



Bewertung von Sequenzvarianten

Sequenzieretechnologien haben sich in den letzten Jahren rapide entwickelt. Die Sequenzierung eines ganzen Genoms oder größerer Panels ist in nur wenigen Tagen möglich. Die Daten aus dem Sequenziergerät werden im MLL in Echtzeit in unsere private Cloud geladen und mit modernsten Algorithmen automatisch vorverarbeitet. Es wird die Abfolge der Basen (Nukleotide A, C, G und T) für jeden Patienten mit der Referenz abgeglichen. Dabei zeigt sich schnell, dass kein Patient wie ein anderer ist. Eine individualisierte Bewertung der Sequenz ist die Voraussetzung zur personalisierten Diagnostik und Therapie.

Sequenzveränderungen wurden klassischerweise in zwei Kategorien unterteilt: „Mutation“ und „Polymorphismus“. Die meisten Sequenzunterschiede, die wir täglich sehen, sind Polymorphismen. Diese treten mit unterschiedlichen Häufigkeiten in der Population auf, werden vererbt und haben nach heutigem Kenntnisstand meist nichts mit späteren Erkrankungen zu tun. Sie erklären Blutgruppenmerkmale oder z.B. Haar- und Augenfarben. Dem gegenüber stehen erworbene Mutationen. Diese entstehen durch Fehler beim Kopieren des DNA Doppelstrangs zur Zellteilung. Zu den bekannten Mutationen wie *JAK2 V617F* oder *BRAF V600E* gibt es bereits gezielte Therapien und Tier- oder Zellmodelle, die die Funktion im Detail beschreiben.

Der rasante Anstieg an Sequenzierungsdaten aus gesunden und verschiedensten erkrankten Geweben hat jedoch verdeutlicht, dass es ein breites Spektrum zwischen klar krankheitsassoziierten Mutationen und nicht-pathogenen Polymorphismen gibt. Nur weil eine Veränderung im Zuge der Erkrankung entstanden ist, ist sie nicht zwangsläufig ursächlich (auch „Driver“ genannt). Manche sind lediglich Beiprodukte rapider Zellteilung oder defekter DNA Reparatur und werden als „Passenger“ bezeichnet. Auch kann ein Patient bereits mit einer Veränderung geboren sein, die die Krankheitsentstehung begünstigt oder das Ansprechen auf Medikamente beeinflusst. Erschwerend kommt hinzu, dass einzelne Gene (z.B. *TET2*) eine so diverse Mutationslandschaft zeigen, dass eine funktionelle Charakterisierung jeder Einzelnen oft nicht möglich ist.

Einige Wissenschaftler bevorzugen daher, die Begriffe *Mutation* und *Polymorphismus* durch „Variante“ zu ersetzen. Wir stellen uns täglich der Herausforderung, für jeden Patienten alle Varianten im Gesamtkontext zu interpretieren. Dazu nutzen wir die modernsten technischen Möglichkeiten. Dank Künstlicher Intelligenz können wir die Funktion einer Variante besser vorhersagen (s. Hutter et al. ASH 2019). Außerdem ermöglicht das GnomAD Datenbank-Projekt, dass wir mit nur einem Mausklick jede Veränderung mit Daten von über 100.000 Individuen abgleichen können.

Trotzdem kommt es vor, dass wir eine Variante weltweit zum ersten Mal sehen oder widersprüchliche Daten vorliegen. Ein Abgleich mit Keimbahnmaterial kann hilfreich sein. Hier eignet sich ein Abstrich der Mundschleimhaut und ein Stück Fingernagel. Ist die Variante dort nicht nachweisbar, dann gehen wir davon aus, dass diese erworben und damit nur in der Leukämiezelle und deren Vorläufern vorhanden ist. Nur solche Varianten eignen sich als Verlaufsmarker, da sie nach erfolgreicher Therapie nicht mehr vorhanden sein sollten.

Ist in der Folge eine solche Variante besser entschlüsselt, können wir das Wissen für nachfolgende Patienten nutzen. Deshalb haben wir alle Mutationen, Varianten und Polymorphismen seit mehr als 14 Jahren gesammelt. Dieses wachsende Wissen steht uns für jeden neuen Fall zur Verfügung und trägt dazu bei, die Diagnostik für jeden einzelnen Patienten täglich zu verbessern.

Weitere Informationen finden Sie hier.

Die Autorin



Dr. rer. nat. Constance Bär

Molekularmedizinerin
Leitung Sequenzierung

Fragen & Informationen

Sie haben Fragen zum Artikel oder wünschen weitere Informationen? Schreiben Sie unserem Autor gerne eine E-Mail.

> constance.baer@mll.com

