CeGaT

Exom-Diagnostik

Wir finden die genetische Ursache einer seltenen Erkrankung

Exom

Diagnostik

Exom-Diagnostik ist der optimale genetische Test für Patientinnen und Patienten mit komplexen, heterogenen und unspezifischen Symptomen. Sie unterstützt Ärztinnen und Ärzte bei der Diagnosestellung, oft nachdem deren Patientinnen und Patienten Jahre der Ungewissheit erlebt haben.

Das Exom umfasst alle proteinkodierenden Regionen (Exons) der etwa 23.000 Gene im menschlichen Genom. Obwohl das Exom nur etwa 1-2 % des gesamten Genoms ausmacht, befinden sich etwa 89 % aller bekannten krankheitsverursachenden Varianten in Exons. Die Sequenzierung des gesamten Exoms ermöglicht die simultane Analyse von Genen in beliebiger Kombination. Werden, wie bei der Trio-Exom-Diagnostik, auch die Exome weiterer Familienmitglieder sequenziert, kann eine exomweite Segregationsanalyse durchgeführt werden. Im Vergleich zu Untersuchungen kleinerer Gensets steigt so die Wahrscheinlichkeit, die genetische Ursache komplexer Phänotypen zu finden – und das in kürzerer Zeit.

CeGaT verfolgt das Ziel, alle genetisch bedingten Krankheitsfälle zu lösen. Dafür hat CeGaT einen innovativen diagnostischen Ansatz entwickelt, der deutlich über die Grenzen klassischer Exom-Diagnostik hinausgeht: ExomeFocus® und ExomeXtra® (Single & Trio) bieten eine effiziente Lösung für jedes Patientenszenario und jede Familienkonstellation.

Ein detaillierter Überblick über unsere Exom-Diagnostik

Single ExomeFocus®

Zielgerichtete und kosten-effiziente Einzel-Exom-Diagnostik mit schnellen Ergebnissen

Single ExomeXtra®

Einzel-Exom-Diagnostik aller klinisch relevanter Gene

Trio ExomeXtra®

Der effektivste genetische Test bei komplexen, heterogenen und unspezifischen Symptomen

Prenatal ExomeXtra®

Genetische Krankheitsursachen verstehen – noch vor der Geburt

	Single ExomeFocus®	Single ExomeXtra®	Trio ExomeXtra®	Prenatal ExomeXtra®
Selbst entwickelte Exom-Anreicherung	✓	✓	✓	✓
In-house Datenanalyse und Variantenbestimmung	✓	✓	✓	✓
2-3 Wochen Bearbeitungszeit	✓	✓	✓	✓
ACMG Klassen:	3/4/5	3/4/5	3/4/5	4/5
VUS-Reevaluierung	✗	✓	✓	✗
Manuelle Auswahl wichtiger Varianten	✗	✓	✓	✓
IVERP Varianten	✗	✗	✓	✓
Diskussion	✗	✓	✓	✓
Kosten	€	€€	€€€	€€€
Lösungsrate	XXX	XXXX	XXXXX	XXXXX

Exom-Diagnostik

Alle Erkenntisse der Gendiagnostik vereint in unserer Exom-Diagnostik

Vor über zehn Jahren hat CeGaT Genpanels in der klinischen Diagnostik etabliert. Seitdem haben unsere Expertinnen und Experten krankheitsspezifische Panels für mehr als 250 Erkrankungen entwickelt. Diese Gensets werden auf Basis der neuesten Literatur und in enger Zusammenarbeit mit Fachkundigen aus vielen medizinischen Bereichen ständig weiterentwickelt. ExomeXtra® und ExomeFocus® sind die neuesten Innovationen der Gendiagnostik. Entwickelt, um die umfassendsten Sequenzierdaten zu generieren, bieten diese eine unübertroffene Grundlage für die beste verfügbare genetische Diagnostik:

Extra smartes klinisches Design

CeGaT's Exom-Anreicherung ist die Summe aus langjähriger Erfahrung von uns und unseren Partnern, kombiniert mit neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Im Gegensatz zur Standard-Exom-Sequenzierung (WES) berücksichtigen CeGaTs Exom-Services nicht nur die proteinkodierenden Regionen, sondern alle bekannten krankheitsverursachenden Regionen im gesamten Genom. Mit mehr als 33.000 intronischen und intergenischen Varianten enthält CeGaTs hauseigene Exom-Diagnostik alle Bereiche des Genoms, die in der Human Gene Mutation Database (HGMD) und ClinVar, der größten öffentlichen Datenbank für Genotyp-Phänotyp-Beziehungen, als krankheitsrelevant beschrieben werden. Unsere Exom-Anreicherung umfasst auch eine klinisch relevante Auswahl von nicht-kodierenden RNA-Genen, flankierende intronische Sequenzen, kryptische Exons sowie das gesamte mitochondriale Genom und bildet damit die ideale Grundlage für die umfassendste genetische Diagnostik.

Smarter als Genom

Die Genom-Sequenzierung (WGS) wird manchmal als die umfassendste genetische Analyse beschrieben. Für einen zuverlässigen Nachweis von Varianten ist die Abdeckung jedoch oft zu gering. ExomeXtra® und ExomeFocus® erkennen mehr relevante Regionen bei höherer Abdeckung und liefern höhere Sensitivitäten als 30x WGS. Das steigert die Aufklärungsraten deutlich und ermöglicht die Erkennung von Mosaizismen, die bei WGS-Analysen systematisch übersehen werden. Gleichzeitig werden tausende irrelevante Varianten vermieden, die normalerweise durch WGS-Analysen gefunden werden. Die Diagnosegeschwindigkeit und -genauigkeit werden dadurch verbessert.

Der rasche Fortschritt in der Wissenschaft erweitert fortlaufend unser Wissen über genetische Krankheiten und das Potenzial genetischer Analysen. Jedes Jahr werden neue genomische Regionen mit klinischer Relevanz identifiziert. ExomeXtra® und ExomeFocus® werden kontinuierlich entsprechend den neuesten medizinischen Erkenntnissen aktualisiert, und decken damit stets alle relevanten Regionen ab. Die Genom-Sequenzierung ist ein hervorragendes Instrument für die Forschung.

CeGaT ExomeFocus® und CeGaT ExomeXtra® machen die klinische Genom-Diagnostik für Patientinnen und Patienten bereits heute zugänglich.

Umfassendste Abdeckung

Nur eine ausreichende Abdeckung der Zielregionen stellt sicher, dass keine relevante Variante übersehen wird. Wir verwenden die modernste In-Solution-Hybridisierungstechnologie. Durch die kontinuierliche Verbesserung unseres Laborverfahrens haben wir eine sehr einheitliche und vollständige Abdeckung aller diagnostischen Zielregionen erreicht. Zur Verbesserung der Sensitivität und zur Erkennung von Mosaizismen sequenzieren wir ExomeFocus® und ExomeXtra® mit einer durchschnittlichen diagnostischen Abdeckung von > 100x.

Extra tiefgehende Analyse

CeGaTs Datenauswertung geht über die normale Exom-Diagnostik hinaus und erzielt höhere Aufklärungsraten. Wir berücksichtigen Varianten in Genen mit reduzierter Penetranz, variabler Expressivität und sogar Imprinting-Effekte. Wir bewerten standardmäßig auch Kopienzahlvarianten (copy number variants, CNVs), einschließlich compound-heterozygoter Kombinationen von Sequenzvarianten (SNV, INDELs) mit CNVs. Unsere spezialisierte Software kann unterschiedliche Anzahlen von Familienmitgliedern in die Analyse einschließen, sodass neben der klassischen Trio-Exom-Analyse (drei Familienmitglieder) auch z. B. ein Duo (zwei Familienmitglieder) untersucht werden kann.

Extra aufschlussreiche Ergebnisse

CeGaT kombiniert menschliches Know-how mit bioinformatischer Auswertung. Die hauseigene Software generiert Daten, die von mehreren wissenschaftlichen Expertinnen und Experten ausgewertet werden, um den bestmöglichen medizinischen Befund zu erstellen. CeGaTs interdisziplinäres, hochqualifiziertes Team nutzt stets die neueste Literatur zur Dateninterpretation; komplexe Konstellationen werden mit Bioinformatikerinnen und Bioinformatikern diskutiert und anschließend von unseren Fachärztinnen und Fachärzten für Humangenetik überarbeitet, um die klinische Nutzbarkeit zu maximieren.

Zusatz-Module

ACMG-Gene

Das zusätzliche Screening der ACMG-Gene (SF V3.1; Miller *et al.*, 2022, PMID: 35802134) ermöglicht den Nachweis relevanter pathogener Varianten außerhalb des Phänotyps in einer definierten Gruppe von Genen mit therapeutischer Relevanz. Bei allen ExomeXtra®-Analysen ist diese Option für die Indexpatientin, bzw. den Indexpatienten kostenlos. Für ExomeFocus® ist das Screening der ACMG-Gene gegen einen Aufpreis erhältlich. Wenn Sie diese Option wählen, erstellen wir für jede Person einen separaten Befund, in dem wir die Ergebnisse innerhalb der ACMG-Gene angeben.

Upgrade ExomeFocus® oder Single ExomeXtra® zu Trio ExomeXtra®

Trio ExomeXtra® ist der Test mit der größten Erfolgsaussicht, die genetische Ursache einer Krankheit zu identifizieren. In Fällen, in denen die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt mit einem Einzelanalyse-Exom beginnt und später auf unser Trio ExomeXtra® erweitern möchte, bieten wir dies zu einem reduzierten Preis an.

Pharmakogenetik

Die pharmakogenetische Analyse ermittelt genetische Veränderungen, die die Wirksamkeit von Medikamenten beeinflussen. Betreffen genetische Varianten Proteine, die für die Verstoffwechselung von Substanzen zuständig sind, kann deren Verträglichkeit und Wirksamkeit stark verändert sein. Zu diesen Arzneistoffen zählen unter anderem Antidepressiva, Schmerzmittel, Neuroleptika, Chemotherapeutika, AIDS-Medikamente, Thrombosemedikamente, Anästhetika, Betablocker oder Statine.

Die verringerte Aktivität eines spezifischen Enzyms kann bei der Standarddosierung zu einem erhöhten Medikamentenspiegel führen, der nicht selten mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht. Bei Medikamenten, die erst durch die Verstoffwechselung aktiviert werden, kann der therapeutische Effekt ganz ausbleiben. Ebenso führt eine erhöhte Enzymaktivität, aufgrund der daraus resultierenden erhöhten Abbaugeschwindigkeit des Arzneistoffes, zu einer unzureichenden Wirksamkeit der Therapie.

Bei der Pharmakogenetik-Option werden bekannte Varianten in 22 Genen analysiert, die an der Verstoffwechselung von Arzneimitteln beteiligt sind. Bei Vorkommen bestimmter Genvarianten kann die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die Therapie individuell anpassen. Mithilfe der pharmakogenetischen Analyse können gravierende Nebenwirkungen minimiert sowie ein Versagen der Therapie vermieden werden.

HLA-Typisierung

Mit Hilfe der HLA-Typisierung kann die Gewebekompatibilität für allogene Transplantate, das individuelle Ansprechen auf Medikamente (PGX) sowie die Differentialdiagnose bestimmt werden. Die HLA-Typisierung kann auch zur Beurteilung der Krankheitsanfälligkeit verwendet werden (z. B. HLA-B27: Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen). Sie erhalten einen zusätzlichen Befund, in dem die HLA-Allele angegeben sind.

CeGaT's Premium Service

Kopienzahlvarianten-Analyse (CNV)

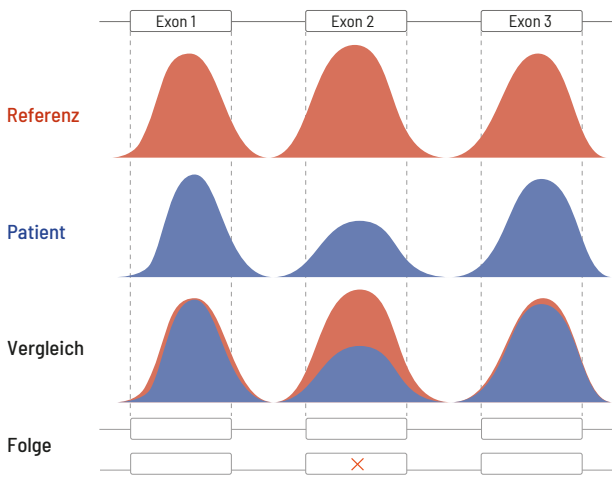
Alle unsere Exom-Analysen beinhalten automatisch ein Deletions-/Duplikations-Screening mittels Kopienzahlvarianten-Analyse (CNV-Analyse) – ohne zusätzliche Gebühren.

Nicht nur einzelne Nukleotidvarianten (SNVs) und kleine Insertionen und Deletionen (INDELs), sondern auch Kopienzahlvarianten (CNV), können für einen bestimmten Phänotyp ursächlich sein. Genetische Tests ohne ein Screening auf Deletionen und Duplikationen sind daher unvollständig und können zu falschen medizinischen Befunden führen.

„Unsere CNV-Analyse in Kombination mit unserer maßgeschneiderten Anreicherung erhöht die diagnostische Ausbeute erheblich."

Die CNV-Analyse erlaubt es uns, einzelne Exon-Deletionen mit einer Sensitivität von > 81 % zu erkennen. Größere Deletionen von drei oder mehr Exons werden mit einer Sensitivität von mehr als 96 % nachgewiesen. Zusätzlich validieren wir unsere Analyse mit MLPA oder qPCR, sobald wir Deletionen oder Duplikationen finden, die mit dem Phänotyp der Patientin oder des Patienten assoziiert sind. Die Deletions-/Duplikationsanalyse trägt zu den qualitativ hochwertigen medizinischen Befunden von CeGaT bei, und stellt Ihnen alle wichtigen Analyseparameter zur Verfügung.

CeGaTs Analysestrategie ermöglicht die Bestimmung von CNV/SNV-Kombinationen, um noch detailliertere und wichtigere Informationen zu erhalten. Darüber hinaus bewerten und beschreiben wir die Qualität der CNV-Analyse im medizinischen Befund. Für die höchste Sensitivität der Analyse empfehlen wir frisches EDTA Blut als Probenmaterialquelle.



Vorgehen bei der Kopienzahlvarianten-Analyse
Wir erstellen ein Modell der zu erwartenden Abdeckung jeder Position des Exoms auf Basis von Referenzproben. Dieses Modell berücksichtigt dabei die Varianz des gesamten Prozesses; sowohl im Labor als auch zwischen den Proben. Für die CNV-Identifikation wird die normierte Abdeckung der Probe (blau) mit der erwarteten Abdeckung (rot) verglichen. Bei einer signifikanten Abweichung wird der Bereich als CNV markiert.

VUS-Reevaluierung

CeGaTs VUS-Reevaluierung bewertet zuvor berichtete Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (VUS) neu, sobald neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Pathogenität der Variante vorliegen. Dies erhöht die Lösungsrate von CeGaT-Analysen.

Die Forschung im Bereich der Genetik macht große Fortschritte und erweitert kontinuierlich unser Wissen über krankheitsverursachende Varianten. Es ist daher wahrscheinlich, dass eine VUS mit der Zeit besser verstanden und als pathogen („wahrscheinlich pathogen" / „pathogen") oder gutartig („wahrscheinlich gutartig" / „gutartig") klassifiziert wird.

Im Falle einer solchen Re-Klassifizierung informiert CeGaT die behandelnden Ärztinnen und Ärzte proaktiv. Die reklassifizierte Variante wird von uns im Hinblick auf das Krankheitsbild der Patientin oder des Patienten erneut interpretiert. Sollte die Variante im Zusammenhang mit dem Phänotyp eingruppiert werden, wird ein neuer medizinischer Befund erstellt. **Dieser Service ist für Sie kostenlos.**

Die VUS-Reevaluierung ist für die Betreuung und Behandlung von Betroffenen und deren Familienmitgliedern sehr relevant.

Fallbeispiel

Patient:
Junge, 11 Monate

Klinische Symptome:
Benigne Epilepsie mit tonisch-klonischen Anfällen

Primärbericht (November 2019):
SCN8A c.802A>T (het.) VUS

VUS-Reevaluierung:
- ausgelöst durch die HGMD-Aktualisierung im Januar 2021
- basierend auf der Publikation Medlin *et al.*, 2020

→ **Variante kann nun als "wahrscheinlich pathogen" eingestuft werden. Ein neuer Befund wurde zur Verfügung gestellt.**

ExomeFocus®

Zielgerichtete und kosteneffiziente Einzel-Exom-Analyse mit schnellen Ergebnissen

CeGaT ExomeFocus® ist das Ergebnis unserer langjährigen Erfahrung in Bereich der genetischen Diagnostik und Bioinformatik und stellt den effizientesten Ansatz für die Einzel-Exom-Diagnostik dar. Das Exom umfasst alle proteinkodierenden Regionen (Exons) der etwa 23.000 Gene im menschlichen Genom. Obwohl das Exom nur etwa 1-2 % des gesamten Genoms ausmacht, befinden sich etwa 89 % aller bekannten krankheitsverursachenden Varianten in Exons. Unser Exom-Design umfasst zusätzlich mehr als 33.000 nicht-kodierende Varianten, die in den Datenbanken HGMD und ClinVar als krankheitsrelevant beschrieben werden.

ExomeFocus® basiert auf unserer hauseigenen, qualitativ hochwertigen Exom-Anreicherung, die eine ausführliche und homogene Abdeckung aller bekannten krankheitsverursachenden Regionen des Genoms abbildet. Unsere eigens entwickelte Software nutzt unsere umfangreiche, interne Datenbank an genetischen Varianten sowie alle öffentlich zugänglichen Datenbanken, um das Exom der Patientin oder des Patienten nach hochrelevanten Varianten zu durchsuchen. Unser wissenschaftliches Team wertet anschließend diese Varianten aus, um die klinische Relevanz für den Phänotyp der Patientin oder des Patienten sicherzustellen.

Auf einen Blick

Medizinischer Befund mit:

- Varianten mit phänotypischer Relevanz (ACMG Klasse 3, 4, 5)
- Wissenschaftlicher Hintergrund für das Gen, in dem ursächliche Varianten entdeckt wurden
- Interpretation der genetischen Relevanz für die Familienplanung
- Empfehlungen für das klinische Krankheitsmanagement & weitere Tests
- Nachweis von Kopienzahlvarianten (CNV)

Zusätzliche Diagnostik-Services:

- ACMG-Gene
- Pharmakogenetik
- HLA-Typisierung
- Erweiterung auf Trio ExomeXtra® möglich

Unsere Standard Probenanforderungen:

- 1-2 ml EDTA-Blut (empfohlene Probenart)
- Genomische DNA (1-2 µg)
- DBS-Karten, Wangenabstriche oder Speichel sind ebenfalls möglich

Andere Probentypen sind möglich – bitte kontaktieren Sie uns unter diagnostic-support@cegat.de.

Gerne beantworten wir auch Ihre Fragen und unterstützen Sie bei der Auswahl des am besten geeignetsten Probenmaterials.

Single ExomeXtra®

Einzel-Exom-Diagnostik aller klinisch relevanter Gene

Single ExomeXtra® ist der bestmögliche "Whole Exome Sequencing" Test für eine einzelne Patientin oder einen einzelnen Patienten. Das Exom umfasst alle proteinkodierenden Regionen (Exons) der rund 23.000 Gene im menschlichen Genom. Obwohl das Exom nur etwa 1-2 % des gesamten Genoms ausmacht, sind etwa 89 % aller bekannten krankheitsverursachenden Mutationen in den Exons zu finden. Darüber hinaus umfasst unser hauseigenes Exom-Design auch mehr als 33.000 nicht-kodierende Varianten, die in den Datenbanken HGMD und ClinVar als krankheitsrelevant beschrieben sind.

CeGaT Single ExomeXtra® basiert auf unserer hauseigenen, qualitativ hochwertigen Exom-Anreicherung, die eine ausführliche und homogene Abdeckung aller bekannten krankheitsverursachenden Regionen des Genoms bietet. Auf der Grundlage einer genauen Beschreibung des Phänotyps der Patientin oder des Patienten wird eine individuelle Liste von möglichen Genen erstellt, die mit den Symptomen der Patientin oder des Patienten in Verbindung stehen. Diese Liste umfasst alle klinisch relevanten Gene, sowie Gene, die mit Differenzialdiagnosen assoziiert sind und basiert auf der Human Phenotype Ontology (HPO) sowie internen Datenbanken.

Auf einen Blick

Medizinischer Befund mit:

- Varianten mit phänotypischer Relevanz (ACMG Klasse 3, 4, 5)
- Wissenschaftlicher Hintergrund für das Gen, in dem ursächliche Varianten entdeckt wurden
- Interpretation & Diskussion der Varianten und der betroffenen Gene
- Interpretation der genetischen Relevanz für die Familienplanung
- Empfehlungen für das klinische Krankheitsmanagement & weitere Tests
- Nachweis von Kopienzahlvarianten (CNV)

Zusätzliche Diagnostik-Services:

- ACMG-Gene
- Pharmakogenetik
- HLA-Typisierung
- Erweiterung auf Trio ExomeXtra® möglich

Unsere Standard Probenanforderungen:

- 1-2 ml EDTA-Blut (empfohlene Probenart)
- Genomische DNA (1-2 µg)
- DBS-Karten, Wangenabstriche oder Speichel sind ebenfalls möglich

Andere Probentypen sind möglich – bitte kontaktieren Sie uns unter diagnostic-support@cegat.de.

Gerne beantworten wir auch Ihre Fragen und unterstützen Sie bei der Auswahl des am besten geeignetsten Probenmaterials.

Trio ExomeXtra®

Der effektivste genetische Test bei komplexen, heterogenen und unspezifischen Symptomen

Die klassische Trio-Exom-Diagnostik wird zur Diagnosestellung bei betroffenen Patientinnen und Patienten mit nicht betroffenen Eltern eingesetzt. Die Exome der Eltern und der Indexpatientin oder des Indexpatienten werden sequenziert, was eine komparative Analyse mit höchsten Aufklärungsraten ermöglicht. Die Trio-Exom-Diagnostik ist besonders zeit- und kosteneffizient, da die Anzahl der zu bewertenden Varianten minimiert wird und zahlreiche kostenintensive Segregationsanalysen einzelner Varianten vermieden werden.

Das Exom umfasst alle proteinkodierenden Regionen (Exons) der etwa 23.000 Gene im menschlichen Genom. Obwohl das Exom nur etwa 1-2 % des gesamten Genoms umfasst, wurden etwa 89 % aller bekannten krankheitsverursachenden Varianten in Exons gefunden. Darüber hinaus umfasst unser Exom-Design auch mehr als 33.000 nicht-kodierende Varianten, die in den Datenbanken HGMD und ClinVar als krankheitsrelevant beschrieben sind.

Auf einen Blick

Medizinischer Befund mit:

- Varianten mit phänotypischer Relevanz (ACMG-Klasse 3, 4, 5)
- Interpretation & Diskussion der Varianten und der betroffenen Gene
- Interpretation der genetischen Relevanz für die Familienplanung
- Empfehlungen für das klinische Krankheitsmanagement & weitere Tests
- Nachweis von Kopienzahlvarianten (CNV)

Zusätzliche Diagnostik-Services:

- ACMG-Gene
- Pharmakogenetik
- HLA-Typisierung

Unsere Standard Probenanforderungen:

- 1-2 ml EDTA-Blut (empfohlene Probenart)
- Genomische DNA (1-2 µg)
- DBS-Karten, Wangenabstriche oder Speichel sind ebenfalls möglich

Andere Probentypen sind möglich – bitte kontaktieren Sie uns unter diagnostic-support@cegat.de.

Gerne beantworten wir auch Ihre Fragen und unterstützen Sie bei der Auswahl des am besten geeignetsten Probenmaterials.

Profitieren Sie von unserem ExomeXtra®

Alle Fälle möglich

Bei der vergleichenden Familien-Exom-Diagnostik wird neben der DNA der Patientinnen und Patienten auch die DNA von deren Verwandten sequenziert. Die am häufigsten durchgeführte Analyse ist das Trio ExomeXtra®: Der Einbezug beider nicht betroffener Eltern erhöht die diagnostischen Erfolgschancen auf etwa das Doppelte im Vergleich zur Einzel-Exom-Diagnostik (Farwell *et al.*, 2015).

Bei Familienkonstellationen, bei denen es nicht möglich ist, eine Probe beider genetischer Elternteile zu erhalten, oder bei denen ein Elternteil ebenfalls betroffen sein könnte, ermöglicht CeGaT ExomeXtra®s flexible bioinformatische Pipeline die Analyse aller Arten von Familienkombinationen, wie z. B. Duos.

Diese Untersuchung geht über die übliche Analyse individueller und gemeinsamer Varianten von zwei Personen hinaus. CeGaT ExomeXtra® ist der beste Ansatz, um Fälle mit nur einem Elternteil (betroffen oder nicht betroffen) oder andere indexbezogene Konstellationen zu lösen. Eine detaillierte phänotypische Beschreibung aller betroffenen Personen ist die Grundlage für eine präzise und erfolgreiche Dateninterpretation.

Im Rahmen der Auswertung beurteilt unser erfahrenes Team alle Varianten anhand neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse. Für Varianten in Genen, die noch nicht eindeutig mit dem vermuteten Phänotyp assoziiert sind, schätzen wir den möglichen Beitrag durch umfangreiche zusätzliche Literaturrecherchen ein. Wenn wir unterstützende Beweise dafür finden, dass eine noch nicht beschriebene Variante zum Phänotyp beiträgt, wird diese Variante in unserem medizinischen Befund besprochen. Der Vergleich der Daten der betroffenen Patientin oder des Patienten (Index) mit denen der nicht betroffenen Eltern erlaubt es uns, folgende SNV/CNV-Kombinationen zu identifizieren:

- *De novo* – Neu im Index, bei den Eltern nicht vorhanden
- Homozygot – Homozygot im Index, heterozygot bei beiden Elternteilen
- Compound-heterozygot – Zwei oder mehr Varianten in demselben Gen im Index auf verschiedenen Allelen, jeder Elternteil ist heterozygoter Träger einer Variante
- X-linked – Männlicher Patient ist hemizygot, weiblicher Patient bzw. Mutter ist heterozygot
- Verlust der Heterozygotie – Der Index ist homozygot, ein Elternteil heterozygot, der andere Elternteil trägt die Variante nicht
- Elterlicher Mosaizismus – Index ist heterozygot, ein Elternteil hat einen genetischen Mosaizismus

Extra aufschlussreiche Ergebnisse

Unsere einzigartige Analysestrategie berücksichtigt häufig übersehene Aspekte, wie z. B. leicht betroffene Eltern

Die Standard-Trio-Exom-Diagnostik basiert auf der Annahme, dass beide Elternteile nicht betroffen sind. Diese Filterung ignoriert, dass einige Eltern z. B. nur leicht betroffen sind und kann daher zu falsch negativen Befunden führen. Wir begegnen solchen Gegebenheiten mit einer einzigartigen Analysestrategie, die Fälle löst, in denen der Phänotyp verursacht wird durch Varianten in Genen mit

- reduzierter Penetranz
- variabler Expressivität
- Imprinting-Effekte

Außerdem werden Varianten im mitochondrialen Genom ausgewertet, sofern der Phänotyp auf mitochondriale Erkrankungen hinweist. Im Falle einer Pränataldiagnostik wird die Analyse der mtDNA immer durchgeführt.

Die beste diagnostische Option

	WGS	CeGaT Exom
Durchschnittlicher Abdeckungsgrad	~ 30x	~ 110x
Total Gb sequenziert	95	15
Erfasste kodierende Sequenzen > 20x	87.7 %	97.8 %
Krankheitsverursachende nicht-kodierende Mutationen > 20x abgedeckt	89.8 %	99.4 %
Erfasste kodierende Sequenzen > 30x	27.1 %	97.5 %
Krankheitsverursachende nicht-kodierende Mutationen > 30x abgedeckt	27.2 %	99.0 %

Die Abdeckung bezieht sich auf die durchschnittliche klinisch nutzbare Abdeckung nach Alignment-Filterung (eindeutige Zuordnung, Entfernung von Duplikaten und überlappenden Read-Ends).

Fallbeispiel: Wenn Gendiagnostik Leben rettet

Eine genaue Diagnose ist die Grundlage einer optimalen Therapie. Im Folgenden ein Beispiel aus unserem Arbeitsalltag: Einem kleinen Mädchen konnte dank genetischer Diagnostik geholfen werden.

Unsere Patientin zeigte bereits als Säugling Anzeichen einer schweren Krankheit. Als sie sechs Monate alt war, suchten ihre Eltern medizinischen Rat. Bei der Untersuchung des Babys stellten die behandelnden Medizinerinnen und Mediziner eine Entwicklungsstörung des Knochenmarks fest. Deren Ursache konnte jedoch nicht geklärt werden. Das Ärzteteam wusste, dass die Zeit knapp war, denn der ältere Bruder des Mädchens hatte ähnliche Symptome gezeigt und war bereits im Alter von sieben Monaten gestorben. Angesichts dessen sah das Team zunächst nur die Möglichkeit, sich auf eine Knochenmarktransplantation einzustellen. Eine derartige Operation hätte jedoch ein großes Risiko für das kleine Mädchen dargestellt: Die Überlebenschancen für Babys liegen bei diesem Eingriff bei rund 50 %. Das Ärzteteam wusste: Wenn zwei Geschwister so ähnliche Symptome zeigen, handelt es sich um eine genetische Erkrankung.

Die Suche nach der Nadel im Heuhaufen

Um die Patientin doch noch vor einer Knochenmarktransplantation bewahren zu können, waren schnellstmöglich Erkenntnisse zur Krankheitsursache notwendig. Die behandelnden Ärztinnen und Ärzte wandten sich daher direkt an CeGaT. Unsere Aufgabe bestand darin, die DNA des Mädchens und seiner Eltern zu analysieren. Die Untersuchung erfolgte mittels einer sogenannten „Trio-Exom-Diagnostik".

Jeder Mensch hat Tausende genetische Veränderungen in seinem Genom und die allermeisten führen nicht zu einer Krankheit. Die eine genetische Variante zu finden, die eine Erkrankung verursacht, kommt daher der berüchtigten Suche nach der Nadel im Heuhaufen gleich. Das Vorgehen erfordert ein tiefes Verständnis der Sequenziertechnologie, der Molekularbiologie und der Humangenetik.

Genanalyse deckt Ursache auf

CeGaT konnte in einem Gen namens TCN2 zwei Varianten identifizieren, die von jeweils einem Elternteil vererbt wurden. TCN2 liefert die Informationen zur Herstellung eines Proteins, das dem Vitamin B12 hilft in Körperzellen überzuwechseln, wie etwa im Knochenmark. Dies ist sehr wichtig für die Knochenmarkbildung. Da die Blutwerte des Mädchens für Vitamin B12 normal waren, hatte das behandelnde Ärzteteam jedoch keinen Hinweis auf diese Störung. Um die verringerte Aufnahme von Vitamin B12 des Knochenmarks auszugleichen, beschlossen sie, die Patientin mit zusätzlichem B12 durch Nahrungsergänzungsmittel zu versorgen und verschoben die Knochenmarktransplantation. Die Behandlung funktionierte – ihr ging es immer besser, eine Knochenmarktransplantation war nicht erforderlich. Sie hat sich vollkommen normal entwickelt und ist heute ein gesundes, vierjähriges Mädchen.

Fallbeispiel

Patientin:

Sechs Monate altes Mädchen

Familiengeschichte:

Bruder mit den gleichen Symptomen verstarb im Alter von sieben Monaten

Ursprünglich geplante Therapiestrategie:

Knochenmarktransplantation, Überlebenschance nur bei ungefähr 50 %

Genetische Untersuchung:

Trio-Exom-Diagnostik bei CeGaT

Symptome:

Angeborene Entwicklungsstörung des Knochenmarks, wiederkehrende Infektionen, Anämie, Dystrophie, verminderte Neutrophilen- und Thrombozytenzahl

Ergebnisse:

Homozygote Mutation in TCN2 (kodiert für Vitamin-B12-Träger), die zu einem Defekt im Vitamin-B12-Stoffwechsel führt (trotz normaler Blutwerte)

Lesen Sie unsere neueste Publikation im Bereich Pränataldiagnostik.

Im Rahmen unserer Studien haben wir mehr als 1.000 Föten mittels pränataler Trio-Exom-Analyse untersucht. Besuchen Sie unsere Website für weitere Informationen:
www.cegat.de/prenatal-exomextra

Prenatal ExomeXtra®

Genetische Erkrankungen verstehen - noch vor der Geburt

Strukturelle Anomalien bei Föten werden in bis zu 3 % aller Schwangerschaften durch eine Routine-Ultraschalluntersuchung entdeckt (Edwards und Hui, 2017, PMID: 29233624). Aufgrund der begrenzt verfügbaren phänotypischen Informationen ist es schwierig eine Diagnose zu stellen. Dennoch ist es wichtig, Informationen über die Krankheitsprognose zu sammeln. Die pränatale ExomeXtra®-Analyse hilft in solchen Fällen bei der Identifizierung der genetischen Ursache einer Krankheit.

Das menschliche Exom umfasst alle proteinkodierenden Regionen (Exons) der etwa 23.000 Gene im menschlichen Genom. Obwohl das Exom nur etwa 1-2 % des gesamten Genoms umfasst, wurden etwa 89 % aller bekannten krankheitsverursachenden Varianten in Exons gefunden. Darüber hinaus umfasst unser selbst entwickeltes Exom-Design auch mehr als 33.000 nicht-kodierende Varianten, die in den Datenbanken HGMD und ClinVar als krankheitsrelevant beschrieben sind.

Diagnostik – mit auffälligem Ultraschallbefund:
Das Prenatal ExomeXtra® wird eingesetzt, um die genetische Ursache einer Erkrankung in einem Fötus mit auffälligem Ultraschallbefund zu ermitteln. Zusätzlich untersuchen wir das Risiko schwerer gesundheitlicher Komplikationen in den frühen Lebensphasen eines Kindes. Die Analyse der Exome des Fötus sowie beider Elternteile (Trio-Exom-Diagnostik) ermöglicht eine vergleichende Analyse und erhöht die Wahrscheinlichkeit krankheitsverursachende Varianten zu identifizieren.

Die pränatale ExomeXtra®-Diagnostik ermöglicht die Erkennung von Varianten, die sich beispielsweise auf den Stoffwechsel auswirken, und bietet die Möglichkeit, eine Behandlung unmittelbar nach der Geburt einzuleiten. Unsere einzigartige Analysemethode ermöglicht ebenso die Detektion von Varianten mit Imprinting-Effekten, variabler Expressivität und reduzierter Penetranz (siehe Seite 14 für weitere Details).

Diagnostik - ohne Ultraschallbefund:
Das Prenatal ExomeXtra® kann auch durchgeführt werden, falls pränatale Ultraschalluntersuchungen unauffällig sind. In Kooperation mit führenden Expertinnen und Experten der pränatalen, klinischen Humangenetik, haben wir ein umfassendes Panel von über 2.000 Genen zusammengestellt, die mit schweren, früh auftretenden Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Nach der Trio-Exom-Analyse und -Filterung prüfen wir alle Gene im Panel auf pathogene und wahrscheinlich pathogene (ACMG-Klasse 4, 5) Varianten, die mit schweren, früh auftretenden Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.

Pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten außerhalb dieses Gen-Panels werden von unseren Expertinnen und Experten diskutiert und berichtet, falls sie zu schweren, frühkindlichen Erkrankungen führen. Dadurch berücksichtigen wir jederzeit die neuesten, wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Auf einen Blick

Medizinischer Befund mit:

- Varianten mit phänotypischer Relevanz (ACMG-Klasse 4,5)
- Interpretation & Diskussion der Varianten und der betroffenen Gene
- Interpretation der genetischen Relevanz für die Familienplanung
- Empfehlungen für das klinische Krankheitsmanagement & weitere Tests
- Nachweis von Kopienzahlvarianten (CNV)

Zusätzliche Diagnostik-Services:

Für die Eltern:

- ACMG-Gene
- Pharmakogenetik
- HLA-Typisierung

Unsere Standard Probeanforderungen:

Für den Fötus:

- Fruchtwasser (nativ oder kultiviert)
- Chorionzotten (nativ oder kultiviert)
- Extrahierte fetale DNA
- Abortmaterial

Für die Eltern:

- 1-2 ml EDTA-Blut (empfohlene Probenart)
- Genomische DNA (1-2 µg)
- DBS-Karten, Wangenabstriche oder Speichel können ebenfalls verwendet werden

Andere Probentypen sind möglich – bitte kontaktieren Sie uns unter diagnostic-support@cegat.de.

Bei pränatalen Tests benötigen wir immer eine Probe der Mutter, um auf eine mütterliche Zellkontamination (MCC) zu testen.

Gerne beantworten wir auch Ihre Fragen und unterstützen Sie bei der Auswahl des am besten geeignetsten Probenmaterials.

CeGaT ExomeXtra®

Einsendeformular und Probenversand

Probenanforderungen

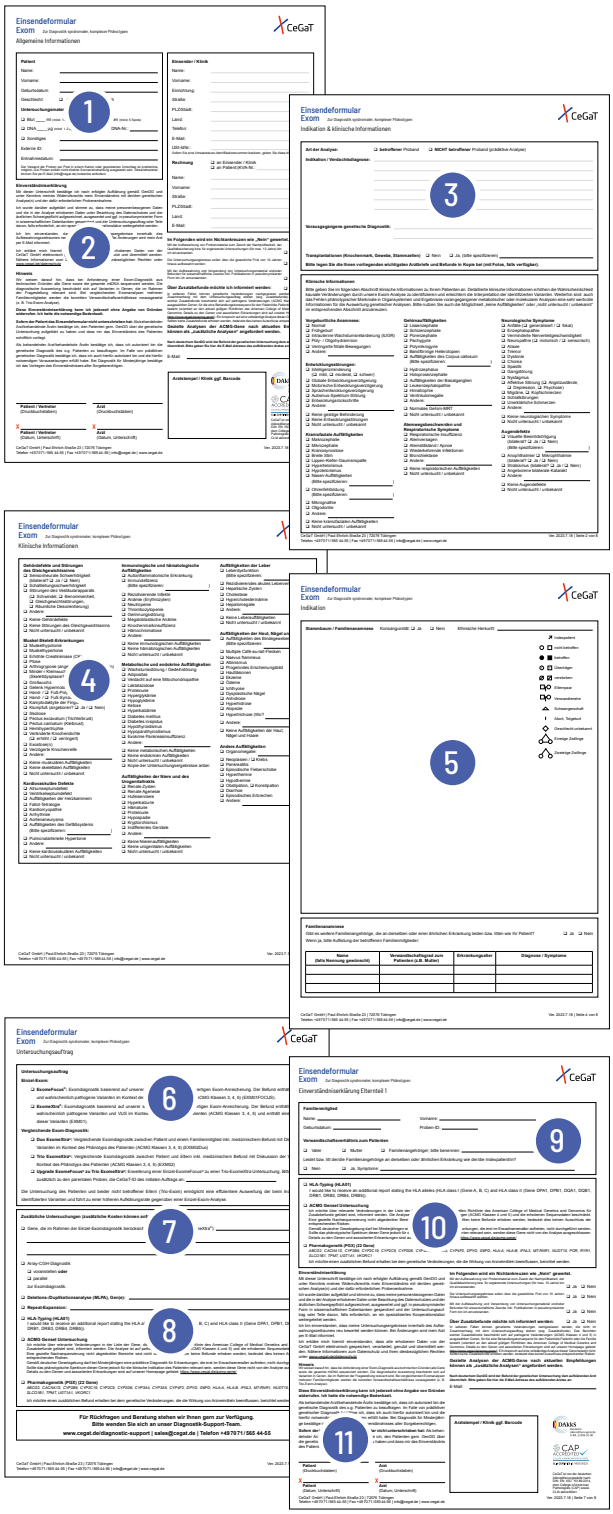
Als Standardprobe verwenden wir **ein bis zwei Milliliter EDTA-Blut (empfohlene Probenart).** Darüber hinaus können wir eine Vielzahl unterschiedlicher Materialien annehmen, wie DBS-Karten, Wangenabstriche, Speichel oder isolierte DNA.

Einsendeformular

1. **Patientendetails**
   (Name, Geburtsdatum, Probenmaterial, ...)
2. **Einwilligungserklärung**
   Für genetische Tests ist die Zustimmung der Patientinnen und Patienten erforderlich. Wir verstehen, dass Ihre Patientinnen und Ihre Patienten möglicherweise eine Einwilligung nicht in einer fremden Sprache unterschreiben möchten. In solchen Fällen können wir eine Bestätigung akzeptieren, dass die überweisende Ärztin oder der überweisende Arzt die Zustimmung eingeholt hat.
3. **Klinische Symptome**
   Bitte beschreiben Sie das Krankheitsbild und wählen die entsprechenden Symptome unter Verwendung der vordefinierten HPO-Begriffe aus und/oder fügen Sie zusätzliche Informationen zum Phänotyp hinzu. Je detaillierter die klinische Beschreibung, desto genauer ist unsere Diagnostik.
4. **Familiengeschichte**
   Die Einbeziehung von Stammbauminformationen hilft, die Familiengeschichte zu klären und zeigt auf, ob es in der Familie ähnliche Symptome gegeben hat. CeGaT bietet mit dem Pedigree Chart Designer eine Software zum Erstellen von Stammbäumen an.
5. **Anfrage**
   Einzel-Exom, Trio-Exom, klinisches Trio-Exom oder Duo-Exom.
6. **Zusätzliche Analysen**
   Bitte geben Sie an, ob Sie weitere Analysen wünschen (Array-CGH, MLPA, ...).
7. **Screening der ACMG-Gene**
   Falls gewünscht, kann das Screening der ACMG-Gene hier angefordert werden. Diese Analyse wird für Indexpatientinnen und -patienten kostenlos angeboten.

Falls Trio-Exom angefordert:

8. **Informationen zu Eltern**
9. **Screening der ACMG-Gene der Eltern**
10. **Einwilligungserklärung der Eltern**
    Siehe Punkt 2.



Jetzt auch über das myCeGaT-Portal

Der oben beschriebene Prozess kann auch digital über unser Portal durchlaufen werden. Scannen Sie hierzu den QR-Code oder besuchen Sie **www.cegat.com/de/mycegat-portal**

Medizinischer Befund

CeGaT ExomeXtra®

Der medizinische Befund, den der einsendende Arzt erhält, beinhaltet die Ergebnisse aus der bei uns beauftragten genetischen Untersuchung. Die genaue Zusammensetzung und die aufgeführten Informationen des medizinischen Befundes werden im Folgenden näher erläutert.

1 Patienteninformationen

Im Kopf des Befundes führen wir zusammengefasst die Informationen auf, die uns vonseiten der Einsender mitgeteilt werden:

- Name, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten, ggf. externe ID
- Probenquelle und Eingangsdatum
- Intern vergebene Patienten-ID
- Verdachtsdiagnose bzw. Indikation der molekulargenetischen Untersuchung
- Konkreter Auftrag

2 Ergebnisse

Auf der ersten Seite unseres Befundes fassen wir das wesentliche Ergebnis der Untersuchung zusammen und führen die gefundenen genetischen Veränderungen sortiert nach ihrer Krankheitsrelevanz tabellarisch auf. Hier ist/sind die am wahrscheinlichsten ursächliche(n) Variante(n) dargestellt, einschließlich Informationen zu Zygotie, Erbgang, Allelfrequenz in der Bevölkerung, in silico Vorhersage und voraussichtlicher Pathogenität. Direkt unter der Tabelle geben wir Erläuterungen zu deren bestmöglichem Verständnis.

3 Beurteilung

In diesem Absatz fassen wir den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur zu den in Tabelle 1 gelisteten Varianten zusammen und diskutieren den Bezug zum Patienten. Je mehr klinische Informationen uns vonseiten der Einsender zur Verfügung gestellt werden, desto präziser wird dieser Teil auf den individuellen Phänotyp des Patienten abgestimmt werden können. Gerade bei Befunden aus Panel- oder Exom-Sequenzierungen können Varianten gefunden werden, deren klinische Bedeutung noch nicht bekannt ist. Wir erläutern in diesem Abschnitt und in einem abschließenden zusammenfassenden Satz, inwieweit wir aufgrund der Daten einen Beitrag der Variante(n) zum Phänotypen für wahrscheinlich halten.

Weitere nachgewiesene Varianten

In einer zweiten Tabelle führen wir – falls vorhanden – ausgewählte, vom Referenzgenom abweichende Varianten auf, die wir jedoch nicht für primär krankheitsverursachend halten. Die Zuweisung einzelner Veränderungen auf eine der beiden Tabellen machen wir z. B. daran fest, ob die Variante bereits als pathogen beschrieben worden ist, wie häufig sie in der Normalbevölkerung vorkommt und inwieweit sie nach gängigen Vorhersageprogrammen bzw. nach ausführlicher Recherche zu einer Einschränkung der Proteinfunktion führt.

4 Humangenetische Relevanz

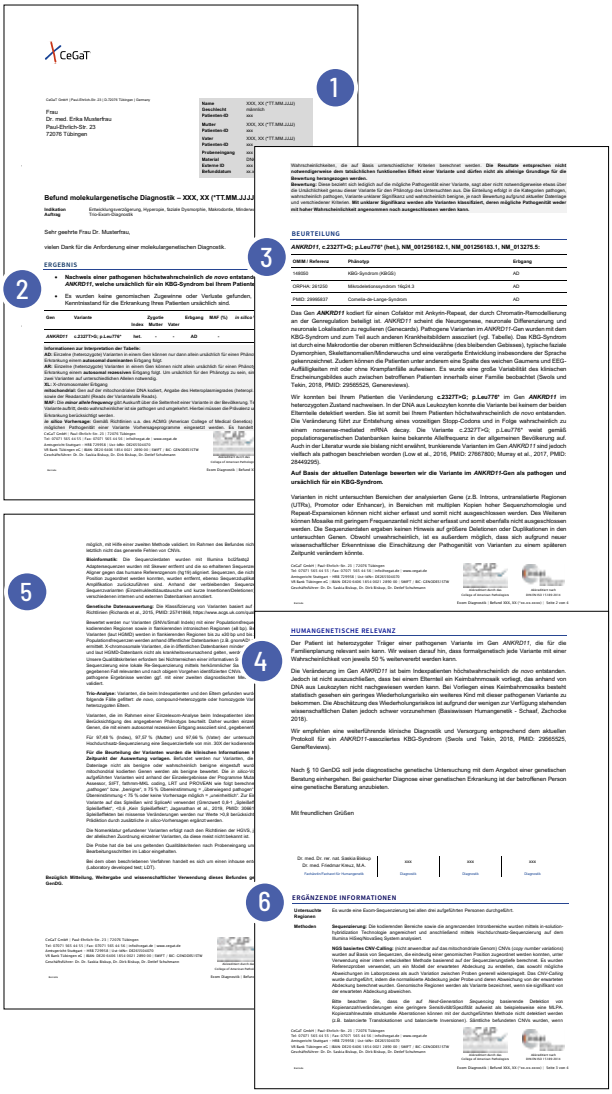
An dieser Stelle erläutern wir, mit welcher Wahrscheinlichkeit die gefundenen Veränderungen im Erbgut an die nächste Generation weitergegeben werden können, bzw. die mögliche Relevanz für weitere Familienmitglieder unter Berücksichtigung des zugrundeliegenden Erbgangs.

5 Empfehlungen

Klinische Empfehlungen für den überweisenden Arzt werden gegeben. Dies sind zum Beispiel zusätzliche diagnostische Möglichkeiten für den Patienten (bei negativem Befund), mögliche Therapieansätze auf Basis der pathogenen genetischen Variante(n) des Patienten oder weiterführende molekulargenetische Untersuchungen bei betroffenen und nicht betroffenen Familienmitgliedern (Bsp. Segregationsanalyse).

6 Ergänzende Informationen

Am Ende des Befundes führen wir eine Liste der untersuchten Gene sowie Informationen zu den angewandten Methoden auf.



Über uns

CeGaT ist ein weltweiter Anbieter von genetischen Analysen für verschiedenste Fragestellungen aus der medizinischen Praxis, Forschung und Pharmabranche.

Das 2009 in Tübingen gegründete Unternehmen kombiniert neueste Sequenziertechnologie und medizinische Expertise – mit dem Ziel, genetische Ursachen von Krankheiten zu identifizieren und die Patientinnen- und Patientenbetreuung zu unterstützen. Für Forschung und Pharmaindustrie bietet CeGaT ein breites Portfolio an Sequenzierdienstleistungen und Tumoranalysen an. CeGaT generiert die Datenbasis für klinische Studien und medizinische Innovationen und treibt die Wissenschaft mit eigenen Erkenntnissen voran.

Das inhabergeführte Unternehmen steht für Unabhängigkeit, eine umfassende persönliche Kundinnen- und Kundenbetreuung und herausragende Qualität. CeGaTs Labor ist nach CAP/CLIA, DIN EN ISO 15189 und DIN EN ISO/IEC 17025 akkreditiert und erfüllt damit höchste internationale Standards. Um erstklassige Ergebnisse zu erhalten, werden alle Prozesse unter wissenschaftlicher Aufsicht im eigenen Haus durchgeführt.

DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13206-01-00

Akrreditiert nach DIN EN ISO 15189:2014

CAP ACCREDITED COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS

CLIA ZERTIFIZIERT ID: 99D2130225

CeGaT GmbH
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 Tübingen
Deutschland

Telefon: 0707156544-55
Fax: 0707156544-56
E-Mail: info@cegat.com

2023/06