

Paper of the month, May 2016

EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndrome

Katja Eggermann, Jet Blik, Frédéric Brioude, Elizabeth Algar, Karin Buiting, Silvia Russo, Zeynep Tümer, David Monk, Gudrun Moore, Thalia Antoniadis, Fiona Macdonald, Irène Netchine, Paolo Lombardi, Lukas Soellner, Matthias Begemann, Dirk Prawitt, Eamonn R Maher, Marcel Mannens, Andrea Riccio, Rosanna Weksberg, Pablo Lapunzina, Karen Grønskov, Deborah JG Mackay, and Thomas Eggermann,

European Journal of Human Genetics advance online publication 11 May 2016; doi:
10.1038/ejhg.2016.45

Bei der Mehrheit der seltenen Erkrankungen konnte inzwischen eine ursächliche genetische Grundlage identifiziert werden. Oft ist es aber schwierig, dass solche Forschungsergebnisse zeitig Einzug in die klinische Diagnose halten. Das kann verschiedene Gründe haben, oftmals liegen die Probleme in variablen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und genetischer Heterogenität. In diesen Fällen können verbindliche diagnostische Standards beim Wissenstransfer von der Forschung in die Klinik helfen.

Ein Beispiel, wie man einen diagnostischen Algorithmus basierend auf den neuesten Forschungsergebnissen erarbeiten kann, bietet die Arbeit des Imprinting Netzwerks. Die Forscher haben am Beispiel des Silver Russel Syndroms (SRS) und des Beckwith-Wiedemann Syndroms (BWS) Kriterien für die Entscheidung solcher Untersuchungen entwickelt. Bei diesen Imprinting-Erkrankungen ist die genetische Heterogenität sehr ausgeprägt. Mehrere unabhängige genetische Mechanismen können über Modifikationen der Methylierung definierter DNA-Regionen zum selben Krankheitsbild führen. Da es sich hier um epigenetische Veränderungen handelt, reicht eine normale Sequenzierung nicht aus, so dass unterschiedliche Tests zur Anwendung kommen. Die Autoren bieten nicht nur einen Ablaufplan für molekulargenetische Tests an, sondern weisen gleichzeitig auf die Grenzen und auf die Aussagekraft der jeweiligen Tests hin. Dies beinhaltet selbstverständlich auch die Grenzen der genetischen Diagnostik, da auch unauffällige Tests die genannten Erkrankungen nicht ausschließen können.

Eggermann *et al* zeigen hier beispielhaft, wie man molekulargenetische Forschungsergebnisse sinnvoll in einen geeigneten Plan für die Anwendung in der Diagnostik umsetzen kann. Auch gehen die Autoren genau auf die Aussagekraft und die Grenzen der verwendeten Methoden ein. Diese Richtlinien können als Beispiel für weitere durchdachte Ablaufpläne für die schnellere und sichere Diagnostik nach neuesten Forschungsergebnissen dienen. Positiv hervorzuheben ist weiterhin, dass die Arbeit das Ergebnis einer europäischen Kollaboration darstellt. Eine europa-weit weitgehend einheitliche Diagnostik dient so nicht nur den Patienten, sondern stellt auch eine wichtige Grundlage für internationale klinische Forschungsprojekte dar.

Causative mutations have been identified for the majority of rare diseases. The integration of the results into clinical diagnostics can be difficult. There are different reasons including variable genotype-phenotype correlations and genetic heterogeneity. In those cases best practice guidelines for the genetic testing can help to transfer knowledge from research to the clinical setting.

An example for developing such an algorithm is shown in the paper of the Imprinting network. The scientists developed a diagnostic guideline for Silver Russel and the Beckwith Wiedemann syndrome. These imprinting disorders have a pronounced genetic variety. Multiple independent genetic mechanisms can cause the same disease through modifying the methylation pattern of defined DNA regions. Since both diseases are of epigenetic origin, they cannot simply be diagnosed by standard sequencing. Therefore different tests have to be used and combined wisely. The authors not only provide a schedule for molecular genetic testing but also refer to experimental limits and the informative value of the respective tests. Naturally, this also includes the limitations of genetic diagnostics as negative test results cannot exclude the before mentioned diseases.

Eggermann *et al* nicely show how one can implement molecular genetic research in a suitable clinical diagnostic guideline. The authors also elucidate the informative value and limitations of the utilized methods. It also has to be emphasized that this work is the result of a European collaboration. Unified genetic diagnostics on a European scale not only serve the patients but also provide a basis for international clinical research projects.

Comment by

Susanne Artmeier & Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich

Susanne.artmeier@med.uni-muenchen.de; tilmann.schober@med.uni-muenchen.de