

lek. dent. Agnieszka Bogdanowicz

Identyfikacja czynników genetycznych w nieprawidłowościach zębowych

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotorzy:

dr hab. n. med. Barbara Biedziak prof. dr hab. n. med. Adrianna Mostowska



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

*Składam serdeczne podziękowania
Pani dr hab. Barbarze Biedziak za pomoc,
poświęcony czas, cenne wskazówki i wsparcie.*

*Składam serdeczne podziękowania
Pani prof. dr hab. Adriannie Mostowskiej za
pomoc, poświęcony czas, wsparcie
merytoryczne i wszystkie uwagi.*

1. WSTĘP	9
1.1 Rozwój twarzowej części czaszki ze szczególnym uwzględnieniem narządu żucia	9
1.2 Nieprawidłowości zębowe - przegląd piśmiennictwa.....	14
1.3 Etiologia nieprawidłowości zębowych	23
1.3.1 Czynniki środowiskowe	24
1.3.2 Czynniki genetyczne	27
1.4 Nieprawidłowości zębowe w zespołach wad wrodzonych	30
2. CEL PRACY	32
3. MATERIAŁY I METODY	33
3.1 Grupa badana	33
3.2 Materiał badany.....	35
3.3 Stosowane odczynniki, zestawy odczynników oraz bufony.....	36
3.4 Aparatura naukowo-badawcza	37
3.5 Metody	38
3.5.1 Plan pracy / projekt eksperymentu medycznego	38
3.5.2 Izolacja DNA z krwi obwodowej metodą wysalania	39
3.5.3 Izolacja DNA z krwi oraz komórek nabłonka jamy ustnej metodą kolumnkową	39
3.5.4 Projektowanie panelu NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki.....	40
3.5.5 Sekwencjonowanie NGS wraz z analizą bioinformatyczną.....	41
3.5.6 Klasyczne sekwencjonowanie DNA metodą Sangera.....	43
3.5.6.1 Amplifikacja fragmentów DNA	43
3.5.6.2 Oczyszczanie produktu PCR	45
3.5.7 Analiza wariantów nukleotydowych z wykorzystaniem metody PCR-HRM	46
4. WYNIKI	49
4.1 Wyniki analizy kart klinicznych, zdjęć ortopantomograficznych i modeli diagnostycznych.....	49
4.2 Wyniki analiz genetycznych	56
4.3 Korelacje fenotypowo-genotypowe	82
5. DYSKUSJA	87
5.1 Omówienie występujących nieprawidłowości zębowych.....	87
5.2 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genu <i>WNT10A</i>	92
5.3 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genu <i>EDA</i>	97
5.4 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genów <i>AXIN2</i> , <i>EDAR</i> , <i>LRP6</i>	99

5.5 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genów <i>LAMA3</i> , <i>CREBBP</i> , <i>LEF</i>	104
5.6 Omówienie etiologii nieprawidłowości zębowych u badanych bez zidentyfikowanych wariantów w analizowanych genach	113
5.7 Technologia NGS	118
6. WNIOSKI	120
7. STRESZCZENIE	121
7.1 Summary.....	123
8. PIŚMIENNICTWO	125
9. SPIS RYCIN	149
10. SPIS TABEL	151
11. SPIS WYKRESÓW	152
13. SUPLEMENT	155

Wykaz stosowanych skrótów:

ED - dysplazja ektodermalna, ang. *Ectodermal Dysplasia*

FAS - płodowy zespół alkoholowy, ang. *Fetal Alcohol Syndrome*

NGS - sekwencjonowania następnej generacji, ang. *Next Generation Sequencing*

nsCL/P - rozszczep wargi z lub bez rozszczepu podniebienia, ang. *nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate*

PCR - reakcja łańcuchowej polimerazy, ang. *Polymerase Chain Reaction*

PCR-HRM - reakcja łańcuchowa polimerazy -metoda wysokorozdzielczego topnienia matrycy, ang. *Polymerase Chain Reaction - High Resolution Melt*

WES - sekwencjonowanie całoeksomowe, ang. *Whole Exome Sequencing*

WGS - sekwencjonowanie całogenomowe, ang. *Whole Genome Sequencing*

XLHED - sprzężona z chromosomem X hipohydrotyczna dysplazja ektodermalna , ang. *X- Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia*

1. WSTĘP

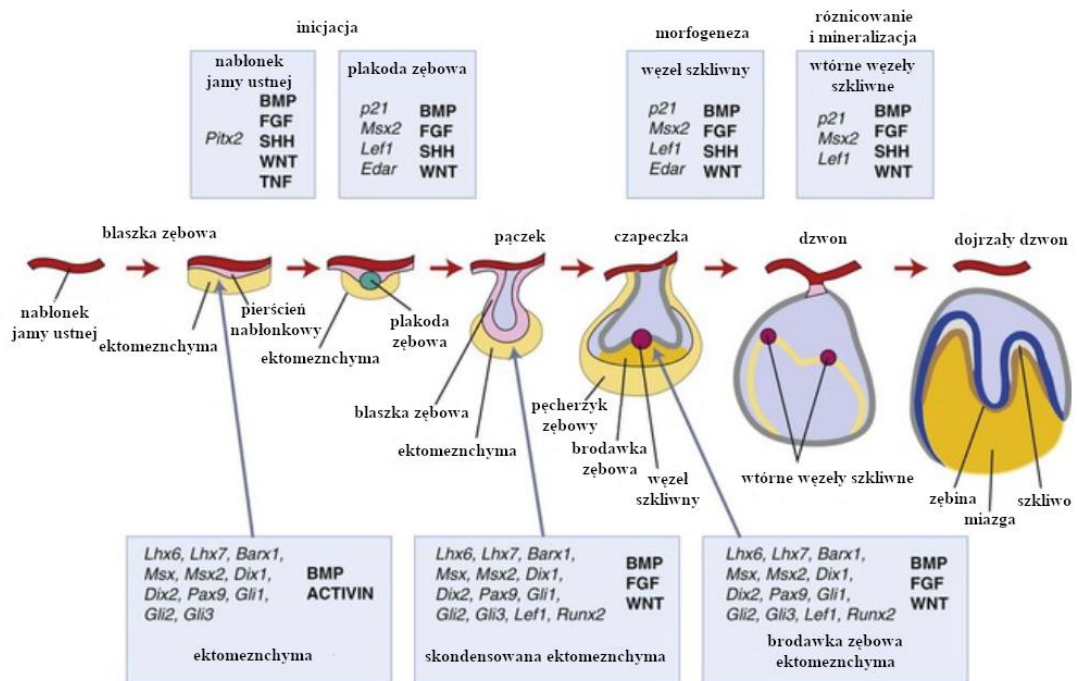
1.1 Rozwój twarzowej części czaszki ze szczególnym uwzględnieniem narządu żucia

Rozwój twarzy jest procesem bardzo złożonym, regulowanym czynnikami genetycznymi i środowiskowymi na poziomie tkankowym i komórkowym. Twarzowa część czaszki zaczyna formować się między 21 a 25 dniem życia zarodkowego. Jama ustna i jej narządy rozwijają się z dwóch pierwszych łuków skrzelowych. Z mezenchymy powstaje pięć oddzielonych bruzdami wyrostków twarzowych: pojedyncza wyniosłość czołowa oraz parzyste wyniosłości szczękowe i zuchwowe. Wyrostki te otaczają pierwotną zatokę ustną, a w miarę ich dalszego wzrostu rozwija się pierwotna jama ustna (1, 2). W 5 tygodniu życia płodowego z wyniosłości czołowej powstają parzyste wyrostki nosowe przyśrodkowe i boczne. W warunkach prawidłowych wyrostki szczękowe rosną w kierunku zespolonych wyrostków nosowych środkowych i łączą się z ich bocznymi powierzchniami (3). Na tym etapie rozwoju warstwy tkanki nabłonkowej nakładają się, tzn. mezenchyma bocznego wyrostka nosowego i szczękowego, a także przyśrodkowego wyrostka nosowego zostaje oddzielona pasmem nabłonkowym. W kolejnej fazie dochodzi do zaniku nabłonka i rozrostu tkanki łącznej (4). Podniebienie pierwotne powstaje w końcu 5. tygodnia. Na wyrostkach szczękowych pojawiają się zawiązki płytek podniebiennych, które z położenia pionowego zaczynają przybierać położenie poziome. Wyrostki szczękowe łączą się ze sobą, z podniebieniem pierwotnym i przegrodą nosa. Proces zamykania podniebienia wtórnego rozpoczyna się w 9. a kończy w 12. tygodniu. Z podniebienia wtórnego powstaje większa część podniebienia twardego, podniebienie miękkie i języczek. Szew podniebienny stanowi linię zespolenia wyrostków podniebiennych, a otwór przysieczny oddziela podniebienie pierwotne od wtórnego (5). Krytyczny w rozwoju, ze względu na możliwość pojawienia się rozszczepów wargi i rozszczepów podniebienia jest odpowiednio okres pomiędzy 4.-7. oraz 5.-12. tygodniem ciąży. Według Starka i Veau kształtowanie środkowej części twarzy przypisuje się tkance mezodermalnej, która wnika pod pokrywą ektodermalną otaczającą pierwotną jamę ustną. Zaburzenia w penetracji mezodermy lub niedostateczne jej przenikanie prowadzi do przerwania tkanki ektodermalnej i powstania szczelin wargi lub wargi i wyrostka zębodołowego (6). Siekacze boczne w szczęce powstają w miejscu połączenia wyrostków szczękowych i nosowych środkowych, stąd wykazują

predyspozycję do rozwoju częstych anomalii zwłaszcza u pacjentów z rozszczepem podniebienia. W regionie tym występują również mikrosymptomy, takie jak dołeczki skórne czy skrzywienie otworu nosowego (3, 4). Rozwój żuchwy rozpoczyna się w momencie wrośnięcia nerwu żuchwowego do obszaru pierwszego łuku skrzelowego (1). W 6. tygodniu życia płodowego pierwotna żuchwa podparta jest przez dwie chrzęstne struktury przebiegające od miejsca przyszłego formowania ucha do linii pośrodkowej, gdzie połączone tworzą wyrostek żuchwowy. Międzybłoniaste kształtowanie żuchwy rozpoczyna się w 7. tygodniu życia płodowego. Chrzątka Meckela stanowi mechanizmem wspierającym i nie przekształca się w kość trakcie ochrzęstnej osyfikacji. Wyrostki kłykciowe i dziobiaste powstają natomiast z prekursora chrzęstnego (7).

W 4. tygodniu życia płodowego z nabłonka ektodermalnego pokrywającego pierwotną jamę ustną tworzy się listewka zębowa. Z listewki zębowej pierwotnej formują się zawiązki zębów mlecznych. Z listewki zębowej wtórnej umiejscowionej językowo powstają zawiązki zębów stałych, poza pierwszymi zębami trzonowymi, które w 16.-17. tygodniu życia płodowego rozwijają się w miejscu dotylnego rozwoju listewki zębowej pierwotnej. W 7. tygodniu życia płodowego na listewce zębowej pierwotnej przez namnożenie się komórek powstaje 20 zgrubień, zwanymi pączkami zębowymi, narządami szkliwnymi lub szkliwotwórczymi. Dają one początek 20 zębom mlecznym. Na tylnych biegunach listewki pierwotnej rozwijają się zawiązki pierwszych trzonowców stałych. Między 24. a 30. tygodniem życia płodowego na listewce zębowej wtórnej powstają zgrubienia dające początek zębom siecznym, kłom i przedtrzonowcom. Drugi ząb trzonowy rozwija się w 6. miesiącu życia, trzeci w 5. roku życia (8). Zawiązek każdego zęba rozwija się jako niezależna struktura anatomiczna, ale w procesie kształtowania zębów zarówno w uzębieniu mlecznym, jak i stałym można wyróżnić te same następujące po sobie stadia rozwojowe. Komórki tworzące zawiązek zęba różnicują się, a sam zawiązek zwiększają swoje rozmiary przechodząc przez kolejne stadia: pączka, czapeczki i dzwonu. Mezenchyma wpuklając się w dolną powierzchnię zawiązków tworzy brodawki zębowe, a otaczający ją twór nabłonkowy nosi nazwę narządu szkliwotwórczego (9). Zagęszczona warstwa komórek mezenchymy otaczająca cały narząd szkliwotwórczy wraz z brodawką zębową stanowi woreczek zęba. Wywodzący się z tkanki ektodermalnej narząd szkliwotwórczy bierze udział w wytworzeniu szkliwa i przygotowaniu kształtu zęba. Brodawka zębowa pochodząca z mezenchymy jest

narzędem zębinotwórczym i miazgotwórczym. Torebka zębowa, wywodząca się z mezenchymy tworzy cement korzeniowy. Powstają z niej również tkanki ozębnej oraz kość wyrostka zębodołowego (10). Kompletnie ukształtowana korona zęba wyrzyna się do światła jamy ustnej (8, 9, 10). Rycina 1. przedstawia molekularną sygnalizację podczas rozwoju korzenia zęba.



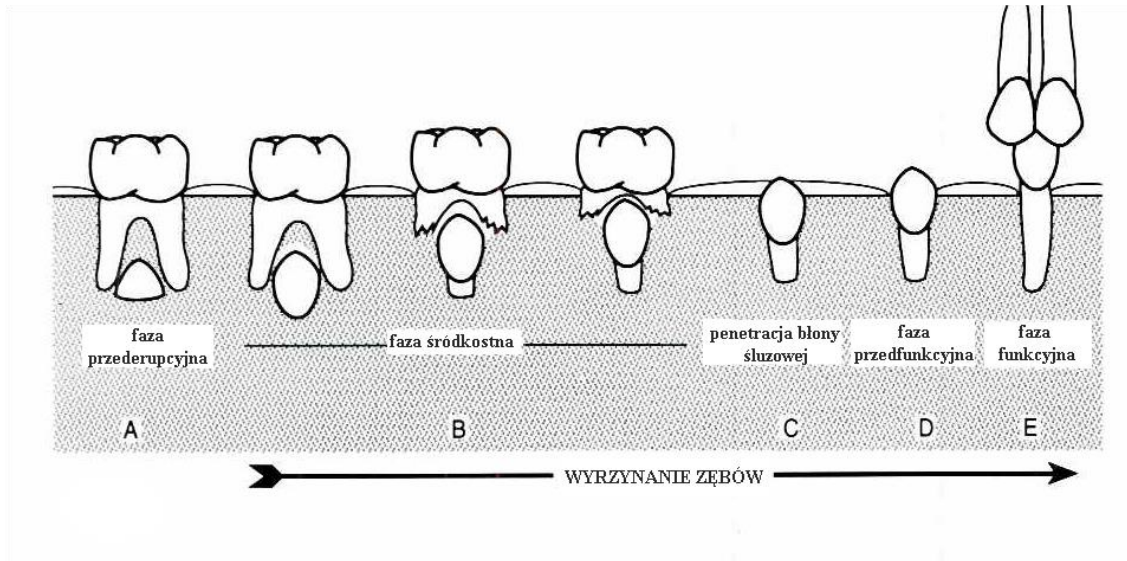
Rycina 1. Molekularna sygnalizacja podczas rozwoju korony zęba.

<https://pocketdentistry.com/5-development-of-the-tooth-and-its-supporting-tissues/>

Wyrzynanie zębów polega na ich osiowym ruchu z miejsca rozwoju w kości wyrostka zębodołowego do pozycji funkcjonalnej w jamie ustnej (11). Mechanizm, który wpływa na ruch zęba wzdłuż jego toru wyrzynania pozostaje niewyjaśniony. Żadna z teorii dotyczących wydłużania korzenia, przebudowy kości wyrostka zębodołowego czy przebudowy i odnowy włókien ozębnej nie opisuje tego zjawiska do końca (12, 13, 14). Wyrzynanie zębów jest złożonym procesem, uzależnionym od czynników genetycznych, paragenetycznych i środowiskowych. Uważa się, że geny są odpowiedzialne w ponad 70% za przebieg erupcji (15, 16). Ostatnie badania molekularne ujawniają, że wyrzynanie to ściśle skoordynowany proces, regulowany przez serię interakcji pomiędzy

pęcherzykiem zębowym a osteoblastami i osteoklastami znajdującymi się w kości wyrostka zębodołowego (17). To zlokalizowany proces odbywający się symetrycznie w ściśle określonym czasie. Erupcja obejmuje resorpcję i formowanie kości po przeciwnych stronach wyrzynającego się zęba. Na podstawie przeprowadzonych badań biochemicznych zidentyfikowano kilka czynników wzrostu i białek wpływających na przyspieszenie lub opóźniających ten proces (18). Proces wyrzynania zębów można podzielić na 3 fazy: przederupcyjną, przedfunkcyjno-erupcyjną i poerupcyjną lub funkcjonalną (19). W fazie przederupcyjnej kształtuje się korona zęba i początkowa część korzenia (2-4mm). W tym czasie obserwuje się pierwsze ruchy zawiązków związane z wyrzynaniem się. Ruchy te dostosowują położenia zawiązka względem innych tworzących się w kości krypt zębowych (20). Dla prawidłowego przebiegu fazy przederupcyjnej konieczna jest resorpcja kości i korzeni zębów mlecznych obejmujących koronę wyrzynającego się zęba stałego, a mechanizm wyrzynania powinien kierować przesuwaniem rozwijającego się zawiązka wytyczoną dla niego drogą, we właściwym czasie (21). W fazie przedfunkcyjno-erupcyjnej korona zmienia swe położenie z wewnątrzkościowego na zewnątrzkościowe osiągając pozycję okludalną. Tworzy się korzeń zęba, rozbudowywana jest kość wyrostka zębodołowego, formują się zębodoły i pozostałe struktury przyzębia. Wewnątrzkościowo ząb porusza się w kierunku płaszczyzny zgryzu z prędkością 1-10 μm dziennie. Po wnikięciu do tkanek miękkich prędkość zwiększa się do około 75 μm dziennie (22). Czas trwania etapu wewnątrzkościowego wyrzynania różni się w zależności od rodzaju zęba i odzwierciedla dystans między miejscem formowania a szczytem wyrostka zębodołowego. W odniesieniu do zębów stałych najmniejsza odległość dotyczy pierwszych zębów trzonowych (ok. 5mm), największa natomiast dotyczy kłów (ok. 20mm). Odpowiadający czas trwania fazy wewnątrzkościowej wynosi odpowiednio około 2,5 roku dla pierwszych zębów trzonowych oraz 6,5 roku dla kłów (23). Po zakończeniu fazy wewnątrzkościowej zęby kontynuują erupcję aż do momentu osiągnięcia swoim brzegiem siecznym lub powierzchnią żującą kontaktu z zębem antagonistycznym. W fazie poerupcyjnej dochodzi pełnego uformowania korzenia, zamknięcia otworu wierzchołkowego i zakończenia czynnego wyrzynania zęba (24). Po tym okresie wyrzynanie i wzrost wyrostka zębodołowego jest utrzymywany na niskim poziomie. Jeżeli kontakt z zębem w przeciwstawnym łuku zostanie utracony, wzrost wyrostka zębodołowego i wyrzynanie

przyspiesza ponownie (12). Erupcja jest procesem trwającym nieprzerwanie aż do czasu utraty zęba (20). Rycina 2. przedstawia fazy wyrzynania zębów.



Rycina 2. Fazy wyrzynania zębów.

S. Marks, J. Gorski, G. Wise: The mechanisms and mediators of tooth eruption-models for developmental biologists. *Int J of Develop Biology* 1995.

Zęby mleczne wyrzynają się między 6. a 30. miesiącem życia. Wyrzynanie zębów stałych poprzedza resorpcja korzeni i utrata zębów mlecznych. Resorpcja rozpoczyna się na 2-4 lata przed fizjologiczną wymianą zębów. Zęby stałe wyrzynają się między 6. a 13. rokiem życia. Pojawienie się zęba w jamie ustnej nie jest jednoznaczne z zakończeniem jego rozwoju. Po wyrznięciu się korony zęba korzeń jest uformowany w około 1/2-1/3 długości. Dalsze kształtowanie się korzenia w zależności od grupy zębowej trwa od 1 do 1,5 roku w przypadku zębów mlecznych i od 2 do 4 lat w przypadku zębów stałych (8, 22). Czas wyrzynania jest wartością względną, jego wydłużenie lub skrócenie nawet o 6 miesięcy mieści się w granicach normy. Kolejność wyrzynania natomiast powinna być zachowana. Pierwsze wyrzynają się mleczne dolne siekacze przyśrodkowe, następnie pozostałe zęby sieczne. Po upływie 3-4 miesięcy wyrzynają się górne i dolne zęby trzonowe mleczne. Po kolejnych 3-4 miesiącach pojawiają się kły mleczne zajmując miejsce między siekaczami a zębami trzonowymi. Proces wyrzynania zębów mlecznych kończy się w wieku 24-30 miesięcy, kiedy to pojawiają się drugie trzonowce mleczne, najpierw w żuchwie potem w szczęce (21). Proces resorpcji korzeni zębów mlecznych

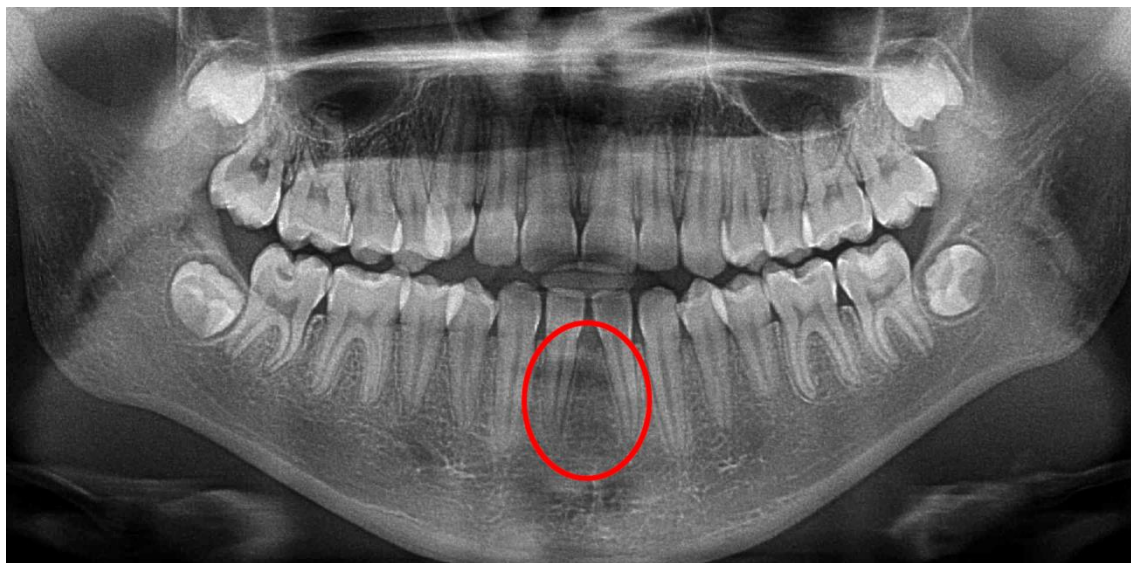
rozpoczyna się 2-4 lata przed wymianą uzębienia. Uzębienie wyłącznie mleczne występuje między 2. a 6. rokiem życia. Zęby mleczne i stałe jednocześnie tworzą uzębienie mieszane między 6. a 12. rokiem życia (25). Erupcja zębów jest procesem fizjologicznym, lecz zaburzenia ząbkowania mogą być pierwszym klinicznym objawem schorzeń ogólnoustrojowych. Proces pierwszego ząbkowania jest również istotnym wskaźnikiem rozwoju fizycznego dziecka (26). W ocenie rozwoju somatycznego istotne są nie tylko terminy wyrzynania zębów, ale również kolejność pojawiania się poszczególnych grup zębowych w jamie ustnej. Zmiany w kolejności wyrzynania zębów mogą wskazywać na występowanie zaburzeń w prawidłowym rozwoju biologicznym dziecka bardziej, niż zmiany w samych terminach ich wyrzynania (27). Wyrzynanie zębów stałych rozpoczyna się od pojawienia w jamie ustnej ok. 6. roku życia siekacza przyśrodkowego w żuchwie lub pierwszego zęba trzonowego. Około 7. roku życia wyrzynają się siekacze przyśrodkowe w szczęce i boczne w żuchwie, a około 8. roku życia siekacze boczne w szczęce. Kieł i pierwszy ząb przedtrzonowy wyrzynają się około 10. roku życia, drugie przedtrzonowe wyrzynają się około 11. roku życia, a około 12. roku życia wyrzynają się drugie zęby trzonowe. Zasadą jest, że zęby stałe wyrzynają się szybciej w żuchwie niż w szczęce, wyjątek stanowią zęby przedtrzonowe, które wykazują tendencję do wcześniejszego wyrzynania się w szczęce (8, 25).

1.2 Nieprawidłowości zębowe - przegląd piśmiennictwa

Do nieprawidłowości zębowych należą zaburzenia dotyczące liczby, topografii, morfologii oraz czasu wyrzynania.

Agenezja zębów jest najczęściej występującą wadą rozwojową uzębienia. Wrodzony brak zawiązków zębów może dotyczyć uzębienia mlecznego oraz stałego. W przypadkach wrodzonego braku zębów mlecznych zazwyczaj dochodzi do niewykształcenia następowych zębów stałych (28). Zmniejszona liczba zawiązków częściej występuje u osób z małymi zębami, a brakowi zawiązka po jednej stronie często towarzyszy nietypowa postać lub opóźniony rozwój zawiązka po stronie przeciwnej (29). Agenezja często towarzyszy innym anomaliom jak opóźnione ząbkowanie, zmiany położenia zębów, zaburzenia morfologii objawiające się stożkowatym kształtem mikrodontycznych siekaczy bocznych lub zredukowaną ilością guzków i zaburzonym

kształtem powierzchni żującej zębów trzonowych (30, 31). Wyodrębnia się trzy rodzaje nasilenia tego zaburzenia w zależności od liczby brakujących zębów. Termin hipodoncja odnosi się do braku jednego lub kilku zawiązków zębów. Oligodoncją opisuje się rozległe braki uzębienia. Anodoncja oznacza całkowity brak uzębienia. Występuje ona bardzo rzadko w zespołach genetycznie uwarunkowanych. Autorzy mają odmienne poglądy co do ilości braków stanowiących granicę między hipodoncją a oligodoncją. Część z nich oligodoncją określa brak ponad 4 zawiązków zębów stałych, inni rozpoznają ją przy agenezji dopiero 6 zawiązków zębów stałych, w obu przypadkach z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych (32, 33). Poza tym, jest możliwe dokonanie podziału oligodoncji na średnią, gdy brakuje 6-9 zawiązków i ciężką przy braku powyżej 10 zawiązków zębów (34). Podejrzenie braku zawiązków zębów stałych mogą sugerować: opóźnienie i zmiana kolejności wyrzynania zębów, występowanie rozstępów między stałymi zębami, brak wypukłości wyrostka zębodołowego w miejscu, w którym powinno nastąpić wyrzynanie oraz przetrwanie zębów mlecznych. Diagnoza kliniczna zawsze wymaga potwierdzenia za pomocą badania rentgenowskiego, najlepiej pantomograficznego (35). Agenezja zębów może powodować problemy natury estetycznej i funkcjonalnej (36). Może prowadzić do przemieszczeń sąsiednich zębów, zaburzeń okluzji, niedomiarowego wzrostu kości wyrostka zębodołowego, redukcji korzeni zębów, zniekształcenia zębów, retencji i transpozycji innych zębów (32, 37). Wrodzony mnogi brak uzębienia nie tylko upośledza czynność narządu żucia, lecz często zniekształca zgryz i rysy twarzy (38). Wg Butlera badającego uzębienie ssaków, najbardziej podatne na agenezję są zęby dystalne w każdej grupie (39). Dahlberg stwierdził, że najbardziej mezjalny ząb w każdej grupie jest tzw. „zębem kluczowym” (36, 40, 41). W związku z tym stałe zęby: kieł, siekacz przyśrodkowy i pierwszy trzonowiec zostały uznane za stabilnie występujące ludzkim uzębieniu (42). Aplazja tych zębów występuje bardzo rzadko, głównie w przypadkach mnogich braków uzębienia (43, 44). Na rycinie 3. przedstawiono pantomogram pacjenta z hipodoncją zębów 31 i 41.

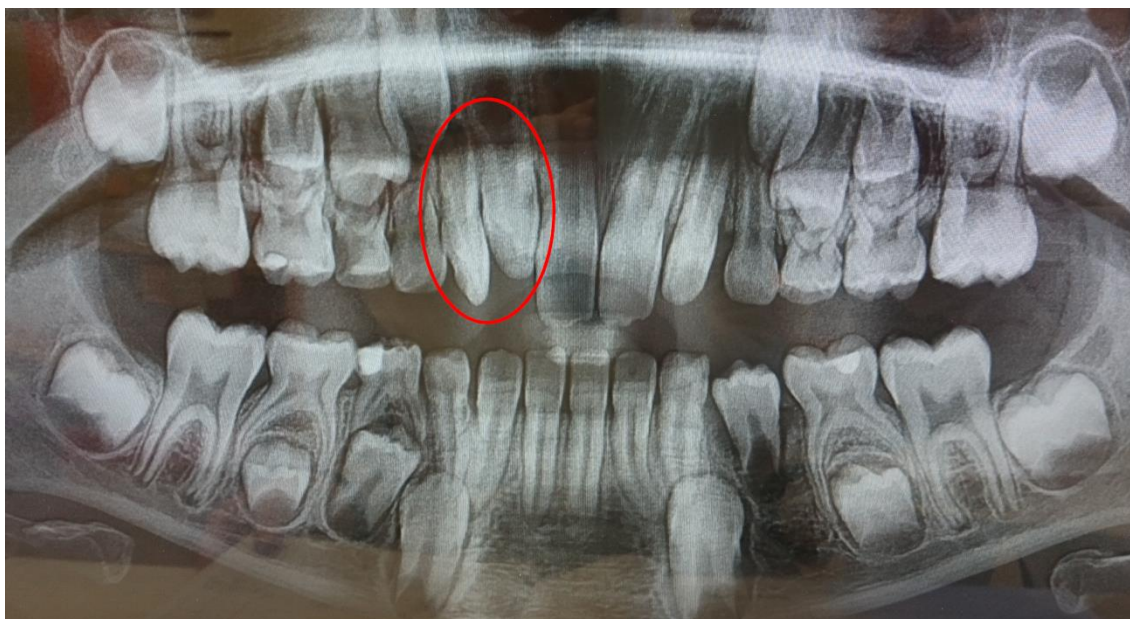


Rycina 3. Hipodoncja zębów 31 i 41.

Materiał własny.

Hiperdoncja z definicji oznacza występowanie zwiększonej ilości zębów, ponad 32 w uzębieniu stałym i ponad 20 w uzębieniu mlecznym. Istotne jest określenie ilości zębów w poszczególnych grupach zębowych niż w całym uzębieniu, gdyż hiperdoncja może współistnieć z agenezją (45, 46). Hiperdoncja może objawiać się występowaniem pojedynczych lub mnogich zębów nadliczbowych, zlokalizowanych po jednej stronie łuku zębowego lub obustronnie, w jednym lub obu łukach zębowych. Zęby nadliczbowe mogą pozostać zatrzymane w kości wyrostka zębodołowego lub być wyrżnięte (47). Mnoga nadliczbowość spotykana jest najrzadziej i w większości przypadków jest objawem zespołów wad wrodzonych (48). Zęby nadliczbowe można podzielić ze względu na morfologię oraz lokalizację. Opisano cztery morfologiczne typy zębów nadliczbowych w uzębieniu stałym: zęby dodatkowe o prawidłowej budowie, typowej dla danej grupy zębowej, zęby stożkowate, zęby guzkowate i zębiaki. Najczęściej występującym zębem dodatkowym jest siekacz boczny w szczęcie, ale zdarzają się również w okolicy zębów trzonowych. Hiperdoncja w uzębieniu mlecznym w większości przypadków objawia się występowaniem zębów o prawidłowej budowie, które rzadko ulegają zatrzymaniu. Zęby stożkowate to najczęściej występujące zęby nadliczbowe w uzębieniu stałym, zazwyczaj lokalizują się w linii pośrodkowej, zwykle

rozwijają się przed lub jednocześnie z formowaniem korzeni stałych siekaczy. Zęby guzkowate posiadają więcej niż jeden guzek i mogą być wgłobione. Formowanie ich korzeni bywa opóźnione w stosunku do rozwoju korzeni siekaczy, często występują podwójnie i zlokalizowane są podniebiennie. Zęby te rzadko wyrzynają się i są związane z opóźnieniem wyrzynania stałych siekaczy (47). W zależności od lokalizacji możemy wyróżnić ząb pośrodkowy-mezjodens, zęby przyprzedtrzonowe, przytrzonowe, zatrzonowe. Zęby nadliczbowe mogą występować w każdej okolicy łuków zębowych, jednak wykazują wyraźną predyspozycję do występowania w szczęce. 90% zębów nadliczbowych występuje w przednim odcinku szczęki, zwłaszcza w linii pośrodkowej w okolicy zębów siecznych centralnych. Pozostałe 10% lokalizuje się w rejonie przedtrzonowców żuchwy i okolicy kłów szczęki (47, 49, 50). Hiperdoncja w uzębieniu mlecznym może sugerować powstanie podobnej anomalii w uzębieniu stałym (51). Zęby nadliczbowe mleczne również mają skłonność do lokalizowania się w przednim odcinku szczęki, zwłaszcza w okolicy siekaczy bocznych (52). Nadliczbowość zębów może pojawiać się w późnych okresach odontogenezy odbiegających od norm rozwojowych zębów prawidłowych. Zjawisko to może tłumaczyć hipoteza przetrwania niezresorbowanej listewki zębowej oraz jej przedłużonej zdolności do proliferacji (53). Zęby nadliczbowe i dodatkowe mogą praktycznie rozwijać się w każdym wieku, jednak w 95% przypadków rozpoznawane są pomiędzy 5. a 25. rokiem życia (52). Badania Komorowskiej i Drelicha ujawniły, że w 49,5% przypadków rozwój zębów nadliczbowych był zgodny z rozwojem zębów typowych, u 39,3% opóźniony, natomiast przyspieszony u 11,3% badanych osób. W przypadkach zespołu obojczykowo-czaszkowego rozwój zębów nadliczbowych był zawsze opóźniony (54). Zęby nadliczbowe mogą występować także poza jamą ustną. Obserwowano je w jamie nosowej, zatokach przynosowych, oczodołach, wyrostkach kłykciowych żuchwy, dole przysadki mózgowej, torbielach skórzystych jajnika czy w potworniakach zlokalizowanych w różnych okolicach ciała (55, 56, 57). Na rycinie 4. przedstawiono pantomogram pacjenta z dodatkowym siekaczem bocznym w szczęce po stronie prawej.

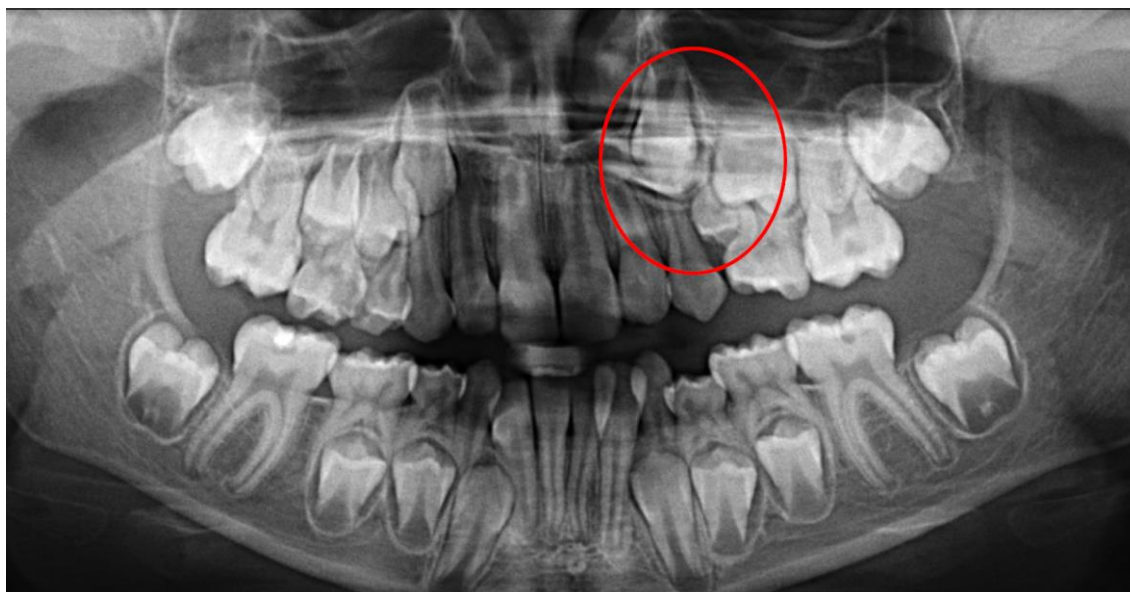


Rycina 4. Dodatkowy boczny siekacz w szczęce po stronie prawej.

Materiał własny.

Najczęściej spotykanymi nieprawidłowościami zębowymi dotyczącymi topografii należą transpozycja, reinkluzja i wyrzynanie ektopowe. **Transpozycja** polega na zmianie kolejności ustawienia sąsiednich zębów w jednym kwadrancie łuku zębowego. Można wyróżnić transpozycję całkowitą, gdy cały ząb ulega przemieszczeniu oraz transpozycję częściową, gdzie korona zęba położona jest ekotopowo, natomiast korzenie znajdują się w prawidłowej pozycji (58, 59). W literaturze nie ma danych na temat występowania tego zjawiska w uzębieniu mlecznym czy w obu łukach jednocześnie (58, 60). W zależności od zębów ulegających transpozycji zjawisko to w szczęce można podzielić na 5 typów gdzie miejscami zamieniają się: kieł-pierwszy przedtrzonowiec, kieł-siekacz boczny, kieł-pierwszy trzonowiec, siekacz boczny- siekacz centralny, kieł-siekacz centralny (61).

Reinkluzja jest to proces polegający na stopniowym odsuwaniu się zęba od płaszczyzny zgryzu i zatapianiu w głąb tkanek wyrostka zębodołowego. Zjawisko to rozpoczyna się w trakcie funkcyjnej fazy wzrostu lub po całkowitym wyrznięciu zęba. W przypadku braku prawidłowego rozpoznania i niepodjęcia leczenia ząb może zostać całkowicie pokryty przez dziąsło (62). W piśmiennictwie można spotkać różne określenia tego zjawiska jak: infraokluzja, infrapozycja, ząb zatopiony, zanurzony, wgłębiony, zagłębiony (63). Na rycinie 5. przedstawiono pantomogram pacjenta z reinkluzją zęba 54 i zatrzymanym zębem 24.



Rycina 5. Reinkluzja zęba 54 i zatrzymany ząb 24.

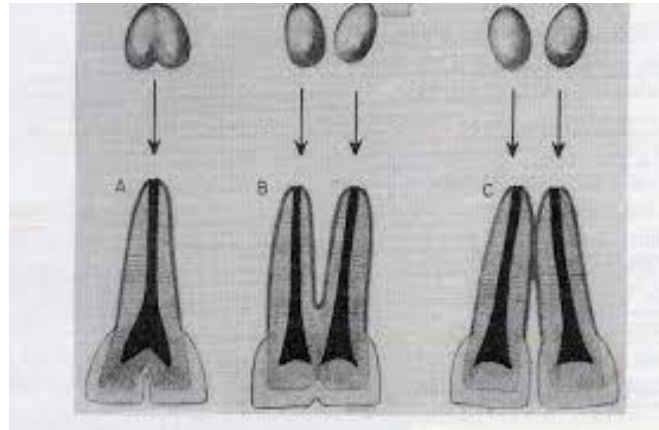
Materiał własny.

Ektopia to zaburzenie wyrzynania, polegające na położeniu zęba lub jego zawiązka w obrębie struktur anatomicznych, w których zęby nie występują. Zaburzenie to może dotyczyć zębów mlecznych, stałych oraz nadliczbowych (64). Ektopią również określa się ułożenie zawiązka zębowego poza wyrostkiem zębodołowym. Ząb stały wyrzynający się ekotopowo powoduje resorpcję korzenia zęba mlecznego innego niż ten, który ma zastąpić lub resorbuje sąsiedni ząb stały i wyrzyna się w nieprawidłowym dla siebie miejscu (65, 66). Najczęściej ekotopowo wyrzynają się pierwsze górne stałe trzonowce i górne stałe kły. Do wyrzynania ekotopowego pierwszych trzonowców stałych dochodzi na skutek zaburzenia ich drogi wyrzynania. Ząb stały wyrzyna się za bardzo mezzalnie, ulega zablokowaniu pod przewężeniem trzonowca mlecznego i nie ma możliwości osiągnięcia płaszczyzny zgryzu (67, 68). Wykazano związek między ekotopową erupcją górnych pierwszych trzonowców a reinkluzją mlecznych trzonowców i ekotopowym wyrzynaniem górnych kłów. Nieodwracalna postać ekotopowego wyrzynania górnych stałych trzonowców może być wczesnym ostrzeżeniem opóźnionego, ekotopowego wyrzynania kłów prowadzącego do resorpcji korzeni siekaczy (65, 69, 70, 71). Ekotopowe wyrzynanie pierwszych stałych trzonowców może być traktowane jako czynnik ryzyka dla zwężenia górnego łuku zębowego i ciężkich słoczeń (72).

Zaburzenia morfologii odnoszą się do nieprawidłowości zarówno rozmiaru jak i kształtu zębów. Zaburzenia rozmiaru mogą dotyczyć wszystkich zębów jak w małożębiu i wielkozębiu lub mogą występować pojedyncze zęby mikrodontyczne lub makrodontyczne. Zmniejszony rozmiar mają najczęściej górne siekacze boczne i trzecie trzonowce. Zwiększone rozmiary mają najczęściej górne siekacze przyśrodkowe i pierwsze dolne przedtrzonowce. Wśród zaburzeń kształtu można wyróżnić m.in zęby dwoiste- podwójne, dilacerację i taurodontyzm (29).

Zęby podwójne to wrodzona nieprawidłowość w której sąsiednie zęby są połączone tworząc pojedynczy ząb o zmienionej morfologii. Wada ta może występować zarówno w uzębieniu mlecznym jak i stałym. Wśród zębów dwoistych można wyróżnić zęby zrosnięte, złane i bliźniacze. Zęby zrosnięte powstają na skutek połączenia dwóch zawiązków zębów w późniejszych etapach rozwoju. Zęby zrosnięte połączone są w obrębie cementu korzeniowego, natomiast ich korony, komory i kanały korzeniowe są oddzielne. W przypadku połączenia się zawiązków na wcześniejszych etapach rozwoju zanim nastąpi mineralizacja korony powstają zęby złane. Zęby złane połączone są poprzez szkliwo i zębinę, ale posiadają oddzielne komory i kanały korzeniowe. Korony tych zębów mają zwiększoną szerokość i pionową bruzdę na powierzchni przedsionkowej zakończoną zagłębieniem na brzegu siecznym (73, 74). Zęby złane mogą powstać poprzez połączenie dwóch zawiązków zębów lub zawiązek zęba prawidłowego z nadliczbowym, wówczas klinicznie bardzo trudno jest odróżnić zęby złane od bliźniaczych. Sytuacja łączenia stałego zęba z nadliczbowym jest rzadkim zjawiskiem występującym z częstością 0,1% (75). Zęby bliźniacze powstają na skutek niepełnego podziału pojedynczego zawiązka zęba co skutkuje uformowaniem dużego zęba o podwójnej koronie i zwykle pojedynczych korzeniach (73). Zęby bliźniacze mają całkowicie lub częściowo oddzielone korony i pojedynczy korzeń lub kanał korzeniowy (74, 75). Zęby bliźniacze mogą towarzyszyć zespołom wad wrodzonych na przykład achondrodyzplazji czy dysplazji chondroektodermalnej (74). Zęby podwójne często pojawiają się w przednim odcinku szczęki powodując stłoczenia, obroty, diastemę, zatrzymanie lub ekotopową erupcję sąsiednich zębów (76). Zęby bliźniacze powodują stłoczenia, zęby złane częściej są przyczyną wyrzynania ekotopowego (77). Wśród zębów dwoistych większość stanowią zęby złane tj 60%, zęby bliźniacze stanowią około 40% (78). Zaburzenia te w obrębie stałego uzębienia są powiązane

z nieprawidłowościami w obrębie uzębienia mlecznego, stąd można podejrzewać wystąpienie tej wady w uzębieniu stałym gdy obecna jest w uzębieniu mlecznym (76, 79). Rycina 6. przedstawia zaburzenia morfologii zębów – ząb bliźniaczy, zlany i zrośnięty.



Rycina 6. Zaburzenia morfologii zębów.

A - ząb bliźniaczy, B - ząb zlany, C - ząb zrośnięty.

Jańczuk Z. Stomatologia zachowawcza. Zarys kliniczny PZWL 2006.

Taurodontyzm jest rzadkim zaburzeniem morfologii polegającym na powiększeniu komory zęba w kierunku dowierzchołkowym, proporcjonalnym skróceniu korzeni i brakiem przewężenia na wysokości połączenia szkliwno-cementowego (80). Taurodontyzm może występować w uzębieniu stałym lub mlecznym, dotyczy zębów trzonowych i przedtrzonowych, ale najczęściej dotyka stałe zęby trzonowe (81, 82). Może występować jednostronnie albo obustronnie, rosnąco od trzeciego do pierwszego zęba trzonowego (80). Diagnoza stawiana jest na podstawie zdjęcia radiologicznego. Klinicznie zęby taurodontyczne nie różnią się od pozostałych (83). Taurodontyzm może występować jako wada izolowana, może również być związany z zespołami wad wrodzonych oraz innymi nieprawidłowościami zębowymi jak hipodoncja (84).

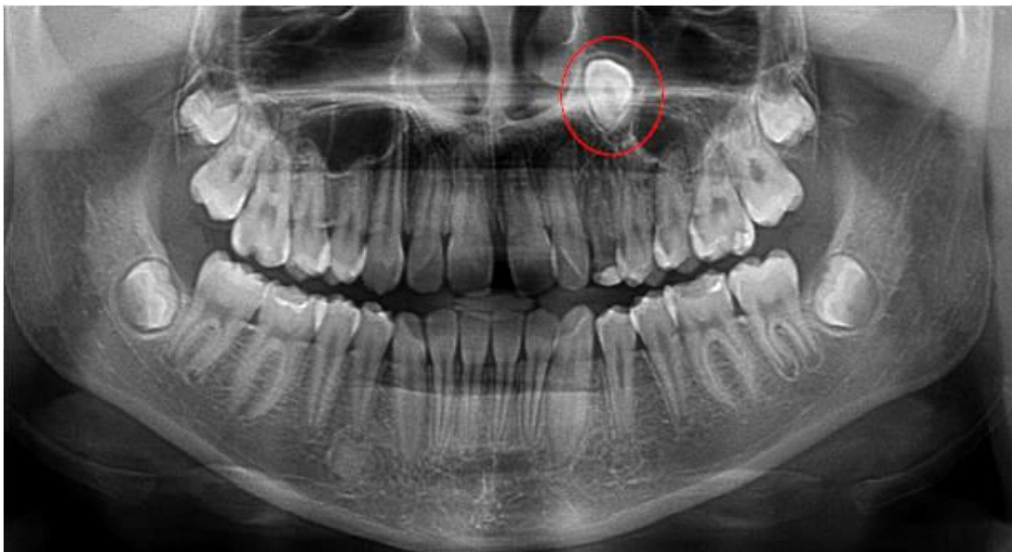
Termin **dilaceracja** wprowadził Tomes w 1849 roku (85). Jest to rzadkie zaburzenie rozwojowe polegające na zagięciu korzenia w stosunku do korony, mogące być konsekwencją urazu w trakcie rozwoju uzębienia (86, 87). W literaturze można odnaleźć definicję dilaceracji jako angulacji korzenia 90° lub więcej w mezjalnym lub dystalnym

kierunku, a także jako odgięcie wierzchołka korzenia o 20° lub więcej (88). Według Andreasena dilaceracja oznacza zagięcie długiej osi korony lub korzenia, które jest związane z pourazowym nieosiowym przemieszczeniem twardych tkanek w stosunku do rozwijających się tkanek miękkich. Autor wyróżnia ponadto zagięcie korzenia niezwiązane z urazem, ale ze stopniową zmianą kierunku rozwoju (89).

Przykładem zaburzeń czasu wyrzynania, dotyczących przyspieszenia wyrzynania są zęby **wrodzone i noworodkowe**. Zgodnie z normą rozwojową wyrzynanie zębów mlecznych rozpoczyna się około 6. miesiąca życia. Obecność zębów w jamie ustnej w momencie urodzenia lub ich pojawienie się w okresie noworodkowym jest rzadkim zjawiskiem (90). Zgodnie z definicją wprowadzoną przez Masslera i Savarę jako wrodzone określa się zęby obecne w jamie ustnej w momencie narodzin, jako noworodkowe pojawiające się w jamie ustnej w pierwszym miesiącu życia (91). W 90% przypadków są to przedwcześnie wyrżnięte zęby mleczne, w 10% przypadków zęby nadliczbowe. Najczęściej bo w 85% przypadków są to zęby sieczne żuchwy, w 11% przypadków siekacze szczęki, w 3% kły i trzonowce w żuchwie, w 1% kły i trzonowce szczęki (92, 93).

Inny przykład zaburzeń czasu wyrzynania stanowią **zęby zatrzymane**. Ząb zatrzymany to całkowicie uformowany ząb mleczny, stały lub nadliczbowy, który nie wyrżnął się do jamy ustnej w przewidzianym czasie, lecz pozostaje w kości szczęki, żuchwy lub w tkankach miękkich jamy ustnej. Ząb może być zatrzymany całkowicie, kiedy z każdej strony otoczony jest kością lub częściowo, gdy przebił blaszkę wyrostka zębodołowego i pokryty jest błoną śluzową (10). Istnieje ścisła zależność między potencjałem zęba do wyrzynania a stopniem uformowania korzenia. W prawidłowych warunkach ząb wyrżyna się do jamy ustnej gdy około 2/3 korzenia jest uformowane (94). Najczęściej retencji ulegają w kolejności: trzecie zęby trzonowe, górne kły, dolne przedtrzonowe, górne siekacze centralne (95). Górne kły mają najdłuższą oraz najbardziej krętą drogę wyrzynana spośród wszystkich zębów stałych. Wynosi ona między 5 a 15 rokiem życia 21,99 mm we wszystkich trzech płaszczyznach. Na drogę tę składa się przesunięcie dotylne 11.48 mm, pionowe 18.56 mm i boczne 2.67 mm (96). Wykazano również korelację między mezjalnym przemieszczeniem zawiązka pierwszego zęba przedtrzonowego a przemieszczeniem zawiązka stałego kła w fazie uzębienia mieszanego (97). Udowodniono związek ekotopowej pozycji kłów z określoną

morfologią części twarzowej czaszki. Podniebienne zatrzymanie górnych kłów współistnieje często z prognatyczną szczęką, szkieletowa klasą II, retruzją górnych siekaczy, niskokątową relacją podstaw, anteriorotacją żuchwy. U pacjentów z policzkowo zatrzymanymi kłami często występuje retrognatyczna szczeka, szkieletowa klasa III, zdecydowanie rzadziej retruzja górnych siekaczy (98). Na rycinie 7. przedstawiono pantomogram pacjenta z zatrzymanym zębem 23.



Rycina 7. Zatrzymany ząb 23.

Materiał własny.

1.3 Etiologia nieprawidłowości zębowych

Analiza piśmiennictwa wskazuje, iż etiologia wad twarzowej części czaszki jest złożona i wciąż nie do końca wyjaśniona. Wykazano, że w powstawaniu tych częstych wad rozwojowych biorą udział zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe oraz ich złożone wzajemne oddziaływanie. Zaburzenia zębowe są powodowane przez zespół interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi, epigenetycznymi i środowiskowymi podczas długo trwającego procesu rozwoju uzębienia. Czynniki genetyczne działają przez całe życie człowieka, czynniki środowiskowe ulegają zmianom. Istnieją zaburzenia wywoływane tylko przez czynniki genetyczne np. zespół Downa, zaburzenia o wspólnym podłożu genetycznym i środowiskowym np. rozszczepy podniebienia oraz zaburzenia powodowane tylko przez wpływy środowiskowe np. schorzenia stawów skroniowo-

zuchwowych na skutek urazów. Jama ustna stanowi główne wrota dla uszkadzających czynników z otoczenia, które poprzez pobierane pokarmy, leki lub z wdychanym powietrzem dostają się do organizmu i mogą przyczynić się do rozwoju wielu przewlekłych schorzeń. Zmiany w tkankach twardych zębów powstałe na skutek niekorzystnych wpływów z otoczenia powinny być również odczytywane jako wczesny i łatwo dostępny marker ekspozycji na dane czynniki środowiskowe (99).

1.3.1 Czynniki środowiskowe

Czynniki środowiskowe mogą mieć negatywny wpływ na rozwój w okresie przedurodzeniowym lub/i pourodzeniowym. Czynniki środowiskowe działające w okresie przedurodzeniowym wywołujące odchylenia przekraczające granice osobniczych zmienności fenotypu bądź defekty czynności metabolicznych określane są mianem teratogenu (100). Za 7-10% wad wrodzonych odpowiedzialne są wpływy czynników teratogennych. O powstaniu wady wrodzonej decyduje okres, w którym zadziałał teratogen, jego dawka, genotyp matki i genotyp zarodka. Największe prawdopodobieństwo wywołania wady wrodzonej przez teratogen przypada na okres między 18. a 60. dniem rozwoju zarodka ludzkiego, a szczyt wrażliwości na 30. dzień. 30 teratogenów powoduje wady wrodzone u człowieka. Wśród nich można wyróżnić czynniki chemiczne (leki, alkohol, tytoń, hormony, związki chemiczne), czynniki infekcyjne (wirus różyczki, opryszczki, ospy wietrznej i półpaśca, cytomegalii, grypy, HIV, toksoplazmoza, kiła), czynniki fizyczne (promieniowanie jonizujące, przegrzanie, hałas), czynniki odżywcze (5).

- **Czynniki chemiczne**

Teratogenne działanie alkoholu na ludzki płód zostało udowodnione ponad wszelką wątpliwość (101). Nadmierne spożycie alkoholu w okresie ciąży skutkować może powstaniem płodowego zespołu alkoholowego (FAS, ang. *Fetal Alcohol Syndrome*) charakteryzującego się mikrocefalią, ograniczeniem wzrostu, opóźnieniem umysłowym, zaburzeniami zachowania, wadami serca oraz dysmorfia twarzy (wąskie szpary powiek, płaski środkowy odcinek twarzy, słabo zaznaczona rynienka wargowo-nosowa) (102). Wykazano, że pacjenci z FAS wykazują większą częstość zaburzeń zębowo-twarzowych,

zaburzeń stawu skroniowo-żuchwowego, niedorozwoju środkowego piętra twarzy ze skróceniem kości. Występuje u nich opóźniony rozwój uzębienia, nieprawidłowości szklia, rozszczepy wargi lub podniebienia (103). U pacjentów z FAS obserwuje się ponadto większą częstość występowania wad z grupy zgryzów krzyżowych. Badania na zwierzętach ukazują, że ekspozycja na alkohol w trakcie ciąży może mieć wpływ na funkcję sekrecyjną ameloblastów, co z kolei wpływa na formowanie szklia (104).

Niektóre leki zażywane w trakcie ciąży mogą powodować resorpcję zarodka, poronienie, wewnątrzmaciczne obumarcie lub szereg wad wrodzonych (105). Leki przeciwdrgawkowe mogą powodować m.in. wady układu sercowo-naczyniowego i kostno-stawowego, rozszczepy wargi i podniebienia (106). Płodowy zespół hydantoinowy może rozwinąć się gdy matka przyjmuje ten lek w leczeniu epilepsji, a charakteryzuje się opóźnieniem wzrostu i rozwoju, nieprawidłowościami w obrębie twarzoczaszki, nieprawidłowościami kończyn, aplazją paznokci i paliczków (107). Doustne preparaty przeciwkrzepliwie mogą powodować opóźnienie rozwoju i niedorozwój twarzy, wit. A natomiast mikrognację i rozszczepy podniebienia (5).

Ekspozycja matki w trakcie ciąży na toksyczne związki chemiczne jak polichlorowane bifenole, polichlorowane dibezo-p-dioksyny i dibenzofurany może doprowadzić do zaburzeń w obrębie narządu żucia, m.in w postaci zębów wrodzonych i noworodkowych. Na pojawienie się tego zaburzenia mają wpływ również inne związki chemiczne pochodne aromatycznych węglowodorów rozpowszechnione w zanieczyszczonym środowisku. Przekraczają one barierę łożyskową, a ich stężenie w tkance tłuszczowej noworodków jest skorelowane ze stężeniem w mleku matki (108). Wśród innych czynników chemicznych działających szkodliwie na rozwijający się organizm można wymienić kadm, ołów, rtęć, benzynę, toulen (5).

- **Czynniki infekcyjne**

Infekcje wirusowe w trakcie ciąży są jedną z głównych przyczyn śmiertelności i chorobowości płodu. Infekcja cytomegalowirusowa jest najczęściej spotykaną infekcją wewnątrzmaciczną oraz najczęściej spotykaną przyczyną wrodzonych malformacji. Wewnątrzmaciczne infekcje HSV zdarzają się stosunkowo rzadko, mogą doprowadzić do poronienia, przedwczesnego porodu i wrodzonych wad płodu (109). U dzieci z wrodzonym zakażeniem różyczkowym stwierdza się najczęściej objawy dotyczące

ośrodkowego układu nerwowego i narządów zmysłów (wzrok, słuch), układu sercowo-naczyniowego, krwiotwórczego. Może dojść do porodu przedwczesnego, a śmiertelność wynosi 15%. Objawy dotyczące uzębienia to obecność hipoplastycznego szkliwa (110, 111). Od 16 tygodnia ciąży krętek blady przechodzi przez łożysko, może doprowadzić do rozwoju kiły wrodzonej. Większość przeżywających dzieci rodzi się z poważnymi wadami rozwojowymi. Zmiany w obrębie twarzoczaszki to wyniosłość okolicy czołowej, mała szczęka, nos siodełkowaty, wady uzębienia. Triada Hutchinsona opisuje charakterystyczne objawy: pokarbowane zęby, śródmiąższowe zapalenie rogówki, głuchota (112, 113, 114). Spośród innych czynników zakaźnych można wyróżnić wirus ospy wietrznej i półpaśca, wirus grypy, HIV, toksoplazmoza (5).

- **Czynniki fizyczne**

To głównie mechaniczny ucisk przy małowodziu powodujący zniekształcenia, promieniowanie jonizujące oraz urazy.

Zrównoważona dieta w czasie ciąży warunkuje właściwe formowanie i mineralizację tkanek zębów. Zawiązki zębów zaczynają formować się w okresie zarodkowym, a ich dalszy rozwój i początki mineralizacji są kontynuowane przez całą ciążę. Poprzez kontrolę diety matki można eliminować nieprawidłowości rozwoju zębów związane z niedostateczną podażą składników budulcowych. Niedostateczny stopień mineralizacji zębów jest czynnikiem ryzyka próchnicy wczesnego dzieciństwa lub zaburzeń rozwojowych szkliwa. Niedobór witamin w okresie ciąży może prowadzić do zaburzenia morfogenezy zębów, ich niedorozwoju, opóźnionego wyrzynania, niedorozwoju szkliwa w postaci ubytków hipoplastycznych, zaburzenia różnicowania i czynności odontoblastów oraz zaburzeń mineralizacji zębów. Objawy niedoboru wit. D w jamie ustnej poza zaburzeniami mineralizacji to zmniejszenie wielkości łuków zębowych, opóźnione wyrzynanie i zmniejszenie rozmiaru zębów trzonowych. Niedobór jodu może powodować opóźnione wyrzynanie zębów i nieprawidłowości zębowe (115, 116). Ze złym odżywianiem wiąże się deficyt białka, witamin z grupy B, mikroelementów (Mg, Zn, Ca) co dodatkowo sprzyja mechanizmom uszkadzającym (5).

Wśród czynników środowiskowych działających w okresie pourodzeniowym mających wpływ na narząd żucia wymienia się choroby układowe np. krzywica, choroby nowotworowe, zaburzenia hormonalne powodujące np. gigantyzm i akromegalię, leki

przeciwnowotworowe, promieniowanie jonizujące, zaburzenia odżywiania, alergie. Czynniki działające miejscowo to urazy mechaniczne, stany zapalne kości szczęk, promieniowanie jonizujące, dysfunkcje, parafunkcje, próchnica.

Zarówno **chemioterapia** jak i **radioterapia** stosowane u dzieci w obrębie części twarzowej czaszki mogą zaburzać przebieg odontogenezy, prowadząc do nieprawidłowości rozwojowych uzębienia i przyzębia. Rodzaj zaburzenia i jego nasilenie uwarunkowane są wieloma czynnikami, a przede wszystkim wiekiem dziecka, w którym było prowadzone leczenie, od rodzaju oraz dawki stosowanych leków lub/i dawki promieniowania, a także samą chorobą nowotworową, która może dodatkowo modyfikować przebieg procesów rozwojowych uzębienia. Często spotykaną nieprawidłowością u dzieci poddanych skojarzonej terapii przeciwnowotworowej są zaburzenia rozwoju korzeni obejmujące przede wszystkim zahamowanie wzrostu na długość. Większość doniesień dotyczy winkrystyny, która okresowo upośledza czynność odontoblastów. Terapia przeciwnowotworowa może także stanowić przyczynę różnych uszkodzeń tkanek zębów wyrzniętych przed rozpoczęciem leczenia. Uszkodzenia mogą być następstwem bezpośredniego działania leków i/lub promieniowania na tkanki zębów, jak również pośredniego wpływu poprzez zmianę na niekorzystne środowiska jamy ustnej np. z powodu spadku wydzielania śliny (117, 118). Zwiększona częstość występowania hipodoncji lub hipoplazji szkliwa może być częściowo efektem chemioterapii, ale też skutkiem choroby podstawowej (119).

1.3.2 Czynniki genetyczne

Większość informacji na temat roli czynników genetycznych w powstawaniu nieprawidłowości zębowych pochodzi z badań dotyczących wrodzonego braku zawiązków zębów stałych. W chwili obecnej za najważniejszy gen kandydacki dla tej wady rozwojowej uważa się gen *WNT10A* (OMIM * 606268), którego warianty są opisywane u ponad połowy badanych osób z agenezją zębów stałych (120, 121). Badania genu *WNT10A* przeprowadzone w populacji polskiej wykazały obecność patogennych wariantów u 62% badanych chorych z wrodzonym brakiem zawiązków zębów stałych (122). Najczęstszymi wariantami nukleotydowymi były wariant typu nonsens wprowadzający kodon stop w pozycji 107 (p.Cys107Ter) oraz wariant, który powoduje

zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile, rs121908120). U osób homozygotycznych względem wariantu nukleotydowego p.Cys107Ter obserwowano brak większości zawiązków zębów stałych.

Gen *WNT10A* oraz gen *AXIN2* (OMIM * 604025), którego warianty nukleotydowe również są przyczyną agenezji zębów stałych, kodują białka uczestniczące w szlaku sygnalizacyjnym Wnt (123, 124). Szlak ten odgrywa kluczową rolę podczas embriogenezy, kancerogenezy oraz w fizjologicznych procesach zachodzących w komórkach dorosłych organizmów (125, 126, 127, 128). W czasie rozwoju embrionalnego reguluje on między innymi proliferację, migrację oraz różnicowanie komórek. Oprócz *WNT10A* i *AXIN2*, ważnymi genami kandydackimi dla wrodzonego braku zawiązków zębów stałych są geny *PAX9* (OMIM * 167416) oraz *MSX1* (OMIM * 142983). Geny te kodują czynniki transkrypcyjne, które odgrywają kluczową rolę podczas rozwoju części twarzowej czaszki (129, 130). Myszy pozbawione funkcjonalnej formy tych genów (ang. *knock-out mice*) giną zaraz po urodzeniu i wykazują szereg nieprawidłowości w rozwoju kości i chrząstek twarzoczaszki. U myszy tych obserwuje się także rozszczep podniebienia, a rozwój wszystkich zawiązków zębów zostaje zatrzymany na etapie pączka (131, 132). Analiza diagramów zębowych u chorych z mutacjami genów *PAX9* oraz *MSX1* wykazała, że mutacje genu *PAX9* są odpowiedzialne przede wszystkim za brak zawiązków zębów trzonowych, natomiast mutacje genu *MSX1* są przyczyną agenezji drugich zębów przedtrzonowych i trzecich trzonowych. Genem kandydackim dla wrodzonego braku zawiązków zębów stałych jest także gen *EDA* (OMIM * 300451). Co ciekawe jego warianty nukleotydowe są opisywane jako przyczyna nie tylko izolowanej agenezji zębów stałych, ale również hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej (133, 134). U osób z wrodzonym brakiem zawiązków zębów stałych opisano także pojedyncze warianty w genach *GREM2* (OMIM * 608832), *EDAR* (OMIM * 604095) oraz *EDARADD* (OMIM * 606603) (135, 136, 137).

Etiologia występowania zębów nadliczbowych wciąż nie jest w pełni wyjaśniona. Istnieje kilka różnych teorii wyjaśniających przyczyny powstawania tej nieprawidłowości. Poparciem dla teorii genetycznej są patogenne warianty nukleotydowe, które zostały zidentyfikowane u osób z nadliczbowymi zębami występującymi jako wada izolowana. Warianty te zostały opisane w genach, które są znanymi genami kandydackimi dla zespołów wad wrodzonych, w których jest obserwowana mnoga nadliczbowość zębów

tj. dysplazja obojczykowo-czaszkowa (OMIM * 119600), zespół Gardnera (OMIM * 175100) czy też zespół włosowo-nosowo-palcowy (OMIM * 190350). W chwili obecnej za najważniejszy gen kandydacki dla izolowanej hiperdoncji uważa się gen *RUNX2* (OMIM * 600211). Koduje on białko pełniące funkcję czynnika transkrypcyjnego, który odgrywa kluczową rolę podczas rozwoju kości oraz morfogenezy zębów (138). U myszy pozbawionych funkcjonalnej formy tego genu obserwuje się zarówno zatrzymanie rozwoju zawiązków zębów w stadium pączka jak i dodatkowe zawiązki najprawdopodobniej górnych zębów trzonowych oraz siekaczy (139). Do pozostałych genów kandydackich dla hiperdoncji zalicza się gen *APC* (OMIM * 611731) kodujący białko szlaku sygnalizacyjnego Wnt, gen dla kolagenu typu 3A1 (OMIM * 120180), czy też geny z rodziny *EVC* (OMIM* 604831, OMIM * 607261) (140). Na podstawie licznych badań, w tym badań na zwierzętach transgenicznym zaproponowano model wyjaśniający mechanizm zidentyfikowanych mutacji oraz molekularne podłoże hiperdoncji. Według tego modelu mutacje genów *TRPS1* (OMIM * 604386), *RUNX2* oraz *APC* prowadzą ostatecznie do zwiększenia aktywności szlaku sygnalizacyjnego Wnt oraz SHH, co jest przyczyną formowania nadliczbowych zębów (141).

W przypadku zatrzymanych kłów nie ma żadnych naukowych publikacji opisujących patogenne warianty zidentyfikowane u osób z tą nieprawidłowością rozwojową. Jednakże, rodzinne występowanie zatrzymanych kłów wskazuje, że czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w etologii tej wady.

1.4 Nieprawidłowości zębowe w zespołach wad wrodzonych

Oligodoncja jest jednym z objawów ponad 120 zespołów wad wrodzonych, w szczególności towarzyszy dysplazji ektodermalnej (142). **Dysplazja ektodermalna** (ED, ang. *ectodermal dysplasia*) to rozległa klinicznie i heterogenna pod względem genetycznym grupa schorzeń charakteryzująca się zaburzeniami struktur pochodzących z ektodermy. Podstawowe objawy obejmują nieprawidłowości owłosienia i uzębienia, dysplazję paznokci oraz zaburzenia potliwości. Można wyróżnić dwie podstawowe odmiany tego schorzenia w zależności od stopnia aplazji gruczołów potowych. W dysplazji hipohydrotycznej lub anhydrotycznej (zespole Christ-Siemens-Touraine OMIM * 305100) gruczoły potowe ulegają aplazji lub ich ilość ulega znaczącej redukcji. W dysplazji hydrotycznej ilość gruczołów potowych jest prawidłowa (143, 144). Schorzenie może dziedziczyć się w sposób sprzężony z chromosomem X oraz jako cecha autosomalna recesywna. Sprzężenie z chromosomem X wpływa na fakt, iż w pełnej postaci dotyczy mężczyzn, u kobiet mogą występować pojedyncze symptomy. Opisano przypadki występowania pełnoobjawowej ED u nielicznych kobiet, co sugeruje dziedziczenie autosomalne recesywne (145). Geny których warianty nukleotydowe są czynnikiem w etiologii dysplazji ektodermalnej to: *EDA*, *EDAR*, *EDA2R* (OMIM * 300276), *IKBKG* (OMIM * 300248) oraz *EDARADD* (146). U chorych ze zdiagnozowaną ED można zaobserwować charakterystyczny wygląd twarzy: wypukłe czoło, nadmiernie rozwinięte guzy czołowe, zapadnięty grzbiet nosa, siodełkowaty nos, nisko osadzone szpiczaste uszy, zgrubiałe wargi (144, 145). Nieprawidłowości w rozwoju zawiązków zębowych skutkują występowaniem zaburzeń dotyczących liczby, budowy, położenia, czasu i kolejności wyrzynania zębów mlecznych i stałych. Agenezji zębów mlecznych najczęściej towarzyszy wrodzony brak ich stałych następców, a nasilenie nieprawidłowości w uzębieniu stałym jest zazwyczaj większe niż w uzębieniu mlecznym (147). Zęby obecne w jamie ustnej mają nieprawidłowy stożkowaty lub pieńkowaty kształt, może występować mikroodoncja, zęby taurodontyczne, zęby zatrzymane, hipoplazja szkliwa (147, 148).

Rozszczepy wargi i podniebienia to malformacje szczęki i mięśnia okrężnego ust powstałe w wyniku zaburzenia procesów morfogenezy w życiu zarodkowym bądź płodowym. Na tle zniekształceń strukturalnych występują zaburzenia czynnościowe obejmujące oddychanie, ssanie, połykanie, żucie i mowę (149). Rozszczepy wargi

i podniebienia są najczęściej występującymi wadami wrodzonymi. Do przyczyn ich występowania zalicza się aberracje chromosomowe, wpływ czynników środowiskowych i predyspozycje genetyczne. Dla pacjentów z wadą rozszczepową charakterystyczne są nieprawidłowości zębowe jak: hipodoncja najczęściej górnych bocznych siekaczy, zęby nadliczbowe, zaburzenia morfologii zębów siecznych, ektopia, rotacje, zęby zatrzymane (150). Rola czynników genetycznych w etiologii rozszczepów wargi i podniebienia nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Złożoność etiologii tej wady może polegać na udziale epistatycznych interakcji pomiędzy genami oraz oddziaływań gen-środowisko. Może zaznaczać się również wpływ zależnej od populacji heterogenności pod względem genów kandydackich oraz ich częstych wariantów nukleotydowych. Zgodnie z wynikami najnowszych badań do najważniejszych genów kandydackich dla izolowanego rozszczepu wargi z lub bez rozszczepu podniebienia (nsCL/P, ang. *Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate*) należą geny *IRF6* (OMIM * 607199), *VAX1* (OMIM * 604294), *ARHGAP29* (OMIM * 610496), *PAX7* (OMIM * 167410), *BMP4* (OMIM *), *FGFR2* (OMIM * 176943), *FOXE1* (OMIM * 602617), *MAFB* (OMIM * 608968), *MSX1* oraz *MYH9* (OMIM * 160775), a także chromosomowe loci 8q24 i 17q22 (151, 152, 153). Warianty nukleotydowe genu *IRF6* są czynnikiem w etiologii około 12-18% wszystkich obserwowanych przypadków rozszczepów twarzy oraz zespołu van der Woude (OMIM * 119300), który jest najczęstszą syndromiczną postacią wady rozszczepowej (154). Z kolei region chromosomowy 8q24.21 jest „pustynią genową” gdzie zlokalizowane są sekwencje regulatorowe genów, których produkty białkowe odgrywają kluczową rolę w rozwoju embrionalnym części twarzowej czaszki (153).

2. CEL PRACY

Etiologia nieprawidłowości zębowych ze względu na swą złożoność i niejednorodność nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Szeroko akceptowalny jest fakt, że wady zębowe mogą rozwijać się pod wpływem licznych czynników środowiskowych i genetycznych oraz ich wzajemnych złożonych oddziaływań. Opisywane w literaturze wyniki potwierdzają status genu *WNT10A* jako najważniejszego genu dla agenezji zębów stałych, ale wskazują również na konieczność dalszych badań i identyfikacji nowych genów, których warianty mogą być czynnikiem w etiologii tej najczęstszej oraz pozostałych nieprawidłowości zębowych.

Celem rozprawy doktorskiej jest identyfikacja patogennych wariantów nukleotydowych, które są przyczyną nieprawidłowości zębowych oraz analiza korelacji fenotypowo-genotypowych.

3. MATERIAŁY I METODY

3.1 Grupa badana

Materiał do badań został pozyskany z Kliniki Wad Rozwojowych Twarzy Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Spośród leczonych pacjentów wybrano osoby ze zdiagnozowanymi nieprawidłowościami zębowymi. Grupę badaną utworzono ze zbioru 216 pacjentów z rozpoznawaną co najmniej jedną nieprawidłowością zębową: wrodzony brak zawiązków zębów stałych (z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych), nadliczbowe zęby stałe, zęby zatrzymane, transpozycja, reinkluzja, zaburzenia morfologii jak mikrodoncja i taurodontyzm. Rozpoznanie nieprawidłowości zębowych potwierdzano każdorazowo analizą zdjęcia pantomograficznego i modeli diagnostycznych. W grupie tej znalazło się 118 dziewcząt (54,62%) i 98 chłopców (45,37%), o średniej wieku 13,5 lat, w zakresie od 6 do 22 lat. Kolejnym krokiem było poddanie wyselekcjonowanej grupy pacjentów weryfikacji z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wyłączenia.

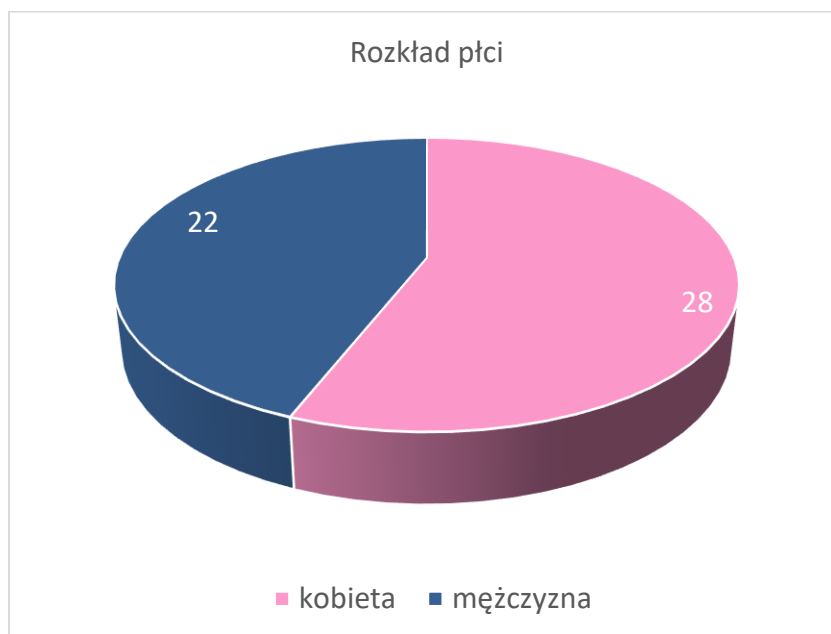
Kryterium włączenia do badań stanowiły:

- wiek powyżej 6. roku życia,
- obecność co najmniej jednej wymienionej wady zębowej,
- brak innych wrodzonych wad rozwojowych,
- brak wcześniejszego leczenia ortodontycznego,
- brak przebytego urazu w obrębie twarzoczaszki,
- dostępna dokumentacja radiologiczna i wykonane modele gipsowe,
- możliwość pozyskania krwi do badań genetycznych.

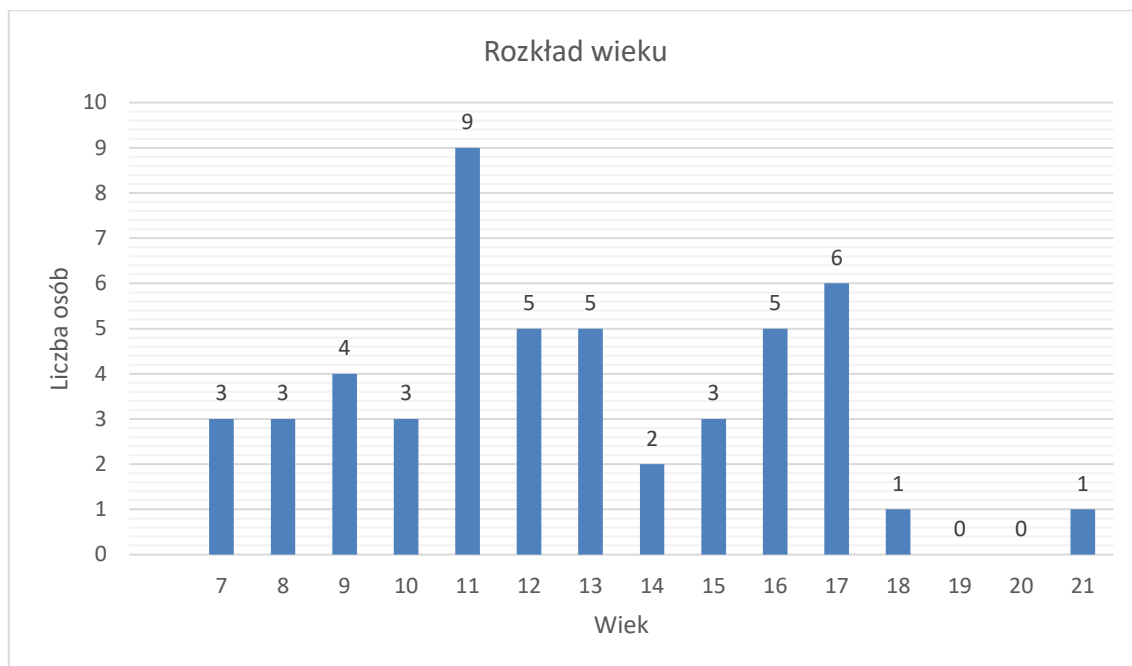
Kryteria wyłączenia do badań stanowiły:

- wiek poniżej 6. roku życia,
- obecność braków w uzębieniu spowodowanych przez następstwa próchnicy,
- przedwczesna utrata zębów mlecznych,
- wrodzone wady rozwojowe,
- przebyty uraz twarzoczaszki,
- brak dokumentacji radiologicznej i modeli gipsowych,
- brak możliwości pozyskania krwi do badań genetycznych.

Po zastosowaniu wyżej wymienionych kryteriów ostatecznie do grupy badanej zostało włączonych 50 osób w wieku od 7 do 21 lat. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 12,58 lat. Badaniem objęto 28 dziewczynek (56%) i 22 chłopców (44%). Na wykresie 1. przedstawiono rozkład płci w badanej grupie. Na wykresie 2. przedstawiono rozkład wieku w badanej grupie.



Wykres 1. Rozkład płci w badanej grupie.



Wykres 2. Rozkład wieku w badanej grupie.

3.2 Materiał badany

Materiał do badań stanowiła dokumentacja medyczna obejmująca dane z wywiadu i kart klinicznych, zdjęcia rentgenowskie pantomograficzne, modele diagnostyczne oraz DNA wyizolowane z krwi obwodowej pobranej od pacjentów.

- **Dane z kart klinicznych**

Na podstawie danych zawartych w kartach klinicznych oznaczano płeć i wiek osoby badanej. Z wywiadu uzyskiwano informacje dotyczące występowania analizowanych nieprawidłowości zębowych u innych członków rodziny oraz ewentualnego wcześniejszego leczenia ortodontycznego lub chirurgicznego. W badaniu przedmiotowym zwracano uwagę na występowanie zaburzeń dotyczących włosów, skóry i paznokci – cech dysplazji ektodermalnej.

- **Zdjęcia pantomograficzne i modele diagnostyczne**

Zdjęcia pantomograficzne wykonywane były w Pracowni Radiologii Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Na zdjęciach pantomograficznych oceniano status zębowy. Służyły one również do oceny występowania nieprawidłowości

zębowych: braków zawiązków zębów, zębów nadliczbowych, zębów zatrzymanych, zaburzeń pozycji zębów - transpozycji i reinkluzji oraz zaburzeń morfologii - taurodontyzmu i mikrodoncji. Na modelach diagnostycznych potwierdzano występowanie zaburzeń morfologii i pozycji zębów.

- **Material biologiczny**

Materiałem badawczym było genomowe DNA wyizolowane z leukocytów krwi obwodowej. Krew pobierano w objętości 2,5 – 3,0 ml do strzykawko-probówek zawierających antykoagulant (EDTA-3K). Materiałem do izolacji DNA były również komórki nabłonka z jamy ustnej (wymaz z policzka).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę komisji bioetycznej uchwała nr 533/18 (w załączniku).

3.3 Stosowane odczynniki, zestawy odczynników oraz bufony

- **Odczynniki**

Agaroza podstawowa (AppliChem, Niemcy); alkohol etylowy 96% (POCH, Polska); bromek etydyny, roztwór 1% (AppliChem, Niemcy); chlorek amonu NH_4Cl (POCH, Polska); chlorek sodu NaCl (POCH, Polska); dNTP miks 20mM (Eurogentec, Belgia); EDTA, roztwór 0,5M, pH 8.0 (AppliChem, Niemcy); marker wielkości DNA, GeneRuler 100bp DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific, USA); oligonukleotydy nieznakowane (Genomed, Polska); parafina ciekła (AFLOFARM, Polska); polimeraza DNA, Q5 High-Fidelity DNA Polymerase (New England Biolabs, USA); proteinaza K (AppliChem, Niemcy); SDS, roztwór 20% (AppliChem, Niemcy); woda do biologii molekularnej (AppliChem, Niemcy); wodorowęglan potasu KHCO_3 (POCH, Polska).

- **Zestawy odczynników**

Zestaw do izolacji DNA z krwi - Extractme DNA Blood Kit (Blirt, Polska); zestaw do izolacji DNA z wymazów - blackPREP Swab DNA Kit (Analytik Jena, Niemcy); zestaw do izolacji DNA z żelu agarozowego - SmartPure Gel Kit, DNA Purification Kit (Eurogentec, Belgia); zestaw do reakcji HRM - 5x HOT FIREPol EvaGreen HRM Mix, no ROX (Solis BioDyne, Estonia).

- **Bufory**

Bufor obciążający do elektroforezy agarozowej - 6 x Loading Buffer TriDye (EURx, Polska); bufor TBE, 10x (Corning, USA); bufor do lizy pH 7,4, skład: 155mM NH₄Cl; 10mM KHCO₃; 0,1mM Na₂EDTA pH 8,0; bufor SE, skład: 75mM NaCl; 9mM Na₂EDTA pH 8,0.

3.4 Aparatura naukowo-badawcza

Aparatura naukowo-badawcza oraz sprzęty laboratoryjne wykorzystane do przeprowadzenia analiz molekularnych zostały przedstawiona w tabeli 1. Wymienione urządzenia stanowią wyposażenie Katedry i Zakładu Biochemii i Biologii Molekularnej UMP.

Tabela 1. Wykaz stosowanej aparatury naukowo-badawczej oraz sprzętów laboratoryjnych.

Nazwa	Producent
Aparat do elektroforezy poziomej multiSUB	Cleaver Scientific, Wielka Brytania
Cieplarka typ UNB 400	Memmert, Niemcy
Eppendorf ThermoMixer comfort z termoblokiem	Eppendorf, Niemcy
Spektrofotometr NanoDrop One	Thermo Fisher Scientific, USA
Systemy dokumentacji żeli MiniBIS Pro	Bio-Imaging Systems, Izrael
Termocykler real-time PCR LightCycler 96	Roche, Niemcy
Termocykler z gradientem C1000 TM	Bio-Rad, USA
Transiluminator UV	Vilber Lourmat, Niemcy
Waga techniczna BTA210	AXIS, Polska
Wirówka Sorvall ST16R (z chłodzeniem)	Thermo Fisher Scientific, USA
Wirówka stołowa 5415D	Eppendorf, Niemcy
Wytrząsarka VORTEX SO-200-230V-EU	Labnet International, USA
Zasilacz do elektroforezy model 250 EX	Life Technologies, USA
Zestaw pipet jednokanałowych, wielokanałowych oraz automatycznych	Corning HTL, Polska

3.5 Metody

3.5.1 Plan pracy / projekt eksperymentu medycznego

- **Izolacja DNA** - dla każdego z pacjentów oraz członków ich rodzin wyizolowano genomowe DNA z krwi obwodowej lub z komórek nabłonka jamy ustnej; do izolacji DNA zastosowano technikę wysalania lub technikę kolumnkową z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych zestawów odczynników.
- **Sekwencjonowanie NGS** – dla wszystkich pacjentów do identyfikacji patogennych wariantów nukleotydowych zastosowano technikę sekwencjonowania następnej generacji NGS (ang. *Next Generation Sequencing*); na potrzeby rozprawy doktorskiej został zaprojektowany panel dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki, który pozwala na analizę pełnej sekwencji kodującej 442 genów, które zostały wybrane w oparciu o najnowsze dane literaturowe oraz naukowe bazy danych.
- **Analiza wyników sekwencjonowania NGS** – analiza bioinformatyczna otrzymanych wyników sekwencjonowania NGS obejmowała połączenie kontigów w konsensus, przygotowanie dla każdego pacjenta listy zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych wraz z anotacjami oraz ocenę ich patogenności *in silico* z użyciem programów bioinformatycznych.
- **Potwierdzenie wyników sekwencjonowania NGS** – dla każdego pacjenta obecność wytypowanych patogennych i potencjalnie patogennych wariantów nukleotydowych była potwierdzana z wykorzystaniem techniki klasycznego sekwencjonowania DNA metodą Sangera.
- **Analiza wytypowanych wariantów nukleotydowych u członków rodzin pacjentów** – w celu analizy sposobu dziedziczenia, zidentyfikowane patogenne i potencjalnie patogenne warianty nukleotydowe były analizowane u wszystkich dostępnych członków rodzin pacjentów z wykorzystaniem techniki PCR-HRM (ang. *Polymerase Chain Reaction - High Resolution Melt analysis*) lub też klasycznego sekwencjonowania DNA metodą Sangera.
- **Analiza korelacji fenotypowo-genotypowych.**

3.5.2 Izolacja DNA z krwi obwodowej metodą wysalania

Do 2,5 ml krwi dodawano 7,5 ml schłodzonego buforu do lizy. Otrzymaną mieszaninę inkubowano w lodzie przez 60 min. kilkakrotnie mieszając przez odwracanie. Po inkubacji mieszaninę wirowano z prędkością 5000 rpm w 4°C przez 15 min., a po usunięciu supernatantu osad zawieszano w 2,5 ml zimnego buforu do lizy i ponownie wirowano z prędkością 3000 rpm w 4°C przez 15 min. Przemycanie osadu leukocytów buforem do lizy powtarzano 4 – 5 razy w zależności od stanu krwi (mrożona/świeża). Po ostatnim wirowaniu, supernatant odrzucano a osad zawieszano w 1,25 ml schłodzonego buforu SE. Do mieszaniny dodawano 124 µl 10% SDS oraz 3,175 µl roztworu proteinazy K (20mg/ml) i po dokładnym wymieszaniu całość inkubowano przez 16 godz. w temperaturze 55°C. Po inkubacji, do mieszaniny dodawano 0,375 ml 5M NaCl, całość wortexowano i wirowano w temperaturze pokojowej z prędkością 3600 rpm przez 15 min. Otrzymany supernatant przenoszono do nowej probówki, ponownie dodawano 0,375 ml 5M NaCl i wirowano z prędkością 3000 rpm w 20°C przez 15 min. (czynności te powtarzano dwa razy). Po ostatnim wirowaniu, supernatant przenoszono do nowej probówki i strącano DNA dwiema objętościami schłodzonego 96% alkoholu etylowego. Wytrącony DNA przenoszono do 1,5 ml probówki typu Eppendorf i dwukrotnie przemycano 500 µl 70% alkoholu etylowego. Po wysuszeniu, osad DNA rozpuszczano w 500 µl sterylnej wody dejonizowanej. Jakość i stężenie wyizolowanego DNA oceniano spektrofotometrycznie. Oceny integralności DNA dokonano także podczas rozdziału elektroforetycznego DNA w 1,5% żelu agarozowym z dodatkiem bromku etydyny.

3.5.3 Izolacja DNA z krwi oraz komórek nabłonka jamy ustnej metodą kolumnkową

Do izolacji DNA z krwi obwodowej (w przypadku gdy objętość krwi była mniejsza niż 500 µl) oraz z komórek nabłonka jamy ustnej wykorzystano metodę kolumnkową i komercyjnie dostępne zestawy do izolacji. Do izolacji DNA z krwi wykorzystano zestaw Extractme DNA Blood Kit firmy Blirt, natomiast do izolacji DNA z wymazów posłużył zestaw blackPREP Swab DNA Kit firmy Analytik Jena. Izolację DNA przeprowadzono zgodnie z instrukcjami producentów zestawów:

- https://blirt.pl/wp-content/uploads/sites/3/2018/11/DNA-BLOOD_pl_07082018.pdf

- https://www.analytikjena.fr/fileadmin/content/pdf_life_science/Manual/Manual_bla_ckPREP_Swab_DNA.pdf

3.5.4 Projektowanie panelu NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki

Do analiz molekularnych mających na celu identyfikację patogennych wariantów nukleotydowych wyselekcjonowano 442 geny kodujące białka (Tabela 14. w suplemencie). Panel został zaprojektowany zarówno na potrzeby rozprawy doktorskiej jak i realizację projektu: „Wielkopolski Program Kompleksowej Terapii Osób z Wrodzonymi Wadami Twarzy”. Panel ten zawiera geny związane nie tylko z nieprawidłowościami uzębienia, ale także geny, których warianty nukleotydowe są związane z innymi wadami rozwojowymi części twarzowej czaszki w tym z rozszczepami wargi i podniebienia.

Do badań włączono geny:

- dla których wykazano związek z występowaniem izolowanych nieprawidłowości zębowych (znane geny kandydackie)
- których patogenne warianty nukleotydowe są przyczyną zespołów wad rozwojowych obejmujących nieprawidłowości zębowe
- dla których w fenotypie genetycznie zmodyfikowanych myszy (ang. *knockout mice*) opisano nieprawidłowości zębowe
- które kodują białka uczestniczące w szlakach sygnalizacyjnych odgrywających kluczową rolę podczas embriogenezy, w szczególności podczas rozwoju części twarzowej czaszki
- które kodują białka uczestniczące w naprawie DNA

Do zaprojektowania sond molekularnych umożliwiających sekwencjonowanie pełnej sekwencji kodującej wybranych genów, tzw. celowane sekwencjonowanie NGS, wykorzystano oprogramowanie NimbleDesign (Roche, Niemcy). Charakterystyka zaprojektowanego panelu NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki została przedstawiona w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka panelu NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki.

Statystyka ¹	Pokrycie sondami	Szacowane pokrycie
Pokryte docelowe pary zasad (ang. <i>Target Bases Covered</i>)	1 591 797	1 614 841
% pokrytych docelowych par zasad (ang. <i>% Target Bases Covered</i>)	98,5	100,0
% docelowych sekwencji bez pokrycia (ang. <i>% Targets with no coverage</i>)	2	1
Nie pokryte docelowe pary zasad (ang. <i>Target Bases Not Covered</i>)	23 781	737
% nie pokrytych docelowych par zasad (ang. <i>% Target Bases Not Covered</i>)	1,5	0,0

¹panel NGS został zaprojektowany z wykorzystaniem oprogramowania NimbleDesign (Roche, Niemcy) i wersji genomu: GRCh37/hg19; panel obejmuje sekwencję kodującą 422 genów (ekson +/- 50pz)

3.5.5 Sekwencjonowanie NGS wraz z analizą bioinformatyczną

Analiza sekwencjonowania NGS genów wchodzących w skład zaprojektowanego panelu oraz wstępna analiza bioinformatyczna otrzymanych wyników została wykonana na zlecenie przez firmę Warsaw Genomics, Laboratorium Analiz Genetycznych z siedzibą w Warszawie.

Dla wszystkich pacjentów, biblioteki DNA zostały przygotowane przy użyciu zestawu Kapa HyperPlus (Roche, Niemcy). Do analizy sekwencji kodujących genów wchodzących w skład panelu użyto zaprojektowanego zestawu sond hybrydujących SeqCap EZ Choice Probes (Roche, Niemcy). Sekwencja wzbogaconych obszarów DNA została odczytana wykorzystaniem wysokoprzepustowego sekwenatora HiSeq 4000 (Illumina, USA) w trybie krótkich odczytów sparowanych 2 x 150 pz. Po sprawdzeniu jakości otrzymanych wyników, odczyty zostały złożone w kontigi (ang. *contiguous sequences*) i porównane do referencyjnej wersji genomu ludzkiego GRCh37 (ang. *Genome Reference Consortium Human Reference 37*) z wykorzystaniem oprogramowania Burrows-Wheeler Aligner (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Analiza bioinformatyczna przeprowadzona dla wszystkich zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych obejmowała anotacje z wykorzystaniem baz danych HGMD (ang. *Human Gene Mutation Database*, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) oraz VarSome (<https://varsome.com/>), a także

annotacje częstości z wykorzystaniem bazy 1000 Genomes Project (<https://www.internationalgenome.org/home>) oraz gnomAD v.2.1.1 (ang. *Genome Aggregation Database*, <https://gnomad.broadinstitute.org/>).

Do oceny patogenności *in silico* zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych wykorzystano:

- programy opierające się na ocenie stopnia konserwatywności ewolucyjnej zmienionego aminokwasu oraz analizujące wpływ substytucji aminokwasu na strukturę, właściwości fizykochemiczne i funkcję białka: Mutation Assessor, Mutation Taster, FATHMM, FATHMM - MKL, FATHMM – XF, LRT, PROVEAN, SIFT oraz SHIT4G
- programy przewidujące patogenny wpływ wariantów nukleotydowych opierając się na sztucznych sieciach neuronowych: DEOGEN2, Eigen, Eigen PC, MVP oraz PrimateAI
- programy integrujące wyniki z wielu niezależnych programów do analizy *in silico*: REVEL, Meta SVM oraz Meta LR

Do wizualizowania i analizy wyników sekwencjonowania NGS wykorzystywano interaktywne narzędzie IGV (ang. *The Integrative Genomics Viewer*, <http://software.broadinstitute.org/software/igv/>).

Dalsza analiza wyników sekwencjonowania NGS polegała na wytypowaniu dla każdego z pacjentów patogennych i potencjalnie patogennych wariantów nukleotydowych. Podczas analizy danych brano pod uwagę (1) częstość wariantu nukleotydowego w populacji (częstość allelu rzadszego MAF < 0,01), (2) stopień patogenności wariantu oceniany za pomocą programów *in silico*, (3) efekt funkcjonalny danego wariantu (wpływ na ekspresję genu / funkcję białka) oceniany w badaniach *in vitro* lub z wykorzystaniem modeli zwierzęcych, (4) udowodniony związek danego wariantu nukleotydowego z występowaniem wad rozwojowych uzębienia, czy też innych wad rozwojowych części twarzowej czaszki oraz (5) funkcję genu, w którym został zidentyfikowany dany wariant w rozwoju części twarzowej czaszki, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju zawiązków zębów.

3.5.6 Klasyczne sekwencjonowanie DNA metodą Sangera

Dla każdego pacjenta obecność wytypowanych patogennych i potencjalnie patogennych wariantów nukleotydowych była potwierdzana z wykorzystaniem klasycznego sekwencjonowania DNA metodą Sangera. Przygotowanie matrycy do sekwencjonowania polegało na amplifikacji fragmentu DNA obejmującego miejsce występowania danego wariantu nukleotydowego z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *Polymerase Chain Reaction*) oraz jego oczyszczeniu po elektroforezie w żelu agarozowym z wykorzystaniem procedury gel-out. Reakcje sekwencjonowania przygotowanych matryc DNA z wykorzystaniem zestawu ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing kit oraz sekwenatora kapilarnego ABI Prism 3730 (Applied Biosystems, USA) zostały wykonane na zlecenie przez firmę Genomed S.A. (Polska). W celu uniknięcia pojawienia się wyników fałszywie pozytywnych lub negatywnych, analiza sekwencji badanego fragmentu DNA została wykonana zarówno ze starterem przednim F jak i wstecznym R. Analizy otrzymanych chromatogramów w formacie .abi dokonano przy użyciu programu FinchTV 1.4.0.

3.5.6.1 Amplifikacja fragmentów DNA

Startery do amplifikacji fragmentów DNA obejmujących miejsca występowania wytypowanych wariantów nukleotydowych zostały zaprojektowane z wykorzystaniem programu Primer3web v. 4.1.0 (<https://bioinfo.ut.ee/primer3/>). Specyficzność starterów była sprawdzana z wykorzystaniem programu GenomeTester 1.3 (<https://bioinfo.ebc.ee/genometester/>). Temperatura przyłączania starterów (ang. *annealing temperature*) dla każdej zaprojektowanej pary została ustalona poprzez wykonanie reakcji PCR w gradiencie temperatur (45°C - 68°C). Sekwencje wszystkich starterów, długości amplifikowanych fragmentów DNA oraz temperatury przyłączania starterów przedstawiono w tabeli 3. Skład mieszaniny reakcyjnej do amplifikacji DNA metodą PCR oraz profil temperaturowo-czasowy reakcji zostały przedstawione odpowiednio w tabeli 4. oraz w tabeli 5.

Tabela 3. Sekwencje starterów do sekwencjonowania DNA oraz warunki amplifikacji.

Gen	Numer rs	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Startery (5'→3')	Długość produktu PCR	Temp. przyłączenia starterów
<i>AJUBA</i>	rs141770329	c.1A>G	p.Met1?	F: TCACACGGGAATCTTCACAG R: TCTCTTGCTACCCCATGAGC	421 pz	65,0°C
<i>AXIN2</i>	NOWY	c.2292_2302 delGGTTGTCACCT	p.Val765fs	F: ATGTGGGGTTGGACTGTGTG R: CCTTCAGCATCCTCCGGTAT	312 pz	59,7°C
<i>CREBBP</i>	NOWY	c.4678G>A	p.Glu1560Lys	F: CCCTCATCTCACTGTTGTGC R: GTGCATGTGTGAACGGAGAC	324 pz	67,0°C
<i>EDA</i>	CM011778	c.1028A>G	p.Tyr343Cys	F: GTTTGCGACAAGTGTGCTGT R: GTGCTTGCTCATGTTGATGG	452 pz	62,6°C
<i>EDAR</i>	NOWY	c.256A>C	p.Ile86Leu	F: TCAGATGCCAAGTGCTACCT R: TCAGCGTCATTCTCCATGTC	458 pz	65,0°C
<i>LAMA3</i>	NOWY	c.1935T>G	p.Cys645Trp	F: AGTAATGACCTCGGCATTGG R: GCCAGGATCTGGAAAGGATT	473 pz	61,4°C
<i>LEF1</i>	NOWY	c.285G>C	p.Lys95Asn	F: AGGGAAGTCAGTGCATCATT R: GTTTTAAGGTGGCCATTCTCT	336 pz	64,5°C
<i>LRP6</i>	rs756717201	c.496G>A	p.Ala166Thr	F: TCCCTCTGGCATTAGTCA R: TGGACAGACTGGGAGAAAGT	303 pz	60,5°C
<i>LRP6</i>	NOWY	c.1418G>C	p.Arg473Pro	F: ATTGGACTGACTGGGGAGAA R: CAGCAGCCATTCTCATACC	387 pz	60,5°C
<i>PLXNA2</i>	rs148156850	c.2234G>A	p.Gly745Glu	F: GCGTTTTCTTACCGAGCTGT R: CGTGGAGGCTCTTTTATCCA	518 pz	60,0°C
<i>ROR2</i>	NOWY	c.1895delC	p.Ser632fs	F: GAGTACCTATCCAGCCACCA R: CGATCATGAGGGCATAACACC	370 pz	66,6°C
<i>RUNX2</i>	NOWY	c.640C>A	p.His214Asn	F: TCTGCAGGCAAGAGTTTCAC R: ACGGAGGCCTTAGTGATTGT	335 pz	66,6°C
<i>TP63</i>	NOWY	c.1594C>G	p.Pro532Ala	F: GGCTGTTTGAAGGGGTGTAG R: ATCTGTGGGATACGGAGGTG	283 pz	65,9°C
<i>WNT10A</i>	rs121908119	c.321C>A	p.Cys107*	F: CCGTTGGGACAGAGTGTGTG R: CAGCTTGAGGCAGTGGGTTAG	441 pz	67,0°C
<i>WNT10A</i>	rs141074983	c.337C>T	p.Arg113Cys	F: CCGTTGGGACAGAGTGTGTG R: CAGCTTGAGGCAGTGGGTTAG	441 pz	67,0°C
<i>WNT10A</i>	rs143424659	c.668G>A	p.Arg223His	F: GGGCTTCAGTTTCTCCTTGG R: AGCAACGTGGTCCTCAGAAG	570 pz	61,7°C
<i>WNT10A</i>	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	F: GGGCTTCAGTTTCTCCTTGG R: AGCAACGTGGTCCTCAGAAG	570 pz	61,7°C
<i>WNT10A</i>	NOWY	c.846G>A	p.Glu282Glu	F: GGGAGTGGGTTTCAGAAGCAG R: CTGGCGCAGGATGTTGTG	493 pz	67,0°C
<i>WNT10A</i>	rs1553623335	c.1034T>C	p.Phe345Ser	F: GGGAGTGGGTTTCAGAAGCAG R: CTGGCGCAGGATGTTGTG	493 pz	67,0°C

Tabela 4. Skład mieszaniny reakcyjnej do amplifikacji DNA metodą PCR.

Składnik	Stężenie wyjściowe	Objętość
Bufor reakcyjny	5 X	10 µl
DTP	10 mM	1 µl
Starter przedni F (ang. <i>forward</i>)	10 µM	2,5 µl
Starter wsteczny R (ang. <i>reverse</i>)	10 µM	2,5 µl
Polimeraza DNA Taq ¹	2U/µl	0,5 µl
High GC enhancer ²	5 X	5 µl
DNA	~100 ng/µl	1 µl
H ₂ O ³	---	32,5 µl
Całkowita objętość reakcji		50 µl

¹Q5 High Fidelity DNA Polymerase (New England Biolabs, USA)

²odczynnik stosowany w celu zwiększenia wydajności amplifikacji fragmentów bogatych w pary GC

³dejonizowana, wolna od nukleaz

Tabela 5. Etapy i profil temperaturowo-czasowy reakcji PCR

Etap	Temperatura	Czas	Liczba cykli
Denaturacja wstępna	98°C	30 sek.	1
Denaturacja	98°C	10 sek.	35
Przylączenie starterów ¹	59,7 - 67,0°C	15 sek.	
Elongacja	72°C	30 sek.	
Elongacja końcowa	72°C	2 min.	1

¹według tabeli 4.

3.5.6.2 Oczyszczanie produktu PCR

W celu oczyszczenia produktu PCR z nadmiaru starterów oraz ewentualnych niespecyficzných produktów amplifikacji, mieszaninę po reakcji PCR rozdzielano elektroforetycznie w 1,5% żelu agarozowym w buforze TBE 1X przy napięciu 100 V. Po zakończeniu rozdziału fragmenty DNA, które miały służyć jako matryca do reakcji sekwencjonowania, wycinano z żelu i oczyszczano zgodnie z instrukcją producenta wykorzystując zestaw SmartPure Gel Kit, DNA Purification Kit (Eurogentec, Belgia). W celu sprawdzenia stężenia i jakości matrycy, 5µl oczyszczonego produktu PCR

rozdzielano elektroforetycznie w 2% żelu agarozowym w buforze TBE 1X przy napięciu 100 V.

3.5.7 Analiza wariantów nukleotydowych z wykorzystaniem metody PCR-HRM

W celu określenia sposobu dziedziczenia badanych wariantów nukleotydowych, ich obecność była sprawdzana u członków rodzin pacjentów z wykorzystaniem techniki PCR-HRM polegającej na analizie krzywych topnienia produktów PCR.

Startery do amplifikacji metodą PCR fragmentów DNA obejmujących miejsca występowania wariantów nukleotydowych zostały zaprojektowane z wykorzystaniem programu Primer3web v. 4.1.0 (<https://bioinfo.ut.ee/primer3/>). Specyficzność starterów była sprawdzana z wykorzystaniem programu GenomeTester 1.3 (<https://bioinfo.ebc.ee/genometester/>). Temperatura przyłączania starterów oraz zakres temperatury topnienia produktu PCR dla każdej zaprojektowanej pary starterów zostały ustalone wykonując reakcję PCR-HRM w gradiencie temperatur (50°C - 65°C). Sekwencje wszystkich starterów, długości amplifikowanych fragmentów DNA, temperatury przyłączania starterów oraz zakresy temperatury topnienia produktów PCR przedstawiono w tabeli 6. Skład mieszaniny reakcyjnej oraz profil temperaturowo-czasowy reakcji PCR-HRM zostały przedstawione odpowiednio w tabeli 7. oraz tabeli 8. Dla wariantu c.1594C>G genu *TP63* oraz wariantów c.668G>A i c.1034T>C genu *WNT10A* nie udało się uzyskać specyficznego produktu PCR i przeprowadzić reakcji PCR-HRM. W tym przypadku obecność badanych zmian u członków rodzin była sprawdzana z wykorzystaniem klasycznego sekwencjonowania metodą Sanger (patrz rozdział 3.5.6).

Tabela 6. Sekwencje starterów do analizy PCR-HRM oraz warunki reakcji.

Gen	Numer rs	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Startery (5'→3')	Długość produktu PCR	Temp. przyłączenia starterów	Zakres temp. topnienia
<i>AJUBA</i>	rs141770329	c.1A>G	p.Met1?	F: ACAATGCATCGGAAACAGC R: CGGGTTGGATGAGGTTAATG	152 pz	55,2°C	80 - 91°C
<i>AXIN2</i>	NOWY	c.2292_2302 delGGTTGTCACT T	p.Val765fs	F: ATGTGGGGTTGGACTGTGTG R: CCTTCAGCATCCTCCGGTAT	312 pz	57,3°C	81 - 92°C
<i>CREBBP</i>	NOWY	c.4678G>A	p.Glu1560Lys	F: CCCTCATCTCACTGTTGTGC R: GTGCATGTGTGAACGGAGAC	324 pz	57,8°C	80 - 95°C
<i>EDA</i>	CM011778 [#]	c.1028A>G	p.Tyr343Cys	F: TGACTTTGCCAGCTATGAGG R: GCCTGCGGTATAGCAAGTGT	106 pz	59,5°C	80 - 95°C
<i>EDAR</i>	NOWY	c.256A>C	p.Ile86Leu	F: TTTCCAAAGGAGGCAACCAG R: TCAGCGTCATTCTCCATGTC	100 pz	53,3°C	80 - 95°C
<i>LAMA3</i>	NOWY	c.1935T>G	p.Cys645Trp	F: ATAAGGCGGGAACAGTGAGT R: CAGAAACCCACAAGCAGTT	107 pz	55,2°C	78 - 90°C
<i>LEF1</i>	NOWY	c.285G>C	p.Lys95Asn	F: AAGGGAAGTCAGTGCATCATT R: CATTGACATGTATGGGTCTGT	149 pz	55,2°C	76 - 87°C
<i>LRP6</i>	rs756717201	c.496G>A	p.Ala166Thr	F: TCCCCTCTGGCACTTAGTCA R: TGGACAGACTGGGGAGAAGT	303 pz	57,3°C	77 - 87°C
<i>LRP6</i>	NOWY	c.1418G>C	p.Arg473Pro	F: ATTGGACTGACTGGGGAGAA R: TACACGGTCAGAACCATCCA	65 pz	59,5°C	76 - 87°C
<i>PLXNA2</i>	rs148156850	c.2234G>A	p.Gly745Glu	F: TCTGACACTGAACGCTGGAG R: GCCCACAGAGGAGATCTTGA	176 pz	57,3°C	84 - 94°C
<i>ROR2</i>	NOWY	c.1895delC	p.Ser632fs	F: CGACAAGCTGAACGTGAAGA R: TGAGTCGATGGAGAACTTGC	148 pz	55,2°C	84 - 94°C
<i>RUNX2</i>	NOWY	c.640C>A	p.His214Asn	F: TCTGCAGGCAAGAGTTTCAC R: ACGGAGGCCCTTAGTGATTGT	335 pz	59,5°C	78 - 88°C
<i>WNT10A</i>	rs121908119	c.321C>A	p.Cys107*	F: CATAACAGGGCATCCAGATCG R: CCTCTGCTGAAGATGGGACT	123 pz	53,3°C	81 - 91°C
<i>WNT10A</i>	rs141074983	c.337C>T	p.Arg113Cys	F: CATAACAGGGCATCCAGATCG R: CCTCTGCTGAAGATGGGACT	123 pz	53,3°C	81 - 91°C
<i>WNT10A</i>	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	F: GGGGAGCGCTTTTCTAAGGAC R: CCCAACTCGGTTGTTGTGAAG	90 pz	60,6°C	79 - 89°C
<i>WNT10A</i>	NOWY	c.846G>A	p.Glu282Glu	F: AAGACGTGCTGGCAGGTGA R: GAGACTTTTCGAAGTAGACCAG	208 pz	51,8°C	78 - 99°C

Tabela 7. Skład mieszaniny reakcyjnej do reakcji PCR-HRM.

Składnik	Stężenie wyjściowe	Objętość
Hot FirePol EvaGreen HRM Mix ¹	5 X	4 µl
Starter przedni F (ang. <i>forward</i>)	10 µM	0,16 µl
Starter wsteczny R (ang. <i>reverse</i>)	10 µM	0,16 µl
DNA	25 ng/µl	1 µl
H ₂ O ²	---	14,68 µl
Całkowita objętość reakcji		20 µl

¹odczynnik zawiera polimerazę DNA (HOT FIREPol® DNA Polymerase), dNTP, MgCl₂ oraz bufor fluorescencyjny EvaGreen

²dejonizowana, wolna od nukleaz

Tabela 8. Etapy i profil temperaturowo-czasowy reakcji PCR-HRM.

PCR			
Etap	Temperatura	Czas	Liczba cykli
Denaturacja wstępna	95°C	15 min.	1
Denaturacja	95°C	10 sek.	50
Przylączenie starterów ¹	51,8 – 60,6°C	10 sek.	
Elongacja ²	72°C	10 sek.	
HRM			
Temperatura		Czas	
95°C		60 sek.	
40°C		60 sek.	
zakres temperatury topnienia wg tabeli X		0,02°C/sek. ³	
40°C		∞	

¹według Tabeli 7

²elongacja z pojedynczym pomiarem fluorescencji

³ciągły pomiar fluorescencji, 25 pomiarów/°C

4. WYNIKI

4.1 Wyniki analizy kart klinicznych, zdjęć ortopantomograficznych i modeli diagnostycznych

Na podstawie zdjęć pantomograficznych i modeli diagnostycznych wypełniono diagramy zębowe oraz dokonano analizy występujących nieprawidłowości zębowych u poszczególnych pacjentów w badanej grupie. W badaniu podmiotowym zwrócono uwagę na występowanie danej wady u innych członków rodziny osoby badanej. W tabeli 9. zbiorczo na diagramach zębowych przedstawiono nieprawidłowości zębowe występujące w obrębie uzębienia stałego w badanej grupie. W tabeli 10. przedstawiono ilościowe zestawienie nieprawidłowości zębowych u poszczególnych pacjentów w badanej grupie wraz z wywiadem rodzinnym.

Tabela 9. Zbiorcze zestawienie nieprawidłowości zębowych dotyczących zębów stałych w badanej grupie.

Nr	Pierwszy kwadrant							Drugi kwadrant							Trzeci kwadrant					Czwarty kwadrant								
	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	37	36	35	34	33	32	31	41	42	43	44	45	46	47
1			X	X						X	X					X	X							X	X			
2	X		X	X					X		X	X		X	X	TD	X									X	TD	X
3	X		X	X					X		X	X		X	X		X	X		X		X	X		X	X		X
4						X			X										X	X	X	X						X
5					X	X			X	X							X		X	X	X	X		X				
6				X		X			X	X		X				X			X	X	X	X	X	X				X
7	X		X	X	X	X			X			X																
8						X			X			X					X	X								X	X	
9			X	X												X	X									X	X	
10			X		X	X			X	X		Z															X	
11					X	X			X	X									X	X	X	X	X	X	X			
12	X		X	X		X			X			X		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
13			X	X	X					X	X						X	X								X	X	
14			X	X		X			X		X	X					X	X									X	
15			X	X	X	X			X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
16	X		X	X	X	X			X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
17	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
18	X		X	X	X	X			X	X	X	X		X	X				X	X	X					X	X	
19					X	X			X	X		X															X	
20														X		X											X	X
21						X			X																			
22						X			X																			
23									X																			
24						X			X																			
25						X			X																			
26																	X											X
27																												X
28																	X											X
29						X										X												X
30						X			X																			
31						X			X																			
32						X			X																			
33						X			X								X			X	X							
34			X									X																
35	X												X			X										X	X	
36					T	X			X	T																		
37																	X	X									ZT	
38			X									Z																
39					Z	X					Z																	
40						X			M																			
41						M											X										X	
42			X			X						X				X											X	X
43						Z					ZT																	
44						Z					Z																	
45											Z																	
46						Z	M																					
47		Z											Z															
48							M	M																				
49																									H			
50																												

X – hipodoncja; H- hiperdoncja; Z- ząb zatrzymany; T- transpozycja;

TD- taurodontyzm; M- mikrodoncja;

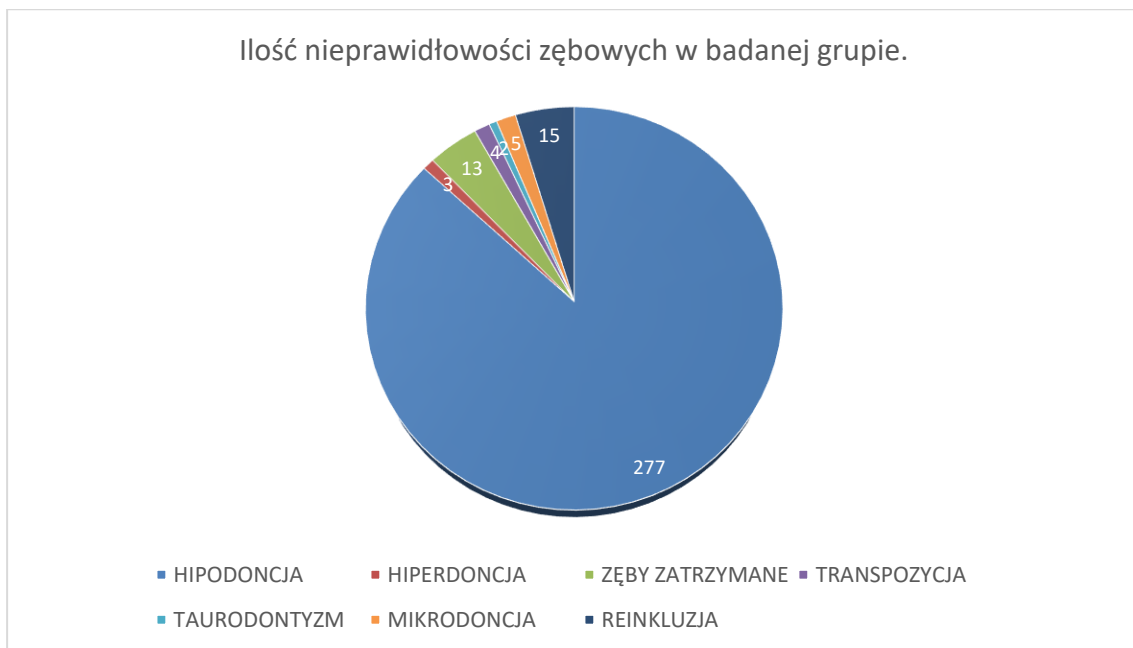
Uwaga: Ze względu na konstrukcję tabeli, u pacjenta nr 39 i 50 nie zaznaczono zęba nadliczbowego (mezjodens), u pacjenta 42 nie zaznaczono zębiaka.

Tabela 10. Ilościowe zestawienie nieprawidłowości zębowych u poszczególnych pacjentów w badanej grupie.

Nr	Płeć	Wiek	Braki zawiązków	Hiperdoncja	Zęby zatrzymane	Transpozycja	Taurodontyzm	Mikrodoncja	Reinkluzja	Cechy ED	Wywiad rodzinny
1	M	16	8	0	0	0	0	0	2	-	Braki zawiązków u ojca
2	K	16	11	0	0	0	2	0	2	-	Braki zawiązków u brata
3	M	10	16	0	0	0	0	0	4	-	Braki zawiązków u siostry
4	M	11	7	0	0	0	0	0	0	-	-
5	M	15	10	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u brata
6	M	18	12	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u brata
7	K	17	7	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u ojca
8	K	13	7	0	0	0	0	0	1	-	-
9	K	8	6	0	0	0	0	0	3	-	-
10	K	17	6	0	1	0	0	0	1	-	Braki zawiązków u członków rodziny
11	M	12	10	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u siostry matki
12	M	21	17	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u brata
13	K	14	9	0	0	0	0	0	0	+	-
14	K	17	9	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u ojca
15	M	12	19	0	0	0	0	0	2	+	Braki zawiązków u matki, jej siostry i brata
16	M	8	22	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u matki, jej siostry i brata
17	M	7	25	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u matki, jej ojca i ciotki
18	K	7	17	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u siostry i kuzynów
19	K	10	6	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u kuzynów matki
20	K	17	4	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u siostry
21	K	13	2	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u ojca i jego siostry
22	M	12	2	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u matki
23	M	11	1	0	0	0	0	0	0	-	-
24	M	11	2	0	0	0	0	0	0	-	Brak informacji
25	K	12	2	0	0	0	0	0	0	-	-
26	M	11	2	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u siostry
27	M	17	1	0	0	0	0	0	0	-	Braki zawiązków u matki
28	M	9	2	0	0	0	0	0	0	-	Brak informacji
29	K	15	3	0	0	0	0	0	0	-	-
30	M	11	2	0	0	0	0	0	0	-	-
31	M	9	2	0	0	0	0	0	0	-	Brak informacji
32	M	11	2	0	0	0	0	0	0	-	-
33	K	16	5	0	0	0	0	0	0	-	Wady zębowe w rodzinie
34	K	12	2	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u brata
35	K	16	5	0	0	0	0	0	0	+	Braki zawiązków u rodzeństwa
36	M	13	2	0	0	2	0	0	0	+	-
37	M	14	2	0	1	1	0	0	0	-	-
38	K	10	1	0	1	0	0	0	0	-	Wady zębowe u matki
39	K	11	1	1	2	0	0	0	0	-	Brak informacji
40	K	16	1	0	0	0	0	1	0	-	-
41	K	15	2	0	0	0	0	1	0	-	Wady zębowe u siostry
42	K	13	5	0	0	0	0	0	0	-	Brak informacji
43	K	11	0	0	2	1	0	0	0	-	Brak informacji
44	K	17	0	0	2	0	0	0	0	-	-
45	M	11	0	0	1	0	0	0	2	-	-
46	K	13	0	0	1	0	0	1	0	-	-
47	K	7	0	0	2	0	0	0	0	-	Brak informacji
48	K	8	0	0	0	0	0	2	0	-	Wady zębowe u matki
49	K	9	0	1	0	0	0	0	0	-	Brak informacji
50	K	9	0	1	0	0	0	0	0	-	Brak informacji

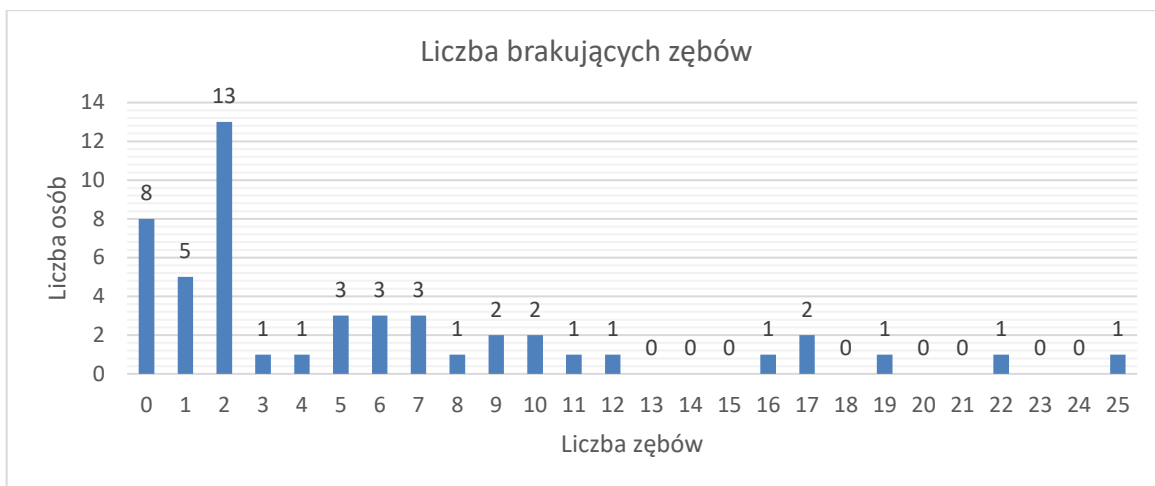
Uwaga: Ze względu na konstrukcję tabeli, u pacjenta nr 42 nie umieszczono zębiaka.

Wśród 50 osób z badanej grupy u 42 zaobserwowano występowanie braków zawiązków zębów stałych. Hiperdoncja występowała u 3 osób, zęby zatrzymane zdiagnozowano u 9 osób, transpozycję zaobserwowano u 3 osób, reinkluzę u 8 osób, zaburzenia morfologii w postaci mikrodoncji u 4 osób, taurodontyzm u 1 osoby. Na wykresie 3. w sposób graficzny przedstawiono rozkład nieprawidłowości zębowych występujących w badanej grupie. U 35 osób jedna nieprawidłowość występowała jako wada izolowana, u pozostałych 15 osób co najmniej dwie nieprawidłowości występowały jednocześnie.



Wykres 3. Ilość nieprawidłowości zębowych w badanej grupie.

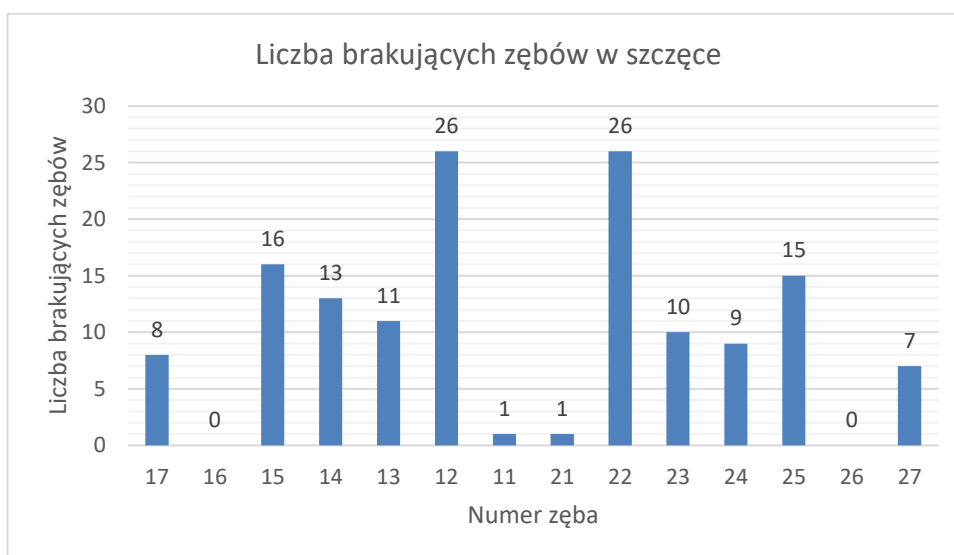
Ilość braków zawiązków zębowych u jednego pacjenta wahała się w zakresie od 1 do 25. Rozkład ilości brakujących zawiązków zębowych przedstawiono na rycinie 4. Braki zębowe występowały u 21 pacjentów płci żeńskiej, tj 75% wszystkich kobiet w badanej grupie i u 21 pacjentów płci męskiej, tj 95,45% wszystkich mężczyzn w badanej grupie.



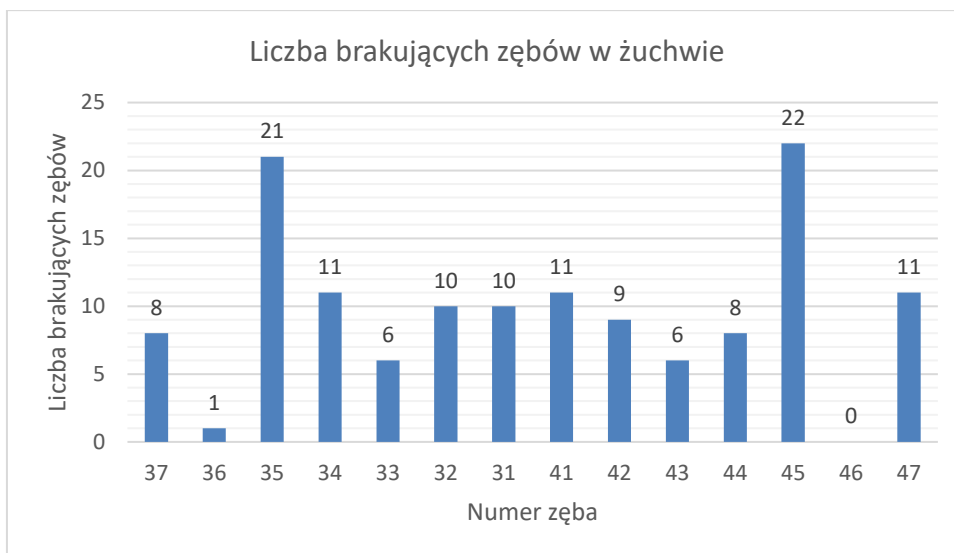
Wykres 4. Rozkład ilości braków zawiązków zębów w badanej grupie.

Hipodoncję (brak 1-5 zawiązków zębów) zdiagnozowano u 23 osób. U 5 osób występowały braki pojedynczych zębów, zawiązków 2 zębów brakowało u 13 osób, braki od 3-5 zawiązków występowały u 5 osób.

Oligodoncję (brak powyżej 5 zawiązków) zdiagnozowano u 19 osób. U 3 z 23 pacjentów z hipodoncją i u 9 z 19 pacjentów z oligodoncją zaobserwowano cechy dysplazji ektodermalnej.



Wykres 5. Liczba brakujących zębów w szczęce w badanej grupie.



Wykres 6. Liczba brakujących zębów w żuchwie w badanej grupie.

W badanym materiale odnotowano brak 277 zawiązków zębów stałych. W szczęce brakowało 143 zawiązków zębów, natomiast w żuchwie 134 zawiązków zębów. Z uwzględnieniem podziału na grupy zębowe w badanym materiale brakowało 94 zawiązków zębów siecznych, 33 zawiązków kłów, 115 zawiązków zębów przedtrzonowych, 35 zawiązków zębów trzonowych. Najczęściej obserwowano brak zawiązka zębów 12 i 22. Brak co najmniej jednego siekacza bocznego w szczęce zdiagnozowano u 29 osób, natomiast u 23 osób jednocześnie występował brak obu tych zębów stałych. Braki zębowe w poszczególnych grupach zębowych w sposób graficzny przedstawiono na rycinach nr 5, 6 i 7.



Wykres 7. Liczba braków w poszczególnych grupach zębowych w badanej grupie.

Braki zawiązków zębów jako wada izolowana występowała u 30 osób, w pozostałej grupie 12 osób brakowi zawiązków zębów towarzyszyły inne nieprawidłowości zębowe. U 7 osób z hipodoncją występowała reinkluzja zębów mlecznych, u 4 osób zaobserwowano występowanie zębów zatrzymanych, u 2 transpozycję, u 2 mikrodoncję, u 1 pacjenta z brakami zawiązków zębowych wykazano obecność zęba nadliczbowego-mezjodens. U 1 osoby z hipodoncją występował twór zębopochodny- zębiak.

Hiperdoncja występowała u 3 osób i w każdym przypadku dotyczyła pojedynczych zębów. U 2 badanych występował ząb nadliczbowy - mezjodens, u 1 badanego dodatkowy siekacz boczny w żuchwie. U 2 badanych hiperdoncja występowała jako wada izolowana, u 1 występowała łącznie z hipodoncją.

Obecność zębów zatrzymanych zdiagnozowano u 9 osób, 5 badanych osób miało zatrzymany jeden ząb, 4 osoby po dwa zęby. U 2 osób była to wada izolowana, u 7 osób występowały dodatkowo inne wady jak mikrodoncja, reinkluzja, transpozycja i hipodoncja. Łącznie w badanym materiale zaobserwowano obecność 13 zębów zatrzymanych. Z podziałem na grupy zębowe zaobserwowano obecność 9 zatrzymanych kłów, 2 zębów przedtrzonowych i 2 zębów trzonowych.

Transpozycja występowała u 3 osób. U 1 osoby dotyczyła dwóch zębów, u 2 pojedynczych zębów. W badanym materiale obecne były 4 zęby z transpozycją. W każdym przypadku wada ta towarzyszyła innym nieprawidłowościom zębowym, u 1 badanego występowała z hipodoncją, u 1 badanego z obecnością zębów zatrzymanych, u 1 łącznie z hipodoncją i zębem zatrzymanym. Transpozycja zawsze dotyczyła kłów, w 3 przypadkach górnych, w 1 przypadku dolnego.

Reinkluzja występowała u 8 osób łącznie z innymi nieprawidłowościami. W 7 przypadkach z hipodoncją, w 1 przypadku z zębem zatrzymanym. Łącznie wykazano obecność 17 zębów z objawami reinkluzji, 9 w żuchwie, 8 w szczęce.

Taurodontyzm zdiagnozowano u 1 osoby łącznie z brakiem 11 zębów i reinkluzją.

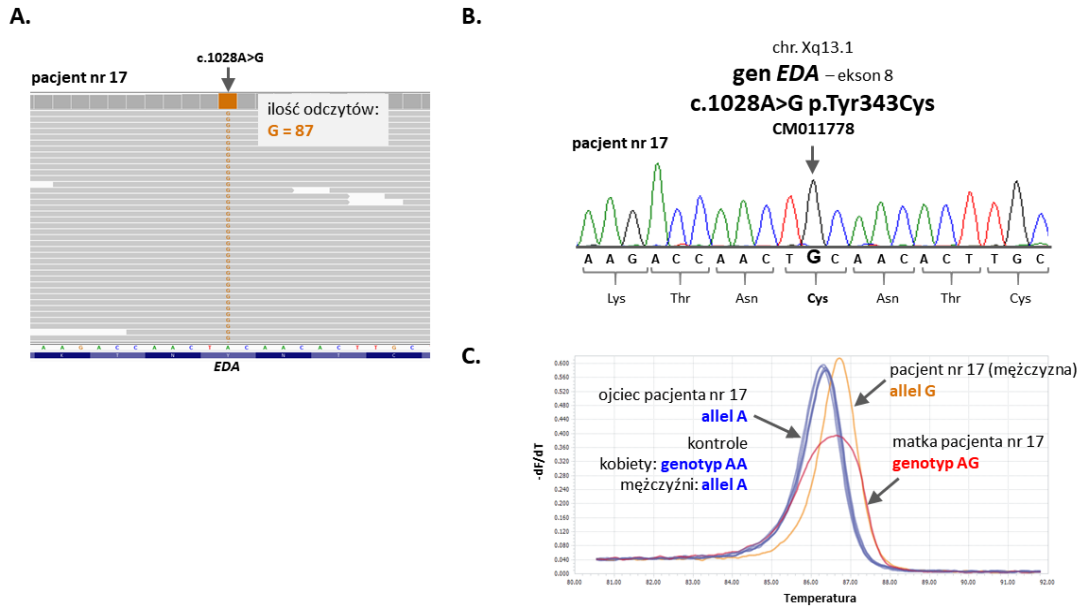
Mikrodoncja występowała u 4 osób, u 1 osoby jako wada izolowana, w 3 przypadkach towarzysząc innym nieprawidłowościom jak hipodoncja, transpozycja, zęby zatrzymane. W badanym materiale zaobserwowano obecność 5 zębów mikrodontycznych.

U 26 badanych tj 52% wywiad rodzinny był obciążony pod kątem występowania nieprawidłowości zębowych.

4.2 Wyniki analiz genetycznych

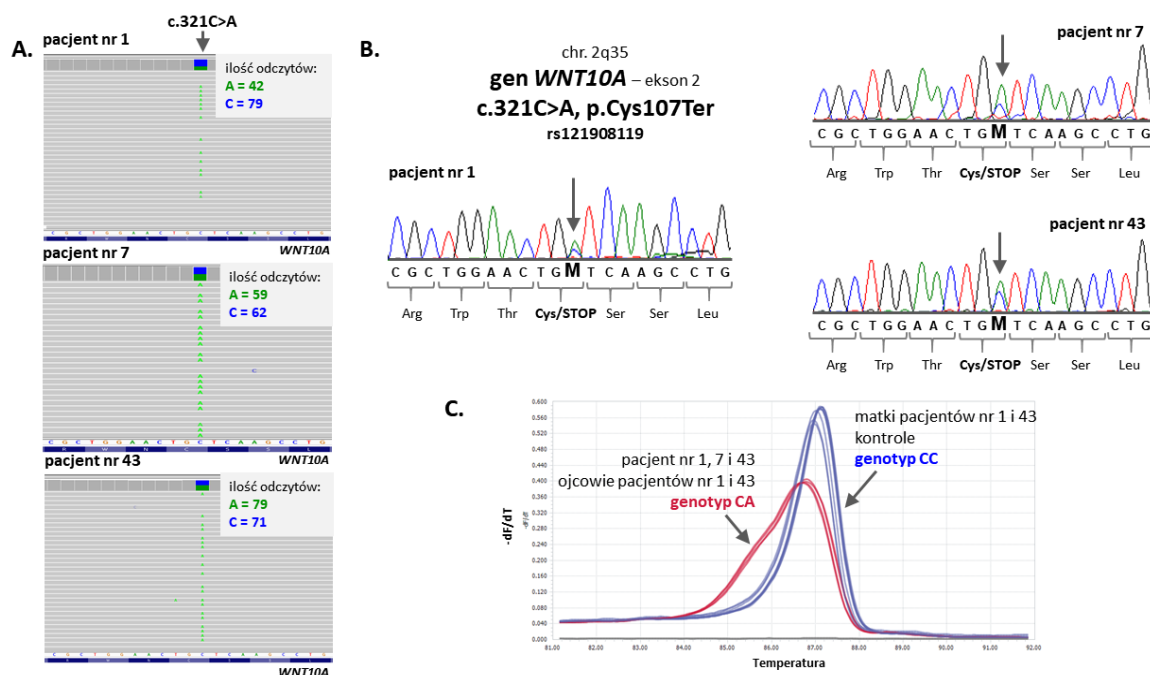
Zidentyfikowane warianty nukleotydowe podzielono na patogenne wg bazy ClinVar, potencjalnie patogenne znane oraz potencjalnie patogenne nowe, niepowiązane do tej pory z nieprawidłowościami zębowymi. Wyniki analiz genetycznych wybranych pacjentów ze zidentyfikowanymi patogennymi lub potencjalnie patogennymi wariantami przedstawiono na rycinach 8-27.

Analiza NGS panelu genów pozwoliła na identyfikację średnio 2813 (+/-60) wariantów nukleotydowych u każdego pacjenta. Przykładowy wynik analizy NGS przedstawiający wszystkie wykryte warianty u jednego z pacjentów (Pacjent nr 42) został przedstawiony w suplemencie (Tabela 15.). Analiza wyników NGS mająca na celu wytypowanie patogennych i potencjalnie patogennych wariantów nukleotydowych została wykonana zgodnie z procedurą przedstawioną w części Materiały i Metody (Sekwencjonowanie NGS wraz z analizą bioinformatyczną).



Rycina 8. Identyfikacja wariantu c.1028A>G genu *EDA* u pacjenta numer 17.

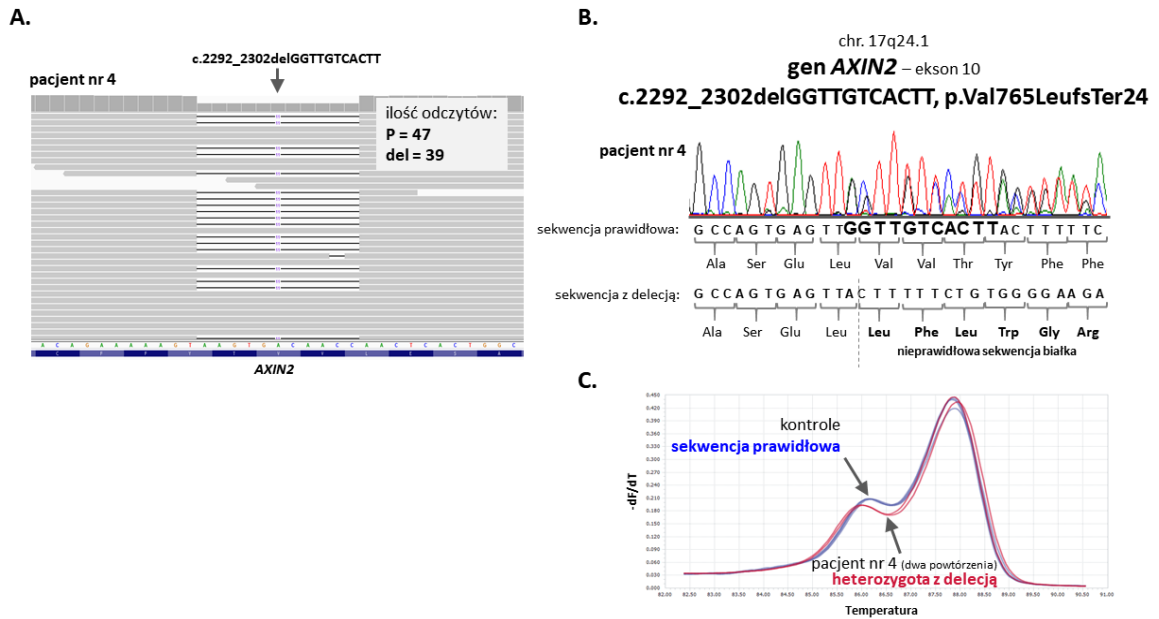
U pacjenta numer 17 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano hemizygotyczny wariant c.1028A>G w eksonie 8 genu *EDA* [A]. Tranżycja ta powodująca zamianę tyrozyny na cysteinę w pozycji 343 kodowanego białka (p.Tyr343Cys) jest znanym patogennym wariantem genu *EDA* o numerze referencyjnym CM011778 (*Human Gene Mutation Database*). Obecność wariantu c.1028A>G u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjent odziedziczył badaną tranżycję od swojej matki [C].



Rycina 9. Identyfikacja wariantu c.321C>A genu *WNT10A* u pacjentów numer 1, 7 i 43.

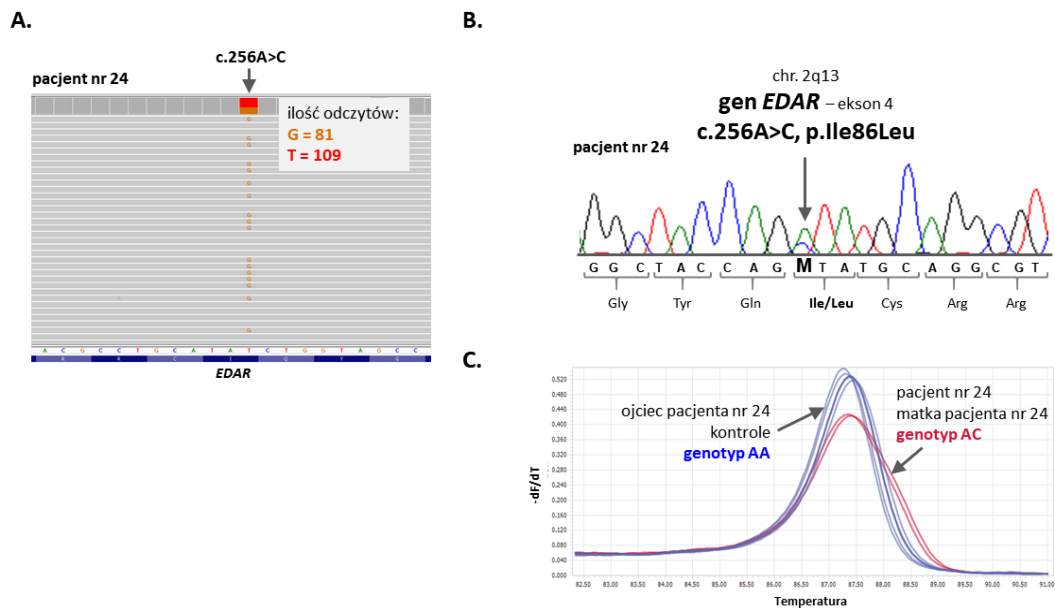
U pacjentów numer 1, 7 i 43 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.321C>A w eksonie 2 genu *WNT10A* [A]. Transwersja ta powodująca zmianę kodonu dla cysteiny w pozycji 107 kodowanego białka na kodon STOP (p.Cys107Ter) jest znanym wariantem genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908119. Obecność wariantu c.321C>A genu *WNT10A* u pacjentów została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjenci 1 i 43 odziedziczyli badaną transwersję od swoich ojców [C].

Materiał biologiczny od rodziców pacjenta numer 7 był niedostępny do analiz genetycznych.



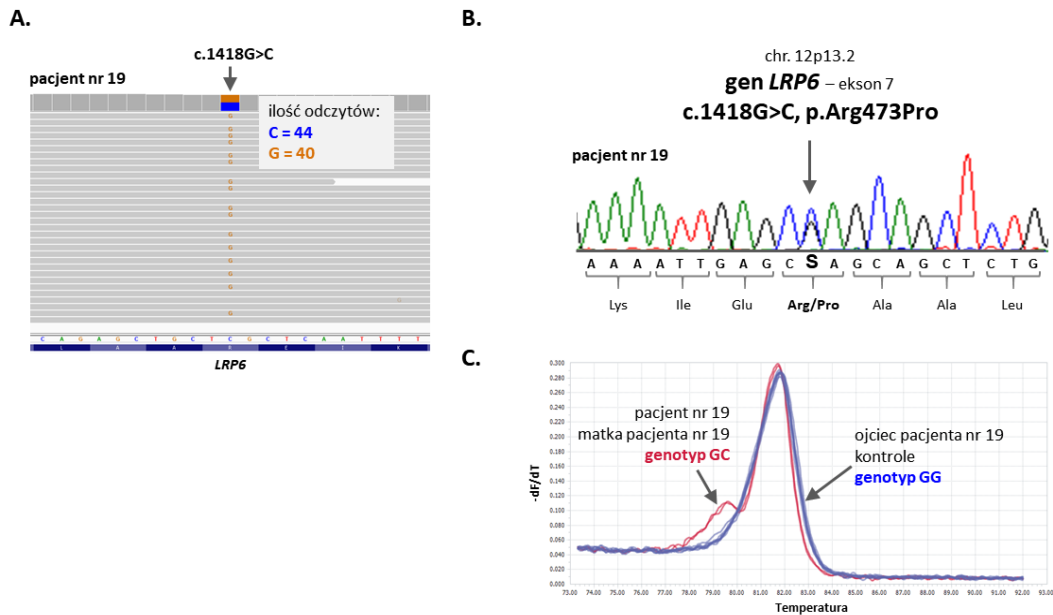
Rycina 10. Identyfikacja wariantu c.2292_2302delGGTTGTCACCTT genu *AXIN2* u pacjenta numer 4.

U pacjenta numer 4 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczną delecję c.2292_2302delGGTTGTCACCTT w eksonie 10 genu *AXIN2* [A]. Delecja ta powoduje przesunięcie ramki odczytu oraz przedwczesne zakończenie procesu translacji i powstanie skróconego białka *AXIN2* (p.Val765LeufsTer24). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *AXIN2* w genomie. Zidentyfikowany wariant nukleotydowy jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *AXIN2*. Obecność delecji c.2292_2302delGGTTGTCACCTT u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B] oraz analizy PCR-HRM [C]. Materiał biologiczny od rodziców pacjenta był niedostępny do analiz genetycznych, wobec czego nie można określić czy zidentyfikowany wariant genu *AXIN2* jest wariantem *de novo*, czy też został on odziedziczony od jednego z rodziców.



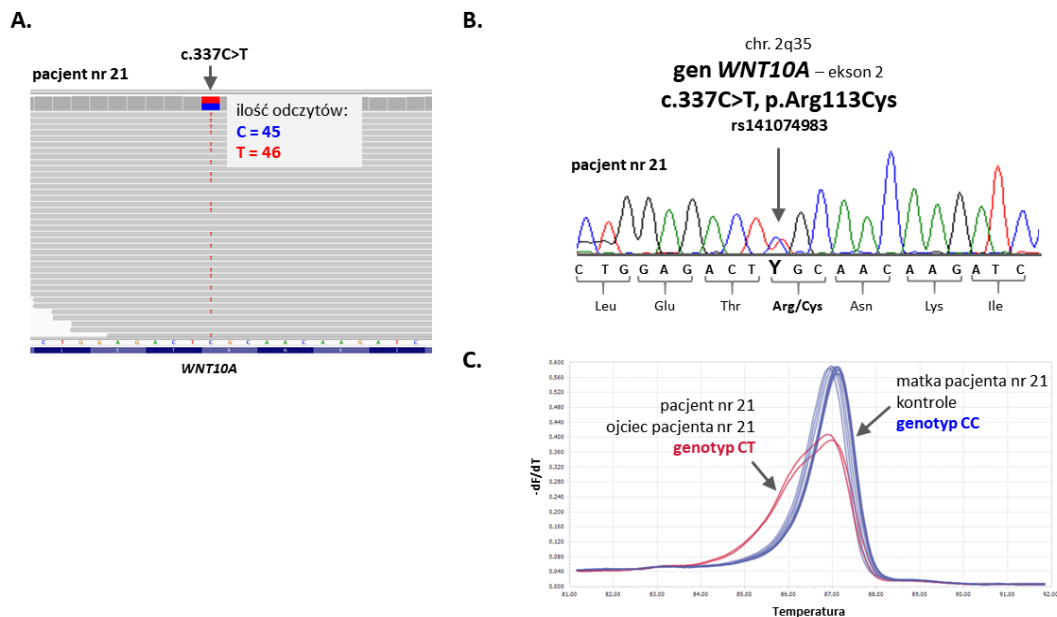
Rycina 11. Identyfikacja wariantu c.256A>C genu *EDAR* u pacjenta numer 24.

U pacjenta numer 24 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.256A>C w eksonie 4 genu *EDAR*. Transwersja ta powodująca zamianę izoleucyny na leucynę w pozycji 86 kodowanego białka (p.Ile86Leu) jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *EDAR*. Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *EDAR* w genomie [A]. Obecność wariantu c.256A>C u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjent odziedziczył badaną transwersję od swojej matki [C].



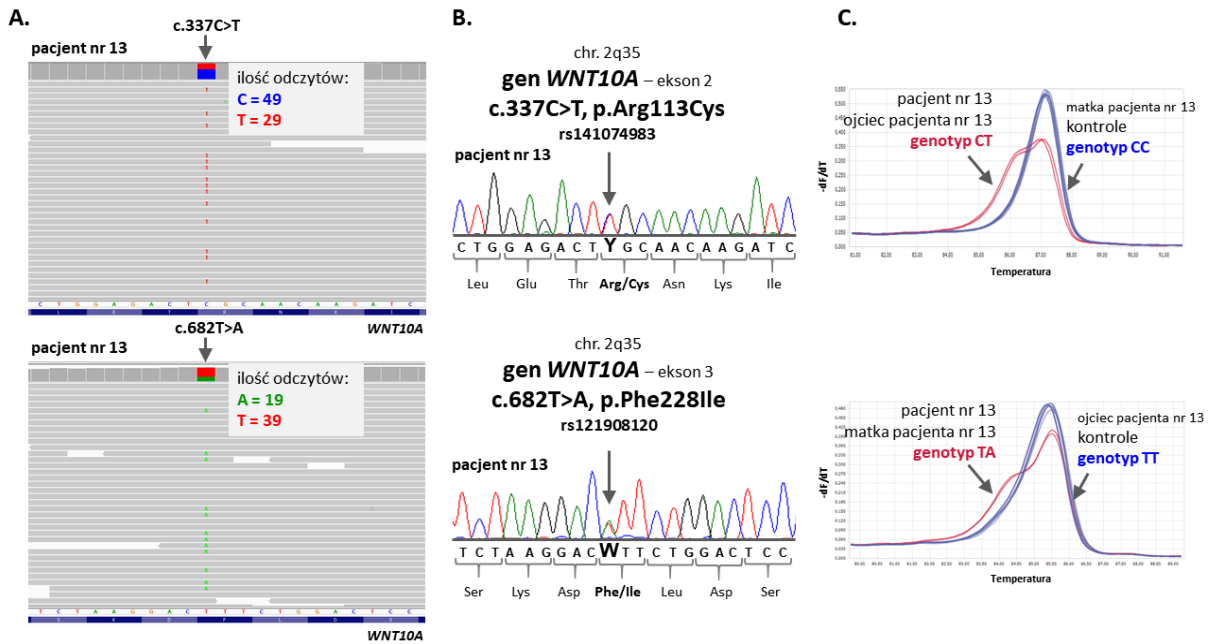
Rycina 12. Identyfikacja wariantu c.1418G>C genu *LRP6* u pacjenta numer 19.

U pacjenta numer 19 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.1418G>C w eksonie 7 genu *LRP6* (OMIM * 603507). Transwersja ta powodująca zamianę argininy na prolinę w pozycji 473 kodowanego białka (p.Arg473Pro) jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *LRP6*. Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *LRP6* w genomie [A]. Obecność wariantu c.1418G>C u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjent odziedziczył badaną transwersję od swojej matki [C].



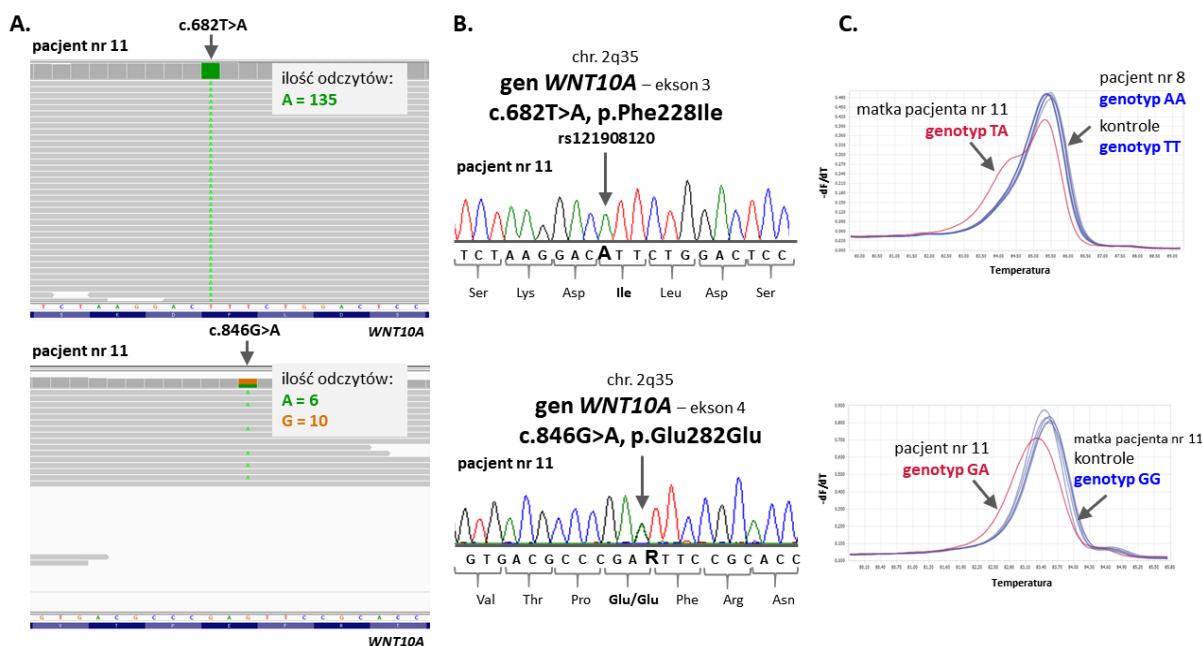
Rycina 13. Identyfikacja wariantu c.337C>T genu *WNT10A* u pacjenta numer 21.

U pacjenta numer 21 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.337C>T w eksonie 2 genu *WNT10A* [A]. Tranzycja ta powodująca zamianę argininy na cysteinę w pozycji 113 kodowanego białka (p.Arg113Cys) jest znanym wariantem genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs141074983. Obecność wariantu c.337C>T u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjent odziedziczył badaną tranzycję od swojego ojca [C].



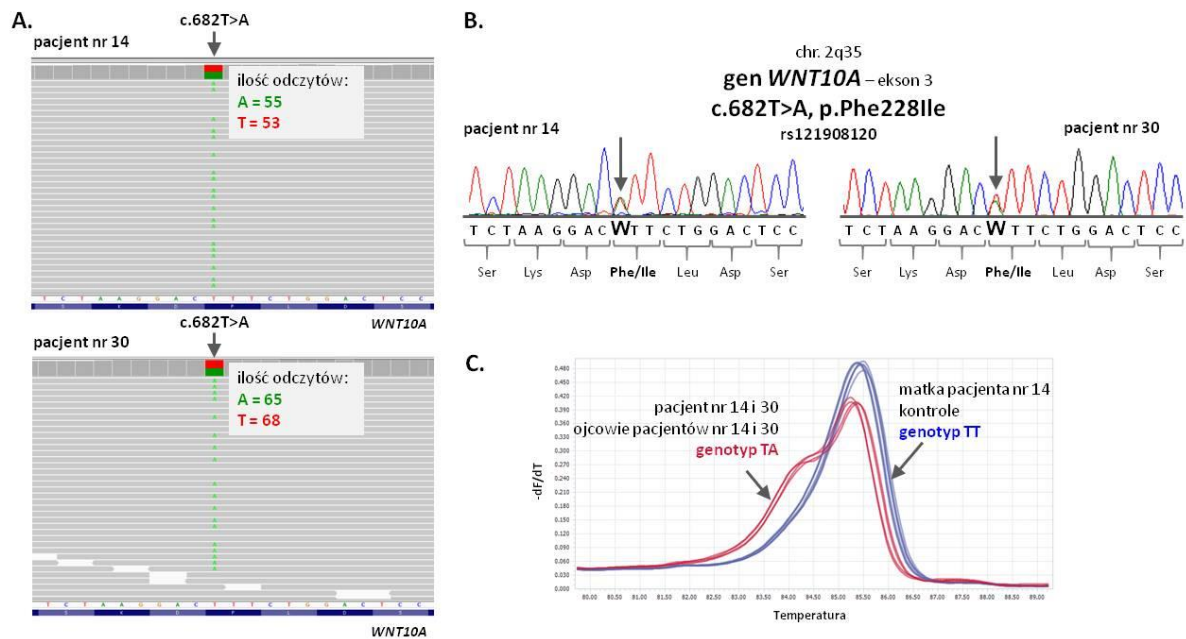
Rycina 14. Identyfikacja wariantów genu *WNT10A* u pacjenta numer 13.

U pacjenta numer 13 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano dwa heterozygotyczne warianty genu *WNT10A* [A]. Tranzycja c.337C>T zlokalizowana w eksonie 2 powoduje zamianę argininy na cysteinę w pozycji 113 kodowanego białka (pArg113Cys), natomiast transwersja c.682T>A zlokalizowana w eksonie 3 powoduje zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 (p.Phe228Ile). Zidentyfikowane warianty są znanymi wariantami genu *WNT10A* o numerach referencyjnych rs141074983 oraz rs121908120. Obecność badanych substytucji nukleotydowych u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjent jest heterozygotą złożoną, co oznacza, że zidentyfikowane warianty genu *WNT10A* występują u niego w układzie *trans*. Tranzycję c.337C>T pacjent odziedziczył od swojego ojca, podczas gdy transwersję c.682T>A od matki [C].



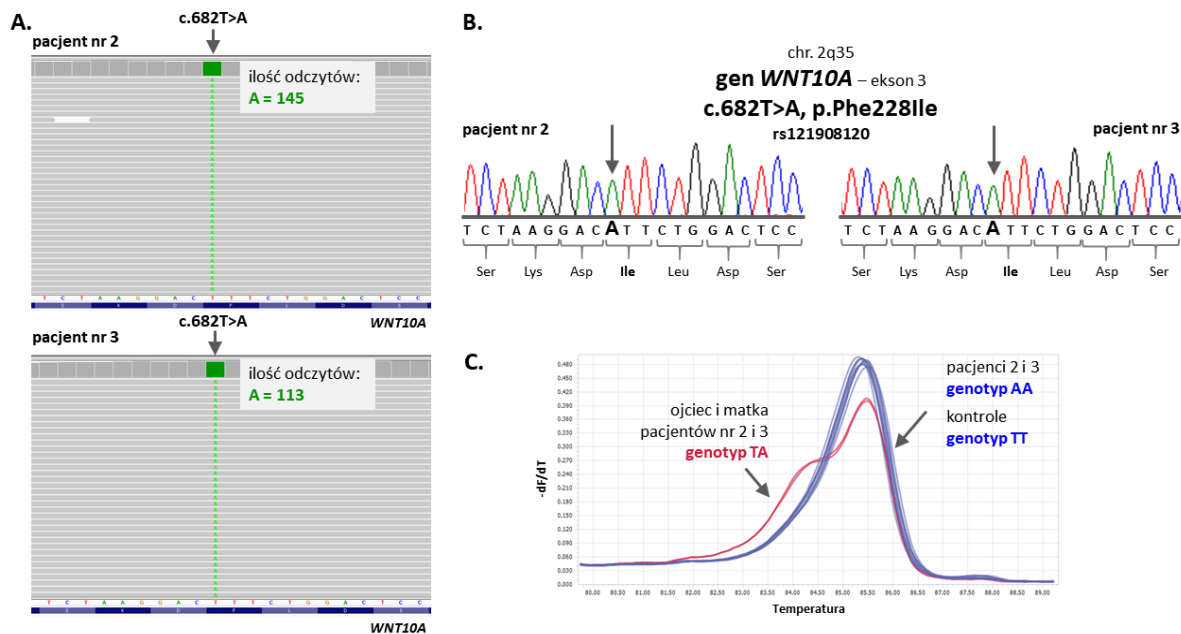
Rycina 15. Identyfikacja wariantów genu *WNT10A* u pacjenta numer 11.

U pacjenta numer 11 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano dwa warianty genu *WNT10A* [A]. Pierwszy z nich to homozygotyczna transwersja c.682T>A zlokalizowana w eksonie 3, która powoduje zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile). Jest to znany wariant nukleotydowy genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120. Drugi ze zidentyfikowanych wariantów jest heterozygotyczną trzyczą c.846G>A zlokalizowaną w eksonie 4. Ten nowy, nieopisany dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariant genu *WNT10A* nie powoduje zmiany sekwencji kodowanego białka (p.Glu282Glu). Obecność badanych substytucji nukleotydowych u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że matka pacjenta jest heterozygotą jedynie względem wariantu c.682T>A. Materiał biologiczny od ojca pacjenta był niedostępny do analiz genetycznych, wobec czego nie można określić czy wariant c.846G>A jest wariantem *de novo*, czy też został on odziedziczony. W przypadku transwersji c.682T>A, analiza PCR-HRM nie pozwala na rozróżnienie genotypów AA oraz TT.



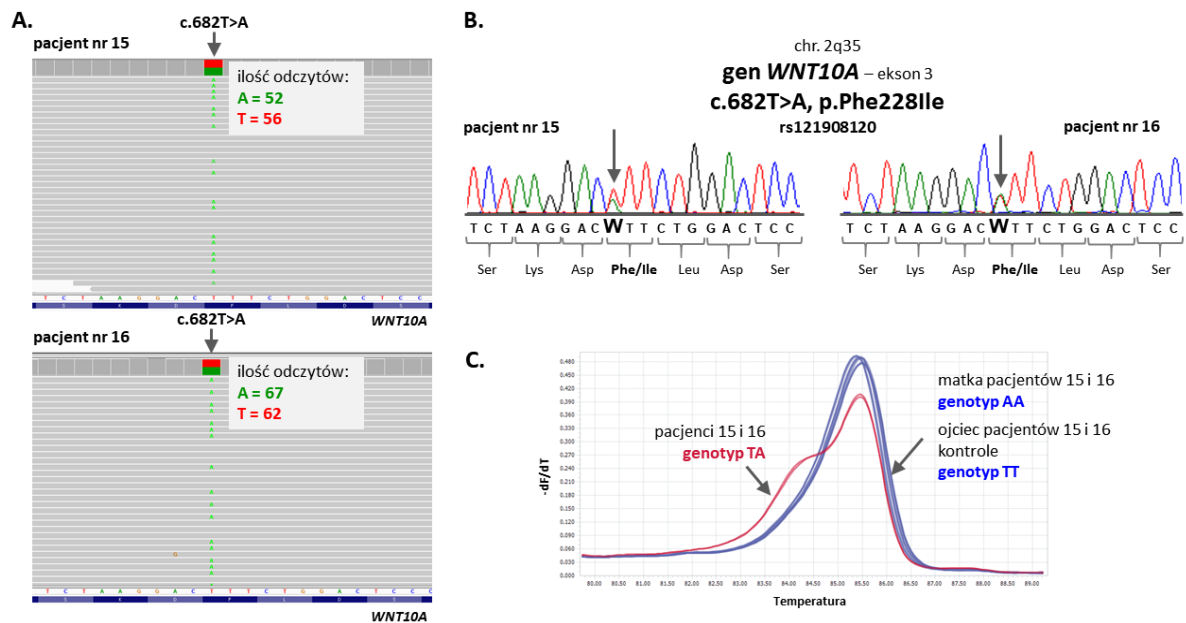
Rycina 16. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu *WNT10A* u pacjentów numer 14 i 30.

U pacjentów numer 14 oraz 30 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.682T>A w eksonie 3 genu *WNT10A* [A]. Transwersja ta powodująca zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile) jest znanym wariantem genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120. Obecność wariantu c.682T>A u pacjentów została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że pacjenci odziedziczyli badaną transwersję od swoich ojców [C]. Materiał biologiczny od matki pacjenta numer 30 był niedostępny do analiz genetycznych.



Rycina 17. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu *WNT10A* u pacjentów numer 2 i 3.

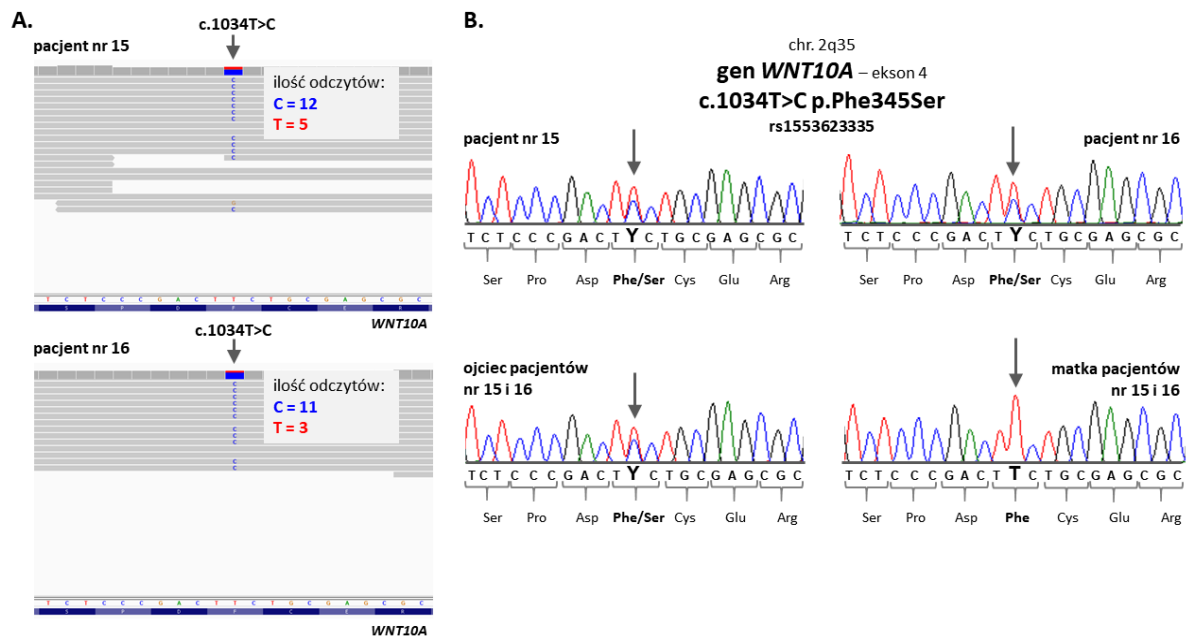
U rodzeństwa - pacjentów numer 2 oraz 3 - z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano homozygotyczny wariant c.682T>A w eksonie 3 genu *WNT10A* [A]. Transwersja ta powodująca zmianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile) jest znanym wariantem genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120. Obecność wariantu c.682T>A u pacjentów została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że rodzice są heterozygotami względem badanej transwersji. Analiza PCR-HRM nie pozwala na rozróżnienie genotypów AA oraz TT.



Rycina 18. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu *WNT10A* u pacjentów numer 15 i 16.

U rodzeństwa - pacjentów numer 15 oraz 16 - z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.682T>A w eksonie 3 genu *WNT10A* (OMIM * 606268) [A]. Transwersja ta powodująca zmianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile) jest znanym wariantem genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120. Obecność wariantu c.682T>A u pacjentów została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B] oraz analizy PCR-HRM [C]. Badany wariant pacjenci odziedziczyli od matki, która jest homozygotą z tą substytucją nukleotydową (wynik genotypowania wariantu c.682T>A dla matki został uzyskany z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania, gdyż analiza PCR-HRM nie pozwala na rozróżnienie genotypów AA oraz TT).

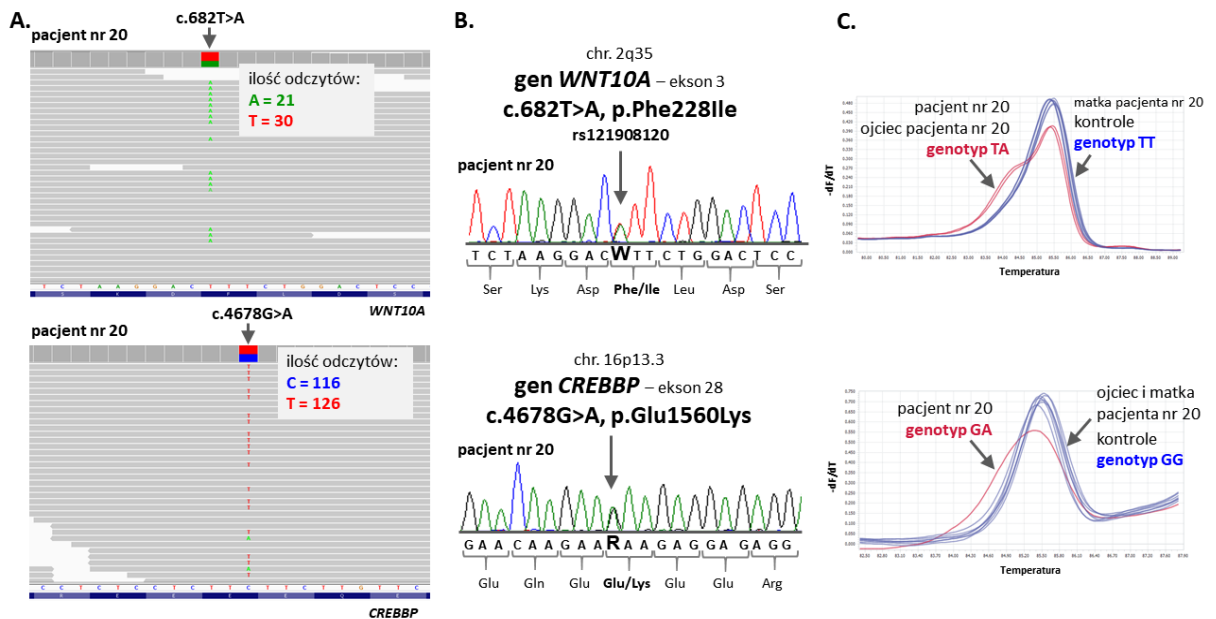
Uwaga: Pacjenci są heterozygotami złożonymi względem wariantów genu *WNT10A*; transwersję c.682T>A dziedziczyli od matki, podczas gdy transycję c.682T>A od ojca.



Rycina 19. Identyfikacja wariantu c.1034T>C genu *WNT10A* u pacjentów numer 15 i 16.

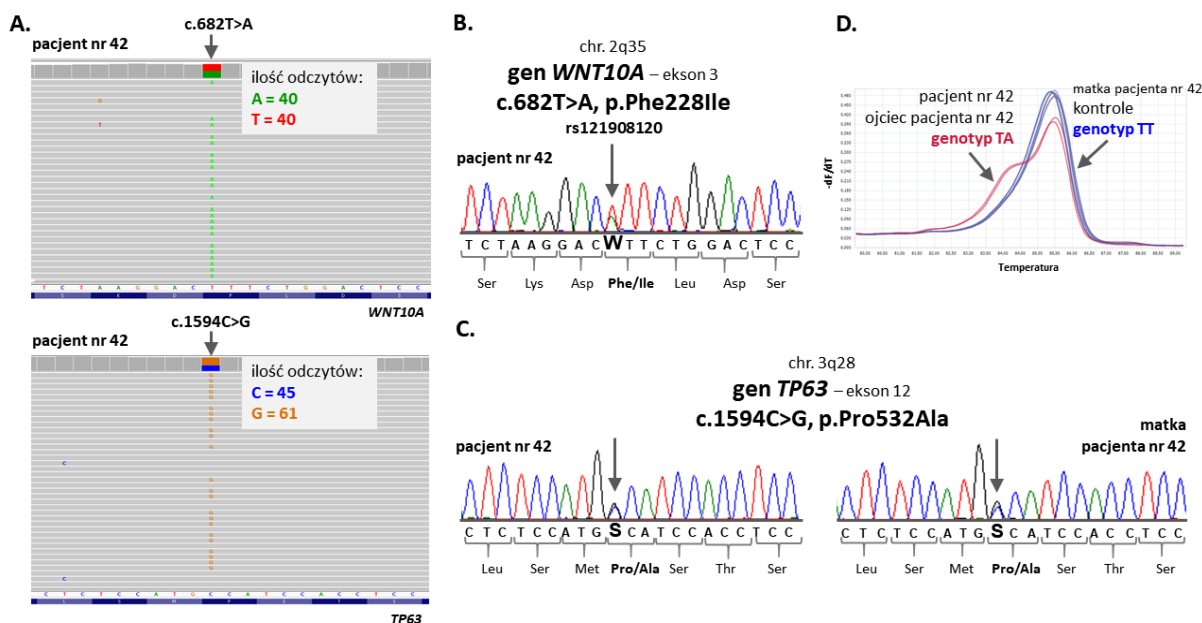
U rodzeństwa - pacjentów numer 15 oraz 16 - z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.1034T>C w eksonie 4 genu *WNT10A* [A]. Tranzycja ta powodująca zamianę fenyloalaniny na serynę w pozycji 345 kodowanego białka (p.Phe345Ser) jest znanym wariantem genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs155362335. Obecność wariantu c.1034T>C u pacjentów została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Badaną tranzycję pacjenci odziedziczyli od ojca, który jest heterozygotą z tą substytucją nukleotydową (wynik genotypowania wariantu c.1034T>C A dla rodziców został uzyskany z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania, gdyż nie udało się zaprojektować specyficznych starterów dla przeprowadzenia analizy PCR-HRM).

Uwaga: Pacjenci są heterozygotami złożonymi względem wariantów genu *WNT10A*; transwersję c.682T>A dziedziczyli od matki, podczas gdy tranzycję c.682T>A od ojca.



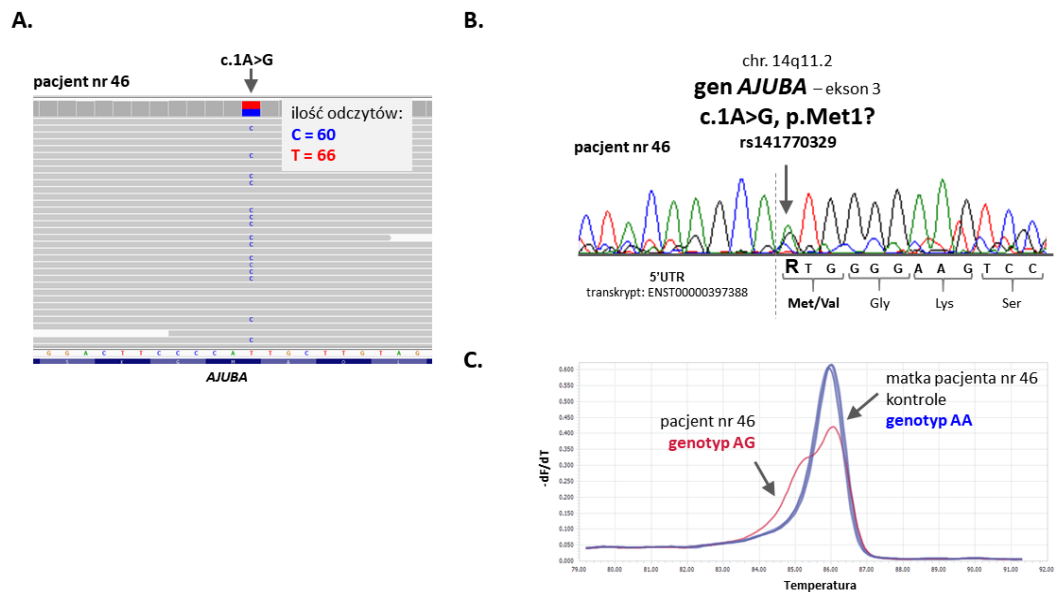
Rycina 20. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu *WNT10A* oraz c.4678G>A genu *CREBBP* u pacjenta numer 20.

U pacjenta numer 20 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano dwa potencjalnie patogenne warianty nukleotydowe. Pierwszy z nich to heterozygotyczna transwersja c.682T>A zlokalizowana w eksonie 3 genu *WNT10A*, która powoduje zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile). Jest to znany wariant nukleotydowy genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120 [A]. Drugi ze zidentyfikowanych wariantów jest heterozygotyczną tranzycją c.4678G>A zlokalizowaną w eksonie 28 genu *CREBBP* (OMIM * 600140). Ten nowy, nieopisany dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariant genu *CREBBP* powoduje zamianę kwasu glutaminowego na lizynę w pozycji 1560 kodowanego białka (p.Glu1560Lys). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS dla c.4678G>A zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *CREBBP* w genomie [A]. Obecność badanych substytucji nukleotydowych u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że wariant c.682T>A genu *WNT10A* pacjent odziedziczył od swojego ojca, natomiast wariant c.4678G>A genu *CREBBP* jest zmianą *de novo*, gdyż nie została ona wykryta u rodziców pacjenta [C].



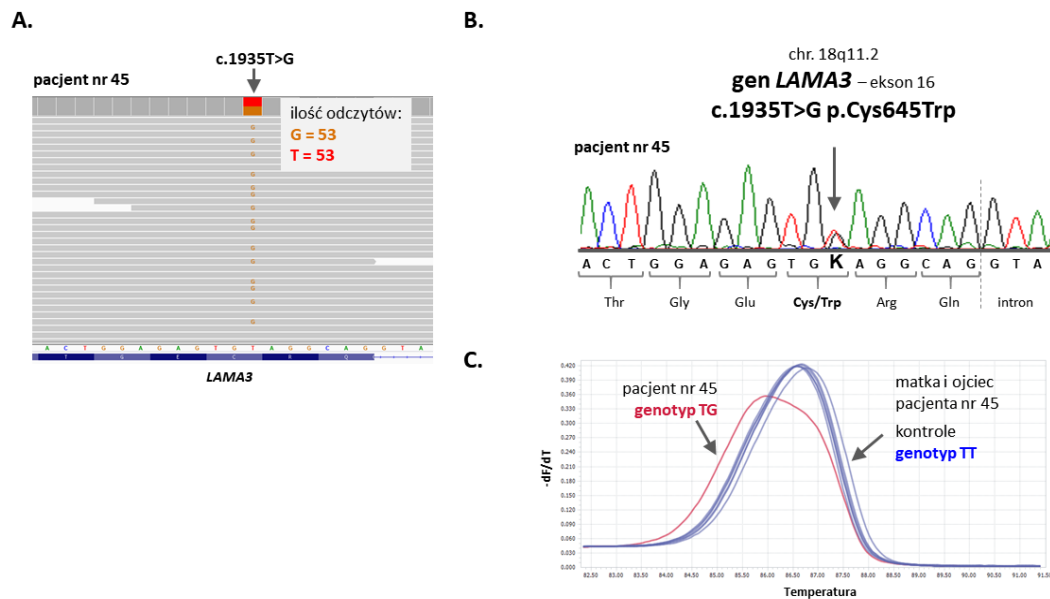
Rycina 21. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu *WNT10A* oraz c.1594C>G genu *TP63* u pacjenta numer 42.

U pacjenta numer 42 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano dwa potencjalnie patogenne warianty nukleotydowe. Pierwszy z nich to heterozygotyczna transwersja c.682T>A zlokalizowana w eksonie 3 genu *WNT10A*, która powoduje zmianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile). Jest to znany wariant nukleotydowy genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120 [A]. Drugi ze zidentyfikowanych wariantów jest heterozygotyczną transwersją c.1594C>G zlokalizowaną w eksonie 12 genu *TP63* (OMIM * 603273). Ten nowy, nieopisany dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariant genu *TP63* powoduje zmianę proliny na alaninę w pozycji 532 kodowanego białka (p.Pro532Ala) [A]. Obecność badanych substytucji nukleotydowych u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B i C]. Standardowe sekwencjonowanie wykazało ponadto, że wariant c.1594C>G genu *TP63* pacjent odziedziczył od swojej matki [C]. Natomiast analiza PCR-HRM wykazała, że transwersję c.682T>A genu *WNT10A* pacjent odziedziczył od ojca [D]. Uwaga: nie udało się zaprojektować specyficznych starterów dla przeprowadzenia analizy PCR-HRM dla wariantu c.1594C>G genu *TP63*.



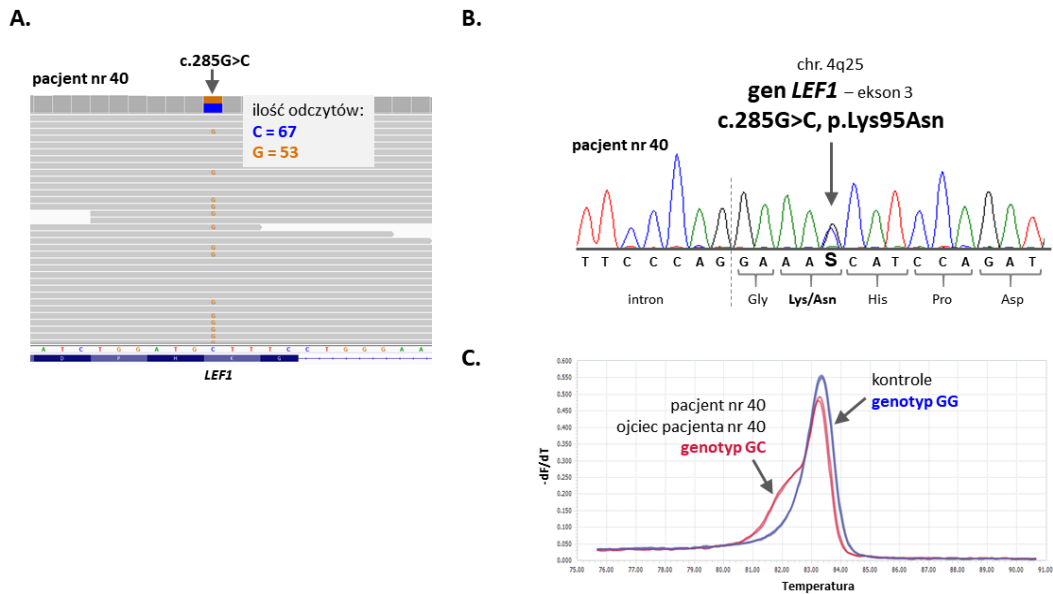
Rycina 22. Identyfikacja wariantu c.1A>G genu *AJUBA* u pacjenta numer 46.

U pacjenta numer 46 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.1A>G w eksonie 1 genu *AJUBA* (OMIM * 609066). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS dla c.1A>G zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *AJUBA* w genomie [A]. Wykryta tranzycja powoduje zamianę metioniny na walinę w pozycji 1 kodowanego białka, powodując utratę kodonu START (p.Met1?). Zidentyfikowany wariant jest znanym wariantem genu *AJUBA* o numerze referencyjnym rs141770329. Obecność wariantu c.1A>G u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B] oraz analizy PCR-HRM [C]. Materiał biologiczny od ojca pacjenta był niedostępny do analiz genetycznych, wobec czego nie można określić czy zidentyfikowana tranzycja genu *AJUBA* jest wariantem *de novo*, czy też odziedziczonym od rodzica. Matka pacjenta nie jest nosicielką analizowanego wariantu [C].



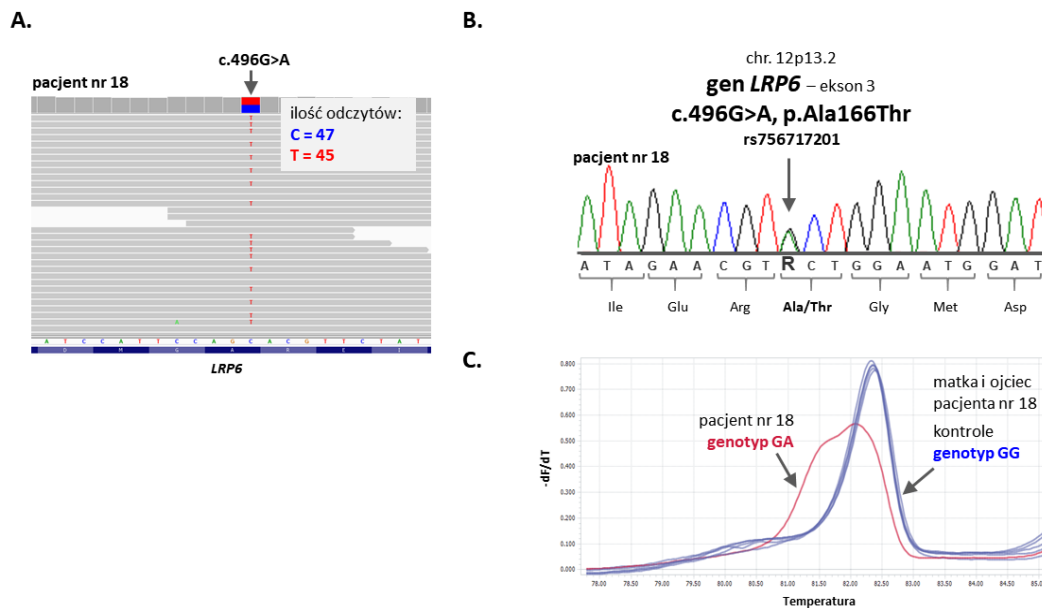
Rycina 23. Identyfikacja wariantu c.1935T>G genu *LAMA3* u pacjenta numer 45.

U pacjenta numer 45 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.1935T>G w eksonie 16 genu *LAMA3* (OMIM * 600805) [A]. Wykryta transwersja powodująca zmianę cysteiny na tryptofan w pozycji 645 kodowanego białka (p.Cys645Trp) jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *LAMA3*. Obecność transwersji c.1935T>G u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że badany wariant genu *LAMA3* jest zmianą *de novo*, gdyż nie został on wykryty u rodziców pacjenta [C].



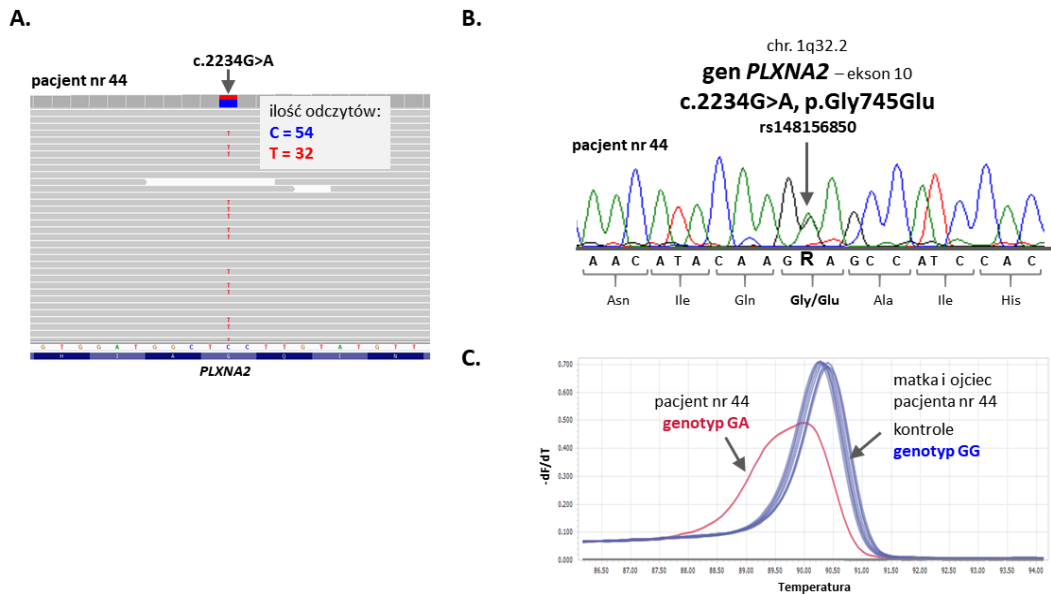
Rycina 24. Identyfikacja wariantu c.285G>C genu *LEF1* u pacjenta numer 40.

U pacjenta numer 40 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.285G>C w eksonie 3 genu *LEF1* (OMIM + 153245). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *LEF1* w genomie [A]. Wykryta transwersja powodująca zamianę lizyny na asparaginę w pozycji 95 kodowanego białka (p.Lys95Asn) jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *LEF1*. Obecność transwersji c.285G>C u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że badany wariant genu *LEF1* pacjent odziedziczył od swojego ojca [C]. Materiał biologiczny od matki pacjenta był niedostępny do analiz genetycznych.



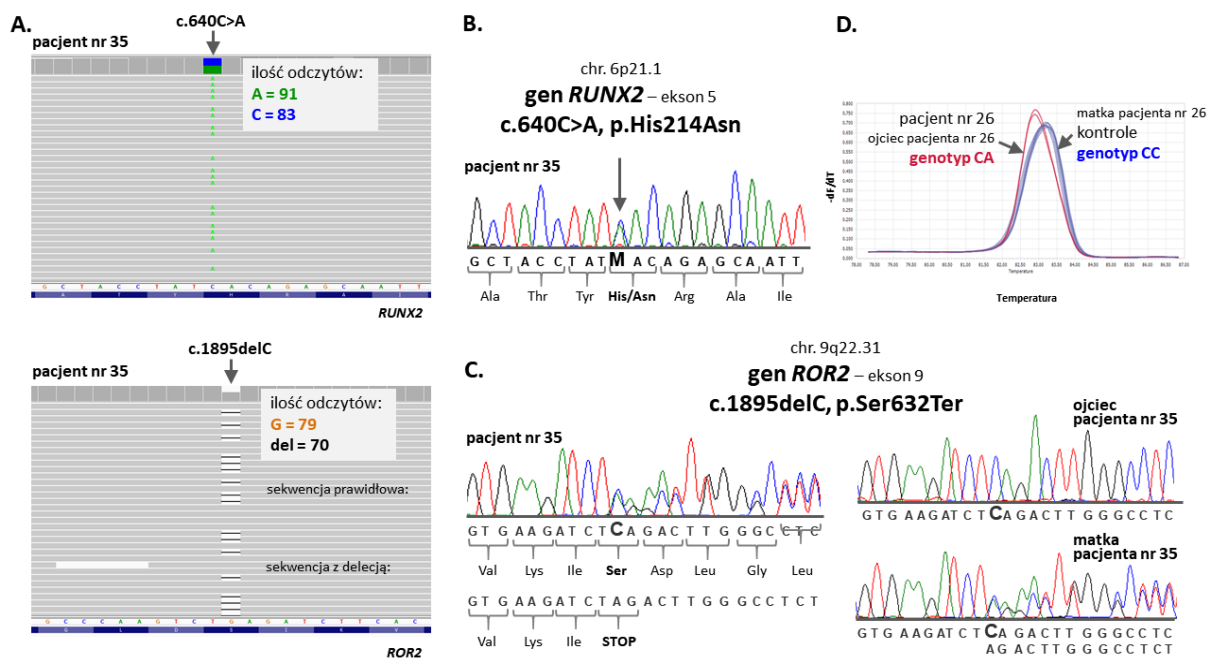
Rycina 25. Identyfikacja wariantu c.496G>A genu *LRP6* u pacjenta numer 18.

U pacjenta numer 18 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.496G>A w eksonie 3 genu *LRP6* (OMIM * 603507). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *LRP6* w genomie [A]. Wykryta tranzycja powodująca zamianę alaniny na treoninę w pozycji 166 kodowanego białka (p.Ala166Thr) jest znanym wariantem genu *LRP6* o numerze referencyjnym rs756717201. Obecność tranzycji c.496G>A u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sanger [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że badany wariant genu *LRP6* jest zmianą *de novo*, gdyż nie został on wykryty u rodziców pacjenta [C].



Rycina 26. Identyfikacja wariantu c.2234G>A genu *PLXNA2* u pacjenta numer 44.

U pacjenta numer 44 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.2234G>A w eksonie 10 genu *PLXNA2* (OMIM * 601054). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *PLXNA2* w genomie [A]. Wykryta tranzycja powodująca zamianę glicyny na kwas glutaminowy w pozycji 745 kodowanego białka (p.Gly745Glu) jest znanym wariantem genu *PLXNA2* o numerze referencyjnym rs148156850. Obecność tranzycji c.2234G>A u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B]. Analiza PCR-HRM wykazała, że badany wariant genu *PLXNA2* jest zmianą *de novo*, gdyż nie został on wykryty u rodziców pacjenta [C].



Rycina 27. Identyfikacja wariantu c.640C>A genu *RUNX2* oraz c.1895delC genu *ROR2* u pacjenta numer 35.

U pacjenta numer 35 z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji zidentyfikowano dwa nowe, potencjalnie patogenne warianty nukleotydowe. Pierwszy z nich to heterozygotyczna transwersja c.640C>A zlokalizowana w eksonie 5 genu *RUNX2*, która powoduje zmianę histydy na asparaginę w pozycji 214 kodowanego białka (p.His214Asn) [A]. Drugi ze zidentyfikowanych wariantów jest heterozygotyczną jednonukleotydową delecją c.1895delC w eksonie 9 genu *ROR2* (OMIM * 602337). Ten nowy, nieopisany dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariant genu *ROR2* powoduje zmianę kodonu dla seryny w pozycji 632 kodowanego białka na kodon STOP (p.Ser632Ter). Na rycinie przedstawiającej wynik sekwencjonowania NGS dla delecji c.1895delC zaprezentowano sekwencję nici matrycowej DNA (-), zgodnie z orientacją genu *ROR2* w genomie [A]. Obecność badanych wariantów nukleotydowych u pacjenta została potwierdzona z wykorzystaniem standardowego sekwencjonowania metodą Sangera [B, C]. Metoda ta wykazała ponadto, że delecję c.1895delC genu *ROR2* pacjent odziedziczył od swojej matki [C]. Natomiast analiza PCR-HRM wykazała, że transwersję c.640C>A genu *RUNX2* pacjent odziedziczył od ojca [D].

Uwaga: z wykorzystaniem analizy PCR-HRM nie udało się oznaczyć genotypów rodziców oraz kontroli względem delekcji c.1895delC genu *ROR2*.

W tabeli 11. przedstawiono zidentyfikowane warianty nukleotydowe, wyniki genotypowania oraz rozpoznanie ortodontyczne z wywiadem rodzinnym. Ocena patogenności wszystkich zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych z wykorzystaniem programów bioinformatycznych została umieszczona w tabeli 12.

Tabela 11. Zidentyfikowane warianty nukleotydowe, wyniki genotypowania oraz rozpoznanie ortodontyczne z wywiadem rodzinnym.

Pacjent		Zidentyfikowany wariant				Wynik genotypowania ¹					
Nr	Płeć	Rozpoznanie	Postać rodzinna	Gen	Numer rs	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Proband	Ojciec	Matka	Uwagi
Warianty patogenne wg ClinVar											
17	M	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - matka, ojciec matki, ciotka matki i jej dzieci	EDA	CM011778 ²	c.1028A>G	p.Tyr343Cys	HEMI	P	HET	
1	M	Oligodoncja, reinkluzja	TAK – ojciec	WNT10A	rs121908119	c.321C>A	p.Cys107*	HET	HET	P	
7	K	Oligodoncja	TAK – ojciec	WNT10A	rs121908119	c.321C>A	p.Cys107*	HET	Brak DNA	Brak DNA	De novo lub od jednego z rodziców
43	K	Zatrzymane zęby, transpozycja	Brak informacji	WNT10A	rs121908119	c.321C>A	p.Cys107*	HET	HET	P	
Warianty potencjalnie patogenne – nowe											
4	M	Oligodoncja	NIE	AXIN2	NOWY	c.2292_2302del GGTTGTCACCTT	p.Val765fs	HET	Brak DNA	Brak DNA	De novo lub od jednego z rodziców
24	M	Hipodoncja	Brak informacji	EDAR	NOWY	c.256A>C	p.Ile86Leu	HET	P	HET	
19	K	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - kuzyni matki, rodzice?	LRP6	NOWY	c.1418G>C	p.Arg473Pro	HET	P	HET	
35	K	Hipodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK – rodzeństwo	ROR2	NOWY	c.1895delC	p.Ser632fs	HET	P	HET	
				RUNX2	NOWY	c.640C>A	p.His214Asn	HET	HET	P	
11	M	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - siostra matki	WNT10A	NOWY	c.846G>A	p.Glu282Glu	HET	Brak DNA	P	De novo lub od ojca
20	K	Hipodoncja	TAK – siostra	CREBBP	NOWY	c.4678G>A	p.Glu1560Lys	HET	P	P	De novo
42	K	Hipodoncja, zębiak	Brak informacji	TP63	NOWY	c.1594C>G	p.Pro532Ala	HET	Brak wyniku	HET	
45	M	Ząb zatrzymany, reinkluzja	NIE	LAMA3	NOWY	c.1935T>G	p.Cys645Trp	HET	P	P	De novo
40	K	Hipodoncja, mikrodoncja	NIE	LEF1	NOWY	c.285G>C	p.Lys95Asn	HET	HET	brak DNA	
Warianty potencjalnie patogenne – znane											
46	K	Ząb zatrzymany, mikrodoncja	NIE	AJUBA	rs141770329	c.1A>G	p.Met1?	HET	Brak wyniku	P	De novo lub od ojca
18	K	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - siostra i kuzyni ojca	LRP6	rs756717201	c.496G>A	p.Ala166Thr	HET	P	P	De novo

Pacjent				Zidentyfikowany wariant				Wynik genotypowania ¹			
Nr	Płeć	Rozpoznanie	Postać rodzinna	Gen	Numer rs	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Probant	Ojciec	Matka	Uwagi
44	K	Zatrzymane zęby	NIE	PLXNA2	rs148156850	c.2234G>A	p.Gly745Glu	HET	P	P	De novo
21	K	Hipodoncja	TAK - ojciec, siostra ojca	WNT10A	rs141074983	c.337C>T	p.Arg113Cys	HET	HET	P	
13	K	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	NIE	WNT10A	rs141074983	c.337C>T	p.Arg113Cys	HET	HET	P	Złożona HET
				WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	P	HET	
11	M	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - siostra matki	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HOMO	brak DNA	HET	Złożona HET?
14	K	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK – ojciec	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	HET	P	
30	M	Hipodoncja	NIE	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	HET	Brak DNA	
2*	K	Oligodoncja, taurodontyzm, reinkluzja	TAK – brat	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HOMO	HET	HET	
3*	M	Oligodoncja, reinkluzja	TAK – siostra	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HOMO	HET	HET	
15**	M	Oligodoncja, reinkluzja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - brat, matka, siostra matki	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	P	HOMO	Złożona HET
				WNT10A	rs1553623335	c.1034T>C	p.Phe345Ser	HET	HET	P	
16**	M	Oligodoncja, cechy dysplazji ektodermalnej	TAK - brat, matka, siostra matki	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	P	HOMO	Złożona HET
				WNT10A	rs1553623335	c.1034T>C	p.Phe345Ser	HET	HET	P	
20	K	Hipodoncja	TAK – siostra	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	HET	P	
42	K	Hipodoncja, zębiak	Brak informacji	WNT10A	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	HET	HET	P	

¹u pacjentów warianty nukleotydowe zostały zidentyfikowane za pomocą sekwencjonowania natępniej generacji (NGS, ang. Next Generation Sequencing); potwierdzenie obecności zidentyfikowanych wariantów u pacjentów oraz członków ich rodzin zostało wykonane z wykorzystaniem klasycznego sekwencjonowania DNA i / lub metody PCR-HRM (ang. High Resolution Melt analysis)

²numer referencyjny wg Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

* rodzeństwo

**rodzeństwo

HEMI- hemizygota; HET- heterozygota; HOMO- homozygota

Tabela 12. Charakterystyka i ocena patogenności zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych.

Pacjent	Gen	Chr.	Numer rs	Efekt wariantu			Lokalizacja ¹	Częstość wariantu wg gnomAD ²		Status wariantu		Predykcja patogenności wariantu <i>in silico</i> ⁵																	
				Nukleotydowy	Białkowy	Transkrypt		Eksomy	Genomy	VarSome ³	ClinVar ⁴	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	R	
WARIANTY PATOGENNE wg ClinVar																													
17	EDA	Xq13.1	CM011778 ⁶	c.1028A>G	p.Tyr343Cys	ENST00000374552	chrX:69255311	0	0	LP	NR	P	L	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	P	D	D	
1, 7, 43	WNT10A	2q35	rs121908119	c.321C>A	p.Cys107Ter	ENST00000258411	chr2:219747090	0.000621	0.000851	P	P	De			D	N	D		P	P							T		
WARIANTY POTENCJALNIE PATOGENNE – NOWE																													
4	AXIN2	17q24.1	NOWY	c.2292_2302del GGTGTGCACTT	p.Val765fs	ENST00000307078	chr17:63530132	0	0	LP	NR																		
20	CREBBP	16p13.3	NOWY	c.4678G>A	p.Glu1560Lys	ENST00000262367	chr16:3786087	0	0	LP	NR	De	M	D	D	D	D	D	D	P	P	D	D	D	B	P	D	D	D
24	EDAR	2q13	NOWY	c.256A>C	p.Ile86Leu	ENST00000258443	chr2:109545754	0	0	LP	NR	De	M	D	D	D	D	T	P	P	T	D	N	P	P	D	D	D	D
19	LRP6	12p13.2	NOWY	c.1418G>C	p.Arg473Pro	ENST00000261349	chr12:12332871	0	0	LP	NR	De	H	D	D	D	D	D	P	P	T	D	D	B	P	D	D	D	D
35	RUNX2	6p21.1	NOWY	c.640C>A	p.His214Asn	ENST00000371438	chr6:45405743	0	0	LP	NR	De	N	D	D	D	D	D	T	B	P	T	T	D	B	P	D	D	D
35	ROR2	9q22.31	NOWY	c.1895delC	p.Ser632fs	ENST00000375708	chr9:94486880	0	0	P	NR																		
42	TP63	3q28	NOWY	c.1594C>G	p.Pro532Ala	ENST00000264731	chr3:189607215	0	0	US	NR	De	L	D	D	N	D	T	B	P	T	T	N	B	B	T	D	D	
11	WNT10A	2q35	NOWY	c.846G>A	p.Glu282Glu	ENST00000258411	chr2:219757585	0	0	US	NR																		
45	LAMA3	18q11.2	NOWY	c.1935T>G	p.Cys645Trp	ENST00000313654	chr18:21395198	0	0	US	NR	De		D	D	D		T	P	P	D		D	P	P	D	D	D	
40	LEF1	4q25	NOWY	c.285G>C	p.Lys95Asn	ENST00000265165	chr4:109084853	0	0	US	NR	De	M	D	D	D	D	D	B	P	D	T	D	B	P	T	D	D	
WARIANTY POTENCJALNIE PATOGENNE – ZNANE																													
46	AJUBA	14q11.2	rs141770329	c.1A>G	p.Met1?	ENST00000397388	chr14:23444301	0.00101	0.000963	US	NR	De	L	D	D	N	D	T	B	B	T	T	D	N	B	B	T	T	T
18	LRP6	12p13.2	rs756717201	c.496G>A	p.Ala166Thr	ENST00000261349	chr12:12356288	0.00000398	0.00000698	US	NR	De	M	D	D	D	D	D	P	P	D	D	D	P	P	D	D	D	
44	PLXNA2	1q32.2	rs148156850	c.2234G>A	p.Gly745Glu	ENST00000367033	chr1:208257789	0.000402	0.000391	LB	NR	De	M	T	D	D	D	D	P	P	D	D	D	B	U	D	T	T	
13, 21	WNT10A	2q35	rs141074983	c.337C>T	p.Arg113Cys	ENST00000258411	chr2:219747106	0.00086	0.000782	LB	CloP	De	M	T	D	D		D	B	B	D	D	D	B	B	T	T	T	
2, 3, 11, 13, 14, 15, 16, 20, 30, 42	WNT10A	2q35	rs121908120	c.682T>A	p.Phe228Ile	ENST00000258411	chr2:219755011	0.0139	0.0142	B	CloP	De	M	D	D	D	D	D	P	P	D	D	D		P	D	D	D	
15, 16	WNT10A	2q35	rs1553623335	c.1034T>C	p.Phe345Ser	ENST00000258411	chr2:219757773	0	0	US	US	De	H	D	D	D	D	D	P	P	D	D	D	P	P	D	D	D	

¹wg GRCh37/hg19

²baza danych gnomAD (genome aggregation database):

<https://gnomad.broadinstitute.org/>

³VarSome: <https://varsome.com/>; B = Łagodny, LB = Prawdopodobnie łagodny,
P = Patogenny, LP = Potencjalnie patogenny, US = Nieistotny

⁴ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>; P = Patogenny, LP = Prawdopodobnie
patogenny, US = Nieistotny, CIoP = Sprzeczne interpretacje patogenności,
NR = Nie raportowany

⁵predykcja patogenności wariantu *in silico* wg programów:

A. **MutationTaster**: <http://www.mutationtaster.org/>; Dc = Chorobotwórczy,
P = Częsty wariant nukleotydowy

B. **MutationAssessor**: <http://mutationassessor.org/r3/>; H = Wysoki, L = Niski,
M = Średni, N = Neutralny

C. **FATHMM**: <http://fathmm.biocompute.org.uk/>; D = Uszkodzający, T = Tolerowany

D. **FATHMM-MKL**: <http://fathmm.biocompute.org.uk/fathmmMKL.htm>;

D = Uszkodzający

E. **FATHMM-XF**: <http://fathmm.biocompute.org.uk/fathmm-xf/>; D = Uszkodzający,
N=Neutralny

F. **LRT**; D = szkodliwy; N = Neutralny

G. **DEOGEN2**: <http://ibsquare.be/deogen>; D = Uszkodzający, T = Tolerowany

H. **EIGEN**: <http://www.columbia.edu/~ii2135/eigen.html>; B = Łagodny, P = Patogenny

I. **EIGEN PC**: <http://www.columbia.edu/~ii2135/eigen.html>; B = Łagodny,

P = Patogenny

J. **SIFT**: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>; D = Uszkodzający, T = Tolerowany

K. **SIFT4G**: <https://sift.bii.a-star.edu.sg/sift4g/>; D = Uszkodzający, T = Tolerowany

L. **PROVEAN**: <http://provean.jcvi.org/index.php>; D = Uszkodzający; N = Neutralny

M. **MVP**: <https://github.com/ShenLab/missense>; B = Łagodny, P = Patogenny

N. **REVEL**: <https://sites.google.com/site/revelgenomics/about>; B = Łagodny,

P = Patogenny, U = niepewny

O. **PrimateAI**: <https://github.com/Illumina/PrimateAI>; D = Uszkodzający,

T = Tolerowany

P. **MetaSVM**; D = Uszkodzający, T = Tolerowany

R. **MetaLR**; D = Uszkodzający, T = Tolerowany

⁶numer referencyjny wg Human Gene Mutation Database

(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

4.3 Korelacje fenotypowo-genotypowe

Warianty patogenne wg HGMD lub ClinVar zidentyfikowano u 4 pacjentów tj 8% badanych. U 3 pacjentów z tymi wariantami występowała oligodoncja, 1 osoba miała prawidłową ilość zawiązków zębów stałych, natomiast zdiagnozowano u niej ząb zatrzymany i transpozycję.

Warianty potencjalnie patogenne nowe zidentyfikowano u 9 pacjentów tj 18% badanych. U 3 pacjentów występowała oligodoncja, u 5 hipodoncja, w tym u jednego pacjenta łącznie z mikrodoncją. U jednego pacjenta potwierdzono prawidłową ilość zębów stałych oraz ząb zatrzymany i reinkluzę zębów mlecznych.

Warianty potencjalnie patogenne znane zidentyfikowano u 14 pacjentów tj 28% badanych. U 8 pacjentów występowała oligodoncja, u jednej z osób łącznie z taurodontyzmem. U 3 osób zdiagnozowano hipodoncję. U 2 osób występowała prawidłowa ilość zębów – u jednej z nich występował ząb zatrzymany, u drugiej zdiagnozowano ząb zatrzymany i mikrodontyczny.

Korelacje fenotypowo – genotypowe u pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*

U 14 pacjentów z hipodoncją lub oligodoncją tj 33,33% wszystkich badanych z agenezją zidentyfikowano patogenne lub potencjalnie patogenne warianty genu *WNT10A*. W grupie tej zdiagnozowano brak 124 zawiązków zębów stałych, średnia ilość braków wynosiła 8,9. W grupie tej znalazło się 6 mężczyzn i 8 kobiet w wieku od 8 do 17 lat, ze średnią wieku 13,4 lat. U 5 z 14 pacjentów tj 35,71% występowały cechy ED, a u 10 pacjentów tj 71,42% wywiad rodzinny był obciążony pod kątem nieprawidłowości zębowych - braków zawiązków zębów stałych.

U 14 pacjentów zidentyfikowano 5 wariantów genu *WNT10A*. Najczęściej występował wariant, który powodował zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka. Ten potencjalnie patogenny wariant zidentyfikowano u 10 pacjentów (u 3 w postaci homozygotycznej, u 7 w postaci heterozygotycznej). U homozygot zaobserwowano braki 11, 16 i 10 zawiązków zębów stałych. U heterozygot występował brak 4, 2, 5, 9, 19, 22 i 9 zawiązków zębów stałych.

U pacjentów z 19 i 22 brakami jednocześnie zidentyfikowano wariant p.Phe345Ser, u pacjenta z 10 brakami jednocześnie występował wariant p.Glu282Glu, u pacjenta z brakiem 9 zębów stałych obok wariantu p.Phe228Ile zidentyfikowano wariant p.Arg113Cys.

U 3 pacjentów zidentyfikowano patogeniczne warianty p.Cys107Ter, wszystkie występowały w postaci heterozygotycznej, a ilość braków zębowych w tej grupie wynosiła 8 i 7, u jednego badanego występowała prawidłowa ilość zębów.

U 2 pacjentów odnaleziono wariant p.Arg113Cys w postaci heterozygotycznej. U badanych tych występowały braki 9 i 2 zębów.

Wariant p.Glu282Glu zidentyfikowano u 1 pacjenta w postaci heterozygotycznej z brakiem 10 zębów, wariant p.Phe345Ser występował u 2 pacjentów w postaci heterozygotycznej z brakiem 19 i 22 zawiązków zębów stałych.

U 4 pacjentów zidentyfikowano po dwa warianty genu *WNT10A*: u 2 badanych p.Phe228Ile + p.Phe345Ser (19 i 22 braków), u 1 badanego p.Phe228Ile + p.Glu282Glu (10 braków), u 1 badanego p.Phe228Ile + p.Arg113Cys (9 braków).

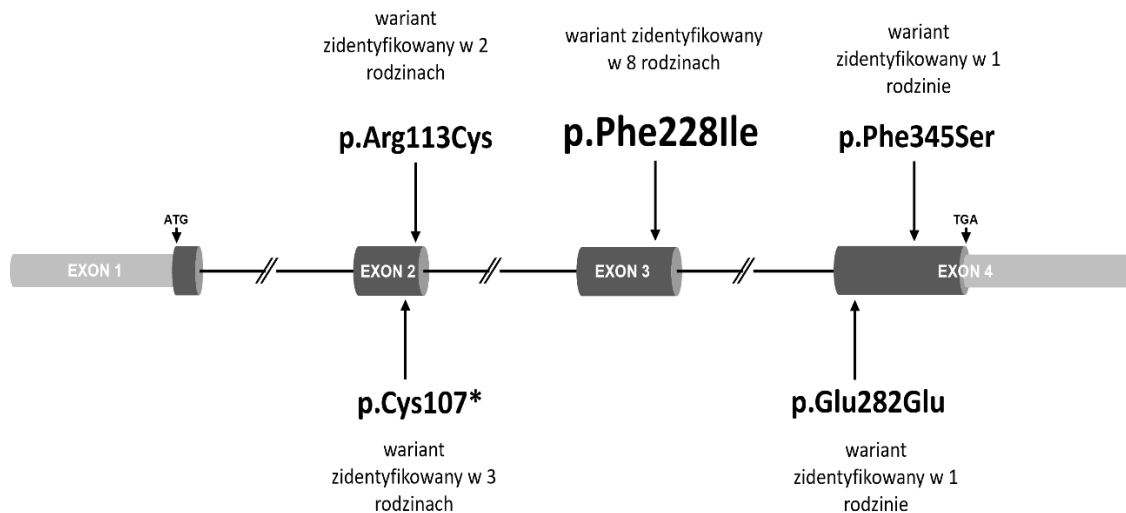
Największą ilość braków zębowych zaobserwowano u pacjenta z heterozygotycznymi wariantami p.Phe228Ile + p.Phe345Ser. Doszło w tym przypadku do niewykształcenia zawiązków 22 zębów. Poza brakiem większości zębów występowały cechy dysplazji ektodermalnej.

U jednego pacjenta ze zidentyfikowanym patogennym wariantem p.Cys107Ter występowała prawidłowa liczba zębów, zdiagnozowano natomiast zęby zatrzymane oraz transpozycję. Do tej pory nie zidentyfikowano żadnych wariantów nukleotydowych w sekwencji kodującej badanych genów, które mogłyby być przyczyną zatrzymanego wyrzynania kłów.

U 2 pacjentów z wariantami genu *WNT10A* zdiagnozowano reinkluzę mlecznych zębów, u jednego reinkluzę i taurodontyzm, u jednego zęby zatrzymane i transpozycję, u jednego pacjenta występował łagodny guz zębopochodny w postaci zębiaka.

U 9 pacjentów z wariantami genu *WNT10A* agenezja występowała jako jedyna zdiagnozowana nieprawidłowość zębowa.

Zidentyfikowane warianty genu *WNT10A* przedstawiono na rycinie 28. W tabeli 13. przedstawiono korelacje genotypowo-fenotypowe badanych ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*.



Rycina 28. Zidentyfikowane warianty genu *WNT10A*.

Tabela 13. Korelacje genotypowo-fenotypowe badanych ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*.

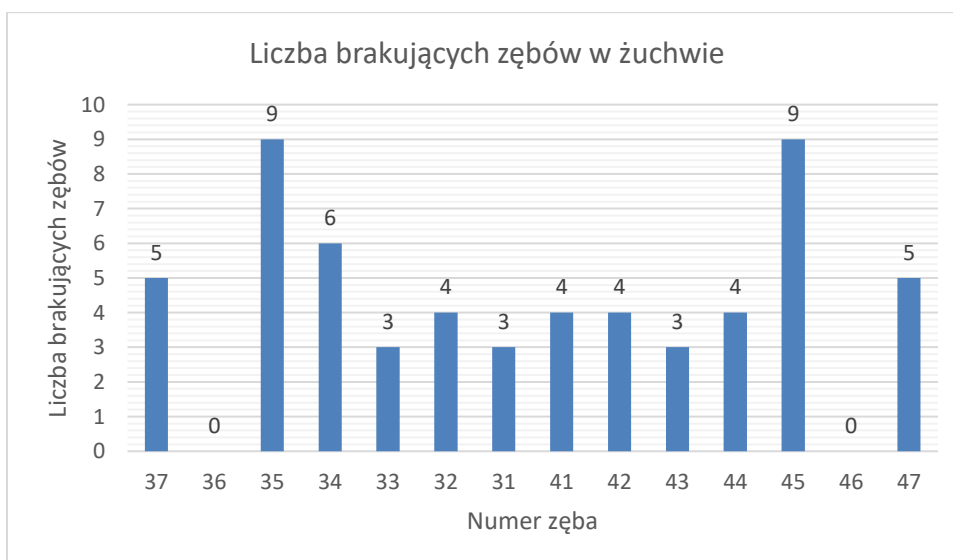
Nr pacj.	Płeć	Liczba braków zawiązków	Inne wady	Wariant <i>WNT10A</i> -efekt białkowy	Cechy ED
2	K	11	reinkluzja, taurodontyzm	p.Phe228Ile	-
3	M	16	reinkluzja	p.Phe228Ile	-
20	K	4	-	p.Phe228Ile	-
30	M	2	-	p.Phe228Ile	-
42	K	5	zębiak	p.Phe228Ile	-
14	K	9	-	p.Phe228Ile	+
11	M	10	-	p.Phe228Ile, p.Glu282Glu	+
15	M	19	-	p.Phe228Ile, p.Phe345Ser	+
16	M	22	-	p.Phe228Ile, p.Phe345Ser	+
13	K	9	-	p.Phe228Ile, p.Arg113Cys	+
1	M	8	reinkluzja	p.Cys107Ter	-
7	K	7	-	p.Cys107Ter	-
43	K	0	zęby zatrzymane transpozycja	p.Cys107Ter	-
21	K	2	-	p.Arg113Cys	-

Analiza diagramów zębowych nie pozwoliła na ustalenie charakterystycznego wzoru zębowego dla pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*. Zawsze były obecne zawiązki górnych siekaczy centralnych i pierwszych zębów trzonowych. Z największą częstością w tej grupie badanych występowały braki drugich zębów przedtrzonowych.

Na wykresie 8. i 9. przedstawiono rozkład ilości braków zębowych poszczególnych zębów u pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*.



Wykres 8. Braki poszczególnych zębów w szczęce u pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*.



Wykres 9. Braki poszczególnych zębów w żuchwie u pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A*.

5. DYSKUSJA

5.1 Omówienie występujących nieprawidłowości zębowych

Charakterystyka grupy badanej, w której znalazły się osoby wyłącznie z rozpoznanymi wadami zębowymi, sprawia iż nie ma możliwości porównywania uzyskanych wyników dotyczących częstości występowania danej wady z badaniami populacyjnymi.

Wyniki licznych badań wskazują, że brak zawiązków zębów stałych jest najczęstszą wadą wrodzoną dotyczącą ludzkiego uzębienia, możliwe, że najczęstszą wadą rozwojową występującą u ludzi (35, 155). U 42 z 50 badanych osób, których diagramy zębowe były analizowane w niniejszej rozprawie doktorskiej zaobserwowano występowanie braków zawiązków zębów stałych. Duża częstość tej wady w badanym materiale spowodowana jest charakterystyką grupy, w której znalazły się wyłącznie osoby ze zdiagnozowanymi nieprawidłowościami zębowymi.

Podler i wsp. (156) podają, że częstość występowania hipodoncji w uzębieniu stałym zależna jest od kontynentu i płci i waha się w przedziale od 2,5% wg badań przeprowadzonych w Arabii Saudyjskiej do 6,9% wg badań przeprowadzonych w populacji chińskiej. Pośrednie wyniki uzyskali Sola i wsp. (157) w populacji hiszpańskiej i Celikogli i wsp. (158) w populacji tureckiej, oceniając częstość występowania agenezji na odpowiednio 3,48% i 4,6%. Meza (159) w populacji meksykańskiej wykazał agenezję na poziomie 2,7%.

W grupie pacjentów badanych na potrzeby tej rozprawie doktorskiej, u których potwierdzono obecność co najmniej jednej wady zębowej bez innych wrodzonych wad rozwojowych, nie prowadzono wcześniej leczenia ortodontycznego i nie potwierdzono przebytego urazu w obrębie twarzoczaszki hiperdoncję zdiagnozowano u 3 osób.

Salcido-Garcia i wsp. (160) podają, że częstość występowania hiperdoncji dla całej populacji mieści się w zakresie od 0,1 do 3,8%. Pallikaraki i wsp. (161) zdiagnozowali hiperdoncję u 1% pacjentów poddawanych leczeniu ortodontycznemu. Finkelstein i wsp. (162), Syriac i wsp. (163) i Burhan i wsp. (164) ocenili częstość występowanie tej nieprawidłowości na odpowiednio 1,2%, 1,1% i 1,4%.

W grupie 50 osób badanych w opisywanej rozprawie doktorskiej u 4 zdiagnozowano zaburzenie morfologii w postaci mikrodoncji. Dużą część grupy badanej stanowili pacjenci z agenezją, której często towarzyszy to zaburzenie morfologii (165).

Częstość występowania mikrodoncji w zależności od badanej populacji podawana jest w zakresie od 0,8 do 8,4% (166). Fekonja i wsp. (167) i Yassin i wsp. (168) podają częstość występowania mikrodoncji na poziomie od 2,5 do 2,6%.

W analizowanej w rozprawie doktorskiej grupie pacjentów z wadami zębowymi taurodontyzm zdiagnozowano u 1 osoby.

Częstość występowania taurodontyzmu dla ogółu populacji wykazuje duże zróżnicowanie i w zależności od badań jest podawana w zakresie od 0,25 do 11,3% (169). Patil i wsp.(170) i Yassin i wsp. (168) odnotowali wyniki odpowiednio 0,4% i 1,4%. Natomiast Bronoosh i wsp. (171) na poziomie 5,5%.

W badanej w rozprawie doktorskiej grupie u 9 z 50 osób zaobserwowano występowanie zębów zatrzymanych. Sumarycznie stwierdzono obecność 13 zębów zatrzymanych: 9 kłów, 2 zębów przedtrzonowych i 2 zębów trzonowych.

Retencja zębów jest zjawiskiem dość powszechnym, występującym z częstością od 0,8-3,6% dla ogółu populacji (172). Bilge i wsp. (173) zaobserwowali, że zatrzymane zęby stanowiły 45,5% nieprawidłowości zębowych zdiagnozowanych na rentgenach 1200 badanych pacjentów. Lagana i wsp. (174) w grupie pacjentów nie leczonych ortodontycznie określili częstość występowania zatrzymanych zębów na 3,9%. Retencja stałych kłów według różnych autorów występuje z częstością 0,8-2,8% (172), co sprawia, że kły są drugimi co do częstości zębami ulegającymi zatrzymaniu, po trzecich trzonowcach szczęki i żuchwy. Ericsson i Kurol oszacowali tę częstość na 1,7 % (175).

W analizowanej w rozprawie doktorskiej grupie badanej transpozycję zdiagnozowano u 3 osób. W badanym materiale transpozycja najczęściej dotyczyła górnego kła, który w dwóch przypadkach zamieniał się miejscem z pierwszym zębem przedtrzonowym i raz z siekaczem bocznym. W każdym przypadku wada ta towarzyszyła innym nieprawidłowościom zębowym jak hipodoncja i ząb zatrzymany.

Transpozycja występuje z częstością 0,2-0,38% dla całej populacji (176). Jak podają autorzy górne kły najczęściej ulegają transpozycji, najczęstszym jej typem jest zamiana

pozycji górnych kłów z pierwszymi zębami przedtrzonowymi (177, 178). Shapira i wsp. (179) w grupie pacjentów ze zdiagnozowaną transpozycją w szczęce określili, że zaburzenie to najczęściej, bo w 55% przypadków polegało na zamianie miejscami w łuku kła z pierwszym zębem przedtrzonowym, częściej dotyczyło kobiet, częściej występowało jednostronnie po lewej stronie. Autorzy zaobserwowali, że towarzyszące nieprawidłowości zębowe jak agenezja siekaczy bocznych i drugich przedtrzonowców, mikrodoncja bocznych siekaczy, zatrzymane kły, czy nasilone rotacje przyległych zębów występowały po stronie opisywanej wady.

W badanym materiale wykazano obecność 17 zębów z objawami reinkluzji, 9 w żuchwie, 8 w szczęce. Nieprawidłowość tę zdiagnozowano w sumie u 8 osób, we wszystkich przypadkach reinkluzji towarzyszyły inne nieprawidłowości zębowe, w 7 przypadkach była to agenezja, w 1 przypadku retencja zęba stałego.

Reinkluzja w populacji polskiej występuje z częstością 0,07-1% (180). Kurol w grupie szwedzkich dzieci w wieku 3-12 lat oszacował częstość reinkluzji na poziomie 8,9%. Zjawisko to wg autora 10-krotnie częściej dotyczyło mlecznych trzonowców w żuchwie niż w szczęce (181).

W grupie 50 osób stanowiących grupę badaną niniejszej rozprawy doktorskiej agenezję zdiagnozowano u 21 dziewczynek (50%) i u 21 (50%) chłopców. Zaburzenie to w równej ilości dotyczyło pacjentów obu płci. Sumarycznie u pacjentów płci męskiej zdiagnozowano agenezję 166 (średnio 7,90) zawiązków zębów stałych, u pacjentów płci żeńskiej 111 (średnio 5,29) zawiązków zębów stałych z pominięciem trzecich zębów trzonowych. Agenezja częściej występowała w szczęce gdzie potwierdzono brak 143 zawiązków zębów stałych, w żuchwie natomiast brakowało 134 zawiązków zębów stałych. Braki w uzębieniu zlokalizowane tylko w szczęce występowały u 14 osób tj 33,33% osób z agenezją, braki ograniczone do żuchwy występowały u 6 osób tj 14,29%. Kombinacje braków zlokalizowanych w obu łukach stwierdzono u 22 osób tj 52,38%.

Zadurska (182) w grupie pacjentów z oligodoncją zaobserwowała częstsze występowanie agenezji i większą średnią ilość brakujących zębów u badanych płci męskiej tj 51,67% i 13,85 w porównaniu z danymi uzyskanymi dla kobiet i dziewczynek tj 48,33% i 12,05. Podler i wsp. (156) podają, że agenezja 1,37 raza częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Fekonja i wsp. (167) Celikoglu i wsp. (158) i Sola i wsp. (157) uzyskali wyniki

wskazujące na częstsze występowanie braków w uzębieniu u płci żeńskiej, ale nie były one istotne statystycznie. Zgodnie z badaniami Soni i wsp. (183) agenezja częściej występowała w żuchwie niż w szczęcie. Gracco i wsp. (184) wskazują na częstsze występowanie agenezji w łuku górnym niż dolnym.

Wśród pacjentów ze zdiagnozowaną agenezją analizowanych w prezentowanej pracy doktorskiej znalazło się 18 osób z brakami 1-2 zawiązków, 5 osób z brakami 3-5 zawiązków, 19 osób z brakami 6 i więcej zawiązków zębów stałych.

McNamara i wsp. (185) na podstawie przeprowadzonych badań określili, że braki 1-2 zawiązków zębów stałych dotyczyły 80% osób z agenezją, braki 4-5 zawiązków występowały u 10%, natomiast braki powyżej 6 zawiązków były rozpoznawane u 1% osób z brakami zawiązków zębów stałych. Kim (186) u większości tj 86% badanych z agenezją zaobserwował brak do dwóch zawiązków zębów stałych. Fekonja (187) w grupie pacjentów leczonych ortodontycznie określiła występowanie agenezji jednego zęba u 29,2%, a dwóch u 58,5%.

W badanym na potrzeby rozprawy doktorskiej materiale najczęściej obserwowano agenezję górnych siekaczy bocznych, których braki stanowiły 18,77% wszystkich brakujących zębów stałych. Drugie w kolejności były drugie dolne przedtrzonowce, których braki stanowiły 15,52% wszystkich brakujących zębów stałych. W badanym materiale zdiagnozowano brak 21 zawiązków dolnych siekaczy centralnych, co stanowi 7,58%. Hedayati i wsp. (188) Celikoglu i wsp. (158) potwierdzili, że agenezja najczęściej dotyczyła siekaczy bocznych szczęki. Gracco i wsp. (184), Lagana i wsp. (175) natomiast zaobserwowali częstsze występowanie braków drugich dolnych zębów przedtrzonowych.

W materiale własnym u 9 z 19 tj u 47% pacjentów z oligodoncją zaobserwowano cechy dysplazji ektodermalnej. Podobne wyniki uzyskali Bergendal i wsp. (198) w badaniach przeprowadzonych w populacji szwedzkiej. Autorzy u 50% badanych z oligodoncją zaobserwowali zaburzenia rozwojowe dotyczące włosów, paznokci i gruczołów potowych. Podobne zaburzenia zaobserwowano u 57% pacjentów z oligodoncją w badaniach przeprowadzonych w Norwegii (190).

W materiale własnym braki zawiązków zębów jako wada izolowana występowały u 30 osób, w pozostałej grupie 12 osób agenezji towarzyszyły inne nieprawidłowości zębowe.

U 7 osób z agenezją tj 16,67% występowała reinkluzja zębów mlecznych, u 4 tj u 9,52% osób zaobserwowano występowanie zębów zatrzymanych, u 2 tj u 4,76% transpozycję, u 2 tj u 4,76% mikrodoncję, u 1 pacjenta z brakami zawiązków zębowych wykazano obecność zęba nadliczbowego w linii pośrodkowej szczęki - mezjodensa, również u 1 badanego występował zębiak.

Gokkaya i wsp. (191) określili, że wadą która najczęściej towarzyszy agenezji jest taurodontyzm (39%), następnie mikrodoncja (10%). Al-Abdallah i wsp. (165) zaobserwowali znacząco zwiększoną częstość występowania mikrodoncji siekaczy bocznych szczęki w grupie pacjentów z agenezją występującą w szczęce, w porównaniu do grupy z brakami w dolnym łuku. Z kolei częstość występowania reinkluzji była wyższa w grupie z agenezją w dolnym łuku. Choi i wsp. (192) odkryli większą częstość mikrodoncji bocznych siekaczy szczęki (17,7%), dystoangulacji drugich zębów przedtrzonowych w żuchwie (6,5%), opóźnionego rozwoju stałych zębów (10,8%) i reinkluzji mlecznych trzonowców u osób z agenezją. Peck i wsp. (193) zaobserwowali, że agenezji i / lub zaburzeniom morfologii bocznych siekaczy szczęki towarzyszyła transpozycja górnego kła i pierwszego przedtrzonowca w 49% przypadków. Shalish i wsp. (194) w grupie pacjentów ortodontycznych zaobserwowali istotną statystycznie zależność między reinkluzją, a występowaniem agenezji, mikrodoncji siekaczy bocznych szczęki, podniebiennego przemieszczenia kłów i dystalnej angulacji drugich dolnych przedtrzonowców. W badaniach przeprowadzonych na 1049 pacjentach leczonych ortodontycznie w Brazylii, u wszystkich oprócz jednego badanego zdiagnozowano co najmniej jedną nieprawidłowość zębową występującą poza hipodoncją. Najczęściej bo w 30,3% przypadków były to przetrwałe zęby mleczne, w 25,8% ektopowe wyrzynanie, w większości przypadków dotyczące górnych kłów, w 21,1% przypadków występował taurodontyzm, w 16,7% zaburzenie morfologii górnych siekaczy bocznych (195). Baccetti zaobserwował powiązanie między występowaniem hipodoncji drugich przedtrzonowców, mikrodoncją siekaczy bocznych szczęki, reinkluzją mlecznych trzonowców, hipoplazją szkliwa i podniebienną pozycją górnych kłów (196).

U 1 pacjenta płci żeńskiej w analizowanej w pracy doktorskiej grupie badanej zdiagnozowano hipohiperdoncję, jednocześnie występowała agenezja zęba 12 i ząb nadliczbowy - mezjodens. Dodatkowo tym nieprawidłowościom towarzyszyły zęby zatrzymane.

Hipohiperdoncja jest zjawiskiem rzadkim, Kariya i wsp. (197) podają jej częstość od 0,002 do 3,1%. Zadurska i wsp. (198), zaobserwowali, że hipohiperdoncja dwukrotnie częściej występowała u płci męskiej niż żeńskiej. Varela i wsp. (199) zdiagnozowali hipohiperdoncję u 0,33% badanej grupy, również częściej u płci męskiej w stosunku 4:3. Nuvvula i wsp. (200), podają, że zębami, których braki najczęściej towarzyszą hiperdoncji są: górne siekacze boczne, drugie dolne przedtrzonowce, drugie górne przedtrzonowce.

5.2 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genu *WNT10A*

W badanym w rozprawie doktorskiej materiale u 33,33% pacjentów z hipodoncją lub oligodoncją zidentyfikowano patogenne lub potencjalnie patogenne warianty genu *WNT10A*, co potwierdza wcześniejsze doniesienia, że jest on najważniejszym genem kandydackim dla izolowanej agenezji zębów stałych.

Badania Yamashiro i wsp. (201) na myszach ujawniły, że gen *WNT10A* jest specyficznie powiązany z procesem różnicowania odontoblastów, a jego ekspresja wykazuje wyraźną kolokalizację z ekspresją zębinowej sialoproteiny Dspw w komórkach wydzielniczych odontoblastów. Dspw jest niekolagenowym typowym dla zębów białkiem macierzy, regulującym proces mineralizacji zębiny. Autorzy wywnioskowali, że białko *WNT10A* jest kluczową molekułą w procesie tworzenia zębiny i jest powiązane z szeregiem interakcji między komórkami a macierzą, które regulują różnicowanie odontoblastów wpływając na morfogenezę zębów. U myszy pozbawionych funkcjonalnej formy genu *WNT10A* obserwowano m.in. nadliczbowe zęby trzonowe w żuchwie, mikrodotyczne zęby trzonowe z atypowymi guzkami, taurodontyzm, zaburzenia morfologii siekaczy, opóźnienie wzrostu, alopecję oraz tendencję do formowania owrzodzeń. Odmienne fenotypy genetycznie zmodyfikowanych myszy wskazują na gatunkowe zróżnicowanie funkcji szlaku sygnalizacyjnego Wnt u ssaków (202, 203, 204).

Badania przeprowadzone w populacji europejskiej ukazały, że potencjalnie patogenne warianty genu *WNT10A* były obecne u ponad 50% analizowanych pacjentów z niesyndromiczną hipodoncją (121, 122). Badania przeprowadzone przez Mostowską i wsp. (122) w populacji polskiej wykazały obecność patogennych wariantów genu

WNT10A u 26 z 42 tj u 62% badanych z wrodzonym brakiem zawiązków zębów stałych. Kantaputra i wsp. (120) zidentyfikowali warianty genu *WNT10A* u 4 członków amerykańskiej rodziny z izolowaną hipodoncją lub mikrodoncją. Van der Boogaard i wsp. (121) u 56% pacjentów z brakami zawiązków zębów stałych zidentyfikowali potencjalnie patogenne warianty omawianego genu. Arzoo i wsp. (205) natomiast zidentyfikowali warianty nukleotydowe genu *WNT10A* u 27,7% badanych z izolowaną agenezją w badaniach populacyjnych.

W badanym w rozprawie doktorskiej materiale najczęściej identyfikowano warianty p.Phe228Ile i p.Cys107Ter genu *WNT10A*. U 10 badanych zidentyfikowano wariant nukleotydowy, który powodował zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka. W 7 przypadkach występował on w postaci heterozygotycznej, w 3 przypadkach w postaci homozygotycznej. U wszystkich badanych zidentyfikowany wariant występował w postaci rodzinnej tj. udało się potwierdzić obecność patogennych wariantów u innych członków rodziny. U 3 badanych zidentyfikowano wariant p.Cys107Ter. We wszystkich trzech przypadkach występował on w postaci heterozygotycznej, u dwóch osób występował jako postać rodzinna, u jednej osoby nie dysponowano materiałem genetycznym od członków rodziny do analizy.

W badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej najczęstszymi wariantami był także wariant wprowadzający kodon stop w pozycji 107 oraz wariant powodujący zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka. Najczęściej identyfikowanymi wariantami w populacji europejskiej są również warianty powodujące zamianę aminokwasowe w pozycjach Phe228 i Cys107 białka kodowanego przez gen *WNT10A* (121, 122).

Warianty p.Cys107Ter i p.Phe228Ile są opisywane z bazy danych ClinVar jako warianty patogenne. Wariant nukleotydowy p.Cys107Ter jest najczęściej raportowanym patogennym wariantem nukleotydowym genu *WNT10A*, występującym w postaci homozygotycznej lub w układzie trans z drugim patogennym wariantem, u osób zarówno z izolowaną oligodoncją jak i z cechami dysplazji ektodermalnej (120, 121, 122, 206, 207, 208, 209, 210). Patogenne warianty p.Cys107Ter był również raportowany w postaci heterozygotycznej u osób z izolowaną hipodoncją lub oligodoncją, u osób z cechami dysplazji ektodermalnej, a także u bezobjawowych nosicieli (121, 122, 206, 207).

Opisywany wariant powoduje zaburzenie struktury i funkcji białka poprzez jego skrócenie lub degradację mRNA zawierających przedwczesny kodon stop (NMD, ang. *nonsense-mediated mRNA decay*). Proces ten polega na wykryciu i eliminacji mRNA zawierającego kodon przedwczesnej terminacji translacji, co chroni komórkę przed syntezą potencjalnie szkodliwych skróconych form białek (211).

Patogeny wariant p.Phe228Ile genu *WNT10A* jest drugim z najczęściej raportowanych patogennym wariantów nukleotydowych dla agenezji zębów stałych. Identyfikowany był w postaci homozygotycznej lub w układzie trans z drugim patogennym wariantem, u badanych z oligodoncją jako wadą izolowaną, a także z cechami dysplazji ektodermalnej (122, 206, 207, 208, 209, 210). Patogeny wariant p.Phe228Ile był również identyfikowany w postaci heterozygotycznej u badanych z izolowaną hipodoncją lub oligodoncją, u badanych z cechami dysplazji ektodermalnej oraz u bezobjawowych nosicieli (120, 121, 122, 206, 207, 208, 210). Patogeny wariant p.Phe228Ile jest konserwatywną substytucją aminokwasową, której niszczący wpływ na strukturę i funkcję białka potwierdzają analizy *in silico*. Wariant p.Phe228Ile jest opisany także u pacjentów z szerokim spektrum dysplazji ektodermalnej (205, 212).

W badaniach własnych zaobserwowano, że pacjenci będący homozygotami lub heterozygotami złożonymi względem wariantów genu *WNT10A* prezentują większe braki w uzębieniu, którym często towarzyszą cechy dysplazji ektodermalnej. Mostowska i wsp. (122) zaobserwowali, że u osób homozygotycznych względem wariantu wprowadzającego kodon stop w pozycji 107 występował brak większości zawiązków zębów stałych. Autorzy zidentyfikowali dwie osoby, u których liczba braków zębowych (z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych) wynosiła odpowiednio 26 i 21. Arzoo i wsp. (205) na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzili, że bialleliczne warianty genu *WNT10A* są związane z agenezją większej ilości zębów w porównaniu do grupy badanych ze zidentyfikowanymi monoallelicznymi wariantami. Badania przeprowadzone przez Song i wsp. (213) w Chinach wykazały obecność wariantów nukleotydowych genu *WNT10A* u 15,8% pacjentów z brakami 1-3 zębów, natomiast w grupie z brakami powyżej 4 zębów u 51,6% występowały warianty tego genu. Bohring i wsp. (206) ocenili na podstawie badań, że prawie 50% pacjentów heterozygotycznych pod względem wariantów nukleotydowych genu *WNT10A* może manifestować wrodzone izolowane ektodermalne defekty jak braki zawiązków zębów.

Pinho i wsp. (214) zasugerowali, iż wrodzony brak bocznych siekaczy szczęki i agenezja pozostałych zębów mogą być rozpatrywane jako oddzielne jednostki pod względem klinicznym i genetycznym. Na podstawie badań autorzy wykazali, że w pierwszym stopniu pokrewieństwa istnieje 15-razy większe ryzyko wystąpienia podobnej nieprawidłowości w porównaniu z populacją ogólną, a hipodoncja siekaczy bocznych w szczęce prawie nigdy nie występuje z innymi formami agenezji. Autorzy wysnuli wniosek, że mikrodoncja siekaczy bocznych w szczęce i ich agenezja mogą być częścią obrazu fenotypowego jednej nieprawidłowości. Mostowska i wsp. (215) przeprowadzili badania mające na celu określenie udziału wariantów nukleotydowych genów *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9* w ryzyku wystąpienia / etiologii wrodzonego braku zawiązków bocznych siekaczy szczęki. Autorzy wykazali u 5 z 25 pacjentów (25%) 4 niesynonimiczne substytucje zlokalizowane w wysoko konserwatywnych rejonach kodujących genu *WNT10A*. Substytucje te mogą reprezentować warianty leżące u etiologii fenotypu wrodzonego braku siekaczy bocznych szczęki.

Warto zaznaczyć, że warianty genu *WNT10A* poza izolowaną hipodoncją opisywane są również jako częsta przyczyna zaburzeń innych struktur wywodzących się z tkanki ektodermalnej o szerokim obrazie fenotypowym, włączając w to hipohydrotyczną dysplazję ektodermalną, dysplazję zębowo-paznokciowo-skórną (OMIM * 257980), zespół Schopfa-Schulza-Passarge'a (OMIM * 224750) (206). Bohring i wsp. (206) odnaleźli warianty nukleotydowe w genie *WNT10A* u około 9% badanych z dysplazją ektodermalną. Oszacowano, że u około połowy osób, którzy są heterozygotami względem mutacji typu zmiany sensu p.Phe228Ile obserwowano objawy ze strony tkanki ektodermalnej. W niniejszej rozprawie doktorskiej, w grupie osób ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A* u 5 z 14 pacjentów tj 35,71% odnotowano cechy dysplazji ektodermalnej, a u 10 pacjentów tj 71,42% wywiad rodzinny był obciążony pod kątem nieprawidłowości zębowych- braków zawiązków zębów.

Na podstawie do tej pory przeprowadzonych badań nie udało się zidentyfikować charakterystycznego wzoru zębowego związanego z występowaniem patogennych wariantów nukleotydowych genu *WNT10A* (214). Analiza diagramów zębowych pacjentów z patogennymi lub potencjalnie patogennymi wariantami genu *WNT10A*, którzy znaleźli się w grupie badanej opisywanej rozprawy doktorskiej wykazała, iż najczęściej dochodziło do agenezji zębów przedtrzonowych oraz górnych bocznych

siekaczy. Zawsze obecne były zawiązki pierwszych zębów trzonowych i górnych siekaczy centralnych. W grupie pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A* zdiagnozowano brak 124 zawiązków zębów stałych. Najczęściej dochodziło do niewykształcenia: drugich dolnych zębów przedtrzonowych (14,51%), drugich górnych zębów przedtrzonowych (13,7%), górnych siekaczy bocznych (12,9%), pierwszych zębów przedtrzonowych górnych (12,09%), pierwszych zębów przedtrzonowych dolnych (8,06%), drugich dolnych zębów trzonowych (8,06%), dolnych siekaczy bocznych (6,45%). Arzoo i wsp. (205) na podstawie analizy genotypowo-fenotypowej w grupie badanych ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A* wykazali, że najczęściej dochodziło do niewykształcenia zębów przedtrzonowych. Bialleliczne warianty w tym przypadku były związane z brakiem również górnych i dolnych zębów trzonowych oraz siekaczy centralnych w żuchwie. Autorzy zauważyli, że zawsze obecne były zawiązki górnych siekaczy centralnych. W badanym materiale u Mostowskiej i wsp. (122) w grupie 26 probantów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *WNT10A* średnią ilość braków zębowych oszacowano na 12,3 w zakresie 4-26. Autorzy zaobserwowali, że najczęściej w tej grupie dochodziło do niewykształcenia drugich zębów przedtrzonowych w żuchwie (12,4%), górnych siekaczy bocznych (11,5%), siekaczy centralnych w żuchwie (10,8%). Analiza wzorów zębowych pacjentów z izolowaną agenezją *WNT10A* zależną w badaniach przeprowadzonych przez Ebtesam i wsp. (212) wykazała, iż najczęściej dochodziło do niewykształcenia dolnych drugich przedtrzonowców, następnie drugich górnych przedtrzonowców i górnych siekaczy bocznych. Brak siekacza centralnego został zaobserwowany tylko u jednej osoby z 194. Autorzy sugerują, że wyniki te mogą świadczyć o fakcie, że rozwój górnych siekaczy centralnych jest niezależny od szlaku sygnalizacyjnego Wnt. Kolejnym zębem, którego braki autorzy obserwowali najrzadziej był pierwszy ząb trzonowy.

Nieprawidłowości w funkcjonowaniu szlaku sygnalizacyjnego Wnt zostały powiązane z wieloma schorzeniami łącznie z wadami wrodzonymi i guzami wywodzącymi się z tkanek jamy ustnej (216). Kilka badań sugeruje, że geny z grupy *WNT* mogą być genami kandydackimi dla rozszczepu wargi połączonego lub też nie z rozszczepem podniebienia (nsCL/P, ang. *Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate*), którym to wadom rozwojowym często towarzyszy agenezja. Mostowska i wsp. (217) potwierdzili udział częstych wariantów nukleotydowych genu *WNT3* (OMIM * 165330) w etiologii nsCL/P

w populacji polskiej. Chiquet i wsp. (218) sugerują, że zmiany w prawidłowym funkcjonowaniu genów *WNT* mogą zaburzać formowanie oraz łączenie wyrostków twarzowych i stwarzać predyspozycje do wady rozszczepowej.

W badanej grupie u 1 pacjenta ze zidentyfikowanym patogennym wariantem p.Cys107Ter występowała prawidłowa liczba zębów, zdiagnozowano natomiast zęby zatrzymane oraz transpozycję. Do tej pory nie zidentyfikowano żadnych wariantów nukleotydowych w sekwencji kodującej badanych genów, które mogłyby być przyczyną zatrzymanego wyrzynania kłów.

5.3 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genu *EDA*

U pacjenta nr 17 z brakami 25 zawiązków zębów stałych, fenotypowymi cechami dysplazji ektodermalnej i obciążonym wywiadem rodzinnym pod kątem braków uzębienia zidentyfikowano hemizygotyczny wariant c.1028A>G (p.Tyr343Cys) w eksonie 8 genu *EDA*. Wykazano, że pacjent odziedziczył ten wariant od swojej matki. Tranzycja ta jest znanym patogennym wariantem genu *EDA* i jest uznana za przyczynę dysplazji ektodermalnej. U genetycznie zmodyfikowanych myszy, pozbawionych funkcjonalnej formy tego genu obserwuje się zredukowaną ilość zębów (219).

Schneider i wsp. (220) zidentyfikowali warianty nukleotydowe genu *EDA* u 63% rodzin z rozpoznaną sprzężoną z chromosomem X hipohydrotyczną dysplazją ektodermalną (XLHED, ang. *X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia*) (OMIM * 305100). W innych badaniach tych samych autorów odsetek ten wynosił 95%. Paakkonen i wsp. (221) w badaniach przeprowadzonych na członkach 16 rodzin z klinicznym rozpoznaniem dysplazji ektodermalnej, zidentyfikowali w genie *EDA* u 13 pacjentów linii męskiej i u 1 pacjenta linii żeńskiej w 11 rodzinach. Wu i wsp. (222) w badaniach przeprowadzonych w Chinach, w 8 z 12 rodzin z rozpoznaną hipohydrotyczną dysplazją ektodermalną u pacjentów linii męskiej zidentyfikowali warianty genu *EDA*. Jak podają Reyes-Real i wsp. (223) najczęściej występująca forma hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej tj. dziedziczona z chromosomem X związana jest z wariantami genu *EDA*. Gen ten koduje przezbłonowe białko ektodysplazminę 1, biorącą udział w szlaku sygnalizacyjnym związanym z TNF α . Białka tego szlaku

sygnalizacyjnego biorą udział w przekazywaniu sygnałów z ektodermy do mezenchymy prowadząc do rozwoju struktur pochodzących z ektodermy.

W materiale własnym zidentyfikowano patogenny wariant genu *EDA* odpowiedzialny za dysplazję ektodermalną, ale patogenne warianty badanego genu są również opisywane jako przyczyna izolowanej agenezji zębów. He i wsp. (224) zidentyfikowali warianty nukleotydowe genu *EDA* u 64,52% pacjentów z dysplazją ektodermalną i u 9,09% osób z izolowaną hipodoncją. Song i wsp. (225) u 27% badanych osób z izolowaną agenezją zidentyfikowali trzy warianty w genie *EDA*: p.Arg334His, p.A259Glu, p.Arg289Cys. Tao i wsp. (226) zidentyfikowali wariant typu zmiany sensu (p.Arg65Gly), w opisywanym genie, w chińskiej rodzinie ze sprzężoną z chromosomem X niesyndromiczną hipodoncją. Tarpey i wsp. (227) odnaleźli inny wariant nukleotydowy (p.Gln358Glu) u członków jednej rodziny również z agenezją sprzężoną z chromosomem X. Nosiciele wariantu genu *EDA* u dwóch wspomnianych rodzin nie wykazywali poza agenezją innych objawów. Jak podają autorzy najcięższy obraz fenotypowy dotyczył badanych płci męskiej z brakiem 6-24 zębów, podczas gdy nosiciele wariantu płci żeńskiej nie wykazywali objawów lub były one mało nasilone. Yang i wsp. (228) opisują, że warianty nukleotydowe genu kodującego ektodysplazminę są odpowiedzialne zarówno za XLHED jak i niesyndromiczną agenezję, ale mechanizm poprzez który te dwie związane, ale odmienne schorzenia są powodowane przez odrębne warianty genu *EDA* są nieznane. Autorzy zidentyfikowali nowy na moment publikacji ich pracy wariant opisywanego genu p.Ile260Ser u badanego z izolowaną hipodoncją. Również Nikopensius i wsp. (229) zidentyfikowali warianty genu *EDA* u członków estońskiej rodziny z brakami zawiązków stałych zębów o różnym nasileniu, bez objawów ze strony innych narządów wywodzących się z tkanki ektodermalnej.

W badanym materiale tej rozprawy doktorskiej u pacjenta ze zidentyfikowanym patogennym wariantem genu *EDA* wykazano brak 25 zawiązków zębów stałych. Obecne w jamie ustnej były jedynie pierwsze zęby trzonowe w szczęce i jeden pierwszy ząb trzonowy w żuchwie. Wu i wsp. (222) oszacowali, że średnia ilość braków zębowych u pacjentów z dysplazją ektodermalną i patogennymi wariantami genu *EDA* wynosiła 13,86. Agenezja częściej dotyczyła górnych siekaczy bocznych, górnych drugich przedtrzonowców i siekaczy bocznych żuchwy. Górne siekacze centralne oraz pierwsze zęby trzonowe wydawały się zdaniem autorów zębami stabilnymi. Zgodnie z badaniami

He i wsp. (224) u pacjentów z izolowaną agenezją, ze zidentyfikowanymi wariantami genu *EDA* agenezja rzadziej dotyczyła górnych siekaczy centralnych i pierwszych zębów trzonowych z częstością 19,2%. U pacjentów z dysplazją ektodermalną i zidentyfikowanymi wariantami genu *EDA* braki występowały z częstością: górne siekacze centralne 60%, górne kły 70%, dolne kły 67,5%, pierwsze trzonowce szczęki 65%, pierwsze trzonowce żuchwy 72,5%. Arte i wsp. (230) przeprowadzając analizę wariantów 7 genów kandydackich u 127 probandów z izolowaną agenezją zaobserwowali, że okolica zębów siecznych zarówno mlecznych jak i stałych jest szczególnie podatna w aspekcie niewykształcenia zawiązków zębowych na patogene warianty genów *EDA* i *EDAR*.

5.4 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genów *AXIN2*, *EDAR*, *LRP6*

U 9 pacjentów w badanej grupie zidentyfikowano nowe, nieopisane w piśmiennictwie i bazach danych potencjalnie patogene warianty. Były to m.in nowe warianty genów już wcześniej powiązanych z nieprawidłowościami zębowymi jak: *AXIN2*, *EDAR*, *WNT10A*, *LRP6* oraz *RUNX2*.

AXIN2

U pacjenta numer 4 z brakami 7 zawiązków zębów stałych zidentyfikowano heterozygotyczną delecję c.2292_2302delGGTTGTCACCTT w eksonie 10 genu *AXIN2*. Delecja ta powoduje przesunięcie ramki odczytu oraz przedwczesne zakończenie procesu translacji i powstanie skróconego białka *AXIN2* (p.Val765LeufsTer24). Zidentyfikowany wariant nukleotydowy jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *AXIN2*. Materiał biologiczny od rodziców pacjenta był niedostępny do analiz genetycznych, wobec czego nie można określić czy zidentyfikowany wariant genu *AXIN2* jest wariantem *de novo*, czy też został on odziedziczony od jednego z rodziców. Zgodnie z bazą danych VarSome zidentyfikowany wariant jest opisany jako potencjalnie patogenny. U genetycznie zmodyfikowanych myszy pozbawionych funkcjonalnej formy tego genu obserwuje się defekty w obrębie części twarzowej czaszki (219).

AXIN2 jest ważnym genem kandydackim, którego warianty nukleotydowe odpowiedzialne są za braki w uzębieniu, co potwierdzają liczne badania. Mostowska i wsp. (124). przedstawili pierwsze eksperymentalne dowody potwierdzające związek częstych wariantów genu *AXIN2* z występowaniem zarówno hipodoncji jak i oligodoncji. Autorzy poszukiwali wariantów genu *AXIN2* u pacjentów, u których nie zidentyfikowano wariantów w genach *MSX1* i *PAX9*. Badania te ujawniły obecność 6 znanych, częstych wariantów nukleotydowych, a także 3 nowych wariantów genu *AXIN2* u osób z selektywną agenezją zębów stałych. Lammini i wsp. (123) wykazali, że oligodoncja, a także predyspozycja do rozwoju nowotworu jelita grubego mogą być powodowane przez wariant typu nonsense p.Arg656Stop w genie *AXIN2*. Autorzy opisali czteropokoleniową fińską rodzinę, gdzie rak jelita grubego został rozpoznany u członków rodziny z brakami zębowymi, natomiast nie był rozpoznawany u członków rodziny z prawidłowym uzębieniem. Obecność opisanego wariantu była potwierdzona u wszystkich członków rodziny z oligodoncją, nie zidentyfikowano jej natomiast u osób z prawidłowym uzębieniem. Dodatkowo autorzy zidentyfikowali wariant nukleotydowy powodujący przesunięcie ramki odczytu 1994-1995insG u niespokrewnionych pacjentów z nasiloną agenezją zębów stałych. Z kolei Lejeune i wsp. (231) w trakcie badań prowadzonych nad 31 chorymi z rodzinną polipowatością gruczolakowatą, nie zidentyfikowali żadnych patogennych wariantów genu *AXIN2* u chorych z tym schorzeniem, łącznie z pacjentem z rozległą agenezją zębów. Kolejne badania przeprowadzone przez Callahan i wsp. (232) w populacji brazylijskiej i tureckiej potwierdzają wcześniejsze wnioski, że potencjalnie patogenne warianty genu *AXIN2* mogą prowadzić do agenezji zębów stałych.

W badanym materiale u pacjenta z potencjalnie patogennym wariantem genu *AXIN2* zdiagnozowano oligodoncję objawiającą się brakiem 7 zawiązków zębów stałych. Lammi i wsp. (123) w badanej grupie pacjentów z wariantami genu *AXIN2* opisali bardziej rozległe braki w uzębieniu, gdzie u każdego z 11 członków rodziny występowały braki co najmniej 8 zębów stałych, a u 3 osób wykształciły się tylko 3 stałe zęby. Autorzy zaobserwowali, że najczęściej niewykształceni ulegały zęby trzonowe, przedtrzonowe, dolne siekacze i boczne siekacze szczęki. Zawsze obecne natomiast były górne siekacze centralne. Powyższe obserwacje są zgodne z wynikami uzyskanymi w materiale własnym. U pacjenta ze zidentyfikowanym wariantem genu *AXIN2* agenezji uległy

siekacze boczne szczęki, wszystkie dolne siekacze oraz jeden ząb trzonowy. W tym przypadku rozkład ilości i rozmieszczenie brakujących zawiązków zębów pokrywa się z fenotypem oligodoncji związanej z obecnością wariantów genu *PAX9* opisanej przez Lammi i wsp. (233) w innych badaniach. Autorzy zaobserwowali, że w rodzinie z oligodoncją dziedziczną w sposób dominujący wzór zębowych braków przedstawia się odrębnie od typowego obrazu dla wariantów genu *PAX9*, gdzie poza typowymi brakami zębów trzonowych występowały także braki w rejonie zębów przedtrzonowych, kłów i zębów siecznych. U pacjenta z badanej w rozprawie doktorskiej grupy ze zidentyfikowanym nowym wariantem genu *AXIN2* nie zaobserwowano cech typowych dla dysplazji ektodermalnej jak: dotknięcie anomalią również uzębienia mlecznego, nietypowy, stożkowaty kształt zębów obecnych w jamie ustnej, zmiany w obrębie skóry, włosów i paznokci. Podobne obserwacje poczynili autorzy badający fińską rodzinę z rakiem jelita grubego (123). Hlouskova i wsp. (234) potwierdzają, że warianty odnalezione w genie *AXIN2* u pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego lub raka wątrobowokomórkowego, raka prostaty, jajników lub raka płuc podtrzymują hipotezę, że agenezja zębów może być istotnym markerem predyspozycji do wystąpienia choroby nowotworowej. W odniesieniu do badanej w doktoracie osoby nie ma danych klinicznych odnoszących się do występowania choroby nowotworowej w rodzinie.

LRP6

Dwa potencjalnie patogenne warianty genu *LRP6* zidentyfikowano u dwóch niespokrewnionych osób w badanej grupie. U pacjenta numer 19 z oligodoncją zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.1418G>C w eksonie 7 genu *LRP6*. Transwersja ta powodująca zamianę argininy na prolinę w pozycji 473 kodowanego białka (p.Arg473Pro) jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *LRP6*. Pacjent odziedziczył badaną transwersję od swojej matki, u której występowały braki zawiązków zębów stałych. W bazie VarSome zidentyfikowany wariant jest opisany jako potencjalnie patogenny, a większość programów do analizy *in silico* wykazała, że zidentyfikowany wariant jest chorobotwórczy, niszczący lub patogenny.

U pacjenta numer 18 z oligodoncją zidentyfikowano natomiast heterozygotyczny wariant c.496G>A w eksonie 3 genu *LRP6*. Wykryta tranzycja powodująca zamianę alaniny na

treoninę w pozycji 166 kodowanego białka (p.Ala166Thr) jest znanym wariantem genu *LRP6* o numerze referencyjnym rs756717201. Badany wariant genu *LRP6* jest zmianą *de novo*, gdyż nie został on wykryty u rodziców pacjenta, a braki zawiązków zębów stałych występowały w rodzinie badanego. Analiza *in silico* wykazała, że wg 15 na 17 programów do analizy opisywany wariant jest uszkodzający lub patogenny. U genetycznie zmodyfikowanych myszy obserwuje się: zaburzenia morfologii zębów trzonowych i zmniejszoną ich liczbę, zaburzenia wyrzynania zębów.

Produkt białkowy genu *LRP6* jest koreceptorem w szlaku sygnalizacyjnym Wnt/ β -katenina, a sam gen został zidentyfikowany jako potencjalnie patogenny dla izolowanej agenezji zębów (235). Yu i wsp. (236) zidentyfikowali 4 nowe heterozygotyczne warianty genu *LRP6* u 4 z 77 pacjentów z oligodoncją. Dodatkowo pacjent będący nosicielem wariantu nukleotydowego typu nonsens prezentował fenotyp hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej. To pierwszy wynik wskazujący, że potencjalnie patogene warianty genu *LRP6* mogą leżeć u etiologii tego schorzenia. Wang i wsp. (8) zidentyfikowali nowy wariant typu zmiany sensu w genie *LRP6* u wszystkich członków badanej rodziny z izolowaną hipodoncją. Dinckan i wsp. (235) zidentyfikowali heterozygotyczny wariant prawdopodobnie zaburzający proces splicingu w genie *LRP6* w rodzinie pochodzenia tureckiego z izolowaną hipodoncją. Massink i wsp. (238) w trakcie badań przeprowadzonych na 20 niespokrewnionych osobach z oligodoncją oraz z brakiem wykrytych patogennych wariantów w innych znanych genach kandydackich dla agenezji zębów, zidentyfikowali heterozygotyczne warianty w genie *LRP6* u 4 osób z nasiloną agenezją, w tym warianty powodujące przesunięcie ramki odczytu, warianty zmiany sensu oraz warianty zaburzające proces splicingu. Autorzy potwierdzają, że potencjalnie patogene warianty genu *LRP6* mogą przyczyniać się do rozwoju izolowanej, dziedziczonej w sposób autosomalny dominujący oligodoncji. Ockeloen i wsp. (239) potwierdzają, że warianty genu *LRP6* mogą przyczyniać się do rozwoju nasilonej agenezji zębów z lub bez innych nieprawidłowości zębowych. Autorzy zidentyfikowali warianty nukleotydowe genu *LRP6* w przypadku pacjenta z hipodoncją i wadą rozszczepowi. Izolowana agenezja została zdiagnozowana u 5 chorych będących nosicielami wariantu nukleotydowego genu *LRP6*. Potencjalnie patogene warianty m.in. w genie *LRP6* zostały zidentyfikowane u pacjentów izolowaną agenezją w badaniach przeprowadzonych przez Keskin i wsp. (240) w populacji tureckiej.

U obu pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu *LRP6* analizowanymi w rozprawie doktorskiej zdiagnozowano oligodoncję, także w obu przypadkach wywiad rodzinny był obciążony pod kątem tej wady. Średnia ilość braków wynosiła 11,5 w zakresie 6-11. W obu przypadkach zaobserwowano objawy dotyczące innych narządów wywodzących się z tkanki ektodermalnej. W obu przypadkach doszło do niewykształcenia zawiązków: górnych siekaczy bocznych, górnych kłów. Zawsze obecne były zawiązki górnych siekaczy centralnych, pierwszych trzonowców.

EDAR

U pacjenta numer 24 ze zdiagnozowaną agenezją obu siekaczy bocznych w szczęcie zidentyfikowano heterozygotyczny wariant c.256A>C w eksonie 4 genu *EDAR*. Transwersja ta powoduje zamianę izoleucyny na leucynę w pozycji 86 kodowanego białka (p.Ile86Leu) i jest nowym, nieopisanym dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariantem genu *EDAR*. Pacjent odziedziczył badaną transwersję od swojej matki. Analiza *in silico* wykazała, że zidentyfikowany wariant p.Ile86Leu zaburza strukturę i funkcję białka EDAR (14 z 17 programów oceniły wariant p.Ile86Leu jako wariant niszczący lub też patogenny). U genetycznie zmodyfikowanych myszy obserwuje się zaburzenia morfologii zębów oraz ich zmniejszoną ilość (219).

Gen *EDAR* jest znanym genem kandydackim dla wrodzonego braku zawiązków zębów stałych, którego potencjalnie patogenne warianty mogą zwiększać ryzyko agenezji zębów. Liutao i wsp. (241) zidentyfikowali warianty w genie *EDAR* u 10,7% badanych z izolowaną agenezją zębów. Autorzy zidentyfikowali 7 heterozygotycznych wariantów, w tym 5 nowych (c.404G>A, c.871G>A, c.43G>A, c.1072C>T, and c.1109T>C) i dwa warianty znane (c.319A>G and c.1138A>C). Analiza korelacji fenotypowo-genotypowych w tym przypadku wykazała, że wzór zębowych braków w agenezji związanej z *EDAR* przedstawia się odmiennie niż w przypadku wariantów genu *EDA*. Autorzy zaobserwowali, że zębem, którego najczęściej dotykała agenezja był drugi dolny przedtrzonowiec, a odsetek jego braków wynosił 57,69%. Chen i wsp. (242) potwierdzają, że pojedyncze, częste warianty nukleotydowe genu *EDAR* mogą być przyczyną izolowanej agenezji zębów. Kieri i wsp. (243) ocenili fenotyp pacjentów ze zidentyfikowanym wariantem c.1072C>T w genie *EDAR*, a warianty tego genu opisali jako czynnik ryzyka anhidrotycznej dysplazji ektodermalnej. Autorzy w badanej grupie

zauważyli, że najczęściej agenezji ulegały siekacze boczne w szczęce, których brak potwierdzono u wszystkich osób ze zidentyfikowanym wariantem nukleotydowym. Często niewykształceni ulegały także zawiązki dolnych siekaczy, u każdego pacjenta stwierdzono brak co najmniej jednego dolnego siekacza, a w 81,3% przypadków agenezji ulegały wszystkie 4 dolne siekacze. Średnia ilość braków w grupie badanej wynosiła 10,3 w zakresie od 4 do 17 braków. U każdego pacjenta autorzy zdiagnozowali oligodoncję, rozumianą jako brak co najmniej 6 zawiązków stałych zębów, z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych. Zaburzenia morfologii zębów zaobserwowali 64% osób z grupy badanej. Najbardziej stabilnymi zębami zdaniem autorów były pierwsze zęby trzonowe, których obecność była stwierdzona w komplecie u wszystkich badanych oraz górne siekacze centralnie, których brak stwierdzono u dwóch osób- po jednym braku u każdej osoby. Autorzy potwierdzają, że osoby z rozpoznaną anhidrotyczną dysplazją ektodermalną dziedziczną w sposób autosomalny dominujący powodowaną przez warianty nukleotydowe genu *EDAR* wykazują typowy wzór braków zębowych, zlokalizowanych w przednich odcinkach szczęki i żuchwy (243). W badanej grupie niniejszej rozprawy doktorskiej u pacjenta ze zidentyfikowanym nowym potencjalnie patogennym wariantem genu *EDAR* potwierdzono brak dwóch zębów - obu siekaczy bocznych w szczęce, co potwierdza obserwacje Kieri i wsp. (243). Odmienne natomiast przedstawia się kwestia ilości braków, w materiale własnym w tym przypadku ilość braków była zdecydowanie mniejsza.

5.5 Omówienie zidentyfikowanych wariantów genów *LAMA3*, *CREBBP*, *LEF*

Poza nowymi wariantami genów już wcześniej łączonych z nieprawidłowościami zębowymi jak: *AXIN2*, *EDAR*, *WNT10A*, *LRP6* i *RUNX2* w badanym materiale zidentyfikowano nowe potencjalnie patogene warianty genów *LAMA3*, *CREBBP*, *LEF1* oraz *TP63*, które są szczególnie interesujące, ponieważ dotychczas nie zostały powiązane z izolowanymi wadami uzębienia.

LAMA3

U pacjenta numer 45 zidentyfikowano nowy wariant c.1935T>G w eksonie 16 genu *LAMA3*. Wykryta transwersja powodowała zamianę cysteiny na tryptofan w pozycji 645

kodowanego białka (p.Cys645Trp). Badany wariant genu *LAMA3* był zmianą *de novo*, gdyż nie został on wykryty u rodziców badanego. 13 z 14 programów do oceny patogenności wariantów nukleotydowych *in silico*, wykazały, że wariant p.Cys645Trp zaburza strukturę i funkcje białka *LAMA3*. U pacjenta obecne były zawiązki wszystkich zębów stałych, zdiagnozowano natomiast ząb zatrzymany i reinkluzję dwóch zębów trzonowych mlecznych. Dotychczas nie raportowano wariantów nukleotydowych opisywanego genu u pacjentów z izolowanymi nieprawidłowościami zębowymi, a zatem gen *LAMA3* może być nowym genem kandydackim dla nieprawidłowości zębowych, którego warianty mogą zwiększać ryzyko opóźnionego wyrzynania zębów. Myszy pozbawione funkcjonalnej formy tego genu wykazują nieprawidłowości uzębienia, obserwuje się nieprawidłową morfologię ameloblastów i szkliwa (219).

Laminina 5 (laminina-332) jest białkiem, które pełni ważną funkcję w zachowaniu integracji skóry, zaangażowana jest w połączenie skóry z naskórkiem, indukuje adhezję, rozprzestrzenianie i migrację ludzkich keratynocytów. Główna rola lamininy 5 w zdrowych tkankach polega na utrzymaniu nabłonkowo - mezenchymalnej kohezji w tkankach narażonych na działanie urazów jak skóra i błona śluzowa (244, 245). Ponadto zaobserwowano, że poziom jej syntezy jest podwyższony podczas ostrej fazy gojenia ran u zdrowych osób (246). Laminina 5 zbudowana jest z trzech polipeptydowych podjednostek: alpha-3, beta-3 i gamma-2, kodowanych przez geny: *LAMA3*, *LAMB3* (OMIM * 150310), *LAMC2* (OMIM * 150292) zlokalizowanych na chromosomach odpowiednio: 18q11.2, 1q32.2 i 1q25.3 (247). Bialleliczne mutacje w każdym z tych genów są opisane jako przyczyna pęcherzowego oddzielenia naskórka postaci łączącej - odmiana Herlitz o cięższym przebiegu (OMIM * 226700) i odmiana non-Herlitz o łagodniejszym przebiegu (OMIM * 226650) (245). Pęcherzowe oddzielenie naskórka to dziedziczne pęcherzowe schorzenie dotykające połączeń komórek epitelialnych, charakteryzuje występowanie pęcherzy i erozji w odpowiedzi na najmniejszy uraz lub tarcie (245). Klincycznie u pacjentów występują następujące objawy: pęcherze na skórze i błonie śluzowej, dystrofia paznokci, strukturalne nieprawidłowości szkliwa określane terminem amelogenesis imperfecta (OMIM * 104530). Zaburzenia szkliwa zawsze dotyczą obu generacji uzębienia. Szkliwo w tym przypadku jest cienkie, hipoplastyczne, zawiera 20% mniej minerałów (248, 249). Yuen i wsp. (250) na podstawie przeprowadzonych badań zauważyli, że pacjenci będący nosicielami heterozygotycznego

wariantu typu utraty funkcji w genie *LAMA3*, manifestują nieprawidłowości uzębienia w postaci nadżerek w szkliwie i hipoplazji stałego uzębienia bez objawów skórnych. Gostyńska i wsp. (249) na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzają, że nosiciele powyższego wariantu genu *LAMA3* mogą wykazywać subtelne, zlokalizowane nadżerki w obrębie szkliwa. Laminina 332 bierze udział w adhezji ameloblastów do powierzchni szkliwa (248). Badania nad zawiązkami zębów u chorych z pęcherzowym oddzielaniem naskórka potwierdziły występowanie dezorganizację ameloblastów i następową redukcję objętości szkliwa (251). Analiza składu chemicznego takiego szkliwa ukazuje wiele zmian sugerujących, że zburzony jest transport minerałów lub metabolizm ameloblastów (252). Warianty nukleotydowe genu *LAMA3* zostały zidentyfikowane jako przyczyna nie tylko pęcherzowego oddzielania naskórka postaci łączącej i amelogenesis imperfecta ale również zespołu krtaniowo-paznokciowo-skórnego (OMIM * 245660). Zespół ten jest zlokalizowaną odmianą pęcherzowego oddzielania naskórka, gdzie tworzenie pęcherzy jest mniej rozległe, ale charakterystyczne jest nadmierne tworzenie ziarniny, uszkodzenia spojówki oka, ochryply płacz po urodzeniu, zmiany dotyczące paznokci, hipoplazja szkliwa (253). Badania przeprowadzone w populacji niemieckiej sugerują, że patogenne warianty genu *LAMA3* w związku z przyczynianiem się ich do wrażliwości skóry i obniżenia funkcji barierowej mogą być czynnikiem w etiologii ekotopowego zapalenia skóry (254). Fujimaki i wsp. (255) w badaniach przeprowadzonych w populacji japońskiej odnaleźli warianty m.in. genu *LAMA3* u osób chorych na zawał mięśnia sercowego.

CREBBP

U pacjenta numer 20 zidentyfikowano heterozygotyczną tranzycję c.4678G>A zlokalizowaną w eksonie 28 genu *CREBBP*, powodującą zamianę kwasu glutaminowego na lizynę w pozycji 1560 kodowanego białka (p.Glu1560Lys). Opisany wariant genu *CREBBP* był zmianą *de novo*, gdyż nie został on wykryty u rodziców badanego, a co ciekawe braki zębowe występowały u siostry pacjenta. Według programów *in silico* jest to wariant patogeny zaburzający strukturę i funkcję białka. U myszy pozbawionych funkcjonalnej formy tego genu obserwuje się liczne nieprawidłowości części twarzowej czaszki m.in zaburzenia morfologii twarzoczaszki, hipoplazję szczęki, rozszczep podniebienia wtórnego a także zęby nadliczbowe (219).

Jednocześnie u tego samego pacjenta zidentyfikowano heterozygotyczną transwersję c.682T>A zlokalizowaną w eksonie 3 genu *WNT10A*, która powoduje zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile). Jest to znany wariant nukleotydowy genu *WNT10A* o numerze referencyjnym rs121908120. Wariant ten był już opisywany w tej pracy jako jeden z najczęściej identyfikowanych wariantów genu *WNT10A* u pacjentów z agenezją zębów stałych. U pacjenta ze zidentyfikowanymi powyższymi wariantami występowała brak czterech zawiązków zębów stałych.

Gen *CREBBP* koduje białko wiążące CREB i jest zaangażowany w podstawowe funkcje komórkowe jak naprawa DNA, wzrost, różnicowanie, apoptoza komórek i supresja guzów, działając jako transkrypcyjny koaktywator w różnych szlakach sygnalizacyjnych (256). Patogenne warianty genu *CREBBP* zostały opisane jako przyczyna zespołu Rubinstein-Taybi (OMIM * 180849). Zespół ten charakteryzuje się występowaniem m.in.: wysoko wysklepionego podniebienia, mikrogacji, wad zgryzu, stłoczeń zębowych, zaburzeń morfologii zębów- stałymi siekaczami w kształcie śrubokręta, hipoplazją szkliwa, przebarwieniami szkliwa (257). Nieprawidłowości zębowe dotyczą 67% chorych z zespołem Rubinstein-Taybi, zaobserwowano u nich także zwiększone ryzyko występowania schorzeń przyzębia i próchnicy zębów (219). Coupury i wsp. (258) i Bentivegna i wsp. (259) zidentyfikowali warianty genu *CREBBP* u ponad połowy badanych z zespołem Rubinstein-Taybi. Menke i wsp. (260) opisali natomiast warianty opisywanego genu nie wywołujące typowego dla wymienionego zespołu fenotypu. Mulligan i wsp. zidentyfikowali warianty nukleotydowe genu *CREBBP* u 18,3% pacjentów z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej (261).

Dotychczas nie opisano patogennych wariantów genu *CREBBP* u pacjentów z izolowanymi brakami zawiązków zębów stałych. Zidentyfikowany wariant nukleotydowy genu *CREBBP* może być dodatkowym czynnikiem w etiologii agenezji zębów stałych u badanego pacjenta, a potwierdzenie roli genu *CREBBP* jako niezależnego genu kandydackiego dla wrodzonego braku zawiązków zębów wymaga dalszych analiz.

LEF1

U pacjenta numer 40 ze zdiagnozowaną hipodoncją i mikrodoncją zidentyfikowano nowy wariant c.285G>C w eksonie 3 genu *LEF1*. Analiza PCR-HRM wykazała, że badany wariant genu *LEF1* pacjent odziedziczył od swojego ojca, u którego z wywiadu nie występowały nieprawidłowości zębowe. 10 programów do analizy *in silico* wykazało, że zidentyfikowany wariant jest uszkodzający, 2 opisało go jako patogenny. U myszy pozbawionych funkcjonalnej formy tego genu obserwuje się nieprawidłową morfologię części twarzowej czaszki, zatrzymanie rozwoju zawiązków zębów, braki zawiązków zębów, zaburzenia formowania kości wyrostka zębodołowego (219).

Produkt białkowy opisywanego genu jest czynnikiem transkrypcyjny uczestniczącym w szlaku Wnt. Gen *LEF1* jest krytycznym czynnikiem przetrwania dla zębowych komórek nabłonkowych podczas morfogenezy zębów, a jego utrata powoduje zatrzymanie rozwoju zawiązków na etapie późnego pączka (262). Levy i wsp. (263) u dwóch niespokrewnionych pacjentów zidentyfikowali 4q25 *de novo* delecję obejmującą gen *LEF1* powiązaną w obrazie fenotypowym z nasiloną oligodoncją w obrębie mlecznego i stałego uzębienia, hipotrychozą i zaburzeniami potliwości przypominającymi obraz hipohydrotycznej dysplazji ektodermalnej. Autorzy u badanych osób zaobserwowali również taurodontyzm i szczególne defekty w obrębie kości wyrostka zębodołowego. Autorzy jednocześnie podkreślają fakt, że warianty opisywanego genu mogą przyczyniać się do wystąpienia dysplazji ektodermalnej.

Dotychczas nie opisano wariantów genu *LEF1* u pacjentów z izolowaną agenezją zębów (263). *LEF1* jest nowym genem kandydatkami dla tej nieprawidłowości zębowej, jego patogenne warianty mogą być przyczyną lub też mogą zwiększać ryzyko występowania agenezji zębów stałych oraz zaburzeń morfologii.

U pacjenta numer 35 ze zdiagnozowanym brakiem zawiązków 5 zębów stałych oraz cechami dysplazji ektodermalnej, zidentyfikowano dwa nowe warianty nukleotydowe. Pierwszy z nich to heterozygotyczna transwersja c.640C>A zlokalizowana w eksonie 5 genu *RUNX2*, która powoduje zamianę histydyny na asparaginę w pozycji 214 kodowanego białka (p.His214Asn). Wg bazy danych VarSome jest to wariant potencjalnie patogenny. Wariant genu *RUNX2* pacjent odziedziczył od ojca a wady zębowe występowały jeszcze u rodzeństwa.

Drugi ze zidentyfikowanych wariantów jest heterozygotyczną jednonukleotydową delecją c.1895delC w eksonie 9 genu *ROR2*. Ten nowy, nieopisany dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariant genu *ROR2* powoduje zmianę kodonu dla seryny w pozycji 632 kodowanego białka na kodon STOP (p.Ser632Ter). Wg bazy danych VarSome jest to wariant patogeny. Wariant genu *ROR2* pacjent odziedziczył od swojej matki.

ROR2

Gen *ROR2* koduje receptor kinazy tyrozynowej należący do rodziny transbłonowych glikoprotein, pełniących funkcję receptorów powierzchniowych komórek. Receptory te są zaangażowane w regulację wielu procesów w trakcie rozwoju takich jak kształtowanie tkanki mezodermalnej, tkanki nerwowej, grzebienia nerwowego, szkieletu osiowego, kończyn oraz nerek. Patogenne warianty genu *ROR2* podawane są jako przyczyna dwóch odrębnych zespołów wad wrodzonych: zespołu Robinow (OMIM * 268310) i brachydaktylii typu B (OMIM * 11300) (264). Zespół Robinow objawia się występowaniem niskorosłości, skrócenia kończyn, brachydaktylii typu B, cech dysmorfii twarzy, protruzji górnych siekaczy, hipertrofii dziąseł, wad zgryzu, mikrognacji i ankyloglosji (265). Częste u chorych z zespołem Robinow są wady zgryzu, stłoczenia, hipodoncja, deformacje grzbietu wyrostka zębodołowego, zęby nadliczbowe, deformacje grzbietu wyrostka zębodołowego, wady zgryzu, przerost dziąseł, stłoczenia, hipodoncja (266, 267).

Ma i wsp. (268) przeanalizowali ekspresję genu *ROR2* w liniach komórkowych raka jelita grubego i wywnioskowali, że jest często epigenetycznie inaktywowany we wczesnych etapach rozwoju tego nowotworu, a to może prowadzić do progresji choroby poprzez zwiększenie komórkowej proliferacji i migracji. Dotychczas nie opisano patogenicznych wariantów genu *ROR2* u pacjentów z izolowaną agenezją zębów stałych. Wynik uzyskany w badanej grupie jest pierwszym, który zwraca uwagę na fakt, że warianty genu *ROR2* mogą być czynnikiem w etiologii izolowanej agenezji zębów stałych.

RUNX2

U myszy pozbawionej funkcjonalnej formy genu *RUNX2* występują liczne nieprawidłowości w rozwoju części twarzowej czaszki i zębów jak: zaburzenia

morfologii kości i szwów w obrębie czaszki, rozszczep podniebienia wtórnego, zatrzymanie rozwoju zawiązków zębowych, mikrodoncja, wady szkliwa i zębiny (219).

Gen *RUNX2* koduje czynnik transkrypcyjny CBFA1, który pośrednicząc w interakcjach pomiędzy komórkami epitelialnymi i mezenchymalnymi odpowiada za prawidłową morfogenezę zębów (269). To samo białko reguluje proliferację chondrocytów, jest kluczowym czynnikiem dla różnicowania osteoblastów i wymagany jest do proliferacji komórek osteoprogenitorowych. *RUNX2* indukuje namnażanie komórek mezenchymalnych, warunkuje kostnienie na podłożu łącznotkankowym i chrzęstnym (269). Ponadto pełni kluczową rolę w różnicowaniu osteoblastów i dojrzewaniu chondrocytów oraz reguluje proliferację chondrocytów poprzez indukcję szlaku *Ihh* (270, 271). Jarvinen i wsp. (272) badali funkcje szlaku sygnalizacyjnego *Wnt/β-katenina* podczas formowania zębów trzonowych na modelu mysim. Autorzy określili, że *RUNX2* jest supresorem inhibitorów szlaku *Wnt* tj *AXIN2* i *Drapc1* w zębowej mezenchymie. Antagonistyczne interakcje *AXIN2/RUNX2* modulują poziom mezenchymalnej *Wnt/β-katenina* sygnalizacji, leżącej u podstaw kontrastujących zębowych obrazów fenotypowych powodowanych przez warianty nukleotydowe genów *AXIN2* i *RUNX2*.

Patogenne warianty genu *RUNX2* typu utrata funkcji są opisywane jako przyczyna zespołu obojczykowo-czaszkowego, schorzenia dziedziczonego w sposób autosomalny dominujący, charakteryzującego się triadą objawów: opóźnienie zrastania szwów czaszkowych, aplazja lub hipoplazja obojczyków i obecność licznych zębów nadliczbowych i zatrzymanych (273). Ponadto obserwuje się: gotyckie podniebienie, rozszczep podniebienia, zgryz krzyżowy przetrwałe zęby mleczne, wyrzynanie ektopowe, torbiele okołozębowe, hipoplazja szkliwa i cementu, zniekształcenia korzeni zębów (269). Obraz fenotypowy duplikacji *RUNX2* różni się od obrazu dysplazji obojczykowo-czaszkowej. Molin i wsp. (273) opisali rodzinę, w której u 4 członków zidentyfikowano duplikację *RUNX2*. U dwóch badanych osób autorzy zdiagnozowali kraniosynostozę i hipo/oligodoncję, u dwóch izolowaną hipodoncję. Merametdjian i wsp. (274) również opisali fenotyp pacjentów ze zidentyfikowaną duplikacją *RUNX2*. Autorzy zaobserwowali zaburzenia zębowe dotyczące liczby (hipodoncja, oligodoncja), morfologii (mikrodoncja, ząb wgłębiony, taurodontyzm) i pozycji (obroty). Nasilenie

objawów klinicznych znajduje swe odzwierciedlenie w stopniu zmian genetycznych i wykazuje duże zróżnicowanie (269).

Obecność wariantu genu *RUNX2* typu zmiana sensu, prowadzi do zmniejszenia ekspresji mRNA dla czynnika aktywującego różnicowanie i aktywność osteoklastów. Obniżenie aktywności komórek kościogubnych w zespole obojczykowo-czaszkowym prowadzi do niedostatecznej resorpcji kości wyrostka zębodołowego i braku resorpcji korzeni zębów mlecznych, a w rezultacie z opóźnionego wyrzynania zębów (269). Interesujący pozostaje fakt, że w badaniu własnym u pacjenta ze zidentyfikowanym potencjalnie patogennym wariantem genu *RUNX2* zdiagnozowano hipodoncję, występowały również cechy dysplazji ektodermalnej. Nie zaobserwowano natomiast cech charakterystycznych dla opisywanego powyżej zespołu.

TP63

U pacjenta numer 42 zidentyfikowano heterozygotyczną transwersję c.1594C>G zlokalizowaną w eksonie 12 genu *TP63*. Jest to kolejny nowo zidentyfikowany, nieopisany dotąd w piśmiennictwie oraz bazach danych wariant. Wariant ten powoduje zamianę proliny na alaninę w pozycji 532 kodowanego białka (p.Pro532Ala) a obecność jego została wykryta u pacjenta z agenezją 5 zębów stałych i zębiakiem. Standardowe sekwencjonowanie wykazało ponadto, że wariant c.1594C>G genu *TP63* pacjent odziedziczył od swojej matki. Analiza *in silico* wykazała, że wariant p.Pro532Ala wg 1 programu jest chorobotwórczy, wg 5 niszczący, patogenny wg 1, 3 programy oceniły go jako łagodny, 4 jako tolerowany. U myszy pozbawionych funkcjonalnej formy genu *TP63* (mysi odpowiednik *Trp63*) występują liczne nieprawidłowości w rozwoju twarzoczaszki jak zaburzona morfologia kości twarzoczaszki i zębów, agenezja zębów, hiperdoncja, rozszczep podniebienia.

U tego samego badanego zidentyfikowano heterozygotyczną transwersję c.682T>A zlokalizowaną w eksonie 3 genu *WNT10A*, która powoduje zamianę fenyloalaniny na izoleucynę w pozycji 228 kodowanego białka (p.Phe228Ile). Jest to znany wariant nukleotydowy genu *WNT10A* i został wcześniej opisany w tej pracy. Analiza PCR-HRM wykazała, że transwersję c.682T>A genu *WNT10A* pacjent odziedziczył od ojca.

Patogenne warianty genu *TP63* są opisane jako przyczyna zespołów wad wrodzonych gdzie mogą występować nieprawidłowości zębowe jak zespół ADULT (OMIM * 103285), zespół kończynowo-sutkowy (OMIM * 603543), zespół Rapp-Hodkin (OMIM * 129400), zespół Hay-Wells (OMIM * 106260), zespół EEC3 (OMIM * 604292). Zespół EEC charakteryzuje się występowaniem ekrodaktylii, dysplazji ektodermalnej i nsCL/P, mogą występować wady zębowe jak selektywna agenezja, mikrodoncja, próchnica. Zespół ADULT charakteryzują podobne objawy bez wady rozszczepowej, występuje oligodoncja, mikrodoncja, przedwczesna utrata zębów stałych, zęby dysplastyczne. W zespole kończynowo-sutkowym poza ekrodaktylią, hipoplazją gruczołów sutkowych i rozszczepem podniebienia można zaobserwować braki w uzębieniu. Zespół Hay-Wells w jamie ustnej może objawiać się brakami w uzębieniu, szparowatością i stożkowatymi zębami. W zespole Rapp-Hodkin również występuje hipodoncja i mikrodoncja (275).

Petitjean i wsp. (276) podają, że gen *TP63* jest członkiem rodziny genów *TP53*, jednakże w odróżnieniu od genu *TP53* rzadko ulega inaktywacji w trakcie choroby nowotworowej. Niemniej jednak pojawiają się dowody na to, że białko p63 jest również zaangażowane w onkogenezę poprzez kilka mechanizmów. Mianowicie amplifikacje *TP63* były zidentyfikowane w około 25% komórek raka płaskonabłonkowego płuc, głowy i szyi oraz przełyku.

Wnikliwej analizie i dalszych badań wymaga ocena potencjalnego wpływu wariantów genu *TP63* na zwiększenie ryzyka wystąpienia łagodnych zmian nowotworowych w jamie ustnej. De Aquino de Silva i wsp. (277) podają, że zębiak, najczęściej spotykany łagodny guz w jamie ustnej powstający w wyniku zaburzenia rozwojowego, a składający się z tkanek tworzących w warunkach normalnych zawiązek zęba związany jest z występowaniem zębów zatrzymanych. Autorzy przebadali radiogramy 4267 pacjentów leczonych ortodontycznie i w 22 przypadkach zaobserwowali występowanie zębiaków. W 59,1% przypadków guz występował w powiązaniu z zębem zatrzymanym, podczas gdy w grupie osób bez rozpoznania guza odsetek występowania zębów zatrzymanych wynosił 5,84%. Podobne wnioski odnośnie powiązania zębiaków z zatrzymanymi zębami wysnuł Dunfee i wsp., wskazując na ich predylekcję do dolnych kłów (278). W materiale własnym guz nie był powiązany z występowaniem zęba zatrzymanego, towarzyszyła mu agenezja i zlokalizowany był w szczęcie. Powyższe obserwacje potwierdzają teorię

zaproponowaną przez Philipsena i wsp. (279), że przedni region szczęki wykazuje nadreaktywność listewki zębowej doprowadzając do formowania zębów dodatkowych i zębiaków złożonych. Pippi (280) analizując dane z literatury doszukał się podobieństw w topografii i patologicznych objawach, wskazując na wspólne pochodzenie tych nieprawidłowości. Mimo że z nosologicznego punktu widzenia zębiaki i zęby nadliczbowe są klasyfikowane jako odrębne jednostki wydaje się, że powstają wskutek ekspresji tych samych patologicznych procesów. Choć zębiaki są klasyfikowane jako guzy, zazwyczaj dochodzi do zaprzestania ich wzrostu kiedy są całkowicie zmineralizowane.

Gen *TP63* koduje sekwencję specyficznych czynników transkrypcyjnych, które aktywują geny docelowe zaangażowane w różne szlaki komórkowe. W odróżnieniu od białka p53, białko p63 nie jest zaangażowane w supresję guzów, a pełni ważną rolę czynnika transkrypcyjnego biorącego udział w rozwoju kończyn, nabłonka i twarzoczaszki. Rola białka p63 w kancerogenezie, progresji i przerzutach nowotworowych jest nadal odkrywana. Białko p63 jest inhibitorem przerzutów, podczas gdy zmutowane białko p53 promuje złośliwość i progresję nowotworu. Uszkodzone białko p53 (*mtp53*, *ang. mutant tp53*) może promować przerzuty nowotworowe poprzez inhibicję białka p63. Co więcej *mtp53* może powodować przerzuty nowotworowe poprzez inne mechanizmy i białko p63 może inhibować białko *mtp53* przed indukowaniem przerzutów (281).

Do tej pory nie powiązano genu *TP63* z izolowaną agenezją zębów co oznacza, że uzyskany wynik jest pierwszy i zwraca uwagę na fakt, że warianty tego genu mogą być przyczyną lub zwiększać ryzyko wystąpienia nieprawidłowości zębowych jak hipodoncja i mikrodoncja. Zidentyfikowany wariant genu *TP63* może być czynnikiem powodującym lub też zwiększającym ryzyko wystąpienia zębiaka u badanej pacjentki.

5.6 Omówienie etiologii nieprawidłowości zębowych u badanych bez zidentyfikowanych wariantów w analizowanych genach

Etiologia nieprawidłowości zębowych ze względu na swą złożoność i niejednorodność nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Szeroko akceptowalny jest fakt, że wady zębowe mogą rozwijać się pod wpływem licznych czynników zarówno środowiskowych

jak i genetycznych. Badania molekularne na myszach ujawniły, że ponad 300 genów uczestniczy w rozwoju uzębienia, a ich warianty nukleotydowe mogą powodować zaburzenia dotyczące uzębienia (282).

W badanym materiale u 23 z 50 pacjentów zidentyfikowano patogenne lub potencjalnie patogenne warianty genów mogące być czynnikiem w etiologii zdiagnozowanych wad zębowych. U pozostałych 54% badanych nie odkryto żadnych wariantów w sekwencji kodującej badanych genów, które mogłyby być przyczyną powstania określonej nieprawidłowości. U podłoża wad zębowych u tych badanych mogą leżeć patogenne warianty w innych, nie analizowanych genach lub do ich powstania przyczyniły się czynniki środowiskowe. Część potencjalnie patogennych wariantów zidentyfikowanych u pacjentów z grupy badanej zostało odziedziczonych od zdrowych rodziców, co również może wskazywać na bardzo złożoną etiologię wad rozwojowych uzębienia, w których biorą udział zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe oraz ich wzajemne oddziaływanie. Dziedziczenie potencjalnie patogennych wariantów od zdrowych rodziców może wskazywać również na dziedziczenie oligogenowe tych wad rozwojowych.

W badanym materiale u 22 pacjentów ze zdiagnozowaną agenezją nie zidentyfikowano potencjalnie patogennych wariantów analizowanych genów. Hipodoncja może występować w pojedynczych przypadkach bez dodatkowego wywiadu rodzinnego jako wariant *de novo* lub zaburzenie spowodowane czynnikami środowiskowymi. Nieprawidłowość w rozwoju zawiązka zębowego może być równie dobrze spowodowana obecnością przeszkody fizycznej, przerwaniem listewki zębowej, anomaliami czynnościowymi, pierwotnym uszkodzeniem mezenchymy lub zakłóceniami w czasie embrionalnego łączenia się wyrostków szczęki z wyrostkami nosowymi. Wśród teorii powstawania braków zębowych poza teorią genetyczną najbardziej popularne są teorie: filogenetyczna, przyczyn środowiskowych, neurogenna oraz przedwczesnego kostnienia *ligamentum interclinoidale* siodła tureckiego. Teoria filogenetyczna tłumaczy zmiany zachodzące w uzębieniu czynnościową adaptacją organizmu do zmieniającego się sposobu odżywiania. Zęby i ich podstawy kostne ulegają ewolucji, co wyraża się nie tylko zmniejszeniem ich liczby, lecz także redukcją wielkości szczęki i zuchwy. Jako przykład redukcji uzębienia w rozwoju filogenetycznym podawana jest hipodoncja trzecich zębów trzonowych (32, 283, 284). Hipodoncja drugich zębów przedtrzonowych i górnych

bocznych siekaczy jest tłumaczona także jako zaburzenie unerwienia podczas ostatniej fazy rozwoju zawiązków zębowych. Przedstawiono również teorię powstawania braków zębowych, głównie drugich zębów trzonowych żuchwy, spowodowaną przedwczesnym wapnieniem *ligamentum interclinoidale* siodła tureckiego. Uważa się, że przednia część siodła tureckiego rozwija się głównie z komórek nerwowych. Zawiązki zębowe różnicują się natomiast przez różnego rodzaju interakcje zachodzące pomiędzy ektoderma a mezenchymą pochodzenia nerwowego. Przedwczesne wapnienie siodła tureckiego w jego przedniej części doprowadza zgodnie z tą teorią do braku rozwoju odpowiedniej grupy zębów (285, 286).

W badanym materiale u 1 z 3 osób z hiperdoncją nie zidentyfikowano potencjalnie patogennego wariantu nukleotydowego w obrębie analizowanych genów, mogącego leżeć u podłoża tej wady zębowej. Etiologia występowania nadliczbowości nie jest do końca poznana. Zaproponowano kilka teorii w celu wyjaśnienia mechanizmu powstawania zębów nadliczbowych. Teoria dychotomiczna sugeruje możliwość podziału zawiązka na dwie symetryczne lub asymetryczne części. Konsekwencją podziału zawiązka na dwie równe części jest powstanie dwóch eumorficznych zębów, gdzie drugi uzyskuje miano zęba dodatkowego. W przypadku podziału zawiązka na nierówne części powstaje ząb nadliczbowy o budowie heteromorficznej, różniący się rozmiarem i morfologią od zęba prawidłowego (287). Teoria atawistyczna wiąże występowanie zębów nadliczbowych z nawrotem do wcześniej występującej formuły z większą ilością zębów niż obecnie (288, 289). Najszerzej akceptowalna jest teoria nadprodukcji listewki zębowej. Sugeruje ona, że nadczynność listewki zębowej lub jej pozostałości, pod wpływem czynników inicjujących powoduje rozwój brodawki zębowej a następnie narządu szkliwotwórczego, który dojrzewając daje początek dodatkowemu zębowi (290). Jednym z czynników pobudzających nadmierną aktywność listewki zębowej prowadzącej do rozwoju zębów nadliczbowych mogą być naprężenia występujące w szczęce oraz kości przysiecznej, a także ruchy poszczególnych wyrostków twarzowych, prowadzące do rozszczepu listewki zębowej (291). Zgodnie z teorią urazową przyczyną powstania nadliczbowości w odcinku przednim szczęki mogą być nieprawidłowości w łączeniu się wyrostka czołowo-nosowego z dwoma wyrostkami szczękowymi (292).

W badanym materiale u 2 na 3 pacjentów z transpozycją nie zidentyfikowano potencjalnie patogennych wariantów w obrębie analizowanych genów, co może sugerować wpływ czynników środowiskowych na rozwój tej nieprawidłowości. Zaobserwowano istotny związek między wrodzonym brakiem siekacza bocznego w szczęcie, a transpozycją kieł - pierwszy ząb przedtrzonowy (293). Wśród czynników ryzyka występowania tej nieprawidłowości wymienia się również: zmianę pozycji zawiązków zębowych w trakcie rozwoju, zmianę szlaku wyrzynania zęba, obecność przetrwałych zębów mlecznych, urazy a także czynniki genetyczne (294, 295).

U 50% pacjentów z rozpoznaną reinkluzją w analizowanej grupie nie zidentyfikowano wariantów nukleotydowych mogących leżeć u podłoża tej nieprawidłowości. Dodatkowo wada ta zawsze występowała z innymi nieprawidłowościami zębowymi, w większości przypadków z agenezją. Zjawisko zatapiania zębów wyjaśnia kilka teorii. Teoria inercji kostnej zakłada niezdolność tkanki kostnej wokół zęba reinkludowanego do aktywnej przebudowy towarzyszącej prawidłowemu procesowi wyrzynania zębów stałych. Jako przyczyny podaje się też czynniki genetycznych, parafunkcje i dysfunkcje - przetrwały niemowlęcy typ połykania, przebyte urazy (296, 297). Obecnie uważa się, że bezpośrednią przyczyną reinkluzji jest uszkodzenie ozębnej prowadzące do ankylozy (296, 298). Ankyloza prowadzi do miejscowego zahamowania wzrostu kości wyrostka zębodołowego, a wzrost szczęk i towarzyszące mu wyrzynanie zębów sąsiednich doprowadza do zanurzania zęba przyczynowego (299).

U 4 z 8 badanych z rozpoznanymi zatrzymanymi zębami zidentyfikowano warianty w analizowanych genach. U 1 badanego z zatrzymanymi kłami zidentyfikowano znany patogenny wariant nukleotydowy. W literaturze nie ma informacji na temat wariantów nukleotydowych raportowanych u badanych z retencją zębów a za najczęstszą przyczynę zatrzymania zębów podaje się brak miejsca w łuku zębowym. Prawidłową drogę wyrzynania górnych kłów opisał już w 1941r Broadbent (300). W 7 roku życia korona górnego stałego kła jest uformowana całkowicie, jednak ząb nie przemieścił się jeszcze z miejsca rozwoju. Jego korona znajduje się mezialnie w stosunku do korzenia mlecznego kła, w sąsiedztwie otworu gruszkowatego. Od 8 roku życia dochodzi do intensywnych zmian położenia, rozwijające się zawiązki stałych kłów przemieszczając się do dołu i przodu wchodząc w kontakt z dystalną powierzchnią korzeni bocznych siekaczy powodując dystalne nachylenie ich koron. Tak zwane stadium „brzydkiego kaczątka”

osiąga swe maksimum w wieku około 10 lat. W trakcie dalszego prawidłowego wzrostu okolicy podnosowej górne kły kontynuują ruch w dół, do przodu i bocznie oddalając się od korzeni bocznych siekaczy. W końcowej fazie wyrzynania górne kły lokują się w łuku zębowym między bocznymi siekaczami a pierwszymi przedtrzonowcami pozwalając na osiągnięcia prawidłowej pionowej pozycji korzeni zębów sąsiednich.

Wystąpienie przeszkody na drodze wyrzynania się stałych kłów może doprowadzić do ich zatrzymania od strony policzkowej lub podniebiennej. Znane są dwie teorie wyjaśniające mechanizm podniebiennej retencji górnych kłów. Pierwsza, genetyczna, łączy zatrzymanie górnych kłów z defektem genetycznym objawiającym się zaburzeniami rozwojowymi w listewce zębowej. Wykazano zależność występowania podniebienne zatrzymanych górnych kłów z innymi zaburzeniami o etiologii genetycznej jak hipodoncja i mikrodoncja bocznych siekaczy, aplazja drugich przedtrzonowców, reinkluzja mlecznych trzonowców i hipoplazja szkliwa. Druga teoria kierowania wyrzynaniem, wg której korzeń siekacza bocznego wyznacza tor wyrzynania stałego kła, stąd zaburzenia budowy anatomicznej lub nieprawidłowa pozycja korzeni siekaczy bocznych, mogą doprowadzić do podniebiennej retencji stałych górnych kłów (301,302, 303, 304). Przyczyny zatrzymania górnych kłów można podzielić na miejscowe, ogólne oraz idiopatyczne. Wśród czynników ogólnych można wyróżnić: choroby układowe, zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, niedobory witamin, wady wrodzone, zespół obojczykowo-czaszkowy, zespół Gorlina-Goltz (OMIM * 109400). Wśród czynników miejscowych literatura wskazuje na obecność: guzów, torbieli zębopochodnych, włókniakowatości dziąseł, rozszczepów wyrostka zębodołowego i podniebienia, urazów, obecności zębów nadliczbowych, opóźnionej resorpcji korzeni lub ankylozy zębów mlecznych, nieprawidłowej pozycji- rotacji zawiązków zębów stałych lub ich ankylozy, zaburzonej kolejności wyrzynania, przedwcześnie zakończonego rozwoju korzenia, dysproporcji między długością łuku a rozmiarem zęba, zwężenia lub skrócenia łuku zębowego (305, 306, 307, 308, 309).

5.7 Technologia NGS

Dla wszystkich pacjentów do identyfikacji patogennych wariantów nukleotydowych zastosowano technikę sekwencjonowania następnej generacji. Analiza wielogenowego panelu metodą sekwencjonowania następnej generacji NGS jest skutecznym, uniwersalnym i efektywnym ekonomicznie narzędziem biologii molekularnej dającym nieograniczony wgląd w informację genetyczną, w postaci genomów, transkryptomów czy epigenomów dowolnych organizmów. Zasada działania technologii NGS jest podobna do sekwencjonowania technologią Sangera i opiera się na sygnałach emitowanych przez poszczególne zasady podczas resyntezy DNA matrycowego. Przygotowanie biblioteki DNA oraz etap wzbogacania, pozwalają na rozszerzenie tego procesu poprzez jednoczesne prowadzenie milionów reakcji, a przez to uzyskanie gigabajtów danych genomowych z jednego sekwencjonowania. Duża przepustowość, gigabajty danych, wysoka precyzja i jakość odczytów dają niemal nieograniczone zastosowania (310).

Na potrzeby rozprawy doktorskiej został zaprojektowany „panel wad rozwojowych części twarzowej czaszki” wykorzystujący technologię NGS, który pozwala na analizę pełnej sekwencji kodującej 442 genów. Geny oraz chromosomowe loci zostały wybrane w oparciu o najnowsze dane literaturowe oraz naukowe bazy danych. Do badań włączono geny dla których wykazano związek z występowaniem nieprawidłowości zębowych, dla których w fenotypie genetycznie zmodyfikowanych myszy opisano nieprawidłowości zębowe, które kodują białka uczestniczące w szlakach sygnalizacyjnych odgrywających kluczową rolę podczas embriogenezy, które kodują białka uczestniczące w naprawie DNA. W trakcie przeprowadzonych badań dokonywano analizy jedynie sekwencji kodującej wybranych genów bez analizy sekwencji intronowych i promotorowych. Dla badanych, u których nie zostały zidentyfikowane potencjalnie patogenne warianty należałoby wykonać sekwencjonowanie egzomowe polegające na sekwencjonowaniu wszystkich eksonów, wszystkich genów kodujących białka lub też sekwencjonowanie całogenomowe.

Geny stanowią jedynie niewielki procent DNA a bardzo długie sekwencje, które występują pomiędzy nimi, mogą mieć także istotny wpływ na rozwój schorzeń. Sekwencje niekodujące, w szczególności sekwencje regulatorowe mają istotne znaczenie

w patogenezie chorób o podłożu genetycznym. Sekwencjonowanie następnej generacji zastępuje dotychczasowe metody w każdym przypadku, gdy mowa o diagnostyce chorób o trudnym do ustalenia podłożu genetycznym, gdy wymagana analiza obejmuje nawet pojedyncze geny, ale złożone z kilkunastu /kilkudziesięciu eksonów. W przypadku braku możliwości wskazania wąskiego zestawu genów do analizy istnieje możliwość sięgnięcia do bardziej uniwersalnego narzędzia, jakim jest analiza części kodującej genomu (WES, *ang. Whole Exome Sequencing*) czy wręcz do analizy całogenomowej (WGS, *ang. Whole Genome Sequencing*) (311).

6. WNIOSKI

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań wysnuto następujące wnioski:

1. *AXIN2*, *EDAR*, *LRP6* oraz *WNT10A* są genami kandydackimi dla izolowanej agenezji zębów stałych.
2. *EDA* jest genem, którego patogenne warianty są przyczyną dysplazji ektodermalnej.
3. *WNT10A* jest najważniejszym genem kandydackim dla izolowanej agenezji zębów stałych, w badanym materiale u 33% pacjentów z hipodoncją lub oligodoncją zidentyfikowano patogenne lub potencjalnie patogenne warianty genu *WNT10A*.
4. Występowanie wariantów nukleotydowych genu *WNT10A* w postaci homozygotycznej lub w złożonych postaciach heterozygotycznych jest przyczyną oligodoncji, której często towarzyszą cechy dysplazji ektodermalnej.
5. Patogenne warianty nukleotydowe genu *WNT10A* mogą być przyczyną opóźnionego wyrzynania lub zatrzymania zębów.
6. Geny *CREBBP*, *LAMA3*, *LEF1*, *ROR2* oraz *TP63* są nowymi genami kandydackimi dla nieprawidłowości zębowych. Patogenne warianty tych genów mogą być przyczyną lub też mogą zwiększać ryzyko występowania agenezji zębów stałych oraz opóźnionego wyrzynania lub zatrzymania zębów.
7. Przypadki dziedziczenia patogennych wariantów badanych genów od zdrowych rodziców może wskazywać na złożoną etiologię nieprawidłowości zębowych, w której rolę odgrywają nie tylko czynniki genetyczne, ale także środowiskowe oraz ich wzajemne oddziaływanie.
8. Analiza wielogenowego panelu metodą sekwencjonowania następnej generacji NGS jest skutecznym i efektywnym ekonomicznie narzędziem diagnostycznym w nieprawidłowościach zębowych.

7. STRESZCZENIE

Wstęp: Etiologia nieprawidłowości zębowych nie została do tej pory w pełni wyjaśniona. Wady zębowe mogą rozwijać się pod wpływem licznych czynników środowiskowych i genetycznych oraz ich wzajemnych złożonych oddziaływań. Opisane w literaturze wyniki potwierdzają status genu *WNT10A* jako najważniejszego genu dla agenezji zębów stałych, ale wskazują również na konieczność dalszych badań i identyfikacji nowych genów, których warianty mogą być czynnikiem w etiologii nieprawidłowości zębowych.

Cel: Celem badań jest identyfikacja nowych genów kandydackich oraz nowych wariantów nukleotydowych, które są przyczyną najczęstszych nieprawidłowości zębowych oraz szczegółowa analiza korelacji fenotypowo-genotypowych.

Material: Do grupy badanej zakwalifikowano 50 osób z nieprawidłowościami zębowymi: agenezja zębów stałych (z wyłączeniem trzecich zębów trzonowych), hiperdoncja, zęby zatrzymane, transpozycja, reinkluzja, mikrodoncja i taurodontyzm. Materiał do badań stanowiły zdjęcia ortopantomograficzne, modele diagnostyczne, próbki krwi obwodowej lub wymazy z policzka.

Metody: Metodyka obejmowała: izolację DNA, sekwencjonowanie NGS, analizę wyników sekwencjonowania NGS, potwierdzenie wyników sekwencjonowania NGS, analizę wytypowanych wariantów nukleotydowych u członków rodzin pacjentów i analizę korelacji fenotypowo-genotypowych.

Wyniki: U 14 pacjentów zidentyfikowano znane i opisane w bazach danych potencjalnie patogenne warianty genów: *WNT10A*, *AJUBA*, *PLNX2* i *LRP6*. U 9 pacjentów zidentyfikowano nowe, nieopisane w piśmiennictwie i bazach danych potencjalnie patogenne warianty genów: *AXIN2*, *EDAR*, *WNT10A*, *LRP6*, *LAMA3*, *CREBBP*, *LEF1*, *TP63*, *ROR2*. Nowy potencjalnie patogeny wariant genu *RUNX2* zidentyfikowano u badanego z hipodoncją. Patogeny wariant genu *EDA* zidentyfikowano u chorego z dysplazją ektodermalną. Patogeny wariant genu *WNT10A* (rs121908119) został zidentyfikowany u pacjenta z prawidłową ilością zawiązków zębów stałych, a obecnością zębów zatrzymanych i transpozycją.

Wnioski: *AXIN2*, *EDAR*, *LRP6* oraz *WNT10A* są genami kandydackimi dla izolowanej agenezji zębów stałych. Patogenne warianty nukleotydowe genu *WNT10A* mogą być

przyczyną opóźnionego wyrzynania lub zatrzymania zębów. *EDA* jest genem, którego patogenne warianty są przyczyną dysplazji ektodermalnej. Geny *CREBBP*, *LAMA3*, *LEF1*, *ROR2* oraz *TP63* są nowymi genami kandydackimi dla nieprawidłowości zębowych. Przypadki dziedziczenia patogennych wariantów badanych genów od zdrowych rodziców może wskazywać na rolę czynników środowiskowych w etiologii wad zębowych. Analiza wielogenowego panelu metodą sekwencjonowania następnej generacji NGS jest skutecznym i efektywnym ekonomicznie narzędziem diagnostycznym w nieprawidłowościach zębowych.

7.1 Summary

Introduction: The etiology of dental abnormalities has not been fully elucidated so far. Dental defects can develop under the influence of numerous environmental and genetic factors and their complex interactions. The results described in the literature confirm the status of the *WNT10A* gene as the most important gene for permanent tooth agenesis, but also indicate the need for further research and identification of new genes, variants of which may be a factor in the etiology of dental abnormalities.

Aim: The aim of the study is to identify new candidate genes and new nucleotide variants that are the cause of the most common dental abnormalities and to analyze the phenotype-genotypic correlation in detail.

Material: 50 people with dental abnormalities were qualified to the research group: agenesis of permanent teeth (excluding third molars), hyperdontia, impacted teeth, transposition, reinclusion, microdontia and taurodontism. The research material consisted of orthopantomographic photos, diagnostic models, peripheral blood samples or cheek swabs.

Methods: The methodology included: DNA isolation, NGS sequencing, analysis of NGS sequencing results, confirmation of NGS sequencing results, analysis of selected nucleotide variants in patients' family members, and analysis of phenotype-genotypic correlations.

Results: In 14 patients, potentially pathogenic variants of genes known and described in databases were identified: *WNT10A*, *AJUBA*, *PLNX2* and *LRP6*. In 9 patients, new potentially pathogenic variants of genes not described in the literature and databases were identified: *AXIN2*, *EDAR*, *WNT10A*, *LRP6*, *LAMA3*, *CREBBP*, *LEF1*, *TP63*, *ROR2*. A new potentially pathogenic variant of the *RUNX2* gene was identified in a hypodontic patients. A pathogenic variant of the *EDA* gene was identified in a patient with ectodermal dysplasia. A pathogenic variant of the *WNT10A* gene (rs121908119) was identified in a patient with a normal number of permanent tooth buds and the presence of impacted teeth and transposition.

Conclusions: *AXIN2*, *EDAR*, *LRP6*, and *WNT10A* are candidate genes for isolated permanent tooth agenesis. Pathogenic nucleotide variants of the *WNT10A* gene can cause delayed eruption or retention of teeth. *EDA* is a gene whose pathogenic variants cause ectodermal dysplasia. The *CREBBP*, *LAMA3*, *LEF1*, *ROR2*, and *TP63* genes are new candidate genes for dental abnormalities. Cases of inheriting pathogenic variants of the studied genes from healthy parents may indicate the role of environmental factors in the etiology of dental defects. The analysis of the multigene panel using the next-generation NGS sequencing method is an effective and cost-effective diagnostic tool in dental abnormalities.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Karłowska I: Zarys współczesnej ortodoncji. PZWL 2008.
2. Moore L, Persaud TVN, Torchia MG: Embriologia i wady wrodzone. Od zapłodnienia do urodzenia. Edra Urban & Partner 2013.
3. Hovorakova M, Lesot H, Peterka M, Peterkova R: Early development of the human dentition revisited. *J Anat.* 2018 Aug;233(2):135-145.
4. Diedrich P: Ortodoncja I. Rozwój struktur ustno-twarzowych i diagnostyka. Urban & Partner 2004.
5. Bartel H: Embriologia. PZWL 2012.
6. Bardach J: Rozszczepy wargi górnej i podniebienia. PZWL 1967.
7. Kulewicz M: Wzrost i rozwój twarzoczaszki. *Acta Clinica* 2 (2), 168-178, 2002.
8. Szpringer-Nodzak M: Stomatologia wieku rozwojowego. PZWL 2006.
9. Śmiech-Sławkowska G: Zarys ortodoncji. Podręcznik dla techników dentystycznych. Med Tour Press International 2010.
10. Łabiszewska-Jaruzelska F: Ortopedia Szczękowa. Zasady i Praktyka. PZWL 1983.
11. Fraizer-Bowers SA, Puranik ChP, Mahaney MC: The etiology of eruption disorders- further evidence of a genetic paradigm. *Semin Orthod.* 2010 Sep 1; 16(3): 180–185.
12. Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: Theories and facts. *AnatRec.* 1996 Jun; 245(2):374-93.
13. Bębenek M, Jurczak A, Kościelniak D. PFE i ankyloza jako przyczyny zaburzeń w wyrzynaniu zębów. *Nowa Stomatol* 2013; 4; 167-170.
14. Proffit WR, Fraizer-Bowers SA. Mechanizm and control of tooth eruption: Overview and clinical implications. *Orthod Craniofac Res.* 2009 May; 12 (2): 59-66.
15. Boguszewska-Gutenbaum H, Janicha J, Sobiech P, Olczak-Kowalczyk D: Syntomy ogólne i miejscowe związane z wyrzynaniem zębów mlecznych. *Nowa Stomatol* 2014; 3; 127-130.
16. Huges TE, Bockmann MR, Seow K, Gotjamanos T i wsp.: Strong Genetic Control of Emergence of Human Primary Incisors. *J Dent Res* 2007; 86 (12): 1160-1165.
17. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2008; 87(5): 414-434.
18. Marks SC, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption-models for development al biologists. *Int J Dev Biol.* 39; 223-230 (1995).

19. Braga Franzolin SO, Compos Paradini Moura MI, Francischone LA, Deffune E i wsp. Explanation of the signs and symptoms of tooth eruption: Mast cells. *Dental Press J Orthod.* 2009 Mar-Apr; 24 (2): 20-31.
20. Chiego DJ Jr. *Essentials of oral histology and embriology: A clinical approach.* Elsevier 2015; 4th ed.
21. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. *Ortodoncja współczesna. Tom 1.* Urban & Partner 2009.
22. Olczak-Kowalczyk D, Szczepańska J, Kaczmarek U. *Współczesna stomatologia wieku rozwojowego.* Med Tour Press Int. 2017.
23. Kreiborg S, Jensen BL. Tooth formation and eruption - lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *Eur J Oral Sci.* 2008; 126 (Suppl. 1) 72-80.
24. Olczak-Kowalczyk D, Boguszewska-Gutenbaum H, Janicha J, Turska-Szybka A. Wybrane zagadnienia związane z wyrzynaniem zębów mlecznych. *Nowa Stomatol.* 2011 (2); 73-76.
25. Schour I, Massler M. *The development of human dentition.* The Journal of the American Dental Association. Chicago
26. Jurczak A, Gregorczyk-Maga I, Kępiasty M, Kołodziej I i wsp. Wpływ wybranych czynników na terminy pojawiania się pierwszych zębów mlecznych u dzieci z Krakowa i okolic. *Medycyna rodzinna.* 2016 (4); 188-194.
27. Boguszewska-Gutenbaum H, Jnicha J, Gajdzik-Plutecka D, Sobiech I i wsp. Kolejność wyrzynania zębów stałych u dzieci warszawskich. *Nowa Stomatol* 2013 (4); 155-159.
28. Rakhshan V. Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dent Res J.* 2015 Jan-Feb; 12 (1); 1-13.
29. Jańczuk Z, Kaczmarek U, Lipski M, Arabska Przedpeńska B. *Stomatologia zachowawcza z endodoncją.* PZWL 2014.
30. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environment al factors In the aetiologie of anomalie of dental development. *Arch Oral Biol.* 2009 Dec; 54(Suppl 1): S3-S17.
31. Butler PM. Ontogenetic aspects of dental evolution. *Int J Dev Biol.* 39: 25-34 (1995).
32. Nestorowicz Obrzut K, Jarka J. Obustronna agenezja stałych kłów - opis dwóch przypadków. *Forum Ortodont.* 2013, 9 (2): 124-139.

33. Uzner D, Celkin MM, Toy E, Turkdomnez CO. Assesment of hypodontia in the Turkish patients referring to the orthodontic clinic: A retrospective study. *Eur J Dent.* 2013 Sept; 7(Suppl): S9-S14.
34. Jędrzysek A, Kmiecik M, Paszkiewicz A. Przegląd współczesnej wiedzy na temat hipodoncji. *Dent Med Probl.* 2009, 46, 1, 118-125.
35. Biedziak B, Jaskuła J. Pozorna hipodoncja. *Forum Ortodont.* 2009 tom 5 nr 2.
36. Khalaf K, Seraj Z, Hussein H, Mondo M. Root dismensions in patients with mild hypodontia and control group. *Eur J Dent.* 2009 Oct; 13 (4): 574-580.
37. Cankan DG, Ulkur F, Taner T. The genetic basis of dental anomalies and its relation to orthodontics. *Eur J Dent.* 2013 Sep; 7(Suppl 1): S143-S147.
38. Biedziak B. Występowanie wad zgryzu u pacjentów oligodoncją. *Dent Med. Probl.* 2004, 41, 3, 483-288.
39. Butler PM. Studies of the mammalian dentition. Differentiation of the post-canine dentition. *Proceedings of the Zoological sojety of London* 1939; 109B: 1-36.
40. Dahlberg AA. The changing dentition of man. *J Am Dent Assoc.* 1945; 32: 676-90.
41. Towswnd G, Harris EF, Lesot H, Clauss F i wsp. Morphogenetic Fields within the human dentition: A New, clinically relevant synthesis of an old koncept. *Arch Oral Biol.* 2009 Dec; 54: S34-44.
42. Bailit HL. Dental variations among populations. An antropological view. *Dental Clinics of North America* 1975; 19: 125-39.
43. Gregorczyk-Magal I, Marta U, Kołodziej I, Jurczak A i wsp. Protetyczne metody leczenia hipodoncji w wieku rozwojowym na podstawie przeglądu piśmiennictwa. *Nowa Stomatol.* 4/2013, s. 171-174.
44. Cameron AC, Widmer RP, Kaczmarek U. *Stomatologia dziecięca.* Edra Urban & Partner 2012.
45. Orhan AI, Ozer L, Orhan K. Familial ocurrence of nonsyndromalmultiple supernumerary teeth. A rare condition. *Angle Orthod.* 2006; 76: 891-7.
46. Cortes-Breton-Brinkmann J, Martínez-Rodríguez N, Barona-Dorado C, Martín-Ares M i wsp. Clinical repercussions and epidemiological considerations of supernumerary canines: A 26 case series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019 Sep 1; 24 (5): e615-20.
47. Garvey MT, Barry HJ, Blake M. Supernumerary Teeth - An overview of classification, diagnosis and management. *J Can Dent Assos* 199; 65: 612-6.

48. Biedziak B, Kurzawski M, Zabel M. Późne tworzenie zawiązków zębów nadliczbowych- opis przypadków. *Nowa Stomatol* 4/ 2006, 170-173.
49. Palikaraki G, Vardas E, Mitsea A. Two rare cases of non- syndromie paramolars with family occurrene and review of literature. *Dent J (Basel)*. 2019 Jun; 7(2): 38.
50. Rajab LD, Hamdan MA. Supernumerary teeth: Review of the literature and a survey of 152 cases. *Int J Pediatr Dent*. 2002, 12, 244-254.
51. Andrei OC, Farcașiu C, Mărgărit R, Dinescu MI i wsp. Unilateral supplemental maxillary Lateran incisor: Raport of three rare cases and literature review. *Rom J Morphol Embriol*. 2019, 60(3): 947-953.
52. Wychowański P, Wojtowicz A, Kalinowski E, Kukuła K i wsp. Występowanie zębów dodatkowych i nadliczbowych u pacjentów Zakładu Chirurgii Stomatologicznej IS AM w Warszawie - opracowanie epidemiologiczne. *Nowa Stomatol* 4/ 2005, 187-191.
53. Jensen BL, Kreiborg S. Development of the dentition in clidocranial dysplasia. *J Oral Pathol Mwd*. 1990; 19: 89-93.
54. Komorowska A, Drelich A. Powstawanie i rozwój zębów nadliczbowych. *Czas Stomat*. 1995; 48: 272-281.
55. Wychowański P, Wojtowicz A, Stawicka-Wychowańska R, Roszkowski W i wsp. Analiza morfologiczna zębiny zębów nadliczbowych i dodatkowych. *Nowa Stomatol* 1/ 2004, 3-6.
56. Dubuk AN, Selvig KA, Tellefsen G, Wikesjö UM. Atypically located paramoral. Report of a rare case. *Europ J of Oral Scien*. 1996 Apr, 104: 138-140.
57. Erkmén N, Olmez S, Onerci N i wsp. Supernumerary tooth in the maxillary sinus: case report. *Austr Dent J* 1998 Dec, 43 (6): 385-386.
58. Diono MT, Mummolo S, Monaco A, Marchetti E i wsp. Orthodontic treatment of the transposition of a maxillary canine and first premolar: A case report. *J of Med Case Reports*. 2015; 9: 45.
59. Ely NJ, Sherriff M, Cobourne MT. Dental transposition as a disorder of genetic origin. *Eur J Orthod*. 2006 Apr; 28 (2): 145-51.
60. Hekmatfar S, Jafari K, Zadfatih F, Mousavi S. Maxillary canine- secundo molar transposition: A rare case report. *J Dent Res Dent Clin Prospect*. 2017; 11 (2): 131-134.
61. Peck S, Peck L. Classification of maxillary tooth transpositions. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1995 May; 107 (5): 505-17.

62. Popowski W, Wrzosek A, Gołębek H, Wesołowski T i wsp. Reinkluzja zębów mlecznych. Postępowanie lecznicze na przykładzie dwóch różnych przypadków reinkluzji zębów mlecznych. *Nowa Stomatol.* 2013; 2; 78-82.
63. Soroka-Letkiewicz B, Grzyb A, Orzelska-Blomberg M, Wojtaszek- Słomińska A i wsp. Wczesne i odległe następstwa reinkluzji w materiale własnym. *Ann Acad Med. GEDAn.* 2017, 47, 75-86.
64. Koszowski R, Waśkowska J, Raczkowska-Siostrzonek A. Zęby ektopowe- problemy diagnostyczno-lecznicze. *Dent Med Probl.* 2004, 41, 4, 807-810.
65. Ryba M, Hes K, Noskowska A, Łoboda M. Zaburzenia wyrzynania pierwszego i drugiego stałego zęba trzonowego: Podział, etiologia, diagnostyka różnicowa i leczenie. *Forum Ortod* 2015; 11: 25-35.
66. Wieczkowska I, Jarzabek A, Gońda-Domin M, Bielawska-Victorini H. Ektopowe wyrzynanie pierwszych trzonowców stałych. *Med. Tribune Stomatologia.* 2016, 10.
67. Ambriss B, Moukarzel C, Noueiri B. Management of bilatrerall ectopically erupting maxillary molars: A case report. *Int J of Clin Pediatr Dent.* Vol 12 Issue 2, March-April 2019.
68. Guven Y. Prevalence of ectopic eruption of first permanent molars in a Turkish population. *Eur Oral Res.* 2018; 52: 1-5.
69. Becker K, Greń A, Srebrzyńska-Witek A, Świerk M. Ektopowe wyrzynanie pierwszych stałych trzonowców- przegląd piśmiennictwa oraz prezentacja własnych przypadków. *Forum Ortod.* 2016; 12: 191-99.
70. Bjerklind K, Kurol J, Valentin L. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars and association with Rother tooth and development al disturbances. *Eur J Orthod.* 1992 Oct; 14 (5): 369-75.
71. Bector KB, Steiniche K, Kjaer I. Association between ectopic eruption of maxillary canines anf first molars. *Europ J of Orthod.* 27 (2005) 186-189.
72. Mucedero M, Rozzi M, Cardoni G, Ricchiuti MR, Cozza P. Dentoskeletal features In individuals with ectopic eruption of the permanent maxillary first molar. *Korean J of Orthod.* 2015 Jul; 45 (4): 190–197.
73. Iwanicka E, Gefrerer L, Popowski W. Rozpoznanie i różnicowanie nieprawidłowości zębowych prowadzących do zaburzeń wyrzynania zębów na przykładzie zęba bliźniaczego - opis przypadku. *Nowa Stomatol* 1/2016, 40-46.

74. Nandini DB, Deepak BS, Selvamani M, Puneeth HK. Diagnostic dilemma of a double tooth: A rare case report and review. *J of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Jan, Vol- 8 (1): 271-271.
75. Mazumdar P, Das UK, Rhaman SkM. Endodontic management of geminated tooth: A case report. *Int J of Scientific and Research Publications*. Vol 3, Issue 2, February 2013.
76. Finkelstein T, Shapira Y, Bechor N, Shpack N. Fused and geminated permanent maxillary central incisors: Prevalence, treatment options, and outcome in orthodontic patients. *J of Dent for Childr*. 82: 3, 2015.
77. Gupta S, Singla S, Marwah N, Dutta S i wsp. Synodontia between permanent maxillary lateral incisor and a supernumerary tooth: Treatment perspective. *J Oral Health Comm Dent*. 2007; 1: 52-5.
78. Kim EC, Symington O, Kulkarni G. Conservative management of fused and geminated permanent anterior teeth. *J of Dent for Childr*. 86: 3, 2019.
79. Makhopadhyay S, Mitra S. Anomalies in primary dentition: Their distribution and correlation with permanent dentition. *J of Natural Science, Biology and Medicine*. Jan 2014 Vol 5 Issue 1.
80. Kalina A, Roźniatowski P, Regulski P, Turska-Szybka A. Częstość występowania i stopień zaawansowania taurodontyzmu u pacjentów Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus. Analiza biometryczna zdjęć pantomograficznych. *Dent Med Probl*. 2015, 52, 4, 455-461.
81. Yemitan TA, Adediran VE. Prevalence of Taurodontism in Mandibular Molars among Patients at a Dental Care Institution in Nigeria. *Int J Oral Dent Health*. 2015, 1: 4.
82. Biedziak B, Kurzawski M. Taurodontyzm u pacjentów z całkowitym rozszczepem podniebienia i wargi. *Dent Med Probl*. 2006, 43, 3, 394–398.
83. Giambersio E, Barile V, Giambersio AM. Klinefelter's syndrome and taurodontism. *Arch Ital Urol Androl*. 2019 Jul 2; 91 (2).
84. Puttalingaiah VD, Agarwal P, Rohit Miglani R, Puneet Gupta P i wsp. Assessing the association of taurodontism with numeric dentition anomalies in an adult central Indian population. *J Nat Sci Biol Med*. 2014 Jul; 5 (2): 429-33.
85. Tomes J. A course of lectures on dental physiology and surgery delivered at the Middlesex Hospital School. *American J of Dent Science*. Vol. VIII, July 1848, No.4.

86. Ledesma-Montes C, Hernández-Guerrero JC, Jiménez-Farfán MD: Frequency of dilaceration in a mexican school-based population. *J Clin Exp Dent*. 2018 Jul 1; 10 (7): e665-e667.
87. Ledesma-Montes C, Jiménez-Farfán MD, Hernández-Guerrero JC. Dental developmental alterations in patients with dilacerated teeth. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Jan; 24 (1): e8–e11.
88. Walia PS, Rohilla AK, Choudhary S, Kaur R. Review of Dilaceration of Maxillary Central Incisor: A Mutidisciplinary Challenge. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2016 Jan-Mar; 9(1): 90–98.
89. Agnieszka Świątkowska A, Izabella Dunin-Wilczyńska I, Wojciech Świątkowski W. Postępowanie ortodontyczne u pacjentki z zatrzymanym zębem siecznym w żuchwie – opis przypadku. *Forum Ortod*. 2018; 14: 150-7.
90. Ardeshana A, Bargale S, Karri A, Dave B. Dentitia Praecox -Natal Teeth: A Case Report and Review. *Journal of Applied Dental and Medical Science*. Volume 2 Issue 1 January -March 2016.
91. Massler M, Savara BS. Natal and neonatal teeth. A review of 24 cases reported in the literature. *J Pediatr*. 1950 Mar; 36 (3): 349-59.
92. Samuel SS, Jeyanth B, Ross BJ, Rebekah G i wsp. Natal and neonatal teeth: A tertiary care experience. *Contemp Clin Dent*. Apr-Jun 2018; 9 (2): 218-222.
93. Bulut G, Bulut H, Ortac R. A comprehensive survey of natal and neonatal teeth in newborns. *Niger J Clin Pract*. 2019 Nov; 22 (11):1489-1494.
94. Andrade I Jr , Paschoal MAB, de Oliveira Santos T. Spontaneous Eruption of Severely Impacted teeth: The Report of Two Cases. *J Clin Exp Dent*. 2019 May 1; 11 (5): e491-e495.
95. Zabel M. Patomechanizm zatrzymania górnych stałych kłów oraz diagnostyka i ocena radiologiczna ich położenia. *Dent Med Probl*. 2006, 43, 2, 282-287.
96. Coluter J, Richardson A. Normal eruption of the maxillary canine quantified in three dimensions. *Europ J Orthod*. 1997, 19, 171-183.
97. Mucedero M, Franchi L, Ricchiuti MR, Cozza P. Association between mesially displaced maxillary first premolars and early displaced maxillary canines. *Europ J Paediatr Dent*. 2015 Mar;16 (1): 45-50.

98. Cernochova P, Izakovicova-Holla L. Dentoskeletal characteristics In patients with palatalny and buccally displaced maxillary permanent canines. *Europ J Orthod.* 2012 (34): 754-761.
99. Babajko S, Gayrard V, Houari S, Thu Bui A. Oral cavity as a target and a marker of environmental exposures: Developmental dental defects. *Med Sci (Paris).* 2020 Mar; 36 (3): 225-230.
100. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Teratogen>
101. Naidoo S, Norval G, Swanevelder S, Lombard C. Foetal alcohol syndrome: a dental and skeletal age analysis of patients and controls. *Eur J Orthod* 2006 Jun;28(3):247-53.
102. Hetea A, Cosconel C, Stanescu AAM, Simionescu AA. Alcohol and Psychoactive Drugs in Pregnancy. *Maedica (Bucur).* 2019 Dec;14 (4): 397-401.
103. Hoang M, Kim JJ, Kim Y, Tong E. Alcohol-induced suppression of KDM6B dysregulates the mineralization potential in dental pulp stem cells. *Stem Cell Res.* 2016 Jul; 17 (1): 111-21
104. Blanck-Lubarsch M, Dirksen D, Feldmann R, Sauerland C. Tooth Malformations, DMFT Index, Speech Impairment and Oral Habits in Patients with Fetal Alcohol Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Nov 11;16(22):4401.
105. Hawkins DF. Teratogens in the human: Current problems. *J Clin Pathol Suppl. (R Coll Pathol).* 1976; 10: 150–156.
106. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001 Apr 12; 344 (15): 1132-8.
107. Singh A, Bhatia HP, Mohan A, Sharma N. Fetal hydantoin syndrome: A case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* Jan-Mar 2016; 34 (1): 92-5.
108. Mhaske S, Yuwanati MB, Mhaske A, Ragavendra R. Natal and neonatal teeth: an overview of the literature. *ISRN Pediatr.* 2013 Aug 18; 2013: 956269.
109. Amidzic J, Vuckovic N, Capo I, Levakov AF. Congenital cytomegalic inclusion disease with disseminated Herpes simplex infection. *Malays J Pathol.* 2019 Apr; 41(1): 75-78.
110. Bhatia SK, Goyal A, Dubey M, Kapur A. Congenital Rubella Syndrome: dental manifestations and management in a 5 year old child. *J Clin Pediatr Dent Fall.* 2012; 37 (1): 71-5.

111. Ahuja R, Shigli AL, Thakur G, Jain U. Dental manifestations of congenital rubella syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015209382.
112. Pessoa L, Galvão V. Clinical aspects of congenital syphilis with Hutchinson's triad. *BMJ Case Rep.* 2011 Dec 21; 2011:bcr1120115130.
113. Hillson S, Grigson C, Bond S. Dental defects of congenital syphilis. *Am J Phys Anthropol.* 1998 Sep; 107 (1): 25-40.
114. Virella G: Mikrobiologia i choroby zakaźne. Edra Urban & Partner rok
115. Chałas R, Kobylińska A, Kukurba-Setkiewicz M, Anna Szulik. Rola prawidłowego żywienia w okresie ciąży w aspekcie profilaktyki próchnicy zębów u dziecka i matki. Stanowisko grupy roboczej ds. profilaktyki stomatologicznej u kobiet w ciąży Polskiego Oddziału Sojuszu dla Przyszłości Wolnej od Próchnicy. *Nowa Stomatol* 2/2018, s. 85-90.
116. Karowicz-Bilińska A, Nowak-Markwitz E, Opala T, Oszukowski P i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania witamin i mikroelementów u kobiet planujących ciążę, ciężarnych i karmiących. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 395-399.
117. Macleod RI, Welbury RR, Soames JV. Effects of cytotoxic chemotherapy on dental development. *J R Soc Med.* 1987 Apr; 80 (4): 207–209.
118. Olczak-Kowalczyk D, Perek D, Daszkiewicz M, Adamowicz-Klepalska B i wsp. Problemy stomatologiczne u dzieci z chorobami nowotworowymi. Doświadczenia własne. *Nowa Stomatol* 4/2003, s. 175-179.
119. Welbury RR, Craft AW, Murray JJ, Kernahan J. Dental health of survivors of malignant disease. *Arch Dis Child.* 1984 Dec; 59 (12): 1186–1187.
120. Kantaputra P, Sripathomsawat W. *WNT10A* and isolated hypodontia. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A (5): 1119-1122.
121. van den Boogaard MJ, Créton M, Bronkhorst Y i wsp. Mutations in *WNT10A* are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet.* 2012; 49 (5): 327-331.
122. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Dunin-Wilczynska I i wsp. Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis. *Clin Genet.* 2013 Nov; 84 (5): 429-40.
123. Lammi L, Arte S, Somer M i wsp. Mutations in *AXIN2* cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004; 74 (5): 1043-1050.

124. Mostowska A, Biedziak B, Jagodzinski PP. Axis inhibition protein 2 (*AXIN2*) polymorphisms may be a risk factor for selective tooth agenesis. *J Hum Genet.* 2006; 51 (3): 262-266.
125. Liu F, Millar SE. Wnt/beta-catenin signaling in oral tissue development and disease. *J Dent Res.* 2010; 89 (4): 318-330.
126. Tamura M, Nemoto E, Sato MM, Nakashima A i wsp. Role of the Wnt signaling pathway in bone and tooth. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2: 1405-1413.
127. Cai J, Mutoh N, Shin JO i wsp. Wnt5a plays a crucial role in determining tooth size during murine tooth development. *Cell Tissue Res.* 2011; 345 (3): 367-377.
128. Sarkar L, Sharpe PT. Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mech Dev* 1999; 85 (1-2): 197-200.
129. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG i wsp. A human *MSX1* homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet.* 1996; 13 (4): 417-421.
130. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN i wsp. Mutation of *PAX9* is associated with oligodontia. *Nat Genet* 2000; 24 (1): 18-19.
131. Satokata I, Maas R. *Msx1* deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet.* 1994; 6 (4): 348-56.
132. Peters H, Neubüser A, Kratochwil K, Balling R. *Pax9*-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev.* 1998; 12 (17): 2735-47.
133. Tao R, Jin B, Guo SZ. A novel missense mutation of the *EDA* gene in a Mongolian family with congenital hypodontia. *J Hum Genet* 2006; 51 (5): 498-502.
134. Deshmukh S, Pras hanth S. Ectodermal dysplasia: A genetic review. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012 Sep; 5 (3): 197-202.
135. Kantaputra PN, Kaewgahya M, Hatsadaloi A, Vogel P i wsp. *GREMLIN 2* Mutations and Dental Anomalies. *Journal of Dental Research.* 2015 Dec 94 (12): 1646-1652.
136. Azeem Z, Naqvi SK, Ansar M, Wali A i wsp. Recurrent mutations in functionally-related *EDA* and *EDAR* genes underlie X-linked isolated hypodontia and autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Archives of Dermatological Research.* 301 (8), 625-629.
137. Ye X, Attaie AB. Genetic Basis of Nonsyndromic and Syndromic Tooth Agenesis. *J Pediatr Genet.* 2016 Dec; 5 (4): 198-208.

138. Ryoo HM, Wang XP. Control of tooth morphogenesis by *RUNX2*. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2006; 16 (2): 143-54.
139. D'Souza RN, Aberg T, Gaikwad J I wsp. *Cbfa1* is required for epithelial - mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. *Development.* 1999; 126 (13): 2911-2920.
140. Wang XP, Fan J. Molecular genetics of supernumerary tooth formation. *Genesis.* 2011 Apr; 49 (4): 261-77.
141. Kunotai W, Ananpornruedee P, Lubinsky M, Pruksametanan A i wsp. Making extra teeth: Lessons from a *TRPS1* mutation. *Am J Med Genet A.* 2017;173 (1): 99-107.
142. Mascolo A, Boschetti E, Flanagan D. An ectodermal dysplasia patient treated with a small diameter implant supporting a single crown. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018 Aug 10;10:171-177.
143. Gholman RR, Kassir WM, El Meligy OAES: Dental Rehabilitation of a Child with Ectodermal Dysplasia. A Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019 Jul-Aug; 12 (4): 362–365.
144. Hegde K, Kashyap RR, Nair G, Nair PP. Familial ectodermal dysplasia: a peers' agony. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013200175.
145. Masse JF, Pérusse R. Ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child.* 1994 Jul; 71 (1): 1–2.
146. Siemińska-Piekarczyk B, Zadurska M. Wybrane choroby dziedziczne i wady rozwojowe w praktyce stomatologicznej. *Med. Tour Press International* 2008.
147. Zadurska M, Perkowski K, Marczyńska-Stolarek M, Osmólska-Bogucka A i wsp. Objawy dysplazji ektodermalnej według klasyfikacji Freire-Maia i Pinheiro. *Dental Forum* 2/ 2/ 2014/ XLII.
148. Luo E, Liu H, Zhao Q, Shi B i wsp. Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases. *Int J Oral Sci.* 2019 Feb 20; 11 (1): 9.
149. Onoszko M, Wojtaszek-Słomińska A. Wybrane zaburzenia zębowe pacjentów z całkowitym jednostronnym rozszczepem podniebienia pierwotnego i wtórnego. *Dental Forum* 1/ 2014/ XLII.
150. Szelaż J, Penkala J. Orthodontic Treatment of Primary and Secondary Cleft Palate in Mixed and Early Permanent Dentition. *Dent Med Probl.* 2007, 44, 1, 45–49.
151. Gaczkowska A, Biedziak B, Budner M, Zadurska Z i wsp. *PAX7* nucleotide variants and the risk of non-syndromic orofacial clefts in the Polish population. *Oral Dis.* 2019 Sep; 25 (6): 1608-1618.

152. Mostowska A, Hozyasz KK, Wojcicka K, Biedziak B i wsp. Polymorphic variants at 10q25.3 and 17q22 loci and the risk of non-syndromic cleft lip and palate in the Polish population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Jan; 94 (1): 42-6.
153. Hozyasz KK, Mostowska A, Wójcicki P, Lasota A i wsp. Nucleotide Variants of the BH4 Biosynthesis Pathway Gene GCH1 and the Risk of Orofacial Clefts. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan; 53 (1): 769-776.
154. Mostowska A, Wójcicki P, Kobus K, Trzeciak WH: Gene symbol. IRF6. Disease: Van der Woude syndrome. *Hum Genet*. 2005 May; 116 (6): 534.
155. Uzuner D, Celik MM, Toy E, Turkdonmez CO. Assessment of hypodontia in the Turkish patients referring to the orthodontic clinic: A retrospective study. *Eur J Dent*. 2013 Sep; 7 (Suppl 1): S009-S014.
156. Polder BJ, Van't Hof MA, van der Linden FPGM, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004 Jun; 32 (3): 217-26.
157. Sola RA, Sola PA, De La Cruz Pérez J, Sánchez IN i wsp. Prevalence of Hypodontia in a Sample of Spanish Dental Patients. *Acta Stomatol Croat*. 2018 Mar; 52 (1): 18–23.
158. Celikoglu M, Kazanci F, Miloglu O, Oztek O. Frequency and characteristics of tooth agenesis among an orthodontic patient population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1; 15 (5): e797-801.
159. Meza RS. Radiographic assessment of congenitally missing teeth in orthodontic patients. *Int J Paediatr Dent*. 2003 Mar; 13 (2): 112-6.
160. Salcido-García JF, Ledesma-Montes C, Hernández-Flores F, Pérez D. Frequency of supernumerary teeth in Mexican population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Nov-Dec 2004; 9 (5): 407-9; 403-6.
161. Pallikaraki G, Sifakakis I, Gizani S, Makou M. Developmental dental anomalies assessed by panoramic radiographs in a Greek orthodontic population sample. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2020 Apr; 21 (2): 223-228.
162. Finkelstein T, Shapira Y, Pavlidi AM, Schonberger S. Prevalence and Characteristics of Supernumerary Teeth in Israeli Orthodontic Patients. *J Clin Pediatr Dent*. 2019; 43 (4): 244-251.
163. Syriac G, Joseph E, S Rupesh S, Philip J. Prevalence, Characteristics, and Complications of Supernumerary Teeth in Nonsyndromic Pediatric Population of

- South India: A Clinical and Radiographic Study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017 Nov; 9 (Suppl 1): S231-S236.
164. Burhan As, Nawaya FR, Arabi Katbi ME, Al-Jawabra AS. Prevalence of supernumerary teeth in a nonsyndromic Syrian sample. *J Egypt Public Health Assoc.* 2015 Dec; 90 (4): 146-9.
 165. Al-Abdallah M, Al-Hadidi A, Hammad M, Al-Ahmad H i wsp. Prevalence and distribution of dental anomalies: a comparison between maxillary and mandibular tooth agenesis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015 Nov; 148 (5): 793-8.
 166. Guttal KS, Naikmasur VG, Bhargava P, Bathi RJ. Frequency of developmental dental anomalies in the Indian population. *Eur J Dent.* 2010 Jul; 4 (3): 263-9.
 167. Fekonja A. Prevalence of dental developmental anomalies of permanent teeth in children and their influence on esthetics. *J Esthet Restor Dent.* 2017; 29: 276-283.
 168. Yassin SM. Prevalence and distribution of selected dental anomalies among saudi children in Abha, Saudi Arabia. *J Clin Exp Dent* 2016 Dec 1; 8 (5): e485-e490.
 169. Luder HU. Malformations of the tooth root in humans. *Front Physiol* 2015 Oct 27; 6: 307.
 170. Patil S, Doni B, Kaswan S, Rahman F. Prevalence of taurodontism in the North Indian population. *J Clin Exp Dent.* 2013 Oct 1; 5 (4): e179-82.
 171. Bronoosh P, Haghnegahdar A, Dehbozorgi M. Prevalence of taurodontism in premolars and molars in the South of Iran. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* Winter 2012; 6 (1): 21-4.
 172. Kaczor-Urbanowicz K, Zadurska M, Czochrowska E. Impacted teeth: An interdisciplinary prospective. *Adv Clin Exp Med.* 2016, 25, 3, 575-585.
 173. Bilge NH, Yeşiltepe S, Törenek Ağırman K, Çağlayan F i wsp. Investigation of prevalence of dental anomalies by using digital panoramic radiographs. *Folia Morphol (Warsz).* 2018; 77 (2): 323-328.
 174. Laganà G, Venza N, Borzabadi-Farahani A, Fabi F i wsp. Dental anomalies: prevalence and associations between them in a large sample of non-orthodontic subjects, a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2017 Mar 11; 17 (1): 62.
 175. Ericsson S, Kurol J. Radiographic assessment of canine eruption In children with clinical signs of eruption disturbances. *Eur J Orthod.* 1986; 8: 133-40.
 176. Matsumoto MAN, Sasso Stuanı MB. Tooth transposition: a multidisciplinary approach. *Dental Press J Orthod.* 2018 Jan; 23 (1): 97-107.

177. Scerri ES, McDonald F, Camilleri S. Comparison of the dental anomalies found in maxillary canine- first premolar transposition cases with those in palatal displaced canine cases. *Eur J of Orthod.* 2016, 79-84.
178. Camilleri S. Maxillary canine anomalies and tooth agenesis. *Europ J of Orthod.* 2005; 27: 450-456.
179. Shapira Y, Kuftinec MM. Maxillary tooth transpositions: characteristic features and accompanying dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001 Feb; 119 (2): 127-34.
180. Denkwicz K, Samczyk B, Tomaszewski T, Różyło-Kalinowska I. Reinkluzyja zęba 55 zaobserwowana w badaniu metodą tomografii stożkowej - Opis przypadku. *Dental Forum* 2017/1/XLV.
181. J Kurol. Infraocclusion of primary molars: an epidemiologic and familial study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1981 Apr; 9 (2): 94-102.
182. Zadurska M. Oligodontia w aspekcie wybranych objawów dysplazji ektodermalnej. *Rozprawa habilitacyjna.* Warszawski Uniwersytet Medyczny. 2011; 114.
183. Soni HK, Joshi M, Desai H, Vasavada M. An orthopantomographic study of prevalence of hypodontia and hyperdontia in permanent dentition in Vadodara, Gujarat. *Indian J Dent Res.* Jul-Aug 2018; 29 (4): 529-533.
184. Gracco ALT, Zanatta S, Valvecchi FF, Bignotti D i wsp. Prevalence of dental agenesis in a sample of Italian orthodontic patients: An epidemiological study. *Prog Orthod.* 2017 Oct 16; 18 (1): 33.
185. McNamara C, Foley T, McNamara CM. Multidisciplinary management of hypodontia in adolescents: Case report. *J Can Dent Assoc.* 2006 Oct; 72 (8): 740-6.
186. Kim YH. Investigation of hypodontia as clinically related dental anomaly: prevalence and characteristics. *ISRN Dent.* 2011; 2011: 246135.
187. Fekonja A. Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J of Orthod.* 2005; 27; 457-60.
188. HEDAyati Z, Dashlibrun YN. The prevalence and distribution pattern of hypodontia among orthodontic patients in Southern Iran. *Eur J Dent.* 2013 Sep; 7 (Suppl 1): S078-S082.
189. Bergendal B, Norderyd J, Bågesund M, Holst A. Signs and symptoms from ectodermal organs in young Swedish individuals with oligodontia. *Int J Paediatr Dent.* 2006 Sep; 16 (5): 320-6.

190. Nordgarden H, Jensen JL, Storhaug K. Oligodontia is associated with extra-oral ectodermal symptoms and low whole salivary flow rates. *Oral Dis* 2001 Jul; 7 (4): 226-32.
191. Gokkaya B, Oflezer OG, Ozdil NY, Kargul B. Is there any relationship between hypodontia and hyperdontia with taurodontism, microdontia and macrodontia? A retrospective study. *Niger J Clin Pract.* 2020 Jun; 23 (6): 805-810.
192. Choi SJ, Lee JW, Song JH. Dental anomaly patterns associated with tooth agenesis. *Acta Odontol Scand.* 2017 Apr; 75 (3): 161-165.
193. Peck L, Peck S, Attia Y. Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis. *Angle Orthod.* Summer 1993; 63 (2): 99-109; discussion 110.
194. Shalish M, Peck S, Wasserstein A, Peck L. Increased occurrence of dental anomalies associated with infraocclusion of deciduous molars. *Angle Orthod.* 2010 May; 80 (3): 440-5.
195. Gomes RR, Calaça da Fonseca JA, Paula LM, Faber J. Prevalence of hypodontia in orthodontic patients in Brasilia, Brazil. *Eur J Orthod.* 2010 Jun; 32 (3): 302-6.
196. T Baccetti. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Orthod.* 1998 Jun; 68 (3): 267-74.
197. Kariya PB, Sweta Singh S, Narayan Kulkarni N, Arora N. Bimaxillary concomitant hypohyperdontia in a 10-year-old child. *BMJ Case Rep.* 2017 Aug 10; 2017: bcr2017220683.
198. Zadurska M, Sieminska-Piekarczyk B, Maciejak D, Wyszomirska-Zdybel B. Concomitant hypodontia and hyperodontia: an analysis of nine patients. *Acta Odontol Scand.* 2012 Mar; 70 (2): 154-9.
199. Varela M, Arrieta P, Ventureira C. Non-syndromic concomitant hypodontia and supernumerary teeth in an orthodontic population. *Eur J Orthod.* 2009 Dec; 31 (6): 632-7.
200. Nuvvula S, Kiranmayi M, Shilpa G, Nirmala SVSG. Hypohyperdontia: Agenesis of three third molars and mandibular centrals associated with midline supernumerary tooth in mandible. *Contemp Clin Dent.* 2010 Jul; 1 (3): 136-41.
201. Yamashiro T, Zheng L, Shitaku Y, Saito M i wsp. *WNT10A* regulates dentin sialophosphoprotein mRNA expression and possibly links odontoblast differentiation and tooth morphogenesis. *Differentiation.* 2007 Jun; 75 (5): 452-62.

202. Wang KY, Yamada S, Izumi H, Tsukamoto M i wsp. Critical in vivo roles of *WNT10A* in wound healing by regulating collagen expression/synthesis in *WNT10A*-deficient mice. PLoS One. 2018 Mar 29; 13 (3): e0195156.
203. Yang J, Wang SK, Choi M, Reid BM i wsp. Taurodontism, variations in tooth number, and misshapened crowns in *WNT10A* null mice and human kindreds. Mol Genet Genomic Med. 2015 Jan; 3 (1): 40-58.
204. Yu M, Liu Y, Wang Y, Wong SW. Epithelial *WNT10A* Is Essential for Tooth Root Furcation Morphogenesis. J Dent Res. 2020 Mar; 99 (3): 311-319.
205. Arzoo PS, Klar J, Bergendal B, Norderyd J. *WNT10A* mutations account for ¼ of population-based isolated oligodontia and show phenotypic correlations. Am J Med Genet A. 2014 Feb;164A (2): 353-9.
206. Bohring A, Stamm T, Spaich C, Haase C i wsp. *WNT10A* mutations are a frequent cause of a broad spectrum of ectodermal dysplasias with sex-biased manifestation pattern in heterozygotes. Am J Hum Genet. 2009 Jul; 85 (1): 97-105.
207. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S i wsp. Only four genes (*EDA1*, *EDAR*, *EDARADD*, and *WNT10A*) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. Hum Mutat. 2011 Jan; 32 (1): 70-2.
208. Plaisancié J, Bailleul-Forestier I, Gaston V, Vaysse F i wsp. Mutations in *WNT10A* are frequently involved in oligodontia associated with minor signs of ectodermal dysplasia. Am J Med Genet A. 2013 Apr; 161A (4): 671-8.
209. Francois Clauss 1, Etienne Waltmann 2, Philippe Barriere 3, Smaïl Hadj-Rabia i wsp. Dento-maxillo-facial phenotype and implants-based oral rehabilitation in Ectodermal Dysplasia with *WNT10A* gene mutation: report of a case and literature review. J Craniomaxillofac Surg 2014 Sep;42(6):e346-51.
210. Tardieu C, Jung S, Niederreither K, Prasad M i wsp. Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with *WNT10A* gene mutations: A multicentric genotype-phenotype study. Clin Genet. 2017 Nov; 92 (5): 477-486.
211. Wawer L. Sens nonsensu czyli na straży jakości mRNA. Postępy biochemii. Tom 63 Nr 3 (2017).
212. Abdalla EM, Mostowska A, Jagodziński PP, Dwidar K i wsp. A novel *WNT10A* mutation causes non-syndromic hypodontia in an Egyptian family. Arch Oral Biol. 2014 Jul; 59 (7): 722-8.

213. Song S, Zhao R, He H, Zhang J i wsp. *WNT10A* variants are associated with non-syndromic tooth agenesis in the general population. *Hum Genet.* 2014 Jan;133 (1): 117-24.
214. Pinho T, Maciel P, Lemos C, Sousa A. Familial aggregation of maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res.* 2010 Jun; 89 (6): 621-5.
215. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Matuszewska-Trojan S i wsp. *WNT10A* coding variants and maxillary lateral incisor agenesis with associated dental anomalie. *Eur J Oral Sci.* 2015 Feb;123 (1): 1-8.
216. Liu F, Millar SE. Wnt/beta-catenin signaling in oral tissue development and disease. *J Dent Res.* 2010 Apr; 89 (4): 318-30.
217. Mostowska A, Hozyasz KK, Biedziak B, Wojcicki P. Genotype and haplotype analysis of WNT genes in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Oral Sci.* 2012 Feb; 120 (1): 1-8.
218. Chiquet BT, Blanton SH, Burt A, Ma D. Variation in WNT genes is associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Hum Mol Genet.* 2008 Jul 15; 17 (14): 2212-8.
219. <http://www.informatics.jax.org/>
220. Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S. Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodysplasin-A. *J Biol Chem.* 2001 Jun 1; 276 (22): 18819-27.
221. Pääkkönen K, Cambiaghi S, Novelli G, Ouzts LV. The mutation spectrum of the *EDA* gene in X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia. *Hum Mutat.* 2001 Apr;17 (4): 349.
222. Wu JY, Yu M, Sun SC, Fan ZZ i wsp. Detection of *EDA* gene mutation and phenotypic analysis in patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020 Dec 9; 53 (1): 24-33.
223. Reyes-Realí J, Mendoza-Ramos MI, Garrido-Guerrero E, Méndez-Catalá CF i wsp. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *Int J Dermatol.* 2018 Aug; 57 (8): 965-972.
224. He HY, Liu Y, Han D, Liu HC. *EDA* mutation screening and phenotype analysis in patients with tooth agenesis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016 Aug 18; 48 (4): 686-691.

225. Song S, Han D, Qu H, Gong Y i wsp. *EDA* gene mutations underlie non-syndromic oligodontia. *J Dent Res*. 2009 Feb; 88 (2): 126-31.
226. Tao R, Jin B, Guo SZ, Qing W i wsp. A novel missense mutation of the *EDA* gene in a Mongolian family with congenital hypodontia. *J Hum Genet*. 2006; 51 (5): 498-502.
227. Tarpey P, Pemberton TJ, Stockton DW, Das P i wsp. A novel Gln358Glu mutation in ectodysplasin A associated with X-linked dominant incisor hypodontia. *Am J Med Genet A*. 2007 Feb 15; 143 (4): 390-4.
228. Yang Y, Luo L, Xu J, Zhu P i wsp. Novel *EDA* p.Ile260Ser mutation linked to non-syndromic hypodontia. *J Dent Res*. 2013 Jun; 92 (6): 500-6.
229. Nikopensius T, Annilo T, Jagomägi T, Gilissen C. Non-syndromic tooth agenesis associated with a nonsense mutation in ectodysplasin-A (*EDA*). *J Dent Res*. 2013 Jun; 92 (6): 507-11.
230. Arte S, Parmanen S, Pirinen S, Alaluusua S i wsp. Candidate gene analysis of tooth agenesis identifies novel mutations in six genes and suggests significant role for WNT and *EDA* signaling and allele combinations. *PLoS One* 2013 Aug 22;8(8):e73705
231. Lejeune S, Guillemot F, Triboulet JP, Cattan S i wsp. Low frequency of *AXIN2* mutations and high frequency of *MUTYH* mutations in patients with multiple polyposis. *Hum Mutat*. 2006 Oct; 27 (10): 1064.
232. Callahan N, Modesto A, Meira R, Seymen F. Axis inhibition protein 2 (*AXIN2*) polymorphisms and tooth agenesis. *Arch Oral Biol*. 2009 Jan; 54 (1): 45-9.
233. Lammi L, Halonen K, Pirinen S, Thesleff I i wsp. A missense mutation in *PAX9* in a family with distinct phenotype of oligodontia. *Eur J Hum Genet*. 2003 Nov; 11 (11): 866-71.
234. Hlouskova A, Bielik P, Bonczek O, Balcar Vj i wsp. Mutations in *AXIN2* gene as a risk factor for tooth agenesis and cancer: A review. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017 Jul; 38 (3):131-137.
235. Dinckan N, Du R, Petty LE, Coban-Akdemir Z i wsp. Whole-Exome Sequencing Identifies Novel Variants for Tooth Agenesis. *J Dent Res*. 2018 Jan; 97 (1): 49-59.
236. Yu M, Fan Z, Wong SW, Sun K i wsp. *LRP6* dynamic expression in tooth development and mutations in oligodontia. *J Dent Res*. 2021 Apr;100 (4): 415-422.

237. Wang H, Liu Y, Zheng Y, Zhao X i wsp. A novel missense mutation of *LRP6* identified by whole-exome sequencing in a Chinese family with non-syndromic tooth agenesis. *Orthod Craniofac Res.* 2021 May; 24 (2): 233-240.
238. Massink MPG, Créton MA, Spanevello F, Fennis WMM i wsp. Loss-of-function mutations in the WNT Co-receptor *LRP6* cause autosomal-dominant oligodontia. *Am J Hum Genet.* 2015 Oct 1; 97 (4): 621-6.
239. Ockeloen CW, Khandelwal DK, Dreesen K, Ludwig KU i wsp. Novel mutations in *LRP6* highlight the role of WNT signaling in tooth agenesis. *Genet Med.* 2016 Nov; 18 (11): 1158-1162.
240. Keskin G, Kadri Karaer K, Gündoğar ZU. Targeted next-generation sequencing (NGS) analysis of mutations in nonsyndromic tooth agenesis candidate genes: Analysis of a Turkish cohort. *J Orofac Orthop.* 2021 Mar 16.
241. Liutao Z, Miao Yu M, Wong SW, Qu H i wsp. Comparative analysis of rare *EDAR* mutations and tooth agenesis pattern in *EDAR*- and *EDA*-associated nonsyndromic oligodontia. *Hum Mutat.* 2020 Nov; 41 (11):1957-1966.
242. Chen YT, Liu HC, Han D, Liu Y i wsp. Association between *EDAR* Polymorphisms and Non-Syndromic Tooth Agenesis in the Chinese Han Population. *Chin J Dent Res.* 2017; 20 (3): 153-159.
243. Falk Kieri C, Bergendal B, K Lind LK, Schmitt-Egenolf M i wsp. *EDAR*-induced hypohidrotic ectodermal dysplasia: a clinical study on signs and symptoms in individuals with a heterozygous c.1072C > T mutation. *BMC Med Genet.* 2014 May 16; 15:57.
244. Schneider H, Mühle C, Pacho F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol.* 2007 Dec; 86 (11-12): 701-17.
245. Kiritsi D, Has C, Bruckner-Tuderman L. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Cell Adh Migr.* 2013 Jan 1; 7(1): 135–141.
246. Amano S, Akutsu N, Ogura Y, Nishiyama T. Increase of laminin 5 synthesis in human keratinocytes by acute wound fluid, inflammatory cytokines and growth factors, and lysophospholipids. *Br J Dermatol.* 2004 Nov; 151 (5): 961-70.
247. Akutsu N, Amano S, Nishiyama T. Quantitative analysis of laminin 5 gene expression in human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2005 May; 14 (5): 329-35.
248. McGrath JA, Gatalica B, Li K, Dunnill MG i wsp. Compound heterozygosity for a dominant glycine substitution and a recessive internal duplication mutation in the

- type XVII collagen gene results in junctional epidermolysis bullosa and abnormal dentition. *Am J Pathol.* 1996 Jun; 148 (6): 1787–1796.
249. Gostyńska KB, Yuen WY, Anna Maria Gerdina Pasmooij AM, Stellingsma C i wsp. Carriers with functional null mutations in *LAMA3* have localized enamel abnormalities due to haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet.* 2016 Jan; 25 (1): 94-99.
 250. Yuen WYY, Pasmooij AMG, Stellingsma C, Jonkman MF. Enamel defects in carriers of a novel *LAMA3* mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol.* 2012 Nov; 92 (6): 695-6.
 251. Hu JCC, Chun YHP, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs.* 2007; 186 (1): 78-85.
 252. Kirkham J, Robinson C, Strafford SM, Shore RC i wsp. The chemical composition of tooth enamel in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Significance with respect to dental caries. *J Dent Res.* 1996 Sep; 75 (9): 1672-8.
 253. Ranugha P, Shastry V. A novel mutation in *LAMA3A* gene in a child with laryngo-onycho-cutaneous syndrome from the Indian subcontinent. *Indian J Dermatol Venereol Leprol. Sep-Oct 2020;* 86 (5): 555-559.
 254. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT i wsp. Association of variation in the *LAMA3* gene, encoding the alpha-chain of laminin 5, with atopic dermatitis in a German case-control cohort. *BMC Dermatol* 2014 Nov 3; 14: 17.
 255. Fujimaki T, Kato K, Yokoi K, Oguri M i wsp. Association of genetic variants in *SEMA3F*, *CLEC16A*, *LAMA3*, and *PCSK2* with myocardial infarction in Japanese individuals. *Atherosclerosis.* 2010 Jun; 210 (2): 468-73.
 256. Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev.* 2000; 14: 1553–77.
 257. Milani D, Manzoni FMP, Pezzani L, Ajmone P i wsp. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr.* 2015 Jan 20; 41:4.
 258. Coupry I, Roudaut C, Stef M, Delrue MA, Marche M, Burgelin I i wsp. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybis syndrome. *J Med Genet.* 2002;39:415–21.
 259. Bentivegna A, Milani D, Gervasini C, Castronovo P i wsp. Rubinstein-Taybi syndrome. Spectrum of *CREBBP* mutations in Italian patients. *BMC Med Genet.* 2006; 7:77.

260. Menke LA, Gardeitchik T, Hammond P, Heimdal KR i wsp. Further delineation of an entity caused by *CREBBP* and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018 Apr; 176 (4): 862-876.
261. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S. *CREBBP* mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2011 Mar 10; 471 (7337): 235-9.
262. Hu JCC, Chun YHP, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs*. 2007; 186 (1): 78-85.
263. Lévy J, Capri Y, Rachid M, Dupont C i wsp. *LEF1* haploinsufficiency causes ectodermal dysplasia. *Clin Genet* 2020 Apr; 97 (4): 595-600.
264. Stricker S, Rauschenberger V, Schambony A. ROR-Family Receptor Tyrosine Kinases. *Curr Top Dev Biol* 2017; 123: 105-142.
265. Bacino CA, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA i wsp. ROR2-Related Robinow syndrome. University of Washington, Seattle; 1993–2021. 2005 Jul 28.
266. Roifman M, Brunner H, Lohr J, Mazzeu J i wsp. Autosomal dominant Robinow syndrome. University of Washington, Seattle; 1993–2020; 2015 Jan 8.
267. Mazzeu JF, Pardono E, Vianna-Morgante AM, Richieri-Costa A i wsp. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of Robinow syndrome. *Am J Med Genet A* 2007 Feb 15; 143 (4): 320-5.
268. Ma SSQ, Srivastava S, Llamosas E, Hawkins NJ. ROR2 is epigenetically inactivated in the early stages of colorectal neoplasia and is associated with proliferation and migration. *BMC Cancer* 2016 Jul 20; 16: 508.
269. Lizończyk B, Pielech K, Panaś M, Stós W. Leczenie ortodontyczne pacjentów z dysplazją obojczykowo-czaszkową. Systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Forum Ortod* 2020; 16 (4): 307-17.
270. Toshihisa Komori T. Molecular mechanism of *RUNX2* - Dependent bone development. *Mol Cells* 2020 Feb 29; 43 (2): 168-175.
271. Jiang Q, Qin X, Yoshida CA, Komori H i wsp. Antxr1, which is a target of *RUNX2* regulates chondrocyte proliferation and apoptosis. *Int J Mol Sci* 2020 Mar 31; 21 (7): 2425.
272. Järvinen E, Shimomura-Kuroki J, Balic A, Jussila M i wsp. Mesenchymal Wnt/ β -catenin signaling limits tooth number. *Development* 2018 Feb 21; 145 (4): dev158048.

273. Molin A, Lopez-Cazaux S, Pichon O, Vincent M i wsp. Patients with isolated oligo/hypodontia caused by *RUNX2* duplication. *Am J Med Genet A*. 2015 Jun; 167 (6): 1386-90.
274. Merametdjian L, Prud'Homme T, Le Caignec C, Isidor B i wsp. Oro-dental phenotype in patients with *RUNX2* duplication *Eur J Med Genet* 2019 Feb; 62 (2): 85-89.
275. Berk DR, Armstrong NL, Shinawi M, Whelan AJ. ADULT syndrome due to an R243W mutation in *TP63*. *Int J Dermatol* 2012 Jun; 51 (6): 693-6.
276. Petitjean A, Hainaut P, Caron de Fromentel C. *TP63* gene in stress response and carcinogenesis: A broader role than expected. *Bull Cancer* 2006 Dec; 93 (12): E126-35.
277. De Aquino da Silva VS, Prado-Gomes Pedreira R, Fornias Sperandio F, Alves Nogueira D i wsp. Odontomas are associated with impacted permanent teeth in orthodontic patients. *J Clin Exp Dent* 2019 Sep 1; 11 (9): e790-e794.
278. Dunfee BL, Sakai O, Pistey R, Gohel A. Radiologic and pathologic characteristics of benign and malignant lesions of the mandible. *Radiographics* Nov-Dec 2006; 26 (6): 1751-68.
279. Philipsen HP, Reichart PA, Praetorius F. Mixed odontogenic tumours and odontomas. Considerations on interrelationship. Review of the literature and presentation of 134 new cases of odontomas. *Oral Oncol*. 1997 Mar; 33 (2): 86-99.
280. Pippi R. Odontomas and supernumerary teeth. Is there a common origin? *Int J Med Sci* 2014 Nov 12; 11 (12): 1282-97.
281. Bergholz J, Xiao ZX. Role of p63 in development, tumorigenesis and cancer progression. *Cancer Microenviron* 2012 Dec; 5 (3): 311-22.
282. Chalothorn LA, Beeman CS, Ebersole JL, Kluemper GT i wsp. Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer. A case-controlled study. *J Am Dent Assoc* 2008 Feb; 139 (2): 163-9.
283. AH Al-Ani, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR i wsp. Hypodontia. An Update on Its Etiology, Classification, and Clinical Management. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 9378325.
284. Gregorczyk-Magal I, Marta U, Kołodziej I, Jurczak A i wsp. Protetyczne metody leczenia hipodoncji w wieku rozwojowym na podstawie przeglądu piśmiennictwa. *Nowa Stomatol*. 4/2013, 171-174.

285. Jędrzysek A, Kmiecik M, Paszkiewicz A. Przegląd współczesnej wiedzy na temat hipodoncji. *Dent Med Probl.* 2009, 46, 1, 118-125.
286. Leonardi R, Barbato E, Vichi M, Caltabiani M. A sella turcica bridge in subjects with dental anomalies. *Eur J Orthod.* 28 (2006) 580-585.
287. Bello S, Olatunbosun W, Adoye J, Adebayo A i wsp. Prevalence and presentation of hyperdontia in a non-syndromic, Mied Nigerian population. *J Clin Exp Dent* 2019; 11 (10): e930-6.
288. Smith JD. Hyperdontia. Report of case. *J Am Dent Assoc.* 1969; 79: 1191-2.
289. Primosch RE. Anterior supernumerary teeth - assessment and surgical intervention in children. *Pediatr Dent.* 1981; 3: 2014-15.
290. Sykaras S. Mesiodens in primary and permanent dentitions: Report of a case. *Oral Surg Oral Med Pathol.* 1975; 39: 870-4.
291. Olszewski D, Grzesiak-Janias G, Janias A. Zaburzenia wyrzynania zębów spowodowane zębem nadliczbowym. *Dental Forum.* 1/ 2009/ XXXVII 95-99.
292. Wychowański P, Wojtowicz A, Kalinowski E, Kukuła K i wsp. Występowanie zębów dodatkowych i nadliczbowych u pacjentów Zakładu Chirurgii Stomatologicznej IS AM w Warszawie - opracowanie epidemiologiczne. *Nowa Stomatol.* 4/ 2005, 187-191.
293. Tripathi S, Singh RD, Singh SV, Arya D. Maxillary canine transposition - A literature review with case report. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2014 May –Aug; 4 (2): 155-158.
294. Hekmatfar S, Jafari K, Zadfatih F, Mousavi S. Maxillary canine- second molar transposition: A rare case report. *J Dent Res Dent Clin Prospect* 2017; 11 (2): 131-134.
295. Nambir S, Mogra S, Shetty S. Transposition of teeth: A forensic perspective. *J Forensic Dent Sci.* 2014 Sep-Dec; 6(3): 151-153.
296. Soroka-Letkiewicz B, Grzyb A, Orzelska-Blomberg M, Wojtaszek- Słomińska A i wsp. Wczesne i odległe następstwa reinkluzji w materiale własnym. *Ann Acad Med GEDAn.* 2017, 47, 75-86.
297. Sobolewska-Siemieniuk M, Grabowska SZ, Duraj E. Objawy kliniczne i radiologiczne reinkluzji zębów - przegląd piśmiennictwa i opis pięciu przypadków. *Czas Stomatol.* 2004; LVII (3): 213-219.

298. Becker A, Karnei RM: The effects of infraocclusion. Part 1. Tilting of the adjacent teeth and local space loss. *AM J Orthod Dentofac Orthop* 1992; 102 (3): 256-264.
299. Janiszewska-Olszowska J, Syryńska M, Sporniak-Tutak K. Reinkluzja stałych zębów trzonowych- objawy, występowanie, przyczyny, leczenie. *Dent. Med. Probl.* 2007, 44, 3, 361-365.
300. Broadbent BH. Odontogenic development of occlusion. *Angle Orthod.* 1941, 11, 223-241.
301. Bacetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *The Angle Orthod Vol* 68 No. 3 1998.
302. Peck S, Peck L, Kataja M. The palataly displaced canine as dental anomaly of genetic origin. *Angle Orthod.* 1994; 64: 249-56.
303. Szarmach I, Waszkiel D, Marczuk-Kolada G. Wpływ wieku badanych na przebieg i czas sprowadzania zatrzymanych kłów w szczęce do łuku zębowego. *Czas Stomat.* 2006, LIX, 2, 118-125.
304. Richardson G, Russel KA. A review of impacted permanent maxillary cuspids- diagnosis and prevention. *J Can Dent Assoc* 2000; 66: 497-501.
305. Zabel M. Patomechanizm zatrzymania górnych stałych kłów oraz diagnostyka i ocena radiologiczna ich położenia. *Dent Med Probl.* 2006, 43, 282-287.
306. Becker A, Chaushu S. Etiology of maxillary canine impaction: A review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015 Oct; 148(4):557-67.
307. Kuchta E, Macikowska K i wsp. Postępowanie ortodontyczno-chirurgiczne w przypadku kłów zatrzymanych. *Forum Ortod.* 2016; 12: 215-23.
308. Abramczyk J, Kresa P, Czochrowska E, Pietrzak-Bilińska B i wsp. Anomalie towarzyszące zatrzymanym kłom. *Forum Ortod.* 2015; 11 (1): 16-24.
309. Robel W, Dunin-Wilczyńska I, Dobrowolska-Zarzycka M, Robel U. Ciężka resorpcja siekacza bocznego i przyśrodkowego w szczęce spowodowana przez kiel zatrzymany. Opis przypadku i przedstawienie wyniku trzynastomiesięcznej obserwacji. *Forum Ortod.* 2012; 8 (4): 196-2016.
310. <http://www.genomed.pl/index.php/pl/sekwencjonowanie-genomowe>
311. <http://www.genomed.pl/index.php/pl/technologie>

9. SPIS RYCIN

Rycina 1. Molekularna sygnalizacja podczas rozwoju korony zęba.....	11
Rycina 2. Fazy wyrzynania zębów.....	13
Rycina 3. Hipodoncja zębów 31 i 41.	16
Rycina 4. Dodatkowy boczny siekacz w szczęce po stronie prawej.....	18
Rycina 5. Reinkluzja zęba 54 i zatrzymany ząb 24.	19
Rycina 6. Zaburzenia morfologii zębów.	21
Rycina 7. Zatrzymany ząb 23.....	23
Rycina 8. Identyfikacja wariantu c.1028A>G genu <i>EDA</i> u pacjenta numer 17.	57
Rycina 9. Identyfikacja wariantu c.321C>A genu <i>WNT10A</i> u pacjentów numer 1, 7 i 43.	58
Rycina 10. Identyfikacja wariantu c.2292_2302delGGTTGTCACCTT genu <i>AXIN2</i> u pacjenta numer 4.....	59
Rycina 11. Identyfikacja wariantu c.256A>C genu <i>EDAR</i> u pacjenta numer 24.	60
Rycina 12. Identyfikacja wariantu c.1418G>C genu <i>LRP6</i> u pacjenta numer 19.	61
Rycina 13. Identyfikacja wariantu c.337C>T genu <i>WNT10A</i> u pacjenta numer 21.	62
Rycina 14. Identyfikacja wariantów genu <i>WNT10A</i> u pacjenta numer 13.	63
Rycina 15. Identyfikacja wariantów genu <i>WNT10A</i> u pacjenta numer 11.	64
Rycina 16. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu <i>WNT10A</i> u pacjentów numer 14 i 30.	65
Rycina 17. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu <i>WNT10A</i> u pacjentów numer 2 i 3.66	
Rycina 18. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu <i>WNT10A</i> u pacjentów numer 15 i 16.	67
Rycina 19. Identyfikacja wariantu c.1034T>C genu <i>WNT10A</i> u pacjentów numer 15 i 16.	68
Rycina 20. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu <i>WNT10A</i> oraz c.4678G>A genu <i>CREBBP</i> u pacjenta numer 20.	69
Rycina 21. Identyfikacja wariantu c.682T>A genu <i>WNT10A</i> oraz c.1594C>G genu <i>TP63</i> u pacjenta numer 42.	70
Rycina 22. Identyfikacja wariantu c.1A>G genu <i>AJUBA</i> u pacjenta numer 46.	71
Rycina 23. Identyfikacja wariantu c.1935T>G genu <i>LAMA3</i> u pacjenta numer 45.	72
Rycina 24. Identyfikacja wariantu c.285G>C genu <i>LEF1</i> u pacjenta numer 40.	73

Rycina 25. Identyfikacja wariantu c.496G>A genu <i>LRP6</i> u pacjenta numer 18.....	74
Rycina 26. Identyfikacja wariantu c.2234G>A genu <i>PLXNA2</i> u pacjenta numer 44. ...	75
Rycina 27. Identyfikacja wariantu c.640C>A genu <i>RUNX2</i> oraz c.1895delC genu <i>ROR2</i> u pacjenta numer 35.	76
Rycina 28. Zidentyfikowane warianty genu <i>WNT10A</i>	84

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wykaz stosowanej aparatury naukowo-badawczej oraz sprzętów laboratoryjnych.	37
Tabela 2. Charakterystyka panelu NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki.....	41
Tabela 3. Sekwencje starterów do sekwencjonowania DNA oraz warunki amplifikacji.	44
Tabela 4. Skład mieszaniny reakcyjnej do amplifikacji DNA metodą PCR.	45
Tabela 5. Etapy i profil temperaturowo-czasowy reakcji PCR.....	45
Tabela 6. Sekwencje starterów do analizy PCR-HRM oraz warunki reakcji.	47
Tabela 7. Skład mieszaniny reakcyjnej do reakcji PCR-HRM.....	48
Tabela 8. Etapy i profil temperaturowo-czasowy reakcji PCR-HRM.	48
Tabela 9. Zbiorcze zestawienie nieprawidłowości zębowych dotyczących zębów stałych w badanej grupie.....	50
Tabela 10. Ilościowe zestawienie nieprawidłowości zębowych u poszczególnych pacjentów w badanej grupie.	51
Tabela 11. Zidentyfikowane warianty nukleotydowe, wyniki genotypowania oraz rozpoznanie ortodontyczne z wywiadem rodzinnym.	78
Tabela 12. Charakterystyka i ocena patogenności zidentyfikowanych wariantów nukleotydowych.....	80
Tabela 13. Korelacje genotypowo-fenotypowe badanych ze zidentyfikowanymi wariantami genu <i>WNT10A</i>	85
Tabela 14. Panel NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki - lista genów (n = 422).....	155
Tabela 15. Wynik analizy NGS panelu 442 genów dla pacjenta numer 42.	174

11. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Rozkład płci w badanej grupie.....	34
Wykres 2. Rozkład wieku w badanej grupie.....	35
Wykres 3. Ilość nieprawidłowości zębowych w badanej grupie.....	52
Wykres 4. Rozkład ilości braków zawiązków zębów w badanej grupie.....	53
Wykres 5. Liczba brakujących zębów w szczęce w badanej grupie.....	53
Wykres 6. Liczba brakujących zębów w żuchwie w badanej grupie.....	54
Wykres 7. Liczba braków w poszczególnych grupach zębowych w badanej grupie.....	54
Wykres 8. Braki poszczególnych zębów w szczęce u pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu <i>WNT10A</i>	86
Wykres 9. Braki poszczególnych zębów w żuchwie u pacjentów ze zidentyfikowanymi wariantami genu <i>WNT10A</i>	86

12. Załącznik- zgoda Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 533/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentyści (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 489); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. i w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 29 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobu (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1298); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 16 maja 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu:

dr hab. n. med. Barbara Biedziak
dr hab. n. med. Adrianna Mostowska

Miejsce prowadzenia badań:

Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

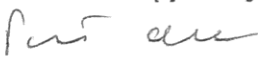
Główny badacz: lek. dent. Agnieszka Bogdanowicz

Temat badań:

„Identyfikacja czynników genetycznych w nieprawidłowościach zębowych”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji


prof. zw. dr hab. med. Paweł Checiński

5:53/18
Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr z dnia 16.05.2018r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	ks. prof. dr hab. Andrzej Bohdanowicz	teologia	Wydział Teologiczny Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Wieszowa 2/4, Poznań	
6.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
7.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
8.	mgr Krystyna Malingier	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Zakład Zdrowia Publicznego UMP, ul. Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Wojciech Służewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
12.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
13.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
14.	prof. dr hab. Joanna Twarowska- Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	

13. SUPPLEMENT

Tabela 14. Panel NGS dla wad rozwojowych części twarzowej czaszki - lista genów (n = 422)

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>ABCA4</i>	* 601691			X			NO	NO		
<i>ACSS2</i>	* 605832			X			NO	NO		
<i>ACVR2A</i>	* 102581						rozszerzenie podniebienia	brak siekaczy		
<i>ADAMTS1</i>	* 605174					X	NO	NO		
<i>ADAMTS2</i>	* 604539		X				NO	nieprawidłowa morfologia trzonowców		
<i>ADAMTS20</i>	* 611681			X			NO	NO		
<i>ADAMTS9</i>	* 605421			X			NO	NO		
<i>ADAMTSL1</i>	* 609198					X	NO	NO		
<i>ADGRL2</i>	* 607018			X			NO	NO		
<i>ADK</i>	* 102750					X	NO	NO		
<i>AJUBA</i>	* 609066					X	NO	NO		
<i>ALPL</i>	* 171760						NO	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>ALX1</i>	* 601527						NO	NO		
<i>ALX3</i>	* 606014						pośrodkowy rozszczep twarzy	NO		
<i>ALX4</i>	* 605420						NO	NO		
<i>AMB</i>	* 601259						NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>ANTXR1</i>	* 606410		X				NO	nieprawidłowy rozwój zębów	X	
<i>APC</i>	* 611731						NO	brak zębów		
<i>APOC2</i>	* 608083			X			NO	NO		
<i>ARHGAP21</i>	* 609870					X	NO	NO		
<i>ARHGAP29</i>	* 610496			X			nieprawidłowy rozwój podniebienia; fuzja wyrostków podniebiennych z językiem i żuchwą	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargę / podniebienie	zęby		
<i>ARID3B</i>	* 612457			X			NO	NO		
<i>ARVCF</i>	* 602269						NO	NO		
<i>AXIN1</i>	* 603816						NO	NO		X
<i>AXIN2</i>	* 604025		X	X	X		NO	NO		
<i>BAALC</i>	* 606602			X			NO	NO		
<i>BARX1</i>	* 603260						rozszczep podniebienia	zatrzymanie rozwoju zębów		
<i>BARX2</i>	* 604823						NO	NO	X	
<i>BCL3</i>	* 109560			X			NO	NO		
<i>BCOR</i>	* 300485		X				NO	NO		
<i>BDH1</i>	* 603063			X			NO	NO		
<i>BHMT</i>	* 602888			X			NO	NO		
<i>BHMT2</i>	* 605932			X			NO	NO		
<i>BMP2</i>	* 112261			X			NO	NO		
<i>BMP3</i>	* 112263					X	NO	NO		
<i>BMP4</i>	* 112262			X			nieprawidłowy rozwój podniebienia wtórnego; rozszczep podniebienia	NO		
<i>BMP7</i>	* 112267						nieprawidłowa morfologia podniebienia miękkiego i twardego; rozszczep podniebienia	brak siekaczy górnych; zmniejszona liczba trzonowców		
<i>BMPRIA</i>	* 601299						rozszczep podniebienia; rozszczep twarzy; pośrodkowy rozszczep twarzy	brak zębów		
<i>BRCA1</i>	* 113705			X?			NO	NO		
<i>BRCA2</i>	* 600185			X?			NO	NO		
<i>BRIP1</i>	* 605882			X			NO	NO		
<i>CASP4</i>	* 602664					X	NO	NO		
<i>CASP8</i>	* 601763			X			NO	NO		
<i>CDH1</i>	* 192090		X	X			NO	NO		
<i>CDH3</i>	* 114021		X				NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczypy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>CDKALI</i>	* 611259			X			NO	NO		
<i>CDON</i>	* 608707						nieprawidłowy rozwój podniebienia	brak siekaczy górnych		
<i>CFAP57 = WDR65</i>	* 614259						NO	NO		
<i>CHD1</i>	* 602118			X			NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>CHD7</i>	* 608892						rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>CHRNG</i>	* 100730						NO	NO		
<i>CHUK</i>	* 600664						rozszczep podniebienia wtórnego; rozszczep podniebienia	nieprawidłowa morfologia siekaczy; nieprawidłowa morfologia guzków zębów trzonowych		
<i>CLPTM1</i>	* 604783			X			NO	NO		
<i>COL11A1</i>	* 120280					X	rozszczep podniebienia	NO		
<i>COL11A2</i>	* 120290						NO	NO		
<i>COL17A1</i>	* 113811				X		NO	NO		
<i>COL1A1</i>	+ 120150		X			X	NO	nieprawidłowa morfologia jamy zęba; nieprawidłowa mineralizacja zębiny		
<i>COL1A2</i>	* 120160		X				NO	NO		
<i>COL21A1</i>	* 610002			X			brak danych	brak danych		
<i>COL2A1</i>	+ 120140					X	rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>COL3A1</i>	* 120180		X				NO	NO		
<i>COL5A1</i>	* 120215				X		NO	NO		
<i>COL8A1</i>	* 120251			X			NO	NO		
<i>COL9A1</i>	* 120210						NO	NO		
<i>COL9A2</i>	* 120260						NO	NO		
<i>COL9A3</i>	* 120270						NO	NO		
<i>COLEC11</i>	* 612502						NO	NO		
<i>CREBBP</i>	* 600140		X	X			rozszczep podniebienia wtórnego	zęby nadliczbowe		
<i>CRISPLD2</i>	* 612434			X			NO	NO		
<i>CSF1</i>	* 120420						NO	brak siekaczy; brak zębów		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczypty wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargi / podniebienie	zęby		
<i>CSFIR</i>	* 164770						NO	brak zębów; brak wyrzynania zębów		
<i>CTNNB1</i>	* 116806				X		rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego; rozszczep twarzy	brak siekaczy dolnych; nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>CTNND1</i>	* 601045		X	X			NO	NO		
<i>CYP1A1</i>	* 108330			X			NO	NO		
<i>DCAF4L2</i>	* 616372			X			brak danych	brak danych		
<i>DEFB112</i>	* 615243			X			brak danych	brak danych		
<i>DHCR24</i>	* 606418						NO	NO		
<i>DHCR7</i>	* 602858						rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>DHODH</i>	* 126064						NO	NO		
<i>DICER1</i>	* 606241			X			NO	NO		
<i>DISP1</i>	* 607502						brak podniebienia pierwotnego	brak siekaczy górnych		
<i>DKK1</i>	* 605189				X		NO	zatrzymanie rozwoju zębów przy nadekspresji genu		
<i>DLG1</i>	* 601014			X			rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>DLG1-AS1</i>	HGNC:44154			X			brak danych	brak danych		
<i>DLL3</i>	* 602768						NO	NO		
<i>DLX1</i>	* 600029						rozszczep podniebienia	brak zębów - podwójny ko DLX1/DLX2		
<i>DLX2</i>	* 126255						rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	brak zębów - podwójny ko DLX1/DLX2		
<i>DLX3</i>	* 600525					X	NO	NO		
<i>DLX4</i>	* 601911			X			NO	NO		
<i>DLX5</i>	* 600028						rozszczep podniebienia wtórnego; rozszczep podniebienia pierwotnego	nieprawidłowa morfologia siekaczy; nieprawidłowa morfologia trzonowców; nieprawidłowa mineralizacja zębów		
<i>DLX6</i>	* 600030						nieprawidłowa morfologia podniebienia	NO		
<i>DMD</i>	* 300377			X			NO	NO		
<i>DSP</i>	* 125647		X				NO	NO		
<i>DUSP6</i>	* 602748					X	NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>EDA</i>	* 300451		X		X		NO	nieprawidłowy rozwój zębów; brak siekaczy; zęby NOliczbowe; zmniejszona liczba trzonowców		
<i>EDA2R = XEDAR</i>	* 300276		X				NO	NO		
<i>EDAR</i>	* 604095		X		X		NO	nieprawidłowa morfologia zębów; brak siekaczy; brak trzonowców; zęby nadliczbowe		
<i>EDARADD</i>	* 606603		X		X		NO	nieprawidłowa morfologia zębów; zmniejszona liczba trzonowców		
<i>EDN1</i>	* 131240			X		X	rozszczep podniebienia	NO		
<i>EDNRB</i>	* 131244						rozszczep górnej wargi; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>EFNB1</i>	* 300035						rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>EFTUD2</i>	* 603892						NO	NO		
<i>EGF</i>	* 126150						NO	NO		X
<i>EGFL6</i>	* 300239			X			NO	NO		
<i>EGFR</i>	* 131550						rozszczep podniebienia	NO		
<i>EHMT1</i>	* 607001						NO	NO		X
<i>ENPP1</i>	* 173335					X	NO	NO		
<i>EP300</i>	* 602700						NO	NO		
<i>EPHA3</i>	* 179611			X			NO	NO		
<i>EPHX1</i>	* 132810			X			NO	NO		
<i>ERCC2</i>	* 126340						NO	NO		X
<i>ESCO2</i>	* 609353						NO	NO		
<i>ERF</i>	* 611888						NO	NO		X
<i>ESRP2</i>	* 612960						NO	NO	X	
<i>EVC</i>	* 604831		X				NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>EVC2</i>	* 607261		X			X	NO	małe siekacze górne		
<i>EYAI</i>	* 601653						nieprawidłowy rozwój podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>FAM174A</i>	HGNC:24943			X			NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>FAM19A2</i>	* 617496			X			NO	NO		
<i>FAM49A</i>	HGNC:25373			X			NO	NO		
<i>FBN3</i>	* 608529					X	brak danych	brak danych		
<i>FBXO11</i>	* 607871						rozszczep podniebienia; pośrodkowy rozszczep twarzy	NO		
<i>FBXW4</i>	* 608071						NO	NO		
<i>FGF1</i>	* 131220						NO	NO		X
<i>FGF10</i>	* 602115		X			X	nieprawidłowy rozwój podniebienia wtórnego; rozszczep podniebienia wtórnego	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>FGF12</i>	* 601513						NO	NO		X
<i>FGF13</i>	* 300070			X			NO	NO		
<i>FGF18</i>	* 603726						rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>FGF2</i>	* 134920						NO	NO		X
<i>FGF23</i>	* 605380					X	NO	NO		
<i>FGF3</i>	* 164950						NO	NO		X
<i>FGF4</i>	* 164980						NO	NO		X
<i>FGF7</i>	* 148180					X	NO	NO		
<i>FGF8</i>	* 600483					X	NO	brak trzonowców		
<i>FGF9</i>	* 600921						rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>FGFR1</i>	* 136350			X		X	nieprawidłowy rozwój podniebienia wtórnego; rozszczep podniebienia	długie siekacze		
<i>FGFR2</i>	* 176943		X	X		X	rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	zatrzymanie rozwoju zębów; brak zębów		
<i>FGFR3</i>	* 134934		X				NO	długie siekacze		
<i>FGFR4</i>	* 134935						NO	NO		X
<i>FILIP1L</i>	* 612993			X			NO	NO		
<i>FLNA</i>	* 300017						rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>FLNB</i>	* 603381		X				NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczypy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargę / podniebienie	zęby		
<i>FMNI</i>	* 136535			X			NO	NO		
<i>FOS</i>	* 164810			X			NO	brak zębów; brak wyrzynania zębów		
<i>FOXC1</i>	* 601090		X			X	NO	NO		
<i>FOXC2</i>	* 602402						rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>FOXE1</i>	* 602617			X			rozszczep podniebienia	NO		
<i>FOXG1</i>	* 164874			X			NO	NO		
<i>FOXL2</i>	* 605597					X	NO	NO		
<i>FOXO3</i>	* 602681					X	NO	NO		
<i>FOXO6</i>	* 611457					X	NO	NO		
<i>FOXP2</i>	* 605317			X			NO	NO		
<i>FRAS1</i>	* 607830						rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>FST</i>	* 136470						brak podniebienia twardego; rozszczep podniebienia wtórnego	brak siekaczy dolnych		
<i>FUZ</i>	* 610622						nieprawidłowy rozwój podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	brak siekaczy; nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>FYCO1</i>	* 607182			X			NO	NO		
<i>FZD2</i>	* 600667						rozszczep podniebienia	NO		
<i>FZD6</i>	* 603409		X				NO	NO		
<i>GAB4</i>	HGNC:18325						brak danych	brak danych		X
<i>GABRB3</i>	* 137192			X			rozszczep podniebienia	NO		
<i>GAD1</i>	* 605363			X			rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>GADD45G</i>	* 604949			X			NO	NO		
<i>GALC</i>	* 606890						NO	brak siekaczy (genotyp wielogenowy z <i>Csf1</i>)		
<i>GAS1</i>	* 139185						NO	NO	X	
<i>GC</i>	* 139200						NO	NO		X
<i>GCH1</i>	* 600225			X			NO	NO		
<i>GDF5</i>	* 601146		X				NO	NO	X	

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczypty wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargę / podniebienie	zęby		
<i>GDF6</i>	* 601147						NO	NO		
<i>GHI</i>	* 139250					X	NO	NO		
<i>GHR</i>	* 600946					X	NO	NO		
<i>GJA1</i>	* 121014		X				NO	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>GJB2</i>	* 121011						NO	NO		
<i>GJB6</i>	* 604418						NO	NO		X
<i>GLI2</i>	* 165230						rozszczep podniebienia wtórnego	brak siekaczy		
<i>GLI3</i>	* 165240						rozszczep górnej wargi; rozszczep podniebienia	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>GNAI3</i>	* 139370						NO	NO		
<i>GPC3</i>	* 300037						NO	NO		
<i>GREM1</i>	* 603054			X			NO	NO		
<i>GREM2</i>	* 608832				X		NO	nieprawidłowa morfologia guzków zębowych siekaczy i trzonowców		
<i>GRHL2</i>	* 608576		X				rozszczypty twarzy; pośrodkowy rozszczypty twarzy	NO		
<i>GRHL3</i>	* 608576		X	X			nieprawidłowy rozwój podniebienia; rozszczypty podniebienia	NO		
<i>GSK3B</i>	* 605004						rozszczypty podniebienia; rozszczypty podniebienia wtórnego	NO		
<i>HDAC8</i>	* 300269						NO	NO		
<i>HECTD1</i>	* 618649			X			NO	NO		
<i>HOXA2</i>	* 604685						rozszczypty podniebienia wtórnego; rozszczypty podniebienia	NO		
<i>HMGA2</i>	* 600698					X	NO	NO		
<i>HOXB1</i>	* 142968		X				nieprawidłowa morfologia wargi dolnej	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>HOXC13</i>	* 142976						NO	NO		X
<i>HSD11B2</i>	* 614232						NO	NO		X
<i>HSPG2</i>	* 142461						rozszczypty podniebienia	NO		
<i>HYAL2</i>	* 603551						NO	NO		
<i>IFT122</i>	* 606045		X				NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargę / podniebienie	zęby		
<i>IFT88</i>	* 600595						rozszerzenie podniebienia wtórnego	nadliczkowe trzonowce		
<i>IGF1</i>	* 147440					X	NO	NO		
<i>IKBK</i>	* 300248		X				NO	NO		
<i>IL11RA</i>	* 600939		X				NO	NO		
<i>INHBA</i>	* 147290						rozszerzenie podniebienia wtórnego; brak podniebienia twardego	brak siekaczy		
<i>INHBB</i>	* 147390						rozszerzenie podniebienia wtórnego (genotyp wielogenowy z <i>Inhba</i>)	brak siekaczy (genotyp wielogenowy z <i>Inhba</i>)		
<i>IRF6</i>	* 607199		X	X			rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>IRX1</i>	* 606197					X	NO	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>IRX2</i>	* 606198					X	NO	NO		
<i>ISL1</i>	* 600366					X	NO	NO		
<i>JAG1</i>	* 601920		X				nieprawidłowy rozwój podniebienia pierwotnego; nieprawidłowa morfologia podniebienia	NO	X	
<i>JAG2</i>	* 602570			X			rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO	X	
<i>KALI = ANOS1</i>	* 300836						NO	NO		
<i>KAT6B</i>	* 605880			X	X?		NO	NO		
<i>KCNJ2</i>	* 600681		X				rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO		
<i>KDF1</i>	* 616758		X				rozszerzenie podniebienia	NO		
<i>KDM6A</i>	* 300128		X	X			NO	NO		
<i>KIAA0196 = WASHC5</i>	* 610657						NO	NO		X
<i>KISS1R</i>	* 604161		X				NO	NO		
<i>KMT2D</i>	* 602113		X				NO	NO		
<i>KREMEN1</i>	* 609898		X				NO	NO		
<i>KRT18</i>	* 148070			X			NO	NO		
<i>KRT7</i>	* 148059					X	NO	NO		
<i>LAMA3</i>	* 600805				X		NO	nieprawidłowa morfologia ameloblastów i szkliwa		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczypanie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczypanie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>LAMB3</i>	* 150310		X				NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>LATS1</i>	* 603473					X	NO	NO		
<i>LEF1</i>	+ 153245						NO	zatrzymanie rozwoju zębów; brak zębów; brak siekaczy; brak trzonowców		
<i>LEFTY1</i>	* 603037					X	NO	NO	X	
<i>LHX2</i>	* 603759					X	NO	NO		
<i>LHX6</i>	* 608215						NO	NO	X	
<i>LHX8</i>	* 604425			X			rozszczypanie podniebienia; rozszczypanie podniebienia wtórnego	NO	X	
<i>LIFR</i>	* 151443						NO	NO		X
<i>LMO4</i>	* 603129					X	NO	NO		
<i>LOXL3</i>	* 607163						nieprawidłowy rozwój podniebienia; rozszczypanie podniebienia	NO		
<i>LRP2</i>	* 600073						rozszczypanie podniebienia	NO		
<i>LRP4</i>	* 604270						NO	nieprawidłowy rozwój zębów; nadliczbowe zęby		
<i>LRP6</i>	* 603507				X		rozszczypanie górnej wargi; rozszczypanie podniebienia	nieprawidłowy rozwój zębów; zmniejszona liczba trzonowców		
<i>LTBP3</i>	* 602090		X	X			NO	nieprawidłowa morfologia żębiny	X	
<i>MAFB</i>	* 608968			X		X	NO	NO		
<i>MASPI</i>	* 600521						NO	NO		
<i>MATN1</i>	* 115437					X	NO	NO		
<i>MEIS2</i>	* 601740						NO	NO		
<i>MID1</i>	* 300552						NO	NO		
<i>MITF</i>	* 156845						NO	nieprawidłowa morfologia siekaczy; brak wyrzynania zębów		
<i>MKKS</i>	* 604896		X				NO	NO		
<i>MMP14</i>	* 600754			X			NO	nieprawidłowy rozwój zębów; opóźnione wyrzynanie zębów	X	
<i>MMP16</i>	* 602262			X			NO	NO		
<i>MMP2</i>	* 120360			X			NO	NO		
<i>MMP20</i>	* 604629						NO	nieprawidłowa morfologia zębów		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>MRPL53</i>	* 611857			X			NO	NO		
<i>MSX1</i>	* 142983		X	X	X		rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	zatrzymanie rozwoju zębów		
<i>MSX2</i>	* 123101						NO	zdegenerowane trzonowce	X	
<i>MYC</i>	* 190080			X			NO	NO		
<i>MYCN</i>	* 164840						NO	NO		X
<i>MYH9</i>	* 160775			X			NO	NO		
<i>MYO1H</i>	* 614636					X	NO	NO		
<i>MYT1</i>	* 600379						NO	NO		X
<i>NAT1</i>	* 108345			X			NO	NO		
<i>NAT2</i>	* 612182			X			NO	NO		
<i>NAV2</i>	* 607026					X	NO	NO		
<i>NBN</i>	* 602667			X			NO	NO		
<i>NFATC1</i>	* 600489						NO	brak siekaczy dolnych		
<i>NFIC</i>	* 600729						NO	brak siekaczy dolnych; nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>NGFR</i>	* 162010						NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>NHS</i>	* 300457						NO	NO		X
<i>NIPBL</i>	* 608667						nieprawidłowa morfologia wargi górnej	NO		
<i>NOG</i>	* 602991			X			rozszerzenie podniebienia	NO		
<i>NOTCH2</i>	* 600275						NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>NRIP2</i>	HGNC:23078					X	NO	NO		
<i>NSD1</i>	* 606681		X				NO	NO		
<i>NTN1</i>	* 601614			X			NO	NO		
<i>OFD1</i>	* 300170		X				NO	NO		
<i>OSR1</i>	* 608891						NO	NO	X	
<i>OSR2</i>	* 611297						rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	nieprawidłowy rozwój zębów; nadliczbowe zęby		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczypy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargę / podniebienie	zęby		
<i>PAFAH1B1</i>	* 601545						NO	NO		
<i>PAK1IP1</i>	* 607811			X			rozszczep podniebienia wtórnego; rozszczep twarzy	NO	X	
<i>PARK2 = PRKN</i>	* 602544					X	NO	NO		
<i>PAX3</i>	* 606597			X			nieprawidłowy rozwój podniebienia wtórnego; rozszczep podniebienia	NO		
<i>PAX5</i>	* 167414					X	NO	NO		
<i>PAX6</i>	* 607108						NO	nadliczbowe siekacze		
<i>PAX7</i>	* 167410			X			NO	NO		
<i>PAX9</i>	* 167416			X	X		rozszczep podniebienia wtórnego	zatrzymanie rozwoju zębów; brak zębów		
<i>PBX1</i>	* 176310						NO	NO	X	
<i>PBX2</i>	* 176311						NO	NO	X	
<i>PBX3</i>	* 176312						NO	nieprawidłowa morfologia zębów	X	
<i>PDGFC</i>	* 608452			X			rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>PHF8</i>	* 300560						NO	NO		
<i>PHGDH</i>	* 606879		X				NO	NO		
<i>PHYH</i>	* 602026			X			NO	NO		
<i>PIK3R5</i>	* 611317			X			NO	NO		
<i>PITX1</i>	* 602149					X	rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>PITX2</i>	* 601542		X			X	rozszczep podniebienia	zatrzymanie rozwoju zębów	X	
<i>PKN2</i>	* 602549					X	NO	NO		
<i>PLCB4</i>	* 600810						NO	NO		
<i>PLEKHA5</i>	* 607770			X			NO	NO		
<i>PLEKHA7</i>	* 612686			X			NO	NO		
<i>PLXNA2</i>	* 601054					X	NO	NO		
<i>POLD3</i>	* 611415			X			NO	NO		
<i>POLRIC</i>	* 610060						NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenia wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenia wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargi / podniebienie	zęby		
<i>POLRID</i>	* 613715						NO	NO		
<i>POMT1</i>	* 607423						NO	NO		
<i>PORCN</i>	* 300651		X				rozszerzenie podniebienia	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>PQBP1</i>	* 300463						NO	NO		
<i>PRDM16</i>	* 605557			X			rozszerzenie podniebienia wtórnego; podśluzówkowy rozszerzenie podniebienia	NO		
<i>PRKD1</i>	* 605435						NO	NO		X
<i>PRRX1</i>	* 167420					X	rozszerzenie podniebienia wtórnego	brak siekaczy - podwójny ko Prx1/Prx2		
<i>PRRX2</i>	* 604675						NO	brak siekaczy - podwójny ko Prx1/Prx2		
<i>PTCH1</i>	* 601309			X			rozszerzenie podniebienia wtórnego; brak wyrostków podniebiennych	nieprawidłowa morfologia górnych siekaczy		
<i>PTCH2</i>	* 603673						NO	NO		
<i>PTEN</i>	* 601728						NO	NO		
<i>PTHIR</i>	* 168468						NO	NO		X
<i>PTPN11</i>	* 176876						NO	NO		
<i>PVRL1 = NECTIN1</i>	* 600644		X	X			NO	nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>PVRL2 = NECTIN2</i>	* 600798			X			NO	NO		
<i>PVRL3 = NECTIN3</i>	* 607147			X			NO	nieprawidłowa morfologia dolnych siekaczy		
<i>RAD21</i>	* 606462						NO	NO		
<i>RAD54B</i>	* 604289			X			NO	NO		
<i>RARA</i>	* 180240						NO	NO		X
<i>RAX</i>	* 601881						nieprawidłowa morfologia podniebienia; rozszerzenie podniebienia	NO		
<i>RBI</i>	* 614041						NO	NO		
<i>RBFOX3</i>	* 616999			X			NO	NO		
<i>RBL1</i>	* 116957						NO	brak siekaczy (genotyp wielogenowy z <i>Rbl1/Rbl2</i>)		
<i>RBL2</i>	* 180203						NO	brak siekaczy (genotyp wielogenowy z <i>Rbl1/Rbl2</i>)		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>RECQL4</i>	* 603780		X				rozszerzenie podniebienia	opóźnienie wzrostu siekaczy i trzonowców		
<i>RFC1</i>	* 102579			X			NO	NO		
<i>RHPN2</i>	* 617932			X			NO	NO		
<i>RIPK4</i>	* 605706						NO	NO		
<i>RMRP</i>	* 157660		X				NO	NO		
<i>ROR2</i>	* 602337			X			rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO		
<i>RPS26</i>	* 603701			X			NO	NO		
<i>RPS6KA3</i>	* 300075		X				NO	nieprawidłowa morfologia zębów; zęby nadliczkowe		
<i>RUNX2</i>	* 600211					X	rozszerzenie podniebienia wtórnego	zatrzymanie rozwoju zębów		X
<i>RUNX3</i>	* 600210					X	NO	NO		
<i>RXRA</i>	* 180245						NO	NO		X
<i>RYK</i>	* 600524			X			rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO		
<i>SALL1</i>	* 602218						NO	NO		
<i>SALL4</i>	* 607343						NO	NO	X	
<i>SAMD4A</i>	* 610747			X			NO	NO		
<i>SATB1</i>	* 602075					X	NO	NO		
<i>SATB2</i>	* 608148		X	X		X	rozszerzenie górnej wargi; rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	brak siekaczy; nieprawidłowa morfologia trzonowców		
<i>SCG5</i>	HGNC:10816			X			NO	NO		
<i>SEMA3E</i>	* 608166						NO	NO		
<i>SF3B4</i>	* 605593						NO	NO		
<i>SHH</i>	* 600725						rozszerzenie podniebienia wtórnego	zatrzymanie rozwoju zębów		
<i>SIX1</i>							NO	NO		
<i>SIX3</i>	* 601205						NO	NO		
<i>SIX5</i>	* 600963						NO	NO		
<i>SKI</i>	* 164780			X			pośrodkowy rozszerzenie twarzy	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>SLC12A9</i>	* 616861			X			NO	NO		
<i>SLC26A2</i>	* 606718		X				NO	NO		
<i>SLX4</i>	* 613278						NO	nieprawidłowa morfologia zębów		
<i>SMAD2</i>	* 601366						NO	NO	X	
<i>SMAD3</i>	* 603109						NO	NO		
<i>SMC1A</i>	* 300040						NO	NO		
<i>SMC2</i>	* 605576			X			NO	NO		
<i>SMC3</i>	* 606062						NO	NO		
<i>SMO</i>	* 601500						NO	brak siekaczy dolnych; nieprawidłowy rozwój zębów		
<i>SMOC2</i>	* 607223						NO	NO	X	
<i>SMS</i>	* 300105						NO	NO		
<i>SNAI1</i>	* 604238					X	NO	NO	X	
<i>SNAI3</i>	* 612741					X	NO	NO		
<i>SNX3</i>	* 605930						NO	NO		
<i>SOX11</i>	* 600898						rozszerzenie górnej wargi; rozszerzenie podniebienia; rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO		
<i>SOX12</i>	* 601947						NO	NO		X
<i>SOX13</i>	* 604748						NO	NO		X
<i>SOX2</i>	* 184429						nieprawidłowa morfologia podniebienia	NO		
<i>SOX4</i>	* 184430						NO	NO		X
<i>SOX5</i>	* 604975						rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO		
<i>SOX6</i>	* 607257						NO	NO		X
<i>SOX9</i>	* 608160						rozszerzenie podniebienia wtórnego	NO		
<i>SP6</i>	* 608613						NO	nieprawidłowy rozwój zębów; nadliczbowe zęby		
<i>SPECCIL</i>	* 614140						NO	NO	X	
<i>SPRY1</i>	* 602465			X			NO	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany zawiązek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	wargi / podniebienie	zęby		
<i>SPRY2</i>	* 602466			X			NO	nieprawidłowy rozwój zębów; nadliczbowe zęby		
<i>SRC</i>	* 190090						NO	brak siekaczy; zmniejszona liczba trzonowców		
<i>STAG2</i>	* 300826						NO	NO		
<i>SUMO1</i>	* 601912			X			rozszczep podniebienia wtórnego; rozszczep twarzy	NO		
<i>TAF1B</i>	* 604904			X			NO	NO		
<i>TANC2</i>	* 615047			X			NO	NO		
<i>TBK1</i>	* 604834			X			NO	NO		
<i>TBLIXR1</i>	* 608628					X	NO	NO		
<i>TBX1</i>	* 602054			X		X	rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	brak siekaczy górnych		
<i>TBX10</i>	* 604648						rozszczep górnej wargi; rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO	X	
<i>TBX22</i>	* 300307						rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>TBX3</i>	* 601621		X				rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>TBX5</i>	* 601620					X	NO	NO		
<i>TCIRG1</i>	* 604592						NO	brak zębów		
<i>TCOF1</i>	* 606847						nieprawidłowa morfologia wargi górnej; rozszczep podniebienia	NO		
<i>TFAP2A</i>	* 107580						rozszczep podniebienia; rozszczep twarzy; pośrodkowy rozszczep twarzy	NO		
<i>TFAP2B</i>	* 601601		X				NO	NO		
<i>TGDS</i>	* 616146						NO	NO		
<i>TGFA</i>	* 190170			X			NO	NO		
<i>TGFB1</i>	* 190180						NO	nieprawidłowa morfologia zębów	X	
<i>TGFB2</i>	* 190220						rozszczep podniebienia wtórnego	NO	X	
<i>TGFB3</i>	* 190230			X			rozszczep podniebienia; rozszczep podniebienia wtórnego	NO		
<i>TGFBR1</i>	* 190181						NO	NO		
<i>TGFBR2</i>	* 190182						nieprawidłowy rozwój podniebienia, rozszczep podniebienia miękkiego, rozszczep podniebienia wtórnego	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszczy wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszczepów wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>TGFBR3</i>	* 600742			X			NO	NO	X	
<i>TGIF1</i>	* 602630						nieprawidłowa morfologia wargi górnej	NO		
<i>THADA</i>	* 611800			X			NO	NO		
<i>TLX1</i>	* 186770					X	NO	NO		
<i>TMEM19</i>	HGNC:25605			X			NO	NO		
<i>TOX3</i>	* 611416			X			NO	NO		
<i>TP53</i>	* 191170						rozszczep górnej wargi; rozszczep podniebienia	NO		
<i>TP63</i>	* 603273		X	X		X	rozszczep podniebienia	brak zębów		
<i>TPM1</i>	* 191010			X			NO	NO		
<i>TRAF6</i>	* 602355						NO	brak siekaczy; brak trzonowców		
<i>TRPS1</i>	* 604386						NO	nieprawidłowa morfologia siekaczy		
<i>TSPEAR</i>	* 612920		X				NO	NO		
<i>TWIST1</i>	* 601622					X	rozszczep podniebienia	NO		
<i>UBB</i>	* 191339			X			NO	NO		
<i>UBR1</i>	* 605981		X				NO	NO		
<i>VAX1</i>	* 604294			X			rozszczep podniebienia	nieprawidłowa morfologia górnych siekaczy		
<i>VDR</i>	* 601769						NO	NO		X
<i>VEGFA</i>	* 192240						rozszczep podniebienia	brak siekaczy		
<i>WDR35</i>	* 613602						NO	NO		
<i>WNT10A</i>	* 606268		X		X		NO	brak trzonowców; dodatkowe zęby trzonowe; taurodontyzm		
<i>WNT10B</i>	* 601906				X		NO	NO		
<i>WNT11</i>	* 603699						NO	NO		X
<i>WNT3</i>	* 165330						NO	NO		
<i>WNT3A</i>	* 606359						NO	NO		X
<i>WNT5A</i>	* 164975						rozszczep górnej wargi; rozszczep podniebienia	NO		

Gen	OMIM ¹	Zespół wad wrodzonych obejmujący:		Wykazany związek z izolowaną postacią ² :			Fenotyp mysiego modelu doświadczalnego typu "knockout" ³ :		Badania na modelach mysich wskazujące na udział genu w rozwoju twarzoczaszki	Inna przyczyna selekcji genu ⁴
		rozszerzenie wargi i podniebienia	brak zawiązków zębów stałych	rozszerzenie wargi i podniebienia	wrodzonego braku zawiązków zębów stałych	wady zgryzu	warga / podniebienie	zęby		
<i>WNT5B</i>	* 606361						NO	NO		X
<i>WNT8A</i>	* 606360						NO	NO		X
<i>WNT9A</i>	* 602863						NO	NO		X
<i>WNT9B</i>	* 602864						rozszerzenie górnej wargi; rozszerzenie podniebienia	NO		
<i>YAP1</i>	* 606608					X	NO	NO		
<i>ZDHHC4</i>	HGNC:18471			X			NO	NO		
<i>ZEB2</i>	* 605802						NO	NO		
<i>ZIC2</i>	* 603073						NO	NO		

¹OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man; <https://omim.org/>

²na podstawie opublikowanych oraz własnych wyników analiz sprzężeń, badań asocjacyjnych (w tym badań asocjacyjnych w skali całego genomu), analiz sekwencjonowania DNA

³wg bazy danych MGI (Mouse Genome Informatics); <http://www.informatics.jax.org/>

⁴gen kodujący element ścieżki sygnałowej biorącej udział w rozwoju embrionalnym, gen dla zespołu wad wrodzonych obejmujących wady rozwojowe twarzoczaszki

NO, nie obserwowane

U pacjenta nr 42 analiza NGS panelu 442 genów wykazała obecność 2771 wariantów nukleotydowych. Po kontroli jakości otrzymanych wyników, do dalszych analiz mających na celu identyfikację patogennych i potencjalnie patogennych wariantów nukleotydowych wyselekcjonowano 2226 wariantów (Tabela 15. – ze względu na wielkość, tabela zawiera tylko podstawowe informacje o danym wariacie).

Analizując otrzymane dane i biorąc pod uwagę:

1. Częstość wariantu nukleotydowego w populacji (MAF < 0,01)
2. Stopień patogenności wariantu oceniany za pomocą programów *in silico*
3. Efekt funkcjonalny danego oceniany w badaniach *in vitro* lub z wykorzystaniem modeli zwierzęcych,
4. Udowodniony związek danego wariantu nukleotydowego z występowaniem wad rozwojowych uzębienia, czy też innych wad rozwojowych części twarzowej czaszki,
5. Funkcję genu, w którym został zidentyfikowany dany wariant w rozwoju części twarzowej czaszki, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju zawiązków zębów,

u pacjenta nr 42 wytypowano dwa potencjalnie patogene warianty [c.682T>A w genie *WNT10A* (p.Phe228Ile) oraz c.1594C>G w genie *TP63* (p.Pro532Ala)].

Tabela 15. Wynik analizy NGS panelu 442 genów dla pacjenta numer 42.

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygotyżność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
ABCA4	ENST00000370225	1	94570189	rs3789427	C	G	c.443-1491G>C	.	heterozygota	0,0954	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94476388	rs1801574	C	G	c.5682G>C	p.Leu1894Leu	homozygota	0,2495	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94570016	rs481931	G	T	c.443-1318C>A	.	heterozygota	0,3767	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94545160	rs2275035	C	T	c.1100-143G>A	.	heterozygota	0,2793	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94474328	rs4147857	T	C	c.5814A>G	p.Leu1938Leu	homozygota	0,1879	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94463366	rs7518454	G	C	c.6729+51C>G	.	heterozygota	0,0646	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94507069	rs35094232	TA	T	c.3329-112delT	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94480037	rs2275033	C	T	c.5460+62G>A	.	homozygota	0,4374	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94544276	rs4147830	G	A	c.1240-14C>T	.	heterozygota	0,4801	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94476695	rs2065711	C	T	c.5584+123G>A	.	homozygota	0,2495	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94474185	rs2275032	A	C	c.5835+122T>G	.	homozygota	0,1829	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94473896	rs2275031	G	T	c.5836-43C>A	.	homozygota	0,1839	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94473845	rs2275029	T	C	c.5844A>G	p.Pro1948Pro	homozygota	0,1441	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94476991	rs4147899	CT	C	c.5461-51delA	.	homozygota	0,2495	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94474452	rs4147856	T	G	c.5715-25A>C	.	homozygota	0,1879	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94487354	rs472908	G	A	c.4773+48C>T	.	homozygota	0,5586	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94476990	rs61754663	CCT	C	c.5461-51_5461-50delAG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94473864	rs1800739	C	T	c.5836-11G>A	.	homozygota	0,1829	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94466659	rs1801555	A	G	c.6285T>C	p.Asp2095Asp	heterozygota	0,1193	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94495930	rs547806	T	C	c.4352+54A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94544805	rs139796930	T	TCA	c.1239+71_1239+72dupTG	.	heterozygota	0,2575	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94576893	rs2297635	G	A	c.302-101C>T	.	heterozygota	0,0964	Wariant potencjalnie łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94574053	rs11165073	C	A	c.442+80G>T	.	homozygota	0,4692	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94544135	rs564661476	A	AC	c.1356+10dupG	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94576968	rs2297634	T	C	c.302-26A>G	.	homozygota	0,4742	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94578548	rs4847281	T	C	c.141A>G	p.Pro47Pro	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94570218	rs570926	T	C	c.443-1520A>G	.	heterozygota	0,3777	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94570154	rs571095	G	A	c.443-1456C>T	.	homozygota	0,9503	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94549083	rs574741	T	C	c.769-86A>G	.	heterozygota	0,7704	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94481503	rs72725148	G	A	c.5197-93C>T	.	heterozygota	0,0249	Wariant potencjalnie łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94471075	rs1762114	A	G	c.6069T>C	p.Ile2023Ile	homozygota	0,9394	Wariant łagodny	Łagodny
ABCA4	ENST00000370225	1	94544326	rs3215952	GT	G	c.1240-65delA	.	heterozygota	0,4801	Wariant łagodny	ND
ABCA4	ENST00000370225	1	94471154	rs4147863	C	T	c.6006-16G>A	.	homozygota	0,1789	Wariant łagodny	Łagodny
LINC00977	ENSG00000250400	8	130003116	rs748978	G	A	n.130003116G>A	.	heterozygota	0,0865	Wariant łagodny	ND
LINC00977	ENSG00000250400	8	129888481	rs11994831	C	T	n.129888481C>T	.	homozygota	0,5060	Wariant łagodny	ND
LINC00977	ENSG00000250400	8	129964873	rs17242358	G	A	n.129964873G>A	.	heterozygota	0,1700	Wariant łagodny	ND
LINC00977	ENSG00000250400	8	129946154	rs987525	C	A	n.129946154C>A	.	heterozygota	0,1938	Wariant łagodny	ND
LINC00977	ENSG00000250400	8	129920280	rs997310	C	A	n.129920280C>A	.	heterozygota	0,2684	Wariant łagodny	ND
ACSS2	ENST00000253382	20	33470694	rs4911163	C	T	c.276C>T	p.Phe92Phe	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
ACSS2	ENST00000253382	20	33509523	rs2273683	C	T	c.1507-66C>T	.	heterozygota	0,5716	Wariant łagodny	ND
ACSS2	ENST00000253382	20	33508588	rs3746450	G	T	c.1182+76G>T	.	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
ACSS2	ENST00000253382	20	33509275	rs3818273	G	A	c.1449+10G>A	.	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
ACSS2	ENST00000253382	20	33507379	rs60692848	AGTGT	A	c.1011+45_1011+48delGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
ACSS2	ENST00000253382	20	33470514	rs6088638	T	C	c.179-83T>C	.	heterozygota	0,1561	Wariant łagodny	ND
ACVR2A	ENST00000241416	2	148657589	rs2288190	A	G	c.528+122A>G	.	homozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28216692	rs445784	G	T	c.582C>A	p.Val194Val	homozygota	0,7376	Wariant łagodny	ND
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28210657	rs229042	T	C	c.2205-60A>G	.	homozygota	0,7346	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Effekt nukleotydowy	Effekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28216595	rs428785	C	G	c.679G>C	p.Ala227Pro	homozygota	0,7386	Wariant lagodny	ND
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28217320	rs402007	C	G	c.-47G>C	.	homozygota	0,7376	Wariant lagodny	ND
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28216445	rs408358	A	C	c.730+99T>G	.	homozygota	0,7376	Wariant lagodny	ND
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28212760	rs436525	G	A	c.1500C>T	p.Pro500Pro	homozygota	0,6451	Wariant lagodny	ND
ADAMTS1	ENST00000284984	21	28217178	rs434857	T	G	c.96A>C	p.Pro32Pro	homozygota	0,7376	Wariant lagodny	ND
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178634672	rs398829	C	T	c.733G>A	p.Val245Ile	heterozygota	0,2763	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178563125	rs1549603	A	T	c.1952-82T>A	.	heterozygota	0,2594	Wariant lagodny	ND
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178634683	rs11750821	C	T	c.722G>A	p.Arg241His	heterozygota	0,1044	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178562834	rs3822595	C	T	c.2085+76G>A	.	heterozygota	0,2594	Wariant lagodny	ND
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178565001	rs2303639	C	T	c.1776-56G>A	.	heterozygota	0,2594	Wariant lagodny	ND
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178770981	rs2271212	A	G	c.321T>C	p.Ser107Ser	heterozygota	ND	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178555045	rs2303644	G	A	c.2532C>T	p.Asp844Asp	heterozygota	0,2575	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178770759	rs2271213	C	G	c.534+9G>C	.	heterozygota	0,3827	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178562967	rs1972715	G	A	c.2028C>T	p.Asp676Asp	heterozygota	0,2594	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178557142	rs2251105	A	G	c.2291-43T>C	.	heterozygota	0,5109	Wariant lagodny	ND
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178634619	rs423552	C	T	c.786G>A	p.Ala262Ala	homozygota	0,9095	Wariant lagodny	Lagodny
ADAMTS2	ENST00000251582	5	178553185	rs2303643	G	A	c.2618-54C>T	.	heterozygota	0,3350	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43945603	rs275602	A	C	c.91+31T>G	.	homozygota	0,9841	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43847941	rs6582464	C	T	c.1615-86G>A	.	heterozygota	0,4841	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43840370	rs61925148	G	A	c.2197+28C>T	.	heterozygota	0,1382	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43769228	rs10506226	A	C	c.5400T>G	p.Thr1800Thr	heterozygota	0,1998	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43819209	rs61925141	C	A	c.4284+108G>T	.	heterozygota	0,1213	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43819298	rs10785430	G	A	c.4284+19C>T	.	heterozygota	0,5298	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43769276	rs10880473	T	C	c.5352A>G	p.Arg1784Arg	heterozygota	0,1998	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43769718	rs7972295	A	G	c.5312+142T>C	.	homozygota	0,6909	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43926132	rs7960952	C	T	c.454-134G>A	.	heterozygota	0,5915	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43945154	rs76832037	C	T	c.92-81G>A	.	heterozygota	0,0239	Wariant potencjalnie lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43846272	rs7307955	C	T	c.1942+45G>A	.	homozygota	0,7068	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43833296	rs7959623	T	C	c.2593+129A>G	.	homozygota	0,6720	Wariant lagodny	ND
ADAMTS20	ENST00000389420	12	43763234	rs1390000	G	T	c.5447-50C>A	.	heterozygota	0,1660	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64527336	rs1036919	C	T	c.5198-40G>A	.	homozygota	0,8330	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64633504	rs12715589	A	T	c.1710+112T>A	.	heterozygota	0,5099	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64526717	rs3796384	G	C	c.5521+54C>G	.	homozygota	0,8330	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64526942	rs3796383	A	C	c.5388-38T>G	.	homozygota	0,8330	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64640212	rs59517147	G	T	c.1210+36C>A	.	homozygota	0,6044	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64527321	rs1373163	T	C	c.5198-25A>G	.	homozygota	0,8330	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64641150	rs6768305	C	G	c.1169+102G>C	.	heterozygota	0,2356	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64527465	rs1036917	C	T	c.5197+49G>A	.	homozygota	0,8330	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64526651	rs56833862	CCAATGTG	C	c.5521+113_5521+119delCACATT G	.	homozygota	0,8330	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64547477	rs35667547	G	C	c.4525-50C>G	.	heterozygota	0,1243	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64518994	rs1017537	T	C	c.5614-48A>G	.	homozygota	0,9622	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64527378	rs1036918	G	A	c.5198-82C>T	.	homozygota	0,9612	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64640206	rs397773650	TA	A	c.1210+41delT	.	homozygota	0,9085	Wariant lagodny	ND
ADAMTS9	ENST00000498707	3	64641698	rs7615771	C	T	c.970-147G>A	.	heterozygota	0,2962	Wariant lagodny	ND
ADK	ENST00000286621	10	76158177	rs2126763	C	T	c.447-52C>T	.	heterozygota	0,7505	Wariant lagodny	ND
ADK	ENST00000286621	10	75910955	rs11817132	G	C	c.-82G>C	.	heterozygota	0,1352	Wariant lagodny	ND
ADK	ENST00000286621	10	75936611	rs10824095	C	T	c.66-23911C>T	.	heterozygota	0,7584	Wariant lagodny	Lagodny
ADK	ENST00000286621	10	76429870	rs10740443	T	C	c.878-71T>C	.	homozygota	0,7207	Wariant lagodny	ND
ADK	ENST00000286621	10	76349033	rs761005943	A	T	c.727-7A>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
AJUBA	ENST00000262713	14	23443962	rs941721	T	C	c.1422+86A>G	.	heterozygota	0,3976	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
AJUBA	ENST00000262713	14	23445536	rs10134257	G	T	c.1239+129C>A	.	heterozygota	0,2416	Wariant lagodny	ND
ALPL	ENST00000374840	1	21900420	rs2275370	A	G	c.997+128A>G	.	heterozygota	0,7545	Wariant lagodny	ND
ALPL	ENST00000374840	1	21904206	rs1697405	C	T	c.*65C>T	.	heterozygota	0,3738	Wariant lagodny	Łagodny
ALPL	ENST00000374840	1	21896767	rs1256328	C	T	c.793-31C>T	.	heterozygota	0,1809	Wariant lagodny	Łagodny
ALPL	ENST00000374840	1	21887290	rs1767430	C	A	c.181+52C>A	.	heterozygota	0,4235	Wariant lagodny	ND
ALPL	ENST00000374840	1	21902436	rs61778393	G	T	c.1189+19G>T	.	heterozygota	0,0358	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Łagodny
ALPL	ENST00000374840	1	21904267	rs1697406	A	G	c.*126A>G	.	heterozygota	0,8638	Wariant lagodny	Łagodny
ALPL	ENST00000374840	1	21890464	rs1767428	A	G	c.473-70A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
ALPL	ENST00000374840	1	21890386	rs1256335	G	A	c.473-148G>A	.	homozygota	0,7803	Wariant lagodny	ND
ALPL	ENST00000374840	1	21889635	rs1780316	T	C	c.330T>C	p.Ser110Ser	homozygota	0,9374	Wariant lagodny	Łagodny
ALX3	ENST00000369792	1	110612925	rs2274568	G	A	c.277-33C>T	.	heterozygota	0,5527	Wariant lagodny	ND
ALX3	ENST00000369792	1	110603286	rs144523285	A	AGGTGCTTCCTC CGTGGTGTC GGCAGG	c.*68_*69insCCTGCCTGGACACC ACGGAGGAAGCACC	.	heterozygota	0,5666	Wariant lagodny	ND
ALX4	ENST00000329255	11	44289289	rs10742699	A	G	c.778-117T>C	.	heterozygota	0,8529	Wariant lagodny	ND
ALX4	ENST00000329255	11	44296828	rs11037927	C	T	c.777+70G>A	.	heterozygota	0,5169	Wariant lagodny	ND
ALX4	ENST00000329255	11	44297253	rs11037929	A	G	c.467-45T>C	.	homozygota	0,9682	Wariant lagodny	ND
ALX4	ENST00000329255	11	44297054	rs10769028	T	C	c.621A>G	p.Ser207Ser	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Łagodny
ALX4	ENST00000329255	11	44331309	rs12421995	G	A	c.304C>T	p.Pro102Ser	heterozygota	0,4364	Wariant potencjalnie lagodny	Łagodny
ALX4	ENST00000329255	11	44289312	rs10769024	C	G	c.778-140G>C	.	heterozygota	0,5944	Wariant lagodny	ND
ALX4	ENST00000329255	11	44331509	rs3824915	C	G	c.104G>C	p.Arg35Thr	heterozygota	0,4682	Wariant potencjalnie lagodny	Łagodny
AMBN	ENST00000322937	4	71468444	rs145723122	TTTA	T	c.570+68_571-66delATT	.	heterozygota	0,1948	Wariant lagodny	ND
AMBN	ENST00000322937	4	71468396	rs35859385	A	G	c.570+17A>G	.	heterozygota	0,1938	Wariant lagodny	ND
AMBN	ENST00000322937	4	71468922	rs35850072	C	T	c.649-55C>T	.	heterozygota	0,1938	Wariant lagodny	ND
AMBN	ENST00000322937	4	71468985	rs35266919	A	G	c.657A>G	p.Gln219Gln	heterozygota	0,1938	Wariant lagodny	ND
AMBN	ENST00000322937	4	71459248	rs3924573	A	G	c.84+136A>G	.	homozygota	0,1640	Wariant lagodny	ND
AMBN	ENST00000322937	4	71468611	rs34230455	C	T	c.609+58C>T	.	heterozygota	0,1938	Wariant lagodny	ND
AMBN	ENST00000322937	4	71467443	rs71599963	A	G	c.531+72A>G	.	heterozygota	0,1918	Wariant lagodny	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69318129	rs4241348	T	G	c.703-78T>G	.	homozygota	0,9165	Wariant lagodny	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69317925	rs4854546	G	A	c.643-66G>A	.	homozygota	0,8956	Wariant lagodny	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69409029	rs6749826	C	A	c.1185+16C>A	.	heterozygota	0,4374	Wariant lagodny	Łagodny
ANTXR1	ENST00000303714	2	69351621	rs11126217	T	A	c.873-76T>A	.	heterozygota	0,2853	Wariant lagodny	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69298817	rs13030844	T	C	c.379-69T>C	.	heterozygota	0,5308	Wariant lagodny	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69420574	rs10627389	G	GTCTC	c.1434+42_1434+45dupTCTC	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69420596	rs7584057	T	C	c.1434+49T>C	.	heterozygota	0,4851	Wariant o nieznannej patogenności	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69420593	rs76087957	A	T	c.1434+46A>T	.	heterozygota	0,3231	Wariant o nieznannej patogenności	ND
ANTXR1	ENST00000303714	2	69420591	rs747343458	T	TCTCTCA	c.1434+45_1434+46insTCTCAC	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
APC	ENST00000257430	5	112162854	rs2229992	T	C	c.1458T>C	p.Tyr486Tyr	heterozygota	0,5795	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112176559	rs866006	T	G	c.5268T>G	p.Ser1756Ser	heterozygota	0,6004	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112176756	rs459552	T	A	c.5465T>A	p.Val1822Asp	heterozygota	0,7654	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112176325	rs42427	G	A	c.5034G>A	p.Gly1678Gly	heterozygota	0,6024	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112177171	rs465899	G	A	c.5880G>A	p.Pro1960Pro	heterozygota	0,5994	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112164561	rs351771	G	A	c.1635G>A	p.Ala545Ala	heterozygota	0,5994	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112173106	rs3839284	T	TAGAA	c.1959-143_1959-140dupAGAA	.	heterozygota	0,6203	Wariant lagodny	ND
APC	ENST00000257430	5	112164747	rs62364023	A	G	c.1743+78A>G	.	heterozygota	0,0288	Wariant lagodny	ND
APC	ENST00000257430	5	112175770	rs41115	G	A	c.4479G>A	p.Thr1493Thr	heterozygota	0,5994	Wariant lagodny	Łagodny
APC	ENST00000257430	5	112179153	rs72541816	C	G	c.7862C>G	p.Ser2621Cys	heterozygota	0,0060	Wariant potencjalnie lagodny	Łagodny
APOC2	ENST00000252490	19	45451656	rs10422603	T	G	c.-13-67T>G	.	heterozygota	0,1610	Wariant lagodny	ND
APOC2	ENST00000252490	19	45451620	rs5120	T	A	c.-13-103T>A	.	heterozygota	0,4911	Wariant lagodny	ND
APOC2	ENST00000252490	19	45452335	rs4803776	T	C	c.216-81T>C	.	heterozygota	0,4911	Wariant lagodny	ND
ARHGAP21	ENST00000396432	10	24908686	rs3748222	T	C	c.2138A>G	p.Asn713Ser	heterozygota	0,5129	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
ARHGAP21	ENST00000396432	10	24873369	rs1127893	C	G	c.5849G>C	p.Ser1950Thr	heterozygota	0,5109	Wariant lagodny	ND
ARHGAP21	ENST00000396432	10	24889901	rs3748221	T	G	c.2848-42A>C	.	heterozygota	0,5109	Wariant lagodny	ND
ARHGAP21	ENST00000396432	10	24880712	rs10828678	G	A	c.4003-100C>T	.	heterozygota	0,5040	Wariant lagodny	ND
ARHGAP21	ENST00000396432	10	24883773	rs61854258	T	G	c.3876+106A>C	.	heterozygota	0,5129	Wariant lagodny	ND
ARHGAP21	ENST00000396432	10	24878129	rs7478260	G	A	c.4182+71C>T	.	homozygota	0,7634	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94639447	rs1999272	C	T	c.3764G>A	p.Gly1255Asp	homozygota	0,9980	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94668046	rs1541099	C	T	c.1143+54G>A	.	homozygota	0,9970	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94667970	rs1541098	T	C	c.1143+130A>G	.	heterozygota	0,2028	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94639337	rs1330858	A	G	c.*88T>C	.	homozygota	0,9990	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94667430	rs5776210	G	GAA	c.1144-19_1144-18dupTT	.	heterozygota	0,0000	Wariant o nieznannej patogenności	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94670784	rs10443184	T	C	c.560-30A>G	.	homozygota	0,3131	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94667430	rs5776210	G	GA	c.1144-18dupT	.	heterozygota	0,9891	Wariant lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94650952	rs76664572	C	T	c.1866G>A	p.Thr622Thr	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
ARHGAP29	ENST00000260526	1	94674723	rs6684237	G	A	c.437-87C>T	.	homozygota	0,9990	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19960188	rs2518823	T	C	c.2641+72A>G	.	heterozygota	0,8936	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19959473	rs165815	C	T	c.2717G>A	p.Arg906Gln	heterozygota	0,8459	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19959366	rs165824	G	A	c.2781+43C>T	.	heterozygota	0,8936	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19967808	rs55812801	G	T	c.897-43C>A	.	heterozygota	0,0726	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19961007	rs12169508	G	C	c.2239+159C>G	.	heterozygota	0,1590	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19960606	rs2240715	G	C	c.2438+36C>G	.	homozygota	0,3151	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19959955	rs2073744	A	G	c.2642-21T>C	.	heterozygota	0,8946	Wariant lagodny	ND
ARVCF	ENST00000263207	22	19960140	rs62223685	G	A	c.2641+120C>T	.	heterozygota	0,1590	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	339291	rs379056	G	C	c.2462+149C>G	.	heterozygota	0,3797	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	339672	rs412243	T	C	c.2295-65A>G	.	heterozygota	0,3499	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	396264	rs1805105	A	G	c.762T>C	p.Asp254Asp	heterozygota	0,6173	Wariant lagodny	Lagodny
AXIN1	ENST00000262320	16	347326	rs214251	G	A	c.1785-100C>T	.	heterozygota	0,2137	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	347184	rs214252	A	G	c.1827T>C	p.Ala609Ala	heterozygota	0,2237	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	339415	rs387467	G	T	c.2462+25C>A	.	heterozygota	0,1948	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	347257	rs117820439	G	T	c.1785-31C>A	.	heterozygota	0,0646	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	397044	rs758033	G	T	c.-19C>A	.	heterozygota	0,2406	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	359953	rs2301522	A	G	c.1116+20T>C	.	heterozygota	0,6074	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	348222	rs214250	C	T	c.1284G>A	p.Ser428Ser	heterozygota	0,2227	Wariant lagodny	ND
AXIN1	ENST00000262320	16	338332	rs11374767	A	AC	c.2463-85dupG	.	heterozygota	0,3857	Wariant lagodny	ND
AXIN2	ENST00000307078	17	63534478	rs35399989	G	A	c.1060-17C>T	.	heterozygota	0,1243	Wariant lagodny	Lagodny
AXIN2	ENST00000307078	17	63534250	rs8078753	T	C	c.1200+71A>G	.	homozygota	0,9056	Wariant lagodny	ND
AXIN2	ENST00000307078	17	63532914	rs28760438	A	G	c.1907+73T>C	.	heterozygota	0,6123	Wariant lagodny	ND
AXIN2	ENST00000307078	17	63532767	rs28684769	C	G	c.1908-96G>C	.	heterozygota	0,6133	Wariant lagodny	ND
AXIN2	ENST00000307078	17	63533789	rs9915936	T	C	c.1365A>G	p.Pro455Pro	homozygota	0,9066	Wariant lagodny	Lagodny
AXIN2	ENST00000307078	17	63554591	rs2240308	G	A	c.148C>T	p.Pro50Ser	heterozygota	0,4702	Wariant lagodny	Lagodny
AXIN2	ENST00000307078	17	63534036	rs76682777	AC	A	c.1201-84delG	.	heterozygota	0,1223	Wariant lagodny	ND
AXIN2	ENST00000307078	17	63533768	rs1133683	G	A	c.1386C>T	p.Pro462Pro	heterozygota	0,6163	Wariant lagodny	Lagodny
AXIN2	ENST00000307078	17	63534538	rs4541111	C	A	c.1060-77G>T	.	heterozygota	0,4592	Wariant lagodny	ND
AXIN2	ENST00000307078	17	63533423	rs7219582	C	A	c.1712+19G>T	.	heterozygota	0,1252	Wariant lagodny	Lagodny
BARX2	ENST00000281437	11	129321424	rs60183112	T	TC	c.*130dupC	.	heterozygota	0,2734	Wariant lagodny	ND
BARX2	ENST00000281437	11	129312660	rs3827487	C	T	c.489-70C>T	.	heterozygota	0,5000	Wariant lagodny	ND
BCOR	ENST00000378444	X	39933339	rs5917933	A	G	c.1260T>C	p.Asp420Asp	homozygota	0,8799	Wariant lagodny	Lagodny
BCOR	ENST00000378444	X	39922359	rs3810694	A	G	c.3848-35T>C	.	homozygota	0,4047	Wariant lagodny	ND
BCOR	ENST00000378444	X	39911657	rs5963725	C	A	c.4977-4G>T	.	heterozygota	0,2010	Wariant lagodny	Lagodny
BDH1	ENST00000392379	3	197239266	rs9325394	C	G	c.563-31G>C	.	heterozygota	0,4125	Wariant lagodny	ND
BDH1	ENST00000392379	3	197273077	rs144597961	C	T	c.83+155G>A	.	heterozygota	0,0109	Wariant potencjalnie lagodny	ND
BDH1	ENST00000392379	3	197249693	rs3828369	C	T	c.268-41G>A	.	heterozygota	0,1849	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
BHMT	ENST00000274353	5	78421959	rs3733890	G	A	c.716G>A	p.Arg239Gln	heterozygota	0,3231	Wariant łagodny	ND
BHMT	ENST00000274353	5	78411822	rs619100	C	G	c.166+100C>G	.	heterozygota	0,4901	Wariant łagodny	ND
BHMT	ENST00000274353	5	78421780	rs694290	G	A	c.626-89G>A	.	heterozygota	0,6889	Wariant łagodny	ND
BHMT	ENST00000274353	5	78426650	rs1085394	G	A	c.1038-106G>A	.	heterozygota	0,6670	Wariant łagodny	ND
BHMT2	ENST00000255192	5	78373431	rs682985	C	T	c.162C>T	p.Asp54Asp	heterozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
BMP2	ENST00000378827	20	6751034	rs1049007	A	G	c.261A>G	p.Ser87Ser	heterozygota	0,6262	Wariant łagodny	Łagodny
BMP2	ENST00000378827	20	6759115	rs235768	A	T	c.570A>T	p.Arg190Ser	heterozygota	0,6223	Wariant łagodny	Łagodny
BMP3	ENST00000282701	4	81949978	rs1390319	T	C	c.-2461T>C	.	homozygota	0,8211	Wariant łagodny	ND
BMP3	ENST00000282701	4	81950138	rs1390320	T	A	c.-2301T>A	.	homozygota	0,8221	Wariant łagodny	ND
BMP3	ENST00000282701	4	81973899	rs985328	C	A	c.1228-600C>A	.	homozygota	0,7783	Wariant łagodny	ND
BMP3	ENST00000282701	4	81967188	rs6831040	C	T	c.613C>T	p.Leu205Phe	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
BMP3	ENSG00000152785	4	81985539	rs1495643	T	G	n.81985539T>G	.	heterozygota	0,7962	Wariant łagodny	ND
BMP4	ENST00000245451	14	54419965	rs2855532	G	A	c.-8+29C>T	.	heterozygota	0,4274	Wariant łagodny	ND
BMP4	ENST00000245451	14	54420235	rs2761881	T	C	c.-132-117A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
BMP4	ENST00000245451	14	54418986	rs2761880	T	C	c.-7-39A>G	.	homozygota	0,9682	Wariant łagodny	ND
BMP4	ENST00000245451	14	54417522	rs17563	A	G	c.455T>C	p.Val152Ala	homozygota	0,5497	Wariant łagodny	Łagodny
BMP7	ENST00000395863	20	55803149	rs7352741	C	T	c.611+136G>A	.	heterozygota	0,4394	Wariant łagodny	ND
BMP7	ENST00000395863	20	55758655	rs6070015	A	G	c.958+123T>C	.	homozygota	0,9394	Wariant łagodny	ND
BRCA1	ENST00000357654	17	41251931	rs799923	G	A	c.442-34C>T	.	homozygota	0,2266	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32973012	rs15869	A	C	c.*105A>C	.	heterozygota	0,2356	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32936646	rs9534262	T	C	c.7806-14T>C	.	heterozygota	0,5179	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32912299	rs543304	T	C	c.3807T>C	p.Val1269Val	heterozygota	0,1998	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32913055	rs206075	A	G	c.4563A>G	p.Leu1521Leu	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32920844	rs206080	T	C	c.6938-120T>C	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32906729	rs144848	A	C	c.1114A>C	p.Asn372His	heterozygota	0,2952	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32929387	rs169547	T	C	c.7397T>C	p.Val2466Ala	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32915005	rs206076	G	C	c.6513G>C	p.Val2171Val	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	Łagodny
BRCA2	ENST00000544455	13	32953388	rs4942486	T	C	c.8755-66T>C	.	heterozygota	0,5159	Wariant łagodny	Łagodny
BRIP1	ENST00000259008	17	59763465	rs4986765	T	C	c.2637A>G	p.Glu879Glu	homozygota	0,6531	Wariant łagodny	Łagodny
BRIP1	ENST00000259008	17	59763347	rs4986764	A	G	c.2755T>C	p.Ser919Pro	homozygota	0,5616	Wariant łagodny	Łagodny
BRIP1	ENST00000259008	17	59876784	rs5821340	CAG	C	c.1141-126_1141-125delCT	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
BRIP1	ENST00000259008	17	59760996	rs4986763	A	G	c.3411T>C	p.Tyr1137Tyr	homozygota	0,5616	Wariant łagodny	Łagodny
C14orf93	ENST00000299088	14	23464482	rs997154	G	A	c.918+675C>T	.	heterozygota	0,2445	Wariant łagodny	ND
PRR23A	ENSG00000206260	3	138696439	rs9809852	T	C	n.138696439T>C	.	homozygota	0,5656	Wariant łagodny	ND
C4orf22	ENSG00000197826	4	81949978	rs1390319	T	C	n.81949978T>C	.	homozygota	0,8211	Wariant łagodny	ND
CASP4	ENST00000444739	11	104819327	rs9507	T	C	c.858A>G	p.Leu286Leu	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
CASP4	ENST00000444739	11	104821524	rs111683044	T	TACACACAC	c.546+120_546+127dupGTGTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CASP4	ENST00000444739	11	104821524	rs111683044	T	TACACACAC	c.546+122_546+127dupGTGTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CASP4	ENST00000444739	11	104839222	rs658560	A	G	c.7+24T>C	.	homozygota	0,6610	Wariant łagodny	ND
CASP4	ENST00000444739	11	104820163	rs649739	A	C	c.781+107T>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
CASP4	ENST00000444739	11	104820121	rs149184787	C	T	c.781+149G>A	.	heterozygota	0,0020	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CASP8	ENST00000392263	2	202097575	rs6747918	G	A	c.-33635G>A	.	heterozygota	0,5209	Wariant łagodny	ND
CASP8	ENST00000358485	2	202151400	rs17860428	G	A	c.*83G>A	.	heterozygota	0,1928	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
CASP8	ENST00000358485	2	202122995	rs3769823	A	G	c.41A>G	p.Lys14Arg	heterozygota	0,6918	Wariant łagodny	Łagodny
CASP8	ENST00000358485	2	202149416	rs377139301	ACG	A	c.980-122_980-121delCG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CASP8	ENST00000392263	2	202097531	rs3834129	TAGTAAG	T	c.-33678_-33673delAGTAAG	.	heterozygota	0,4751	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
CDH1	ENST00000261769	16	68771372	rs3743674	C	T	c.48+6C>T	.	homozygota	0,8807	Wariant łagodny	Łagodny
CDH1	ENST00000261769	16	68771418	rs45625236	C	C	CGCCCCAGCCCCGT	.	homozygota	0,8121	Wariant łagodny	ND
CDH1	ENST00000261769	16	68857441	rs1801552	T	C	c.2076T>C	p.Ala692Ala	homozygota	0,6451	Wariant łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
CDH3	ENST00000264012	16	68712217	rs2296410	T	C	c.390+37T>C	.	homozygota	0,8857	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68713730	rs2296409	G	A	c.720G>A	p.Thr240Thr	heterozygota	0,6223	Wariant lagodny	Lagodny
CDH3	ENST00000264012	16	68713823	rs2296408	C	A	c.813C>A	p.Thr271Thr	heterozygota	0,6223	Wariant lagodny	Lagodny
CDH3	ENST00000264012	16	68721533	rs1126933	G	C	c.1689G>C	p.Gln563His	heterozygota	0,4046	Wariant lagodny	Lagodny
CDH3	ENST00000264012	16	68721470	rs2296405	T	C	c.1626T>C	p.Asn542Asn	heterozygota	0,6173	Wariant lagodny	Lagodny
CDH3	ENST00000264012	16	68718750	rs2281850	A	G	c.1424+23A>G	.	heterozygota	0,6173	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68721340	rs2296406	G	A	c.1571-75G>A	.	heterozygota	0,6173	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68725783	rs2274239	G	A	c.1956G>A	p.Lys652Lys	heterozygota	0,6153	Wariant lagodny	Lagodny
CDH3	ENST00000264012	16	68710165	rs3118229	T	C	c.161-123T>C	.	homozygota	0,8857	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68718367	rs4783661	T	C	c.1183-119T>C	.	heterozygota	0,4573	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68729112	rs8060790	A	G	c.2003-46A>G	.	heterozygota	0,6103	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68711999	rs1952048	A	G	c.247-38A>G	.	heterozygota	0,4672	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68732457	rs1886699	G	T	c.*154G>T	.	homozygota	0,8857	Wariant lagodny	Lagodny
CDH3	ENST00000264012	16	68732049	rs3114409	A	C	c.2281-45A>C	.	heterozygota	0,2704	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68716179	rs1886697	T	C	c.997-26T>C	.	heterozygota	0,6183	Wariant lagodny	ND
CDH3	ENST00000264012	16	68729785	rs17715450	C	A	c.2239C>A	p.Arg747Arg	heterozygota	0,5845	Wariant lagodny	Lagodny
CDKAL1	ENST00000274695	6	21201493	rs9465994	G	A	c.1536G>A	p.Ser512Ser	homozygota	0,4503	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20717095	rs6935599	A	G	c.372-2265A>G	.	heterozygota	0,1779	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20846530	rs6941354	C	T	c.742+121C>T	.	homozygota	0,9533	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20758760	rs10946406	A	A	c.469-66A>G	.	heterozygota	0,4483	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20717255	rs9465871	T	C	c.372-22495T>C	.	heterozygota	0,1779	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	21231034	rs12200511	C	G	c.1549-45C>G	.	heterozygota	0,1799	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20781290	rs12199265	G	A	c.518-86G>A	.	heterozygota	0,0775	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	21065147	rs9465960	G	A	c.1056-132G>A	.	heterozygota	0,2674	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20717121	rs13216165	A	G	c.372-22629A>G	.	heterozygota	0,4463	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20720279	rs9356746	T	C	c.372-19471T>C	.	heterozygota	0,1252	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	21231007	rs9460612	G	A	c.1549-72G>A	.	heterozygota	0,2237	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20717404	rs10946403	A	G	c.372-22346A>G	.	heterozygota	0,1779	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20546826	rs45559831	C	T	c.173+72C>T	.	heterozygota	0,2396	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20758943	rs2820001	G	T	c.517+69G>T	.	homozygota	0,8628	Wariant lagodny	ND
CDKAL1	ENST00000274695	6	20717046	rs11427712	T	TC	c.372-22704_372-22703insC	.	heterozygota	0,2187	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125848261	rs3740904	C	T	c.3294G>A	p.Thr1098Thr	heterozygota	0,3797	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125885001	rs74545052	C	A	c.1198+135G>T	.	heterozygota	0,0885	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125889755	rs3740911	C	T	c.350-95G>A	.	heterozygota	0,0885	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125889526	rs3740909	C	T	c.484G>A	p.Glu162Lys	heterozygota	0,0885	Wariant o nieznamnej patogenności	Potencjalnie Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125851246	rs142134591	GACACACACGC ACAC	G	c.2996-36_2996- 23delGTGTGCGTGTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125867053	rs11220309	G	T	c.2362+49C>A	.	homozygota	0,9195	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125889464	rs75029148	A	G	c.496+50T>C	.	heterozygota	0,0875	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125830697	rs3737336	T	C	c.*140A>G	.	heterozygota	0,3101	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125891269	rs3740912	C	T	c.223G>A	p.Val75Ile	heterozygota	0,5308	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125831701	rs2276061	G	A	c.3549C>T	p.Val1183Val	heterozygota	0,3091	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125867039	rs140720667	TATATAA	T	c.2362+57_2362+62delTTATAT	.	heterozygota	0,3181	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125889469	rs11826465	G	A	c.496+45C>T	.	heterozygota	0,0885	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125859407	rs1939986	G	T	c.2773+125C>A	.	heterozygota	0,2982	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125864972	rs138741332	AAAC	A	c.2363-28_2363-26delGTT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125864326	rs2155355	T	C	c.2545-42A>G	.	heterozygota	0,2942	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125888213	rs4426144	C	T	c.640+12G>A	.	heterozygota	0,0885	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125830970	rs684535	A	T	c.3731T>A	p.Ile1244Asn	homozygota	ND	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125875514	rs4288765	G	A	c.1851+140C>T	.	heterozygota	0,2306	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125887311	rs7119527	C	T	c.641-41G>A	.	heterozygota	0,0885	Wariant lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
CDON	ENST00000392693	11	125893275	rs1939890	C	T	c.76+21G>A	.	heterozygota	0,1710	Wariant lagodny	Lagodny
CDON	ENST00000392693	11	125893503	rs11822178	T	C	c.-61-71A>G	.	heterozygota	0,2217	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125851300	rs624070	T	C	c.2996-76A>G	.	heterozygota	0,5288	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125859783	rs1939985	T	C	c.2651-129A>G	.	heterozygota	0,2982	Wariant lagodny	ND
CDON	ENST00000392693	11	125889673	rs3740910	A	G	c.350-13T>C	.	heterozygota	0,0885	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
CHD1	ENST00000284049	5	98205319	rs1491286764	TGC	T	c.4107+137_4107+138delG	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98199204	rs161941	C	T	c.4335G>A	p.Glu1445Glu	heterozygota	0,2903	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98210868	rs162140	T	A	c.3399-51A>T	.	heterozygota	0,2903	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98221383	rs376685098	A	AT	c.2497-31_2497-30insA	.	heterozygota	0,2903	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98205324	rs758302613	G	GCA	c.4107+133_4107+134insTG	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98194781	rs330421	C	G	c.4525-62G>C	.	heterozygota	0,2903	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98205326	rs459774	G	A	c.4107+132C>T	.	heterozygota	0,2078	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98192465	rs692832	T	C	c.4788-36A>G	.	heterozygota	0,2773	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98192164	rs138635992	AAGG	A	c.5050_5052delCCT	p.Pro1684del	heterozygota	0,2763	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98232809	rs326468	T	C	c.1493+88A>G	.	heterozygota	0,2903	Wariant lagodny	ND
CHD1	ENST00000284049	5	98229104	rs17166428	T	C	c.1991+16A>G	.	heterozygota	0,0666	Wariant potencjalnie lagodny	ND
CHD7	ENST00000423902	8	61750860	rs7844902	A	G	c.4533+46A>G	.	homozygota	0,7425	Wariant lagodny	Lagodny
CHD7	ENST00000423902	8	61732521	rs6471902	A	A	c.2614-45A>G	.	homozygota	0,7714	Wariant lagodny	Lagodny
CHD7	ENST00000423902	8	61655690	rs7836586	G	A	c.1665+34G>A	.	homozygota	0,7654	Wariant lagodny	Lagodny
CHD7	ENST00000423902	8	61734295	rs4509369	A	G	c.2698-54A>G	.	homozygota	0,4662	Wariant lagodny	ND
CHD7	ENST00000423902	8	61748893	rs7005873	C	A	c.3989+51C>A	.	homozygota	0,7425	Wariant lagodny	ND
CHD7	ENST00000423902	8	61707725	rs4540437	G	A	c.2238+39G>A	.	homozygota	0,7714	Wariant lagodny	Lagodny
CHD7	ENST00000423902	8	61693456	rs142885557	TGAGTATA	T	c.1666-100_1666-94delGTATAGA	.	homozygota	0,4652	Wariant lagodny	ND
CHD7	ENST00000423902	8	61713126	rs5891777	A	ATGGACT	c.2376+43_2376+48dupTGACT	.	homozygota	0,7694	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
CHD7	ENST00000423902	8	61714245	rs10448027	A	G	c.2442+93A>G	.	homozygota	0,7724	Wariant lagodny	ND
CHRN	ENST00000389494	2	233408220	rs10714586	AG	A	c.921-68delG	.	homozygota	ND	Wariant lagodny	ND
CHRN	ENST00000389494	2	233408283	rs13018423	C	T	c.921-12C>T	.	heterozygota	0,2644	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
CHRN	ENST00000389494	2	233408239	rs2573206	C	G	c.921-56C>G	.	homozygota	0,7922	Wariant lagodny	ND
CHRN	ENST00000389494	2	233407516	rs2697782	G	C	c.605-76G>C	.	heterozygota	0,3141	Wariant lagodny	ND
CHRN	ENST00000389494	2	233406998	rs1881492	T	G	c.507-135T>G	.	homozygota	0,7763	Wariant lagodny	ND
CHRN	ENST00000389494	2	233404590	rs12996322	G	C	c.55+78G>C	.	heterozygota	0,3360	Wariant lagodny	ND
CHUK	ENST00000370397	10	101977883	rs2230804	C	T	c.802G>A	p.Val268Ile	homozygota	0,5179	Wariant o nieznannej patogenności	ND
CHUK	ENST00000370397	10	101953705	rs11597086	A	A	c.1974+36T>G	.	heterozygota	0,4284	Wariant lagodny	ND
CHUK	ENST00000370397	10	101967212	rs7909855	C	G	c.1129-123G>C	.	homozygota	0,5179	Wariant lagodny	ND
CHUK	ENST00000370397	10	101980459	rs986266	A	G	c.386-26T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45494349	rs11333249	TC	T	c.1420-144delC	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45496303	rs9193	T	C	c.*148T>C	.	homozygota	0,8877	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45458212	rs117316645	G	A	c.-441G>A	.	heterozygota	0,0398	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45458235	rs41334244	A	G	c.-418A>G	.	heterozygota	0,0398	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45477910	rs11318909	CT	C	c.468+60delT	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45490636	rs204468	T	C	c.993T>C	p.Gly331Gly	heterozygota	0,6262	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45493635	rs875255	C	G	c.1133-18C>G	.	homozygota	0,5447	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45490428	rs7257610	G	A	c.794-9G>A	.	heterozygota	0,0398	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45476504	rs73558179	T	G	c.309+37T>G	.	heterozygota	0,0408	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45495682	rs2075619	A	G	c.1723+24A>G	.	heterozygota	0,3410	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45489950	rs34112623	C	T	c.793+117C>T	.	heterozygota	0,0398	Wariant potencjalnie lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45494247	rs11405080	A	AC	c.1419+46dupC	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45476422	rs204481	T	C	c.264T>C	p.Ala88Ala	homozygota	0,9672	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45490570	rs3786505	A	G	c.927A>G	p.Pro309Pro	heterozygota	0,3410	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45488567	rs204471	T	C	c.672+61T>C	.	homozygota	0,9672	Wariant lagodny	ND
CLPTM1	ENST00000337392	19	45488434	rs204472	A	G	c.587-42A>G	.	homozygota	0,9672	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
CLPTM1	ENST00000337392	19	45477951	rs204479	T	C	c.468+97T>C	.	heterozygota	0,9672	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103354939	rs113226085	C	CTGTGTGTGTG	c.4464+62_4464+71dupCACACACACA	.	heterozygota	0,5278	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103471734	rs59259783	A	AAAATAAAATAAAT	c.1738-69_1738-58dupATTTATTTATTT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103405892	rs17127270	G	A	c.3375C>T	p.Asp1125Asp	heterozygota	0,1769	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103449598	rs2615978	G	C	c.2556+96C>G	.	heterozygota	0,9662	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103354138	rs1676486	A	G	c.4603T>C	p.Ser1535Pro	heterozygota	0,8300	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103548319	rs11164662	C	G	c.274+42G>C	.	heterozygota	0,5497	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103444679	rs11164649	T	G	c.2611-19A>C	.	heterozygota	0,7018	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103496620	rs7523441	G	T	c.780+52C>A	.	heterozygota	0,9662	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103471734	rs59259783	A	AAAATAAAATAAATAAAT	c.1737+68_1738-58dupATTTATTTATTTATTT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103427844	rs55682104	T	A	c.3025-23A>T	.	heterozygota	0,1292	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103471456	rs71752747	CCAT	C	c.1792-12_1792-10delATG	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103463976	rs2622870	G	T	c.2143-57C>A	.	heterozygota	0,9354	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103461508	rs2622867	T	A	c.2295+37A>T	.	heterozygota	0,9662	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103455217	rs1463034	C	T	c.2341-90G>A	.	heterozygota	0,9115	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103354428	rs1763347	A	G	c.4512T>C	p.Gly1504Gly	heterozygota	0,8042	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103352451	rs2229783	A	G	c.4770T>C	p.Ile1590Ile	heterozygota	0,6064	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A1	ENST00000370096	1	103428389	rs1841834	G	A	c.2917-73C>T	.	heterozygota	0,9662	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103354939	rs113226085	C	CTGTGTG	c.4464+66_4464+71dupCACACA	.	heterozygota	0,0020	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103467165	rs2929162	C	T	c.2098-90G>A	.	heterozygota	0,9662	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103483514	rs945748	C	T	c.1351-76G>A	.	heterozygota	0,7028	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103573547	rs6691654	G	A	c.106+82C>T	.	heterozygota	0,9960	Wariant łagodny	ND
COL11A1	ENST00000370096	1	103379918	rs373841	G	C	c.3968C>T	p.Pro1323Leu	heterozygota	0,6123	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33132338	rs2744514	G	A	c.4606-88C>T	.	heterozygota	0,6759	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33141253	rs9277932	T	G	c.2424+26A>C	.	heterozygota	0,5447	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33138955	rs2855437	G	A	c.3055-11C>T	.	heterozygota	0,6889	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33138021	rs9368758	G	A	c.3324+82C>T	.	heterozygota	0,0954	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33143756	rs2071025	A	G	c.2010+37T>C	.	heterozygota	0,2724	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33139475	rs2855436	T	G	c.2892+15A>C	.	heterozygota	0,7187	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33136145	rs986521	G	A	c.3702+151C>T	.	heterozygota	0,7505	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33153528	rs9277934	C	T	c.799-697G>A	.	heterozygota	0,2773	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33139662	rs2855434	A	G	c.2785-65T>C	.	heterozygota	0,7187	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33131893	rs9405002	C	T	c.4812+151G>A	.	heterozygota	0,2167	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33142253	rs2855428	C	G	c.2172+51G>C	.	heterozygota	0,7187	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33144373	rs2855425	G	A	c.1858-110C>T	.	heterozygota	0,7187	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33138746	rs9280358	CA	C	c.3109-53delT	.	heterozygota	0,6889	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33141920	rs2744512	G	C	c.2226+22C>G	.	heterozygota	0,7187	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33140983	rs2855432	A	G	c.2479-93T>C	.	heterozygota	0,7187	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33138498	rs2855440	T	C	c.3216+89A>G	.	heterozygota	0,6948	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33141161	rs2229785	A	G	c.2442T>C	p.Asp814Asp	heterozygota	0,7276	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33134392	rs2855453	C	A	c.4081-49G>T	.	heterozygota	0,6759	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33135391	rs2855450	C	T	c.3757-81G>A	.	heterozygota	0,6750	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33134102	rs3116955	T	C	c.4135-119A>G	.	heterozygota	0,6759	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33152835	rs1799907	A	T	c.799-4T>A	.	heterozygota	0,2773	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33143948	rs2254287	C	G	c.1956+88G>C	.	heterozygota	0,4414	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33144243	rs1799908	T	A	c.1878A>T	p.Gly626Gly	heterozygota	0,4414	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33139328	rs1799910	C	T	c.2916G>A	p.Pro972Pro	heterozygota	0,4374	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33141928	rs55730247	AC	A	c.2226+13delG	.	heterozygota	0,0974	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Effekt nukleotydowy	Effekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
COL11A2	ENST00000374708	6	33138677	rs1799911	G	A	c.3126C>T	p.Pro1042Pro	heterozygota	0,2525	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33136575	rs2855448	C	T	c.3595-39G>A	.	homozygota	0,6461	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33147589	rs3129201	T	G	c.1102-7A>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33141475	rs970901	C	T	c.2370+3G>A	.	homozygota	0,5437	Wariant łagodny	Łagodny
COL11A2	ENST00000374708	6	33141389	rs970902	C	T	c.2371-57G>A	.	homozygota	0,5457	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33140009	rs973233	T	G	c.2730+57A>C	.	homozygota	0,7247	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33145369	rs2076311	C	A	c.1659+70G>T	.	heterozygota	0,2773	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33136638	rs2855446	G	A	c.3594+94C>T	.	homozygota	0,6720	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33137403	rs2855442	C	T	c.3433-136G>A	.	homozygota	0,7187	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33137727	rs2855441	C	T	c.3379-66G>A	.	homozygota	0,6372	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33137570	rs78244274	C	T	c.3432+38G>A	.	heterozygota	0,0954	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33131734	rs2257126	A	G	c.4813-139T>C	.	homozygota	0,6759	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33135392	rs2855449	A	G	c.3757-82T>C	.	homozygota	0,7266	Wariant łagodny	ND
COL11A2	ENST00000374708	6	33136675	rs113461359	A	AC	c.3594+56dupG	.	homozygota	0,5437	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105816685	rs805696	T	C	c.1465+48A>G	.	homozygota	0,9871	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105799599	rs11191905	C	A	c.2788+132G>T	.	homozygota	0,8171	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105815454	rs805694	G	A	c.1687+86C>T	.	homozygota	0,7982	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105800774	rs74773043	G	A	c.2701+49C>T	.	heterozygota	0,0159	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105816916	rs805698	C	T	c.1282G>A	p.Gly428Ser	homozygota	0,9841	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105817043	rs805699	C	T	c.1268-113G>A	.	homozygota	0,9871	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105819956	rs805701	G	A	c.1062C>T	p.Ala354Ala	homozygota	0,6551	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105800321	rs12763538	C	T	c.2702-153G>A	.	homozygota	0,8161	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105821136	rs805704	A	T	c.979+27T>A	.	homozygota	0,9851	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105796399	rs2274098	G	C	c.3278-9C>G	.	homozygota	0,8201	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105821294	rs805705	A	G	c.911-63T>C	.	homozygota	0,9851	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105798872	rs2274100	T	C	c.2904A>G	p.Pro968Pro	homozygota	0,8171	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105810400	rs805722	T	C	c.2107A>G	p.Met703Val	homozygota	0,8052	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105799216	rs2296219	G	T	c.2883C>A	p.Pro961Pro	homozygota	0,8171	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105793587	rs11596192	C	A	c.4156+116G>T	.	homozygota	0,2276	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105793750	rs17116350	T	C	c.4109A>G	p.Asp1370Gly	homozygota	0,2366	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105824333	rs805708	G	A	c.629C>T	p.Thr210Met	homozygota	0,6799	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105796738	rs805714	A	C	c.3277+65T>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105805436	rs805720	G	A	c.2398+80C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105797378	rs2282437	G	A	c.3208+16C>T	.	homozygota	0,8171	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105799550	rs777058287	ACACG	A	c.2789-156_2789-153delCGTG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105815202	rs372506043	T	TCTCACACACA CA	c.1688-44_1688- 43insTGTGTGTGTGAG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105831714	rs796519102	GCA	G	c.463+74_463+75delTTG	.	heterozygota	0,0746	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105814826	rs805691	C	A	c.1718-61G>T	.	homozygota	0,6600	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105815201	rs201385541	G	GTC	c.1688-44_1688-43dupGA	.	homozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105796449	rs2476957	A	G	c.3278-59T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105796819	rs2476958	A	G	c.3261T>C	p.Ile1087Ile	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
COL17A1	ENST00000353479	10	105799552	rs67083195	ACG	A	c.2789-156_2789-155delCG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105793173	rs1747675	T	C	c.4157-40A>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105815241	rs1747677	A	C	c.1688-82T>G	.	homozygota	0,7356	Wariant łagodny	ND
COL17A1	ENST00000353479	10	105801253	rs4918079	G	A	c.2595C>T	p.Arg865Arg	homozygota	0,8131	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48269903	rs2696247	A	G	c.1930-14T>C	.	heterozygota	0,1392	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48262775	rs1061237	A	G	c.*88T>C	.	homozygota	0,2674	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48273155	rs2586494	A	C	c.1056+129T>G	.	heterozygota	0,8678	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48273737	rs141726413	C	A	c.904-9G>T	.	heterozygota	0,0099	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48266669	rs2586489	G	C	c.2830-33C>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Effekt nukleotydowy	Effekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
COL1A1	ENST00000225964	17	48277235	rs1057297	C	A	c.177G>T	p.Arg59Arg	heterozygota	0,0099	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48274291	rs2075555	T	G	c.804+80A>C	.	homozygota	0,8638	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48274309	rs2075554	T	C	c.804+62A>G	.	homozygota	0,8638	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48273464	rs2141279	T	C	c.1002+52A>G	.	homozygota	0,8549	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48276555	rs73987449	G	A	c.471+32C>T	.	heterozygota	0,0288	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48275285	rs73987448	A	G	c.642+25T>C	.	heterozygota	0,0119	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48268626	rs2696246	A	G	c.2235+118T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48269021	rs2075556	C	G	c.2127+128G>C	.	heterozygota	0,1402	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48275181	rs797011707	TA	T	c.643-36delT	.	heterozygota	0,0189	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48268443	rs2075557	G	T	c.2236-158C>A	.	heterozygota	0,1362	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48268223	rs2734272	A	G	c.2298T>C	p.Thr766Thr	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48274624	rs11079898	T	C	c.697-30A>G	.	heterozygota	0,0189	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48276971	rs2256835	G	C	c.299-20C>G	.	heterozygota	0,6620	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48277059	rs531119562	AGCCCCAGGCC CCAGGCCCCAG	A	c.298+34_298+54delCTGGGGCCT GGGGCTGGGGC	.	heterozygota	0,6501	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48277059	rs531119562	AGCCCCAGGCC CCAGGCCCCAG	AGCCCCAGGCC CCAG	c.298+34_298+40delCTGGGGC	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanym znaczeniu	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48275292	rs16948767	T	G	c.642+18A>C	.	heterozygota	0,0189	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48273439	rs2734281	T	C	c.1002+77A>G	.	homozygota	0,8360	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48263903	rs2277632	A	G	c.3815-35T>C	.	heterozygota	0,1581	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48266160	rs138425306	CAG	C	c.3046-6_3046-5delCT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48275450	rs8076979	T	C	c.588-72A>G	.	heterozygota	0,0199	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48269302	rs2857396	G	A	c.2028+39C>T	.	heterozygota	0,8320	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48267585	rs2075558	A	C	c.2451+103T>G	.	heterozygota	0,3290	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48265495	rs1800215	T	C	c.3223A>G	p.Thr1075Ala	homozygota	0,9751	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48267291	rs2075559	G	C	c.2560-18C>G	.	heterozygota	0,4811	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A1	ENST00000225964	17	48265542	rs41316705	G	T	c.3208-32C>A	.	heterozygota	0,1272	Wariant łagodny	ND
COL1A1	ENST00000225964	17	48275227	rs9913817	G	A	c.643-81C>T	.	heterozygota	0,0189	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94043239	rs42524	C	G	c.1645C>G	p.Pro549Ala	homozygota	0,7604	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A2	ENST00000297268	7	94039032	rs42519	C	T	c.937-3C>T	.	homozygota	0,7674	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A2	ENST00000297268	7	94039900	rs42520	C	T	c.1197+61C>T	.	homozygota	0,7674	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94056244	rs413826	C	G	c.3106-76C>G	.	heterozygota	0,6163	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94045576	rs42526	G	A	c.1765-141G>A	.	homozygota	0,7425	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94043274	rs421587	A	G	c.1665+15A>G	.	heterozygota	0,3201	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A2	ENST00000297268	7	94038966	rs28754326	G	A	c.936+46G>A	.	heterozygota	0,1312	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94038934	rs42518	C	T	c.936-14C>T	.	homozygota	0,7724	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A2	ENST00000297268	7	94040133	rs389328	T	A	c.1198-68T>A	.	homozygota	0,8618	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94035433	rs17073	C	T	c.541-129C>T	.	heterozygota	0,1302	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94034848	rs810687	A	G	c.487-137A>G	.	heterozygota	0,1779	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94043493	rs2301643	G	A	c.1666-41G>A	.	heterozygota	0,1740	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94055933	rs13240759	T	C	c.3105+91T>C	.	heterozygota	0,1809	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94037790	rs2293740	C	A	c.738+98C>A	.	heterozygota	0,1302	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94041937	rs412777	A	C	c.1446A>C	p.Pro482Pro	heterozygota	0,3837	Wariant łagodny	Łagodny
COL1A2	ENST00000297268	7	94037778	rs2293739	T	A	c.738+86T>A	.	heterozygota	0,1302	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94040287	rs34026686	G	A	c.1251+33G>A	.	heterozygota	0,1819	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94033800	rs406226	A	G	c.280-68A>G	.	heterozygota	0,1779	Wariant łagodny	ND
COL1A2	ENST00000297268	7	94030899	rs1800222	T	C	c.246T>C	p.Asp82Asp	heterozygota	0,1491	Wariant łagodny	Łagodny
COL21A1	ENST00000244728	6	56044578	rs2038149	T	C	c.438A>G	p.Lys146Lys	heterozygota	0,6272	Wariant łagodny	ND
COL21A1	ENST00000244728	6	56045043	rs2038150	C	A	c.89-116G>T	.	heterozygota	0,6272	Wariant łagodny	ND
COL21A1	ENST00000244728	6	56006843	rs2076473	T	C	c.1435-62A>G	.	heterozygota	0,5070	Wariant łagodny	ND
COL21A1	ENST00000244728	6	55929347	rs2235735	T	C	c.2172+29A>G	.	heterozygota	0,5398	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocznosc	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
COL2A1	ENST00000244728	6	55966418	rs4379279	A	G	c.1759-95T>C	.	heterozygota	0,7018	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48376503	rs3829736	C	T	c.2194-111G>A	.	heterozygota	0,4602	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48389643	rs1034762	A	C	c.654+15T>G	.	homozygota	0,8489	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48376447	rs3829737	A	G	c.2194-55T>C	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48376969	rs11168338	C	A	c.2050-49G>T	.	heterozygota	0,3588	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48376530	rs11168337	C	A	c.2193+101G>T	.	heterozygota	0,4602	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48389023	rs10875716	C	T	c.762+15G>A	.	heterozygota	0,3658	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48376137	rs2276455	G	A	c.2301+148C>T	.	heterozygota	0,3917	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48373718	rs11443755	A	AC	c.2679+73dupG	.	homozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48376213	rs12811832	G	A	c.2301+72C>T	.	heterozygota	0,3678	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48390435	rs41317883	A	T	c.532-27T>A	.	heterozygota	0,0408	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48398080	rs3803183	T	A	c.25A>T	p.Thr9Ser	homozygota	0,8360	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48398002	rs3803184	G	C	c.85+18C>G	.	homozygota	0,8360	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48376291	rs2276454	G	A	c.2295C>T	p.Gly765Gly	heterozygota	0,3926	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48374513	rs1635554	A	G	c.2518-69T>C	.	homozygota	0,9115	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48375568	rs1635553	A	G	c.2400T>C	p.Asn800Asn	heterozygota	0,4632	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48377970	rs1635550	A	G	c.1888-47T>C	.	homozygota	0,8350	Wariant łagodny	Łagodny
COL2A1	ENST00000380518	12	48380031	rs1635544	A	G	c.1527+88T>C	.	heterozygota	0,4682	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48383235	rs1635537	A	G	c.1069-171T>C	.	heterozygota	0,4791	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48386553	rs1635534	A	G	c.1023+108T>C	.	homozygota	0,8509	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48376443	rs397934282	A	AC	c.2194-52dupG	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48386577	rs1793915	G	T	c.1023+84C>A	.	homozygota	0,8509	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48389245	rs12423250	C	T	c.709-154G>A	.	heterozygota	0,1700	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48375475	rs1793937	C	G	c.2409+84G>C	.	heterozygota	0,3917	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48379856	rs7963636	T	C	c.1528-108A>G	.	heterozygota	0,5080	Wariant łagodny	ND
COL2A1	ENST00000380518	12	48389333	rs1793960	C	G	c.708+160G>C	.	heterozygota	0,1700	Wariant łagodny	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189862048	rs7579815	G	C	c.1816-14G>C	.	homozygota	0,1600	Wariant łagodny	Łagodny
COL3A1	ENST00000304636	2	189864582	rs1801184	T	C	c.2244T>C	p.Gly748Gly	homozygota	0,2922	Wariant łagodny	Łagodny
COL3A1	ENST00000304636	2	189861035	.	C	CAT	c.1663-88_1663-87insTA	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189861031	rs141685938	T	TAC	c.1663-71_1663-70dupCA	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189862203	rs3134654	C	T	c.1869+88C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189875237	rs35162377	T	G	c.4012-137T>G	.	homozygota	0,1034	Wariant łagodny	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189871822	rs751896524	AATATATATAT ATATATATATA TATATAT	AAT	c.3255+125_3255+150delATATAT ATATATATATATATATATAT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189871822	rs751896524	AATATATATAT ATATATATATA TATATAT	A	c.3255+123_3255+150delATATAT ATATATATATATATATATATAT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189870246	rs7583195	A	C	c.3039+63A>C	.	homozygota	0,0686	Wariant łagodny	ND
COL3A1	ENST00000304636	2	189874873	rs10204508	C	A	c.3824-31C>A	.	homozygota	0,2366	Wariant łagodny	Łagodny
COL3A1	ENST00000304636	2	189862097	rs7579903	G	A	c.1851G>A	p.Gln617Gln	homozygota	0,1600	Wariant łagodny	Łagodny
COL3A1	ENST00000304636	2	189875421	rs1516446	T	G	c.4059T>G	p.His1353Gln	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
COL3A1	ENST00000304636	2	189861031	rs62181730	T	C	c.1663-93T>C	.	heterozygota	0,4771	Wariant potencjalnie łagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137686987	rs79481146	A	T	c.2745+15A>T	.	heterozygota	0,0646	Wariant łagodny	Łagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137623555	rs3109675	T	C	c.1332+461T>C	.	heterozygota	0,5000	Wariant łagodny	Łagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137623601	rs3124310	C	G	c.1332+92C>G	.	homozygota	0,7247	Wariant łagodny	Łagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137672012	rs3124932	C	T	c.2430+20C>T	.	heterozygota	0,4940	Wariant łagodny	Łagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137678038	rs3124934	T	C	c.2646+144T>C	.	homozygota	0,9642	Wariant łagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137642478	rs12685946	A	G	c.1569+16A>G	.	heterozygota	0,2127	Wariant łagodny	Łagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137650033	rs77607202	G	A	c.1882-56G>A	.	heterozygota	0,0547	Wariant łagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137715151	rs3124936	T	G	c.4645-111T>G	.	homozygota	0,8449	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Effekt nukleotydowy	Effekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
COL5A1	ENST00000371817	9	137622039	rs3128598	G	A	c.925-43G>A	.	heterozygota	0,4632	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137623193	rs3124309	C	T	c.1165-149C>T	.	heterozygota	0,4642	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137715150	rs3128599	A	T	c.4645-112A>T	.	homozygota	0,8459	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137630587	rs3128612	T	C	c.1432-57T>C	.	heterozygota	0,5030	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137582999	rs12551860	A	G	c.277+74A>G	.	heterozygota	0,1243	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137674488	rs41310213	G	A	c.2431-25G>A	.	heterozygota	0,1252	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137702197	rs41306395	G	A	c.3528+43G>A	.	heterozygota	0,0547	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137645648	rs10123014	T	C	c.1720-48T>C	.	heterozygota	0,2624	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137687038	rs4072882	A	G	c.2745+66A>G	.	heterozygota	0,5378	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137676795	rs76391270	C	T	c.2485-40C>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137686906	rs4072883	C	T	c.2701-22C>T	.	heterozygota	0,5358	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137622455	rs3128600	A	C	c.1164+134A>C	.	heterozygota	0,4662	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137645662	rs73558067	C	T	c.1720-34C>T	.	heterozygota	0,2187	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137642577	rs12686426	T	C	c.1570-59T>C	.	heterozygota	0,2256	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137630568	rs3109677	C	T	c.1432-24C>T	.	heterozygota	0,5020	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137717610	rs7868111	T	C	c.4955-28T>C	.	heterozygota	0,6948	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137681100	rs34636935	C	T	c.2700+46C>T	.	heterozygota	0,0547	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137709517	rs7854010	T	C	c.4177-107T>C	.	heterozygota	0,2127	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137671814	rs34589987	A	G	c.2386-134A>G	.	heterozygota	0,1282	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137688910	rs7851810	G	T	c.2898+163G>T	.	heterozygota	0,0974	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137697216	rs7851471	G	A	c.3258+156A>G	.	heterozygota	0,5616	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137676797	rs776116551	G	T	c.2485-38G>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137734416	rs12722	C	T	c.*267C>T	.	heterozygota	0,5855	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137619195	rs3124299	C	T	c.738C>T	p.Thr246Thr	heterozygota	0,4652	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137620474	rs3124302	C	T	c.787-42C>T	.	heterozygota	0,4632	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137622033	rs3124308	A	G	c.925-49A>G	.	heterozygota	0,4652	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137645585	rs73558066	G	A	c.1720-111G>A	.	heterozygota	0,2187	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137645649	rs79679217	C	T	c.1720-47C>T	.	heterozygota	0,1700	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137653750	rs77716946	G	A	c.1936-21G>A	.	heterozygota	0,0427	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137709795	rs7847840	C	T	c.4230+118C>T	.	heterozygota	0,3668	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137646217	rs11103502	G	A	c.1827+45G>A	.	heterozygota	0,1700	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137676801	rs376936600	G	GGGGGGCA	c.2485-34_2485-33insGGGGGCA	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137702209	rs3827849	G	A	c.3528+55G>A	.	heterozygota	0,4662	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137623534	rs56385965	C	T	c.1332+25C>T	.	heterozygota	0,2018	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137708934	rs10858282	T	G	c.4176+9T>G	.	heterozygota	0,3390	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137717869	rs4842172	C	T	c.5067+119C>T	.	heterozygota	0,6730	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137702035	rs13289529	C	T	c.3475-66C>T	.	heterozygota	0,0547	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137592961	rs4341231	T	C	c.492-56T>C	.	heterozygota	0,5408	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137709529	rs145359576	CCA	C	c.4177-81_4177-80delAC	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137734232	rs13946	C	T	c.*83C>T	.	heterozygota	0,7753	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137660375	rs10776900	A	G	c.2286+66A>G	.	heterozygota	0,3161	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137710961	rs10745388	G	A	c.4446+62G>A	.	heterozygota	0,4543	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137714027	rs9697186	T	C	c.4608+31T>C	.	heterozygota	0,5338	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137677090	rs12005196	T	G	c.2592+148T>G	.	heterozygota	0,1233	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137688780	rs368760930	GCCTGTCCCT CCAAAACCCA	G	c.2898+53_2898+72delACCTGTCC CTCCAAAACCC	.	heterozygota	0,3887	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137704616	rs538329277	GTGTC	G	c.3852+62_3852+65delCTGT	.	heterozygota	0,1083	Wariant potencjalnie lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137678020	rs12005720	T	C	c.2646+126T>C	.	heterozygota	0,1223	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137708803	rs3811149	A	G	c.4123-69A>G	.	heterozygota	0,5109	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137709780	rs11792894	T	C	c.4230+103T>C	.	heterozygota	0,5119	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137708973	rs10858283	A	G	c.4176+48A>G	.	heterozygota	0,3718	Wariant lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
COL5A1	ENST00000371817	9	137660455	rs10776901	T	C	c.2286+146T>C	.	heterozygota	0,3161	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137660194	rs4842162	G	T	c.2233-62G>T	.	heterozygota	0,3151	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137659005	rs4842160	A	T	c.2187+106A>T	.	heterozygota	0,2783	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137702065	rs13297647	A	C	c.3475-36A>C	.	heterozygota	0,0547	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137642862	rs60008082	T	C	c.1662+134T>C	.	heterozygota	0,1740	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137677017	rs71506921	G	A	c.2592+75G>A	.	heterozygota	0,0527	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137704614	rs1025897501	GTGTGTC	A	c.3852+62_3852+67delCTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137646046	rs11103501	A	G	c.1774-73A>G	.	heterozygota	0,2187	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137677921	rs13301426	C	T	c.2646+27C>T	.	heterozygota	0,0805	Wariant lagodny	Lagodny
COL5A1	ENST00000371817	9	137658730	rs4842159	T	C	c.2134-116T>C	.	heterozygota	0,4911	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137676802	rs117948766	T	G	c.2485-33T>G	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137707942	rs4841934	T	C	c.4122+108T>C	.	heterozygota	0,5199	Wariant lagodny	ND
COL5A1	ENST00000371817	9	137708960	rs10776910	A	C	c.4176+35A>C	.	heterozygota	0,3718	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70990470	rs7764822	C	T	c.975+45G>A	.	heterozygota	0,2068	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70991080	rs117215769	G	A	c.876+13C>T	.	heterozygota	0,0557	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70984562	rs603304	T	C	c.976-87A>G	.	heterozygota	0,3827	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	71012551	.	C	T	c.14+63G>A	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70983644	rs567551585	TAATA	TAATAAATA	c.1065+98_1065+101dupTATT	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70984436	rs592121	A	G	c.1015T>C	p.Ser339Pro	heterozygota	0,3628	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70983644	rs567551585	TAATA	A	c.1065+102_1065+105delTATT	.	heterozygota	0,3400	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70944465	rs12191701	A	G	c.2259+32T>C	.	heterozygota	0,4970	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	71012482	rs117734911	C	T	c.14+132G>A	.	heterozygota	0,0507	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70944123	rs12197487	G	C	c.2314+119C>G	.	heterozygota	0,1998	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70963156	rs701690	T	G	c.1720-24A>C	.	heterozygota	0,4284	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70963232	rs701689	A	G	c.1720-100T>C	.	heterozygota	0,4284	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70979324	rs6935778	A	G	c.1230+12T>C	.	heterozygota	0,1978	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70961833	rs1135056	T	C	c.1862A>G	p.Gln621Arg	heterozygota	0,4274	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70970299	rs2024730	C	T	c.1449+61G>A	.	heterozygota	0,4592	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70926898	rs1200569	G	A	c.2582-114C>T	.	homozygota	0,7286	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70976538	rs883708	A	G	c.1288-65T>C	.	heterozygota	0,2147	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	71011831	rs2242589	C	T	c.15-54G>A	.	homozygota	0,4851	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70962044	rs519068	A	G	c.1765-26T>C	.	heterozygota	0,4911	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70964745	rs13219431	G	T	c.1612-26C>A	.	heterozygota	0,1789	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70926933	rs2881343	G	C	c.2582-149C>G	.	heterozygota	0,1551	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70949079	rs13216129	A	G	c.2080-90T>C	.	heterozygota	0,1998	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70990383	rs6455360	A	T	c.975+132T>A	.	heterozygota	0,2197	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70951103	rs13202029	A	G	c.2034+19T>C	.	heterozygota	0,1998	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70965125	rs633762	A	C	c.1504-32T>G	.	homozygota	0,7515	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A1	ENST00000357250	6	70984563	rs2274583	G	A	c.976-88C>T	.	heterozygota	0,2932	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	70962164	rs9446215	T	C	c.1765-146A>G	.	heterozygota	0,2008	Wariant lagodny	ND
COL9A1	ENST00000357250	6	71012575	rs2242588	T	C	c.14+39A>G	.	homozygota	0,1789	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61457727	rs45583132	C	T	c.738+118C>T	.	heterozygota	0,0298	Wariant potencjalnie lagodny	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61462004	rs372487010	A	AC	c.1287+69dupC	.	homozygota	ND	Wariant lagodny	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61468571	rs2294995	T	C	c.1740T>C	p.Pro580Pro	heterozygota	0,6938	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61453348	rs8114983	T	G	c.424-115T>G	.	heterozygota	0,4066	Wariant lagodny	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61462024	rs8119815	A	C	c.1287+84A>C	.	homozygota	ND	Wariant lagodny	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61458547	rs2249766	A	T	c.793-46A>T	.	heterozygota	0,4115	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61467898	rs910152	G	C	c.1603+14G>C	.	homozygota	0,8787	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61462011	rs57884674	T	C	c.1287+71T>C	.	homozygota	ND	Wariant lagodny	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61472073	rs1048100	C	A	c.2044C>A	p.Arg682Arg	heterozygota	0,0924	Wariant lagodny	Lagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61453149	rs147947060	T	C	c.410T>C	p.Leu137Pro	heterozygota	0,0050	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
COL9A3	ENST00000343916	20	61457325	rs780663679	G	T	c.684+103G>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61452837	rs117347229	G	A	c.346-22G>A	.	heterozygota	0,1531	Wariant łagodny	Łagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61460338	rs6062700	C	T	c.1008+10C>T	.	heterozygota	0,4115	Wariant łagodny	Łagodny
COL9A3	ENST00000343916	20	61462012	rs61526618	G	C	c.1287+72G>C	.	homozygota	ND	Wariant łagodny	ND
COL9A3	ENST00000343916	20	61471799	rs6090136	A	T	c.1865-95A>T	.	heterozygota	0,2406	Wariant łagodny	ND
COLEC11	ENST00000418971	2	3685046	rs3811528	T	C	c.245-77T>C	.	heterozygota	0,8101	Wariant łagodny	ND
COLEC11	ENST00000418971	2	3653844	rs3739147	T	C	c.172+1784T>C	.	heterozygota	0,6849	Wariant łagodny	Łagodny
COLEC11	ENST00000418971	2	3685074	rs3811527	A	G	c.245-49A>G	.	heterozygota	0,8111	Wariant łagodny	ND
COLEC11	ENST00000418971	2	3660752	rs3811531	T	C	c.173-149T>C	.	heterozygota	0,6730	Wariant łagodny	ND
CREBBP	ENST00000262367	16	3819262	rs142528559	G	A	c.2973C>T	p.Asp991Asp	heterozygota	0,0000	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
CRISPLD2	ENST00000262424	16	84900752	rs774192	G	A	c.853+106G>A	.	heterozygota	0,6938	Wariant łagodny	ND
CSF1	ENST00000329608	1	110466338	rs333970	C	A	c.1095C>A	p.Thr365Thr	homozygota	0,6213	Wariant łagodny	ND
CSF1	ENST00000329608	1	110466709	rs333971	T	C	c.1466T>C	p.Phe489Ser	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
CSF1	ENST00000329608	1	110467745	rs333972	A	G	c.1623-24A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
CSF1	ENST00000286301	5	149440644	rs170037	C	T	c.1859-109G>A	.	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149433596	rs2066934	T	G	c.*36A>C	.	heterozygota	0,7535	Wariant łagodny	Łagodny
CSF1R	ENST00000286301	5	149456771	rs2855781	C	A	c.889+68G>T	.	heterozygota	0,5159	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149441016	rs397897402	AC	A	c.1858+37delG	.	heterozygota	0,5686	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149457678	rs2228422	G	A	c.726C>T	p.Thr242Thr	heterozygota	0,5457	Wariant łagodny	Łagodny
CSF1R	ENST00000286301	5	149460553	rs216123	A	G	c.84T>C	p.Pro28Pro	homozygota	0,5527	Wariant łagodny	Łagodny
CSF1R	ENST00000286301	5	149435759	rs216136	G	A	c.2442+23C>T	.	heterozygota	0,5785	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149437190	rs216138	C	G	c.2133-35G>C	.	heterozygota	0,7445	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149436686	rs2163777	T	G	c.2319+164A>C	.	heterozygota	0,1382	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149456772	rs60844779	T	A	c.889+67A>T	.	heterozygota	0,5159	Wariant łagodny	ND
CSF1R	ENST00000286301	5	149433597	rs2066933	G	A	c.*35C>T	.	heterozygota	0,7535	Wariant łagodny	Łagodny
CTNNB1	ENST00000349496	3	41279440	rs4135385	A	G	c.2077-67A>G	.	heterozygota	0,2366	Wariant łagodny	ND
CTNNB1	ENST00000349496	3	41274764	rs2691680	C	A	c.1082-68C>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
CTNND1	ENST00000399050	11	57569828	rs514691	A	T	c.1420+160A>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
CTNND1	ENST00000399050	11	57571232	rs11229137	C	T	c.1560C>T	p.His520His	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
DHCR24	ENST00000371269	1	55319935	rs141309546	GA	G	c.1021-29delT	.	heterozygota	0,0974	Wariant łagodny	ND
DHCR24	ENST00000371269	1	55330966	rs611057	T	C	c.1020+10A>G	.	homozygota	0,9970	Wariant łagodny	Łagodny
DHCR24	ENST00000371269	1	55319902	rs718265	A	G	c.1026T>C	p.Ile342Ile	heterozygota	0,6809	Wariant łagodny	Łagodny
DHCR24	ENST00000371269	1	55336950	rs608458	C	G	c.876+73G>C	.	heterozygota	0,6660	Wariant łagodny	ND
DHCR24	ENST00000371269	1	55318108	rs667222	C	T	c.1398-49G>A	.	heterozygota	0,3191	Wariant łagodny	ND
DHCR24	ENST00000371269	1	55319008	rs631749	T	C	c.1397+99A>G	.	heterozygota	0,3221	Wariant łagodny	ND
DHCR7	ENST00000355527	11	71155265	rs140748737	C	T	c.99-4G>A	.	heterozygota	0,0199	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
DHCR7	ENST00000355527	11	71146691	rs760241	A	G	c.1158T>C	p.Asp386Asp	homozygota	0,9553	Wariant łagodny	Łagodny
DHCR7	ENST00000355527	11	71149844	rs531162546	C	T	c.831+81G>A	.	heterozygota	0,0020	Wariant o nieznannej patogenności	ND
DHCR7	ENST00000355527	11	71149137	rs1790326	G	A	c.832-148C>T	.	homozygota	0,9553	Wariant łagodny	ND
DHCR7	ENST00000355527	11	71155153	rs1790334	A	G	c.2071T>C	p.Thr69Thr	homozygota	0,9553	Wariant łagodny	Łagodny
DHCR7	ENST00000355527	11	71150247	rs1792264	C	T	c.627-118G>A	.	homozygota	0,2594	Wariant łagodny	ND
DHCR7	ENST00000355527	11	71152258	rs736894	C	T	c.626+15G>A	.	homozygota	0,2584	Wariant łagodny	Łagodny
DHCR7	ENST00000355527	11	71149856	rs1792265	C	T	c.831+69G>A	.	homozygota	0,9553	Wariant łagodny	ND
DHCR7	ENST00000355527	11	71146952	rs1792268	G	A	c.964-67C>T	.	homozygota	0,9553	Wariant łagodny	ND
DHCR7	ENST00000355527	11	71152461	rs949177	A	G	c.438T>C	p.Asn146Asn	homozygota	0,9493	Wariant łagodny	Łagodny
DHCR7	ENST00000355527	11	71149069	rs949176	A	G	c.832-80T>C	.	homozygota	0,9553	Wariant łagodny	ND
DHODH	ENST00000219240	16	72042635	rs34270657	A	G	c.-29A>G	.	heterozygota	0,0974	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
DHODH	ENST00000219240	16	72054984	rs1862752	G	T	c.518-39G>T	.	homozygota	0,4990	Wariant łagodny	ND
DHODH	ENST00000219240	16	72057282	rs2288002	A	G	c.973+65A>G	.	homozygota	0,5775	Wariant łagodny	ND
DHODH	ENST00000219240	16	72050885	rs11075914	G	C	c.435-38G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
DHODH	ENST00000219240	16	72055336	rs56387295	C	A	c.705+126C>A	.	heterozygota	0,1282	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
DHODH	ENST00000219240	16	72042682	rs3213422	A	C	c.19A>C	p.Lys7Gln	heterozygota	0,4901	Wariant łagodny	Łagodny
DICER1	ENST00000343455	14	95566108	rs1778057	C	A	c.4206+9G>T	.	homozygota	0,8101	Wariant łagodny	Łagodny
DICER1	ENST00000343455	14	95556747	rs13078	A	T	c.*88T>A	.	homozygota	0,8171	Wariant łagodny	Łagodny
DICER1	ENST00000343455	14	95566068	rs142122665	TACACACACACAC	T	c.4206+37_4206+48delGTGTGTGTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
DICER1	ENST00000343455	14	95578675	rs2297730	T	C	c.2041-91A>G	.	heterozygota	0,0805	Wariant łagodny	ND
DICER1	ENST00000343455	14	95596279	rs1953535	G	A	c.573+116C>T	.	heterozygota	0,0795	Wariant łagodny	ND
DICER1	ENST00000343455	14	95566068	rs142122665	TACACACACACAC	TACACAC	c.4206+37_4206+42delGTGTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
DICER1	ENST00000343455	14	95591070	rs67737119	G	A	c.904-65C>T	.	heterozygota	0,0795	Wariant łagodny	ND
DISP1	ENST00000284476	1	223178561	rs9441941	A	C	c.3822A>C	p.Pro1274Pro	heterozygota	0,6163	Wariant łagodny	Łagodny
DISP1	ENST00000284476	1	223116474	rs2789975	G	T	c.309G>T	p.Glu103Asp	homozygota	0,1352	Wariant łagodny	Łagodny
DISP1	ENST00000284476	1	223116472	rs2609383	G	A	c.307G>A	p.Glu103Lys	homozygota	0,1352	Wariant łagodny	Łagodny
DISP1	ENST00000284476	1	223156382	rs2926159	C	T	c.510-40C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
DKK1	ENST00000373970	10	54076271	rs1569198	A	G	c.548-43A>G	.	heterozygota	0,4930	Wariant łagodny	ND
DKK1	ENST00000373970	10	54074757	rs2241529	A	G	c.318A>G	p.Ala106Ala	heterozygota	0,5417	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197029001	rs796217770	AAT	A	c.-4928_-4927delAT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197020780	rs3836429	G	GA	c.151+2436dupT	.	heterozygota	0,6064	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	196771554	rs35370245	T	C	c.2721A>G	p.Lys907Lys	heterozygota	0,0577	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	196771513	rs34492126	G	A	c.2762C>T	p.Pro921Leu	heterozygota	0,0577	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197020718	rs434681	T	C	c.151+2499A>G	.	heterozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197020871	rs450891	G	A	c.151+2346C>T	.	heterozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197020630	rs364644	G	A	c.151+2587C>T	.	heterozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	196817735	rs7261739	A	A	c.1760+48T>A	.	heterozygota	0,0577	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	196865301	rs115934144	A	G	c.813-39T>C	.	heterozygota	0,0577	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197027526	rs11928707	C	T	c.-3451G>A	.	heterozygota	0,1153	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197027093	rs3840485	TC	T	c.-3019delG	.	heterozygota	0,4095	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197029047	rs770679323	CATCT	C	c.-4976_-4973delAGAT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197026927	rs338217	G	A	c.-2852C>T	.	homozygota	0,6600	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197027242	rs338218	G	T	c.-3167C>A	.	heterozygota	0,4175	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197030340	rs338221	C	T	c.-6265G>A	.	heterozygota	0,2197	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	196793475	rs41284053	A	T	c.2197+100T>A	.	heterozygota	0,0586	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	196869688	rs7628652	A	G	c.637-49T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
DLG1	ENST00000346964	3	197029396	rs338220	T	C	c.-5321A>G	.	homozygota	0,9811	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197020871	rs450891	G	A	n.-4252G>A	.	heterozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197030340	rs338221	C	T	n.1416C>T	.	heterozygota	0,2197	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197027093	rs3840485	TC	T	n.474+1132delC	.	heterozygota	0,4095	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197020718	rs434681	T	C	n.-4405T>C	.	heterozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197020630	rs364644	G	A	n.-4493G>A	.	heterozygota	0,6083	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197029396	rs338220	T	C	n.475-3T>C	.	homozygota	0,9811	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197027242	rs338218	G	T	n.474+1279G>T	.	heterozygota	0,4175	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197020780	rs3836429	G	GA	n.-4343_-4342insA	.	heterozygota	0,6064	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197026927	rs338217	G	A	n.474+964G>A	.	homozygota	0,6600	Wariant łagodny	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197029047	rs770679323	CATCT	C	n.475-309_475-306delCTAT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197029001	rs796217770	AAT	A	n.475-384_475-383delTA	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
DLG1-AS1	ENST00000430666	3	197027526	rs11928707	C	T	n.474+1563C>T	.	heterozygota	0,1153	Wariant łagodny	ND
DLL3	ENST00000205143	19	39990245	rs3212275	G	C	c.351+132G>C	.	heterozygota	0,3360	Wariant łagodny	ND
DLL3	ENST00000205143	19	39994711	rs1110627	T	C	c.653T>C	p.Leu218Pro	homozygota	0,5596	Wariant łagodny	Łagodny
DLL3	ENST00000205143	19	39991237	rs2304223	C	G	c.352-18C>G	.	heterozygota	0,3429	Wariant łagodny	Łagodny
DLL3	ENST00000205143	19	39996027	rs2304214	C	T	c.1029C>T	p.Pro343Pro	heterozygota	0,3429	Wariant łagodny	Łagodny
DLL3	ENST00000205143	19	39993415	rs2278440	C	T	c.410-40C>T	.	heterozygota	0,3429	Wariant łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
DLX2	ENST00000234198	2	172966250	rs2228184	T	C	c.525A>G	p.Gln175Gln	homozygota	0,3907	Wariant lagodny	ND
DLX4	ENST00000240306	17	48046775	rs58769681	G	A	c.-58G>A	.	heterozygota	0,1928	Wariant lagodny	ND
DLX5	ENST00000222598	7	96651406	rs1207733	A	G	c.540+91T>C	.	homozygota	0,9414	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7579412	rs2806225	A	G	c.3085-96A>G	.	homozygota	0,7137	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7579393	rs2744379	C	T	c.3085-115C>T	.	homozygota	0,7097	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7565885	rs3778337	G	A	c.939+132G>A	.	heterozygota	0,2763	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7572262	rs2076304	A	G	c.2091A>G	p.Gly697Gly	heterozygota	0,7664	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7585967	rs2744380	G	C	c.8472G>C	p.Gly2824Gly	homozygota	0,7127	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7580386	rs61731476	G	A	c.3963G>A	p.Gln1321Gln	heterozygota	0,0169	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7564139	rs1358903	C	G	c.777+120C>G	.	heterozygota	0,2753	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7542148	rs17133512	C	CA	c.1dupA	p.Met1fs	heterozygota	0,1451	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7567970	rs2076296	C	T	c.1141-44C>T	.	heterozygota	0,7644	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7572026	rs2076303	T	A	c.1904-49T>A	.	heterozygota	0,3946	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7578823	rs2842691	G	A	c.3084+28G>A	.	homozygota	0,8002	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7576527	rs1016835	G	A	c.2631G>A	p.Arg877Arg	homozygota	0,8012	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7571874	rs926411	G	A	c.1903+57G>A	.	heterozygota	0,7664	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7578189	rs6942260	G	A	c.2985+70G>A	.	homozygota	0,2952	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7579394	rs2806226	A	G	c.3085-114A>G	.	homozygota	0,7137	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7580795	rs28763965	C	G	c.4372C>G	p.Arg1458Gly	heterozygota	0,0040	Wariant o nieznannej patogenności	Potencjalnie Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7579363	rs2806227	A	T	c.3085-145A>T	.	homozygota	0,7107	Wariant lagodny	ND
DSP	ENST00000379802	6	7578819	rs2806229	T	G	c.3084+24T>G	.	homozygota	0,8002	Wariant lagodny	Lagodny
DSP	ENST00000379802	6	7563983	rs2806234	T	G	c.741T>G	p.Ala247Ala	homozygota	1,0000	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
DUSP6	ENST00000279488	12	89743223	rs704075	G	A	c.954C>T	p.Asp318Asp	homozygota	0,9990	Wariant lagodny	ND
DUSP6	ENST00000279488	12	89745477	rs2279574	C	A	c.340G>T	p.Val114Leu	homozygota	0,5557	Wariant o nieznannej patogenności	ND
EDA	ENST00000374552	X	69250308	rs2296765	C	T	c.742-11C>T	.	homozygota	0,3851	Wariant lagodny	Lagodny
EDA	ENST00000374552	X	69247896	rs10579679	CCT	C	c.706+11_706+12delCT	.	heterozygota	0,4295	Wariant lagodny	Lagodny
EDA2R	ENST00000450752	X	65822607	rs1385698	T	C	c.385A>G	p.Thr129Ala	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
EDA2R	ENST00000374719	X	65819223	rs4827499	A	G	c.*10+93T>C	.	homozygota	0,7924	Wariant lagodny	ND
EDA2R	ENST00000374719	X	65819286	rs11379040	G	GT	c.*10+29dupA	.	homozygota	0,7807	Wariant lagodny	ND
EDA2R	ENST00000374719	X	65817740	rs4827380	A	C	c.*206T>G	.	homozygota	0,7977	Wariant lagodny	ND
EDA2R	ENST00000450752	X	65824986	rs1385699	C	T	c.170G>A	p.Arg57Lys	homozygota	0,8042	Wariant lagodny	ND
EDAR	ENST00000258443	2	109539774	rs3749107	G	A	c.442+50C>T	.	heterozygota	0,0626	Wariant lagodny	ND
EDAR	ENST00000258443	2	109522720	rs260639	G	A	c.1024+44C>T	.	heterozygota	0,8360	Wariant potencjalnie lagodny	VUS
EDAR	ENST00000258443	2	109527087	rs260631	G	A	c.731-99C>T	.	heterozygota	0,8300	Wariant potencjalnie lagodny	VUS
EDAR	ENST00000258443	2	109513654	rs12623957	G	A	c.1056C>T	p.Cys352Cys	heterozygota	0,8370	Wariant lagodny	Lagodny
EDAR	ENST00000258443	2	109513786	rs3789738	A	T	c.1025-101T>A	.	heterozygota	0,8201	Wariant lagodny	ND
EDAR	ENST00000258443	2	109526969	rs260632	G	A	c.750C>T	p.Ser250Ser	homozygota	0,9085	Wariant lagodny	Lagodny
EDAR	ENST00000258443	2	109513321	rs7607563	C	A	c.*42G>T	.	homozygota	0,9046	Wariant lagodny	Lagodny
EDAR	ENST00000258443	2	109527373	rs260630	A	G	c.655+30T>C	.	homozygota	0,9085	Wariant potencjalnie lagodny	VUS
EDAR	ENST00000258443	2	109539913	rs748225	C	T	c.357-4G>A	.	heterozygota	0,0437	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
EDAR	ENST00000258443	2	109540036	rs748224	C	G	c.357-127G>C	.	heterozygota	0,0636	Wariant lagodny	ND
EDARADD	ENST00000334232	1	236557771	rs966365	G	A	c.27G>A	p.Met9Ile	homozygota	0,8250	Wariant lagodny	Lagodny
EDARADD	ENST00000334232	1	236572475	rs669710	A	G	c.62-41A>G	.	heterozygota	0,5785	Wariant lagodny	ND
EDARADD	ENST00000334232	1	236572389	rs659901	G	A	c.62-127G>A	.	homozygota	0,6660	Wariant lagodny	ND
EDARADD	ENST00000334232	1	236557928	rs966364	G	A	c.61+123G>A	.	homozygota	0,8250	Wariant lagodny	Lagodny
EDARADD	ENST00000334232	1	236590816	rs635487	T	G	c.219+66T>G	.	heterozygota	0,5815	Wariant lagodny	ND
EDN1	ENST00000379375	6	12294258	rs5369	A	G	c.318A>G	p.Glu106Glu	homozygota	0,8807	Wariant lagodny	ND
EDN1	ENST00000379375	6	12292772	rs2070699	G	T	c.233+30G>T	.	heterozygota	0,4672	Wariant lagodny	ND
EDN1	ENST00000379375	6	12290728	rs397751713	TA	T	c.-131delA	.	heterozygota	0,7366	Wariant lagodny	ND
EDN1	ENST00000379375	6	12294137	rs1800543	T	C	c.234-37T>C	.	heterozygota	0,2227	Wariant lagodny	ND
EDN1	ENSG00000078401	6	12298984	rs2859338	G	A	n.12298984G>A	.	heterozygota	0,4314	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
EDNRB	ENST00000377211	13	78477674	rs5348	A	G	c.822T>C	p.Ser274Ser	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	Łagodny
EDNRB	ENST00000377211	13	78477897	rs3027108	T	C	c.754-155A>G	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND
EDNRB	ENST00000377211	13	78475313	rs5351	T	C	c.1101A>G	p.Leu367Leu	homozygota	0,6412	Wariant łagodny	Łagodny
EFN1	ENST00000204961	X	68060254	rs888408742	C	G	c.798C>G	p.Arg266Arg	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
EFN1	ENST00000204961	X	68060503	rs2230423	C	T	c.*6C>T	.	heterozygota	0,1162	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42979670	rs8079610	C	A	c.-7781G>T	.	heterozygota	0,2624	Wariant łagodny	Łagodny
EFTUD2	ENST00000426333	17	42957855	rs1443463	A	G	c.619+67T>C	.	homozygota	0,5905	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42960624	rs1561970	G	A	c.427-98C>T	.	heterozygota	0,2624	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42929970	rs2289673	T	C	c.2562-40A>G	.	homozygota	0,5915	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42937749	rs9903106	C	G	c.1719+51G>C	.	heterozygota	0,1670	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42929985	rs73984100	G	T	c.2562-55C>A	.	heterozygota	0,2356	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42961009	rs2289677	C	T	c.426+8G>A	.	homozygota	0,5696	Wariant łagodny	Łagodny
EFTUD2	ENST00000426333	17	42957139	rs2289676	C	T	c.620-133G>A	.	homozygota	0,5905	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42957127	rs2289675	G	A	c.620-121C>T	.	heterozygota	0,2624	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42979026	rs74349463	T	C	c.-7137A>G	.	heterozygota	0,1660	Wariant łagodny	Łagodny
EFTUD2	ENST00000426333	17	42934372	rs6503405	A	G	c.2045+71T>C	.	homozygota	0,6113	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42949808	rs11654183	G	A	c.994+6C>T	.	heterozygota	0,2624	Wariant łagodny	Łagodny
EFTUD2	ENST00000426333	17	42945867	rs3785890	A	G	c.995-149T>C	.	homozygota	0,5905	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42978554	rs7222312	T	C	c.-6665A>G	.	heterozygota	0,2624	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42980189	rs8079308	G	A	c.-8300C>T	.	heterozygota	0,2614	Wariant łagodny	Łagodny
EFTUD2	ENST00000426333	17	42945296	rs2120276	A	G	c.1059-31T>C	.	homozygota	0,5895	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42962808	rs56908739	C	T	c.272-106G>A	.	heterozygota	0,1113	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42932193	rs8067689	C	T	c.2132+93G>A	.	heterozygota	0,1670	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42937171	rs72826899	G	A	c.1860+102C>T	.	heterozygota	0,1093	Wariant łagodny	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42959206	rs573242816	G	C	c.493-116C>G	.	heterozygota	0,0030	Wariant o nieznannej patogenności	ND
EFTUD2	ENST00000426333	17	42956798	rs17628363	T	C	c.702+126A>G	.	heterozygota	0,1093	Wariant potencjalnie łagodny	ND
EGF	ENST00000509793	4	110914427	rs4698803	A	T	c.2633A>T	p.Glu878Val	heterozygota	0,7992	Wariant łagodny	Łagodny
EGF	ENST00000509793	4	110914237	rs568197972	G	T	c.2609-166G>T	.	heterozygota	0,0000	Wariant o nieznannej patogenności	ND
EGFL6	ENST00000380602	X	13636157	rs148370744	C	A	c.1087C>A	p.Arg363Arg	heterozygota	0,0000	Wariant potencjalnie łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55242609	rs2017000	A	G	c.2283+96A>G	.	heterozygota	0,3012	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55238268	rs10228436	G	A	c.1881-600G>A	.	heterozygota	0,3539	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55228173	rs759162	C	T	c.1498+142C>T	.	heterozygota	0,7455	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55272826	rs2692456	G	A	c.3272-123G>A	.	heterozygota	0,8469	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55238874	rs2227984	T	A	c.1887T>A	p.Thr629Thr	heterozygota	0,3559	Wariant łagodny	Łagodny
EGFR	ENST00000275493	7	55228053	rs1558544	A	T	c.1498+22A>T	.	heterozygota	0,7445	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55266417	rs1140475	T	C	c.2709T>C	p.Thr903Thr	heterozygota	0,8907	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55229255	rs2227983	G	A	c.1562G>A	p.Arg521Lys	heterozygota	0,2763	Wariant o nieznannej patogenności	Potencjalnie Łagodny
EGFR	ENST00000275493	7	55223790	rs3735059	T	C	c.1006+151T>C	.	homozygota	0,5507	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55214348	rs2072454	C	T	c.474C>T	p.Asn158Asn	homozygota	0,4841	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
EGFR	ENST00000275493	7	55218903	rs2075109	T	C	c.560-84T>C	.	homozygota	0,4841	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55219159	rs2075110	C	T	c.628+104C>T	.	homozygota	0,4841	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55248926	rs10241451	T	C	c.2284-60T>C	.	heterozygota	0,2326	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55220177	rs11506105	A	G	c.629-62A>G	.	homozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
EGFR	ENST00000275493	7	55249063	rs1050171	G	A	c.2361G>A	p.Gln787Gln	heterozygota	0,6074	Wariant łagodny	Łagodny
EHMT1	ENST00000460843	9	140638461	rs1129768	T	C	c.1089T>C	p.Gly363Gly	homozygota	0,3439	Wariant łagodny	Łagodny
EHMT1	ENST00000460843	9	140728787	rs10667884	T	TTC	c.3541-11_3541-10dupTC	.	heterozygota	0,0984	Wariant łagodny	Łagodny
EHMT1	ENST00000460843	9	140611436	rs3812497	T	C	c.444T>C	p.Pro148Pro	homozygota	0,2634	Wariant łagodny	Łagodny
EHMT1	ENST00000460843	9	140656980	rs4876941	A	G	c.1502-147A>G	.	homozygota	0,2903	Wariant łagodny	ND
EHMT1	ENST00000460843	9	140638416	rs1129767	G	A	c.1044G>A	p.Ser348Ser	heterozygota	0,1670	Wariant łagodny	Łagodny
EHMT1	ENST00000460843	9	140710603	rs4876902	C	T	c.3374+89C>T	.	heterozygota	0,2008	Wariant łagodny	ND
EHMT1	ENST00000460843	9	140638607	rs4979643	A	T	c.1170+65A>T	.	heterozygota	0,2783	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
EHMT1	ENST00000460843	9	140646647	rs10867058	C	T	c.1171-136C>T	.	heterozygota	0,2644	Wariant łagodny	ND
EHMT1	ENST00000460843	9	140705795	rs141138372	C	T	c.2713-118C>T	.	heterozygota	0,0089	Wariant o nieznannej patogenności	ND
EHMT1	ENST00000460843	9	140693181	rs4876947	G	A	c.2506-84G>A	.	homozygota	0,2893	Wariant łagodny	ND
EHMT1	ENST00000460843	9	140605355	rs4072654	A	C	c.22-64A>C	.	homozygota	0,5129	Wariant łagodny	ND
EP300	ENST00000263253	22	41545611	rs4479527	G	C	c.2380-154G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
EP300	ENST00000263253	22	41537234	rs6002267	G	T	c.2053+8G>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
EP300	ENST00000263253	22	41547677	rs149738403	A	AG	c.2818-157dupG	.	heterozygota	0,0477	Wariant potencjalnie łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89521693	rs35124509	T	C	c.2770T>C	p.Trp924Arg	heterozygota	0,3976	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89456555	rs3792572	T	A	c.1697+34T>A	.	heterozygota	0,4046	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89480265	rs12639506	A	G	c.2137-35A>G	.	heterozygota	0,2594	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89521509	rs73139110	C	A	c.2691-105C>A	.	heterozygota	0,2594	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89528477	rs12636710	G	A	c.2847-70G>A	.	heterozygota	0,2684	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89521725	rs1054750	T	C	c.2802T>C	p.Gly934Gly	heterozygota	0,2594	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89498619	rs1028011	A	G	c.2496+95A>G	.	homozygota	0,9245	Wariant łagodny	ND
EPHA3	ENST00000336596	3	89528461	rs12631313	A	T	c.2847-86A>T	.	heterozygota	0,2684	Wariant łagodny	ND
EPHX1	ENST00000366837	1	226027067	rs1491173274	GGT	G	c.722+55_722+56delGT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
EPHX1	ENST00000366837	1	226016381	rs41266229	G	A	c.-5-45G>A	.	heterozygota	0,3250	Wariant łagodny	ND
EPHX1	ENST00000366837	1	226026241	rs4149223	C	G	c.365-114C>G	.	heterozygota	0,5457	Wariant łagodny	ND
EPHX1	ENST00000366837	1	226019633	rs1051740	T	C	c.337T>C	p.Tyr113His	heterozygota	0,3042	Wariant potencjalnie łagodny	VUSdrug_response
EPHX1	ENST00000366837	1	226019774	rs2260863	G	C	c.364+114G>C	.	heterozygota	0,7197	Wariant łagodny	ND
ERCC2	ENST00000391945	19	45867259	rs1799793	C	T	c.934G>A	p.Asp312Asn	heterozygota	0,3588	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
ERCC2	ENST00000391945	19	45865002	rs171140	C	A	c.1119-102G>T	.	heterozygota	0,5477	Wariant potencjalnie łagodny	VUS
ERCC2	ENST00000391945	19	45868309	rs238406	T	G	c.468A>C	p.Arg156Arg	heterozygota	0,5497	Wariant łagodny	Łagodny
ERCC2	ENST00000391945	19	45854919	rs13181	T	G	c.2251A>C	p.Lys751Gln	heterozygota	0,3638	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
ERCC2	ENST00000391945	19	45868478	rs238407	T	A	c.361-62A>T	.	heterozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
ERCC2	ENST00000391945	19	45868006	rs238405	A	T	c.594+90T>A	.	heterozygota	0,5467	Wariant łagodny	ND
ERCC2	ENST00000391945	19	45855060	rs1799790	C	G	c.2191-81G>C	.	heterozygota	0,3608	Wariant łagodny	ND
ERCC2	ENST00000391945	19	45856144	rs1799787	G	A	c.1832-70C>T	.	heterozygota	0,3171	Wariant łagodny	ND
ERCC2	ENST00000391945	19	45855524	rs1052555	G	A	c.2133C>T	p.Asp711Asp	heterozygota	0,3370	Wariant łagodny	Łagodny
ERCC2	ENST00000391945	19	45868038	rs1799786	G	A	c.594+58C>T	.	heterozygota	0,3569	Wariant łagodny	ND
ERCC2	ENST00000391945	19	45872036	rs1799783	C	T	c.247-35G>A	.	heterozygota	0,5467	Wariant łagodny	Łagodny
ERCC2	ENST00000391945	19	45856468	rs238417	G	C	c.1758+32C>G	.	heterozygota	0,5984	Wariant łagodny	Łagodny
ERF	ENST00000222329	19	42754439	rs371362840	G	C	c.257+44C>G	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
ESCO2	ENST00000305188	8	27650428	rs4732754	C	T	c.1497+100C>T	.	homozygota	0,4592	Wariant łagodny	ND
ESCO2	ENST00000305188	8	27649358	rs376294212	ATCT	A	c.1264-114_1264-112delCTT	.	homozygota	0,1064	Wariant łagodny	ND
ESCO2	ENST00000305188	8	27641609	rs1824449	G	A	c.1013+35G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
ESCO2	ENST00000305188	8	27657349	rs72609979	T	C	c.1673+116T>C	.	homozygota	0,1064	Wariant łagodny	ND
ESCO2	ENST00000305188	8	27634064	rs4732748	C	T	c.239C>T	p.Ala80Val	homozygota	0,1074	Wariant łagodny	Łagodny
ESCO2	ENST00000305188	8	27661030	rs139887923	T	TAATA	c.*76_*79dupAATA	.	homozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	VUS
ESCO2	ENST00000305188	8	27661033	.	T	TAAAG	c.*79_*80insAAGA	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
EVC	ENST00000264956	4	5746919	rs61514191	C	T	c.802-12C>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	VUS
EVC	ENST00000264956	4	5749814	rs144810134	C	CGTTTG	c.940-59_940-55dupTTTGG	.	heterozygota	0,0666	Wariant potencjalnie łagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5812566	rs2279247	A	G	c.2895-114A>G	.	heterozygota	0,2296	Wariant łagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5785442	rs1383180	G	A	c.1727G>A	p.Arg576Gln	heterozygota	0,3996	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
EVC	ENST00000264956	4	5806366	rs1552057	T	C	c.2450-91T>C	.	heterozygota	0,3002	Wariant łagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5812195	rs2279250	A	G	c.2894+18A>G	.	homozygota	0,6859	Wariant łagodny	Łagodny
EVC	ENST00000264956	4	5730954	rs2276875	G	A	c.301-80G>A	.	heterozygota	0,2545	Wariant łagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5755542	rs2302075	C	A	c.1346C>A	p.Thr449Lys	homozygota	0,7932	Wariant łagodny	Łagodny
EVC	ENST00000264956	4	5754544	rs899691	T	C	c.1099-19T>C	.	heterozygota	0,4652	Wariant łagodny	Łagodny
EVC	ENST00000264956	4	5746916	rs4689313	C	T	c.802-15C>T	.	homozygota	0,6759	Wariant łagodny	Łagodny
EVC	ENST00000264956	4	5749807	rs6193413	C	T	c.940-68C>T	.	heterozygota	0,0368	Wariant potencjalnie łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
EVC	ENST00000264956	4	5798627	rs2291152	G	A	c.1887-122G>A	.	homozygota	0,2913	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5812778	rs2291151	G	A	c.*14G>A	.	heterozygota	0,5835	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5746913	rs886038741	TTTC	T	c.802-5_802-3delTTTC	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5750003	rs33929747	A	G	c.1068A>G	p.Leu356Leu	heterozygota	0,3608	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5755373	rs7660793	G	C	c.1316-139G>C	.	heterozygota	0,4115	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5811441	rs3733185	C	T	c.2782+103C>T	.	heterozygota	0,1392	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5710189	rs6820907	G	A	c.-2919G>A	.	heterozygota	0,1123	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5803669	rs1031919	T	C	c.2305-8T>C	.	homozygota	0,7018	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5749961	rs4688962	G	C	c.1026G>C	p.Leu342Leu	heterozygota	0,4245	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5747078	rs2286342	A	G	c.939+10A>G	.	homozygota	0,6849	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5750084	rs4688961	A	T	c.1098+51A>T	.	heterozygota	0,4225	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5803904	rs1031918	C	T	c.2449+83C>T	.	homozygota	0,7018	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5747131	rs13145958	C	A	c.939+63C>A	.	heterozygota	0,6044	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5806712	rs62297684	G	T	c.2561+144G>T	.	heterozygota	0,0954	Wariant lagodny	ND
EVC	ENST00000264956	4	5743512	rs6414624	T	C	c.772T>C	p.Tyr258His	heterozygota	0,7932	Wariant lagodny	Lagodny
EVC	ENST00000264956	4	5743509	rs6446393	C	T	c.769C>T	p.Leu257Leu	heterozygota	0,9443	Wariant lagodny	Lagodny
EVC2	ENST00000344408	4	5686924	rs957727	G	A	c.816+173C>T	.	homozygota	0,6948	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5686967	rs957726	C	T	c.816+130G>A	.	homozygota	0,6948	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5687263	rs998092	A	G	c.707-57T>C	.	homozygota	0,6938	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5577884	rs6840591	T	C	c.3272+83A>G	.	homozygota	0,9970	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5617295	rs10025164	T	C	c.2707-24A>G	.	heterozygota	0,2485	Wariant lagodny	Lagodny
EVC2	ENST00000344408	4	5710189	rs6820907	G	A	c.52C>T	p.Leu18Phe	heterozygota	0,1123	Wariant lagodny	Lagodny
EVC2	ENST00000344408	4	5691199	rs10937661	C	T	c.520-129G>A	.	homozygota	0,8996	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5617369	rs10032860	G	T	c.2707-98C>A	.	heterozygota	0,2485	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5624670	rs730469	T	C	c.2095A>G	p.Thr699Ala	heterozygota	0,2555	Wariant lagodny	Lagodny
EVC2	ENST00000344408	4	5570104	rs12508361	T	C	c.3557+67A>G	.	heterozygota	0,3131	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5642141	rs751842	C	T	c.1470+100G>A	.	heterozygota	0,3986	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5642161	rs751841	A	G	c.1470+80T>C	.	heterozygota	0,6173	Wariant lagodny	ND
EVC2	ENST00000344408	4	5570221	rs12511039	G	A	c.3507C>T	p.His1169His	heterozygota	0,3111	Wariant lagodny	Lagodny
EYA1	ENST00000388740	8	72181868	rs76660214	T	C	c.951+107A>G	.	heterozygota	0,1302	Wariant lagodny	ND
EYA1	ENST00000388740	8	72211834	rs3779747	A	C	c.540+39T>G	.	heterozygota	0,3489	Wariant lagodny	ND
EYA1	ENST00000388740	8	72181862	rs2053664	C	T	c.951+113G>A	.	heterozygota	0,2674	Wariant lagodny	ND
FAM174A	ENST00000312637	5	99897866	rs6874840	G	A	c.543G>A	p.Thr181Thr	heterozygota	0,2694	Wariant lagodny	ND
FAM174A	ENST00000312637	5	99921841	rs2370612	G	C	c.570-44G>C	.	heterozygota	0,5099	Wariant lagodny	ND
FAM19A2	ENST00000416284	12	62104219	rs7399207	A	C	c.385-21T>G	.	heterozygota	0,4503	Wariant lagodny	ND
FAM19A2	ENST00000416284	12	62582064	rs145101212	AC	A	c.-2+2975delG	.	heterozygota	0,1203	Wariant lagodny	ND
FAM19A2	ENST00000416284	12	62561231	rs61920608	G	A	c.-2+23809C>T	.	heterozygota	0,3032	Wariant lagodny	ND
FAM49A	ENST00000381323	2	16734284	rs12997119	T	C	c.909-17A>G	.	homozygota	0,2316	Wariant lagodny	ND
FAM49A	ENST00000381323	2	16743453	rs6751062	A	C	c.299-44T>G	.	homozygota	0,4016	Wariant lagodny	ND
FAM49A	ENST00000381323	2	16746897	rs62122698	C	G	c.192+17G>C	.	homozygota	0,2734	Wariant lagodny	ND
FBXO11	ENST00000403359	2	48035673	rs2710163	A	G	c.2556-107T>C	.	heterozygota	0,3807	Wariant lagodny	ND
FBXO11	ENST00000403359	2	48040904	rs386390132	G	GA	c.2083+25dupT	.	homozygota	0,9543	Wariant lagodny	ND
FBXO11	ENST00000403359	2	48059471	rs142115222	AAAAT	A	c.1398+13_1398+16delATT	.	heterozygota	0,2714	Wariant lagodny	ND
FBXW4	ENST00000331272	10	103454402	rs61382490	A	T	c.-5T>A	.	heterozygota	0,2028	Wariant lagodny	Lagodny
FGF1	ENST00000359370	5	141975067	rs34003	A	C	c.274-18T>G	.	homozygota	0,4563	Wariant lagodny	ND
FGF10	ENST00000264664	5	44310492	rs6881797	A	T	c.429+37T>A	.	heterozygota	0,2008	Wariant lagodny	ND
FGF10	ENST00000264664	5	44305309	rs2290070	C	G	c.430-15G>C	.	heterozygota	0,1938	Wariant lagodny	Lagodny
FGF12	ENST00000454309	3	192125768	rs2249551	A	G	c.199-46T>C	.	heterozygota	0,3380	Wariant lagodny	ND
FGF12	ENST00000445105	3	192444899	rs13060864	C	A	c.13+71G>T	.	heterozygota	0,1978	Wariant lagodny	ND
FGF12	ENST00000454309	3	192053274	rs4571187	G	A	c.311-21C>T	.	heterozygota	0,2763	Wariant lagodny	ND
FGF12	ENST00000454309	3	191888123	rs2046917	C	G	c.613+124G>C	.	heterozygota	0,4076	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
FGF18	ENST00000274625	5	170847555	rs6555955	T	C	c.69+108T>C	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND
FGF18	ENSG00000156427	5	171128464	rs6555969	T	C	n.171128464T>C	.	heterozygota	0,6879	Wariant łagodny	ND
FGF2	ENST00000264498	4	123748616	rs2922979	C	G	c.577+109C>G	.	heterozygota	0,3091	Wariant łagodny	ND
FGF3	ENST00000334134	11	69630973	rs3926882	G	A	c.324-115C>T	.	heterozygota	0,3360	Wariant łagodny	ND
FGF3	ENST00000334134	11	69625511	rs7932320	T	C	c.325-43A>G	.	heterozygota	0,4901	Wariant łagodny	ND
FGF3	ENST00000334134	11	69625385	rs35420992	C	T	c.408G>A	p.Thr136Thr	heterozygota	0,0954	Wariant łagodny	Łagodny
FGF3	ENST00000334134	11	69630978	rs7483837	G	A	c.324+110C>T	.	heterozygota	0,5487	Wariant łagodny	ND
FGF4	ENST00000168712	11	69588020	rs3740639	C	T	c.*57G>A	.	homozygota	0,2654	Wariant łagodny	ND
FGF4	ENST00000168712	11	69588175	rs150074947	G	A	c.523C>T	p.Pro175Ser	heterozygota	0,0020	Wariant potencjalnie łagodny	ND
FGF4	ENST00000168712	11	69588729	rs2073464	G	A	c.444+63C>T	.	homozygota	0,8767	Wariant łagodny	ND
FGF7	ENST00000267843	15	49716845	rs16962440	T	C	c.286+65T>C	.	heterozygota	0,5755	Wariant łagodny	ND
FGF9	ENST00000382353	13	22245927	rs10624265	C	CTT	c.-118.-117dupTT	.	homozygota	0,4165	Wariant łagodny	Łagodny
FGF9	ENST00000382353	13	22255167	rs3818460	C	T	c.278-14C>T	.	heterozygota	0,3499	Wariant łagodny	Łagodny
FGF9	ENST00000382353	13	22275394	rs9509841	A	G	c.447A>G	p.Ser149Ser	homozygota	0,8449	Wariant łagodny	Łagodny
FGF9	ENST00000382353	13	22255301	rs2274296	C	T	c.381+17C>T	.	heterozygota	0,3509	Wariant łagodny	ND
FGF9	ENST00000382353	13	22275583	rs9509842	G	A	c.*9G>A	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	Łagodny
FGFR2	ENST00000457416	10	123247669	rs111564057	AC	A	c.1867-43delG	.	heterozygota	0,1839	Wariant łagodny	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123285620	rs17541509	G	T	c.749-5937C>A	.	heterozygota	0,0358	Wariant potencjalnie łagodny	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123256346	rs1405753062	A	T	c.1676-110T>A	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123246732	rs3214540	TTTCTAAGGCC AGCTCCTGCAC C	T	c.2060+114_2060+135delGGTGCA GGAGCTGGCCTTAGAA	.	heterozygota	0,5457	Wariant łagodny	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123298158	rs1047100	T	C	c.696A>G	p.Val232Val	homozygota	0,7903	Wariant łagodny	Łagodny
FGFR2	ENST00000457416	10	123247044	rs2981460	T	C	c.1990-106A>G	.	homozygota	0,7674	Wariant łagodny	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123279745	rs2981448	C	T	c.749-62G>A	.	homozygota	0,9950	Wariant łagodny	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123286375	rs2981437	T	C	c.749-6692A>G	.	homozygota	0,9960	Wariant łagodny	ND
FGFR2	ENST00000457416	10	123243197	rs2278202	G	A	c.2304+15C>T	.	heterozygota	0,5398	Wariant łagodny	Łagodny
FGFR2	ENST00000457416	10	123247037	rs2981461	C	T	c.1990-99G>A	.	heterozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
FGFR2	ENST00000369061	10	123239112	rs1047057	G	A	c.*259C>T	.	heterozygota	0,5099	Wariant łagodny	Łagodny
FGFR3	ENST00000340107	4	1801487	rs55662109	G	A	c.393G>A	p.Ser131Ser	heterozygota	0,0000	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
FGFR3	ENST00000340107	4	1805296	rs3135883	G	A	c.1081+505G>A	.	homozygota	0,9692	Wariant łagodny	ND
FGFR3	ENST00000340107	4	1807894	rs7688609	G	A	c.1959G>A	p.Thr653Thr	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176517461	rs446382	T	G	c.162T>G	p.Arg54Arg	heterozygota	0,6899	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176516631	rs1966265	G	A	c.28G>A	p.Val10Ile	heterozygota	0,1799	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176522728	rs42409	C	T	c.1821+4C>T	.	heterozygota	0,6630	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176523597	rs31776	A	G	c.2016-8A>G	.	heterozygota	0,6918	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176517292	rs442856	A	G	c.92-99A>G	.	heterozygota	0,7684	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176517326	rs422421	T	C	c.92-65T>C	.	heterozygota	0,7684	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176519287	rs393923	G	A	c.728-35G>A	.	heterozygota	0,7684	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176523562	rs31777	C	A	c.2016-43C>A	.	heterozygota	0,7684	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176518784	rs452885	C	T	c.702C>T	p.Arg234Arg	heterozygota	0,7396	Wariant łagodny	ND
FGFR4	ENST00000292408	5	176517797	rs376618	C	T	c.407C>T	p.Pro136Leu	heterozygota	0,7396	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153582198	rs2070826	T	C	c.5686+85A>G	.	heterozygota	0,0822	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153582703	rs2070827	G	A	c.5417-44C>T	.	heterozygota	0,0809	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153577133	rs782243311	T	G	c.*84A>C	.	heterozygota	0,0836	Wariant o nieznannej patogenności	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153577132	rs201431046	C	CCA	c.*84_*85insTG	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153579448	rs2070822	A	G	c.7024-39T>C	.	heterozygota	0,2037	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153578299	rs2070819	A	G	c.7334-64T>C	.	heterozygota	0,0836	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153592314	rs148985076	AC	A	c.2280+75delG	.	heterozygota	0,1606	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153595246	rs4898478	G	C	c.869-28C>G	.	heterozygota	0,1606	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153599180	rs5987249	A	G	c.373+61T>C	.	heterozygota	0,1671	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Effekt nukleotydowy	Effekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
FLNA	ENST00000369850	X	153595259	rs4898479	G	A	c.869-41C>T	.	heterozygota	0,1593	Wariant łagodny	ND
FLNA	ENST00000369850	X	153577719	rs7063300	G	A	c.7756+11C>T	.	heterozygota	0,4974	Wariant łagodny	Łagodny
FLNA	ENST00000369850	X	153581932	rs2070825	A	G	c.5850T>C	p.Ala1950Ala	heterozygota	0,0822	Wariant łagodny	Łagodny
FLNA	ENST00000369850	X	153590902	rs200053635	G	A	c.2449C>T	p.Pro817Ser	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	Potencjalnie Łagodny
FLNB	ENST00000490882	3	58132808	rs9809281	G	A	c.5821+88G>A	.	heterozygota	0,2445	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58089877	rs1522386	A	G	c.1610+65A>G	.	heterozygota	0,6561	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58132809	rs9809038	C	T	c.5821+89C>T	.	heterozygota	0,2445	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58155230	rs9870243	C	G	c.7511-87C>G	.	heterozygota	0,2734	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58131515	rs7355798	C	T	c.5519-133C>T	.	heterozygota	0,2425	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58129450	rs9826147	A	G	c.5518+110A>G	.	heterozygota	0,3390	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58112440	rs2362903	A	G	c.4173A>G	p.Ala1391Ala	heterozygota	0,6213	Wariant łagodny	Łagodny
FLNB	ENST00000490882	3	58090803	rs73074072	G	A	c.1611-4G>A	.	heterozygota	0,0567	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
FLNB	ENST00000490882	3	58089594	rs3215311	GT	G	c.1484-90delT	.	heterozygota	0,3708	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58121626	rs6445948	T	A	c.4765-80T>A	.	heterozygota	0,6213	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58145263	rs12634123	G	A	c.6982-18G>A	.	heterozygota	0,5994	Wariant łagodny	Łagodny
FLNB	ENST00000490882	3	58156176	rs4681660	G	A	c.7715-126G>A	.	heterozygota	0,6004	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	57994719	rs1658338	T	A	c.292+136T>A	.	homozygota	0,6938	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58092346	rs2177153	A	G	c.1748-61A>G	.	heterozygota	0,2913	Wariant łagodny	ND
FLNB	ENST00000490882	3	58089851	rs1522385	G	A	c.1610+39G>A	.	heterozygota	0,2903	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33096451	rs145907477	A	G	c.3311+31T>C	.	heterozygota	0,0119	Wariant potencjalnie łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33256217	rs1362681384	TACAC	TACACACACAC AC	c.2469+79_2469+86dupGTGTGTG T	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33256217	rs1362681384	TACAC	T	c.2469+87_2469+90delGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33261121	rs780894630	T	G	c.2112A>C	p.Pro704Pro	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
FMN1	ENST00000559047	15	33446947	rs1399078	A	C	c.169T>G	p.Ser57Ala	heterozygota	0,2952	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33261232	rs2930131	G	A	c.2001C>T	p.Pro667Pro	heterozygota	0,5865	Wariant łagodny	Łagodny
FMN1	ENST00000334528	15	33357262	rs2306277	A	G	c.1388T>C	p.Leu463Pro	heterozygota	0,5646	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33359574	rs11858145	C	A	c.512G>T	p.Gly171Val	heterozygota	0,6481	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000559047	15	33446879	rs1399077	G	T	c.237C>A	p.Pro79Pro	heterozygota	0,2952	Wariant łagodny	ND
FMN1	ENST00000334528	15	33090884	rs2123068	T	G	c.3461+121A>C	.	heterozygota	0,2495	Wariant łagodny	ND
FOS	ENST00000303562	14	75745626	rs7101	C	T	c.-60C>T	.	homozygota	0,7356	Wariant łagodny	ND
FOS	ENST00000303562	14	75745551	rs2239615	T	A	c.-135T>A	.	homozygota	0,7366	Wariant łagodny	ND
FOS	ENST00000303562	14	75747118	rs1063169	G	T	c.394-145G>T	.	heterozygota	0,1501	Wariant łagodny	ND
FOS	ENST00000303562	14	75747407	rs3216792	AG	A	c.501+41delG	.	homozygota	0,7326	Wariant łagodny	ND
FOS	ENST00000303562	14	75746690	rs1046117	C	T	c.252C>T	p.Ser84Ser	homozygota	0,7237	Wariant łagodny	ND
FOXE1	ENST00000375123	9	100616583	rs3021523	T	C	c.387T>C	p.Leu129Leu	heterozygota	0,7604	Wariant łagodny	Łagodny
FOXE1	ENST00000375123	9	100617375	rs7046645	T	C	c.*57T>C	.	heterozygota	0,7604	Wariant łagodny	ND
FOXO6	ENST00000372591	1	41848296	rs4359027	G	A	c.1423G>A	p.Ala475Thr	homozygota	0,5089	Wariant łagodny	ND
FOXO6	ENSG00000204060	1	41855174	rs10889961	A	G	n.41855174A>G	.	heterozygota	0,3439	Wariant łagodny	ND
FOXP2	ENST00000408937	7	114303491	rs398005923	A	ATT	c.1845-5_1845-4dupTT	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
FOXP2	ENST00000408937	7	114210814	rs17137124	T	C	c.259-48T>C	.	homozygota	0,5308	Wariant łagodny	ND
FOXP2	ENST00000408937	7	114304563	rs1378771	C	T	c.2078+72C>T	.	homozygota	0,4085	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79393269	rs28566963	T	C	c.7372-65T>C	.	heterozygota	0,2694	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79186171	rs2867014	G	A	c.604-8G>A	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79291275	rs11098158	G	A	c.2869+137G>A	.	heterozygota	0,1054	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79436485	rs35933858	T	G	c.10153T>G	p.Tyr3385Asp	heterozygota	0,1819	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79350200	rs112867538	C	CTGTGTG	c.4712-37_4712-32dupGTGTGT	.	heterozygota	0,0129	Wariant potencjalnie łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79442799	rs397994139	GT	G	c.10648+25delT	.	homozygota	0,4553	Wariant łagodny	Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79428796	rs28739412	C	T	c.9504+34C>T	.	heterozygota	0,2674	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79430318	rs34380083	AG	A	c.9780+160delG	.	heterozygota	0,2674	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79440425	rs2903471	T	C	c.10390-60T>C	.	homozygota	0,6581	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Effekt nukleotydowy	Effekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
FRAS1	ENST00000264895	4	79238649	rs345514	T	C	c.1947T>C	p.His649His	heterozygota	ND	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79238448	rs345515	T	C	c.1820-74T>C	.	heterozygota	0.4215	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79387586	rs34840208	A	G	c.7254A>G	p.Lys2418Lys	heterozygota	0.2654	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79403682	rs41327848	C	T	c.8745C>T	p.Phe2915Phe	heterozygota	0.1938	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79391327	rs11728640	T	C	c.7371+82T>C	.	heterozygota	0.1988	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79432286	rs11727770	A	C	c.9781-142A>C	.	homozygota	0.4513	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79240196	rs11727404	C	G	c.2137+56C>G	.	heterozygota	0.3181	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79432455	rs3749488	A	C	c.9808A>C	p.Arg3270Arg	heterozygota	0.2674	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79430361	rs11727906	C	T	c.4540+144C>T	.	heterozygota	0.2296	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79350200	rs112867538	C	CTGTGTGTG	c.4712-39_4712-32dupGTGTGTGT	.	heterozygota	0.1700	Wariant potencjalnie lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79432782	rs11728758	A	G	c.10013-122A>G	.	heterozygota	0.1839	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79436875	rs76706917	G	A	c.10175-78G>A	.	heterozygota	0.1829	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79417863	rs7674053	G	A	c.8959-96G>A	.	heterozygota	0.2734	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79420864	rs7677541	T	C	c.9116-11T>C	.	heterozygota	0.4732	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79391020	rs7681619	C	T	c.7258-112C>T	.	homozygota	0.9980	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79387464	rs7684722	A	G	c.7132A>G	p.Lys2378Glu	homozygota	0.9980	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79295156	rs7687731	A	G	c.3011-109A>G	.	heterozygota	0.1272	Wariant potencjalnie lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79187900	rs7694740	T	G	c.688-88T>G	.	heterozygota	0.3300	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79420870	rs7695038	C	G	c.9116-5C>G	.	heterozygota	0.4732	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79442558	rs76957624	G	A	c.10541-119G>A	.	heterozygota	0.1829	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79322210	rs77094229	C	T	c.4129+169C>T	.	heterozygota	0.1153	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79285354	rs57911981	G	A	c.2722+146G>A	.	heterozygota	0.1054	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79436888	rs77815169	A	G	c.10175-65A>G	.	heterozygota	0.1829	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79434111	rs78575519	G	A	c.4635G>A	p.Pro1545Pro	heterozygota	0.2276	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79458522	rs17471139	A	G	c.11298+168A>G	.	heterozygota	0.1899	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79458112	rs17471104	A	G	c.11093-37A>G	.	heterozygota	0.1899	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79434820	rs17470002	T	C	c.10174+114T>C	.	heterozygota	0.1819	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79238496	rs17457087	G	A	c.1820-26G>A	.	heterozygota	0.3181	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79434389	rs17429718	C	T	c.10014-157C>T	.	heterozygota	0.1839	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79391256	rs7664505	T	C	c.7371+11T>C	.	homozygota	0.9980	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79371474	rs17003235	C	T	c.6444C>T	p.Thr2148Thr	heterozygota	0.2018	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79391392	rs10018235	G	A	c.7371+147G>A	.	heterozygota	0.2555	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79387442	rs7660664	C	T	c.7110C>T	p.His2370His	heterozygota	0.3698	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79284694	rs6835769	C	T	c.2450C>T	p.Ala817Val	heterozygota	0.5557	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79432256	rs1027445	A	G	c.9781-172A>G	.	homozygota	0.6650	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79421011	rs11933630	G	T	c.9252G>T	p.Arg3084Arg	heterozygota	0.1839	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
FRAS1	ENST00000512123	4	79462311	rs72659058	T	A	c.*33T>A	.	heterozygota	0.2296	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79385803	rs11933507	G	A	c.7029+66G>A	.	heterozygota	0.3708	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79176325	rs1017647	C	T	c.470-71C>T	.	homozygota	0.9990	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79176361	rs1017646	T	C	c.470-35T>C	.	homozygota	0.9990	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79385034	rs10518199	G	A	c.6764-141G>A	.	heterozygota	0.3698	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79440747	rs10518200	A	T	c.10540+112A>T	.	heterozygota	0.1829	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79437178	rs74632598	C	T	c.10389+11C>T	.	heterozygota	0.1829	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79373254	rs753751	T	C	c.6584-75T>C	.	heterozygota	0.7316	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79372930	rs753752	C	T	c.6468C>T	p.His2156His	heterozygota	0.7316	Wariant lagodny	Lagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79188160	rs2008786	C	T	c.789+71C>T	.	homozygota	0.6501	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79372856	rs10026662	A	C	c.6464-70A>C	.	heterozygota	0.7316	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79205838	rs1958276	G	A	c.1399+136G>A	.	heterozygota	0.3072	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79334264	rs1872268	T	A	c.4425+25T>A	.	heterozygota	0.2276	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79434487	rs17469981	G	A	c.10014-59G>A	.	heterozygota	0.1839	Wariant lagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79455733	rs4975139	C	T	c.11056C>T	p.Leu3686Leu	heterozygota	0.4632	Wariant lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
FRAS1	ENST00000264895	4	79430211	rs146398969	GTTGTTCT	G	c.9780+57_9780+63delCTTGT	.	heterozygota	0,1839	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79285001	rs17003160	G	A	c.2576-61G>A	.	heterozygota	0,1054	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79428489	rs13118276	A	G	c.9317-86A>G	.	heterozygota	0,2674	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79428447	rs13141571	G	A	c.9317-128G>A	.	heterozygota	0,2674	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79420787	rs4975134	C	T	c.9116-88C>T	.	heterozygota	0,4732	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79443850	rs931606	G	A	c.10696G>A	p.Val3566Ile	homozygota	0,5477	Wariant łagodny	Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79443837	rs931605	A	T	c.10683A>T	p.Glu3561Asp	heterozygota	0,1829	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79443774	rs931604	T	A	c.10649-29T>A	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79403747	rs924149	C	A	c.8752+58C>A	.	heterozygota	0,2704	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79444029	rs1496598	G	A	c.10808+67G>A	.	homozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79166284	rs549715736	C	T	c.217-103C>T	.	heterozygota	0,0030	Wariant o nieznannej patogenności	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79455858	rs4975140	T	A	c.11092+89T>A	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79391036	rs1496602	T	C	c.8753-32T>C	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79387278	rs4975120	C	A	c.7030-84C>A	.	heterozygota	0,3698	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79455714	rs4975070	C	G	c.11037C>G	p.Pro3679Pro	heterozygota	0,4632	Wariant łagodny	Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79409997	rs1496603	T	C	c.8753-32T>C	.	heterozygota	0,8042	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79409899	rs1496604	T	C	c.8753-130T>C	.	heterozygota	0,8052	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79207784	rs967635	G	T	c.1534+91G>T	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79204209	rs1378236	C	T	c.1255+88C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
FRAS1	ENST00000264895	4	79295418	rs1341786028	C	CTG	c.3151+14_3151+15dupTG	.	homozygota	0,3668	Wariant łagodny	Łagodny
FRAS1	ENST00000264895	4	79444043	rs11731315	C	T	c.10808-81C>T	.	heterozygota	0,1829	Wariant łagodny	ND
FST	ENST00000256759	5	52776728	rs147302155	G	C	c.85+22G>C	.	heterozygota	0,0348	Wariant łagodny	ND
FST	ENST00000256759	5	52781597	rs722910	A	T	c.953-184A>T	.	heterozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
FUZ	ENST00000313777	19	50321512	rs74183376	C	G	c.-5149G>C	.	heterozygota	0,3777	Wariant łagodny	ND
FUZ	ENST00000529302	19	50321981	rs1674132	G	C	c.-6456C>G	.	heterozygota	0,5765	Wariant łagodny	ND
FUZ	ENST00000313777	19	50315773	rs2305918	T	A	c.233+99A>T	.	heterozygota	0,4592	Wariant łagodny	ND
FUZ	ENST00000313777	19	50315423	rs8104825	G	A	c.318+85C>T	.	heterozygota	0,4473	Wariant łagodny	ND
FUZ	ENST00000529634	19	50312048	rs11557714	G	A	c.-154C>T	.	heterozygota	0,0557	Wariant o nieznannej patogenności	ND
FUZ	ENST00000313777	19	50315698	rs2305919	A	C	c.234-106T>G	.	heterozygota	0,4702	Wariant łagodny	ND
FUZ	ENST00000313777	19	50312653	rs2305921	C	T	c.672G>A	p.Leu224Leu	heterozygota	0,1183	Wariant łagodny	ND
FYCO1	ENST00000296137	3	46021452	rs35537559	T	G	c.163-130A>C	.	heterozygota	0,2406	Wariant łagodny	ND
FYCO1	ENST00000296137	3	46026209	rs11338292	CA	C	c.55+138delT	.	heterozygota	0,6740	Wariant łagodny	ND
FYCO1	ENST00000296137	3	46021218	rs4682801	G	T	c.267C>A	p.Arg89Arg	heterozygota	0,7972	Wariant łagodny	Łagodny
FYCO1	ENST00000296137	3	45977899	rs1873002	T	C	c.4040+41A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
FYCO1	ENST00000296137	3	45996761	rs1463680	G	A	c.3924C>T	p.Leu1308Leu	heterozygota	0,7435	Wariant łagodny	Łagodny
FYCO1	ENST00000296137	3	46009491	rs3796376	C	T	c.1335G>A	p.Leu445Leu	heterozygota	0,2078	Wariant łagodny	Łagodny
FYCO1	ENST00000296137	3	46010077	rs4683158	C	T	c.749G>A	p.Arg250Gln	heterozygota	0,8012	Wariant łagodny	Łagodny
FZD6	ENST00000358755	8	104337096	rs3808554	A	G	c.762A>G	p.Leu254Leu	heterozygota	0,4573	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104337367	rs3808553	A	C	c.1033A>C	p.Met345Leu	heterozygota	0,4583	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104331088	rs3104026	G	C	c.374+74G>C	.	homozygota	0,6660	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104343822	rs2934725	A	G	c.*85A>G	.	homozygota	0,9364	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104336672	rs827550	G	A	c.375-37G>A	.	heterozygota	0,4791	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104312341	rs3736047	A	G	c.6A>G	p.Glu2Glu	heterozygota	0,4583	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104340719	rs2270525	T	C	c.1541+75T>C	.	heterozygota	0,1461	Wariant łagodny	ND
FZD6	ENST00000358755	8	104343686	rs1053917	G	A	c.2070G>A	p.Pro690Pro	heterozygota	0,4493	Wariant łagodny	ND
GAB4	ENST00000400588	22	17469049	rs28502153	C	A	c.487G>T	p.Gly163*	heterozygota	0,3698	Wariant o nieznannej patogenności	ND
GAB4	ENST00000400588	22	17449076	rs5748768	C	G	c.1023+112G>C	.	homozygota	0,7386	Wariant łagodny	ND
GAB4	ENST00000400588	22	17446991	rs4819925	C	T	c.1287G>A	p.Lys429Lys	homozygota	0,7396	Wariant łagodny	ND
GAB4	ENST00000400588	22	17469026	rs5992604	G	A	c.510C>T	p.His170His	heterozygota	0,3966	Wariant łagodny	ND
GAB4	ENST00000400588	22	17445502	rs5748765	A	C	c.1476+154T>G	.	homozygota	0,5825	Wariant łagodny	ND
GAB4	ENST00000400588	22	17488823	rs11378060	C	CG	c.174+7_174+8insC	.	homozygota	0,7634	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
GAB4	ENST00000400588	22	17488727	rs5748800	A	C	c.174+104T>G	.	homozygota	0,7386	Wariant łagodny	ND
GABRB3	ENST00000299267	15	27018797	rs20318	G	A	c.75C>T	p.Pro25Pro	homozygota	0,1849	Wariant łagodny	Łagodny
GABRB3	ENST00000299267	15	27018937	rs20317	G	C	c.-66C>G	.	homozygota	0,1849	Wariant łagodny	ND
GABRB3	ENST00000299267	15	27017536	rs8179186	G	A	c.240+13C>T	.	heterozygota	0,1501	Wariant łagodny	Łagodny
GABRB3	ENST00000299267	15	26828651	rs72702138	G	A	c.462-90C>T	.	heterozygota	0,1799	Wariant łagodny	ND
GAD1	ENST00000358196	2	171709430	rs769391	A	G	c.1263+128A>G	.	heterozygota	0,2932	Wariant łagodny	ND
GAD1	ENST00000358196	2	171693455	rs769390	A	C	c.638+62A>C	.	heterozygota	0,2803	Wariant łagodny	ND
GAD1	ENST00000358196	2	171702480	rs701492	C	T	c.948-39C>T	.	heterozygota	0,2903	Wariant łagodny	ND
GAD1	ENST00000358196	2	171678625	rs769404	T	C	c.111T>C	p.His37His	heterozygota	0,4324	Wariant łagodny	Łagodny
GADD45G	ENST00000252506	9	92219945	rs3138500	C	T	c.-92C>T	.	heterozygota	0,0567	Wariant łagodny	ND
GADD45G	ENST00000252506	9	92219921	rs3138499	A	C	c.-116A>C	.	homozygota	0,5268	Wariant łagodny	ND
GADD45G	ENST00000252506	9	92219896	rs3138497	C	A	c.-141C>A	.	homozygota	0,3151	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88406120	rs45626938	C	T	c.1833+129G>A	.	heterozygota	0,5119	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88459467	rs112992946	C	G	c.117+260G>C	.	heterozygota	0,1561	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88417095	rs11300320	GA	G	c.1084-4delT	.	homozygota	0,9990	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88411803	rs444902	T	C	c.1592+94A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88442949	rs374066730	TTTTG	T	c.544-121_544-118delCAAA	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanym patogenicznosci	ND
GALC	ENST00000393569	14	88442582	rs76114917	G	A	c.674+120C>T	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88454910	rs2289511	G	A	c.118-43C>T	.	heterozygota	0,5775	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88442646	rs76521220	A	G	c.674+56T>C	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88459434	rs111976362	G	T	c.117-293C>A	.	homozygota	0,1561	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88407734	rs448805	G	C	c.1756+5C>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88411947	rs367327	T	C	c.1542A>G	p.Thr514Thr	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88411837	rs366615	G	A	c.1592+60C>T	.	heterozygota	0,4881	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88459448	rs111887056	C	G	c.117+279G>C	.	heterozygota	0,1561	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88407888	rs398607	A	G	c.1607T>C	p.Ile536Thr	heterozygota	0,4881	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88429690	rs17687109	A	G	c.1083+38T>C	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88434893	rs17687364	G	A	c.675-59C>T	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88450639	rs17798011	G	A	c.504+99C>T	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88448525	rs45568734	A	G	c.543+24T>C	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88452981	rs77466023	C	T	c.251-35G>A	.	heterozygota	0,1600	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88442712	rs34362748	C	T	c.664G>A	p.Asp222Asn	heterozygota	0,1590	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88459656	rs76999174	A	G	c.117+71T>C	.	heterozygota	0,1551	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88414211	rs398076	G	A	c.1272C>T	p.Ser424Ser	heterozygota	0,4105	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88414283	rs398343	G	A	c.1261-61C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88448643	rs79515863	C	T	c.505-56G>A	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88450928	rs77468347	C	T	c.365-51G>A	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88431704	rs17760463	T	C	c.955-145A>G	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88406127	rs45567441	G	C	c.1833+122C>G	.	heterozygota	0,5119	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88417161	rs431748	C	T	c.1084-69G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88454937	rs74689143	C	T	c.118-70G>A	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88416390	rs440426	A	G	c.1174-115T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88406404	rs417276	T	C	c.1757-79A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
GALC	ENST00000393569	14	88407917	rs12432149	G	A	c.1593-15C>T	.	heterozygota	0,5119	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88454469	rs74337989	A	T	c.250+19T>A	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88401213	rs421262	T	C	c.1843A>G	p.Thr615Ala	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
GALC	ENST00000393569	14	88407875	rs421466	T	A	c.1620A>T	p.Val540Val	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
GC	ENST00000504199	4	72618334	rs7041	A	C	c.1353T>G	p.Asp451Glu	heterozygota	0,5835	Wariant łagodny	Łagodny
GC	ENST00000504199	4	72618296	rs9016	T	C	c.1391A>G	p.His464Arg	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
GC	ENST00000504199	4	72620865	rs71673486	C	CTATTATT	c.1092-49_1092-42dupAATAAATA	.	homozygota	0,3241	Wariant łagodny	ND
GC	ENST00000504199	4	72618323	rs4588	G	T	c.1364C>A	p.Thr455Lys	heterozygota	0,2475	Wariant łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
GC	ENST00000504199	4	72634975	rs222016	G	A	c.185+73C>T	.	homozygota	0,8380	Wariant lagodny	ND
GC	ENST00000504199	4	72622403	rs222033	A	C	c.1091+261>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
GCH1	ENST00000491895	14	55310492	rs841	G	A	c.*243C>T	.	heterozygota	0,1899	Wariant lagodny	Lagodny
GDF6	ENST00000287020	8	97172403	rs2466129	A	G	c.406+112T>C	.	heterozygota	0,4583	Wariant lagodny	ND
GH1	ENST00000323322	17	61996140	rs6173	A	C	c.-4T>G	.	heterozygota	0,0398	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
GH1	ENST00000323322	17	61996228	rs11568827	AC	A	c.-93delG	.	heterozygota	0,1034	Wariant lagodny	ND
GH1	ENST00000323322	17	61996255	rs2005172	A	C	c.-119T>G	.	heterozygota	0,6382	Wariant lagodny	ND
GHR	ENST00000357703	5	42718427	rs34451841	G	GTT	c.880-122_880-121dupTT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
GHR	ENST00000357703	5	42718335	rs4866793	G	A	c.879+112G>A	.	heterozygota	0,7157	Wariant lagodny	ND
GHR	ENST00000357703	5	42566166	rs10941579	A	T	c.70+120A>T	.	heterozygota	0,3101	Wariant lagodny	ND
GHR	ENST00000357703	5	42700044	rs6179	A	G	c.492A>G	p.Gly164Gly	heterozygota	0,6819	Wariant lagodny	Lagodny
GHR	ENST00000357703	5	42719239	rs6180	A	C	c.1564A>C	p.Ile522Leu	heterozygota	0,4185	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
GHR	ENST00000357703	5	42713472	rs33972388	TG	T	c.719-58delG	.	heterozygota	0,4215	Wariant lagodny	ND
GHR	ENST00000357703	5	42565843	rs12521020	C	T	c.-11-123C>T	.	heterozygota	0,3101	Wariant lagodny	ND
GJB2	ENST00000382848	13	20762956	rs3751385	A	G	c.*84T>C	.	homozygota	0,8082	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121740194	rs1530580	T	G	c.1519-98T>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
GL12	ENST00000452319	2	121713022	rs6718382	C	G	c.643+16C>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121747406	rs12711538	G	A	c.3916G>A	p.Asp1306Asn	homozygota	0,7247	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121732355	rs576422198	AGTGT	AGT	c.1183-122_1183-121delGT	.	heterozygota	0,7137	Wariant lagodny	ND
GL12	ENST00000452319	2	121744225	rs2276553	A	G	c.2293+35A>G	.	homozygota	0,7276	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121709091	rs11681136	G	A	c.457-70G>A	.	homozygota	0,9622	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121732355	rs576422198	AGTGT	A	c.1183-124_1183-121delGTGT	.	heterozygota	0,0318	Wariant potencjalnie lagodny	ND
GL12	ENST00000452319	2	121747429	rs10167980	A	G	c.3939A>G	p.Pro1313Pro	homozygota	0,7286	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121726447	rs2592595	G	A	c.801G>A	p.Ser267Ser	heterozygota	0,9801	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121727842	rs1867906	G	A	c.846-127G>A	.	heterozygota	0,9831	Wariant lagodny	ND
GL12	ENST00000452319	2	121729490	rs2592591	C	T	c.1060-27C>T	.	heterozygota	0,9831	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121740505	rs280196	C	T	c.1683+49C>T	.	heterozygota	0,9523	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121729686	rs2592590	T	C	c.1182+47T>C	.	heterozygota	0,9831	Wariant lagodny	Lagodny
GL12	ENST00000452319	2	121708663	rs10864866	A	G	c.255-156A>G	.	homozygota	0,9533	Wariant lagodny	ND
GL12	ENST00000452319	2	121740190	rs1968619	C	T	c.1519-102C>T	.	homozygota	0,9970	Wariant lagodny	ND
GL12	ENST00000452319	2	121746956	rs3738880	G	T	c.3466G>T	p.Ala1156Ser	homozygota	0,7247	Wariant lagodny	Lagodny
GLI3	ENST00000395925	7	42088222	rs846266	T	C	c.547A>G	p.Thr183Ala	heterozygota	0,5755	Wariant lagodny	Lagodny
GLI3	ENST00000395925	7	42007663	rs57654200	GA	A	c.2104-143delT	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
GLI3	ENST00000395925	7	42084829	rs699493	A	G	c.826+154T>C	.	heterozygota	0,5755	Wariant lagodny	ND
GLI3	ENST00000395925	7	42005678	rs929387	G	A	c.2993C>T	p.Pro998Leu	heterozygota	0,3161	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
GLI3	ENST00000395925	7	42064852	rs846273	C	G	c.1356+11G>C	.	homozygota	0,9702	Wariant lagodny	Lagodny
GLI3	ENST00000395925	7	42187734	rs1231651915	GCACACACA	G	c.367+83_367+90delTGTGTGTG	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
GLI3	ENST00000395925	7	42007071	rs4724083	C	T	c.2431+123G>A	.	heterozygota	0,3161	Wariant lagodny	ND
GLI3	ENST00000395925	7	42087945	rs187395195	G	A	c.679+145C>T	.	heterozygota	0,0040	Wariant o nieznannej patogenności	ND
GLI3	ENST00000395925	7	42087966	rs846267	A	G	c.679+124T>C	.	heterozygota	0,4622	Wariant lagodny	ND
GREM1	ENST00000300177	15	33023486	rs12915554	C	A	c.*40C>A	.	heterozygota	0,3569	Wariant lagodny	ND
GREM1	ENSG00000166923	15	33050423	rs1258763	C	T	n.33050423C>T	.	homozygota	0,6421	Wariant lagodny	ND
GREM2	ENST00000318160	1	240656824	rs10926280	C	A	c.-1-48G>T	.	heterozygota	0,4185	Wariant lagodny	ND
GRHL2	ENST00000251808	8	102678798	rs10093032	C	T	c.1764-19C>T	.	heterozygota	0,3280	Wariant lagodny	Lagodny
GRHL2	ENST00000251808	8	102676566	rs3029400	T	TGAA	c.1699-113_1699-111dupAGA	.	heterozygota	0,3300	Wariant lagodny	ND
GRHL2	ENST00000251808	8	102678972	rs3735713	G	A	c.*41G>A	.	heterozygota	0,3270	Wariant lagodny	ND
GRHL2	ENST00000251808	8	102585806	rs548564	G	A	c.735-90G>A	.	heterozygota	0,7515	Wariant lagodny	ND
GRHL2	ENST00000251808	8	102504974	rs515622	C	G	c.-24C>G	.	homozygota	0,9990	Wariant lagodny	Lagodny
GRHL3	ENST00000350501	1	24671287	rs4648859	C	T	c.1420-100C>T	.	heterozygota	0,1660	Wariant lagodny	ND
GRHL3	ENST00000350501	1	24671464	rs747933865	ACCTCCACAC CTGTGCC	A	c.1454+61_1454+77delCCCTCCAC ACCTGTGCC	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
GRHL3	ENST00000350501	1	24690764	rs545809	T	A	c.1784T>A	p.Met595Lys	heterozygota	0,2734	Wariant lagodny	ND
GRHL3	ENST00000350501	1	24673247	rs6702097	G	A	c.1543+116G>A	.	heterozygota	0,1561	Wariant lagodny	ND
GRHL3	ENST00000350501	1	24673866	rs6691722	A	G	c.1544-92A>G	.	heterozygota	0,5099	Wariant lagodny	ND
GSK3B	ENST00000316626	3	119666266	rs13312998	C	T	c.283-68G>A	.	heterozygota	0,0586	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31582380	rs1315794	A	G	c.6080T>C	p.Leu2027Pro	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31582526	rs2273483	T	C	c.6021A>G	p.Leu2007Leu	heterozygota	0,4215	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31578762	rs17097735	C	T	c.6321G>A	p.Glu2107Glu	heterozygota	0,1064	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31598248	rs17097743	A	G	c.4329T>C	p.Ser1443Ser	heterozygota	0,1064	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31647241	rs2274201	G	A	c.360C>T	p.Ala120Ala	heterozygota	0,4175	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31617880	rs11845860	A	C	c.2496+47T>G	.	heterozygota	0,1074	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31610964	rs72670364	C	A	c.2873+100G>T	.	heterozygota	0,1064	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31597685	rs7157007	C	G	c.4759+133G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HECTD1	ENST00000399332	14	31619392	rs11620816	T	C	c.1968A>G	p.Gln656Gln	heterozygota	0,1074	Wariant lagodny	ND
HOXB1	ENST00000239174	17	46607958	rs12939811	T	A	c.309A>T	p.Gln103His	heterozygota	0,1928	Wariant o nieznannej patogenności	ND
HOXB1	ENST00000239174	17	46608184	rs1371491832	G	GGGGCGCTGT	c.74_82dupACACGCCCC	p.His25_Ala27 dup	heterozygota	0,2008	Wariant lagodny	ND
HOXB1	ENST00000239174	17	46607021	rs7226137	T	T	c.794A>G	p.Glu265Gly	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HOXB1	ENST00000239174	17	46607817	rs7207109	C	C	c.450G>A	p.Ala150Ala	heterozygota	0,2048	Wariant lagodny	ND
HOXB1	ENST00000239174	17	46608030	rs12946855	G	A	c.237C>T	p.Ser79Ser	heterozygota	0,2048	Wariant lagodny	ND
HOXC13	ENST00000243056	12	54339052	rs4759058	C	A	c.*12C>A	.	heterozygota	0,7078	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22168968	rs66533518	G	A	c.8911-95C>T	.	heterozygota	0,1779	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22211222	rs4654994	T	C	c.1507+38A>G	.	heterozygota	0,9254	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22163402	rs41310390	G	A	c.10248C>T	p.Ser3416Ser	heterozygota	0,0606	Wariant potencjalnie lagodny	Potencjalnie Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22206649	rs989994	T	C	c.2294A>G	p.Asn765Ser	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22205408	rs2454294	T	C	c.2471+79A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22207235	rs1874792	T	C	c.1912A>G	p.Met638Val	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22206942	rs1874793	G	A	c.2109C>T	p.Ala703Ala	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22207804	rs60267433	ACCCAGGGTGG CAG	A	c.1818+15_1818+27delCTGCCACC CTGGG	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22157689	rs3736355	G	A	c.11562+19C>T	.	heterozygota	0,8042	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22175031	rs6426726	G	T	c.7737+105C>A	.	heterozygota	0,1958	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22190826	rs3217649	G	GC	c.4627-121dupG	.	heterozygota	0,2316	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22188762	rs74229164	C	T	c.4741-154G>A	.	heterozygota	0,2336	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22217108	rs2501260	G	A	c.324C>T	p.Phe108Phe	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22199821	rs2454290	G	A	c.3793+47C>T	.	heterozygota	0,8618	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22199081	rs2501266	A	T	c.4029+32T>A	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22170879	rs75613822	G	A	c.8465-87C>T	.	heterozygota	0,0596	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22213624	rs755003280	G	GGGCGGGG CAG GAGTGGAA	c.1078+66_1078+83dupTTCCACT CCTGCCCGCC	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22200067	rs2247741	A	G	c.3744-150T>C	.	heterozygota	0,6918	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22214645	rs3767140	C	A	c.575-86G>T	.	heterozygota	0,2117	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22174600	rs3767138	A	G	c.7738-14T>C	.	heterozygota	0,8231	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22204630	rs7513608	G	A	c.2685+49C>T	.	heterozygota	0,2107	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22202109	rs2501265	C	T	c.3302+13G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22205466	rs2454293	T	C	c.2471+21A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22149935	rs897467	T	C	c.13050A>G	p.Ser4350Ser	heterozygota	0,8330	Wariant lagodny	Lagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22211217	rs2290493	G	A	c.1507+43C>T	.	heterozygota	0,2097	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	222154987	rs10917052	G	A	c.12238-68C>T	.	heterozygota	0,3042	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22205755	rs5528940	C	A	c.2344-141G>T	.	heterozygota	0,0696	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22169134	rs72662421	G	A	c.8910+129C>T	.	heterozygota	0,1153	Wariant lagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22208030	rs921847	C	T	c.1655-35G>A	.	homozygota	0,9891	Wariant lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
HSPG2	ENST00000374695	1	22183471	rs12024579	A	C	c.5575+37T>G	.	heterozygota	0,8151	Wariant łagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22191454	rs897471	G	A	c.4508C>T	p.Ala1503Val	heterozygota	0,7256	Wariant łagodny	Łagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22214127	rs2229478	A	G	c.744T>C	p.Leu248Leu	homozygota	0,3191	Wariant łagodny	Łagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22186234	rs10917056	A	G	c.5183-65T>C	.	homozygota	0,9940	Wariant łagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22198955	rs2290497	G	A	c.4030-85C>T	.	heterozygota	0,0726	Wariant łagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22201331	rs2290494	C	T	c.3414+53G>A	.	heterozygota	0,2107	Wariant łagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22200835	rs2445135	C	G	c.3656+64G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
HSPG2	ENST00000374695	1	22150118	rs1138469	C	T	c.12994G>A	p.Val4332Ile	heterozygota	0,0616	Wariant o nieznanej patogenności	Potencjalnie Łagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22154845	rs2228347	A	G	c.12312T>C	p.Asp4104Asp	heterozygota	0,3241	Wariant łagodny	Łagodny
HSPG2	ENST00000374695	1	22174426	rs2290501	T	G	c.7873+25A>C	.	heterozygota	0,3250	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129234259	rs2260840	T	C	c.3307-72T>C	.	heterozygota	0,1590	Wariant potencjalnie łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129188023	rs2285350	T	G	c.894-162T>G	.	heterozygota	0,1093	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129210977	rs2285354	G	C	c.2146-7G>C	.	heterozygota	0,1640	Wariant łagodny	Łagodny
IFT122	ENST00000296266	3	129185641	rs6770233	T	C	c.717-92T>C	.	heterozygota	0,1571	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129218944	rs6799876	G	T	c.2528+33G>T	.	heterozygota	0,1103	Wariant łagodny	Łagodny
IFT122	ENST00000296266	3	129177346	rs2285349	C	T	c.194-96C>T	.	heterozygota	0,1093	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129185924	rs56379561	G	A	c.893+15G>A	.	heterozygota	0,1093	Wariant łagodny	Łagodny
IFT122	ENST00000296266	3	129214302	rs61740161	G	A	c.2213G>A	p.Arg738Gln	heterozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	Potencjalnie Łagodny
IFT122	ENST00000296266	3	129168870	rs1471573741	G	T	c.108+90G>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129182588	rs55860024	T	C	c.569+119T>C	.	heterozygota	0,1093	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129179623	rs113240923	C	CTG	c.273-74_273-73insTG	.	heterozygota	0,1093	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129236553	rs539846883	G	C	c.3544+116G>C	.	heterozygota	0,0000	Wariant o nieznanej patogenności	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129207309	rs55991801	C	G	c.2145+69C>G	.	heterozygota	0,1113	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129188325	rs7612530	G	A	c.969+65G>A	.	heterozygota	0,1561	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129202316	rs112066509	C	T	c.1807-12C>T	.	heterozygota	0,1103	Wariant łagodny	Łagodny
IFT122	ENST00000296266	3	129202644	rs7610149	G	T	c.2004+119G>T	.	heterozygota	0,1143	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129214511	rs66556397	G	A	c.2361+61G>A	.	heterozygota	0,1083	Wariant łagodny	ND
IFT122	ENST00000296266	3	129185661	rs6805886	C	A	c.717-72C>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
IFT88	ENST00000319980	13	21148408	rs4326897	G	A	c.22-111G>A	.	heterozygota	0,5288	Wariant łagodny	ND
IFT88	ENST00000319980	13	21205192	rs9509307	G	A	c.1364G>A	p.Ser455Asn	homozygota	0,7217	Wariant łagodny	Łagodny
IFT88	ENST00000319980	13	21156999	rs9509289	G	A	c.118-97G>A	.	homozygota	0,8231	Wariant łagodny	ND
IFT88	ENST00000319980	13	21205140	rs1329519	A	T	c.1327-15A>T	.	homozygota	0,7217	Wariant łagodny	Łagodny
IFT88	ENST00000319980	13	21170193	rs149283826	G	GTAAAA	c.426-66_426-62dupATAAA	.	homozygota	ND	Wariant łagodny	ND
IFT88	ENST00000319980	13	21205124	rs35290473	TG	T	c.1327-29delG	.	homozygota	0,7217	Wariant łagodny	ND
IL1IRA	ENST00000555003	9	34657663	rs1104748	T	C	c.646-79T>C	.	homozygota	0,7992	Wariant łagodny	ND
INHBB	ENST00000295228	2	121103903	rs11900747	T	G	c.139T>G	p.Ser47Ala	heterozygota	0,0765	Wariant łagodny	ND
IRF6	ENST00000367021	1	209969979	rs1236806595	AACAC	AAC	c.175-86_175-85delGT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	ND
IRF6	ENST00000367021	1	209969979	rs1236806595	AACAC	A	c.175-86_175-83delGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	ND
IRX1	ENST00000302006	5	3600334	rs844154	T	C	c.1272T>C	p.Asn424Asn	homozygota	0,9235	Wariant łagodny	ND
IRX2	ENST00000382611	5	2748427	rs111879512	C	G	c.1363+32G>C	.	heterozygota	0,1093	Wariant potencjalnie łagodny	ND
IRX2	ENST00000382611	5	2748439	rs112775132	G	C	c.1363+20C>G	.	heterozygota	0,1163	Wariant łagodny	ND
IRX2	ENST00000382611	5	2748432	rs111347141	G	A	c.1363+27C>T	.	heterozygota	0,1093	Wariant potencjalnie łagodny	ND
ISL1	ENST00000230658	5	50685505	rs2303751	A	G	c.504A>G	p.Pro168Pro	heterozygota	0,3598	Wariant łagodny	ND
ISL1	ENST00000230658	5	50685476	rs2303750	G	A	c.479-4G>A	.	heterozygota	0,0030	Wariant potencjalnie patogenny	VUS
ISL1	ENST00000230658	5	50679550	rs150104955	C	T	c.28+17C>T	.	heterozygota	0,0308	Wariant potencjalnie łagodny	ND
ISL1	ENST00000230658	5	50683655	rs2288468	T	C	c.478+72T>C	.	heterozygota	0,3588	Wariant łagodny	ND
ISL1	ENST00000230658	5	50684451	rs3811911	C	T	c.478+868C>T	.	heterozygota	0,2207	Wariant łagodny	ND
JAG1	ENST00000254958	20	10623035	rs397820671	CT	C	c.2572+100delA	.	heterozygota	0,5855	Wariant łagodny	ND
JAG1	ENST00000254958	20	10639385	rs2273060	A	G	c.440-15T>C	.	heterozygota	0,3976	Wariant łagodny	Łagodny
JAG1	ENST00000254958	20	10653739	rs62185096	G	A	c.82-85C>T	.	heterozygota	0,3002	Wariant łagodny	ND
JAG1	ENST00000254958	20	10620386	rs1051419	A	G	c.3417T>C	p.Tyr1139Tyr	heterozygota	0,6481	Wariant łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocznosc	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
JAG1	ENST00000254958	20	10620275	rs1051421	G	A	c.3528C>T	p.Tyr1176Tyr	heterozygota	0,2833	Wariant lagodny	Lagodny
JAG1	ENST00000254958	20	10633313	rs6040055	T	C	c.756-67A>G	.	heterozygota	0,6034	Wariant lagodny	ND
JAG1	ENST00000254958	20	10633237	rs1131695	G	A	c.765C>T	p.Tyr255Tyr	heterozygota	0,4722	Wariant lagodny	Lagodny
JAG1	ENST00000254958	20	10624924	rs33967297	T	A	c.2372+80_2372+81insTGTGTGAG	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
JAG1	ENST00000254958	20	10624924	rs33967297	T	TCA	c.2372+79_2372+80dupTG	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105617550	rs3830678	C	CGCAGCCCCA	c.1267+61_1267+69dupTGGGGCTGC	.	heterozygota	0,4771	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105622056	rs2816679	A	G	c.727+19T>C	.	homozygota	0,9394	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105614032	rs2242636	C	G	c.2365+77G>C	.	heterozygota	0,6561	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105611282	rs2272591	A	G	c.3069T>C	p.Ala1023Ala	heterozygota	0,6581	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105609335	rs10149229	A	G	c.3414T>C	p.Ile1138Ile	heterozygota	0,6600	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105618670	rs2238287	T	C	c.789-42A>G	.	heterozygota	0,6690	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105615026	rs2242634	A	G	c.2020+561T>C	.	heterozygota	0,6571	Wariant lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105609692	rs117935415	G	A	c.3241+127C>T	.	heterozygota	0,0358	Wariant potencjalnie lagodny	ND
JAG2	ENST00000331782	14	105617042	rs1057744	C	T	c.1501G>A	p.Glu501Lys	heterozygota	0,5417	Wariant lagodny	ND
KDM6A	ENST00000377967	X	44911108	rs188538838	G	A	c.748+61G>A	.	heterozygota	0,0026	Wariant potencjalnie lagodny	ND
KISS1R	ENST00000234371	19	917874	rs350129	C	T	c.244+128C>T	.	heterozygota	0,5855	Wariant lagodny	ND
KISS1R	ENST00000234371	19	920170	rs350131	G	T	c.738+64G>T	.	heterozygota	0,5915	Wariant lagodny	ND
KISS1R	ENST00000234371	19	920642	rs350132	T	A	c.1091T>A	p.Leu364His	heterozygota	0,7485	Wariant lagodny	Lagodny
KMT2D	ENST00000301067	12	49439659	rs833818	C	T	c.4741+44G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49424616	rs11614738	G	A	c.13671+60C>T	.	homozygota	0,3012	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49427652	rs3782357	C	T	c.10836G>A	p.Gln3612Gln	homozygota	0,3489	Wariant lagodny	Lagodny
KMT2D	ENST00000301067	12	49442813	rs2304275	T	C	c.4020+75A>G	.	heterozygota	0,2545	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49421179	rs833817	G	C	c.14644-74C>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49444545	rs2241726	G	A	c.2826C>T	p.Ile942Ile	homozygota	0,3479	Wariant lagodny	Lagodny
KMT2D	ENST00000301067	12	49425978	rs3741622	T	C	c.12510A>G	p.Pro4170Pro	homozygota	0,3022	Wariant lagodny	Lagodny
KMT2D	ENST00000301067	12	49442356	rs1246490762	C	CA	c.4131+85dupA	.	homozygota	0,3469	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49445028	rs75226229	G	A	c.2438C>T	p.Pro813Leu	heterozygota	0,0487	Wariant lagodny	Lagodny
KMT2D	ENST00000301067	12	49416046	rs34546217	TC	T	c.16412+16delG	.	homozygota	0,3022	Wariant lagodny	Lagodny
KMT2D	ENST00000301067	12	49436724	rs12580349	A	G	c.5645-63T>C	.	homozygota	0,3012	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49422033	rs117856947	T	G	c.14383-109A>C	.	heterozygota	0,0288	Wariant potencjalnie lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49424873	rs150012622	TTCTG	T	c.13531-61_13531-58delCAGA	.	heterozygota	0,0696	Wariant lagodny	ND
KMT2D	ENST00000301067	12	49434074	rs10747559	C	A	c.7479G>T	p.Gly2493Gly	homozygota	0,3966	Wariant lagodny	Lagodny
KREMEN1	ENST00000327813	22	29562893	rs132317	G	C	c.1417-139G>C	.	homozygota	0,9493	Wariant lagodny	ND
KREMEN1	ENST00000327813	22	29533572	rs34920087	C	G	c.874C>G	p.Leu292Val	heterozygota	0,1958	Wariant lagodny	ND
KREMEN1	ENST00000327813	22	29533499	rs35612970	G	A	c.801G>A	p.Ala267Ala	heterozygota	0,1958	Wariant lagodny	ND
KREMEN1	ENST00000327813	22	29533275	rs34946378	C	T	c.632-55C>T	.	heterozygota	0,1958	Wariant lagodny	ND
KREMEN1	ENST00000327813	22	29533210	rs34898858	A	G	c.632-120A>G	.	heterozygota	0,1958	Wariant lagodny	ND
KRT18	ENST00000388835	12	53343461	rs17120866	A	AC	c.417+90dupC	.	homozygota	0,4732	Wariant lagodny	ND
KRT80	ENST00000394815	12	52581787	rs2085502	A	G	c.301-2416T>C	.	homozygota	0,5656	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21511034	rs1154232	C	A	c.8445C>A	p.Asn2815Lys	homozygota	0,2097	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
LAMA3	ENST00000313654	18	21481233	rs1154226	C	G	c.6147C>G	p.Ala2049Ala	homozygota	0,2624	Wariant lagodny	Lagodny
LAMA3	ENST00000313654	18	21511172	rs1258107	G	C	c.8576+7G>C	.	homozygota	0,9960	Wariant lagodny	Lagodny
LAMA3	ENST00000313654	18	21495483	rs1541836	T	C	c.7778+97T>C	.	homozygota	0,8738	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21494218	rs2245433	A	G	c.7330-156A>G	.	homozygota	0,8738	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21483218	rs891277	A	T	c.6318+129A>T	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21475153	rs1262340	G	A	c.5613+131G>A	.	heterozygota	0,1481	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21513768	rs1131521	C	T	c.8731C>T	p.Leu2911Leu	homozygota	0,2058	Wariant lagodny	Lagodny
LAMA3	ENST00000313654	18	21511089	rs1154233	A	G	c.8500A>G	p.Ser2834Gly	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
LAMA3	ENST00000313654	18	21269704	rs61752345	G	C	c.57G>C	p.Thr19Thr	heterozygota	0,0159	Wariant potencjalnie lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21447659	rs79745076	C	T	c.4684-139C>T	.	heterozygota	0,0388	Wariant potencjalnie lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
LAMA3	ENST00000313654	18	21483206	rs729814	G	A	c.6318+117G>A	.	homozygota	0,2624	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21495194	rs45521536	T	C	c.7645-59T>C	.	heterozygota	0,0755	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21399999	rs45448896	G	A	c.2304+38G>A	.	heterozygota	0,0994	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21474827	rs1268716	G	A	c.5462-44G>A	.	homozygota	0,2624	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21529604	rs1154242	G	A	c.9352-125G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21481340	rs1154227	A	G	c.6201+53A>G	.	homozygota	0,3569	Wariant lagodny	ND
LAMA3	ENST00000313654	18	21338515	rs11308832	TC	T	c.1063+46delC	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
LEF1	ENST00000265165	4	109010207	rs16996935	A	G	c.547+74T>C	.	homozygota	0,9145	Wariant lagodny	ND
LEF1	ENST00000265165	4	108999366	rs4956157	G	A	c.1008+10C>T	.	homozygota	0,8419	Wariant lagodny	ND
LEF1	ENST00000265165	4	109000536	rs6819640	T	C	c.845+112A>G	.	homozygota	0,9016	Wariant lagodny	ND
LEF1	ENST00000265165	4	108999300	rs4956156	G	T	c.1008+76C>A	.	homozygota	0,9145	Wariant lagodny	ND
LEF1	ENST00000265165	4	108991979	rs2276335	C	T	c.1009-53G>A	.	homozygota	0,9145	Wariant lagodny	ND
LEF1	ENST00000265165	4	108985388	rs4613638	A	G	c.1165+104T>C	.	homozygota	0,9145	Wariant lagodny	ND
LEFTY1	ENST00000272134	1	226074563	rs360057	T	G	c.965A>C	p.Asp322Ala	heterozygota	0,3946	Wariant lagodny	ND
LHX6	ENST00000394319	9	124972042	rs989798	C	T	c.1055-46G>A	.	heterozygota	0,3191	Wariant lagodny	ND
LHX6	ENST00000394319	9	124976475	rs62574050	C	G	c.783+87G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
LHX6	ENST00000394319	9	124976152	rs2274748	G	C	c.880-93C>G	.	heterozygota	0,3608	Wariant lagodny	ND
LHX8	ENST00000294638	1	75626420	rs2462955	A	T	c.995-84A>G	.	homozygota	0,9344	Wariant lagodny	ND
LHX8	ENST00000294638	1	75603055	rs1526503	A	G	c.267+109A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
LHX8	ENST00000294638	1	75622616	rs941032	C	T	c.849C>T	p.His283His	homozygota	0,3907	Wariant lagodny	ND
LIFR	ENST00000263409	5	38528951	rs762238623	GACAC	GAC	c.143-13_143-12delGT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
LIFR	ENST00000263409	5	38528951	rs762238623	GACAC	G	c.143-13_143-10delGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	VUS
LIFR	ENST00000263409	5	38496779	rs3729741	C	T	c.1672-82G>A	.	heterozygota	0,3231	Wariant lagodny	ND
LIFR	ENST00000263409	5	38528969	rs3836782	CACACACACACAG	C	c.143-39_143-28delCTGTGTGTGTGT	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
LIFR	ENST00000263409	5	38527228	rs2289779	T	G	c.397+29A>C	.	heterozygota	0,4911	Wariant lagodny	ND
LIFR	ENST00000263409	5	38512154	rs1037033	T	C	c.562-88A>G	.	heterozygota	0,3270	Wariant lagodny	ND
LIFR	ENST00000263409	5	38504303	rs16903989	A	T	c.1292-80T>A	.	heterozygota	0,3360	Wariant lagodny	ND
LIFR	ENST00000263409	5	38530485	rs796845023	CA	C	c.142+122delT	.	homozygota	0,8221	Wariant lagodny	ND
LMO4	ENST00000370544	1	87797957	rs77586397	G	C	c.236+23G>C	.	heterozygota	0,0596	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170139639	rs831011	A	A	c.1043-128T>C	.	homozygota	0,7783	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170099473	rs831042	T	C	c.3660A>G	p.Ala1220Ala	heterozygota	0,4612	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170145426	rs831017	G	A	c.1042+110C>T	.	heterozygota	0,3648	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170025340	rs2239602	C	T	c.11498-154G>A	.	homozygota	0,8986	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170099899	rs2075254	G	A	c.3550+14C>T	.	heterozygota	0,4632	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170129528	rs830994	G	A	c.2025C>T	p.Val675Val	homozygota	0,6610	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170175109	rs861239	T	C	c.310+163A>G	.	homozygota	0,2783	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170115588	rs2241190	T	C	c.2460A>G	p.Thr820Thr	heterozygota	0,4791	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170038262	rs199584573	A	C	c.9999-134T>G	.	homozygota	ND	Wariant o nieznanym patogenicznosci	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170077170	rs36016897	CA	C	c.5539-98delT	.	heterozygota	0,2207	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170038263	rs200691310	T	C	c.9999-135A>G	.	homozygota	ND	Wariant o nieznanym patogenicznosci	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170139346	rs831010	C	T	c.1171+37G>A	.	homozygota	0,8459	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170010985	rs2075252	T	C	c.12280A>G	p.Lys4094Glu	homozygota	0,7624	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170103351	rs2075249	G	T	c.3054C>A	p.Thr1018Thr	heterozygota	0,4632	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170082013	rs2075246	A	A	c.5395-50T>C	.	heterozygota	0,4354	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170103336	rs831043	T	C	c.3069A>G	p.Thr1023Thr	heterozygota	0,4622	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170135742	rs831004	C	T	c.1565+140G>A	.	homozygota	0,5924	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170175334	rs2229263	T	C	c.248A>G	p.Asn83Ser	homozygota	0,2783	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170098995	rs2075255	A	C	c.3550+18T>G	.	heterozygota	0,0070	Wariant lagodny	Lagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170112478	rs3836046	T	TA	c.2770+137dupT	.	heterozygota	0,4732	Wariant lagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170032989	rs2229265	C	T	c.10503G>A	p.Gln3501Gln	homozygota	0,4960	Wariant lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
LRP2	ENST00000263816	2	170092395	rs2229267	A	G	c.4875T>C	p.Cys1625Cys	heterozygota	0,2634	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170129636	rs830995	A	G	c.1976-59T>C	.	homozygota	0,7237	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170096018	rs830973	G	A	c.4294+19C>T	.	heterozygota	0,3191	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170089824	rs2239596	T	C	c.5098+97A>G	.	heterozygota	0,3310	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170077165	rs3815572	C	T	c.5539-92G>A	.	heterozygota	0,3807	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170134191	rs831003	G	C	c.1772+64C>G	.	homozygota	0,7913	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170089851	rs2239595	G	A	c.5098+70C>T	.	heterozygota	0,1412	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170163816	rs34104660	G	T	c.402C>A	p.Pro134Pro	heterozygota	0,0815	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	169997051	rs990626	G	A	c.13113C>T	p.Ile437Ile	homozygota	0,7266	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170063783	rs13417389	T	C	c.6470-23A>G	.	heterozygota	0,2107	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170088477	rs2302693	T	C	c.5099-125A>G	.	heterozygota	0,5099	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	169994021	rs370774473	AAGAG	A	c.13519-22_13519-19delCTCT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170038571	rs17848180	C	T	c.9998+106G>A	.	heterozygota	0,1342	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170218847	rs1559014	C	G	c.63G>C	p.Ala21Ala	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170099446	rs831041	T	G	c.3667+20A>C	.	heterozygota	0,4632	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170218816	rs1559013	T	C	c.79+15A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170003432	rs4667591	T	G	c.12628A>C	p.Ile4210Leu	homozygota	0,7932	Wariant łagodny	Łagodny
LRP2	ENST00000263816	2	170038298	rs6744473	A	T	c.9999-170T>A	.	homozygota	0,5497	Wariant łagodny	ND
LRP2	ENST00000263816	2	170038235	rs67061649	CAGACTGCATT CTGAATTCTTT TCTG	C	c.9999-132_9999-108delCAGAAAAGAATTCAGAA TGCACTCT	.	homozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46890388	rs2290884	C	G	c.4838-124G>C	.	homozygota	0,7853	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46914598	rs10769215	A	G	c.1623T>C	p.Asp541Asp	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	Łagodny
LRP4	ENST00000378623	11	46911704	rs2306036	C	T	c.1916-33G>A	.	homozygota	0,8648	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46911457	rs2306035	T	C	c.2092+38A>G	.	homozygota	0,7783	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46897253	rs2306032	G	C	c.3700-21C>G	.	homozygota	0,6769	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46893108	rs2306029	T	C	c.4660A>G	p.Ser1554Gly	homozygota	0,5417	Wariant łagodny	Łagodny
LRP4	ENST00000378623	11	46907827	rs2306027	C	T	c.2424+49G>A	.	homozygota	0,7843	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46889713	rs2306026	T	C	c.4952-48A>G	.	homozygota	0,7863	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46914583	rs10838631	T	C	c.1638A>G	p.Lys546Lys	homozygota	0,9930	Wariant łagodny	Łagodny
LRP4	ENST00000378623	11	46895306	rs7111229	T	C	c.4230-162A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46900530	rs61742871	T	C	c.3064A>G	p.Asn1022Asp	heterozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	VUS
LRP4	ENST00000378623	11	46917983	rs898604	G	A	c.923-97C>T	.	homozygota	0,8638	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46890165	rs3816614	C	T	c.4937G>A	p.Arg1646Gln	homozygota	0,7863	Wariant łagodny	Łagodny
LRP4	ENST00000378623	11	46898771	rs6485702	T	C	c.3256A>G	p.Ile1086Val	homozygota	0,6769	Wariant łagodny	Łagodny
LRP4	ENST00000378623	11	46897995	rs964551	G	T	c.3536+22C>A	.	homozygota	0,7863	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46915993	rs2035068	T	C	c.1540+147A>G	.	homozygota	0,7753	Wariant łagodny	ND
LRP4	ENST00000378623	11	46898595	rs7119251	G	A	c.3277+155C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
LRP6	ENST00000261349	12	12301898	rs2302685	C	T	c.3184G>A	p.Val1062Ile	homozygota	0,8300	Wariant łagodny	ND
LRP6	ENST00000261349	12	12278468	rs2302684	A	T	c.4313-102T>A	.	homozygota	0,4960	Wariant łagodny	ND
LRP6	ENST00000261349	12	12303637	rs7979485	C	T	c.2994+133G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
LRP6	ENST00000261349	12	12397668	rs10219768	T	A	c.56-79A>T	.	homozygota	0,8290	Wariant łagodny	ND
LRP6	ENST00000261349	12	12397670	rs10219748	A	T	c.56-81T>A	.	homozygota	0,8290	Wariant łagodny	ND
LSAMP	ENST00000539563	3	117474457	rs4602427	C	G	c.67+241572G>C	.	homozygota	0,8141	Wariant łagodny	ND
LSAMP	ENST00000539563	3	117454822	rs6809420	T	G	c.67+261207A>C	.	homozygota	0,8241	Wariant łagodny	ND
LTBP3	ENST00000301873	11	65320780	rs4244811	G	A	c.971-53C>T	.	homozygota	0,6948	Wariant łagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	186967942	rs2302818	G	A	c.1090+97C>T	.	heterozygota	0,2773	Wariant łagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	187003495	rs698105	A	G	c.237+118T>C	.	homozygota	0,8579	Wariant łagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	186969634	rs698092	A	G	c.893-94T>C	.	heterozygota	0,3767	Wariant łagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	186965268	rs3774275	A	G	c.1090+2771T>C	.	homozygota	0,3082	Wariant łagodny	ND
MASP1	ENST00000337774	3	186947801	rs850317	C	T	c.1304-116G>A	.	heterozygota	0,3300	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
MASP1	ENST00000296280	3	186969371	rs3214401	C	CG	c.1011+50dupC	.	heterozygota	0,2535	Wariant lagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	186961478	rs710460	A	G	c.1091-69T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
MASP1	ENST00000337774	3	186947410	rs850318	C	T	c.1441+138G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	186954324	rs3774268	G	A	c.1335C>T	p.Ser445Ser	heterozygota	0,1531	Wariant lagodny	ND
MASP1	ENST00000296280	3	186954285	rs710452	A	G	c.1374T>C	p.Pro458Pro	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
MATN1	ENST00000373765	1	31191516	rs10914186	G	C	c.664+66C>G	.	homozygota	0,3638	Wariant lagodny	ND
MATN1	ENST00000373765	1	31188089	rs1065755	C	T	c.1275G>A	p.Glu425Glu	homozygota	0,3638	Wariant lagodny	ND
MATN1	ENST00000373765	1	31188316	rs34804437	A	C	c.1208-160T>G	.	homozygota	0,3638	Wariant lagodny	ND
MATN1	ENST00000373765	1	31188901	rs20566	A	G	c.1062T>C	p.Thr354Thr	homozygota	0,4682	Wariant lagodny	ND
MIR936	ENST00000401264	10	105810400	rs805722	T	C	n.-2456A>G	.	homozygota	0,8052	Wariant lagodny	Łagodny
MMP14	ENST00000311852	14	23314675	rs911912	C	T	c.1417+100C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
MMP14	ENST00000311852	14	23306048	rs1042703	C	T	c.22C>T	p.Pro8Ser	heterozygota	0,8390	Wariant lagodny	ND
MMP14	ENST00000311852	14	23312594	rs1042704	G	A	c.817G>A	p.Asp273Asn	heterozygota	0,1988	Wariant o nieznannej patogenności	ND
MMP14	ENST00000311852	14	23311042	rs397897660	CT	C	c.258-78delT	.	heterozygota	0,8221	Wariant lagodny	ND
MMP14	ENST00000311852	14	23311044	rs57542488	T	C	c.258-78T>C	.	heterozygota	0,8221	Wariant lagodny	ND
MMP16	ENST00000286614	8	89068596	rs2616495	C	T	c.1223-90G>A	.	heterozygota	0,5596	Wariant lagodny	ND
MMP16	ENST00000286614	8	89198575	rs1915012	A	G	c.404+130T>C	.	homozygota	0,9950	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55523705	rs243849	T	C	c.1149T>C	p.Asp383Asp	heterozygota	0,8419	Wariant lagodny	Łagodny
MMP2	ENST00000219070	16	55525913	rs243846	G	C	c.1336+45G>C	.	heterozygota	0,8131	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55527298	rs243843	G	A	c.1472+93G>A	.	heterozygota	0,8131	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55530772	rs243838	T	G	c.1473-66T>G	.	heterozygota	0,8410	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55536622	rs243835	C	T	c.1770-69C>T	.	heterozygota	0,4672	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55536687	rs243834	A	G	c.1770-4A>G	.	heterozygota	0,4672	Wariant lagodny	Łagodny
MMP2	ENST00000219070	16	55516708	rs857403	T	A	c.154-113T>A	.	heterozygota	0,8191	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55519535	rs1132896	G	C	c.678G>C	p.Gly226Gly	heterozygota	0,3469	Wariant lagodny	Łagodny
MMP2	ENST00000219070	16	55517162	rs1477017	A	G	c.380+115A>G	.	heterozygota	0,3569	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55536727	rs14070	C	T	c.1806C>T	p.Phe602Phe	heterozygota	0,4533	Wariant lagodny	Łagodny
MMP2	ENST00000219070	16	55539191	rs243832	C	G	c.1880-60C>G	.	heterozygota	0,4811	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55527026	rs11640428	A	T	c.1337-44A>T	.	heterozygota	0,4344	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55516767	rs1030868	G	A	c.154-54G>A	.	heterozygota	0,3569	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55532458	rs2287076	T	C	c.1769+98T>C	.	heterozygota	0,4334	Wariant lagodny	ND
MMP2	ENST00000219070	16	55527113	rs2287074	G	A	c.1380G>A	p.Thr460Thr	heterozygota	0,4344	Wariant lagodny	Łagodny
MMP20	ENST00000260228	11	102495998	rs2245803	T	G	c.53A>C	p.Lys18Thr	homozygota	0,6262	Wariant lagodny	Łagodny
MMP20	ENST00000260228	11	102464451	rs1784440	C	T	c.1091-125G>A	.	homozygota	0,5586	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102477377	rs1784424	G	T	c.842C>A	p.Thr281Asn	heterozygota	0,4364	Wariant lagodny	Łagodny
MMP20	ENST00000260228	11	102477132	rs1784425	A	C	c.953+134T>G	.	heterozygota	0,4543	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102448256	rs2292730	A	G	c.1352-99T>C	.	homozygota	0,5447	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102449951	rs1940054	A	C	c.1248-78T>G	.	homozygota	0,5447	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102449650	rs7934921	T	A	c.1351+120A>T	.	homozygota	0,5447	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102479549	rs1711420	T	C	c.811+119A>G	.	heterozygota	0,4374	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102482738	rs1711416	G	A	c.375-104C>T	.	heterozygota	0,4503	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102487496	rs17099082	G	T	c.374+47C>A	.	heterozygota	0,0298	Wariant potencjalnie lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102477515	rs3781787	T	C	c.812-108A>G	.	heterozygota	0,1829	Wariant lagodny	ND
MMP20	ENST00000260228	11	102477395	rs1784423	A	G	c.824T>C	p.Val275Ala	heterozygota	0,4364	Wariant lagodny	Łagodny
MMP20	ENST00000260228	11	102479555	rs1711419	T	C	c.811+113A>G	.	homozygota	0,7425	Wariant lagodny	ND
MSX1	ENST00000382723	4	4862125	rs149370601	AGGGGGCCCGG GT	A	c.469+46_469+56delGCCGGGTGG GG	.	homozygota	0,5785	Wariant lagodny	ND
MSX1	ENST00000382723	4	4864876	rs8670	C	T	c.*6C>T	.	heterozygota	0,2326	Wariant lagodny	ND
MSX1	ENST00000382723	4	4864381	rs1042484	A	G	c.470-47A>G	.	heterozygota	0,2237	Wariant lagodny	ND
MSX1	ENST00000382723	4	4861745	rs36059701	C	G	c.119C>G	p.Ala40Gly	heterozygota	0,1650	Wariant o nieznannej patogenności	ND
MSX2	ENST00000239243	5	174156168	rs4242182	T	C	c.386T>C	p.Met129Thr	homozygota	0,8797	Wariant lagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
MSX2	ENST00000239243	5	174152100	rs2048152	G	A	c.379+59G>A	.	homozygota	0,8797	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36708084	rs2413396	C	T	c.1728+10G>A	.	homozygota	0,9066	Wariant lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36716209	rs3752463	G	A	c.1012+56C>T	.	heterozygota	0,5825	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36695123	rs16996650	G	C	c.2977-35C>G	.	heterozygota	0,0328	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36690113	rs4821478	G	A	c.3837+25C>T	.	heterozygota	0,6620	Wariant lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36710047	rs5756141	T	C	c.1554+143A>G	.	heterozygota	0,6541	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36722838	rs796506777	CG	C	c.519-133delC	.	heterozygota	0,5805	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36707951	rs5756138	T	C	c.1728+143A>G	.	heterozygota	0,6531	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36714522	rs139973547	G	A	c.1109-152C>T	.	heterozygota	0,0229	Wariant potencjalnie lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36712472	rs5756152	A	G	c.1380+90T>C	.	homozygota	0,9672	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36744888	rs56084634	C	G	c.333+61G>C	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36681163	rs56327920	G	C	c.5483+4C>G	.	heterozygota	0,0209	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36710056	rs5756142	A	G	c.1554+134T>C	.	heterozygota	0,6541	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36744890	rs55932404	C	T	c.333+59G>A	.	heterozygota	0,9990	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36710183	rs3752462	T	C	c.1554+7A>G	.	heterozygota	0,6541	Wariant lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36691607	rs710181	A	C	c.3429T>G	p.Ala1143Ala	homozygota	0,9682	Wariant lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36705529	rs1557529	A	G	c.1729-88T>C	.	homozygota	0,9652	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36712810	rs1557536	C	G	c.1228-96G>C	.	heterozygota	0,6829	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36722534	rs8136336	G	A	c.612+79C>T	.	homozygota	0,9831	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36716202	rs3833922	C	CT	c.1012+62_1012+63insA	.	homozygota	0,6571	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36699026	rs2071730	G	C	c.3837+112C>G	.	heterozygota	0,8708	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36716778	rs76083769	T	C	c.868+65A>G	.	heterozygota	0,0706	Wariant potencjalnie lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36695173	rs2187776	C	T	c.2977-85G>A	.	homozygota	0,9652	Wariant lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36687912	rs2285111	C	T	c.4344+120G>A	.	heterozygota	0,0328	Wariant potencjalnie lagodny	ND
MYH9	ENST00000216181	22	36694954	rs41279999	C	G	c.3100+11G>C	.	heterozygota	0,0328	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
MYH9	ENST00000216181	22	36708338	rs2157257	A	G	c.1555-71T>C	.	heterozygota	0,6501	Wariant lagodny	ND
MYO1H	ENST00000310903	12	109834444	rs201206533	CAA	C	c.441+59_441+60delAA	.	heterozygota	0,0338	Wariant potencjalnie lagodny	ND
NAT1	ENST00000545197	8	18077007	rs10106882	G	C	c.180-9G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
NAT1	ENST00000545197	8	18074536	rs7387461	G	A	c.101+33G>A	.	homozygota	0,9573	Wariant lagodny	ND
NAT2	ENST00000286479	8	18257854	rs1801280	T	C	c.341T>C	p.Ile114Thr	heterozygota	0,4493	Wariant potencjalnie lagodny	VUSdrug_response
NAT2	ENST00000286479	8	18258103	rs1799930	G	A	c.590G>A	p.Arg197Gln	heterozygota	0,2823	Wariant potencjalnie lagodny	VUSdrug_response
NAT2	ENST00000286479	8	18257994	rs1799929	C	T	c.481C>T	p.Leu161Leu	heterozygota	0,4354	Wariant lagodny	ND
NAT2	ENST00000286479	8	18258316	rs1208	G	A	c.803G>A	p.Arg268Lys	heterozygota	0,5616	Wariant lagodny	ND
NAT2	ENST00000286479	8	18257795	rs1041983	C	T	c.282C>T	p.Tyr94Tyr	heterozygota	0,3052	Wariant potencjalnie lagodny	VUSdrug_response
NAV2	ENST00000396087	11	20099449	rs12146551	C	T	c.5236-90C>T	.	heterozygota	0,5706	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20104669	rs2028570	G	A	c.5619G>A	p.Pro1873Pro	heterozygota	0,5765	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20099776	rs7121304	A	G	c.5347+126A>G	.	homozygota	0,8887	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20070225	rs12283929	C	G	c.3972-49C>G	.	heterozygota	0,2396	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20067064	rs7125647	C	T	c.3819C>T	p.Asp1273Asp	heterozygota	0,5378	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20065938	rs7121153	C	T	c.3268+120C>T	.	homozygota	0,9990	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20099767	rs7121301	A	C	c.5347+117A>C	.	homozygota	0,8877	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20089978	rs1442709	A	G	c.5151+34A>G	.	heterozygota	0,1998	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20124914	rs2243411	A	C	c.6708A>C	p.Gly2236Gly	homozygota	0,9881	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20112373	rs2289560	A	G	c.5676-38A>G	.	homozygota	0,3082	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20089944	rs1442710	T	C	c.5151T>C	p.Asn1717Asn	heterozygota	0,1928	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20089792	rs1442711	G	C	c.5076+37G>C	.	heterozygota	0,1849	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20112687	rs1442718	T	C	c.5829+123T>C	.	homozygota	0,8628	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20057371	rs6483634	T	G	c.2838-134T>G	.	homozygota	0,9662	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20072779	rs6483635	C	T	c.4506-56C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000360655	11	19372616	rs10655705	G	GGA	c.75+42_75+43insGA	.	homozygota	0,9970	Wariant lagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20099541	rs6483642	C	T	c.5238C>T	p.Asp1746Asp	homozygota	0,8887	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
NAV2	ENST00000311043	11	20113786	COSM4828052, COSM542155	G	T	c.2879G>T	p.Arg960Leu	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie patogenny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20112649	rs2255322	G	A	c.5829+85G>A	.	homozygota	0,8588	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20101704	rs1867114	C	T	c.5442C>T	p.Ser1814Ser	homozygota	0,8787	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20104847	rs10657903	A	AGG	c.5675+123_5675+124dupGG	.	heterozygota	0,2376	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20101744	rs1867115	C	A	c.5482C>A	p.Arg1828Arg	homozygota	0,8797	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20122392	rs2245314	C	A	c.6359-91C>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20112417	rs2243624	A	C	c.5682A>C	p.Ser1894Ser	homozygota	0,3101	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	19955500	rs1372989	A	G	c.1779A>G	p.Lys593Lys	homozygota	0,9066	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20101769	rs3758695	C	T	c.5493+14C>T	.	heterozygota	0,2336	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	19970558	rs2585773	T	C	c.2646T>C	p.Asp882Asp	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	19970579	rs2707084	C	T	c.2667C>T	p.Asp889Asp	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20119373	rs10833241	C	T	c.6358+82C>T	.	heterozygota	0,3618	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20129075	rs4757890	G	A	c.7019-135G>A	.	homozygota	0,8787	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20101524	rs4757888	G	A	c.5348-86G>A	.	heterozygota	0,2316	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20065779	rs3802800	C	G	c.3229C>G	p.Pro1077Ala	homozygota	0,9861	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20099112	rs4757028	A	T	c.5166A>T	p.Ala1722Ala	homozygota	0,8917	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20101508	rs4237748	A	G	c.5348-102A>G	.	homozygota	0,8797	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	19901632	rs11025310	G	A	c.729G>A	p.Ala243Ala	heterozygota	0,4871	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	19970501	rs11025335	T	C	c.2589T>C	p.His863His	heterozygota	0,2406	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20127046	rs11025385	C	A	c.6822-31C>A	.	homozygota	0,8280	Wariant łagodny	ND
NAV2	ENST00000396087	11	20005892	rs4757875	G	T	c.2837+99G>T	.	homozygota	0,7425	Wariant łagodny	ND
NBN	ENST00000265433	8	90967711	rs709816	A	G	c.1197T>C	p.Asp399Asp	heterozygota	0,3410	Wariant łagodny	Łagodny
NBN	ENST00000265433	8	90955624	rs3736639	T	A	c.2071-30A>T	.	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	Łagodny
NBN	ENST00000265433	8	90990479	rs1805794	C	G	c.553G>C	p.Glu185Gln	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	Łagodny
NBN	ENST00000265433	8	90967862	rs1805786	G	T	c.1125-79C>A	.	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	ND
NBN	ENST00000265433	8	90983252	rs3026271	A	G	c.702+149T>C	.	heterozygota	0,0765	Wariant łagodny	ND
NBN	ENST00000265433	8	90955358	rs7840099	C	T	c.2184+123G>A	.	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	ND
NBN	ENST00000265433	8	90958422	rs1061302	T	C	c.2016A>G	p.Pro672Pro	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	Łagodny
NBN	ENST00000265433	8	90970935	rs2234744	G	A	c.1124+18C>T	.	heterozygota	0,3072	Wariant łagodny	Łagodny
NBN	ENST00000265433	8	90970862	rs1805818	G	T	c.1124+91C>A	.	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	ND
NBN	ENST00000265433	8	90995019	rs1063045	C	T	c.102G>A	p.Leu34Leu	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	Łagodny
NBN	ENST00000265433	8	90958530	rs2308962	T	C	c.1915-7A>G	.	heterozygota	0,3062	Wariant łagodny	Łagodny
NFATC1	ENST00000329101	18	77210902	rs680802	C	T	c.1551-52C>T	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
NFATC1	ENST00000329101	18	77211195	rs160191	G	T	c.1723+69G>T	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
NFATC1	ENST00000329101	18	77246978	rs754096	G	A	c.2743+41G>A	.	homozygota	0,5070	Wariant łagodny	ND
NFATC1	ENST00000329101	18	77287385	rs451691	T	C	c.2744-143T>C	.	homozygota	0,5139	Wariant łagodny	ND
NFATC1	ENST00000329101	18	77171061	rs2230112	T	G	c.747T>G	p.Pro249Pro	homozygota	0,7018	Wariant łagodny	ND
NFATC1	ENST00000329101	18	77287652	rs36030277	GAA	G	c.*76_*77delAA	.	heterozygota	0,0487	Wariant o nieznanym patogenicznym	ND
NFATC1	ENST00000329101	18	77246406	rs754093	T	G	c.2212T>G	p.Cys738Gly	heterozygota	0,4722	Wariant łagodny	ND
NFIC	ENST00000443272	19	3382274	rs2074944	C	T	c.562+33C>T	.	heterozygota	0,2217	Wariant łagodny	ND
NFIC	ENST00000443272	19	3381645	rs67426967	GC	G	c.31-63delC	.	homozygota	0,2296	Wariant łagodny	ND
NGFR	ENST00000172229	17	47588000	rs11466155	C	T	c.795C>T	p.Gly265Gly	homozygota	0,3231	Wariant łagodny	ND
NGFR	ENST00000172229	17	47579371	rs1211945771	A	C	c.67-54A>C	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanym patogenicznym	ND
NHS	ENST00000380060	X	17705850	rs5901624	C	CT	c.566-10dupT	.	homozygota	ND	Wariant łagodny	Łagodny
NIPBL	ENST00000282516	5	37045790	rs115262535	A	A	c.6498+91A>G	.	heterozygota	0,0070	Wariant o nieznanym patogenicznym	ND
NOTCH2	ENST00000256646	1	120512104	rs2493409	T	C	c.1108+30A>G	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND
NOTCH2	ENST00000256646	1	120469077	rs17258579	T	C	c.4005+45A>G	.	heterozygota	0,1501	Wariant łagodny	ND
NOTCH2	ENST00000256646	1	120467876	rs41302079	G	A	c.4511+52C>T	.	heterozygota	0,0567	Wariant potencjalnie łagodny	ND
NOTCH2	ENST00000256646	1	120478285	rs5025718	T	C	c.3523-58A>G	.	homozygota	0,8658	Wariant łagodny	ND
NOTCH2	ENST00000256646	1	120480394	rs2453057	T	C	c.3337+86A>G	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygociczność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
NSD1	ENST00000439151	5	176700885	rs12660023	G	A	c.5622+100G>A	.	homozygota	0,8012	Wariant lagodny	ND
NSD1	ENST00000439151	5	176630984	rs7721671	T	C	c.1064-137T>C	.	homozygota	0,7515	Wariant lagodny	ND
NSD1	ENST00000439151	5	176721198	rs28580074	T	C	c.6829T>C	p.Leu2277Leu	homozygota	0,8807	Wariant lagodny	Łagodny
NSD1	ENST00000439151	5	176720766	rs6872201	A	G	c.6464-67A>G	.	homozygota	0,5537	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9086293	rs2302197	G	C	c.1411+7G>C	.	heterozygota	0,3718	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9083081	rs9907119	C	T	c.1208-43C>T	.	heterozygota	0,3618	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9083390	rs8081736	G	C	c.1357+117G>C	.	heterozygota	0,0934	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9124464	rs113893303	T	TC	c.1412-13dupC	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9083377	rs9906162	G	T	c.1357+104G>T	.	heterozygota	0,3738	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9083395	rs9906347	G	A	c.1357+122G>A	.	heterozygota	0,3648	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9086228	rs2302196	C	A	c.1358-5C>A	.	heterozygota	0,3738	Wariant lagodny	ND
NTN1	ENST00000173229	17	9124473	rs562548069	A	C	c.1412-12A>C	.	heterozygota	0,0030	Wariant lagodny	ND
OFD1	ENST00000340096	X	13767718	rs7878592	A	G	c.935+66A>G	.	heterozygota	0,5705	Wariant lagodny	ND
OFD1	ENST00000340096	X	13771576	rs3815049	A	G	c.1129+16A>G	.	heterozygota	0,2376	Wariant lagodny	Łagodny
OSR2	ENST00000520951	8	99960276	rs7814088	A	G	c.-216A>G	.	heterozygota	0,0378	Wariant o nieznannej patogenności	ND
PAFAH1B1	ENST00000397195	17	2585113	rs6628	C	T	c.*17C>T	.	homozygota	0,2366	Wariant lagodny	Łagodny
PAFAH1B1	ENST00000397195	17	2573652	rs3213696	C	T	c.568+27C>T	.	homozygota	0,9483	Wariant lagodny	Łagodny
PAX3	ENST00000350526	2	223158652	rs397987956	GT	G	c.586+233delA	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223068286	rs7559271	G	A	c.1174-1377C>T	.	homozygota	0,6024	Wariant lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223163325	.	G	A	c.10C>T	p.Leu4Leu	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223161889	rs12623857	A	G	c.129T>C	p.Gly43Gly	homozygota	0,8459	Wariant lagodny	Łagodny
PAX3	ENST00000350526	2	223162024	rs6754024	T	G	c.86-92A>C	.	homozygota	0,8459	Wariant lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223161606	rs13405641	C	A	c.321+91G>T	.	heterozygota	0,1769	Wariant lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223160118	rs28546421	G	T	c.451+129C>A	.	heterozygota	0,1779	Wariant lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223096709	rs1965791	G	C	c.792+88C>G	.	homozygota	0,8489	Wariant lagodny	ND
PAX3	ENST00000350526	2	223161624	rs12694578	A	G	c.321+73T>C	.	heterozygota	0,4831	Wariant lagodny	ND
PAX5	ENST00000358127	9	37020622	rs2297105	A	C	c.212+11T>G	.	homozygota	0,3787	Wariant lagodny	ND
PAX5	ENST00000358127	9	36840623	rs3780135	G	A	c.1110C>T	p.Tyr370Tyr	homozygota	0,9473	Wariant potencjalnie lagodny	VUS
PAX6	ENST00000379115	11	31814879	rs3026384	G	A	c.1074+107C>T	.	heterozygota	0,2773	Wariant lagodny	ND
PAX6	ENST00000379115	11	31812582	rs2071754	C	T	c.1075-174G>A	.	homozygota	0,8121	Wariant lagodny	ND
PAX6	ENST00000379115	11	31812215	rs3026393	A	C	c.1225+43T>G	.	heterozygota	0,5318	Wariant lagodny	ND
PAX7	ENST00000420770	1	19071182	rs3915506	A	G	c.1403-126A>G	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
PAX7	ENST00000375375	1	18960722	rs4920523	G	C	c.86-75G>C	.	homozygota	0,4314	Wariant lagodny	ND
PAX7	ENST00000375375	1	19018131	rs2076021	A	C	c.587-117A>C	.	homozygota	0,9324	Wariant lagodny	ND
PAX7	ENST00000420770	1	19071191	rs143591582	G	A	c.1403-117G>A	.	heterozygota	0,3300	Wariant lagodny	ND
PAX7	ENST00000420770	1	19071183	rs3915505	A	G	c.1403-125A>G	.	heterozygota	0,5070	Wariant lagodny	ND
PAX7	ENST00000420770	1	19071190	rs140029054	G	A	c.1403-118G>A	.	heterozygota	0,3300	Wariant lagodny	ND
PAX9	ENST00000361487	14	37131993	rs12883298	G	C	c.5-109G>C	.	heterozygota	0,6014	Wariant lagodny	ND
PAX9	ENST00000361487	14	37132769	rs2236007	G	A	c.631+41G>A	.	heterozygota	0,2167	Wariant lagodny	ND
PAX9	ENST00000361487	14	37132061	rs12883049	A	G	c.5-41A>G	.	heterozygota	0,2485	Wariant lagodny	ND
PAX9	ENST00000361487	14	37135752	rs12881240	C	T	c.717C>T	p.His239His	heterozygota	0,2167	Wariant lagodny	Łagodny
PAX9	ENST00000361487	14	37132048	rs12882923	A	G	c.5-54A>G	.	heterozygota	0,6014	Wariant lagodny	ND
PBX1	ENST00000420696	1	164789444	rs1538488	A	G	c.1110+23A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
PBX1	ENST00000420696	1	164781110	rs11280817	A	A	c.838-117_838-116insATATAAG	.	heterozygota	0,7147	Wariant lagodny	ND
PBX1	ENST00000420696	1	164529284	rs141669515	GTTT	G	c.191+37_191+40delTTTT	.	heterozygota	0,1302	Wariant lagodny	ND
PBX1	ENST00000420696	1	164529120	rs2275558	G	A	c.61G>A	p.Gly21Ser	heterozygota	0,1968	Wariant lagodny	ND
PBX3	ENST00000373489	9	128725543	rs1105727	T	C	c.1212+163T>C	.	homozygota	0,6938	Wariant lagodny	ND
PBX3	ENST00000373489	9	128509963	rs183550474	G	A	c.200-31G>A	.	heterozygota	0,0040	Wariant o nieznannej patogenności	ND
PBX3	ENST00000373489	9	128724304	rs888230	A	C	c.1010-77A>C	.	homozygota	0,6948	Wariant lagodny	ND
PDGFC	ENST00000502773	4	157684248	rs3815861	T	C	c.1032A>G	p.Gly344Gly	heterozygota	0,1650	Wariant lagodny	ND
PHGDH	ENST00000369409	1	120283249	rs610404	A	G	c.1078+108A>G	.	heterozygota	0,6769	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
PHGDH	ENST00000369409	1	120285546	rs543703	G	A	c.1326G>A	p.Thr442Thr	heterozygota	0,6680	Wariant lagodny	Lagodny
PHGDH	ENST00000369409	1	120254506	rs561931	A	G	c.-140A>G	.	heterozygota	0,5835	Wariant lagodny	Lagodny
PHGDH	ENST00000369409	1	120254545	rs562038	G	C	c.-101G>C	.	heterozygota	0,6859	Wariant lagodny	Lagodny
PHYH	ENST00000263038	10	13340339	rs10796054	G	A	c.76-94C>T	.	heterozygota	0,4215	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13325946	rs648173	C	T	c.679-107G>A	.	heterozygota	0,5706	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13320411	rs825625	A	T	c.964-57T>A	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13337319	rs654536	A	C	c.245+177T>G	.	heterozygota	0,7207	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13340293	rs7916926	A	G	c.76-48T>C	.	heterozygota	0,4215	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13336287	rs2476983	A	C	c.414+141T>G	.	heterozygota	0,7704	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13337588	rs1747682	G	A	c.153C>T	p.Asn51Asn	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
PHYH	ENST00000263038	10	13337330	rs654553	T	C	c.245+166A>G	.	heterozygota	0,7207	Wariant lagodny	ND
PHYH	ENST00000263038	10	13330402	rs473407	T	C	c.636A>G	p.Thr212Thr	heterozygota	0,2286	Wariant lagodny	Lagodny
PHYH	ENST00000263038	10	13320236	rs11133	C	T	c.*65G>A	.	heterozygota	0,2296	Wariant lagodny	Lagodny
PIK3R5	ENST00000447110	17	8814719	rs56121082	G	A	c.93C>T	p.Thr31Thr	heterozygota	0,0606	Wariant lagodny	ND
PITX1	ENST00000265340	5	134365091	rs474853	T	C	c.403-80A>G	.	heterozygota	0,3757	Wariant lagodny	ND
PITX1	ENST00000265340	5	134366873	rs10041469	T	G	c.402+93A>C	.	heterozygota	0,1054	Wariant lagodny	ND
PITX1	ENST00000265340	5	134365070	rs10056994	C	T	c.403-59G>A	.	heterozygota	0,1054	Wariant lagodny	ND
PITX1	ENST00000265340	5	134364996	rs1131611	G	T	c.418C>A	p.Arg140Arg	heterozygota	0,1054	Wariant lagodny	Lagodny
PITX2	ENST00000394598	4	111553133	rs2595104	T	G	c.184+366A>C	.	heterozygota	0,6968	Wariant lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89279115	rs200545441	CAT	C	c.2103-124_2103-123delAT	.	heterozygota	0,0338	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89272962	rs11808481	T	G	c.1804-34T>G	.	heterozygota	0,0338	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89273152	rs11809597	G	T	c.1934+26G>T	.	heterozygota	0,0348	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89225976	rs430600	T	C	c.421T>C	p.Leu141Leu	homozygota	0,6561	Wariant lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89271574	rs786906	T	C	c.1677T>C	p.Ser559Ser	heterozygota	0,5676	Wariant lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89236029	rs7541301	T	A	c.505-6T>A	.	heterozygota	0,5676	Wariant lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89237078	rs9287139	A	G	c.623-26A>G	.	heterozygota	0,0348	Wariant lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89237556	rs9651072	C	T	c.979C>T	p.Leu327Leu	heterozygota	0,0447	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89273287	rs6671949	G	A	c.2010G>A	p.Lys670Lys	heterozygota	0,0348	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PKN2	ENST00000370521	1	89298290	rs76636987	A	ATTG	c.2563-113_2563-111dupGTT	.	heterozygota	0,0447	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PLCB4	ENST00000378501	20	9449393	rs1476173735	TAC	T	c.3314+86_3314+87delCA	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
PLCB4	ENST00000378501	20	9288522	rs6077510	G	A	c.61G>A	p.Ala21Thr	heterozygota	0,6819	Wariant lagodny	Lagodny
PLCB4	ENST00000378501	20	9453567	rs2206389	T	C	c.3372+73T>C	.	homozygota	0,9871	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19282670	rs28512290	C	T	c.-64C>T	.	homozygota	0,7425	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19418588	rs6486945	G	A	c.611-96G>A	.	homozygota	0,9553	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19406863	rs6486942	C	T	c.228-11C>T	.	homozygota	0,9563	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19428009	rs2279537	T	A	c.1313+92T>A	.	homozygota	0,7903	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19418874	rs7316780	C	T	c.711+90C>T	.	homozygota	0,9553	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19512563	rs11044515	G	A	c.3483+83G>G	.	homozygota	0,9085	Wariant lagodny	ND
PLEKHA5	ENST00000429027	12	19522484	rs113006194	A	AAAAG	c.3755-140_3755-139insGAAA	.	homozygota	0,9920	Wariant lagodny	ND
PLEKHA7	ENST00000355661	11	16872957	rs381163	A	C	c.596-119T>G	.	homozygota	0,9076	Wariant lagodny	ND
PLEKHA7	ENST00000355661	11	16823059	rs216488	T	C	c.2307+156A>G	.	heterozygota	0,6541	Wariant lagodny	ND
PLEKHA7	ENST00000351066	11	16805226	rs739936	C	T	c.3650+21G>A	.	heterozygota	0,2366	Wariant lagodny	ND
PLEKHA7	ENST00000355661	11	16872653	rs35098462	G	A	c.696+85C>T	.	heterozygota	0,3499	Wariant lagodny	ND
PLEKHA7	ENST00000355661	11	16877497	rs11024058	C	T	c.306-36G>A	.	heterozygota	0,2336	Wariant lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208391254	rs2782948	C	T	c.14G>A	p.Arg5Gln	heterozygota	0,3022	Wariant lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208257629	rs716461	G	A	c.2298+96C>T	.	heterozygota	0,2624	Wariant lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208383493	rs116598682	C	T	c.1371+132G>A	.	heterozygota	0,0149	Wariant potencjalnie lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208212397	rs2767566	A	G	c.4501-68T>C	.	homozygota	0,3708	Wariant lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208255877	rs6540453	T	C	c.2299-24A>G	.	heterozygota	0,6799	Wariant lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208391085	rs12120681	G	A	c.183C>T	p.Ala61Ala	heterozygota	0,1590	Wariant lagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208391098	rs11119014	T	C	c.170A>G	p.Gln57Arg	heterozygota	0,0537	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
PLXNA2	ENST00000367033	1	208252489	rs2274445	T	C	c.2586+116A>G	.	heterozygota	0,5527	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208276399	rs397764739	C	CCTCT	c.1607+89_1607+92dupAGAG	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208213125	rs1751580	A	G	c.4354-13T>C	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208270244	rs3818517	A	C	c.1732-16T>G	.	heterozygota	0,3817	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208383539	rs114080113	A	C	c.1371+86T>G	.	heterozygota	0,0089	Wariant potencjalnie łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208211887	rs905100	T	C	c.4661-68A>G	.	homozygota	0,9791	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208204794	rs76190764	CTGT	C	c.5225+137_5225+140delAACA	.	homozygota	0,3728	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208390086	rs1664227	G	C	c.1182C>G	p.Thr394Thr	heterozygota	0,3042	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208252504	rs2274444	C	A	c.2586+101G>T	.	heterozygota	0,2922	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208219164	rs1536471	A	C	c.3495+59T>G	.	homozygota	0,8360	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208252456	rs2274446	C	T	c.2586+149G>A	.	heterozygota	0,2922	Wariant łagodny	ND
PLXNA2	ENST00000367033	1	208257789	rs148156850	C	T	c.2234G>A	p.Gly745Glu	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie patogenny	ND
POLD3	ENST00000263681	11	74340196	rs2298792	A	G	c.900-66A>G	.	heterozygota	0,5229	Wariant łagodny	ND
POLD3	ENST00000263681	11	74345550	rs3824999	T	G	c.1007-78T>G	.	heterozygota	0,5239	Wariant łagodny	ND
POLD3	ENST00000263681	11	74347434	rs4944920	G	C	c.1198+114G>C	.	heterozygota	0,8419	Wariant łagodny	ND
POLD3	ENST00000263681	11	74303841	rs2298572	T	C	c.60+78T>C	.	heterozygota	0,8410	Wariant łagodny	ND
POLR1D	ENST00000399697	13	28239940	rs11029	G	C	c.219G>C	p.Ala73Ala	heterozygota	0,3360	Wariant łagodny	ND
POLR1D	ENST00000399697	13	28239970	rs14105	G	A	c.249G>A	p.Pro83Pro	homozygota	0,4115	Wariant łagodny	ND
POLR1D	ENST00000302979	13	28197436	rs7097	C	T	c.*49C>T	.	heterozygota	0,3509	Wariant łagodny	Łagodny
POLR1D	ENST00000399697	13	28239999	rs118191175	A	G	c.278A>G	p.His93Arg	heterozygota	0,0060	Wariant łagodny	ND
PPP2R2C	ENST00000506140	4	6492739	rs4524456	G	A	c.49+44259C>T	.	heterozygota	0,5020	Wariant łagodny	ND
PPP2R2C	ENST00000506140	4	6425624	rs13152451	G	A	c.50-42803C>T	.	heterozygota	0,5825	Wariant łagodny	ND
PQBP1	ENST00000218224	X	48759204	rs741932	C	T	c.180-3C>T	.	homozygota	0,5548	Wariant łagodny	Łagodny
PRDM16	ENST00000270722	1	3342804	rs870171	G	T	c.3284+15G>T	.	heterozygota	0,2753	Wariant łagodny	Łagodny
PRDM16	ENST00000270722	1	3350134	rs10752734	T	C	c.3697-107T>C	.	homozygota	0,4811	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3319601	rs148238606	ACCTCCTCTG AGTCTTCTCC CCTCCCGTG	A	c.884+64_884+94delTCCCGTGCC CTCTCTGAGTCTTCCCTCCCT	.	heterozygota	0,2734	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3328358	rs870124	T	C	c.1597T>C	p.Ser533Pro	homozygota	0,8419	Wariant łagodny	Łagodny
PRDM16	ENST00000270722	1	3312914	rs871822	T	G	c.574-141T>G	.	heterozygota	0,2863	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3327904	rs111486045	G	A	c.1187-44G>A	.	heterozygota	0,0070	Wariant o nieznanym patogenicznym	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3312963	rs12726710	C	T	c.574-92C>T	.	heterozygota	0,2286	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3334598	rs188132529	C	T	c.2861+37C>T	.	heterozygota	0,0169	Wariant potencjalnie łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3261682	rs4415513	C	T	c.439-40034C>T	.	homozygota	0,6113	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3301721	rs2282198	C	T	c.444C>T	p.Ser148Ser	heterozygota	0,2684	Wariant łagodny	Łagodny
PRDM16	ENST00000270722	1	3313282	rs7535965	G	A	c.676+125G>A	.	heterozygota	0,3817	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3319681	rs12562399	C	G	c.884+119C>G	.	homozygota	0,6511	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3319674	rs12562397	C	T	c.884+112C>T	.	homozygota	0,6511	Wariant łagodny	ND
PRDM16	ENST00000270722	1	3261516	rs4648379	C	T	c.439-40200C>T	.	heterozygota	0,3052	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30066929	rs2230505	A	G	c.2202T>C	p.Ile734Ile	homozygota	0,3837	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30046816	rs8010772	G	T	c.2521-154C>A	.	homozygota	0,5348	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30066976	rs3783299	A	T	c.2167-12T>A	.	homozygota	0,3807	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30125577	rs5007053	A	G	c.696+7328T>C	.	homozygota	0,3439	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30068194	rs2273813	T	G	c.2166+39A>C	.	homozygota	0,3847	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30047580	rs2273815	C	T	c.2435-14G>A	.	homozygota	0,7097	Wariant łagodny	ND
PRKD1	ENST00000331968	14	30125660	rs6571317	A	G	c.696+7245T>C	.	homozygota	0,4095	Wariant łagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98229297	rs2274693	G	A	c.2560+101C>T	.	homozygota	0,2237	Wariant łagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98229389	rs2066829	C	G	c.2560+9G>C	.	homozygota	0,3459	Wariant łagodny	Łagodny
PTCH1	ENST00000331920	9	98238358	rs2066836	G	A	c.1686C>T	p.Ala562Ala	homozygota	0,1948	Wariant łagodny	Łagodny
PTCH1	ENST00000331920	9	98221861	rs2236406	T	C	c.2887+21A>G	.	homozygota	0,3380	Wariant łagodny	Łagodny
PTCH1	ENST00000331920	9	98240120	rs2297086	G	A	c.1348-136C>T	.	homozygota	0,3459	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
PTCH1	ENST00000331920	9	98242112	rs2274694	A	G	c.1067+139T>C	.	homozygota	0,2237	Wariant lagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98242925	rs2297087	A	G	c.747-55T>C	.	homozygota	0,2237	Wariant lagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98270320	rs71366292	AGTGAGTGT	A	c.201+115_201+122delACACTCAC	.	homozygota	ND	Wariant lagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98224360	rs2274692	C	G	c.2561-80G>C	.	homozygota	0,3380	Wariant lagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98218474	rs531236471	G	GC	c.3306+83dupG	.	homozygota	0,3579	Wariant lagodny	ND
PTCH1	ENST00000331920	9	98242984	rs2297088	G	A	c.747-114C>T	.	homozygota	0,3459	Wariant lagodny	ND
PTEN	ENST00000371953	10	89623860	rs71022512	CT	C	c.-366delT	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
PTEN	ENST00000371953	10	89623901	rs2943772	G	C	c.-326G>C	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	Lagodny
PTH1R	ENST00000449590	3	46944274	rs1138518	T	C	c.1389T>C	p.Asn463Asn	homozygota	0,6431	Wariant lagodny	Lagodny
PTH1R	ENST00000449590	3	46943028	rs1531137	T	C	c.1116+58T>C	.	homozygota	0,6193	Wariant lagodny	ND
PTPN11	ENST00000351677	12	112891292	rs755768007	TTTTA	T	c.525+129_525+132delATTT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	49051012	rs3020646	C	T	c.2663+33C>T	.	homozygota	0,9851	Wariant lagodny	Lagodny
RB1	ENST00000267163	13	49033747	rs198580	G	A	c.1961-77G>A	.	homozygota	0,9761	Wariant lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	49034022	rs10648129	A	AT	c.2106+55dupT	.	homozygota	0,9791	Wariant lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	48955659	rs398070292	C	CAA	c.1695+81_1695+82insAA	.	heterozygota	0,2654	Wariant lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	48955676	rs2804086	T	A	c.1695+97T>A	.	homozygota	0,9851	Wariant lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	48947469	rs185587	G	T	c.1128-72G>T	.	homozygota	0,9771	Wariant lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	49051481	rs3092904	T	A	c.2664-10T>A	.	heterozygota	0,2525	Wariant lagodny	Lagodny
RB1	ENST00000267163	13	48916895	rs520342	C	T	c.380+45C>T	.	heterozygota	0,2455	Wariant lagodny	Lagodny
RB1	ENST00000267163	13	48919358	rs198617	T	G	c.500+23T>G	.	homozygota	0,9851	Wariant lagodny	Lagodny
RB1	ENST00000267163	13	49034085	rs1491437523	CTT	C	c.2106+120_2106+121delTT	.	homozygota	ND	Wariant potencjalnie lagodny	ND
RB1	ENST00000267163	13	48921884	rs198616	A	G	c.501-77A>G	.	homozygota	0,9851	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77097811	rs2612798	G	C	c.508-85C>G	.	heterozygota	0,2147	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77087005	rs112100897	C	CA	c.937-39_937-38insT	.	heterozygota	0,2942	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77097649	rs11651975	G	A	c.568+17C>T	.	heterozygota	0,3062	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77090637	rs200668420	TGGGAGGAGG GTGG	T	c.858-39_858- 27delCCACCCTCCCTCCC	.	heterozygota	0,1948	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77099116	rs7208334	C	G	c.507+128G>C	.	homozygota	0,7744	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77102966	rs570637837	T	TC	c.223-97dupG	.	homozygota	0,9732	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77093768	rs58352742	T	C	c.622+6A>G	.	heterozygota	0,3082	Wariant lagodny	ND
RBFOX3	ENST00000415831	17	77093734	rs59021665	A	G	c.622+40T>C	.	heterozygota	0,3091	Wariant lagodny	ND
RBL1	ENST00000373664	20	35632028	rs78780584	G	A	c.3036+77C>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
RBL1	ENST00000373664	20	35661046	rs6017076	A	T	c.2382+22T>A	.	heterozygota	0,1561	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145739214	rs2620653	T	A	c.2058+98A>T	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145738767	rs398010167	CG	C	c.2296delC	p.Arg766fs	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145742879	rs2306386	T	C	c.132A>G	p.Glu44Glu	heterozygota	0,4891	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145737131	rs61755066	C	G	c.3435G>C	p.Gln1145His	heterozygota	0,0060	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145739218	rs13267993	A	T	c.2058+94T>A	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145737636	rs4925828	A	G	c.3127T>C	p.Leu1043Leu	homozygota	0,9980	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145737040	rs2279243	C	T	c.3502+24G>A	.	heterozygota	0,4543	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145741702	rs4244612	C	G	c.801G>C	p.Glu267Asp	heterozygota	0,3827	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145740707	rs148912524	C	T	c.1390+3G>A	.	heterozygota	0,0040	Wariant potencjalnie lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145742716	rs2721189	C	A	c.213+82G>T	.	homozygota	0,9980	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145739924	rs4244611	G	A	c.1621-15C>T	.	heterozygota	0,4563	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145737514	rs4244610	G	A	c.3236+13C>T	.	heterozygota	0,4592	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145742514	rs2721190	A	G	c.274T>C	p.Ser92Pro	homozygota	0,9980	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145741765	rs4244613	G	A	c.738C>T	p.Ser246Ser	heterozygota	0,4254	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145737816	rs4251691	C	T	c.3014G>A	p.Arg1005Gln	heterozygota	0,4543	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145737286	rs756627	G	A	c.3393+8C>T	.	heterozygota	0,4463	Wariant lagodny	Lagodny
RECQL4	ENST00000428558	8	145739218	rs13267993	A	A	c.2058+94T>C	.	heterozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
RECQL4	ENST00000428558	8	145741130	rs4251689	C	T	c.1258+18G>A	.	heterozygota	0,4543	Wariant lagodny	Lagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
RFC1	ENST00000381897	4	39329102	rs11096992	G	A	c.564+42C>T	.	heterozygota	0,5040	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39301605	rs2066788	G	C	c.2811+36C>G	.	heterozygota	0,4533	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39308108	rs17288454	C	CCA	c.1998+102_1998+103dupTG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39308187	rs2066789	G	A	c.1998+25C>T	.	heterozygota	0,6093	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39302029	rs2066786	T	C	c.2544A>G	p.Pro848Pro	heterozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39318706	rs2066790	A	G	c.1096-64T>C	.	heterozygota	0,3648	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39303925	rs2066782	A	G	c.2511T>C	p.Ser837Ser	heterozygota	0,1421	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39343940	rs2306596	C	A	c.331+25G>T	.	heterozygota	0,4960	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39353122	rs4975007	C	T	c.4-26G>A	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
RFC1	ENST00000381897	4	39352910	rs11729890	T	C	c.132+58A>G	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33490462	rs772792982	G	A	c.1225+30C>T	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33481388	rs7250684	C	T	c.1800+32G>A	.	heterozygota	0,7386	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33470806	rs8112607	G	C	c.*96C>G	.	heterozygota	0,1332	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33486803	rs4805843	A	G	c.1420+129T>C	.	homozygota	0,9125	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33486810	rs4805026	A	G	c.1420+122T>C	.	homozygota	0,9125	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33490667	rs200498530	G	A	c.1106-56C>T	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33487251	rs8110730	T	C	c.1226-125A>G	.	heterozygota	0,7445	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33502442	rs2288853	T	C	c.593+143A>G	.	heterozygota	0,7435	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33487182	rs11084689	A	G	c.1226-56T>C	.	heterozygota	0,7445	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33487275	rs62127395	C	T	c.1226-149G>A	.	heterozygota	0,1978	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000400226	19	33490566	rs74582927	T	C	c.698A>G	p.Gln233Arg	heterozygota	0,2883	Wariant o nieznannej patogenności	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33498843	rs2304108	T	C	c.760+77A>G	.	heterozygota	0,4612	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33486822	rs8110267	T	C	c.1420+110A>G	.	heterozygota	0,7465	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33490480	rs74603434	G	A	c.1225+12C>T	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33490685	rs8109247	T	C	c.1106-74A>G	.	heterozygota	0,7416	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33498978	rs2163807	A	G	c.702T>C	p.Cys234Cys	heterozygota	0,4652	Wariant łagodny	ND
RHPN2	ENST00000254260	19	33470874	rs8099835	A	G	c.*28T>C	.	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
RIPK4	ENST00000332512	21	43161357	rs3746891	T	C	c.1996A>G	p.Met666Val	heterozygota	0,9791	Wariant łagodny	Łagodny
RMRP	ENST00000602361	9	35658072	rs3829077	A	G	n.-57T>C	.	heterozygota	0,3221	Wariant łagodny	Łagodny
RMRP	ENST00000602361	9	35658062	rs3829076	G	T	n.-47C>A	.	heterozygota	0,4563	Wariant łagodny	Łagodny
RNU7	ENSG00000238698	2	200131695	rs7593422	A	T	n.200131695A>T	.	homozygota	0,5209	Wariant łagodny	ND
ROR2	ENST00000375708	9	94485928	rs2230578	C	T	c.*16G>A	.	heterozygota	0,7078	Wariant łagodny	Łagodny
ROR2	ENST00000375708	9	94518328	rs12683181	C	T	c.494+25G>A	.	homozygota	0,7247	Wariant łagodny	Łagodny
ROR2	ENST00000375708	9	94486321	rs10761129	C	T	c.2455G>A	p.Val819Ile	heterozygota	0,6879	Wariant łagodny	Łagodny
ROR2	ENST00000375708	9	94487459	rs10992065	C	T	c.1387-70G>A	.	heterozygota	0,2714	Wariant łagodny	ND
ROR2	ENST00000375708	9	94495286	rs9409457	G	A	c.937+118C>T	.	heterozygota	0,5109	Wariant łagodny	ND
ROR2	ENST00000375708	9	94486688	rs10992063	G	A	c.2088C>T	p.Tyr696Tyr	heterozygota	0,4215	Wariant łagodny	Łagodny
ROR2	ENST00000375708	9	94499964	rs9409459	T	C	c.495-164A>G	.	homozygota	0,9642	Wariant łagodny	ND
ROR2	ENST00000375708	9	94499618	rs7855522	G	A	c.622+55C>T	.	heterozygota	0,5109	Wariant łagodny	ND
ROR2	ENST00000375708	9	94499965	rs79766334	G	A	c.495-165C>T	.	heterozygota	0,0915	Wariant łagodny	ND
ROR2	ENST00000375708	9	94538115	rs7863557	C	G	c.98-15G>C	.	heterozygota	0,2316	Wariant łagodny	Łagodny
ROR2	ENST00000375708	9	94495608	rs10820900	T	C	c.733A>G	p.Thr245Ala	homozygota	0,6590	Wariant łagodny	Łagodny
RP11-158G18.1	ENST00000607148	3	18453843	rs9713269	G	A	n.-2716C>T	.	heterozygota	0,3549	Wariant łagodny	ND
FGF8	ENSG00000107831	10	103521325	rs10786648	T	C	n.103521325T>C	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
RP11-298I3.4	ENST00000556503	14	23464482	rs997154	G	A	n.680-3683G>A	.	heterozygota	0,2445	Wariant łagodny	ND
RP11-384F7.2	ENST00000484092	3	117474457	rs4602427	C	G	n.412-83314G>C	.	homozygota	0,8141	Wariant łagodny	ND
RP11-384F7.2	ENST00000484092	3	117454822	rs6809420	T	G	n.412-63679A>C	.	homozygota	0,8241	Wariant łagodny	ND
RPS26	ENST00000552361	12	56435929	rs1131017	C	G	c.-22C>G	.	homozygota	0,5915	Wariant łagodny	Łagodny
RPS26	ENST00000552361	12	56436472	rs705706	T	G	c.181+86T>G	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
RUNX2	ENST00000371438	6	45404230	rs1997992	C	T	c.581-1454C>T	.	heterozygota	0,5070	Wariant łagodny	ND
RUNX2	ENST00000371438	6	45480190	rs11498194	G	A	c.1021+46G>A	.	heterozygota	0,1372	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
RUNX3	ENST00000399916	1	25254317	rs7517302	C	T	c.325-96G>A	.	homozygota	0,5815	Wariant łagodny	ND
RXRA	ENST00000481739	9	137325822	rs3132293	T	C	c.1136-126T>C	.	heterozygota	0,7664	Wariant łagodny	ND
RXRA	ENST00000481739	9	137321156	rs1536475	A	G	c.1043+70A>G	.	heterozygota	0,8201	Wariant łagodny	ND
RXRA	ENST00000481739	9	137320855	rs3118570	G	T	c.911-99G>T	.	heterozygota	0,8241	Wariant łagodny	ND
RXRA	ENST00000481739	9	137328286	rs1805343	G	A	c.1242-27G>A	.	heterozygota	0,6630	Wariant łagodny	ND
RXRA	ENST00000481739	9	137299949	rs1805352	C	A	c.280-46C>A	.	heterozygota	0,7048	Wariant łagodny	ND
RXRA	ENST00000481739	9	137293761	rs2234753	G	A	c.279+33G>A	.	heterozygota	0,7584	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55034879	rs3742558	T	C	c.196+49T>C	.	heterozygota	0,2704	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55218161	rs2295820	A	C	c.1090-8A>C	.	heterozygota	0,5437	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55255673	rs11431	C	T	c.*11C>T	.	heterozygota	0,5179	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55242336	rs10144632	A	G	c.1917+483A>G	.	heterozygota	0,2197	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55242245	rs17127934	T	G	c.1917+392T>G	.	heterozygota	0,2197	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55168673	rs1022754	A	G	c.197-107A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55241559	rs72713436	A	C	c.1716-93A>C	.	heterozygota	0,2157	Wariant łagodny	ND
SAMD4A	ENST00000392067	14	55241558	rs72713435	G	A	c.1716-94G>A	.	heterozygota	0,2157	Wariant łagodny	ND
SATB1	ENST00000417717	3	18453843	rs9713269	G	A	c.639+2760C>T	.	heterozygota	0,3549	Wariant łagodny	ND
SATB1	ENST00000417717	3	18427924	rs2229261	G	T	c.1386C>A	p.Pro462Pro	heterozygota	0,5716	Wariant łagodny	ND
SATB1	ENST00000417717	3	18419859	rs10460976	G	A	c.1420-42C>T	.	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
SATB1	ENST00000417717	3	18419553	rs9310557	C	T	c.1575+109G>A	.	heterozygota	0,5706	Wariant łagodny	ND
SATB2	ENST00000417098	2	200173684	rs10153730	T	G	c.1543-4A>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SATB2	ENST00000417098	2	200298313	rs7596597	A	G	c.170-76T>C	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SATB2	ENST00000417098	2	200245245	rs1348813	C	G	c.474-35G>C	.	homozygota	0,7545	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83098428	rs397814341	A	AT	c.336+130dupA	.	homozygota	0,4911	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83035177	rs3735512	G	A	c.928+84C>T	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83026100	rs150931802	C	CAA	c.1367-57_1367-56dupTT	.	homozygota	0,6948	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83021799	rs869141486	TAAAA	A	c.1667+68_1667+71delTTTT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83095968	rs2713180	C	C	c.337-51G>T	.	homozygota	0,4920	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83047585	rs2713146	A	C	c.550+121T>G	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83047666	rs2713145	C	T	c.550+40G>A	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83036602	rs2709941	T	A	c.671-47A>T	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83031907	rs2709930	T	C	c.1143+41A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83034899	rs2709935	T	G	c.929-64A>C	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83021799	rs869141486	TAAAA	TA	c.1667+68_1667+70delTTTT	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanej patogenności	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83036367	rs2245312	C	G	c.813+46G>C	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83029259	rs12532427	C	T	c.1366+85G>A	.	heterozygota	0,0656	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83037751	rs2722985	C	A	c.603G>T	p.Ala201Ala	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	Łagodny
SEMA3E	ENST00000307792	7	83032187	rs2722976	T	C	c.999-95A>G	.	homozygota	0,6938	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83029438	rs2722974	C	T	c.1272G>A	p.Leu424Leu	homozygota	0,4443	Wariant łagodny	Łagodny
SEMA3E	ENST00000307792	7	83047583	rs2723033	T	C	c.550+123A>G	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83034754	rs2245441	T	A	c.998+12A>T	.	homozygota	0,5984	Wariant łagodny	Łagodny
SEMA3E	ENST00000307792	7	83029280	rs2255906	T	G	c.1366+64A>C	.	homozygota	0,6938	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83098714	rs71074666	CTTT	C	c.277-99_277-97delAAA	.	homozygota	0,3956	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83023587	rs71074649	TAC	T	c.1500+24_1500+25delGT	.	homozygota	ND	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83098696	rs12534772	A	T	c.277-78A>T	.	homozygota	0,4901	Wariant łagodny	ND
SEMA3E	ENST00000307792	7	83029639	rs2255820	A	T	c.1144-73T>A	.	homozygota	0,4443	Wariant łagodny	ND
TBX1	ENSG00000184058	22	19735854	rs6518580	T	C	n.19735854T>C	.	homozygota	0,5557	Wariant łagodny	ND
SHH	ENST00000297261	7	155598879	rs1233554	A	C	c.562+111T>G	.	homozygota	0,7435	Wariant łagodny	ND
SHH	ENST00000297261	7	155599300	rs1233555	C	T	c.301-49G>A	.	homozygota	0,5358	Wariant łagodny	Łagodny
SIX3	ENST00000260653	2	45171842	rs338074	A	G	c.942A>G	p.Ala314Ala	homozygota	0,9165	Wariant łagodny	Łagodny
SIX5	ENST00000317578	19	46274972	rs915915	A	C	c.-2870T>G	.	heterozygota	0,4652	Wariant łagodny	ND
SIX5	ENST00000317578	19	46268902	rs2341097	C	T	c.2077G>A	p.Val693Met	heterozygota	0,3231	Wariant łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
SIX5	ENST00000317578	19	46276056	rs16939	C	A	c.-3954G>T	.	heterozygota	0,4672	Wariant lagodny	ND
SIX5	ENST00000317578	19	46269076	rs2014576	G	A	c.1903C>T	p.Pro635Ser	heterozygota	0,4523	Wariant lagodny	Lagodny
SIX5	ENST00000317578	19	46271177	rs3745802	G	T	c.803+123C>A	.	heterozygota	0,4672	Wariant lagodny	ND
SIX5	ENST00000317578	19	46275976	rs527221	G	C	c.-3874C>G	.	heterozygota	0,1113	Wariant lagodny	Lagodny
SIX5	ENST00000317578	19	46269313	rs2014377	G	C	c.1666C>G	p.Leu556Val	homozygota	0,7913	Wariant lagodny	ND
SKI	ENST00000378536	1	2234903	rs2256178	C	T	c.1211+64C>T	.	heterozygota	0,1849	Wariant lagodny	ND
SKI	ENST00000378536	1	2235672	rs2843159	C	T	c.1475-60C>T	.	heterozygota	0,1431	Wariant lagodny	ND
SKI	ENST00000378536	1	2234251	rs1496555	A	G	c.970-166A>G	.	homozygota	0,8588	Wariant lagodny	ND
SLC26A2	ENST00000286298	5	149360877	rs30832	T	C	c.1721T>C	p.Ile574Thr	homozygota	ND	Wariant lagodny	Lagodny
SLX4	ENST00000294008	16	3639827	rs3810813	G	A	c.3812C>T	p.Ser1271Phe	homozygota	0,0537	Wariant lagodny	Lagodny
SLX4	ENST00000294008	16	3639139	rs3810812	A	G	c.4500T>C	p.Asn1500Asn	homozygota	0,5169	Wariant lagodny	Lagodny
SLX4	ENST00000294008	16	3656482	rs8061528	C	T	c.753G>A	p.Ala251Ala	homozygota	0,1978	Wariant lagodny	Lagodny
SMAD3	ENST00000327367	15	67457335	rs1065080	A	G	c.309A>G	p.Leu103Leu	homozygota	0,8608	Wariant lagodny	Lagodny
SMAD3	ENST00000327367	15	67457485	rs2289261	G	C	c.400+59G>C	.	heterozygota	0,6252	Wariant lagodny	ND
SMAD3	ENST00000327367	15	67455630	rs56062135	C	T	c.207-1603C>T	.	heterozygota	0,2147	Wariant lagodny	ND
SMAD3	ENST00000327367	15	67430223	rs1866318	T	C	c.207-27010T>C	.	homozygota	0,9980	Wariant lagodny	ND
SMC1A	ENST00000322213	X	53449568	rs1264011	G	A	c.-19C>T	.	heterozygota	0,6031	Wariant lagodny	Lagodny
SMC1A	ENST00000322213	X	53436232	rs1264008	G	T	c.1338-32C>A	.	heterozygota	0,9569	Wariant lagodny	ND
SMC1A	ENST00000322213	X	53449336	rs11462431	A	AG	c.109+104dupC	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
SMC3	ENST00000361804	10	112328838	rs4917577	C	G	c.91+67C>G	.	homozygota	1,0000	Wariant lagodny	ND
SMC3	ENST00000361804	10	112327678	rs55750861	C	CA	c.15+89_15+90insA	.	homozygota	0,9185	Wariant lagodny	ND
SMC3	ENST00000361804	10	112357813	rs11195210	G	A	c.2117-84G>A	.	heterozygota	0,0586	Wariant lagodny	ND
SMC3	ENST00000361804	10	112349602	rs3737293	T	C	c.1410-48T>C	.	homozygota	0,0646	Wariant lagodny	Lagodny
SMC3	ENST00000361804	10	112356331	rs7075340	G	A	c.2116+23G>A	.	homozygota	0,9861	Wariant lagodny	Lagodny
SMC3	ENST00000361804	10	112362019	rs2039874	G	T	c.3105+83G>T	.	homozygota	0,9861	Wariant lagodny	ND
SMC3	ENST00000361804	10	112361870	rs2419565	A	G	c.3039A>G	p.Ser1013Ser	homozygota	0,9970	Wariant lagodny	Lagodny
SMO	ENST00000249373	7	128852381	rs2075780	C	T	c.*89C>T	.	heterozygota	0,1571	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128846328	rs2228617	G	C	c.1164G>C	p.Gly388Gly	heterozygota	0,8231	Wariant lagodny	Lagodny
SMO	ENST00000249373	7	128845277	rs2075777	G	C	c.747+24G>C	.	heterozygota	0,8231	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128846557	rs10622446	C	CAG	c.1264+130_1264+131dupAG	.	heterozygota	0,8241	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128845702	rs2075778	C	T	c.920+79C>T	.	heterozygota	0,8231	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128846469	rs2735842	A	G	c.1264+41A>G	.	heterozygota	0,8231	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128845907	rs2075779	T	C	c.921-84T>C	.	heterozygota	0,8221	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128845511	rs111694017	G	A	c.808G>A	p.Val270Ile	heterozygota	0,0030	Wariant o nieznannej patogenności	VUS
SMO	ENST00000249373	7	128845018	rs2703091	C	T	c.538-26C>T	.	heterozygota	0,8231	Wariant lagodny	ND
SMO	ENST00000249373	7	128845325	rs2566872	G	A	c.747+72G>A	.	heterozygota	0,8241	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168927213	rs12111003	G	A	c.363+81G>A	.	heterozygota	0,3797	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168928225	rs224209	G	A	c.364-83G>A	.	homozygota	0,8231	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168947956	rs9456181	G	C	c.595+107G>C	.	heterozygota	0,3648	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168928251	rs2609287	C	T	c.364-57C>T	.	homozygota	0,6918	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168928519	rs2609286	C	T	c.463+112C>T	.	homozygota	0,8221	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168842014	rs76776636	A	G	c.-37A>G	.	heterozygota	0,1670	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	169008945	rs3734421	C	T	c.940+26C>T	.	heterozygota	0,1988	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168999796	rs79115216	ACACT	A	c.857+116_857+119delTCAC	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
SMOC2	ENST00000354536	6	168842113	rs73270928	T	G	c.63T>G	p.Ala21Ala	heterozygota	0,1670	Wariant lagodny	ND
SMS	ENST00000404933	X	21985211	rs6633496	C	T	c.50-103C>T	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SMS	ENST00000404933	X	21985174	rs565160089	T	TTTA	c.50-107_50-104dupTTTA	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SMS	ENST00000404933	X	22002711	rs2239674	A	G	c.865+175A>G	.	heterozygota	0,1671	Wariant lagodny	ND
SMS	ENST00000404933	X	21985464	rs3747276	C	T	c.170+30C>T	.	heterozygota	0,3446	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
SMS	ENST00000404933	X	21985172	.	ATTTTATTATTAT TTATTTATT	A	c.50-140_50- 121delTTTTATTATTATTATTATT T	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SMS	ENST00000404933	X	21985191	rs765255793	TTTATTATTATTA TTTATTTAC	T	c.50-108_50- 89delATTACITATTATTATTATT T	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SNAI1	ENST00000244050	20	48603940	rs6020178	T	C	c.611-469T>C	.	heterozygota	0,2028	Wariant łagodny	ND
SNAI1	ENST00000244050	20	48603973	rs6012791	A	C	c.611-436A>C	.	heterozygota	0,2028	Wariant łagodny	ND
SNAI1	ENST00000244050	20	48600268	rs4141977	C	T	c.83-93C>T	.	heterozygota	0,0755	Wariant łagodny	ND
SNAI1	ENST00000244050	20	48603887	rs6091080	G	C	c.611-522G>C	.	heterozygota	0,2018	Wariant łagodny	ND
SNAI1	ENST00000244050	20	48599549	rs4647954	T	C	c.-48T>C	.	heterozygota	0,2068	Wariant łagodny	ND
SNAI3	ENST00000332281	16	88752693	rs11076698	T	G	c.76+46A>C	.	homozygota	0,9036	Wariant łagodny	ND
SNAI3	ENST00000332281	16	88755325	rs4287555	G	C	c.-2511C>G	.	heterozygota	0,5795	Wariant łagodny	ND
SNAI3	ENST00000332281	16	88755245	rs745326	C	G	c.-2431G>C	.	homozygota	0,9026	Wariant łagodny	ND
SNAI3-AS1	ENSG00000260630	16	88755325	rs4287555	G	C	n.88755325G>C	.	heterozygota	0,5795	Wariant łagodny	ND
MAFB	ENSG00000204103	20	39292333	rs1124794	A	T	n.39292333A>T	.	heterozygota	0,7276	Wariant łagodny	ND
MAFB	ENSG00000204103	20	39268185	rs6102074	G	T	n.39268185G>T	.	heterozygota	0,5716	Wariant łagodny	ND
SOX13	ENST00000367204	1	204085609	rs7551756	A	G	c.419-26A>G	.	homozygota	0,3887	Wariant łagodny	ND
SOX13	ENST00000367204	1	204093070	rs557817078	C	G	c.1375+138C>G	.	heterozygota	0,0010	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SOX13	ENST00000367204	1	204091245	rs2692018	G	A	c.862-120G>A	.	heterozygota	0,1133	Wariant łagodny	ND
SOX13	ENST00000367204	1	204094902	rs2692010	T	C	c.1593-84T>C	.	homozygota	0,9742	Wariant łagodny	ND
SOX13	ENST00000367204	1	204082323	rs760312	C	T	c.219+61C>T	.	heterozygota	0,4573	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	23757164	rs1531603	A	G	c.1164+157T>C	.	heterozygota	0,2962	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	24103911	rs768575771	GCACA	G	c.-1380_-1377delTGTC	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	24102665	rs141363242	CCT	C	c.-132_-131delAAG	.	homozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SOX5	ENST00000451604	12	23737566	rs11046992	G	A	c.1165-8794C>T	.	heterozygota	0,3161	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	23757245	rs1479452	C	T	c.1164+76G>A	.	homozygota	0,5795	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	24103911	rs768575771	GCACA	GCA	c.-1380_-1379delTG	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SOX5	ENST00000451604	12	23689301	rs4636755	T	C	c.1988+86A>G	.	homozygota	0,8121	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	23998888	rs7980561	T	C	c.481+29A>G	.	heterozygota	0,6650	Wariant łagodny	ND
SOX5	ENST00000451604	12	23696116	rs7485662	C	T	c.1771+29G>A	.	homozygota	0,4920	Wariant łagodny	ND
SOX6	ENST00000396356	11	16208200	rs11316897	TC	C	c.708+128delG	.	homozygota	0,5060	Wariant łagodny	ND
SOX6	ENST00000396356	11	16205323	rs7926424	T	C	c.777+109A>G	.	homozygota	0,5099	Wariant łagodny	ND
SOX6	ENST00000396356	11	16362933	rs10430891	T	C	c.-4-135A>G	.	heterozygota	0,1998	Wariant łagodny	ND
SOX6	ENST00000396356	11	16205595	rs1455111	C	T	c.709-95G>A	.	homozygota	0,5109	Wariant łagodny	ND
SOX6	ENST00000396356	11	16117684	rs199740166	G	A	c.979-20C>T	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
SOX9	ENST00000245479	17	70118935	rs2229989	C	T	c.507C>T	p.His169His	homozygota	0,2465	Wariant łagodny	Łagodny
SPECC1L	ENST00000314328	22	24717850	rs204710	A	G	c.902A>G	p.Asp301Gly	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SPECC1L	ENST00000314328	22	24759357	rs140912068	G	A	c.2827+45G>A	.	heterozygota	0,0010	Wariant o nieznannej patogenności	ND
SPECC1L	ENST00000314328	22	24730587	rs5760351	C	T	c.2560+46C>T	.	heterozygota	0,5239	Wariant łagodny	ND
SPECC1L	ENST00000314328	22	24717518	rs3747113	G	A	c.570G>A	p.Thr190Thr	heterozygota	0,2654	Wariant łagodny	ND
SPECC1L	ENST00000314328	22	24761467	rs204718	G	A	c.2851G>A	p.Val951Met	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SPRY1	ENST00000394339	4	124322633	rs300573	C	A	c.-55-59C>A	.	heterozygota	0,6531	Wariant łagodny	ND
SPRY1	ENST00000394339	4	124323738	rs300574	T	C	c.*32T>C	.	heterozygota	0,6680	Wariant łagodny	ND
SPRY2	ENST00000377102	13	80910851	rs11911	A	C	c.*42T>G	.	homozygota	0,3787	Wariant łagodny	ND
SPRY2	ENST00000377102	13	80910786	rs4728	C	A	c.*107G>T	.	heterozygota	0,7217	Wariant łagodny	ND
SPRY2	ENST00000377102	13	80911525	rs504122	G	A	c.316C>T	p.Pro106Ser	heterozygota	0,3529	Wariant łagodny	ND
SRC	ENST00000373578	20	36022154	rs6018256	T	C	c.351-144T>C	.	heterozygota	0,0974	Wariant łagodny	ND
SRC	ENST00000373578	20	36031097	rs2145792	A	G	c.1271-55A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SRC	ENST00000373578	20	36030939	rs1885257	G	C	c.1218G>C	p.Ala406Ala	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
SRC	ENST00000373578	20	36022539	rs6018257	T	C	c.450-38T>C	.	heterozygota	0,1113	Wariant łagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
STAG2	ENST00000469481	X	123505165	rs200198093	GTTTAT	G	n.454-40503_454-40499delATTTT	.	heterozygota	0,0183	Wariant potencjalnie łagodny	ND
STAG2	ENST00000218089	X	123200314	rs993709191	T	A	c.2265+28T>A	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
STAG2	ENST00000218089	X	123200311	rs1465785990	TTA	T	c.2265+27_2265+28delAT	.	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10044951	rs2052948	A	G	c.808-37A>G	.	heterozygota	0,2773	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10051053	rs10495576	G	C	c.1133+11G>C	.	heterozygota	0,6551	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10053412	rs12467598	C	T	c.1271+34C>T	.	heterozygota	0,6551	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000396242	2	10059844	rs16867245	C	T	c.695C>T	p.Thr232Met	heterozygota	0,1262	Wariant o nieznannej patogenności	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10045024	rs396190	G	A	c.844G>A	p.Val282Ile	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10015879	rs12611655	A	G	c.554-115A>G	.	heterozygota	0,2714	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	9989442	rs16867195	A	G	c.118-60A>G	.	heterozygota	0,2714	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10045147	rs448327	A	G	c.955-12A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10059770	rs1820965	G	T	c.1386G>T	p.Glu462Asp	heterozygota	0,6670	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10059620	rs1820966	G	C	c.1272-73A>C	.	heterozygota	0,6541	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	9983686	rs2303914	G	T	c.16G>T	p.Ala6Ser	homozygota	0,5229	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	9983591	rs35818430	A	AG	c.-79dupG	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10044875	rs565683	A	G	c.808-113A>G	.	heterozygota	0,6551	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	9983716	rs385513	A	C	c.18+28A>C	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10050947	rs1054561	T	C	c.1038T>C	p.Ala346Ala	heterozygota	0,6551	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10044941	rs450192	G	T	c.808-47G>T	.	heterozygota	0,6551	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10059097	rs2303921	A	C	c.1272-73A>C	.	heterozygota	0,3996	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10050960	rs1054565	A	G	c.1051A>G	p.Thr351Ala	heterozygota	0,6551	Wariant łagodny	ND
TAF1B	ENST00000263663	2	10045014	rs400917	C	T	c.834C>T	p.Tyr278Tyr	homozygota	0,9324	Wariant łagodny	ND
TANC2	ENST00000424789	17	61457217	rs8065950	G	C	c.2469+30G>C	.	heterozygota	0,4791	Wariant łagodny	ND
TANC2	ENST00000424789	17	61315272	rs2460111	G	A	c.645G>A	p.Gln215Gln	heterozygota	0,4911	Wariant łagodny	ND
TANC2	ENST00000424789	17	61432774	rs4968765	A	G	c.2360+23A>G	.	heterozygota	0,4881	Wariant łagodny	ND
TANC2	ENST00000424789	17	61417821	rs3833118	A	AG	c.1585+130dupG	.	heterozygota	0,3131	Wariant łagodny	ND
TANC2	ENST00000424789	17	61473325	rs2270133	C	A	c.3015+36C>A	.	heterozygota	0,4801	Wariant łagodny	ND
TBC1D5	ENST00000414318	3	18453843	rs9713269	G	A	n.211+32256C>T	.	heterozygota	0,3549	Wariant łagodny	ND
TBK1	ENST00000331710	12	64858100	rs397716300	A	AT	c.229-4dupT	.	homozygota	0,9076	Wariant łagodny	Łagodny
TBK1	ENST00000331710	12	64849868	rs7298226	C	T	c.87+131C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
TBK1	ENST00000331710	12	64875787	rs7486100	T	A	c.978T>A	p.Ile326Ile	homozygota	0,5388	Wariant łagodny	Łagodny
TBK1	ENST00000331710	12	64883761	rs10878177	C	A	c.1443-60C>A	.	heterozygota	0,2913	Wariant łagodny	ND
TBL1XR1	ENST00000430069	3	176765253	rs1201300	G	A	c.766+21C>T	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
TBX1	ENST00000332710	22	19748690	rs72646953	G	A	c.297G>A	p.Ala99Ala	heterozygota	0,0239	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
TBX1	ENST00000332710	22	19747082	rs737868	G	C	c.-85G>C	.	homozygota	0,6392	Wariant łagodny	ND
TBX10	ENST00000335385	11	67399735	rs2514021	T	C	c.868+54A>G	.	homozygota	1,0000	Wariant łagodny	ND
TBX10	ENST00000335385	11	67399970	rs3765088	C	T	c.774-87G>A	.	heterozygota	0,5616	Wariant łagodny	ND
TBX10	ENST00000335385	11	67402362	rs3758938	T	G	c.302A>C	p.Lys101Thr	heterozygota	0,3042	Wariant łagodny	ND
TBX10	ENST00000335385	11	67401635	rs12787511	G	C	c.549+25C>G	.	heterozygota	0,3042	Wariant łagodny	ND
TBX3	ENST00000257566	12	115118997	rs515746	G	A	c.390-46C>T	.	heterozygota	0,5189	Wariant łagodny	ND
TBX5	ENST00000310346	12	114832510	rs2236017	C	A	c.663+36G>T	.	heterozygota	0,6054	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
TBX5	ENST00000310346	12	114794057	rs2113433	T	G	c.983-146A>C	.	heterozygota	0,8111	Wariant łagodny	ND
TCIRG1	ENST00000265686	11	67815086	rs12418239	G	A	c.1306-28G>A	.	heterozygota	0,1839	Wariant łagodny	ND
TCIRG1	ENST00000265686	11	67814979	rs2471829	G	C	c.1245G>C	p.Leu415Leu	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	Łagodny
TCOF1	ENST00000377797	5	149777942	rs151344581	AAAG	A	c.4380_4382delGAA	p.Lys1461del	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	Łagodny
TCOF1	ENST00000377797	5	149776232	rs15251	C	T	c.4172C>T	p.Ala1391Val	homozygota	0,2972	Wariant łagodny	Łagodny
TCOF1	ENST00000377797	5	149776355	rs45491898	G	C	c.4295G>C	p.Gly1432Ala	heterozygota	0,0348	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
TCOF1	ENST00000377797	5	149737221	rs4565199	T	G	c.-89T>G	.	homozygota	0,9970	Wariant łagodny	Łagodny
TCOF1	ENST00000377797	5	149759321	rs151344574	A	G	c.2859+26A>G	.	heterozygota	0,0010	Wariant potencjalnie łagodny	Potencjalnie Łagodny
TFAP2A	ENST00000379604	6	10398982	rs303048	A	T	c.1026-44T>A	.	heterozygota	0,1441	Wariant łagodny	ND
TFAP2A	ENST00000379604	6	10415307	rs1800927	C	G	c.-89G>C	.	heterozygota	0,0199	Wariant o nieznannej patogenności	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
TFAP2A	ENST00000379604	6	10405025	rs138809786	TC	T	c.533-54delG	.	heterozygota	0,0199	Wariant potencjalnie łagodny	ND
TFAP2B	ENST00000393655	6	50805942	rs2817404	T	G	c.940+1361>G	.	homozygota	0,8807	Wariant łagodny	ND
TGDS	ENST00000261296	13	95243270	rs9301979	G	A	c.223-73C>T	.	heterozygota	0,6491	Wariant łagodny	ND
TGDS	ENST00000261296	13	95230877	rs16949940	G	A	c.659+107C>T	.	heterozygota	0,2873	Wariant łagodny	ND
TGFA	ENST00000295400	2	70677994	rs2166975	G	A	c.480C>T	p.Val160Val	heterozygota	0,2565	Wariant łagodny	ND
TGFA	ENST00000295400	2	70683753	rs2278791	T	C	c.216-133A>G	.	heterozygota	0,2773	Wariant łagodny	ND
TGFA	ENST00000295400	2	70680211	rs112692567	CT	C	c.475+138delA	.	heterozygota	0,2614	Wariant łagodny	ND
TGFB1	ENST00000221930	19	41863777	rs11668109	A	C	c.-4828T>G	.	heterozygota	0,6640	Wariant łagodny	ND
TGFB1	ENST00000221930	19	41858921	rs1800470	G	A	c.29C>T	p.Pro10Leu	heterozygota	0,6183	Wariant potencjalnie łagodny	VUS
TGFB1	ENST00000221930	19	41838206	rs8179181	G	A	c.861-20C>T	.	heterozygota	0,2425	Wariant łagodny	Łagodny
TGFB2	ENST00000366929	1	218578726	rs142802402	ACT	A	c.594+69_594+70delCT	.	heterozygota	ND	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000238682	14	76429555	rs3917201	C	T	c.926+104G>A	.	homozygota	0,7406	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000238682	14	76432136	rs3917187	T	C	c.647-98A>G	.	homozygota	0,7386	Wariant łagodny	ND
TGFB1	ENST00000374994	9	101908915	rs334354	G	A	c.1255+24G>A	.	homozygota	0,1938	Wariant łagodny	Łagodny
TGFB1	ENST00000374994	9	101910151	rs56020300	ACTTTT	A	c.1386+90_1386+94delTCTTT	.	homozygota	0,1869	Wariant łagodny	ND
TGFB1	ENST00000374994	9	101911656	rs868	A	G	c.*69A>G	.	homozygota	0,1879	Wariant łagodny	Łagodny
TGFB2	ENST00000295754	3	30686414	rs1155705	A	G	c.263+7A>G	.	heterozygota	0,3350	Wariant łagodny	Łagodny
TGFB2	ENST00000295754	3	30732821	rs2276767	C	A	c.1525-91C>A	.	heterozygota	0,3290	Wariant łagodny	ND
TGFB2	ENST00000295754	3	30713126	rs11466512	T	A	c.455-4T>A	.	heterozygota	0,3260	Wariant łagodny	Łagodny
TGFB3	ENST00000212355	1	92184744	rs4658261	C	T	c.1566+125G>A	.	heterozygota	0,2107	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92184814	rs7524066	G	T	c.1566+55C>A	.	heterozygota	0,2883	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92177938	rs1805113	A	G	c.2028T>C	p.Phe676Phe	heterozygota	0,4304	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92181670	rs2029355	T	G	c.1866+115A>C	.	heterozygota	0,2087	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92181670	rs2029354	C	A	c.1866+123G>T	.	heterozygota	0,2087	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92200627	rs10874913	T	C	c.385-111A>G	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92174260	rs284878	A	G	c.2247T>C	p.Thr749Thr	homozygota	0,9433	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92200593	rs11165376	A	G	c.385-77T>C	.	heterozygota	0,6978	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92200597	rs12124904	G	A	c.385-81C>T	.	heterozygota	0,3022	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92262874	rs2810904	T	C	c.216A>G	p.Ala72Ala	heterozygota	0,6322	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92195601	rs10783002	G	A	c.569-71C>T	.	heterozygota	0,3986	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92200193	rs17880797	G	T	c.568-140C>A	.	heterozygota	0,0129	Wariant potencjalnie łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92163786	rs2296621	G	T	c.2288-99C>A	.	heterozygota	0,1879	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92149277	rs1131243	C	T	c.*19G>A	.	heterozygota	0,1590	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92200218	rs2306887	T	C	c.568+115A>G	.	heterozygota	0,3022	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92185185	rs2279455	T	C	c.1414-164A>G	.	homozygota	0,6113	Wariant łagodny	ND
TGFB3	ENST00000212355	1	92185657	rs1805112	C	T	c.1206G>A	p.Pro402Pro	heterozygota	0,4592	Wariant łagodny	ND
TGIF1	ENST00000330513	18	3449775	rs2238538	G	A	c.-2203G>A	.	heterozygota	0,1412	Wariant łagodny	ND
TGIF1	ENST00000330513	18	3452222	rs11571510	CT	C	c.246delT	p.Pro83fs	heterozygota	0,4304	Wariant potencjalnie łagodny	Łagodny
TGIF1	ENST00000330513	18	3447871	rs151472	T	C	c.-4107T>C	.	heterozygota	0,6948	Wariant łagodny	ND
THADA	ENST00000405006	2	43802261	rs970175	C	A	c.1038-95G>T	.	homozygota	0,9990	Wariant łagodny	ND
TMEM63A	ENST00000366835	1	226067799	rs360101	G	A	c.-205-689C>T	.	heterozygota	0,6620	Wariant łagodny	ND
TMTC2	ENST00000321196	12	83422352	rs10862567	T	A	c.2071-2225T>A	.	homozygota	0,6859	Wariant łagodny	ND
TOX3	ENST00000219746	16	52502571	rs9928698	A	C	c.88-85T>G	.	homozygota	0,5507	Wariant łagodny	ND
TOX3	ENST00000219746	16	52473512	rs546327959	TTGC	T	c.1353_1355delGCA	p.Gln452del	heterozygota	0,0000	Wariant potencjalnie patogenny	ND
TOX3	ENST00000219746	16	52502318	rs2287144	A	G	c.153+103T>C	.	homozygota	0,5507	Wariant łagodny	ND
TOX3	ENST00000219746	16	52478411	rs1404230425	GCA	G	c.907-145_907-144delTG	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznanym patogenicznosci	ND
TOX3	ENST00000219746	16	52479771	rs2075236	A	T	c.906+135T>A	.	heterozygota	0,2952	Wariant łagodny	ND
TOX3	ENST00000219746	16	52484079	rs67375262	T	C	c.678+110A>G	.	heterozygota	0,1541	Wariant łagodny	ND
TP53	ENST00000269305	17	7579472	rs1042522	G	C	c.215C>G	p.Pro72Arg	heterozygota	0,7147	Wariant potencjalnie łagodny	VUSdrug_response
TP53	ENST00000269305	17	7592560	rs2287498	C	T	c.-12648G>A	.	heterozygota	0,0875	Wariant łagodny	Łagodny
TP53	ENST00000269305	17	7578645	rs2909430	C	T	c.376-91G>A	.	homozygota	0,8579	Wariant łagodny	Łagodny

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
TP53	ENST00000269305	17	7592780	rs2287497	G	A	c.-12868C>T	.	heterozygota	0,1262	Wariant lagodny	ND
TP53	ENST00000269305	17	7579643	rs59758982	CCCCAGCCCT CCAGGT	C	c.96+41_97- 54delACCTGGAGGGCTGGGG	.	homozygota	0,6223	Wariant lagodny	Łagodny
TP53	ENST00000269305	17	7577407	rs12951053	A	C	c.782+92T>G	.	heterozygota	0,0984	Wariant lagodny	ND
TP53	ENST00000269305	17	7578115	rs1625895	T	C	c.672+62A>G	.	homozygota	0,8569	Wariant lagodny	Łagodny
TP53	ENST00000269305	17	7577427	rs12947788	G	A	c.782+72C>T	.	heterozygota	0,0984	Wariant lagodny	ND
TP53	ENST00000269305	17	7592168	rs2287499	C	G	c.-12256G>C	.	heterozygota	0,1421	Wariant lagodny	Łagodny
TP53	ENST00000269305	17	7579801	rs1642785	G	C	c.74+38C>G	.	heterozygota	0,7117	Wariant lagodny	Łagodny
TP63	ENST00000264731	3	189604149	rs1554131	T	G	c.1350-34T>G	.	homozygota	0,7853	Wariant lagodny	Łagodny
TP63	ENST00000264731	3	189607215	.	C	G	c.1594C>G	p.Pro532Ala	heterozygota	ND	Wariant potencjalnie patogenny	ND
TP63	ENST00000264731	3	189349247	rs28673064	A	T	c.-58A>T	.	heterozygota	0,4712	Wariant lagodny	Łagodny
TP63	ENST00000264731	3	189612336	rs34057105	C	T	c.*45C>T	.	heterozygota	0,0825	Wariant lagodny	Łagodny
TP63	ENST00000264731	3	189587274	rs6790167	A	G	c.1212+79A>G	.	homozygota	0,5109	Wariant lagodny	ND
TP63	ENST00000264731	3	189590824	rs9840359	G	C	c.1349+40G>C	.	homozygota	0,5557	Wariant lagodny	Łagodny
TP63	ENST00000264731	3	189582241	rs17514215	T	G	c.766+34T>G	.	heterozygota	0,1879	Wariant lagodny	Łagodny
TP63	ENST00000264731	3	189563681	rs9818301	A	T	c.580-18340A>T	.	heterozygota	0,4145	Wariant lagodny	ND
TP63	ENST00000264731	3	189563530	rs9817981	A	G	c.580-18491A>G	.	heterozygota	0,4145	Wariant lagodny	ND
TP63	ENST00000264731	3	189507518	rs34201045	C	CAGAG	c.325-18543_325-18542insAGAG	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	ND
TP63	ENST00000264731	3	189604160	rs1345186	T	C	c.1350-23T>C	.	homozygota	0,7853	Wariant lagodny	Łagodny
TPM1	ENST00000358278	15	63353760	rs4774472	C	A	c.639+288C>A	.	heterozygota	0,7654	Wariant lagodny	ND
TPM1	ENST00000358278	15	63363401	rs201620283	C	CATTTTGT	c.*30_*31insATTTTGT	.	heterozygota	0,2217	Wariant lagodny	ND
TPM1	ENST00000358278	15	63351840	rs1071646	C	A	c.453C>A	p.Ala151Ala	heterozygota	0,6600	Wariant lagodny	Łagodny
TPM1	ENST00000358278	15	63349096	rs4775613	G	A	c.241-88G>A	.	heterozygota	0,5815	Wariant lagodny	ND
TPM1	ENST00000358278	15	63351687	rs4775614	A	G	c.375-75A>G	.	heterozygota	0,7704	Wariant lagodny	ND
TRAF6	ENST00000526995	11	36518824	rs3830511	T	TA	c.448-9dupT	.	homozygota	0,8579	Wariant lagodny	ND
TRAF6	ENST00000526995	11	36514290	rs2303439	T	C	c.679-112A>G	.	homozygota	0,8579	Wariant lagodny	ND
TRPS1	ENST00000395715	8	116635872	rs35329862	T	TA	c.-9dupT	.	heterozygota	ND	Wariant lagodny	Łagodny
TRPS1	ENST00000395715	8	116599199	rs2293889	T	G	c.2700+29A>C	.	homozygota	0,5835	Wariant lagodny	Łagodny
TRPS1	ENST00000395715	8	116635688	rs2737219	G	A	c.37+140C>T	.	heterozygota	0,6083	Wariant lagodny	ND
TRPS1	ENST00000395715	8	116635942	rs2721939	C	T	c.-78G>A	.	heterozygota	0,6083	Wariant lagodny	Łagodny
TSPEAR	ENST00000323084	21	45942111	rs233230	A	G	c.1337-116T>C	.	homozygota	0,8956	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43256121	rs2054389	T	C	c.4700+12A>G	.	homozygota	0,8956	Wariant lagodny	Łagodny
UBR1	ENST00000290650	15	43330175	rs7166596	A	T	c.1912-94T>A	.	homozygota	0,9990	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43268787	rs34312632	G	GATAA	c.4369+124_4369+127dupTTAT	.	homozygota	0,8956	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43324942	rs6493077	C	T	c.2191-113G>A	.	homozygota	0,8946	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43352041	rs4924704	G	A	c.862-18C>T	.	homozygota	0,8956	Wariant lagodny	Łagodny
UBR1	ENST00000290650	15	43348679	rs78940367	C	T	c.1183-39G>A	.	heterozygota	0,0954	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43322113	rs3736054	C	A	c.2379+29G>T	.	homozygota	0,8738	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43398108	rs68062403	A	G	c.81+32T>C	.	homozygota	0,7097	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43244699	rs2277532	A	G	c.4836-53T>C	.	homozygota	0,7227	Wariant lagodny	ND
UBR1	ENST00000290650	15	43328663	rs3784265	C	T	c.2088+63G>A	.	homozygota	0,8926	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48238837	rs7975232	C	A	c.1175-49G>T	.	heterozygota	0,5547	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48251533	rs11168266	C	T	c.428-62G>A	.	homozygota	0,5954	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48276429	rs1371026534	T	C	c.148+48A>G	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
VDR	ENST00000550325	12	48238883	rs11574114	C	T	c.1175-95G>A	.	heterozygota	0,0517	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48240365	rs397959238	G	GC	c.1057+74dupG	.	heterozygota	0,0517	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48239675	rs757343	C	T	c.1174+443G>A	.	heterozygota	0,1461	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48251542	rs11168267	G	A	c.428-71C>T	.	heterozygota	0,1024	Wariant lagodny	ND
VDR	ENST00000550325	12	48276419	rs886447380	A	C	c.148+58T>G	.	heterozygota	ND	Wariant o nieznannej patogenności	ND
VDR	ENST00000550325	12	48272895	rs2228570	A	G	c.152T>C	p.Met51Thr	heterozygota	0,6223	Wariant potencjalnie lagodny	VUSdrug_response
VEGFA	ENST00000372055	6	43748643	rs3025052	T	C	c.1085+52T>C	.	homozygota	0,9692	Wariant lagodny	ND

Gen	Transkrypt	Chr	Lokalizacja	Numer rs	Allel Referencyjny	Allel Alternatywny	Efekt nukleotydowy	Efekt białkowy	Zygocyzność	Częstość ^a	Patogenność	ClinVar ^b
VEGFA	ENST00000372055	6	43738350	rs2010963	C	G	c.-94C>G	.	homozygota	0,6918	Wariant o nieznannej patogenności	Potencjalnie patogenny
WDR35	ENST00000345530	2	20131079	rs1191778	T	C	c.2948A>G	p.Glu983Gly	heterozygota	0,4443	Wariant łagodny	Łagodny
WDR35	ENST00000345530	2	20131184	rs1191779	C	A	c.2857-14G>T	.	homozygota	0,9980	Wariant łagodny	Łagodny
WDR35	ENST00000345530	2	20173255	rs10153717	A	C	c.882+69T>G	.	heterozygota	0,5517	Wariant łagodny	ND
WNT10A	ENST00000258411	2	219755011	rs121908120	T	A	c.682T>A	p.Phe228Ile	heterozygota	0,0199	Wariant o nieznannej patogenności	VUS
WNT10B	ENST00000301061	12	49359989	rs1051886	G	A	c.1059C>T	p.His353His	heterozygota	0,4155	Wariant łagodny	ND
WNT11	ENST00000322563	11	75917334	rs1879633	T	C	c.83+35A>G	.	homozygota	0,7555	Wariant łagodny	ND
WNT11	ENST00000322563	11	75902571	rs2508779	A	G	c.890+37T>C	.	homozygota	0,9901	Wariant łagodny	ND
WNT11	ENST00000322563	11	75905800	rs1533767	G	A	c.408C>T	p.Pro136Pro	heterozygota	0,2604	Wariant łagodny	ND
WNT5A	ENST00000474267	3	55504730	rs7622120	A	G	c.685-152T>C	.	heterozygota	0,5477	Wariant łagodny	ND
WNT5B	ENST00000397196	12	1748834	rs2270036	T	C	c.329-16T>C	.	homozygota	0,8151	Wariant łagodny	ND
WNT5B	ENST00000397196	12	1748766	rs6489313	G	A	c.329-84G>A	.	homozygota	0,7724	Wariant łagodny	ND
WNT5B	ENST00000397196	12	1741710	rs35177332	G	T	c.81-114G>T	.	heterozygota	0,0775	Wariant łagodny	ND
WNT8A	ENST00000361560	5	137427274	rs3860103	G	C	c.*154+44G>C	.	heterozygota	0,4940	Wariant łagodny	ND
WNT8A	ENST00000398754	5	137426768	rs12520886	C	T	c.*6C>T	.	heterozygota	0,1133	Wariant łagodny	ND
WNT8A	ENST00000398754	5	137426447	rs6596422	G	A	c.741G>A	p.Ala247Ala	heterozygota	0,4940	Wariant łagodny	ND
WNT8A	ENST00000398754	5	137419728	rs4574537	T	C	c.-51T>C	.	heterozygota	0,2674	Wariant łagodny	ND
WNT8A	ENST00000398754	5	137420376	rs4835762	T	C	c.241+51T>C	.	homozygota	0,9960	Wariant łagodny	ND
WNT9A	ENST00000272164	1	228113163	rs3795768	A	G	c.153T>C	p.Ala51Ala	homozygota	0,6700	Wariant łagodny	ND
WNT9A	ENST00000272164	1	228112121	rs4653889	A	G	c.353-20T>C	.	homozygota	0,4801	Wariant łagodny	ND
WNT9A	ENST00000272164	1	228109137	rs35718701	A	G	c.*82T>C	.	heterozygota	0,0964	Wariant łagodny	ND
WNT9B	ENST00000290015	17	44950225	rs79877551	T	C	c.334+86T>C	.	heterozygota	0,1143	Wariant łagodny	ND
WNT9B	ENST00000290015	17	44950122	rs4968281	T	C	c.317T>C	p.Met106Thr	heterozygota	0,7465	Wariant łagodny	ND
WNT9B	ENST00000290015	17	44949763	rs12602170	C	G	c.78-120C>G	.	heterozygota	0,0974	Wariant łagodny	ND
WNT9B	ENST00000290015	17	44950237	rs11654422	G	A	c.334+98G>A	.	heterozygota	0,2843	Wariant łagodny	ND
YAP1	ENST00000282441	11	102098354	rs3858420	G	C	c.1276+42G>C	.	heterozygota	0,3787	Wariant łagodny	ND
YAP1	ENST00000282441	11	101982041	rs34558896	T	TGGA	c.321+142_321+144dupGGA	.	heterozygota	0,5000	Wariant łagodny	ND
ZEB2	ENST00000558170	2	145155731	rs10185359	T	C	c.2886+137A>G	.	heterozygota	0,7773	Wariant łagodny	ND

W tabeli przedstawiono tylko warianty, które pozytywnie przeszły kontrolę jakości (n = 2226).

Ze względu na wielkość, w prezentowanej tabeli przedstawiono tylko podstawowe informacje o zidentyfikowanych wariantach.

Potencjalnie patogenne warianty [c.682T>A w genie *WNT10A* (p.Phe228Ile) oraz c.1594C>G w genie *TP63* (p.Pro532Ala)], które mogą być zaangażowane w etiologię wady u pacjenta zostały zaznaczone kolorem czerwonym.

^aCzęstość wariantu wg bazy danych 1000Genomes (<https://www.internationalgenome.org/>) - populacja: europejska.

^bClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>); ND - nieobecny w bazie danych; VUS - wariant "niepewnym" znaczeniu (ang. Uncertain Significance)

