

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

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

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

Molekulargenetischer Befund – XXX, XX (*TT.MM.JJJJ)

Indikation Hypercholesterinämie

Auftrag Untersuchung auf die familiäre Variante c.10580G>A; p.Arg3527Gln im Gen *APOB*.

Ergebnis: Auffälliger Befund

- Heterozygoter Nachweis der familiären Variante c.10580G>A; p.Arg3527Gln im Gen *APOB*, die ursächlich für eine Hypercholesterinämie Typ 2 bei Ihrem Patienten ist.**

Gen	Variante	Zygotie	Erbgang	MAF (%)	Bewertung
<i>APOB</i>	c.10580G>A; p.Arg3527Gln chr2:21229160 C>T (hg19)	het.	AD, AR	0,05	pathogen

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

Empfehlung

Wir empfehlen eine weiterführende klinische Diagnostik und Versorgung entsprechend dem aktuellen Protokoll für eine familiäre Hypercholesterinämie (Ison et al., aktualisiert 2022, PMID: 24404629, GeneReviews).

Es besteht die Möglichkeit, weitere betroffene Familienangehörige hinsichtlich der Veränderung im Gen *APOB* zu untersuchen.

Eine Testung adulter asymptomatischer Familienangehöriger hinsichtlich der nachgewiesenen Veränderung c.10580G>A; p.Arg3527Gln im Gen *APOB* kann erst nach humangenetischer Beratung erfolgen.

Humangenetische Relevanz

Der Patient ist heterozygoter Träger einer pathogenen Variante im Gen *APOB*, die auch für Verwandte relevant sein kann.

Wir weisen darauf hin, dass formalgenetisch jede Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 50 % weitervererbt werden kann.

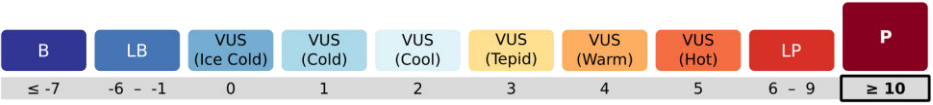
Klinische Information und Varianten-Interpretation

APOB, NM_000384.3

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
144010	Familiäre Hypercholesterinämie Typ 2 (FCHL2)	AD
615558	Familiäre Hypobetalipoproteinämie, 1 (FHBL1)	AR, AD?

Das Apolipoprotein B (ApoB) ist der Hauptproteinbestandteil des Low-Density-Lipoproteins (LDL), das überwiegend Cholesterin im Blutkreislauf transportiert. Pathogene Varianten im ***APOB*-Gen** können entweder eine familiäre Hypercholesterinämie oder eine familiäre Hypobetalipoproteinämie verursachen, bei denen es sich um angeborene Störungen des Lipidstoffwechsels handelt. Für beide Erkrankungen wird ein Funktionsverlust des Proteins als Pathomechanismus angenommen (Burnett et al., aktualisiert 2021, PMID: 33983694, GeneReviews; Ison et al., aktualisiert 2022, PMID: 24404629, GeneReviews). Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine der häufigsten monogenen Stoffwechselerkrankungen der Leber, die durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL-Cholesterins im Plasma von Kindheit an feststellbar ist und durch frühzeitige Manifestation einer koronaren Herzkrankheit charakterisiert ist (Ison et al., aktualisiert 2022, PMID: 24404629, GeneReviews). Fahed und Nemer (2011, PMID: 21513517) berichten von einer reduzierten Penetranz für eine *APOB*-assoziierte FCHL2. Bei der familiären Hypobetalipoproteinämie (FHBL1) führen homozygote bzw. compound-heterozygote pathogene Varianten im Gen *APOB* zu einer Reduktion oder zu einem Funktionsverlust des ApoB-Proteins und in Folge zu einer Erniedrigung des LDL-Cholesterins und/oder des Apolipoproteins B im Plasma. Der Phänotyp kann sehr vielfältig sein, jedoch wird meistens eine Fettleber beobachtet. Des Weiteren können eine Degeneration der Retina, Neuropathie und eine Koagulopathie auftreten (Burnett et al., aktualisiert 2021, PMID: 33983694, GeneReviews).

APOB, c.10580G>A; p.Arg3527Gln (het.), ClinVar ID: 17890

ACMG/ACGS Kriterium	Punkte	Erklärung
PS3 (supporting)	+1	Funktionelle Studien stützen die Pathogenität der Variante.
PS4 (supporting)	+1	Die Prävalenz der Variante bei betroffenen Personen ist im Vergleich zur Prävalenz bei Kontrollpersonen deutlich erhöht. <small>Adam et al., aktualisiert 2023, PMID: 24404629; Kalina et al., 2001, PMID: 11137107; Wenham et al., 1997, PMID: 9105560</small>
PM1	+2	Die Variante befindet sich innerhalb einer kritischen Region des Gens <i>APOB</i> .
PM2	+2	Die Variante ist bisher nur mit sehr niedriger Frequenz in der Populationsdatenbank gnomAD gelistet.
PM5	+2	Die Variante führt zum Austausch einer Aminosäure, für die bereits die Austausche p.Arg3527Leu sowie p.Arg3527Trp als pathogen beschrieben wurden. <small>Fouchier et al., 2005, PMID: 16250003; Gaffney et al., 1995, PMID: 7627691</small>
PP1	+1	Kosegregation der Variante mit der Erkrankung bei mehreren betroffenen Familienmitgliedern.
PP4	+1	Die mit der nachgewiesenen Veränderung assoziierte Erkrankung ist mit spezifischen Symptomen des Patienten vereinbar.
ACMG/ACGS Klassifizierung: pathogen	+10	

Nach § 10 GenDG soll jede diagnostische genetische Untersuchung mit dem Angebot einer genetischen Beratung einhergehen. Bei gesicherter Diagnose einer genetischen Erkrankung ist eine genetische Beratung anzubieten.

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

Validiert durch: XXX

Mit freundlichen Grüßen



Friedmar Kreuz

Facharzt für Humangenetik

Ergänzende Informationen

Für die Beurteilung der Befundergebnisse werden die korrekten Verwandtschaftsverhältnisse vorausgesetzt.

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

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.

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.

Es wurden nur die für die Beurteilung der Varianten bei der Indexpatientin relevanten Bereiche analysiert. Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2020v4.01 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>). Für die Beurteilung der Varianten wurden die klinischen Informationen herangezogen, die uns zum Zeitpunkt der Auswertung vorlagen. Pathogene Veränderungen, Deletionen und Duplikationen in nicht analysierten Bereichen der untersuchten Gene können wir jedoch nicht ausschließen.

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.