

## Paper of the month, September 2015

Screening for CHCHD10 mutations in a large cohort of sporadic ALS patients: no evidence for pathogenicity of the p.P34S variant.

Marroquin N, Stranz S, Müller K, Wieland T, Ruf WP, Brockmann SJ, Danzer KM, Borck G, Hübers A, Weydt P, Meitinger T, Strom TM, Rosenbohm A, Ludolph AC, Weishaupt JH.

Brain. 2015 Sep 11. [Epub ahead of print]

---

Das aktuell vielleicht größte Problem der biomedizinischen Forschung ist die insgesamt dürftige Reproduzierbarkeit der publizierten Daten. Die Gründe - beispielsweise publication bias - sind hinlänglich bekannt. Die Genomik ist diesbezüglich keine Ausnahme. Wahrscheinlich hat die Mehrheit der publizierten genetischen Varianten andere funktionelle Konsequenzen, als ihnen zugeschrieben werden. Am deutlichsten wird dies, wenn man die Sequenzvarianten eines Exons oder Genoms analysiert und dabei mit unzähligen Zufallsbefunden unklarer Relevanz konfrontiert wird. In den kommenden Jahren wird dieses Problem mit zunehmenden Sequenzierungen und der Publikation unzähliger weiterer Varianten eher noch grösser werden.

Dies sollte Grund genug sein, sorgfältige negative Befunde zu wertschätzen. Ein solches Beispiel ist die aktuelle Arbeit von der Gruppe um Jochen Weishaupt vom MND-Net. Die Gruppe beschäftigt sich mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Die Genetik der ALS ist komplex, unter anderem muss zwischen familiären und sporadischen Fällen unterschieden werden. Mutationen in einem Gen namens *CHCHD10* konnten mit der familiären ALS assoziiert werden und wurden von mehreren Autoren auch als Ursache sporadischer ALS-Fälle postuliert. Marroquin und Kollegen haben dies in der bislang größten Kohorte sporadischer ALS-Fälle kontrolliert und die publizierten Daten nachanalysiert. Das Ergebnis ist eindeutig: Die Variante ist bei Patienten mit sporadischer ALS nicht häufiger als in Normalbevölkerung.

Die Bedeutung des Ergebnisses sollte man nicht unterschätzen, schließlich ist die ALS eine zumeist tödlich verlaufende Erkrankung. Bis zu 1,5% der Bevölkerung weisen die untersuchte Variante auf und eine falsche Beratung dieser Merkmalsträger hätte immense psychosoziale Folgen.

Entscheidend für die Untersuchung war die Größe der Kollektive, sowohl der Patienten als auch der Kontrollen. Ersteres ist nur durch nationale und internationale Kooperationen möglich. Bei Letzterem helfen Referenz-Datenbanken wie beispielsweise ExAC, welche frei verfügbar sind und regelmäßig aktualisiert und ergänzt werden.

---

Arguably, the biggest problem of biomedical research is the overall poor reproducibility of published data. The reasons - such as publication bias - are well known. In this respect, genomics is no exception. Probably the majority of genetic variants do not have the alleged consequences. This becomes most evident when you analyze the sequence variants of a human exome or genome and are faced with countless incidental findings of unclear relevance. In the coming years, this issue is likely to be even bigger with increasing sequencing activity and publication of countless other variants.

This should be reason enough to appreciate careful negative findings. One such example is a recent work of the group led by Jochen Weishaupt of the MND-Net. The group is interested in neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The genetics of ALS is complex, among other things, one must differentiate between familial and sporadic cases. Mutations in a gene called *CHCHD10* could be associated with familial ALS. In addition, these variants have been postulated by several authors as a cause of sporadic ALS. Marroquin and colleagues now scrutinized this claim: they sequence a much bigger cohort of sporadic ALS cases and reviewed the published data. The result is clear: the variant is no more common in patients with sporadic ALS than in the normal population.

The significance of the result should not be underestimated; after all, the ALS is a fatal disease. Up to 1.5% of the population have the examined variant and incorrect counselling of the carriers would have immense psychosocial consequences.

The size of the patient and control collectives was decisive for the study. In rare diseases, a sufficient number of patients can only be recruited through national and international collaborations. On the other hand, good reference databases such as EXAC facilitated the analysis providing high quality control data.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich  
[tilmann.schober@med.uni-muenchen.de](mailto:tilmann.schober@med.uni-muenchen.de)