

Diagnose seltener Krankheiten: Wie sich Genomsequenzierung und Blutproteinanalyse ergänzen

Die Genomsequenzierung hat die Diagnose von seltenen Krankheiten revolutioniert. Bei vielen Patientinnen reicht sie allein aber nicht für einen endgültigen Befund aus. In diesen Fällen kann die Kombination der Genomdaten mit den Proteinwerten im Blut der Patientinnen mehr Aufschluss über seltene Erkrankungen geben. Das fanden Forschende des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH), der Queen Mary University London und von Genomics England heraus. Ihre Forschungsergebnisse haben sie jetzt im Journal Science Translational Medicine veröffentlicht.

Weltweit sind Millionen von Menschen von seltenen Krankheiten betroffen. Die Ermittlung der genetischen Ursache für die Erkrankung einzelner Patient*innen stellt jedoch mitunter eine enorme Herausforderung dar. Obwohl die Genomsequenzierung die Diagnose seltener Krankheiten revolutioniert hat, erhalten viele Patient*innen nach wie vor keinen endgültigen Befund.

Forschende des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH), der Queen Mary University of London und von Genomics England haben jetzt gezeigt, dass die Messung von Proteinen im Blut wichtige Hinweise auf die Auswirkungen genetischer Varianten liefern kann. Daten über diese Blutproteine können zur Diagnose beitragen und potenziell neue krankheitsverursachende Gene identifizieren, die durch die Genomsequenzierung allein nicht ermittelt werden konnten.

Das Team um Claudia Langenberg, Leiterin der BIH-Forschungsgruppe Computational Medicine und Direktorin von PHURI an der Queen Mary University of London, haben Blutproben von Menschen mit seltenen Erkrankungen analysiert, bei denen nach der Untersuchung im Rahmen des 100,000 Genomes Project von Genomics England keine genetische Diagnose gestellt werden konnte. Mithilfe von Informationen zu fast 1.500 Proteinen im Blut, kombiniert mit Genomdaten, konnten die Forschenden zuvor unklare genetische Befunde aufklären. Für einige Patient*innen konnten sie bereits gestellte Diagnosen untermauern. Für andere Patient*innen ließen sich neue genetische Varianten identifizieren, die als mögliche Erklärungen für ihre Erkrankungen dienen. Daraus schließen die Forschenden, dass groß angelegte Verfahren der Blutproteomik die bisher übliche Genomsequenzierung bei der Diagnose seltener Krankheiten ergänzen könnten.

Nicht immer klar: Auswirkungen von Genvarianten

Mithilfe der Genomsequenzierung kann eine Vielzahl genetischer Varianten identifiziert werden. Doch nicht immer ist klar, welche Auswirkungen diese Varianten für den Menschen haben und ob sie für eine Erkrankung verantwortlich sein könnten. Proteine im Blut können in dieser Frage zusätzliche Informationen liefern. Beispielsweise kann ein ungewöhnlich hoher Spiegel eines bestimmten Proteins im Blut eines Patienten darauf hinweisen, dass eine genetische Veränderung auch eine biologische Wirkung hat.

Das Forschungsteam untersuchte zudem, ob umgekehrt ungewöhnliche Proteinkonzentrationen auch auf Gene hinweisen, die zuvor noch nicht eindeutig als Ursache für eine bestimmte seltene Erkrankung identifiziert worden waren. Ein Beispiel hierfür fanden sie in dem Protein TIE1, das an der Funktion der Blutgefäße beteiligt ist. Sie identifizierten eine seltene genetische Variante in TIE1

bei einem Patienten mit einer zuvor ungeklärten erblichen Herzerkrankung, der zudem außergewöhnlich niedrige Konzentrationen des TIE1-Proteins im Blut aufwies. Die gleiche genetische Variante fanden sie beim Vater des Patienten, der an derselben Erkrankung litt.

Weitere Forschung der Proteomik nötig

Die Forscher betonen, dass es weitere Studien braucht, um ihre Ergebnisse und Interpretation zu bestätigen. Es werde jedoch deutlich, dass die Kombination von Protein- und Genominformationen Forschenden helfen könnte, neue Ansätze zur Diagnostik seltener Erkrankungen zu entwickeln.

Claudia Langenberg sagt: „Die eigentliche Chance liegt darin, verschiedene Ebenen biologischer Informationen zusammenzuführen. Das Genom liefert uns den Bauplan, aber Proteine können uns Aufschluss darüber geben, wie dieser Bauplan bei einem einzelnen Patienten biologisch umgesetzt wird. Unsere Studie zeigt das Potenzial der Kombination dieser Technologien auf, um mehr Informationen aus Genomdaten zu gewinnen und letztendlich unsere Fähigkeit zu verbessern, Antworten für Menschen zu finden, die von seltenen Krankheiten betroffen sind.“

Originalpublikation:

Julia Carrasco-Zanini et al.: Proteomics identify disease-associated variants in patients with rare diseases undiagnosed after genome sequencing. *Sci. Transl. Med.* 18 (2026). DOI: 10.1126/scitranslmed.aeb1331