

Frau Dr. med. Sabine Musterfrau
Klinik Musterstadt

Molekulargenetischer Zusatzbefund

Beispielfrau, Maria, (w) geb. am **XX.XX.XXXX**
Material: EDTA-Blut Eingang: **XX.XX.XXXX**
Labor Nr.: LB25-XXXX MEDAT: 00000000

Indikation: Verdacht auf genetisch bedingte Erkrankung XY
Diagnostik: Multigenpanel XY (exombasiert)
Anamnese: XXXX

Zusatzbefund: **genetisch bedingte Prädisposition für Mamma-/Ovarialkarzinom**
Hinweis: **für Verwandte besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit ebenfalls Träger der berichteten Variante zu sein, prädiktive Testung nach Erreichen der Volljährigkeit möglich**

Nach § 10 Gendiagnostikgesetz (GenDG) muss zur Mitteilung des Befundes eine humangenetische Beratung angeboten werden. Bei Rückfragen und weiteren Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Max Mustermann
Medizinischer Leiter

Zusätzliche Informationen und Befunddetails:

- Die Informationen auf dieser Seite sind essentiell und möglichst verständlich dargestellt
- Auf den nachfolgenden Seiten finden Sie eine ausführliche fachliche Auswertung der Ergebnisse

Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Berlin –
Charité Vivantes Services GmbH
Sylter Straße 2 · 13353 Berlin

KONTAKT

Tel. +49 (30) 40 50 26-500
Fax +49 (30) 40 50 26-650
www.laborberlin.com

Dr. Max Mustermann
Medizinischer Leiter

TEL.-DURCHWAHL

+49 (30) 405026-432

E-MAIL

Info-humangenetik@laborberlin.com

DATUM

Berlin, XX.XX.XXXX

GESCHÄFTSFÜHRUNG

Nina Beikert, Fabian Raddatz

AUFSICHTSRATVORSITZ

Dr. Johannes Dankert

ÄRZTLICHE LEITER

Dr. Christian Meisel
PD Dr. Dr. Andreas Weimann

FACHÄRZTE FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN

Dr. Ivana Büttnerova
Dr. José-Bernardino González González
Dr. Christian Meisel
Dr. Danuta Ochab
Dr. Birthe Spott
Anisa Tego
Nadine Unterwalder
PD Dr. Dr. Andreas Weimann

**FACHÄRZTE FÜR MIKROBIOLOGIE,
VIROLOGIE, INFektionSEPIDEMIOLOGIE**

Dr. Andreas Knaust
Dr. Reinhold-Andreas Schiller
Dr. Victor Corman

FACHARZT FÜR HUMANGENETIK

Dr. Claus-Eric Ott

GERICHTSSTAND

Amtsgericht Charlottenburg
HRB 130657

BANKVERBINDUNG

Deutsche Apotheker- und Ärztebank
BIC DAAEED3333
IBAN DE81 3006 0601 0008 6717 61

St-Nr 27/254/02005
USt-ID DE274822169

 

 
Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-19677-01-00



Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Zusatzbefundes und Beurteilung

Folgende Ergebnisse konnten bei der Analyse als Zusatzbefund detektiert werden:

Gen, OMIM, Erbgang	Variante (hg38) ¹	Zygotie	Klassifikation ²
BRCA2 [Ex11/27] OMIM #612555: Breast-ovarian cancer, familial, 2 autosomal-dominant	NC_000013.11:g.32340077_32340078del NM_000059.4:c.5722_5723del p.(Leu1908Argfs*2)	heterozygot	pathogen (PVS1, PM5_PTC_str)

Die Variante wird unter Berücksichtigung der aktuellen Guidelines wie folgt bewertet:

- Leserasterverschiebung (*frameshift*-Variante) und voraussichtlich verfrühter Proteinsyntheseabbruch bzw. Abbau der resultierenden mRNA (Nonsense-mediated mRNA Decay, NMD) (PVS1)
- bei verfrühtem Syntheseabbruch Verlust klinisch relevanter DBD-Domäne (PM5_PTC_str)
- äußerst selten (AF <0,001%) in der mutmaßlich gesunden Allgemeinbevölkerung (gnomAD v3.1.2 non-cancer und gnomAD v2.1.1 non-cancer)
- konsortiale Datenbank HerediCaRe: VUS-TaskForce bestätigte pathogene Variante (2010)
- klinische Datenbanken: ClinVar u.a. ENIGMA pathogen (ID: 9320), LOVD (v.3.0) pathogen
- häufiger bei Patienten mit familiär bedingtem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom als in Kontrollkohorten nachgewiesen (u.a. Momozawa et al. 2018, PMID: 30287823; Dorling et al. 2021, PMID: 33471991)

Die bei Ihrer Patientin identifizierte Variante wird daher insgesamt als pathogen im Hinblick auf eine autosomal-dominant vererbte Prädisposition für ein familiäres Mamma-/Ovarialkarzinom (OMIM #612555) eingestuft.

Generell sind krankheitsrelevante Veränderung im Gen *BRCA2* mit einem erhöhten Risiko assoziiert an einem Mamma- sowie Ovarialkarzinom zu erkranken (Kuchenbaecker et al. 2017, PMID: 28632866). Zusätzlich ergibt sich daraus eine Anlageträgerschaft für eine autosomal-rezessiv vererbte Fanconi-Anämie (OMIM #605724).

Direkte Nachkommen der Patientin erben die hier nachgewiesene Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%. Eine Untersuchung leiblicher Familienmitglieder ist nach Erreichen der Volljährigkeit im Rahmen einer genetischen Beratung möglich.

Quellen
¹HGVS Nomenklatur ²Richards et al. 2015, PMID: 25741868 unter Verwendung der ClinGen ENIGMA BRCA1 and BRCA2 Guidelines V1.2

Methodik

Analytik & Bioinformatik
Bei der Untersuchung wurden die codierenden Abschnitte der u.g. Gene mittels Next-Generation Sequencing (TWIST Bioscience Exome 2.0 auf Plattform Illumina; Diagnostikklasse A bzw. C[#] entsprechend AWMF S1 Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren in der Keimbahn“) analysiert und eine CNV (copy number variation, Kopienanzahl)-Analyse durchgeführt. Die Sensitivität und Präzision zur Erfassung von genomischen Veränderungen (Leserasterverschiebung, Nonsense-, Spleiß- und Missense-Alterationen) in den codierenden Bereichen sowie flankierenden Sequenzbereichen (+/- 3 bp) beträgt bei der NGS-Sequenzierung für Einzelnukleotidveränderungen 98,8 bzw. 99,3% und für Insertionen/Deletionen 89,4 bzw. 87,2%. Die generierten Reads werden mit der Software varfeed® und varvis® (Limbus Medical Technologies GmbH, CE IVD zertifiziert, Version 2.6.3) mit dem Referenzgenom hg38 verglichen. Bei der durchgeführten Analyse besteht eine Nachweisgrenze (Limit of Detection) unterhalb einer Allelbalance von 10% bei ≥20X Coverage. Mit dem angewendeten Verfahren können Veränderungen in nicht codierenden Bereichen (z.B. Introns, Promotor), sowie komplexe genomische Anomalien, Insertion mobiler Elemente (MEIs), Repeat-Expansionen und Mosaizismen nicht sicher ausgeschlossen werden.

Probenidentifikation
Eine Probenidentifikationsprüfung erfolgte mittels EasySeq™ Human Sample Tracking and Identification Kit (Nimagen, RC-HESTv24) parallel zur NGS-Analytik. Dabei wurde für die bioinformatische Analyse eine Grenze von mindestens 38 SNPs für die Probenidentifikation zu Grunde gelegt.

Variantenbewertung & Zusatzbefunde
Detektierte Varianten werden gemäß HGVS-Nomenklatur berichtet und entsprechend den ACMG-Richtlinien (Richards et al. 2015, PMID: 25741868) sowie den ACGS-Empfehlungen klassifiziert. Wir weisen darauf hin, dass ausschließlich krankheitsrelevante Veränderungen sowie Varianten unklarer Signifikanz im Rahmen o.g. Indikation in den Befund einfließen. Eine zusätzliche Auflistung von Anlageträgerschaften (pathogen/wahrscheinlich pathogene Varianten bei rezessivem Erbgang) sowie schwach eingestufte Varianten unklarer Signifikanz (bei dominanten Erbgängen) erfolgt tabellarisch. Es erfolgt ein Screening aller klinisch relevanten Krankheitsgene (MorbidityGenes, Version 2025_08, <https://morbiditygenes.uni-leipzig.de/> Jauss et al. 2024 PMID 39465390) hinsichtlich der mitgeteilten Indikation. Hierbei werden ausschließlich zur Indikation passende (wahrscheinlich) pathogene Varianten mitgeteilt, dies betrifft keine Anlageträgerschaften in eindeutig rezessiven Erbgängen.

Als Zusatzbefunde werden, sofern vom Patienten erwünscht, nach Empfehlung der ACMG lediglich die pathogenen/wahrscheinlich pathogenen Varianten in den sog. actionable genes in einem separaten Befund mitgeteilt. Für actionable genes bestehen Empfehlungen zur Behandlung oder Vorbeugung von Erkrankungen (aktuell gemäß SF v3.3, PMID: 40568962).