



Medizinische Universität Graz

PRÄNATALE GENETIK - VON ZYTOGENETIK
BIS WHOLE EXOME SEQUENCING

Univ.-Prof. Mag. DDr. Erwin Petek
Diagnostik & Forschungs- (D&F) Institut für Humangenetik

erwin.petek@medunigraz.at



Übersicht

- ❖ Genomische Varianten/SNPs
- ❖ Befundbeispiel + Erläuterungen



medgen 2018 · 30:469–522
<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1>
Online publiziert: 9. Januar 2019
© Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
Published by Springer Medizin Verlag GmbH. All rights reserved 2019

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)¹
Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)²

¹ München, Deutschland

² Berlin, Deutschland

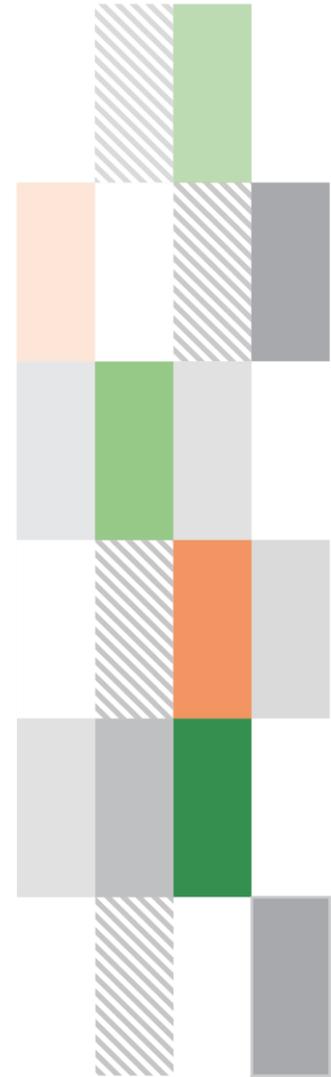


S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung

1.6.

Die Genetische Beratung soll einem Einzelnen, einem Paar oder einer Familie helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung [3–6, 18, 23–25, 31, 47, 53].

Konsensusstärke: starker Konsens



- ❖ **1990:** Beginn des Humangenomprojekts

Ziel: Vollständige Entschlüsselung des Humangenoms
(vollständige Sequenz, alle Gene)

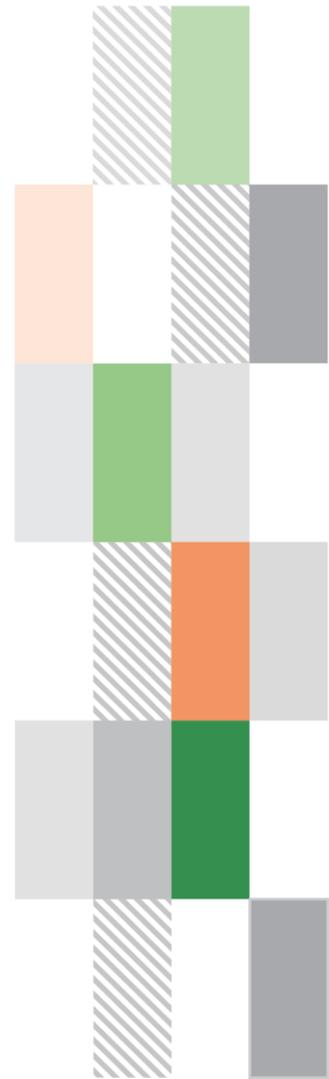
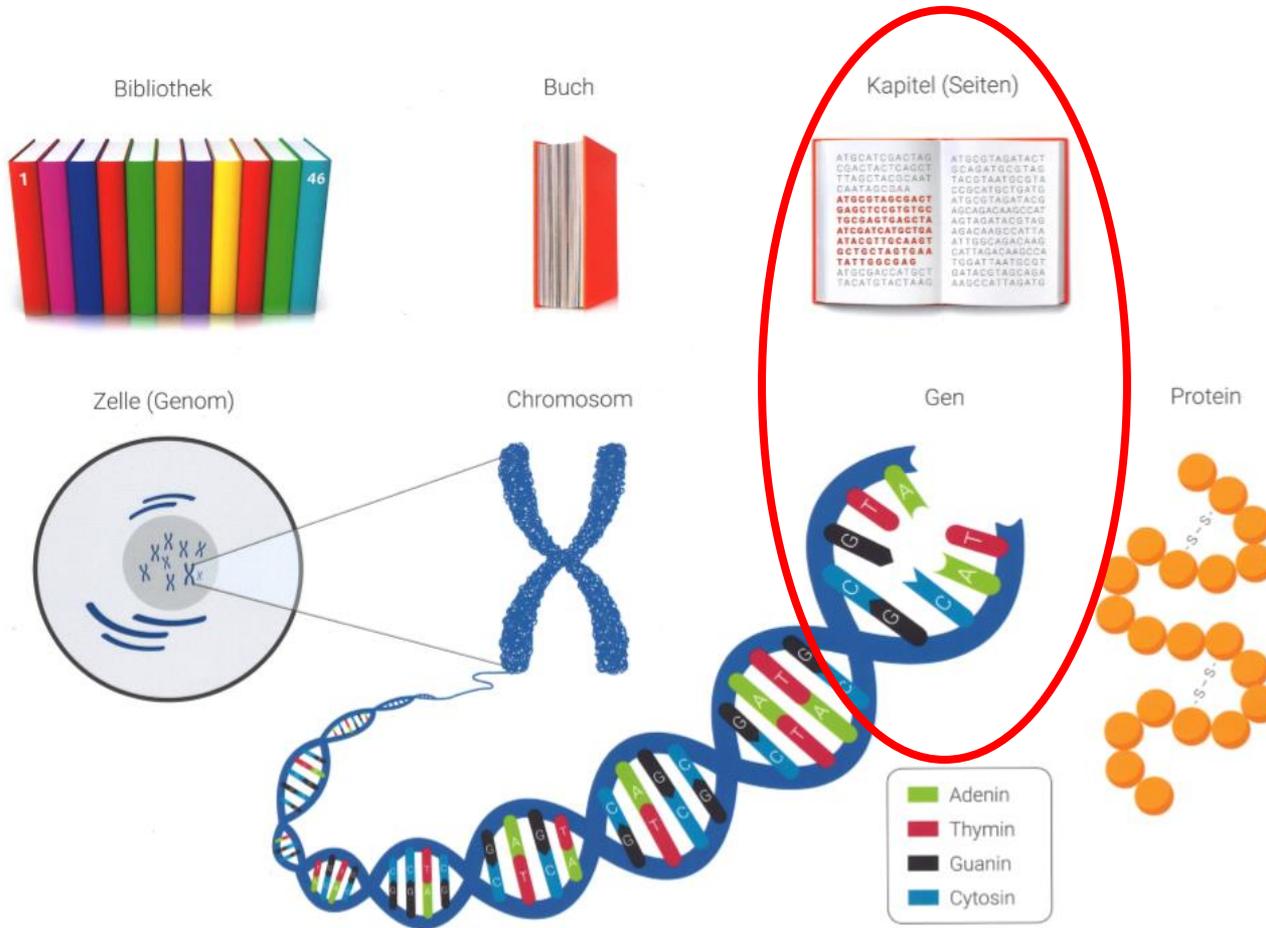
- ❖ **2001:** vollständige Sequenzierung

- ❖ **2003:** vollständige Entschlüsselung

- ❖ ~20.000 Gene

- ❖ Entwicklung und Verbesserung von genetischen Methoden und Techniken





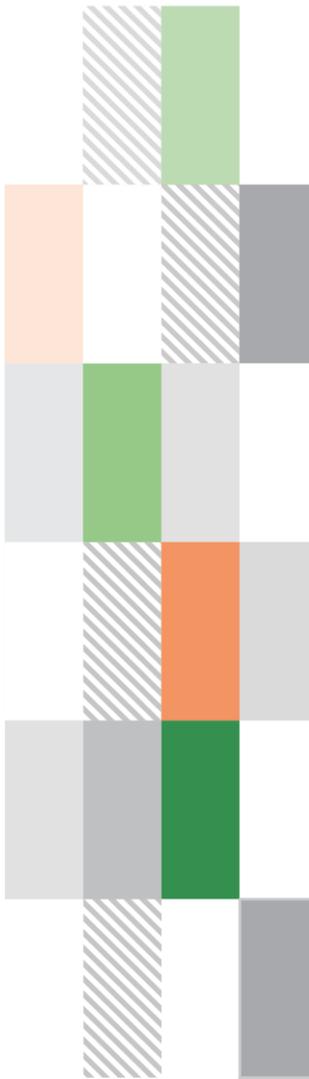


>chr7:116984763-116989300

AACAGATAAAGTTGAAATTAAGGCTTCTACTACATACATTTCTCCCTGTTATTCCTTATAAGTTCTGTAATTTT
GCTTCAAGAAATATTGCTTTTAAATTAATAATAGTACTTATAATACACTTAGCATATAAAGAGCTCTTT
CTTTTTCATTGAAATGATTGGCCCTGCATACTCTAACATGAAAAATATAGTCCCTTTTITGTTTCCTTTGTT
TATTTACAGTTTAAAGTTCATTTCACCTTATGCACCTCTTGCCTTAGGTGTGTCTCTTTAATAGTACATA
AGTTAGGTTTGTCTTAAATCACTCAAGTCTTTCTCTAATAGATGGGTTAAGCCAAGTGAATAAATAA
TGACTTATATACTTTATTTCAGTAAGTCTCCCTCACAAATATTTTTGAATAGATTAGCTTATATACCTT
TTGTTAAAAAAGAATTTTAAATAAATATAGTGGTGAATGTACATAACATAAAATTTATCATTTGAACAT
TTTAAAGGCATAGCTCTGTGGCAAAAGTATCTCACATAGTTGTGCAACTATCACCTCCCTTTTGTATTTT
ACTAATTTGTAATAATGTTTCACTGAGCTGTCTTATTATGTTTTGTTTTATGTTTTCTTTCTTATTA
AGTCACTGTATATGTCTGAGCTATAATGTTATCTGTGAGTGTGTGTATATGTGTGTTATAGGTTTTAA
GTCTATATTTGTTTCCAGTGCATCTTAACTAACTTTATGTTAAATTTTCACTTATGTAATCTA
GTTCACTAATGAGCTCTGATAAAATCAGTGCCTTTCCAGGTTAGGAGATCAAGACCACTCTGCTAA
TGAAACTGCTCTACTAATAAATACAAAAATAGTCCAGCTGATGGCGGTGCCCGTATCTCCAGCTAC
GGAGGCTGAGCAGGAAATGCGGTGAAACCCAGGAGGAGAACTGCACTGAGCCGAGATGCGGCCTG
TAGCTGGGTGACAGAGTGGACTCTGTCTTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
TTTTTCTTCTGCTACCCTCTTCTCTCTCAGTTTTAGTCACTAGTATTTATCTTTTTCAGATTTATCT
TGTATTTGTTAAATCTGCTTATGCTTCTATACTTATTATTATAGCTTTAAATGATACCTTTGACTT
TCTTAATAAAGCAAAGCAATTTCTCTTCACTCCACACTTATACCCCACTTTCTTTGTTTGTATTGTT
TTTACTTCTAACTTTCTTATGTCAGGAGATAAATATTTAACTTTGTTTTCAACTCGAAATCTGCTAT
AGTTTTAATTTTGTCTCACAGTATAAATCTTTGTTCACTGATAGTCTTTTGTACTATCATCTTAAAT
CTTTACTCCAAAGAAAGCTCACTGGAGCAATATTACCTGAATATGTCTCTATTACTTAACTCTGTA
TATGAAGTAACTCTACTTTGAGGATTTCTGTGAAGATTAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATA
CTCGACACAGAGTGGAGCTTTGGCACTGTGAGCTGTTACTAACCCTTTCCCACTTTCTTCTCCAAA
CTATCTGAATCATGTGCCCTCTCTGTGAACTCTATCATAACTTGTGCACACTGTATGTAATTTGCTCT
TACTTCCCTTGTATCTTTGTCATAGCAGTACTGAAACAGGAAGTATTTAATAATTTGAAATCAAA
GTTAATAGAACTTTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATA
TGATTTGATAATGCTTAAATGATGGTTTATTTCCAGTCTTTAAAGTAAATGATGAGAGACTGG
AGCCTTCAGAGGCTAATAATAGCCAGAGTGGAAAGATTTCACTTCTGCTGAGTCTTCTGATTAT
CCATAAAGAAAGTCTCTTTGGTGTCTCTATGATGAAATAGATACAGAAAGGCTCAAAAACTATG
TAGAATGTAAGAACTATGTAAGAACTTTTTGATTATGCATATGAAACCTTCAACTAATCAAAAT
TGGCAATATTCAATCGGTTAGTCTACATAATTTATGTTTCTCTATGGTAAAGTATGTAATGGA
TAATAAAACACATGACTATGCTTAAAGAGCTGCAAAACACATGAAATAAATGCAATTTATTTT
GGTTCATTTGATCAATATAAGCATTTATGAAATGGTGAAGATTTGTTCACTCATTAAGTGAAC
TCAATGGTTATTTAATAGCATATAGTATGTTGTTATTTTTAAAGATACCACAAAATATGCACT
TTAAAAATATACTCAAAAATTAATAAGATTTAATAAATTTAATAAATAAATAAATAAATAAATA
TGATCTGCAGCAGAGAAATAGAGGGTAAATGTAAGATATTGATCCCTGGCTTTGAACAAATACC
ACTTCTAGTACTGCAATCTTGTGAGAGGCAAAATGAAGATGATGCTACTACTTCCACAACTAT
GAGAATGAGTAAATATCTGAAATACATGAAATTTCCAAAGAGAAACCATATATGGAATGCTG
TATGTAATTTGTGTGATGTTGTTGTTGTTGTTATTGCTGTAATGTTAGGCAAGGATATGTTACT
TTATTGACAGTATACTCAAAATAGTGTGTTGTTCAAAAGCAATATCTTTGATAGTGGCATTTC
TATATAATCTTTTATGAAAAAATTTGCAAGAAAGTAAAAATGAGCTTAAAAATACAGTAT
AGGGCAAAACCGTGGATAGATAGAAAAGCAATCTTATAAAAGGTTGCTATGCTTACAAGAAAT
GTATATACTCAGTCTATCAACAGTTTCTTTTATAGAGCCCACTTCTATTTTTATACACTTGA
AAAAGAAAGCTACTCTCAAAAGTTTTGACTTACCTCAAAGAGGATATACTTCACTTCTCAAA
CAGGAATAGTATTTCACTGAGGTGGAAAAATCTGGATTTGTTACAAAAAATCTGAGTGTCT
ACACAGATATTTGTCTAGGAGGGCACTAGTGTAGCAGTGGTGTGCTTACAAGATAAATCAT
TACTTACAGTGGAAAGTGTGGAAGTGTCTTACAGACTTTTTTTTTGCGTTAAGTATGTTTCT
AATTAATTTATAAATGTTGTTGATTTCTCAAGTCAACCTTTAAAAATGATATTAGCCAAAAT
TATATTACTAGTAAATAATTTAGTACTGTTGGTCTCTCATTCTCAAAATGAGCATTACTAAT
TGCTAGGTCCTGGGAACTCAAAATGAAATAAGCATAGTCTATTTTTGAAAGGTTTATAGCAG
GTTAATAATGAAGAGTGTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTT
AGGAAGAACATCTTTTCTGATGCAAGGCGAGCCTTAAAAATTTTTGAGTGTACAAATCAGT
TTTTAGCATATTTCAAGGTTGTTATCATCACTATTTTTGGCCTCTTAAAAAGAAATCTCTG
CATCAATACCCTCTTGTGTAAGTAACTCCCTCCCTTAAACAATCACTTCTCTCTCTCTCT
CTATAAATTTGTCTCTTTGGACTTCACTAATAAGAAATATAAATAGGTTTTTTGCTCAATA
CTAAAGAAAGATAAGTAAAGAACTCACTAATCACTAATTTAATAAGACTTCTTTATTTAT
AGGAGCTGGAGATGAAATATGTAAGCAAGTAAATCATATACTTCCGGAATTTGTGACAGTGG
ACATATCAATAAACAATGAAATAGTGTAAATAGAGGCTTTTTACAGGATGAAATGAGTAACT
TATCTGGTCTGAAATATGAGGAGTAACTCTTACAAAAAGGCAAGGCTAATGCTCTGATG
ATTCACCATGCAATCTAAAGTGAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGTAAAGT



SNPs



Single nucleotide polymorphism (SNP)

- ❖ Austausch einzelner Basenpaare
- ❖ Verursacht durch Mutagene bzw. Replikationsfehler
- ❖ Bi-allelisch - nur 2 unterschiedliche Allele
- ❖ bereits über 10 Millionen humane SNPs identifiziert
- ❖ hauptsächlich in nicht-codierenden Regionen
- ❖ Mutationsrate von 1×10^{-9} pro Locus pro Generation

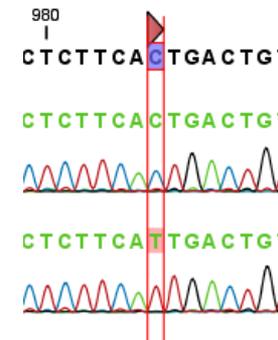
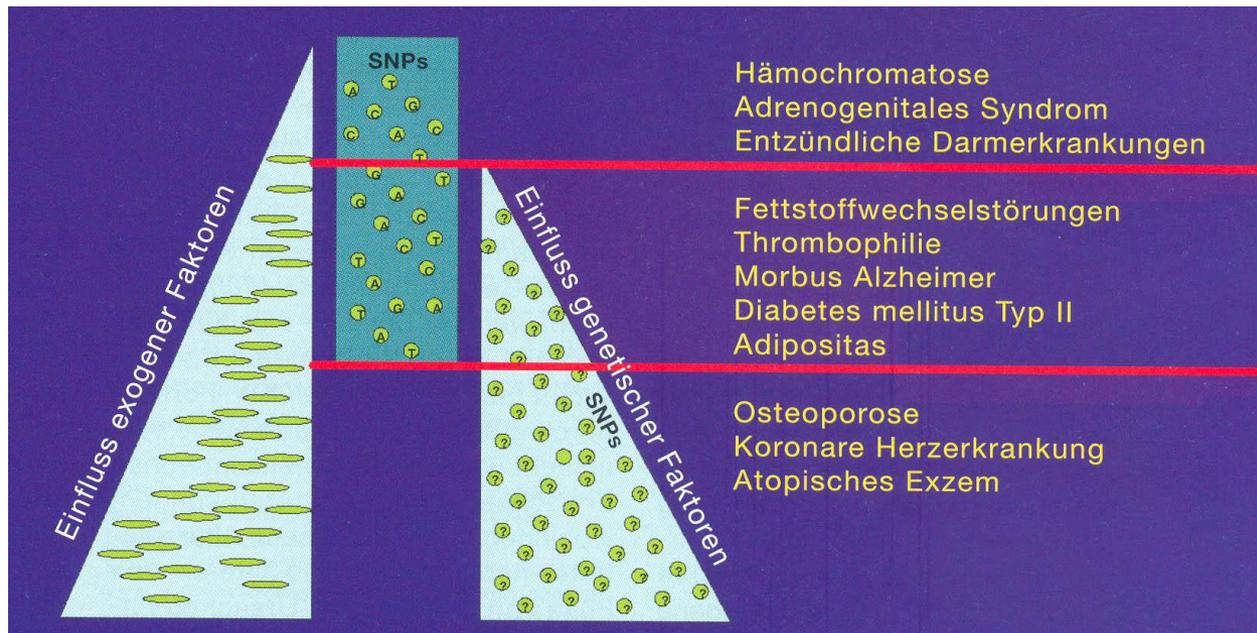


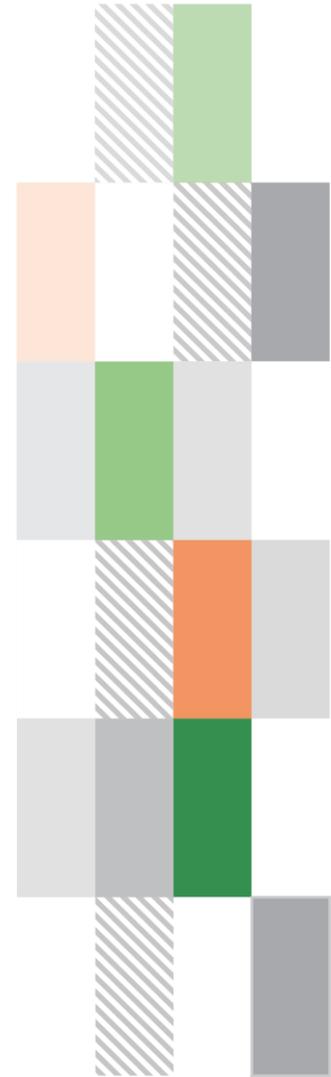
Table 2. SNPs Identified through Whole-Genome Sequencing of DNA from the Proband.*

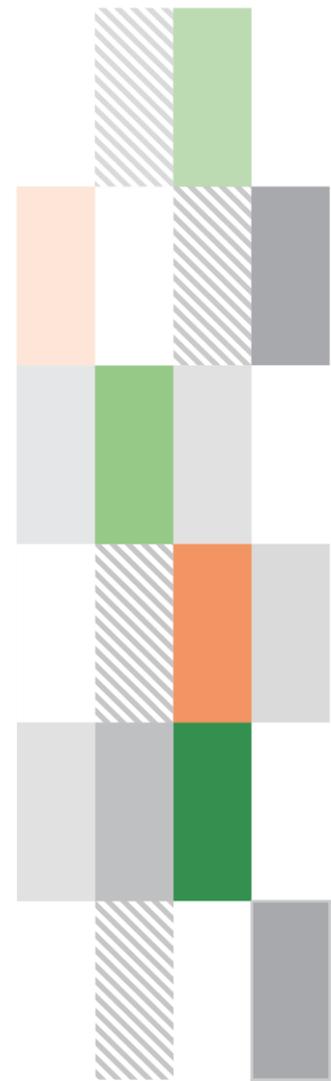
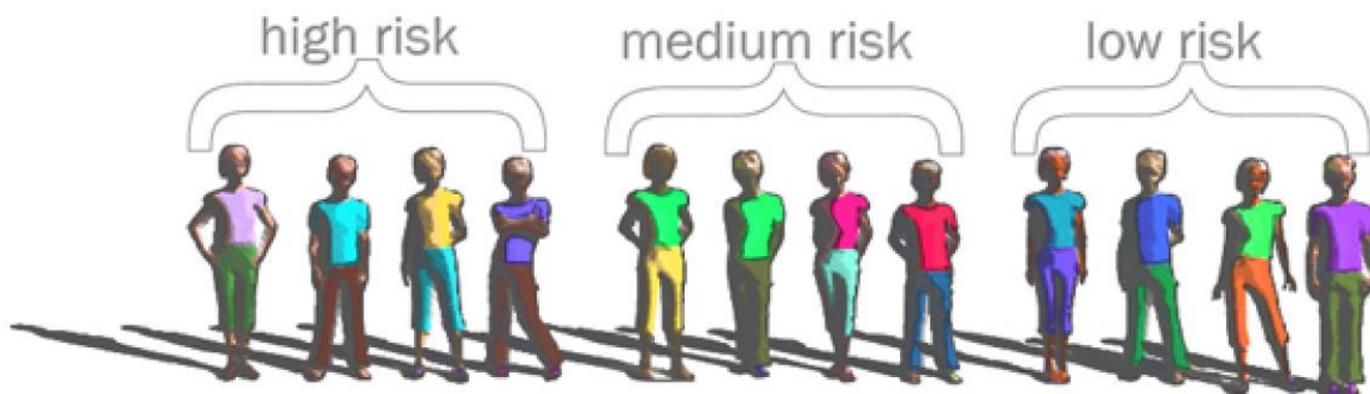
SNP Type	No. of SNPs
Nongene	2,255,102
Gene	1,165,204
Intron	1,064,655
Promoter	60,075
3' UTR	16,350
5' UTR	3,517
Splice regulatory site	2,089
Splice site	112
Synonymous	9,337
Stop→stop	17
Nonsynonymous	9,069
Stop→gain	121
Stop→loss	27
Total	3,420,306





Holinski-Feder, Medizinische Genetik, 2004





Klassifizierung von molekularen Veränderungen/alt

- ❖ Mutation/krankheitsverursachend
- ❖ Polymorphismus

T G G **C** A G
 ↓
T G G **T** A G



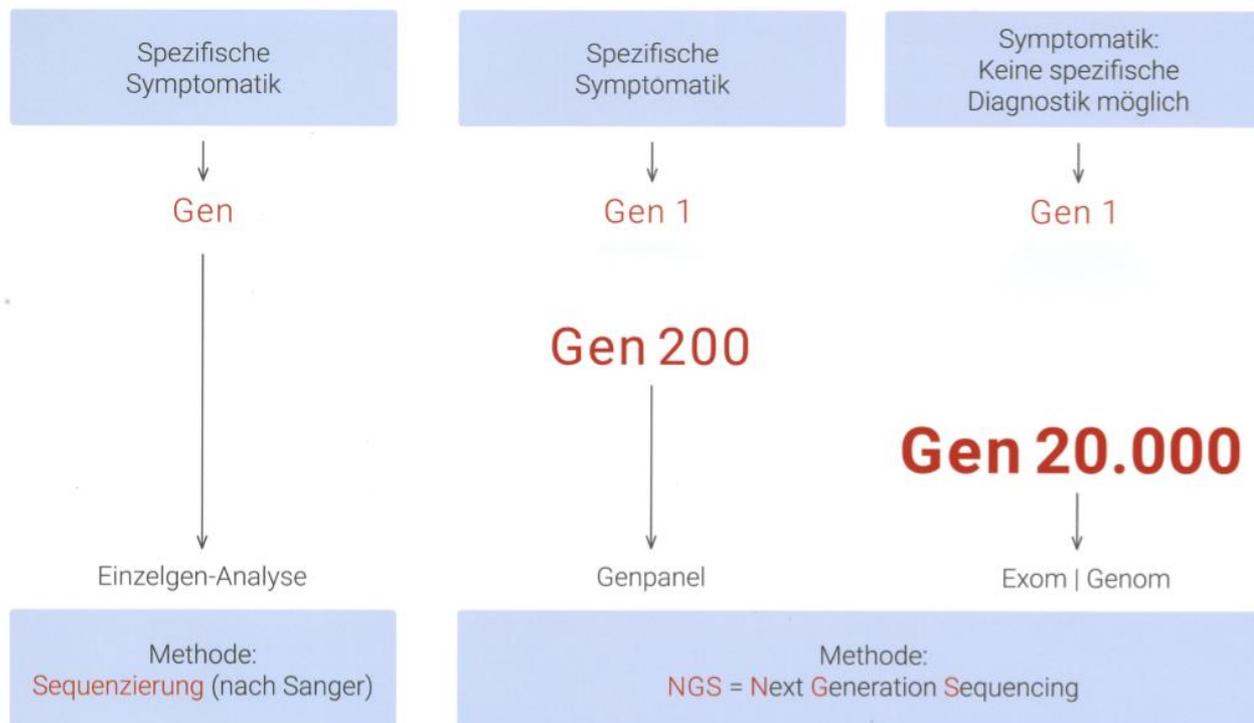
Klassifizierung von molekularen Veränderungen/neu

DNA Variationen

- ❖ Pathogene Mutation
- ❖ Wahrscheinlich pathogene Variante
- ❖ Variante unklarer Signifikanz
- ❖ Wahrscheinlich gutartige Variante
- ❖ Normvariante ohne klinische Relevanz

T G G **C** A G
↓
T G G **T** A G





Befundnummer:	***	Probenabnahme:	***
Probennummer:	E56886	Probeneingang:	***
Untersuchungsmaterial:	Vollblut (EDTA)	Analysenbeginn:	***
Abweichungen:	***	Analysenabschluss:	***

Indikation:	Albinismus
Untersuchung:	<p>Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing) Okulokutaner Albinismus) Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt. Hochrelevante Gene, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. Krankheitsassoziierte Gene werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.</p> <p>Hochrelevante Gene: keine Krankheitsassoziierte Gene: <i>GPR143, LRMDA (C10orf11), OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1</i> Kopienzahlanalyse: <i>TWIST1, FOXL2, FOXC1, FOXC2, ATR, PITX2, GPR143, PISRT1</i></p>

Ergebnis:

Auffälliger Befund

Gen	Variante ¹	Status	Erbgang ²	Klassifizierung ^{3,4}
TYR	c.325G>A, p.(Gly109Arg)	heterozygot	AR	wahrscheinlich pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)
	c.1217C>T, p.(Pro406Leu)	heterozygot	AR	pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)

¹Laut HGVS-Nomenklatur; ²AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; ³Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). ⁴Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Interpretation:

Ein okulokutaner Albinismus Typ 1 (OCA1) kann mit dem vorliegenden Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit molekulargenetisch bestätigt werden.



Befundnummer:	***	Probenabnahme:	***
Probennummer:	E56886	Probeneingang:	***
Untersuchungsmaterial:	Vollblut (EDTA)	Analysenbeginn:	***
Abweichungen:	***	Analysenabschluss:	***

Indikation:	Albinismus
Untersuchung:	<p>Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing) Okulokutaner Albinismus) Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt. Hochrelevante Gene, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. Krankheitsassoziierte Gene werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.</p> <p>Hochrelevante Gene: keine Krankheitsassoziierte Gene: <i>GPR143, LRMDA (C10orf11), OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1</i> Kopienzahlanalyse: <i>TWIST1, FOXL2, FOXC1, FOXC2, ATR, PITX2, GPR143, PISRT1</i></p>

Ergebnis:

Auffälliger Befund

Gen	Variante ¹	Status	Erbgang ²	Klassifizierung ^{3,4}
TYR	c.325G>A, p.(Gly109Arg)	heterozygot	AR	wahrscheinlich pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)
	c.1217C>T, p.(Pro406Leu)	heterozygot	AR	pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)

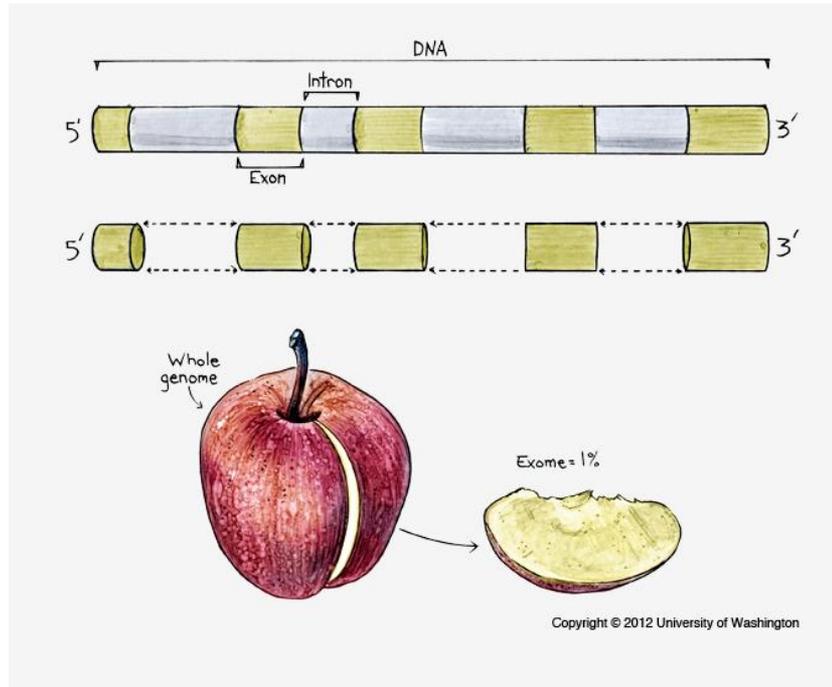
¹Laut HGVS-Nomenklatur; ²AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; ³Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). ⁴Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Interpretation:

Ein okulokutaner Albinismus Typ 1 (OCA1) kann mit dem vorliegenden Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit molekulargenetisch bestätigt werden.

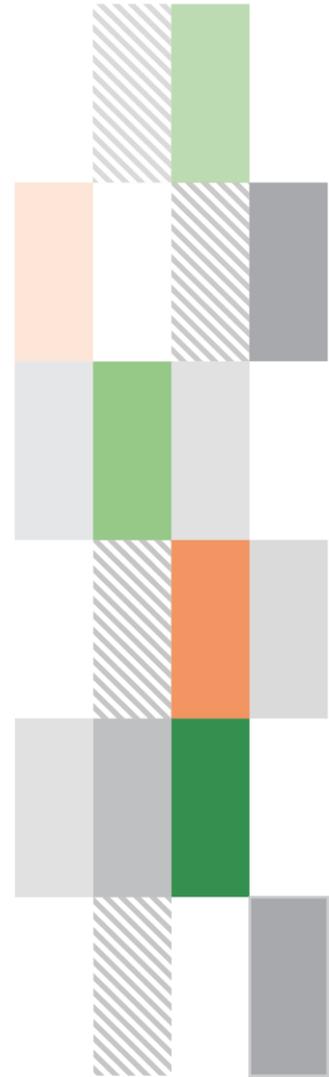


tctgtggtccagtcctggagtgccagcagtggtgtgactctggctcactgoa
 acctctacacctctgtgttcaagcaatctctggctcctggccacctgagta
 gttgggatcacaggtgtacaccaccagcctggctaataatgttttgat
 tctagtagagatgagtttggccacatggccagcctggcctgaaactcc
 tggcctcaagtgatctgctgcttggcctcccaagtgttggatataca
 agtgtgagccactgtgctggctgaaactcataattcaattccatataat
 ataatctcacctttccaataatgaattgattccaagtattagtcoc
 ctataatcattgaatggctataaaaaattttatagcaaacagatataat
 atctgcccagcagctgagattagttctttaaaaaatgtttattattaa
 aacattcagctgtgactctggcttctctgtgaggtccaatagttctcatt
 gagtaaaaggagagaaatggcagagaaatctactcagtgaaattgaaatc
 cattaacttaattgtgtctcatcaaaaataatagtaacttagaacacctag
 tacagctgctggcccaggaacacaaagcaaaaggaatgaaattgtgtg
 taccttgattttgtacacacatcaaatggtgtgagtgaatttagatgt
 gggcatgggggaaatagggtgaagatgttagaaaaaaatcaactgtgtct
 tgttccattccagTGGGCTGCTTCTTTGGTTGGCTGGCTCCTTGGAA
 Agtgagtattccatgtcctattgtgtagattgggttttattctgtgtgat
 taaatattgtaattccactattgtttgtatgtatgttaattccactgtttc
 atttctcccaagcattatggtagtggaaagataaggtttttgttttaaat
 gatgaccattagttgggtgaggtgacacattctctagtcctagctcctc
 cacaggtgacgcagggagatcattgagcccagaggtcagggctgtag
 tgtgtatcattgtgagtagccaccgcaactccagctggacaataatagtg
 agatcctattctaaaaataaaataaaataaaataaaataaaatgtaataat
 gtgagcattgtgagctcctgaaataatagattctgttccagttctgtga
 aacacaataaaaaattttgaataaaataaaataaaataaaataaaatg
 aattttttaatttaataaagaacaactcaatctctatacaatagtgagaaa
 acatattctatttcttgcacaataatagtagattttgaggttaaggggtga
 tgcctctcaatgcaaaaatattgtatttatttagactcaagtttagttcc
 attacaatgattggaaaatcagtaagtaacttggctgcaaaaataaaga
 ctctctatttgccttcaagcactcctcttcaagcaaaaggaatagtaact
 CATAGTAGAAATAACAGCTATGCAGTGATTATCACCAGCACCACTTCGTA
 TTAIGTGTTTTACATTTACGTGGGAGTAGCCGACACTTGGCTTGTATGG
 GATTTTCAGAGGCTACCACCTGGTGCATCTCTAATCAGAGTGTGCAAAA
 ATTTTACACCACAAAATGTTACATTTCTGTTCTTCAAGCACCTATGTCAAC
 CCTCAACAGGTTGAAAGCAGGtaacttactaggtctaagaataaagaactg
 ctgatccaccatcaatagggcctgtggttttgggttttctcaatggcag
 tgcctgcttttgcacagaggcattgccccttggttgaaacctccattgac
 tggcatgcacatgtctcagatattataggtatcacaataatgttgcctc
 aatattctgtgttagataatagagtagcttgggtttgaaagaatgtgat
 gttgtgggactgtagcagaaacagaaggcccttatgggtcagtcatacc
 tctctttcaaatatttggcttagctctctctgggcatcttgttgccaa
 tataatgatttgcctcaaaaagggcagagattggaagtgcacaaggaat
 atattttctctttagtaagctcttggatgggtgagaataatcattt
 catgtaactgctcaagttataggtaggggatcccaaatgtatttaa
 aactattttatcatcatatttgaagtataaagaactcagagtagcag
 aataaaggtaactaaaaatttataaaactaaataaggtactttgaaagaat
 caattatgtgttctcatttaaaaaattgcaactaaagactgaggtt
 aataaggatttccccagtttttcaagcaacctgagcaacttctct
 gtgaggtcatttggatgaaagaatgagtaaggcaactctctggcct
 ggagaaggtcacaggtgagaggaggtgacacagaaacatttgatata
 aagcaaggaaataatcccaagactaaaatttccagaaatcaaaaaactc
 aagataaagaaaaacccattatatttctgggtaacaaaattcaggttta
 ttaacatgtaggaagactctgatatattctgaaagccatggtgtg
 tgaataatggccatttgcatatactcatcaccatcctctgtttggag
 ctaagaatttagactcaagatgtcaataaagttgactcattgattta
 tttttatggaatctgagaccacagaaggcagggatttggccacatt
 ctagaaggtcagacatgagcagtagggcacagtggaaagaactgagc



Whole-Exome-Sequencing (WES)?

- ❖ Fokus auf Genomregionen, die wir am besten verstehen
- ❖ Exons nehmen ca. 1-2 % des Genoms ein
- ❖ ~85% aller krankheitsrelevanten Mutationen befinden sich im Exom
- ❖ WES kostet 1/6 von einer Whole Genome Sequenzierung



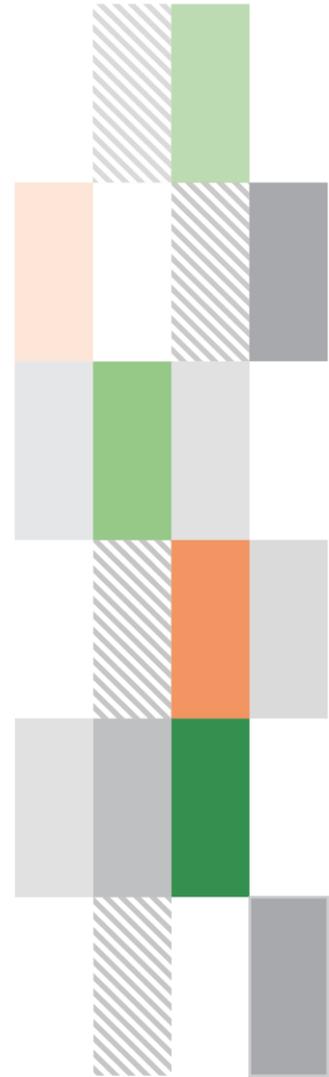
Was spricht gegen ein WES?

- ❖ Nachweis häufiger Keimbahnvarianten - Sanger
- ❖ Nachweis bekannter Keimbahnvarianten - Sanger
- ❖ Genotypisierung für sogenannte Risikovarianten



Was spricht für ein WES?

- ❖ Nachweis seltener Keimbahnvarianten - seltene Erkrankungen
- ❖ Nachweis seltener Keimbahnvarianten - häufige Erkrankungen
- ❖ Nachweis von somatischen Mutationen - Tumorgenetik
- ❖ Krankheitsgenfindung (Forschung)



Herausforderungen für die Beratung

- ❖ enge Zusammenarbeit zwischen behandelnden ÄrztInnen und HumangenetikerInnen notwendig
- ❖ Varianten-Klassifizierung (Entscheidungen in der Pränataldiagnostik), Zusatzbefunde (opt-out?)
- ❖ pränatal WES *versus* postnatal WES
- ❖ turnaround time (50% in 3 Wochen)
- ❖ „Incomplete coverage“ relevanter Gene
- ❖ Hohe Erwartungen der Ratsuchenden



Befundnummer:	***	Probenabnahme:	***
Probennummer:	E56886	Probeneingang:	***
Untersuchungsmaterial:	Vollblut (EDTA)	Analysenbeginn:	***
Abweichungen:	***	Analysenabschluss:	***

Indikation:	Albinismus
Untersuchung:	<p>Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing: Okulokutaner Albinismus) Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt: Hochrelevante Gene, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. Krankheitsassoziierte Gene werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.</p> <p>Hochrelevante Gene: keine Krankheitsassoziierte Gene: <i>GPR143, LRMDA (C10orf11), OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1</i> Kopienzahlanalyse: <i>TWIST1, FOXL2, FOXC1, FOXC2, ATR, PITX2, GPR143, PISRT1</i></p>

Ergebnis:

Auffälliger Befund

Gen	Variante ¹	Status	Erbgang ²	Klassifizierung ^{3,4}
TYR	c.325G>A, p.(Gly109Arg)	heterozygot	AR	wahrscheinlich pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)
	c.1217C>T, p.(Pro406Leu)	heterozygot	AR	pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)

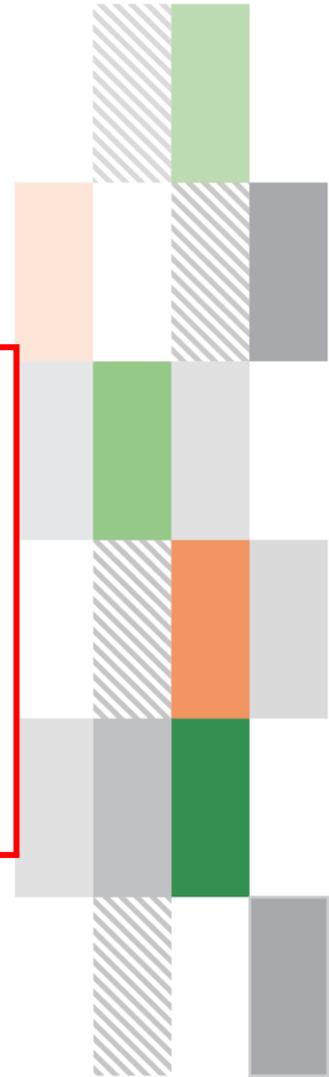
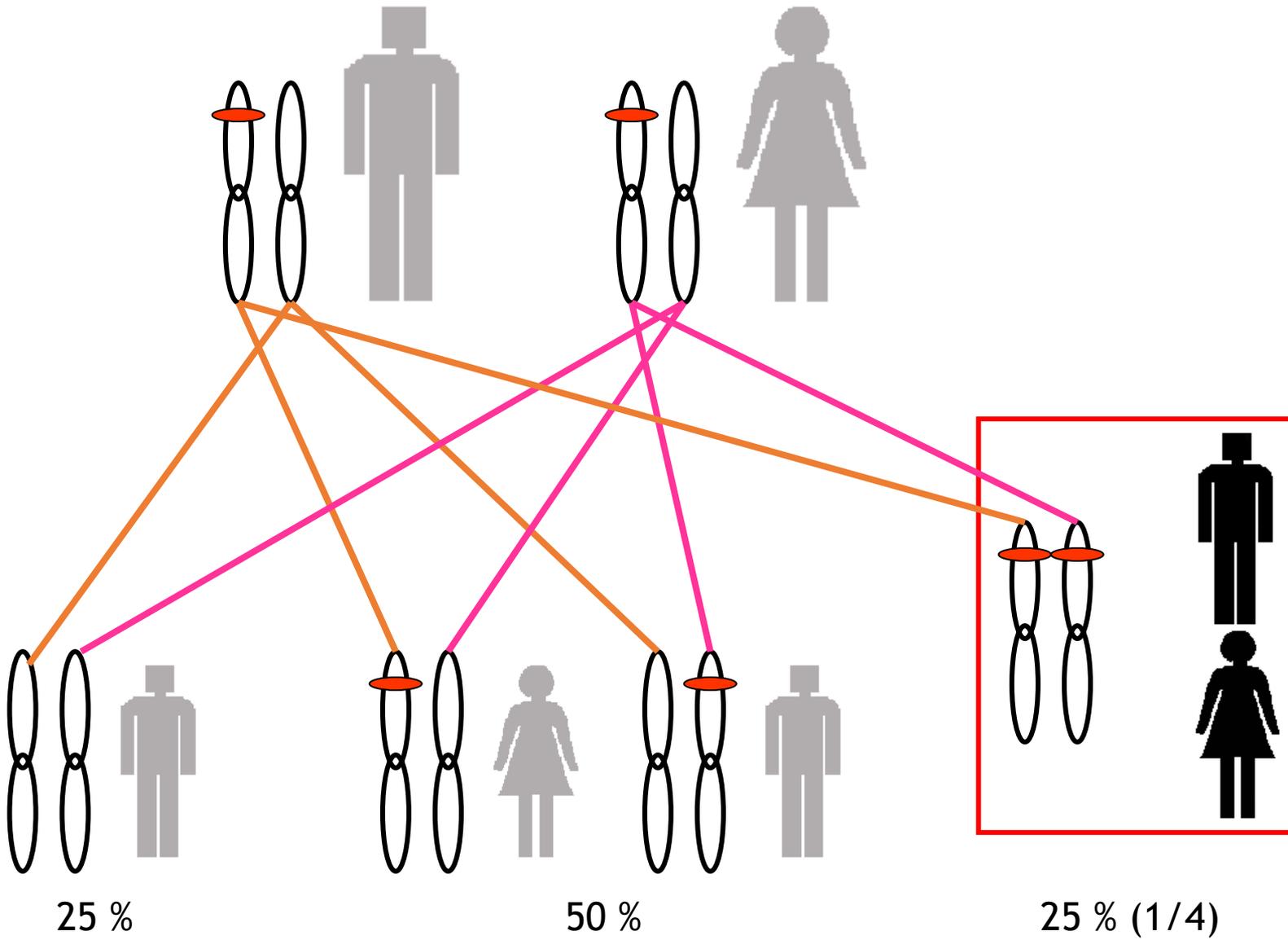
¹Laut HGVS-Nomenklatur; ²AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; ³Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). ⁴Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Interpretation:

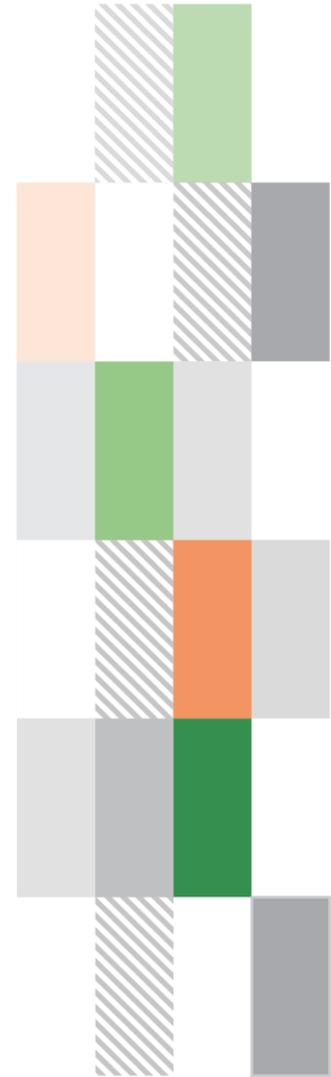
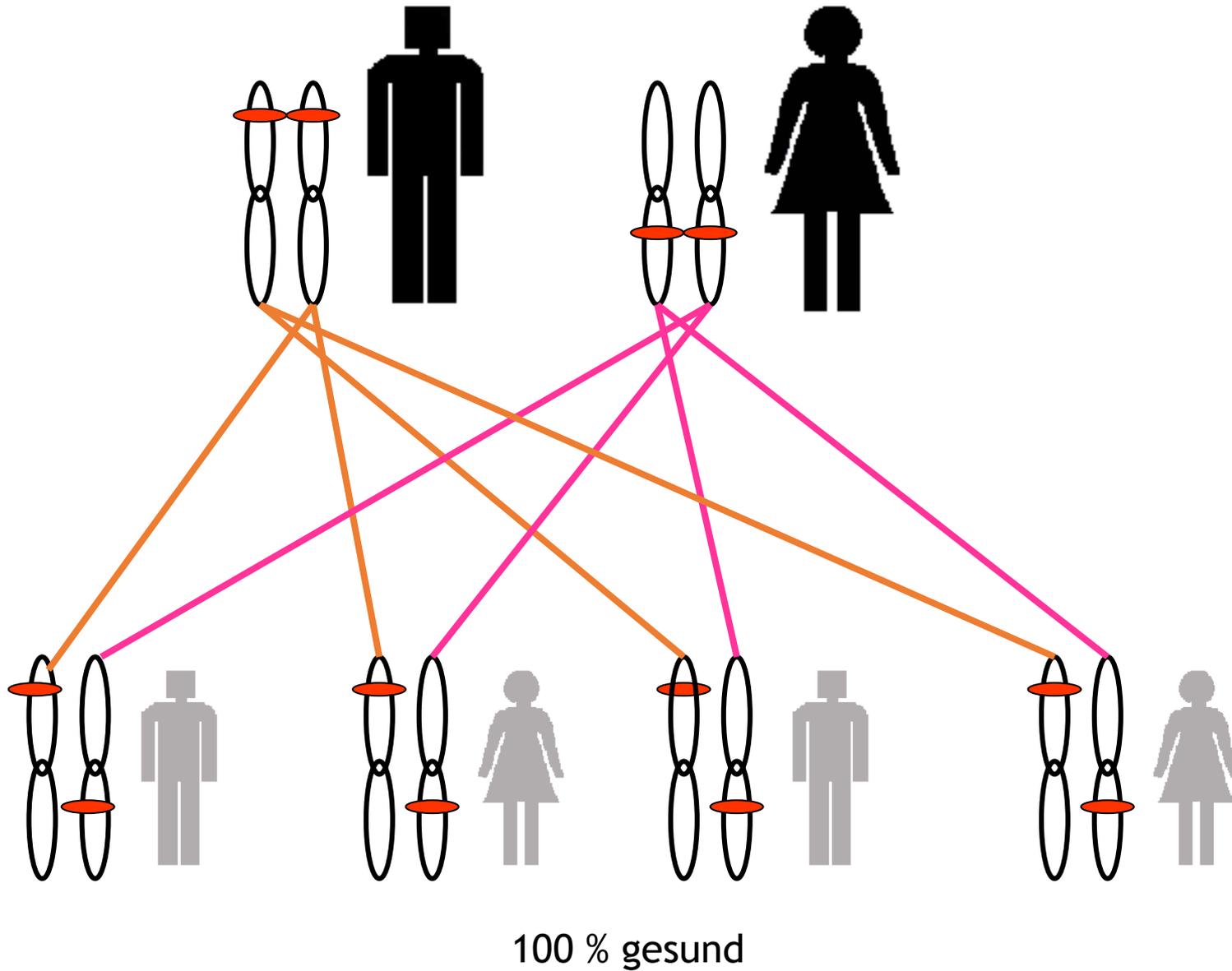
Ein okulokutaner Albinismus Typ 1 (OCA1) kann mit dem vorliegenden Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit molekulargenetisch bestätigt werden.



Autosomal rezessiv



Heterogenie (AR)



Befundnummer:	***	Probenabnahme:	***
Probennummer:	E56886	Probeneingang:	***
Untersuchungsmaterial:	Vollblut (EDTA)	Analysenbeginn:	***
Abweichungen:	***	Analysenabschluss:	***

Indikation:	Albinismus
Untersuchung:	<p>Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing: Okulokutaner Albinismus) Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt: Hochrelevante Gene, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. Krankheitsassoziierte Gene werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.</p> <p>Hochrelevante Gene: keine Krankheitsassoziierte Gene: <i>GPR143, LRMDA (C10orf11), OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1</i> Kopienzahlanalyse: <i>TWIST1, FOXL2, FOXC1, FOXC2, ATR, PITX2, GPR143, PISRT1</i></p>

Ergebnis:

Auffälliger Befund

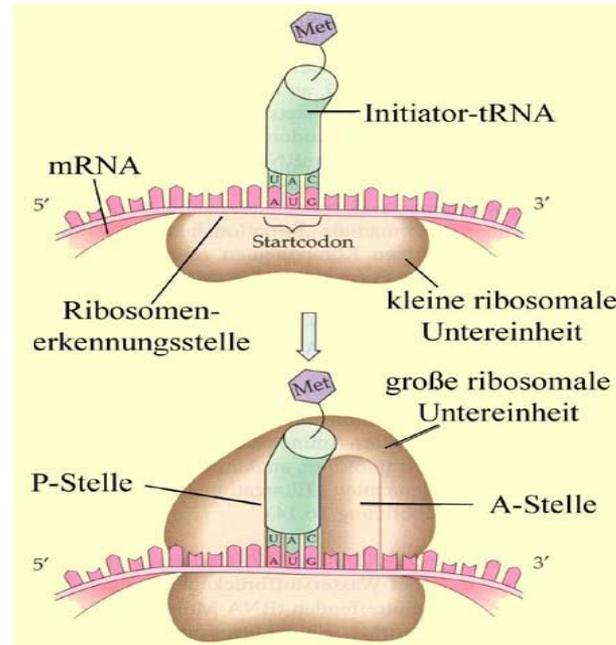
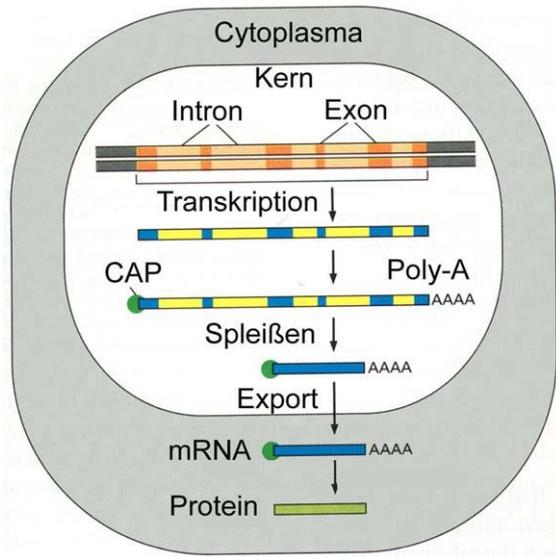
Gen	Variante ¹	Status	Erbgang ²	Klassifizierung ^{3,4}
TYR	c.325G>A, p.(Gly109Arg)	heterozygot	AR	wahrscheinlich pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)
	c.1217C>T, p.(Pro406Leu)	heterozygot	AR	pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)

¹Laut HGVS-Nomenklatur; ²AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; ³Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). ⁴Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Interpretation:

Ein okulokutaner Albinismus Typ 1 (OCA1) kann mit dem vorliegenden Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit molekulargenetisch bestätigt werden.





Befundnummer:	***	Probenabnahme:	***
Probennummer:	E56886	Probeneingang:	***
Untersuchungsmaterial:	Vollblut (EDTA)	Analysenbeginn:	***
Abweichungen:	***	Analysenabschluss:	***

Indikation:	Albinismus
Untersuchung:	<p>Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing: Okulokutaner Albinismus) Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt: Hochrelevante Gene, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. Krankheitsassoziierte Gene werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.</p> <p>Hochrelevante Gene: keine Krankheitsassoziierte Gene: <i>GPR143, LRMDA (C10orf11), OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1</i> Kopienzahlanalyse: <i>TWIST1, FOXL2, FOXC1, FOXC2, ATR, PITX2, GPR143, PISRT1</i></p>

Ergebnis:

Auffälliger Befund

Gen	Variante ¹	Status	Erbgang ²	Klassifizierung ^{3,4}
TYR	c.325G>A, p.(Gly109Arg)	heterozygot	AR	wahrscheinlich pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)
	c.1217C>T, p.(Pro406Leu)	heterozygot	AR	pathogen (im homozygoten oder compound heterozygoten Zustand)

¹Laut HGVS-Nomenklatur; ²AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; ³Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards. UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz). ⁴Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Interpretation:

Ein okulokutaner Albinismus Typ 1 (OCA1) kann mit dem vorliegenden Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit molekulargenetisch bestätigt werden.

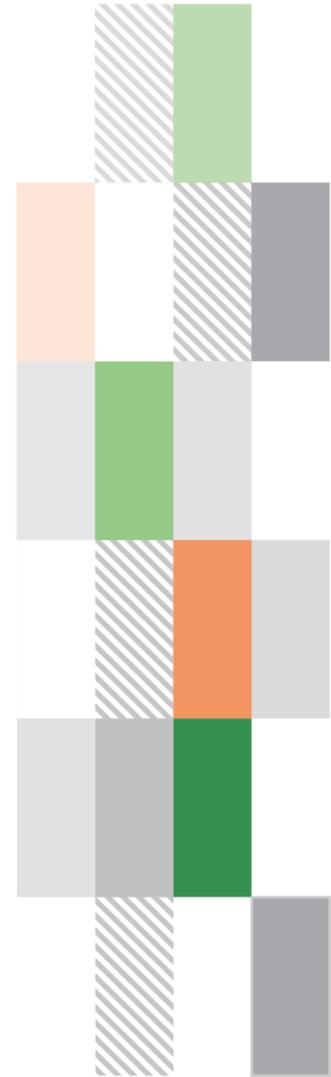


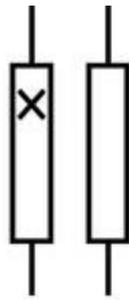
Bei der Veränderung c.325G>A, p.(Gly109Arg) im *TYR*-Gen handelt es sich um eine bereits bekannte Missense-Mutation, welche in der Literatur und den Mutationsdatenbanken als „wahrscheinlich krankheitsverursachend“ bzw. „krankheitsverursachend“ im Zusammenhang mit okulokutanem Albinismus Typ 1 (OCA1) beschrieben wird (Camand *et al.*, Hum Mutat 2001; Lasseaux *et al.*, Pigment Cell Melanoma Res 2018; ClinVar ID: 99562; HGMD: CM013052). *In silico* Analysen hinsichtlich der Auswirkung des Aminosäureaustausches weisen auf eine Beeinträchtigung der Proteinfunktion hin, allerdings gibt es bisher keine funktionellen Studien, die diese Vorhersagen belegen. Im Rahmen des GnomAd-Projektes wurde die Variante in 18/282744 Kontrollchromosomen mit einer Allelfrequenz von bis zu 0.006 % nachgewiesen, was die geschätzte maximal erwartete Allelfrequenz einer pathogenen *TYR*-Variante (laut VarSome 1.5 %) nicht überschreitet (dbSNP: rs61753253).

Bei der zweiten Veränderung c.1217C>T, p.(Pro406Leu) im *TYR*-Gen handelt es sich ebenfalls um eine bereits bekannte Missense-Mutation, welche in der Literatur und den Mutationsdatenbanken als „wahrscheinlich krankheitsverursachend“ bzw. „krankheitsverursachend“ im Zusammenhang mit okulokutanem Albinismus Typ 1B (OCA1B) beschrieben wird (ClinVar ID: 3777; HGMD: CM910385; OMIM: *606933.006). Funktionelle Studie haben gezeigt, dass der Aminosäureaustausch die Struktur der Tyrosinase beeinträchtigt, was zu einer reduzierten Proteinaktivität führt (Spritz *et al.*, 1997; Toyofuku *et al.*, Biochem. J. 2001; Dolinka *et al.*, Pigment Cell Melanoma Res. 2017). Die Veränderung wurde bei mehreren Betroffenen mit okulokutanem Albinismus, aber auch bei einer Person mit einem Basalzellkarzinom (heterozygot) bzw. bei einer Person mit Melanom (homozygot) nachgewiesen (Hu *et al.*, J Dermatol Sci. 2011; Council *et al.*, Exp Dermatol. 2009). Im Rahmen des GnomAD-Projektes wurde die Variante in 1104/281766 Kontrollchromosomen (darunter 7-mal homozygot) mit einer Allelfrequenz von bis zu 0.4 % nachgewiesen (dbSNP: rs104894313).

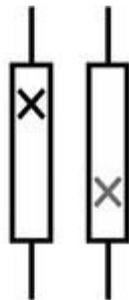


Das Vorliegen zweier heterozygoter Veränderungen *in trans* Stellung (compound heterozygot; auf unterschiedlichen Allelen) könnte entsprechend dem rezessiven Erbgang eines okulokutanen Albinismus die genetische Ursache der Erkrankung erklären. Mit den vorliegenden Daten ist es allerdings nicht möglich festzustellen, ob die beiden Varianten auf demselben oder auf unterschiedlichen Allelen vorliegen. Es wird daher empfohlen zu überprüfen, ob die beiden Veränderungen *in cis* (auf demselben Allel) oder *in trans* Stellung vorliegen. Dazu wäre eine Analyse der leiblichen Eltern der Patientin notwendig. Diesbezüglich bitten wir um Zusendung von ca. 4 ml EDTA-Vollblut.

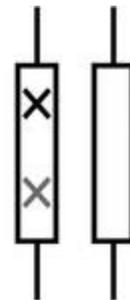




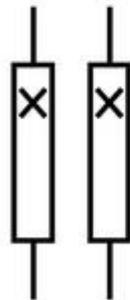
Heterozygous



**Compound
Heterozygous
(*trans*)**



**Compound
Heterozygous
(*cis*)**



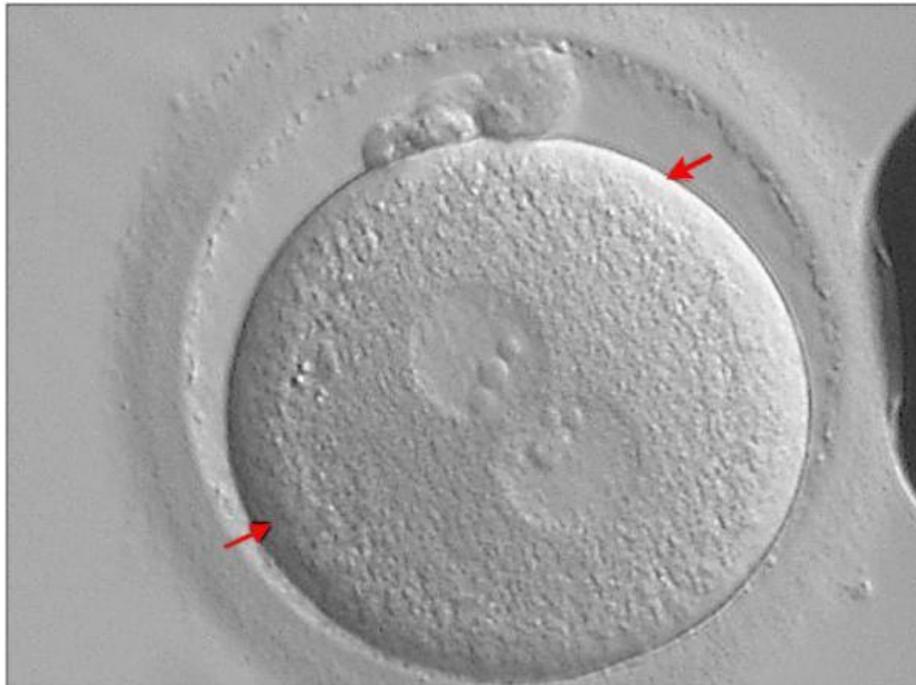
Homozygous



Hinweis: Da die 3'-Region des *TYR*-Gens, in denen einer der beiden berichteten Varianten nachgewiesen wurden, eine 98.55 % Homologie zum *TYRL*-Pseudogen aufweist, ist die Sequenzanalyse in diesem Bereich erschwert und es ist nicht möglich zu bestimmen, ob eine etwaige Variante das Gen bzw. des Pseudogen betrifft. Basierend auf den uns vorliegenden Daten zum Phänotyp ist anzunehmen, dass die Mutation das *TYR*-Gen betreffen.



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



Ebner T et al. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2004; 1 (2): 71-76 ©

erwin.petek@medunigraz.at

