

Genetikai vizsgálatok

Balogh István

Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai Tanszék

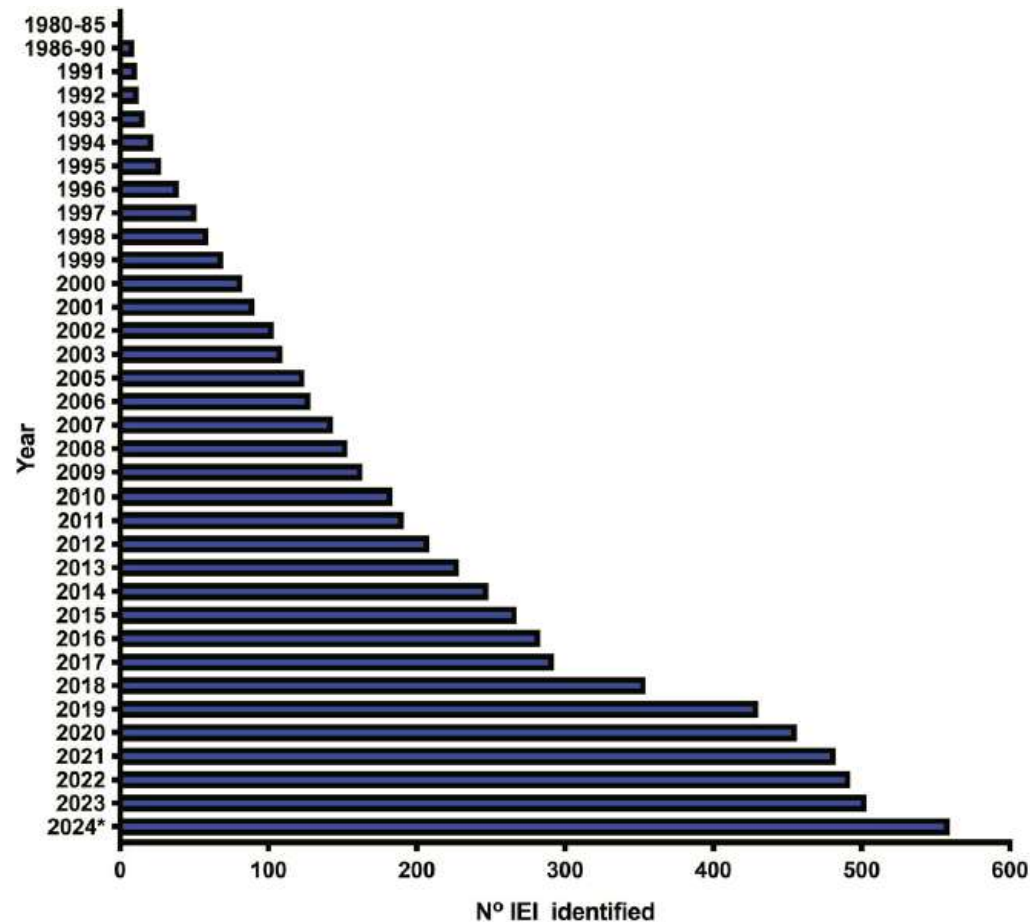
Debreceni Egyetem
Klinikai Központ
Klinikai Genetikai Központ



DEBRECENI
EGYETEM

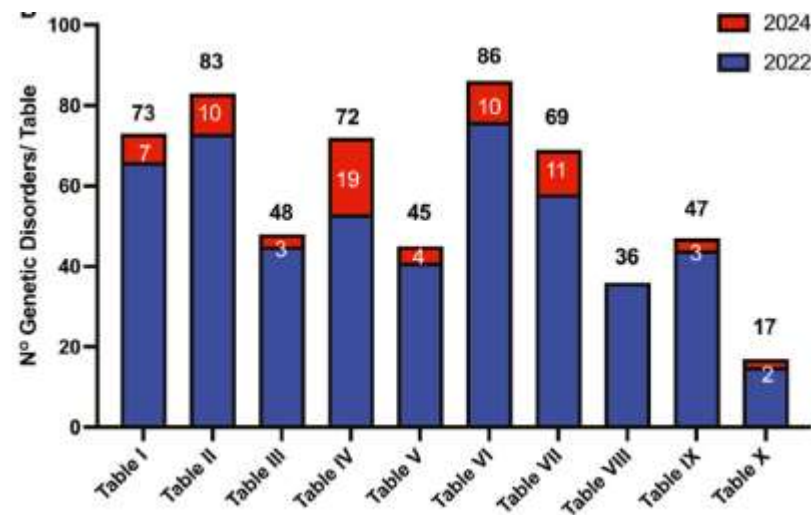
Primer immunhiányos betegségek

- Monogénesen öröklődő, csírasejtes génvariánsok által okozott veleszületett immundefektusok
- Prevalencia: 1/1.200 - 1/10.000
- Jelenleg 559 betegség, háttérükben 508 azonosított génnel



International Union of Immunological Societies (IUIS) klasszifikáció

- I, A celluláris és a humorális immunitást érintő immundeficienciák
- II, Kombinált immundeficienciák társult vagy szindrómás jellegekkel
- III, Túlnyomóan antitest deficienciák
- IV, Az immunreguláció betegségei
- V, Veleszületett phagocytá szám- vagy funkcióbeli defektusok
- VI, Az intrinsic és a veleszületett immunitás zavarai
- VII, Autoinflammációs zavarok
- ~~VIII, Komplement deficienciák~~
- IX, Csontvelőelégtelenség
- ~~X, Fenokópiák~~



10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 1 Four or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more serious sinus infections within 1 year.
- 3 Two or more months on antibiotics with little effect.
- 4 Two or more pneumonias within 1 year.
- 5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 7 Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- 8 Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 9 Two or more deep-seated infections including septicemia.
- 10 A family history of PI.

Presented as a public service by:



Jeffrey Modell
Foundation | Curing PI
Worldwide



Funding was made possible in part by a grant from the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).



National Heart,
Lung, and Blood
Institute (NHLBI)



NATIONAL
CANCER
INSTITUTE



PPTA
Plasma Protein Therapeutics Association



National Institute of
Allergy and Infectious
Diseases (NIAID)



NICHD
National Institute of Child Health and Human Development



ADMA
BIOLOGICS



CSL Behring
Biotologics for Life



GRIFOLS



HORIZON
BIOPHARMA



KEDRION



octapharma



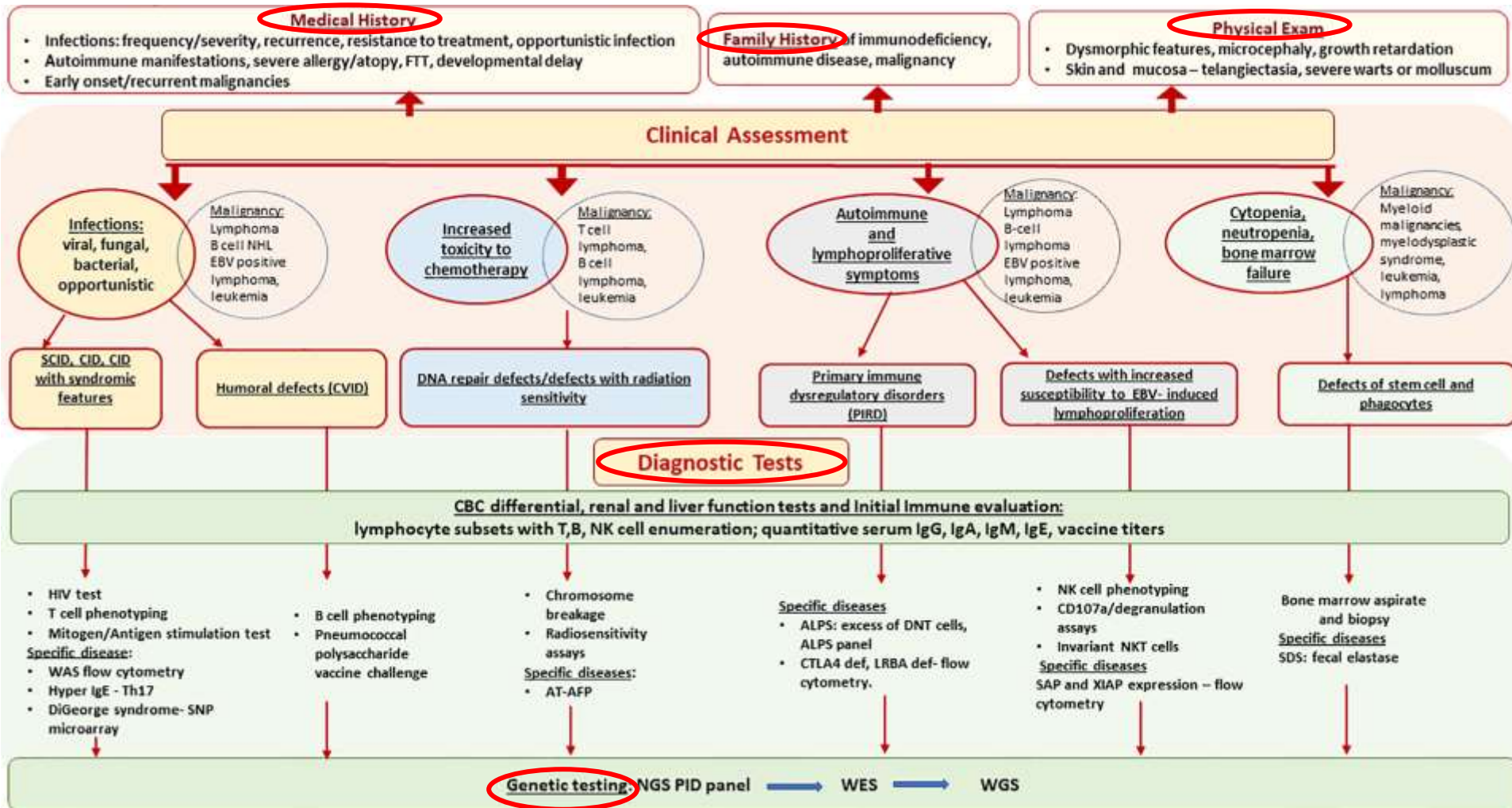
These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2021 Jeffrey Modell Foundation
For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info4pi.org

Other possible manifestations:

- Autoimmune symptoms
- Periodic fever
- Allergies
- Malignancies

Quinn, J., Modell, V., Orange, J.S. *et al.* Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol* 18, 19 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s13223-022-00662-6>

Diagnosics

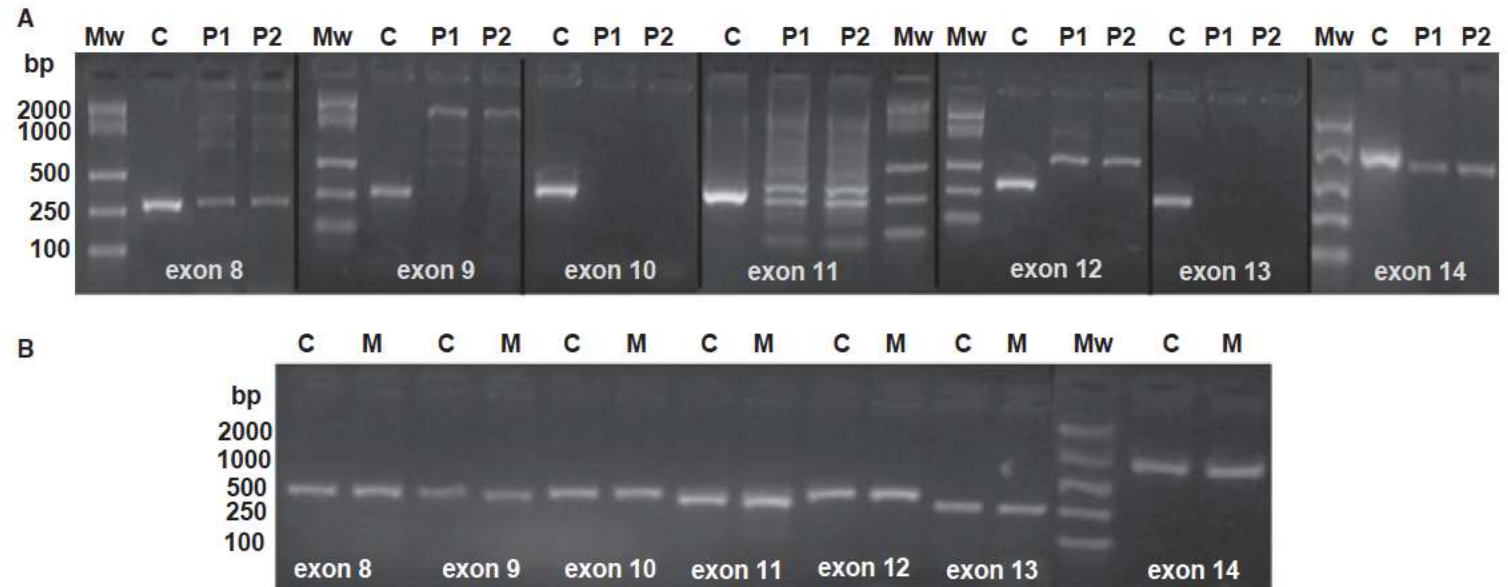


Kópiaszám változás kimutatása

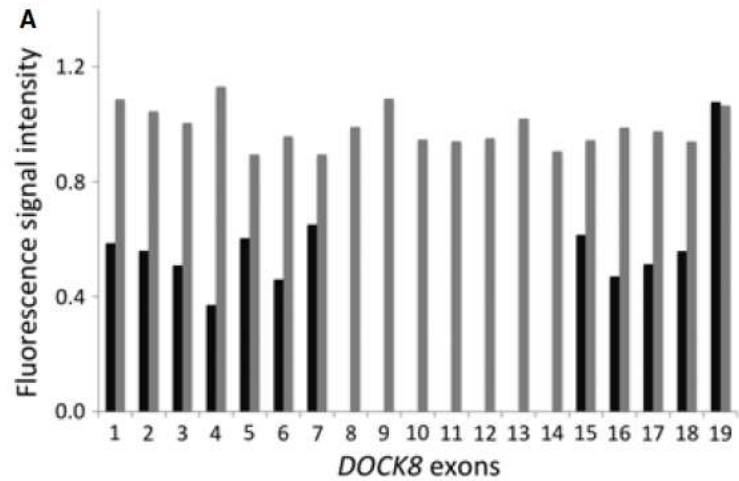
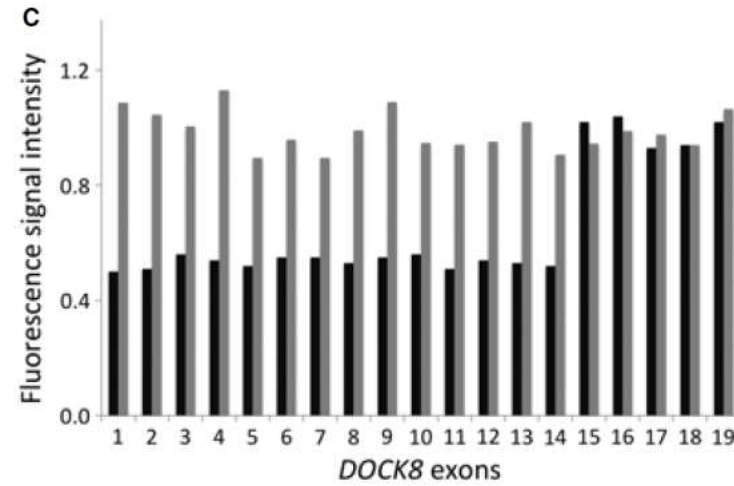
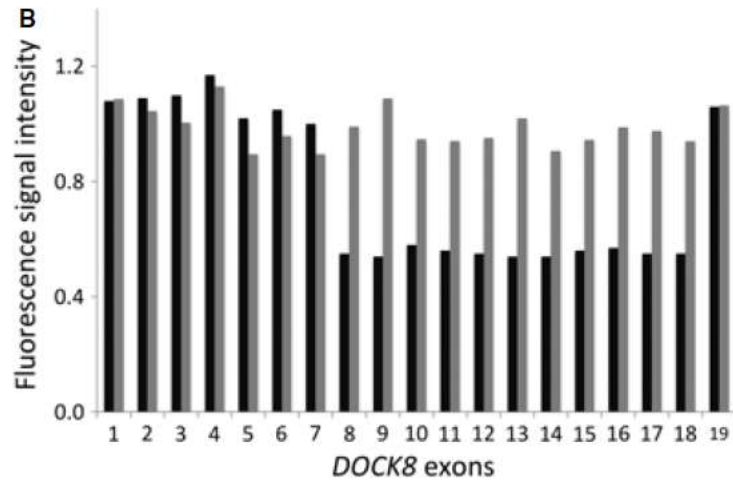
DOCK8 CNV primer immunhiányban

Table 1 Clinical and laboratory features of the patients with DOCK8 deficiency

Patient	Patient P1	Patient P2	
Age (yr)	11	6	
Sex	Female	Female	
Pneumonia	3 yr (3–4 per year) ¹	10 mo (1–2 per yr)	
Bronchitis	2 yr (1–2 per year)	2 yr (1–2 per year)	
Sinusitis	2 yr (1–2 per year)	2 yr (1–2 per year)	
Otitis media	2.5 yr (1–2 per year)	1.5 yr (1–2 per year)	
Bacterial skin infection	2.5 yr	No	
Mucocutaneous candidiasis	2.5 yr	No	
Genital candidiasis	3.0 yr (recurrent)	2.5 yr (recurrent)	
Herpes simplex virus infection	2 yr	No	
Atopic dermatitis	2.5 yr	2.5 yr	
Food allergy	2.5 yr ²	2.5 yr (egg)	
Asthma	3.0 yr	No	
			Normal
Eosinophils (G/l)	7.40	0.68	0.01–0.60
Lymphocytes (G/l)	1.83	2.12	0.9–4.44
CD3 ⁺ (%)	30.2	34.1	55–78
CD4 ⁺ (%)	13.2	16.4	27–53
CD8 ⁺ (%)	17.4	10.5	19–34
CD19 ⁺ (%)	64.3	48.4	10–31
CD3-CD56 ⁺ (%)	2.30	13.5	4–26
Serum immunoglobulins			
IgM (g/l)	0.46	0.14	0.52–3.25
IgG (g/l)	12.9	10.1	5.4–15.1
IgA (g/l)	2.60	2.63	0.52–1.50
IgE (kU/l)	7071	604	<120
Specific antibodies			
<i>Str. pneumoniae</i> (μg/mL) ³	0.38	1.03	>9.2



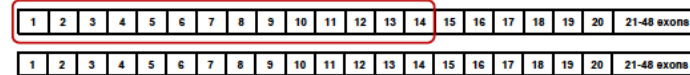
DOCK8 CNV primer immunhiányban



D

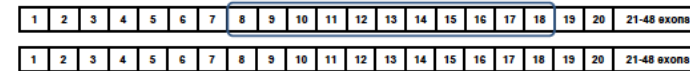
MOTHER

1-14 exon deletion



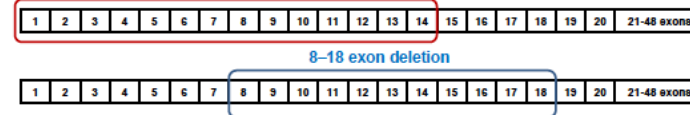
FATHER

8-18 exon deletion

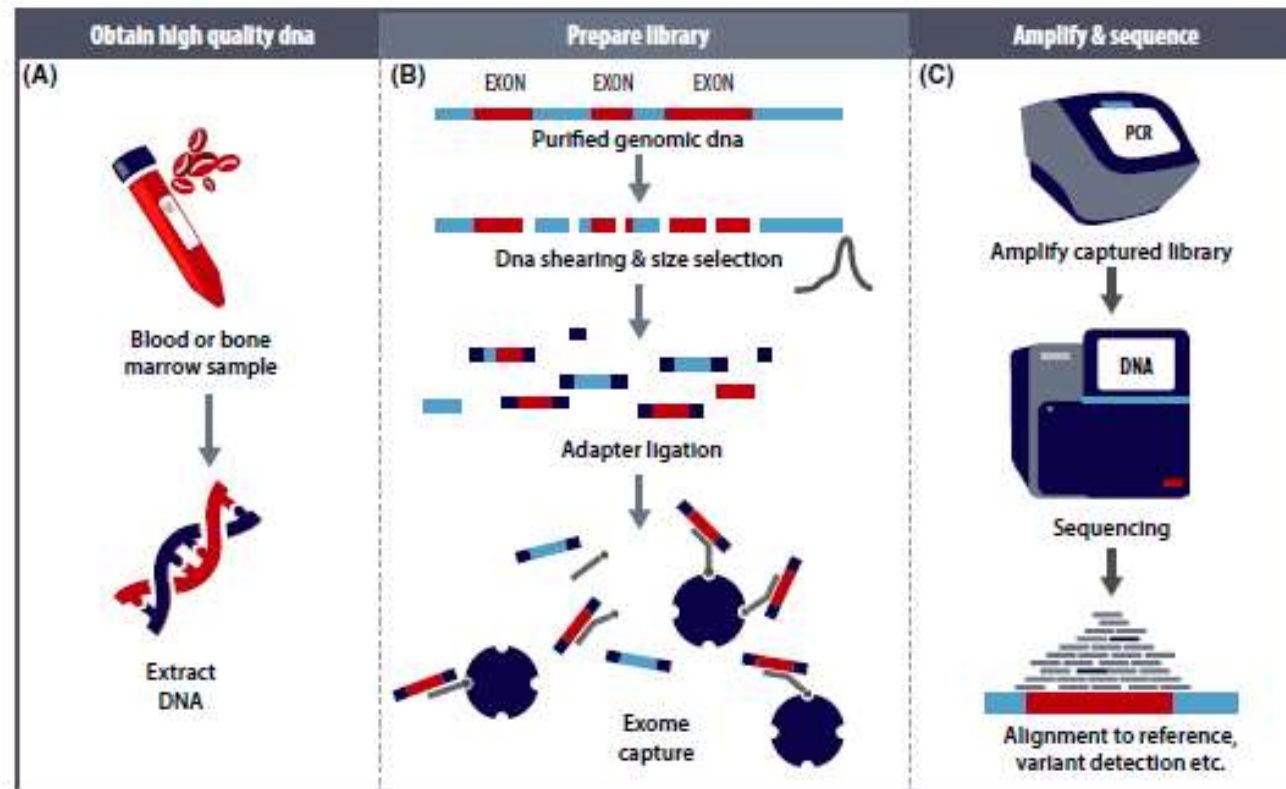
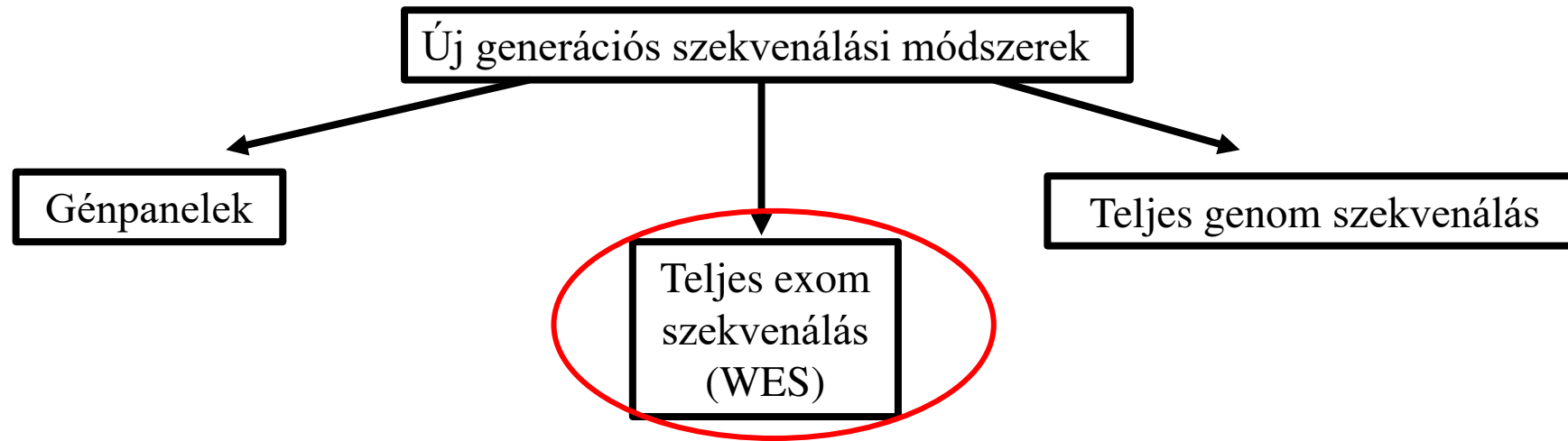


P1 and P2

1-14 exon deletion



Kohorsz vizsgálát WES módszerrel



Módszertan

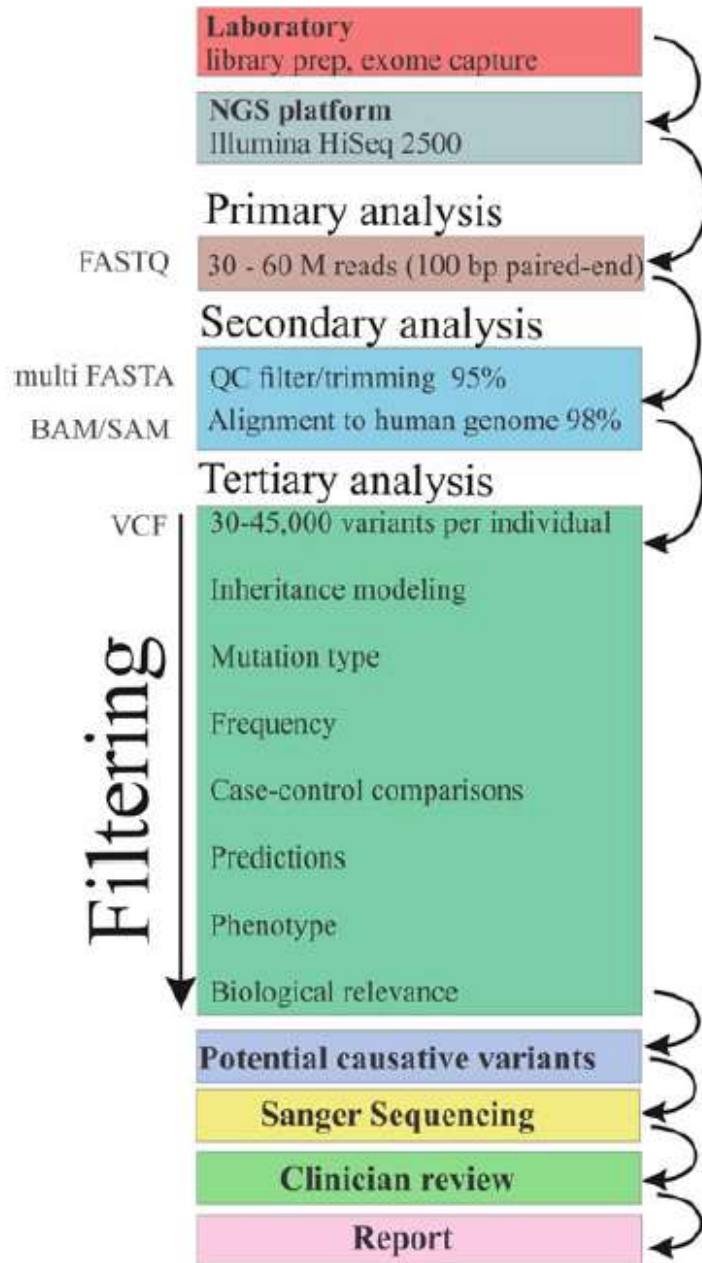
Szekvenálás

- Minta: perifériás vérből izolált genomi DNS
- Könyvtárkészítés: Twist Library Preparation EF (Twist Bioscience)/Illumina DNA Prep with Enrichment/Nextera DNA exom kit
- Futtatás: Illumina NextSeq 500/2000

Analízis

- $MAF < 1\%$
- Virtuális génpanelek a fenotípusnak megfelelően: PID/Autoinflammatorikus betegségek, periodikus láz/VEO-IBD/CGD/Neutropenia/Hematológiai betegségek+ACMG SF (<https://labmed.unideb.hu/hu/node/1401>)
- ClinVar és HGMD Professional adatbázisokban szereplő patogén variánsok
- Franklin variánsklasszifikációs algoritmus a fenotípus-genotípus összefüggések keresésére
- Variánsklasszifikáció az ACMG kritériumok szerint

Szekvenálási adatok értékelése



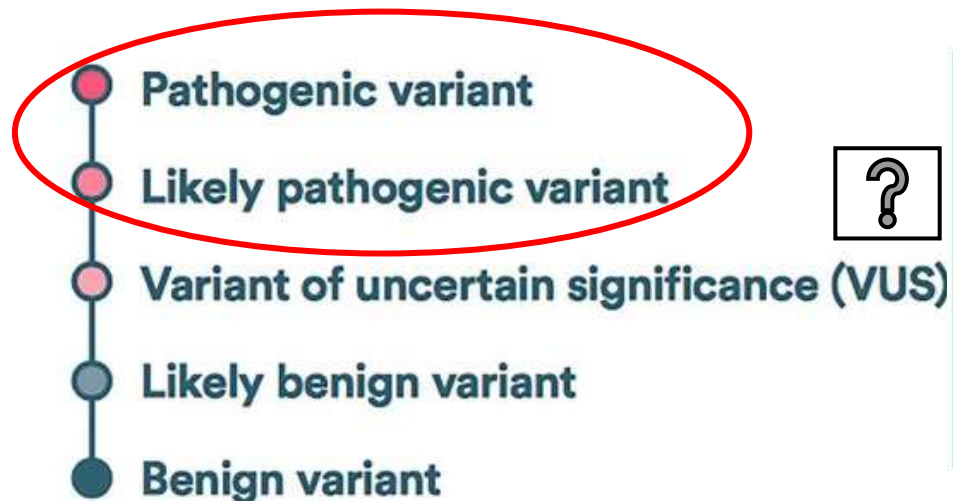
Elsődleges analízis: nyers adat generálás, tartalmazza a megszekvenált nukleotidokat és a minőségi paramétereket (FASTQ).

Másodlagos analízis: a nukleotid szekvenciák referencia genom szekvenciához illesztése (BAM).

Harmadlagos analízis: a 30,000-45,000 variáns leszűkítése a potenciális kóroki tényező(k)re (virtuális génpanel)

Patogén variáns vagy ártalmatlan polimorfizmus?

- HGMD (Human Gene Mutation Database)
- GnomAD
- ClinVar
- Predikációs eszközök
- Funkcionális vizsgálatok



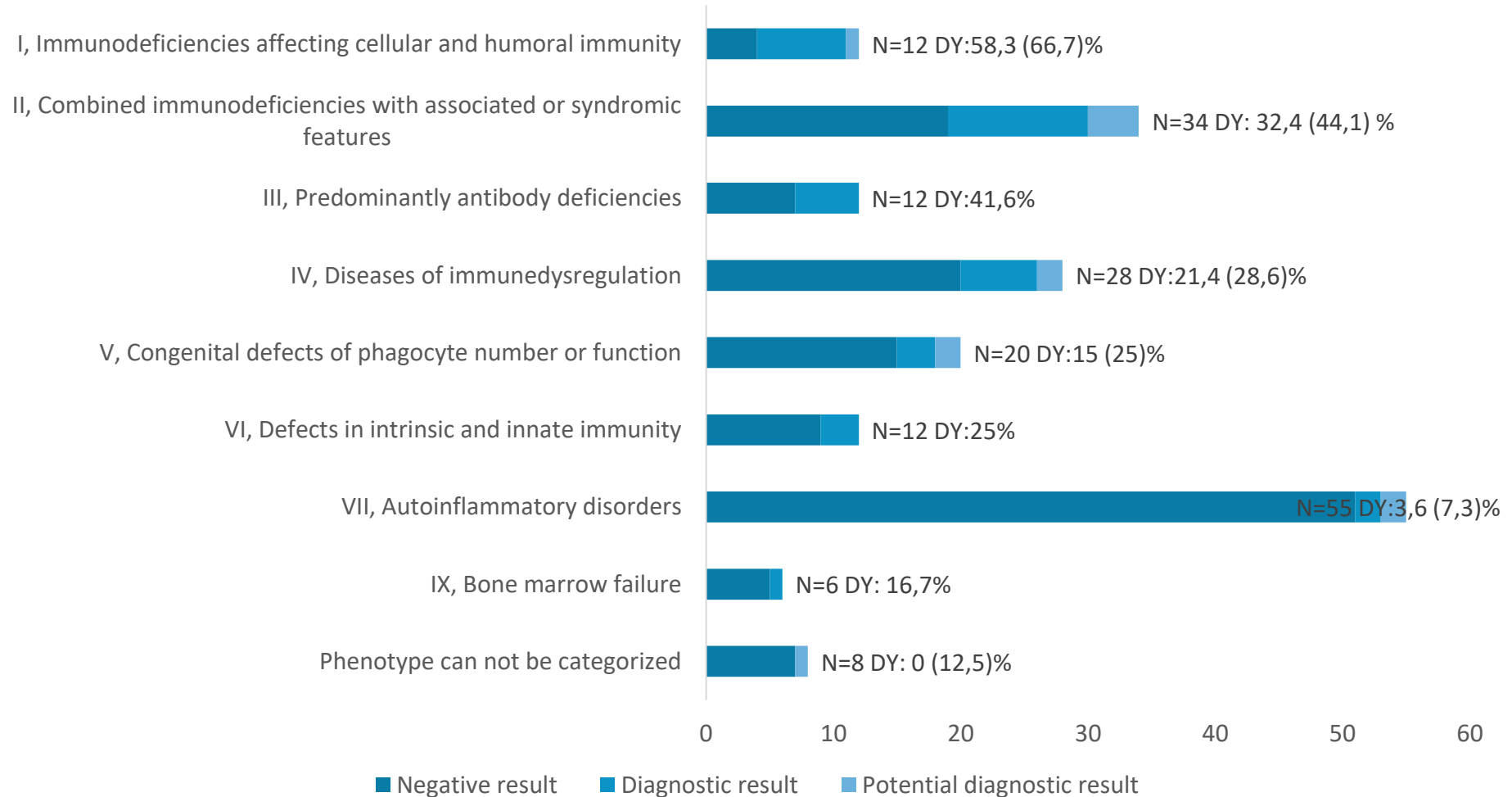
	Definition
Pathogenic	>99% certainty of being disease-causing
Likely pathogenic	>90% certainty of being disease-causing
Unknown significance	10–90% certainty of being disease-causing
Likely benign	>90% certainty of not being disease-causing
Benign	>99% certainty of not being disease-causing

Table 2: Classifications of pathogenicity for genomic variants⁴⁸

Saját eredmények

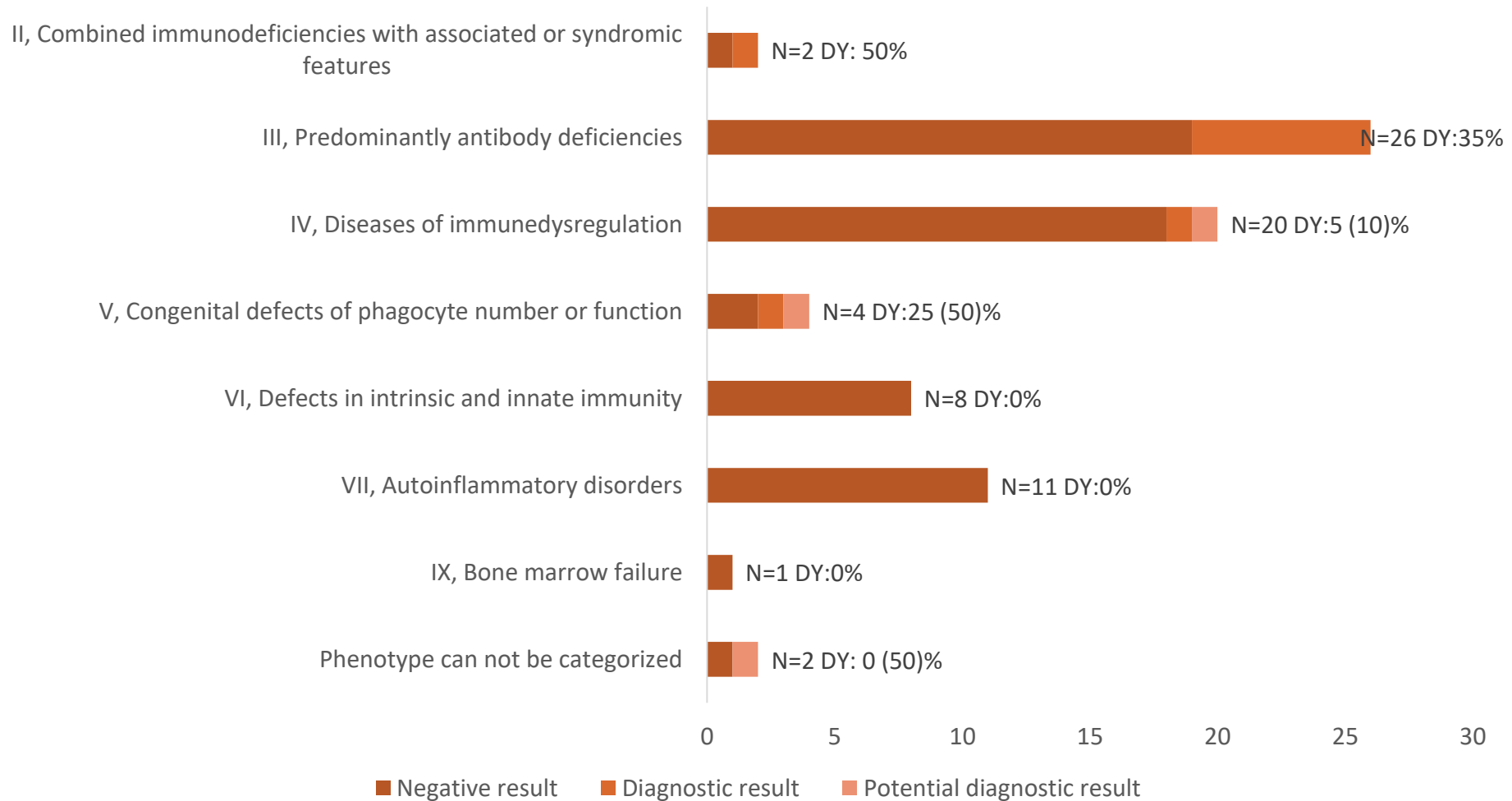
Pediatric cohort N=187 (M/F ratio 59,9%/41,1%) Mean age: 6,5 years [0,1-17,7]

Diagnostic yield of WES by IUIS subgroups in pediatric population



Adult cohort N=74 (M/F ratio 43,2%/56,8%) Mean age: 36,7 years [18,1-68,4]

Diagnostic yield of WES by IUIS subgroups in adult population



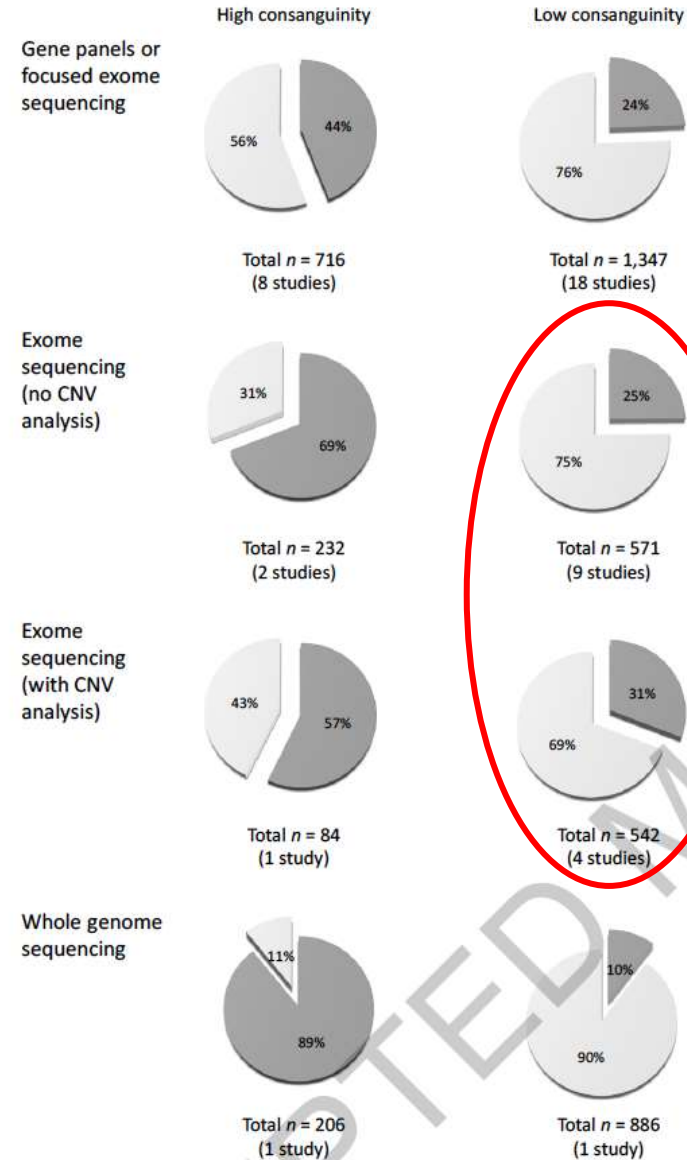
Discussion

Overall DY in children: $35(49)/187 = 19,2$ (26,7) %

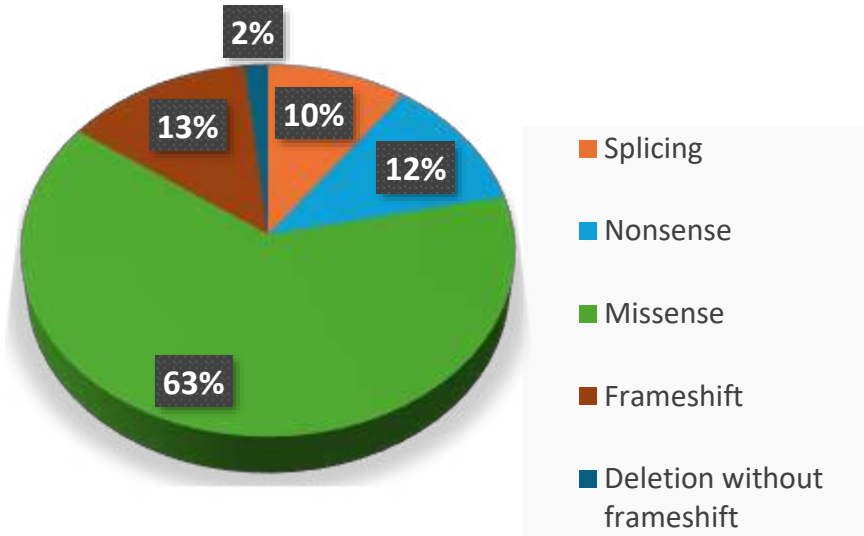
Overall DY in adults: $9(12)/74 = 12,2$ (16,2) %

Overall DY of total cohort: $45(61)/262 = 17,2$ (23,3)%

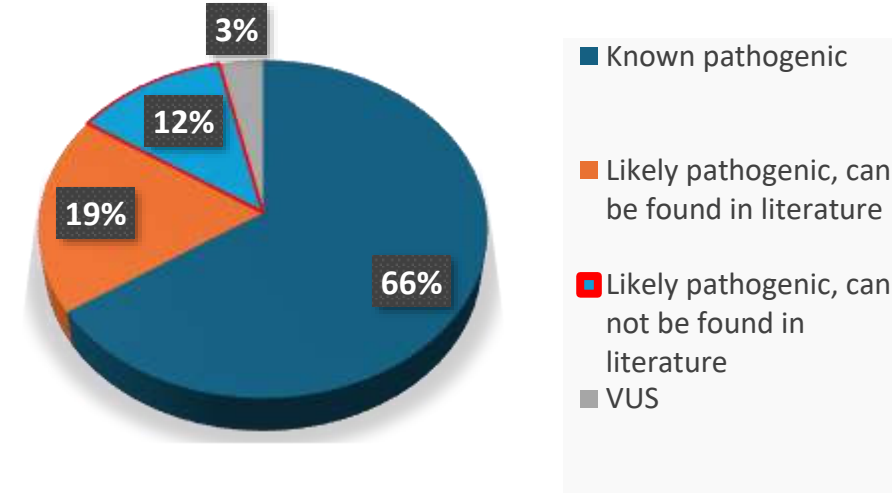
■ Positive molecular diagnosis □ Negative molecular diagnosis



**Detected variants according to mutation type
N=58**



**Detected variants according to ACMG classification
N=58**



Novel disease-causing genetic variants detected classified as likely pathogenic

Gene	Sequence change	Amino acid change	Type of mutation
<i>IL2RG</i>	c.924+2T>C	-	Splicing
<i>ADA</i>	c.905C>T	p.(Ser302Phe)	Missense
<i>BTK</i>	c.115T>A	p.(Tyr39Asn)	Missense
<i>FAS</i>	c.385T>A	p.(Cys129Ser)	Missense
<i>XIAP</i>	c.-32-2A>G	-	Splicing
<i>STAT1</i>	c.624_626del	p.(Asn208del)	Deletion
<i>MVK</i>	c.943_944delCT	p.(Leu315Glyfs*51)	Frameshift

WES vizsgálatok diagnosztikus hatékonysága különböző betegségcsoportokban a DE Klinikai Genetikai Központban (korábbi adatok)

Betegségcsoport	Mintaszám	Pozitív lelet	Detektálási szenzitivitás
Neurológiai (epilepszia, agyi malf, neurodeg, ataxia)	77	46	60%
Neuromusculáris (myopathia, neuropathia)	64	41	64%
Fejlődésbeli késés, értelmi elmaradás, autizmus	61	30	49%
Kongenitális malformációk, összetett szindrómák	111	58	52%
Anyagcserebetegségek	38	15	40%
Kötőszöveti-és bőrbetegségek, sketetális dysplasiák	38	21	55%
Immunológiai, hematológiai betegségek (PID, AIS, IBD, allergia, anaemia, leukemia)	305	67	22%
Egyéb (tüdőbetegségek, rasopathiák, hallás, szemészeti, kardiológia, nephrológia)	45	19	42%
Összesen	687	285	42%

Amikor a WES nem elég

Genom szekvenálás jelentősége veleszületett immunhiányos betegségekben - esetismertetés

Esetismertetés - Klinikai kép

Születési dátum: 2022.03.21. Egypetējű ikerpár (33. hét)

Fenotípusosan az egypetējű ikerpár mindkét tagja érintett:

- Dysmorphiás küllem (rövid ornyereg)
- Proximalis csöves csontok rövidültek
- Születés után 1-2 héttel testszerte hámló, plakkos bőr
- Laboratóriumban szignifikáns eosinophilia igazolódott
- axillaris és inguinális lymphadenomegalia
- A SCID egyik formája, az Omenn szindróma alapos gyanúja merült fel immunológiai szakvélemény, a klinikai tünetek és az elvégzett áramlási citometriai vizsgálatok alapján. (T-B-NK+)

Proband1:

2022.10.10. Csontvelői őssejt transzplantáció

2022.11.24. Sokszervi elégtelenség miatt exitált.

Proband2:

2022.04. Szepszis és gravis anémia igazolódott.

Szívzörej háttérében coarctatio aortae, vaskosabb izomzatú bal kamra, kettős FoA igazolódott.

2022.10. Vírusfertőzésekkel küzdve őssejttranszplantáció történt.

2022.11.06. Sokszervi elégtelenség miatt exitált.

Esetismertetés - Vizsgálatok összefoglalása

2022.08.15. WES vizsgálat történt mindkét probandnál PID virtuális génpanellel: **Negatív** eredménnyel.

2022.09.13. Ezután Array CGH vizsgálat is történt: **Negatív** eredménnyel.



WGS

Exom szekvenálás eredménye (Kelt.: 2022.08.15.)

EREDMÉNY:
A fenotípussal összefüggésbe hozható patogén eltérést nem tudunk kimutatni.

MÓDSZERTAN:
A vizsgálatot perifériás vérből izolált genomiális DNS-ből végeztük. A DNS könyvtárkészítéshez Twist Library Preparation EF kitet (Twist Bioscience) használtunk, mely lehetővé teszi kb. 20 000 protein kódoló gén (teljes exon) kódoló régióinak és az exon-intron határoknak (+/-20 nukleotid) az egyidejű vizsgálatát újgenerációs DNS szekvenálással. A futtatást IlluminaNextSeq készülékkel végeztük. A vizsgált DNS szakaszok 99,3%-a eléri a legalább 20-szoros lefedettséget, míg az átlagos nukleotidonkénti lefedettség 132-szeres volt. Az analízis során egy virtuális Primer immunhiánygénpanel (*1), továbbá az ACMG SF v3.0 panelt (*2) alkalmaztuk, melyek a fenotípussal kapcsolatba hozható gének, valamint a másodlagos találatokra vonatkozó ajánlásokban szereplő gének kódoló régióit és exon-intron határait (+/-20 nukleotid) vizsgálják. Szűrtünk továbbá a ClinVar (v2022-03-20) és HGMD Professional 2022.1 mutációs adatbázisokban szereplő patogén eltérésekre, valamint a Franklin variánsklasszifikációs algoritmust is alkalmaztuk a fenotípus-genotípus összefüggések keresésére. Az analízis során minden olyan variánst figyelembe vettünk a fenotípussal kapcsolatba hozható génekben, melyeknek allélfrekvenciája kisebb, mint 1%.

INTERPRETÁCIÓ:
Az analízis során [REDACTED] mintájában a fenotípussal kapcsolatba hozható génekben patogén eltérést nem tudunk kimutatni. Az alkalmazott módszer azonban csak kis genetikai eltérések vizsgálatára alkalmas. Nem kizárt a fenti gének általunk nem vizsgált régióiban (mély introni szekvenciák, szabályozó régiók) bekövetkezett mutáció vagy DNS szekvenálással nem vizsgálható genetikai eltérés (nagy inzerció, delécio) jelenléte, illetve egyéb, általunk nem vizsgált génekben előforduló eltérés.

JAVASLAT:
1. Genetikai tanácsadás.
2. ArrayCGH vizsgálat.

Esetleges bioinformatikai reanalízis igényével kérjük keressék meg a laboratóriumot!

NEAK engedélyező határozat száma: [REDACTED] A vizsgálat sikeresen megtörtént.

(*1) Primer immunhiány (Primary Immunodeficiency-PID) génpanel v:2022.01.27., 464 gén: Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2018;38(1):96-128. doi:10.1007/s10875-017-0464-9
(*2) ACMG Secondary Findings v3.0 panel:PMID: 34012068 <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01172-3/tables/1>

Eredmények - WGS

2 proband + szülők egyidejű vizsgálata

ÉRTÉKELÉS variáns filterezés:

1.) VAF: >0,2 (20% alatti variánsokra) és Read depths: >3

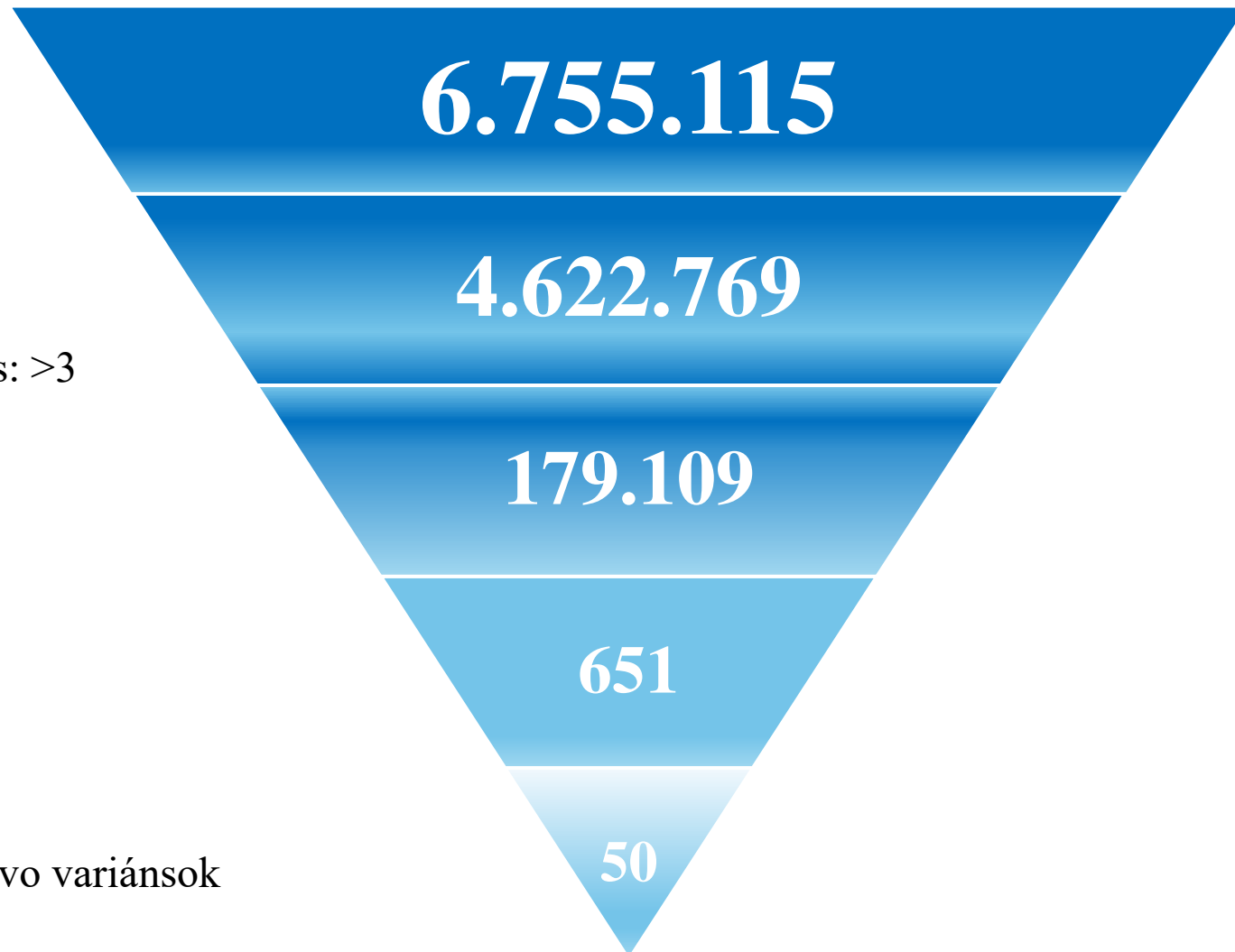
4.622.769 variáns

2.) Alt allele count <500 **179.109** variáns (gnomAD)

3.) Gene Name PID2024 456gén True **651** variáns

4.) ACMG+clinvar LP+P **50** variáns

(Homozigóta és összetett heterozigóta valamint de novo variánsok vizsgálata a szülőket is figyelembe véve)



Eredmények - WGS

RMRP gén (AR)

157660 MITOCHONDRIAL RNA-PROCESSING ENDORIBONUCLEASE, RNA COMPONENT OF; RMRP
(szabályozza a mitokondriális DNS-replikációt és az RNS-feldolgozást)

Proband1

NR_003051.3:n.147G>A +/-

NR_003051.3:n.-22_-3dup +/-

Proband2

NR_003051.3:n.147G>A +/-

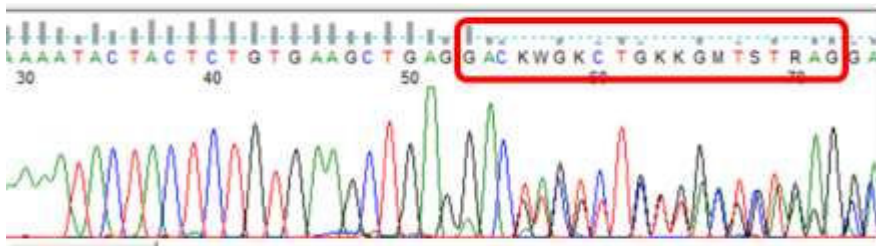
NR_003051.3:n.-22_-3dup +/-

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	View Clinical Synopsis	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
9p13.3	Anauxetic dysplasia 1		607095	AR	3
	Cartilage-hair hypoplasia		230250	AR	3
	Metaphyseal dysplasia without hypotrichosis		250460	AR	3

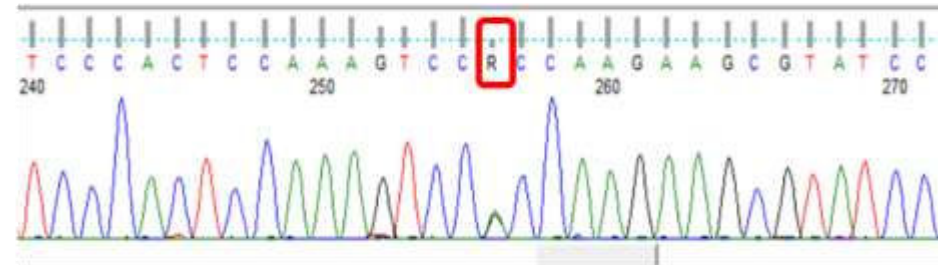
PheneGene Graphics

Anya



NR_003051.3:n.-22_-3dup +/- **LP**

Apa



NR_003051.3:n.147G>A +/- **LP**

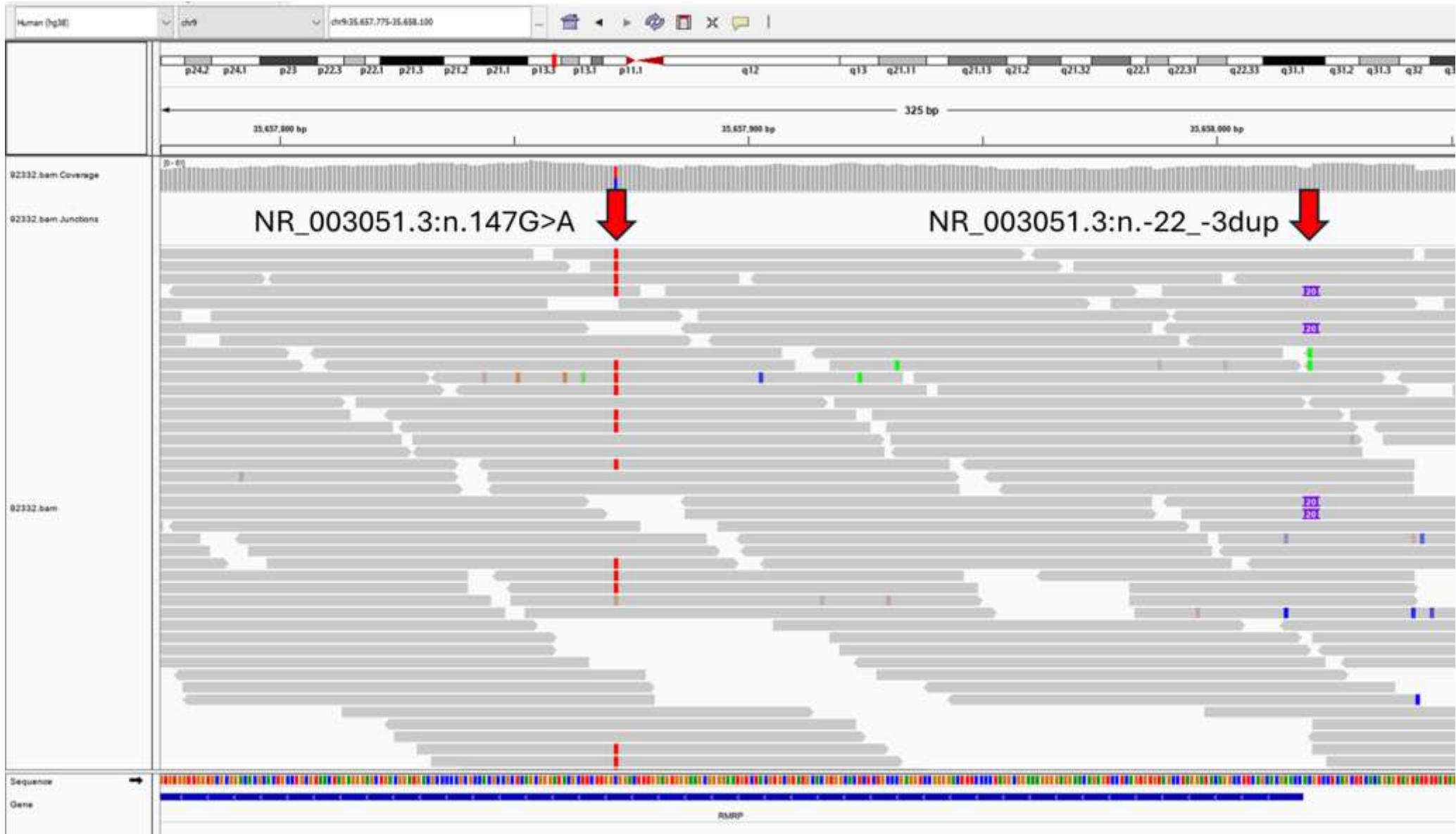
Diagnózis: Porc-haj hypoplasia Omenn szindrómával.



Prenatális tesztelés lehetősége!

Eredmények - WGS

Proband 1 **WGS** szekvenálási eredménye (*RMRP* gén)



Eredmények

0 Read az *RMRP* génre a **WES** analízis során!!!

OK: A teljes exom panelek tervezésekor gyakran csak a The consensus coding sequence (CCDS) project alapján a fehérje kódoló génekre terveznek próbákat a panel méret csökkentése érdekében!



INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Height

- **Short-limb dwarfism identifiable neonatally**
- Average adult height, 107 to 143 cm
- Weak or absent pubertal growth spurt
- Specific growth curves are available

HEAD & NECK

Head

- Normocephaly
- Brachycephaly (in some patients)

CHEST

Ribs Sternum Clavicles & Scapulae

- Anterior angulation of sternum
- Flaring of lower rib cage

ABDOMEN

Gastrointestinal

- Malabsorption
- Hirschsprung disease
- Esophageal atresia

SKELETAL

Spine

- Lumbar lordosis
- Odontoid hypoplasia, mild
- Narrowing of interpediculate distances
- Scoliosis, mild

Limbs

- **Shortened limbs**
- Bowed femurs, mild
- Limited elbow extension
- Metaphyseal dysplasia
- Tibia shorter than fibula

Hands

- Short hands
- Joint hyperextensibility, especially hands, wrist, and feet

SKIN, NAILS, & HAIR

Hair

- Fine hair
- Sparse hair
- Light-colored hair
- Sparse eyebrows
- Sparse eyelashes

HEMATOLOGY

- Macrocytic **anemia**
- Neutropenia
- **Lymphopenia**
- Congenital hypoplastic anemia

IMMUNOLOGY

- **Cellular immunodeficiency**
- Susceptibility to complications from viral infections

NEOPLASIA

- Increased malignancy risk, especially lymphoma and skin neoplasm

LABORATORY ABNORMALITIES

- Diminished lymphocyte response to phytohemagglutinin

MISCELLANEOUS

- Prevalent in the Old Order Amish in the U.S. and in Finland

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the mitochondrial RNA-processing endoribonuclease gene (*RMRP*, [157660.0001](#))

C
H
H

INHERITANCE

- Autosomal recessive

GROWTH

Other

- **Failure to thrive**

RESPIRATORY

Lung

- Pneumonia

ABDOMEN

Liver

- Hepatomegaly

Spleen

- Splenomegaly

Gastrointestinal

- Diarrhea

O
M
E
N
N

SKIN, NAILS, AND HAIR

Skin

- **Generalized erythrodermia**
- Pachydermia

Skin histology

- Lymphocytic infiltrates with occasional histiocytes and eosinophils

Hair

- Alopecia

HEMATOLOGY

- **Anemia**
- Thrombocytopenia
- **Eosinophilia**

IMMUNOLOGY

- **Lymphadenopathy**
- **Increased frequency of bacterial, viral, and fungal infections**
- Lymph node architecture severely altered
- Very low B cells
- **Absent B cells (and T cells)**
- Variable (often increased) number of activated CD45RO+, DR+ circulating T cells
- Poor proliferative response of T lymphocytes to specific antigens
- Hypoplastic thymus
- **Defect in V(D)J recombination process**

LABORATORY ABNORMALITIES

- Hypoproteinemia

Etiology

OS is not caused by a defined genetic defect. Rather than a distinct form of SCID, it is a distinct inflammatory phenotype that can be associated with genetically diverse SCIDs. The majority of cases reported to date have hypomorphic mutations in *RAG1* and *RAG2* genes (11p13). The other cases have mutations in the *RMRP*, *ADA*, *IL2RG*, *IL7RA*, *DCLRE1C*, *CHD7* and *LIG4* genes (9p21-p12, 20q13.11, Xq13, 5p13, 10p, 8q12.2 and 13q22-q34).

Diagnózis: Cartilage hair hypoplasia és Omenn sy.

Egy azonos genotípus kombináció ismert az irodalomból

The Turkish Journal of Pediatrics 2009; 51: 493-496

Case Report

Mild clinical phenotype and subtle radiographic findings in an infant with cartilage-hair hypoplasia

Gülten Türkkani-Asal¹, Yasemin Alanay², Tuba Turul-Özgür¹, Martin Zenker³
Christian Thiel³, Anita Rauch³, Şule Ünal⁴, Aytemiz Gürgey⁴, İlhan Tezcan¹

Divisions of ¹Immunology, ²Clinical Genetics, and ⁴Hematology, Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey, and ³Institute of Human Genetics, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander University, Erlangen-Nuremberg, Germany

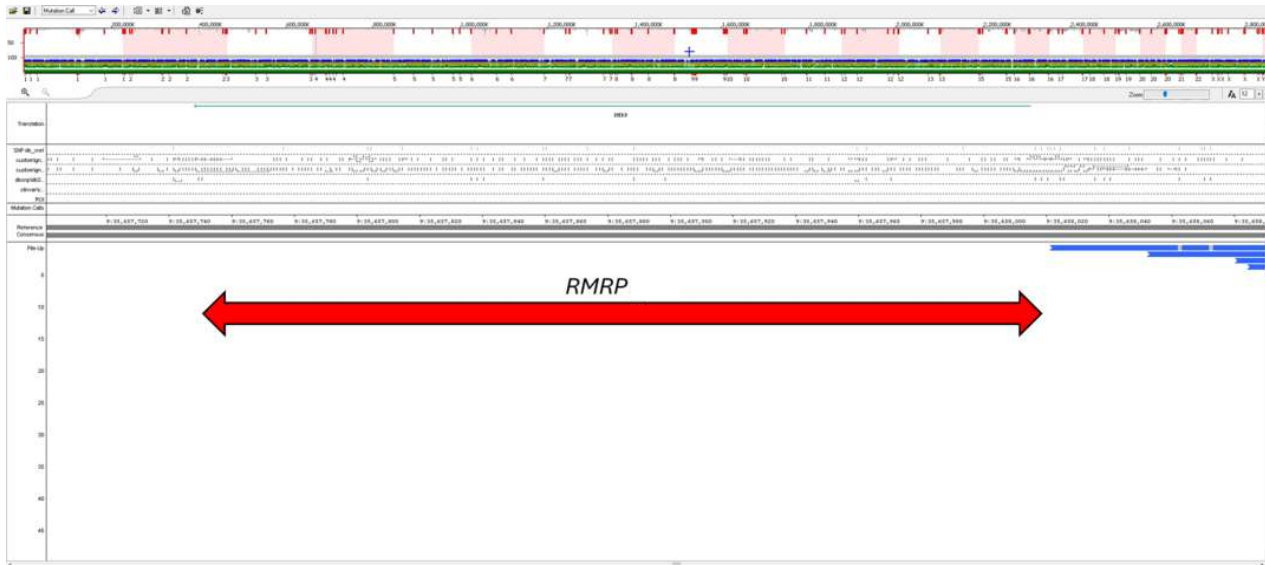
SUMMARY: Türkkani-Asal G, Alanay Y, Turul-Özgür T, Zenker M, Thiel C, Rauch A, Ünal Ş, Gürgey A, Tezcan İ. Mild clinical phenotype and subtle radiographic findings in an infant with cartilage-hair hypoplasia. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 493-496.

Cartilage-hair hypoplasia (CHH) is one of the well-known immuno-osseous dysplasias (IOD), which are a combination of skeletal dysplasia and immunodeficiency. It is characterized by disproportionate short stature, fine sparse hair, ligamentous laxity, hematological abnormalities with anemia, a predisposition to malignant tumors, and recurrent infections usually due to cellular and/or humoral immunodeficiency. However, there is a significant overlap of clinical findings among the other IODs such as Schimke's IOD. Here, we present a case of CHH with mild skeletal changes and immunological findings associated with recurrent otitis media, neutropenia, and lymphopenia. With this report, we once more emphasize the difficulty in assessing young individuals with CHH presenting with mild ectodermal findings and subtle radiographic changes.

Eredmények - WES

RMRP readek nincsenek a WES adatokban.

CCDS alapú könyvtárkészítés: – IncRNS géneket nem tartalmazta.



Az elmúlt 7 évben használt WES kitek:

Vendor A, kit 1: *RMRP* lefedve

Vendor B, kit 1: *RMRP* nincs lefedve

Vendor B, kit 2: *RMRP* nincs lefedve

Vendor B, kit 3: *RMRP* lefedve

Vendor A, kit 2: *RMRP* lefedve

ACD	C8G	CLPB	FANCF	IL10RB	LCP2	NLRP1	RAC2	SLC46A1	TLR8
ACP5	C9	COPA	FANCG	IL12B	LIG1	NLRP12	RAD51	SLC7A7	TMC6
ACTB	CARD11	COPG1	FANCI	IL12RB1	LIG4	NLRP3	RAD51C	SLX4	TMC8
ADA	CARD14	CORO1A	FANCL	IL12RB2	LPIN2	NOD2	RAG1	SMARCAL1	TMEM173
ADAM17	CARD9	CR2	FANCM	IL17A	LRBA	NOP10	RAG2	SMARCD2	TNFAIP3
ADAR	CASP10	CSF2	FAS	IL17F	LSM11	NOS2	RANBP2	SNORA31	TNFRSF11A
AICDA	CASP8	CSF2RA	FASLG	IL17RA	LYST	NRAS	RASGRP1	SNX10	TNFRSF13B
AIRE	CCBE1	CSF2RB	FAT4	IL17RC	MAD2L2	OAS1	RBCK1	SOCS1	TNFRSF13C
AK2	CD19	CSF3R	FCGR3A	IL18BP	MAGT1	OBFC1	REL	SP110	TNFRSF1A
ALPI	CD247	CTC1	FCHO1	IL1RN	MALT1	ORAI1	RELA	SPI1	TNFRSF4
AP1S3	CD27	CTLA4	FCN3	IL21	MAN2B2	OSTM1	RELB	SPINK5	TNFRSF9
AP3B1	CD28	CTNBL1	FERMT1	IL21R	MAP1LC3B2	PALB2	RFWD3	SPPL2A	TNFSF11
AP3D1	CD3D	CTPS1	FERMT3	IL22	MAP3K14	PARN	RFX5	SRP54	TNFSF12
APOL1	CD3E	CTSC	FNIP1	IL23R	MAPK8	PAX1	RFXANK	SRP72	TNFSF13
ARHGEF1	CD3G	CXCR2	FOXP3	IL2RA	MASP2	PDCD1	RFXAP	STAT1	TOP2B
ARPC1B	CD40	CXCR4	FOXP3	IL2RB	MCM10	PEPD	RHOG	STAT2	TP53
ATAD3A	CD40LG	CYBA	FPR1	IL2RG	MCM4	PGM3	RHOH	STAT3	TPP2
ATG4A	CD46	CYBB	G6PC3	IL36RN	MECOM	PIK3CD	RIPK1	STAT5B	TRAC
ATM	CD55	DBR1	G6PD	IL6	MEFV	PIK3CG	RLTPR	STIM1	TRAF3
ATP6AP1	CD59	DCLRE1C	GATA2	IL6R	MKL1	PIK3R1	RMRP	STK4	TRAF3IP2
B2M	CD70	DEF6	GFI1	IL6ST	MLL2	PLCG2	RNASEH2A	STX11	TREX1
BACH2	CD79A	DIAPH1	GINS1	IL7R	MOGS	PLEKHM1	RNASEH2B	STXBP2	TRIM22
BCL10	CD79B	DKC1	HAVCR2	INO80	MS4A1	PMS2	RNASEH2C	SYK	TRNT1
BCL11B	CD81	DNAJC21	HAX1	IRAK1	MSH6	PNP	RNF168	TAP1	TTC37
BLM	CD8A	DNASE1L3	HCK	IRAK4	MSN	POLA1	RNF31	TAP2	TTC7A
BLNK	CDC42	DNASE2	HELLS	IRF2BP2	MTHFD1	POLD1	RNU4ATAC	TAPBP	TYK2
BRCA1	CDCA7	DNMT3B	HMOX1	IRF3	MVK	POLD2	RNU7-1	TAZ	UBA1
BRCA2	CEBPE	DOCK2	HYOU1	IRF4	MYD88	POLE	RORC	TBK1	UBE2T
BRIP1	CECR1	DOCK8	ICOS	IRF7	MYSM1	POLE2	RPSA	TBX1	UNC13D
BTK	CFB	EFCAB4B	ICOSLG	IRF8	NBAS	POLR3A	RTKL1	TBX21	UNC93B1
C17orf62	CFD	EFTUD1	IFIH1	IRF9	NBN	POLR3C	SAMD9	TCF3	UNG
C19orf40	CFH	ELANE	IFNAR1	ISG15	NCF1	POLR3F	SAMD9L	TCIRG1	USB1
C1QA	CFHR1	ELF4	IFNAR2	ITCH	NCF2	POU2AF1	SAMHD1	TCN2	USP18
C1QB	CFHR2	EPG5	IFNG	ITGB2	NCF4	PRF1	SASH3	TERC	VPS13B
C1QC	CFHR3	ERBB2IP	IFNGR1	ITK	NCKAP1L	PRKCD	SBDS	TERT	VPS45
C1R	CFHR4	ERCC4	IFNGR2	ITPKB	NCSTN	PRKDC	SEC61A1	TET2	WAS
C1S	CFHR5	ERCC6L2	IGHM	JAGN1	NDNL2	PSEN1	SEMA3E	TFRC	WDR1
C2	CFI	EXTL3	IGKC	JAK1	NFAT5	PSENE1	SERPING1	TGFB1	WIPF1
C2orf69	CFP	FADD	IGLL1	JAK3	NFE2L2	PSMB8	SH2D1A	TGFBR1	WRAP53
C3	CFTR	FAM105B	IKBKB	KDM6A	NFKB1	PSMB9	SH3BP2	TGFBR2	XIAP
C4A	CHD7	FANCA	IKBKG	KMT2A	NFKB2	PSMG2	SH3KBP1	THBD	XRCC2
C4B	CHUK	FANCB	IKZF1	KMT2D	NFKBIA	PSTPIP1	SKIV2L	TICAM1	ZAP70
C5	CIB1	FANCC	IKZF2	KRAS	NHEJ1	PTEN	SLC29A3	TINF2	ZBTB24
C6	CIITA	FANCD2	IKZF3	LAMTOR2	NHP2	PTPRC	SLC35C1	TIRAP	ZNF341
C7	CLCN7	FANCE	IL10	LAT	NLRC4	RAB27A	SLC37A4	TLR3	ZNF51
C8A	C8B		IL10RA	LCK			SLC39A7	TLR7	

Konklúzió

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-1507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3

PID panel:456 gén



5 nem kódoló gén

Jól csináljuk-e a dolgunkat?

Nincsenek standard munkafolyamatok, sem a szekvenálásban, sem a bioinformatikai analízisben.

A klinikai laboratóriumi genetika professzionális diszciplína, nem a klinikus és nem a kutató feladata.

Nagy veszélyek:

- fals negatív diagnózis
- fals pozitív diagnózis

INDIVIDUAL LABORATORY REPORT (ILR)*

2024 Exome Sequencing (trio) Postnatal
(neonatal and paediatric)

Version: Final

Participant **G11387**



Member of UK NEQAS consortium

Case 1: Postnatal trio exome sequencing

Category	Score ¹	Comments
Genotyping	2.00	Correct result.
Interpretation	2.00	All essential interpretative elements provided.
Clerical Accuracy	2.00	No clerical errors.

Mean Overall Score	
Genotyping	2.00
Interpretation	2.00
Clerical Accuracy	2.00

Conclusions	
Recommendations	None
Performance Statement ²	Satisfactory

Thank you for your participation

* To be read in conjunction with the EQA Summary Report

¹ The maximum score for each category is 2.00

² There are only two categories of performance for any EQA; "Satisfactory" and "Poor"

3 DNS minta és klinikai adatok küldése.

- WES kivitelezése
- bioinformatika
- klasszifikáció
- interpretatív lelet visszaküldése

3 adatsor és klinikai adatok küldése.

- bioinformatika
- klasszifikáció
- interpretatív lelet visszaküldése

**EMQN Office**

Unit 4, Enterprise House, Pencroft
Way, Manchester Science Park,
Manchester, United Kingdom,
M15 6SE

Tel: +44 161 757 1591

Email: office@emqn.org

INDIVIDUAL LABORATORY REPORT (ILR) - Lab 0437

SCHEME: DNA SEQUENCING - NGS (Germline SNVs and indels)

SEASON: 2024

Case 1		
Assessment Category	Score ¹	Comments (& deductions ²)
Genotyping	2.00	Correct result (0)
General Comments	Thank you for participating in NGS Germline EQA. We look forward to welcoming you back in 2025.	

Egy minta, bármilyen NGS teszt, adatfile-ok kerülnek visszaküldésre. Technikai QC.



Certificate of Participation 2024

This is to certify that

University of Debrecen

Participated in 2024 in the following EMQN CIC external quality assessment schemes:

Scheme	Genotyping	Interpretation	Clerical	Result
DMD	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
DNA SEQUENCING - NGS (Germline SNVs and indels)	2.00			Satisfactory
FH	2.00	1.93	2.00	Satisfactory
FRAX	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
HBOC (BRCA1/BRCA2 testing only)	2.00	2.00	1.75	Satisfactory
MONODIAB	2.00	1.92	2.00	Satisfactory
PWAS	2.00	2.00	2.00	Satisfactory
SCID	2.00	2.00	2.00	Satisfactory



The laboratory participated in 8 schemes and passed 8 of them. The detailed performance data are given on the Individual Laboratory Report (ILR). When viewing the certificates, you should ensure that 8 schemes are listed.

Key: > Scheme Mean < Scheme Mean Poor performance
NRS: No Results Submitted **WFS:** Withdrew From Scheme

Signed by:


Prof. David Barton
Chair of SSAB

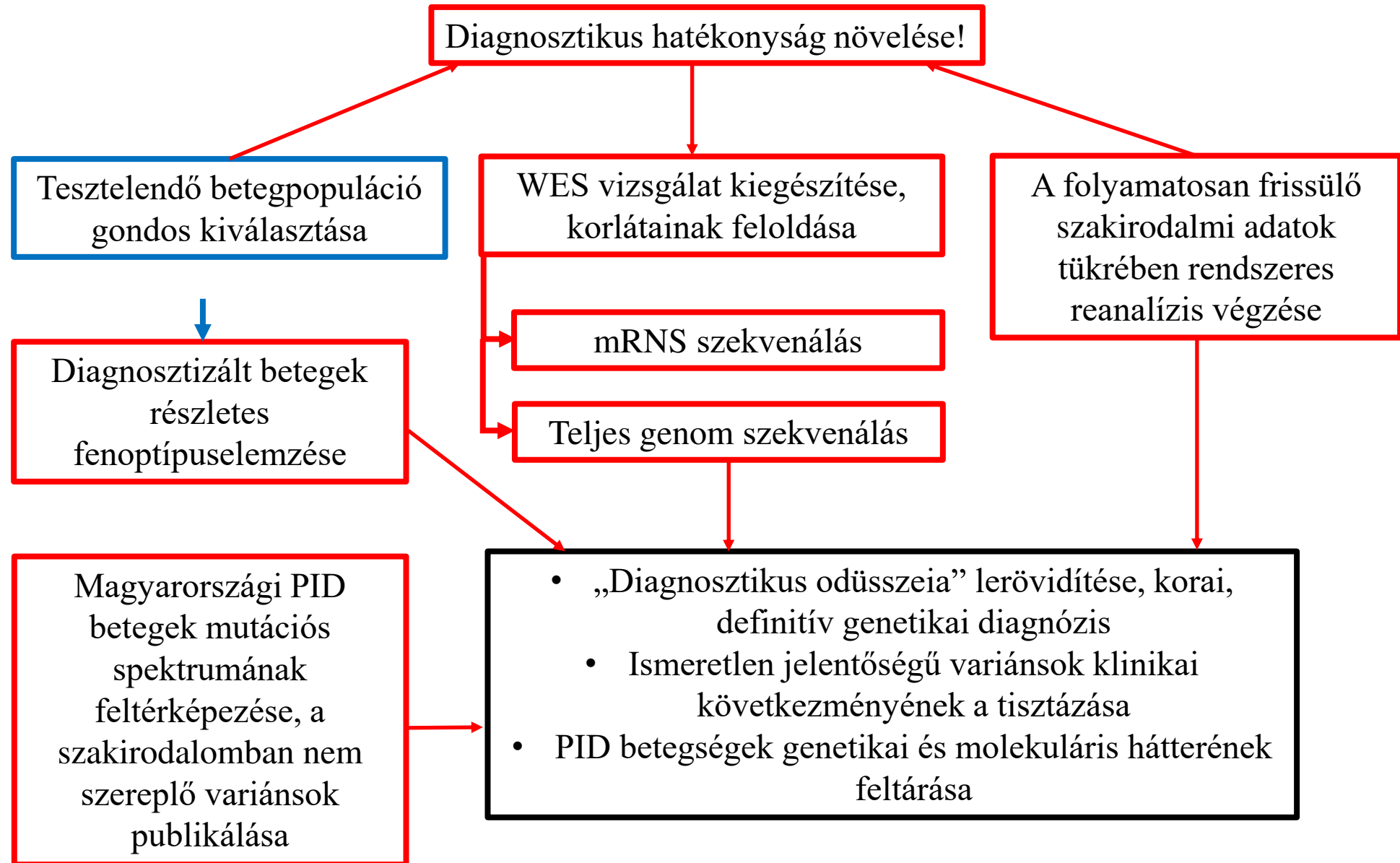

Dr. Simon Patton
Managing Director

3 DNS minta és klinikai
adatok küldése.

- teszt kiválasztása
- teszt kivitelezése
- bioinformatika
- klasszifikáció
- interpretatív lelet
visszaküldése

A továbblépés lehetőségei

További célkitűzések, tervezett vizsgálatok



Gyermekgyógyász immunológusok:

Dr. Kriván Gergely

Dr. Goda Vera

Dr. Káposzta Rita

Klinikai genetikusok/rezidensek:

Dr. Koczok Katalin

Dr. Andó Szilvia

Dr. Kovács Eszter

Dr. Biró Máté

Dr. Takács Bálint

Dr. Majoros Viktória

Dr. Balku Nóra

Klinikai laboratóriumi genetikusok:

Dr. Bessenyei Beáta

Dr. Ujfalusi Anikó

Dr. Madar László

Dr. Szilágyi Anna

Bioinformatika:

Szűcs Zsuzsanna

Göczi Lóránd

Dr. Nagy Orsolya