

Pränatale Exom-Diagnostik

Zur hochsensitiven Ermittlung genetischer Varianten bei auffälligem Ultraschall oder einem Hinweis auf ein komplexes Syndrom

Exom-Diagnostik

Die Summe aller kodierenden Bereiche des Genoms wird als Exom bezeichnet. Es umfasst beim Menschen rund 23.000 Gene mit ca. 50 Millionen DNA-Basen. Die Exom-Diagnostik fokussiert sich auf die ca. 1-2 % kodierenden Bereiche des menschlichen Genoms, in dem aber ca. 90 % der bekannten krankheitsverursachenden Varianten zu finden sind. Im Rahmen der genetischen Diagnostik werden alle Gene dieser kodierenden Abschnitte gleichzeitig sequenziert.

Unsere Exom-Diagnostik beinhaltet die Sequenzierung des Exoms der Patientin oder des Patienten bzw. des Feten, die Auswertung der Sequenzierdaten sowie die Zusammenfassung der Ergebnisse in einem medizinischen Befund. Die Anzahl der in einer Exom-Diagnostik gefundenen Varianten ist sehr hoch. Da nicht jede der fast 60.000 genetischen Veränderungen (Varianten) eines jeden Menschen gesundheitlich relevant ist, muss die für eine Erkrankung ursächliche Veränderung von erfahrenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Ärztinnen und Ärzten aus den Daten herausgefiltert werden.

Duo oder Trio-Exom-Diagnostik

Sequenzierdaten des Feten, der Patientin oder des Patienten können mit denen anderer Familienmitglieder – in der Regel den Eltern- abgeglichen werden. Durch dieses Verfahren kann die Anzahl der möglicherweise ursächlichen genetischen Veränderungen stark eingeschränkt und die Lösungsquote drastisch erhöht werden.

Im Zentrum für Humangenetik Tübingen sind mehrere Beauftragungsoptionen möglich. Vom Einzel- über ein Duo-, ein Eltern-Kind-Duo- bis zum Trio- oder Quattro-Exom halten wir die richtige Strategie und das qualitativ beste Exom bereit.

Trio-Exom-Diagnostik

Die Datensätze beider gesunder Eltern und des betroffenen Fötus werden abgeglichen. Dies erhöht die Lösungsquote signifikant und ist die Diagnostik der Wahl im pränatalen Bereich.

Duo-Exom-Diagnostik

Zur Beurteilung genetischer Veränderungen durch den Vergleich der Datensätze von einem Elternteil und des Fötus. Auch der Abgleich der Datensätze eines Fötus mit einem anderen betroffenen oder nicht betroffenen Familienmitglied ist möglich.

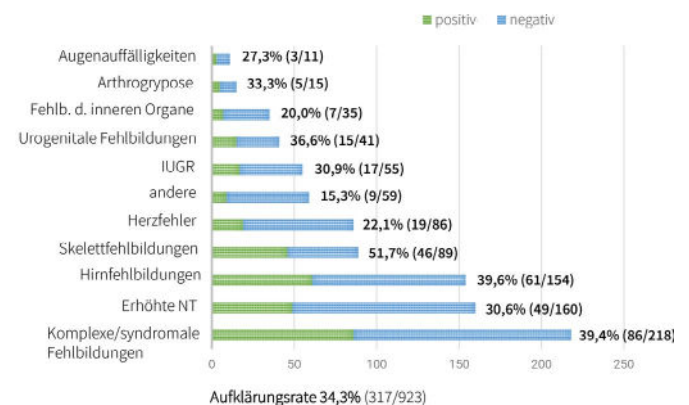
Einzel-Exom-Diagnostik

Das gesamte Exom des Fötus wird sequenziert. Basierend auf einer genauen Beschreibung des Phänotyps wird eine individuelle Liste von Kandidatengenen erstellt, die mit dem klinischen Bild assoziiert sind.

Wann ist eine pränatale (Trio-)Exom-Diagnostik sinnvoll?

Bei ca. 2-3% aller Schwangerschaften werden fetale Ultraschallauffälligkeiten festgestellt. Davon entfallen wiederum nur ein Teil auf die numerischen chromosomale Störungen, welche mittels NIPT gescreent werden können (Trisomie 21, 18 und 13 sowie XY-chromosomale Störungen). Bei unauffälligem NIPT können zur weiteren Abklärung einer genetischen Ursache eine Chromosomenanalyse (z. B. Karyogramm, FISH oder Mikroarray) durchgeführt werden. Die Lösungsrate beträgt jedoch nur bis zu 20 %. Für die überwiegende Mehrzahl war lange Zeit eine weiterführende, molekulargenetische Diagnostik nicht verfügbar.

Mittels Trio-Exom-Sequenzierung (Trio-WES) werden die proteinkodierenden Abschnitte aller ca. 23.000 Gene von Index und Eltern sequenziert, gefiltert und bioinformatisch verrechnet. Postnatal führt dieser Ansatz zu einer hohen Aufklärungsrate von ca. 35% in relativ kurzer Bearbeitungszeit.



www.humangenetik-tuebingen.de/Studie-TrioExomeSequencing

Auch bei Verdacht auf ein komplexes Syndrom kann die pränatale Trio-Exom-Analyse zur Aufdeckung der ursächlichen genetischen Veränderungen genutzt werden.

Welche Varianten werden berichtet?

Je nach Fragestellung und Analysetyp (Trio-, Duo-, Ein-Elter-Kind Duo oder Einzel-Exom) werden folgende Parameter bei der Datenauswertung berücksichtigt und können befundet werden:

- Einzelnukleotid-Varianten (SNV) und Small InDel Varianten (bis ~25 bp) gemäß HGVS-Nomenklatur
- Kopienzahlveränderungen (Deletionen/Duplikationen) von Einzel-Exon bis hin zu ganzen Chromosomen gemäß ISCN-Nomenklatur
- Bereich mit Verlust der Heterozygotie (ROH)
- Bei Trio (teilw. auch Duo)-Befunden kann noch gezielter analysiert werden: *De novo*-Varianten, compound Heterozygotien (SNV/SNV | SNV/CNV), Homozygotien, X-gekoppelte Vererbung (Hemizygotie) bei männlichen Patienten, elterlicher Mosaizismus

In unseren Trio-Analysen können wir zudem folgende, oft übersehene Sachverhalte durch unsere Auswertestrategie gezielt berücksichtigen:

- Reduzierte Penetranz
- Variable Expressivität
- Imprinting-Effekte

Wir erkennen und befunden auch uniparentale Disomien (UPD). UPDs können Krankheiten aufgrund von Imprinting-Effekten oder zugrundeliegenden homozygoten pathogenen Varianten hervorrufen. Es werden hierbei maternale Heterodisomien, maternale Isodisomien, paternale Isodisomien und paternale Heterodisomien erkannt und berichtet.

Welche Methode wird genutzt?

Die Hochdurchsatz-Sequenzierung wird auf der Illumina NovaSeq Plattform durchgeführt. Mittels unseres hausinternen Rechenzentrums werden die Daten bioinformatisch aufbereitet. Anschließend wertet unser Team, bestehend aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Fachärztinnen und Fachärzten für Humangenetik, die Daten aus und erstellt einen medizinischen Befund.

Wie läuft die Untersuchung ab?

- Vor Testdurchführung muss eine humangenetische Beratung durch einen Facharzt/-ärztin für Humangenetik erfolgen, welche wir den Ratsuchenden auch per Videosprechstunde anbieten können.
- Führen Sie eine Entnahme des Untersuchungsmaterials durch:
Fötus: Fruchtwasser, Chorionzotten oder kultiviertes Ausgangsmaterial
Elternteil(e): 1-2 ml EDTA-Blut
- Wenn Sie die humangenetische Beratung selbst durchgeführt haben: Füllen Sie das Einsendeformular mit Einverständniserklärung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) gemeinsam mit dem oder den Ratsuchenden aus.

Senden Sie die Probe(n) zusammen mit dem ausgefüllten und unterschriebenen Einsendeformular an das Zentrum für Humangenetik (Paul-Ehrlich-Straße 23, 72076 Tübingen). Gerne schicken wir Ihnen Probenversandboxen zum sicheren Transport Ihrer Probe. Dieser Service kann auf unserer Website angefordert werden und ist für Sie kostenfrei. Mit folgendem QR-Code gelangen Sie zum entsprechenden Formular:



Alle Einsendeformulare finden Sie unter folgendem Link:
www.humangenetik-tuebingen.de/downloads

Relevante Untersuchungsergebnisse werden in einem Befundbrief ausführlich beschrieben und den verantwortlichen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen nach ca. 3-4 Wochen Bearbeitungszeit zugesandt. Im Rahmen eines erneuten humangenetischen Beratungsgesprächs werden das Ergebnis sowie die daraus resultierenden Konsequenzen an die Ratsuchenden übermittelt.

Bitte beachten Sie: Es sind Zufallsbefunde möglich, die nur eine Humangenetikerin oder ein Humangenetiker mit den Ratsuchenden besprechen darf. Die fachgebundene genetische Beratung ist hierfür nicht ausreichend.



Accredited according to
DIN EN ISO 15189

Zentrum für Humangenetik Tübingen
Dr. med. Dr. rer. nat. Saskia Biskup
Paul-Ehrlich-Straße 23
D-72076 Tübingen

Tel: + 49 (0) 7071 565 44 00
Fax: + 49 (0) 7071 565 44 22

www.humangenetik-tuebingen.de
info@humangenetik-tuebingen.de

Terminvereinbarung:
Montag bis Freitag 8 bis 16:30 Uhr