

Institut für Humangenetik
Neue Stiftingtalstraße 2, A-8010 Graz
humangenetik@medunigraz.at
Tel. +43 / 316 / 385-73800
Fax +43 / 316 / 385-79620

Informationsblatt zur Trio Whole Exome Sequencing-Analyse

Zur Abklärung der klinischen Symptomatik Ihres Kindes 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 Ihres Kindes, die den Bauplan für ein Eiweiß enthalten (codierende Abschnitte der DNA, etwa 20.000 Gene), in Zusammenschau mit den klinischen Angaben analysiert und bewertet. Das Erbgut des Kindes wird mit dem Erbgut der Eltern verglichen. Mit dieser Untersuchung kann für jede genetische Variante des Kindes bestimmt werden, von welchem Elternteil die Variante stammt oder ob diese beim Kind neu aufgetreten ist.

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

Manche genetischen Varianten entstehen beim Kind auch neu, und 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).

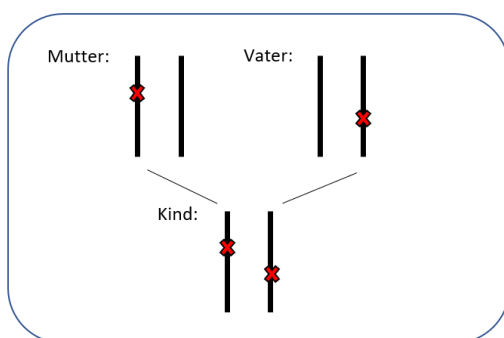


Abbildung 1: Rezessive Erkrankung.

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.

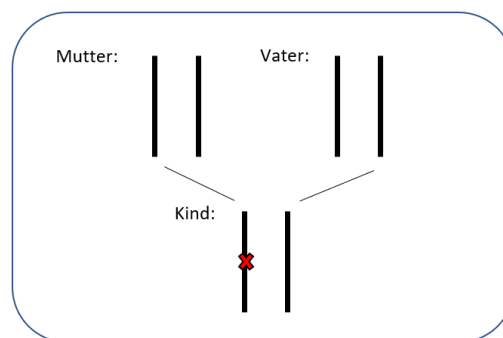


Abbildung 2: Neumutation bei dominantem Erbgang.

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 das Kind vererbt wurden. Wenn beim Kind besonders viele gleichartige Varianten vorkommen, kann das auf eine Verwandtschaft der Eltern hindeuten. Der Verwandtschaftsgrad kann meistens nicht genau bestimmt werden. Bei dieser Untersuchung sieht man bei der Auswertung auch, ob das Kind das leibliche Kind seiner beiden Eltern ist, auch wenn das nicht Gegenstand der Untersuchung ist. Auch eine vorangegangene Stammzelltransplantation eines Elternteiles oder eine Ei- oder Samenzellspende machen eine Auswertung unmöglich, da in diesem Fall das Erbgut des*der Spender*in untersucht wird und ein direkter Vergleich der Varianten nicht möglich ist.

Zusätzlich können bei dieser sehr umfassenden Untersuchung auch genetische Varianten festgestellt werden, die nicht direkt 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 für Ihr Kind und sich selbst wünschen (siehe Einverständniserklärung zur Genetischen Analyse). Es wird allerdings nicht aktiv nach Zusatzbefunden gesucht und es werden auch in Ihrem Befund nur Varianten berichtet, die auch das Kind trägt.

Über alle Fragestellungen gemittelt, liegt die Aufklärungsrate bei einer Trio-WES-Analyse ungefähr bei 1/3. Ein unauffälliger Befund kann einerseits bedeuten, dass es keine genetische Ursache für die klinischen Auffälligkeiten gibt. Andererseits kann die genetische Ursache außerhalb des untersuchten Bereichs liegen, zum Beispiel zwischen den codierenden Abschnitten der DNA (im intronischen oder intergenischen Bereich), oder die Erkrankung kann multifaktoriell bzw. polygen 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. Da sich das Wissen über das menschliche Erbgut ständig erweitert, bieten wir eine **Re-Analyse der vorliegenden Daten nach 2 - 3 Jahren** an. Die Diagnoserate verbessert sich durch eine Re-Analyse 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 nochmalige Kontaktaufnahme, um vor einer erneuten Auswertung die in der Zwischenzeit gewonnenen klinischen Informationen zu Ihrem Kind zu besprechen. Es werden keine neuen Blutproben benötigt. Die Befundbesprechung sollte im Rahmen einer genetischen Sprechstunde erfolgen.