



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)



Bundesministerium
für Gesundheit



hallo

Prof. Dr. med Olaf Riess

Direktor des Instituts für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik

Sprecher des Zentrums für Seltene Erkrankungen

Leiter DFG-NGS Competence Center - Universität Tübingen, Germany

SOLVE-RD

Exom negativ – Was tun?

Olaf Riess

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)



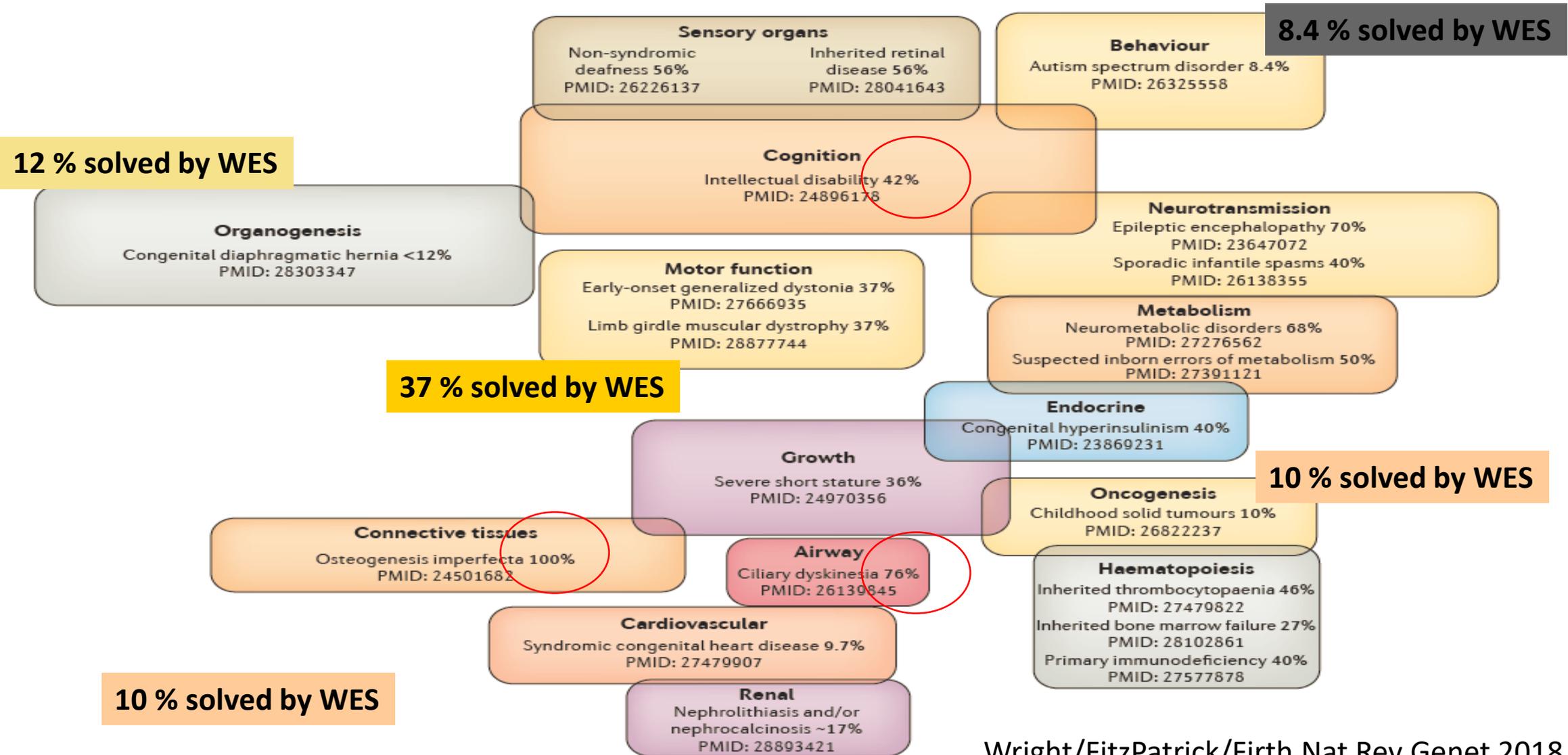
Bundesministerium
für Gesundheit



01

Hintergrund und Fakten

Diagnostische Sensitivität von WES Analysen bei pädiatrischen Erkrankungen



50% aller Patienten mit einer seltenen Erkrankung werden von erkrankungsspezifischen Betreuung ausgeschlossen, weil sie nach einer WES Analyse ungeklärt bleiben!



150 Mio Patienten weltweit

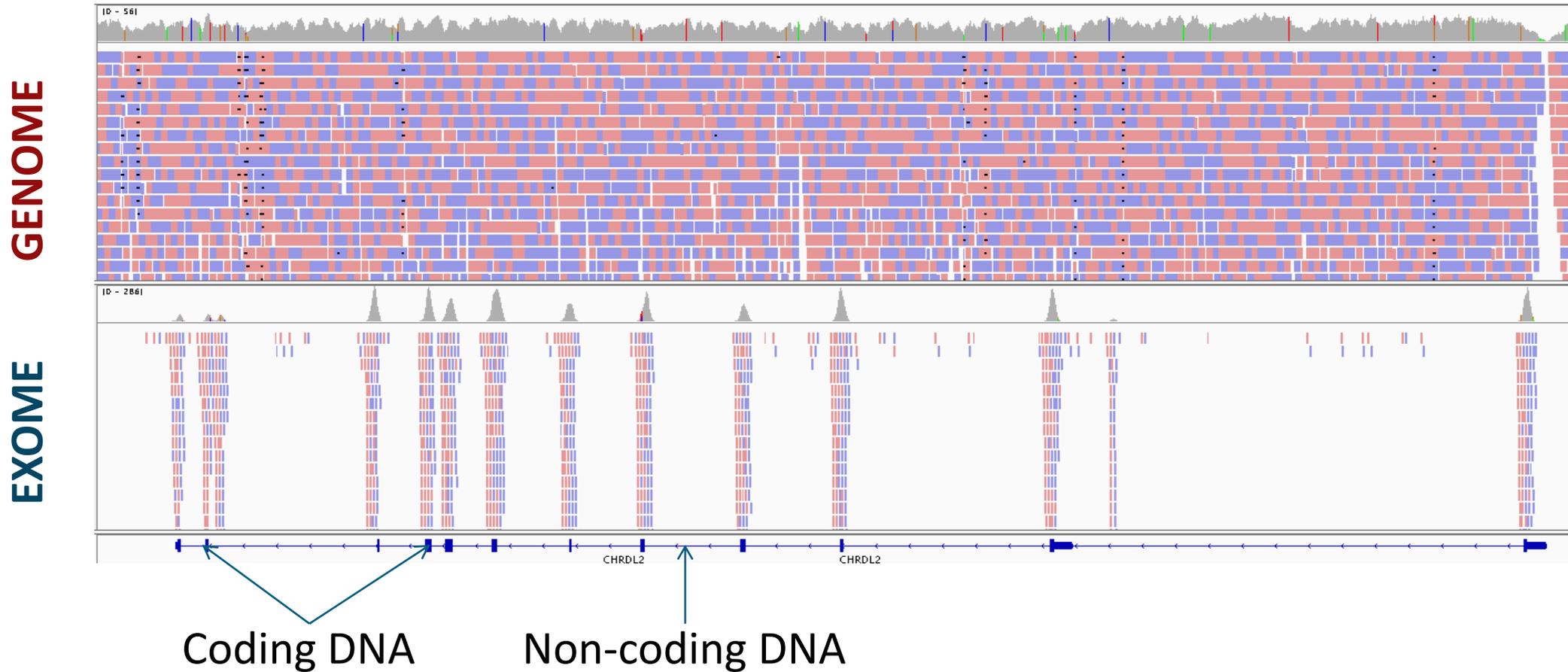


15 Mio Patienten in Europa



1.5 Mio Patienten in Deutschland

Unterschiede von Exom und Genom

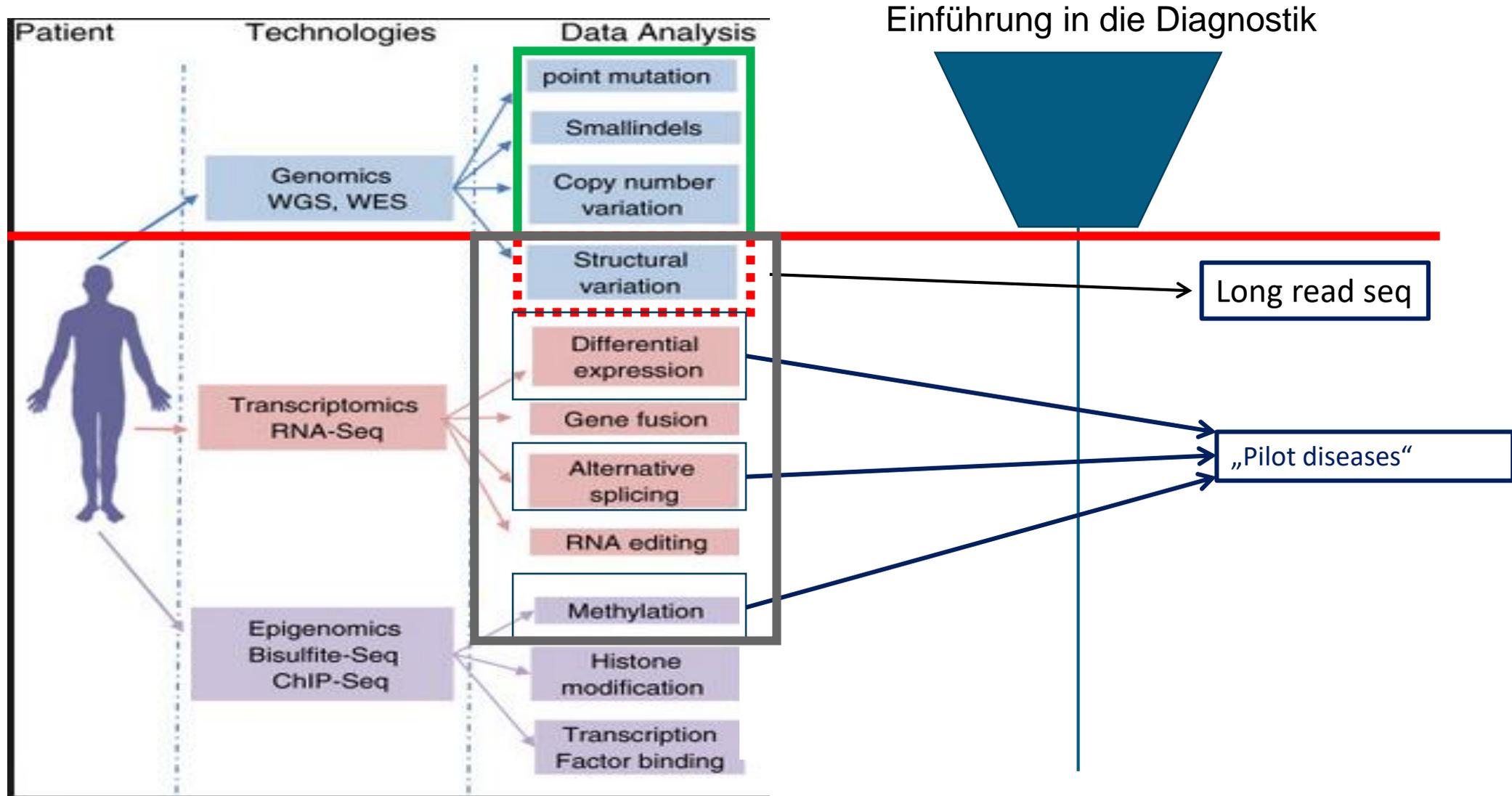


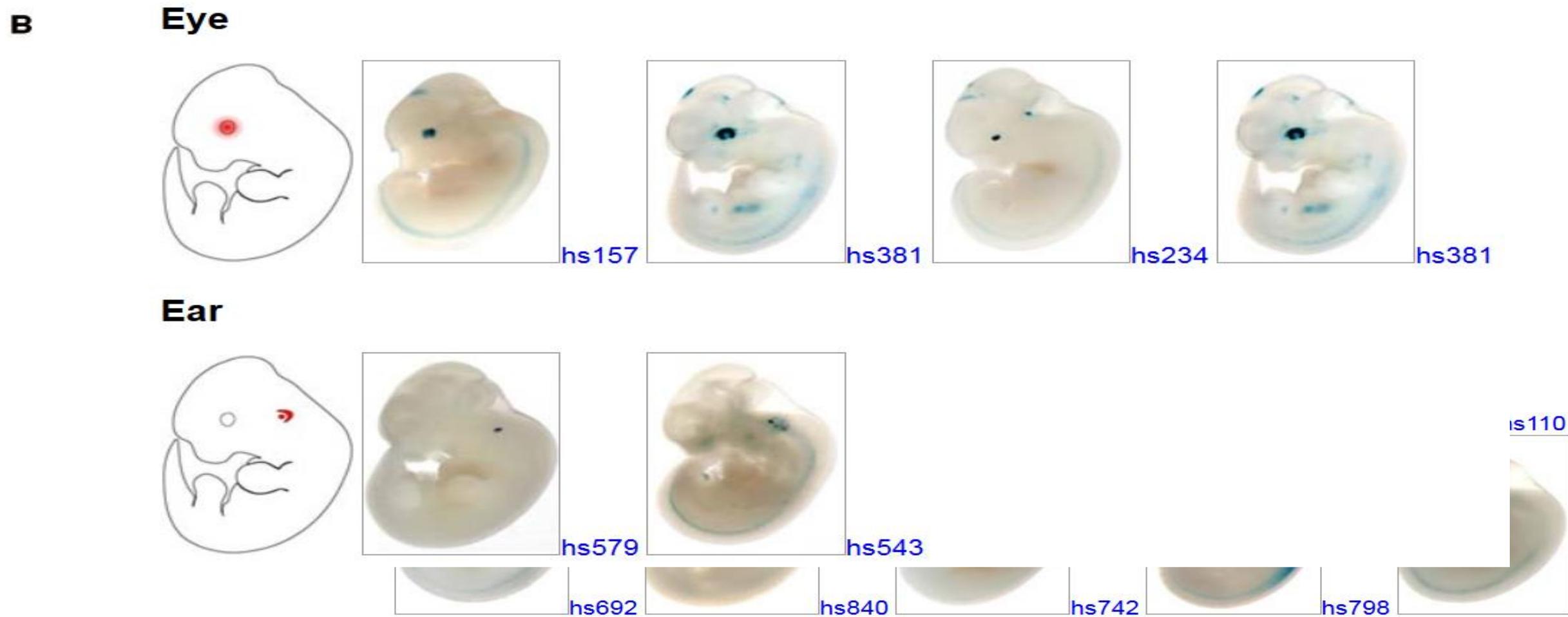
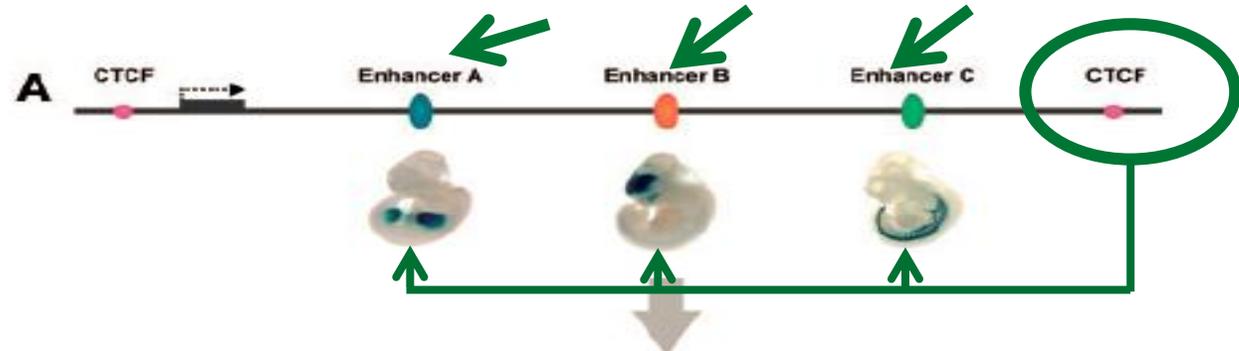
Das Exom ist nur ca. 1-2% unseres gesamten Genoms!

02

Neue NGS Technologien und Methoden

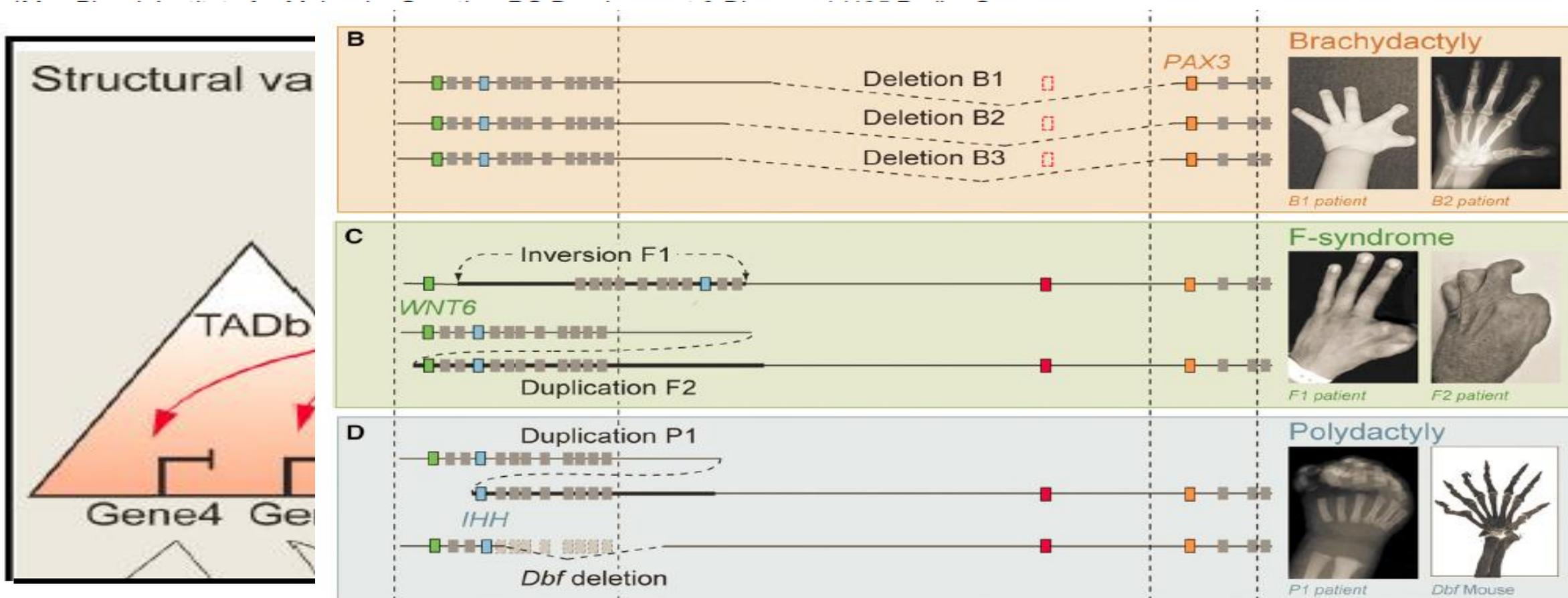
Technische Hürden der NGS Diagnostik





Disruptions of Topological Chromatin Domains Cause Pathogenic Rewiring of Gene-Enhancer Interactions

Darío G. Lupiáñez,^{1,2} Katerina Kraft,^{1,2} Verena Heinrich,² Peter Krawitz,^{1,2} Francesco Brancati,³ Eva Klopocki,⁴ Denise Horn,² Hülya Kayserili,⁵ John M. Opitz,⁶ Renata Laxova,⁶ Fernando Santos-Simarro,^{7,8} Brigitte Gilbert-Dussardier,⁹ Lars Wittler,¹⁰ Marina Borschiwer,¹ Stefan A. Haas,¹¹ Marco Osterwalder,^{1,2} Martin Franke,^{1,2} Bernd Timmermann,¹³ Jochen Hecht,^{1,14} Malte Spielmann,^{1,2,14} Axel Visel,^{12,15,16} and Stefan Mundlos^{1,2,14,*}



RNA Sequenzierung in der Diagnostik

94 Patienten / 1600 Kontrollen
343 Ausreißer pro Probe
7.5% diagnostische Rate

nature
medicine

LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0457-8>

Identification of rare-disease genes using blood transcriptome sequencing and large control cohorts

Laure Frésard^{1*}, Craig Smail², Nicole M. Ferraro², Nicole A. Teran³, Xin Li¹, Kevin S. Smith¹, Devon Bonner⁴, Kristin D. Kernohan⁵, Shruti Marwaha^{4,6}, Zachary Zappala³, Brunilda Balliu¹, Joe R. Davis³, Boxiang Liu⁷, Cameron J. Prybol³, Jennefer N. Kohler⁴, Diane B. Zastrow⁴, Chloe M. Reuter⁴, Dianna G. Fisk⁸, Megan E. Grove⁸, Jean M. Davidson⁴, Taila Hartley⁹, [unclear]¹⁰, Sowmithri Utiramerur⁸, Undiagnosed Diseases Network¹¹, [unclear]¹¹, Lars Lind¹², Erik Ingelsson^{6,13}, Alexis Battle^{10,14}, Gill Bejerano^{15,16,17,18}, A. Ashley^{3,4,13}, Kym M. Boycott⁹, Jason D. Merker^{1,8,19}, Stephen B. Montgomery^{1,3*}

RNAseq Kontrolldaten:

909: Depression Genes and Network (DGN)

65: Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS)

620: Genotype-Tissue Expression Consortium (GTEx vs 7)



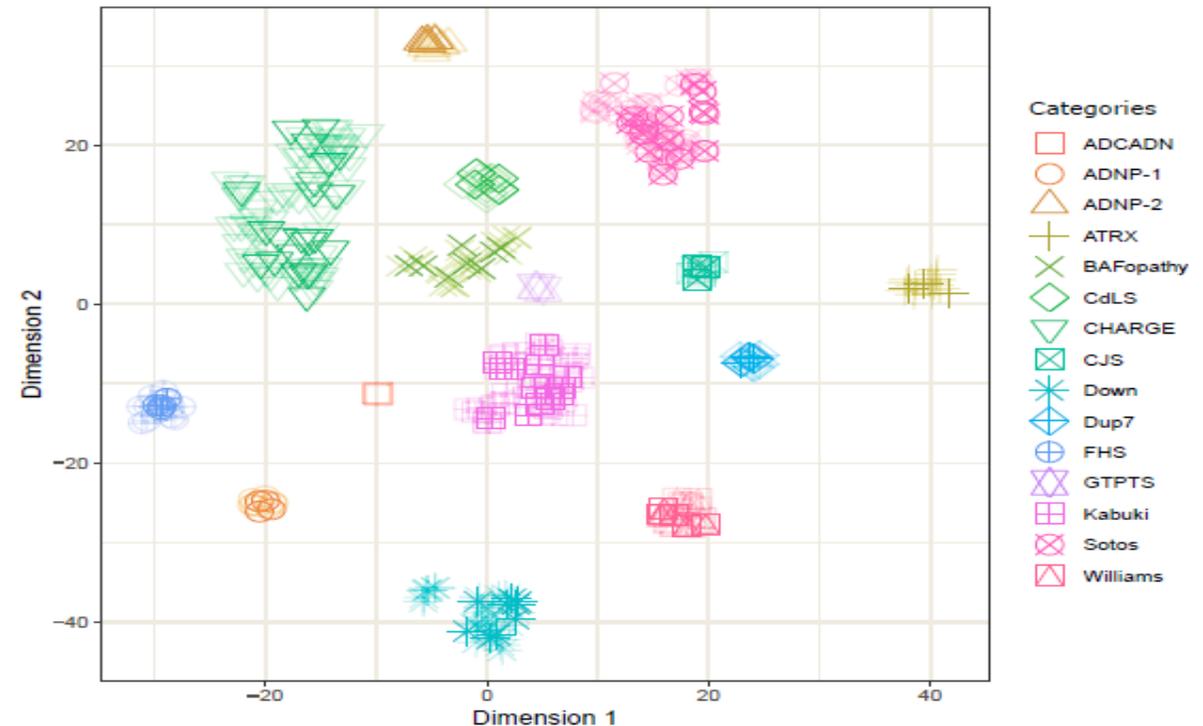
Methylation-sensitive Arrays für den Nachweis von epigenomischen krankheitsspezifischen Profile

Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Testing in Genetically Unsolved Individuals with Suspected Hereditary Conditions

Erfan Aref-Eshghi,^{1,2} Eric G. Bend,³ Samantha Colaiacovo,⁴ Michelle Caudle,⁴ Rana Chakrabarti,⁴ Melanie Napier,⁴ Lauren Brick,⁵ Lauren Brady,⁵ Deanna Alexis Carere,² Michael A. Levy,^{1,2} Jennifer Kerkhof,² Alan Stuart,² Maha Saleh,⁴ Arthur L. Beaudet,⁶ Chumei Li,⁵ Maryia Kozenko,⁵ Natalya Karp,⁴ Chitra Prasad,⁴ Victoria Mok Siu,⁴ Mark A. Tarnopolsky,⁵ Peter J. Ainsworth,^{1,2} Hanxin Lin,^{1,2} David I. Rodenhiser,⁷ Ian D. Krantz,⁸ Matthew A. Deardorff,⁸ Charles E. Schwartz,³ and Bekim Sadikovic^{1,2,*}

MethBank 450K Array > 5000 controls

MethSeq control data:
Epigenie data base:



Diagnostische Hürden in der NGS Diagnostik

Solve-RD - Solving the unsolved Rare Diseases



European
Commission

Horizon 2020
European Union funding
for Research & Innovation

Solve  RD

Solving the unsolved Rare Diseases

Neues diagnostisches Konzept:
Von der Genomdiagnostik zur „**System Analyse**“

Transcriptome

Exome

Proteome

Metabolome

03

SOLVE-RD

Koordiniert durch

H. Graessner und O. Riess

Definition „Unsolved“

- 80% der Seltenen Erkrankungen haben eine genetische Ursache:
starkes Argument für Omics – Diagnostik
- **Solve-RD Definition:**
 - A) kein Mutationsnachweis durch WES Analysen
 - B) Mutationen einem neuen Gen, in dem keine weiteren Familien/Patienten berichtet wurden

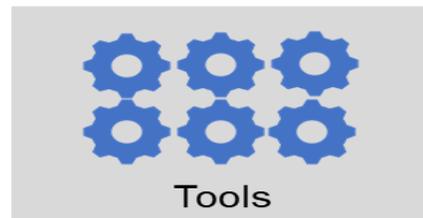
- Bioinformatische Re-Analyse von **19.000** Exomen von ungelösten Patienten
- **800 ultra-seltene** RD Patienten mit neuen Phänotypen bei denen WES/WGS Analysen durchgeführt werden
- **WGS für 2.000 Patienten** um eine bessere Abdeckung der kodierenden Region zu erreichen und für weiterführende Analysen
- **Neue Omics Verfahren** (Transkriptom, Epigenome, Proteome, Metabolom, “tiefes” WES, ausgiebige Phänotypisierung) für **> 2.000 Patienten**
- **Long-read Genome für 500 Patienten** mit besonderen Phänotypen (zB Antizipation bei Repeatexpansionserkrankungen)
- **Multi-Omics Ansätze für 120 „unlösbaren Syndromen“**

Data Analysis Organisation

Data Analysis Task Force (DATF)



- Data analysis in tool-oriented working groups
- Develops novel tools
- Compiles existing tools



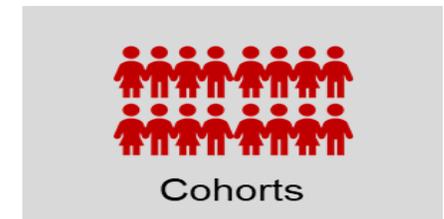
Working Group



Data Interpretation Task Force (DITF)



- Data interpretation in the disease context
- 1 DITF per ERN
- Defines disease groups / disease specific use cases
- Selects cohorts



Operational analysis flow

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS & UNDIAGNOSED DISEASE NETWORKS (VIA DITFs)

Data Freeze 1 (09/2019)

8,000 RD-REAL datasets (phenotype, pedigree, genotype) made available by 4 ERNs (and UDNs)
7,500 WES, 500 WGS; 5,205 index patients (1,262 trios/families)

Data Freeze 2 (11/2020)

12,000 RD-REAL datasets (estimated)

Data Freeze 3 (03/2021)

19,000 RD-REAL datasets (estimated)

Novel omics

2,200 WGS; 510 LR-WGS;
634 RNAseq; 480 epigenomes;
each >250 metabolomes/proteomes

DATA ANALYSIS TASK FORCE WORKING GROUPS (WG)

- WG1** SNV / indel
- WG2** CNVs
- WG3** ROH/relatedness
- WG4** *De novo* mutations
- WG5** Meta-analysis
- WG6** Epigenomics
- WG7** RNAseq
- WG8** Somatic mutations
- WG9** Structural variants

DATA INTERPRETATION TASK FORCES (DITFs)

Result 1
Missed mutations (ClinVar)

Case # solved
Case # solved

Result 2
CNVs from WES

Case # solved by CNV

WG1:
1 von 20 Patienten durch erneute Exomanalyse gelöst (5%)

04

**Schlussfolgerungen
aus SOLVE-RD
für
genomDE**

Was wird „nach dem Genom“ notwendig?

- **Große Referenzdatensätze z.B. „long read NGS“ von Kontrollen und Patienten**
- **Umfassende Datensätze für RNAseq/Transkriptom und MethSeq/Epigenom**
- **Vollständige/umfassende Omics Datensätze von Kontrollen und Patienten**
- **Ständige Verbesserung von NGS Datenanalysetools und AI Anwendungen**
- **„Klinische Entscheidungsboards“**
- **Nutzbarmachung der Genomdaten für häufige Erkrankungen (Diabetes, Corona, Herz-Kreislauf, sporadische Tumorerkrankungen)**

Solve  ORD

Olaf Riess

olaf.riess@med.uni-tuebingen.de

I declare to receive an explorative grant from Illumina for implementation of WGS into clinical care.



 **Institut für
Medizinische Genetik und
Angewandte Genomik**

 **NCCT**

NGS Competence Center Tübingen

**Deutschland
Land der Ideen**



Ausgewählter Ort 2011