

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 1 von 10

1 Leistungsverzeichnis molekulare Diagnostik

1.1 Übersicht

Ziel der molekulargenetischen Diagnostik ist es, die für eine bestimmte Erkrankung ursächliche Genveränderung nachzuweisen oder auszuschließen.

Mit den Methoden des *Next Generation Sequencing* (NGS) verfügen wir dazu über eine moderne Technologie, die umfassende und kostengünstige Analysen ermöglicht. Daneben führen wir je nach Fragestellung auch die konventionelle molekulargenetische Testung auf spezifische familiäre Mutationen mittels Sanger-Sequenzierung sowie MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)-Analysen zur Gendosisbestimmung durch. Gegebenenfalls kombinieren wir die unterschiedlichen Ansätze sinnvoll miteinander.

Das molekulargenetische Referenz- und Diagnostiklabor der Sektion Pädiatrische Genetik bietet seit 2006 hochspezialisierte molekulare Analysen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit seltenen Erkrankungen als Krankenkassenleistung an. Leistungen für ambulante Patienten der Sektion werden sowohl über eine Zulassung als Nebenbetriebsstätte des Medizinischen Versorgungszentrums (MVZ) des UKF als auch über eine Hochschulambulanz-Zulassung der Sektion nach §116B SGB V (Skelettsystemfehlbildungen) erbracht. Leistungen für stationäre Patienten des ZKJ erfolgen im Rahmen der Komplexbehandlung von Kindern bis 14 Jahre (OPS 1-944.-).

Das Diagnostiklabor der Sektion ist Referenzlabor für Skelettentwicklungsstörungen von nationalen (SKELNET, FACE) und europäischen Forschungsnetzwerken (ESDN, RARENET, ERN BOND, EuRR-Bone, MCDS Therapy) und entwickelt innovative Diagnostikverfahren (*next generation sequencing*, NGS) durch kompetitive Drittmittelinwerbung weiter (BMBF, EU-Kommission). Die Sektion Pädiatrische Genetik ist B-Zentrum für Skelettentwicklungsstörungen des Freiburger Zentrums für Seltene Erkrankungen (FZSE) und bietet molekulargenetische Diagnostik im Rahmen der Plattform für „klinische Genommedizin“ des FZSE an.

Die etablierten molekulargenetischen Methoden im Diagnostiklabor der Sektion umfassen das gesamte Spektrum der diagnostischen Humangenetik. Seit 2011 werden umfassende genomische Analysen (*whole exome sequencing*, WES) routinemäßig zur Krankheitsaufklärung und Diagnosestellung bei Patienten mit seltenen Erkrankungen eingesetzt. Neben WES umfasst das aktuelle Leistungsspektrum des Labors u.a. verschiedene NGS-Paneluntersuchungen, Einzelgenanalysen (Sanger-Sequenzierung), Gen-Dosisanalysen (mittels *multiple chain ligation probe amplification* (MLPA) und genomische quantitative real-time PCR (qPCR)), Methylierungsanalysen für alle bekannten Imprinting-Erkrankungen und genomweite Hybridisierungsanalysen (*array comparative genomic hybridization* (aCGH) und *single nucleotide polymorphism microarrays* (SNP-arrays).

Die Qualitätssicherung der molekulargenetischen Diagnostik im ambulanten Bereich erfolgt seit 2010 durch eine jährliche Erhebung und regelmäßige Audits der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg (KV-BW).

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 2 von 10

1.2 Molekulargenetische Analysen

1.2.1 Gesamtes Exom (*whole exome sequencing, WES*) mit symptombasierter Auswertung (*human phenotype ontology, HPO*).

Bei vielen syndromalen Erkrankungen im Kindesalter können Symptome von verschiedenen Erkrankungsgruppen gleichzeitig auftreten. Eine Eingrenzung der in Frage kommenden Gendefekte kann durch eine symptombasierte Generierung einer Gen-Liste über die standardisierte Beschreibung von Krankheitsmerkmalen (sogenannte HPO terms) und/oder durch ein symptombasiertes Gen-Panel erfolgen. Zur weiteren genetischen Abklärung kann bei besonderen Fragestellungen auch die Sequenzierung des gesamten Exoms indiziert sein, die dann als sogenannte Trio-WES-Diagnostik (Kind, Vater, Mutter) durchgeführt werden kann. Sie umfasst die Anreicherung und Sequenzierung praktisch aller relevanten proteinkodierenden Bereiche (ca. 20.000 Gene). In die Auswertung der WES-Daten des Indexpatienten werden zunächst die Gene einbezogen, die mit der jeweiligen Symptomatik/Erkrankung assoziiert sein können. Sollte sich in den untersuchten Genen keine ursächliche Variante nachweisen lassen, besteht die Möglichkeit, die Analyse nach Rücksprache mit Ihnen um zusätzliche Gene zu erweitern. Alle analysierten Gene werden gemäß der EuroGenTest-Leitlinie als Typ-A-Gene behandelt.

Vor der Durchführung muss immer eine genetische Beratung nach GenDG erfolgen.

Material: EDTA-Blut, Fibroblasten DNA aus Blut, Fibroblasten, Chorionzotten, Amniozyten, Fruchtwasser, Nabelschnur-Blut (EDTA).

Methoden: NGS

Anforderungsschein gesamtes Exom (*whole exome,sequencing, WES*) mit symptombasierter Auswertung

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 3 von 10

1.2.2 Gen-Panel-Diagnostik

Als Panel-Diagnostik wird die gezielte Analyse bestimmter Gene zu einem klinischen Krankheitsbild bezeichnet. Ein Diagnostikpanel definiert dabei ein vordefiniertes Set an Genen, die mit einer Erkrankung oder Erkrankungsgruppe assoziiert sind. Unser diagnostischer Schwerpunkt liegt auf Wachstumsstörungen, Skelettentwicklungsstörungen, Bindegewebserkrankungen, Zahnentwicklungsstörungen und Ziliopathien. Zu diesen Erkrankungsgruppen bieten wir definierte Gen-Panel-Untersuchungen an, die alle bekannten genetischen Ursachen umfassend untersuchen. Wir aktualisieren unsere Panels fortlaufend auf Basis der aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisse, um neu identifizierte Krankheitsursachen zu berücksichtigen.

Legende: Gene, für die eine Dosisanalyse mittels MLPA etabliert ist, sind **unterstrichen und fett markiert**. Gene für die neben NGS eine Sangersequenzierung etabliert ist, sind **grün** (komplettes Gen) oder **blau** markiert (hotspots). RNA-Gene (**gelb** hervorgehoben) werden immer per Sanger-Sequenzierung ergänzt.

1. Komplettes Panel Wachstumsstörungen (384 Gene):

AAAS, AARS, ABCA2, ABCC6, ABCC8, ABL1, ACAN, ACD, ACP5, ADAMTS10, ADAMTS17, ADGRG6, AFF4, AIRE, ALB, ALDH18A1, ALDH18A1, ALG1, ALG8, ANKRD11, ANTXR1, ARCN1, ARCN1, ARID2, ASXL1, ASXL3, ATP5A1, ATP5F1A, ATP6VOA2, ATP7A, ATR, ATRX, B3GALT1, B3GAT3, B3GLCT, B4GALT7, BCS1L, BMP2, BMPER, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRPF1, BUB1B, C21ORF2, CANT1, CCDC8, CCNQ, CD79A, CDC42, CDC45, CDC45L, CDC6, CDK10, CDKN1C, CDT1, CENPE, CENPJ, CEP152, CEP290, CEP57, CEP63, CHRNA1, CHRND, CHRNG, CHST3, CKAP2L, CKAP2L, COG1, COG4, COG6, COG7, COL2A1, COL27A1, COQ4, COQ7, COQ9, CREB3L1, CRIPT, CTC1, CTSK, CTU2, CUL4B, CUL7, CYB5R3, CYP26C1, DDX11, DHCR7, DHDDS, DKC1, DNA2, DNAJC21, DOK7, DONSON, DPH1, DYRK1A, ERCC1, ERCC2, ERCC5, ERCC6, ERCC8, ESCO2, EXOSC2, EXOSC9, FAM111A, FAM58A, FANCB, FANCL, FARS2, FBN1, FBXO11, FBXW8, FGD1, FGFR1, FGFR3, FLNB, FLVCR2, FOXP3, FSHB, FTO, FUT8, GATA6, GBA, GCK, GDF5, GFM1, GFM2, GH1, GHR, GHRHR, GHRL, GHSR, GINS1, GK, GLI3, GLIS3, GMNN, GNAS, GORAB, GRHL2, GRM7, GSC, GTPBP3, GZF1, HADHA, HADHB, HDAC6, HDAC8, HESX1, HMGA2, HMGB3, HRAS, HSPG2, HUWE1, HYL1, IARS, IARS2, IBA57, IFIH1, IFT140, IGF1, IGF1R, IGF2, IGFALS, IGHMBP2, IKBKG, IL2RB, INS, INSR, ITPA, JAG1, KALRN, KANSL1, KCNJ11, KDM6A, KIAA0196, KIF14, KIF22, KIF2A, KIF5C, KMT2A, KMT2D, KRAS, LAGE3, LARP7, LARS2, LHX3, LHX4, LMBRD1, LMNA, LONP1, LTBP2, LTBP3, LZTR1, MAF, MAP4, MBTPS1, MCM4, MCM5, MIR17HG, MRPS16, MTX2, MUSK, MYCN, MYO18B, NBAS, NBN, NCAPD2, NCAPG2, NDUFA10, NDUFA6, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFB11, NDUFB3, NEK9, NEPRO, NEXMIF, NIN, NIPBL, NODAL, NOG, NOTCH2, NPR2, NRAS, NSMCE2, NUP188, NUP88, NUS1, OBSL1, ORC1, ORC4, ORC6, OSGEP, OTUD6B, OTX2, P4HB, PAPPA2, PARN, PCDH12, PCGF2, PCNT, PCYT1A, PDE3A, PDE4D, PDE6D, PDHA1, PDX1, PET100, PHF9, PHGDH, PIEZO2, PIGG, PIK3C2A, PIK3R1, PKLR, PLAG1, PLOD3, PNPLA6, PNPT1, POC1A, POLE, POLR3A, POLR3GL, POR, PORCN, POU1F1, PPP1R15B, PQBP1, PRKAR1A, PRKDC, PRMT7, PROP1, PSAT1, PTDSS1, PTF1A, PTPN11, PTS, PUS7, PYCR1, QRICH1, RAD21, RAF1, RAPSIN, RBBP8, RBM10, RBM28, RDH11, RECQL4, RERE, RFWD3, RFX6, RIPK4, RIT1, RMRP, RNASEH2A, RNF113A, RNU4ATAC, ROCK2, ROR2, RPL10, RPS6KA3, RSPRY1, RTEL1, RTTN, SAMD9, SATB1, SATB2, SCUBE3, SEC24D, SEC61A1, SEMA3A, SFXN4, SHH, SHOX, SHOX2, SIL1, SIN3A, SKIV2L, SLC10A7, SLC12A2, SLC25A24, SLC29A3, SLC6A8, SMAD4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCA1, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMO, SOS1, SOS2, SOX11, SOX3, SRCAP, STAMBIP, STAT5B, STN1, STRA6, STT3B, SYNE1, TAF1, TALDO1, TAPT1, TBCE, TBX15, TCTN3, TFAM, TFAP2A, THRB, TINF2, TKT, TMEM216, TMEM70, TOP3A, TPO, TRAIP, TRAPPC11, TRIM37, TRMT10A, TRPV4, TSFM, TTC37, TTC7A,

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 5 von 10

1.3 Noonan-Syndrom und RASopathien * (21 Gene):

BRAF, CBL, HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MRAS, NF1, NRAS, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RASA, RIT1, RAS, RRAS2, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1.

2. Komplettes Panel Skeletterkrankungen (352 Gene):

ABCC9, ACAN, ACP5, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTSL2, AGA, AGPS, ALPL, ALX3, ALX4, AMER1, ANKH, ANO5, ARHGAP31, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARSB, ARSL, ASXL1, ATR, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BHLHA9, BMP1, BMP2, BMPER, BMPR1B, BPNT2, C2CD3, CA2, CANT1, CASR, CCDC8, CCN6, CCNQ, CDC45, CDH3, CDKN1C, CDT1, CENPJ, CEP120, CEP152, CFAP410, CHD7, CHST3, CHSY1, CILK1, CLCN5, CLCN7, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COLEC11, COMP, CREB3L1, CREBBP, CRTAP, CSGALNACT1, CSPP1, CTSA, CTSK, CUL7, CYP26B1, CYP27B1, CYP2R1, CYP3A4, DDR2, DHCR7, DHODH, DLL3, DLL4, DLX3, DLX5, DMP1, DNA2, DNAJC21, DOCK6, DONSON, DPF2, DVL1, DVL3, DYM, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2LI1, DYNLT2B, EBP, EFL1, EFNB1, EFTUD2, EIF2AK3, ENPP1, EOGT, EP300, ERF, ESCO2, EVC, EVC2, EXT1, EXT2, EXTL3, FAM111A, FAM20C, FBN1, FERMT3, FGF10, FGF16, FGF23, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FIG4, FKBP10, FLNA, FLNB, FN1, FREM1, FUCA1, FZD2, GALNS, GDF3, GDF5, GDF6, GJA1, GLB1, GLI1, GLI2, GLI3, GNAI3, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GNS, GORAB, GPC6, GUSB, GZF1, HDAC8, HES7, HGSNAT, HOXA13, HOXD13, HPGD, HSPA9, HSPG2, HYAL1, IARS2, IDS, IDUA, IFITM5, IFT122, IFT140, IFT172, IFT43, IFT52, IFT80, IFT81, IHH, IL11RA, INPPL1, INTU, IQCE, KAT6A, KAT6B, KDELR2, KDM6A, KIAA0586, KIAA0753, KIAA0825, KIF22, KIF7, KMT2D, LARP7, LBR, LEMD3, LFNG, LIFR, LMBR1, LMX1B, LONP1, LRP4, LRP5, LRRK1, LTBP3, MAN2B1, MANBA, MAP3K7, MASP1, MATN3, MBTPS1, MECOM, MEGF8, MEOX1, MESD, MESP2, MGP, MMP13, MMP9, MNX1, MSX2, MYCN, MYO18B, NAA10, NAGLU, NANS, NEK1, NEPRO, NEU1, NIPBL, NKX3-2, NOG, NOTCH1, NPR2, NSDHL, OBSL1, OFD1, ORC1, ORC4, ORC6, OSTM1, P3H1, P4HB, PAPSS2, PAX3, PCNT, PCYT1A, PDE3A, PDE4D, PEX7, PHEX, PHGDH, PIK3R1, PISD, PLCB4, PLEKHM1, PLK4, PLOD2, PLS3, POC1A, POLR1C, POLR1D, POP1, POR, PPIB, PRKAR1A, PSAT1, PTDSS1, PTH1R, PTHLH, RAB23, RAB33B, RAD21, RBM8A, RBPJ, RECQL4, RMRP, RNU4ATAC, ROR2, RSPRY1, RUNX2, SALL1, SALL4, SBDS, SCARF2, SEC24D, SEMA3E, SERPINF1, SERPINH1, SF3B4, SFRP4, SGMS2, SGSH, SH3PXD2B, SHOX, SKI, SLC10A7, SLC17A5, SLC26A2, SLC34A1, SLC34A3, SLC35D1, SLC39A13, SLCO2A1, SMAD4, SMAD6, SMARCA4, SMARCAL1, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMOC1, SNRPB, SNX10, SOST, SOX11, SOX9, SP7, SPARC, SRP54, SUMF1, TBX15, TBX3, TBX4, TBX5, TBX6, TBXAS1, TCF12, TCIRG1, TCOF1, TCTN3, TENT5A, TGFB1, TMC01, TMEM165, TMEM38B, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TONSL, TP63, TRAPPC2, TRIP11, TRPS1, TRPV4, TRPV6, TTC21B, TWIST1, VDR, VPS33A, WDR19, WDR35, WNT1, WNT10B, WNT5A, WNT7A, XRCC4, XYLT1, YY1AP1, ZIC1.

Subpanels für einzelne Diagnosegruppen:

2.1 Metaphysäre Dysplasien * (14 Gene):

ANKH, CDKN1C, COL10A1, DNAJC21, EFL1, MMP13, MMP9, POP1, PTH1R, RMRP, RUNX2, SBDS, SFRP4, SRP54.

2.2 Multiple epiphysäre Dysplasie und Pseudoachondroplasie * (7 Gene):

COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COMP, MATN3, SLC26A2 (DTDST).

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 6 von 10

2.3 Spondylometaphysäre Dysplasie und Spondylo-epi-(meta)-physäre Dysplasie * (51 Gene):

ACAN, ACP5, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BPNT2, CANT1, CCN6, CFAP410, CHST3 (C6ST1), COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3, CSGALNACT1, DDR2, DYM, EIF2AK3, EXTL3, FLNB, FN1, GZF1, HSPA9, HSPG2, IARS2, INPPL1, KIF22, LONP1, MBTPS1, NANS, NEPRO, NKX3-2, PAPSS2, PCYT1A, PISD, POP1, RAB33B, RMRP, RNU4ATAC, RSPRY1, SLC10A7, SLC39A13, SMARCAL1, TMEM165, TONSL, TRAPPC2, TRIP11, TRPV4, XYLT1.

2.4 Mikromele Dysplasien: akromele, akro-mesomele, mesomele und rhizo-mesomele Dysplasie * (21 Gene):

ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTSL2, BMPR1B, DONSON, DVL1, DVL3, FBN1, FZD2, GDF5, GPC6, IHH, LTBP3, NPR2, PDE4D, PRKAR1A, ROR2, SHOX, SMAD4, TRPS1, WNT5A.

2.5 Short-rib-(Polydaktylie)-Dysplasien * (27 Gene):

C2CD3, CEP120, CFAP410, CILK1, CSPP1, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2LI1, DYNLT2B, EVC, EVC2, IFT122, IFT140, IFT172, IFT43, IFT52, IFT80, IFT81, INTU, KIAA0586, KIAA0753, NEK1, TRIP11, TTC21B, WDR19, WDR35:

2.6 Chondrodysplasia punctata * (8 Gene):

AGPS, ARSL, EBP, GNPAT, LBR, NSDHL, PEX7, MGP.

2.7 Osteogenesis imperfecta und Skelettdysplasien mit reduzierter Knochendichte * (30 Gene):

ALPL, ANO5, B3GALT6, B4GALT7, BMP1, COL1A1, COL1A2, CREB3L1, CRTAP, FKBP10, GORAB, IFITM5, KDELR2, LRP5, MESD, P3H1, P4HB, PLOD2, PLS3, PPIB, SEC24D, SERPINF1, SERPINH1, SGMS2, SP7, SPARC, TENT5A, TMEM38B, TNFRSF11B, WNT1.

2.8 Osteopetrose und Skelettdysplasien mit erhöhter Knochendichte * (26 Gene):

AMER1, ANKH, CA2, CLCN7, CTSK, DLX3, FAM20C, FERMT3, GJA1, HPGD, LEMD3, LRP5, LRRK1, OSTM1, PLEKHM1, PTSS1, SFRP4, SLC02A1, SNX10, SOST, TBXAS1, TCIRG1, TGFB1, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11.

2.9 Hypophosphatämische Rachitis und weitere Skelettdysplasien mit abnormer Mineralisierung * (17 Gene):

ALPL, ANKH, CASR, CLCN5, CYP27B1, CYP2R1, CYP3A4, DMP1, ENPP1, FAM20C, FGF23, PHEX, PTH1R, SLC34A1, SLC34A3, TRPV6, VDR.

2.10 Extremitätenfehlbildungen; isolierte Brachydaktylie, Synostosen, Split-hand/foot, Polydaktylie, Syndaktylien und Syndrome mit isolierter Extremitätenfehlbildung * (77 Gene):

ARHGAP31, ARID1A, ARID1B, ARID2, BMP2, BMPR1B, CCNQ, CDH3, CHSY1, CREBBP, DHODH, DLL4, DLX5, DOCK6, DPF2, EFNB1, EFTUD2, EOGT, EP300, ESCO2, EVC2, FGF10, FGF16, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, GDF5, GDF6, GJA1, GLI1, GLI2, GLI3, HDAC8, HOXA13, HOXD13, IHH, IQCE, KIAA0825, KIF7, LMBR1, LRP4, MECOM, MYCN, NAA10, NIPBL, NOG, NOTCH1, PAX3, PDE3A, PDE4D, PRKAR1A, PTHLH, RAD21, RBM8A,

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 7 von 10

RBPJ, RECQL4, ROR2, SALL1, SALL4, SF3B4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMOC1, SOX11, TBX15, TBX3, TBX4, TBX5, TP63, TRPV4, WNT10B, WNT7A, YY1AP1.

2.11 Kraniosynostosen * (34 Gene):

ALPL, ASXL1, BPNT2, CDC45, COLEC11, CYP26B1, EFNB1, ERF, ESCO2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FREM1, IFT122, IFT140, IFT43, IL11RA, KAT6A, MASP1, MEGF8, MSX2, P4HB, POR, RAB23, RECQL4, SCARF2, SEC24D, SKI, SMAD6, TCF12, TWIST1, WDR19, WDR35, ZIC1.

2.12 Potentiell prä- und perinatal letale Skeletterkrankungen * (51 Gene):

AGPS, ALPL, ARSL, BMPER, CANT1, CEP120, CILK1, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, CRTAP, CSPP1, DHCR7, DLL3, DYNC2H1, DYNC2I2, DYNC2LI1, EBP, FAM111A, FAM20C, FGFR2, FGFR3, FLNA, FLNB, GDF5, GNPAT, IFT80, INPPL1, INTU, KIAA0586, KIAA0753, LBR, LIFR, MESD, NEK1, NSDHL, OFD1, P3H1, PEX7, PPIB, PTH1R, RNU4ATAC, SLC26A2, SLC35D1, SNRPB, SOX9, TCTN3, TRIP11, TRPV4.

2.13 Seckel-Syndrom, 3-M-Syndrom, Rubinstein-Taybi-Syndrom, Kabuki-Syndrom und weitere ausgewählte Syndrome mit Skelettbeteiligung * (27 Gene):

ASXL1, ATR, CCDC8, CENPJ, CEP152, CHD7, CREBBP, CUL7, DNA2, DONSON, EP300, FLNA, KDM6A, KMT2D, LARP7, MAP3K7, OBSL1, PCNT, PHGDH, PIK3R1, PLK4, POC1A, PSAT1, SEMA3E, SH3PXD2B, TRAI, XRCC4.

2.14 Lysosomale Speichererkrankungen mit Skelettbeteiligung * (22 Gene):

AGA, ARSB, CTSA, FUCA1, GALNS, GLB1, GNPTAB, GNPTG, GNS, GUSB, HGSNAT, HYAL1, IDS, IDUA, MAN2B1, MANBA, NAGLU, NEU1, SGSH, SLC17A5, SUMF1, VPS33A.

2.15 Kraniofaziale und patellare Dysostosen; Dysostosen mit vertebraler und kostaler Beteiligung: Klippel-Feil-Syndrom, Meier-Gorlin-Syndrom und verwandte Erkrankungen * (39 Gene):

ABCC9, ALX3, ALX4, BMPER, C2CD3, CDC45, CDT1, DHODH, DLL3, DONSON, EFNB1, EFTUD2, EVC2, GDF3, GDF6, GNAI3, HES7, KAT6B, LFNG, LMX1B, MEOX1, MESP2, MNX1, MYO18B, OFD1, ORC1, ORC4, ORC6, PDE4D, PLCB4, POLR1C, POLR1D, PRKAR1A, SF3B4, SNRPB, TBX4, TBX6, TCOF1, TMC01.

2.16 Achondroplasie, Hypochondroplasie und Pseudoachondroplasie * (2 Gene):

FGFR3, COMP.

2.17 Kleidokraniale Dysplasie und Differenzialdiagnosen * (4 Gene):

RUNX2, ALX4, MSX2, FIG4.

2.18 Multiple Exostosen * (3 Gene):

EXT1 (TRPS2), EXT2, PTPN11.

2.19 Stickler-Syndrom * (6 Gene):

COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL9A1, COL9A2, COL9A3.

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 8 von 10

3. Komplettes Panel Bindegewbserkrankungen (78 Gene)

ACTA2, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS2, ADAMTSL2, ADAMTSL4, AEBP1, ALDH18A1, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP6V1E1, B3GALT6, B4GALT7, BGN, C1R, C1S, CHD4, CHST14, CNOT3, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, DSE, EFEMP1, EFEMP2, ELN, EMILIN1, FBLN5, FBN1, FBN2, FKBP14, FLNA, GATA5, GUCY1A1, LOX, LTBP2, LTBP3, LTBP4, MAT2A, MED12, MFAP5, MYH11, MYLK, NOTCH1, PHYKPL, PIEZO2, PLOD1, PLOD3, PRDM5, PRKG1, PYCR1, RNF213, ROBO4, SETD5, SKI, SLC2A10, SLC39A13, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD6, TGFB2, TGFB3, TGFBRI1, TGFBRI2, TNXB, UPF3B, ZDHHC9, ZNF469.

Subpanels für einzelne Diagnosegruppen:

3.1 Marfan-Syndrom und Marfan-ähnliche Erkrankungen * (13 Gene):

ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTSL2, ADAMTSL4, EFEMP1, FBN1, FBN2, LTBP2, LTBP3, MED12, SKI, UPF3B, ZDHHC9.

3.2 Ehlers-Danlos-Syndrom * (29 Gene):

ADAMTS2, AEBP1, B3GALT6, B4GALT7, C1R, C1S, CHST14, COL12A1, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL6A1, COL6A2, COL6A3, DSE, EMILIN1, FKBP14, FLNA, PHYKPL, PIEZO2, PLOD1, PLOD3, PRDM5, SLC2A10, SLC39A13, TNXB, ZNF469.

4. Komplettes Panel syndromaler Großwuchs (ohne Marfan-Syndrom und ähnliche Erkrankungen, 12 Gene):

CHD8, DIS3L2, DNMT3A, EED, EZH2, GPC3, HERC1, HIST1H1E, NFIX, NSD1, OFD1, RNF135.

5. Komplettes Panel Zahnentwicklungsstörungen (21 Gene):

ACP4, AMBN, AMELX, AMTN, COL1A1, COL2A1, DLX3, DSPP, ENAM, FAM20A, FAM83H, GPR68, ITGB6, KLK4, LAMB3, MMP20, ODAFH, RELT, SLC24A4, TRIP11, WDR72.

Subpanels für einzelne Diagnosegruppen:

4.1 Dentinogenesis imperfecta * (4 Gene):

COL1A1, COL2A1, DSPP, TRIP11.

4.2 Amelogenesis imperfecta * (17 Gene):

ACP4, AMBN, AMELX, AMTN, DLX3, ENAM, FAM20A, FAM83H, GPR68, ITGB6, KLK4, LAMB3, MMP20, ODAFH, RELT, SLC24A4, WDR72.

6. Komplettes Panel Ziliopathien (151 Gene):

ACVR2B, AHI1, ALMS1, ANKS6, ARL13B, ARL6, ARMC4, ATXN10, B9D1, B9D2, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BICC1, BMP4, C2CD3, C8orf37, CC2D2A, CCDC103, CCDC114, CCDC151, CCDC28B, CCDC39, CCDC40, CCDC65, CCNO, CENPF, CEP104, CEP120, CEP164, CEP290, CEP41, CEP83, CFAP298, CFAP53, CHD1L, CPLANE1, CRELD1, CSPP1, DCDC2, DDX59, DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAAF4, DNAAF5, DNAH1, DNAH11, DNAH5, DNAH8, DNAI1, DNAI2, DNAJB13, DNAL1, DRC1, DYNC2H1, DYNC2LI1, EVC, EVC2, FRAS1, GANAB, GAS8, GDF1, GLIS2, HNF1B, HYLS1, IFT122, IFT140, IFT172, IFT27, IFT43, IFT52, IFT57, IFT74, IFT80, INPP5E, INTU, INVS, IQCB1, KIAA0556, KIAA0586, KIAA0753, KIF14, KIF7, LEFTY2, LRRC6, LZTFL1, MAPKBP1, MCIDAS, MKKS, MKS1, MMP21, MUC1, NEK1, NEK8, NME8, NODAL, NPHP1, NPHP3, NPHP4, OFD1, PAX2, PDE6D, PIH1D3, PKD1, PKD1L1, PKD2, PKHD1, POC1B, ROBO2, RPGRIPI1L, RSPH1, RSPH3, RSPH4A, RSPH9, SCLT1, SDCCAG8, SIX2, SLC41A1, SPAG1, TBC1D32, TCTN1, TCTN2, TCTN3,

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 9 von 10

TMEM107, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TMEM67, TRAF3IP1, TRIM32, TTC21B, TTC25, TTC8, UMOD, WDPCP, WDR19, WDR34, WDR35, WDR60, XPNPEP3, ZIC3, ZMYND10, ZNF423.

Material: EDTA-Blut, DNA aus Blut, Chorionzotten, Amniozyten, Fruchtwasser, Nabelschnur-Blut (EDTA).

Methoden: NGS, Sangersequenzierung (RNA-Gene)

Anforderungsschein indikationsbezogene molekulargenetische Diagnostik

1.2.3 Einzelgenagnostik *

Die Einzel-Gen-Diagnostik dient vor allem der Untersuchung von monogenen Erkrankungen mit bekannter Ätiologie oder familiärer Segregation bekannter Mutationen. Für die Diagnostik kommen in unserem Labor routinemäßig folgende Methoden zum Einsatz:

- Sanger-Sequenzierung: zielgerichtete DNA-Sequenzanalyse einzelner Gene/Exons/Nukleotidpositionen (z.B. bei familiär bekannten oder häufigen Mutationen)
 - MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification): Analyse großer Duplikationen bzw. Deletionen innerhalb eines Gens
 - Methylierungs-MLPA: Analyse des Methylierungsmusters (Imprinting-Effekte) innerhalb einer spezifischen Genregion
- **Komplette Liste der Einzelgenanalysen (1309 Gene)**
 - **Liste der assoziierten Erkrankungen (OMIM-Kodierung)**

Material: EDTA-Blut, DNA aus Blut, Chorionzotten, Amniozyten, Fruchtwasser, Nabelschnur-Blut (EDTA).

Methoden: s.o., zusätzlich qPCR

Anforderungsschein indikationsbezogene molekulargenetische Diagnostik

1.2.4 array-CGH * (*array comparative genomic hybridization*)

Mit der array-CGH (= comparative genome hybridization) können sehr kleine, unbalancierte Chromosomenaberrationen entdeckt werden, die mit der konventionellen Chromosomenanalyse nicht feststellbar sind. Dabei werden nicht die DNA-Sequenzen einzelner Gene untersucht, sondern "Dosisunterschiede" im Sinne von Deletionen und Duplikationen bezogen auf das Gesamtgenom festgestellt. Damit ist es möglich, auf Gen-Ebene einen Verlust oder Zugewinn von Chromosomenmaterial nachzuweisen (molekulare Karyotypisierung). Durch den Einsatz polymorpher Oligonukleotide („SNP-Marker“) in Kombination mit den nicht-polymorphen Oligonukleotiden der Array-CGH-Technik wird neben dem Nachweis von Deletionen und Duplikationen auch die Detektion von Kopienzahl-neutralen Veränderungen, sog. **Loss-of-Heterozygosity (LOH)/uniparentale Disomien (UPD)** ermöglicht. Bei den Kopienzahl-neutralen Veränderungen können ganze Chromosomen oder auch nur Teilstücke verloren gehen und die noch vorhandene Kopie wird zum Ausgleich des Verlusts als Vorlage genutzt und dupliziert. Dies kann dazu führen, dass defekte Allele verdoppelt werden und diese trotz des Vorhandenseins der genetischen Information nicht genutzt werden können, da sie ihre Funktionsfähigkeit verloren

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Geltungsbereich: Sektion Pädiatrische Genetik
Berufsgruppe: Alle Mitarbeitende

Revision: 005/04.09.2025
Dok.-ID: 82210
Seite 10 von 10

haben. Ein weiterer Vorteil dieser kombinierten Technik besteht in der höheren Sensitivität beim Nachweis von **Mosaiken**.

Vor der Durchführung muss eine konventionelle Chromosomenanalyse erfolgen (Karyogramm).

Material: EDTA-Blut, DNA aus Blut, Chorionzotten, Amniozyten, Fruchtwasser, Nabelschnur-Blut (EDTA).

Methoden: aCGH, SNParray-Hybridisierung

Anforderungsschein molekularzytogenetische Diagnostik

* nicht akkreditierte Untersuchungen

2 Bearbeitungszeiten

Die zu erwartenden Bearbeitungszeiten der jeweiligen Untersuchungen betragen wie folgt:

| Untersuchung | Bearbeitungszeit |
|----------------------|------------------|
| Gesamtes Exom | ca. 10 Wochen |
| Gen-Panel-Diagnostik | ca. 10 Wochen |
| Einzelgendiagnostik | ca. 2-3 Wochen |
| array-CGH | ca. 8 Wochen |

3 Mitgelte Dokumente

2.1 Anforderungsschein gesamtes Exom (*whole exome,sequencing, WES*) mit symptombasierter Auswertung.

2.2 Anforderungsschein indikationsbezogene molekulargenetische Diagnostik

2.3 Anforderungsschein molekularzytogenetische Diagnostik (aCGH)

2.4 Liste der Erkrankungen/Indikationen und krankheitsursächlichen Gene

4 Dokumentenlenkung

| | Name und Datum |
|---------------------|--|
| Erstellt: | Dr. Gaub, Aline - 04.09.2025 14:04:41 PD Dr. Ekkehart Lausch |
| Geprüft: | Dr. Borozdin, Wiktor - 04.09.2025 14:30:39 |
| Freigegeben: | PD Dr. Lausch, Ekkehart - 04.09.2025 15:45:06 |
| Gültig ab: | 04.09.2025 |