

Tim Bender^{1,2}, Nadine Weinstock¹, Esther Fettich¹, Mina Lyutenska¹, Axel Schmidt², Kirsten Cremer², Claudia Perne², Hartmut Engels², Sophia Peters², Stephanie Heilmann-Heimbach^{2,3}, Pietro Incardona⁴, Lorenz Grigull¹

^{1,2}Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn, Universitätsklinik Bonn, ²Institut für Humangenetik Bonn, Universitätsklinik Bonn, ³NGS Core Facility, Medizinische Fakultät Universität Bonn, ⁴Core Unit for Bioinformatics Data Analysis, Medizinische Fakultät Universität Bonn

Hintergrund

Im Rahmen des Projektes TRANSLATE-NAMSE wurde die innovative genetische Diagnostik mittels Exomsequenzierung für Menschen ohne Diagnose evaluiert. Darauf aufbauend konnten Selektivverträge nach § 140a SGB V mit den meisten gesetzlichen Krankenkassen in Bonn und deutschlandweit geschlossen werden. Die vorliegende Auswertung soll eine Übersicht über die Bonner Kohorte geben und darlegen wie hoch die Diagnoserate (*diagnostic yield*) je nach Phänotyp ist.

Material und Methoden

Die Bonner Kohorte bestand zum Auswertungszeitpunkt (07/2023) aus n=283 Indexpatienten. Einschlusskriterien: Einwilligung des Patienten/der Eltern in eine genetische Untersuchung; bewilligter Einzelfallantrag, oder Zustimmung des Patienten/der Eltern zum Vertrag zur besonderen Versorgung (§140a SGBV); Verdacht auf eine seltene genetische Erkrankung und positives Votum einer interdisziplinären Fallkonferenz des Zentrums für seltene Erkrankungen Bonn. Die klinische Einteilung erfolgte angelehnt an die Erkrankungsgruppen aus TRANSLATE-NAMSE (1). Die Phänotypisierung erfolgte mittels Human Phenotype Ontology (HPO).

Ergebnisse

Bei 30% der Patienten konnte mittels Exom eine Diagnose gestellt werden (Abb. 1). Die Diagnoserate war bei den Trio-Exomsequenzierungen (Trios) mit 30% höher als bei den Singleton-Exomsequenzierungen (24%; n=37). Bei den Trios wurden weniger Varianten unklarer Signifikanz (VUS) nachgewiesen (Trios: 27% vs. Singletons: 30%). Die größte Erkrankungsgruppe (73%) waren Patienten mit Entwicklungsstörungen (Abb. 2, Abb. 3). Die Gruppe der n=207 Patienten mit Entwicklungsstörungen wurde weiter phänotypisch nach HPO klassifiziert und in Subgruppen eingeteilt (Abb. 4). Stärkster modifizierender Faktor war in unserer Kohorte eine Mikro- oder Makrozephalie (Diagnoserate von 48%). Bei Indexpatienten mit isolierter Verhaltensauffälligkeit lag die Diagnoserate bei 9% (Abb. 5).

DIAGNOSEN EXOM GESAMT N=283

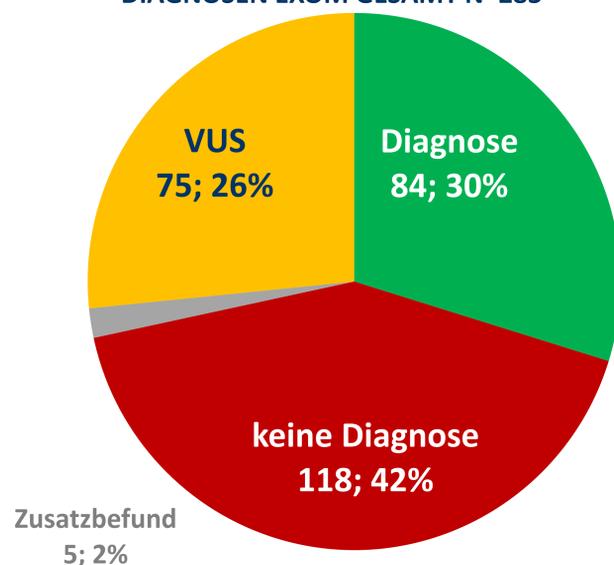


Abb. 1

ANTEIL ERKRANKUNGSGRUPPEN N=283

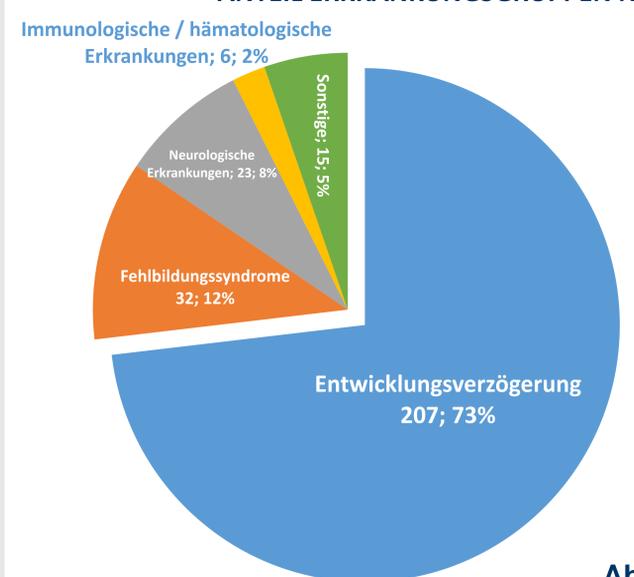


Abb. 2

Diagnoserate nach Erkrankungsgruppe

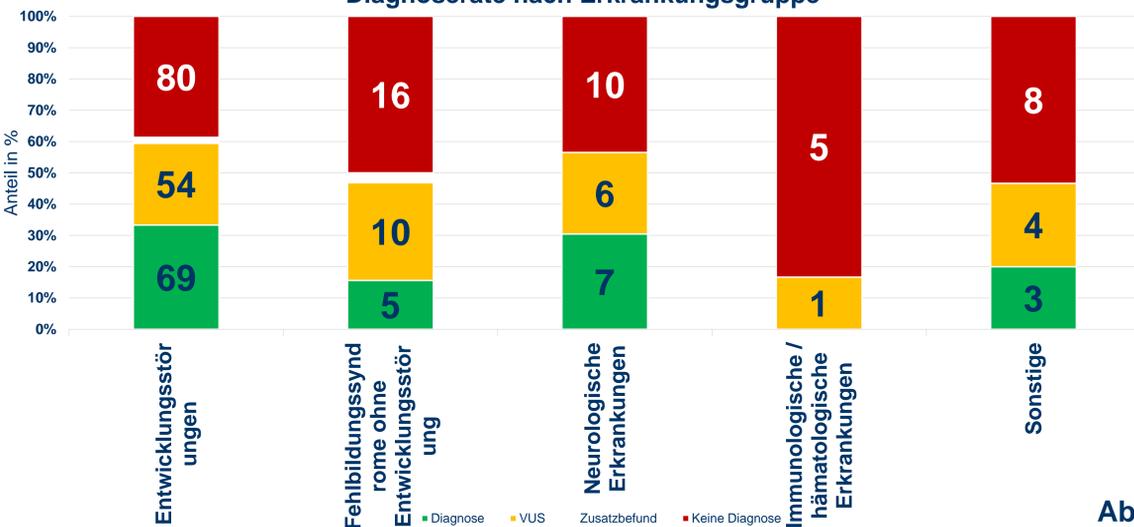


Abb. 3

Patienten mit Verhaltensauffälligkeit - Subanalyse

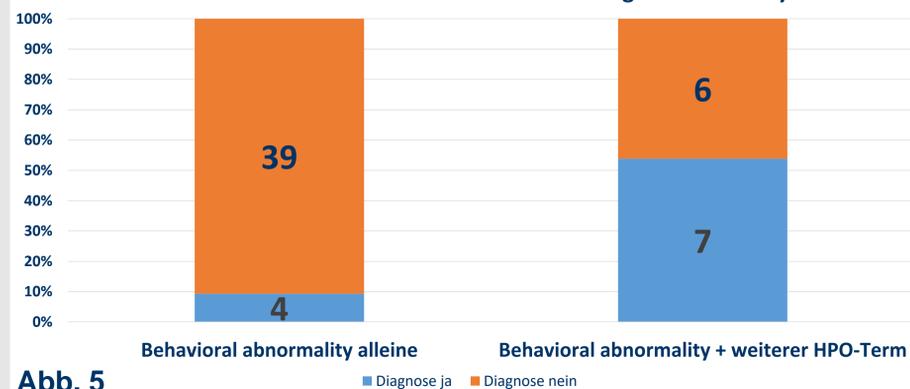


Abb. 5

Entwicklungsstörung plus weiteres Symptom (HPO-Term)

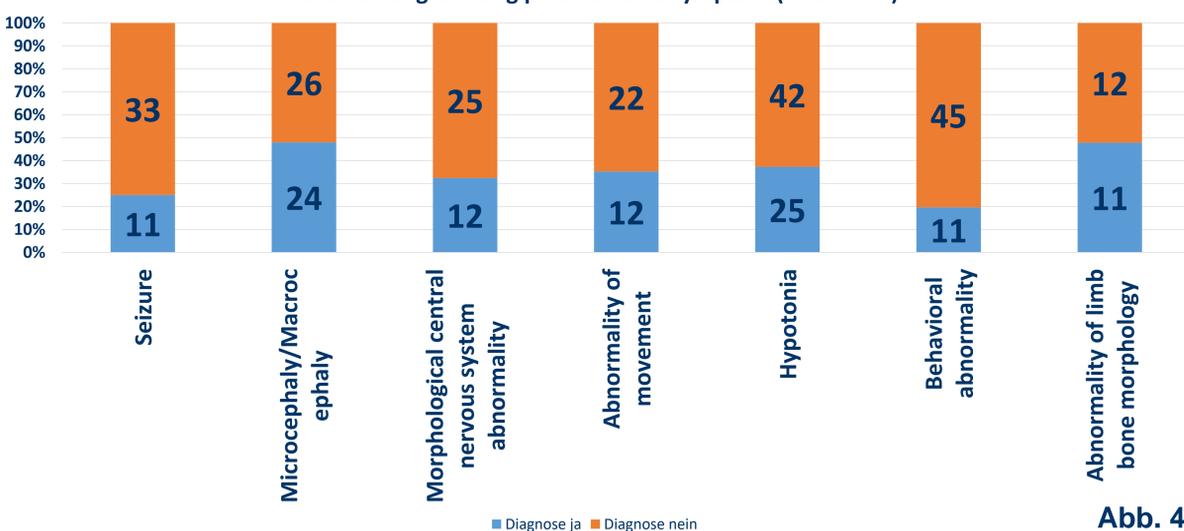


Abb. 4

Diskussion und Zusammenfassung

- Die Ergebnisse zum generellen *diagnostic yield* bei einer gemischten Kohorte vergleichbar zu TRANSLATE-NAMSE (1).
- Trio-Ansatz erzielte höhere Diagnoserate. Andere Studien konnten im Vergleich zwischen Trio zu Single-Auswertung keinen Unterschied im *diagnostic yield* finden (2). Die Ursache könnte in unserer vergleichsweise kleinen Kohorte und der geringen Anzahl an Singleton-Exomen liegen.
- Gute Definition des Phänotyps beeinflusst *diagnostic yield*.
- Die Diagnoserate schwankt erheblich und lag bei bestimmten Subgruppen (Entwicklungsstörung + Mikro- oder Makrozephalie) teilweise deutlich höher.
- Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer umfassenden und präzisen Phänotypisierung. So werden diejenigen Subgruppen identifiziert, die von einer Exom-Analyse diagnostisch am ehesten profitieren.

Danke

Unser Dank gilt der ETL-Stiftung Kinderträume und allen Teilnehmern der interdisziplinären Fallkonferenzen des ZSEB

REFERENCES

- (1) Schmidt et al., 2023 preprint DOI: 10.1101/2023.04.19.23288824
- (2) Tan et al., Eur J Hum Genet, 2019, PMID: 31320747



Korrespondenzadresse

Tim Bender, tim.bender@ukbonn.de
Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn
Institut für Humangenetik Bonn, Universitätsklinik Bonn