

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juli 2001 (26.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/53520 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12Q 1/68

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00139

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2001 (09.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 02 446.7 21. Januar 2000 (21.01.2000) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: CULLEN, Paul [DE/DE]; Dauvemühle 152,
48159 Münster (DE). SEEDORF, Udo [DE/DE]; Keller-
mannstr. 15, 48149 Münster (DE).

(74) Anwälte: KÖNIG, Reimar usw.; Lohengrinstrasse 11,
40549 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,

CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/53520 A2

(54) Title: GENE CHIP FOR NEONATE SCREENING

(54) Bezeichnung: GENCHIP FÜR EIN NEUGEBORENEN SCREENING

(57) Abstract: The invention relates to a nucleotide support containing a selection of oligonucleotide sequences for detecting reference sequences which are relevant for at least two phenotypes, or their functionally characterized mutations. In said nucleotide support, the oligonucleotide sequences are identical or complementary to the reference sequences.

(57) Zusammenfassung: Nukleotidträger mit einer Auswahl von Oligonukleotidsequenzen für den Nachweis von für mindestens zwei Phänotypen relevanten Referenzsequenzen, bzw. deren funktionell charakterisierten Mutationen, wobei die Oligonukleotidsequenzen identisch oder komplementär zu den Referenzsequenzen sind.

"Genchip für ein Neugeborenen Screening"

Die Erfindung betrifft einen Nukleotidträger für kombinierte Oligonukleotide mit einer Auswahl von Oligonukleotiden zum Nachweis bestimmter Gensequenzen und nimmt die Priorität der deutschen Patentanmeldung 100 02 446.7 in Anspruch, auf die inhaltlich Bezug genommen wird.

5

Hybridisierungstechniken, d.h. die gezielte Anlagerung zweier komplementärer Nucleinsäuren aneinander, stellen einen wesentlichen Schritt in einer Vielzahl molekularbiologischer Verfahren dar. Mit diesen Techniken werden einzelne Gene oder Teile davon in einer Präparation genomischer DNA oder
10 das Transkriptionsprodukt eines Genes (mRNA) nachgewiesen [Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning: A laboratory manual. 2nd ed., vol. 2, 1989, Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 13.96-97; Constanzi C, Gillespie D: Fast blots: immobilization of DNA and RNA from cells. In: Guide to molecular cloning techniques. Edited by Berger
15 SR and Kimmel AR, Academic Press Inc., San Diego: Methods in Enzymology 1987, 152: p582-87; Schena M et al.: Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science 1995;270: p467-470].

20 Eine der wichtigsten Anwendung der Hybridisierung ist die Untersuchung von Veränderungen oder Mutationen einzelner Gene [Ausubel FM, Brent R, Kingston RE, Moore DE, Seidman JG, Smith JA, Struhl K. (Hrsg.) Current protocols in molecular biology, 1998, John Wiley & Sons].

Üblicherweise wird eine Hybridisierung mit einer Nachweisreaktion und anschließender Identifizierung einer Nukleinsäuresequenz kombiniert. Dazu wird ein Nukleinsäurestrang beispielsweise durch Farbstoffe, Radioaktivität oder chemolumineszierende oder fluoreszierende Moleküle markiert, während der zweite an eine festen Phase gebunden ist. In den häufig angewandten Southern-Blots für DNA-Analysen und Northern-Blots für RNA-Analysen wird die feste Phase meist entweder durch Nitrozellulose- oder Nylonmembranen gebildet.

10 In diesen herkömmlichen Blot-Systemen wird genomische DNA oder RNA, die sogenannten Targetsequenzen - über ein Agarosegel elektrophoretisch getrennt, auf die Nitro- oder Nylonmembran transferiert und mit einer bekannten DNA- bzw. RNA-Sequenz als Sonde hybridisiert. Die Hybridisierung wird durch eine vorherige Markierung der Sonde nachgewiesen und ggf. 15 quantifiziert. Diese Verfahren sind durch eine hohe Spezifität gekennzeichnet. Sie besitzen aber den Nachteil, daß die Durchführung eines Blotvorgangs sehr arbeits- und zeitintensiv ist, und in einem Durchgang jeweils nur wenige Sequenzen gleichzeitig untersucht werden können.

20 Das Hybridisieren einer Sonde mit einem Target kann neuerdings auch durch sogenannte Genchips erfolgen [Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, Follettie MT, Gallo MV, Chee MS, Mittmann M, Wang C, Kobayashi M, Horton H and Brown EL. *Expression Monitoring by Hybridization to High-Density Oligonucleotide Arrays*. Nature Biotechnology. 14:1675-1680, 1996; Wodicka L, 25 Dong H, Mittmann M, Ho MH, and Lockhart DJ. *Genome-Wide Expression Monitoring in Saccharomyces Cerevisiae*. Nature Biotechnology. 15:1359-1367,1997]. Genchips bestehen aus einem festen Träger aus beispielsweise einem Kunststoff oder Glas, auf den bis zu mehrere tausend Oligonukleotide als Sonden aufgebracht werden können. So wird die Oberfläche des nur wenige Quadratzentimeter großen Chips mit einem "Rasen" von 30 Oligonukleotide bedeckt, mit denen die komplementären Nukleinsäuresequenzen einer DNA oder RNA-Probe hybridisieren können. Die Targetsequenzen werden zuvor markiert, um den späteren Nachweis der Hybridisierung zu erbringen.

35

Die Verwendung von Genchips erlaubt die Untersuchung mehrerer tausend verschiedener Sequenzen zur gleichen Zeit und stellt gegenüber den herkömmlichen Blot-Verfahren somit eine Verbesserung dar. Weiterhin kann die Hybridisierung auf dem Chip über einen Scanner ausgewertet werden, so daß sich das Verfahren weitgehend automatisieren läßt.

Für die Herstellung von Genchips oder genkombinatorischen Untersuchungsmitteln sind verschiedene Techniken entwickelt worden, beispielsweise lithographische Verfahren, Siebdruck- oder Reaktionskanalverfahren, elektrochemische/-synthetische Verfahren, ink-jet-Systeme, micropin-Verfahren oder open capillary tips. Auch ist die Verwendung von Microbeads bekannt [Lackner KJ et al. Multiplex DNA- und RNA-Analyse an fluoreszenten Microbeads als Alternative zum DNA-Array. Statusseminar Chiptechnologie für DNA-Diagnostik und Sequenzanalyse in Deutschland. DECHEMA 1999].

Mutationen in Genen können durch Sequenzierung der genetischen Information identifiziert werden (Sanger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74:5463-5467, 1977). Die Sequenzierung von Nukleinsäuren ist in der Regel sehr aufwendig, so daß in der Praxis Mutationen meist indirekt, d.h. über die Untersuchung ihrer biochemischen und/oder physiologischen Auswirkungen durch biochemische (z.B. enzymgebundene Immunmessverfahren), analytische (z.B. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, Gaschromatographie, oder Massenspektrometrie) oder bakteriologische (sog. Guthrie Wachstumsinhibitionstest) Verfahren nachgewiesen werden.

Diese Vorgehensweise hat den Nachteil, daß Mutationen oftmals erst nach dem Ausprägen der durch sie bedingten Stoffwechselstörungen oder Krankheitsbilder erkannt werden und infolgedessen mögliche therapeutische oder kurative Eingriffe erst zu einem späten Zeitpunkt gewählt und eingesetzt werden können. Unter Umständen sind dann bereits irreversible Schädigungen entstanden.

Um das Ausbilden der Krankheitssymptome weitgehend zu vermeiden, muß die Zeitspanne zwischen der Diagnose des Gendefekts und dem Beginn der Therapie bzw. Präventionsmaßnahme möglichst kurz gehalten werden. Dies

kann geschehen, indem die Mutationen direkt, d.h. auf der Ebene der Nucleinsäuren, nachgewiesen werden. Dies sollte möglichst noch im frühen Kindesalter erfolgen.

- 5 Neben der Sequenzierung kann die Identifikation genetischer Aberrationen durch die - bereits dargestellte - Hybridisierung erfolgen. Diese hat den Vorteil, daß die Verwendung von Genchips möglich ist und so die Effekte der automatisierten Auswertetechniken genutzt werden können.
- 10 Aus der US-Patentschrift 5 837 832 ist ein DNA-Chip bekannt, mit dessen Hilfe bekannte Sequenzen auf mögliche Mutationen gesichtet werden können. Dazu wird zunächst eine zu der in Frage stehenden sogenannten Referenzsequenz komplementäre Sequenz - die sogenannte Wildtyp-Sequenz -
- 15 in Abschnitten einer Länge von jeweils vorzugsweise 12 bis 18 Basenpaaren synthetisiert, sowie Sequenzen, die jeweils nur in einer einzigen Base von diesen Wildtyp-Sequenzabschnitten abweichen. Die Anzahl dieser sog. Substitutionssequenzen entspricht der Anzahl der theoretisch möglichen Mutationen durch je eine Basensubstitution.
- 20 Anschließend werden die Sequenzen in einem definierten Muster auf den Chip vorzugsweise derart aufgebracht, daß sie Blöcke mit je fünf nebeneinander liegenden Reihen bilden. Diese beinhalten je eine Wildtyp-Sequenz und in paralleler Anordnung dazu drei Substitutionssequenzen mit jeweils einer der ausgetauschten Base. Eine fünfte Sequenz entspricht wiederum
- 25 der Wildtypsequenz. Demnach werden fünf Reihen und Sequenzen benötigt, um alle theoretisch möglichen Basenaustausche in einem einzigen Nukleotid innerhalb der Sequenz darzustellen.
- 30 In der US-Patentschrift 5 837 832 werden nach diesem Schema menschliche Gene auf Mutationen untersucht, beispielsweise bestimmte Exons des im Zusammenhang mit der Cystischen Fibrose diskutierten Gens CFTR oder des Tumorsuppressorgens p53, dessen Mutationen mit dem Entstehen von Krebserkrankungen assoziiert sind.

Der Nachteil dieser Vorgehensweise liegt darin, daß schon bei relativ kurz-kettigen Genen mehrere 10.000 bis 100.000 verschiedene Sequenzen als potentielle Hybridisierungsstellen auf den Genchip aufgebracht werden müs-

5 Mit der Erhöhung der Sequenzlänge des zu untersuchenden Gens oder Genabschnitts oder einer simultanen Untersuchung zweier oder mehrerer Gene bzw. Genabschnitte erreicht die für ein sinnvolles Screening erforderliche Anzahl von Hybridisierungsstellen eine die Herstellung und Umsetzung eines entsprechenden Genchips sprengende Größenordnung.

10

Sollten z.B. die derzeit ca. 40.000 für die genetische Untersuchung interes-

15 der Technik und selbst mit den sich darin abzeichnenden Entwicklungen nicht realisierbar. Entsprechend läßt sich eine umfassende frühzeitige und schnelle Untersuchung von Gendefekten in praktisch relevantem Umfang nicht durchführen.

20 Der Erfindung liegt demnach die Aufgabe zugrunde, einen Nukleotidträger für kombinierte Oligonukleotide und eine Auswahl von Sequenzen für einen Nukleotidträger für kombinierte Oligonukleotide oder ein ähnliches genkombiniertes Untersuchungsmittel, insbesondere für ein Neugeborenen Screening, bereitzustellen, durch das/die die Überprüfung des genetischen Zustandes

25 einer definierten Kombination krankheitsrelevanter Gene bzw. Genabschnitte (Referenzsequenzen) möglich wird.

Die Aufgabe wird gelöst durch die in den unabhängigen Ansprüchen angegebenen Merkmale. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteran-

30 sprüchen wiedergegeben.

Die Aufgabe wird im einzelnen gelöst durch einen Nukleotidträger (im folgenden „Genchip“) mit einer Auswahl von Oligonukleotiden mit funktionell charakterisierten, bekanntermaßen bestimmte Phänotypen verursachenden

Mutationen. Diese Oligonukleotide können identisch oder komplementär zu den Referenzsequenzen sein.

Die mutierten Oligonukleotide werden erfindungsgemäß gezielt aus dem
5 Spektrum aller theoretisch möglichen Mutationen der Referenzsequenzabschnitte ausgewählt und kombiniert.

Die derart ausgewählten, einen spezifischen Phänotypen verursachende
Mutationen sind mit mindestens einem zweiten Phänotypen begründenden
10 Oligonukleotiden auf dem Genchip aufgebracht.

Der Begriff Phänotyp ist dabei weit definiert und bezieht sich auf alle Ausprägungen, Erscheinungsformen und Konsequenzen, die mit einer ausgewählten Referenzsequenz assoziiert sind oder über einen Nachweis dieser
15 Sequenzen nachgewiesen werden können.

Den Phänotypen kann dabei beispielsweise eine Körperfunktion, eine physiologische Funktion, z.B. eine Stoffwechselstörung, oder eine genetisch bedingte Disposition zu einer Krankheit im medizinischen Sinne, z.B. einer bestimmten Krebsform, darstellen.
20

Der erfindungsgemäße Chip hat den erheblichen Vorteil, daß jeweils nur eine begrenzte Anzahl von Hybridisierungsstellen erforderlich ist, so daß ein sinnvoller, in der medizinischen Praxis nutzbarer Einsatz des Genchips in
25 den sich der Hybridisierungsreaktion anschließenden Analysen möglich ist.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Genchip besteht darin, daß eine schnelle, kostengünstige und vor allem zuverlässige Untersuchungsmethode bereitgestellt wird, deren Sensitivität diejenige herkömmlicher physiologischer Methoden übersteigt.
30

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung ermöglicht die Überprüfung genetischer Zustände im pränatalen und neonatalen Bereich.

35 Bei einem Screeningprogramm für Neugeborene lassen sich eine Vielzahl

genetisch bedingter Stoffwechselerkrankungen unter Verwendung einer geringen Menge Bluts erfassen. Erfindungsgemäß kann eine Auswahl von Oligonukleotiden für mindestens zwei oder mehr beispielsweise der folgenden Erkrankungen auf einem Chip zusammengestellt werden:

5

Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit, Galaktosämie, Homocystinurie, Biotinidase-Mangel, Mittelkettiger Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, familiäre Hypercholesterinämie, familiär defektes Apolipoprotein-B, zystische Fibrose, Marfan-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, Adrenogenitales Syndrom.

10

Besonders bevorzugt ist ein Chip mit Oligonukleotiden für die Erkrankungen „Phenylketonurie“ und „Galactosämie“. Dieser wird vorzugsweise des weiteren kombiniert mit Oligonukleotiden für „Biotinidase-Mangel“.

15

Die genannten Erkrankungen werden durch Mutationen auf insgesamt 21 definierten Genen verursacht, die inklusive der funktionell relevanten regulatorischen Bereiche etwa 150.000 Nukleotide umfassen. Da jedes Nukleotid jeweils mit einer der vier Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vorliegen kann, und auch Insertionen, Deletionen oder Inversionen berücksichtigt werden müssen, ergeben sich etwa 900.000 verschiedene Mutationsmöglichkeiten. Werden des weiteren komplexere Mutationen, wie z.B. sogenannte kleine Indels (Insertionen / Deletionen) einbezogen, ergeben sich schnell mehrere Millionen verschiedener Mutationen.

20

25

Ein Genchip nach dem Stand der Technik müßte demnach mehrere Millionen dazu korrespondierender Hybridisierungsstellen aufweisen. Eine solche Anzahl von Sequenzen kann auf den bekannten Genchips nicht sinnvoll untergebracht und ausgewertet werden.

30

Durch die erfindungsgemäße Auswahl von Oligonukleotiden können die für den Nachweis der Erkrankungen auf einem Genchip erforderlichen Sequenzen, d.h. Hybridisierungsstellen auf etwa 5.000 reduziert werden. Damit ist eine simultane Mutationsdetektion auf nur einem einzigen Genchip möglich.

Es ist auch möglich, unter den für den Nachweis der oben aufgeführten Erkrankungen erforderlichen Oligonukleotiden wiederum eine Auswahl zu treffen und nur eine oder wenige der Erkrankungen zu diagnostizieren.

- 5 Bei diesen in dieser besonderen Ausführungsform diagnostizierten Erkrankungen handelt es sich um eine gezielte Auswahl der wichtigsten genetisch bedingten Erkrankungen des Menschen. Ihre Auswahl erfolgt des weiteren nach den Kriterien der Behandelbarkeit und der signifikanten Häufigkeit in der Bevölkerung. Ferner sind sie im wesentlichen auf bereits bekannte Mu-
10 tationen zurückzuführen. Es wurde dabei die funktionell charakterisierten Mutationen kombiniert, die jeweils 90 bis 95 % der beobachteten tatsächlichen Erkrankungen verursachen.

Nach diesem Prinzip können jedoch auch weitere Erkrankungen, deren ge-
15 netische Ursachen bekannt sind, allein oder in Kombination nachgewiesen werden.

Ebenso ist es möglich, Krankheiten oder Phänotypen bei anderen Organismen, z.B. bei Tieren, zu identifizieren oder nachzuweisen.

20

Die Erfindung wird im folgenden anhand eines Beispiels einer Auswahl von Erkrankungen des näheren erläutert:

Dem erfindungsgemäßen Genchip und der erfindungsgemäßen Auswahl
25 liegen Oligonukleotide zum Nachweis von Referenzsequenzen, also auch dazu komplementären Sequenzen zugrunde, die auf 21 Genen des menschlichen Genoms liegen. Es handelt sich dabei im einzelnen um folgende Sequenzen, die in ihrem Code der Genbank des *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* angegeben sind. Die zu diagnostizierenden Er-
30 krankungen sind jeweils in Klammern angegeben:

1. Phenylalaninhydroxylase, PAH (Diagnose der Phenylketonurie) [GenBank-Nummern: K03020, NM 000277, L47726, U49897].
2. Quinoid Dehydropteridin Reduktase, QDPR (Diagnose der Phenylketonurie)
35 [GenBank-Nummern: NM 000320, M16447, X04882].

3. Mitochondriale verzweigtkettige alpha-Ketosäuredehydrogenase, α -Peptid, BCKDHA (Diagnose der Ahornsirupkrankheit) [GenBank-Nummer: Z14093].
4. Mitochondriale verzweigtkettige alpha-Ketosäuredehydrogenase, β -Peptid, BCKDHB (Diagnose der Ahornsirupkrankheit) [GenBank-Nummer: M55575].
5. Verzweigtkettige Dihydrolipoamid-Transacylase, DBT (Diagnose der Ahornsirupkrankheit) [GenBank-Nummer: X66785].
6. Galaktose-1-Phosphat Uridyltransferase, GALT (Diagnose der Galaktosämie) [GenBank-Nummern: M60091, NM 000155; L46354 bis 46365, L46691 bis 46724].
7. Galaktokinase, GALK1 (Diagnose der Galaktosämie) [GenBank-Nummern: NM 002044, NM 000154, L76927, U26401, M84443].
8. UDP-Galaktose-4-Epimerase, GALE (Diagnose der Galaktosämie) [GenBank-Nummer: L41668] (Diagnose von Galaktosämie).
9. Cystathion-beta-Synthase, CBS [GenBank-Nummern: NM 000071, L14577, X98810 bis X98823, X88562, X87815, X87816, X91910].
10. Methyltetrahydrofolat-L-Homocystein-S-Methyltransferase, MTR (Diagnose von Homocystinurie) [GenBank-Nummer: AF025794, NM 002454].
11. 5,10-Methylen tetrahydrofolat Reduktase (NADPH), MTHFR (Diagnose von Homocystinurie) [GenBank-Nummern: U09806, AF105988 bis AF105998].
12. Biotinidase, BTM (Diagnose eines Biotinidase-Mangels) [GenBank-Nummern: U63274, U03274].
13. Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase, ACADM (Diagnose eines Mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangels) [GenBank-Nummern: M16827, M91422 bis M91432, NM 000016].
14. Low-Density-Lipoprotein Rezeptor, LDLR (Diagnose der familiären Hypercholesterinämie) [GenBank-Nummern: NM 000527, L00336 bis 00352, L29401].
15. Apolipoprotein B (Diagnose eines familiär defektem Apolipoprotein B) [GenBank-Nummern: X04506, M14162].
16. "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", CFTR (Diagnose einer zystischen Fibrose) [GenBank-Nummern: NM 000492, M55131].

17. Fibrillin-1, FBN1 (Diagnose eines Marfan-Syndroms) [GenBank-Nummern: NM 000138, X63556, L13923].
18. "Latent-transformierender Wachstumsfaktor", beta-Bindeprotein-2, LTBP2 (Diagnose eines Marfan-Syndroms) [GenBank-Nummern: 5 Z37976].
19. Delta-7-Sterolreduktase, DHCR7 (Diagnose eines Smith-Lemli-Opitz-Syndroms) [GenBank-Nummer: AF034544].
20. Sterol 21-Hydroxylase, CYP21 (Diagnose eines Adrenogenitalen Syndroms) [GenBank-Nummern: M26856, M13935, M13936].
- 10 21. Sterol 17-Hydroxylase, CYP17 (Diagnose eines Adrenogenitalen Syndroms) [GenBank-Nummern: NM 000102, M14564, M31146].

Der erfindungsgemäße Genchip kann also Oligonukleotid-Sequenzen enthalten, die identisch mit den entsprechenden Abschnitten der Referenzsequenzen oder aber dazu komplementär sind. Des Weiteren können Oligonukleotide aufgebracht werden, die funktionell charakterisierte Mutationen oder dazu komplementäre Sequenzen enthalten. Bei den Mutationen kann es sich um Basensubstitutionen, Insertionen und Deletionen handeln. Ebenso sind komplexere Mutationen wie Inversionen und Indels (als Insertionen/Deletionen) möglich.

15

20

Die Länge der auf den Genchip aufgetragenen Oligonukleotide kann 16 bis 25 Nukleotide betragen. Vorzugsweise werden 15 bis 18-Mere verwendet.

25 Werden die zu den Abschnitten der Referenzsequenz identischen Oligonukleotide auf den Genchip aufgebracht, können die dazu komplementären Sequenzen aus der zu untersuchenden Probe synthetisiert werden. Diese Synthese erfolgt während der für den späteren Nachweis der erfolgten Hybridisierung notwendigen Markierungsreaktion.

30 Auf den erfindungsgemäßen Genchip können sowohl DNA - als auch mit RNA -Sequenzen aufgetragen sein. Entsprechend können Nukleotide mit Uracil Verwendung finden. Ebenso können Basenanaloga eingesetzt werden.

35 Der erfindungsgemäße Genchip hat den Vorteil, daß er um zukünftig se-

quenzierte und funktionell charakterisierte Oligonukleotide ergänzt werden kann

5 Im folgenden wird die Erfindung anhand folgender Ausführungsbeispiele des näheren erläutert.

Beispiel 1:

DNA-Chip zur Mutationsdetektion der Phenylketonurie (PKU)

10

Oligonukleotide, die zu Sequenzen der in Tabelle 1 aufgeführten Referenzsequenzen komplementär sind, werden mit Hilfe von Standardtechniken, wie sie beispielsweise in der deutschen Patentschrift 196 12 356 oder der US-Patentschrift 5 837 832 beschrieben sind, auf einen geeigneten Träger aufgebracht. Dieser besteht vorzugsweise aus mit Gold beschichtetem Glas. Die Ologonukteotide weisen eine Länge von 15 Nukleotiden auf. Im Einzelfall sind auch Sequenzen von 16 bis 25 Nukleotiden möglich.

15

Der Träger wird in eine Vielzahl von Feldern aufgeteilt, die jeweils nur eine eine Mutation umfassende Sequenz enthalten. Dabei sind die Sequenzen innerhalb des Feldes derart positioniert, daß die Mutation relativ zu dem Referenzsequenzabschnitt möglichst zentral liegt.

20

Für die Diagnose der die Phenylketonurie verursachenden Mutationen im Phenylalaninhydroxylasegen (PHA-Gen) ergeben sich auf dem erfindungsgemäßen Genchip insgesamt 548 Felder. Dabei trägt z.B. das Feld 1.1 die Sequenz CAGTGGACATGCTGG, welche komplementär zu dem Referenzsequenzabschnitt CCAGCATGTCCACTG ist (Tabelle1, Zeile 1, Spalte 2) und das Feld 1.2 das entsprechende, mutierte Oligonukleotid CAGTGGATATGCTGG, welches komplementär zu dem mutierten Referenzsequenzabschnitt CCAGCATATCCACTG (Tabelle1, Zeile 1, Spalte 3; Mutation unterstrichen) ist.

25

30

Für die Belegung der Felder 2.1 und 2.2 und alle weiteren wird die Sequenzinformation der Zeile 2 der Tabelle 1 fortlaufend entsprechend benutzt.

35

Tabelle 1: Liste der Nukleinsäuresequenzen, deren komplementäre Sequenzen auf den Chip aufgebracht werden. Um die Übersichtlichkeit zu wahren, wird lediglich der zentrale Bereich der 15- bis 25-mer als Ausschnitt gezeigt. Die nicht aufgeführten Sequenzabschnitte sind zu der Referenzsequenz komplementär. Die Position relativ zu der Referenzsequenz ergibt sich aus der Angabe der Codon-Nummer.

Ein zu dem mutierten Referenzsequenzabschnitt komplementäres Oligonukleotid wird an genau definierter Stelle auf den Träger aufgebracht. Die von der Referenzsequenz abweichenden Nukleotide ergeben sich aus der Spalte 3 der Tabelle.

Die in der Tabelle aufgeführten Sequenzinformationen beziehen sich auf die Referenzsequenz mit der GenBank-Nummer U49897. Es sind sowohl Missense oder Nonsense-Mutationen (Tabelle 1A) als auch Spleißvarianten (Tabelle 1B), Deletionen (Tabelle 1C und 1E); Insertionen (Tabelle 1D), Indels und komplexe Rearrangierungen ausgewählt.

20 A) Missense- oder Nonsense-Mutationen

Codon-Nr. Referenz- Sequenz	Referenz- sequenz	Mutierte Sequenz	Aminosäure- austausch
1	ATGt	ATA	Met-Ile
1	cATG	GTG	Met-Val
20	aCAG	TAG	Gln-Term
39	TTCt	TTG	Phe-Leu
40	TCA	TTA	Ser-Leu
41	aCTC	TTC	Leu-Phe
46	tGGT	AGT	Gly-Ser
47	GCA	GTA	Ala-Val
48	TTG	TCG	Leu-Ser

52	TTG	TCG	Leu-Ser
53	CGC	CAC	Arg-His
55	TTTg	TTG	Phe-Leu
56	GAGg	GAT	Glu-Asp
63	gACC	CCC	Thr-Pro
64	cCAC	AAC	His-Asn
65	ATT	AAT	Ile-Asn
65	ATT	ACT	Ile-Thr
67	aTCT	CCT	Ser-Pro
68	AGAc	AGT	Arg-Ser
70	tTCT	CCT	Ser-Pro
77	TATg	TAG	Tyr-Term
81	cACC	CCC	Thr-Pro
84	gGAT	TAT	Asp-Tyr
87	AGCc	AGA	Ser-Arg
87	tAGC	CGC	Ser-Arg
89	gCCT	TCT	Pro-Ser
92	ACA	ATA	Thr-Ile
94	ATC	AGC	Ile-Ser
98	TTG	TCG	Leu-Ser
104	GCC	GAC	Ala-Asp
111	aCGA	TGA	Arg-Term
120	TGG	TAG	Trp-Term
122	CCA	CAA	Pro-Gln
124	ACC	ATC	Thr-Ile
129	GAC	GGC	Asp-Gly
132	GCC	GTC	Ala-Val
143	GAT	GGT	Asp-Gly
145	GAC	GTC	Asp-Val
147	cCCT	TCT	Pro-Ser
148	tGGT	AGT	Gly-Ser
151	GAT	GGT	Asp-Gly
155	CGT	CAT	Arg-His

158	CGG	CAG	Arg-Gln
158	aCGG	TGG	Arg-Trp
161	TTT	TCT	Phe-Ser
164	ATT	ACT	Ile-Thr
165	tGCC	ACC	Ala-Thr
166	TACa	TAA	Tyr-Term
167	AAC	ATC	Asn-Ile
171	GGG	GCG	Gly-Ala
172	gCAG	TAG	Gln-Term
173	gCCC	ACC	Pro-Thr
174	ATC	ACC	Ile-Thr
174	cATC	GTC	Ile-Val
175	cCCT	GCT	Pro-Ala
176	CGA	CTA	Arg-Leu
176	tCGA	TGA	Arg-Term
177	aGTG	CTG	Val-Leu
178	GAA	GGA	Glu-Gly
182	GAA	GGA	Glu-Gly
187	TGG	TAG	Trp-Term
187	TGGg	TGC	Trp-Cys
187	aTGG	CGG	Trp-Arg
190	GTG	GCG	Val-Ala
194	CTG	CCG	Leu-Pro
201	cCAT	TAT	His-Tyr
203	TGC	TAC	Cys-Tyr
204	TATg	TAG	Tyr-Term
206	TACa	TAG	Tyr-Term
207	AAT	AGT	Asn-Ser
207	cAAT	GAT	Asn-Asp
211	tCCA	ACA	Pro-Thr
213	CTT	CCT	Leu-Pro
217	cTGT	GGT	Cys-Gly
218	GGC	GTC	Gly-Val

- 15 -

221	GAA	GGA	Glu-Gly
222	GAT	GGT	Asp-Gly
224	ATT	ACT	Ile-Thr
224	ATTc	ATG	Ile-Met
225	CCC	CGC	Pro-Arg
225	tCCC	ACC	Pro-Thr
230	cGTT	ATT	Val-Ile
231	tTCT	CCT	Ser-Pro
232	tCAA	TAA	Gln-Term
238	cACT	CCT	Thr-Pro
239	GGT	GCT	Gly-Ala
239	GGT	GTT	Gly-Val
239	tGGT	AGT	Gly-Ser
241	CGC	CAC	Arg-His
241	CGC	CTC	Arg-Leu
241	cCGC	TGC	Arg-Cys
242	cCTC	TTC	Leu-Phe
243	CGA	CAA	Arg-Gln
243	cCGA	TGA	Arg-Term
244	CCT	CTT	Pro-Leu
245	GTG	GAG	Val-Glu
245	GTG	GCG	Val-Ala
245	tGTG	CTG	Val-Leu
246	GCT	GTT	Ala-Val
247	GGC	GTC	Gly-Val
248	CTG	CCG	Leu-Pro
249	gCTT	TTT	Leu-Phe
252	CGG	CAG	Arg-Gln
252	tCGG	GGG	Arg-Gly
252	tCGG	TGG	Arg-Trp
255	TTG	TCG	Leu-Ser
255	cTTG	GTG	Leu-Val
259	GCC	GTC	Ala-Val

261	CGA	CAA	Arg-Gln
261	CGA	CCA	Arg-Pro
261	cCGA	TGA	Arg-Term
263	TTCc	TTG	Phe-Leu
265	TGC	TAC	Cys-Tyr
269	ATC	AAC	Ile-Asn
269	cATC	CTC	Ile-Leu
270	AGA	AAA	Arg-Lys
270	AGAc	AGT	Arg-Ser
272	tGGA	TGA	Gly-Term
273	TCC	TTC	Ser-Phe
276	ATGt	ATT	Met-Ile
276	cATG	GTG	Met-Val
277	gTAT	GAT	Tyr-Asp
278	ACC	AAC	Thr-Asn
278	ACC	ATC	Thr-Ile
280	cGAA	AAA	Glu-Lys
281	CCT	CTT	Pro-Leu
282	tGAC	AAC	Asp-Asn
283	ATC	AAC	Ile-Asn
283	cATC	TTC	Ile-Phe
285	cCAT	TAT	His-Tyr
295	TCA	TGA	Ser-Term
297	CGC	CAC	Arg-His
297	tCGC	TGC	Arg-Cys
299	TTT	TGT	Phe-Cys
300	GCC	GTC	Ala-Val
300	tGCC	TCC	Ala-Ser
303	tTCC	CCC	Ser-Pro
306	aATT	GTT	Ile-Val
309	GCC	GAC	Ala-Asp
309	GCC	GTC	Ala-Val
311	CTG	CCG	Leu-Pro

- 17 -

314	CCT	CAT	Pro-His
320	AAGc	AAC	Lys-Asn
322	GCC	GGC	Ala-Gly
322	cGCC	ACC	Ala-Thr
325	TACt	TAG	Tyr-Term
326	TGG	TAG	Trp-Term
327	TTTa	TTG	Phe-Leu
331	TTT	TGT	Phe-Cys
331	gTTT	CTT	Phe-Leu
333	gCTC	TTC	Leu-Phe
336	aCAA	TAA	Gln-Term
338	aGAC	TAC	Asp-Tyr
341	aAAG	TAG	Lys-Term
342	gGCA	ACA	Ala-Thr
342	gGCA	CCA	Ala-Pro
343	TAT	TGT	Tyr-Cys
344	tGGT	AGT	Gly-Ser
345	tGCT	ACT	Ala-Thr
346	tGGG	CGG	Gly-Arg
347	gCTC	TTC	Leu-Phe
348	cCTG	GTG	Leu-Val
349	TCA	TTA	Ser-Leu
349	gTCA	CCA	Ser-Pro
350	aTCC	ACC	Ser-Thr
352	tGGT	CGT	Gly-Arg
355	aCAG	TAG	Gln-Term
356	TACt	TAA	Tyr-Term
356	TACt	TAG	Tyr-Term
359	TCA	TGA	Ser-Term
360	aGAG	TAG	Glu-Term
362	gCCA	ACA	Pro-Thr
366	CCC	CAC	Pro-His
367	cCTG	GTG	Leu-Val

- 18 -

371	AAG	AGG	Lys-Arg
372	gACA	TCA	Thr-Ser
380	ACG	ATG	Thr-Met
386	TAT	TGT	Tyr-Cys
387	tTAC	CAC	Tyr-His
388	cGTG	ATG	Val-Met
388	cGTG	CTG	Val-Leu
390	GAG	GGG	Glu-Gly
394	GAT	GCT	Asp-Ala
394	tGAT	CAT	Asp-His
395	GCC	GGC	Ala-Gly
395	tGCC	CCC	Ala-Pro
403	GCT	GTT	Ala-Val
407	aCCT	TCT	Pro-Ser
408	CGG	CAG	Arg-Gln
408	tCGG	TGG	Arg-Trp
413	CGC	CCC	Arg-Pro
413	tCGC	AGC	Arg-Ser
414	TAC	TGC	Tyr-Cys
415	cGAC	AAC	Asp-Asn
417	aTAC	GAC	Tyr-Asp
418	cACC	CCC	Thr-Pro
447	GCC	GAC	Ala-Asp

Spalte 1 gibt die Nummer des von der Mutation betroffenen Kodons auf der Referenzsequenz an. Die letzte Spalte gibt den durch die Mutation codierten Aminosäureaustausch wieder.

5

B) Spleißvarianten

Intron-Nr.	Art der Spleißstelle	Position der Mutation	Basenaustausch
1	Donor	+5	G-C
1	Donor	+5	G-T

2	Akzeptor	-13	T-G
2	Donor	+1	G-A
2	Donor	+5	G-A
2	Donor	+5	G-C
2	Donor	+5	G-T
2	Donor	+6	T-G
3	Akzeptor	-1	G-T
3	Akzeptor	-6	T-A
4	Akzeptor	-2	A-C
4	Akzeptor	-5	C-G
4	Akzeptor	-1	G-A
4	Donor	+1	G-A
4	Donor	+5	G-T
5	Donor	+1	G-A
6	Donor	-96	A-G
7	Akzeptor	-2	A-T
7	Donor	+1	G-A
7	Donor	+5	G-A
7	Donor	+3	G-C
7	Donor	+2	T-A
8	Akzeptor	-7	A-G
8	Donor	+1	G-A
9	Akzeptor	-2	A-C
9	Akzeptor	-6	T-G
9	Donor	+6	T-A
10	Akzeptor	-1	G-A
10	Akzeptor	-11	G-A
10	Donor	+3	A-C
10	Donor	+3	A-G
11	Akzeptor	-8	G-A
11	Donor	-6	A-G
11	Donor	+1	G-A
11	Donor	+20	G-C

- 20 -

11	Donor	+5	G-T
12	Donor	+1	G-A
12	Donor	+2	T-C

Die Lage der Oligonukleotide, abgeleitet aus der Referenzsequenz mit der GenBank-Nummer U49897, ergibt sich aus Spalten 1-3. Die Spalte 4 spezifiziert die Mutation.

C) Kleine Deletionen

Codon-Nr.	Referenzsequenz	Mutierte Sequenz
14	GCAGGAAACTctCTGACTTTGG	GCAGGAAACTCTGACTTTGG
38	ATCACTGATCtctCACTCAAAG	ATCACTGATCTCACTCAAAG
54	TTGCGCTTATtTGAG_E2I2_GTCA GT	TTGCGCTTATTGAG_E2I2_GTC AGT
69	ATCTAGACCTtctCGTTTAAAGA	ATCTAGACCTCGTTTAAAGA
93	TCTGACAAACatcATCAAGATCT	TCTGACAAACATCAAGATCT
185	AAAAGAAAACaTGGGGCACAG	AAAAGAAAACTGGGGCACAG
210	CACATTTTTTCcACTTCTTGAA	CACATTTTTTCACTTCTTGAA
220	GCTTCCATGAagATAACATTCC	GCTTCCATGAATAACATTCC
269	AGTACATCAGacatgGATCCAAGCC	AGTACATCAGGATCCAAGCC
273	CATGGATCCAagcccatgta- tACCCCGAAC	CATGGATCCAACCCCGAAC
309	GGCCTTGCCTtctctgggtgcaCCTGAT GAAT	GGCCTTGCCTCCTGATGAAT
313	CTGGGTGCACcTGATGAATAC	CTGGGTGCACTGATGAATAC
341	CTCCATAAAGgCATATGGTGC	CTCCATAAAGCATATGGTGC
345	TATGGTGCTGgGCTCCTGTCA	TATGGTGCTGGCTCCTGTCA
351	GTCATCCTTTgGTGAATTACA	GTCATCCTTTGTGAATTACA
352	ATCCTTTGGTgAATTACAG_ E10/I10_GT	ATCCTTTGGTAATTACAG_ E10/I10_GT

- 21 -

362	GAGAAGC- CAAagcttctccccctggAGCTGGAGAA	GAGAAGCCAAAGCTGGAGAA
362	AGAAGCCAAAgCTTCTCCCCC	AGAAGCCAAACTTCTCCCCC
363	GAAGCCAAAGcttCTCCCCCTGG	GAAGCCAAAGCTCCCCCTGG
372	GGAGAAGACAgcCATCCAAAAT	GGAGAAGACACATCCAAAAT
387	CTGTATTACGtgGCAGAGAGTT	CTGTATTACGGCAGAGAGTT
398	CAAGGAGAAAgtaaG_E11/I11_GT GAGGTGG	CAAGGAGAAAG_E11/I11_GTG AGGTGG
399	GGAGAAAGTAaG_E11/I11_GTGA GGTGG	GGAGAAAGTAG_E11/I11_GTG AGGTGG
401	TTGGTCTTAG_I11/E12_gAACTTT GCTG	TTGGTCTTAG_I11/E12_AACTT TGCTG
406	GCCACAATACcTCGGCCCTTC	GCCACAATACTCGGCCCTTC
407	CACAATACCTcGGCCCTTCTC	CACAATACCTGGCCCTTCTC

Die deletierten Nukleotide sind in Kleinbuchstaben dargestellt.

5 D) Kleine Insertionen

Codon-Nr.	Insertiertes Nukleotid
88	C
366	C
452	A

Indels (Insertionen/Deletionen)

10 55 GCTTATTTGA_g_E2/I2_gTCAGTACTA

E) Größere Deletionen

Exon 3 plus flankierende Sequenzen

15 22 Bp, beginnend mit Nukleotid 593, Kodon 198

- 22 -

- 22 bp beginnend mit Nukleotid 586, Kodon 196
 265 bp, betreffen Exone 5-6
 Exone 1-5 plus flankierende Sequenzen
 Exone 9-13 plus flankierende Sequenzen
- 5 22 bp beginnend mit Nukleotid 589, Kodon 197
 Exone 9-11 plus flankierende Sequenzen

F) Komplexe Rearrangierungen

- 10 GA-AC Nukleotide 470-471 R157N

Beispiel 2:

DNA-Chip für eine Neugeborenen Screening

15

Ein DNA-Chip wird in der Weise hergestellt wie in Beispiel 1 des näheren ausgeführt. Auch hier werden der 15- bis 18-meren Oligonukleotidsequenzen mit bekannten Techniken auf einen Träger gebracht. Die Oligonukleotide sind dabei komplementär zu den entsprechenden Abschnitten der Referenzsequenz bzw. zu den mutierten Sequenzbereichen.

20

Die Referenzsequenzen liegen auf folgenden Genen:

1. Phenylalaninhydroxylase, PAH (Diagnose der Phenylketonurie)
- 25 2. Quinoid Dehydropteridin Reduktase, QDPR (Diagnose der Phenylketonurie).
3. Mitochondriale verzweigt-kettige alpha-Ketosäuredehydrogenase, α -Peptid, BCKDHA (Diagnose der Ahornsirupkrankheit).
4. Mitochondriale verzweigt-kettige alpha-Ketosäuredehydrogenase, β -Peptid, BCKDHB (Diagnose der Ahornsirupkrankheit).
- 30 5. Verzweigt-kettige Dihydrolipoamidtransacylase, DBT (Diagnose der Ahornsirupkrankheit).
6. Galaktose-1-Phosphat Uridyltransferase, GALT (Diagnose der Galaktosämie).
- 35 7. Galaktokinase, GALK1 (Diagnose der Galaktosämie).

8. UDP-Galaktose-4-Epimerase, GALE (Diagnose der Galaktosämie).
9. Cystathion-beta-Synthase, CBS (Diagnose der Homocystinurie).
10. 5,10-Methyltetrahydrofolat Reduktase (NADPH), MTHFR (Diagnose der Galaktosämie).
- 5 11. Methyltetrahydrofolat-L-Homocystein-S-Methyltransferase, MTR (Diagnose der Galaktosämie).
12. Biotinidase, BTM (Diagnose eines Biotinidase-Mangels).
13. Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase, ACADM (Diagnose eines Mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangels).
- 10 14. Low-Density-Lipoprotein Rezeptor, LDLR (Diagnose der familiären Hypercholesterinämie)
15. Apolipoprotein B (Diagnose eines familiär defektem Apolipoprotein B).
16. "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", CFTR (Diagnose einer zystischen Fibrose).
- 15 17. Fibrillin-1, FBN1 (Diagnose eines Marfan-Syndroms).
18. "Latent-transformierender Wachstumsfaktor", beta-Bindeprotein-2, LTBP2 (Diagnose eines Marfan-Syndroms).
19. Delta-7-Sterolreduktase, DHCR7 (Diagnose eines Smith-Lemli-Opitz-Syndroms).
- 20 20. Sterol 21-Hydroxylase, CYP21 (Diagnose eines Adrenogenitalen Syndroms).
21. Sterol 17-Hydroxylase, CYP17 (Diagnose eines Adrenogenitalen Syndroms).

25 Aus diesen Genen sind die in der Tabelle 2 dargestellten Referenzsequenzen, die über ihre Codenummer der Genbank des *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* identifizierbar sind ausgewählt.

30 Auf den erfindungsgemäßen Genchip für ein Neugeborenen Screening wird eine Auswahl von zu funktionell charakterisierten Mutationen komplementären Oligonukleotiden aufgetragen. Diese Mutationen sind in den Tabellen 6.1.1. bis 6.12.5 in ihrer Lage auf der Referenzsequenz und den betroffenen Aminosäuren spezifiziert.

35 Insgesamt sind auf dem für das Neugeborenen Screening eingesetzten

Genchip mindestens 3.348 Hybridisierungsstellen zur Diagnose der zwölf häufigsten, behandelbaren Erbkrankheiten vorhanden. Die gemeinsame Präsenz dieser Oligonukleotidsequenzen auf einem Träger erlaubt die simultane Diagnostik dieser Erkrankungen aus nur einer Patientenprobe. Deshalb eignet sich dieser DNA-Chip insbesondere für den Einsatz in neonatalen oder pränatalen Screeningprogrammen.

Aus Tabelle 4 sind weitergehende Informationen bezüglich der zu diagnostizierenden Erkrankungen zu entnehmen.

Tabelle 2:

Gen, Gensymbol	Erkrankung	GenBank Nummer d. Ref.-Sequenz	Hybridisierungsstellen (Mindestzahl)
Phenylalaninhydroxylase, PAH	Phenylketonurie	U49897, K03020, NM 000277, L47726	548
Quinoid Dihydropteridin Re- duktase, QDPR	Phenylketonurie II	X04882, M16447 NM 000320	40
Alpha-Ketosäuredehydrogenase, mitochondrial α - und β -Peptid, Dihydrolipoamid-Transacylase	Ahornsirupkrankheit	M55575 Z14093 X66785	48
Galaktose-1-Phosphat transferase	Uridyl- Galaktosämie	M60091, L46354-365, NM 000155, L46691-724	230
Galaktokinase	Galaktosämie	M84443, U26401, NM 002044,	4

- 25 -

			NM 000154, L76927	
UDP-Galaktose-4-Epimerase	Galaktosämie		L41668	16
Cystathion-beta-Synthase	Homocystinurie		L14577, X98810-23, X88562, X91910, X87815-6, NM 000071	176
5-Methyltetrahydrofolat-Ho- mocystein Methyltransferase Reductase	Homocystinurie		AF025794 NM002454	4
5,10-Methylentetrahydrofolat Reductase, NADPH	Homocystinurie		U09806, AF105988-98	32
Mittelkettige Acyl-CoA-Dehy- drogenase	MCAD		M16827, NM 000016, M91422-32	48
Biotinidase	Biotinidasemangel		U63274, U03274	28
LDL-Rezeptor	Familiäre Hyper- cholesterinämie		L00336-52, L29401, NM 000527	722
Apolipoprotein-B 3500	Familiär defektes Apo-B		X04506, M14162	2
Gen	Erkrankung	GenBank Nummer Ref.-sequenz	Hybridi- d. sierungs- stellen	
CFTR	Zystische Fibrose	M55131, NM 000492	992	
Fibrillin I	Marfan	X63556, L13923, NM 000138	272	

LTBP2	Marfan	Z37976	4
Delta-7-Sterolreduktase	Smith-Lemli-Opitz	AF034544	84
CYP21, CYP17	Adrenogenitales Syndrom	M26856, M31146 M13935-6, M14564, NM 000102	98

Beispiel 3:**DNA-Chip für die Diagnose eines Biotinidase-Mangels**

5

In diesem Beispiel werden die in der Tabelle 3 aufgelisteten Olinukleotide der Referenzsequenz direkt mit Hilfe der bekannten Standardtechniken auf einen geeigneten Träger aufgebracht. Analog zu Beispiel 1 werden in der Regel 15-mere verwendet, im Einzelfall können jedoch auch 16- bis 25-mere Oligonukleotide zum Einsatz kommen.

10

Die Sequenzen werden dabei wiederum so gewählt, daß die in der mutierten Referenzsequenz vorhandene Sequenzabweichung relativ zu der Referenzsequenz etwa zentral liegt.

15

Auch hier wird jeweils nur eine Oligonukleotidsequenz auf je ein Feld des Trägers aufgebracht.

Für den Nachweis des Biotinidase-Mangels werden 28 funktionell charakterisierte Mutationen auf den Chip aufgebracht, so daß sich 28 Felder ergeben.

20

Dabei trägt z.B. das Feld 1.1 den Referenzsequenzabschnitt CCAGCATGTCCACTG (Tabelle1, Zeile 1, Spalte 3), welcher aus der Gensequenz mit der GenBank Nummer U63274 abgeleitet ist, und das Feld 1.2 die entsprechende mutierte Sequenz CAGTGGAIATGCTGG (Tabelle1, Zeile 1, Spalte 4; Mutation unterstrichen).

25

Für die Belegung der weiteren Felder sind die in der Tabelle 3 aufgeführten Sequenzinformationen der Zeilen 2 bis 14 der Tabelle 3 entsprechend her-

anzuziehen.

Durch Wahl geeigneter Primer aus dem zum kodierenden Strang der Referenzsequenz (auch Sinnstrang genannt) komplementären Strang für die zum Nachweis der Hybridisierung notwendigen Markierungsreaktion wird sichergestellt, daß die markierten Genabschnitte komplementär zu den auf dem Chip aufgetragenen Oligonukleotidsequenzen sind.

Tabelle 3:

10

Die Tabelle 3 enthält eine Liste der Nukleinsäuresequenzen, die auf den Chip zur Diagnose des Biotinidase-Mangels aufgebracht werden. Zur verbesserten Übersichtlichkeit wird nur der zentrale Bereich der 15- bis 25-meren Oligonukleotide gezeigt. Die Position ist relativ zu der Referenzsequenz durch die Angabe der Codon-Nummer spezifiziert. Zu jeder mutierten Referenzsequenz wird an genau definierter Stelle auf dem Träger die aus der dritten Spalte ersichtliche normale Referenzsequenz aufgebracht. Die nicht dargestellten Sequenzabschnitte entsprechen der Referenzsequenz.

20

A) Missense- oder Nonsense-Mutationen

Codon-Nr. Referenz- sequenz	Referenz- sequenz	Mutierte Sequenz	Aminosäure- austausch
128	aTTT	GTT	Phe-Val
171	gGCC	ACC	Ala-Thr
228	gGAT	TAT	Asp-Tyr
323	CAT	CGT	His-Arg
444	tGAT	CAT	Asp-His
451	GGC	GAC	Gly-Asp
456	CAAg	CAC	Gln-His
489	AAC	ACC	Asn-Thr
532	ACG	ATG	Thr-Met
538	gCGC	TGC	Arg-Cys

- 28 -

B) Spleißvarianten

Intron-Nr.	Art Spleißstelle	d.	Position Mutation	d.	Basen- austausch
1	Akzeptor		+56		G-A

- 5 Die Lage der Oligonukleotide auf der Referenzsequenz ergibt sich aus Spalten 2-4; Spalte 5 spezifiziert die mutierte Referenzsequenz; Spalte 1: Mutationsnummer)

C) Kleine Deletionen

10

Kodon-Nr.	Normale Referenzsequenz	Mutierte Referenzsequenz
310	TGACAGGAAGtGGCA- TACACA	TGACAGGAAGGGCATAC ACA

D) Indels (Insertionen/Deletionen)

CTTTTCCTCTgcggtgTTACGTGGTT tcc

- 15 F) Komplexe Rearrangierungen

15 bp Deletion + 11 bp Ins. in Exon D

Table 4: Erkrankungen, die mit einem erfindungsgemäßen Nukleotidträger erkannt werden.

Diese Tabelle zeigt die angeborenen Erbkrankheiten und die dafür relevanten Referenzsequenzen, die mit dem in dem Ausführungsbeispiel beschriebenen Nukleotidträger diagnostiziert werden können. Außerdem enthält sie Angaben darüber, welcher Prozentsatz der klinischen Erkrankungen durch bereits beschriebene Mutationen in den entsprechenden Genen verursacht wird.

Erkrankung	Prevalenz bei Geburt (abgerundet)	Trägerfrequenz	Hauptkrankheitsmerkmale	Konventionelle Untersuchungsmethoden (Ergebnis oft unbrauchbar falls Kind nüchtern oder < 48 Std. alt)	Behandlung	Vorteile einer Behandlung	Name des Gens (Referenzsequenz), Vererbungsmodus	Anzahl der beschriebenen Mutationen	% der Fälle, die durch bekannte Mutationen verursacht werden
Phenylketonurie (PKU)	1:5.000 bis 1:10.000	1:50	Ohne Behandlung tritt bei > 95% der Kinder eine schwere geistige Retardierung auf. Andere Symptome sind Hyperaktivität, Spastizität, Krampfanfälle, Hautausschlag, Autismus.	Nachweise einer Erhöhung des Plasma Phenylalaninspiegels durch Bakteriumwachstumshemmtest (Guthrie-Test), Chromatographische und fluorimetrische Untersuchungsverfahren werden auch verwendet.	Phenylalaninarme Spezialdiät.	Erfolg bei Frühzeitiger Behandlung. Geistige Retardierung kann verhindert aber nicht rückgängig gemacht werden.	Fast alle Fälle sind auf eine Mutation im Gen für die Phenylalaninhydroxylase zurückzuführen. In sehr seltenen Fällen verursacht durch eine Mutation im Gen für Quinoid Dihydropteridin Reduktase.	272	> 99%
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	1:200.000 mit ausgeprägter MSUD, ein Mehrfaches dessen mit milderer Varianten	1:200	Probleme beim Stillen, Kind ist gereizt und erbricht oft. Lethargie und Koma in den ersten Lebenswochen. Urin riecht nach verbranntem Zucker.	Wie bei PKU.	Spezialdiät mit Ausschluss von zweigkettigen Aminosäuren.	Wie bei PKU.	Mitochondriale zweigkettige alpha-Ketosäuredehydrogenase. Autosomal rezessiv.	24	Wahrscheinlich > 90%

Erkrankung	Prevalenz bei der Geburt (abgerundet)	Träufigerfrequenz	Hauptkrankheitsmerkmale	Konventionelle Untersuchungsmethode (Ergebnis oft unbrauchbar falls Kind nüchtern oder < 48 Std. alt)	Behandlung	Vorteile einer Behandlung	Name des Gens, Vererbungsmodus	Anzahl beschriebener Mutationen	% der Fälle, die durch bekannte Mutationen verursacht werden
Galactosämie	1:40.000	1:100	Trifft in den ersten Lebenswochen auf mit Leberdysfunktion, Ikterus, Hypoglykämie, Krampfanfällen und Erregtheit. Probleme beim Stillen mit Erbrechen und Durchfall. Grauer Starr, Nierenstörungen mit Ausscheiden im Harn von Zucker, Phosphat und Aminosäuren. Ohne Behandlung schwere geistige Retardierung und Tod.	Fluoreszenz-basierte Messung der Aktivität von Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase in roten Blutkörperchen. Messung des Blutgalaktosespiegels mittels fluorimetrischer oder colorimetrischer Verfahren.	Vermeidung von Galaktose in der Nahrung (Milch und Milchprodukte, aber auch andere galaktosehaltigen Speisens)	Die meisten Symptome können gelindert werden. Enge Überwachung erforderlich.	Galaktose-1-Phosphat Uridyltransferase. Seltene Fälle werden durch Defekte in Galaktokinase oder, noch seltener, in UDP-Galaktose-4-Epimerase verursacht. Autosomal rezessiv.	150	>99%
Homocystinurie	1:80.000	1:140	Keine im Säuglingsalter. Augenprobleme, Gerinnungsstörung und Schlaganfall in der Kindheit. Später Krampfanfälle, geistige Retardierung, emotionelle und psychiatrische Probleme. Kinder sind hochwüchsig mit langen Fingern und Zehen. Heterozygote weisen ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose auf.	Wie bei PKU. In der Regel wird die Diagnose erst gestellt, nachdem irreversible Schäden bereits eingetreten sind.	Etwas 40% der Kinder sprechen auf hohe Dosen von Vitamin B ₆ (Pyridoxin) an. Der Rest wird mit einer methioninarmen Diät behandelt.	Bei Frühzeitiger Behandlung können viele der Krankheitsmerkmale vermieden werden.	Cystathion-beta-Synthase. Autosomal rezessiv.	92	>99%
Biotinidase-mangel	1:60.000	Etwas 1:120	Trifft bereits im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit auf, kann aber auch später auftreten. Symptome sind Krampfanfälle, Hautausschlag, Haarausfall, verminderter Muskeltonus, Koordinations-schwierigkeiten, Taubheit, Blindheit, Entwicklungsstörungen, Koma, Tod.	Colorimetrischer biochemischer Test. Falsch-positive Ergebnisse können bei alten oder erwärmten Proben auftreten.	10 mg Biotin/Tag	Völlige Symptommfreiheit.	Biotinidase. Autosomal rezessiv.	21	>95%

Erkrankung	Prevalenz bei der Geburt (abgerundet)	Trägerfrequenz	Hauptkrankheitsmerkmale	Konventionelle Untersuchungsmethoden (Ergebnis oft unbrauchbar falls Kind nüchtern oder < 48 Std. alt)	Behandlung	Vorteile einer Behandlung	Name des Gens, Vererbungsmodus	Anzahl der beschriebenen Mutationen	% der Fälle, die durch bekannte Mutationen verursacht werden
Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenasemangel (MCAD)	1:23.000	1:68	Hypoglykämie, Muskelschwäche, Krampfanfälle, Störung der Motorik.	Messung von Acylcarnithin im Blut mittels Tandemmassenspektrometrie. Messung erhöhter Ausscheidung von C ₆ -C ₁₀ -Carboxylsäuren im Urin.	Glukoseinfusion. Vermeidung von Nüchternperioden von länger als 10 Std.	Normale Entwicklung.	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase. Autosomal rezessiv.	24	>95%
Familiäre Hypercholesterinämie (FH)	1:1.000.000	1:500	Bei Homozygoten sehr hohe Cholesterinspiegel bereits im Säuglingsalter; schwere frühzeitige Atherosklerose mit Herzinfarkt vor dem 10 Lebensjahr, das 40. Lebensjahr wird selten erreicht. Bei Heterozygoten: Hypercholesterinämie mit sehr hohem Herzinfarktrisiko, der in der Regel bei Männern im 4. u. bei Frauen im 5. Lebensjahrzehnt auftritt.	Eine zuverlässige Untersuchungsmethode existiert nicht. Gensequenzierung wegen Größe des Gens nicht praktikabel. Diagnose wird in der Regel anhand des Cholesterinspiegels, der Familienanamnese und dem klinischen Erscheinungsbild gestellt. Heterozygote werden oft übersehen oder fälschlicherweise diagnostiziert.	Homozygote: Cholesterin-„Dialyse“, Lebertransplantation, Medikation. Heterozygote: Diät, Magerung, in schweren Fällen Cholesterin-Dialyse.	Homozygote: Behandlung nur mäßig erfolgreich. Heterozygote: mit strenger Behandlung können normale Blutzuckerwerte gehalten werden.	Low-Density Lipoprotein-Rezeptor. Autosomal kodominant.	360	>99% (etwa 70% aller Fälle werden durch 10 Mutationen verursacht).
Familiäres defektes Apolipoprotein B	1:1.000.000	1:500	Hohe Cholesterinspiegel bei Homo- u. Heterozygoten. Komplikationen sind weniger ausgeprägt als bei FH.	Gensequenzierung, PCR-Test.	Diät, Medikation.	Homozygote und Heterozygote sprechen gut auf Behandlung an.	Punktmutation im Codon 3500 des Apolipoprotein-B-Gens. Autosomal kodominant.	1	100%

Erkrankung	Prevalenz bei der Geburt (abgerundet)	Trägerfrequenz	Hauptkrankheitsmerkmale	Konventionelle Untersuchungsmethoden (Ergebnis oft unbrauchbar falls Kind nüchtern oder < 48 Std. alt)	Behandlung	Vorteile einer Behandlung	Name des Gens, Vererbungsmodus	Anzahl der beschriebenen Mutationen	% der Fälle, die durch bekannte Mutationen verursacht werden
Zystische Fibrose (Mukoviszidose)	1:2.500	1:25	Seiten Darmverschluss im neugeborenen Alter. Wachstums- und Lungenprobleme in der Kindheit. Später vor allem Lungenerkrankungen, Leberzirrhose, Erkrankung des Magen-Darm-Traktes.	Nachweis von immunoreaktivem Typsinogen im Blut. Messung des Chloridgehaltes im Schweiß.	Kranken- und Atemgymnastik gegen Lungenkrankheit. Substitution pankreatischer Enzyme zur Therapie der Störungen des Magen-Darm-Traktes.	Auftreten von Komplikationen werden durch frühzeitige Therapie abgemildert.	„Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR)-Gen. Autosomal rezessiv.	150 bekannt. Etwa 95% aller Erkrankungen auf 20 Mutationen zurückzuführen, allein ein Drittel auf eine Deletion von Kodon 508.	>99%
Marfan-Syndrom	1:10.000	Trägerstatus unbekannt.	Kinder und Erwachsene hochwüchsig, gekrümmt. Auffallend lange Gliedmaßen. Gelenke überdehnbar, Haut weich und dehnbar. Aorta und Herzklappen können sich weiten. Subluxation der Augenlinse. Ohne Behandlung tritt der Tod wegen Herzkomplikationen in der Regel vor dem 40. Lebensjahr ein.	Derzeit keine.	Chirurgie, um die Aorta und die Herzklappen zu stärken. Ist die Diagnose bekannt, können gefährliche Sportarten vermieden werden.	Lebenserwartung wird durch vorbeugende Chirurgie erheblich verlängert.	Fibrillin I Gen. Autosomal dominant.	>100	Nicht bekannt.
Adrenogenitales Syndrom (kongenitale adrenale Hyperplasie)	1:5000	1:35	Stresssituationen kann wegen Kortisolmangel eine Hypoglykämie mit Schock und Koma plötzlich auftreten. Leichte und spät auftretende Varianten können vorkommen.	Messung von 17-Hydroxyprogesteron mittels Radioimmunoassay.	Kortisolersatz.	Pseudohermaphroditismus. Bluthochdruck. Entwicklungsstörung.	CYP21 Defizienz (Steroid 21-Hydroxylase). Autosomal rezessiv. Ev. auch durch CYP17-Defizienz	>50 sind beschrieben.	>95%.

Erkrankung	Prevalenz bei der Geburt (abgerundet)	Trägerfrequenz	Hauptkrankheitsmerkmale	Konventionelle Untersuchungsmethoden (Ergebnis oft unbrauchbar falls Kind nüchtern oder < 48 Std. alt)	Behandlung	Vorteile einer Behandlung	Name des Gens, Vererbungsmodus	Anzahl der beschriebenen Mutationen	% der Fälle, die durch bekannte Mutationen verursacht werden
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)	1:20.000	1:70	Betroffene Kinder haben oft kleine Köpfe, Gesichtsmißbildungen, und zusätzliche fehlende Finger oder Zehen. Grauer Starr und Mißbildungen des Herzen oder der Nieren können auftreten. Geistige Retardierung. Wachstums- hemmung.	Messung von 7-Dehydrocholesterin mittels Gaschromatographie/ Massenspektrometrie. Kann nur in einigen Zentren weltweit vorgenommen werden.	Diätzusätze in Form von Cholesterin, Gallensalze und fettlösliche Vitamine.	Geistige und körperliche Entwicklung wird durch Diät verbessert. Selbstzerstörerische Verhalten wird vermindert.	Delta-7-Steroidreduktase, Autosomal rezessiv.	40	>95%

5. Liste der für die unten genannten Erkrankungen relevanten Gene

	Krankheit	Abkürzung	relevante Gene		
			1	2	3
1	Familiäres defektes ApolipoproteinB	APOB3500	AOB		
2	Adrenogenitales Syndrom	AGS	CYP21	CYP17	
3	Biotinidase-Mangel	BIOTIN	BTD		
4	Zystische Fibrose	CF	CFTR		
5	Familiäre Hypercholesterinämie	FH	LDLR		
6	Galaktosämie	GAL	GALT	GALE	GALK1
7	Homocystinurie	HOMOCYNS	CBS	MTHFR	MTR
8	Marfan-Syndrom	MARFAN	FBN1	LTBP1	
9	Mittelkettige Acyl-Co-Dehydrogenase-Mangel	MCAD	ACADM		
10	Ahornsirupkrankheit	MSUD	BCKDHA	BCKDHB	DBT
11	Phenylketonurie	PKU	PAH	QDPR	
12	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	SLO	DHCR7		

Die Tabellen 6.1.1 bis 6.12.5 spezifizieren die für bestimmte Erkrankungen relevanten Olyonukleotide auf den Nukleotidträger (NT), nämlich in dieser relativen Lage, den betroffenen Genen, der Nummer des Codons der Referenzsequenz, den betroffenen Nukleotiden der Referenzsequenz, den mutierten Sequenzen, und den phänotypischen Konsequenzen der Mutationen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird jeweils nur der unmittelbar betroffene Sequenzbereich dargestellt. Die nicht aufgeführten Abschnitte der Olyonukleotide sind entweder zu der entsprechenden Sequenz der Referenzsequenz identisch oder komplementär.

10

6.1.1 Familiäre defektes Apolipoprotein B

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	APOB	3500	CGG	CAG	Arg-Gln	Hypercholesterinämie
2	APOB	3500	aCGG	TGG	Arg-Trp	Hypercholesterinämie

6.1.2 Congenitales Adrenogenitales Syndrom

6.1.2.1 Missense/Nonsense-Mutationen

5

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	CYP21	22	TGGa	TGA	Trp-Term	Adrenogen. Syndrom
2	CYP21	30	CCG	CTG	Pro-Leu	Adrenogen. Syndrom
3	CYP21	64	GGG	GAG	Gly-Glu	Adrenogen. Syndrom
4	CYP21	74	cAAG	TAG	Lys-Term	Adrenogen. Syndrom
5	CYP21	90	GGC	GTC	Gly-Val	Adrenogen. Syndrom
6	CYP21	97	TACa	TAA	Tyr-Term	Adrenogen. Syndrom
7	CYP21	105	CCG	CTG	Pro-Leu	Adrenogen. Syndrom
8	CYP21	172	ATC	AAC	Ile-Asn	Adrenogen. Syndrom
9	CYP21	178	GGA	GCA	Gly-Ala	Adrenogen. Syndrom
10	CYP21	211	cGTG	CTG	Val-Leu	Adrenogen. Syndrom
11	CYP21	236	ATC	AAC	Ile-Asn	Adrenogen. Syndrom
12	CYP21	237	GTC	GAG	Val-Glu	Adrenogen. Syndrom
13	CYP21	239	ATG	AAG	Met-Lys	Adrenogen. Syndrom
14	CYP21	262	cCAA	TAA	Gln-Term	Adrenogen. Syndrom
15	CYP21	281	cGTG	CTG	Val-Leu	Adrenogen. Syndrom
16	CYP21	281	cGTG	TTG	Val-Leu	Adrenogen. Syndrom
17	CYP21	291	cGGT	AGT	Gly-Ser	Adrenogen. Syndrom
18	CYP21	291	cGGT	TGT	Gly-Cys	Adrenogen. Syndrom
19	CYP21	302	TGGg	TGA	Trp-Term	Adrenogen. Syndrom
20	CYP21	316	gCGA	TGA	Arg-Term	Adrenogen. Syndrom
21	CYP21	318	gCAG	TAG	Gln-Term	Adrenogen. Syndrom
22	CYP21	339	cGT	CAT	Arg-His	Adrenogen. Syndrom
23	CYP21	341	aCGG	TGG	Arg-Trp	Adrenogen. Syndrom
24	CYP21	354	CGC	CAC	Arg-His	Adrenogen. Syndrom
25	CYP21	356	CGG	CAG	Arg-Gln	Adrenogen. Syndrom
26	CYP21	356	CGG	CCG	Arg-Pro	Adrenogen. Syndrom
27	CYP21	356	gCGG	TGG	Arg-Trp	Adrenogen. Syndrom

28	CYP21	362	GCC	GTC	Ala-Val	Adrenogen. Syndrom
29	CYP21	380	GAGg	GAC	Glu-Asp	Adrenogen. Syndrom
30	CYP21	405	TGG	TAG	Trp-Term	Adrenogen. Syndrom
31	CYP21	424	gGGT	AGT	Gly-Ser	Adrenogen. Syndrom
32	CYP21	453	gCCC	TCC	Pro-Ser	Adrenogen. Syndrom
33	CYP21	483	CGG	CCG	Arg-Pro	Adrenogen. Syndrom
34	CYP17	17	TGGc	TGA	Trp-Term	Adrenogen. Syndrom
35	CYP17	106	gTCC	CCC	Ser-Pro	Adrenogen. Syndrom
36	CYP17	194	tGAG	TAG	Glu-Term	Adrenogen. Syndrom
37	CYP17	239	aCGA	TGA	Arg-Term	Pseudohermaphroditismus
38	CYP17	342	aCCA	ACA	Pro-Thr	Pseudohermaphroditismus
39	CYP17	347	CGT	CAT	Arg-His	Adrenogen. Syndrom
40	CYP17	358	CGA	CAA	Arg-Gln	Adrenogen. Syndrom
41	CYP17	373	CAC	CTC	His-Leu	Adrenogen. Syndrom
42	CYP17	417	TTC	TGC	Phe-Cys	Adrenogen. Syndrom
43	CYP17	440	CGC	CAC	Arg-His	Adrenogen. Syndrom
44	CYP17	461	gCAG	TAG	Gln-Term	Adrenogen. Syndrom
45	CYP17	496	gCGC	TGC	Arg-Cys	Adrenogen. Syndrom

6.1.2.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Mutation: Deletion der Nukleotide	Phänotyp
46	CYP21	46	TCCC ^A ATCTA ^t CTGCTTGGCC	Adrenogen. Syndrom
47	CYP21	109	CTGTCC ^A TGGgagactacTCCCTGCTCT	Adrenogen. Syndrom
48	CYP21	195	TGTATC ^A CAGGaggTGTAAAAAC	Adrenogen. Syndrom
49	CYP21	235	GAGGGAT ^A CACatcgtggaGATGCAGCTG	Adrenogen. Syndrom
50	CYP21	329	CCCTGGT ^A GCCtccagctcccGGGTCCCCTA	Adrenogen. Syndrom
51	CYP21	482	CTGCAG ^A CCCCgGGGATGGGG	Adrenogen. Syndrom
52	CYP17	52	GCATAA ^C AACttcTTCAAGCTGC	Adrenogen. Syndrom
53	CYP17	65	TCTAT ^A TCTGTGCTATGGCCA	Adrenogen. Syndrom
54	CYP17	130	CGATG ^A GCCACCcTTGCCCTgT	Adrenogen. Syndrom
55	CYP17	299	GGGAC ^A ATCTTgGGGCTGGCGT	Adrenogen. Syndrom
56	CYP17	437	CTTCGG ^A GCAgGACCTCGCTC	Adrenogen. Syndrom

6.1.2.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Nukleotide der Ref.-Sequenz	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Mutation: Insertion der Nukleotide	Phänotyp
57	CYP21	1760	306	T	Adrenogen. Syndrom
58	CYP21		397	CCTGGATGAGACGGTC	Adrenogen. Syndrom
59	CYP17		120	GCGACA	Adrenogen. Syndrom
60	CYP17		480	CATC	Adrenogen. Syndrom

6.1.2.4 Kleine Insertionen/Deletionen (Indels)

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Position/Codon	Mutation: Indels	Insertion	Phänotyp
61	CYP21	168	TCTCTC ^a ACCTgCAGCATCATC	a	Adren. Hyperplasie
62	CYP21	482	CTGCAG ^a CCCCggGGGATGGGG	c	Adren. Hyperplasie

5

Referenzen

1. Witchel (1998) Hum Mutat Online. #218
2. Wedell (1992) Proc Natl Acad Sci U S A 89, 7232

10

6.1.2.5 Große Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Mutation: Deletion	Phänotyp
63	CYP21	inkl. das gesamte Gen (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Adren. Hyperplasie

Referenzen

1. White (1984) Proc Natl Acad Sci U S A 81, 7505

15

6.1.3 Biotinidasemangel

6.1.3.1 Nonsense/Missense-Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide der Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	BTD	128	aTTT	GTT	Phe-Val	Biotinidasemangel
2	BTD	171	gGCC	ACC	Ala-Thr	Biotinidasemangel
3	BTD	228	gGAT	TAT	Asp-Tyr	Biotinidasemangel
4	BTD	323	CAT	CGT	His-Arg	Biotinidasemangel
5	BTD	444	tGAT	CAT	Asp-His	Biotinidasemangel
6	BTD	451	GGC	GAC	Gly-Asp	Biotinidasemangel
7	BTD	456	CAAg	CAC	Gln-His	Biotinidasemangel
8	BTD	489	AAC	ACC	Asp-Thr	Biotinidasemangel
9	BTD	532	ACG	ATG	Thr-Met	Biotinidasemangel
10	BTD	538	gCGC	TGC	Arg-Cys	Biotinidasemangel

6.1.3.2 Kleine Deletionen

5

Rel. Lage auf d. NT	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Deletion*	Phänotyp
11	310	TGACA [*] GGAA [*] GIGGCATACACA	Biotinidasemangel

6.1.3.3 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
12	BTD	1	as	+56	G > A	Biotinidasemangel

10 6.1.3.4 Kleine Insertionen / Deletionen (Indels)

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Position/Codon	Deletion*	Insertion	Phänotyp
13	BTD	32	CTTTTC [*] CTC	TgcggctgTTACGTGGTT tcc	Biotinidasemangel

6.1.3.5 Komplexe Rearrangierungen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp
14	BTD	15 bp Del. + 11 bp Ins. in ex. D	Biotinidase-mangel

Referenzen

1. Pomponio (1995) Nat Genet 11, 96
2. Pomponio (1996) Hum Mol Genet 5, 1657

5

10 6.1.4 Zystische Fibrose

6.1.4.1 Nonsense/Missense-Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide der Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	CFTR	1	ATGc	ATT	Met-Ile	Zystische Fibrose
2	CFTR	1	ATG	AAG	Met-Lys	Zystische Fibrose
3	CFTR	1	cATG	GTG	Met-Val	Zystische Fibrose
4	CFTR	2	gCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
5	CFTR	3	gAGG	TGG	Arg-Trp	Zystische Fibrose
6	CFTR	4	TCG	TAG	Ser-Term	Zystische Fibrose
7	CFTR	5	CCT	CTT	Pro-Leu	Zystische Fibrose
8	CFTR	19	TGga	TGT	Trp-Cys	Zystische Fibrose
9	CFTR	27	GGA	GAA	Gly-Glu	Zystische Fibrose
10	CFTR	27	aGGA	TGA	Gly-Term	Zystische Fibrose
11	CFTR	30	aCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
12	CFTR	31	CGC	CTC	Arg-Leu	Zystische Fibrose
13	CFTR	39	cCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
14	CFTR	42	TcT	TTT	Ser-Phe	Zystische Fibrose
15	CFTR	44	GAT	GGT	Asp-Gly	Zystische Fibrose
16	CFTR	46	GCT	GAT	Ala-Asp	Zystische Fibrose
17	CFTR	50	TcT	TAT	Ser-Tyr	Zystische Fibrose
18	CFTR	56	aGAA	AAA	Glu-Lys	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens

10

19	CFTR	57	TGGg	TGA	Trp-Term	Zystische Fibrose
20	CFTR	57	aTGG	GGG	Trp-Gly	Zystische Fibrose
21	CFTR	58	gGAT	AAT	Asp-Asn	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
22	CFTR	60	aGAG	TAG	Glu-Term	Zystische Fibrose
23	CFTR	67	CCT	CTT	Pro-Leu	Zystische Fibrose
24	CFTR	74	tCGG	TGG	Arg-Trp	Zystische Fibrose
25	CFTR	75	CGA	CAA	Arg-Gln	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
26	CFTR	75	CGA	CTA	Arg-Leu	Zystische Fibrose
27	CFTR	75	gCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
28	CFTR	85	GGA	GAA	Gly-Glu	Zystische Fibrose
29	CFTR	85	GGA	GTA	Gly-Val	Zystische Fibrose
30	CFTR	87	cTTT	CTT	Phe-Leu	Zystische Fibrose
31	CFTR	88	TTA	TAA	Leu-Term	Zystische Fibrose
32	CFTR	88	TTA	TCA	Leu-Ser	Zystische Fibrose
33	CFTR	88	TTA	TGA	Leu-Term	Zystische Fibrose
34	CFTR	91	aGGG	AGG	Gly-Arg	Zystische Fibrose
35	CFTR	92	gGAA	AAA	Glu-Lys	Zystische Fibrose
36	CFTR	92	gGAA	TAA	Glu-Term	Zystische Fibrose
37	CFTR	98	CAG	CGG	Gln-Arg	Zystische Fibrose
38	CFTR	98	aCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
39	CFTR	108	TCC	TTC	Ser-Phe	Zystische Fibrose
40	CFTR	109	TAT	TGT	Tyr-Cys	Zystische Fibrose
41	CFTR	110	tGAC	CAC	Asp-His	Zystische Fibrose
42	CFTR	111	CCG	CTG	Pro-Leu	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
43	CFTR	117	CGC	CAC	Arg-His	Zystische Fibrose
44	CFTR	117	CGC	CCC	Arg-Pro	Zystische Fibrose
45	CFTR	117	CGC	CTC	Arg-Leu	Zystische Fibrose
46	CFTR	117	aCGC	TGC	Arg-Cys	Zystische Fibrose
47	CFTR	120	cGGG	ACG	Ala-Thr	Zystische Fibrose
48	CFTR	122	TATc	TAA	Tyr-Term	Zystische Fibrose
49	CFTR	126	GGC	GAC	Gly-Asp	Zystische Fibrose
50	CFTR	139	CAC	CGC	His-Arg	Zystische Fibrose
51	CFTR	141	GCC	GAC	Ala-Asp	Zystische Fibrose
52	CFTR	148	ATT	ACT	Ile-Thr	Zystische Fibrose
53	CFTR	149	tGGA	AGA	Gly-Arg	Zystische Fibrose

54	CFTR	151	gCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
55	CFTR	166	aAAG	GAG	Lys-Glu	Zystische Fibrose
56	CFTR	175	aATA	GTA	Ile-Val	Zystische Fibrose
57	CFTR	178	tGGA	AGA	Gly-Arg	Zystische Fibrose
58	CFTR	192	GAT	GGT	Asp-Gly	Zystische Fibrose
59	CFTR	193	tGAA	AAA	Glu-Lys	Zystische Fibrose
60	CFTR	199	CATt	CAG	His-Gln	Zystische Fibrose
61	CFTR	199	aCAT	TAT	His-Tyr	Zystische Fibrose
62	CFTR	205	tCCT	TCT	Pro-Ser	Zystische Fibrose
63	CFTR	206	TTG	TGG	Leu-Trip	Zystische Fibrose
64	CFTR	220	aCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
65	CFTR	225	tTGT	CGT	Cys-Arg	Zystische Fibrose
66	CFTR	232	GTC	GAC	Val-Asp	Zystische Fibrose
67	CFTR	239	tGGG	AGG	Gly-Arg	Zystische Fibrose
68	CFTR	244	ATG	AAG	Met-Lys	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
69	CFTR	247	TACa	TAG	Tyr-Term	Zystische Fibrose
70	CFTR	258	aAGA	GGA	Arg-Gly	Zystische Fibrose
71	CFTR	265	ATG	AGG	Met-Arg	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
72	CFTR	276	TGct	TGA	Cys-Term	Zystische Fibrose
73	CFTR	287	aAAC	TAC	Asn-Tyr	Zystische Fibrose
74	CFTR	297	CGG	CAG	Arg-Gln	Zystische Fibrose
75	CFTR	297	tCGG	TGG	Arg-Trip	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
76	CFTR	301	TAT	TGT	Tyr-Cys	Hypertyrypsinaemia, Iowswearchloride
77	CFTR	307	AGC	AAC	Ser-Asn	Zystische Fibrose
78	CFTR	309	GCC	GGC	Ala-Gly	Zystische Fibrose
79	CFTR	311	tTTC	CTC	Phe-Leu	Zystische Fibrose
80	CFTR	314	GGG	GAG	Gly-Glu	Zystische Fibrose
81	CFTR	314	aGGG	CGG	Gly-Arg	Zystische Fibrose
82	CFTR	330	aGGA	TGA	Gly-Term	Zystische Fibrose
83	CFTR	334	CGG	CTG	Arg-Leu	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
84	CFTR	334	cCGG	TGG	Arg-Trip	Zystische Fibrose
85	CFTR	336	ATA	AAA	Ile-Lys	Zystische Fibrose
86	CFTR	338	ACC	ATC	Thr-Ile	Zystische Fibrose
87	CFTR	346	CTG	CCG	Leu-Pro	Zystische Fibrose
88	CFTR	347	CGC	CAC	Arg-His	Zystische Fibrose

89	CFTR	347	CGC	CCC	Arg-Pro	Zystische Fibrose
90	CFTR	347	CGC	CTC	Arg-Leu	Zystische Fibrose
91	CFTR	348	ATG	AAG	Met-Lys	Zystische Fibrose
92	CFTR	349	GCG	GTG	Ala-Val	Zystische Fibrose
93	CFTR	351	ACT	AGT	Thr-Ser	Zystische Fibrose
94	CFTR	352	CGG	CAG	Arg-Gln	Zystische Fibrose
95	CFTR	359	aCAA	AAA	Gln-Lys	Zystische Fibrose
96	CFTR	360	ACA	AAA	Thr-Lys	Zystische Fibrose
97	CFTR	364	cTCT	CCT	Ser-Pro	Zystische Fibrose
98	CFTR	375	TTAc	TTC	Leu-Phe	Zystische Fibrose
99	CFTR	401	TGGg	TGA	Trp-Term	Zystische Fibrose
100	CFTR	414	aCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
101	CFTR	443	aGAT	TAT	Asp-Tyr	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
102	CFTR	455	GCG	GAG	Ala-Glu	Zystische Fibrose
103	CFTR	456	gGT	TTT	Val-Phe	Zystische Fibrose
104	CFTR	458	GGA	GTA	Gly-Val	Zystische Fibrose
105	CFTR	466	TCA	TAA	Ser-Term	Zystische Fibrose
106	CFTR	466	TCA	TGA	Ser-Term	Zystische Fibrose
107	CFTR	480	gGGT	TGT	Gly-Cys	Zystische Fibrose
108	CFTR	489	TCA	TAA	Ser-Term	Zystische Fibrose
109	CFTR	492	TCT	TTT	Ser-Phe	Zystische Fibrose
110	CFTR	493	CAG	CGG	Gln-Arg	Zystische Fibrose
111	CFTR	493	tCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
112	CFTR	496	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
113	CFTR	499	gCCT	GCT	Pro-Ala	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
114	CFTR	504	aGAA	CAA	Glu-Gln	Zystische Fibrose
115	CFTR	506	ATCa	ATG	Ile-Met	Zystische Fibrose
116	CFTR	506	ATC	ACC	Ile-Thr	Zystische Fibrose
117	CFTR	506	ATC	AGC	Ile-Ser	Zystische Fibrose
118	CFTR	506	tATC	GTC	Ile-Val	Zystische Fibrose
119	CFTR	508	TTT	TGT	Phe-Cys	Zystische Fibrose
120	CFTR	513	GAT	GGT	Asp-Gly	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
121	CFTR	520	cGTC	TTC	Val-Phe	Zystische Fibrose
122	CFTR	524	TGcC	TGA	Cys-Term	Zystische Fibrose
123	CFTR	525	cCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose

124	CFTR	527	GAA	GGA	Glu-Gly	Hypertryptinaemia, low sweat chloride
125	CFTR	534	GCA	GAA	Ala-Glu	Zystische Fibrose
126	CFTR	542	tGGA	TGA	Gly-Term	Zystische Fibrose
127	CFTR	544	GGT	GTT	Gly-Val	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
128	CFTR	549	AGTg	AGG	Ser-Arg	Zystische Fibrose
129	CFTR	549	AGT	AAT	Ser-Asn	Zystische Fibrose
130	CFTR	549	AGT	ATT	Ser-Ile	Zystische Fibrose
131	CFTR	549	gAGT	CGT	Ser-Arg	Zystische Fibrose
132	CFTR	551	GGT	GAT	Gly-Asp	Zystische Fibrose
133	CFTR	551	GGT	GCT	Gly-Ala	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
134	CFTR	551	aGGT	AGT	Gly-Ser	Zystische Fibrose
135	CFTR	552	tCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
136	CFTR	553	CGA	CAA	Arg-Gln	Zystische Fibrose
137	CFTR	553	aCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
138	CFTR	554	GCA	GAA	Ala-Glu	Zystische Fibrose
139	CFTR	558	TTA	TCA	Leu-Ser	Zystische Fibrose
140	CFTR	559	aGCA	ACA	Ala-Thr	Zystische Fibrose
141	CFTR	560	AGAg	AGC	Arg-Ser	Zystische Fibrose
142	CFTR	560	AGAg	AGT	Arg-Ser	Zystische Fibrose
143	CFTR	560	AGA	AAA	Arg-Lys	Zystische Fibrose
144	CFTR	560	AGA	ACA	Arg-Thr	Zystische Fibrose
145	CFTR	561	GCA	GAA	Ala-Glu	Zystische Fibrose
146	CFTR	562	aGTA	ATA	Val-Ile	Zystische Fibrose
147	CFTR	562	aGTA	CTA	Val-Leu	Zystische Fibrose
148	CFTR	563	aTAC	AAC	Tyr-Asn	Zystische Fibrose
149	CFTR	563	aTAC	GAC	Tyr-Asp	Zystische Fibrose
150	CFTR	568	TTGt	TTT	Leu-Phe	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
151	CFTR	568	TTG	TAG	Leu-Term	Zystische Fibrose
152	CFTR	569	TAT	TGT	Tyr-Cys	Zystische Fibrose
153	CFTR	569	gTAT	GAT	Tyr-Asp	Zystische Fibrose
154	CFTR	571	TTA	TCA	Leu-Ser	Zystische Fibrose
155	CFTR	572	aGAC	AAC	Asp-Asn	Zystische Fibrose
156	CFTR	574	CCT	CAT	Pro-His	Zystische Fibrose
157	CFTR	576	GGA	GCA	Gly-Ala	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
158	CFTR	579	GAT	GGT	Asp-Gly	Zystische Fibrose

159	CFTR	582	ACA	AGA	Thr-Arg	Zystische Fibrose
160	CFTR	585	aGAA	TAA	Glu-Term	Zystische Fibrose
161	CFTR	601	gATT	TTT	Ile-Phe	Zystische Fibrose
162	CFTR	610	TTA	TCA	Leu-Ser	Zystische Fibrose
163	CFTR	613	aGCT	ACT	Ala-Thr	Zystische Fibrose
164	CFTR	614	GAC	GGC	Asp-Gly	Zystische Fibrose
165	CFTR	618	ATT	ACT	Ile-Thr	Zystische Fibrose
166	CFTR	619	TTG	TCG	Leu-Ser	Zystische Fibrose
167	CFTR	620	CATg	CAG	His-Gln	Zystische Fibrose
168	CFTR	620	CAT	CCT	His-Pro	Zystische Fibrose
169	CFTR	622	GGT	GAT	Gly-Asp	Zystische Fibrose
170	CFTR	628	tGGG	AGG	Gly-Arg	Zystische Fibrose
171	CFTR	633	CTC	CCC	Leu-Pro	Zystische Fibrose
172	CFTR	648	GAT	GTT	Asp-Val	Zystische Fibrose
173	CFTR	664	tGAG	TAG	Glu-Term	Zystische Fibrose
174	CFTR	665	gACC	TCC	Thr-Ser	Zystische Fibrose
175	CFTR	668	cCGT	TGT	Arg-Cys	Zystische Fibrose
176	CFTR	672	aCGA	GGA	Arg-Gly	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
177	CFTR	673	aGGA	TGA	Gly-Term	Zystische Fibrose
178	CFTR	685	aCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
179	CFTR	692	aGAG	TAG	Glu-Term	Zystische Fibrose
180	CFTR	693	gTTT	CTT	Phe-Leu	Zystische Fibrose
181	CFTR	709	aCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
182	CFTR	710	aAAA	TAA	Lys-Term	Zystische Fibrose
183	CFTR	716	aAAG	TAG	Lys-Term	Zystische Fibrose
184	CFTR	719	TTA	TAA	Leu-Term	Zystische Fibrose
185	CFTR	730	tGAG	TAG	Glu-Term	Zystische Fibrose
186	CFTR	732	TTA	TGA	Leu-Term	Zystische Fibrose
187	CFTR	764	aCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
188	CFTR	766	AGG	ATG	Arg-Met	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
189	CFTR	792	aCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
190	CFTR	800	GCA	GGA	Ala-Gly	Zystische Fibrose
191	CFTR	807	ATAI	ATG	Ile-Met	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
192	CFTR	822	tGAA	AAA	Glu-Lys	Zystische Fibrose
193	CFTR	822	tGAA	TAA	Glu-Term	Zystische Fibrose

194	CFTR	826	cGAA	AAA	Glu-Lys	Zystische Fibrose
195	CFTR	827	aGAA	TAA	Glu-Term	Zystische Fibrose
196	CFTR	830	aAAG	TAG	Lys-Term	Zystische Fibrose
197	CFTR	831	gGAG	TAG	Glu-Term	Zystische Fibrose
198	CFTR	846	TGGa	TGA	Trp-Term	Zystische Fibrose
199	CFTR	846	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
200	CFTR	851	CGA	CTA	Arg-Leu	Zystische Fibrose
201	CFTR	851	iCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
202	CFTR	866	TGC	TAC	Cys-Tyr	Zystische Fibrose
203	CFTR	890	iCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
204	CFTR	912	TCG	TAG	Ser-Term	Zystische Fibrose
205	CFTR	912	TCG	TTG	Ser-Leu	Zystische Fibrose
206	CFTR	913	TAT	TGT	Tyr-Cys	Zystische Fibrose
207	CFTR	917	TAC	TGC	Tyr-Cys	Zystische Fibrose
208	CFTR	919	TAC	TGC	Tyr-Cys	Zystische Fibrose
209	CFTR	920	cGTG	ATG	Val-Met	Zystische Fibrose
210	CFTR	927	GTT	CCT	Leu-Pro	Zystische Fibrose
211	CFTR	933	AGAg	AGT	Arg-Ser	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
212	CFTR	938	GTG	GGG	Val-Gly	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
213	CFTR	945	TCG	TTG	Ser-Leu	Zystische Fibrose
214	CFTR	949	aCAC	TAC	His-Tyr	Zystische Fibrose
215	CFTR	952	ATGt	ATC	Met-Ile	Zystische Fibrose
216	CFTR	970	GGT	GAT	Gly-Asp	Zystische Fibrose
217	CFTR	970	aGGT	CGT	Gly-Arg	Zystische Fibrose
218	CFTR	977	cTCC	CCC	Ser-Pro	Zystische Fibrose
219	CFTR	979	GAT	GCT	Asp-Ala	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
220	CFTR	979	GAT	GTT	Asp-Val	Zystische Fibrose
221	CFTR	980	ATA	AAA	Ile-Lys	Zystische Fibrose
222	CFTR	997	TTGt	TTC	Leu-Phe	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
223	CFTR	1005	ATA	AGA	Ile-Arg	Zystische Fibrose
224	CFTR	1006	GCA	GAA	Ala-Glu	Zystische Fibrose
225	CFTR	1013	CCC	CTC	Pro-Leu	Zystische Fibrose
226	CFTR	1027	ATT	ACT	Ile-Thr	Zystische Fibrose
227	CFTR	1028	ATGt	ATT	Met-Ile	Zystische Fibrose
228	CFTR	1032	TAT	TGT	Tyr-Cys	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens

229	CFTR	1052	tTTC	GTC	Phe-Val	Zystische Fibrose
230	CFTR	1054	tCAT	GAT	His-Asp	Zystische Fibrose
231	CFTR	1059	TTA	TGA	Leu-Term	Zystische Fibrose
232	CFTR	1060	AAA	ACA	Lys-Thr	Zystische Fibrose
233	CFTR	1061	aGGA	AGA	Gly-Arg	Zystische Fibrose
234	CFTR	1061	aGGA	CGA	Gly-Arg	Zystische Fibrose
235	CFTR	1063	TGGa	TGA	Trp-Term	Zystische Fibrose
236	CFTR	1065	CTT	CCT	Leu-Pro	Zystische Fibrose
237	CFTR	1065	CTT	CGT	Leu-Arg	Zystische Fibrose
238	CFTR	1066	CGT	CAT	Arg-His	Zystische Fibrose
239	CFTR	1066	CGT	CTT	Arg-Leu	Zystische Fibrose
240	CFTR	1066	tCGT	TGT	Arg-Cys	Zystische Fibrose
241	CFTR	1067	GCC	GTC	Ala-Val	Zystische Fibrose
242	CFTR	1067	tGCC	ACC	Ala-Thr	Zystische Fibrose
243	CFTR	1069	cGGA	AGA	Gly-Arg	Zystische Fibrose
244	CFTR	1070	CGG	CAG	Arg-Gln	Zystische Fibrose
245	CFTR	1070	CGG	CCG	Arg-Pro	Zystische Fibrose
246	CFTR	1070	aCGG	TGG	Arg-Trp	Zystische Fibrose
247	CFTR	1071	CAG	CCG	Gln-Pro	Zystische Fibrose
248	CFTR	1074	TTTg	TTA	Phe-Leu	Zystische Fibrose
249	CFTR	1077	CTG	CCG	Leu-Pro	Zystische Fibrose
250	CFTR	1085	CAT	CGT	His-Arg	Zystische Fibrose
251	CFTR	1089	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
252	CFTR	1089	cTGG	CGG	Trp-Arg	Zystische Fibrose
253	CFTR	1092	TACc	TAA	Tyr-Term	Zystische Fibrose
254	CFTR	1098	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
255	CFTR	1100	CAA	CCA	Gln-Pro	Zystische Fibrose
256	CFTR	1101	ATG	AAG	Met-Lys	Zystische Fibrose
257	CFTR	1101	ATG	AGG	Met-Arg	Zystische Fibrose
258	CFTR	1104	aGAA	TAA	Glu-Term	Zystische Fibrose
259	CFTR	1123	aGGA	CGA	Gly-Arg	Zystische Fibrose
260	CFTR	1139	tATC	GTC	Ile-Val	Zystische Fibrose
261	CFTR	1152	aGAT	CAT	Asp-His	Zystische Fibrose
262	CFTR	1153	GTG	GAG	Val-Glu	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
263	CFTR	1158	gCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose

12	cCGA	TGA	Arg-Term	Zystische Fibrose
16	TCA	TGA	Ser-Term	Zystische Fibrose
10	gAAA	GAA	Lys-Glu	Zystische Fibrose
13	cATC	GTC	Ile-Val	Zystische Fibrose
14	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
14	aATA	GTA	Ile-Val	Zystische Fibrose
15	AGTc	AGG	Ser-Arg	Zystische Fibrose
18	cCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
4	GGA	GAA	Gly-Glu	Zystische Fibrose
4	GGA	GTA	Gly-Val	Zystische Fibrose
9	GGG	GAG	Gly-Glu	Zystische Fibrose
9	aGGG	AGG	Gly-Arg	Zystische Fibrose
1	AGT	AAT	Ser-Asn	Zystische Fibrose
4	TTA	TAA	Leu-Term	Zystische Fibrose
5	TCA	TAA	Ser-Term	Zystische Fibrose
5	TCA	TTA	Ser-Leu	Zystische Fibrose
5	aTCA	CCA	Ser-Pro	Zystische Fibrose
0	cGAT	AAT	Asp-Asn	Zystische Fibrose
1	aCAG	TAG	Gln-Term	Zystische Fibrose
2	TGGa	TGA	Trp-Term	Zystische Fibrose
2	gTGG	CGG	Trp-Arg	Zystische Fibrose
3	AGG	AAG	Arg-Lys	Zystische Fibrose
3	AGG	ATG	Arg-Met	Zystische Fibrose
6	TTT	TCT	Phe-Ser	Zystische Fibrose
1	CAGa	CAC	Gln-His	Zystische Fibrose
1	CAG	CGG	Gln-Arg	Zystische Fibrose
9	ACA	ATA	Thr-Ile	Zystische Fibrose
3	AAcT	AAG	Asn-Lys	Zystische Fibrose
3	aAAC	CAC	Asn-His	Zystische Fibrose
0	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
3	tCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
6	TGG	TAG	Trp-Term	Zystische Fibrose
9	GCC	GAC	Gly-Asp	Zystische Fibrose
1	cAAG	GAG	Lys-Glu	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
4	GCG	GTG	Ala-Val	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens

299	CFTR	1371	IGAA	TAA	Glu-Term	Zystische Fibrose
300	CFTR	1377	gGAT	CAT	Asp-His	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
301	CFTR	1388	CTA	CAA	Leu-Gln	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
302	CFTR	1397	GTA	GAA	Val-Glu	Zystische Fibrose
303	CFTR	1412	aCAA	TAA	Gln-Term	Zystische Fibrose
304	CFTR	1455	TCA	TGA	Ser-Term	Erhöhte Chloridkonzentration im Schweiß

6.1.4.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon. Nr. d. Ref.- Sequenz	Deletion*	Phänotyp
305	CFTR	13	TTGTC* ¹ TCCAAaCTTTTTTCA	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
306	CFTR	14	TGTC ¹ TCC*AAAcTTTTTTCAG	Zystische Fibrose
307	CFTR	15	TCCAAA* ¹ CTTTTTCAG E111 GTGA	Zystische Fibrose
308	CFTR	36	ATTGTCA* ¹ GACaTATACCAATC	Zystische Fibrose
309	CFTR	57	G ¹ I2E3 AGAA* ¹ TGGGAtagaGAGCTGGCCT	Zystische Fibrose
310	CFTR	57	TTTGCAG ¹ I2E3 AGAa* ¹ TGGGATAGAG	Zystische Fibrose
311	CFTR	86	ATGGA* ¹ ATCTTTTATATTIAGG	Zystische Fibrose
312	CFTR	96	CACAAA* ¹ GCAGtacagcctCTTACTGG	Zystische Fibrose
313	CFTR	102	TCTTA* ¹ CTGGGAGAAATCATAG	Zystische Fibrose
314	CFTR	103	TACTG* ¹ GGAAGaATCATAGCTT	Zystische Fibrose
315	CFTR	106	AAGAA ¹ TC* ¹ ATAgcttctaTGACCCGGAT	Zystische Fibrose
316	CFTR	109	AGCTTCC* ¹ TATgACCCGGATAA	Zystische Fibrose
317	CFTR	114	GGATAAC* ¹ AAGgagGAACGGCTCTA	Zystische Fibrose
318	CFTR	136	GAGGACA* ¹ CTGcTCCTAGACCC	Zystische Fibrose
319	CFTR	141	ACACCCA* ¹ GCCaTTTTTGGCCT	Zystische Fibrose
320	CFTR	142	CCAGCC* ¹ ATTTTTGGCCCTTCA	Zystische Fibrose
321	CFTR	147	CCTTCAT* ¹ CACaTTGGAATGCA	Zystische Fibrose
322	CFTR	152	TGCAG* ¹ ATGAGaaatagctatggtttGATTATAAG	Zystische Fibrose
323	CFTR	164	CTTTTAG ¹ I4E5 * ¹ ACTTIAAAGCTGTC	Zystische Fibrose
324	CFTR	182	TTGTT* ¹ AGTCTcTTTCCAACA	Zystische Fibrose
325	CFTR	191	GAACAAA* ¹ TTTgatGAA E515 GTATGTA	Zystische Fibrose
326	CFTR	249	ATTGATTGA ¹ TgattgatttacAG I6aE6b_A* ¹ GATCAGA	Zystische Fibrose
327	CFTR	267	TGATT* ¹ GAAAAAtaTCCAATCTGT	Zystische Fibrose

328	CFTR	293	ACAGAA [*] CTGAaaCTGACTCGGA	Zystische Fibrose
329	CFTR	310	CTCAGCC [*] TTCTcTTCTCAGGGT	Zystische Fibrose
330	CFTR	315	CTCAGGG [*] TTCTTTGTGGTGT	Zystische Fibrose
331	CFTR	328	GCACTA [*] ATCAaAGGAATCATC	Zystische Fibrose
332	CFTR	342	TCTCA [*] TTCTGaATTGTTCTGC	Zystische Fibrose
333	CFTR	355	AATTT [*] CCCTGgCTGTACAAA	Zystische Fibrose
334	CFTR	360	TGTACAA [*] ACAIGGTATGACTC	Zystische Fibrose
335	CFTR	360	TACAA [*] ACATGgTATGACTCTC	Zystische Fibrose
336	CFTR	362	CATGG [*] TATGactCTTTGGAGC	Zystische Fibrose
337	CFTR	383	AAGACA [*] TTGGaATATAACTTA	Zystische Fibrose
338	CFTR	442	GTCCTG [*] AAAGGatATTAATTTCA	Zystische Fibrose
339	CFTR	453	AGGACAG [*] TTgtgGCGGTTGCTG	Zystische Fibrose
340	CFTR	457	GGCGGT [*] GCTIgGATCCACTGG	Zystische Fibrose
341	CFTR	472	GATGATT [*] ATGgGAGAActGGA	Zystische Fibrose
342	CFTR	492	ATTCGT [*] TCTcaGTTTTCCCTGG	Zystische Fibrose
343	CFTR	506	AAAAT [*] ATCATctfTGGTGTTC	Zystische Fibrose
344	CFTR	506	AGAAAAT [*] ATCateTTTTGGTGT	Zystische Fibrose
345	CFTR	514	ATGAT [*] GAATAaGATACAGAAG	Zystische Fibrose
346	CFTR	526	ATGCCAA [*] CTAgaag. E10I10_gtaagaaactaTGTGAAAAC	Zystische Fibrose
347	CFTR	550	CTGAGT [*] GGAGgTCAACGAGCA	Zystische Fibrose
348	CFTR	595	TAACTG [*] ATGgcTAACAAAAC	Zystische Fibrose
349	CFTR	597	GATGGCT [*] AACaaaactaGGATTTGGT	Zystische Fibrose
350	CFTR	636	AAAAT [*] CTACAgCCAGACTTTA	Zystische Fibrose
351	CFTR	660	AAGAAAAT [*] TCAaTCCTAAGTGA	Zystische Fibrose
352	CFTR	661	ATTCa [*] ATCCTaacIGAGACCTTAC	Zystische Fibrose
353	CFTR	670	CCGTTTC [*] TCAITAGAAGGAGA	Zystische Fibrose
354	CFTR	682	CAGAA [*] ACAAAaAAACAATCTT	Zystische Fibrose
355	CFTR	738	GCTGTCC [*] TTAgTACCAGATT	Zystische Fibrose
356	CFTR	746	CAGGGA [*] GAGGgactagCTCGCATCA	Zystische Fibrose
357	CFTR	763	CTTCAG [*] GCACgAAGGAGGCAG	Zystische Fibrose
358	CFTR	823	AGTGAA [*] GAAATTAACGAAGAA	Zystische Fibrose
359	CFTR	860	GAGCTTA [*] ATTTTGTGCTAAT	Zystische Fibrose
360	CFTR	862	TTTT [*] GTCCTaafttfggctTAGTAATTTT	Zystische Fibrose
361	CFTR	878	TGCTTCT [*] TTGgttfgctGTGGCTCCTT	Zystische Fibrose
362	CFTR	925	GCCGAC [*] ACTTTGCTTGCTATG	Zystische Fibrose

363	CFTR	925	AGCCGAC [*] ACTTtGGCTTGCTATG	Zystische Fibrose
364	CFTR	958	TGTTCTT [*] CAAGCACCTATATGTC	Zystische Fibrose
365	CFTR	971	TATATTATAG [*] I15E16 [*] gt [*] GGGATTCTTT	Zystische Fibrose
366	CFTR	999	TGTTA [*] TAAAtgTGATTGGAGC	Zystische Fibrose
367	CFTR	1006	GCTATA [*] GCAGTGTCCGAGTT	Zystische Fibrose
368	CFTR	1013	TTACAA [*] CCCTacATCTTTGGTG	Zystische Fibrose
369	CFTR	1020	CAACA [*] GTGCCagIgatAGTGGCTTTT	Zystische Fibrose
370	CFTR	1053	ATTTTC [*] ACTCaTCTTGTGTTACA	Zystische Fibrose
371	CFTR	1075	TACTTT [*] GAAAactCTGTTCCACA	Zystische Fibrose
372	CFTR	1139	CATGAAT [*] ATCAtgAGTACATTGC	Zystische Fibrose
373	CFTR	1175	GGTAAA [*] CCTAcCAAGTCAACC	Zystische Fibrose
374	CFTR	1176	AAACCT [*] ACCaaGTCaACCaaa	Zystische Fibrose
375	CFTR	1178	TACCAAG [*] TCAaccaAACCCATACAA	Zystische Fibrose
376	CFTR	1197	GAATTCa [*] CACgTGAAGAAAGA	Zystische Fibrose
377	CFTR	1199	ACGTG [*] AAGAAaGATGACATCT	Zystische Fibrose
378	CFTR	1201	AAGAAA [*] GATGaCATCTGGCCC	Zystische Fibrose
379	CFTR	1205	TCTGG [*] CCCTCagGGGCCAAAT	Zystische Fibrose
380	CFTR	1219	GCAAAA [*] TACAcAGAAAGGTGGA	Zystische Fibrose
381	CFTR	1229	TAGAG [*] AACATTCCTCTCAA	Zystische Fibrose
382	CFTR	1259	TTTTTG [*] AGActaCTGAACACTG	Zystische Fibrose
383	CFTR	1292	CTATAG [*] I20E21 [*] AAAGtattTATTTTTCT	Zystische Fibrose
384	CFTR	1300	GAACA [*] TTTAGaAAAAAActTGG	Zystische Fibrose
385	CFTR	1325	TGGGCTC [*] AGaICTGTGATAGA	Zystische Fibrose
386	CFTR	1346	GTGTC [*] CTAAGCcCATGGCCACA	Zystische Fibrose
387	CFTR	1381	TTTTCTAG [*] I22E23 [*] AacA [*] TACCAaATA	Zystische Fibrose
388	CFTR	1416	TAGGTC [*] I23E24 [*] ATAGaAGAGAAcAAA	Zystische Fibrose

6.1.4.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
389	CFTR	435		A	Zystische Fibrose
390	CFTR	552		A	Zystische Fibrose
391	CFTR	977		A	Zystische Fibrose
392	CFTR	1154		TC	Zystische Fibrose

393	CFTR	1461	AGAT	Zystische Fibrose
394	CFTR	2184	A	Zystische Fibrose
395	CFTR	2307	A	Zystische Fibrose
396	CFTR	2566	T	Zystische Fibrose
397	CFTR	2869	G	Zystische Fibrose
398	CFTR	3100	A	Zystische Fibrose
399	CFTR	3171	C	Zystische Fibrose
400	CFTR	3320	TCTATG	Zystische Fibrose
401	CFTR	3320	CTATG	Zystische Fibrose
402	CFTR	3667	TCAA	Zystische Fibrose
403	CFTR	3898	C	Zystische Fibrose
404	CFTR	3905	T	Zystische Fibrose
405	CFTR	4016	T	Zystische Fibrose
406	CFTR	4218	T	Zystische Fibrose
407	CFTR	546	CTA	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
408	CFTR	1243	ACAAAA	Zystische Fibrose
409	CFTR	1259	A	Zystische Fibrose
410	CFTR	2176	C	Zystische Fibrose
411	CFTR	2566	AT	Zystische Fibrose
412	CFTR	2896	AG	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens
413	CFTR	4279	A	Kongenitale Abwesenheit des Vas deferens

6.1.4.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
414	CFTR	1	ds	+4	A-T	Zystische Fibrose
415	CFTR	2	as	-3	C-T	Zystische Fibrose
416	CFTR	2	ds	+1	G-C	Zystische Fibrose
417	CFTR	2	ds	+12	T-C	Zystische Fibrose
418	CFTR	3	as	-1	G-C	Zystische Fibrose
419	CFTR	3	as	-1	G-T	Zystische Fibrose
420	CFTR	3	as	-2	A-G	Zystische Fibrose
421	CFTR	3	as	-6	T-C	Zystische Fibrose
422	CFTR	3	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose

423	CFTR	3	ds	+3	A-C	Zystische Fibrose
424	CFTR	3	ds	+4	A-G	Zystische Fibrose
425	CFTR	4	as	-2	A-C	Zystische Fibrose
426	CFTR	4	ds	+1	G-T	Zystische Fibrose
427	CFTR	4	ds	+2	T-C	Zystische Fibrose
428	CFTR	4	ds	+2	T-G	Zystische Fibrose
429	CFTR	4	ds	-1	G-A	Zystische Fibrose
430	CFTR	5	as	-1	G-T	Zystische Fibrose
431	CFTR	5	ds	+1	G-T	Zystische Fibrose
432	CFTR	5	ds	+3	A-G	Zystische Fibrose
433	CFTR	5	ds	+3	A-T	Zystische Fibrose
434	CFTR	5	ds	+5	G-A	Zystische Fibrose
435	CFTR	8	as	-2	A-C	Zystische Fibrose
436	CFTR	8	ds	-1	G-A	Zystische Fibrose
437	CFTR	9	as	-1	G-A	Zystische Fibrose
438	CFTR	10	as	-1	G-A	Zystische Fibrose
439	CFTR	10	as	-8	G-A	Zystische Fibrose
440	CFTR	11	as	-1	G-A	Zystische Fibrose
441	CFTR	11	ds	+1	G-C	Zystische Fibrose
442	CFTR	11	ds	+1.6kb	A-G	Zystische Fibrose
443	CFTR	12	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
444	CFTR	12	ds	+1	G-C	Zystische Fibrose
445	CFTR	12	ds	+1	G-T	Zystische Fibrose
446	CFTR	12	ds	+3	A-C	Zystische Fibrose
447	CFTR	12	ds	+3	A-G	Zystische Fibrose
448	CFTR	12	ds	+5	G-T	Zystische Fibrose
449	CFTR	13	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
450	CFTR	16	as	-1	G-A	Zystische Fibrose
451	CFTR	16	as	-2	A-G	Zystische Fibrose
452	CFTR	16	as	-2	A-T	Zystische Fibrose
453	CFTR	16	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
454	CFTR	16	ds	-1	G-A	Zystische Fibrose
455	CFTR	18	as	-2	A-G	Zystische Fibrose
456	CFTR	18	as	-17	T-C	Zystische Fibrose
457	CFTR	18	ds	+5	G-A	Zystische Fibrose

458	CFTR	18	ds	-1	G-A	Zystische Fibrose
459	CFTR	19	as	-1	G-A	Zystische Fibrose
460	CFTR	19	as	-3	T-G	Zystische Fibrose
461	CFTR	19	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
462	CFTR	19	ds	+4	A-G	Zystische Fibrose
463	CFTR	19	ds	-1	G-A	Zystische Fibrose
464	CFTR	19	ds	+10kb	C-T	Zystische Fibrose
465	CFTR	20	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
466	CFTR	20	ds	-1	G-C	Zystische Fibrose
467	CFTR	23	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
468	CFTR	23	ds	+1	G-T	Zystische Fibrose
469	CFTR	6a	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
470	CFTR	6b	as	-3	T-G	Zystische Fibrose
471	CFTR	14a	as	-26	A-G	Zystische Fibrose
472	CFTR	14a	ds	+2	T-A	Zystische Fibrose
473	CFTR	14b	as	-2	A-G	Zystische Fibrose
474	CFTR	14b	ds	+5	G-A	Zystische Fibrose
475	CFTR	17a	as	-2	A-G	Zystische Fibrose
476	CFTR	17a	as	-4	A-G	Zystische Fibrose
477	CFTR	17a	as	-26	A-G	Zystische Fibrose
478	CFTR	17a	ds	+1	G-A	Zystische Fibrose
479	CFTR	17a	ds	-1	G-A	Zystische Fibrose

6.1.4.5 Kleine Insertionen/Deletionen (Indels)

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Position/Codon	Deletion*	Insertion	Phänotyp
480	CFTR	108	CATAGCT [*] TCcttGACCCGGATA	g	Zystische Fibrose
481	CFTR	640	CAGAC [*] TTTAGctcaaaactCATGGGATGT	a	Zystische Fibrose
482	CFTR	683	GAAACA [*] AAAAaaCAATCTTTTA	g	Zystische Fibrose
483	CFTR	867	TTGGTGC [*] TTAgTAAATTTTCT	at	Zystische Fibrose
484	CFTR	1327	CAGATCT [*] GTGataGAACAGTTTC	tt	Zystische Fibrose

6.1.4.6 Große Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
485	CFTR	20 kb inkl. ex. 14b-18 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	1
486	CFTR	22 bp nt. 852 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	2
487	CFTR	32 bp nt. 2991 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	3
488	CFTR	40 kb inkl. ex. 4-10 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	4
489	CFTR	6.8 kb inkl. ex. 14a (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	5
490	CFTR	703 bp inkl. ex. 17b (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	6
491	CFTR	84 bp nt. 1949 cd. 607 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	7
492	CFTR	8.6 kb E16116+1kb-E18 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	8
493	CFTR	ex. 19 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Zystische Fibrose	9
494	CFTR	ex. 3 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Zystische Fibrose	10

5 Referenzen

1. Shrimpton (1997) Hum Mutat 10, 436
2. Dean (1992) Genomics 13, 235
3. Grade (1994) Hum Genet 94, 154
4. Chevalier (1998) Hum Mutat S1, S291
5. Mickle (1998) Hum Mol Genet 7, 729
6. Magnani (1996) Hum Genet 98, 102
7. Granell (1992) Am J Hum Genet 50, 1022
8. Lerer (1999) Hum Mutat Online, #231
9. Casals (1997) Hum Genet 101, 365

6.1.4.7 Große Insertionen und Duplikationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
495	CFTR	Insertion von 31 bp nt. 3860 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Zystische Fibrose	1

Referenzen

1. Casals (1997) Hum Genet 101, 365

5

6.1.4.8 Komplexe Rearrangierungen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
496	CFTR	TC-AT nt. 3048-3049 cd. 973	Zystische Fibrose	1
497	CFTR	A-T nt. 1862, Ins. T nt. 1874	Zystische Fibrose	2
498	CFTR	Del. 10 kb ex. 4-7, Del. 40 kb ex. 11-18	Zystische Fibrose	3

Referenzen

1. Doerk (1997) Hum Genet 100, 365
2. Stuhmann (1997) Clin Genet 52, 240
3. Morral (1993) Hum Mol Genet 2, 677

10

6.1.5 Familiäre Hypercholesterinämie

6.1.5.1 Nonsense/Missense-Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide der Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	LDLR	6	TGTg	TGG	Cys-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
2	LDLR	10	cGAG	TAG	Glu-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
3	LDLR	12	cCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
4	LDLR	14	cCAA	TAA	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
5	LDLR	23	TGG	TAG	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
6	LDLR	29	cGCT	TCT	Ala-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
7	LDLR	31	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
8	LDLR	57	cCGT	TGT	Arg-Cys	Familiäre Hypercholesterinämie
9	LDLR	64	tCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie

15

10	LDLR	66	TGG	TAG	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
11	LDLR	66	cTGG	GGG	Trp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
12	LDLR	68	TGCg	TGG	Cys-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
13	LDLR	68	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
14	LDLR	68	gTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
15	LDLR	69	GAT	GGT	Asp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
16	LDLR	69	cGAT	AAT	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
17	LDLR	69	cGAT	TAT	Asp-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
18	LDLR	71	cCAA	GAA	Gln-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
19	LDLR	74	cTGC	GGC	Cys-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
20	LDLR	78	TCA	TGA	Ser-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
21	LDLR	80	cGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
22	LDLR	80	cGAG	TAG	Glu-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
23	LDLR	81	gCAA	TAA	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
24	LDLR	84	tCCC	TCC	Pro-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
25	LDLR	88	gTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
26	LDLR	92	cGAG	TAG	Glu-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
27	LDLR	95	cTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
28	LDLR	97	cGAT	TAT	Asp-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
29	LDLR	-12	cTGG	AGG	Trp-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
30	LDLR	-18	TGGg	TGA	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
31	LDLR	-21	cATG	GTG	Met-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
32	LDLR	-21	cATG	TTG	Met-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
33	LDLR	101	cATC	TTC	Ile-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
34	LDLR	104	gCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
35	LDLR	119	cGAG	TAG	Glu-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
36	LDLR	119	cGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
37	LDLR	122	TGcc	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
38	LDLR	127	TGTg	TGG	Cys-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
39	LDLR	133	cCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
40	LDLR	134	gTGC	GGC	Cys-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
41	LDLR	139	cTGC	GGC	Cys-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
42	LDLR	139	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
43	LDLR	146	TGCg	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
44	LDLR	147	cGAC	CAC	Asp-His	Familiäre Hypercholesterinämie

45	LDLR	147	cGAC	TAC	Asp-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
46	LDLR	147	cGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
47	LDLR	152	cTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
48	LDLR	152	TGCg	TGG	Cys-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
49	LDLR	152	cTGC	GGC	Cys-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
50	LDLR	154	aGAT	AAT	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
51	LDLR	156	TCG	TTG	Ser-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
52	LDLR	163	TGT	TAT	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
53	LDLR	167	TACg	TAG	Tyr-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
54	LDLR	170	cCAA	TAA	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
55	LDLR	176	TGC	TTC	Cys-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
56	LDLR	176	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
57	LDLR	177	TCG	TTG	Ser-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
58	LDLR	187	cGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
59	LDLR	198	GGC	GAC	Gly-Asp	Familiäre Hypercholesterinämie
60	LDLR	200	cGAC	TAC	Asp-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
61	LDLR	200	GAC	GGC	Asp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
62	LDLR	200	cGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
63	LDLR	201	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
64	LDLR	203	GAC	GGC	Asp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
65	LDLR	203	GAC	GTC	Asp-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
66	LDLR	203	gGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
67	LDLR	205	aTCT	CCT	Ser-Pro	Familiäre Hypercholesterinämie
68	LDLR	206	GACg	GAG	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
69	LDLR	207	cGAG	CAG	Glu-Gln	Familiäre Hypercholesterinämie
70	LDLR	207	cGAG	TAG	Glu-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
71	LDLR	207	cGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
72	LDLR	210	TGCg	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
73	LDLR	210	cTGC	GGC	Cys-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
74	LDLR	219	cGAA	AAA	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
75	LDLR	221	cCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
76	LDLR	227	TGC	TTC	Cys-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
77	LDLR	235	GAC	GGC	Asp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
78	LDLR	235	GACc	GAA	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
79	LDLR	237	gGAA	AAA	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie

80	LDLR	240	TGC	TTC	Cys-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
81	LDLR	245	GATg	GAA	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
82	LDLR	249	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
83	LDLR	256	cGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
84	LDLR	265	AGCg	AGA	Ser-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
85	LDLR	267	cGAA	TAA	Glu-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
86	LDLR	267	cGAA	AAA	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
87	LDLR	275	TGCa	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
88	LDLR	280	GAC	GGC	Asp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
89	LDLR	281	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
90	LDLR	283	GACt	GAG	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
91	LDLR	283	gGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
92	LDLR	283	gGAC	TAC	Asp-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
93	LDLR	284	TGgt	TGA	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
94	LDLR	285	TCA	TTA	Ser-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
95	LDLR	290	AAA	AGA	Lys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
96	LDLR	292	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
97	LDLR	292	TGCg	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
98	LDLR	297	TGC	TTC	Cys-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
99	LDLR	297	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
100	LDLR	306	cCAC	TAC	His-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
101	LDLR	308	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
102	LDLR	308	cTGC	GGC	Cys-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
103	LDLR	314	cGGC	AGC	Gly-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
104	LDLR	315	TACg	TAA	Tyr-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
105	LDLR	317	gTGC	AGC	Cys-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
106	LDLR	320	CCC	CGC	Pro-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
107	LDLR	321	GACg	GAG	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
108	LDLR	321	cGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
109	LDLR	322	cGGC	AGC	Gly-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
110	LDLR	324	gCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
111	LDLR	329	gCGA	TGA	Arg-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
112	LDLR	329	CGA	CCA	Arg-Pro	Familiäre Hypercholesterinämie
113	LDLR	331	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
114	LDLR	331	TGCg	TGG	Cys-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie

115	LDLR	331	TGCg	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
116	LDLR	333	GAT	GGT	Asp-Gly	Familiäre Hypercholesterinämie
117	LDLR	333	GAT	GTT	Asp-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
118	LDLR	336	IGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
119	LDLR	338	ICAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
120	LDLR	343	cTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
121	LDLR	345	CAG	CGG	Gln-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
122	LDLR	347	cTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
123	LDLR	347	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
124	LDLR	352	GGT	GAT	Gly-Asp	Familiäre Hypercholesterinämie
125	LDLR	354	TAC	TGC	Tyr-Cys	Familiäre Hypercholesterinämie
126	LDLR	358	gTGT	CGT	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
127	LDLR	363	cCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
128	LDLR	364	CTG	CGG	Leu-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
129	LDLR	365	GACc	GAG	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
130	LDLR	369	gAAG	TAG	Lys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
131	LDLR	371	TGCa	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
132	LDLR	375	gGGC	AGC	Gly-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
133	LDLR	378	GCC	GAC	Ala-Asp	Familiäre Hypercholesterinämie
134	LDLR	380	CTC	CAC	Leu-His	Familiäre Hypercholesterinämie
135	LDLR	382	cTTC	CTC	Phe-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
136	LDLR	383	cACC	CCC	Thr-Pro	Familiäre Hypercholesterinämie
137	LDLR	384	AACc	AAG	Asn-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
138	LDLR	385	cCGG	TGG	Arg-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
139	LDLR	387	cGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
140	LDLR	393	CTG	CGG	Leu-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
141	LDLR	395	cCGG	TGG	Arg-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
142	LDLR	395	CGG	CAG	Arg-Gln	Familiäre Hypercholesterinämie
143	LDLR	402	ATC	ACC	Ile-Thr	Familiäre Hypercholesterinämie
144	LDLR	405	CTG	CCG	Leu-Pro	Familiäre Hypercholesterinämie
145	LDLR	408	cGTG	TTG	Val-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
146	LDLR	408	cGTG	ATG	Val-Met	Familiäre Hypercholesterinämie
147	LDLR	410	cGCT	ACT	Ala-Thr	Familiäre Hypercholesterinämie
148	LDLR	411	ICTG	GTG	Leu-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
149	LDLR	412	gGAC	CAC	Asp-His	Familiäre Hypercholesterinämie

150	LDLR	413	ACG	AAG	Thr-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
151	LDLR	415	GTG	GCG	Val-Ala	Familiäre Hypercholesterinämie
152	LDLR	420	ATC	AAC	Ile-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
153	LDLR	420	ATCt	ATG	Ile-Met	Familiäre Hypercholesterinämie
154	LDLR	422	TGGt	TGC	Trp-Cys	Familiäre Hypercholesterinämie
155	LDLR	424	GACc	GAA	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
156	LDLR	457	cGGG	AGG	Gly-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
157	LDLR	461	gGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
158	LDLR	461	gGAC	CAC	Asp-His	Familiäre Hypercholesterinämie
159	LDLR	462	cTGG	CGG	Trp-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
160	LDLR	462	TGG	TAG	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
161	LDLR	464	CAC	CGC	His-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
162	LDLR	468	TACT	TAG	Tyr-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
163	LDLR	469	TGG	TAG	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
164	LDLR	471	cGAC	CAC	Asp-His	Familiäre Hypercholesterinämie
165	LDLR	471	cGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
166	LDLR	502	cGTG	ATG	Val-Met	Familiäre Hypercholesterinämie
167	LDLR	505	ICCT	TCT	Pro-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
168	LDLR	512	TGGa	TGA	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
169	LDLR	525	GGC	GAC	Gly-Asp	Familiäre Hypercholesterinämie
170	LDLR	528	GGT	GAT	Gly-Asp	Familiäre Hypercholesterinämie
171	LDLR	528	GGT	GTT	Gly-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
172	LDLR	534	CTG	CCG	Leu-Pro	Familiäre Hypercholesterinämie
173	LDLR	541	TGGc	TGA	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
174	LDLR	543	cAAT	CAT	Asn-His	Familiäre Hypercholesterinämie
175	LDLR	543	AAT	AGT	Asn-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
176	LDLR	544	GGC	GTC	Gly-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
177	LDLR	547	cCTA	GTA	Leu-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
178	LDLR	556	TGG	TGG	Trp-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
179	LDLR	556	TGGg	TGA	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
180	LDLR	558	IGAC	AAC	Asp-Asn	Familiäre Hypercholesterinämie
181	LDLR	562	CAC	TAC	His-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
182	LDLR	571	GGG	GAG	Gly-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
183	LDLR	578	TTG	TGG	Leu-Ser	Familiäre Hypercholesterinämie
184	LDLR	606	aGCC	ACC	Ala-Thr	Familiäre Hypercholesterinämie

185	LDLR	606	GCC	GTC	Ala-Val	Familiäre Hypercholesterinämie
186	LDLR	612	cCGC	TGC	Arg-Cys	Familiäre Hypercholesterinämie
187	LDLR	628	CCA	CTA	Pro-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
188	LDLR	634	TTc	TTG	Phe-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
189	LDLR	646	TGTg	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
190	LDLR	646	TGT	TAT	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
191	LDLR	646	TGTg	TGG	Cys-Trp	Familiäre Hypercholesterinämie
192	LDLR	656	TGC	TTC	Cys-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
193	LDLR	656	cTGC	CGC	Cys-Arg	Familiäre Hypercholesterinämie
194	LDLR	657	cCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
195	LDLR	660	TGC	TAC	Cys-Tyr	Familiäre Hypercholesterinämie
196	LDLR	660	TGcc	TGA	Cys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
197	LDLR	661	CTC	CCC	Leu-Pro	Familiäre Hypercholesterinämie
198	LDLR	664	CCG	CTG	Pro-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
199	LDLR	665	gCAG	TAG	Gln-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
200	LDLR	678	CCG	CTG	Pro-Leu	Familiäre Hypercholesterinämie
201	LDLR	679	GACg	GAG	Asp-Glu	Familiäre Hypercholesterinämie
202	LDLR	693	aGAG	AAG	Glu-Lys	Familiäre Hypercholesterinämie
203	LDLR	705	ACC	ATC	Thr-Ile	Familiäre Hypercholesterinämie
204	LDLR	765	tAGC	TGC	Ser-Cys	Familiäre Hypercholesterinämie
205	LDLR	771	cATT	TTT	Ile-Phe	Familiäre Hypercholesterinämie
206	LDLR	776	cGTG	ATG	Val-Met	Familiäre Hypercholesterinämie
207	LDLR	790	gAAG	TAG	Lys-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
208	LDLR	792	TGcc	TGA	Trp-Term	Familiäre Hypercholesterinämie
209	LDLR	806	cGTC	ATC	Val-Ile	Familiäre Hypercholesterinämie
210	LDLR	807	TAT	TGT	Tyr-Cys	Familiäre Hypercholesterinämie
211	LDLR	823	GGC	GAC	Gly-Asp	Familiäre Hypercholesterinämie

6.1.5.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Deletion*	Phänotyp
212	LDLR	11	ACGAG ⁿ TTCCAgTGCCAAAGACC	Familiäre Hypercholesterinämie
213	LDLR	15	TGCCAA ⁿ GACGgGAAATGCATC	Familiäre Hypercholesterinämie
214	LDLR	18	CGGGAAA ⁿ TGCaTCTCCTACAA	Familiäre Hypercholesterinämie

215	LDLR	25	GTGGGTC* ¹ TGCgatgcAGCGCTGAGT	Familiäre Hypercholesterinämie
216	LDLR	87	CCCCAAG* ¹ ACGtctcccaggagAGTTTCGCTG	Familiäre Hypercholesterinämie
217	LDLR	90	TGCTCC* ¹ CAGGacgaglttctgCTGCCACCGAT	Familiäre Hypercholesterinämie
218	LDLR	96	CGCTGC* ¹ CACCGaTGGGAAGTGC	Familiäre Hypercholesterinämie
219	LDLR	97	CTGCCAC* ¹ GATggaagtGCATCTCTCG	Familiäre Hypercholesterinämie
220	LDLR	-20	AGCATG* ¹ GGGGCcCTGGGGCTGG	Familiäre Hypercholesterinämie
221	LDLR	149	GACAAC* ¹ GACCCcCGACTGGCAA	Familiäre Hypercholesterinämie
222	LDLR	151	GACCCC* ¹ GACIgcGAAGATGGC	Familiäre Hypercholesterinämie
223	LDLR	164	GCGCTGT* ¹ AGGgGTCtTTACGT	Familiäre Hypercholesterinämie
224	LDLR	165	TGTAGG* ¹ GGTcttTACGTGTTC	Familiäre Hypercholesterinämie
225	LDLR	172	AAGGG* ¹ GACAGtagccccTGCTCGGCCT	Familiäre Hypercholesterinämie
226	LDLR	189	GAGTGC* ¹ ATCCactCCAGCTGGCG	Familiäre Hypercholesterinämie
227	LDLR	196	GCGCTGT* ¹ GATgTGGCCCCGA	Familiäre Hypercholesterinämie
228	LDLR	196	GCGCTGT* ¹ GATggtGGCCCCGACT	Familiäre Hypercholesterinämie
229	LDLR	197	TGTGAT* ¹ GGTGcccGACTGCAAGG	Familiäre Hypercholesterinämie
230	LDLR	198	GATGGT* ¹ GGCCcCGACTGCAAG	Familiäre Hypercholesterinämie
231	LDLR	205	GACAAA* ¹ TCTGacGAGGAAAACT	Familiäre Hypercholesterinämie
232	LDLR	224	GTGCTCT* ¹ GATgGAAACTGCAT	Familiäre Hypercholesterinämie
233	LDLR	253	ACAG I5E6 TG* ¹ ACActcTCCGAGGGAC	Familiäre Hypercholesterinämie
234	LDLR	286	GGTCA* ¹ GATGAaccatcAAAGAGTGCG	Familiäre Hypercholesterinämie
235	LDLR	289	TGAACCC* ¹ ATCaaAGAGTGCG E616 GT	Familiäre Hypercholesterinämie
236	LDLR	290	CCCATC* ¹ AAAGagTGGC E616 GTGAGT	Familiäre Hypercholesterinämie
237	LDLR	302	AACAAC* ¹ GGGgCTGTTCCcAC	Familiäre Hypercholesterinämie
238	LDLR	327	CTGGTG* ¹ GCCCCaGCGAAGATGC	Familiäre Hypercholesterinämie
239	LDLR	350	TGAAC* ¹ CTGGAgggGGCTACAAGT	Familiäre Hypercholesterinämie
240	LDLR	423	ACTGG* ¹ TCTGAcCTGTCCcAGA	Familiäre Hypercholesterinämie
241	LDLR	465	ATCCAC* ¹ AGCAacaTCTACTGGAC	Familiäre Hypercholesterinämie
242	LDLR	470	ACTGG* ¹ ACCGActCTGTCTCTGGG	Familiäre Hypercholesterinämie
243	LDLR	512	CATGTAC* ¹ TGGactgactGGAACTCCCCG	Familiäre Hypercholesterinämie
244	LDLR	514	GGACT* ¹ GACTGgGGAActCCCCG	Familiäre Hypercholesterinämie
245	LDLR	529	GAATGGT* ¹ GTGgACATCTACTC	Familiäre Hypercholesterinämie
246	LDLR	530	GGTGTG* ¹ GACAICTACTCGCTG	Familiäre Hypercholesterinämie
247	LDLR	535	CGCTG* ¹ GTGACIgAAAAcATTCA	Familiäre Hypercholesterinämie
248	LDLR	557	CTACTGG* ¹ GTTgacTCCAAACTTC	Familiäre Hypercholesterinämie
249	LDLR	571	TCAAT* ¹ GGGGGcAACCCGGAAGA	Familiäre Hypercholesterinämie

250	LDLR	573	TGGGGC^AACcgaagaCCATCTTTGGA	Familiäre Hypercholesterinämie
251	LDLR	649	GAGAGG^ACCAcCCTGAGCAAT	Familiäre Hypercholesterinämie
252	LDLR	650	AGGACC^ACCCGAGCAATGGC	Familiäre Hypercholesterinämie
253	LDLR	660	ATCTG^TGCC^TccctGCCCCGCAGA	Familiäre Hypercholesterinämie
254	LDLR	672	CGCCC^AAGT^TaccctgcccctgcccgaCGGCATGCTG	Familiäre Hypercholesterinämie
255	LDLR	676	TACCTGC^GCCIGCCCGGACGG	Familiäre Hypercholesterinämie
256	LDLR	742	CGGTG^GAGATaGTGACAAATGT	Familiäre Hypercholesterinämie
257	LDLR	782	CCTACAG^I16E17_TGctccctgctTC^CTTTGCCT	Familiäre Hypercholesterinämie
258	LDLR	798	GAACATC^AACagcatcaac^TTTGACAACC	Familiäre Hypercholesterinämie
259	LDLR	804	TTTGAC^AACCcCGTCTATCAG	Familiäre Hypercholesterinämie
260	LDLR	829	TGGCAG^I17E18^AGACaGATGGTCAGT	Familiäre Hypercholesterinämie

6.1.5.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	Codon Nr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotype
261	LDLR	E3I3+1		G	Familiäre Hypercholesterinämie
262	LDLR	195	45	AT	Familiäre Hypercholesterinämie
263	LDLR		141	CAACAGCTCCACCTGCATC	Familiäre Hypercholesterinämie
264	LDLR		157	GGCTCGGA	Familiäre Hypercholesterinämie
265	LDLR		165	G	Familiäre Hypercholesterinämie
266	LDLR		201	TGCAAGGACAAATCTGAC	Familiäre Hypercholesterinämie
267	LDLR		204	AATCTGAC	Familiäre Hypercholesterinämie
268	LDLR	680	206	GGACAAAATCTG	Familiäre Hypercholesterinämie
269	LDLR		207	ATCTGAC	Familiäre Hypercholesterinämie
270	LDLR		352	GGGT	Familiäre Hypercholesterinämie
271	LDLR	7	354	TGGC	Familiäre Hypercholesterinämie
272	LDLR	1373	437	GACA	Familiäre Hypercholesterinämie
273	LDLR	1687	542	C	Familiäre Hypercholesterinämie
274	LDLR	1118	552	GTGG	Familiäre Hypercholesterinämie
275	LDLR		558	GTC	Familiäre Hypercholesterinämie
276	LDLR	1802	580	A	Familiäre Hypercholesterinämie
277	LDLR		627	C	Familiäre Hypercholesterinämie
278	LDLR	2035	658	T	Familiäre Hypercholesterinämie
279	LDLR		796	AGAA	Familiäre Hypercholesterinämie

6.1.5.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
280	LDLR	1	as	-1	G > C	Familiäre Hypercholesterinämie
281	LDLR	2	as	-2	A > G	Familiäre Hypercholesterinämie
282	LDLR	2	ds	+1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
283	LDLR	3	as	> 1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
284	LDLR	3	ds	+1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
285	LDLR	3	ds	+1	G > C	Familiäre Hypercholesterinämie
286	LDLR	3	ds	+1	G > T	Familiäre Hypercholesterinämie
287	LDLR	4	ds	+2	T > C	Familiäre Hypercholesterinämie
288	LDLR	7	as	> 1	G > C	Familiäre Hypercholesterinämie
289	LDLR	7	as	> 8	T > C	Familiäre Hypercholesterinämie
290	LDLR	9	as	> 1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
291	LDLR	9	as	> 30	C > T	Familiäre Hypercholesterinämie
292	LDLR	9	ds	+1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
293	LDLR	10	ds	+1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
294	LDLR	10	ds	+5	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
295	LDLR	11	as	> 1	G > T	Familiäre Hypercholesterinämie
296	LDLR	11	as	> 10	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
297	LDLR	11	ds	+1	G > T	Familiäre Hypercholesterinämie
298	LDLR	12	as	> 1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
299	LDLR	12	ds	+2	T > C	Familiäre Hypercholesterinämie
300	LDLR	14	ds	+1	G > T	Familiäre Hypercholesterinämie
301	LDLR	14	ds	+5	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
302	LDLR	15	ds	+1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie
303	LDLR	16	as	> 1	G > C	Familiäre Hypercholesterinämie
304	LDLR	16	as	> 2	A > G	Familiäre Hypercholesterinämie
305	LDLR	16	ds	+1	G > A	Familiäre Hypercholesterinämie

6.1.5.5 Kleine Insertionen/Deletionen (Indels)

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Position/Codon	Deletion*	Insertion	Phänotyp
306	LDLR	206	CAAAATCT ^A GACgagGAAAAC ^T GCG	tgcaag	Familiäre Hypercholesterinämie
307	LDLR	350	GTGAAC ^A CTGGagggtgctACAAGTGCCA	cactga	Familiäre Hypercholesterinämie

308	LDLR	525	AAAGGG*GGCCGaaagggggaCATCTACTCG	agcgtcatctcctgac	Familiäre Hypercholesterinämie
309	LDLR	550	G_111E12_ATCTC*CTCAgfggcGCCTCTACT	a	Familiäre Hypercholesterinämie

6.1.5.6 Große Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
310	LDLR	0.4 kb Teil in. 15 und Teil ex. 16 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	1
311	LDLR	0.8 kb inkl. ex. 5 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	2
312	LDLR	10 kb inkl. ex. 2-6 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
313	LDLR	11 kb inkl. ex. 3-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
314	LDLR	12 kb inkl. ex. 7-14 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	4
315	LDLR	1.4 kb inkl. ex. 17 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
316	LDLR	2 kb inkl. ex. 9-10 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	5
317	LDLR	23 bp cd. 169 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	6
318	LDLR	25 kb inkl. ex. 2-12 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	7
319	LDLR	2.5 kb ex. 7-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	8
320	LDLR	3 kb inkl. ex. 7-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	9
321	LDLR	36 bp cd. 510-521 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	10
322	LDLR	37 bp cd. 196 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	11
323	LDLR	3.83 kb inkl. ex. 7-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	12
324	LDLR	4 kb (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	13
325	LDLR	4 kb inkl. ex. 13-14 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	14
326	LDLR	4 kb inkl. ex. 16-17 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	15
327	LDLR	4 kb inkl. ex. 7-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	16
328	LDLR	4.5 kb inkl. ex. 13-14 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
329	LDLR	5 kb (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	17
330	LDLR	5 kb inkl. ex. 2-3 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	15
331	LDLR	5 kb inkl. ex. 2-3 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	18
332	LDLR	5 kb inkl. ex. 4-6 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
333	LDLR	5 kb inkl. ex. 4-6 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	19
334	LDLR	5 kb inkl. part ex. 13-ex. 15 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	20
335	LDLR	5.5 kb inkl. ex. 15-16 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	21
336	LDLR	5.71 kb inkl. ex. 9-12 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	12
337	LDLR	7.8 kb inkl. ex. 16-part ex. 18 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	22
338	LDLR	8 kb inkl. ex. 16-17 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	23

339	LDLR	9.5 kb inkl. ex. 2-6 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
340	LDLR	9.5 kb inkl. part in. 15 to ex. 18 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	24
341	LDLR	ex. 14-15 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	25
342	LDLR	Inkl. ex. 11-14 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	26
343	LDLR	Inkl. ex. 17-18 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	27
344	LDLR	inkl. ex. 5 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	28
345	LDLR	inkl. ex. 7 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	29
346	LDLR	>10 kb inkl. ex. 1 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	30
347	LDLR	>10 kb inkl. promoter + ex. 1 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	31
348	LDLR	>15 kb inkl. ex. 13-18 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	32
349	LDLR	~1 kb between ex. 6-9 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	31
350	LDLR	~5 kb inkl. ex. 13-15 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	33
351	LDLR	~6 kb inkl. ex. 15 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	

Referenzen

1. Top (1990) *Atherosclerosis* 83, 127
2. Hobbs (1986) *J Biol Chem* 261, 13114
3. Langlois (1988) *Am J Hum Genet* 43, 60
4. Miyake (1989) *J Biol Chem* 264, 16584
5. Taylor (1989) *J Med Genet* 26, 494
6. Peeters (1995) *Hum Genet* 96, 401
7. Bertolini (1992) *Am J Hum Genet* 51, 123
8. Henderson (1988) *Hum Genet* 80, 371
9. Peeters (1997) *Hum Genet* 100, 266
10. Chae (1999) *Clin Genet* 55, 325
11. Geisel (1995) *Hum Genet*
12. Chae (1997) *Hum Genet* 99, 155
13. Horsthemke (1987) *Eur J Biochem* 164, 77
14. Alberto (1999) *Braz J Med Biol Res* 32, 739
15. Yamakawa (1989) *Hum Genet* 82, 317
16. Russell (1989) *Arteriosclerosis* 9S1, 18
17. Lehman (1985) *Science* 227, 140
18. Ma (1989) *Clin Genet* 36, 219
19. Mandelshita (1993) *Hum Mol Genet* 2, 256
20. Lehrman (1986) *Proc Natl Acad Sci U S A* 83, 3679
21. Kajinami (1988) *Arteriosclerosis* 8, 187

5

10

15

20

22. Lehman (1987) J Biol Chem 262, 3354
 23. Aalto-Seta (1988) FEBS Lett 230, 31
 24. Aalto-Seta (1989) J Clin Invest 84, 499
 25. Koivisto (1997) Arterioscler Thromb Vasc Biol 17, 1392
 26. Sun (1994) Arterioscler Thromb 14, 85
 27. Hobbs (1990) Annu Rev Genet 24, 133
 28. Horsthemke (1987) J Med Genet 24, 144
 29. Hobbs (1987) N Engl J Med 317, 734
 30. Moorjani (1993) Lancet 341, 1303
 31. Bertolini (1999) Arterioscler Thromb Vasc Biol 19, 408
 32. Gorski (1998) Hum Genet 102, 562
 33. Koivisto (1993) Arterioscler Thromb 13, 1680

5

10

6.1.5.7 Große Insertionen und Duplikationen

15

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
352	LDLR	Duplikation von 14 kb inkl. ex. 2-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	1
353	LDLR	Duplikation of 21 bp nt 661 cd. 200 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	2
354	LDLR	Duplikation of 4.4 kb inkl. Ex. 9-12 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DANN)	Familiäre Hypercholesterinämie	3
355	LDLR	Duplikation of 5.5 kb inkl. ex. 16-17 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	4
356	LDLR	Duplikation of 7 kb inkl. ex. 13-15 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	5
357	LDLR	Duplikation of ex. 7-8 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Familiäre Hypercholesterinämie	6

Referenzen

1. Lehrmann (1987) Cell 48, 827
 2. Hobbs (1992) Hum Mutat 1, 445
 3. Top (1990) Atherosclerosis 83, 127
 4. Lelli (1991) Arterioscler Thromb 11, 234
 5. Lelli (1991) Hum Genet 86, 359
 6. Heath (1999) Atherosclerosis 143, 41

20

6.1.5.8 Komplexe Rearrangierungen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
358	LDLR	TGC-TAT Cys-Tyr Codon 292	Familiäre Hypercholesterinämie	1

Referenzen

5

1. Lind (1998) J Intern Med 244, 19

6.1.6 Galaktosämie

- 10 6.1.6.1 Nonsense/Missense-Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide der Ref.-Sequenz	Nukleotide der Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	GALT	28	cGAC		TAC	Asp-Tyr	Galaktosämie
2	GALT	32	ATC		AAC	Ile-Asn	Galaktosämie
3	GALT	38	CAG		CCG	Gln-Pro	Galaktosämie
4	GALT	44	gGTG		ATG	Val-Met	Galaktosämie
5	GALT	44	gGTG		TTG	Val-Leu	Galaktosämie
6	GALT	45	TCA		TTA	Ser-Leu	Galaktosämie
7	GALT	51	CGG		CTG	Arg-Leu	Galaktosämie
8	GALT	55	gGGT		TGT	Gly-Cys	Galaktosämie
9	GALT	67	cCGC		TGC	Arg-Cys	Galaktosämie
10	GALT	74	CTG		CCG	Leu-Pro	Galaktosämie
11	GALT	80	cCGA		TGA	Arg-Term	Galaktosämie
12	GALT	98	cGAC		AAC	Asp-Asn	Galaktosämie
13	GALT	113	tGAT		AAT	Asp-Asn	Galaktosämie
14	GALT	117	TTC		TCC	Phe-Ser	Galaktosämie
15	GALT	118	CAAg		CAC	Gln-His	Galaktosämie
16	GALT	123	CGA		CAA	Arg-Gln	Galaktosämie
17	GALT	123	iCGA		GGA	Arg-Gly	Galaktosämie
18	GALT	125	GTC		GCC	Val-Ala	Galaktosämie
19	GALT	127	tAAG		GAG	Lys-Glu	Galaktosämie
20	GALT	129	ATG		ACG	Met-Thr	Galaktosämie
21	GALT	130	TGC		TAC	Cys-Tyr	Galaktosämie

22	GALT	132	cCAC	TAC	His-Tyr	Galaktosämie
23	GALT	135	TCG	TTG	Ser-Leu	Galaktosämie
24	GALT	138	ACG	ATG	Thr-Met	Galaktosämie
25	GALT	142	ATG	AAG	Met-Lys	Galaktosämie
26	GALT	142	cATG	GTG	Met-Val	Galaktosämie
27	GALT	143	TCG	TTG	Ser-Leu	Galaktosämie
28	GALT	148	CGG	CAG	Arg-Gln	Galaktosämie
29	GALT	148	cCGG	GGG	Arg-Gly	Galaktosämie
30	GALT	148	cCGG	TGG	Arg-Trp	Galaktosämie
31	GALT	150	tGTT	CTT	Val-Leu	Galaktosämie
32	GALT	151	GTT	GCT	Val-Ala	Galaktosämie
33	GALT	154	TGGg	TGA	Trp-Term	Galaktosämie
34	GALT	154	aTGG	GGG	Trp-Gly	Galaktosämie
35	GALT	164	cCAG	TAG	Gln-Term	Galaktosämie
36	GALT	167	tTGG	CGG	Trp-Arg	Galaktosämie
37	GALT	171	TTT	TCT	Phe-Ser	Galaktosämie
38	GALT	179	GGC	GAC	Gly-Asp	Galaktosämie
39	GALT	183	cCCC	ACC	Pro-Thr	Galaktosämie
40	GALT	184	CACc	CAA	His-Gln	Galaktosämie
41	GALT	188	CAG	CGG	Gln-Arg	Galaktosämie
42	GALT	192	AGC	AAC	Ser-Asn	Galaktosämie
43	GALT	194	tTTC	CTC	Phe-Leu	Galaktosämie
44	GALT	195	CTG	CCG	Leu-Pro	Galaktosämie
45	GALT	198	ATTg	ATG	Ile-Met	Galaktosämie
46	GALT	198	ATT	ACT	Ile-Thr	Galaktosämie
47	GALT	199	tGCC	ACC	Ala-Thr	Galaktosämie
48	GALT	201	CGT	CAT	Arg-His	Galaktosämie
49	GALT	203	gGAG	AAG	Glu-Lys	Galaktosämie
50	GALT	204	CGA	CCA	Arg-Pro	Galaktosämie
51	GALT	204	gCGA	TGA	Arg-Term	Galaktosämie
52	GALT	209	TAT	TCT	Tyr-Ser	Galaktosämie
53	GALT	209	TAT	TGT	Tyr-Cys	Galaktosämie
54	GALT	212	tCAG	TAG	Gln-Term	Galaktosämie
55	GALT	217	CTG	CCG	Leu-Pro	Galaktosämie
56	GALT	226	CTA	CCA	Leu-Pro	Galaktosämie

57	GALT	231	CGT	CAT	Arg-His	Galaktosämie
58	GALT	249	TGGc	TGA	Trp-Term	Galaktosämie
59	GALT	249	aTGG	CGG	Trp-Arg	Galaktosämie
60	GALT	251	TAC	TCC	Tyr-Ser	Galaktosämie
61	GALT	251	TAC	TGC	Tyr-Cys	Galaktosämie
62	GALT	262	CGG	CCG	Arg-Pro	Galaktosämie
63	GALT	272	gCGT	GGT	Arg-Gly	Galaktosämie
64	GALT	282	gCTC	GTC	Leu-Val	Galaktosämie
65	GALT	285	AAGt	AAT	Lys-Asn	Galaktosämie
66	GALT	289	CTC	CGC	Leu-Arg	Galaktosämie
67	GALT	291	tGAG	AAG	Glu-Lys	Galaktosämie
68	GALT	294	TTT	TAT	Phe-Tyr	Galaktosämie
69	GALT	308	aGAG	AAG	Glu-Lys	Galaktosämie
70	GALT	314	gAAC	GAC	Asp-Asp	Galaktosämie
71	GALT	316	TGG	TAG	Trp-Term	Galaktosämie
72	GALT	317	CAGc	CAT	Gln-His	Galaktosämie
73	GALT	317	CAG	CGG	Gln-Arg	Galaktosämie
74	GALT	319	CACg	CAG	His-Gln	Galaktosämie
75	GALT	320	cGCT	ACT	Ala-Thr	Galaktosämie
76	GALT	323	cTAC	CAC	Tyr-His	Galaktosämie
77	GALT	323	cTAC	GAC	Tyr-Asp	Galaktosämie
78	GALT	324	cCCT	TCT	Pro-Ser	Galaktosämie
79	GALT	325	CCG	CTG	Pro-Leu	Galaktosämie
80	GALT	328	CGC	CAC	Arg-His	Galaktosämie
81	GALT	329	TCT	TTT	Ser-Phe	Galaktosämie
82	GALT	330	GCC	GTC	Ala-Val	Galaktosämie
83	GALT	333	CGG	CAG	Arg-Gln	Galaktosämie
84	GALT	333	cCGG	GGG	Arg-Gly	Galaktosämie
85	GALT	333	cCGG	TGG	Arg-Trp	Galaktosämie
86	GALT	336	cATG	TTG	Met-Leu	Galaktosämie
87	GALT	340	cGAA	TAA	Glu-Term	Galaktosämie
88	GALT	344	iCAG	AAG	Gln-Lys	Galaktosämie
89	GALT	350	cACC	GCC	Thr-Ala	Galaktosämie
90	GALT	366	TACc	TAA	Tyr-Term	Galaktosämie
91	GALT	380	cTGA	CGA	Term-Arg	Galaktosämie

92	GALE	34	AAC	AGC	Asn-Ser	Galaktosämie
93	GALE	90	GGG	GAG	Gly-Glu	Galaktosämie
94	GALE	94	cGTG	ATG	Val-Met	Galaktosämie
95	GALE	103	GAT	GGT	Asp-Gly	Galaktosämie
96	GALE	183	CTG	CCG	Leu-Pro	Galaktosämie
97	GALE	257	AAG	AGG	Lys-Arg	Galaktosämie
98	GALE	313	cCTG	ATG	Leu-Met	Galaktosämie
99	GALE	319	GGG	GAG	Gly-Glu	Galaktosämie
100	GALK1	32	cGTG	ATG	Val-Met	Galaktosämie
101	GALK1	80	tGAG	TAG	Glu-Term	Galaktosämie

6.1.6.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Deletion	Phänotyp
102	GALT	133	CTCCAC [*] CCCIGGTCGGATGT	Galaktosämie
103	GALT	199	AGATATT [*] GCCcAGCGTGAGGA	Galaktosämie
104	GALT	255	CACCTG [*] CTGCTgccCGTCGGCCAT	Galaktosämie
105	GALT	259	GCCCGTC [*] GGCcatgtgcccggCTACCTGAGC	Galaktosämie
106	GALT	276	ATTCCAG 18E9 ATCA [*] GCCTCCATC	Galaktosämie
107	GALT	293	GAGACG [*] TCCTTCCCTACTCC	Galaktosämie
108	GALT	316	GAACCAT [*] TGGcAGCTGCACGC	Galaktosämie
109	GALT	317	CCATTG [*] CAGcTGCACGGCTCA	Galaktosämie
110	GALT	325	CTACCCT [*] CCGcTCTGCGCTC	Galaktosämie
111	GALT	326	CCCTCCG [*] CTCcTGCGCTCTGC	Galaktosämie
112	GALT	348	AGAGG [*] GACCTcACCCCTGAGC	Galaktosämie
113	GALT	350	GGACCTC [*] ACCcCTGAGCAG E10110 GT	Galaktosämie
114	GALT	5'UTR	GAGTCAGTCAgtaCGTGCTGGCG	Galaktosämie

5 6.1.6.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
115	528		G	Galaktosämie
116	333	112	A	Galaktosämie

6.1.6.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
117	GALT	2	as	+38	A-G	Galaktosämie
118	GALT	3	as	-2	A-C	Galaktosämie
119	GALT	4	ds	+1	G-T	Galaktosämie
120	GALT	5	ds	+2	T-C	Galaktosämie
121	GALT	6	as	-2	A-G	Galaktosämie
122	GALT	6	ds	+1	G-A	Galaktosämie
123	GALT	7	ds	+2	T-C	Galaktosämie
124	GALT	10	ds	+56	C-T	Galaktosämie

5 6.1.6.5 Komplexe Rearrangierungen

Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
GALT	Del C nt. 790, ins G nt. 792	Galaktosämie	1

1. Waters (1998) Hum Mutat 12, 344

10 6.1.7 Homocystinurie

6.1.7.1 Nonsense/Missense-Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	CBS	49	CCG	CTG	Pro-Leu	Homocystinurie
2	CBS	58	cCGG	TGG	Arg-Trp	Homocystinurie
3	CBS	78	CCA	CGA	Pro-Arg	Homocystinurie
4	CBS	85	cGGG	AGG	Gly-Arg	Homocystinurie
5	CBS	88	cCCT	TCT	Pro-Ser	Homocystinurie
6	CBS	102	AAGt	AAC	Lys-Asn	Homocystinurie
7	CBS	114	GCG	GTC	Ala-Val	Homocystinurie
8	CBS	116	cGGG	AGG	Gly-Arg	Homocystinurie

9	CBS	121	CGC	CAC	Arg-His	Homocystinurie
10	CBS	121	CGC	CTC	Arg-Leu	Homocystinurie
11	CBS	121	cCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie
12	CBS	125	CGG	CAG	Arg-Gln	Homocystinurie
13	CBS	125	gCGG	TGG	Arg-Trp	Homocystinurie
14	CBS	126	gATG	GTG	Met-Val	Homocystinurie
15	CBS	128	GAGg	GAC	Glu-Asp	Homocystinurie
16	CBS	131	GAGc	GAC	Glu-Asp	Homocystinurie
17	CBS	139	cGGG	AGG	Gly-Arg	Homocystinurie
18	CBS	144	cGAG	AAG	Glu-Lys	Homocystinurie
19	CBS	145	CCG	CTG	Pro-Leu	Homocystinurie
20	CBS	148	cGGG	AGG	Gly-Arg	Homocystinurie
21	CBS	151	cGGG	AGG	Gly-Arg	Homocystinurie
22	CBS	152	ATCg	ATG	Ile-Met	Homocystinurie
23	CBS	155	gGCC	ACC	Ala-Thr	Homocystinurie
24	CBS	165	TGC	TAG	Cys-Tyr	Homocystinurie
25	CBS	168	cGTG	ATG	Val-Met	Homocystinurie
26	CBS	176	cGAG	AAG	Glu-Lys	Homocystinurie
27	CBS	180	GTG	GCG	Val-Ala	Homocystinurie
28	CBS	191	ACG	ATG	Thr-Met	Homocystinurie
29	CBS	198	GAC	GTC	Asp-Val	Homocystinurie
30	CBS	224	CGC	CAC	Arg-His	Homocystinurie
31	CBS	234	cGAC	AAC	Asp-Asn	Homocystinurie
32	CBS	239	tGAG	AAG	Glu-Lys	Homocystinurie
33	CBS	257	ACG	ATG	Thr-Met	Homocystinurie
34	CBS	262	ACG	ATG	Thr-Met	Homocystinurie
35	CBS	266	AGG	AAG	Arg-Lys	Homocystinurie
36	CBS	266	cAGG	GGG	Arg-Gly	Homocystinurie
37	CBS	278	ATT	ACT	Ile-Thr	Homocystinurie
38	CBS	290	CCG	CTG	Pro-Leu	Homocystinurie
39	CBS	302	cGAG	AAG	Glu-Lys	Homocystinurie
40	CBS	305	aGGG	AGG	Gly-Arg	Homocystinurie
41	CBS	307	cGGC	AGC	Gly-Ser	Homocystinurie
42	CBS	320	GTG	GCG	Val-Ala	Homocystinurie
43	CBS	331	GCG	GAG	Ala-Glu	Homocystinurie

44	CBS	331	GCG	GTG	Ala-Val	Homocystinurie
45	CBS	336	CGC	CAC	Arg-His	Homocystinurie
46	CBS	336	cCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie
47	CBS	352	AGC	AAC	Ser-Asn	Homocystinurie
48	CBS	353	ACG	ATG	Thr-Met	Homocystinurie
49	CBS	354	gGTG	ATG	Val-Met	Homocystinurie
50	CBS	369	CGC	CAC	Arg-His	Homocystinurie
51	CBS	369	gCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie
52	CBS	370	TGC	TAC	Cys-Tyr	Homocystinurie
53	CBS	371	cGTG	ATG	Val-Met	Homocystinurie
54	CBS	384	AAGt	AAC	Lys-Asn	Homocystinurie
55	CBS	384	cAAG	GAG	Lys-Glu	Homocystinurie
56	CBS	390	TGga	TGA	Trp-Term	Homocystinurie
57	CBS	391	ATGc	ATT	Met-Ile	Homocystinurie
58	CBS	409	TGG	TAG	Trp-Term	Homocystinurie
59	CBS	420	TCA	TGA	Ser-Term	Homocystinurie
60	CBS	434	ACC	AAC	Thr-Asn	Homocystinurie
61	CBS	435	ATC	ACC	Ile-Thr	Homocystinurie
62	CBS	439	CGG	CAG	Arg-Gln	Homocystinurie
63	CBS	444	cGAC	AAC	Asp-Asn	Homocystinurie
64	CBS	454	GTA	GAA	Val-Glu	Homocystinurie
65	CBS	466	TCG	TTG	Ser-Leu	Homocystinurie
66	CBS	491	cCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie
67	CBS	534	GTC	GAC	Val-Asp	Homocystinurie
68	CBS	539	TTG	TCG	Leu-Ser	Homocystinurie
69	MTHFR	51	CGG	CGG	Arg-Pro	Homocystinurie
70	MTHFR	52	CGA	CAA	Arg-Gln	Homocystinurie
71	MTHFR	157	CGG	CAG	Arg-Gln	Homocystinurie
72	MTHFR	183	cCGA	TGA	Arg-Term	Homocystinurie
73	MTHFR	222	GCC	GTC	Ala-Val	Homocystinurie
74	MTHFR	227	ACG	ATG	Thr-Met	Homocystinurie
75	MTHFR	251	CCC	CTC	Pro-Leu	Homocystinurie
76	MTHFR	323	CTC	CCC	Leu-Pro	Homocystinurie
77	MTHFR	325	cCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie
78	MTHFR	335	gCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie

79	MTHFR	357	gCGC	TGC	Arg-Cys	Homocystinurie
80	MTHFR	377	cCGT	TGT	Arg-Cys	Homocystinurie
81	MTHFR	429	GCA	GAA	Ala-Glu	Homocystinurie
82	MTR	919	GAC	-GGC	Asp-Gly	Homocystinurie
83	MTR	920	cCAT	-GAT	His-Asp	Homocystinurie
84	MTR	1173	CCG	-CTG	Pro-Leu	Homocystinurie

6.1.7.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Deletion	Phänotyp
85	CBS	530	GCAGATG ^Δ GTGtfcgGGGTGGTCAC	Homocystinurie
86	CBS	542	GCTGAAC ^Δ TTGtggcccccaggagcgggACCAGAAGTG	Homocystinurie
87	MTR	703	ATCCC ^Δ CGACCtctCAATATAAT	Homocystinurie
88	MTR	879	GTGCA ^Δ CCTGTaatCCATGTCTCTG	Homocystinurie

6.1.7.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
89	CBS	19	6	C	Homocystinurie
90	CBS		541	TGAA	Homocystinurie
91	MTR	3378	1127	A	Homocystinurie

5 6.1.7.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
	CBS	2	ds	-4	C > G	Homocystinurie
	CBS	3	ds	+1	G > A	Homocystinurie
	CBS	7	ds	+1	G > A	Homocystinurie
	CBS	8	ds	+1	G > A	Homocystinurie
	CBS	11	as	-2	A > C	Cystathionine-beta-Synthase Defizienz
	CBS	12	ds	+1	G > A	Homocystinurie
	MTHFR	1	as	-1	G > T	Homocystinurie
	MTHFR	4	ds	+1	G > A	Homocystinurie

6.1.7.5 Große Deletionen

Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
CBS	99 bp E1111+37 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Homocystinurie	1
CBS	78 bp cd. 1149-1226 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Homocystinurie	2
CBS	109 bp nt 1359 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Homocystinurie	3
CBS	135 bp nt 532 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Homocystinurie	3
CBS	22 bp nt 493-514 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Homocystinurie	4
CBS	30 bp nt 739 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Homocystinurie	3
CBS	80 bp nt 452 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Homocystinurie	3
CBS	49 bp I1E12-89 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Homocystinurie	5

6.1.7.6 Große Insertionen /Duplikationen

Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
CBS	Insertion von 68 bp nt. 844 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Homocystinurie	6

5 6.1.7.7 Komplexe Rearrangierungen

Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
CBS	CC-TT nt 1005-1006 A335A R336C	Homocystinurie	7

6.1.7.8 Kleine Insertionen / Deletionen (Indels)

Gen	Position/Codon	Deletion*	Insertion	Phänotyp	Referenz
MTHFR	148?	AAGCAG ^Δ CTGGgcCTGAAGAACA	tt	Biotinidasedefizienz	8

10

Referenzen

1. Kozich (1997) J Inherit Metab Dis 20, 363
2. Kruger (1995) Hum Mol Genet 4, 1155
3. Kraus (1999) Hum Mutat 13, 362
4. Gaustadnes (1998) FEBS Lett 431, 175
5. Sperandeo (19995) J Inherit Metab Dis 18, 211

15

6. Sebastio (1995) Am J Hum Genet 56, 1324
7. de Franchi (1999) Hum Mutat 13, 453
8. Goyette (1996) Am J Hum Genet 59, 1268

5

6.1.8 Marfan-Syndrom

6.1.8.1 Nonsense/Missense Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	FBN1	111	cTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
2	FBN1	122	tCGC	TGC	Arg-Cys	Marfan-Syndrom
3	FBN1	129	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
4	FBN1	166	TGT	TCT	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
5	FBN1	166	TGT	TTT	Cys-Phe	Marfan-Syndrom
6	FBN1	176	cCAG	TAG	Gln-Term	Marfan-Syndrom
7	FBN1	217	cTGG	GGG	Trp-Gly	Marfan-Syndrom
8	FBN1	267	tGGG	AGG	Gly-Arg	Marfan-Syndrom
9	FBN1	434	TATc	TAG	Tyr-Term	Marfan-Syndrom
10	FBN1	476	gTGC	GGC	Cys-Gly	Marfan-Syndrom
11	FBN1	490	tGAT	TAT	Asp-Tyr	Marfan-Syndrom
12	FBN1	499	cTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
13	FBN1	504	TGT	TTT	Cys-Phe	Marfan-Syndrom
14	FBN1	534	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
15	FBN1	545	aCGC	TGC	Arg-Cys	Marfan-Syndrom
16	FBN1	548	AAC	ATC	Asn-Ile	Marfan-Syndrom
17	FBN1	565	aCGA	TGA	Arg-Term	Marfan-Syndrom
18	FBN1	570	cTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
19	FBN1	587	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
20	FBN1	616	GAG	GGG	Glu-Gly	Marfan-Syndrom
21	FBN1	627	gCGT	TGT	Arg-Cys	Marfan-Syndrom
22	FBN1	637	aTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
23	FBN1	661	aTGC	CGC	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
24	FBN1	705	aGCG	ACG	Ala-Thr	Marfan-Syndrom
25	FBN1	711	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom

26	FBN1	723	GAT	GCT	Asp-Ala	Marfan-Syndrom
27	FBN1	746	TAT	TGT	Tyr-Cys	Marfan-Syndrom
28	FBN1	750	aTGC	GGC	Cys-Gly	Marfan-Syndrom
29	FBN1	832	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
30	FBN1	861	gCGA	TGA	Arg-Term	Marfan-Syndrom
31	FBN1	862	aTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
32	FBN1	926	gTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
33	FBN1	984	cGTC	ATC	Val-Ile	Marfan-Syndrom
34	FBN1	985	GGG	GAG	Gly-Glu	Marfan-Syndrom
35	FBN1	994	cGAG	TAG	Glu-Term	Marfan-Syndrom
36	FBN1	1013	cGGA	AGA	Gly-Arg	Marfan-Syndrom
37	FBN1	1023	AAGc	AAC	Lys-Asn	Marfan-Syndrom
38	FBN1	1039	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
39	FBN1	1043	AAG	AGG	Lys-Arg	Marfan-Syndrom
40	FBN1	1048	ATT	ACT	Ile-Thr	Marfan-Syndrom
41	FBN1	1053	gTGC	CGC	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
42	FBN1	1055	gTGT	GGT	Cys-Gly	Marfan-Syndrom
43	FBN1	1071	ATT	AGT	Ile-Ser	Marfan-Syndrom
44	FBN1	1072	GAC	GGC	Asp-Gly	Marfan-Syndrom
45	FBN1	1073	GAAI	GAT	Glu-Asp	Marfan-Syndrom
46	FBN1	1073	cGAA	AAA	Glu-Lys	Marfan-Syndrom
47	FBN1	1074	aTGC	CGC	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
48	FBN1	1077	aTCT	CCT	Ser-Pro	Marfan-Syndrom
49	FBN1	1086	TGTg	TGG	Cys-Trp	Marfan-Syndrom
50	FBN1	1086	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
51	FBN1	1113	GAT	GGT	Asp-Gly	Marfan-Syndrom
52	FBN1	1117	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
53	FBN1	1117	gTGT	GGT	Cys-Gly	Marfan-Syndrom
54	FBN1	1127	tGGT	AGT	Gly-Ser	Aorticaneurysm
55	FBN1	1129	tAAC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
56	FBN1	1131	tAAC	TAC	Asn-Tyr	Marfan-Syndrom
57	FBN1	1137	CGC	CCC	Arg-Pro	Marfan-Syndrom
58	FBN1	1153	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
59	FBN1	1155	cGAC	AAC	Asp-Asn	Marfan-Syndrom
60	FBN1	1166	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom

61	FBN1	1170	CGT	CAT	Arg-His	Marfan-Syndrom
62	FBN1	1171	TGCg	TGG	Cys-Trp	Marfan-Syndrom
63	FBN1	1171	tTGC	CGC	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
64	FBN1	1173	AACc	AAG	Asn-Lys	Marfan-Syndrom
65	FBN1	1182	TGC	TCC	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
66	FBN1	1200	GAA	GGA	Glu-Gly	Marfan-Syndrom
67	FBN1	1223	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
68	FBN1	1242	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
69	FBN1	1249	TGT	TCT	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
70	FBN1	1260	aGAG	TAG	Glu-Term	Marfan-Syndrom
71	FBN1	1261	TAC	TGC	Tyr-Cys	Marfan-Syndrom
72	FBN1	1265	gTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
73	FBN1	1282	AAT	AGT	Asn-Ser	Marfan-Syndrom
74	FBN1	1320	cTGT	AGT	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
75	FBN1	1326	aTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
76	FBN1	1341	AAT	AGT	Asn-Ser	Marfan-Syndrom
77	FBN1	1361	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
78	FBN1	1382	AAT	AGT	Asn-Ser	Marfan-Syndrom
79	FBN1	1402	TGTa	TGG	Cys-Trp	Marfan-Syndrom
80	FBN1	1404	aGAC	TAC	Asp-Tyr	Marfan-Syndrom
81	FBN1	1477	cGAA	TAA	Glu-Term	Marfan-Syndrom
82	FBN1	1497	TGC	TCC	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
83	FBN1	1513	cTGC	CGC	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
84	FBN1	1580	GTG	GGG	Val-Gly	Marfan-Syndrom
85	FBN1	1589	TGT	TTT	Cys-Phe	Marfan-Syndrom
86	FBN1	1605	gGAA	AAA	Glu-Lys	Marfan-Syndrom
87	FBN1	1610	gTGC	GGC	Cys-Gly	Marfan-Syndrom
88	FBN1	1663	aTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
89	FBN1	1667	cGTT	ATT	Val-Ile	Marfan-Syndrom
90	FBN1	1672	TGT	TTT	Cys-Phe	Marfan-Syndrom
91	FBN1	1672	cTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
92	FBN1	1818	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
93	FBN1	1823	cGAA	TAA	Glu-Term	Marfan-Syndrom
94	FBN1	1833	TGT	TCT	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
95	FBN1	1837	gCCC	TCC	Pro-Ser	Marfan-Syndrom

96	FBN1	1893	AATg	AAA	Asn-Lys	Marfan-Syndrom
97	FBN1	1910	GGT	GTT	Gly-Val	Marfan-Syndrom
98	FBN1	1928	cTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
99	FBN1	1930	aGAT	AAT	Asp-Asn	Marfan-Syndrom
100	FBN1	2017	gTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
101	FBN1	2023	ATT	ACT	Ile-Thr	Marfan-Syndrom
102	FBN1	2039	tCTG	GTG	Leu-Val	Marfan-Syndrom
103	FBN1	2053	TGC	TTC	Cys-Phe	Marfan-Syndrom
104	FBN1	2057	CGA	CAA	Arg-Gln	Marfan-Syndrom
105	FBN1	2057	gCGA	TGA	Arg-Term	Marfan-Syndrom
106	FBN1	2099	TGCc	TGG	Cys-Trp	Marfan-Syndrom
107	FBN1	2111	TGT	TAT	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
108	FBN1	2113	TATg	TAG	Tyr-Term	Marfan-Syndrom
109	FBN1	2127	GATa	GAA	Asp-Glu	Marfan-Syndrom
110	FBN1	2142	TGC	TAC	Cys-Tyr	Marfan-Syndrom
111	FBN1	2144	AAT	AGT	Asn-Ser	Marfan-Syndrom
112	FBN1	2151	TGcg	TGG	Cys-Trp	Marfan-Syndrom
113	FBN1	2221	TGT	TCT	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
114	FBN1	2221	aTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
115	FBN1	2258	cTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
116	FBN1	2262	aCAA	TAA	Gln-Term	Marfan-Syndrom
117	FBN1	2269	ATT	ACT	Ile-Thr	Marfan-Syndrom
118	FBN1	2282	gCGG	TGG	Arg-Trp	Marfan-Syndrom
119	FBN1	2307	TGC	TCC	Cys-Ser	Marfan-Syndrom
120	FBN1	2447	cGAG	AAG	Glu-Lys	Marfan-Syndrom
121	FBN1	2489	gTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
122	FBN1	2511	aTGT	CGT	Cys-Arg	Marfan-Syndrom
123	FBN1	2585	ATT	ACT	Ile-Thr	Marfan-Syndrom
124	FBN1	2607	GAT	GGT	Asp-Gly	Marfan-Syndrom
125	FBN1	2610	cGAA	AAA	Glu-Lys	Marfan-Syndrom
126	FBN1	2623	CAC	CCC	His-Pro	Marfan-Syndrom
127	FBN1	2627	gGGG	AGG	Gly-Arg	Marfan-Syndrom
128	FBN1	2680	cCGC	TGC	Arg-Cys	Marfan-Syndrom
129	FBN1	2686	TGT	TTT	Cys-Phe	Marfan-Syndrom
130	FBN1	2726	aCGG	TGG	Arg-Trp	Marfan-Syndrom

131	FBN1	2756	TGGg	TGA	Trp-Term	Marfan-Syndrom
132	FBN1	2776	tCGA	TGA	Arg-Term	Marfan-Syndrom
134	LTBP2	890	cGAG	AGG	Glu-Lys	Marfan-Syndrom
135	LTBP2	1648	cGGG	AAG	Gly-Arg	Marfan-Syndrom

6.1.8.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Deletion*	Phänotyp
136	FBN1	251	GAATGC^CAGGccaatccccGGGCTCTGTC	Marfan-Syndrom
137	FBN1	534	TGATGAG^TGTITACAGAAATGG	Marfan-Syndrom
138	FBN1	611	CGTTAT^TGCAaAG_E14114_GTTCCGTGC	Marfan-Syndrom
139	FBN1	799	ATCTAC^AAACcTGATCTAAAA	Marfan-Syndrom
140	FBN1	1046	GCAGa^AACACcaatTGGCAGCTTT	Marfan-Syndrom
141	FBN1	1063	CTTGAT^TCTGaAGAAAGGAAC	Marfan-Syndrom
142	FBN1	1161	TTCCCGACAG_I27E28_acatcaatgaatgag^CTGAGTGCAC	Marfan-Syndrom
143	FBN1	1336	GCAAA^CATGCIGTATGTACCA	Marfan-Syndrom
144	FBN1	1339	CTGTA^TGTACcaAATACAGCAG	Marfan-Syndrom
145	FBN1	1608	G_I38E39_ATATT^GATGaGTGCCAGGAG	Marfan-Syndrom
146	FBN1	1618	TGTGC^CAAGGgGAAAAATGTA	Marfan-Syndrom
147	FBN1	1770	TGATGAG^TGCcGGGAGATCCC	Marfan-Syndrom
148	FBN1	2005	GATAC^AGTCTiCAAAAATGAGA	Marfan-Syndrom
149	FBN1	2170	ATGAA^TGTTCTiGTTGGCAATC	Marfan-Syndrom
150	FBN1	2429	GCATT^TGTAaaACTGGGTACA	Marfan-Syndrom
151	FBN1	2745	G_I64E65_GATCAG^TCTIgaGACAGAAAGCC	Marfan-Syndrom

6.1.8.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	NuKleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
152	FBN1	2444		TTCA	Marfan-Syndrom
153	FBN1	481	1059	TGC	Marfan-Syndrom
154	FBN1	3445	1148	C	Marfan-Syndrom
155	FBN1	5241	1747	ACACT	Marfan-Syndrom
156	FBN1	6185	2062	A	Marfan-Syndrom

6.1.8.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
157	FBN1	2	ds	+1	GA	Marfan Syndrom
158	FBN1	9	as	> 1	G > C	Marfan Syndrom
159	FBN1	11	ds	+5	G > A	Marfan Syndrom
160	FBN1	18	ds	+2	T > C	Marfan Syndrom
161	FBN1	25	ds	+5	G > T	Marfan Syndrom
162	FBN1	27	ds	+1	G > A	Marfan Syndrom
163	FBN1	30	ds	> 1	G > A	Marfan Syndrom
164	FBN1	31	as	> 2	A > T	Marfan Syndrom
165	FBN1	31	ds	+1	G > A	Marfan Syndrom
166	FBN1	31	ds	> 2	A > G	Marfan Syndrom
167	FBN1	32	ds	+1	G > A	Marfan Syndrom
168	FBN1	35	ds	+1	G > A	Marfan Syndrom
169	FBN1	37	ds	+5	G > T	Marfan Syndrom
170	FBN1	46	ds	+5	G > A	Marfan Syndrom
171	FBN1	51	ds	> 26	C > T	Marfan Syndrom
172	FBN1	54	ds	+1	G > C	Marfan Syndrom
173	FBN1	56	ds	+1	G > A	Marfan Syndrom
174	FBN1	57	as	> 2	A > G	Marfan Syndrom
175	FBN1	63	as	> 2	A > G	Marfan Syndrom
176	FBN1	63	ds	+1	G > A	Marfan Syndrom
177	FBN1	63	ds	+5	G > A	Marfan Syndrom

6.1.8.5 Komplexe Rearrangierungen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
178	FBN1	Del. 4 bp nt. 3901, Del. TT nt. 3908	Marfan syndrome	1

Referenzen

1. Nijbroek (1995) Am J Hum Genet 57, 8

6.1.9 Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

6.1.9.1 Missense/Nonsense Nukleotid-Austausche

5

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	ACADM	28	tCGT	TGT	Arg-Cys	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
2	ACADM	91	TGT	TAT	Cys-Tyr	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
3	ACADM	112	tGGA	AGA	Gly-Arg	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
4	ACADM	124	ATGa	ATA	Met-Ile	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
5	ACADM	133	TATt	TAG	Tyr-Term	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
6	ACADM	168	aACC	GCC	Thr-Ala	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
7	ACADM	170	cGGA	AGA	Gly-Arg	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
8	ACADM	219	aTGT	CGT	Cys-Arg	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
9	ACADM	242	cGGA	AGA	Gly-Arg	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
10	ACADM	301	ATG	ACG	Met-Thr	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
11	ACADM	304	gAAA	GAA	Lys-Glu	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
12	ACADM	311	AGTt	AGA	Ser-Arg	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
13	ACADM	324	tCGA	TGA	Arg-Term	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
14	ACADM	327	TAT	TGT	Tyr-Cys	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
15	ACADM	347	tGCT	ACT	Ala-Thr	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
16	ACADM	350	ATA	ACA	Ile-Thr	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
17	ACADM	359	aGAA	TAA	Glu-Term	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

6.1.9.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Kodon	Deletion*	Phänotyp
18	ACADM	89	ATTGGCT ^A TATggatgTACAGGGGTTTC	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
19	ACADM	132	TCAAG _{16E7} ^GCTTATGTGTAACAG	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
20	ACADM	293	G _{110E11} CACCAA ^A GCAaIATCATTTATG	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
21	ACADM	341	ATTGCA ^{AA} TcagttAGCTACTGAT	Mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

6.1.9.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
22	ACADM	999		TAGAATGAGTTAC	MittelkettigeAcyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
23	ACADM	1190	372	T	MittelkettigeAcyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel

6.1.9.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
24	CYP21	1	as	-2	A > G	Adrenale Hyperplasie
25	CYP21	2	as	-12	A > G	Adrenale Hyperplasie
26	CYP21	2	as	-13	C > G	Adrenal. Hyperplasie
27	CYP21	2	ds	+1	G > A	Adrenale Hyperplasie
28	CYP21	7	ds	+1	G > C	Adrenale Hyperplasie
29	CYP17	2	ds	+5	G > T	Adrenale Hyperplasie
30	CYP17	7	ds	+5	G > A	Adrenale Hyperplasie

6.1.9.5 Große Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
31	ACADM	Inkl. teil von in. 10, ex. 11-12 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	MCAD	1

10 Referenzen

1. Morris (1995) Hum Mol Genet 4, 747

15 6.1.10 Ahornsirupkrankheit

6.1.10.1 Nonsense/Missense Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	BCKDHB	126	TAAC	TAC	Asn-Tyr	Ahornsirupkrankheit
2	BCKDHB	156	CAT	CGT	His-Arg	Ahornsirupkrankheit

3	BCKDHB	274	gCGA	TGA	Arg-Term	Ahornsirupkrankheit
4	BCKDHA	114	cCGG	TGG	Arg-Trp	Ahornsirupkrankheit
5	BCKDHA	145	cCAG	AAG	Gln-Lys	Ahornsirupkrankheit
6	BCKDHA	208	cGCT	ACT	Ala-Thr	Ahornsirupkrankheit
7	BCKDHA	242	aCGA	TGA	Arg-Term	Ahornsirupkrankheit
8	BCKDHA	245	cGGG	AGG	Gly-Arg	Ahornsirupkrankheit
9	BCKDHA	281	ATC	ACC	Ile-Thr	Ahornsirupkrankheit
10	BCKDHA	364	TTC	TGC	Phe-Cys	Ahornsirupkrankheit
11	BCKDHA	368	TAT	TGT	Tyr-Cys	Ahornsirupkrankheit
12	BCKDHA	393	cTAC	AAC	Tyr-Asn	Ahornsirupkrankheit
13	DBT	163	tGAA	TAA	Glu-Term	Ahornsirupkrankheit
14	DBT	215	TTT	TGT	Phe-Cys	Ahornsirupkrankheit

6.1.10.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide der Ref.-Sequenz	Phänotyp
15	BCKDHB	-25	GTCGG [^] CTTCCtggcgggggcTGGCGGGGG	Ahornsirupkrankheit
16	BCKDHB	268	TCTTTCAG 18E9 [^] TcGTGATCAAAA	Ahornsirupkrankheit
17	BCKDHA	241	ACAG 16E7 CA [^] GCACgagggcccGGGTATGGCA	Ahornsirupkrankheit
18	DBT	-38	ATTTT [^] CAAACatGTGGTAATGT	Ahornsirupkrankheit
19	DBT	122	TGGAA [^] AACAAt E515 gTAAGTTCTCT	Ahornsirupkrankheit
20	DBT	125	AAGTTAAGTTtaccctgttacCAG 14E5 [^] ATTTCAGA	Ahornsirupkrankheit
21	DBT	278	AACATAT [^] AAG E818 gTTGGCTATGC	Ahornsirupkrankheit

6.1.10.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	NuKleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
22	BCKDHA	137	-8	C	Ahornsirupkrankheit

5 6.1.10.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
23	BCKDHB	5	ds	+1	G > T	Ahornsirup-Krankheit
24	DBT	9	as	-7	A > G	Ahornsirup-Krankheit 2

6.1.11 Phenylketonurie

6.1.11.1 Nonsense/Missense Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	mutierte Nukleotide	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	PAH	1	ATGt	ATA	Met-Ile	Phenylketonurie
2	PAH	1	cATG	GTG	Met-Val	Phenylketonurie
3	PAH	20	aCAG	TAG	Gln-Term	Phenylketonurie
4	PAH	39	TTCt	TTG	Phe-Leu	Phenylketonurie
5	PAH	40	TCA	TTA	Ser-Leu	Phenylketonurie
6	PAH	41	aCTC	TTC	Leu-Phe	Phenylketonurie
7	PAH	46	tGGT	AGT	Gly-Ser	Phenylketonurie
8	PAH	47	GCA	GTA	Ala-Val	Phenylketonurie
9	PAH	48	TTG	TCG	Leu-Ser	Phenylketonurie
10	PAH	52	TTG	TCG	Leu-Ser	Phenylketonurie
11	PAH	53	CGC	CAC	Arg-His	Phenylketonurie
12	PAH	55	TTTg	TTG	Phe-Leu	Phenylketonurie
13	PAH	56	GAGg	GAT	Glu-Asp	Phenylketonurie
14	PAH	59	tGAT	TAT	Asp-Tyr	Phenylketonurie
15	PAH	61	AACc	AAG	Asn-Lys	Phenylketonurie
16	PAH	63	gACC	CCC	Thr-Pro	Phenylketonurie
17	PAH	64	cCAC	AAC	His-Asn	Phenylketonurie
18	PAH	65	ATT	AAT	Ile-Asn	Phenylketonurie
19	PAH	65	ATT	ACT	Ile-Thr	Phenylketonurie
20	PAH	67	aTCT	CCT	Ser-Pro	Phenylketonurie
21	PAH	68	AGAc	AGT	Arg-Ser	Phenylketonurie
22	PAH	68	tAGA	GGA	Arg-Gly	Hyperphenylalaninaemia
23	PAH	70	tTCT	CCT	Ser-Pro	Phenylketonurie
24	PAH	71	CGT	CAT	Arg-His	Hyperphenylalaninaemia
25	PAH	76	GAG	GGG	Glu-Gly	Phenylketonurie
26	PAH	77	TATg	TAG	Tyr-Term	Phenylketonurie
27	PAH	81	cACC	CCC	Thr-Pro	Phenylketonurie
28	PAH	84	gGAT	TAT	Asp-Tyr	Phenylketonurie

29	PAH	87	AGCc	AGA	Ser-Arg	Phenylketonurie
30	PAH	87	tAGC	CGC	Ser-Arg	Phenylketonurie
31	PAH	89	gCCT	TCT	Pro-Ser	Phenylketonurie
32	PAH	92	ACA	ATA	Thr-Ile	Phenylketonurie
33	PAH	94	ATC	AGC	Ile-Ser	Phenylketonurie
34	PAH	95	cATC	TTC	Ile-Phe	Hyperphenylalaninaemia
35	PAH	98	TTG	TCG	Leu-Ser	Phenylketonurie
36	PAH	104	GCC	GAC	Ala-Asp	Phenylketonurie
37	PAH	111	aCGA	TGA	Arg-Term	Phenylketonurie
38	PAH	120	TGG	TAG	Trp-Term	Phenylketonurie
39	PAH	122	CCA	CAA	Pro-Gln	Phenylketonurie
40	PAH	124	ACC	ATC	Thr-Ile	Phenylketonurie
41	PAH	129	GAC	GCC	Asp-Gly	Phenylketonurie
42	PAH	132	GCC	GTC	Ala-Val	Phenylketonurie
43	PAH	143	GAT	GGT	Asp-Gly	Phenylketonurie
44	PAH	145	GAC	GTC	Asp-Val	Phenylketonurie
45	PAH	147	cCCT	TCT	Pro-Ser	Phenylketonurie
46	PAH	148	tGGT	AGT	Gly-Ser	Phenylketonurie
47	PAH	151	GAT	GGT	Asp-Gly	Phenylketonurie
48	PAH	155	CGT	CAT	Arg-His	Phenylketonurie
49	PAH	158	CGG	CAG	Arg-Gln	Phenylketonurie
50	PAH	158	aCGG	TGG	Arg-Trp	Phenylketonurie
51	PAH	161	TTT	TCT	Phe-Ser	Phenylketonurie
52	PAH	164	ATT	ACT	Ile-Thr	Phenylketonurie
53	PAH	165	tGCC	ACC	Ala-Thr	Phenylketonurie
54	PAH	166	TACa	TAA	Tyr-Term	Phenylketonurie
55	PAH	167	AAC	ATC	Asn-Ile	Phenylketonurie
56	PAH	169	CGC	CAC	Arg-His	Phenylketonurie
57	PAH	171	GGG	GGG	Gly-Ala	Phenylketonurie
58	PAH	172	gCAG	TAG	Gln-Term	Phenylketonurie
59	PAH	173	gCCC	ACC	Pro-Thr	Phenylketonurie
60	PAH	174	ATC	ACC	Ile-Thr	Phenylketonurie
61	PAH	174	cATC	GTC	Ile-Val	Phenylketonurie
62	PAH	175	cCCT	GCT	Pro-Ala	Phenylketonurie
63	PAH	176	CGA	CAA	Arg-Gln	Phenylketonurie

64	PAH	176	CGA	CTA	Arg-Leu	Phenylketonurie
65	PAH	176	tCGA	TGA	Arg-Term	Phenylketonurie
66	PAH	177	aGTG	CTG	Val-Leu	Phenylketonurie
67	PAH	178	GAA	GGA	Glu-Gly	Phenylketonurie
68	PAH	182	GAA	GGA	Glu-Gly	Phenylketonurie
69	PAH	187	TGGg	TGC	Trp-Cys	Phenylketonurie
70	PAH	187	TGG	TAG	Trp-Term	Phenylketonurie
71	PAH	187	aTGG	CGG	Trp-Arg	Phenylketonurie
72	PAH	190	GTG	GCG	Val-Ala	Phenylketonurie
73	PAH	194	CTG	CCG	Leu-Pro	Phenylketonurie
74	PAH	201	cCAT	TAT	His-Tyr	Phenylketonurie
75	PAH	203	TGC	TAC	Cys-Tyr	Phenylketonurie
76	PAH	204	TATg	TAG	Tyr-Term	Phenylketonurie
77	PAH	206	TACa	TAG	Tyr-Term	Phenylketonurie
78	PAH	206	gTAC	GAC	Tyr-Asp	Phenylketonurie
79	PAH	207	AAT	AGT	Asn-Ser	Phenylketonurie
80	PAH	207	cAAT	GAT	Asn-Asp	Phenylketonurie
81	PAH	211	tCCA	ACA	Pro-Thr	Phenylketonurie
82	PAH	213	CTT	CCT	Leu-Pro	Phenylketonurie
83	PAH	217	cTGT	GGT	Cys-Gly	Phenylketonurie
84	PAH	218	GGC	GTC	Gly-Val	Phenylketonurie
85	PAH	221	GAA	GGA	Glu-Gly	Phenylketonurie
86	PAH	222	GAT	GGT	Asp-Gly	Phenylketonurie
87	PAH	224	ATTc	ATG	Ile-Met	Phenylketonurie
88	PAH	224	ATT	ACT	Ile-Thr	Phenylketonurie
89	PAH	225	CCC	CGC	Pro-Arg	Phenylketonurie
90	PAH	225	tCCC	ACC	Pro-Thr	Phenylketonurie
91	PAH	230	cGTT	ATT	Val-Ile	Phenylketonurie
92	PAH	231	tTCT	CCT	Ser-Pro	Phenylketonurie
93	PAH	232	tCAA	TAA	Gln-Term	Phenylketonurie
94	PAH	238	cACT	CCT	Thr-Pro	Phenylketonurie
95	PAH	239	GGT	GCT	Gly-Ala	Phenylketonurie
96	PAH	239	GGT	GTT	Gly-Val	Phenylketonurie
97	PAH	239	tGGT	AGT	Gly-Ser	Phenylketonurie
98	PAH	241	CGC	CAC	Arg-His	Phenylketonurie

99	PAH	241	CGC	CTC	Arg-Leu	Phenylketonurie
100	PAH	241	cCGC	TGC	Arg-Cys	Phenylketonurie
101	PAH	242	cCTC	TTC	Leu-Phe	Phenylketonurie
102	PAH	243	CGA	CAA	Arg-Gln	Phenylketonurie
103	PAH	243	cCGA	TGA	Arg-Term	Phenylketonurie
104	PAH	244	CCT	CTT	Pro-Leu	Phenylketonurie
105	PAH	245	GTG	GAG	Val-Glu	Phenylketonurie
106	PAH	245	GTG	GCG	Val-Ala	Phenylketonurie
107	PAH	245	IGTG	CTG	Val-Leu	Phenylketonurie
108	PAH	246	GCT	GTT	Ala-Val	Phenylketonurie
109	PAH	247	GGC	GTC	Gly-Val	Phenylketonurie
110	PAH	248	CTG	CCG	Leu-Pro	Phenylketonurie
111	PAH	249	gCTT	TTT	Leu-Phe	Phenylketonurie
112	PAH	252	CGG	CAG	Arg-Gln	Phenylketonurie
113	PAH	252	ICGG	GGG	Arg-Gly	Phenylketonurie
114	PAH	252	ICGG	TGG	Arg-Trp	Phenylketonurie
115	PAH	255	TTG	TCG	Leu-Ser	Phenylketonurie
116	PAH	255	cTTG	GTG	Leu-Val	Phenylketonurie
117	PAH	259	GCC	GTC	Ala-Val	Phenylketonurie
118	PAH	261	CGA	CAA	Arg-Gln	Phenylketonurie
119	PAH	261	CGA	CCA	Arg-Pro	Phenylketonurie
120	PAH	261	cCGA	TGA	Arg-Term	Phenylketonurie
121	PAH	263	TTCc	TTG	Phe-Leu	Phenylketonurie
122	PAH	265	TGC	TAC	Cys-Tyr	Phenylketonurie
123	PAH	269	ATC	AAC	Ile-Asn	Phenylketonurie
124	PAH	269	cATC	CTC	Ile-Leu	Phenylketonurie
125	PAH	270	AGAc	AGT	Arg-Ser	Phenylketonurie
126	PAH	270	AGA	AAA	Arg-Lys	Phenylketonurie
127	PAH	272	IGGA	TGA	Gly-Term	Phenylketonurie
128	PAH	273	TCC	TTC	Ser-Phe	Phenylketonurie
129	PAH	275	CCC	CGC	Pro-Arg	Phenylketonurie
130	PAH	276	ATGI	ATT	Met-Ile	Phenylketonurie
131	PAH	276	cATG	GTC	Met-Val	Phenylketonurie
132	PAH	277	gTAT	GAT	Tyr-Asp	Phenylketonurie
133	PAH	278	ACC	AAC	Thr-Asn	Phenylketonurie

134	PAH	278	ACC	ATC	Thr-Ile	Phenylketonurie
135	PAH	280	cGAA	AAA	Glu-Lys	Phenylketonurie
136	PAH	281	CCT	CTT	Pro-Leu	Phenylketonurie
137	PAH	282	IGAC	AAC	Asp-Asn	Phenylketonurie
138	PAH	283	ATC	AAC	Ile-Asn	Phenylketonurie
139	PAH	283	cATC	TTC	Ile-Phe	Phenylketonurie
140	PAH	285	cCAT	TAT	His-Tyr	Phenylketonurie
141	PAH	295	TCA	TGA	Ser-Term	Phenylketonurie
142	PAH	297	CGC	CAC	Arg-His	Phenylketonurie
143	PAH	297	ICGC	TGC	Arg-Cys	Phenylketonurie
144	PAH	299	TTT	TGT	Phe-Cys	Phenylketonurie
145	PAH	300	GCC	GTC	Ala-Val	Phenylketonurie
146	PAH	300	IGCC	TCC	Ala-Ser	Phenylketonurie
147	PAH	303	tTCC	CCC	Ser-Pro	Phenylketonurie
148	PAH	306	aATT	GTT	Ile-Val	Phenylketonurie
149	PAH	309	GCC	GAC	Ala-Asp	Phenylketonurie
150	PAH	309	GCC	GTC	Ala-Val	Phenylketonurie
151	PAH	311	CTG	CCG	Leu-Pro	Phenylketonurie
152	PAH	313	GCA	GTA	Ala-Val	Phenylketonurie
153	PAH	314	CCT	CAT	Pro-His	Phenylketonurie
154	PAH	320	AAGc	AAC	Lys-Asn	Phenylketonurie
155	PAH	322	GCC	GGC	Ala-Gly	Phenylketonurie
156	PAH	322	cGCC	ACC	Ala-Thr	Phenylketonurie
157	PAH	325	TACt	TAG	Tyr-Term	Phenylketonurie
158	PAH	326	TGG	TAG	Trp-Term	Phenylketonurie
159	PAH	327	TTTa	TTG	Phe-Leu	Phenylketonurie
160	PAH	331	TTT	TGT	Phe-Cys	Phenylketonurie
161	PAH	331	gTTT	CTT	Phe-Leu	Phenylketonurie
162	PAH	333	gCTC	TTC	Leu-Phe	Phenylketonurie
163	PAH	336	aCAA	TAA	Gln-Term	Phenylketonurie
164	PAH	338	aGAC	TAC	Asp-Tyr	Phenylketonurie
165	PAH	341	aAAG	TAG	Lys-Term	Phenylketonurie
166	PAH	342	gGCA	ACA	Ala-Thr	Phenylketonurie
167	PAH	342	gGCA	CCA	Ala-Pro	Phenylketonurie
168	PAH	343	TAT	TGT	Tyr-Cys	Phenylketonurie

169	PAH	344	IGGT	AGT		Gly-Ser	Phenylketonurie
170	PAH	345	tGCT	ACT		Ala-Thr	Phenylketonurie
171	PAH	346	tGGG	CGG		Gly-Arg	Phenylketonurie
172	PAH	347	gCTC	TTC		Leu-Phe	Phenylketonurie
173	PAH	348	cCTG	GTG		Leu-Val	Phenylketonurie
174	PAH	349	TCA	TTA		Ser-Leu	Phenylketonurie
175	PAH	349	gTCA	CCA		Ser-Pro	Phenylketonurie
176	PAH	350	aTCC	ACC		Ser-Thr	Phenylketonurie
177	PAH	352	tGGT	CGT		Gly-Arg	Phenylketonurie
178	PAH	355	aCAG	TAG		Gln-Term	Phenylketonurie
179	PAH	356	TACT	TAA		Tyr-Term	Phenylketonurie
180	PAH	356	TACT	TAG		Tyr-Term	Phenylketonurie
181	PAH	359	TCA	TGA		Ser-Term	Phenylketonurie
182	PAH	360	aGAG	TAG		Glu-Term	Hyperphenylalaninaemia
183	PAH	362	gCCA	ACA		Pro-Thr	Phenylketonurie
184	PAH	366	CCC	CAC		Pro-His	Phenylketonurie
185	PAH	367	cCTG	GTG		Leu-Val	Hyperphenylalaninaemia
186	PAH	371	AAG	AGG		Lys-Arg	Phenylketonurie
187	PAH	372	gACA	TCA		Thr-Ser	Phenylketonurie
188	PAH	380	ACG	ATG		Thr-Met	Phenylketonurie
189	PAH	386	TAT	TGT		Tyr-Cys	Phenylketonurie
190	PAH	387	tTAC	CAC		Tyr-His	Phenylketonurie
191	PAH	388	cGTG	ATG		Val-Met	Phenylketonurie
192	PAH	388	cGTG	CTG		Val-Leu	Phenylketonurie
193	PAH	390	GAG	GGG		Glu-Gly	Phenylketonurie
194	PAH	394	GAT	GCT		Asp-Ala	Phenylketonurie
195	PAH	394	tGAT	CAT		Asp-His	Phenylketonurie
196	PAH	395	GCC	GGC		Ala-Gly	Phenylketonurie
197	PAH	395	tGCC	CCC		Ala-Pro	Phenylketonurie
198	PAH	403	GCT	GTT		Ala-Val	Phenylketonurie
199	PAH	406	ATA	ACA		Ile-Thr	Phenylketonurie
200	PAH	407	aCCT	TCT		Pro-Ser	Phenylketonurie
201	PAH	408	CGG	CAG		Arg-Gln	Phenylketonurie
202	PAH	408	tCGG	TGG		Arg-Trp	Phenylketonurie
203	PAH	413	CGC	CCC		Arg-Pro	Phenylketonurie

204	PAH	413	ICGC	AGC	Arg-Ser	Phenylketonurie
205	PAH	414	TAG	TGC	Tyr-Cys	Phenylketonurie
206	PAH	415	cGAC	AAC	Asp-Asn	Phenylketonurie
207	PAH	417	aTAC	GAC	Tyr-Asp	Hyperphenylalaninämie
208	PAH	418	cACC	CCC	Thr-Pro	Phenylketonurie
209	PAH	447	GCC	GAC	Ala-Asp	Phenylketonurie
210	QDPR	14	CTG	CCG	Leu-Pro	Phenylketonurie
211	QDPR	17	GCC	GTC	Gly-Val	Phenylketonurie
212	QDPR	23	GGT	GAT	Gly-Asp	Phenylketonurie
213	QDPR	36	gTGG	CGG	Trp-Arg	Phenylketonurie
214	QDPR	108	gTGG	GGG	Trp-Gly	Phenylketonurie
215	QDPR	145	CCT	CTT	Pro-Leu	Phenylketonurie
216	QDPR	150	TAC	TGC	Tyr-Cys	Phenylketonurie
217	QDPR	151	cGGC	AGC	Gly-Ser	Phenylketonurie
218	QDPR	158	tCAC	TAC	His-Tyr	Phenylketonurie
219	QDPR	170	cGGC	AGC	Gly-Ser	Phenylketonurie
220	QDPR	205	TTA	TGA	Leu-Term	Phenylketonurie
221	QDPR	212	TTC	TGC	Phe-Cys	Phenylketonurie
222	QDPR	221	cCGA	TGA	Arg-Term	Phenylketonurie

6.1.11.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Deletion*	Phänotyp
223	PAH	14	GCAGG*AAACTctCTGACTTTGG	Phenylketonurie
224	PAH	38	ATCACTG*ATCtctCACACTCAAAG	Phenylketonurie
225	PAH	45	GAAGAA*GTTGgTGCATTGGCC	Phenylketonurie
226	PAH	54	TTGCCG*TTATTGAG_E212_GTCAGT	Phenylketonurie
227	PAH	69	ATCTAGA*CTTctCGTTTAAAGA	Phenylketonurie
228	PAH	93	TCTGACA*AAcCAtcATCAAGATCT	Phenylketonurie
229	PAH	185	AAAAG*AAAACaTGGGGCACAG	Phenylketonurie
230	PAH	210	CACATT*TTTcCActTCTTGAA	Phenylketonurie
231	PAH	220	GCTTC*ATGAagATAACATTCC	Phenylketonurie
232	PAH	269	AGTAC*ATCAGacatgATCCAAGCC	Phenylketonurie
233	PAH	273	CATGGA*TCCAgcccatafACCCCGAAC	Phenylketonurie
234	PAH	309	GGCCTT*GCCtctctgggfgcaCCTGATGAAT	Phenylketonurie

235	PAH	313	CTGGGT*GCACcTGATGAATAC	Phenylketonurie
236	PAH	341	CTCCATA*AAAGgCATATGGTGC	Phenylketonurie
237	PAH	345	TATGGT*GCTGGgCTCCTGTCA	Phenylketonurie
238	PAH	351	GTCATCC*TTTgTGAATTACA	Phenylketonurie
239	PAH	351	CATCC*TTGGtGAATTACAG E10110 G	Phenylketonurie
240	PAH	352	ATCCTT*GGTgAATTACAG E10110 GT	Phenylketonurie
241	PAH	362	GAGAAG*CCAAagctctccccctggAGCTGGAGAA	Phenylketonurie
242	PAH	362	AGAAG*CCAAAgcTCTCCCCC	Phenylketonurie
243	PAH	363	GAAGCCA*AAAGctCTCCCCCTGG	Phenylketonurie
244	PAH	372	GGAGAAG*ACAgcCATCCAAAAT	Phenylketonurie
245	PAH	387	CTGTAT*TACGtgGCAGAGAGTT	Phenylketonurie
246	PAH	398	CAAGGAG*AAAgtaag E11111 GTGAGGTGG	Phenylketonurie
247	PAH	399	GGAGAAA*GTAAg E11111 GTGAGGTGG	Phenylketonurie
248	PAH	401	TGGTCTTAG I11E12 g*AACTTTGCTG	Phenylketonurie
249	PAH	406	GCCACA*ATACcTCGGCCCTTC	Phenylketonurie
250	PAH	407	CACAATA*CCTcGGCCCTTCTC	Phenylketonurie
251	QDPR	183	TCCGTTGCAG I5E6 g*GTTACCCTGG	Phenylketonurie

6.1.11.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
252	PAH		88	C	Phenylketonurie
253	PAH		366	C	Phenylketonurie
254	PAH		452	A	Phenylketonurie
255	QDPR	390	122	ACT	Phenylketonurie
256	QDPR		218	GGATCACAG	Phenylketonurie

6.1.11.4 Spielßvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
257	PAH	1	ds	+5	G > C	Phenylketonurie
258	PAH	1	ds	+5	G > T	Phenylketonurie
259	PAH	2	as	> 13	T > G	Phenylketonurie
260	PAH	2	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
261	PAH	2	ds	+5	G > A	Phenylketonurie

262	PAH	2	ds	+5	G > C	Phenylketonurie
263	PAH	2	ds	+5	G > T	Phenylketonurie
264	PAH	2	ds	+6	T > G	Phenylketonurie
265	PAH	3	as	> 1	G > C	Phenylketonurie
266	PAH	3	as	> 1	G > T	Phenylketonurie
267	PAH	3	as	> 6	T > A	Phenylketonurie
268	PAH	4	as	> 1	G > A	Phenylketonurie
269	PAH	4	as	> 2	A > C	Phenylketonurie
270	PAH	4	as	> 5	C > G	Phenylketonurie
271	PAH	4	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
272	PAH	4	ds	+5	G > T	Phenylketonurie
273	PAH	5	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
274	PAH	6	ds	> 96	A > G	Phenylketonurie
275	PAH	7	as	> 2	A > T	Phenylketonurie
276	PAH	7	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
277	PAH	7	ds	+2	T > A	Phenylketonurie
278	PAH	7	ds	+3	G > C	Phenylketonurie
279	PAH	7	ds	+5	G > A	Phenylketonurie
280	PAH	8	as	> 7	A > G	Phenylketonurie
281	PAH	8	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
282	PAH	9	as	> 2	A > C	Phenylketonurie
283	PAH	9	as	> 6	T > G	Phenylketonurie
284	PAH	9	ds	+6	T > A	Phenylketonurie
285	PAH	10	as	> 1	G > A	Phenylketonurie
286	PAH	10	as	> 3	C > T	Phenylketonurie
287	PAH	10	as	> 11	G > A	Phenylketonurie
288	PAH	10	ds	+3	A > C	Phenylketonurie
289	PAH	10	ds	+3	A > G	Phenylketonurie
290	PAH	11	as	> 8	G > A	Phenylketonurie
291	PAH	11	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
292	PAH	11	ds	+5	G > T	Phenylketonurie
293	PAH	11	ds	> 6	A > G	Phenylketonurie
294	PAH	11	ds	+20	G > C	Phenylketonurie
295	PAH	12	ds	+1	G > A	Phenylketonurie
296	PAH	12	ds	+2	T > C	Phenylketonurie

297	QDPR	3	as	-7.5kb	A > G	Dihydropteridin-Reduktase Defizienz
298	QDPR	3	ds	+1	G > C	Dihydropteridin-Reduktase Defizienz
299	QDPR	4	ds	+1	G > A	Dihydropteridin-Reduktase Defizienz
300	QDPR	5	ds	+1	G > A	Dihydropteridin-Reduktase Defizienz

6.1.11.5 Kleine Insertionen-Deletionen (Indels)

Gen	Position / Codon	Deletion*	Insertion	Phänotyp
PAH	55	GCTTA [^] TTTGA _g E212 gTCAGTACTA	aa	Phenylketonurie

6.1.11.6 Große Deletionen

Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenzen
PAH	Inkl. ex. 3 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	1
PAH	22 bp nt 589 cd. 197 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	2
PAH	22 bp nt 593 cd. 198 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	2
PAH	265 bp inkl. ex. 5-6 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Phenylketonurie	3
PAH	Inkl. ex. 1-5 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	4
PAH	Inkl. ex. 9-13 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	4
PAH	22 bp nt. 586 cd. 196 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	5
PAH	~6.7 kb inkl. ex. 9-11 (Mutation beschrieben auf Ebene genomischer DNA)	Phenylketonurie	6

5 6.1.11.7 Komplexe Rearrangierungen

Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
PAH	GA-AC nt 470-471 R157N	Phenylketonurie	7

Referenzen

- 10 1. Guidberg (1993) Hum Mol Genet 2, 1703
- 2. Guidberg (1998) Am J Hum Genet 63, 71
- 3. Okano (1998) Hum Genet 103, 613
- 4. Guidberg (1997) J Inherit Metab Dis 20, 845
- 5. Perez (1997) Am J Hum Genet 60, 95
- 15 6. Zschoke (1999) J Inherit Metab Dis 22, 687

7. Waters (1998) Hum Mutat 12, 344

6.1.12 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

5 6.1.12.1 Nonsense/Missense-Mutationen

Rel. Lage auf d. NT	Gen-	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	normale Referenz-Sequenz	mutierte Referenz-Sequenz	Aminosäure Austausch	Phänotyp
1	DHCR7	51	cCCC	TCC	Pro-Ser	SLO-Syndrom
2	DHCR7	93	ACG	ATG	Thr-Met	SLO-Syndrom
3	DHCR7	99	CTC	CCC	Leu-Pro	SLO-Syndrom
4	DHCR7	119	CAT	CTT	His-Leu	SLO-Syndrom
5	DHCR7	151	TGG	TAG	Trp-Term	SLO-Syndrom
6	DHCR7	157	CTC	CCC	Leu-Pro	SLO-Syndrom
7	DHCR7	242	gCGC	TGC	Arg-Cys	SLO-Syndrom?
8	DHCR7	244	cGGG	AGG	Gly-Arg	SLO-Syndrom
9	DHCR7	247	GCC	GTC	Ala-Val	SLO-Syndrom
10	DHCR7	248	TGGa	TGT	Trp-Cys	SLO-Syndrom
11	DHCR7	326	gGTG	TTG	Val-Leu	SLO-Syndrom
12	DHCR7	352	cCGG	TGG	Arg-Trp	SLO-Syndrom
13	DHCR7	380	TGC	TCC	Cys-Ser	SLO-Syndrom
14	DHCR7	404	cCGC	TGC	Arg-Cys	SLO-Syndrom
15	DHCR7	410	cGGC	AGC	Gly-Ser	SLO-Syndrom
16	DHCR7	450	CGC	CTC	Arg-Leu	SLO-Syndrom

6.1.12.2 Kleine Deletionen

Rel. Lage auf d. NT	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Deletion*	Phänotyp
17	239	TGTTCTTCAATggccccccggggaicGTGGCCTGGA	SLO-Syndrom

10

6.1.12.3 Kleine Insertionen

Rel. Lage auf d. NT	Nukleotide d. Ref.-Sequenz	CodonNr. d. Ref.-Sequenz	Insertion	Phänotyp
18		227	C	SLO-Syndrom
19		254	T	SLO-Syndrom

6.1.12.4 Spleißvarianten

Rel. Lage auf d. NT	Gen	IVS	Donor/Acceptor	Relative Position	Substitution	Phänotyp
20	DHCR7	8	as	-1	G > C	SLO-Syndrom

6.1.12.5 Große Deletionen

5

Rel. Lage auf d. NT	Gen	Beschreibung	Phänotyp	Referenz
21	DHCR7	96 bp nt 98 cd. 33 (Mutation beschrieben auf Ebene der cDNA)	Smith-Lemli-Opitz Syndrom	1

Referenzen

1. Wassif (1998) Am J Hum Genet 63, 55

10

Patentansprüche

1. Nukleotidträger mit einer Auswahl von Oligonukleotidsequenzen, die identisch oder komplementär zu Abschnitten von zu mindestens für zwei genetisch bedingte Phänotypen relevanten Referenzsequenzen sind.
2. Nukleotidträger nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Auswahl der Oligonukleotide einen signifikanten Anteil aller relevanten Erscheinungsformen eines Phänotypen bestimmt.
3. Nukleotidträger nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Referenzsequenzen aus der Gruppe der Sequenzen mit folgenden GenBank Nummern ausgewählt sind:
- K03020, NM 000277, L47726, U49897;
 - NM 000320, M16447, X04882;
 - Z14093;
 - M55575;
 - X66785;
 - M60091, NM 000155; L46354 bis 46365, L46691 bis 46724;
 - NM 002044, NM 000154, L76927, U26401, M84443;
 - L41668;
 - NM 000071, L14577, X98810 bis X98823, X88562, X87815, X87816, X91910;
 - AF025794, NM 002454;
 - U09806, AF105988 bis AF105998;
 - U63274, U03274;
 - M16827, M91422 bis M91432, NM 000016;
 - NM 000527, L00336 bis 00352, L29401;
 - X04506, M14162;
 - NM 000492, M55131;
 - NM 000138, X63556, L13923;

- Z37976;
- AF034544;
- M26856, M13935, M13936;
- NM 000102, M14564, M31146.

5

4. Nukleotidträger nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Oligonukleotide aus der Gruppe der in den Tabellen 6.1.1 bis 6.12.5 spezifizierten Sequenzen ausgewählt sind.

10

5. Nukleotidträger nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Oligonukleotide eine Länge von 16 bis 25 Nukleotiden, vorzugsweise eine Länge von 15 bis 18 Nukleotiden, aufweisen.

15

6. Nukleotidträger nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Träger aus mit Gold beschichtetem Glas besteht.

7. Nukleotidträger nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche **gekennzeichnet** durch die Kombination von Oligonukleotiden für den Nachweis von Phenylketonurie und Galaktosämie.

20

8. Nukleotidträger nach Anspruch 7 **gekennzeichnet** durch Oligonukleotide für den Nachweis von Biotinidase-Mangel.

9. Verwendung des Nukleotidträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur simultanen Diagnose mindestens zweier Erkrankungen aus der Gruppe folgender Erkrankungen:

25

- Phenylketonurie;
- Ahornsirupkrankheit;
- Galaktosämie;
- Homocystinurie;

30

- Biotinidase-Mangel;
Mittelkettiger Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel;
familiäre Hypercholesterinämie;
familiär defektes Apolipoprotein-B;
5 zystische Fibrose;
Marfan-Syndrom;
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom;
Adrenogenitales Syndrom.
- 10 10. Verwendung des Nukleotidträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur neonatalen Untersuchung.
11. Verwendung des Nukleotidträgers nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur pränatalen Untersuchung.