

## Klassifikation von Sequenzvarianten gemäß ACMG-Richtlinien

Das molekulardiagnostische Labor orientiert sich bei der Interpretation und Klassifikation von Sequenzvarianten an den Empfehlungen des **American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)**, veröffentlicht in *Genetics in Medicine* (Richards et al., 2015).

Die ACMG-Richtlinien bieten ein strukturiertes Klassifikationssystem für Varianten im Kontext monogener Erkrankungen, unabhängig davon, ob diese mittels **Sanger-Sequenzierung** oder **Next Generation Sequencing (NGS)** detektiert wurden. Die Klassifikation basiert auf einem evidenzgestützten Punktesystem, das verschiedene Kriterien für **pathogene** und **benigne** Wirkungen berücksichtigt. Die Kombination dieser Kriterien ermöglicht eine konsistente und reproduzierbare Einordnung einer genetischen Variante in eine von 5 Klassen.

## Klassifikationsschema für genetische Varianten gemäß ACMG-Richtlinien

Klasse	Bezeichnung	Bedeutung
1	Benign	Normvariante ohne klinische Relevanz
2	Likely benign	Wahrscheinlich gutartige Variante
3	Variant of Uncertain Significance (VUS)	Variante mit unklarer klinischer Bedeutung
4	Likely pathogenic	Wahrscheinlich pathogene Variante
5	Pathogenic	Krankheitsverursachende Variante

Die ACMG-Klassifikation erfolgt unter Berücksichtigung folgender Aspekte:

- **Populationsfrequenz** (z. B. gnomAD, ExAC)
- **„In-silico“ Vorhersageplattformen** (z. B. CADD, PolyPhen, SIFT, Franklin, Varsome)
- **Segregationsanalysen**
- **Funktionelle Studien**
- **Literaturdaten und Datenbanken** (z. B. ClinVar, HGMD)
- **Phänotyp-Genotyp-Korrelation**

Die Einordnung in Klasse 3 (VUS) bedeutet, dass derzeit keine ausreichende Evidenz für eine klare Bewertung vorliegt. In solchen Fällen kann eine Re-Evaluierung bei Vorliegen neuer Daten erfolgen.

Referenz:

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee.

Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.

Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.