

Genetische Untersuchung des Phelan-McDermid-Syndroms



Bemerkung:

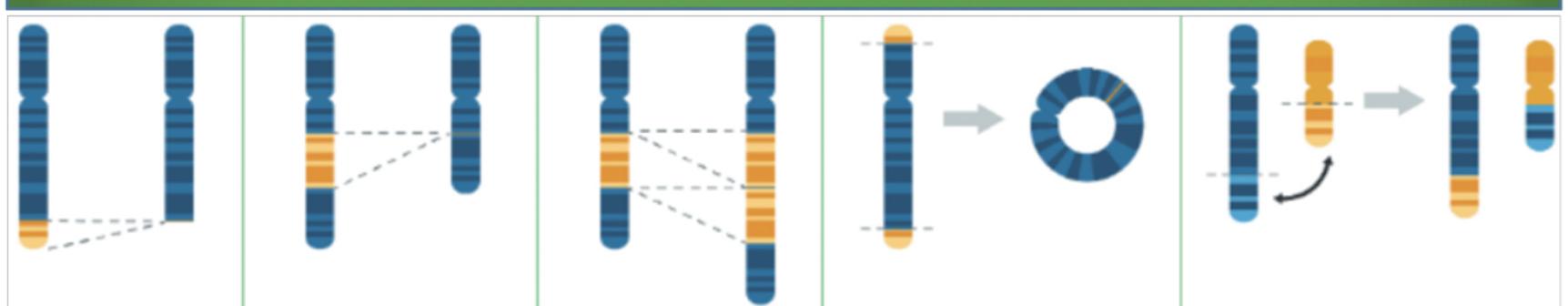
Wenn Ihr Kind eine 22q13-Deletion aufweist, gilt der **grüne** Abschnitt für Sie.

Wenn Ihr Kind eine SHANK3-Variante aufweist, gilt der **blaue** Abschnitt für Sie.

22q13-Deletionen

Was sollte man wissen über die Deletion Ihres Kindes?	Wie kann man das rausfinden?	Warum ist das wichtig?
1. Wie groß ist die Deletionsgröße ?	Die chromosomale Microarray-Analyse wird die Deletionsgröße aufzeigen.	Deletionsgröße und -position zeigen auf, welche Gene verloren sind. Deletionen, die das SHANK3-Gen miteinschließen, verursachen das PMS.
2. Ist es eine terminale oder eine interstitielle Deletion ?	Der Microarray wird die Position der Deletion identifizieren.	
3. Ist die Deletion verbunden mit einem Ringchromosom 22 ? (10 - 20 % aller PMS-Fälle)	Es muss dafür eine Karyotypisierung erfolgen.	Patienten mit dem 22-Ringchromosom haben ein erhöhtes Risiko, seltene gutartige Neubildungen zu entwickeln, ein Zustand bei dem es zu Tumoren im Nervensystem und Hörverlust kommen kann und daher überwacht werden muss.
4. Ist die Deletion verbunden mit einer unbalancierten Translokation ? (Diese Variante ist häufiger bei solchen, die eine 22q13-Deletion in Verbindung mit einer terminalen Duplikation eines anderen Chromosoms aufweisen)	Es muss dafür zusätzlich zur Karyotypisierung eine FISH-Untersuchung durchgeführt werden.	„Unbalancierte“ Translokationen könnten vererbt worden sein von nicht-betroffenen Eltern mit einer „balancierten“ Translokation. Eltern dieser Kinder weisen ein erhöhtes Risiko auf, weitere betroffene Kinder zu bekommen.
5. Ist die Deletion de novo (das heißt, nicht im elterlichen Erbgut nachweisbar) oder vererbt ?	FISH-Untersuchung sollte in Eltern durchgeführt werden (und auch in anderen Familienmitgliedern, wenn die Eltern die Mutation tragen). Kleine Deletionen sind mit FISH ggf. nicht sichtbar und sollten mit Microarray oder MLPA getestet werden.	Eltern (und andere Familienmitglieder) könnten chromosomale Veränderungen aufweisen, die das Risiko erhöhen, ein Kind mit einer Deletion zu haben.

Terminale Deletion Interstitielle Deletion Duplikation Ringchromosom Translokation



Genetische Untersuchung des Phelan-McDermid-Syndroms



SHANK3-Varianten

Was sollte man wissen über die Deletion Ihres Kindes?	Wie kann man das rausfinden?	Warum ist das wichtig?
Welcher Art ist die Variante?	Sequenzierung von <i>SHANK3</i> (mittels z.B. gezielter Sequenzierung oder whole exome oder genome sequencing)	Nonsense-, Leserastermutationen und Splicevarianten sind häufiger krankmachend als Missensemutationen.
Ist die Variante de novo (das heißt, nicht im elterlichen Erbgut nachweisbar) oder vererbt ?	Bei beiden Eltern sollte <i>SHANK3</i> sequenziert werden.	Fast alle krankmachenden Varianten sind de novo . Wenn die Variante von einem nicht-betroffenen Elternteil vererbt wurde, ist sie sehr wahrscheinlich nicht ursächlich für die Entwicklungsverzögerung Ihres Kindes.
Wurde die Variante in anderen PMS-Patienten beschrieben?	Der Humangenetiker sollte nach der Variante in der wissenschaftlichen Literatur und Datenbanken suchen.	Für manche <i>SHANK3</i> -Varianten ist es bekannt, dass sie PMS verursachen. Man nennt diese pathogene (krankmachende) Varianten oder Mutationen.
Wurde die Variante in nicht-betroffenen Personen bereits beschrieben?		Einige <i>SHANK3</i> -Varianten kommen regelmäßig in nicht-betroffenen Personen vor und verursachen kein PMS. Diese werden benigne Varianten genannt. Krankmachende Varianten sind sehr selten und werden nicht in gesunden Personen gefunden.
Wurde die Variante weder in PMS-Patienten noch in nicht-betroffenen Personen gefunden?		Manche <i>SHANK3</i> -Varianten sind nicht gut erforscht und werden oftmals als ‚Varianten unklarer Signifikanz‘ betrachtet.

Eine *SHANK3*-Variante (z.B. Punktmutation) ist eine Veränderung in der Sequenz des Gens, die ein oder mehrere Nukleotide (Buchstaben) betrifft. Diese können krankmachend, benigne oder von unklarer Signifikanz sein.

Chromosom 22

Gesunder

Person mit PMS

SHANK3 gene

...GTGCGGGCCCAT...

...GTGCCGGCCCAT...

|

Punktmutation