CeGaT

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

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

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

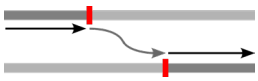
Molekulargenetischer Befund – XXX, XX (*TT.MM.JJJJ)

Indikation Z.n. Frühgeburt und intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), motorische Entwicklungsverzögerung, generalisierte Krampfanfälle, Enzephalopathie, schlafassoziierte tonisch-klonische Anfälle, Dystonie, Epikanthus, Vorhofseptumdefekt, Herzinsuffizienz, Tachykardie, erhöhte elektrische Aktivität des linken Ventrikels, unvollständiger Rechtsschenkelblock, pulmonalarterielle Hypertonie, Anämie, Muskelhypotonie

Auftrag Whole-Genome Diagnostik

Ergebnis: Auffälliger Befund

- **Es wurde eine unbalancierte Translokation zwischen 3p25.3 und 5p15.32 nachgewiesen, die zu einer pathogenen terminalen Deletion von ca. 10,1 Mb auf 3pterp25.3 (einschließlich der Gene *BRPF1* und *SETD5*) und einem pathogenen terminalen Zugewinn von ca. 6,3 Mb (73 Gene*) von 5pterp15.32 führt. Deletionen auf 3p25 stehen im Zusammenhang mit dem 3p-Syndrom, was mit dem klinischen Phänotyp Ihrer Patientin vereinbar ist.**

Typ		Chromosomale Bruchpunkte / ISCN (2024)	Betroffene Gene / Assoziiertes Syndrom
unbalancierte Translokation		**(chr5:6250193, chr3:10127305)** **seq[GRCh37] der(3)t(3;5)(p25.3;p15.32) NC_000003.11:g.pter_10127305delins [NC_000005.9:g.pter_6250193]**	**-**

Chromosomale Region	Art der Imbalance	Größe	ISCN (2024)	Mikrodeletionssyndrom / Betroffene Gene
3p26.3p25.3	**Deletion (1 Kopie)**	**10,1 Mb**	**seq[hg19] 3p26.3p25.3(1_10127594)×1**	**3p-Syndrom**
5p15.33p15.32	**Zugewinn (3 Kopien)**	**6,3 Mb**	**seq[hg19] 5p15.33p15.32(1_6250193)×3**	**47 Gene***

* Die in der befundeten Kopienzahlveränderung enthaltenen aber nicht namentlich aufgeführten Gene sind unserer Kenntnis nach nicht in ursächlichem Zusammenhang mit der Erkrankung Ihrer Patientin beschrieben. Ohne weitere funktionelle Informationen sind sie daher nicht evaluierbar und wir haben auf eine detaillierte Beschreibung verzichtet.

Empfehlung

Wir empfehlen eine zytogenetische oder molekularzytogenetische Untersuchung der Eltern, um festzustellen, ob die unbalancierte Translokation bei der Patientin infolge einer balancierten Translokation bei einem Elternteil aufgetreten ist.

Humangenetische Relevanz

Die Patientin ist Trägerin einer unbalancierten Translokation, die für die Familienplanung und auch für Verwandte relevant sein können.

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

Klinische Information und Varianten-Interpretation

Unbalancierte Translokation

mit den chromosomalen Bruchpunkten: (chr5:6250193, chr3:10127305)

Evidenz
Die unbalancierte Translokation zwischen chr5:6250193 und chr3:10127305 führt zu einem derivativen Chromosom 3 mit einer terminalen 3p26.3–p25.3-Deletion und einem 5p15.33–p15.32-Zugewinn, wodurch mehrere dosissensitive Gene betroffen sind und ein pathogenes genomisches Ungleichgewicht verursacht wird.

Klassifizierung:
pathogen

B	LB	VUS	LP	**P**

3p26.3p25.3 (10,1 Mb, het. Deletion)

OMIM / Referenz	Phänotyp
613792	3p-Syndrom

Die distale Monosomie 3p ist ein seltene Chromosomenstörung, die aus einer partiellen Deletion des kurzen Arms von Chromosom 3 resultiert und einen sehr variablen Phänotyp aufweist, der typischerweise durch prä- und postnatale Wachstumsverzögerung, Intelligenzminderung, Entwicklungsverzögerung und kraniofaziale Dysmorphie (Mikrozephalie, Trigonozephalie, nach unten geneigte Lidspalten, Telekanthus, Ptosis, Mikrognathie) gekennzeichnet ist. Postaxiale Polydaktylie, Hypotonie, Nierenanomalien und angeborene Herzfehler (z. B. atrioventrikulärer Septumdefekt) können auch damit einhergehen. Die Größe der Deletion variiert zwischen den betroffenen Personen und reicht von etwa 150 kb bis 11 Mb. Sie kann zwischen 4 und 71 bekannte Gene umfassen. Einige der kritischen Gene in dieser Region sind *SETD5*, *BRPF1* und *VHL*. Es wird vermutet, dass die Deletion des *SETD5*-Gens höchstwahrscheinlich den größten Beitrag zum typischen Phänotyp des 3p25-Deletionssyndroms leistet. Ein Genotyp-/Phänotyp-Vergleich von Patienten mit Deletionen, die entweder *BRPF1* oder *SETD5* betreffen, und solchen mit Deletionen, die beide Gene betreffen, deutete darauf hin, dass der Einschluss eines der beiden Gene in die Deletion eine leichte bis mittelschwere Intelligenzminderung verursacht, während der Einschluss beider Gene eine schwerere Intelligenzminderung verursacht. Zu den Merkmalen, die bei Patienten mit betroffenem *BRPF1*-Gen gehäuft auftreten, gehören Ptosis und/oder Blepharophimose, Strabismus, Kleinwuchs und ein kleiner Kopfumfang (OMIM #613792; ORPHA: 1620; Keuchler et al., 2015, PMID: 25138099).

Evidenz
Deletionen der betroffenen chromosomalen Region wurden bereits als ursächlich für ein Deletionssyndrom beschrieben.
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).

Klassifizierung:
pathogen

B	LB	VUS	LP	**P**

5p15.33p15.32 (6,3 Mb, het. Duplikation)

Evidenz
Der Zugewinn betrifft eine chromosomale Region, in der viele Protein-kodierende Gene liegen.
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).

Klassifizierung:
pathogen

B	LB	VUS	LP	**P**

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

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

Mit freundlichen Grüßen

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

Fachärztin für Humangenetik

Ergänzende Informationen

Whole-Genome Diagnostics

Die genetische Analyse wurde mit einer Gesamtgenom-Sequenzierung (WGS) durchgeführt. Für die Auswertung können folgende diagnostisch relevante Daten erhoben werden:

- Proteinverändernde Sequenz-Varianten (SNVs und Small Indels) in allen bekannten Genen
- Sequenz-Varianten in nicht proteinkodierenden RNA-Genen
- Splicing-relevanter Veränderungen in intronischen und nicht-translatierten (UTR-) Bereichen
- Sequenzvarianten im gesamten mitochondrialen Genom
- Kopienzahlveränderungen (Deletionen & Duplikationen), die sich auf die Aktivität von Genen auswirken
- Strukturelle Varianten (Translokationen, Inversionen, Insertionen), die Gene unterbrechen oder in ihrer Aktivität beeinflussen, oder neue Fusionsgene bilden können
- pharmakogenetische Varianten mit hoher Evidenz
- Veränderungen in genomische Regionen, die mit Repeat-Erkrankungen assoziiert sind
- Screening auf Infektionen mit Humane Papillomaviren HPV, Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV), Herpes-simplex-Viren (HSV) 1 and 2, Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis), Varicella-Zoster-Virus (humanes Herpesvirus Typ 3), Parvovirus B19 (Fifth disease), and Treponema pallidum (Syphilis)

Bitte beachten Sie, dass die Datenauswertung auf dem angegebenen Phänotyp basiert. Daher sind nicht alle der oben genannten Merkmale für jeden Fall relevant und die Befundung ist auf phänotypisch relevante Varianten beschränkt. Weitere methodische Informationen zur spezifischen Diagnostik für diese Patientin finden Sie nachfolgend.

Untersuchte Regionen

Für die oben genannte Patientin wurde eine Genom-Sequenzierung durchgeführt.

Allgemeine Hinweise

Varianten in nicht untersuchten Bereichen des analysierten Gens (z.B. weit entfernt liegende Enhancer), in Bereichen mit multiplen Kopien hoher Sequenzhomologie sowie Repeat-Expansionen können nicht sicher erfasst und somit nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren können Mosaike 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.

Information zur Interpretation der Tabellen

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

Methoden

Sequenzierung: Das gesamte Genom wurde 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. Die so erhaltenen Sequenzen wurden durch die Illumina DRAGEN Bio-IT Platform v4.4 gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Sequenzduplikate, die wahrscheinlich auf die Amplifikation zurückzuführen sind, wurden entfernt. Anhand der verbleibenden Sequenzen hoher Qualität wurden genomweit Sequenzvarianten (Einzelnukleotidaustausche und kurze Insertionen/Deletionen), Kopienzahlveränderungen, sowie strukturelle Varianten bestimmt. Niedrigprozentige Mosaike können mit dieser Methode nicht erkannt werden. Kopienzahlveränderungen innerhalb der pseudoautosomalen Regionen können nicht mit hoher Genauigkeit erfasst werden. Sequenzvarianten in Transkripten einschließlich intronischer und nicht-translatierter (UTR-) Bereiche sowie bis zu 1000 bp upstream bzw. downstream wurden ausgewertet.

Genetische Datenauswertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2024v1.2 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, Durkie et al., 2024, Association for Clinical Genomic Science).

Bewertet werden nur Varianten (Single Nucleotide Variants (SNVs)/Small Indels) mit einer Populationsfrequenz (MAF) < 1,5 % innerhalb der kodierenden Regionen sowie Varianten mit vorhergesagtem Splice-Effekt in allen intronischen und UTR-Bereichen (sowie bis zu 1 kp upstream bzw. downstream) und Varianten mit Auswirkung auf upstream ORFs. Bekannte krankheitsauslösende Varianten (laut HGMD und ClinVar) werden bis zu einer MAF < 5 % bewertet. Ausnahmen sind möglich, z.B. für Risikofaktor-Varianten und hypomorphe Allele. 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. Die Bezeichnung der nachgewiesenen Kopienzahlveränderungen erfolgt nach den Richtlinien der aktuellen ISCN. Potenziell pathogene Ergebnisse werden ggf. mit einer zweiten diagnostischen Methode, wie beispielsweise MLPA, validiert.

Identifizierte Varianten wurden unter Berücksichtigung des angegebenen Phänotyps beurteilt. Einzelne heterozygote Varianten in Genen, die mit einem autosomal rezessiven Erbgang assoziiert sind, wurden gegebenenfalls nicht berichtet.

Im vorliegenden Fall wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenziertiefe von min. 20X für 86,85 % des Genoms 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 oder wahrscheinlich benigne 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: 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.

CeGaT GmbH | Paul-Ehrlich-Str. 23 | 72076 Tübingen
Tel: 07071 565 44 55 | Fax: 07071 565 44 56 | info@cegat.de | www.cegat.de
Amtsgericht Stuttgart - HRB 729958 | Ust-IdNr: DE265504070
Volksbank in der Region eG | IBAN: DE73 6039 1310 0543 4480 02 | SWIFT / BIC: GENODES1VBH
Geschäftsführer: Dr. Dr. Saskia Biskup, Dr. Dirk Biskup

CAP ACCREDITED
COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS
CLIA CERTIFIED ID: 99D2130225
Akkreditiert durch das
College of American Pathologists

DAkkS
Deutsche Akkreditierungsstelle
D-ML-13206-01-00
Akkreditiert nach DIN EN ISO 15189