



Neurogenetische Diagnostik

Erkrankungen des Nervensystems
und Diagnostik von genetisch
bedingten neurologischen
Erkrankungen



Neurogenetisch bedingte Erkrankungen



⇒ **neuromuskulär z.B. Neuropathien**



Hereditäre Neuropathien

⇒ HMSN (CMT)

Hereditäre **motorische und sensible** Neuropathien

(Charcot-Marie-Tooth Syndrom)

Prävalenz 1:2500 = die häufigste unter den seltenen
Erkrankungen

Erste Symptome...

Erste Symptome → Diagnosefehler → Diagnose → Bewusstsein

Hallo! Was ist los?



Was ist, wenn er CMT* hat, die häufigste seltene Erkrankung?

cmt-awareness.com


*Charcot-Marie-Tooth

EUROPEAN CMT FEDERATION

The illustration shows a boy with a backpack and a bag, walking with a hunched posture and a pained expression. He has blue lightning bolts around his feet, indicating numbness or pain. Two other people are walking towards him, one asking 'Halo! Was ist los?' (Hello! What's wrong?).

Erste Symptome → Diagnosefehler → Diagnose → Bewusstsein

Oh nein!
Nicht schon wieder.



Was ist, wenn er CMT* hat, die häufigste seltene Erkrankung?

cmt-awareness.com

*Charcot-Marie-Tooth

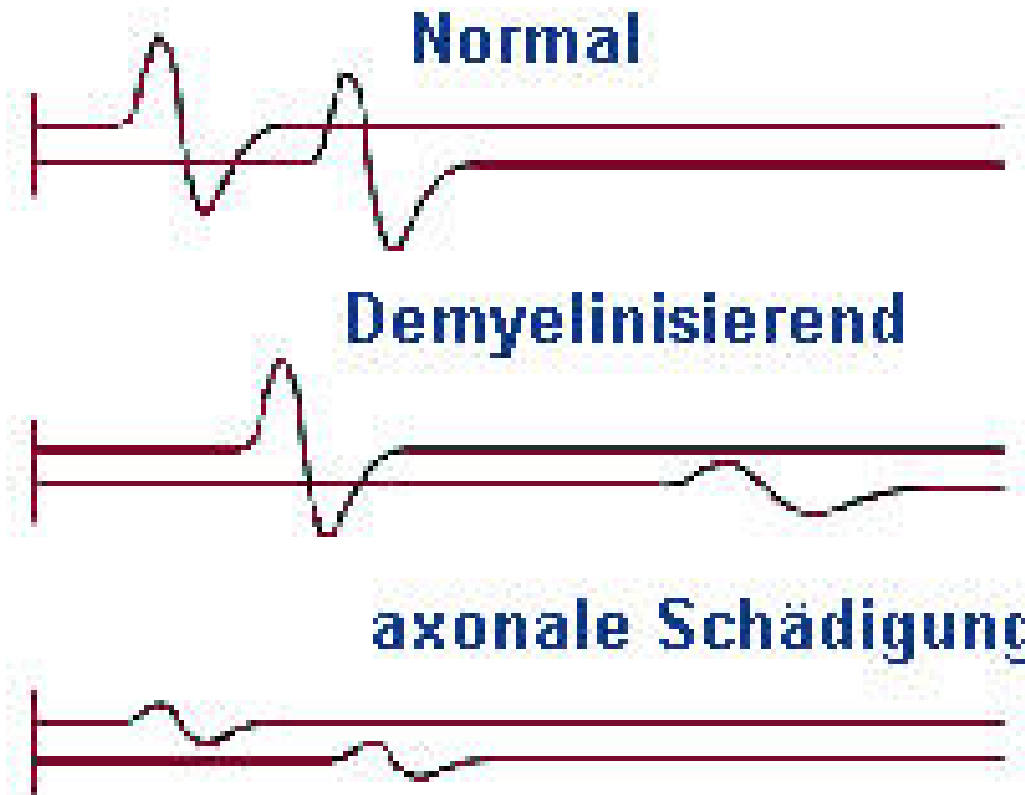
EUROPEAN CMT FEDERATION

The illustration shows a boy with a backpack and a bag, walking with a hunched posture and a pained expression. He has blue lightning bolts around his feet, indicating numbness or pain. A girl is walking towards him, looking frustrated and saying 'Oh nein! Nicht schon wieder.' (Oh no! Not again!).

Klinik HMSN



Elektrophysiologie

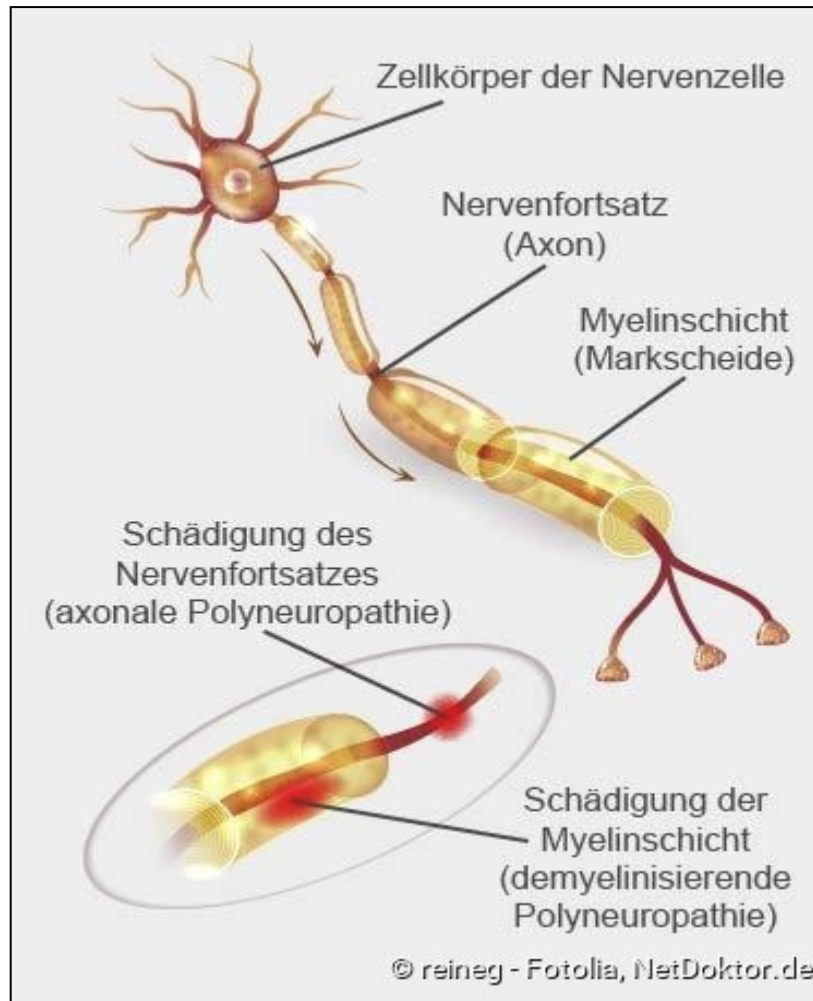


NLG: > 38m/s

HMSN1: NLG: < 38m/s

HMSN2: NLG: > 38m/s

Pathophysiologie HMSN



axonal

intermediär

demyelinisierend

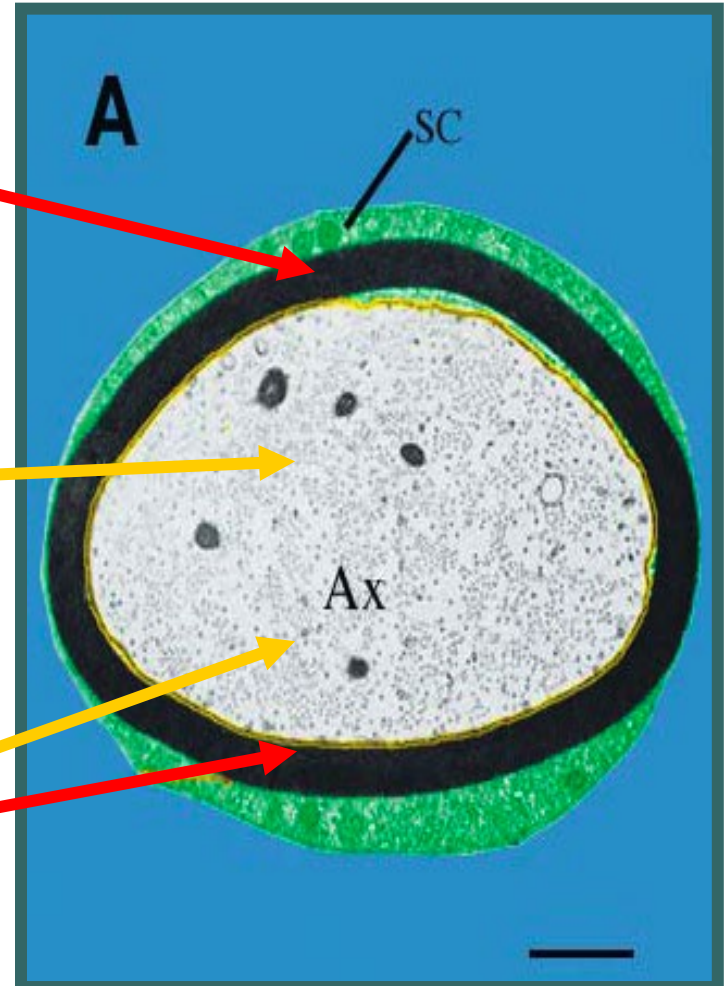
Hereditäre Motorische und sensible Neuropathien

(angelehnt an Dyck 1968)

- HMSN 1

- HMSN 2

- HMSN X





HMSN Subtypen

	Gen	Anteil	Ursachen
HMSN1A	PMP22	60%	98% Dup
HMSN 1B	MPZ	8%	
HMSN 2A HMSN 2	MFN2 SORD	4% ca 8%?	
HMSN-X1	GJB1	15%	
Rest		alle selten	



Genetische Analyse in 2 Stufen

- 1. Stufe:
 - PMP22 Duplikationsuntersuchung als häufigste Ursache mit ca 60%
- 2. Stufe:
 - Paneldiagnostik mit allen weiteren bekannten krankheitsverursachenden Genen



NGS-Paneldiagnostik

⇒ Customised panel mit ausgesuchten Zielregionen

⇒ Hohe Abdeckung jeder Position mit höherer Lesesicherheit als klassische Sequenzierung



HMSN NGS-Panel

- AARS; ABCB7; ABCD1; ABHD12; ADD3; AFG3L2; AIFM1; ALS2; AMPD2; ANG; AP4B1; AP4E1; AP4M1; AP4S1; AP5Z1; ARHGEF10; ARHGEF28; ARL6IP1; ARSI; ASAH1; ATL1; ATL3; ATP7A; AUH; B4GALNT1; BICD2; BSCL2; C10orf2; C12ORF65; C12orf65; C19ORF12; C9ORF72; CCT5; CHMP2B; CLCN2; COX6A1; CTDP1; CYP27A1; CYP2U1; CYP7B1; DARS2; DCAF8; DCTN1; DDHD1; DDHD2; DHTKD1; DNMT2; DNMT1; DST; DYNC1H1; EGR2; ELOVL4; ENTPD1; ERLIN1; ERLIN2; FA2H; FAM134B; FBLN5; FGD4; FIG4; FLRT1; FUS; GAD1; GALC; GAN; GARS; GBA; GBA2; GCH1; GDAP1; GFAP; GJB1 incl. -550bp; GJC2; GLB1; GNB4; GRID2; HADHA; HADHB; HARS; HEXA; HINT1; hnRNPA1; hnRNPA2B1; HOXD10; HSPB1; HSPB3; HSPB8; HSPD1; IGHMBP2; IKBKAP; INF2; KANK1; KARS; KIAA0196; KIF1A; KIF1B; KIF1C; KIF5A; L1CAM; LITAF; LMNA; LRSAM1; LYST; MAG; MARS; MARS2; MED25; MFN2; MME; MPZ; MTHFR; MTMR2; MTPAP; MYH14; NDRG1; NDUFV1; NEFH; NEFL; NGF; NIPA1; NT5C2; NTRK1; OPA1; OPA3; OPTN; PANK2; PDK3; PFN1; PGAP1; P LA2G6; PLEKHG5; PLP1; PM22; PNLA6; P OLG; PQB1; PRH; PRS1; PRX; PSEN1; RAB7A; REE1P; REEP2; RTN2; SACS; SBF1; SBF2; SCN10A; SCN11A; SCN9A; SCO2; SC2; SET9; SETX; SH3TC2; SIL1; SLC12A6; SLC16A2; SLC25A15; SLC33A1; SOD1; SOX10; SPAST; SPG11; SPG20; SPG21; SPG7; SPR; SPTLC1; SPTLC2; STUB1; SURF1; TARDBP; TECPR2; TFG; TH; TRIM2; TRPV4; TTC19; TTR; TUBB4A; TYMP; UBA1; UBQLN2; USP8; VAMP1; VAPB; VCP; VEGFA; VPS37A; VPS54; VRK1; WDR48; WNK1; YARS; ZFR; ZFYVE26; ZFYVE27

● ● ● | Ergebnisse Paneldiagnostik

Ca. **350 Genvarianten** in 200 Genen: Varianten sind Abweichungen vom den Referenzen der Datenbänke

Frage: gibt es unter den Varianten eine mit klinischer Signifikanz???

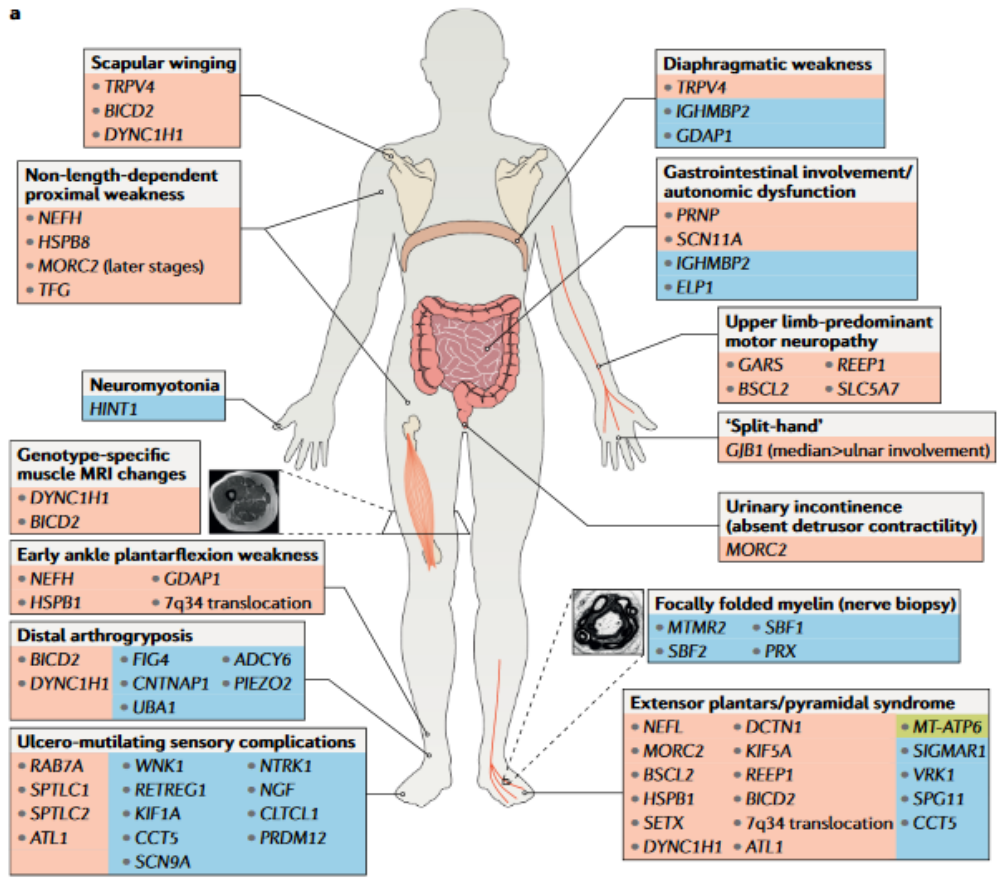




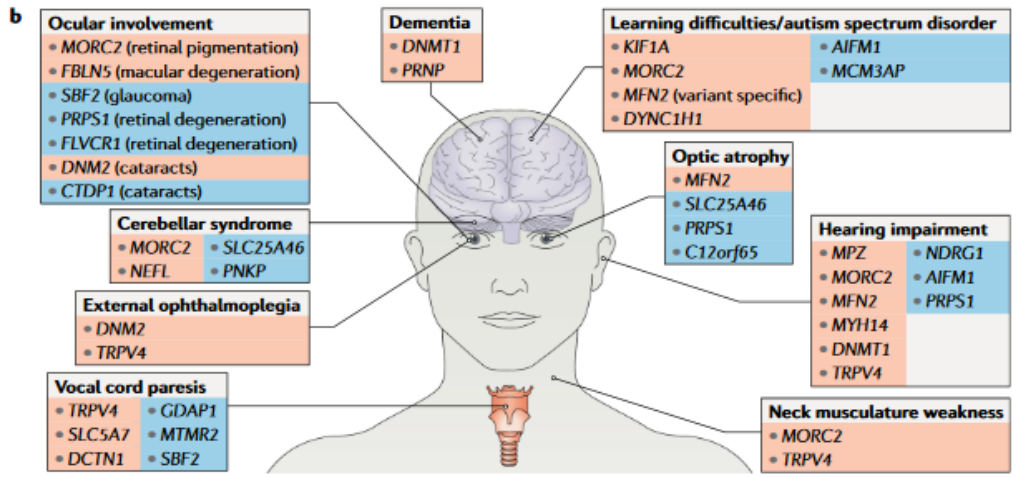
Interpretation der Varianten

- MAF (minor allele frequency) $<1\%$
- Einschätzung der Vorhersageprogramme?
- Konservierte Position?
- In der Literatur bekannt?

- Erbgang in der Familie?
- Passt die Variante zum Phänotyp?



Zusatzsymptome zur Neuropathie



Pipis, M. *et al.*
 Next-generation sequencing in Charcot–Marie–Tooth disease: opportunities and challenges.
Nat Rev Neurol **15**, 644–656 (2019)

Aufklärungsrate PMP22 Duplikation + Panel



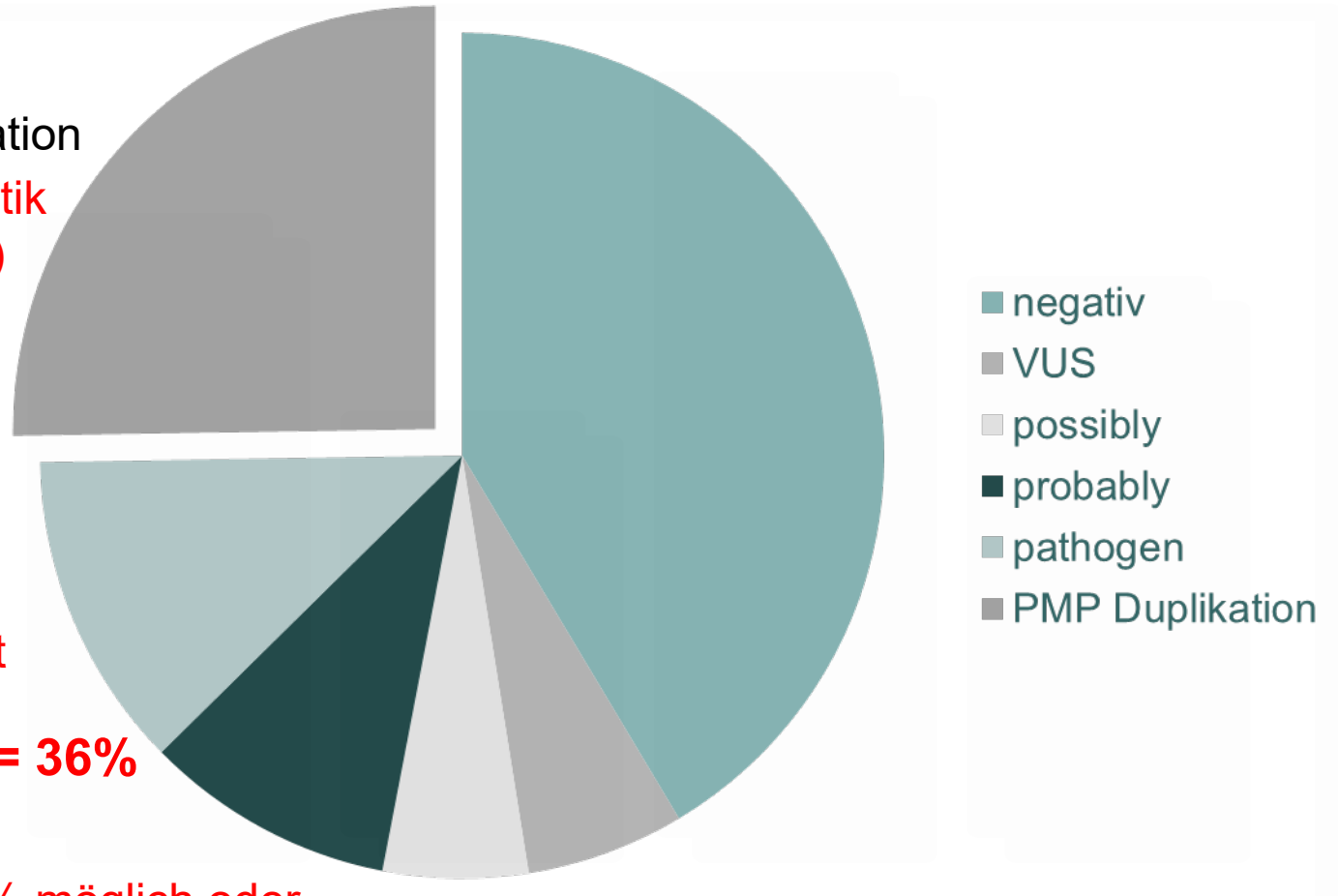
25% PMP Duplikation
(durch Vordiagnostik
unterrepräsentiert)

16% gesichert

Aufklärungsrate = 36%

+20% möglich oder
wahrscheinlich

8% VUS



- negativ
- VUS
- possibly
- probably
- pathogen
- PMP Duplikation



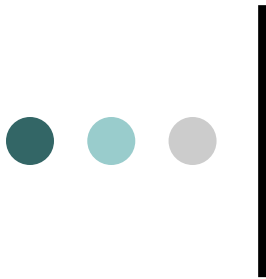
Customised Panel vs Exom (WES) vs Genom (WGS)

- Anzahl an Varianten:
 - Customised: ca 350 pro Patient
 - WES: ca 100000
 - WGS: ca 5 Mio, davon 30000 kodierend
- Aufklärungsrate:
 - Customised: 18-31%
 - WES: 19-45 %
 - WGS: Forschung



NGS basierte Diagnostik

- Schnellere Aufklärung
- wirtschaftlich
- Neue Varianten-Mutationen
- Mehr Einsicht in die Pathophysiologie
 - ⇒ Entwicklung von Therapien



Vielen Dank!

