

Solve-RD – solving the unsolved rare diseases

Holm Graessner^{1, 2}, Birte Zurek¹, Kornelia Ellwanger¹, Solve-RD consortium

¹ Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universität Tübingen, Tübingen; ² Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen; Holm.Graessner@med.uni-tuebingen.de

Solve-RD - Zahlen & Fakten

- Ziel von Solve-RD: Für Patientinnen und Patienten mit diagnostisch ungelösten seltenen Erkrankungen die molekulare Ursache zu finden.
- Von der Europäischen Kommission gefördertes Forschungsprojekt.
- Beteiligung von mehr als 500 Ärzten, Wissenschaftlerinnen und Patientenvertretern von 62 Standorten aus 20 europäischen Ländern.
- Sechs europäischen Referenznetzwerke für seltene Erkrankungen (ERN-RND, ERN-EURO-NMD, ERN-ITHACA, ERN-GENTURIS, ERN-RITA und ERN-EpiCare) bilden die klinische Basis.
- Etablierung einer innovativen Forschungsumgebung, in der neue Wege zur Organisation von Fachwissen und Analyse von Daten angewandt werden^[1].
- Hauptansätze:
 - systematische Re-Analyse der genetischen Daten von mehr als 22.000 Patienten mit unklarer molekularer Diagnose.
 - Anwendung neuer und kombinierter -omics Analysemethoden.

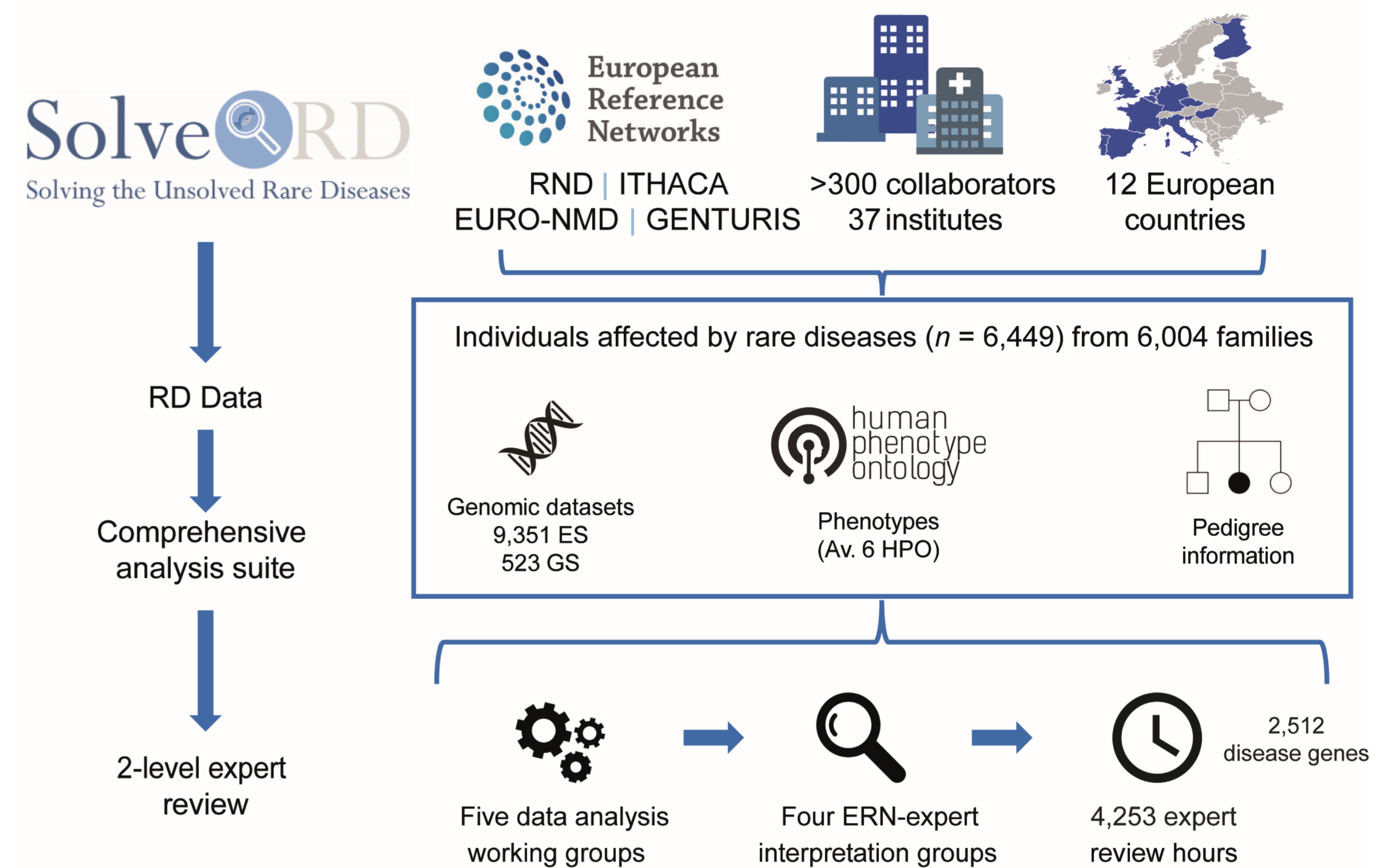


Abbildung 1: Überblick über die systematische Re-Analyse einer Kohorte von 6.449 zuvor nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einer seltenen Erkrankung (aus 6.004 Familien) in Solve-RD. Dargestellt sind die beteiligten Institutionen und der Re-Analyseprozess ^[2].

Systematische Re-Analyse führt zu >500 neuen Diagnosen^[2]

Die systematische Re-Analyse einer Kohorte von mehr als 6.000 Familien mit einer seltenen Erkrankung führte zu einer zusätzlichen diagnostischen Gesamtausbeute von 12,6%. Alle 4 beteiligten ERNs und die verschiedenen Nationen profitieren von dem Ansatz. Die neu entdeckten, krankheitsverursachenden genetischen Varianten umfassen ein breites Variantenspektrum.

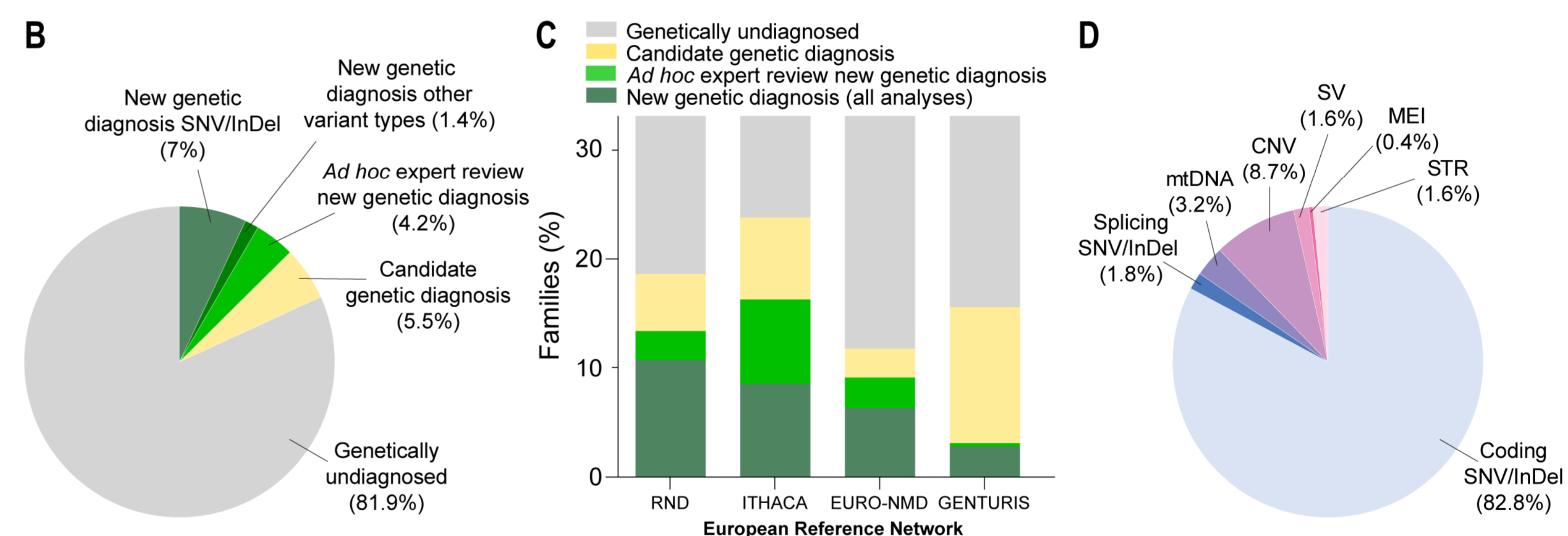
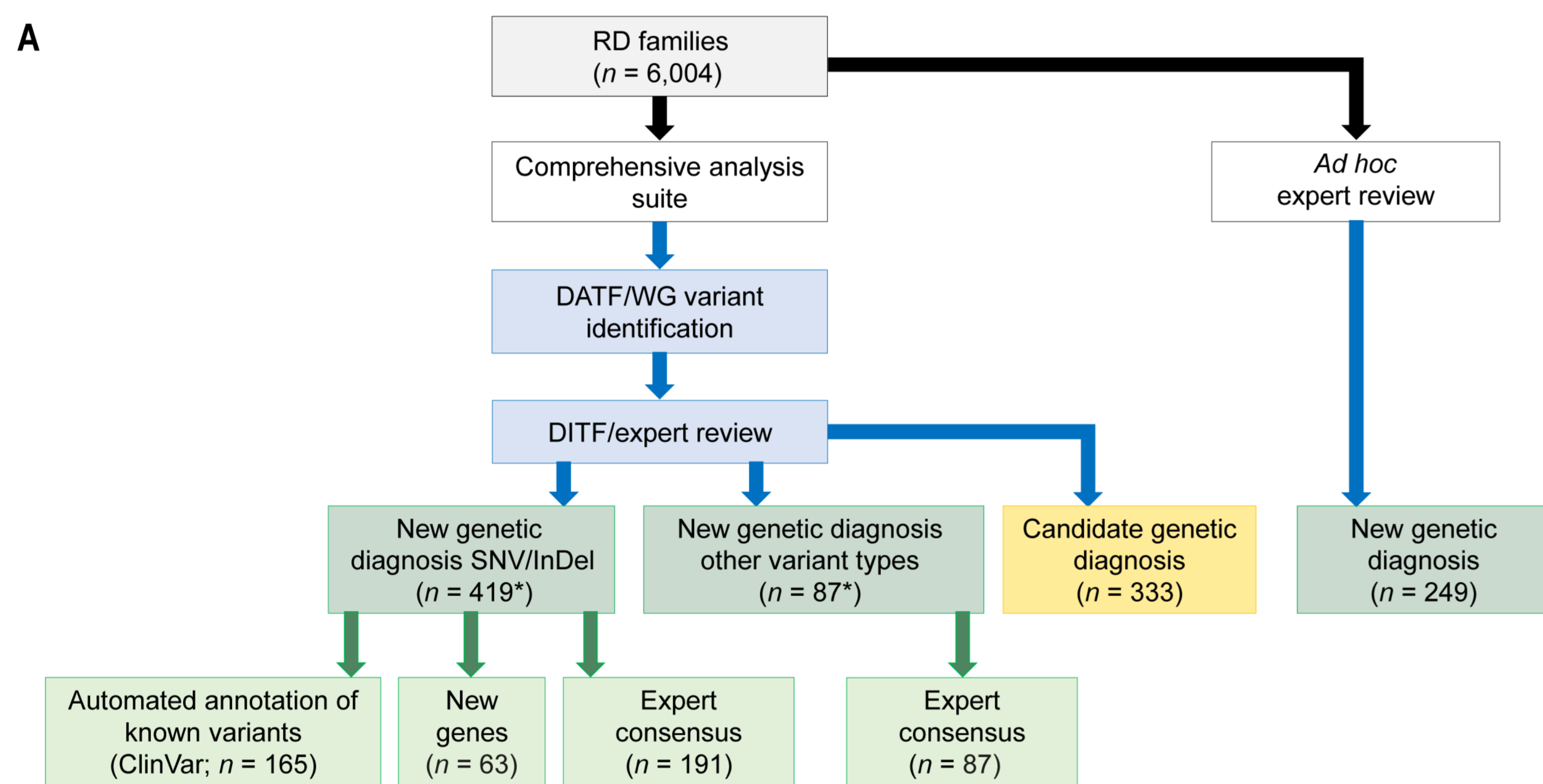


Abbildung 2: A) Flussdiagramm der systematischen Re-Analyse der genetischen Daten von 6.004 Familien. Dargestellt ist die Ausbeute pro Analysetyp (neue genetische Diagnosen durch SNV/InDels und andere Variantentypen; genetische Diagnosenkandidaten und durch Ad-hoc-Expertenüberprüfung). Bei SNV/InDels wurde zudem untersucht, warum die 464 in 419 Familien identifizierten Varianten zuvor nicht als krankheitsverursachend eingestuft worden waren. B) Prozentuale diagnostische Ausbeute in 6.004 Familien. C) Diagnostische Ausbeute pro Krankheitskategorie (ERN). D) Anteil verschiedener Variantentypen, die zu einer molekularen Diagnose geführt haben.

Solve-RD als Vorlage für nationale und internationale Vorhaben

Der Solve-RD Ansatz ist skalierbar und kann als Blaupause für nationale, Europa-weite bzw. globale Re-Analysen verwendet werden. Im Rahmen der *European Rare Diseases Research Alliance (ERDERA)* werden basierend auf den Solve-RD Erfahrungen bereits lokale und förderbare Re-Analyse Aktivitäten geplant. Die Daten aus dem Solve-RD-Projekt sind für die weltweite Forschungsgemeinschaft per kontrolliertem Zugang beim Europäischen Genom-Phänomen-Archiv (EGA) verfügbar und können für weiterführende Untersuchungen genutzt werden.

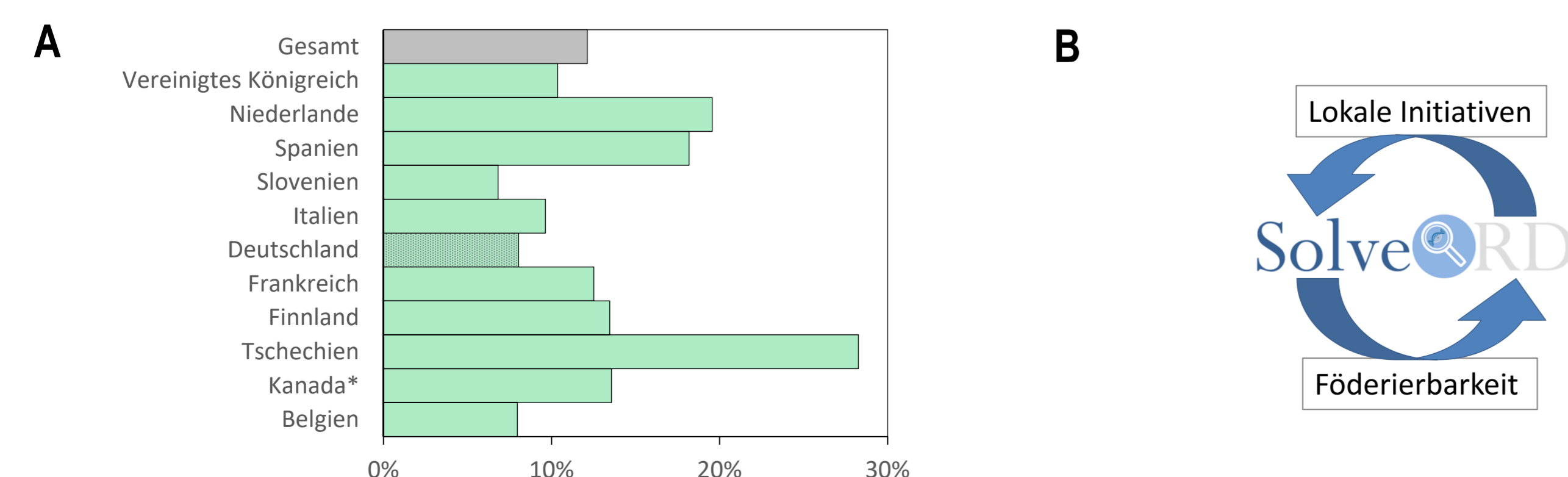


Abbildung 3: A) diagnostische Ausbeute (%) der Solve-RD Re-Analyse für verschiedene Nationen, die Daten zum Projekt beigetragen haben. B) Möglichkeiten zur Nutzung des Solve-RD Konzepts in zukünftigen Projekten.

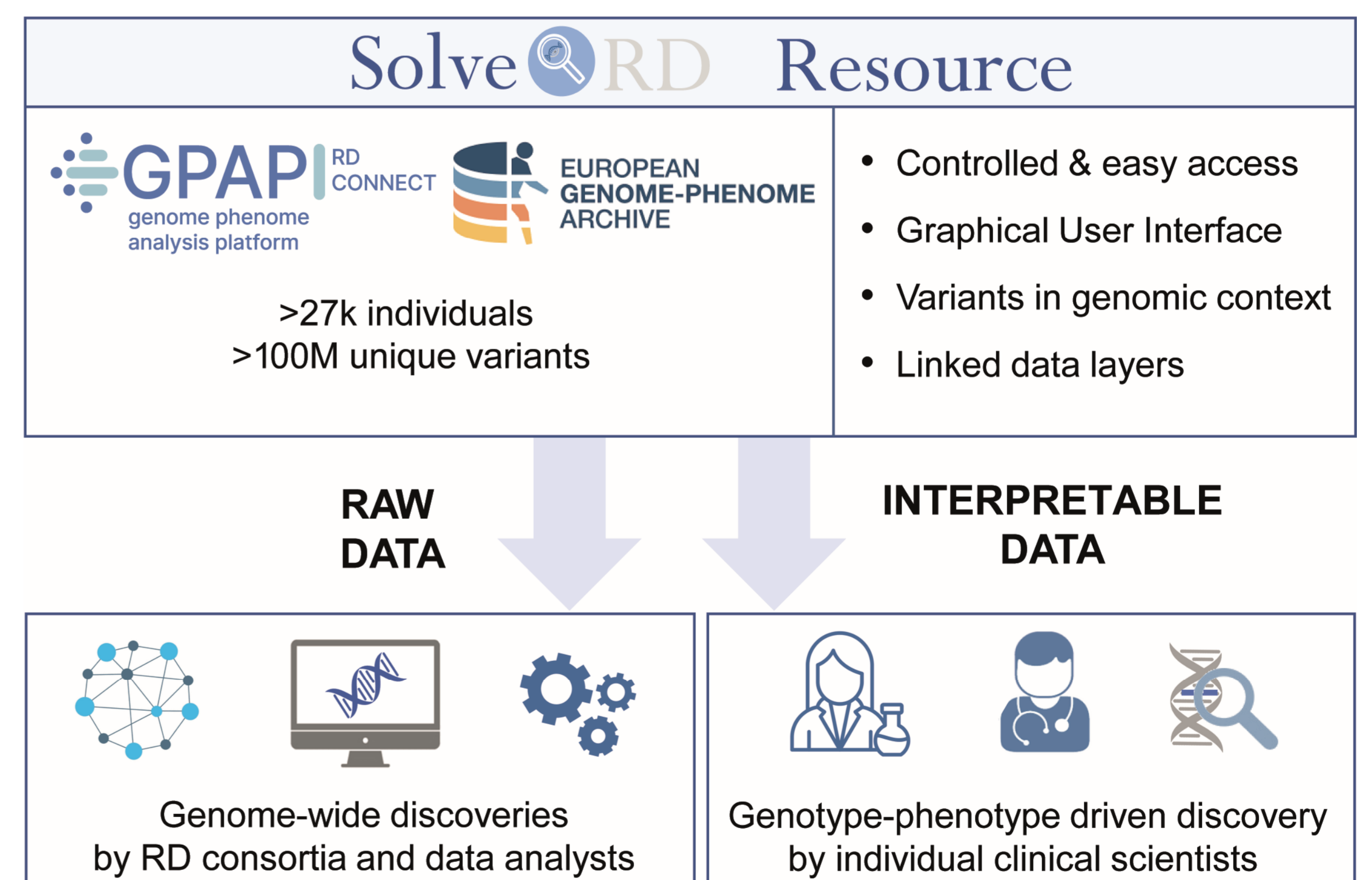


Abbildung 4: Die Ressource von Solve-RD und Illustration des Nutzens dieser Ressource für die Forschungsgemeinschaft^[2].