

Informationsblatt zur pränatalen Trio Whole Exome Sequencing-Analyse

Zur Abklärung der Auffälligkeiten des Fetus in Ihrer Schwangerschaft ist eine umfassende genetische Untersuchung geplant, bei der auch die elterliche Erbinformation mit-analysiert wird:

Bei der Trio Whole Exome Sequencing (WES)-Analyse werden die Bereiche des Erbguts des Fetus, die die Baupläne für die Proteine darstellen (codierende Abschnitte der DNA, etwa 20.000 Gene), in Zusammenschau mit den klinischen Angaben analysiert und bewertet. Das Erbgut des Fetus wird mit dem Erbgut der Eltern verglichen. Mit dieser Untersuchung kann für jede genetische Variante des Fetus bestimmt werden, von welchem Elternteil die Variante stammt oder ob diese beim Fetus neu aufgetreten ist.

Die elterlichen genetischen Datensätze sind sehr hilfreich bei der Suche nach Varianten, die beide Kopien eines Gens des Fetus betreffen und damit die Ursache für eine rezessive Erkrankung sein können (siehe Abbildung 1).

Manche genetischen Varianten entstehen beim Fetus auch neu. Diese - meist ein bis drei - "de novo"-Varianten sind bei einer Trio-WES-Analyse sofort erkennbar. Neu aufgetretene Varianten sind besonders häufig die Ursache von Entwicklungsstörungen oder Organfehlbildungen (siehe Abbildung 2).

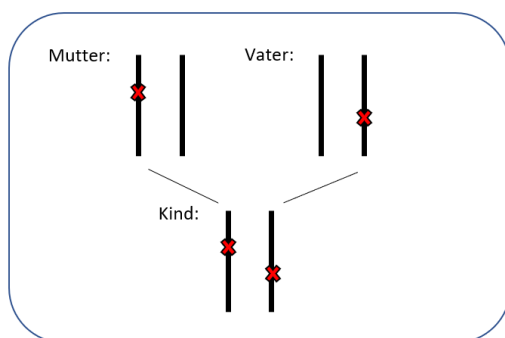


Abbildung 1: Rezessive Erkrankung.

Die Eltern sind gesunde Anlageträger*in für eine Erkrankung. Das Kind hat von beiden Eltern eine Anlageträgerschaft geerbt und ist daher von einer rezessiven Erkrankung betroffen.

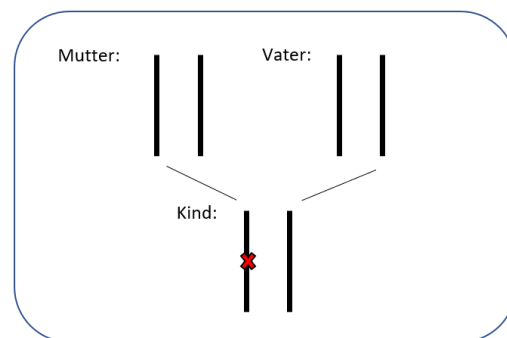


Abbildung 2: Neumutation bei dominantem Erbgang.

Die ursächliche genetische Variante ist beim Kind neu aufgetreten. Solche „de novo“ Mutationen können einfach erkannt werden, wenn die kindliche mit der elterlichen Erbinformation verglichen wird.

Das elterliche Erbgut wird bei der Trio-WES-Analyse nicht in seiner Gesamtheit untersucht, sondern es werden nur die Varianten überprüft, die an den Fetus vererbt wurden. Wenn beim Fetus besonders viele gleichartige Varianten vorkommen, kann das auf eine Verwandtschaft der Eltern hindeuten. Der Verwandtschaftsgrad kann meistens nicht genau bestimmt werden. Mit dieser Untersuchung wird ersichtlich, ob der Fetus das leibliche Kind seiner beiden Eltern ist, auch wenn das nicht Gegenstand der

Untersuchung ist. Eine vorangegangene Stammzelltransplantation eines Elternteiles oder eine Ei- oder Samenzellspende machen eine Trio-Auswertung ebenfalls unmöglich, da in diesem Fall das Erbgut des Spenders/der Spenderin untersucht wird und ein direkter Vergleich der fetalen mit den elterlichen Varianten nicht möglich ist.

Zusätzlich können bei dieser sehr umfassenden Untersuchung auch genetische Varianten festgestellt werden, die nichts mit der Fragestellung zu tun haben, aber für bestimmte Vorsorgeuntersuchungen oder Therapien relevant sind. Solche Ergebnisse nennt man „Zusatzbefunde“. Sie können entscheiden, ob Sie eine Mitteilung von Zusatzbefunden wünschen (s. Einverständniserklärung). Es wird nicht aktiv nach Zusatzbefunden gesucht und es werden auch in Ihrem Befund ausschließlich Varianten berichtet, die auch der Fetus trägt.

Die durchschnittliche Aufklärungsrate bei einer Trio-WES-Analyse liegt bei etwa einem von drei Fällen (~ 33 %). Ein unauffälliger Befund (in zwei von drei Fällen, ~ 66 %) kann einerseits bedeuten, dass es keine genetische Ursache für die klinischen Auffälligkeiten gibt. Andererseits kann die genetische Ursache auch außerhalb des untersuchten Bereichs liegen, zum Beispiel zwischen den codierenden Abschnitten der DNA (im "intronischen" oder "intergenischen" Bereich), oder die Erkrankung kann polygen (durch die kombinierte Wirkung mehrerer Gene) bzw. multifaktoriell (mehrere Gene und zusätzlich äußere Einflüsse) bedingt sein. Es kann außerdem sein, dass zum Untersuchungszeitpunkt die klinische Zuordnung zu bestimmten genetischen Varianten noch fehlt und eine Diagnose *noch nicht* gestellt werden kann.

Im Fall einer vorgeburtlichen Diagnostik kommt hinzu, dass wir nur eingeschränkte Informationen über die Auffälligkeiten des Fetus haben, die sich meistens auf Ultraschalluntersuchungen stützen. Durch diese Einschränkung ist auch die Auswertung der genetischen Daten limitiert. Wenn sich innerhalb oder nach Ende der Schwangerschaft neue Auffälligkeiten ergeben, ist es daher sinnvoll, die vorhandenen Daten mit den neuen Informationen nochmals neu zu analysieren. Da sich das Wissen über das menschliche Erbgut ständig erweitert, bieten wir unabhängig davon auch eine **Neuauswertung der vorliegenden Daten nach 2 - 3 Jahren** an. Die Diagnoserate verbessert sich erfahrungsgemäß durch eine Neuauswertung nach einem Jahr um etwa 3 % und nach 3 Jahren um etwa 13 %. Diese neue Datenauswertung erfolgt nicht automatisch. Wenn Sie eine solche Untersuchung wünschen, bitten wir um erneute Kontaktaufnahme. Es werden keine neuen Proben benötigt. **Die Befundbesprechung sollte unbedingt im Rahmen einer genetischen Sprechstunde erfolgen.**