

Analyse af gener relevante ved tidligt debuterende demens eller ALS

Panelbeskrivelse

Navn: Analyse af gener relevante ved tidligt debuterende demens eller ALS

Antal gener: 64

version: 3.0

Ibrugtagningsdato: 2025-09-03

Metodebeskrivelse: Prøveforberedelse og sekventering: Der udføres helgenomsekventering (WGS) med Illumina PCR free library prep (tagmentation) og Illumina sekventering (NovaSeq). Middelsekventeringsdybden for analysen er minimum 30X og minimumsandelen af genomet, der er dækket minimum 15X, er 95 %. Middelsekventeringsdybden og andelen, der i gennemsnit er dækket minimum 15X, for de enkelte gener kan ses i nedenstående tabel.

Dataanalyse: Referencegenom: hg38. Alignment og variantkald foretages med hhv. BWA og GATK. Data analyseres for strukturelle varianter vha. Manta og GATK-gCNV. Der foretages *in silico* filtrering af data til relevante genregioner baseret på nedenstående tabel. Varianter med allelfrekvens mindre end 15% filtreres som udgangspunkt fra. For de anførte gener undersøges der for varianter i de proteinkodende regioner og de nærmeste 10 bp i de tilstødende ikke-proteinkodende regioner, samt varianter i ikke-proteinkodende regioner indberettet som sandsynlig patogene (C4) eller patogene (C5) i ClinVar. For generne *AR*, *ATN1*, *ATXN1*, *ATXN10*, *ATXN2*, *C9orf72*, *HTT*, *JPH3*, *LRP12*, *NOP56* og *TBP* er der udelukkende undersøgt for short tandem repeat ekspansioner ved brug af Expansion Hunter-softwaren. Metoden er beskrevet i følgende publikationer: PMID: 28887402 og 31134279. Expansion Hunter er et screeningsværktøj, og alle patogene ekspansioner skal bekræftes med anden metode. For generne *SMN1* og *SMN2* er der udelukkende undersøgt for kopitalsændringer ved brug af *SMN Caller* softwaren. Metoden er beskrevet i følgende publikation: PMID: 32066871. *SMN Caller* softwaren er et screeningsværktøj, og alle patogene kopitalsændringer skal bekræftes med anden metode. Varianter klassificeres iht. ACMGs klassifikationsguideline (PMID: 25741868), og hvis tilgængelig og relevant benyttes ClinGens genspecifikke guideline. Varianter af ukendt klinisk betydning (C3) anføres kun i svaret, hvis de vurderes relevante i forhold til sygdomsbilledet. Anlægsbærerstatus for recessiv sygdom rapporteres ikke nødvendigvis. Genomsekventering er en screeningsmetode, og ikke alle varianter kan med sikkerhed identificeres. Den udførte analyse har ikke samme sensitivitet som DNA-microarrayanalyse ift. strukturelle varianter.

Genliste

Gener, hvor middelsekventeringsdybden er < 30X, er markeret med¹. Gener, hvor andelen af de kodede regioner, der dækket minimum 15X, er < 95 % er markeret med². Gener, der derudover vides at være suboptimalt dækket, er markeret med med³. Værdier er angivet med +/- standardafvigelse.

Gen	Middelsekventeringsdybde [x]	Andel >= 15x [%]	Andel >= 20x [%]	Andel >= 30x [%]
<i>ALS2</i>	54.23 +/- 7.53	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.06	99.49 +/- 1.44
<i>ANG</i>	52.31 +/- 9.64	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.0	99.76 +/- 1.25
<i>ANXA11</i>	53.07 +/- 8.09	100.0 +/- 0.0	99.96 +/- 0.17	98.77 +/- 2.82
<i>APP</i>	53.46 +/- 7.6	100.0 +/- 0.0	99.93 +/- 0.21	98.4 +/- 3.23
<i>AR</i>	40.11 +/- 15.31	99.38 +/- 1.25	89.79 +/- 14.04	64.78 +/- 37.42
<i>ATN1</i>	44.43 +/- 7.51	99.96 +/- 0.14	98.08 +/- 3.62	88.3 +/- 12.51
<i>ATXN1</i>	54.83 +/- 7.83	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.14	98.95 +/- 3.57
<i>ATXN10</i>	54.25 +/- 7.49	100.0 +/- 0.0	99.88 +/- 0.45	98.3 +/- 2.98
<i>ATXN2</i>	52.92 +/- 7.5	99.93 +/- 0.05	99.51 +/- 0.81	96.45 +/- 4.75
<i>C9ORF72</i>	57.1 +/- 7.77	100.0 +/- 0.0	99.96 +/- 0.19	99.5 +/- 1.54
<i>CCNF</i>	53.0 +/- 8.5	100.0 +/- 0.0	99.97 +/- 0.19	98.93 +/- 2.84
<i>CHCHD10</i>	44.99 +/- 7.99	100.0 +/- 0.0	99.88 +/- 0.44	92.25 +/- 13.13
<i>CHMP2B</i>	53.95 +/- 7.34	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.0	99.22 +/- 1.94
<i>CSF1R</i>	49.96 +/- 8.41	100.0 +/- 0.0	99.85 +/- 0.71	97.52 +/- 8.05
<i>DCTN1</i>	51.51 +/- 8.38	100.0 +/- 0.0	99.94 +/- 0.39	98.03 +/- 6.63
<i>DNAJC5</i>	54.07 +/- 8.61	100.0 +/- 0.0	99.9 +/- 0.46	98.54 +/- 4.57
<i>DNMT1</i>	54.52 +/- 8.27	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.11	99.37 +/- 1.94

Gen	Middelsekventeringsdybde [x]	Andel >= 15x [%]	Andel >= 20x [%]	Andel >= 30x [%]
<i>EPM2A</i>	53.46 +/- 7.4	99.96 +/- 0.27	99.47 +/- 1.35	96.81 +/- 3.23
<i>ERBB4</i>	55.4 +/- 7.58	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.06	99.45 +/- 1.15
<i>ERLIN1</i>	53.02 +/- 7.89	100.0 +/- 0.0	99.94 +/- 0.34	98.85 +/- 3.13
<i>FIG4</i>	55.99 +/- 7.29	100.0 +/- 0.0	99.96 +/- 0.21	99.19 +/- 3.24
<i>FUS</i>	52.89 +/- 7.84	100.0 +/- 0.0	99.88 +/- 0.8	98.86 +/- 4.09
<i>GRN</i>	53.75 +/- 8.59	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.0	98.96 +/- 3.52
<i>HNRNPA1</i>	52.5 +/- 7.77	100.0 +/- 0.0	99.9 +/- 0.34	98.15 +/- 3.08
<i>HNRNPA2B1</i>	54.48 +/- 7.48	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.13	99.51 +/- 1.52
<i>HTT</i>	54.07 +/- 7.98	100.0 +/- 0.0	99.97 +/- 0.11	98.95 +/- 2.52
<i>ITM2B</i>	53.06 +/- 7.61	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.08	98.92 +/- 2.55
<i>JPH3</i>	50.7 +/- 8.31	99.1 +/- 2.16	95.42 +/- 3.86	88.68 +/- 7.38
<i>KIF5A</i>	50.99 +/- 7.72	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.11	98.48 +/- 3.42
<i>LRP12</i>	52.92 +/- 7.37	99.99 +/- 0.06	99.71 +/- 1.04	98.25 +/- 3.66
<i>MAPT</i>	49.89 +/- 7.94	100.0 +/- 0.01	99.76 +/- 0.54	96.68 +/- 4.96
<i>MATR3</i>	54.37 +/- 7.69	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.01	99.26 +/- 1.83
<i>NEFH</i>	52.75 +/- 8.42	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.09	97.88 +/- 5.76
<i>NEK1</i>	54.4 +/- 7.35	100.0 +/- 0.0	99.97 +/- 0.14	99.32 +/- 1.62
<i>NHLRC1</i>	54.06 +/- 8.27	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.09	99.43 +/- 2.81
<i>NOP56</i>	51.09 +/- 8.25	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.01	98.4 +/- 4.18
<i>NOTCH3</i>	51.43 +/- 8.1	100.0 +/- 0.0	99.65 +/- 0.94	97.14 +/- 5.29
<i>OPTN</i>	54.88 +/- 7.73	100.0 +/- 0.0	99.9 +/- 0.52	98.91 +/- 2.51
<i>PFN1</i>	48.2 +/- 8.03	100.0 +/- 0.0	99.76 +/- 1.38	96.15 +/- 9.53
<i>PRNP</i>	52.52 +/- 8.33	100.0 +/- 0.0	99.96 +/- 0.19	98.74 +/- 2.14
<i>PSEN1</i>	54.65 +/- 8.13	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.13	99.51 +/- 1.56
<i>PSEN2</i>	51.42 +/- 7.81	100.0 +/- 0.0	99.97 +/- 0.14	98.55 +/- 4.25
<i>SETX</i>	54.66 +/- 7.66	100.0 +/- 0.0	99.98 +/- 0.11	99.36 +/- 1.53
<i>SIGMAR1</i>	52.13 +/- 8.92	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.03	98.76 +/- 3.45
<i>SLC52A2</i>	53.91 +/- 9.94	99.99 +/- 0.04	99.72 +/- 1.85	97.97 +/- 7.75
<i>SLC52A3</i>	49.53 +/- 7.75	99.99 +/- 0.04	99.94 +/- 0.15	98.21 +/- 4.2
<i>SMN1</i> ^{1,2,3}	10.73 +/- 2.39	39.45 +/- 8.02	19.85 +/- 6.67	9.9 +/- 5.05
<i>SMN2</i> ^{1,2,3}	11.91 +/- 4.38	47.75 +/- 14.45	25.07 +/- 15.7	10.18 +/- 9.46
<i>SOD1</i>	53.85 +/- 8.77	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.0	98.97 +/- 4.55
<i>SORL1</i>	54.29 +/- 7.81	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.06	99.36 +/- 2.14
<i>SPAST</i>	53.37 +/- 6.62	100.0 +/- 0.0	99.87 +/- 0.39	98.11 +/- 2.89
<i>SPG11</i>	54.86 +/- 7.79	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.05	99.49 +/- 1.56
<i>SPTLC2</i>	54.75 +/- 7.86	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.04	99.62 +/- 0.99
<i>SQSTM1</i>	53.33 +/- 8.71	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.0	98.74 +/- 3.55
<i>TAF15</i>	50.48 +/- 7.6	100.0 +/- 0.0	99.85 +/- 0.53	96.53 +/- 6.2
<i>TARDBP</i>	54.55 +/- 7.65	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.01	99.44 +/- 1.93
<i>TBK1</i>	55.69 +/- 7.2	99.98 +/- 0.04	99.95 +/- 0.21	99.56 +/- 0.85
<i>TBP</i>	53.72 +/- 7.82	100.0 +/- 0.0	99.99 +/- 0.04	99.03 +/- 2.34
<i>TUBA4A</i>	51.46 +/- 8.21	100.0 +/- 0.0	99.97 +/- 0.18	98.51 +/- 5.96
<i>TYROBP</i>	44.71 +/- 8.38	100.0 +/- 0.0	99.28 +/- 3.59	95.75 +/- 7.62
<i>UBQLN2</i>	42.39 +/- 15.2	99.97 +/- 0.14	94.66 +/- 10.73	70.43 +/- 34.7
<i>VAPB</i>	53.76 +/- 8.28	99.98 +/- 0.04	99.88 +/- 0.15	98.56 +/- 3.61
<i>VCP</i>	53.03 +/- 7.94	100.0 +/- 0.0	100.0 +/- 0.01	99.09 +/- 2.71

Gen	Middelsekventeringsdybde [x]	Andel >= 15x [%]	Andel >= 20x [%]	Andel >= 30x [%]
<i>XX</i>	43.27 +/- 16.22	99.96 +/- 0.25	94.56 +/- 9.0	70.3 +/- 34.89

For supplerende oplysninger vedrørende analysen kan afdelingen kontaktes på mail: mol-dia@rn.dk. Rapport genereret: 10/10-2025