

Wirkungsvolles Diagnoseinstrument

Lohnt sich das Exom-Screening bei seltenen Erkrankungen?

Die Exomanalyse kombiniert mit interdisziplinären Fallkonferenzen sollte frühzeitig zur Anwendung kommen, da sie die Diagnostik seltener Krankheiten beachtlich verbessern und damit auch die personalisierte Therapie der Betroffenen beeinflussen kann.

Prof. em. Dr. med. Hansjakob Müller

Medizinische Genetik, Universität Basel

In der Schweiz und in Europa gilt eine Krankheit dann als selten, wenn davon höchstens 5 von 10 000 Einwohnerinnen/Einwohnern betroffen sind. Heute sind zwischen 6000 und 8000 seltene Krankheiten bekannt. Sie können multifaktoriell verursacht oder ausschliesslich durch Umwelteinflüsse ausgelöst werden, aber auch eigentliche Erbkrankheiten, «Mendelian diseases», sein, die sich auf eine umschriebene Mutation im Erbgut zurückführen lassen.

Unter dem Begriff «Exom» wird die Gesamtheit aller Exons eines Lebewesens verstanden, also aller derjenigen Abschnitte im Erbgut, der DNA, die Informationen für die Zusammensetzung der Aminosäuren eines Genprodukts (Eiweiss) enthalten. Das Exom umfasst beim Menschen nur etwa 1% seiner gesamten DNA, somit etwa 10 Millionen Basenpaare.

Bei der Analyse des Exoms eines Menschen wird jeweils eine grosse Anzahl von Variationen gefunden. Da nicht jede gesundheitlich relevant ist, muss die für eine bestimmte Krankheit als ursächlich angesehene Variante durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Laborfachleuten und der betreuenden Ärzteschaft anlässlich interdisziplinärer Fallkonferenzen herausgefiltert werden. Das Abgleichen der Sequenzvarianten der Patientin/des Patienten mit solchen von Blutsverwandten erhöht die jeweilige Lösungsquote drastisch.

In Deutschland wurde die diagnostische Wertigkeit der Exomanalyse durch das «Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen genetischen Erkrankungen» (NAMSE) im TRANSLATE-NAMSE-Projekt evaluiert und dessen Ergebnisse wurden im *Deutschen Ärzteblatt* [1] kürzlich veröffentlicht. In zehn Zentren für seltene Erkrankungen erfasste man

während der Jahre 2017–2020 5652 Patientinnen und Patienten, die in der Regelversorgung bisher noch keine Diagnose erhalten hatten. Bei 1652 von ihnen wurde eine solche definitiv gestellt. Die insgesamt vorgenommenen 1599 Exomanalysen erlaubten bei 506 Probanden (32%) eine präzise genetische Diagnose. Dieses Ergebnis lässt den Schluss zu, dass die Exomsequenzierung kombiniert mit den zur Interpretation der Ergebnisse notwendigen interdisziplinären Fallkonferenzen die Diagnostik seltener Krankheiten beachtlich verbessert, was für die personalisierte Therapie der Betroffenen von beachtlicher Relevanz ist.

Die Exomanalyse («whole exome sequencing» [WES]) kombiniert mit interdisziplinären Fallkonferenzen bietet sich somit bei seltenen Krankheiten als wirkungsvolles Diagnoseinstrument an und sollte daher frühzeitig zur Anwendung kommen, um die Abklärung der Ursache einer seltenen Krankheit abzukürzen und dadurch unnötige emotionale Belastungen für die Betroffenen («Diagnostik-Odyssee») und auch aufwendige Umtriebe für das Gesundheitssystem zu vermeiden, wie es auch andere Studien zeigen. Besonders bei Erwachsenen mit neurologischen Bewegungsstörungen war das TRANSLATE-NAMSE-Projekt erfolgreich. Nicht nur die Patientinnen und Patienten, sondern auch ihre Angehörigen profitieren davon.

Die Entwicklung der genetischen Diagnostik geht jedoch weiter. Es ist eine vorläufig noch nicht umsetzbare Vision der genomischen Medizin, das Sequenzieren des gesamten Genoms («whole genome sequencing [WGS]) bei jeder Patientin / jedem Patienten routinemässig anzuwenden. Mutationen auch ausserhalb des Exoms kommen bei monogenen Krankheiten

vor. So wurde bei vier nicht verwandten Neugeborenen mit schweren Fehlbildungen der Gliedmassen statt der vermuteten Mutation des *En1*-Gens das Fehlen eines Segments für eine lange nicht codierende RNA (lncRNA) nachgewiesen [2]. Dieses Segment ist notwendig, um das *En1*-Gen zu aktivieren. Die Gesamtgenomdiagnostik und ein internationales Register dürfte die Aufklärungsrate der Verursachung seltener Krankheiten noch verbessern.

Korrespondenz

Prof. em. Dr. med. Hansjakob Müller
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönenbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
[hansjakob.mueller\[at\]unibas.ch](mailto:hansjakob.mueller[at]unibas.ch)

Disclosure Statement

Der Autor hat deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Rillig F, Grüters A, Bäumer T, Hoffmann GF, Choukair D, Berner R, et al. The interdisciplinary diagnosis of rare diseases – results of the Translate-NAMSE project. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119:469–75.
- Allou L, Balzano S, Magg A, Quinodoz M, Royer-Bertrand B, Schöpflin R, Chan WL, et al. Non-coding deletions identify Maenli lncRNA as a limb-specific En1 regulator. *Nature.* 2021;592(7852):93–8.



Prof. em. Dr. med. Hansjakob Müller
Medizinische Genetik, Universität Basel