

MÖGLICHE ERGEBNISSE EINER WES

Pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten: Die genetische Ursache der beobachteten Symptome konnte identifiziert werden, wodurch ggf. eine Behandlung oder Therapie ermöglicht wird.

Varianten unklarer Signifikanz (VUS): Für diese Varianten liegen derzeit nicht genügend Daten vor, um sie eindeutig als pathogen oder benigne zu klassifizieren. Zukünftige Forschungsergebnisse könnten jedoch eine Assoziation zu den Symptomen von Patient:innen belegen. Bei Verfügbarkeit neuer wissenschaftlicher Informationen kann sich die Interpretation der Ergebnisse für Patient:innen und deren Angehörige ändern.

Zusatzbefunde: Da bei der WES das gesamte Exom analysiert wird, können Varianten auffallen, die zwar nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der aktuellen Fragestellung stehen, aber dennoch eine therapeutische Konsequenz oder präventive Relevanz für Patient:innen haben können (z.B. pathogene Varianten in Genen für Stoffwechselerkrankungen oder kardiale Erkrankungen). Diese Varianten werden im Befund mitgeteilt, wenn eine entsprechende Einwilligung von Patient:innen/der gesetzlichen Vertretung vorliegt. Die Zusatzbefunde werden in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 werden dabei pathogene Varianten in Genen für medizinisch angehbare Erkrankungen zugeordnet. Zur Gruppe 2 zählen pathogene Varianten in Genen für medizinisch nicht angehbare Erkrankungen. Gruppe 3 beinhaltet pathogene Varianten in Genen ohne klinische Relevanz für den/die Träger:in selbst, aber mit potentieller Bedeutung für Familienplanung/Nachkommen (Carrier-Status).

Ein unauffälliges Untersuchungsergebnis bedeutet jedoch nicht, dass keine Erkrankung vorliegt oder dass den Symptomen keine genetische Ursache zugrunde liegen kann. Zukünftige wissenschaftliche Erkenntnisse könnten zu einer Aufklärung beitragen. Aus diesem Grund wird bei unauffälligen Untersuchungsergebnissen eine Wiedervorstellung und ggf. erneute Untersuchung in 2-4 Jahren empfohlen.

LIMITATIONEN

Bei der WES besteht eine reduzierte Sensitivität bei der Detektion von Mosaiken (< 20%) sowie von Deletionen/Insertionen (> 20bp bis ein Exon) und tief-intronischen Varianten. Genomische Bereiche mit Repeat Expansionen, Homopolymeren und Pseudogenen können mit dieser Methode nicht untersucht werden. Generell werden > 97% der codierenden Region mit einer Abdeckung $\geq 20x$ abgedeckt.

* Manickam, Kandamuru, et al. "Exome and Genome Sequencing for Pediatric Patients with Congenital Anomalies or Intellectual Disability: An Evidence-Based Clinical Guideline of the ACMG." Genetics in Medicine, vol. 23, no. 11, 2021, 2029-2037.

ÜBER UNS

In unseren Laboren in Berlin und München bieten wir Ihnen maßgeschneiderte Diagnostik aus einer Hand. In unserem akkreditierten Stammhaus in Martinsried bei München decken wir alle großen diagnostischen Fachgebiete unter einem Dach ab: von Humangenetik über Laboratoriumsmedizin, Transfusionsmedizin, Mikrobiologie/Virologie, sowie Pathologie reicht die multidisziplinäre Expertise unseres Instituts. So können wir Ihnen direkt bei vielen Fragestellungen mit unseren erfahrenen Fachärzt:innen und Wissenschaftler:innen beratend zur Seite stehen.

Durch unsere zahlreichen Facharztpraxen bieten wir Ihnen deutschlandweit Zugang zu genetischer Beratung, sei es persönlich in unseren Facharztpraxen in Augsburg, Berlin, Hannover, Kempten, Köln, Martinsried, München sowie Potsdam oder ortsunabhängig und ganz bequem über unser telemedizinisches Angebot.

KONTAKT

Medicover Genetics GmbH

Tel: +49 89 895578-0

Fax: +49 89 895578-780

www.medicover-diagnostics.de

info@medicover-diagnostics.de



Scannen Sie den QR-Code um u.a. zu unseren aktuellen Untersuchungsaufträgen aus dem Bereich Exom-Diagnostik zu gelangen.

öffentlich | MC_GEN_02/24_Flyer_Exom-Diagnostik_V1



Exom-Diagnostik

Der schnelle Pfad zur genetischen Ursache einer komplexen Erkrankung



WAS IST EINE WHOLE EXOME SEQUENZIERUNG (WES)?

Mit einer Whole Exome Untersuchung können alle proteincodierenden Bereiche der DNA (alle Exons; entspricht ca. 1-2% des Genoms) untersucht werden. Die WES ist sowohl pränatal als auch postnatal bei verschiedenen Indikationen flexibel einsetzbar. Sie wird insbesondere bei Entwicklungsstörungen unbekannter Ursache eingesetzt, findet aber auch Anwendung bei anderen Erkrankungen (ohne eine klare Verdachtsdiagnose), die durch genetische Varianten verursacht werden. Des Weiteren kann die WES bei Patient:innen zur Diagnosefindung beitragen, die komplexe und unspezifische Symptome aufweisen oder bei denen zuvor durchgeführte genetische Untersuchungen keine Aufklärung erbracht haben. Auch in der Pränataldiagnostik bei komplexen Ultraschallauffälligkeiten sowie bei Neugeborenen und Kindern mit schwerwiegenden Erkrankungen kommt die WES zum Einsatz.

PRÄNATALES EXOM

Bei komplexen Ultraschallauffälligkeiten des Fetus kann eine Exom-Analyse zur Identifikation der Ursache herangezogen werden. Das Trio-Exom ist hierbei die bevorzugte Testoption. Als Untersuchungsmaterial wird i.d.R. DNA aus Chorionzotten oder aus Fruchtwasserzellen verwendet. Zudem wird zum Ausschluss einer maternalen Kontamination des fetalen Materials EDTA-Blut der Mutter benötigt.

DAUER DER UNTERSUCHUNG: unter 2 Wochen

POSTNATALES EXOM

Bei Patient:innen mit komplexen unspezifischen Symptomen, bei denen eine eindeutige Verdachtsdiagnose nur schwer zu stellen ist, kann eine Exom-Analyse eingesetzt werden. Als Untersuchungsmaterial dient i.d.R. DNA aus EDTA-Blut. Die Untersuchung wird bevorzugt als Trio-Exom durchgeführt, bei der sowohl die Indexperson als auch beide Elternteile analysiert werden.

DAUER DER UNTERSUCHUNG: 4-6 Wochen

WELCHEN NUTZEN HAT EINE WES?

- Erhöht die Chance, eine genetische Ursache einer Erkrankung mit komplexen und unspezifischen Symptomen zu finden
- Reduziert die Zeit bis zur Diagnose
- Verringert die Kosten

WELCHE TESTOPTIONEN GIBT ES?



Trio-Exom
Untersuchung der Indexperson und beider Elternteile



Duo-Exom
Untersuchung der Indexperson und eines Elternteils



Singleton-Exom
Untersuchung der Indexperson

Das Trio-Exom ist die bevorzugte Testoption, weil hier der Erbgang und die Segregation der detektierten Varianten in die Auswertung miteinbezogen werden können. Durch die einfachere Identifizierung von *de novo*-Varianten wird die Auswertung beim Trio-Exom im Vergleich zum Singleton-Exom erheblich erleichtert und die Detektionsrate wird um bis zu 16% erhöht (Farwell KD et al., Genet Med, 2015). In Ausnahmefällen ist aber auch die Durchführung eines Duo- bzw. Singleton-Exoms möglich.

MATERIAL UND ERFORDERLICHE UNTERLAGEN



Erforderliches Material
pränatal: Chorionzotten,
Fruchtwasser oder Fetalblut
+ EDTA-Blut der Mutter
postnatal: 2-5 ml EDTA-
Blut von allen zu
untersuchenden Personen



Überweisungsschein
Muster 10 (gesetzlich
Versicherte) bzw.
Kostenübernahme
(privat Versicherte)



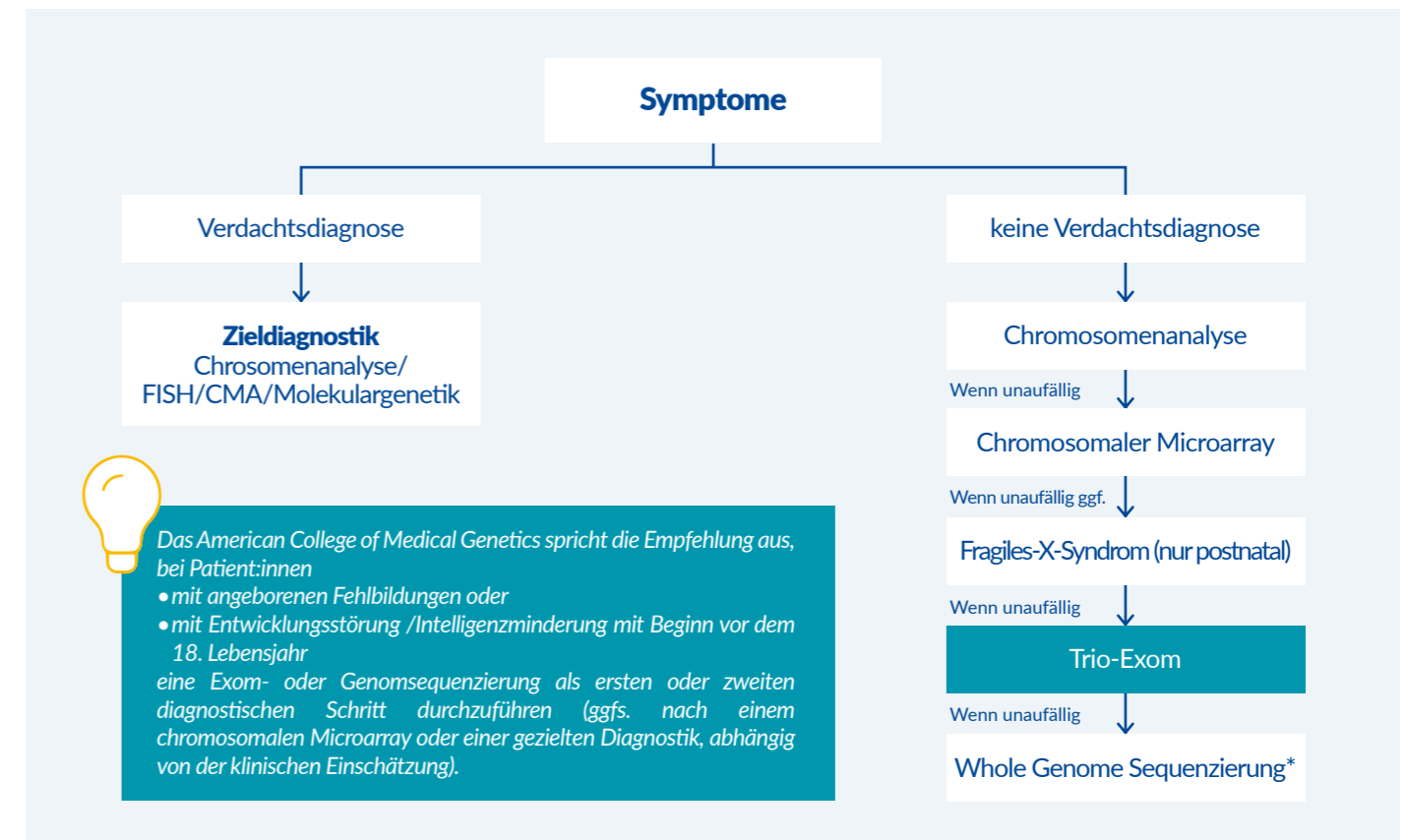
Unterschiedene
Einwilligungserklärung
von allen zu
untersuchenden
Personen (Patient:innen
< 18 Jahre: gesetzliche
Vertretung)



Möglichst detaillierte
phänotypische Angaben
z.B. in Form von HPO
(Human Phenotype
Ontology)-Terms,
Arztbriefen und ggf.
Vorbefunden, etc.

VORDIAGNOSTIK

Bei einigen Indikationen kann eine Vordiagnostik sinnvoll sein. Vor allem bei Patient:innen mit unklaren Entwicklungsstörungen oder dem Verdacht auf eine syndromale Erkrankung wird empfohlen, zunächst eine Chromosomenanalyse und ein Chromosomaler Microarray (CMA) durchzuführen. Bei männlichen Patienten mit dem Verdacht auf eine Entwicklungsstörung kann es zudem sinnvoll sein, eine Untersuchung auf Vorliegen eines Fragilen-X-Syndroms zu veranlassen. Bei der Pränataldiagnostik wird die Exom-Analyse normalerweise eingesetzt, wenn bei komplexen Ultraschallauffälligkeiten eine zuvor durchgeführte Chromosomenanalyse bzw. CMA keine ursächliche Klärung ergeben hat.



Kosten

Die Kosten für die humangenetischen Leistungen nach Kapitel 11 des EBM (Humangenetik) sind und bleiben bei der Ermittlung des praxisindividuellen Fallwertes und somit der Ermittlung des Wirtschaftlichkeitsbonus Labor der überweisenden Ärzte unberücksichtigt.

*Selbstzahler