

PraenaGenom

Genomweites Screening
auf numerische und strukturelle
Chromosomenstörungen

Inklusive Analyse
von bis zu
9 klinisch relevanten
Mikrodeletionen

PraenaGenom

Nicht invasives pränatales Screening – NIPS

PraenaGenom ist einer der modernsten und umfangreichsten NIPS (nicht invasives pränatales Screening) zur Erkennung von Chromosomenstörungen im gesamten fetalen Genom. Durch die Analyse zellfreier DNA (cfDNA) aus mütterlichem Plasma weist PraenaGenom numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen nach.

Im Gegensatz zu den meisten NIPT (nicht invasiver pränataler Test) bietet PraenaGenom ein mit klassischen invasiven Methoden vergleichbares Informationsniveau.

Ihre Patientin profitiert von einem erweiterten Analyseumfang, basierend auf hochauflösender Sequenzierung mit herausragenden Leistungsdaten. Die maternale Blutprobe wird dabei mit einem zusätzlichen Algorithmus auf genetische Anomalien untersucht:

- Autosomale Trisomien: Trisomie 21, Trisomie 18, Trisomie 13 (als Kassenleistung möglich)
- Gonosomale Aneuploidien (SCAs): Turner-, Klinefelter-, Triple X- und Diplo-Y-Syndrom
- Seltene autosomale Aneuploidien (RAAs)
- Copy Number Variations (CNVs): Duplikationen und Deletionen ≥ 7 Mb
- Mikrodeletionen < 7 Mb, die 3 bekanntesten Mikrodeletionen oder 9 klinisch relevante Mikrodeletionen

Untersuchungsumfang eines klassischen NIPT



PraenaGenom untersucht alle Chromosomen



Die innovative Technologie von PraenaGenom ermöglicht die genomweite Detektion von numerischen und strukturellen Chromosomenstörungen, insbesondere auch von Mikrodeletionssyndromen.

Das gesamte
Genom im
Fokus



Premium Screening mit höchster Genauigkeit

PraenaGenom weist sowohl numerische als auch strukturelle Chromosomenstörungen in der untersuchten cfDNA nach und liefert so umfassende Informationen auf Karyotyp-Ebene. Mithilfe von NGS können auch bei einem sehr geringen cfDNA-Anteil (1%) im maternalen Blut valide Ergebnisse erzielt werden. Mit dem patentierten NIPT FLOW™ Algorithmus und in Kombination mit dem bewährten Illumina VeriSeq-Verfahren wird das Risiko einer Chromosomenstörung im gesamten Genom des Fetus präzise detektiert.

Weitere Vorteile des PraenaGenom:

- Klinisch mehrfach validiertes NIPS
- Hohe Aussagekraft durch Kombination von NGS und NIPT FLOW™
- Durchführbar ab SSW 11 (10 + 1 p.m.)
- Ergebnis innerhalb von 10 Arbeitstagen

Gonosomale Aneuploidien	
XXY (Klinefelter-Syndrom)	1:600
XXX (Triple X-Syndrom)	1:1.000
XYY (Diplo Y-Syndrom / Jacobs-Syndrom)	1:1.000
Monosomie X (Ullrich-Turner-Syndrom)	1:2.500
Strukturelle Chromosomenveränderungen	
Copy Number Variations	1:10.000
Mikrodeletionen < 7 Mb	
DiGeorge-Syndrom (22q11.2)	1:2.000 – 1:4.000
Cri-du-chat-Syndrom (5p-Deletionen)	1:15.000 – 1:50.000
Prader-Willi-Syndrom (15q11)	1:25.000
Angelman-Syndrom (15q11)	1:10.000 – 1:20.000
1p36-Deletionssyndrom	1:5.000 – 1:10.000
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p-Deletionen)	1:20.000 – 1:50.000
Jacobsen-Syndrom (distales 11q-Deletionssyndrom)	1:100.000
Langer-Giedion-Syndrom (Mikrodeletion 8q23.3-q24.11)	1:200.000
Smith-Magenis-Syndrom (Mikrodeletion 17p11.2)	1:15.000 – 1:25.000

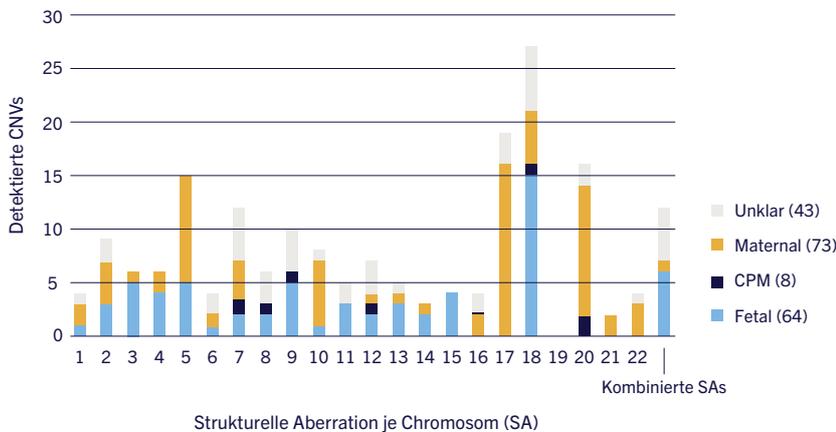
Pertile et al. Clin Chem, 2021;67:1210 – 1219
 Liang et al. Gen Med, 2019;21:1998
www.laboratorijogenoma.eu/analisi-madre/prenatalsafe/prenatalsafe-karyo-plus

Umfangreiche und frühzeitige Bestimmung

PraenaGenom kann bereits ab der 11. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden, während die klassischen Alternativen – eine Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese – in der Regel erst ab der 12. bzw. 15. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

Deletionen sind im Vergleich zu Aneuploidien, bei denen eine Abweichung in der Chromosomenanzahl vorliegt, schwieriger zu erkennen, da sie oft nur einen kleinen Teil des Chromosoms betreffen und die Größe der deletierten Bereiche auf einem einzelnen Chromosom stark variieren kann. Einige dieser genetischen Anomalien können schwerwiegende Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensfähigkeit des Kindes haben.

Dabei ist zu beachten, dass aufgrund biologischer Limitationen falsch-positive sowie falsch-negative Ergebnisse möglich sind, insbesondere bei einem begrenzten plazentaren Mosaik (CPM). In diesem Fall können mindestens zwei chromosomal verschiedene Zelllinien in der Plazenta vorhanden sein, aber nicht im Fötus. Die im NIPS analysierte cfDNA ist plazentaren Ursprungs. Somit kann es im Falle eines CPM zu einem auffälligen Befund kommen, obwohl das Kind nicht von der genetischen Anomalie betroffen ist. Bei nachgewiesener plazentarer Chromosomenstörung kommt es jedoch in seltenen Fällen gegen Ende der Schwangerschaft zu Funktionsstörungen der Plazenta mit der Folge einer Wachstumsretardierung des Feten. Zudem ist das Risiko einer Präeklampsie erhöht.



TRIDENT-2 study: van Prooyen Schuurman et al., Am J Hum Genet. 2022 Jul 7;109(7):1344

Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht es, sich gegebenenfalls auf die Geburt eines Kindes mit besonderen Bedürfnissen vorzubereiten. So können entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, beispielsweise eine intensiviertere Betreuung der Schwangerschaft, eine spezialisierte Geburtsvorbereitung in bestimmten Krankenhäusern oder die Einleitung von Frühinterventionsprogrammen zur Förderung des Kindes.

PraenaGenom – Detektion von Aneuploidien aller autosomalen Chromosomen und Gonosomen

Die drei häufigsten Chromosomenstörungen sind die Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) und Trisomie 13 (Patau-Syndrom). Beim **Down-Syndrom** handelt es sich um die häufigste Chromosomenstörung, die mit variabel ausgeprägten körperlichen und geistigen Einschränkungen einhergeht. Beim **Edwards-Syndrom** erreichen nur etwa 10% aller Embryos die Geburt. Es liegt häufig eine intrauterine Wachstumsverzögerung

sowie multiple Fehlbildungen vor. Überlebende Kinder mit Trisomie 18 sind schwer psychomotorisch retardiert und nur 5–7% der geborenen Kinder werden älter als ein Jahr. Auch beim **Patau-Syndrom** erreichen nur etwa 10% der Embryos die Geburt. Typisch sind schwere Organ- und Hirnfehlbildungen sowie eine sehr kurze Lebenserwartung von wenigen Tagen bis Wochen.

Neben Chromosomenanomalien der Autosomen spielen ebenfalls Aneuploidien der Gonosomen eine wichtige Rolle. Das **Klinefelter-Syndrom** (XXY) ist eine der häufigsten Chromosomenanomalien und zeichnet sich dadurch aus, dass bei Jungen bzw. Männern ein zusätzliches X-Chromosom in den Körperzellen vorliegt. Typischerweise sind Betroffene überdurchschnittlich groß und häufig infertil. Liegt bei Jungen ein zusätzliches Y-Chromosom vor, handelt es sich um das **Jacobs-Syndrom** (XYY, Diplo Y-Syndrom). Betroffene Jungen sind typischerweise überdurchschnittlich groß, jedoch zumeist normal intelligent, sodass dieses Syndrom größtenteils ein Leben lang unentdeckt bleibt.

Das **Triple-X-Syndrom** (XXX) ist die häufigste gonosomale Aneuploidie bei Mädchen. Bei Betroffenen liegt das X-Chromosom dreimal vor. Größtenteils bleibt dieses Syndrom ein Leben lang unentdeckt. Beim **Ullrich-Turner-Syndrom** (Monosomie X) ist dagegen nur ein X-Chromosom vorhanden, während das zweite Geschlechtschromosom fehlt. Sie ist die einzige lebensfähige Monosomie und betrifft ausschließlich Mädchen. Typisch für Trägerinnen sind Unfruchtbarkeit, Kleinwüchsigkeit und ein erhöhtes Risiko für Herzfehler. Geistige Einschränkungen liegen zumeist nicht vor.

Als **„Rare Autosomal Aneuploidies“** (RAA) bezeichnet man seltene ganzchromosomale Fehlverteilungen von Autosomen. Mit der RAA-Analyse des PraenaGenom können zusätzlich die Chromosomen 1 bis 12, 14 bis 17, 19, 20 und 22 auf Monosomien und Trisomien sowie die Chromosomen 13, 18 und 21 auf Monosomien untersucht werden. Sollte in einer bestehenden Schwangerschaft eine seltene autosomale Aneuploidie festgestellt werden, handelt es sich häufig um einen sogenannten Mosaik-Befund. In diesem Fall sind also nicht alle Zellen des Ungeborenen betroffen (fetales Mosaik), und bzw. oder es sind

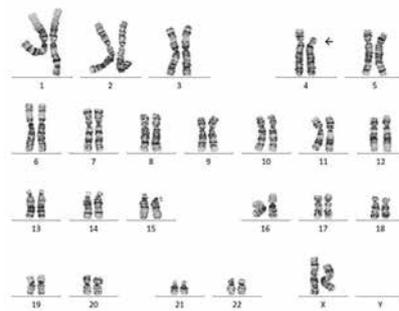
nur Teile der Plazenta betroffen (plazentares Mosaik). Das klinische Erscheinungsbild eines Mosaiks kann sehr unterschiedlich ausfallen und ist davon abhängig, welches Chromosom betroffen ist und welche bzw. wie viele Zellen die Chromosomenstörung tragen. So kann ein plazentares Mosaik weitgehend ohne Auswirkung bleiben oder auch mit einer Plazentainsuffizienz einhergehen. Letzteres führt in manchen Fällen zu einer mangelhaften Versorgung des ungeborenen Kindes.

Bei einer sogenannten partiellen Duplikation oder Deletion ist nur ein Teilbereich eines Chromosoms betroffen, der öfter als zweimal (Duplikation) oder weniger als zweimal (Deletion) vorliegt. Im Rahmen des PraenaGenom-Pränataltests können solche **„Copy Number Variations“** (CNVs) der Autosomen ab einer **Größe von 7 Mb** erkannt werden. Die Ausprägung der Krank-

heitsmerkmale hängt von der Lage und Größe der betroffenen Region ab und kann von einem klinisch unauffälligen Befund zu Fehlbildungen der inneren Organe oder Störungen in der geistigen Entwicklung reichen.

PraenaGenom – mit der Möglichkeit, 3 oder 9 Mikrodeletionen zu untersuchen

Mikrodeletionssyndrome gehen mit einem Verlust von chromosomalen Abschnitten einher, die zumeist weniger als 5 Mb umfassen, und werden durch die Karyotypisierung nicht erfasst. Abhängig vom betroffenen Chromosom und Abschnitt sowie der Größe der Deletion ist die mögliche klinische Auswirkung sehr unterschiedlich.



Eine 4p-Deletion (Wolf-Hirschhorn-Syndrom) bei einem Feten mit schwerer Wachstumsrestriktion, V.a. Vermisaplasie und fazialen Dysmorphien mit fehlendem Nasenbein. Z.n. AC in der SSW 21 + 0.

DiGeorge-Syndrom (Mikrodeletion 22q11.2)

Das häufigste Mikrodeletionssyndrom ist das DiGeorge-Syndrom, das sich durch eine große Variabilität der klinischen Symptomatik auszeichnet. Zu nennen sind hierbei u. a. angeborene Herzfehler, charakteristische Gesichtszüge, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Thymusaplasie/-hypoplasie mit Immunschwäche sowie psychomotorische Entwicklungsverzögerungen.

Prader-Willi-Syndrom (15q11, Deletionen des paternalen Allels)

Die mit ca. 70% häufigste Ursache des Prader-Willi-Syndrom ist eine Deletion auf dem väterlichen Chromosom 15. Das Prader-Willi-Syndrom ist klinisch gekennzeichnet durch schwere muskuläre Hypotonie und Fütterungsschwierigkeiten in der frühen Kindheit, gefolgt von exzessiver Nahrungsaufnahme und zumeist allmählicher Entwicklung einer Adipositas in der späteren Kindheit. Motorische Meilensteine und die Sprachentwicklung sind verzögert, ebenso können endokrinologische Besonderheiten vorliegen.

Angelman-Syndrom (15q11, Deletionen des maternalen Allels)

Das Angelman-Syndrom betrifft ebenfalls den Chromosomenabschnitt 15q11, so liegt in ca. 70 % der Fälle eine Deletion auf dem mütterlichen Chromosom 15 vor. Klinisch ist das Angelman-Syndrom u. a. durch eine psychische und motorische Entwicklungsverzögerung, kognitive Behinderung, Hyperaktivität und eine stark reduzierte Lautsprachentwicklung gekennzeichnet.

Cri-du-chat-Syndrom (5p-Deletionen)

Das Cri-du-chat-Syndrom, auch bekannt unter dem Synonym Katzenschrei-Syndrom, ist auf eine Deletion am kurzen Arm von Chromosom 5 zurückzuführen. Namensgebend sind die typischen katzenschreiartigen Laute betroffener Neugeborenen, die durch Veränderungen des Kehlkopfs bedingt sind. Darüber hinaus sind u. a. ein geringes Geburtsgewicht, kraniofaziale Dysmorphiezeichen, Herzfehler, Extremitätenfehlbildungen und eine moderate bis schwere geistige Behinderung charakteristisch.

1p36-Deletionssyndrom

Das 1p36-Deletionssyndrom ist durch eine terminale Mikrodeletion am kurzen Arm von Chromosom 1 bedingt. Neben fazialen Dysmorphiezeichen liegt bei fast allen Betroffenen eine Muskelhypotonie vor, etwa die Hälfte haben ein Krampfleiden, fast 90 % haben Hirnanomalien und Sehstörungen sind ebenfalls häufig. Alle Betroffene zeigen eine globale Entwicklungsverzögerung und mentale Retardierung. Vor allem die Sprachentwicklung ist stark beeinträchtigt.

Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p-Deletionen)

Dem Wolf-Hirschhorn-Syndrom liegt eine Mikrodeletion auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 zugrunde, deren Größe den Schweregrad des Syndroms beeinflusst. Zu den klinischen Auffälligkeiten zählen neben charakteristischen fazialen Dysmorphiezeichen, Wachstumsretardierung, Fehlbildungen (u. a. des Herzens, der Augen und des Gehirns), Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Klumpfüße. Die betroffenen Kinder weisen eine erhebliche psychomotorische Retardierung auf. Eine Epilepsie ist sehr häufig.

Jacobsen-Syndrom (distales 11q-Deletionssyndrom)

Beim Jacobsen-Syndrom ist eine partielle Deletion des langen Arms eines Chromosoms 11 ursächlich. Typischerweise zeigen sich neben einer Wachstumsretardierung auch eine psychomotorische Retardierung und faziale Dysmorphiezeichen. Darüber hinaus sind Fehlbildungen, u. a. des Herzens, beschrieben, ebenso wie eine erhöhte Blutungsneigung.

Langer-Giedion-Syndrom (Mikrodeletion 8q23.3-q24.11)

Eine Mikrodeletion des langen Arms von Chromosom 8 (Region 8q23.3-q24.11) verursacht den Verlust der Gene TRPS1, RAD21 und EXT1 und führt zum Langer-Giedion-Syndrom. Dieses Syndrom geht mit kognitiven Beeinträchtigungen und verschiedenen klinischen Auffälligkeiten einher. Hierzu zählen u. a. charakteristische faziale Dysmorphiezeichen, gutartige Knochentumore (Osteochondrome), kartilaginäre Exostosen, Zapfenepiphysen und Wachstumsverzögerung.

Smith-Magenis-Syndrom (Mikrodeletion 17p11.2)

Das Smith-Magenis-Syndrom wird durch eine Mikrodeletion auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 verursacht. Es handelt sich um ein variabel ausgeprägtes Syndrom mit u. a. leichter bis mittelschwerer kognitiver Beeinträchtigung, kraniofazialen und skelettalen Auffälligkeiten, Sprachverzögerung, verminderter Schmerzempfindlichkeit, Schlafstörungen und Verhaltensauffälligkeiten, wie Wutanfällen, ständige Suche nach Aufmerksamkeit und selbstverletzendem Verhalten.

Next Generation Sequencing (NGS)

Kombination
von NGS und
NIPT FLOW™

Während der Schwangerschaft zirkulieren Fragmente zellfreier DNA (cfDNA) planzentaren Ursprungs im mütterlichen Blut. Ab der 5. Schwangerschaftswoche ist die cfDNA bereits nachweisbar und ab der 11. Schwangerschaftswoche ausreichend vorhanden um eine zuverlässige Untersuchung mit PraenaGenom durchführen zu können.

Mittels Isolierung der cfDNA aus der Plasmafraktion des mütterlichen Blutes werden Fragmente auf dem gesamten Genom sequenziert.

Die ermittelten chromosomalen Sequenzen werden anschließend durch den NIPT FLOW Algorithmus quantifiziert, um das Vorhandensein möglicher fetaler chromosomaler Aneuploidien oder Mikrodeletionen zu bestimmen.

Aussagekraft des PraenaGenom bei der Bestimmung der autosomalen Aneuploidien Trisomie 21, Trisomie 18 und Trisomie 13¹

	Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13
Sensitivität (95 % KI)	> 99,9% (97,1% – 100%)	> 99,9% (91,4% – 100%)	> 99,9% (87,1% – 100%)
Spezifität (95 % KI)	99,9% (99,63% – 99,97%)	99,90% (99,64% – 99,97%)	99,90% (99,64% – 99,97%)

Aussagekraft des PraenaGenom bei der Bestimmung gonosomaler Aneuploidien¹

	X0	XXX	XXY	XYY
Sensitivität (95 % KI)	98,11% (89,93% – 99,95%)	99,99% (87,23% – 100,00%)	99,99% (93,02% – 100,00%)	99,99% (86,77% – 100,00%)
Spezifität (95 % KI)	99,98% (99,97% – 99,99%)	99,99% (99,99% – 100,00%)	99,99% (99,99% – 100,00%)	99,99% (99,99% – 100,00%)

Gonosomale Aneuploidien – Ermittlung der prozentualen Übereinstimmung für jedes Geschlechtschromosom¹

	Phänotyp (physische Untersuchung)		Zytogenetische Ergebnisse (gonosomale Aneuploidien)				
	Männlich	Weiblich	X0	XXX	XXY	XYY	Sonstige*
Gesamt	997/997	966/966	19/21	17/17	23/23	11/12	2/2
Übereinstimmung	100%	100%	90,5%	100%	100%	91,7%	n.z.**

* Weitere zytogenetische Ergebnisse lauten XXXX und XYY **nicht zutreffend

¹ Illumina: VeriSeq NIPT Solution v2 Packungsbeilage, April 2021.

PraenaGenom Leistungsdaten

NGS ist ein von zahlreichen Studien untermauertes, weltweit etabliertes Verfahren. Durch die hohe Auflösung ist auch eine Untersuchung auf seltene Chromosomenaberrationen (wie Mikroduplikationen und -deletionen von < 7 Mb) möglich.

Untersuchung
auf seltene
Chromosomen-
aberrationen

Aussagekraft des PraenaGenom bei der Bestimmung der seltenen autosomalen Aneuploidien, Deletionen und Duplikationen ≥ 7 Mb und Mikrodeletionen < 7 Mb²

	Seltene autosomale Aneuploidien (RAAs)	Deletionen und Duplikationen ≥ 7 Mb (CNVs)	Mikrodeletionen < 7 Mb
Sensitivität (95 % KI)	99,99 % (89,42% – 100,00 %)	99,99 % (83,16% – 100,00 %)	83,33 % (35,88% – 99,58 %)
Spezifität (95 % KI)	99,92 % (99,89% – 99,95 %)	99,97 % (99,96% – 99,99 %)	99,99 % (99,99% – 100,00 %)

² Basierend auf der Analyse von Daten von 71.883 Patienten und der CE-IVD Akkreditierung durch Eurofins Genoma

Grenzen der Untersuchung

Mit dem PraenaGenom können Triploidien und Polyploidien nicht bestimmt werden. Auch können Mosaik nicht mit Sicherheit detektiert werden. Bei einem Mosaik tragen Zellen eines Gewebes oder des gesamten Organismus eine unterschiedliche genetische Information. Das Vorliegen eines Vanishing Twins (schwindender Zwilling) kann – falls dieser von einer Chromosomenstörung betroffen ist – zu einem auffälligen PraenaGenom-Ergebnis führen, welches für die intakte Schwangerschaftsanlage nicht repräsentativ ist. Ebenso kann ein Vanishing Twin ursächlich für eine Geschlechtsdiskrepanz zwischen beobachtetem fetalem Geschlecht und der Geschlechtsbestimmung durch den PraenaGenom sein.





PraenaGenom Testen Sie auf die häufigsten Trisomien und Mikrodeletionen		
✓	Trisomien 21/18/13 Gonosomale Aneuploidien (SCAs) Seltene autosomale Aneuploidien (RAAs) Copy Number Variations (CNVs)	ggf. GKV Selbstzahlerpreis 169,03 Euro
✓	Standardvariante (3 Mikrodeletionen) <ul style="list-style-type: none"> • DiGeorge-Syndrom • Prader-Willi-Syndrom • Angelman-Syndrom 	+ 221,50 Euro
✓	Erweiterte Analysen (9 Mikrodeletionen) <ul style="list-style-type: none"> • DiGeorge-Syndrom • Prader-Willi-Syndrom • Angelman-Syndrom • Cri-du-chat-Syndrom • 1p36-Deletionssyndrom • Wolf-Hirschhorn-Syndrom • Jacobsen-Syndrom • Langer-Giedion-Syndrom • Smith-Magenis-Syndrom 	+ 291,46 Euro

PraenaGenom kann ausschließlich im Falle einer Einlingsschwangerschaft durchgeführt werden.

Medizin, die Wissen schafft

Die Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH (früher: Pränatal-Medizin München) ist eines der größten pränataldiagnostischen Zentren Deutschlands und seit 2022 Teil der Eurofins Scientific Group. Durch die enge Zusammenarbeit von Wissenschaft und Medizin unter dem Dach der Eurofins Clinical Diagnostics profitieren sowohl Patientinnen, als auch Ärztinnen und Ärzte von praxisnaher, präziser und innovativer Diagnostik. 2012 wurde der PraenaTest® durch Eurofins LifeCodexx als Europas erster nicht invasiver pränataler Test eingeführt und als Untersuchungsmethode in der Pränataldiagnostik etabliert. Unsere Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik und unsere speziell für die humangenetische Labordiagnostik ausgebildeten Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern, beteiligen sich gemeinsam an der Befundung und ggf. der nachfolgenden humangenetischen Beratung.

**Sie haben Fragen zu unseren Praena-Produkten?
Experten-Hotline: +49 (0) 89-23237356-544
www.praenaforyou.com**

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH
Friedenheimer Brücke 19, Friends Tower I, 80639 München
Tel. +49 (0) 89-23237356-550
Fax +49 (0) 89-23237356-90
info@praenaforyou.com
www.praenaforyou.com

