

CeGaT GmbH | Paul-Ehrlich-Str. 23 | D-72076 Tübingen

Herr Dr. med. Richard Roe
 CeGaT GmbH
 Paul-Ehrlich-Str. 23
 72076 Tübingen

Ratsuchende	Doe, Jane (*01.01.1996)
Patienten-ID	111111
Geschlecht	weiblich
Probeneingang	TT.MM.JJJJ
Material	EDTA-Blut
Ratsuchender	Doe, John (*01.01.1995)
Patienten-ID	111112
Geschlecht	männlich
Probeneingang	TT.MM.JJJJ
Material	EDTA-Blut
Befunddatum	TT.MM.JJJJ
Befund-ID	R1000000

Befund – Family Planning Analyse

Auftrag *FMR1*-Repeat-Analyse, Deltions-/Duplikationsanalyse des *SMN1*-Gens sowie FPP-Panelanalyse (1943 Gene)

Sehr geehrter Herr Dr. Roe,

vielen Dank für die Anforderung einer molekulargenetischen Diagnostik.

ERGEBNIS

- Kein Nachweis einer pathologischen Repeat-Expansion im Gen *FMR1* bei der Ratsuchenden.
- Nachweis einer Trägerschaft für eine pathogene Kopienzahlveränderung in dem Gen *SMN1* bei beiden Ratsuchenden.**
- Nachweis einer Trägerschaft für eine pathogene Variante bei der Ratsuchenden und eine wahrscheinlich pathogene Variante bei dem Ratsuchenden im Gen *NEU1*.**

Gen	Phänotyp	Erbgang	Ratsuchende Allel 1	Ratsuchende Allel 2	Normal	Intermediär	Prämutation	Pathologisch ab
	FXTAS (300623)							
<i>FMR1</i>	FXS (300624) POF1 (311360)	XLD	35±1	37±1	5-44	45-54	55-200	>200 Repeats

Gen	Variante	Zygotie	Erbgang	MAF (%)	Bewertung
-----	----------	---------	---------	---------	-----------

		Ratsuchende	Ratsuchender			
SMN1	Deletion Exons 7-8	heterozygot	heterozygot	AR	-	pathogen
NEU1	c.725_727delACG; p.Tyr242*	heterozygot	-	AR	-	pathogen
NEU1	c.869G>A; p.Arg290Gln	-	heterozygot	AR	< 0,01	wahrscheinlich pathogen

Informationen zur Interpretation der Tabelle:

AD: Einzelne (heterozygote) Varianten in einem Gen können nur dann allein ursächlich für einen Phänotyp sein, wenn die assoziierte Erkrankung dem **autosomal dominanten** Erbgang folgt.

AR: Einzelne (heterozygote) Varianten in einem Gen können nicht allein ursächlich für einen Phänotyp sein, wenn die assoziierte Erkrankung dem **autosomal rezessiven** Erbgang folgt. Um ursächlich für den Phänotyp zu sein, sind im selben Gen mindestens zwei Varianten auf unterschiedlichen Allelen notwendig.

XL: X-chromosomaler Erbgang

mitochondrial: Gen auf der mitochondrialen DNA kodiert, Angabe des Heteroplasmiegrades (heteropl. oder homopl.), der Frequenz sowie der Readanzahl (Reads der Variante/alle Reads).

MAF: Die **minor allele frequency** gibt Auskunft über die Seltenheit einer Variante in der Bevölkerung. Tendenziell gilt, je seltener eine Variante auftritt, desto wahrscheinlicher ist sie pathogen und umgekehrt. Hierbei müssen die Prävalenz und der Erbgang der jeweiligen Erkrankung berücksichtigt werden. Für Varianten, die auf der mitochondrialen DNA kodiert sind, wird in der MAF-Spalte die Frequenz homoplasmatischer Träger in einer Referenzpopulation angegeben (gnomAD).

Bewertung: Diese bezieht sich lediglich auf die mögliche Pathogenität einer Variante, sagt aber nicht notwendigerweise etwas über die Ursächlichkeit genau dieser Variante für den Phänotyp des Untersuchten aus. Die Einteilung erfolgt in die Kategorien pathogen, wahrscheinlich pathogen und unklare Signifikanz, je nach Bewertung aufgrund aktueller Datenlage und verschiedener Kriterien. **Mit unklarer Signifikanz werden alle Varianten klassifiziert, deren mögliche Pathogenität weder mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen noch ausgeschlossen werden kann.**

BEURTEILUNG

SMN1, Deletion Exons 7-8 (het.), NM_000344.4

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
253300	Spinale Muskelatrophie (SMA) Typ 1	AR
253550	Spinale Muskelatrophie (SMA) Typ 2	AR
253400	Spinale Muskelatrophie (SMA) Typ 3	AR
271150	Spinale Muskelatrophie (SMA) Typ 4	AR

Das Gen **SMN1** kodiert, wie auch das Gen **SMN2**, für das „survival motor neuron“-Protein (SMN). Dieses Protein findet sich vor allem in hohen Konzentrationen im Rückenmark und ist entscheidend für die Erhaltung von Nervenzellen, insbesondere der Motoneurone.

Die Gene **SMN1** und **SMN2** unterscheiden sich u. a. durch jeweils einen Nukleotidaustausch in den Exons 7 und 8 voneinander. Aufgrund des Single-Nukleotidaustausches in Exon 7, der einen putativen „Splicing-Enhancer“ im **SMN2**-Gen zerstört, fehlt dem **SMN2**-Transkript größtenteils das Exon 7 und es kann anhand dieses Gens deutlich weniger funktionelles SMN-Protein (nur 10-15 % im Vergleich zu **SMN1**) hergestellt werden (u. a. Lefebvre et al., 1995, PMID: 7813012; Kashima et al., 2007, PMID: 17307868). Auf Basis des **SMN2**-Gens wird somit zwar ein geringer Anteil an funktionellem Protein generiert, welcher jedoch nicht ausreicht, um ein Fehlen beider Allele des **SMN1**-Gens auszugleichen. Das **SMN1**-Gen ist somit der determinierende Faktor für das Protein SMN und um eine spinale Muskelatrophie zu entwickeln.

Bei 95-98 % aller SMA-Fälle ist eine homozygote Deletion mindestens von Exon 7 des **SMN1**-Gens die Ursache für eine spinale Muskelatrophie (Prior et al., aktualisiert 2020, PMID: 20301526, GeneReviews). 2-5 % aller mit einer SMA

diagnostizierten Patienten sind compound-heterozygot für eine Deletion des *SMN1*-Gens und eine weitere Veränderung in diesem Gen. In einigen Fällen kann man eine Veränderung der Kopienzahl der Exons 1-6 des *SMN1*-Gens feststellen (Arkblad et al., 2006, PMID: 17049859) oder es werden kleine Deletionen (Bussaglia et al., 1995, PMID: 7581461), Spleiß-Varianten oder Missense-Veränderungen gefunden (Alías et al., 2009, PMID: 19050931). Van der Steege und Kollegen (1996, PMID: 8808598) fanden bei SMA-Patienten chimäre SMN-Allele, die aus Exon 7 des *SMN1*-Gens und Exon 8 des *SMN2*-Gens bestehen. Die Autoren vermuten, dass aufgrund solcher Genkonversionen krankheitsverursachende Allele entstehen könnten, die mittels einer Deletions-Analyse keine Deletion des Exon 7 des *SMN1*-Gens anzeigen würden. Personen, bei denen zwei Kopien der Exons 7 und 8 des Gens *SMN1* nachgewiesen wurden, könnten diese Kopien auf einem Allel und eine Deletion des Gens auf dem zweiten Allel tragen und somit trotz unauffälliger Kopienzahl dennoch Anlageträger für eine SMA sein.

Untersuchungen zeigen einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer spinalen Muskelatrophie und der Anzahl der *SMN2*-Kopien, wobei eine erhöhte Anzahl an *SMN2* den Krankheitsverlauf offensichtlich positiv beeinflussen kann (u. a. Feldkötter et al., 2002, PMID: 11791208; Prior et al., 2004, PMID: 15378550). Eine individuelle Vorhersage des Verlaufs ist jedoch alleine auf der Basis der *SMN2*-Kopienzahl nicht möglich, da vermutlich weitere modifizierende Faktoren existieren, wie beispielsweise die Variante c.859G>C im Exon 7 des *SMN2*-Gens, die den Phänotyp einer spinalen Muskelatrophie beeinflussen können (Helmken et al., 2003, PMID: 14520560). Die Anzahl an *SMN2* variiert in der Normalbevölkerung und hat alleine keine phänotypische Ausprägung zur Folge. Circa 5-9 % der Normalbevölkerung weisen gar keine *SMN2*-Kopie auf (Cusin et al., 2003, PMID: 12676912).

Die Ratsuchenden sind beide heterozygote Träger einer pathogenen Deletion im *SMN1*-Gen und somit Anlageträger für eine spinale Muskelatrophie. Die Wahrscheinlichkeit für gemeinsame Kinder von einer spinalen Muskelatrophie betroffen zu sein beträgt 25 %.

***NEU1*, c.725_727delACG; p.Tyr242* (het.), NM_000434.4**

***NEU1*, c.869G>A; p.Arg290Gln (het.), NM_000434.4, rs758877243**

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
256550	Sialidose Typ I/II	AR

Das Gen *NEU1* kodiert für ein lysosomales Enzym, welches die Abspaltung terminaler Sialinsäure-Reste von Glykoproteinen und Glykolipiden katalysiert. Pathogene Varianten im *NEU1*-Gen können zu den phänotypisch überlappenden lysosomalen Speichererkrankungen Sialidose Typ I und II führen. Die Sialidose Typ I zeichnet sich durch einen meist adoleszenten oder adulten Krankheitsbeginn mit retinalem cherry-red-spot-Zeichen, Myoklonusepilepsie und Ataxie aus. Dagegen ist für die Sialidose Typ II ein frühkindlicher Krankheitsbeginn mit schwererem Verlauf beschrieben. Zwei Formen des Typs II sind beschrieben. Die kongenitale Form kann sich schon intrauterin mit fetalem Hydrops und Ascites manifestieren. Die Neugeborenen-Form dagegen ist gekennzeichnet durch Ödeme, Hepatosplenomegalie, Aszites und weitere Symptome wie faziale Dismorphien, Dysostosis multiplex, kurzer Oberkörper mit prominentem Sternum, Kyphose und Umbilikal- und Inguinalhernien. Spätere Symptome der Kinder sind Kleinwuchs (bis zum 18. Lebensmonat nimmt die Wachstumsrate ab), Schwerhörigkeit, das cherry-red-spot-Zeichen, Hornhauttrübungen, myoklone Krampfanfälle und eine verlangsamte Entwicklung (verspätetes Sprechen und Laufen) bzw. eine psychomotorische Regression. Beide Krankheitsformen folgen einem autosomal-rezessiven Erbgang und weisen eine Prävalenz von <1 / 1 000 000 in der Bevölkerung auf (Orphanet).

Die Ratsuchende ist Trägerin einer pathogenen Variante im Gen *NEU1*. Der Ratsuchende ist Träger einer wahrscheinlich pathogenen Variante im Gen *NEU1*. Beide Ratsuchenden sind somit Anlageträger für eine Sialidose. Die Wahrscheinlichkeit für gemeinsame Kinder von einer Sialidose betroffen zu sein beträgt 25 %.

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. Aufgrund neuer Erkenntnisse oder verbessertem wissenschaftlichen Verständnis kann sich die Einschätzung von Varianten zu einem späteren Zeitpunkt verändern.

HUMANGENETISCHE RELEVANZ

Beide Ratsuchende sind heterozygote Träger einer pathogenen Variante im Gen *SMN1*. Somit besteht für jedes gemeinsame Kind eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von jeweils 25 %.

Beide Ratsuchende sind heterozygote Träger einer pathogenen oder einer wahrscheinlich pathogenen Variante im Gen *NEU1*. 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.

EMPFEHLUNG

Eine pränatale Untersuchung auf die pathogene Variante im Gen *SMN1* sowie auf die pathogene und wahrscheinlich pathogene Variante im Gen *NEU1* kann nach humangenetischer Beratung erfolgen.

Nach § 10 GenDG soll jede diagnostische genetische Untersuchung mit dem Angebot einer genetischen Beratung einhergehen.

Befund erstellt von: Dr. rer. nat. XX

Geprüft durch: Dr. rer. nat. XY

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup
Dr. med. Friedmar Kreuz, M.A.

Fachärztin/Facharzt für Humangenetik

Dr. rer. nat. Heinz-Dieter Gabriel
PD Dr. biol. hum. Christiane Maier
Dr. rer. nat. Christian Wilhelm
Dr. rer. nat. Martin Ritthaler

Diagnostik

ERGÄNZENDE INFORMATIONEN

Untersuchte Regionen

Die Family Planning Panel-Analyse wurde für die oben genannten Personen anhand von Exomdaten durchgeführt.

FMR1 (CGG-Repeat) Analyse bei der Ratsuchenden, *SMN1* (Del/Dup)

AAAS, AARS1, AARS2, ABAT, ABCA12, ABCA3, ABCB11, ABCB4, ABCB7, ABCC6, ABCC8, ABCC9, ABCD1, ABCD4, ABHD12, ABHD5, ACACA, ACAD9, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADVL, ACAN, ACAT1, ACD, ACE, ACO2, ACOX1, ACOX2, ACP5, ACSL4, ACTA1, ACTL6B, ACY1, ADA, ADA2, ADAM17, ADAM22, ADAMTS13, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTSL2, ADAR, ADARB1, ADAT3, ADCY1, ADCY5, ADCY6, ADGRG1, ADGRG6,

CeGaT GmbH | Paul-Ehrlich-Str. 23 | D-72076 Tübingen
Tel: +49 7071 565 44 55 | Fax: +49 7071 565 44 56 | info@cegat.de | www.cegat.de
Amtsgericht Stuttgart - HRB 729958 | Ust-IdNr: DE265504070
Geschäftsführer: Dr. Dirk Biskup, Dr. Dr. Saskia Biskup, Dr. Dettlef Schumann
Volksbank in der Region eG | IBAN: DE73 6039 1310 0543 4480 02 | SWIFT / BIC: GENODES1VBH



Akkreditiert durch das
College of American Pathologists



Akkreditiert nach
DIN EN ISO 15189:2014

ADGRV1, ADK, ADPRS, ADSL, AFF2, AFG3L2, AGA, AGK, AGL, AGPAT2, AGPS, AGRN, AGT, AGTPBP1, AGTR1, AGXT, AHCY, AHI1, AIFM1, AIMP1, AIMP2, AIPL1, AIRE, AK2, AKR1D1, ALAD, ALDH18A1, ALDH1A3, ALDH3A2, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDOA, ALDOB, ALG1, ALG11, ALG12, ALG13, ALG14, ALG2, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, ALMS1, ALOX12B, ALOXE3, ALPL, ALS2, ALX3, ALX4, AMACR, AMER1, AMN, AMPD1, AMPD2, AMT, ANK3, ANKLE2, ANKS6, ANO10, ANO5, ANOS1, ANTXR1, ANTXR2, AP1B1, AP1S1, AP1S2, AP3B1, AP3B2, AP3D1, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, APC2, APTX, AQP2, AR, ARFGEF2, ARG1, ARHGDI1, ARHGFE9, ARL13B, ARL3, ARL6, ARL6IP1, ARMC9, ARNT2, ARPC1B, ARSA, ARSB, ARSL, ARV1, ARX, ASAH1, ASCC1, ASL, ASNS, ASPA, ASPH, ASPM, ASS1, ATAD1, ATAD3A, ATCAY, ATIC, ATM, ATOH7, ATP13A2, ATP1A2, ATP2B3, ATP5F1D, ATP5MK, ATP6AP1, ATP6AP2, ATP6V0A2, ATP6V0A4, ATP6V1A, ATP6V1B1, ATP6V1E1, ATP7A, ATP7B, ATP8A2, ATP8B1, ATPAF2, ATR, ATRX, AUH, AVIL, B3GALNT2, B3GALT6, B3GAT3, B3GLCT, B4GALNT1, B4GALT1, B4GALT7, B4GAT1, B9D1, B9D2, BANF1, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BCAP31, BCKDHA, BCKDHB, BCKDK, BCOR, BCS1L, BGN, BHLHA9, BIN1, BLM, BLNK, BLTP1, BMP1, BMP2, BMPER, BMPR1B, BOLA3, BPNT2, BRAT1, BRCA1, BRCA2, BRF1, BRWD3, BSCL2, BSND, BTB, BTK, BUB1B, C12orf57, C19orf12, C1QBP, C2CD3, C2orf69, CA2, CA5A, CA8, CABP2, CACNA1D, CAD, CAMK2A, CANT1, CAPN3, CARD11, CARMIL2, CAR2, CASQ2, CASR, CASR, CAV1, CAVIN1, CBS, CC2D1A, CC2D2A, CCB1, CCDC103, CCDC115, CCDC22, CCDC39, CCDC40, CCDC47, CCDC65, CCDC8, CCDC88A, CCDC88C, CCN6, CCNO, CCNQ, CCT5, CD19, CD247, CD27, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD55, CD70, CD79A, CD79B, CDC14A, CDC45, CDH11, CDH2, CDH23, CDH3, CDIN1, CDK10, CDK5RAP2, CDKL5, CDSN, CDT1, CENPF, CENPJ, CEP104, CEP120, CEP135, CEP152, CEP164, CEP290, CEP41, CEP55, CEP57, CEP63, CEP78, CEP83, CERS1, CERS3, CFAP298, CFAP300, CFAP410, CFAP418, CFL2, CFP, CFTR, CHAT, CHKB, CHM, CHMP1A, CHRDL1, CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, CHST14, CHST3, CHSY1, CHUK, CIB2, CIITA, CILK1, CISD2, CIT, CKAP2L, CLCN1, CLCN2, CLCN4, CLCN5, CLCN7, CLCNKB, CLDN1, CLDN10, CLDN14, CLDN16, CLDN19, CLIC5, CLMP, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLP1, CLPB, CLPP, CLRN1, CNKSR2, CNNM2, CNPY3, CNTNAP1, CNTNAP2, COA6, COA8, COAS2, 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, CTDPI1, CTNNA2, CTNS, CTPS1, CTSA, CTSD, CTSK, CTU2, CUL4B, CUL7, CWC27, CWF19L1, CYB5R3, CYBA, CYBB, CYC1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP24A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP2U1, CYP2U2, 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, DNM1L, DNM2, DNMT3B, DOCK2, DOCK6, DOCK7, DOCK8, DOK7, DOLK, DONSON, DPAGT1, DPH1, DPM1, DPM2, DPYD, DRC1, DSE, DSG1, DSP, DST, DSTYK, DUOX2, DUOXA2, DYM, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2LI1, DYSF, EARS2, EBP, ECEL1, ECHS1, EDA, EDAR, EDARADD, EDN3, EDNRB, EFEMP2, EFL1, EFNB1, EGR2, EIF2AK3, EIF2AK4, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF2S3, EIF4A3, ELAC2, ELMO2, ELMOD3, ELVOL4, ELP1, ELP2, EMC1, EMC10, EMD, EMG1, EML1, ENPP1, ENTDP1, EOGT, EPCAM, EPG5, EPM2A, EPRS1, EPS8, EPS8L2, ERAL1, ERBB3, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L2, ERCC8, ERLIN1, ERLIN2, ESCO2, ESPN, ESRB, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EVC, EVC2, EXOC3L2, EXOSC3, EXOSC8, EXOSC9, EXPH5, EXT2, EXTL3, F10, F13A1, F2, F7, F8, F9, FA2H, FADD, FAH, FAM126A, 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, FGFR3, FGG, FH, FHL1, FIG4, FITM2, FKBP10, FKBP14, FKRP, FKTN, FLAD1, FLNA, FLNB, FLVCR1, FLVCR2, FOLR1, FOXE1, FOXE3, FOXL2, FOXN1, FOXP3, FOXRED1, FRAS1, FREM1, FREM2, FRMPD4, FRRS1L, 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, GPAA1, GPC3, GPC6, GPHN, GPSM2, GPT2, GPX4, GRHL2, GRHPR, 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, HCF1, 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, HYDIN, HYL1, IARS1, IARS2, IBA57, ICOS, IDS, IDUA, IER3IP1, IFIH1, IFNGR1, IFNGR2, IFT122, IFT140, IFT172, IFT27, IFT43, IFT52, IFT74, IFT80, IFT81, IGBP1, IGF1, IGF1R, IGFBP7, IGHMBP2, IGSF1, IHH, IKKB, 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, KDELR2, 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, MAB21L2, MAG, MAGI2, MAGT1, MALT1, MAMLD1, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAOA, MAP3K20, MAPKB1, MARS1, MARVELD2, MASP1, MAT1A, MATN3, MBOAT7, MBTPS2, MC2R, MCCC1, MCCC2, MCEE, MCM4, MCOLN1, MCPH1, MDH2, MECP2, MECP, MED12, MED17, MED23, MED25, MEFV, MEGF10, MEGF8, MEOX1, MESD, MESP2, MET, METTL23, METTL5, MFN2, MFRP, MFSD2A, MFSD8, 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, MTPP, MUSK, MUTYH, MVK, MYBPC1, MYBPC3, MYD88, MYH11, MYH3, MYH7, MYL3, MYMK, MYO15A, MYO18B, MYO3A, MYO5A, MYO5B, MYO6, MYO7A, MYO9A, MYOD1, 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, NECAP1, 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, OCRL, ODAD1, ODAD2, OFD1, OGDH, OPA1, OPA3, OPHN1, ORA1, 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, PPI5K2, 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, PTPRQ, PTRH2, PTS, PUS1, PUS7, PDXN, 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, ROGD1, ROR1, ROR2, RPE65, RPRIP1, RPRIP1L, RPIA, RPL10, RPS6KA3, RRM2B, RSPH1, RSPH3, RSPO2, RSPO4, RSPRY1, RTEL1, RTN4IP1, RTTN, RUC2, 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, SMARCAL1, SMC1A, SMOC1, SMPD1, SMPD4, SMS, SNAP29, SNORD118, SNX10, SNX14, SOD1, SOST, SOX3, SP110, SP7,

SPAG1, SPARC, SPART, SPATA5, SPEG, SPG11, SPINK5, SPINT2, SPR, SPTBN2, SPTBN4, SQSTM1, SRD5A2, SRD5A3, SSR4, ST14, ST3GAL3, ST3GAL5, STAC3, STAG2, STAMPB, STAR, STAT1, STAT2, STAT5B, STIL, STIM1, STN1, STRA6, STRADA, STS, STT3A, STUB1, STX11, STXP2, SUCLA2, SUCLG1, SUFU, SUMF1, SUOX, SURF1, SVBP, SYN1, SYNE1, SYNE4, SYNJ1, SYP, SZT2, TAC3, TACO1, TACR3, TAF1, TAF13, TAF2, TAF6, TAFAZZIN, 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, TGFB1, TGM1, TH, THOC2, THOC6, TIMM50, TIMM8A, TIMMDC1, TJP2, TK2, TMC1, TMCO1, 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, TTC26, TTC7A, TTC8, TTI2, 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, UQCRQ, UROC1, 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, ZDHC9, ZFYVE26, ZIC3, ZMPSTE24, ZNF335, ZNF711, ZNHIT3 (Family planning V.1)

Methoden

FMR1-Repeatanalyse: Zur Bestimmung der Anzahl der CGG-Repeat-Einheiten 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 Repeat-Expansionen X-chromosomal 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 können, 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.

Family Planning Panel Analyse (FPP): 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 im Mosaikstatus, die als ursächlich für eine schwere frühkindliche autosomal dominant vererbte Erkrankung in Frage kommt. Einzelne heterozygote Varianten in Genen, die einem autosomal-rezessivem Erbgang unterliegen, werden nicht berichtet. 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.

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 NovaSeq6000 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. Balancierte Translokationen, uniparentale Disomien, sowie niedrigprozentige Mosaiken können mit dieser Methode nicht erkannt werden. Regionen auf dem Y-Chromosom sowie die 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, <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>).

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.

Für 97,58 % (Ratsuchende) und 97,7 % (Ratsuchender) der untersuchten Regionen wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenziertiefe 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.