

Hilfe für Familie mit Seltener Erkrankung: Dresdner Forschende nutzen neue Methode für humangenetische Diagnose

Eine interdisziplinäre Forschungsgruppe am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT/UCC) Dresden, einer gemeinsamen Einrichtung von Deutschem Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinischer Fakultät der TUD, dem Universitätsklinikum Dresden und dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, konnte mit einer neuen Sequenziermethode eine humangenetische Diagnose für eine Familie stellen. Die Studie „Long-read genome and RNA sequencing resolve a pathogenic intronic germline LINE-1 insertion in APC“ der Hochschulmedizin Dresden wurde jetzt im „npj Genomic Medicine“ veröffentlicht.

Genetische Diagnostik gewinnt im klinischen Alltag zunehmend an Bedeutung. Insbesondere wenn es um Seltene und Onkologische Erkrankungen geht, helfen neue Technologien zur Genom-Sequenzierung, Veränderungen im Erbgut einzelner Personen und Personengruppen aufzuspüren, sodass präzisere Diagnosen möglich werden. Eine interdisziplinäre Forschungsgruppe am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT/UCC) Dresden, einer gemeinsamen Einrichtung von Deutschem Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinischer Fakultät der TUD, dem Universitätsklinikum Dresden und dem Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, konnte mit einer neuen Sequenziermethode eine humangenetische Diagnose für eine Familie stellen. In der Familie trat eine Häufung von Darmpolypen und Darmkrebs über mehrere Generationen auf. Die Studie „Long-read genome and RNA sequencing resolve a pathogenic intronic germline LINE-1 insertion in APC“ der Hochschulmedizin Dresden wurde jetzt im „npj Genomic Medicine“ veröffentlicht.

Genetische Diagnostik soll die individuelle Versorgung verbessern. Allerdings sind die Möglichkeiten von Routineverfahren begrenzt. Für eine Familie mit mehreren Angehörigen, die viele Darmpolypen ab dem Kindealter aufwiesen und an Darmtumoren erkrankten, brachte sie keine Ergebnisse. Forschende der Klinischen Genetik und der Translationalen Medizinischen Onkologie am NCT/UCC in Dresden nutzten daraufhin gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Dresden eine neue Technologie zur Sequenzierung der Erbsubstanz sowohl von langen DNA-Stücken als auch der davon abgelesenen RNA. Dabei entdeckten sie ein mobiles Element, das als Ursache für die familiären Auffälligkeiten charakterisiert werden konnte: eine seltene familiäre adenomatöse Polyposis. Bei dieser Erbkrankheit kommt es durch eine krankheitsverursachende Variante zu einer massenhaften Vermehrung von Polypen im Dickdarm. Unbehandelt entwickelt sich bei fast allen Menschen mit der Erkrankung bis zum 40. Lebensjahr Darmkrebs. Kinder von Menschen mit familiärer adenomatöser Polyposis haben ein fünfzigprozentiges Risiko, die krankheitsverursachende Variante zu erhalten und damit ebenfalls zu erkranken.

„Die Diagnose war aus vielen Gründen für die Familie sehr wichtig. Auf dieser Grundlage ist es nun möglich, prädiktive Testungen von Angehörigen durchzuführen. Damit können die Krankheitsdisposition noch vor dem Ausbruch klinischer Symptome erkannt und individuelle Betreuungsempfehlungen gestellt werden“, erläutern Dr. Arne Jahn, Forschungsgruppenleiter „Genetische Tumorrisikosyndrome“ am NCT/UCC Dresden und Prof. Hanno Glimm, Leiter der Abteilung Translationale medizinische Onkologie am NCT/UCC. Beide sind gemeinsam mit Prof.

Evelin Schröck, Leiterin des Instituts für Klinische Genetik, Letztautoren der Studie.

„Dieses Projekt ist ein wichtiger Schritt in der Etablierung neuer Sequenziertechnologien und der Kombination verschiedener Datensätze, sogenannten Multi-Omics, um biologische Prozesse und Krankheiten zu untersuchen. Die Analyse multipler Ebenen von DNA und RNA weist einen klaren Vorteil gegenüber aktuell verfügbaren Methoden auf. Künftig werden wir zumindest ausgewählten Patientinnen und Patienten mit Seltenen Erkrankungen und Tumorerkrankungen diese Diagnostik anbieten. Wir gehen davon aus, dass dies einen Nutzen in der Versorgung mit sich bringt“, ergänzt Hanno Glimm.

Hintergrund: INSTRUCT

Das Projekt „INSTRUCT“ ist eine Kollaboration zwischen der Forschungsgruppe Genetische Tumorrisikosyndrome am NCT/UCC Dresden, des Instituts für Klinische Genetik am Universitätsklinikum Dresden, das auch Zentrum im Europäischen Referenznetzwerk für genetische Tumorrisikosyndrome (ERN-GENTURIS) ist, und der Translationalen Medizinischen Onkologie am NCT/UCC Dresden mit Beteiligung des DRESDEN concept Genome Centers (DcGC). Die Publikation unterstreicht die Chancen einer breiteren und tieferen genetischen Diagnostik für Menschen mit Seltenen Erkrankungen und Tumorerkrankungen, welche im nationalen Modellvorhaben Genomsequenzierung, u. a. am Standort Dresden, vorangetrieben werden soll.

genomDE- Nationale Strategie für

Genommedizin: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/personalisierte...>

Genomsequenzierung bei Seltenen und Krebserkrankungen

<https://www.uniklinikum-dresden.de/de/presse/aktuelle-medien-informationen/genom...>

Die Sequenziermethode

Die aktuell in der Routinediagnostik verwendete Sequenzierung (Next Generation Sequencing) liest in einem Lesevorgang hochparallelisiert ca. 150 Basenpaare anhand von spezifischen Lichtsignalen von kurzen DNA Stücken ab. Die Lesevorgänge werden mittels bioinformatischer Software einer Referenz zugeordnet (Mapping), so dass anschließend Varianten im Vergleich zu dieser festgestellt werden können (Varianten calling). Bei der dritten Generation der Sequenzierung können pro Lesevorgang (basierend auf Lichtsignalen oder der elektrischen Spannung einer Pore) mehrere tausend Basenpaare abgelesen werden und somit komplexe genomische Regionen, komplexe strukturelle Varianten und individuelle genetische Eigenschaften besser untersucht werden.

Originalpublikation:

„Long-read genome and RNA sequencing resolve a pathogenic intronic germline LINE-1 insertion in APC“ (DOI 10.1038/s41525-025-00485-5)

Weitere Informationen:

<http://>Das NCT/UCC Dresden ist eine gemeinsame Einrichtung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden, der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden und des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf (HZDR). Patientinnen und Patienten sind dabei Forschungspartner auf Augenhöhe.