

Zentrum für Humangenetik Tübingen | Paul-Ehrlich-Str. 23 | D-72076 Tübingen

Frau
Dr. med. Erika Muster
Paul-Ehrlich-Straße 23
72076 Tübingen

Ratsuchende	XXX, XX
ID #	weiblich (*TT.MM.JJJJ)
Probeneingang	xxx
Material	EDTA-Blut
Ratsuchender	XXX, XX
ID #	männlich (*TT.MM.JJJJ)
Probeneingang	xxx
Material	Blutkarte
Befunddatum	xxx
Befund-ID	R#

Befund - Family Planning Analyse

Auftrag Family Planning Analyse

Ergebnis: Auffälliger Befund

- Kein Nachweis einer pathologischen Repeat-Expansion im Gen *FMR1* bei der Ratsuchenden.
- Kein Nachweis einer Anlageträgerschaft für eine pathogene Kopienzahlveränderung im Gen *SMN1* bei beiden Ratsuchenden.
- Nachweis einer Anlageträgerschaft für eine pathogene Variante bei der Ratsuchenden und einer pathogenen Deletion der Exons 19-49 im Gen *RTTN* bei dem Ratsuchenden.**

Gen	Phänotyp	Erbgang	Allel 1	Allel 2	Normal	Intermediär	Prämutation	Pathologisch ab
	FXTAS (300623)							
<i>FMR1</i>	FXS (300624)	XLD	24±1	29±1	5-44	45-54	55-200	>200 Repeats
	POF1 (311360)							

Gen	Variante	Zygotie		Erbgang	MAF (%)	Bewertung
		Ratsuchende	Ratsuchender			
<i>RTTN</i>	c.3705C>A; p.Tyr1235* chr18:67776932 G>T (hg19)	het.	-	AR	< 0,01	pathogen
<i>RTTN</i>	Deletion der Exons 19-49 chr18:67671387-67809623del (hg19)	-	het.	AR	-	pathogen

Informationen zur Interpretation dieser Tabelle können im Abschnitt *Ergänzende Informationen* eingesehen werden.

Empfehlung

Eine pränatale Untersuchung auf die beiden pathogenen Varianten im bzw. innerhalb des Gens *RTTN* kann nach humangenetischer Beratung erfolgen.

Humangenetische Relevanz

Beide Ratsuchende sind heterozygote Träger einer pathogenen Veränderung im Gen *RTTN*. Somit besteht für jedes gemeinsame Kind eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von jeweils 25 %.

Bitte beachten Sie, dass nachgewiesene Varianten gegebenenfalls auch für Verwandte von Relevanz sein können.

Klinische Information und Varianten-Interpretation

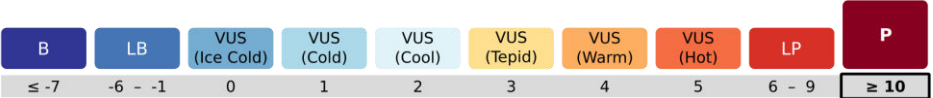
RTTN, NM_173630.4

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
614833	Mikrozephalie, Kleinwuchs und Polymikrogyrie mit oder ohne Krampfanfälle (MSSP)	AR

Das Gen *RTTN* kodiert für das Protein Rotatin, das vermutlich eine Rolle bei der Zilienfunktion spielt (Faisst et al. 2002, PMID: 11900971). Veränderungen in *RTTN* können eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung hervorrufen, die sich in Polymikrogyrie, Lissencephalie, cerebellärer Hypoplasie, Mikrozephalie, Kleinwuchs, epileptischen Anfällen und mentaler Retardierung inklusive Sprachentwicklungsstörung äußert, wobei das klinische Spektrum sehr heterogen und variable sein kann (Kheradmand Kia et al. 2012, PMID: 22939636; Shamseldin et al. 2015, PMID: 26608784; Vandervore et al. 2019, PMID: 30879067).

RTTN, c.3705C>A; p.Tyr1235* (het.), ClinVar ID: 871897

ACMG/ACGS Kriterium	Punkte	Erklärung
PVS1	+8	Die Veränderung führt wahrscheinlich zum Verlust (oder Trunkierung) des Proteins und entspricht somit dem bekannten Pathomechanismus für eine <i>RTTN</i> -assoziierte Erkrankung.
PM2	+2	Die Variante ist nur in sehr niedriger Frequenz in der Populationsdatenbank gnomAD gelistet.

ACMG/ACGS Klassifizierung: pathogen	+10	
---	-----	--

RTTN, Deletion Exons 19-49 (het.)

Evidenz

Die Deletion führt zum Verlust oder zur Trunkierung des Proteins und entspricht somit dem bekannten Pathomechanismus der mit dem Gen assoziierten Erkrankungen.

Die Veränderung ist nicht in Populationsdatenbanken aufgeführt bzw. wurde nur mit einer niedrigen Allelfrequenz oder einer Allelfrequenz, die vereinbar mit einer reduzierten Penetranz ist, in der allgemeinen Bevölkerung nachgewiesen (gnomAD, DGV).

CLN8, CLP1, CLPB, CLPP, CLRN1, CNKSR2, CNNM2, CNPY3, CNTNAP1, CNTNAP2, COA6, COA8, COASY, COCH, COG1, COG2, COG4, COG5, COG6, COG7, COL11A1, COL11A2, COL13A1, COL17A1, COL18A1, COL1A2, COL27A1, COL3A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL7A1, COL9A2, COLEC10, COLEC11, COLQ, COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B, COQ9, CORO1A, COX10, COX14, COX15, COX20, COX6A2, COX6B1, COX7B, COX8A, CPLANE1, CPLX1, CPS1, CPT1A, CPT2, CRADD, CRB1, CRB2, CRBN, CREB3L1, CRIPT, CRLF1, CRPPA, CRTAP, CRYAA, CRYAB, CSF1R, CSF3R, CSPP1, CSTA, CSTB, CTC1, CTDP1, CTNNA2, CTNS, CTSP1, CTS, CTSD, CTSK, CTU2, CUL4B, CUL7, CWC27, CWF19L1, CYB5R3, CYBA, CYBB, CYC1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP24A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP2R1, CYP2U1, CYP4F22, CYP7B1, D2HGDH, DAG1, DARS1, DARS2, DBT, DCAF17, DCDC2, DCHS1, DCLRE1C, DCX, DDB2, DDC, DDHD1, DDHD2, DDR2, DDX11, DDX3X, DDX59, DEAF1, DEGS1, DENND5A, DGAT1, DGKE, DGUOK, DHCR24, DHCR7, DHDDS, DHH, DHODH, DHTKD1, DHX37, DIAPH1, DIS3L2, DKC1, DLAT, DLD, DLG3, DLL3, DLX5, DMD, DMP1, DMXL2, DNA2, DNAAF11, DNAAF3, DNAAF4, DNAAF5, DNAAF6, DNAH11, DNAH5, DNAH9, DNAJC12, DNAJC19, DNAJC21, DNAJC3, DNAJC6, DNMI1, DNM2, DNMT3B, DOCK2, DOCK6, DOCK7, DOCK8, DOK7, DOLK, DONSON, DPAGT1, DPH1, DPM1, DPM2, DPYD, DRC1, DSE, DSG1, DSP, DST, DSTYK, DUOX2, DUOX2A, DYM, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2L1, DYSC, EARS2, EBP, ECEL1, ECHS1, EDA, EDAR, EDARADD, EDN3, EDNRB, EFEMP2, EFL1, EFN1, EGR2, EIF2AK3, EIF2AK4, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF2S3, EIF4A3, ELAC2, ELMO2, ELMOD3, ELOVL4, ELP1, ELP2, EMC1, EMC10, EMD, EMG1, EML1, ENPP1, ENTPD1, EOGT, EPCAM, EPG5, EPM2A, EPRS1, EPS8, EPS8L2, ERAL1, ERBB3, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L2, ERCC8, ERLIN1, ERLIN2, ESCO2, ESPN, ESRRB, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EVC, EVC2, EXOC3L2, EXOSC3, EXOSC8, EXOSC9, EXPH5, EXT2, EXTL3, F10, F13A1, F2, F7, F8, F9, FA2H, FADD, FAH, FAM149B1, FAM20A, FAM20C, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAR1, FARS2, FASTKD2, FAT4, FBLN5, FBP1, FBXL4, FBXO7, FCSK, FERMT3, FEZF1, FGA, FGB, FGD1, FGD4, FGF3, FGF3, FGG, FH, FHL1, FIG4, FITM2, FKBP10, FKBP14, FKR, FKTN, FLAD1, FLNA, FLNB, FLVCR1, FLVCR2, FOLR1, FOXE1, FOXE3, FOXL2, FOXN1, FOXP3, FOXRED1, FRAS1, FREM1, FREM2, FRMPD4, FRRS1, FSHB, FTCD, FTL, FTO, FTSJ1, FUCA1, FUT8, FXN, G6PC1, G6PC3, GAA, GAD1, GALT, GALE, GALK1, GALNS, GALT, GAMT, GAN, GAS8, GATA1, GATM, GBA1, GBA2, GBE1, GCDH, GCH1, GCK, GCSH, GDAP1, GDF1, GDF5, GDF6, GDI1, GEMIN4, GFER, GFM1, GFM2, GFPT1, GHR, GIPC3, GJA1, GJB2, GJB3, GJB6, GJC2, GK, GLA, GLB1, GLDC, GLDN, GLE1, GLIS3, GLRX5, GLS, GLUL, GLYCTK, GM2A, GMPPA, GMPPB, GNB5, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNRH1, GNRHR, GNS, GOLGA2, GORAB, GOSR2, GOT2, GPA1, GPC3, GPC6, GPHN, GPM2, GPT2, GPX4, GRHL2, GRHR, GRIA3, GRID2, GRIK2, GRIN1, GRIP1, GRM1, GRM7, GRXCR1, GSS, GTF2H5, GTPBP3, GUCY1A1, GUCY2C, GUF1, GUSB, GYS1, GYS2, GZF1, HACD1, HACE1, HADH, HADHA, HADHB, HAMP, HARS1, HARS2, HAX1, HBB, HCCS, HCFC1, HDAC8, HEPACAM, HERC1, HERC2, HES7, HESX1, HEXA, HEXB, HFE, HGF, HGSNAT, HIBCH, HIKESHI, HINT1, HJV, HK1, HLCS, HMGCL, HMGCS2, HMX1, HNRNP2, HOGA1, HOXA1, HOXC13, HPD, HPDL, HPGD, HPRT1, HPS1, HPSE2, HSD11B2, HSD17B10, HSD17B3, HSD17B4, HSD3B2, HSD3B7, HSPA9, HSPD1, HSPG2, HTRA2, HUWE1, HYAL1, HYCC1, HYDIN, HYL1, IARS1, IARS2, IBA57, ICOS, IDS, IDUA, IER3IP1, IFIH1, IFNGR1, IFNGR2, IFT122, IFT140, IFT172, IFT27, IFT43, IFT52, IFT56, IFT74, IFT80, IFT81, IGBP1, IGF1, IGF1R, IGFBP7, IGHMBP2, IGSF1, IHH, IKKBK, IKBK, IL10RA, IL11RA, IL12RB1, IL1RAPL1, IL1RN, IL21R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL7R, ILDR1, INPP5E, INPP5K, INPPL1, INS, INSR, INTU, INVS, IPO8, IQCB1, IQSEC1, IQSEC2, IRAK4, IRF8, IRX5, ISCA1, ISCA2, ITCH, ITGA3, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGB4, ITK, ITPA, ITPR1, IVD, JAGN1, JAK3, JAM2, JAM3, JUP, KARS1, KATNB1, KATNIP, KCNE1, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNMA1, KCNQ1, KCTD7, KDEL2, KDM5B, KDM5C, KDM6A, KIAA0586, KIAA0753, KIDINS220, KIF14, KIF1A, KIF1C, KIF7, KIFBP, KISS1R, KLHL15, KLHL40, KLHL41, KLHL7, KNL1, KPTN, KRT10, KRT14, KRT18, KRT5, KRT8, KY, L1CAM, L2HGDH, LAGE3, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LAMB2, LAMB3, LAMC2, LAMC3, LAMP2, LARGE1, LARP7, LARS2, LAS1L, LAT, LBR, LDHA, LDLR, LFNG, LGI4, LHB, LHFPL5, LHX3, LIAS, LIFR, LIG4, LIMS2, LINS1, LIPA, LIPT1, LMBR1, LMBRD1, LMNA, LMOD3, LNP, LONP1, LOXHD1, LPIN1, LPIN2, LPL, LRBA, LRP2, LRP4, LRP5, LRPPRC, LRRC56, LRTOMT, LTBP2, LTBP3, LTBP4, LYRM4, LYRM7, LYST, LZTFL1, LZTR1, MAB2L2, MAG, MAGI2, MAGT1, MALT1, MAMLD1, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAOA, MAP3K20, MAPKBP1, MARS1, MARVELD2, MASP1, MAT1A, MATN3, MBOAT7, MBTPS2, MC2R, MCCC1, MCCC2, MCEE, MCM4, MCOLN1, MCPH1, MDH2, MECP2, MECP3, MED12, MED17, MED23, MED25, MEFV, MEGF10, MEGF8, MEOX1, MESD, MESP2, MET, METTL23, METTL5, MFN2, MFRP, MFS2A, MFS2B, MGAT2, MGME1, MGP, MICOS13, MICU1, MID1, MIPEP, MITF, MKKS, MKS1, MLC1, MLPH, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MMP13, MMP2, MMP21, MMUT, MOCS1, MOCS2, MOGS, MPDU1, MPDZ, MPI, MPL, MPLKIP, MPV17, MPZ, MPZL2, MRE11, MRPL3, MRPL44, MRPS14, MRPS16, MRPS2, MRPS22, MRPS34, MSL3, MSMO1, MSN, MSRB3, MSTO1, MTFMT, MTHFD1, MTHFR, MTM1, MTMR2, MTO1, MTR, MTRFR, MTRR, MTTP, MUSK, MUTYH, MVK, MYBPC1, MYBPC3, MYD88, MYH11, MYH3, MYH7, MYL3, MYMK, MYO15A, MYO18B, MYO3A, MYO5A, MYO5B, MYO6, MYO7A, MYO9A, MYO1, MYPN, MYSM1, NAA10, NADSYN1, NAGA, NAGLU, NAGS, NALCN, NANS, NARS1, NARS2, NAXD, NAXE, NBAS, NBN, NCAPD3, NCF1, NCF2, NCF4, NCKAP1L, NDE1, NDP, NDRG1, NDST1, NDUFA1, NDUFA10, NDUFA11, NDUFA12, NDUFA13, NDUFA2, NDUFA6, NDUFA9, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NDUFAF8, NDUFB3, NDUFB8, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NEB, NECAPI, NECTIN1, NECTIN4, NEK1, NEK8, NEK9, NEMF, NEU1, NEUROG3, NEXMIF, NFASC, NFU1, NGF, NGLY1, NHEJ1, NHLRC1, NHP2, NHS, NIPAL4, NKAP, NKX3-2, NKX6-2, NMNAT1, NNT, NODAL, NONO, NOP10, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPHS1, NPHS2, NPR2, NR0B1, NR1H4, NRROS, NRXN1, NSDHL, NSMCE2, NSMCE3, NSUN2, NT5C2, NT5C3A, NTNG2, NTRK1, NUBPL, NUDT2, NUP107, NUP133, NUP188, NUP62, NUP88, NUP93, NYX, OBSL1, OCLN, OCLN, ODAD1, ODAD2, OFD1, OGDH, OPA1, OPA3, OPHN1, ORAI1, ORC1, ORC4, ORC6, OSGEP, OSTM1, OTC, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL,

OTUD5, OTUD6B, OTULIN, OXCT1, OXR1, P3H1, PAH, PAK3, PAM16, PANK2, PAPSS2, PARN, PARS2, PAX3, PC, PCBD1, PCCA, PCCB, PCDH12, PCDH15, PCDH19, PCK1, PCNT, PCSK1, PCYT1A, PCYT2, PDE10A, PDE6D, PDE6G, PDHA1, PDHB, PDHX, PDP1, PDSS1, PDSS2, PDZD7, PEPD, PERCC1, PET100, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PFKM, PGAP1, PGAP2, PGAP3, PGK1, PGM1, PGM3, PHEX, PHF6, PHF8, PHGDH, PHKG2, PHYH, PI4KA, PIBF1, PIEZO1, PIEZO2, PIGA, PIGB, PIGG, PIGK, PIGL, PIGN, PIGO, PIGP, PIGQ, PIGS, PIGT, PIGV, PIGY, PIK3CD, PIK3R1, PIP5K1C, PISD, PITX3, PJVK, PKD1L1, PKHD1, PKLR, PLA2G6, PLAA, PLCB1, PLCB4, PLCE1, PLEC, PLEKHG2, PLEKHG5, PLG, PLK4, PLOD1, PLOD2, PLOD3, PLP1, PLPBP, PLS3, PLVAP, PMM2, PMP22, PMPCA, PMPCB, PNKP, PNP, PNPLA1, PNPLA6, PNPLA8, PNPO, PNPT1, POC1A, POC1B, POLA1, POLE, POLG, POLG2, POLR1C, POLR1D, POLR3A, POLR3B, POMC, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMP, POMT1, POMT2, POP1, POR, PORCN, POU1F1, POU3F4, PPA2, PPIB, PPIP5K2, PPP1R15B, PPP1R21, PPT1, PQBP1, PRDM12, PRDM5, PRDX1, PREPL, PRF1, PRG4, PRICKLE1, PRKCD, PRKDC, PRKRA, PRMT7, PROC, PRODH, PROP1, PROS1, PRPS1, PRRX1, PRSS12, PRSS56, PRUNE1, PRX, PSAP, PSAT1, PSMB8, PSPH, PTCHD1, PTF1A, PTH1R, PTPN14, PTPN23, PTPRC, PTRPQ, PTRH2, PTS, PUS1, PUS7, PXDN, PYCR1, PYCR2, PYGL, PYGM, PYROXD1, QARS1, QDPR, RAB18, RAB23, RAB27A, RAB33B, RAB39B, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAC2, RAD21, RAD50, RAD51C, RAG1, RAG2, RALGAP1, RAPSN, RARB, RARS1, RARS2, RAX, RBBP8, RBCK1, RBM10, RBM8A, RDH11, RDX, RECQL4, RELN, REN, RETREG1, RFT1, RFX5, RFX6, RFXANK, RFXAP, RIC1, RIMS2, RIN2, RINT1, RIPK1, RIPK4, RIPOR2, RLIM, RMND1, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASET2, RNF113A, RNF13, RNF168, RNU4ATAC, ROBO3, ROGDI, ROR1, ROR2, RPE65, RPRIP1, RPRIP1L, RPIA, RPL10, RPS6KA3, RRM2B, RSPH1, RSPH3, RSPO2, RSPO4, RSPRY1, RTEL1, RTN4IP1, RTTN, RUSC2, RXYLT1, RYR1, S1PR2, SACS, SAMD9, SAMHD1, SAR1B, SARS2, SASS6, SBDS, SBF1, SBF2, SC5D, SCAPER, SCARB2, SCARF2, SCN1B, SCN4A, SCN9A, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SCO1, SCO2, SCYL1, SCYL2, SDCCAG8, SDHA, SDHAF1, SDHD, SEC23A, SEC23B, SEC24D, SELENOI, SELENON, SEPSECS, SERAC1, SERPINB6, SERPINF1, SERPINH1, SETX, SFTPB, SFXN4, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SGO1, SGPL1, SGSH, SH2D1A, SH3PXD2B, SH3TC2, SHOX, SHROOM4, SIL1, SKIC2, SKIC3, SLC10A7, SLC12A1, SLC12A3, SLC12A5, SLC12A6, SLC13A5, SLC16A1, SLC16A2, SLC17A5, SLC18A3, SLC19A2, SLC19A3, SLC1A4, SLC22A5, SLC25A1, SLC25A12, SLC25A13, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A22, SLC25A26, SLC25A3, SLC25A38, SLC25A4, SLC25A42, SLC25A46, SLC26A2, SLC26A3, SLC26A4, SLC26A5, SLC27A4, SLC29A3, SLC2A1, SLC2A10, SLC2A2, SLC30A10, SLC33A1, SLC34A1, SLC34A3, SLC35A1, SLC35A2, SLC35A3, SLC35C1, SLC35D1, SLC37A4, SLC39A13, SLC39A14, SLC39A4, SLC39A8, SLC3A1, SLC46A1, SLC4A1, SLC4A4, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A1, SLC5A5, SLC5A6, SLC5A7, SLC6A3, SLC6A5, SLC6A8, SLC6A9, SLC7A7, SLC9A1, SLC9A3, SLC9A6, SLX4, SMAD4, SMARCA11, SMC1A, SMO1, SMPD1, SMPD4, SMS, SNAP29, SNORD118, SNX10, SNX14, SOD1, SOST, SOX3, SP110, SP7, SPAG1, SPARC, SPART, SPEG, SPG11, SPINK5, SPINT2, SPR, SPTBN2, SPTBN4, SQSTM1, SRD5A2, SRD5A3, SSR4, ST14, ST3GAL3, ST3GAL5, STAC3, STAG2, STAMBIP, STAR, STAT1, STAT2, STAT5B, STIL, STIM1, STN1, STRA6, STRADA, STS, STT3A, STUB1, STX11, STXBP2, SUCLA2, SUCLG1, SUFU, SUMF1, SUOX, SURF1, SVBP, SYN1, SYNE1, SYNE4, SYNJ1, SYP, SZT2, TAC3, TACO1, TACR3, TAF1, TAF13, TAF2, TAF6, TFAZZIN, TALDO1, TANGO2, TAP1, TAPT1, TARS2, TASP1, TAT, TBC1D20, TBC1D23, TBC1D24, TBC1D8B, TBCD, TBCE, TBCK, TBX15, TBX19, TBX22, TBX4, TBXAS1, TCAP, TCF12, TCIRG1, TCN2, TCTN2, TCTN3, TDP2, TECPR2, TECTA, TELO2, TENM3, TENT5A, TERT, TF, TFR2, TGDS, TGFBI, TGM1, TH, THOC2, THOC6, TIMM50, TIMM8A, TIMMDC1, TJP2, TK2, TMC1, TMC01, TMEM107, TMEM126A, TMEM126B, TMEM132E, TMEM138, TMEM165, TMEM199, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM260, TMEM38B, TMEM67, TMEM70, TMEM94, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS6, TMTC3, TMX2, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF13B, TNFSF11, TNNT1, TOE1, TOP3A, TP53RK, TPI1, TPK1, TPM3, TPP1, TPRKB, TPRN, TRAF3IP1, TRAIIP, TRAK1, TRAPPC11, TRAPPC12, TRAPPC2, TRAPPC4, TRAPPC9, TRDN, TREX1, TRIM2, TRIM32, TRIM37, TRIOBP, TRIP11, TRIP13, TRIP4, TRIT1, TRMT1, TRMT10A, TRMT10C, TRMT5, TRMU, TRNT1, TRPM6, TRPV6, TSEN15, TSEN2, TSEN54, TSFM, TSHB, TSHR, TSPAN7, TSPEAR, TSPYL1, TTC19, TTC21B, TTC7A, TTC8, TT12, TTN, TTPA, TUBGCP2, TUBGCP4, TUBGCP6, TUFM, TUSC3, TWIST2, TWNK, TXN2, TXNDC15, TXNL4A, TYK2, TYMP, TYR, TYRP1, UBA1, UBA5, UBE2A, UBE2T, UBE3B, UBR1, UCHL1, UFC1, UFM1, UGDH, UGP2, UGT1A1, UMPS, UNC13D, UNC80, UPB1, UPF3B, UQCC2, UQCRB, UQCRC2, UQCRFS1, UQCRCQ, URO1, UROS, USB1, USH1C, USH1G, USH2A, USP18, USP53, USP9X, UVSSA, VAC14, VAMP1, VARS1, VARS2, VDR, VIPAS39, VLDLR, VMA21, VPS11, VPS13B, VPS13D, VPS33A, VPS33B, VPS37A, VPS41, VPS45, VPS51, VPS53, VRK1, VSX2, WARS2, WAS, WASHC5, WBP2, WDPCP, WDR19, WDR35, WDR4, WDR45, WDR45B, WDR62, WDR73, WDR81, WFS1, WHRN, WNK1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT2B, WNT3, WNT4, WNT7A, WRAP53, WRN, WWOX, XIAP, XPA, XPC, XRCC2, XRCC4, XYLT1, XYLT2, YARS2, YIF1B, ZAP70, ZBTB24, ZC3H14, ZC4H2, ZDHHC9, ZFYVE26, ZIC3, ZMPSTE24, ZNF335, ZNF711, ZNHIT3 (Family planning V.1)

**Allgemeine
Hinweise**

Varianten in nicht untersuchten Bereichen der analysierten Gene (z.B. Introns, untranslatierte Regionen (UTRs), Promotor oder Enhancer), in Bereichen mit multiplen Kopien hoher Sequenzhomologie, Repeat-Expansionen sowie Kopienzahlveränderungen einzelner Exons oder eines gesamten Gens können nicht sicher erfasst und somit nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren können Mosaik mit geringem Frequenzanteil nicht sicher erfasst und somit ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Die Sequenzierdaten bzw. MLPA (SMN1) ergaben in Zusammenschau keinen Hinweis auf größere Deletionen oder Duplikationen in den untersuchten Genen. Aufgrund neuer Erkenntnisse oder verbessertem wissenschaftlichen Verständnis kann sich die Einschätzung von Varianten zu einem späteren Zeitpunkt verändern.

Information zur Interpretation der Tabellen

Erbgang: AD – autosomal dominant; AR – autosomal rezessiv; XL – X-chromosomal; mito – mitochondrial

MAF: Die *minor allele frequency* gibt Auskunft über die Seltenheit einer Variante in der Bevölkerung. Für Varianten, die auf der mitochondrialen DNA kodiert sind, wird die Frequenz homoplasmatischer Träger in einer Referenzpopulation angegeben (gnomAD).

Bewertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den Richtlinien der ACMG, der ACGS-2020v4.01 sowie der ClinGen SVI WG (Richards et al., 2015, PMID: 25741868; Ellard et al., 2020, Association for Clinical Genomic Science; <https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/>). Die Gewichtung der Kriterien bzw. deren Modifikation erfolgt nach den aktuellen Empfehlungen der ACGS in den Stärken *Very Strong* (+ 8), *Strong* (+/- 4), *Moderate* (+/- 2), sowie *Supporting* (+/- 1). Entsprechend der jeweiligen Kategorie (pathogen, benigne) und Kriteriumsstärke werden oben genannte positive oder negative Punkte vergeben (Tavtigian et al., 2020, PMID: 32720330). Varianten unklarer Signifikanz (VUS) werden nach ihrer Wahrscheinlichkeit zukünftig eine pathogene Klassifikation zu erreichen einem Temperaturgradienten folgend in *hot, warm, tepid, cool, cold und ice cold* VUS subkategorisiert. Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit nimmt in dieser Reihenfolge von 90 % bis 10 % ab (Ellard et al., 2020, Association for Clinical Genomic Science). Erreicht eine Variante die Klasse pathogen werden, nach Prüfung aller benignen Kriterien, nicht zwingend alle weiteren anwendbaren Kriterien aufgeführt.

Die chromosomalen Positionen der im Befund aufgeführten Varianten beziehen sich auf das humane Referenzgenom hg19.

Methoden

Repeatanalyse: Zur Bestimmung der Anzahl der CGG-Repeateinheiten in der 5'-UTR-Region des Gens *FMR1* wurde eine Repeat-überspannende Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine Repeat-primed PCR-Methode durchgeführt, die speziell zum Erkennen größerer Repeatexpansionen entwickelt wurde. Anschließend erfolgte eine Auftrennung und Größenbestimmung der PCR-Fragmente mittels Kapillarelektrophorese. Der Test wurde gemäß dem Standardprotokoll der AmpliDeX®-FMR1-mPCR-Methode durchgeführt. Da pathogene *FMR1* Repeat-Expansionen mütterlicherseits vererbt werden, wurde nur die Probe der Ratsuchenden untersucht.

Deletions- und Duplikationsanalyse: Für das Gen *SMN1* erfolgte eine Deletions- und Duplikationsanalyse mittels MLPA (MRC Holland P021-B1) als relative Quantifizierung im Vergleich zur Referenz-DNA.

Falls in einem Gen pathogene Veränderungen (z.B. SNV), die nicht auf einer abweichender Kopienzahl beruhen, vorliegen, sind diese, sofern nicht mit variantenspezifischen Sonden abgedeckt, mit Hilfe einer MLPA nicht nachweisbar und können somit nicht ausgeschlossen werden.

Mittels MLPA kann die allelische Konfiguration von Kopienzahlen nicht ermittelt werden. Das Vorliegen einer Ungleichverteilung, z.B. zwei Kopien auf einem und keine Kopie auf dem anderen Allel, kann in seltenen Fällen zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Sequenzierung: Die kodierenden Bereiche sowie die angrenzenden Intronbereiche und weitere nicht kodierende, krankheitsrelevante Regionen wurden mittels in-solution-hybridization Technologie angereichert und anschließend mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina NovaSeq 6000/NovaSeq X Plus System analysiert.

NGS basiertes CNV-Calling: CNVs (*copy number variations*) wurden auf Basis von Sequenzen, die eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, unter Verwendung einer intern entwickelten Methode basierend auf der Sequenzierungstiefe berechnet (nicht anwendbar auf das mitochondriale Genom). Es wurden Referenzproben verwendet, um ein Modell der erwarteten Abdeckung zu erstellen, das sowohl mögliche Abweichungen im Laborprozess als auch Variation zwischen Proben generell widerspiegelt. Das *CNV-Calling* wurde durchgeführt, indem die normalisierte Abdeckung jeder Probe und deren Abweichung von der erwarteten Abdeckung berechnet wurden. Genomische Regionen werden als Variante bezeichnet, wenn sie signifikant von der erwarteten Abdeckung abweichen. Die Bezeichnung der nachgewiesenen Kopienzahlveränderungen erfolgt nach den Richtlinien der aktuellen ISCN. Kopienzahlneutrale strukturelle Veränderungen wie z.B. balancierte Translokationen, Inversionen, uniparentale Heterodisomien sowie niedrigprozentige Mosaik können mit dieser Methode nicht erkannt werden. Kopienzahlveränderungen innerhalb der pseudoautosomalen Regionen können nicht mit hoher Genauigkeit erfasst werden. Das NGS-basierte CNV-Calling erlaubt keine Aussage über den Integrationsort von Duplikationen.

Bitte beachten Sie, dass die auf *Next-Generation Sequencing* basierende Detektion von Kopienanzahlveränderungen eine geringere Sensitivität/Spezifität aufweist als beispielsweise eine MLPA. Kopienzahlneutrale strukturelle Aberrationen können mit der durchgeführten Methode nicht detektiert werden (z.B. balancierte Translokationen und balancierte Inversionen). Sämtliche befundeten CNVs wurden, wenn möglich, mit Hilfe einer zweiten Methode

validiert. Im Rahmen des Befundes nicht berichtete CNVs garantieren letztlich nicht das generelle Fehlen von CNVs.

Bioinformatik: Die Sequenzierdaten wurden mit Illumina bcl2fastq2 aufbereitet. Mitsequenzierte Adaptersequenzen wurden mit Skewer entfernt und die so erhaltenen Sequenzen durch den Burrows Wheeler Aligner gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Sequenzen, die nicht eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, wurden entfernt, ebenso Sequenzduplikate, die wahrscheinlich auf die Amplifikation zurückzuführen sind. Anhand der verbleibenden Sequenzen hoher Qualität wurden Sequenzvarianten (Einzelnukleotidaustausche und kurze Insertionen/Deletionen) bestimmt. Diese wurden mit verschiedenen internen und externen Datenbanken annotiert.

Genetische Datenauswertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2020v4.01 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, Ellard et al., 2020, Association for Clinical Genomic Science).

Bewertet werden nur Varianten (SNVs/Small Indels) mit einer Populationsfrequenz (MAF) < 1,5 % innerhalb der kodierenden Regionen sowie in flankierenden intronischen Regionen (± 8 bp). Bekannte krankheitsauslösende Varianten (laut HGMD) werden in flankierenden Regionen bis zu ± 30 bp und bis zu einer MAF < 5 % bewertet. Populationsfrequenzen werden anhand öffentlicher Datenbanken (z.B. gnomAD) sowie einer internen Datenbank ermittelt. Sämtliche für den gegebenen Fall relevanten und nach obigem Vorgehen identifizierten CNVs werden manuell evaluiert. Potenziell pathogene Ergebnisse werden ggf. mit einer zweiten diagnostischen Methode, wie beispielsweise MLPA, validiert.

Family Planning Analyse: Im Rahmen der Analyse werden ausschließlich schwere, im Kindesalter auftretende Erkrankungen (gemäß der aktuellen Version des Panels) berücksichtigt. Bei den Ratsuchenden identifizierte Varianten (SNVs/CNVs) wurden verglichen und folgendermaßen gefiltert: 1) beide Ratsuchende sind heterozygote Träger pathogener/wahrscheinlich pathogener Varianten in demselben autosomalen Gen; 2) die Ratsuchende ist Trägerin einer pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Variante in einem X-chromosomalen Gen; 3) ein Ratsuchender ist Träger einer pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Variante in einem Gen, dass maternalem/paternalem Imprinting unterliegt; 4) ein Ratsuchender ist Träger einer pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Variante in Frage kommt. Varianten unklarer Signifikanz können berichtet werden, falls der zweite Ratsuchende eine pathogene/wahrscheinlich pathogene Variante trägt. Die Family Planning Analyse ist nur für Paare anwendbar, bei denen beide Ratsuchende zum Zeitpunkt der Analyse nicht von einer genetischen Erkrankung betroffen sind. Dieser Befund schließt ein Basisrisiko für das Auftreten genetischer Erkrankungen bei Kindern dieses Paares nicht aus.

Für 97,55 % (Ratsuchende) und 97,72 % (Ratsuchender) der untersuchten Regionen wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenzierentiefe von min. 30X der kodierenden Bereiche erreicht.

Die Beurteilung der Varianten hängt von den zum Zeitpunkt der Analyse verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnissen ab. Befundet werden nur Varianten, die entsprechend der aktuellen Datenlage nicht als benigne, wahrscheinlich benigne oder Varianten unklarer Signifikanz eingestuft wurden. Zur *in silico*-Vorhersage wurden die Programme MetaLR (Dong et al., 2015, PMID: 25552646), PrimateAI (Sundaram et al., 2018, PMID: 30038395) sowie SpliceAI (Jaganathan et al., 2019, PMID: 30661751) verwendet. In Einzelfällen kann diese Prädiktion durch zusätzliche *in silico*-Vorhersagen ergänzt werden.

Die Nomenklatur gefundener Varianten erfolgt nach den Richtlinien der HGVS, jedoch ohne Berücksichtigung der allelischen Zuordnung einzelner Varianten, da diese meist nicht bekannt ist.

Die Probe hat die bei uns geltenden Qualitätskriterien nach Probeneingang und den jeweiligen analytischen Bearbeitungsschritten im Labor eingehalten.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren handelt es sich um einen inhouse entwickelten und validierten Test (Laboratory developed test; LDT).

Bezüglich Mitteilung, Weitergabe und wissenschaftlicher Verwendung dieses Befundes gelten die Bestimmungen des GenDG.