Molekulargenetische Untersuchung: Cystische Fibrose (*CFTR*-Gen)

Name:	**Brennan, Aideen**	Probennummer.	CF23-3 **(Case 3)**
Geburtsdatum/	05.03.2023	Material	DNA
Geburtsort:	Galway	Materialeingang	05.04.2023
Geografische Herkunft:	Irland		
Geschlecht:	weiblich		
Status:	Patient		

INDIKATION

Positives Neugeborenen-Screening (Tag 3 IRT:>99. Perzentile). Die *CFTR*-Genanalyse auf die häufigsten 38 CF-Varianten ergab lediglich die heterozygote Variante c.1521_1523delCTT, p.(Phe508del). Positiver Schweißtest, Erweiterung der *CFTR*-Genanalyse zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose CF.

ERGEBNIS

Bei der oben genannten Patientin wurden die **Variante NM_000492.4:c.1521_1523delCTT, p.(Phe508del)** (konventionelle Nomenklatur ΔF508) und **die Variante NM_000492.4:c.350G>A, p.(Arg117His) jeweils heterozygot** nachgewiesen. Am Poly-T-Repeat in Intron 9 liegen **5T** und 9T Varianten vor (**c.1210-12T[5] / c.1210-12T[9]**). Die Allelverteilung ist unbekannt.

Die Variante **c.1521_1523delCTT, p.(Phe508del)** ist in der CFTR2 Datenbank als krankheitsursächlich für eine klassische CF gelistet und führt in Homozygotie bzw. in Compound-Heterozygotie mit einer weiteren schweren CF-Mutation zu einer klassischen CF mit Pankreasinsuffizienz (http://www.cftr2.org). Sie ist die häufigste pathogene CF-Variante in Europa.

Die Variante **c.350G>A, p.(Arg117His)** wird in Compound-Heterozygotie mit einer klassischen Mutation sowohl bei Patienten mit einer milden Cystischen Fibrose als auch bei asymptomatischen Personen gefunden. Diese phänotypische Variabilität wird vor allem durch den in cis (auf demselben Allel) gelegenen Poly-T-Repeat in Intron 9 verursacht, wobei **p.[Arg117His;5T] als krankheitsursächlich für CF** gilt, während p.[Arg117His;7T] in der Regel eher mit einer CFTR-related disorder (CFTR-RD) wie CBAVD assoziiert ist und die Variante p.(Arg117His;9T] eher nicht krankheitsursächlich für CF ist. Mit der angewandten Methode kann die Allelverteilung der vorliegenden Varianten jedoch nicht nachgewiesen werden.

DIAGNOSE/ INTERPRETATION

Unter der Annahme, dass die Varianten p.(Phe508del) und p.(Arg117His) in compound-heterozygoter Form vorliegen und die Variante p.(Arg117His) in cis mit dem 5T-Allel (p.[Arg117His;5T]), **bestätigt der Befund das Vorliegen einer Cystischen Fibrose** (Mukoviszidose) bei oben genannter Patientin.

Wir empfehlen eine Segregationsanalyse bei den Eltern der Patientin, um das Vorliegen der beiden Varianten in Compound-Heterozygotie zu bestätigen. Sollte sich die Anlageträgerschaft beider Elternteile bestätigen, bestünde für alle weiteren gemeinsamen Nachkommen des Paares eine Wahrscheinlichkeit von jeweils 25% für das Auftreten einer CF. In weiteren Schwangerschaften besteht die Möglichkeit zur Pränataldiagnostik hinsichtlich der familiären Varianten.
Auch weiteren Familienmitgliedern sollte, nach erfolgter genetischer Beratung, eine Anlageträgerschaftstestung hinsichtlich der familiären Varianten angeboten werden.

Wir empfehlen die Überweisung der Patientin in ein spezialisiertes Mukoviszidose-Zentrum. Der Befund und seine Bedeutung sollten den Eltern gemäß GenDG in einem humangenetischen Beratungsgespräch erläutert werden. Auch der Patientin sollte nach Erreichen der Volljährigkeit ein humangenetisches Beratungsgespräch angeboten werden.

Mit freundlichen Grüßen

Dipl.-Biol. XX
(Fachhumangenetiker)

Dr. med. XX
(Facharzt für Humangenetik)

Genetischer Hintergrund: Die Erkrankung Cystische Fibrose wird autosomal rezessiv vererbt. Sie lässt sich auf eine homozygot (auf beiden Allelen) oder auf zwei in Compoundheterozygotie (auf verschiedenen Allelen, trans-Position) vorliegende Varianten im *CFTR*-Gen zurückführen.

Methode: Anreicherung spezifischer Regionen des Genoms (Multi-Gen Panel von Twist Bioscience) mittels Hybrid-Capture-Verfahren und anschließende Sequenzierung mittels Next Generation Sequencing (NGS) auf einem Illumina MiSeq. Dabei werden alle 27 Exone des CFTR-Gens inklusive der Exon/Intron Übergänge bezüglich Punktmutationen und kleiner Insertionen/Deletionen, sowie drei intronische Regionen zum Nachweis der bekannten Intron-Varianten, analysiert. Für die zu untersuchenden Genabschnitte wurde für die diagnostische Aussage eine mindestens 50-fache Sequenziertiefe (coverage) erreicht. Größere Deletionen werden mittels CNV Analyse (Copy Number Variation Analysis) erfasst. Die Sensitivität des Assays liegt bei >99%, ein falsch negatives Ergebnis ist jedoch nicht ganz auszuschließen. Die Mutationsnomenklatur erfolgt nach HGVS (www.hgvs.org), wobei Adenin im Startcodon als Position 1 gezählt wird (Referenzsequenz NM_000492.4). Nebenbefundlich nachgewiesene Polymorphismen ohne Krankheitsrelevanz oder nicht beschriebene Varianten ohne erkennbare klinische Relevanz werden nicht aufgeführt.