

## „Humangenetische Diagnostik und Suche nach neuen Krankheitsgenen für CMT“ - Zusammenfassung des Vortrages von Herr Prof. Dr. Jan Senderek, Friedrich-Baur-Institut, LMU München

In seiner Einführung umriss Prof. Senderek die Häufigkeiten, die Ursachen (Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, erblich bedingt, GBS, unklar) von Polyneuropathien und die verschiedenen Unterformen erblich bedingter Polyneuropathien. Anschließend gab er einen Überblick über die Möglichkeiten der humangenetischen Diagnostik.

Noch bis vor wenigen Jahren erfolgte die sehr zeitaufwendige Einzelgenanalyse mittels der sogenannten Sanger-Sequenzierung. Hierbei wurden die einzelnen Gene nacheinander untersucht, wobei die Reihenfolge der Untersuchung durch Auswahlkriterien wie angenommener Erbgang, Typ der Neuropathie (demyelinisierend, axonal), klinische Besonderheiten, ethnische Zugehörigkeit, Häufigkeit von krankheitsverursachenden Varianten im jeweiligen Gen und Größe der Gene bestimmt wurde.

Heutzutage stehen verschiedene weitere Analysemöglichkeiten im Rahmen des sogenannten NGS (Next Generation Sequencing) zur Verfügung. Hierzu zählen:

1. die „Genomsequenzierung“, die sehr zeit- und kostenaufwendig ist und bei der Datenmengen entstehen, die (aktuell) nicht sinnvoll auswertbar sind,
2. die „Exomsequenzierung“, bei der sich auf die proteinkodierenden Bereiche des Genoms fokussiert wird und
3. das sogenannte „Multigenpanel“ mit zumeist etwa 50-100 ausgewählten Genen, welches regelmäßig an den aktuellen Wissensstand angepasst werden muss.

Nun ging Prof. Senderek auf das heutige diagnostische Vorgehen ein: Bei demyelinisierender PNP (Verdacht auf CMT1) wird zunächst die typische *PMP22*-Verdoppelung abgeklärt. Anschließend erfolgt ein Multigenpanel. Bei Verdacht auf andere hereditäre CMT-Typen (Bsp. CMT2 als axonale Form) kann direkt mit einem Multigenpanel begonnen werden. Das Multigenpanel kann mit ausgewählten Genen oder als sog. „virtuelles Panel“ im Rahmen der Exomsequenzierung erfolgen. Bei beiden Methoden werden dann die nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft bekannten Gene explizit angeschaut.

Herr Prof. Senderek betonte, daß sich die Trefferquoten mittels NGS-Diagnostik im Vergleich zur früheren, nacheinander erfolgten Einzelgenanalyse, bei CMT1 etwas und bei CMT2 leicht verbessert hätten.

Zum Problem, warum nur bei einem Teil der CMT-Patienten die genetischen Ursachen erfasst werden konnten, erläuterte er, dass z. B. Varianten (d. h. Genveränderungen) zwar erfasst werden, aber die Interpretation teilweise schwierig sei. Exemplarisch nannte er hierzu u. a. Veränderungen im *MME*-Gen. Bei Vorliegen krankheitsverursachender Varianten in beiden (der beim Menschen immer doppelt vorhandenen) *MME*-Genen tritt eine sich im Erwachsenenalter manifestierende Polyneuropathie auf. Aber auch das alleinige Vorliegen einer Variante in einem der beiden *MME*-Gene kann teilweise mit einer sich später manifestierenden Polyneuropathie einhergehen.

Daneben könnten krankheitsverursachende Varianten auch aufgrund unterschiedlicher technischer Limitationen nicht erfasst werden, relevante Gene können im Panel nicht enthalten sein oder die Qualität der Analyse oder der Auswertung sind unzureichend.

Abgesehen davon könnten die krankheitsverursachenden Varianten auch in bisher nicht identifizierten Krankheitsgenen liegen.

Prof. Senderek schilderte ausführlich, nach welchen standardisierten Kriterien in der Humangenetik die Interpretation der nach NGS zunächst in hoher Anzahl vorliegenden Varianten erfolgt. Hierzu ist zum Verständnis anzumerken, dass Varianten standardisiert in fünf Klassen eingeordnet werden:

1. definitiv krankheitsverursachend,
2. möglicherweise krankheitsverursachend,
3. Variante unklarer Signifikanz (VUS),
4. möglicherweise nicht krankheitsverursachend,
5. definitiv nicht krankheitsverursachend.

Bei Varianten unklarer Signifikanz kann man nicht sagen, ob die nachgewiesene Variante ursächlich für die Erkrankung ist oder nicht.

Anschließend berichtete Prof. Senderek, mit welchen Methoden neue Kandidatengene für die Erkrankung gefunden werden und welche Schwierigkeiten dabei bestehen. Als mögliche Schwierigkeiten nannte er: nicht beurteilbare bzw. nicht erfasste Varianten, uneindeutige Vererbung (z. B. wenn sich die Erkrankung nicht bei allen Trägern der Variante manifestiert), Gene, die sehr selten mit Erkrankungen assoziiert sind, umfangreiche „follow-up“-Untersuchungen, schwierige Patientenrekrutierung, nicht vorhandene Zielzellen bzw. Zielgewebe, oft nicht aussagekräftiges Tier-(Maus-)Modell (insbesondere im Bereich der axonalen Neuropathien).

Am Ende des Vortrages ermutigte er diejenigen Teilnehmer des Symposiums, bei denen bisher keine konkrete genetische Ursache der Erkrankung gefunden wurde (das bedeutet entweder wurde keine Ursache oder nur eine sogenannte Variante unklarer Signifikanz nachgewiesen), sich an seine Arbeitsgruppe - mit der Frage nach weiterer Ursachenfindung - zu wenden. Er betonte, dass zunächst die oben erläuterte NGS-Routinediagnostik in einem humangenetischen Diagnostiklabor durchlaufen werden sollte, bevor mit seiner Arbeitsgruppe über eine Spezialambulanz in München Kontakt aufgenommen werden kann. Voraussetzung für den Kontakt sei, dass die Ergebnisse bzw. der Umfang der bisherigen Diagnostik vorliegen sollten.

Dr. med. Dipl.-human. biol. Manuela Timmer, Fachärztin für Humangenetik, Dresden