

Zusammenfassung

Boyang Zhang
Dr.med.

ACMG-based variant reclassification in gene databases of dilated cardiomyopathy patients

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof.Dr.med. Benjamin Meder

Kardiomyopathien sind Erkrankungen mit hoher Morbidität, die letztendlich zu Herzversagen und Tod führen können. Die dilatative Kardiomyopathie ist die häufigste Kardiomyopathie, die sich in einer verminderten systolischen linksventrikulären Funktion und einer Dilatation der Ventrikelgröße äußert. Zu den histologischen Veränderungen bei DCM gehört eine abnorme Hyperplasie der Myozyten mit oder ohne Bereiche von Fibrose und Zellschäden. Fibrose und Nekrose können im Myokard während des kardialen Remodelings auftreten. Zu den pathophysiologischen Veränderungen gehören eine Abnahme des Schlag- und des Herzzeitvolumens sowie eine Beeinträchtigung der Herzkammerfüllung. Mehrere Aspekte tragen zum Fortschreiten der DCM bei, wie z. B. Entzündungen, Medikamente, Kardiotoxine und Chemotherapeutika. Eine genetische Ursache wird bei bis zu 35% der DCM-Fälle vermutet.

Mutationen in mehr als 50 Genen wurden mit DCM in Verbindung gebracht, darunter Missense-Varianten, Deletionen, Duplikationen, Insertionen oder Spleißvarianten. Sie sind in sarkomerischen Genen, Kernmembran-Genen, desmosomalen Genen oder Ionenkanal-bezogenen Genen identifiziert worden und führen z. B. zu einer beeinträchtigten Kontraktilität des Herzmuskels und einer verringerten Wandelastizität.

Durch die rasche Entwicklung und die sinkenden Kosten haben NGS-basierte Gentests Einzug in die klinische Praxis erhalten und tragen zu einer personalisierten Diagnose bei. Allerdings erhöht sich dadurch auch die Möglichkeit, eine VUS zu finden. In dieser Studie wurden Gentests bei 94 DCM-Patienten und 103 Familienmitgliedern durchgeführt und die Varianten wurden gemäß den aktuellen Richtlinien analysiert. Nach der Neuklassifizierung der Varianten gemäß den ACMG-Richtlinien konnten 62 (13.9%) mehr pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten bei 29

(30.9%) mehr Patienten nachgewiesen werden. Die Verwendung der ACMG-Leitlinie für die Reklassifizierung erhöhte die Sensitivität des P/LP-Nachweises von 8.5% auf 39.4%. Durch den Ansatz der Ko-Segregationsanalyse trugen 23 Indexpatienten mit Familienmitgliedern 18 VUS-Varianten, die für die ACMG-Kategorien PP1 und BS4 neu bewertet werden konnten. Davon konnten 2 Varianten auf LP hochgestuft und 9 Varianten auf LB herabgestuft werden. Außerdem konnten 3 VUS in B, 16 in LB und 10 LB in B neu klassifiziert werden. In der beschriebenen Kohorte wurde die Zahl der VUS um 16.7% reduziert. Im Vergleich zu einer nicht ACMG-basierten Klassifizierung konnte ich 27 (28.7%) Patienten mehr mit einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Variante erkennen. Darüber hinaus unterstreicht die Studie den Wert einer individuellen Untersuchung der Patientenfamilien auf VUS, wodurch die Neuklassifizierung einer solchen Variante bei den Indexpatienten mit Familieninformationen bei 7 (30.4%) Familien mehr möglich wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie neue Erkenntnisse zur Interpretation von Varianten liefert und zu einem besseren Verständnis der genetischen Architektur der DCM beiträgt, was eine wichtige Voraussetzung zur Entwicklung künftiger (Gen-therapeutischer) Behandlungsmethoden ist.