

# Genetische Untersuchung des Phelan-McDermid-Syndroms



## Bemerkung:

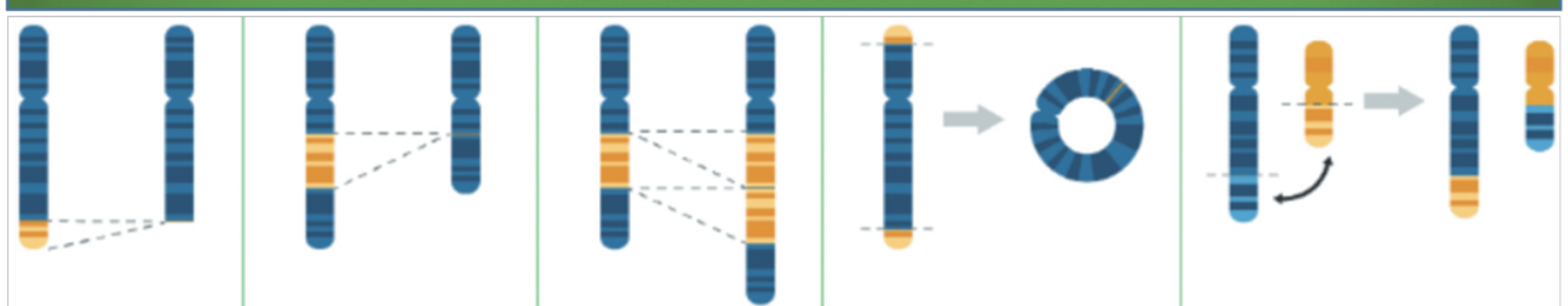
Wenn Ihr Kind eine 22q13-Deletion aufweist, gilt der **grüne** Abschnitt für Sie.

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 <b>Deletionsgröße</b> ?	Die chromosomale Microarray-Analyse wird die Deletionsgröße aufzeigen.	Deletionsgröße und -position zeigen auf, welche Gene verloren sind. Deletionen, die das <b>SHANK3-Gen</b> miteinschließen, verursachen das PMS.
2. Ist es eine <b>terminale</b> oder eine <b>interstitielle Deletion</b> ?	Der Microarray wird die Position der Deletion identifizieren.	
3. Ist die Deletion verbunden mit einem <b>Ringchromosom 22</b> ? (10 - 20 % aller PMS-Fälle)	Es muss dafür eine Karyotypisierung erfolgen.	Patienten mit dem <b>22-Ringchromosom</b> haben ein erhöhtes Risiko, <b>seltene gutartige Neubildungen</b> 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 <b>Translokation</b> ? (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 <b>de novo</b> (das heißt, nicht im elterlichen Erbgut nachweisbar) oder <b>vererbt</b> ?	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 <b>Art</b> 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 <b>de novo</b> (das heißt, nicht im elterlichen Erbgut nachweisbar) oder <b>vererbt</b> ?	Bei beiden Eltern sollte <i>SHANK3</i> sequenziert werden.	Fast alle krankmachenden Varianten sind <b>de novo</b> . 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.

Chromosom 22

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.

SHANK3 gene

...GTGCGGGCCCAT...

...GTGCCGGCCCAT...

Punktmutation