



Optische Genomkartierung (optical genome mapping, OGM)

OMIM-Nummer: -

Wissenschaftlich-medizinischer Hintergrund

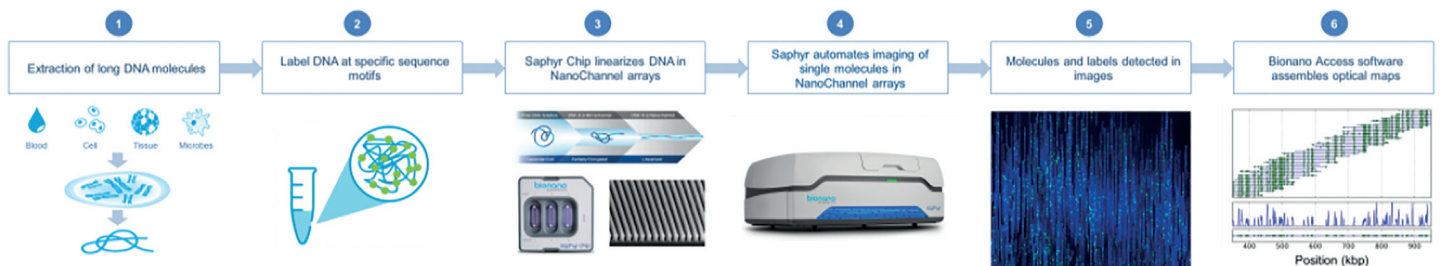
Strukturvarianten (SV's) – definiert als Unterschied zwischen einem individuellen Genom und der humanen Genomreferenz von mindestens 50 Basenpaaren (bp) – repräsentieren eine wichtige Quelle menschlicher Diversität. Obwohl Einzel-nukleotidvarianten (SNV's) eine höhere Prävalenz im Genom aufweisen, können SV's auf Grund der Veränderung vieler Nukleotide in einem einzelnen Ereignis einen stärkeren Einfluss auf das Genom und auf Phänotypen ausüben. Zudem sind sie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit kodierende Regionen betroffen sowie mehr als ein einzelnes Gen. Stellt die Next Generation Sequencing (NGS)-Technologie die Methode der Wahl zum Nachweis von SNV's und kleineren Kopienzahlveränderungen in Form von Deletionen oder Duplikationen (copy number variants, CNV's) dar, so ist der Nachweis größerer CNV's oder balancierter SV's wie Translokationen oder Inversionen eine große Herausforderung (long read-NGS-Technologien) bzw. überhaupt nicht realisierbar (short read-NGS-Technologien).

Die momentan in der zytogenetischen Routinediagnostik eingesetzten Methoden haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile. So ermöglicht die konventionelle Chromosomenanalyse zwar die Detektion sowohl unbalancierter als auch balancierter SV's auf Einzelzellniveau, jedoch nur mit einer geringen Auflösung von 5 – 10 Megabasenpaaren (Mb). Die chromosomale Mikroarray-Analyse (CMA) erlaubt hingegen den hoch auflösenden Nachweis von CNV's bis zu einer Größe von <10 Kilobasenpaaren (kb), kann jedoch keine balancierten SV's detektieren.

Eine elegante Methode, diese Nachweislücke zu überbrücken, stellt die Methode der optischen Genomkartierung (OGM, Next Generation Cytogenomics, Next Generation Mapping) dar.

Bei dieser erstmals zu Beginn der 2010er Jahre entwickelten Methode wird nach Isolierung ultra-hoch molekularer DNA im Bereich von 100 kb bis zu 2 Mb- großer DNA-Fragmente durch Fluoreszenzmarkierung einer über 500.000x im haploiden Genom vorliegenden Erkennungssequenz ein spezifisches Bandenmuster erzeugt, das nach Linearisierung der DNA-Fragmente in einem Nanokanal mittels Laser abgetastet wird (vgl. konventionelle Chromosomenanalyse: durchschnittliche Bandenzahl von 500 – 600!). Der bioinformatische Vergleich zwischen dem Patienten- und Referenzgenombandenmuster ermöglicht anschließend den Nachweis von SV's mit einer Auflösung von bis zu 1 kb.

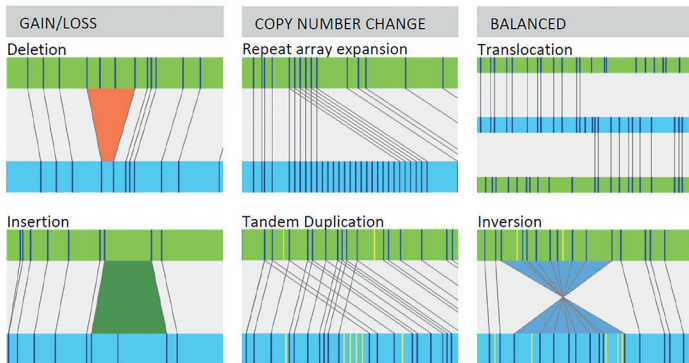
Somit stellt die OGM eine wichtige Komplementierung der bisherigen Diagnostik bei Patienten mit Entwicklungsverzögerung/Intelligenzminderung/angeborenen Fehlbildungen dar. Die bislang bei diesem Patientenkollektiv übliche Stufendiagnostik aus konventioneller Chromosomenanalyse (Detektionsrate bis zu 15 %), CMA (ca. 20 %) und Panel-/Exomanalyse (20-25 %) lässt ca. 40 % der Patienten undiagnostiziert. So konnten Shieh et al 2020 bei 4 von 23 Patienten mit exom-negativer Analyse mittels OGM pathogene SV's nachweisen. Mantere et al. 2020 konnten in ihrer Studie von 85 Patienten mit 100 mittels Chromosomenanalyse/CMA nachgewiesenen strukturellen und numerischen Chromosomenaberrationen das große diagnostische Potenzial der OM demonstrieren. Nicht



76. Fachinformation - Vers. 1.1-12.04.2021



nur wurden alle 100 Aberrationen nachgewiesen, sondern es konnten auch alle Bruchpunktbereiche der strukturellen SV's charakterisiert werden. In einer internen Validierungsstudie von 16 Patienten konnten ebenfalls alle Aberrationen mittels OGM nachgewiesen werden. Dabei konnten die Bruchpunkte der balancierten SV's auf einen Bereich zwischen 11 kb und 800 bp genau bestimmt werden.



Dabei konnten die Bruchpunkte der balancierten SV's auf einen Bereich zwischen 11 kb und 800 bp genau bestimmt werden.

Seit Januar 2021 bietet das MVZ Martinsried die OGM für folgende Indikationen an:

- Bruchpunktcharakterisierung balancierter SV's (Translokationen, Inversionen)
- Charakterisierung von Markerchromosomen und komplexen chromosomalen Rearrangements
- Charakterisierung von Duplikationen (Tandem vs. Insertion, invertiert vs. nicht invertiert)
- Nachweis submikroskopischer SV's bei Patienten mit Entwicklungsverzögerung/Intelligenzminderung/Fehlbildungen nach negativer Stufendiagnostik
- Suche nach SV im zweiten Allel bei autosomal-rezessiven Erkrankungen nach Nachweis einer SNV im ersten Allel.

Literatur

Ho et al. 2020, Nat Rev Genet 21(3):171 / Li et al. 2017, Genome Bio, 18:230 / Lindstrand et al. 2019, Genome Med 11:68 / Mantere et al. 2020, bioRxiv, doi.org/10.1101/2020.07.15.205245 / Mostovoy et al. 2020, bioRxiv, doi.org/10.1101/2020.04.30.071449 / Shieh et al. 2020, bioRxiv, doi.org/10.1101/2020.10.22.20216531 / Wang et al. 2020, J Assist Reprod Genet 37(3):509

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

Indikation:

Auftrag: Optische Genomkartierung

Präanalytik

Material: 2-3 ml frisches EDTA-Blut (max. 5 Tage alt bei 4°C)
ca. 1,5 Mio Zellen (konfluente Zellkultur)

Dauer: 4-6 Wochen

Fragen?

Ihr Kontakt zu uns:

Telefonkontakt: +49.89.895578-0

E-Mail: info@medizinische-genetik.de

Autoren:

Dipl.-Bio. Uwe Heinrich