



Institut für Humangenetik  
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Herr  
PD Dr. med. XXX  
XXX  
XXXX

Institut für Humangenetik  
Leiter: Prof. Dr. med. Johannes Lemke  
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Humangenetische Sprechstunde  
Sammelweisstraße 14, 04103 Leipzig

Telefon: +49 341 97 23800  
Fax: +49 341 97 23839 (Sprechstunde)  
+49 341 97 28217 (Diagnostik)  
E-Mail: [humangenetik@medizin.uni-leipzig.de](mailto:humangenetik@medizin.uni-leipzig.de)  
[genetische.sprechstunde@medizin.uni-leipzig.de](mailto:genetische.sprechstunde@medizin.uni-leipzig.de)

Leipzig, 28.10.2022

**Indikation:** Klinischer Verdacht auf Cystische Fibrose (CF, Mukoviszidose, OMIM #219700)

**Diagnostik:** NGS-Analyse des *CFTR*-Gens inkl. intronischer Regionen

**Name, Vorname, geb. am 10.04.2004 ♂** **LaborNr: 1111111-2222222-3333333**

Diagnostik aus Blut, EDTA vom 28.09.2022 **Laboreingang am 28.09.2022**

Eigenanamnese: klinisch gesicherte CF  
Familienanamnese: keine Angaben  
Erhobener Befund: Nachweis der homozygoten pathogenen Variante c.1521\_1523delCTT, p.(Phe508del), F508del im *CFTR*-Gen

<b>Interpretation:</b>	<b>Nachweis einer Cystischen Fibrose</b>
<b>Empfehlung:</b>	<b>Segregation in der Familie</b>
<b>Weitere Aspekte:</b>	<b>Modulatortherapie mit Kaftrio möglich</b>

Nach § 10 Gendiagnostikgesetz (GenDG) muss zur Mitteilung des Befundes der genetischen Untersuchung eine genetische Beratung angeboten werden. Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen gerne auch telefonisch zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

FA für Humangenetik  
Institutsleiter

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Fachhumangenetikerin (GfH)  
Teamleiterin Molekulargenetik

Die Informationen auf dieser Seite sind essentiell und für Laien möglichst verständlich dargestellt. Auf den nachfolgenden Seiten führen wir weitere Informationen aus, welche vorrangig an die betreuenden Ärzte gerichtet sind. Die obigen Unterschriften gelten für alle Seiten des Befundes.

Ausführliche Beurteilung:**Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Befundes und Beurteilung**

Gen, OMIM, Erbgang	Variante(n)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG <sup>1</sup>
CFTR, #219700, AR	Chr7:g.117199646_117199648del NM_000492.3: c.1521_1523delCTT p.(Phe508del), F508del	homozygot	Pathogen (PS3, PM3_STR, PM4)

**Evidenz über die Relevanz der identifizierten Variante****p.(Phe508del), traditionelle Nomenklatur F508del**

- MAF: 0.72 %
- HGMD: pathogen (CD890142, Riordan et al., 1989, Science 245: 1066 PubMed: 2475911)
- ClinVar: pathogen (7105)
- CFTR2: pathogen, häufigste CFTR-Variante (bei 70 % aller CF-Patienten)
- Mutationsklasse: II (Reifung und Faltung gestört, wenig funktionell aktives CFTR-Protein an der apikalen Membran)
- Pankreasfunktion: insuffizient (wenn homozygot oder *in trans* mit weiterer Klasse-I-III-Variante)

MAF: Frequenz des Allels in der Allgemeinbevölkerung, basierend auf GnomAD; GnomAD: mehrere Populationen mit Schwerpunkt Mitteleuropa; HGMD: eine kommerzielle Datenbank für in der Literatur berichtete Varianten; ClinVar: eine öffentliche Datenbank für in der Literatur als auch von unterschiedlichen Laboren berichtete Varianten; ACMG: American College for Medical Genetics, eine international anerkannte Instanz für klinisch-genetische Diagnostik;<sup>1</sup>Richards et al., Genet Med 2015, PMID:12345678, CFTR2: Datenbank der Cystic Fibrosis Foundation und der Johns Hopkins Medicine

**Fachliche Zusammenfassung des Phänotyps und weitere Aspekte**

- Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine lebensbegrenzende, autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselstörung, welche durch Mutationen im CFTR-Kanal verursacht wird. CF hat multiple Organmanifestationen. Patienten leiden zumeist an rezidivierenden Infekten der Atemwege, Maldigestion und verminderter Fertilität bis Infertilität (Männer). Der Schweregrad der Ausprägung ist variabel in Abhängigkeit von der Klasse der nachgewiesenen pathogenen Variante(n).
- **Modulatortherapie:** Kafrio zugelassen
- Wir empfehlen, eine Elternuntersuchung bzgl. der o.g. Variante durchzuführen. Somit können die Möglichkeiten einer Neumutation, einer Deletion auf einem der Allele oder einer uniparentalen Disomie (UPD) des Chromosoms 7 geprüft werden. Eine Zuordnung der Varianten zu den Eltern erlaubt zudem bei weiteren Verwandten eine gezielte Untersuchung auf die jeweiligen Varianten. Entsprechende Untersuchungen können in unserer Einrichtung erfolgen.

**Methode****Generelle Informationen zu Next Generation Sequencing (NGS)**

Mittels NGS untersucht man in einem einzelnen Test viele DNA-Abschnitte gleichzeitig. Hierbei wird die überwiegende Mehrheit der Zielsequenzen abgelesen, jedoch nicht unbedingt jedes relevante Nukleotid (s. u. Angaben zum Kit und Qualität). Die Befunde basieren auf den aktuell zur Verfügung stehenden klinischen und familiären Informationen und auf der Literaturlage. Insbesondere negative und unklare Befunde könnten in einer zukünftigen Re-Evaluierung anders ausfallen.

**Wichtige Informationen zur Aussagekraft der Untersuchung****1. Angaben zu Umfang und Qualität der Analysen**

Es wird ausschließlich das CFTR-Gen untersucht, inkl. intronischer und regulatorischer Regionen. Bei all unseren Untersuchungen sind 100 % der Zielsequenzen mind. 20-fach abgedeckt. Unsere Laboreinrichtung beteiligt sich regelmäßig an den vom EQA durchgeführten Qualitätskontrollen.

**2. Angewendete Methoden**

- Next-Generation-Sequencing nach Probenvorbereitung mittels Twist Library Preparation EF Kit und Twist Universal Adapter System - TruSeq Compatible, 96 Samples Plate A-D und Anreicherung mittels Twist Custom Panel, Design name: CFTR\_TE-96411607. Sequenzierung auf einem NextSeq500/550 Mid Output v2.5 kit; Sequencer: Illumina NextSeq550. CFTR-Gen Referenzsequenz: NM\_000492.4; LRG\_663t, OMIM \*602421, OMIM #219700
- Mittels der Software varfeed® und Varvis (Limbus, Rostock) wurden die zur Verfügung gestellten Rohdaten der Sequenzierung in einer end to end Pipeline bearbeitet, die Varianten identifiziert und annotiert. Die Priorisierung der Varianten führten wir basierend auf den angegebenen Symptomen und Familienanamnese, Vererbung, der Frequenz in der Allgemeinbevölkerung (GnomAD), der Listung in den öffentlichen Datenbanken (OMIM, PubMed, HGMD, ClinVar, HerediCare etc.), dem Einfluss auf das Protein sowie der *in silico* Analysen und der Konservierung, der Funktion des Proteins, sowie basierend auf den Zusammenhängen mit bekannten Krankheitsbildern durch.
- Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgen nach HGVS, genomische Positionen nach hg19.
- Re-Evaluierungen finden nicht automatisch statt. Falls Sie an einer Re-Evaluierung interessiert sind, bitten wir um Rückmeldung.
- Klassifikation der berichteten Varianten nach Richards et al., 2015 (Genet Med, PMID: 25741868), ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019 und ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendation for PM2 - Version 1.0

**3. Einschränkungen bei Panel-Sequenzierung**

a. Mittels dieser Methode kann keine vollständige Identifizierung aller möglichen Varianten garantieren werden, weil die Anreicherung nicht alle denkbaren Mutationen abdeckt (wie bspw. intronische oder regulatorische Varianten in anderen Bereichen, welche regulatorisch auf CFTR wirken).

**4. Informationen zu den Zusatzbefunden**

Zusatzbefunde ergeben sich durch die alleinige Analyse des CFTR-Gens nicht.