

Multiomische Analysen zur Verbesserung der Diagnostik seltener genetischer Erkrankungen

Mandy Radefeldt¹, Ruslan Al-Ali¹, Sabrina Lemke¹, Jorge Pinto Basto¹, Christin Frentrup¹, Peter Bauer¹

[1] CENTOGENE GMBH, Am Strande 7, 18055 Rostock

Hintergrund

Eine gesicherte Diagnose ist für Patienten mit seltenen genetischen Erkrankungen von großer Bedeutung. Sie gibt Aufschluss über die Krankheitsursache und ermöglicht somit eine gezielte Therapie. Eine gesicherte Diagnose ist vielfach auch Voraussetzung für die Teilnahme an klinischen Studien.

In den letzten Jahren haben neue Sequenziertechnologien die Diagnoserate seltener genetischer Erkrankungen bereits erheblich verbessert. Allerdings erhält noch immer ein großer Teil der Patienten eine relativ „ungesicherte“ Diagnose, da die Ursächlichkeit zahlreicher Varianten derzeit durch DNA-Analyse allein nicht zu klären ist (Variants of Uncertain Significance, VUS). Multiomische Ansätze haben das Potential, die Ursächlichkeit solcher Varianten für die Symptome des Patienten umfassender zu beurteilen.

Methoden

CENTOGENE hat einen integrierten multiomischen Ansatz entwickelt, der die Primärbefunde aus der genetischen Analyse (Exom- oder Genomsequenzierung) mit weiteren Patientendaten aus den Bereichen Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik verbindet.

Ausgangsmaterial für alle Analysen ist die CentoCard®, eine Trockenblutkarte. Mittels Next Generation Sequencing (NGS) Technologie werden die Veränderungen auf DNA-Ebene erfasst. Per Transkriptomanalyse werden Effekte auf Spleißen und Expressionsstärke überprüft und funktionell qualifiziert. Biochemische Untersuchungen des Proteoms und des Metaboloms geben Aufschluss über mögliche krankheitsrelevante Veränderungen im Stoffwechsel des Patienten.



Fallbeispiele

Fall 1: Tay-Sachs Erkrankung

- 3-jährige Patientin
- Verzögerte Sprachentwicklung; Hyperreflexie; Hypertonie; geistige Behinderung, motorische Verzögerung; Neurodegeneration; periphere Demyelinisierung; Spastik; Sehstörungen
- Familienanamnese: betroffenes Geschwisterkind im Säuglingsalter verstorben, Eltern blutsverwandt
- Verdacht auf neurometabolische Erkrankung

Ergebnisse:

CentoXome (WES): Homozygote intronische Deletion im Gen *HEXA* (c.492+3_492+6del), „Variant of Uncertain Significance“ (VUS)

Biochemie: Verringerte β -Hexosaminidase A Aktivität

RNAseq: Spleißingeffekt bestätigt, Variante verursacht Exon-skipping von Exon 04 (siehe Abbildung 1)

Befund: Mit funktionellen Daten ist Variante „wahrscheinlich pathogen“ klassifiziert und die klinische Diagnose bestätigt

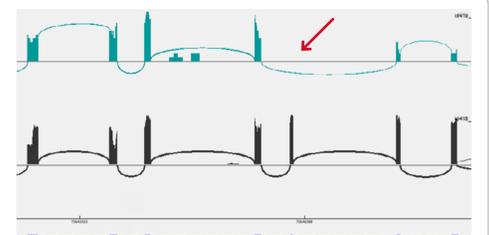


Abbildung 1: Sashimi Plot des *HEXA* Gens, Pfeil zeigt Effekt der Variante auf das Spleißen: Exon-skipping von Exon 04 in der Patientenprobe (oben) im Vergleich zur Kontrolle (unten).

Fall 2: Niemann-Pick Typ C Erkrankung

- 2-jährige Patientin
- Verzögerte Gehfähigkeit; verzögerte Sprachentwicklung; globale Entwicklungsverzögerung; Hypotonie; langes Philtrum; tief angesetzte Ohren; Mikrognathie; verminderte Sehschärfe
- Familienanamnese: Onkel betroffen, Eltern blutsverwandt
- Verdacht auf neurometabolische Erkrankung

Ergebnisse:

CentoXome (WES): Homozygote intronische Variante im Gen *NPC1* (c.2130+1G>A), eingestuft als „wahrscheinlich pathogen“

Biochemie: Erhöhter lyso-SM-509 Wert, Biomarker für Niemann-Pick-Krankheit (siehe Tabelle 1)

RNAseq: Spleißingeffekt bestätigt, aberantes Spleißen im Intron 13 mit Intron Retention

Befund: Genetik, RNA-Daten und Biochemie unterstützen die Diagnose einer Niemann-Pick Typ C Erkrankung

Tabelle 1: Biomarker Messungen zeigen einen erhöhten Wert für lyso-SM-509, einen Biomarker für die Niemann-Pick-Krankheit

Biomarker	Erkrankung	Wert	Ergebnis
Sphingosylphosphorylcholine	Niemann-Pick	25,4 ng/ml	normal
lyso-Ceramidtrihexoside	Fabry	1,0 ng/ml	normal
lyso-SM-509	Niemann-Pick	3378 ng/ml	pathologisch

Zusammenfassung

Die Verwendung integrierter multiomischer Tests ermöglicht eine verbesserte Beurteilung der Pathogenität genetischer Varianten und führt damit zu einer höheren diagnostischen Ausbeute von beispielsweise bis zu 25% bei Morbus Gaucher. Das parallele Durchführen aller Tests ermöglicht eine orthogonale Bestätigung der Krankheitsursache und beschleunigt die Diagnose, indem ein schrittweises Vorgehen vermieden wird. Es wird außerdem ein gesamtheitliches Bild erstellt, welches oft auch die Beurteilung der Krankheitschwere erlaubt und so personalisierte Behandlungen beschleunigt. Schlussendlich bieten die kombinierten Datensätze neue Einblicke in Krankheitsmechanismen und können so einen Beitrag zur Entwicklung neuer Therapien für seltene Erkrankungen leisten.

Offenlegung von Interessenkonflikten

Dieses Poster wurde von der CENTOGENE GmbH, Rostock, dem Autor der Präsentation, unterstützt und alle Co-Autoren sind Mitarbeiter der CENTOGENE GmbH, Rostock, Deutschland.

