



genomDE
genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020

genomDE

Nationale und europäische Genominitiativen

30. November 2020

**DIGITALE
VERANSTALTUNG**



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Exom-Diagnostik Seltener Erkrankungen

Ergebnisse des Innovationsfond-
geförderten Implementierungs-
projekts: TRANSLATE-NAMSE

Heiko Krude

genomDE

genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Bundesministerium
für Gesundheit



ORGANISIERT VON:

AARC



hallo

Heiko Krude

**Leiter des Instituts für Experimentelle
Pädiatrische Endokrinologier an der
Charite; Konsortialleitung des
Innovationsfond geförderten Projektes
Translate-Namse.**

Inhalt

1. Einführung: Diagnostik Seltener Erkrankungen
2. Ziele und Partner von Translate Namse
3. Erste Ergebnisse der Exom-Diagnostik in Translate-Namse
4. Post-Projekt-Verstetigung: Selektivvertrag
5. Ausblick

01

Diagnostik Seltener Erkrankungen

Diagnostik Seltener Erkrankungen

Definition einer Seltenen Erkrankung in der Europäischen Union:

Prävalenz geringer als: **1 Patient in 2000 Einwohner**

Es sind bereits mehr als **4500 verschiedenen** angeborene und genetisch nachweisbare Seltene Erkrankungen bekannt.

In der **Summe sind Seltenen Erkrankungen häufig:**
Mindestens 3 Mio Patienten in Deutschland

Gemeinsame **Probleme aller Patienten** mit Seltenen Erkrankungen:

Verspätete Diagnosestellung wegen geringer Erfahrung mit der jeweiligen Erkrankung im Gesundheitssystem

Diagnostik Seltener-angeborener, genetischer-Erkrankungen

Wenige häufige SE betreffen die meisten Patienten:

1/2000-1/100000: ca 95% der Patienten mit ca 400 verschiedenen SE

Diagnose in der "Routine" möglich
 (Einzelgen-/Panel-Sequenzierung, CGH-Array)

Sehr viele, sehr seltene SEs betreffen eine kleine Subgruppe der Patienten mit SE:

1/100000 bis > 1/1Mio: ca 5% der Patienten mit >3500 SE

Diagnose meist nur durch Exom-Sequenzierung möglich

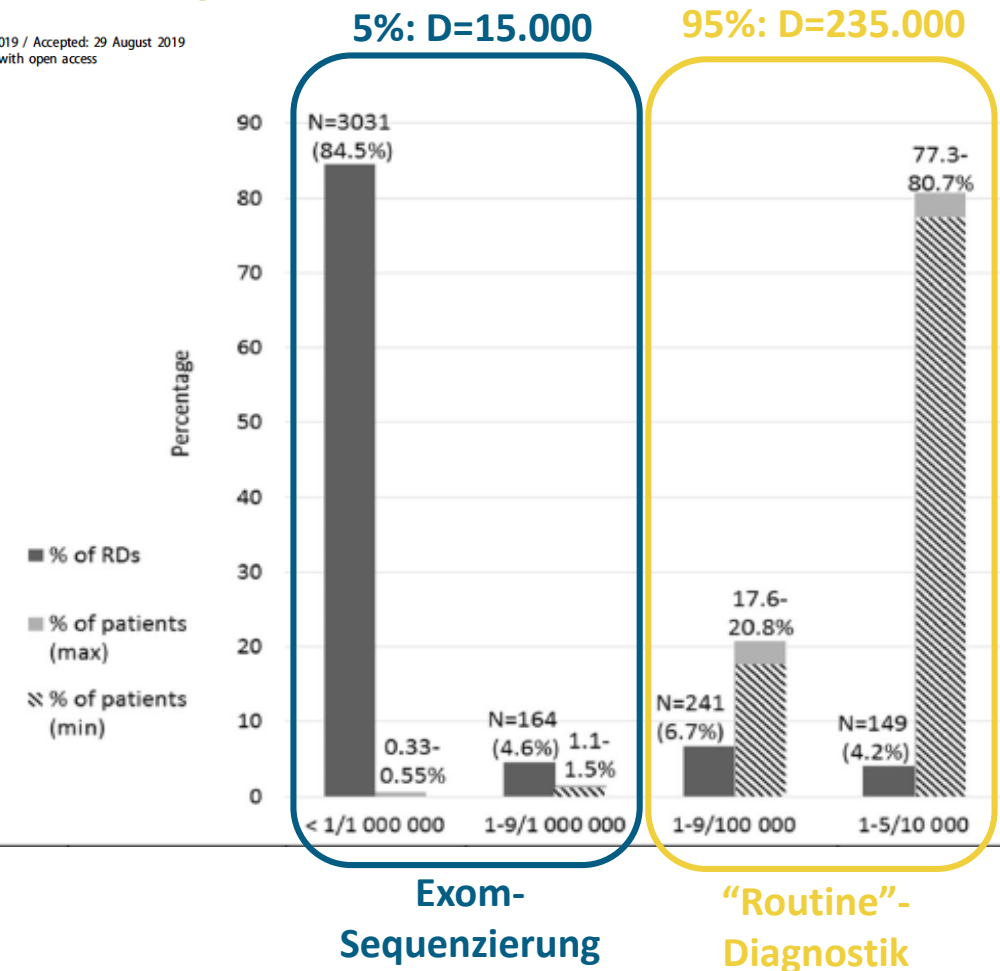


Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database

Stéphanie Nguengang Wakap¹ · Deborah M. Lambert² · Annie Olry¹ · Charlotte Rodwell¹ · Charlotte Gueydan¹ · Valérie Lanneau¹ · Daniel Murphy² · Yann Le Cam³ · Ana Rath¹

Received: 13 April 2019 / Revised: 21 August 2019 / Accepted: 29 August 2019
 © The Author(s) 2019. This article is published with open access

„at least 3% of EU-population is affected with one rare disease“



02

Ziele und Partner von Translate- Namse

Ziele und Partner von Translate-Namse

Ein Ziel des Innovationsfond geförderten Projekts Translate-Namse war die Implementierung der Exom-Sequenzierung zur Diagnose von Seltenen Erkrankungen in der Regelversorgung.



Etablierung von **interdisziplinären Fallkonferenzen** an den **A-Zentren für Seltene Erkrankungen** zur Sichtung komplexer Fälle ohne Diagnosestellung in der Routineversorgung und Indikationsstellung Zur Exom-Sequenzierung

Gemeinsame Auswertung der Exom-Sequenzergebnisse in **interdisziplinären Fallkonferenzen**

Ziele und Partner von Translate-Namse

Rekrutierungs-Zeitraum:
12/2017 – 3/2020

Patienten ohne
Diagnose und Verdacht
auf SE in Fall-Konferenzen
evaluiert



Neun klinische Partner
(A-Zentren für Seltene Erkrankungen)

**Vier Partner mit Expertise in der
Exom-Sequenzierung**
(Berlin, Bonn, München, Tübingen)



TRANSLATE
NAMSE

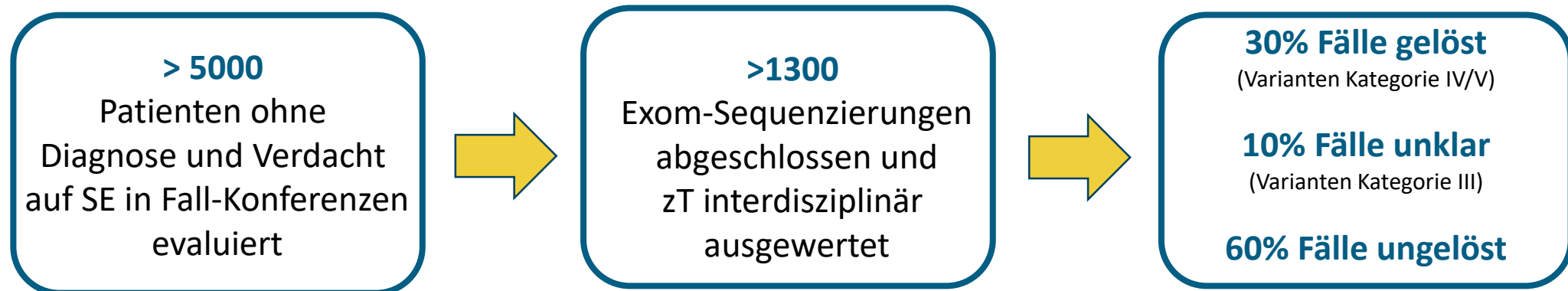
Partnerkrankenkassen:
AOK, BARMER

03

Ergebnisse der Exom- Sequenzierung in Translate-Namse



Ergebnisse der Exomsequenzierung





Ergebnisse der Exomsequenzierung

ACOX1	CA2	CTNND1	FOXP2	KCND3	MUT	POLR3A	SETD1A	TRAPPC2
ACTA2	CACNA1A	CUBN	FRMPD4	KCNH1	MUTYH	POLR3B	SETD1B	TREX1
ACTB	CACNA1E	CXorf56	FRR51L	KCNJ10	MVK	POMGNT1/PPF	SETD2	TRIO
ADAR	CACNA1G	CYFIP2	FZD4	KCNJ2	NAA15	POU3F3	SETD5	TRPM6
ADAT3 / TSPAN	CACNA1S	CYHR1	GGP6	KCNN2	NALCN	PPM1D	SHANK3	TRPV4
ADCY5	CACNA2D2	DCLRECI/EOM	GABRA1	KCNQ5	NEFH	PPP1R12A	SHH	TRRAP
AFF3	CAMK2A	DDX23	GABRA2	KCNT1	NF1	PPP2CA	SLC20A2	TSHZ3
AGO1	CAMK2B / CDH	DDX3X	GATAD2B	KDM3B	NFIA	PPP2R5D	SLC2A1	TTC21B
AGT	CAMTA1	Deletion 15q13	GBA2	KDM5C	NFIX	PQBP1	SLC34A3	TTI1
AHDC1	CAPN3	Deletion 8p21	GDAP2	KDM6A	NFKB2	PRF1	SLC35C1	TUBB2A
AHI1	CARD11	Deletion Chr17	GHR	KIAA0586	NIPAI1	PRPS1	SLC6A8	TUBB3
AIFM1	CASKIN2	DEPDC5	GM2A	KIF2A	NOTCH1	PSMD12	SMARCA5	TUSC3
AKT3	CAV3	DHX30	GNAS	KIF5A	NOTCH2	PTCH1	SMARCC2	UBE3A
ANK2	CD40LG	DLG3	GNB1	KLHL15	NOTCH3	PTEN	SMC1A	UPF1
ANK2	CELSR3	DMD	GNB2	KMT2A	NPC1	PTPN11	SM5	USP9X
ANKRD11	CHAMP1	DMRT1	GNRHR	KMT2B	NPHS2	PTS	SNX14	USP9X
ANP32A	CHD1, GNB1, P	DNAAF4	GRIA2	KMT2D	NR2E1	PUF60	SON	VPS13B
AP4M1	CHD2	DNAJC2	GRIN2B	KMT5B	NR2F1	PURA	SOS1	VWF
APOB	CHD3	DNAJC30	GUCA1A	KY	NRXN1	PYCR1	SOX4	WARS2
ARF1	CHD4	DNM1	HBB	LAMA1	NRXN2	RAB3GAP1	SOX5	WASHC5/ TGFE
ARID1A	CHD7	DNMT3A	HESX1	LARGE1	NSD1	RAD21	SOX9	WDR4
ARID1A	CHD8	DYNC1H1	HEXA	LARS1	NSDHL / AARS1	RAF1	SPATA5L1	WDR45
ARID1B	CHK2	DYRK1A	HIST1H4C	LAS1L	NUP37	RAI1	SPG7	WDR73
ARID2	CHEK1	EBF3	HIVEP2	LDHA	NUS1	RARB	SPTAN1	WRN
ARNT2	Chr11	EFTUD2	HK1	LG13	OGT	RASA1	SSR4	WVVOX
ARSA	Chr15q11.2-q1	EHMT1	HNRNP2	LMX1B	OPHN1	RBP4	STUB1	ZBTB18
ASH1L	Chr16p11.13	EHMT2	HNRNP1	LPIN1	OSGEP	RHOBTB2	STX1B	ZBTB24
ASNS	Chr16p11.2	EP300	HPDL	LZTR1	PAK3	RICTOR	STXBP1	ZMYND11
ASXL3	Chr9q34.3	EPG5	HSD17B10	MAG	PANK2	RNASEH2A	SUOX	ZNF148
ATAD3A	CHRNA	ERCC8	HSD17B4	MAP10	PAPSS2	RNASEH2B	SUZ12	ZNF246
ATM	CHRNA	ERF	HSD3B2	MAPK8IP3	PAX2	RORA	SYNGAP1	ZNF292
ATP1A3	Chromosom 5	ERI1	HUWE1	MBOAT7	PCDH19	RORB	SYP	
ATP7A	CLPX	ETV6	IDUA	MBTPS1	PDHA1	RSPH1	TAB2	
AUTS2	CLTC	EXT2	IFIH1	MDH2	PEPD	RUNX1	TALDO1	
BBS2 / TMEM6	CNNM2	EZH2	IFNGR1	MECP2	PEX13	SACS	TATDN2	
BCL11A	CNOT1	F9	IGFALS	MECP2 / PBX1	PHIP	SATB1	TBC1D24	
BCL11B	CNOT3	FANCA	IGHMBP2	MED12	PHKA1	SATB2	TBCD	
BCS1L	CNTNAP2	FBN1	IGSF1	Microdel 5q35	PIBF1	SBD5	TBR1	
BDNF	COG1	FBXO11	IKBK8	Mikrodeletion	PIEZO1	SCAF4	TBR2	
BICD2	COL2A1	FBXW11	IKZF1	MMACHC	PIGN	SCAF4 (oder al	TCF20	
BRAT1	COL3A1	FGF5	INF2	MPV17	PIK3CD	SCLT1	TCF4	
BRCA2	COL4A	FGFR1	IQSEC2	MSL3	PIK3R2	SCN1A	TCTN1	
BRD4	COL5A2	FGFR2	IRF2BP2	MT_ND3	PLA2G6	SCN2A	TENM4	
BRIP1	COL6A2	FKBP14	ITGA8	MT-ATP6	PLAA	SCN8A	TGFBR2	
BRWD3	COMP	FLG	ITPR1	MT-ND1	PLCB4	SELENON	TGM6	
BTK	CPT2	FLNB	KANSL1	MT-ND4	PLS3	SELENOO	THOC2	
C10orf118	CRLF1	FOXC1	KAT6A	MT-ND5	PLXNB3	SEMA6B	THOC5	
C19orf12	CSNK2A1	FOXF1	KAT6B	MT-TL1	PMM2	SEPN1	THSD1	
	CSP1	FOXG1	KAT6B / FBXO1	mtDNA	POGZ	SERPINA1	TMEM67	
	CTNND1	FOXP1	KCNB1	MTO1	POLD1	SETD1A	TMEM70	
							TP63	

> 350 verschiedene Gene

←

30% Fälle gelöst
 (Varianten Kategorie IV/V)

10% Fälle unklar
 (Varianten Kategorie III)

60% Fälle ungelöst



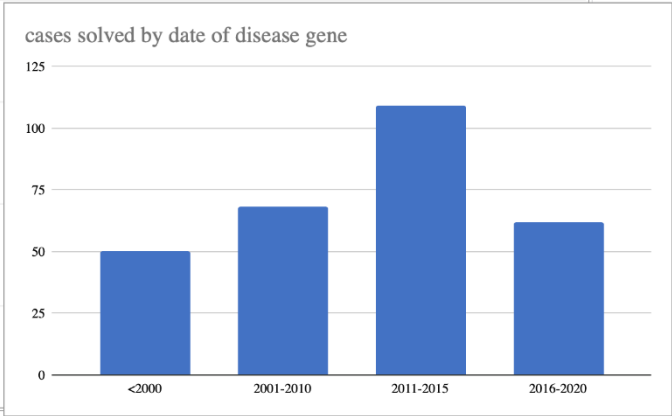
Ergebnisse der Exomsequenzierung

ACOX1	CA2	CTNND1	FOXP2	KCND3	MUT	POLR3A	SETD1A	TRAPPC2
ACTA2	CACNA1A	CUBN	FRMPD4	KCNH1	MUTYH	POLR3B	SETD1B	TREX1
ACTB	CACNA1E	CXorf56	FRRS1L	KCNJ10	MVK	POMGNT1/PPP	SETD2	TRIO
ADAR	CACNA1G	CYFIP2	FZD4	KCNJ2	NAA15	POU3F3	SETD5	TRPM6
ADAT3 / TSPAN	CACNA1S	CYHR1	G6PD	KCNN2	NALCN	PPM1D	SHANK3	TRPV4
ADCY5	CACNA2D2	DCLREC1/EOM	GABRA1	KCNQ5	NEFH	PPP1R12A	SHH	TRRAP
AFF3	CAMK2A	DDX23	GABRA2	KCNT1	NEF1	PPP2CA	SLC20A2	TSHZ3
AGO1	CAMK2B / CDH	DDX3X	GATAD2B	KDM3B	NFIA	PPP2R5D	SLC2A1	TTC21B
AGT	CAMTA1	Deletion 15q13	G8A2	KDM5C	NFIX	PQB1	SLC34A3	TTI1

disease categories	cases
cardio	17
other malformations	183
endocrine	75
immune	64
dev delay	685
neuro muscular	295

Interdisziplinarität!
 Humangenetik
 Pädiatrie
 Neurologie

> 350 verschiedene Gene



30% Fälle gelöst
 (Varianten Kategorie IV/V)

10% Fälle unklar
 (Varianten Kategorie III)

60% Fälle ungelöst

>50 Erkrankungen Erstbeschreibung erst während der Projektlaufzeit

04

Post-Projekt Verstetigung der Exom- Sequenzierung

Post-Projekt-Verstetigung:

Zur weiteren Finanzierung der Exom-Sequenzierung nach der Projektphase haben sich die AOK-KK und VDEK zu einem Selektivvertrag (§140 SGBV) “Exom-Sequenzierung bei Seltenen Erkrankungen” bereit erklärt.



Eckpunkte des Selektivvertrags:

Indikationsstellung der Exom-Sequenzierung in interdisziplinären Fallkonferenzen an den Zentren für Seltene Erkrankungen mit Humangenetik.

Exomsequenzierung in Zentren mit Expertise in der Genomsequenzierung mit anschließender klinisch-wissenschaftlicher Bewertung der Varianten u.a. in interdisziplinären Fallkonferenzen

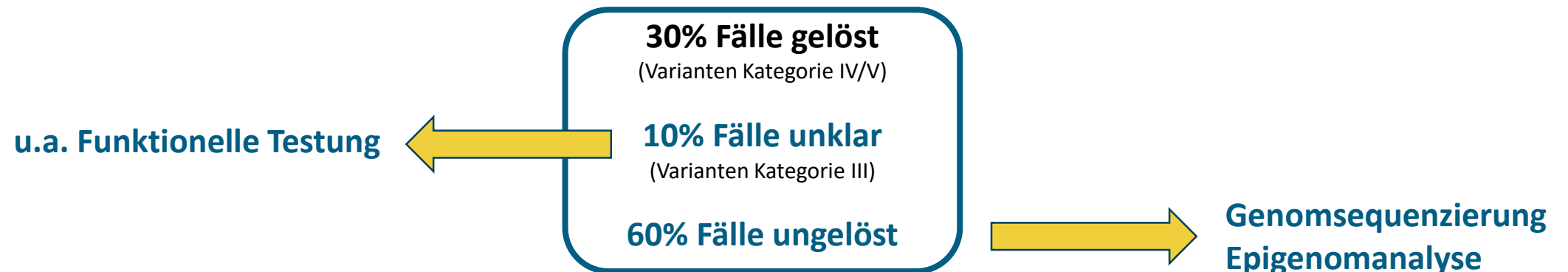
05

Ausblick

Ausblick

Übergang der Diagnosefindung ungelöster Fälle in die Forschung:

1. Funktionelle Testung der Varianten mit unklarer Krankheitsursache (Klasse III Varianten)
2. Genomsequenzierung und Auswertung nicht-kodierender Sequenzen / epigenetischer Varianten.



Vielen Dank



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)

