

Dr. Jane Doe
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 TÜBINGEN

Name	Fötus von XXX
Patienten-ID	XXXXX
Mutter	XXXXX (*XX.XX.XXXX)
Patienten-ID	XXXXX
Vater	XXXXX (*XX.XX.XXXX)
Patienten-ID	XXXXX
Probeneingang	XX.XX.XXX
Material	Fruchtwasser
Befunddatum	XX.XX.XXXX

Befund molekulargenetische Diagnostik – Fötus von XXXX

Auftrag Trio-Exom-Analyse

Sehr geehrte/r XXXX,

vielen Dank für die Anforderung einer molekulargenetischen Diagnostik.

ERGEBNIS

- **Nachweis einer pathogenen Variante im Gen *PTPN11* im untersuchten Gewebe, die ursächlich für ein Noonan-Syndrom 1 ist.**
- Es wurden keine genomischen Zugewinne oder Verluste in den untersuchten Regionen gefunden, die nach derzeitigem Kenntnisstand als pathogen oder wahrscheinlich pathogen einzustufen sind.
- Die Sequenzierdaten ergaben keinen Hinweis auf eine maternale DNA Kontamination der fötalen Probe.

Gen	Variante	Zygotie			Erbgang	MAF (%)	Bewertung
		Index	Mutter	Vater			
<i>PTPN11</i>	c.922A>G; p.Asn308Asp	het.	-	-	AD	0,01	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

PTPN11, c.922A>G; p.Asn308Asp (het.), NM_002834.5

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
151100	LEOPARD-Syndrom 1 (LPRD1)	AD
156250	Metachondromatose (METCDS)	AD
163950	Noonan-Syndrom 1 (NS1)	AD
607785	Juvenile myelomonozytäre Leukämie verursacht durch somatische oder Keimbahnmutationen in PTPN11 (JMML)	AD

Das Gen **PTPN11** kodiert für das Protein "protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11" (auch bekannt als SHP2), das verschiedenste zelluläre Prozesse wie Zellwachstum und -differenzierung, Mitose und onkogene Transformation reguliert (NCBI Gene). Patienten mit Noonan-Syndrom oder LEOPARD-Syndrom haben häufig milde phänotypische Auffälligkeiten, was die Diagnosestellung erschwert, und aufgrund eines variablen Ausprägungsgrades ist die Penetranz des NS1 und LPRD1 schwierig zu ermitteln. Viele betroffene Erwachsene werden erst nach Geburt eines stärker betroffenen Kindes diagnostiziert (Roberts, aktualisiert 2022, PMID: 20301303, GeneReviews; Gelb und Tartaglia, aktualisiert 2022, PMID: 20301557, GeneReviews®). Patienten mit Noonan-Syndrom 1 oder einem Noonan-ähnlichen Syndrom, verursacht durch eine pathogene **PTPN11**-Keimbahnveränderung mit gain-of-function Effekt, können innerhalb des variablen Spektrums von kongenitalen Herzfehlern, Wachstumsretardierung, Skelettauffälligkeiten, faziellen Dismorphien, Intelligenzminderung, sowie von Anomalien verschiedener Organsysteme betroffen sein. Die Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko, eine juvenile myelomonozytäre Leukämie oder andere maligne Tumoren zu entwickeln (Roberts, aktualisiert 2022, PMID: 20301303, GeneReviews; Jongmans et al., 2011, PMID: 21407260). Pränatal kann sich ein Noonan-Syndrom bereits durch eine erhöhte Nackentransparenz, *jugular lymphatic sacs*, Hydrothorax, Nierenauffälligkeiten, Polyhydramnion, zystisches Hygrom, Herzauffälligkeiten, Hydrops fetalis und Ascites äußern (Croonen et al., 2013, PMID: 23321623).

Die Variante **c.922A>G; p.Asn308Asp** im Gen **PTPN11** wurde beim Fötus im heterozygoten Zustand nachgewiesen. Die Variante wurde nicht in den untersuchten DNA-Proben der Eltern nachgewiesen und ist somit höchstwahrscheinlich *de novo* entstanden. Es handelt sich um die häufigste für ein Noonan-Syndrom ursächliche Veränderung, die bereits vielfach sowohl bei sporadischen Fällen als *de novo* Variante als auch bei familiären Fällen als vererbte Variante beschrieben wurde (u.a. Tartaglia et al., 2002, PMID: 11992261; Baldrige et al., 2017, PMID: 28252636; Olivieri et al., 2021, PMID: 34194850;). Funktionelle Untersuchungen zeigen, dass das veränderte Protein eine erhöhte Tyrosinphosphatase-Aktivität aufweist (Fragale et al., 2004, PMID: 14974085; Keilhack et al., 2005, PMID: 15987685).

Wir stufen die nachgewiesene heterozygote Variante im Gen **PTPN11 als pathogene Variante ein. Sie ist ursächlich für ein Noonan-Syndrom 1.**

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 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. Varianten, die gemäß aktueller Datenlage als benigne, wahrscheinlich benigne oder als Varianten unklarer Signifikanz eingestuft werden, sind nicht aufgeführt. Obwohl unwahrscheinlich, ist es außerdem möglich, dass sich aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die Einschätzung der Pathogenität von Varianten zu einem späteren Zeitpunkt verändern könnte.

HUMANGENETISCHE RELEVANZ

Der Fötus ist heterozygoter Träger einer höchstwahrscheinlich *de novo* entstandenen pathogenen Variante im Gen *PTPN11*.

Die Veränderung im Gen *PTPN11* ist beim Fötus höchstwahrscheinlich *de novo* entstanden. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass bei einem Elternteil ein Keimbahnmosaik vorliegt, das anhand von DNA aus Leukozyten nicht nachgewiesen werden kann. Bei Vorliegen eines Keimbahnmosaiks besteht statistisch gesehen eine geringe Wiederholungswahrscheinlichkeit ein weiteres Kind mit dieser wahrscheinlich pathogenen Variante zu bekommen. Die Abschätzung der Wiederholungswahrscheinlichkeit ist aufgrund der wenigen zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten jedoch schwer vorzunehmen (Basiswissen Humangenetik - Schaaf, Zschocke 2018).

EMPFEHLUNG

Wir empfehlen eine weiterführende klinische Diagnostik und gegebenenfalls nachgeburtlich eine Versorgung entsprechend dem aktuellen Protokoll für ein *PTPN11*-assoziiertes Noonan-Syndrom (Roberts, aktualisiert 2022, PMID: 20301303, GeneReviews).

Befunde einer Pränataldiagnostik müssen gemäß GenDG im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden. Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

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

Es wurde eine Trio-Exom-Sequenzierung beim Fötus und den Eltern durchgeführt.

Berichtet werden nur Varianten, die entsprechend der aktuellen Datenlage als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingestuft werden und mit einer schwerwiegenden Erkrankung im Kindesalter assoziiert sind. Bitte beachten Sie, dass bei der Diagnostik Minderjähriger eine nach aktuellem Kenntnisstand nicht krankheitsauslösende Anlagenträgerschaft für eine Erkrankung nicht berichtet werden darf (GenDG).

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, ACSF3, ACSL4, ACTA1, ACTA2, ACTB, ACTG1, ACTG2, ACTL6B, ACTN2, ACVR2B, ACVRL1, ACY1, ADA, ADAM17, ADAM22, ADAMTS13, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTSL2, ADAR, ADARB1, ADAT3, ADCY1, ADCY5, ADCY6, ADGRG1, ADGRG6, ADGRV1, ADK, ADNP, ADPRS, ADSL, AFF2, AFG3L2, AGA, AGK, AGL, AGPAT2, AGPS, AGRN, AGT, AGTPBP1, AGTR1, AGXT, AHCY, AHDC1, AHI1, AIFM1, AIMP1, AIMP2, AIPL1, AIRE, AK2, AKR1D1, AKT1, AKT2, AKT3, ALAD, ALDH18A1, ALDH1A3, ALDH3A2, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH6A1, ALDH7A1, ALDOA, ALDOB, ALG1, ALG11, ALG12, ALG13, ALG14, ALG2, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, ALMS1, ALOX12B, ALPL, ALS2, ALX3, ALX4, AMACR, AMER1, AMN, AMPD1, AMPD2, AMT, ANK2, ANK3, ANKH, ANKLE2, ANKRD11, ANKS6, ANO10, ANO5, ANOS1, ANTXR1, ANTXR2, AP1B1, AP1S1, AP1S2, AP3B1, AP3B2, AP3D1, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, APC2, APTX, AR, ARCN1, ARFGF2, ARG1, ARHGAP31, ARHGDI, ARHGEF9, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARL13B, ARL3, ARL6, ARL6IP1, ARMC9, ARNT2, ARSA, ARSB, ARSL, ARV1, ARX, ASAH1, ASCC1, ASH1L, ASL, ASNS, ASPA, ASPH, ASPM, ASS1, ASXL1, ASXL2, ASXL3, ATAD1, ATAD3A, ATCAY, ATIC, ATLI, ATM, ATOH7, ATP13A2, ATP1A1, ATP1A2, ATP1A3, ATP2B3, ATP5F1D, ATP5MK, ATP6AP2, ATP6V0A2, ATP6V0A4, ATP6V1A, ATP6V1B1, ATP6V1B2, ATP6V1E1, ATP7A, ATP7B, ATP8A2, ATP8B1, ATPAF2, ATR, ATRX, AUH, AUTS2, AVIL, B3GALNT2, B3GALT6, B3GAT3, B3GLCT, B4GALNT1, B4GALT1, B4GALT7, B4GAT1, B9D1, B9D2, BAG3, BANF1, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BCAP31, BCKDHA, BCKDHB, BCKDK, BCL11A, BCOR, BCS1L, BGN, BHLHA9, BICD2, BIN1, BLM, BLNK, BLTP1, BMP1, BMP2, BMP4, BMPER, BMPR1B, BOLA3, BPNT2, BPTF, BRAF, BRAT1, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BRPF1, BRWD3, BSCL2, BSND, BT, BTK, BUB1B, C12orf57, C19orf12, C1QBP, C2CD3, C2orf69, CA2, CA5A, CA8, CABP2, CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1E, CACNA1G, CAD, CAMK2A, CAMK2B, CAMTA1, CANT1, CAPN3, CARD11, CARMIL2, CARS2, CASK, CASP10, CASR, CAV1, CAVIN1, CBL, CBS, CC2D1A, CC2D2A, CCBE1, CCDC103, CCDC115, CCDC22, CCDC39, CCDC40, CCDC47, CCDC65, CCDC78, CCDC8, CCDC88A, CCDC88C, CCND2, CCNK, CCNO, CCNQ, CCT5, CD19, CD247, CD27, CD2AP, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD70, CD79A, CD79B, CD96, CDC14A, CDC42, CDC42BPB, CDC45, CDH1, CDH2, CDH23, CDH3, CDIN1, CDK10, CDK13, CDK19, CDK5RAP2, CDKL5, CDKN1C, CDON, CDSN, CDT1, CENPF, CENPJ, CEP104, CEP120, CEP135, CEP152, CEP164, CEP290, CEP41, CEP55, CEP57, CEP63, CEP83, CERS1, CERS3, CERT1, CFAP298, CFAP300, CFAP410, CFAP418, CFL2, CFP, CFTR, CHAMP1, CHAT, CHD2, CHD3, CHD4, CHD7, CHD8, CHKB, CHM, CHMP1A, CHRDL1, CHRNA1, CHRNA2, CHRNA4, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, CHST14, CHST3, CHSY1, CHUK, CIB2, CIITA, CILK1, CISD2, CIT, CKAP2L, CLCN1, CLCN2, CLCN4, CLCN5, CLCN7, CLCNKA, CLCNKB, CLDN1, CLDN14, CLDN16, CLDN19, CLIC5, CLMP, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CLP1, CLPB, CLPP, CLRN1, CLTC, CNKSR2, CNNM2, CNOT1, CNOT3, CNPY3, CNTNAP1, CNTNAP2, COA6, COA8, COASY, COCH, COG1, COG2, COG4, COG5, COG6, COG7, COG8, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL13A1, COL17A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL5A1, COL6A1, COL6A2, COL6A3, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COLEC10, COLEC11, COLQ, COMP, 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, CREBBP, CRELD1, CRIPT, CRKL, CRLF1, CRPPA, CRTAP, CRX, CRYAA, CRYAB, CSF1R, CSF2RB, CSF3R, CSNK1E, CSNK2A1, CSNK2B, CSPP1, CSTA, CSTB, CTC1, CTCF, CTDP1, CTNNA2, CTNNB1, CTNND1, CTNS, CTPS1, CTSA, CTSD, CTSK, CTU2, CUL3, CUL4B, CUL7, CWC27, CWF19L1, CXCR4, CYB5R3, CYBA, CYBB, CYC1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP24A1, CYP27A1, CYP27B1, CYP2R1, CYP2U1, CYP4F22, CYP7B1, D2HGDH, DAG1, DARS1, DARS2, DBT, DCAF17, DCC, DCDC2, DCHS1, DCLRE1C, DCX, DDB2, DDC, DDHD1, DDHD2, DDR2, DDX11, DDX3X, DDX59, DDX6, DEAF1, DEGS1, DENND5A, DEPCD5, DGAT1, DGKE, DGUOK, DHCR24, DHCR7, DHDDS, DHH, DHODH, DHTKD1, DHX16, DHX30, DHX37, DIAPH1, DIS3L2, DKC1, DLAT, DLD, DLG3, DLG4, DLL1, DLL3, DLL4, DLX5, DMD, DMP1, DMXL2, DNA2, DNAAF11, DNAAF3, DNAAF4, DNAAF5, DNAAF6, DNAH11, DNAH5, DNAH9, DNAJC12, DNAJC19, DNAJC21, DNAJC3, DNAJC5, DNM1, DNM1L, DNM2, DNMT3A, DNMT3B, DOCK2, DOCK6, DOCK7, DOCK8, DOK7, DOLK, DONSON, DPAGT1, DPF2, DPM1, DPM2, DPYD, DRC1, DSE, DSG1, DSP, DST, DSTYK, DTNA, DUOX2, DUOX2A2, DVL1, DVL3, DYM, DYNC1H1, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2LI1, DYRK1A, DYSF, EARS2, EBF3, EBP, ECEL1, ECHS1, EDA, EDAR, EDARADD, EDN3, EDNRA, EDNRB, EED, EEF1A2, EFEMP2, EFL1, EFN1, EFTUD2, EGR2, EHMT1, EIF2AK3, EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5, EIF2S3, EIF4A3, ELAC2, ELANE, ELMO2, ELMOD3, ELN, ELOVL4, ELP1, ELP2, EMC1, EMC10, EMD, EMG1, EMX2, ENG, ENPP1, ENTPD1, EOGT, EP300, EPB42, EPCAM, EPG5, EPHB4, EPM2A, EPRS1, EPS8,

EPS8L2, ERAL1, ERBB3, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L2, ERCC8, ERF, ERLIN1, ERLIN2, ESCO2, ESPN, ESRRB, ETFA, ETFB, ETFDH, ETHE1, EVC, EVC2, EXOC3L2, EXOSC3, EXOSC8, EXOSC9, EXPH5, EXT1, EXT2, EXTL3, EYA1, EZH2, F10, F13A1, F2, F7, F8, F9, FA2H, FADD, FAH, FAM111A, FAM126A, FAM149B1, FAM161A, FAM20A, FAM20C, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAR1, FAR52, FAS, FASLG, FASTKD2, FAT4, FBLN5, FBN1, FBN2, FBP1, FBXL4, FBXO11, FBXW11, FBXW4, FCSK, FERMT3, FEZF1, FGA, FGB, FGD1, FGD4, FGF10, FGF12, FGF3, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGG, FH, FHL1, FIG4, FITM2, FKBP10, FKBP14, FKRP, FKTN, FLAD1, FLNA, FLNB, FLT4, FLVCR1, FLVCR2, FN1, FOLR1, FOXC1, FOXC2, FOXE1, FOXE3, FOXF1, FOXG1, FOXL2, FOXN1, FOXP1, FOXP3, FOXRED1, FRAS1, FREM1, FREM2, FRMPD4, FRRS1L, FSHB, FTCD, FTL, FTO, FTSJ1, FUCA1, FUT8, FXN, FZD2, G6PC1, G6PC3, GAA, GABBR2, GABRA1, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRG2, GAD1, GALC, GALE, GALK1, GALNS, GALT, GAMT, GAN, GAS8, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GATAD2B, GATM, GBA1, GBA2, GBE1, GCDH, GCH1, GCK, GCSH, GDAP1, GDF1, GDF3, GDF5, GDF6, GDI1, GEMIN4, GFAP, GFER, GFM1, GFM2, GFPT1, GHR, GIPC3, GJA1, GJA8, GJB2, GJB3, GJB6, GJC2, GK, GLA, GLB1, GLDC, GLDN, GLE1, GLI2, GLI3, GLIS2, GLIS3, GLMN, GLRX5, GLS, GLUD1, GLUL, GLYCTK, GM2A, GMNN, GMPPA, GMPPB, GNA11, GNAI3, GNAO1, GNAQ, GNAS, GNB1, GNB5, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNRH1, GNRHR, GNS, GOLGA2, GORAB, GOSR2, GOT2, GPAA1, GPC3, GPC6, GPHN, GPSM2, GPT2, GPX4, GREB1L, GRHL2, GRHL3, GRHR, GRIA2, GRIA3, GRID2, GRIK2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D, GRIP1, GRM1, GRM7, GRXCR1, GSS, GTF2H5, GTPBP3, GUCY2C, GUF1, GUSB, GYS1, GZF1, H1-4, HACD1, HACE1, HADH, HADHA, HADHB, HAMP, HARB1, HARS2, HAX1, HBB, HCCS, HCFC1, HCN1, HDAC4, HDAC8, HECW2, HEPACAM, HERC1, HERC2, HES7, HESX1, HEXA, HEXB, HFE, HGF, HGSNAT, HIBCH, HIKESHI, HINT1, HIVEP2, HJV, HK1, HLCS, HMGCL, HMGCS2, HMX1, HNF1B, HNF4A, HNRNP2, HNRNP3, HNRNPU, HOGA1, HOXA1, HOXA13, HOXC13, HOXD13, HPD, HPDL, HPGD, HPR1, HPS1, HPSE2, HRAS, HSD11B2, HSD17B10, HSD17B3, HSD17B4, HSD3B2, HSD3B7, HSPA9, HSPD1, HSPG2, HTRA2, HUWE1, HYAL1, HYDIN, HYL1, IARS1, IARS2, IBA57, ICS, IDS, IDUA, IER3IP1, IFIH1, IFITM5, IFNGR1, IFNGR2, IFT122, IFT140, IFT172, IFT43, IFT52, IFT74, IFT80, IFT81, IGBP1, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFBP7, IGHMBP2, IGSF1, IHH, IKKBK, IL11RA, IL12RB1, IL1RAPL1, IL1RN, IL21R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL7R, ILDR1, INPP5E, INPP5K, INPL1, INS, INSR, INTU, INVS, IPO8, IQCB1, IQSEC1, IQSEC2, IRAK4, IRF2BPL, IRF6, IRF8, IRX5, ISCA1, ISCA2, ITCH, ITFG2, ITGA3, ITGA6, ITGA7, ITGA8, ITGB4, ITK, ITPA, ITPR1, IVD, JAG1, JAGN1, JAK3, JAM2, JAM3, KANK1, KANSL1, KARS1, KAT5, KAT6A, KAT6B, KAT8, KATNB1, KATNIP, KBTBD13, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNC3, KCNE1, KCNH1, KCNJ1, KCNJ10, KCNJ11, KCNJ6, KCNMA1, KCNQ1, KCNQ2, KCNQ3, KCNQ5, KCNT1, KCTD1, KCTD7, KDELRL2, KDM5B, KDM5C, KDM6A, KIAA0586, KIAA0753, KIDINS220, KIF11, KIF14, KIF1A, KIF1C, KIF22, KIF2A, KIF5A, KIF5C, KIF7, KIFBP, KIRREL3, KISS1R, KLF1, KLHL15, KLHL40, KLHL41, KLHL7, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KMT2E, KMT5B, KNL1, KPTN, KRAS, KRIT1, KRT10, KRT18, KRT8, KY, L1CAM, L2HGDH, LAGE3, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LAMB2, LAMB3, LAMC2, LAMC3, LAMP2, LARGE1, LARP7, LARS1, LARS2, LAS1L, LAT, LBR, LDB3, LEMD3, LETM1, LFNG, LGI4, LHB, LHCGR, LHFPL5, LHX3, LHX4, LIAS, LIFR, LIG4, LIMS2, LINS1, LIPA, LIPT1, LMBRD1, LMNA, LMDB3, LMX1B, LNPK, LONP1, LOXHD1, LPIN2, LRBA, LRP2, LRP4, LRP5, LRPPRC, LRRC56, LRTOMT, LTBP2, LTBP3, LTBP4, LYRM4, LYRM7, LYST, LZTFL1, LZTR1, MAB2L2, MACF1, MAF, MAFB, MAG, MAGEL2, MAGI2, MAGT1, MALT1, MAMLD1, MAN1B1, MAN2B1, MANBA, MAOA, MAP1B, MAP2K1, MAP2K2, MAP3K1, MAP3K20, MAP3K7, MAPK8IP3, MAPRE2, MARS1, MARVELD2, MASP1, MAT1A, MATN3, MBD5, MBOAT7, MBTPS2, MC2R, MCCC1, MCCC2, MCEE, MCM4, MCOLN1, MCPH1, MDH2, MECOM, MECP2, MECR, MED12, MED12L, MED13, MED13L, MED17, MED23, MED25, MEF2C, MEFV, MEGF10, MEGF8, MEIS2, MEOX1, MESD, MESP2, MET, METTL5, MFN2, MFRP, MFSD2A, MFSD8, MGAT2, MGME1, MGP, MICOS13, MICU1, MID1, MIPER, MIR17HG, MITF, MKKS, MKS1, MLC1, MLPH, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MMP13, MMP21, MMUT, MN1, MNX1, MOCS1, MOCS2, MOGS, MORC2, MPDU1, MPDZ, MPI, MPL, MPLKIP, MPV17, MPZ, MPZL2, MRE11, MRPL3, MRPL44, MRPS14, MRPS16, MRPS2, MRPS22, MRPS34, MSL3, MSMO1, MSN, MSRB3, MSX1, MSX2, MT-ATP6, MTFMT, MTHFD1, MTHFR, MTM1, MTO1, MTOR, MTR, MTRFR, MTRR, MTPP, MUSK, MUTYH, MVK, MYBPC1, MYBPC3, MYCN, MYD88, MYH11, MYH3, MYH6, MYH7, MYH8, MYH9, MYL3, MYO15A, MYO18B, MYO3A, MYO5A, MYO5B, MYO6, MYO7A, MYO9A, MYOD1, MYPN, MYRF, MYSM1, MYT1L, NAA10, NAA15, NACC1, NADSYN1, NAGA, NAGLU, NAGS, NALCN, NANS, NARS1, NARS2, NAXD, NAXE, NBAS, NBEA, NBN, NCAPD3, NCF2, NCF4, NCKAP1L, NDE1, NDN, NDP, 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, NEDD4L, NEK1, NEK8, NEK9, NEMF, NEU1, NEUROG3, NEXMIF, NF1, NFASC, NFIA, NFIB, NFIX, NFKBIA, NFU1, NGF, NGLY1, NHEJ1, NHLRC1, NHP2, NHS, NIPAL4, NIPBL, NKAP, NKX2-1, NKX2-5, NKX2-6, NKX3-2, NKX6-2, NLRC4, NLRP3, NMNAT1, NNT, NODAL, NOG, NONO, NOP10, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOVA2, NPC1, NPC2, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPHS1, NPHS2, NPR2, NR0B1, NR1H4, NR2F1, NR2F2, NR3C2, NR5A1, NRAS, NRROS, NRXN1, NRXN3, NSD1, NSDHL, NSMCE2, NSMCE3, NSUN2, NT5C2, NT5C3A, NTNG2, NTRK1, NTRK2, NUBPL, NUDT3, NUP107, NUP133, NUP188, NUP62, NUP88, NUP93, NYX, OBSL1, OCLN, OCRL, ODAD1, ODAD2, ODAD3, ODAPH, OFD1, OGDH, OPA1, OPA3, OPHN1, ORAI1, ORC1, ORC4, ORC6, OSSEP, OSTM1, OTC, OTOA, OTOF, OTOG, OTOGL, OTUD6B, OTULIN, OTX2, OXCT1, OXR1, P3H1, P4HB, PACS1, PACS2, PAFAH1B1, PAH, PAK3, PALB2, PAM16, PANK2, PAPSS2, PARN, PARS2, PAX2, PAX3, PAX6, PAX8, PC, PCARE, PCBD1, PCCA, PCCB, PCDH15, PCDH19, PCGF2, PCK1, PCNT, PCYT1A, PCYT2, PDCD10, PDE10A, PDE4D, PDE6D, PDE6G, PDGFRB, PDHA1,

PDHB, PDHX, PDP1, PDSS1, PDSS2, PDX1, 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, PHACTR1, PHEX, PHF21A, PHF6, PHF8, PHGDH, PHIP, PHKG2, PHOX2B, PI4KA, PIBF1, PIEZO1, PIEZO2, PIGA, PIGB, PIGG, PIGK, PIGL, PIGN, PIGO, PIGP, PIGQ, PIGS, PIGT, PIGV, PIGY, PIK3CA, PIK3CD, PIK3R1, PIK3R2, PIP5K1C, PISD, PITX1, PITX2, PITX3, PJVK, PKD1L1, PKHD1, PKLR, PLA2G6, PLAA, PLCB1, PLCB4, PLCE1, PLCG2, PLEC, PLEKHG2, PLEKHG5, PLG, PLK4, PLOD1, PLOD2, PLOD3, PLP1, PLPBP, PLS3, PLVAP, PMM2, PMP22, PMPCA, PMPCB, PNKP, PNP, PNPLA1, PNPLA8, PNPO, PNPT1, POC1A, POC1B, POGZ, POLA1, POLD1, POLE, POLG, POLG2, POLR1A, POLR1B, POLR1C, POLR1D, POLR3A, POLR3B, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMP, POMT1, POMT2, POP1, POR, PORCN, POU1F1, POU3F4, PPA2, PPIB, PPIP5K2, PPM1D, PPP1CB, PPP1R12A, PPP1R15B, PPP1R21, PPP2CA, PPP2R1A, PPP2R5D, PPP3CA, PPT1, PQBP1, PRDM12, PRDM15, PRDM16, PRDM5, PRDX1, PREPL, PRF1, PRICKLE1, PRKAG2, PRKAR1A, PRKDC, PRKD1, PRKDC, PRMT1, PROC, PRODH, PROP1, PROS1, PRPS1, PRRT2, PRRX1, PRSS12, PRSS56, PRUNE1, PRX, PSAP, PSAT1, PSMB8, PSMD12, PSPH, PTCH1, PTCHD1, PTDSS1, PTEN, PTF1A, PTH1R, PTHLH, PTPN11, PTPN14, PTPN23, PTPRC, PTPRQ, PTRH2, PTS, PUF60, PURA, PUS1, PUS7, PXDN, PYCR1, PYCR2, PYGL, PYGM, PYROXD1, QARS1, QDPR, QRICH1, RAB11A, RAB11B, RAB18, RAB23, RAB27A, RAB39B, RAB3GAP1, RAB3GAP2, RAC1, RAC2, RAD21, RAD50, RAD51C, RAF1, RAG1, RAG2, RAI1, RALGAPA1, RAPSN, RARB, RARS1, RARS2, RASA1, RAX, RB1, RBBP8, RBCK1, RBM10, RBM8A, RBPJ, RDH11, RDX, RECQL4, RELN, REN, RERE, RET, RETREG1, RFT1, RFX5, RFX6, RFXANK, RFXAP, RHOA, RHOB2, RIC1, RIMS2, RIN2, RINT1, RIPK1, RIPK4, RIPOR2, RIT1, RLIM, RMND1, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNASET2, RNF113A, RNF13, RNF135, RNF168, RNU4ATAC, ROBO3, ROGDI, ROR1, ROR2, RORA, RPE65, RPGRI1, RPGRI1L, RPIA, RPL10, RPL11, RPL13, RPL26, RPL5, RPS19, RPS26, RPS28, RPS29, RPS6KA3, RPS7, RRM2B, RSPH1, RSPH3, RSPO2, RSPO4, RSPRY1, RTEL1, RTN4IP1, RTTN, RUNX2, RUSC2, RXYLT1, RYR1, S1PR2, SACS, SALL1, SALL4, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SARS2, SASS6, SATB2, SBDS, SBF1, SC5D, SCAMP5, SCAPER, SCARF2, SCN11A, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN8A, SCN9A, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SCO1, SCO2, SCYL1, SCYL2, SDCCAG8, SDHA, SDHAF1, SDHD, SEC23B, SEC24D, SELENOI, SELENON, SEPSECS, SERAC1, SERPINB6, SERPINF1, SERPINH1, SET, SETBP1, SETD1A, SETD2, SETD5, SETX, SF3B4, SFTPB, SFTPC, SFXN4, SGCA, SGCB, SGCD, SGCE, SGCG, SGPL1, SGSH, SH2D1A, SH3PXD2B, SHANK1, SHANK2, SHH, SHOC2, SHOX, SHROOM4, SIK1, SIL1, SIM1, SIN3A, SIX1, SIX3, SIX5, SKI, SKIC2, SKIC3, SLC10A7, SLC12A1, SLC12A3, SLC12A5, SLC12A6, SLC13A5, SLC16A1, SLC16A2, SLC17A5, SLC18A3, SLC19A2, SLC19A3, SLC1A2, SLC22A5, SLC25A1, SLC25A12, SLC25A13, SLC25A15, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A22, SLC25A24, SLC25A26, SLC25A3, SLC25A38, SLC25A4, SLC25A42, SLC26A2, SLC26A3, SLC26A4, SLC26A5, SLC26A7, SLC27A4, SLC2A1, SLC2A10, SLC2A2, SLC30A10, SLC33A1, SLC34A1, SLC34A3, SLC35A1, SLC35A2, SLC35A3, SLC35C1, SLC35D1, SLC37A4, SLC39A13, SLC39A8, SLC3A1, SLC46A1, SLC4A1, SLC4A11, SLC4A4, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A1, SLC5A5, SLC5A6, SLC5A7, SLC6A1, SLC6A3, SLC6A5, SLC6A8, SLC6A9, SLC7A7, SLC9A1, SLC9A3, SLC9A6, SLX4, SMAD3, SMAD4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCAL1, SMARCB1, SMARCC2, SMARCD1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMCHD1, SMO, SMOC1, SMPD1, SMPD4, SMS, SNAP29, SNORD118, SNRPB, SNX10, SNX14, SOD1, SON, SOS1, SOS2, SOX10, SOX11, SOX17, SOX2, SOX3, SOX5, SOX6, SOX9, SP110, SP7, SPAG1, SPARC, SPART, SPAST, SPATA5, SPECC1L, SPEG, SPG11, SPINK5, SPINT2, SPR, SPRED1, SPTAN1, SPTBN1, SPTBN2, SPTBN4, SPTLC2, SQSTM1, SRCAP, SRD5A2, SRD5A3, SRP54, SRY, SSR4, ST14, ST3GAL3, ST3GAL5, STAC3, STAG1, STAG2, STAMPB, STAR, STAT1, STAT2, STAT5B, STEEP1, STIL, STIM1, STN1, STRA6, STRADA, STS, STT3A, STX11, STX1B, STXBP1, STXBP2, SUCLA2, SUCLG1, SUFU, SUMF1, SUOX, SURF1, SUZ12, SVBP, SYN1, SYNE1, SYNE4, SYNGAP1, SYNJ1, SYP, SYT1, SZT2, TAB2, TAC3, TACO1, TACR3, TAF1, TAF13, TAF2, TAF6, TAFAZZIN, TANGO2, TAOK1, TAPT1, TARS2, TASP1, TAT, TBC1D20, TBC1D23, TBC1D24, TBC1D8B, TBCD, TBCE, TBCK, TBL1XR1, TBR1, TBX1, TBX15, TBX18, TBX20, TBX22, TBX3, TBX4, TBX5, TBXAS1, TCAP, TCF12, TCF20, TCF4, TCIRG1, TCN2, TCOF1, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TDP2, TECPR2, TECTA, TEK, TELO2, TENM3, TENT5A, TERT, TFAP2A, TFAP2B, TFR2, TGDS, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TGFB3R1, TGFB3R2, TGIF1, TGM1, TH, THAP1, THOC2, THOC6, THRA, TIMM50, TIMM8A, TIMMDC1, TINF2, TJP2, TK2, TKT, TLK2, TMC1, TMC01, TMEM107, TMEM126B, TMEM132E, TMEM138, TMEM165, TMEM199, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM260, TMEM38B, TMEM43, TMEM67, TMEM70, TMEM94, TMIE, TMPRSS3, TMPRSS6, TMTC3, TMX2, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF13B, TNFSF11, TNNT1, TOE1, TOP3A, TP53, TP53RK, TP63, TP11, TPK1, TPM2, TPM3, TPO, TPP1, TPRKB, TPRN, TRAF3IP1, TRAIIP, TRAK1, TRAPPC11, TRAPPC12, TRAPPC2, TRAPPC4, TRAPPC9, TREX1, TRIM2, TRIM32, TRIM37, TRIO, TRIOBP, TRIP11, TRIP12, TRIP13, TRIP4, TRIT1, TRMT1, TRMT10A, TRMT10C, TRMT5, TRMU, TRNT1, TRPM1, TRPM6, TRPS1, TRPV3, TRPV4, TRPV6, TRRAP, TSC1, TSC2, TSEN15, TSEN2, TSEN54, TSFM, TSHB, TSHR, TSPAN7, TSPPEAR, TSPYL1, TTC19, TTC21B, TTC26, TTC7A, TTC8, TTN, TTPA, TUBA1A, TUBA8, TUBB, TUBB2A, TUBB2B, TUBB3, TUBB4A, TUBG1, TUBGCP2, TUBGCP6, TUFM, TUSC3, TWIST1, TWIST2, TWNK, TXN2, TXNDC15, TXNL4A, TYK2, TYMP, TYR, TYRP1, UBA1, UBA5, UBE2A, UBE2T, UBE3A, UBE3B, UBR1, UBTF, UCHL1, UFC1, UFM1, UGDH, UGP2, UGT1A1, UMPS, UNC13D, UNC80, UPB1, UPF3B, UPK3A, UQCC2, UQCRB, UQCRC2, UQCRCF1, UQCRCQ, UROC1, UROS, USB1, USH1C, USH1G, USH2A, USP18, USP53, USP7, USP9X, UVSSA, VAC14, VAMP1, VAMP2, VANGL1, VARS2, VDR, VIPAS39, VLDLR, VPS11, VPS13B, VPS13D, VPS33A, VPS33B, VPS37A, VPS41, VPS45, VPS51, VPS53, VRK1, VSX2, WAC, WARS2, WAS, WASF1, WASHC5, WBP2, WDFY3, WDPCP, WDR11, WDR19, WDR26, WDR35, WDR37, WDR4, WDR45, WDR45B, WDR62, WDR73, WDR81, WHRN, WNK1, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT2B, WNT3, WNT4, WNT5A, WNT7A,

WRAP53, WRN, WT1, WWOX, XIAP, XPA, XPC, XRCC2, XRCC4, XYLT1, XYLT2, YAP1, YARS2, YIF1B, YWHAG, YY1, ZAP70, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB24, ZC3H14, ZC4H2, ZDHC9, ZEB2, ZFP57, ZFPM2, ZFYVE26, ZIC1, ZIC2, ZIC3, ZMIZ1, ZMPSTE24, ZMYND10, ZMYND11, ZNF335, ZNF423, ZNF462, ZNF469, ZNF711, ZNHIT3 (schwerwiegende Erkrankungen im Kindesalter)

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 NovaSeq6000 System analysiert.

NGS basiertes CNV-Calling: (nicht anwendbar auf das mitochondriale Genom) 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. 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 Mosaik 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 % 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. X-chromosomale Varianten, die in öffentlichen Datenbanken mindestens 50 Mal hemizygot gelistet sind und laut HGMD-Datenbank nicht als krankheitsverursachend gelten, werden von der Analyse ausgeschlossen. Unsere Qualitätskriterien erfordern bei Nichterreichen einer informativen Sequenzierungstiefe mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine lokale Re-Sequenzierung mittels herkömmlicher Sanger-Technologie. 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.

Trio-Analyse: Varianten, die beim Fötus und den Eltern gefunden wurden, wurden verglichen und auf folgende Fälle gefiltert: *de novo*, compound-heterozygote oder homozygote Varianten beim Fötus bei heterozygoten Eltern und ggf. hemizygoten Varianten beim Fötus bei heterozygoter Mutter für Varianten auf dem X-Chromosom.

Für 96,39 % (Index), 97,82 % (Mutter) und 97,71 % (Vater) der untersuchten Regionen wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenzierungstiefe von min. 30X der kodierenden Bereiche erreicht.

Für die Beurteilung der Varianten wurden die klinischen Informationen herangezogen, die uns zum Zeitpunkt der Auswertung vorlagen. Befundet werden nur Varianten, die entsprechend der aktuellen Datenlage nicht als benigne, wahrscheinlich benigne oder Varianten unklarer Signifikanz eingestuft wurden. Synonyme Varianten in mitochondrial kodierten Genen werden als benigne bewertet. Zur *in silico*-Vorhersage wurden die Programme MetaLR (Dong et al., 2015, PMID: 2552646), 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.