

Neurogenetische Diagnostik

Erkrankungen des Nervensystems und Diagnostik von genetisch bedingten neurologischen Erkrankungen

Dr. Anja Schirmacher, Zentrale Einrichtung UKM Labor

Neurogenetisch bedingte Erkrankungen

⇒ neuromuskulär z.B. Neuropathien

Hereditäre Neuropathien

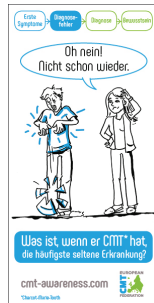
⇒ HMSN (CMT)

Hereditäre **motorische** und **sensible** Neuropathien

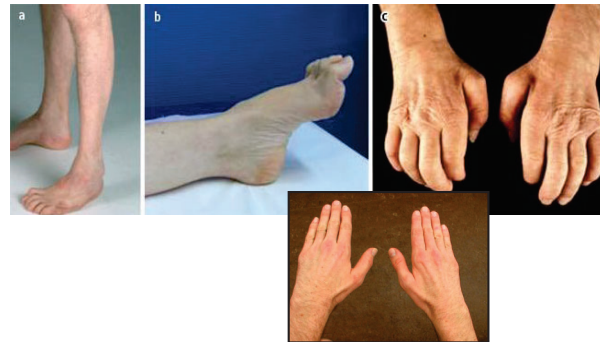
(Charcot-Marie-Tooth Syndrom)

Prävalenz 1:2500 = die häufigste unter den seltenen Erkrankungen

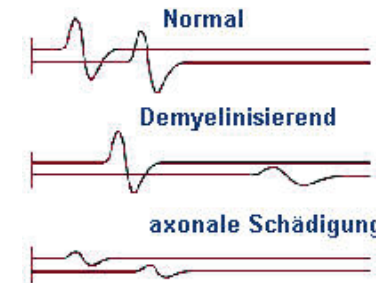
Erste Symptome...



Klinik HMSN



Elektrophysiologie

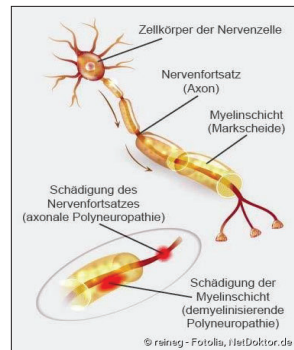


NLG: > 38m/s

HMSN1: NLG: < 38m/s

HMSN2: NLG: > 38m/s

Pathophysiologie HMSN



axonal

intermediär

demyelinisierend

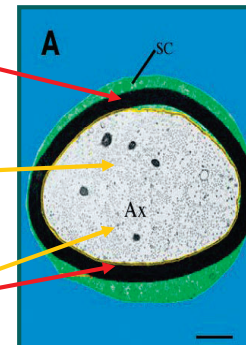
Hereditäre Motorische und sensible Neuropathien

(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	MFN2	4%	
HMSN 2	SORD	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:
 - Panelndiagnostik mit allen weiteren bekannten krankheitsverursachenden Genen

NGS-Panelndiagnostik

- ⇒ 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; CTD1P1; 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; PLA2G6; PLEKHG5; PLP1; PM22; PNLA6; PQLG; 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 Panelndiagnostik

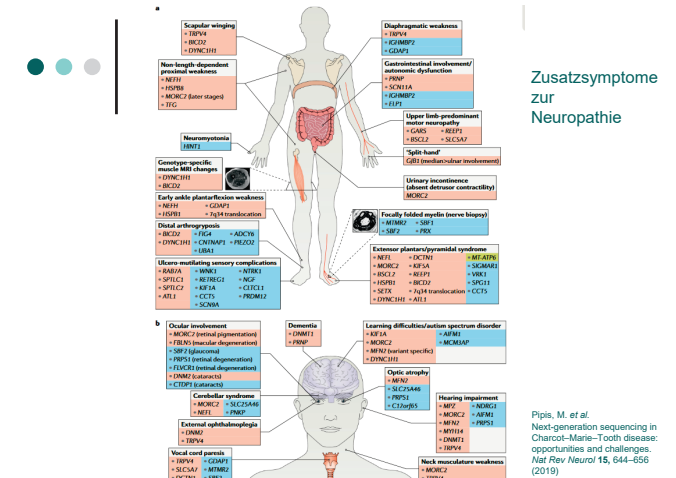
Ca. 350 Genvarianten in 200 Genen: Varianten sind Abweichungen vom den Referenzen der Datenbanken

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

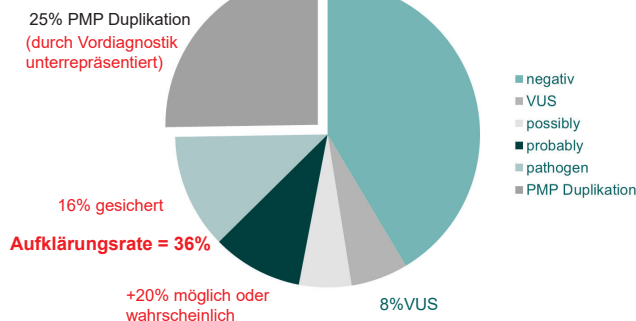


Interpretation der Varianten

- MAF (minor allele frequency) <1%
- Einschätzung der Vorhersageprogramme?
- Konservierte Position?
- In der Literatur bekannt?
- Erbgang in der Familie?
- Passt die Variante zum Phänotyp?



Aufklärungsrate PMP22 Duplikation + Panel



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