

Solving the Unsolved Rare Diseases

Holm Graessner, Birte Zurek, Olaf Riess* im Auftrag des Solve-RD Konsortiums

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen und Zentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen, Deutschland

Solve-RD - Zahlen & Fakten

Solve-RD ist ein Leuchtturmprojekt zur diagnostischen Erforschung seltener Krankheiten. Bis ein Patient mit einer seltenen Erkrankung diagnostiziert wird, dauert es oft viele Jahre. Nicht nur die Diagnosestellung ist schwierig, auch die Erforschung dieser Krankheiten kann lange dauern, da es schwierig ist, eine ausreichende Anzahl von Menschen mit derselben Erkrankung zu finden, die als Basis für die wissenschaftliche Erforschung benötigt werden.

Die Nutzung einer gemeinsamen Daten-Infrastruktur ermöglicht die Koordination und Analyse der in den ERNs generierten Daten. Das Poolen und die Re-analyse von mehr als 19.000 ungelösten Exom- und Genomsequenzierungsdaten erhöht deutlich die Chance, einen zweiten oder dritten Patienten mit derselben seltenen Krankheit zu finden. Zusätzlich werden in Solve-RD die neuesten multi-omics Methoden angewendet. Wenn die DNA-Daten auf eine bestimmte Krankheit hindeuten, werden auch RNA, Proteine, Stoffwechselprodukte und das Epigenom untersucht. Eine Kombination dieser omics-Technologien liefert zusätzliche Informationen für die Diagnose. Die enormen Datenmengen, die sich aus diesem multi-omics-Ansatz ergeben, müssen von Bioinformatikern mithilfe intelligenter Algorithmen in nützliche, verständliche Informationen umgewandelt werden.

Ziel von Solve-RD ist es, für >2.000 Patienten mit einer seltenen Erkrankung die molekulare Diagnose zu finden.

- ◆ EU-Förderung: 15 Mio. EUR (Horizont 2020)
- ◆ Projektdauer: fünf Jahre (1.1.2018 - 31.12.2022)
- ◆ Zusammenarbeit mit vier europäischen Referenznetzwerken (ERNs): ERN-RND, ERN-EURO-NMD, ERN-ITHACA, ERN-GENTURIS
- ◆ Konsortium aus 22 Partnern aus 10 Ländern:
 - Führende Kliniker, Genetiker und Wissenschaftler aus den vier Kern-ERNs
 - SE-Infrastrukturen für Forschung und Diagnostik (RD-Connect, Orphanet/ORDO, Human Phenotype Ontology [HPO], EuroGentest)
 - Patientenorganisationen (EURORDIS, Genetic Alliance UK)
 - Führende Experten aus den Bereichen -omics Technologien, Bioinformatik und Wissensmanagement

Bisherige Ergebnisse (bis 9/2019)

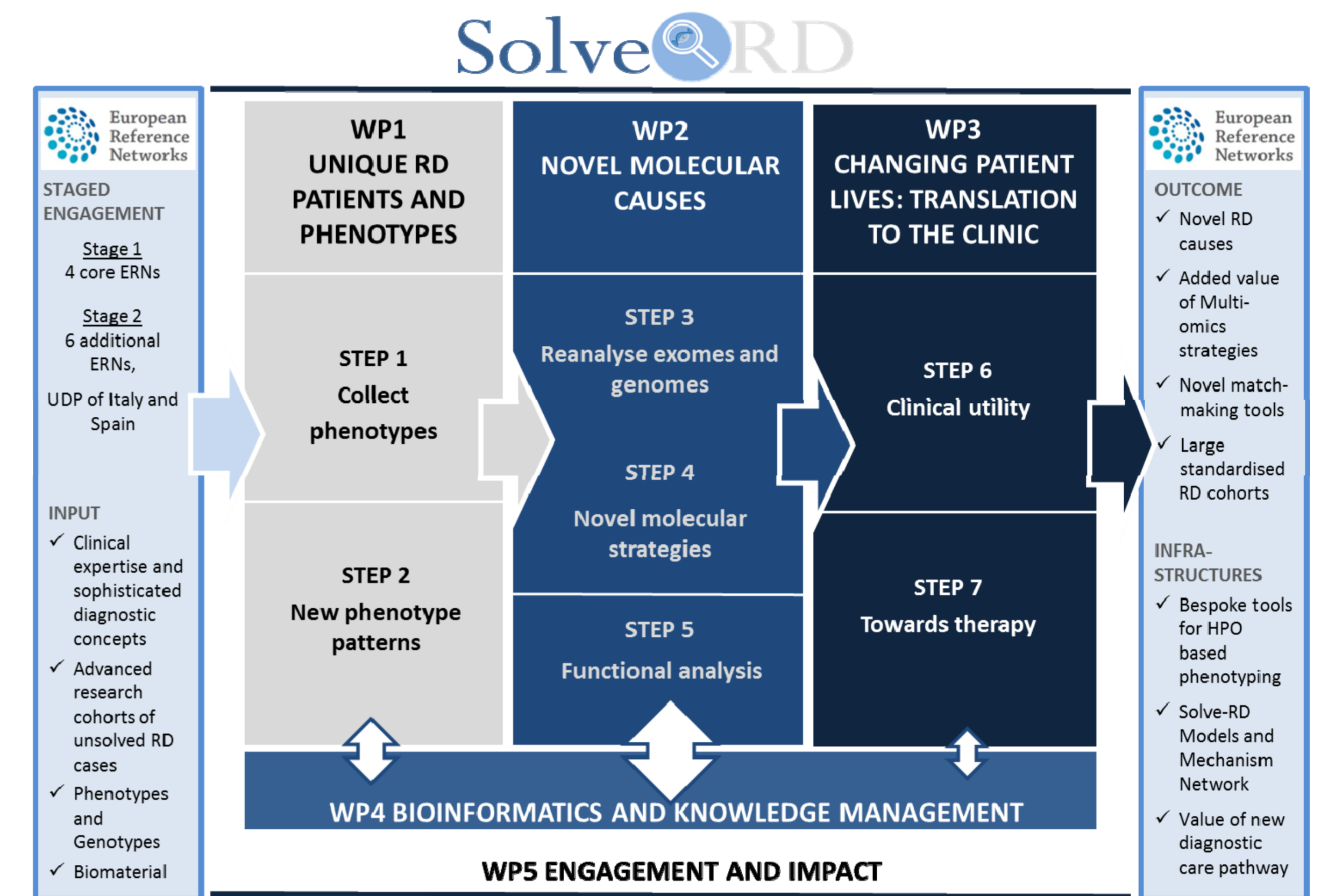
- ◆ **Neue Krankheitsgene**
Re-analyse der bisher gesammelten Datensätze von Patienten mit einer ungeklärten seltenen Erkrankung gestartet, bereits 3 neue Gene identifiziert
- ◆ **Neue diagnostische Methoden**
Spez. Patientenkohorten für die versch. -omics Untersuchungen definiert, werden aktuell zusammengestellt
- ◆ **Ontologie ungelöster seltener Erkrankungen**
Rare Disease Case Ontology (RDCO) entwickelt
- ◆ **Sammlung klinischer und genomischer Daten von Patienten mit unklarer Diagnose**
> 6.600 Datensätze (ungelöste Exome, HPO Terme und Metadaten) von Patienten mit einer ungeklärten seltenen Erkrankung in die Solve-RD Datenbank hochgeladen
- ◆ **Evidenzbasierte Methodik zur Vermittlung von (Gen-) Omics-Ergebnissen**
Medizinische Fachkräfte, Patienten und ihre Angehörigen haben in ersten Workshops gemeinsame Prioritäten für die Verbesserung der genetischen Beratung identifiziert

Partner

Nr.	Partner	Stadt, Land	PIs
1	Universität Tübingen, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik und Zentrum für Neurologie	Tübingen	Olaf Riess, Holm Graessner, Stephan Ossowski, Peter Heutink, Rebecca Schüle, Matthias Synofzik
2	Stichting Katholieke Universiteit, Radboud University Medical Centre	Nijmegen	Han Brunner, Hans Scheffer, Noline Hoogerbrugge, Alexander Hoischen, Lisenka Vissers, Christian Gilissen, Richarda de Voer
3	University of Leicester	Leicester	Anthony J. Brookes
4	University of Newcastle upon Tyne	Newcastle	Volker Straub, Ana Topf
5	Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust	Manchester	Jill Clayton-Smith, Siddharth Banka
6	Centre Hospitalier Reg Universitaire Dijon	Dijon	Laurence Faivre, Aurore Pélissier, Christine Peyron
7	Centro Nacional de Análisis Genómico, Center for Genomic Regulation	Barcelona	Sergi Beltran, Ivo Gut
8	EURORDIS - Rare Diseases Europe	Paris	Virginie Bros-Facer
9	INSERM, Orphanet, ICM Brain & Spine Institute und Institute of Myology	Paris	Ana Rath, Giovanni Stevanin, Alexandra Durr, Gisèle Bonne, Teresinha Evangelista
10	Univerzita Karlova	Prag	Milan Macek
11	European Molecular Biology Laboratory - European Bioinformatics Institute	Hinxton	Helen Parkinson, Thomas Keane, Alexander Senf, Dylan Spalding
12	The Jackson Laboratory	Farmington, Conn.	Peter Robinson
13	King's College London	London	Glenn Robert, Christine Patch
14	University College London, Institute of Neurology und Institute of Child Health	London	Mike Hanna, Henry Houlden, Mary Reilly, Francesco Muntoni
15	Universiteit Antwerpen	Antwerpen	Vincent Timmerman, Peter de Jonghe
16	Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	Neapel	Vincenzo Nigro
17	Università degli Studi di Ferrara	Ferrara	Alessandra Ferlini, Rita Selvatici
18	Universitätsklinikum Bonn	Bonn	Stefan Aretz
19	IPATIMUP - Instituto de Patologia Eimunologia Molecular da Universidade do Porto	Porto	Carla Oliveira
20	Academisch Ziekenhuis Groningen	Groningen	Morris Swertz
21	Charité - Universitätsmedizin Berlin	Berlin	Sebastian Köhler
22	Sheffield Hallam University	Sheffield	Alison Metcalfe

Herausforderungen

- Challenge 1:** Zugang zu ungelösten SE-Kohorten mit umfassenden genetischen und klinischen Daten → WP1
- Challenge 2:** Neue und verbesserte Ansätze zur Identifizierung der molekularen Ursachen → WP2
- Challenge 3:** Umsetzung in die klinische Praxis → WP3



Umsetzungsschritte



Kohorten

1. Ungelöste Fälle (*unsolved cases*)

Definition: Fälle mit einer ungelösten seltenen Erkrankung nach ergebnisloser Exomanalyse

Anzahl: > 19.000 Fälle

Wichtigste Maßnahmen: Standardisierte Datensammlung und Re-Analyse mit modernsten Analysemethoden

Erwartete diagnostische Effizienz: 3-5% aller Fälle

2. Spezifische ERN Kohorten

Definition: Erkrankungsspezifische Kohorten aus den vier Kern-ERNs

Anzahl: 2.000 Fälle WGS um eine vollständige (nicht-) kodierende Sequenz zu erhalten; 500 Fälle *long-read* WGS; 750 Fälle *deep* WES; 800 Fälle *short-read* und 80 Fälle *long-read* Transcriptomics; 360 Fälle Epigenomics (RRBS); 150 Fälle Metabolomics; 140 Fälle Proteomics; 250 Fälle *deep molecular phenotyping* (Peptid-arrays, Histologie, Immunsequenz)

Wichtigste Maßnahmen: „beyond the exome“ Ansätze

Erwartete diagnostische Effizienz: 20-30% aller Fälle; 10% durch den Wechsel von WES auf WGS, 10-20% durch die zusätzliche Untersuchung des Transkriptoms, und min. 10% durch andere Omics-Technologien und Wechsel zu *long-read* WGS

3. Ultra-seltene seltene Erkrankungen

Definition: Patienten mit einer SE mit außergewöhnlichem Phänotyp ohne vorherige Exomanalyse

Anzahl: 800 Fälle

Wichtigste Maßnahmen: Fallkonferenzen und Genomsequenzierung

Erwartete diagnostische Effizienz: 50% aller Fälle; hohe Ausbeute durch Phänotypenselektion

4. Die „Unlösbaren“ (*the unsolvables*)

Definition: Klinisch gut definierte Krankheiten/Syndrome, für die noch kein Krankheitsgen identifiziert wurde (trotz WES/WGS)

Anzahl: 120 Fälle

Wichtigste Maßnahmen: Kombination aller verfügbaren Omics-Technologien zum Lösen der „Unlösbaren“

Erwartete diagnostische Effizienz: siehe Kohorte 2