



## Informationen zur molekulargenetischen Untersuchung mittels RetChip v1.0

Version: 31.08.2011

Unsere Kenntnisse über die Ursachen von hereditären Netzhautdystrophien haben in den letzten Jahren rasant zugenommen. Heute sind mehr als 170 verschiedene Gene bekannt, die im Falle erblicher Veränderungen zu definierten Krankheitsbildern der Netzhaut führen.

Das Erkennen der genetischen Ursachen bei betroffenen Patienten ist eine Voraussetzung für eine Bestätigung der klinischen Diagnose und für eine gezielte humangenetische Beratung. Auch werden auf die genetischen Veränderungen angepasste individualisierte Therapien in Zukunft eine immer größere Rolle spielen.

Für viele Diagnosen von Netzhautdystrophien, z.B. Retinitis pigmentosa oder Usher-Syndrom, ist aufgrund der zugrundeliegenden hohen genetischen Heterogenität (d.h. Veränderungen in vielen unterschiedlichen Genen können zu einem einzigen Krankheitsbild führen) eine molekulargenetische Diagnostik mit herkömmlichen Untersuchungsmethoden nur bedingt möglich. Am Institut für Humangenetik Regensburg wird daher seit 2007 eine neue Untersuchungsmethode im Hochdurchsatzverfahren entwickelt, der so genannte RetChip v1.0. Mit dieser Methode, die auf einer Sequenzier-Technologie der Firma Affymetrix, Inc. (U.S.) beruht, können gleichzeitig eine große Anzahl von Genen (in unserem Falle bis zu 72) bei einer Person untersucht werden. Der RetChip v1.0 steht bei folgenden klinischen Diagnosen zur Verfügung (die mit \* gekennzeichneten Module sind bereits in der Routinediagnostik verfügbar)

- Retinitis pigmentosa (autosomal dominant, rezessiv oder simplex)\*
- Zapfen-Stäbchen-Dystrophie\*
- Morbus Stargardt\*
- Makuladystrophie
- Familiäre exudative Vitreoretinopathie (autosomal dominant)\*
- Usher-Syndrom
- Bardet-Biedl-Syndrom

Aufgrund der Komplexität der RetChip-Diagnostik (z.B. untersucht das Modul für Retinitis pigmentosa insgesamt 43 verschiedene Gene!) ist für die fachgerechte Interpretation von Untersuchungsergebnissen eine enge Zusammenarbeit von **spezialisierten Augenärzten** und **Humangenetikern** notwendig. Als Kooperationspartner stehen erfahrene Augenärzte und Humangenetiker zur Verfügung (siehe Tabelle).

Zentrum	Ansprechpartner Augenklinik	Ansprechpartner Humangenetik
<b>Regensburg</b>	Herr Prof. Dr. Herbert Jägle Universitäts-Augenklinik Franz-Josef-Strauss-Allee 11 D-93053 Regensburg Tel.: 0941 - 944 9200 <a href="mailto:jaegle@eye-regensburg.de">jaegle@eye-regensburg.de</a>	Frau Dr. Sabine Langmann Institut für Humangenetik der Universität Franz-Josef-Strauss-Allee 11 D-93053 Regensburg Tel.: 0941 - 944 5410 <a href="mailto:sabine.langmann@klinik.uni-regensburg.de">sabine.langmann@klinik.uni-regensburg.de</a>
<b>Siegburg/Bonn</b>	Herr Prof. Dr. Ulrich Kellner Augenzentrum Siegburg Europaplatz 3 (ICE-Bahnhof) 53721 Siegburg Tel. 02241 84405 0 <a href="mailto:kellneru@mac.com">kellneru@mac.com</a>	Frau Dr. Monika Maringa Fachärztin für Humangenetik Neusser Str. 111 40219 Düsseldorf Tel.: 0211 - 3035 578 <a href="mailto:info@genetik-maringa.de">info@genetik-maringa.de</a>
<b>München</b>	Herr Prof. Dr. Günter Rudolph Augenklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München Mathildenstraße 8 D-80336 München Tel. 089 5160 - 3875 <a href="mailto:Guenther.Rudolph@med.uni-muenchen.de">Guenther.Rudolph@med.uni-muenchen.de</a>	Frau Dr. Babett Heye Institut für Humangenetik TU, Klinikum Rechts der Isar Trogerstr. 32 81675 München Tel.: 089 4140 6381
<b>Hamburg</b>	N.N.	Herr Prof. Dr. Andreas Gal Institut für Humangenetik Martinistr. 52 20246 Hamburg Tel: 040-42803 2120 <a href="mailto:gal@uke.uni-hamburg.de">gal@uke.uni-hamburg.de</a>
<b>Tübingen</b>	Frau Dr. Antje Bernd Universitäts-Augenklinik Tübingen Abtlg. II Schleichstr.12 D-72076 Tübingen Tel. 07071-29-80819 oder 07071-29-84761 <a href="mailto:antje.bernd@med.uni-tuebingen.de">antje.bernd@med.uni-tuebingen.de</a>	Frau Dr. Angelika Rieß Medizinische Genetik Institut für Humangenetik Calwerstr. 7 72076 Tübingen Tel. 07071-29-76405 <a href="mailto:angelika.rie@med.uni-tuebingen.de">angelika.rie@med.uni-tuebingen.de</a>
<b>Freiburg</b>	Frau Dr. Charlotte Poloschek Universitäts-Augenklinik Freiburg Killianstr. 5 D-79106 Freiburg Tel. 0761- 270 40010 <a href="mailto:charlotte.poloschek@uniklinik-freiburg.de">charlotte.poloschek@uniklinik-freiburg.de</a>	Herr Prof. Dr. Jürgen Kohlhase Praxis für Humangenetik Heinrich-von-Stephan-Str. 5 79100 Freiburg Tel. 0761-896454-0 <a href="mailto:jkohlhase@humangenetik-freiburg.de">jkohlhase@humangenetik-freiburg.de</a>
<b>Münster</b>	Herr Dr. Georg Spital Augenabteilung am St. Franziskus-Hospital Münster Hohenzollernring 74 D-48145 Münster Tel. 0251-935 2711 <a href="mailto:info@augen-franziskus.de">info@augen-franziskus.de</a>	Herr Prof. Dr. Peter Wieacker Institut für Humangenetik Vesaliusweg 12 - 14 48149 Münster Tel. 02 51-83 5 54 01 <a href="mailto:humangenetik@uni-muenster.de">humangenetik@uni-muenster.de</a>

# Anforderungen für die Durchführung der RetChip v1.0-Untersuchung

## 1. Augenärztliche Unterlagen

**Bitte beachten Sie: Eine profunde augenärztliche Untersuchung und eine sinnvolle Fragestellung sind obligate Voraussetzungen für eine fachgerechte Beurteilung der genetischen Befunde.**

**Bei unzureichenden klinischen Angaben bzw. fehlender Indikation behalten wir uns vor, die Untersuchung mittels RetChip v1.0 zurückzustellen, bis ausreichende Befunde vorliegen.**

Als **Mindestanforderung** für alle Patienten benötigen wir:

- einen **aussagekräftigen augenärztlichen Befund**, der nicht älter als drei Jahre sein sollte,
- eine **Fundusaufnahme** (elektronisch),
- zusätzlich empfehlen wir eine **Fundus-Autofluoreszenz-Aufnahme** (falls sinnvoll),
- bitte beachten Sie außerdem unsere Diagnose-spezifischen Informationen

## 2. Untersuchungsmaterial

10 ml EDTA-Blut

## 3. Einwilligungserklärung

Siehe Formular „Anforderungsformular Molekulargenetik und Einwilligung nach GenDG“

## 4. Kostenübernahme

- bei gesetzlicher Krankenversicherung: Überweisungs-/Abrechnungsschein „Muster 10“  
oder
- bei privater Krankenversicherung bzw. Selbstzahler: unterschriebene Kostenübernahmeerklärung (wird bei Probeneingang automatisch von uns zugesandt). Auf Anfrage senden wir Ihnen gerne einen Kostenvoranschlag für die gewünschte Untersuchung zu.

Bitte senden Sie das Untersuchungsmaterial mit vollständigen Unterlagen an folgende Adresse:

**Zentrum für Humangenetik am Universitätsklinikum**

**Bauteil D3**

**Franz-Josef-Strauß-Allee 11**

**D-93053 Regensburg**

## **Untersuchungsdauer**

Die Untersuchungsdauer beträgt je nach Modul bis zu 24 Wochen.

## **Methode**

Die RetChip v1.0-Untersuchung basiert auf einer maßgefertigten Affymetrix GeneChip®-Plattform. Die Resequenzierung der kodierenden Bereiche und unmittelbar angrenzenden intronischen Bereiche (bis -18 Nukleotide der Akzeptor-Splicesequenz / bis +6 Nukleotide der Donor-Splicesequenz) erfolgt mittels Hybridisierung der Patienten-DNA an 25-mer-Oligonukleotide. Zusätzlich sind alle bekannten Deletions/Insertions-Mutationen sowie alternative Sequenzen (z.B. Einzelnukleotidpolymorphismen) auf dem Array abgebildet.

Im Gegensatz zu ähnlichen Chip-basierten Methoden (z.B. APEX-Technologie der Fa. Asper, Estland) werden mit dem RetChip v1.0 nicht nur die bereits in der Literatur bekannten Mutationen erfasst, sondern auch „private“ Sequenzveränderungen, die evtl. weltweit nur bei einem Patienten zu finden sind.

## **Sensitivität und Spezifität**

Die analytische Sensitivität der Untersuchung mittels RetChip v1.0 beträgt für die Detektion von Einzelnukleotid-Austauschen etwa 95%. Im Vergleich zur herkömmlichen Didesoxy-Sequenzierung nach Sanger ist die Detektionsrate jedoch für kleinere Deletions- und Insertions-Mutationen reduziert. Große Deletionen, Insertionen oder komplexe Rearrangements können mit dieser Methode nicht gefunden werden (vergleichbar mit Sanger-Sequenzierung). Auffällige Befunde werden grundsätzlich mit einer unabhängigen Methode (z.B. Sanger-Sequenzierung) bestätigt.

## **Klinische Sensitivität**

Die Mutationsfindungsrate hängt naturgemäß stark von der klinischen Diagnose ab. Die uns vorliegenden klinischen Patientendaten werden kontinuierlich mit den molekulargenetischen Daten erfasst, abgeglichen und wissenschaftlich ausgewertet, um hier zu genaueren Aussagen für die klinische Sensitivität kommen zu können.

**Folgende Module können mit Hilfe des RetChip v1.0 sequenziert werden** (in Klammer die Anzahl der im Modul jeweils vollständig sequenzierten Gene):

- **Modul Retinitis pigmentosa** (43 Gene)

ABCA4, AIPL1, CA4, CEP290, CERKL, CNGA1, CNGB1, CRB1, CRX, FSCN2, GRK1, GUCA1B, GUCY2D, IMPDH1, LRAT, MERTK, NR2E3, NRL, PDE6A, PDE6B, PRCD, PROM1, PRPF3, PRPF31, PRPF8, PRPH2, RDH12, RGR, RHO, RLBP1, ROM1, RP1, RP2, RP9, RPE65, RPGR, RPGRIP1, SAG, SEMA4A, TTC8, TTPA, TULP1, USH2A

- **Modul Zapfen-Stäbchen-Dystrophie** (15 Gene)

ABCA4, AIPL1, CERKL, CNGB3, CRX, GUCA1A, GUCY2D, KCNV2, PROM1, PRPH2, RDH5, RIMS1, RPGR, RPGRIP1, SEMA4A

- **Modul Morbus Stargardt** (3 Gene)

ABCA4, CNGB3, ELOVL4

- **Modul Makuladegeneration** (10 Gene)

ABCA4, C1QTNF5, ELOVL4, FSCN2, GUCA1B, PROM1, PRPH2, RBP4, RPGR, TIMP3

- **Modul Bardet-Biedl-Syndrom** (11 Gene)

ARL6, BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, BBS10, MKKS, TRIM32, TTC8

- **Modul Usher-Syndrom** (8 Gene)

CDH23, CLRN1, GPR98, MYO7A, PCDH15, USH1C, USH1G, USH2A

- **Modul dominante familiäre exudative Vitreoretinopathie** (3 Gene)

FZD4, LRP5, NDP