

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

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

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

Indikation Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, Neuropathie

Auftrag Repeat-Analysen: *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *CACNA1A*, *ATXN7*, *TBP* und *FXN*

Ergebnis: Auffälliger Befund

- Nachweis einer pathologischen Repeat-Expansion im Gen *ATXN2* (SCA2), die ursächlich für eine Spinocerebelläre Ataxie Typ 2 bei Ihrem Patienten ist.
- Kein Nachweis einer pathologischen Repeat-Expansion in den Genen *ATXN1* (SCA1), *ATXN3* (SCA3), *CACNA1A* (SCA6), *ATXN7* (SCA7), *TBP* (SCA17) und *FXN* (FRDA).

Gen	Phänotyp	OMIM	Erbgang	Allel 1	Allel 2	Normal	Intermediär	Pathologisch ab
<i>ATXN2</i>	SCA2	#183090	AD	22±1	35±1	bis 31 Repeats	32	>32 Repeats

Empfehlung

Wir empfehlen eine weiterführende klinische Diagnostik und Versorgung entsprechend dem aktuellen Protokoll für die spinocerebelläre Ataxie Typ 2 (Pulst, aktualisiert 2019, PMID: 20301452, GeneReviews).

Eine prädiktive Untersuchung bezüglich der nachgewiesenen Repeat-Expansion im Gen *ATXN2* bei adulten, asymptomatischen Familienmitgliedern kann erst nach Durchführung einer humangenetischen Beratung erfolgen.

Humangenetische Relevanz

Ihr Patient ist heterozygoter Träger einer pathologischen Repeat-Expansion im Gen *ATXN2*, 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

ATXN2

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
183090	Spinozerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2)	AD

Das **ATXN2**-Gen kodiert für das Protein Ataxin-2, das ubiquitär exprimiert wird und dessen Funktion bisher nicht vollständig geklärt ist. Vermutlich kommt dem RNA-bindenden Protein eine Rolle bei der Regulation von endozytotischen Prozessen sowie der Genexpression zu (Nonis et al., 2008, PMID:18602463; Yokoshi et al., 2014, PMID: 24954906). Die Expansion eines CAG-Repeats in **ATXN2** ist in einem autosomal dominanten Erbgang ursächlich für die Ausprägung einer spinozerebellären Ataxie Typ 2 (SCA2, OMIM #183090). Klinisch ist die SCA2 durch eine progressive zerebelläre Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus oder langsame sakkadierte Augenbewegungen mit Beginn der Symptomatik in der dritten oder vierten Lebensdekade charakterisiert.

ATXN2, Repeat-Expansion: 35±1 CAG-Repeats (het.)

Klassifizierung:	Pathogen
------------------	----------

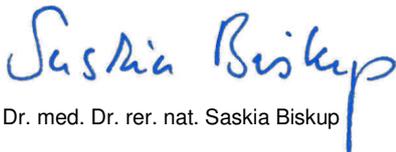
Für jede genetische Diagnostik wird eine genetische Beratung empfohlen, insbesondere wenn eine genetische Erkrankung diagnostiziert wurde.

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

Validiert durch: XXX

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup

Fachärztin für Humangenetik

Ergänzende Informationen

Untersuchte Regionen **ATXN1** (SCA1-Repeat), **ATXN2** (SCA2-Repeat), **ATXN3** (SCA3-Repeat), **CACNA1A** (SCA6-Repeat), **ATXN7** (SCA7-Repeat), **TBP** (SCA17-Repeat), **FXN** (FRDA-Repeat)

Methoden **Repeatanalyse:** Repeat-überspannende Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR) wurden zur Bestimmung der Kopienanzahl des CAG-Repeats in den entsprechenden Bereichen der Gene **ATXN1**, **ATXN2**, **ATXN3**, **CACNA1A**, **ATXN7** und **TBP** durchgeführt. Anschließend wurden die PCR-Fragmente mittels Kapillarelektrophorese aufgetrennt und deren Größe bestimmt.

Eine Repeat-überspannende Polymerase-Ketten-Reaktionen (PCR) wurde zur Bestimmung der Kopienanzahl des GAA-Repeats im ersten Intron des **FXN**-Gens durchgeführt. Zusätzlich wurde eine sog. triplet-repeat-primed-PCR (TP-PCR, Ciotti et al., 2004, PMID: 15507666) zur Detektion sehr großer Repeat-Expansions durchgeführt. Anschließend wurden die PCR-Fragmente mittels Kapillarelektrophorese aufgetrennt und deren Größe bestimmt.

Bei homozygotem Befund kann das (seltene) Vorliegen einer sehr großen Expansion, welche mittels PCR nicht nachweisbar wäre, grundsätzlich nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Im Falle einer molekulargenetischen Diagnostik beruhend auf PCR-basierten Methoden können wir das unwahrscheinliche Vorliegen eines sog. *allelic dropout* aufgrund von seltenen Varianten in einer Primerbindestelle nicht mit Sicherheit 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.

Appendix

Bei der durchgeführten Repeat-Analyse konnte in den folgenden Genen keine nach heutigem wissenschaftlichem Kenntnisstand als pathogen eingestuft Repeat-Expansions nachgewiesen werden:

Gen	Phänotyp	OMIM	Erbgang	Allel 1	Allel 2	Normal	Intermediär	Pathologisch ab
<i>ATXN1</i>	SCA1	#164400	AD	31±1	32±1	bis 35 Repeats	36-38	>38 Repeats
<i>ATXN3</i>	SCA3	#109150	AD	15±1	23±1	bis 44 Repeats	45-59	>59 Repeats
<i>CACNA1A</i>	SCA6	#183086	AD	11±1	13±1	bis 18 Repeats	19	>19 Repeats
<i>ATXN7</i>	SCA7	#164500	AD	11±1	11±1	bis 27 Repeats	28-36	>36 Repeats
<i>TBP</i>	SCA17	#607136	AD	37±1	38±1	bis 40 Repeats	41-48	>48 Repeats
<i>FXN</i>	FRDA	#229300	AR	17±1	20±1	bis 33 Repeats	34-65	>65 Repeats

Anmerkung: bei homozygotem Befund kann das (seltene) Vorliegen einer sehr großen Expansion, welche mittels PCR nicht nachweisbar wäre, grundsätzlich nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.