

## Variantenklassifikation nach der Sequenzierung

Das Molekulardiagnostische Labor folgt bei der Klassifizierung von Sequenzvarianten den Empfehlungen des „American College for Medical Genetics and Genomics“ (ACMG-Guidelines; Richards et al., *Genetics in Medicine, March 2015*)

[https://www.acmg.net/docs/Standards\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Interpretation\\_of\\_Sequence\\_Variants.pdf](https://www.acmg.net/docs/Standards_Guidelines_for_the_Interpretation_of_Sequence_Variants.pdf)

Das ACMG Klassifizierungssystem dient der Einteilung von Sequenzvarianten für monogenetische Erkrankungen, unabhängig davon, ob Varianten per Sanger-Sequenzierung oder per NGS (Next Generation Sequencing) nachgewiesen wurden. Monogene Erbkrankheiten folgen i.d.R. den *Mendelschen* Gesetzen. Das ACMG Klassifizierungssystem arbeitet hauptsächlich mit drei Tabellen. Tabelle 3 listet Kriterien für eine pathogene Wirkung auf. In Tabelle 4 sind Kriterien aufgeführt die für eine benigne Wirkung sprechen. Um eine Sequenzvariante zu klassifizieren werden die entsprechenden Kriterien nach den Regeln von Tabelle 5 kombiniert, um zu einer eindeutigen Klassifizierung zu gelangen. Für detaillierte Informationen empfehlen wir die Lektüre der kompletten Veröffentlichung.

Die Sequenz-Varianten werden entsprechend der IARC Empfehlungen (Plon et al.; Hum Mutat 2008) in fünf Klassen eingeteilt:

Klasse 1	benign	Normvariante ohne klinische Relevanz
Klasse 2	likely benign	Wahrscheinliche Normvariante
Klasse 3	variant of uncertain significance (VUS)	Variante unklarer klinischer Relevanz
Klasse 4	likely pathogenic	Wahrscheinlich pathogene Variante
Klasse 5	pathogenic	Pathogene Variante

### Vereinfachte Variantenklassifikation (Übersicht)

angelehnt an: LabCorp Variant Classification Summary - May 2015 und ACMG-Empfehlungen

Klasse	Bezeichnung	Beschreibung
5	pathogene Mutation	<p>a) In der Literatur bzw. in genspezifischen Mutationsdatenbanken als eindeutig pathogen klassifizierte Mutationen,</p> <p>b) nicht in der Literatur beschriebene Mutationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nonsense- und Frameshift-Mutationen</li> <li>- Spleißmutationen in hochkonservierten Bereichen (+1+2/-1-2)</li> <li>- Deletionen (eines oder mehrerer Exons)</li> <li>- Klasse-4-Variante deren Ursächlichkeit durch Segregations- bzw. Funktionsanalysen nachgewiesen wurde</li> </ul>
4	wahrscheinlich pathogene Variante	<p>a) Spleißvarianten in mäßig konservierten Bereichen, bei denen <i>in silico</i>-Programme einen Spleißdefekt vorher sagen,</p> <p>b) nicht beschriebene Varianten, die von mind. 3 <i>in silico</i>-Programmen übereinstimmend als pathogen deklariert werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten,</p> <p>c) nicht beschriebene Missense-Varianten, die von mind. 3 <i>in silico</i>-Programmen unterschiedlich bewertet werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten, aber eine vergleichbare eindeutig pathogene Aminosäuresubstitution an derselben Position bekannt ist.</p>
3	Variante unklarer Signifikanz	<p>a) Nicht beschriebene Varianten, die von mind. 3 <i>in silico</i>-Programmen nicht übereinstimmend bewertet werden und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten,</p> <p>b) in der Literatur kontrovers diskutierte Varianten,</p> <p>c) Varianten, die keiner anderen Klasse zugeordnet werden können.</p>

Klasse	Bezeichnung	Beschreibung
2	wahrscheinlich benigne Variante	<p>a) Nicht beschriebene Varianten, die von min 3 <i>in silico</i>-Programmen übereinstimmend als nicht pathogen deklariert werden, und die mit einer Häufigkeit &lt;1% (krankheitsabhängig) in der Normalbevölkerung auftreten,</p> <p>b) Klasse-3- oder 4-Varianten, die nicht mit der Erkrankung kosegregieren,</p> <p>c) Varianten, die gemeinsam mit einer Klasse-5-Mutation <i>in trans</i> auftreten (dominante Erkrankungen).</p>
1	benigne Variante/ Polymorphismus	<p>a) Varianten, die in der Literatur oder den Datenbanken als solche(r) beschrieben sind,</p> <p>b) Varianten mit einer im Verhältnis zur Prävalenz der Erkrankung zu hohen Frequenz in der Normalbevölkerung.</p>