD1、JAG1等
207个基因

希特林蛋白缺乏症



ATCG

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
SLC25A13	chr7-95822344 ^[1]	NM_014251	exon7	c.615+5G>A	splicing	het	0.0002	pathogenic	AR	希特林蛋白缺乏症	父亲
SLC25A13	chr7-95818684-95818687 ^[2]	NM_014251	exon9	c.852_855del	p.R284fs	het	0.0008	pathogenic	AR	希特林蛋白缺乏症	母亲

参考文献:

[1] 已报道过与Hepatitis, idiopathic neonatal相关: Kobayashi,et al. Mol Genet Metab,80,356,2003

[2] 已报道过与Citrullinaemia, adult onset, type II相关: Kobayashi,et al. 96189375,3,Kobayashi,Nat Genet

结果说明:

该样本分析到SLC25A13基因有2个杂合突变:

(1).c.615+5G>A(编码区第615+5号核苷酸由鸟嘌呤变异为腺嘌呤), 导致氨基酸改变splicing(剪接突变)。该变异不属于多态性位点, 在人群中发生频率极低。HGMD专业版数据库已报道与Hepatitis, idiopathic neonatal相关。经家系验证分析, 受检人之父该位点杂合变异, 受检人之母该位点无变异。

(2).c.852_855del(缺失), 导致氨基酸改变p.R284fs(移码突变)。该变异不属于多态性位点, 在人群中发生频率极低。HGMD专业版数据库已报道与Citrullinaemia, adult onset, type II相关。经家系验证分析, 受检人之父该位点无变异, 受检人之母该位点杂合变异。

迈基诺报告模板



DNA 变异信息:

功能筛选

千人数据
库等

OMIM

家系验证

基因	染色体 位置	转录本 编号	外显子	核苷酸 变化	氨基酸 变化	纯合/ 杂合	正常人 中频率	致病性 分析	遗传 方式	疾病/表型	变异 来源
SCN1A	chr2- 166915162	NM_006920	exon2	c.301C>T	p.R101W	het	-	pathogenic	AD	Dravet综合征	自发突变

参考文献: [1] 已报道过与 Myoclonic epilepsy of infancy 相关: Harkin, et al. Brain, 130, 843, 2007

HGMD

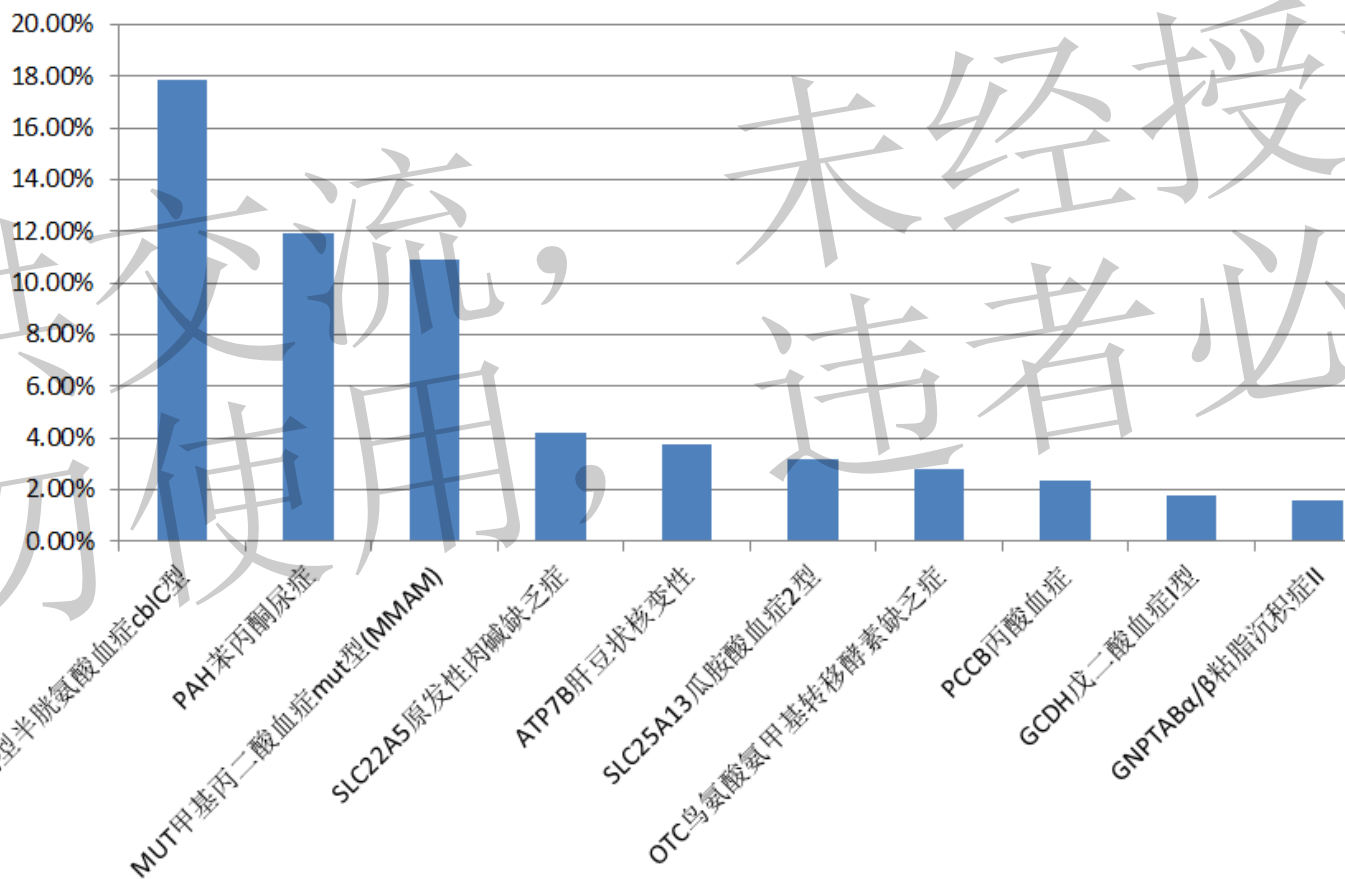
ACMG指南

1. ACMG评判:
2. 该位点父母验证结果是新生突变; (PS)
3. 相关基因已报道, 与临床症状相符; (PS)
4. 正常人群中频率低, 不出现; (PM)

遗传代谢Panel样本分析



2016年代谢总样本数：1363份，其中阳性样本646份，阴性样本717份，阳性率为**47.40%**





内分泌系统疾病的基因检测及方案探讨

内分泌系统疾病相关检测方案



产品名称	疾病细分种类	筛查基因数	应用类型
Panel1 : 性发育障碍	性早熟、隐睾症、卵巢发育不全、精子生成障碍等	MLPA+NGS	性发育障碍相关疾病的辅助诊断
Panel2 : 高低血钾	遗传性低血钾症、高血钾症	NGS	遗传性高低血钾症相关疾病辅助诊断
Panel3 : 糖尿病	MODY、新生儿糖尿病、高胰岛素血症	NGS	糖尿病相关疾病的辅助诊断
Panel4 : 甲状腺功能相关	Carney综合征、甲状腺功能减退、甲状腺激素生成障碍等	MLPA+NGS	甲状腺功能相关疾病辅助诊断
Panel5 : 垂体&肾上腺&胰腺相关	联合性垂体激素缺乏症、孤立的生长激素缺乏症、糖皮质激素缺乏等	NGS	垂体、肾上腺及胰腺相关疾病辅助诊断



◆ 常见酶缺陷缺乏症

21-羟化酶缺乏症 (21-OHD) : 90%~95% (最常见)

11 β -羟化酶缺陷症 (11 β -OHD) : 5%~8%

3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症 (3 β -HSD)

17-羟化酶缺乏症 (17-OHD)



◆ 基因检测：基因诊断是确诊的可靠手段

帮助确定一些临床检查结果的临界值

辅助CAH临床诊断：对非经典型CAH的诊断

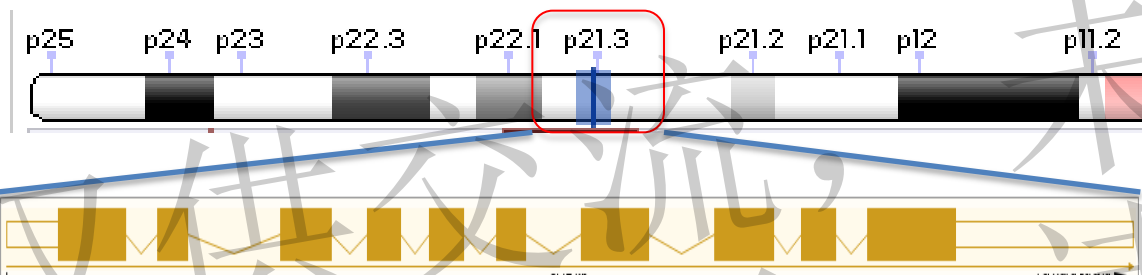
其他先天性肾上腺功能不全相关疾病的鉴别

提供基因咨询

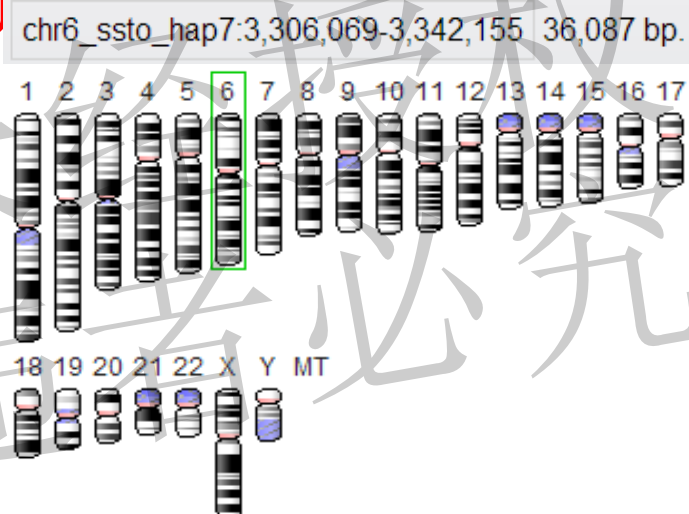


CYP21基因

◆约95%CAH相关的基因异常发生在CYP21A2基因上



Fragment size : 36,087 bp ; Exon count : 10
Intron count : 9 ; Protein : 495 aa



位置：第6号染色体短臂（6p21.3）

组成：CYP21A2（CYP21B）——编码21-羟化酶的功能基因

CYP21A1（CYP21P）——无功能假基因

高度同源

遗传方式：常染色体隐性遗传

An Overview of Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency

Catherine E. Keegan* and Anthony A. Killeen[†]

From the Departments of Pediatrics* and Pathology,[†] University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Table 1. Frequent Mutations in *CYP21* in Classic CAH

Mutation	Location	Approximate frequency (%)
Deletion	<i>CYP21</i>	25–30
Pro30Leu	Exon 1	5–10
A(C)656G	Intron 2	20–25
Δ8bp	Exon 3	5–10
Ile172Asn	Exon 4	5–10
Exon 6 cluster*	Exon 6	5–10
Val281Leu	Exon 7	5–10
1757+T	Exon 7	<5
Gln318Stop	Exon 8	5–10
Arg356Trp	Exon 8	10

*Exon 6 cluster includes Ile236Asn, Val237Glu, and Met239Lys.

突变类型：单碱基替换、碱基插入缺失、基因片段的缺失重复等



常见的热点突变

其他CAH相关基因

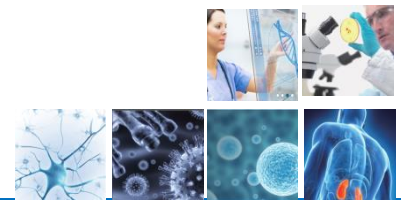


约5%CAH相关的基因异常发生在CYP11B1 /HSD3B2 / CYP17A1

/STAR 四个基因上

	CYP11B1	HSD3B2	CYP17A1	STAR
Cytogenetic location	8q24.3	1p12	10q24.32	8p11.23
Fragment size	7464 bp	7920 bp	7003 bp	8383bp
Coding exon count	9	3	8	7
Protein	503aa	372aa	508aa	285aa

CAH整体解决方案



1、约95%的CAH相关基因异常都发生在CYP21A2基因 (PMID:20823466)

↓
MLPA : CYP21A2基因热点 : 5个热点突变 + 1个片段缺失重复
(涵盖65%-90%的CYP21A2基因异常)

2、CYP21A2基因存在假基因CYP21A1P , 单独NGS检测无法区分

↓
long-PCR+NGS : CYP21A2基因测通 (涵盖CYP21A2其他异常)

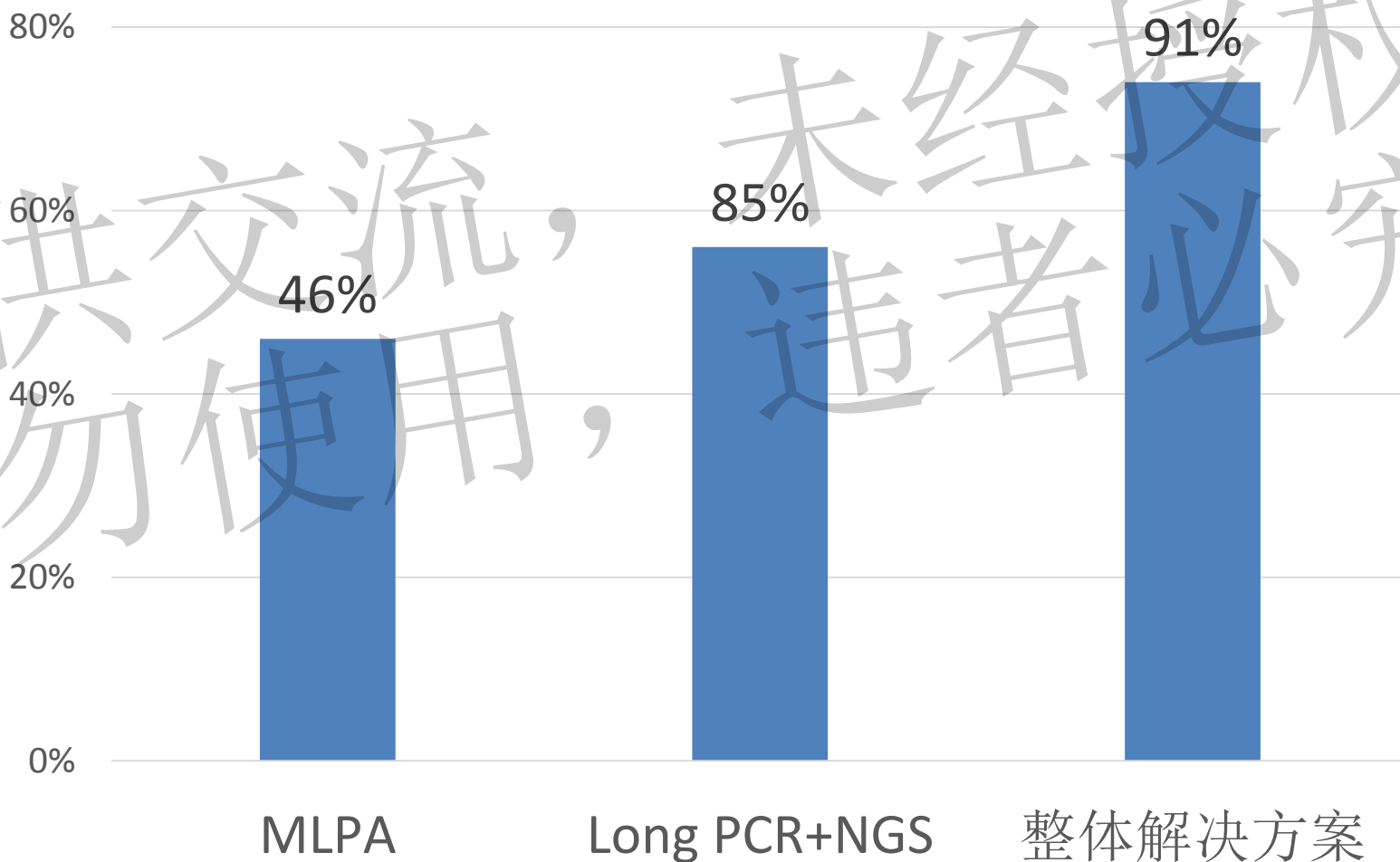
3、约5%的CAH相关基因异常发生在CYP11B1 /HSD3B2 /CYP17A1 /STAR 四个基因上 , 约39个基因辅助临床CAH鉴别诊断。

↓
NGS : 5个CAH相关基因
(CYP21A2/CYP11B1/HSD3B2/CYP17A1/STAR)
和39个 CAH鉴别诊断相关基因共计44个基因测通。

迈基诺CAH样本统计情况



CAH临床检测方案



迈基诺CYP21A2基因突变谱



ATCC

Gene	Mutation	Location	Approximate frequency
CYP21A2	IVS-12A\C>G	Intron 2	32.69%
	I172N	Exon 4	21.15%
	CYP21A2杂合缺失	CYP21A2	15.38%
	p.H63L	Exon 1	5.77%
	706_713del8bp	Exon 3	5.77%
	-113bp SNP	Exon 1	<5%
	p.H363Q	Exon 8	<5%
	外显子1-7杂合性缺失	CYP21A2	<5%
	c.292+1G>A splicing	Intron 2	<5%
	p.Q319X	Exon 8	<5%
	exon1-3缺失	CYP21A2	<5%
	V237E	Exon 6	<5%
	M239K	Exon 6	<5%
	p.R484fs	Exon 10	<5%



表示没有文献报道。内部数据，请勿传播。



NR0B1、STAR和CYP11B1

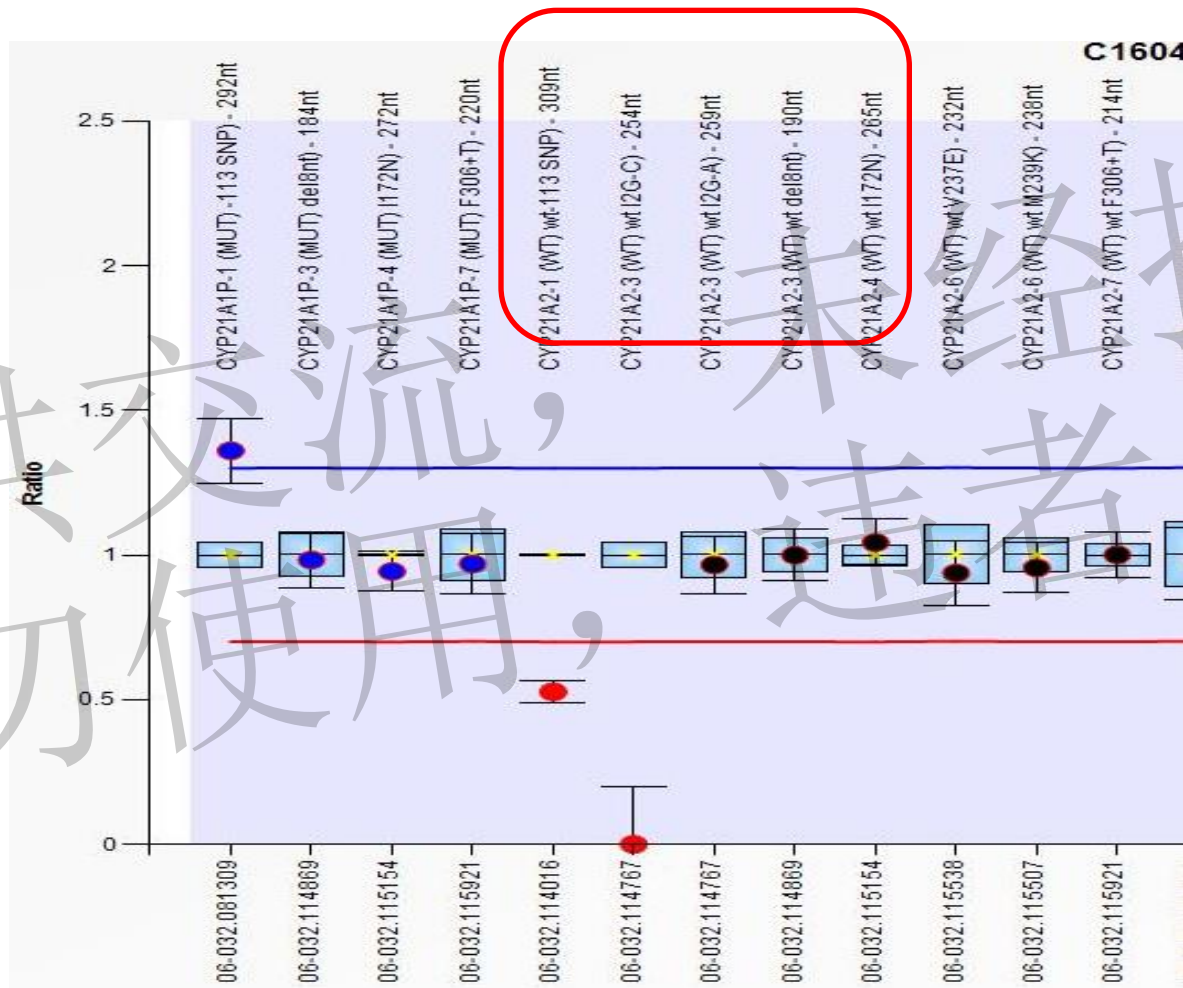
ATCG

Gene	Mutation	Location	Approximate frequency
NR0B1	Trp171Stop	Exon 1	20%
	NR0B1缺失	NR0B1	20%
	Pro181fs	Exon 1	20%
	Glu220fs	Exon 1	20%
	Ser153Stop	Exon 1	20%
STAR	c.650+2T>A	Exon 6	25%
	Arg272Cys	Exon 7	25%
	Gln77Stop	Exon 3	25%
	Gln33Stop	Exon 2	25%
CYP11B1	Gly435fs	Exon 8	50%
	Lys251Stop	Exon 4	50%

 表示没有文献报道。内部数据，请勿传播。

CAH检测案例

ATCG



CYP21A2 基因外显子1 (-113bpSNP) 杂合突变 IVS-12 C/A>G

杂合突变

CAH检测案例



患者信息：性别-女；年龄 -两岁一个月；分析项目-CYP21A2基因；
疾病信息-肾上腺皮质增生症

分析结果：通过对疾病相关的基因组测序分析，发现与疾病表型相关的致病性突变

DNA 变异信息:

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
CYP21A2	chr6-32007203 ^[1]	NM_000500	exon4	c.518T>A	p.I173N	het	0.0008	pathogenic	AR	先天性肾上腺皮质增生症	母亲
CYP21A2	chr6-32008198 ^[2]	NM_000500	exon8	c.955C>T	p.Q319X	het	-	pathogenic	AR	先天性肾上腺皮质增生症	父亲

参考文献： [1] 已报道过与 Adrenal hyperplasia 相关: Amor,et al. Proc Natl Acad Sci U S A,85,1600,1988
[2] 已报道过与 Adrenal hyperplasia 相关: Globerman,et al. J Clin Invest,82,139,1988

内分泌检测阳性案例



ATCG

临床症状：智力正常，反应慢，记忆力及理解力均差，学习成绩下降，生长迟缓，情绪易怒，无家族史，经临床检查后预判为甲状腺功能低下，需进一步检测。

样本编号：	XXX	姓 名：	XXX	性 别：	女
年 龄：	11 岁	样本类型：	全血	送样时间：	-
送检单位：	XXX	病 历 号：	-		
分析项目：	内分泌 panel1-5				
疾病信息：	甲状腺激素合成障碍				

分析结果：通过对疾病相关基因的测序分析，发现与疾病表型相关的致病性突变

DNA 变异信息：

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
TPO	chr2-1457554	NM_175721	exon5	c.571T>C	p.W191R	het	-	likely pathogenic	AR	甲状腺激素合成障碍 2A 型	父亲
TPO	chr2 1500418 1500419 ⁽¹⁾	NM_175721	exon12	c.2268dupT	p.C756fs	het	0.0007	pathogenic	AR	甲状腺激素合成障碍 2A 型	母亲

参考文献： [1] 已报道过与 Total iodide organification defect 相关：Niu, et al. J Clin Endocrinol Metab, 87, 4208, 2002.

矮小症NGS平台



骨骼系统相关

矮小相关其他疾病

代谢系统相关

内分泌系统相关

消化系统相关

矮小相关综合征

神经肌肉相关

免疫系统相关

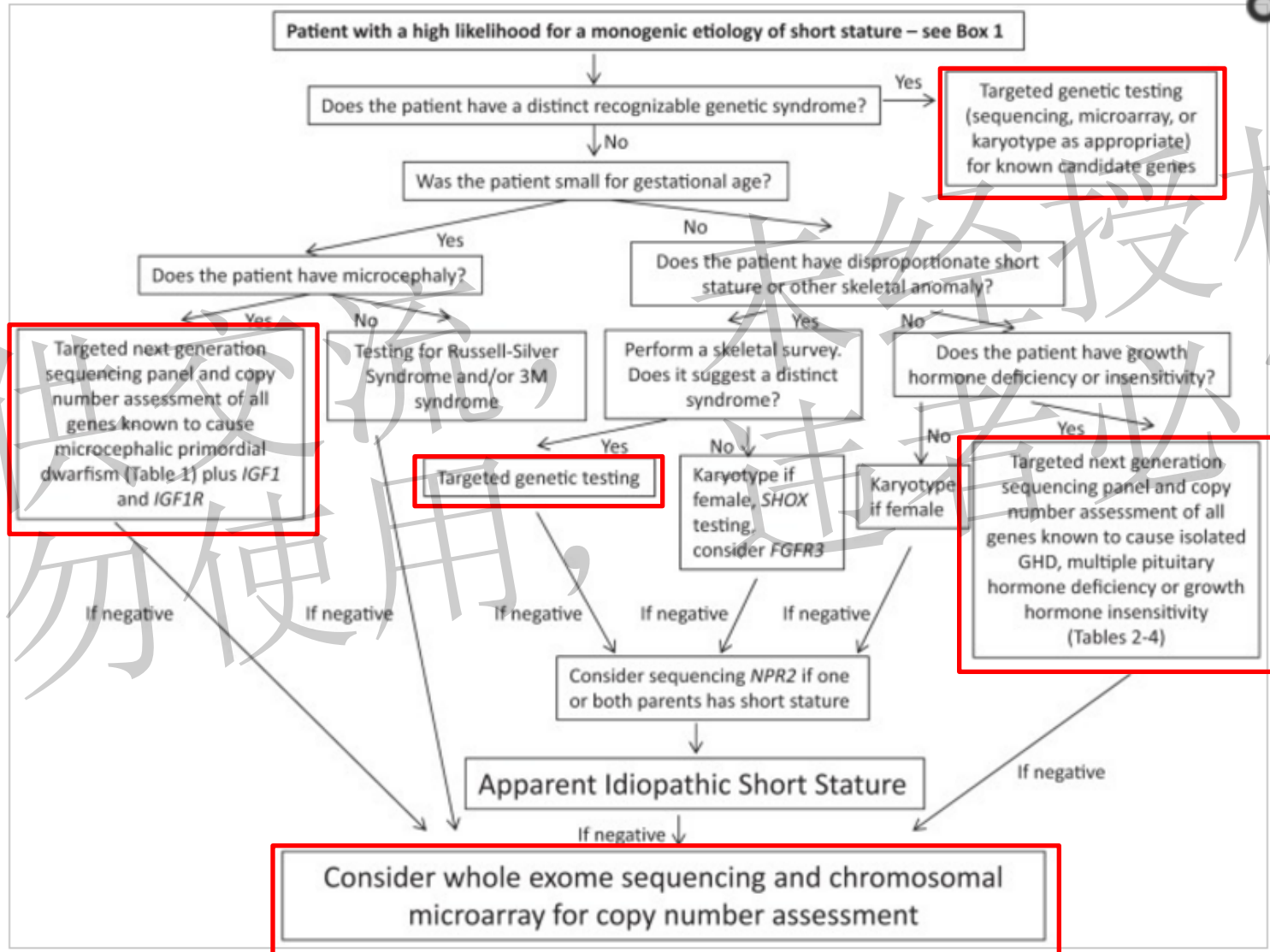
皮肤相关

耳鼻喉五官相关

血液系统相关

单基因、多基因、高度异质性、多系统受累、环境因素

矮小症诊断流程



Diagnostic algorithm for the genetic diagnosis of short stature.

哪些患者应该做基因检测



◆临床医生高度怀疑遗传因素占主导地位的

◆父母一方有显著矮小

◆出现以下特征者：

Factors That Increase the Likelihood for a Monogenic Cause of Short Stature

Severe GHD

MPHD

Unequivocal GHI

SGA without catch-up growth

Additional congenital anomalies or dysmorphic features

Evidence of a skeletal dysplasia

Associated intellectual disability

Microcephaly

Height below -3 SD

WHO?

未经授权使用，违者必究

矮小症基因检测的意义



- 用于明确病因——遗传异质性大、遗传OR其他。
- 用于提示临床医生患者可能伴其他并发症的风险。
- 遗传咨询
- 指导临床治疗

患者以SGA为特征，临床上没有明确病因。GH用药多年，最后检测确诊为Bloom综合征，而GH在染色体断裂综合征患者中禁用。

矮小症基因检测方案选择探讨



NGS-Panel

点突变+大片段确实重复

检测方法：二代测序

CNVs

占比4%-10%

CNV

检测方法：二代测序

矮小症NGS-Panel
+CNVs

检测矮小症相关所有候选基因

点突变+CNV

临床上高通量测序方案的选择



疾病PANEL

诊断相对明确，但致病基因较多的病例

医学全外显子

症状不典型，表型复杂，难以诊断

3800+基因，5300+疾病

全外显子

高度怀疑为新基因致病，筛选潜在致病新基因

CNV-Seq

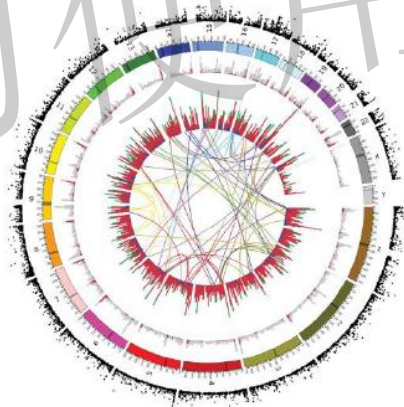
多发畸形或不明原因智力落后

CNV高通量测序方案



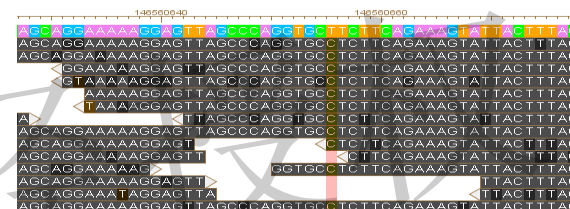
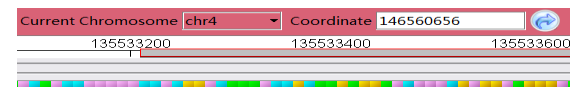
测序类型	描述	区域大小 (bp)	深度 (x)	数据总量	结果类型	应用疾病
CNV-Seq	人基因组所有区域	30亿bp	0.3X 0.6X	1-2G	CNV	多发畸形，发育迟滞等不明原因疾病

CNV是一种重要的遗传致病因素



人类基因组CNV图谱
 Conrad等, *Nature* 2010

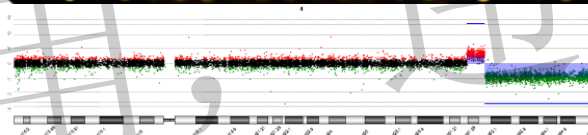
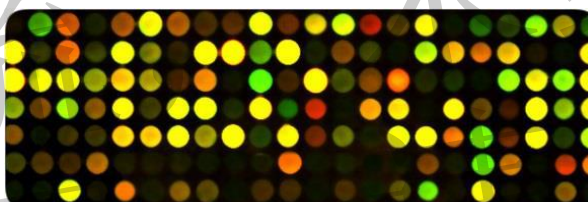
- ◆ **每个人都有CNV**
—自然发生的基因敲除和增加
- ◆ **突变率高**
—比SNP高100-1万倍
- ◆ **致病性**
—CNV和疾病间大都为因果关系
(而非易感性)



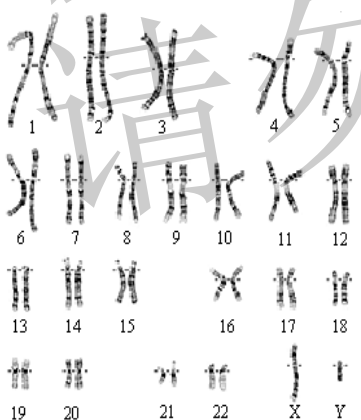
NGS

> 100-200Kb

可根据测序深度调整分辨率

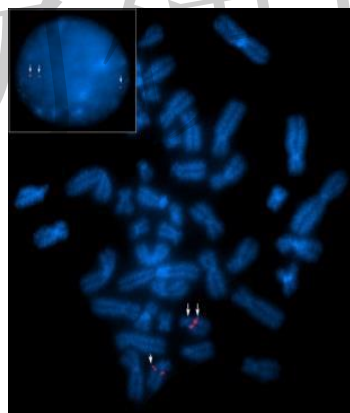


Array CGH
>100-500Kb



核型分析

>5MB



FISH
目标区域

GenCap™

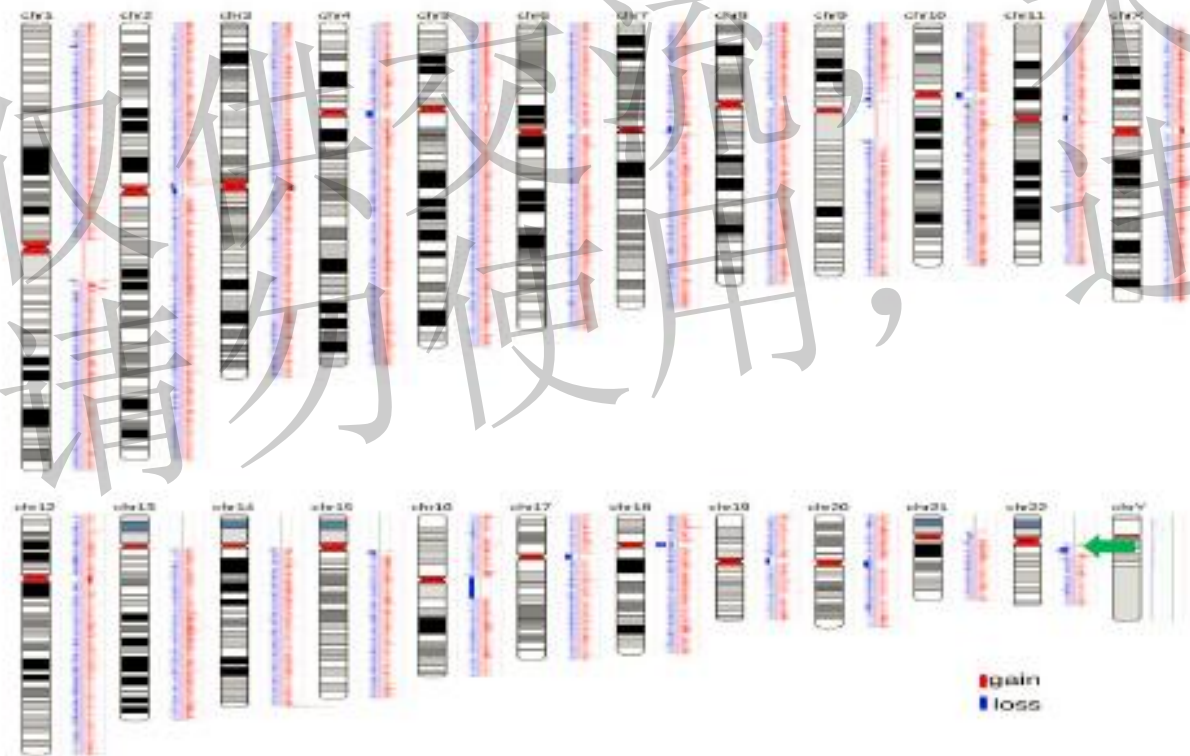
CNV检测案例-胎儿



检测结果:

胎儿右位主动脉弓，胎儿双侧肾盂分离

1. CNV类型: **缺失**
2. 染色体与基因组位置: **[hg19] 22q11.21 (chr22: 18856356 - 21739888) *1**
3. CNV大小: **2.88Mb**



微缺失综合征最主要
临床表现有: **心脏缺
陷、胸腺发育不全、
咽腭闭锁不全伴腭裂、
甲状旁腺发育不全版
低钙血症、异常面容
等。**

CNV检测案例-胎儿



ATCG

该异常在正常人数据库不出现，在Decipher疾病数据库中已报道与22q11

deletion syndrome (Velocardiofacial / DiGeorge syndrome)相关

MIR1306;POM121L4P;POM121L8P;PRODH;AIFM3;CLDN5;TXNRD2;PI4KAP1;THAP7;AS1;TUBA3FP;GP1BB;C
DC45;COMT;SLC25A1;ARVCF;GSC2;KLHL22;DGCR8;SERPIND1;TSSK2;DGCR6L;LOC150185;SEPT5;GP1BB;
RIMBP3B;RIMBP3C;TMEM191A;ZDHHC8;P2RX6;SCARF2;PI4KA;SEPT5;RANBP1;MIR1286;RIMBP3;UFD1L;
DGCR5;ZNF74;CLTCL1;C22orf29;CRKL;MIR4761;DGCR9;P2RX6P;LOC400891;SNAP29;GNB1L;DGCR2;MED1
5;C22orf39;TBX1;SLC7A4;LOC150197;DGCR6;RTN4R;TRMT2A;C22orf25;LOC729444;DGCR14;MRPL40;LZTR
1;THAP7;MIR3618;BCRP2;LOC284865;DGCR10;DGCR11;HIRA;LOC388849;TMEM191B;MIR185

功能基因	遗传方式	疾病类型
PRODH	1.AR 2.AD	1.高脯氨酸血症 I 型 2.精神分裂症 4. 易感性
GP1BB	AR	1. Bernard-Soulier 综合征, B 型 2. 巨型血小板障碍
COMT	AD	1.恐慌症, 易感性 2. 精神分裂症, 易感性
SERPIND1	AD	由于肝素辅因子 II 不足导致的血栓
SCARF2	AR	Van den Ende-Gupta 综合征
PI4KA	AR	多小脑回、裂、小脑发育不全和关节挛缩症
SNAP29	AR	脑发育不全、神经病变、鱼鳞病、和掌跖角化综合征
TBX1	1.AD 2.AD 3.AD 4.-	1.法洛四联症 2.DiGeorge 综合征 3.腭心面综合征 4. 异常面容综合征
RTN4R	AD	精神分裂症, 易感性
LZTR1	1.AD 2.AD	1.努南综合征 2. Schwannomatosis-2, 易感性

CNV检测案例-父母



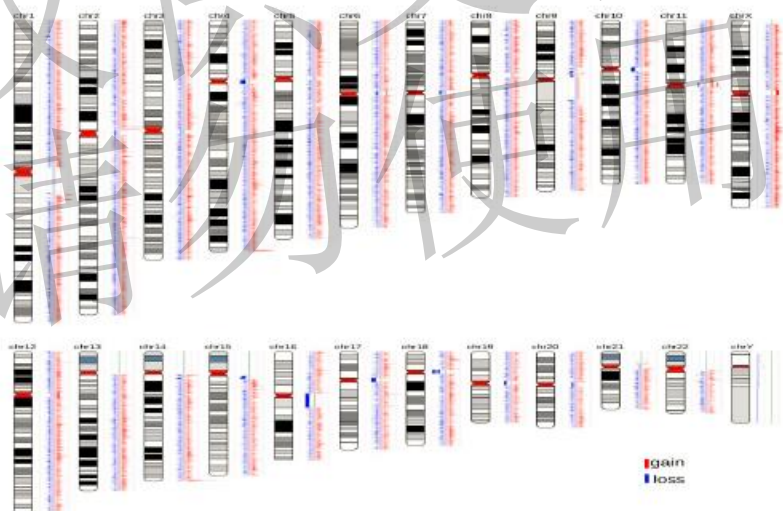
父亲检测结果:

未检测到22q11.21区缺失

检测结果:

未发现疾病相关 CNV 区域

其他不致病 CNV 区域具体细节图如下:



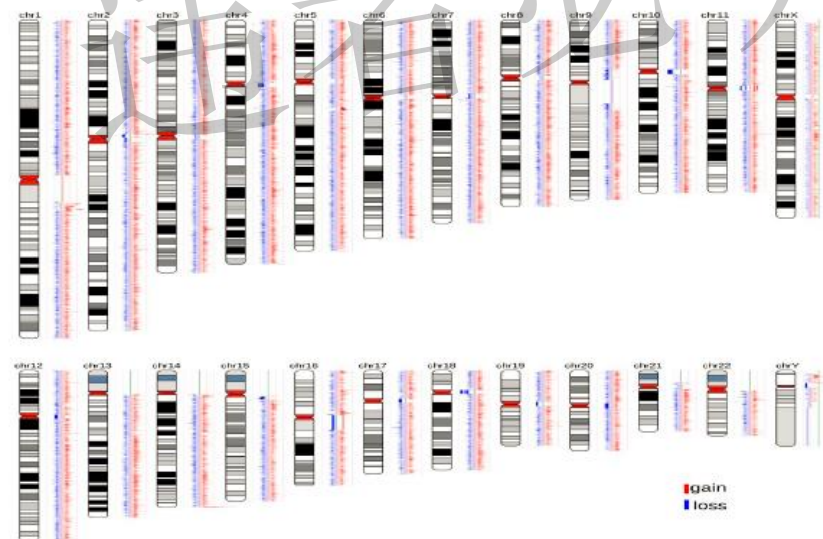
母亲检测结果:

未检测到22q11.21区缺失

检测结果:

未发现疾病相关 CNV 区域

其他不致病 CNV 区域具体细节图如下:



CNV检测结果的解读



ATCG

考虑因素	具体意见
致病性变异	CNV在以往的文献中明确了致病的临床意义。 注：检测到的CNV区域包括已报到过的明确致病区域。
不确定临床意义的CNV	1. 不确定临床意义可能致病 a. 个案报告，但具有明确的断裂点和表型且和患者临床特征相关。 b. 在CNV区域内有明显的功能和患者病因有关的基因。 2. 不确定临床意义可能非致病性变异 a. 因CNV大小超过了实验室建立的标准而被报告，但该CNV区域内没有基因。 b. 该CNV在数据库的少数病例中有描述，但亦非多态性。 3. 不确定临床意义 a. CNV区域内包含基因，但基因是否是剂量敏感型未知。 b. CNV在多个文献或数据库的报道结果矛盾，其确切的临床意义尚无结论。
非致病性变异	CNV在多个已有的文献或数据库资料均报道为良性变异 注：在定义非致病性变异时还应注意CNV的种类。例如，某些区域的重复变异可能是非致病性的CNV，而在同一区域内的缺失变异可能有临床意义。

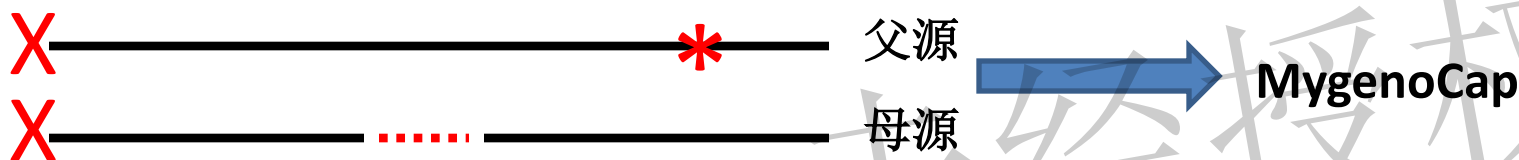


研究方向以及研究方案

阴性结果原因分析



1. 该基因上存在杂合性缺失



2. 另一个突变位点在非编码区

启动子区域检测

■ UTR存在点突变：调控区（启动子）

3. 另外一条染色体高度甲基化

甲基化水平检测

■ 另一条染色体由于高度甲基化而失活

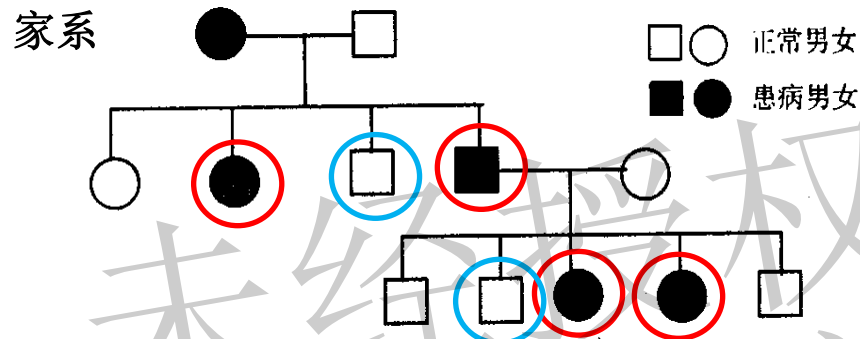
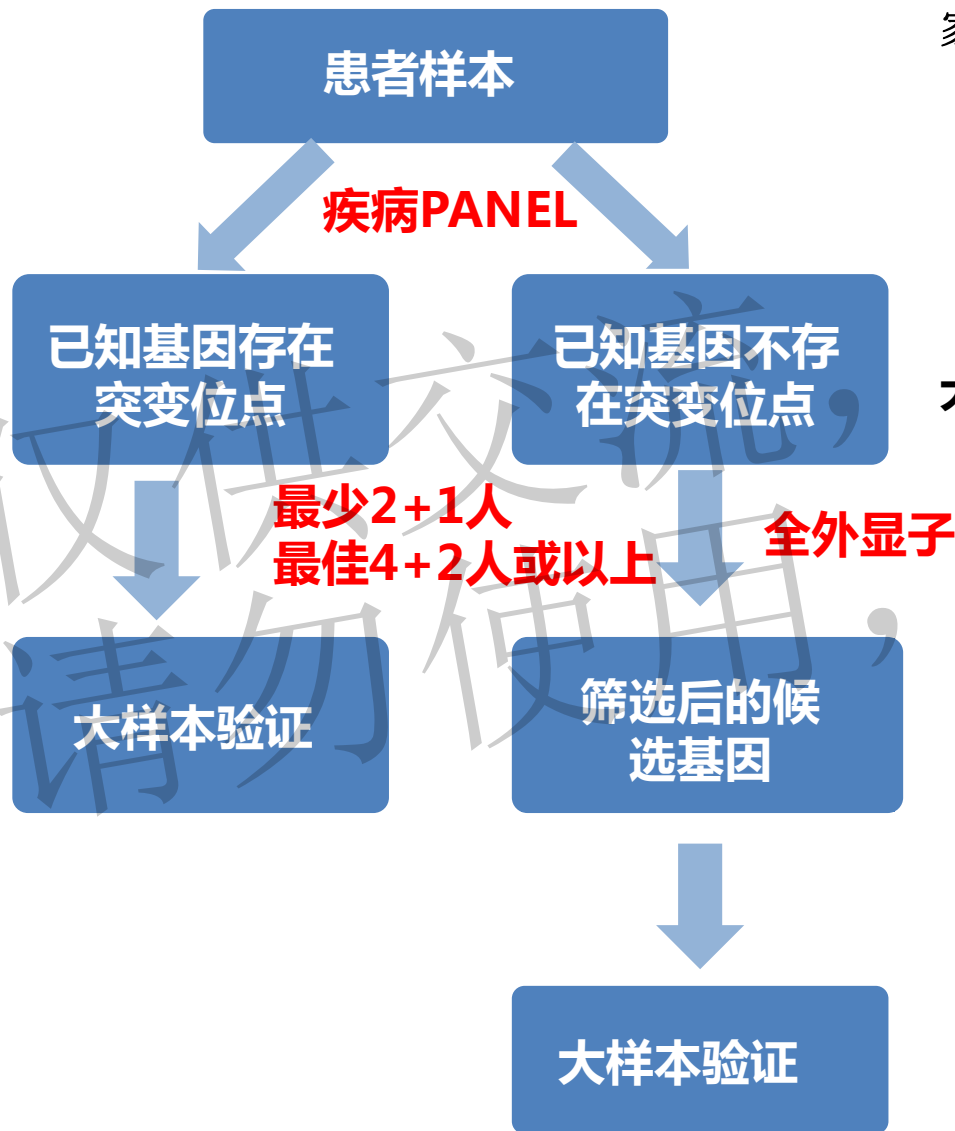
4. 存在新的致病基因

全外显子测序

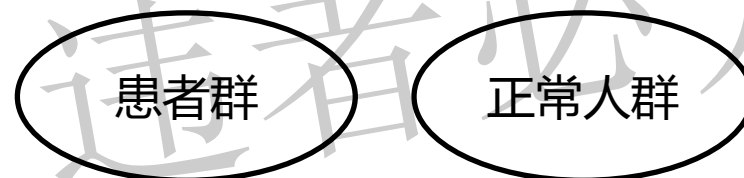
■ 目前该疾病的检出率是否较低

可能性

捕获测序技术科研思路



大样本

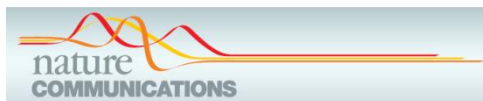


方案一：

- 1-2患者用MygenoCap已有Panel检测
(家系内正常人对照进行验证)
- 已知基因未发现突变
- 4个患者全外显子获取候选新基因
(2个正常人对照)
- 家系内验证，以及大样本验证

方案二：

- 4个患者全外显子获取候选新基因
(2个正常人对照)
- 家系内验证，以及大样本验证



ARTICLE

Received 13 Aug 2013 | Accepted 26 Feb 2014 | Published 27 Mar 2014

DOI: 10.1038/ncomms4517

OPEN

SLC7A14 linked to autosomal recessive retinitis pigmentosa

Zi-Bing Jin^{1,2}, Xiu-Feng Huang^{1,2}, Ji-Neng Lv^{1,2}, Lue Xiang^{1,2}, Dong-Qing Li^{1,2}, Jiangfei Chen³, Changjiang Huang³, Jinyu Wu⁴, Fan Lu^{1,2} & Jia Qu^{1,2}

Mutational screening of known RP-related genes. To reveal the underlying genetic defect in this patient, we initially screened 144 genes that are known to be related to RP by using our established targeted exome-sequencing approach³. No pathological mutations were found in any of these known genes.

材料与方法: RP家系, 针对家系患者采用迈基诺公司 GenCap 眼科疾病相关基因捕获分析方法排除在已知RP致病基因中的突变, 然后对未分析到突变的样本进行全外显子组捕获分析, 发现新基因, 使用Sanger技术在大样本中进行验证。在模式动物斑马鱼和小鼠中进行功能验证。

结果: 发现了一个新的RP致病基因SLC7A14, 248名患者大样本验证发现该基因突变在RP患者中比例为2%, 表达分析显示该基因在哺乳动物视网膜光受体细胞中特异性表达。

案例研究思路



流程

将RP相关的已知基因
144个（GenCap）筛查

未找出致病突变的家系样本
做全外显子测序

找出新的潜在基因在散发Rp疾
病中验证突变频率（2%）

在斑马鱼和小鼠中敲除进
一步验证

诊断率数据
疾病基因数据库
Plos One文章



文章

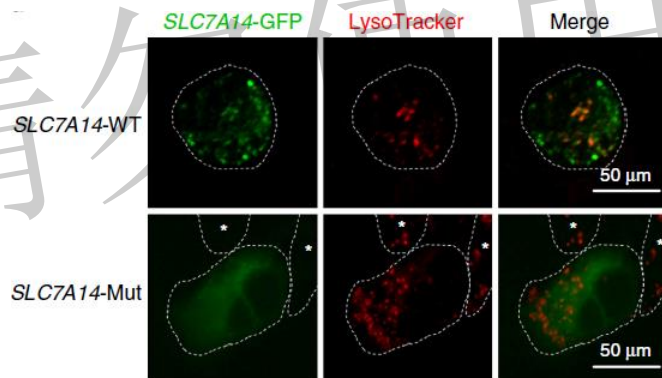
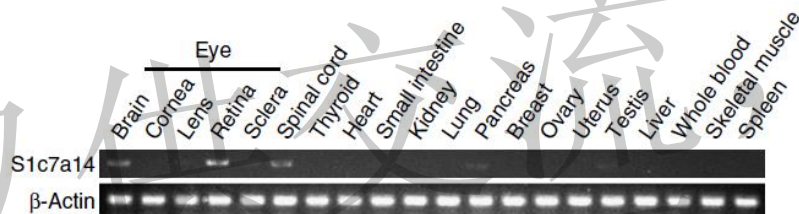
致病新基因功能验证



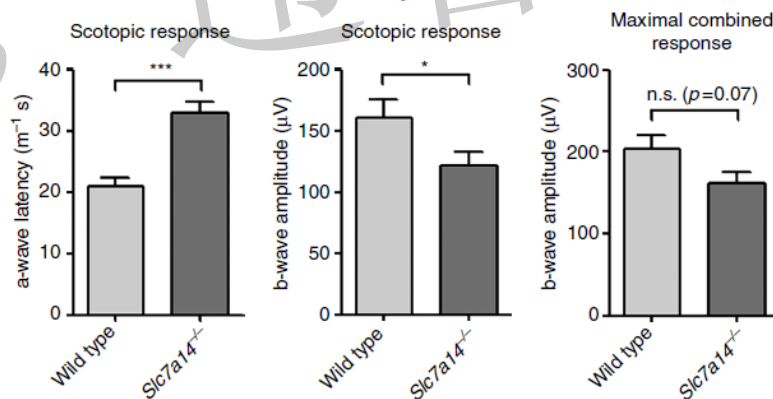
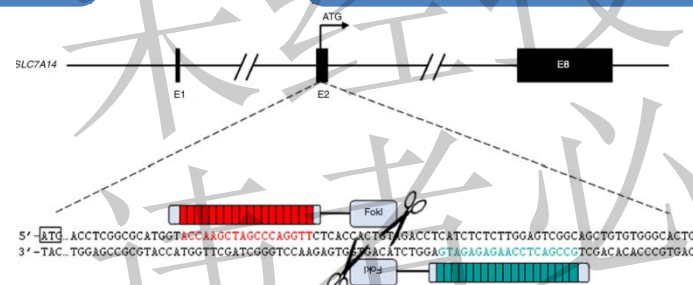
新的致病基因

蛋白功能预测
蛋白功能实验

动物模型敲除实验
小鼠或斑马鱼



1. 蛋白功能实验:
分布及表达
2. 蛋白之间的相互作用



1. 基因敲除动物模型 (ESC or Talen or Cas9)
2. 动物生理实验, 看有无相应的表型



MyGenostics 技术平台

1 实验基地

注册2200万元，在空港工业园建立医学检验所（2500平米），员工**260多人**，>50%硕士及以上学历，100%拥有本科学历。

2 合作单位

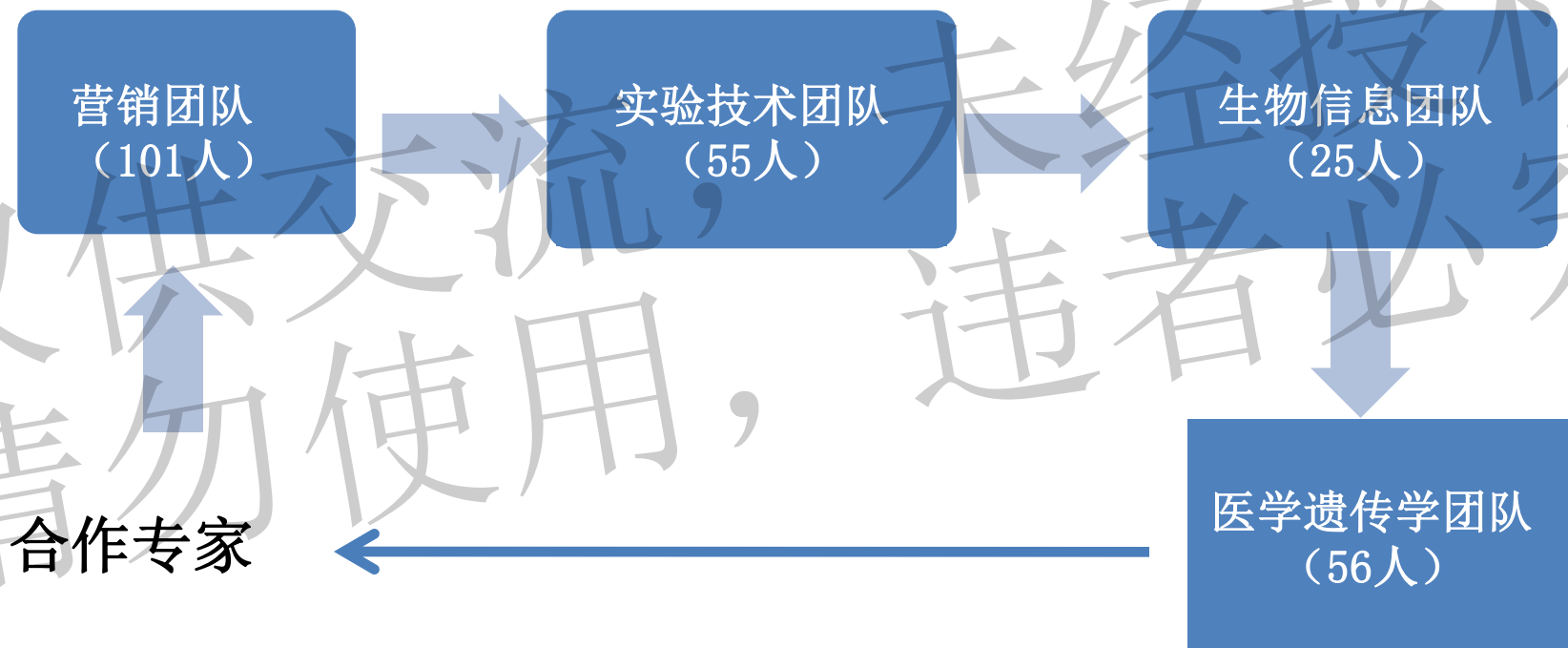
已经和北大妇儿，北京市儿童医院，协和医院，301医院，北医三院，安贞医院，北京妇产医院，北京军区总院等**184家**权威医院科室建立了合作关系。

3 送检样本量

已经从合作医院中验证了近**40000例**样本，诊断技术得到专家同行的肯定。

4 合作成果

累计辅助合作伙伴发表文章**85篇**：Nature Genetics, Nature Communication.....



检验资质与公司荣誉



北京市科委2012年度国际技术转移项目
北京市海聚人才
北京市科委2013科技新星
承担“973”项目子课题
北京市国际科技合作示范基地等

国家高新技术企业

中关村高新技术企业

科技部科技型中小企业技术创新基金



基于新一代基因组测序的癌症个体化诊疗体系

北京市国际科技合作基地

2014年—2016年

北京市科学技术委员会

北京迈基诺 感谢我们的合作伙伴！ 共同推动临床基因诊断！

THANKS!

邮箱：jw2231@mygeno.cn

电话：18601355188



北京迈基诺基因科技股份有限公司
MyGenostics Inc.
地址：北京市顺义区空港新区B区巨鸿大厦1层
电话：010-56265283/400-003-5255
网址：www.mygeno.cn(中文)；www.mygenostics.com(英文)
邮箱：service@mygeno.cn



GenCapTM