

Masterarbeit

Rheumatogenetik: Was Rheumatologen*Innen über Genetik wissen sollten

eingereicht von

Dr. med. univ. René Thonhofer, MBA

zur Erlangung des akademischen Grades

**Master of Science (Continuing Education)
MSc (CE)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt im

Universitätslehrgang Medizinische Genetik

unter Anleitung von

DDr. Ingrid Lafer, Msc

und

aoUniv. Prof. Mag. Dr. Erwin Petek

Bruck an der Mur am 03.01.2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Bruck an der Mur, am 03.01.2026

Dr. René Thonhofer, MBA eh

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

HLA	Human-Leukocyte-Antigen
RA	rheumatoide Arthritis
SpA	Spondylarthritiden
FMF	familiäres Mittelmeerfieber
NGS	Next-Generation-Sequencing
CINCA Syndrom	chronisch infantiles, neurologisches, kutanes, artikuläres
GWAS	Genome-Wide Association Studies
AI	Autoimmunerkrankung(en)
KI	künstliche Intelligenz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
ncRNA	nicht-kodierenden RNAs
mRNA	messenger RNA
tRNA	transfer RNA
rRNA	ribosomale RNA
miRNA	mikro RNA
VUS	Varianten unklarer Signifikanz
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
VEXAS	Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic Syndrom
CHIP	Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential
RF	Rheuma Faktor
ACPA	Anti-Citrullinatend Protein Antikörper
PsA	Psoriasisarthritis
SLE	systemischer Lupus
SSc	systemische Sklerose
CP	cross-phenotype Assoziationen

WGS	Whole-Genom-Sequenzierung	
WES	Whole-Exom-Sequenzierung	
TS	Targeted-Sequenzierung	
OA	Arthrose / Osteoarthritis	
IL	Interleukin	
X	X-chromosomale Vererbung	
AD	autosomal dominant	
AR	autosomal rezessiv	
GTG	österreichisches	Gentechnikgesetz

1. Präambel	8
2. Einleitung	8
3. Rheumatologie und Genetik: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunftsperspektiven	9
3.1. Rheumatologie und Genetik in der Vergangenheit	10
3.2. Rheumatologie und Genetik in der Gegenwart	10
3.2.1. 1970 bis 1997	10
3.2.2. 1997 bis 2025	10
3.3. Zukunftsperspektiven	12
4. Forschungsfrage und Methodik	12
4.1. Verwendete Software-Tools	12
4.2. Formulierung der Forschungsfrage	12
4.3. Fragebogen	13
5. Ergebnisse	13
5.1. Arbeiten Sie aktuell mit Rheumatologen*Innen in der Routinediagnostik zusammen?	13
5.2. Wie würden Sie den Grad der Zusammenarbeit mit Rheumatologen*Innen in fünf Jahren einschätzen?	14
5.3. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen ein?	14
5.4. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen in fünf Jahren ein?	14
5.5. Wie schätzen Sie den Kenntnistand von Rheumatologen*Innen bezüglich diagnostischer genetischer Methoden ein?	15
5.6. Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich fachspezifischer genetischer Beratung ein?	15
5.7. Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung im Rahmen der Familienplanung für wichtig?	15
5.8. Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung bezüglich Pharmakogenetik für wichtig?	16
5.9. In welchem Ausmaß sollten Rheumatologen*Innen über genetisches Wissen verfügen?	16
5.10. Für wie relevant halten Sie die Integration dieser Inhalte in die Ausbildung zum / zur Rheumatologen*In?	16
5.11. Auswertung der offenen Fragen	17
5.11.1. Welche genetischen Labor-Untersuchungen sollten Rheumatologen*Innen kennen?	17
5.11.2. Welche monogenetischen Erkrankungen sind für Rheumatologen*Innen besonders relevant?	17

5.11.3.	Welche Inhalte sollten Aus- und Weiterbildung für Rheumatologen*innen beinhalten?	17
5.12.	Zahl der Publikation in PubMed bezüglich Rheumatogenetik	17
5.13.	Interpretation der Ergebnisse	18
5.13.1.	Limitationen	18
5.13.2.	Interpretation	18
6.	Kurzbeschreibung relevanter Fachtermini und diagnostischer Methoden	19
6.1.	Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA)	19
6.1.1.	DNA-Struktur	19
6.1.2.	RNA-Struktur	20
6.1.3.	Gen	21
6.2.	Replikation, Transkription und Translation	21
6.2.1.	Replikation	21
6.2.2.	Transkription	23
6.2.3.	Translation	23
6.3.	Mutation versus genetische Variante	24
6.3.1.	Omnigenes Modell	25
6.3.2.	Arten von Mutationen	26
6.3.3.	Single Nucleotide Polymorphism (SNP)	27
6.3.4.	Haploinsuffizienz	28
6.4.	Exposom	29
6.5.	Genomik	29
6.6.	Epigenomik	30
6.6.1.	DNA- und RNA-Methylierung	30
6.6.2.	Histon Modifikationen	31
6.6.3.	MicroRNAs (miRNA)	32
6.7.	Transkriptomik	32
6.8.	Proteomik	32
6.9.	Metabolomik	33
6.10.	Multi-Omics	33
6.11.	Penetranz und Expressivität	34
6.11.1.	Penetranz	35
6.11.2.	Expressivität	36
6.12.	Pleiotropie	37
6.13.	Varianz	37
6.14.	Klassische Sequenzierverfahren	38
6.15.	Next-Generation-Sequenzierung (NGS)	38
6.15.1.	Anwendungsbereiche	38
6.15.2.	Methode	40
6.15.3.	Begriffsdefinitionen	42
6.15.4.	Fehlerquellen und Limitationen	43
7.	Ausgewählte rheumatologischer Krankheitsbilder	43
7.1.	Epidemiologie relevanter rheumatologischer Krankheitsbilder	44
7.2.	Arthrose / Osteoarthritis (OA)	45
7.2.1.	OA - Genetische Prädisposition	45
7.2.2.	OA - Therapieoptionen basierend auf Genetik und Epigenetik	47

7.2.3.	OA - Genetische Beratung	47
7.3.	Arthritis urika	49
7.3.1.	Arthritis urika – genetische Faktoren	49
7.3.2.	Arthritis urika - Therapieoptionen basierend auf Genetik und Epigenetik	52
7.3.3.	Arthritis urika – genetische Beratung	53
7.4.	Rheumatoide Arthritis (RA)	54
7.4.1.	RA – genetische Faktoren	54
7.4.2.	RA – epigenetische Faktoren	57
7.4.3.	RA - Therapieoptionen basierend auf Genetik und Epigenetik	61
7.4.4.	RA – genetische Beratung	62
7.5.	Polymyalgia rheumatika (PMR)	63
7.5.1.	PMR – genetische Faktoren.	63
7.5.2.	PMR - Therapieoptionen basierend auf genetischen Erkenntnissen	64
7.5.3.	PMR– genetische Beratung	65
7.6.	Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	65
7.6.1.	SLE – genetische Faktoren	65
7.6.2.	SLE – epigenetische Faktoren	68
7.6.3.	SLE - Therapieoptionen basierend auf genetischen Erkenntnissen	68
7.6.4.	SLE - genetische Beratung	68
8.	Inborn Errors of Immunity (IEI) und autoinflammatorische Erkrankungen (AID)	69
8.1.	Allgemeines	69
8.2.	Autoinflammatorische Erkrankungen (AID)	70
8.2.1.	Sonderform VEXAS	74
8.2.2.	Diagnose von AID	75
8.3.	Monogenetische Erkrankungen mit rheumatologischen Symptomen	76
8.4.	IEI - points to consider	77
9.	Gesetzliche Aspekte – österreichisches Gentechnikgesetz (GTG)	78
9.1.	Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken	79
9.1.1.	Vorgehen beim Veranlassen genetischer Analysen	79
9.1.2.	Humangenetische Beratung, Einwilligung und Dokumentation	81
9.1.3.	CAVE genetische Analyse	82
10.	Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Ausbildung	83
10.1.	Zusammenarbeit von Rheumatologen*Innen und Humangenetikern*Innen	83
10.2.	Rheumatogenetik als ein wesentlicher Teil der Ausbildung von Rheumatologen*Innen?	85
10.2.1.	Diagnose – points to consider	85
10.2.2.	Therapie – points to consider	86
10.2.3.	Rheumatogenetik in der Ausbildung – mögliche Inhalte	87
11.	Diskussion	88
12.	Literatur	90
13.	Anhänge	107
13.1.	Fragebogen und Ergebnisse Humangenetiker*Innen	107

1. Präambel

In der folgenden Arbeit wird der Verfasser häufig seine subjektive Sicht auf die Spezialdisziplin der Rheumatologie und Rheumatogenetik wiedergegeben. Der Verfasser ist durch seine zwei Jahrzehnte umfassende Tätigkeit in öffentlich-rechtlichen Krankenanstalten und seiner Privatordination geprägt. Er ist sich der Postulate des Konstruktivismus bewusst, und möchte daher die folgende Arbeit nicht als unumstößliche Wahrheit oder gar als umfassende, allgemein gültige Erkenntnis verstanden wissen.

2. Einleitung

Die rasanten Fortschritte der Genetik beeinflussen heute bereits nahezu alle Teilbereiche der modernen Medizin in großem Ausmaß. Mit der Entschlüsselung des humanen Genoms und der Entwicklung hochsensitiver Sequenzierverfahren ist es möglich geworden, genetische Ursachen zahlreicher Krankheiten präzise zu identifizieren.(1, 2) Diese Entwicklung verbessert die diagnostischen Möglichkeiten und ebnet den Weg zu individualisierten Präventions- und Therapiekonzepten.

In Erkrankungen mit dominanter genetischer Komponente, wie zum Beispiel Malignomen, führte die Anwendung moderner molekulargenetischer Methoden bereits zu einem Paradigmenwechsel in Diagnostik und Therapie.(3-6)

Ein weiterer wesentlicher Schritt hin zur personalisierten Medizin ist die Etablierung von Pharmakogenomik. Diese Schnittstelle zwischen Pharmakologie und Genetik beschäftigt sich mit dem Einfluss genetischer Varianten, zum Beispiel auf den Metabolismus und Transport von Medikamenten, im menschlichen Körper. Dies wird es zukünftig ermöglichen medikamentöse Therapien individuell zu adaptieren und damit wesentlich dazu beitragen Wirksamkeit und Sicherheit zu optimieren.(7-10)

Die Anwendung genetischer Methoden ermöglichte es aber auch neue Krankheitsbilder zu identifizieren, beziehungsweise bis dato nicht erklärbare Symptomkomplexe oder Syndrome einem typischen Genotyp zuzuordnen. Insbesondere sind hier monogenetische, inflammatorische Erkrankungen hervorzuheben. Eine solche genetische Zuordnung oder genotypische Charakterisierung ermöglicht es auch zielgerichtete Therapiestrategien zu etablieren.(11-14)

Die Genetik hat sich von einem Randgebiet der Medizin und einer reinen Grundlagenwissenschaft zu einem fundamentalen Bestandteil sämtlicher medizinischer Fachdisziplinen entwickelt. Ihre Erkenntnisse stellen heute einen zentralen Knotenpunkt innerhalb der Medizin dar. Entsprechend ist es wesentlich, dass alle Mediziner*Innen über ein fundiertes Wissen in diesem Bereich verfügen. Dieses sollte genetisch bedingte Krankheitsbilder, moderne diagnostische Methoden, Datenanalyse, die Interpretation genetischer Befunde, Aspekte der Pharmakogenomik sowie die relevanten gesetzlichen Rahmenbedingungen umfassen.

Der enorme Wissenszuwachs und die damit verbundene zunehmende Komplexität der medizinischen Praxis machen es für Einzelpersonen faktisch unmöglich, Diagnostik und Therapie in Eigenverantwortung vollständig abzudecken. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit intensiver interdisziplinärer Kooperationen, um eine zeitgemäße, state-of-the-art Versorgung von Patienten*Innen sicherzustellen.

Für Rheumatologen*Innen wird es unabdingbar sein, sich mit der Rheumatogenetik strukturiert auseinanderzusetzen. Hierzu wird es notwendig sein genetisches Wissen, inklusive von Multi-Omics, in Aus- und Weiterbildung zu integrieren.

Die nachfolgende Arbeit versucht zu beleuchten, über welches genetische Wissen Rheumatologen*Innen zukünftig verfügen müssen, um den Anforderungen einer modernen, personalisierten Medizin, zu entsprechen.

3. Rheumatologie und Genetik: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunftsperspektiven

Rheumatische Erkrankungen bilden eine heterogene Gruppe immunologischer Krankheiten, die sowohl seltene monogene, polygene meist jedoch eine multifaktorielle Genese zeigen. Die Rheumatologie ist seit jeher ein Fachgebiet, in dem genetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Während frühe Erkenntnisse vor allem familiäre Häufungen und Human-Leukocyte-Antigen (HLA)-Assoziationen betrafen, ermöglicht die moderne Genetik einen tieferen Einblick in die molekularen Mechanismen rheumatischer Erkrankungen.

Genetische Untersuchungen haben längst den Eingang in die tägliche rheumatologische Praxis gefunden. Durch sie hat sich diagnostische Präzision verbessert, wodurch auch eine frühzeitige, gezielte Behandlung und eine bessere Patientenaufklärung möglich wird.(15)

Im Folgenden wird ein grober Abriss bezüglich der Implementation genetischer Erkenntnisse, über die Zeit, im Fachgebiet der Rheumatologie gegeben. Die Einteilung in Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft trifft der Verfasser subjektiv, anhand von seinerseits als wesentlich erachteter Meilensteine. Überlappungen der Zeitabschnitte sind unvermeidbar.

3.1. Rheumatologie und Genetik in der Vergangenheit

Als Vergangenheit wird in dieser Betrachtung der Zeitraum vor 1970 festgelegt. In diesem weiten zeitlichen Rahmen wurde die familiäre Häufung rheumatologischer Krankheitsbilder erkannt und auch Zwillingsstudien zu diesen Themata durchgeführt. Bereits Galenos von Pergamon erkannte im zweiten vorchristlichen Jahrhundert die familiäre Häufung der Arthritis urica (*Galen C: Claudii Galeni Opera Omni. 1821, Leipzig: CG Kühn, -1833*).⁽¹⁶⁾ Die erbliche Komponente der rheumatoiden Arthritis (RA) wurde vermutlich erstmals von Holsti und Huuskonen 1938 systematisch beschrieben.⁽¹⁷⁾ In den 1950er und 1960er Jahren wurden Untersuchungen und systematische Zwillingsstudien durchgeführt, welche zeigten, dass erbliche Faktoren einen relevanten Beitrag zur Krankheitsentstehung leisten. ^(18, 19)

3.2. Rheumatologie und Genetik in der Gegenwart

3.2.1. 1970 bis 1997

Ab den 1970er Jahren wurde die Assoziation rheumatologischer Krankheitsbilder mit HLA erkannt, welche bis heute eine pathophysiologische, diagnostische und prognostische Bedeutung in der klinischen Praxis bewahrt haben. ⁽²⁰⁻²³⁾ HLA-Moleküle steuern die Antigenpräsentation an T-Zellen und beeinflussen damit die Aktivierung adaptiver Immunantworten. Bestimmte HLA-Allele erhöhen das Risiko für die Entstehung und den Schweregrad autoimmuner und autoinflammatorischer Erkrankungen.

An dieser Stelle sei die Assoziation von HLA-B27 mit der Krankheitsgruppe der Spondylarthritiden (SpA), sowie jene von HLA-B51 mit dem Morbus Behcet insbesondere hervorgehoben.

3.2.2. 1997 bis 2025

In den 1990er Jahren wurde das Konzept der autoinflammatorischen Erkrankungen entwickelt, das Krankheitsbilder mit überschießender Aktivierung des angeborenen Immunsystems ohne Nachweis klassischer Autoantikörper beschreibt.⁽²⁴⁾ Ein entscheidender Meilenstein war 1997 die Identifikation

des MEFV-Gens auf Chromosom 16p13.3, dessen Mutationen für das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) verantwortlich sind.(25, 26) Damit konnte erstmals ein einzelnes Gen eindeutig als ursächlich für eine monogenetische autoinflammatorische Erkrankung nachgewiesen werden. Diese Entdeckung markierte den Beginn einer neuen Ära, in der weitere hereditäre Fiebersyndrome molekulargenetisch charakterisiert wurden und das Verständnis entzündlicher Mechanismen grundlegend erweitert wurde.

Während der Genotyp der ersten monogenetischen autoinflammatorischen Erkrankungen noch über klassische molekulargenetische Methoden (positional cloning approach) unter Einsatz der Sanger-Sequenzierung gefunden wurden, kommt ab den 2010er Jahren vermehrt das Next-Generation-Sequencing (NGS) zur Anwendung.(27) Mit dieser Technik wurde, zum Beispiel 2011 Veränderungen im NLRP3-Gen beschrieben, welche für das chronisch infantile, neurologisch, kutane, artikuläre Syndrom (CINCA), verantwortlich sind.(28) Mit dem zunehmenden Einsatz der NGS-Technologie, konnten zahlreiche unter anderem, für Rheumatologen*Innen relevante Erkrankungen genetisch charakterisiert werden. Entsprechend wurden auch Leitlinien zur Diagnose monogenetischer Krankheiten erstellt.(29-31)

Auch finden sich in diesem Zeitintervall erste Ansätze Pharmakogenomik in der Rheumatologie zu untersuchen. Verwiesen sei an dieser Stelle auf Publikationen zu Nebenwirkungen, bzw. verstärkter Wirkung bei Methotrexat, Azathiopirin und Colchicin.(32-35)

Es muss klar gesagt werden, dass diese Erkenntnisse der Pharmakogenomik noch keinen generellen Einzug in der Therapieplanung bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis gefunden haben.

Genome-Wide Association Studies (GWAS) durchgeführt bei rheumatologischen Krankheitsbildern, identifizierten zahlreiche genetische Varianten, viele davon in für das Immunsystem relevanten Genloci, welche eine genetische Prädisposition für Autoimmunerkrankungen (AI) darstellen.(36, 37) Trotz der Identifikation dieser genetischen Varianten, lässt sich hierdurch nur ein Teil der Heritabilität erklären.(38, 39) Dies als „missing heritability“ bezeichnete Phänomen ist neben methodischen Mängeln, wohl in erster Linie ein Ausdruck der Komplexität der immunologischen Regulation bei rheumatologischen Erkrankungen, sowie externer Einflüsse.(39-41)

3.3. Zukunftsperspektiven

Die klinische Rheumatologie wird sich vermehrt die Erkenntnisse der Rheumatogenetik, ein Begriff, der bereits in den 1980er und 1990er Jahren geprägt wurde, zunutze machen.(42) Zukünftige Entwicklungen in der Rheumatogenetik zielen daher darauf ab, die funktionellen Konsequenzen genetischer Varianten, sowie Interaktionen dieser mit Umweltfaktoren zu verstehen. Hierzu wird ein Multi-Omics Ansatz, das heißt eine Integration von Genomik, Epigenomik, Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik, in die Forschung notwendig sein.(43-46) Die Translation dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse in den klinischen Alltag, wird es ermöglichen Diagnosen früher und exakter zu stellen, sowie für jeden Patienten und jede Patientin, ein individualisiertes Therapiekonzept zu erstellen. (47-50)

4. Forschungsfrage und Methodik

Diese Arbeit befasst sich mit aktuellen und zukünftigen Themen der Rheumatogenetik, die für Rheumatologinnen und Rheumatologen in der klinischen Praxis zunehmend an Bedeutung gewinnen. Zu diesem Zweck wird zunächst ein Fragebogen entwickelt, der sich an Expertinnen und Experten der Human- und Molekulargenetik richtet. Dem gegenübergestellt, werden als Vergleich, die Einschätzungen von Rheumatologen. Nachfolgend werden als wesentlich erachtete Teilgebiete der Rheumatogenetik erläutert. Hierzu erfolgt eine strukturierte Literaturanalyse zu den ausgewählten Themenschwerpunkten. Die Literatursuche erfolgt sowohl klassisch über eine Suche in PubMed, unter Verwendung von Keywords, als auch unter Verwendung von künstlicher Intelligenz (KI).

4.1. Verwendete Software-Tools

Als KI zur Unterstützung der Literatursuche wird ChatGPT 5.2 des Providers OpenAI genutzt (<https://chatgpt.com>).

Zur Erstellung und Auswertung des Fragebogens online tool LimeSurvey (<https://www.limesurvey.org/de>) des Providers LimeSurvey GmbH verwendet.

Sämtliche Grafiken werden mit bioRender (<https://www.biorender.com>) erstellt.

4.2. Formulierung der Forschungsfrage

Ziel der Arbeit ist es, auf Basis der Einschätzungen von Human- und Molekulargenetikern*Innen zu ermitteln, welche Aspekte der Rheumatogenetik für die

zukünftige rheumatologische Praxis relevant sind und wie diese in Aus- und Weiterbildung verankert werden können.

4.3. Fragebogen

Um die erwartete Relevanz genetischer Inhalte in der rheumatologischen Aus- und Weiterbildung besser einschätzen zu können, wird ein Fragebogen für Human- und Molekulargenetiker*Innen entwickelt (siehe Anhang 1). Zur vergleichenden Einordnung wird zusätzlich eine Kontrollgruppe aus Rheumatologen*Innen mit einem inhaltlich adaptierten Fragebogen zu denselben Themenbereichen befragt (Daten beim Verfasser).

Die Erstellung des Fragebogens, sein online Versand, sowie die grundlegende Auswertung erfolgt unter Verwendung von LimeSurvey (<https://www.limesurvey.org/de>).

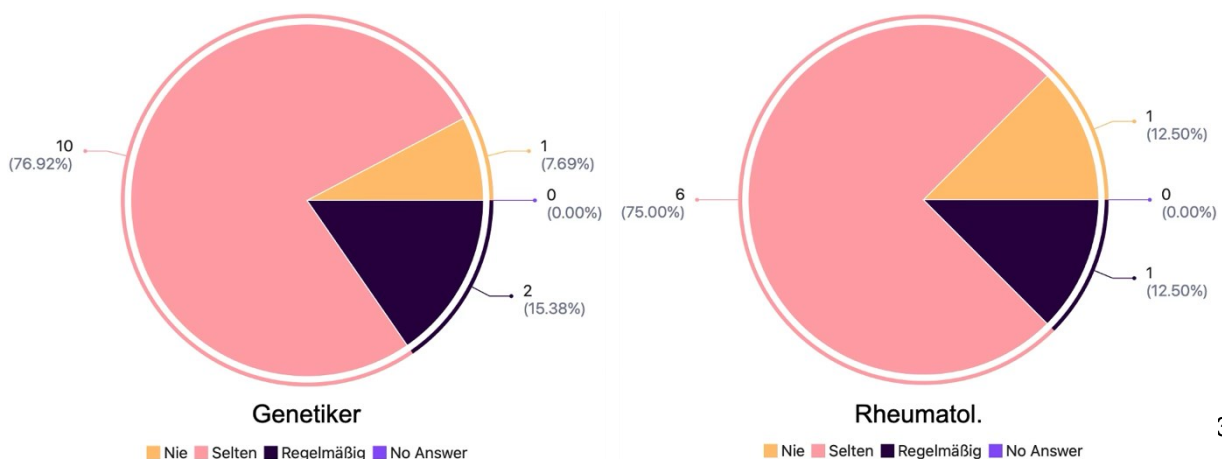
5. Ergebnisse

Nicht alle der gestellten Fragen fließen in die Auswertung ein. Die Auswertung wird so gestaltet, dass zur besseren Übersicht, thematisch zusammenpassende Fragen gemeinsam dargestellt werden. Die wesentlichen Fragen und die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt, die gesamten Fragebögen sind in Anhang 1 und 2 ersichtlich.

Von den beantworteten Fragebögen fließen lediglich jene in die Auswertung ein, welche vollständig bearbeitet wurden. Der Rücklauf bei den Humangenetikern*Innen betrug 13 Fragebögen, von welchen 8 vollständig beantwortet wurden und damit in die Auswertung inkludiert werden.

5.1. Arbeiten Sie aktuell mit Rheumatologen*Innen in der Routinediagnostik zusammen?

In dieser Frage zeigt sich bezüglich der Einschätzung von Humangenetikern*Innen

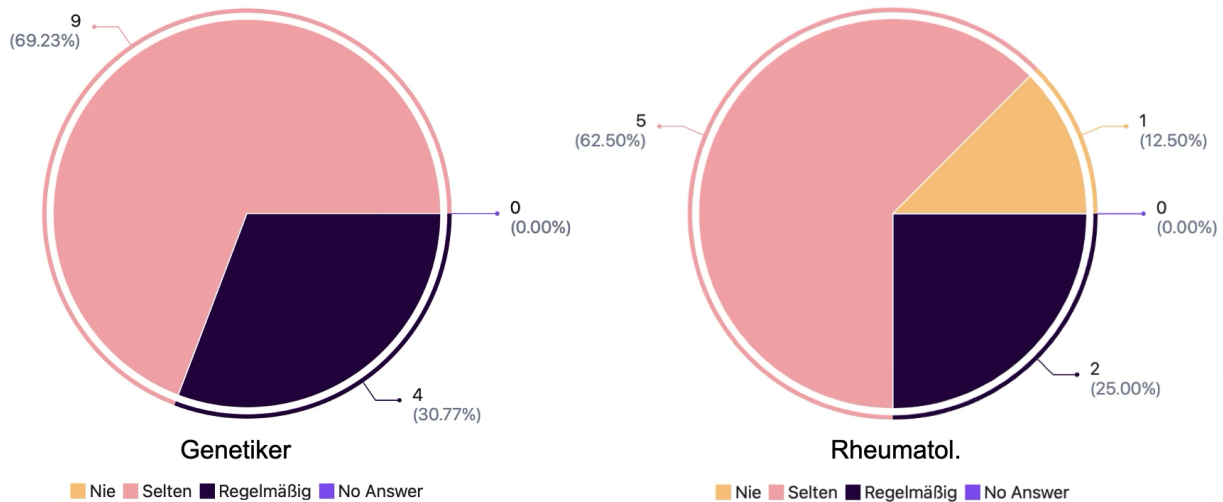


und Rheumatologen*Innen eine starke Übereinstimmung.

Sechs Humangenetikern*Innen gaben an selten, eine/einer nie und eine/einer regelmäßig mit Rheumatologen zusammenzuarbeiten.

5.2. Wie würden Sie den Grad der Zusammenarbeit mit Rheumatologen*Innen in fünf Jahren einschätzen?

Fünf Humangenetikern*Innen schätzen weiterhin selten, eine/einer nie und zwei regelmäßig mit Rheumatologen zusammenzuarbeiten.



5.3. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen ein?

Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Stellenwert, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Stellenwert.

Drei Humangenetikern*Innen messen der Genetik einen geringen, drei einen mittleren und zwei einen hohen Stellenwert bei.

Die Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen misst der Genetik tendenziell einen geringeren aktuellen Stellenwert zu.

5.4. Wie schätzen Sie den Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen in fünf Jahren ein?

Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Stellenwert, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Stellenwert.

Fünf Humangenetikern*Innen messen der Genetik einen mittleren und drei einen hohen Stellenwert bei.

In der Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen zeigt sich auch ein Anstieg der Wertigkeit der Genetik bezüglich der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen.

5.5. Wie schätzen Sie den Kenntnissstand von Rheumatologen*Innen bezüglich diagnostischer genetischer Methoden ein?

Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Kenntnisstand, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Kenntnisstand.

Fünf Humangenetikern*Innen gehen von einem geringen Kenntnisstand und zwei von einem mittleren Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich diagnostischer genetischer Methoden aus.

In der Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen zeigt sich eine nahezu identische Einschätzung.

5.6. Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich fachspezifischer genetischer Beratung ein?

Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Kenntnisstand, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Kenntnisstand.

Fünf Humangenetikern*Innen gehen von einem geringen Kenntnisstand und zwei von einem mittleren Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich fachspezifischer genetischer Beratung aus.

In der Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen zeigt sich eine nahezu identische Einschätzung.

5.7. Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung im Rahmen der Familienplanung für wichtig?

Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Stellenwert, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Stellenwert.

Drei Humangenetikern*Innen messen der fachspezifischen genetischen Beratung einen niedrigen, zwei einen mittleren und einer/eine einen hohen Stellenwert bei.

In der Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen zeigt sich eine nahezu identische Einschätzung.

5.8. Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung bezüglich Pharmakogenetik für wichtig?

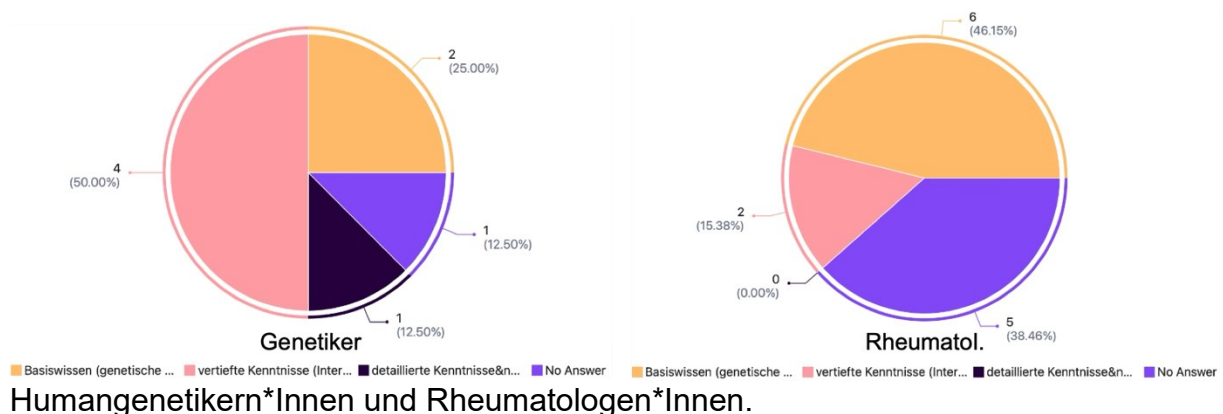
Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Stellenwert, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Stellenwert.

Ein/Eine Humangenetikern*Innen messen der pharmakogenetischen Beratung einen niedrigen, zwei einen mittleren und einer/eine drei hohen Stellenwert bei.

In der Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen zeigt sich tendenziell ein niedriger Stellenwert in der Einschätzung der Bedeutung von pharmakogenetischer Beratung.

5.9. In welchem Ausmaß sollten Rheumatologen*Innen über genetisches Wissen verfügen?

Bei dieser Fragestellung zeigt sich ein differenziertes Bild zwischen



Humangenetikern*Innen und Rheumatologen*Innen. Ein größerer Prozentsatz der Genetiker*Innen hält im Vergleich zu den Rheumatologen*Innen Basiswissen der Genetik für ausreichend.

5.10. Für wie relevant halten Sie die Integration dieser Inhalte in die Ausbildung zum / zur Rheumatologen*In?

Zur Optimierung der Übersichtlichkeit, werden die Antworten in drei Gruppen zusammengefasst. 1 bis 3 Punkte entspricht einem geringen Stellenwert, 4 bis 6 Punkte einem mittleren und 7 bis 10 Punkte einem hohen Stellenwert.

Zwei Humangenetikern*Innen geben einen mittleren und vier eine hohe Bedeutung für die Integration genetischer Inhalte in die Ausbildung zum Rheumatologen zur Rheumatologin an.

Die Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen gibt tendenziell eine geringere Bedeutung bezüglich der Integration genetischer Inhalte an.

5.11. Auswertung der offenen Fragen

5.11.1. Welche genetischen Labor-Untersuchungen sollten Rheumatologen*Innen kennen?

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	7	87.50%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

ID	Antwort
4	Sanger-Sequenzierung, MLPA, NGS (Panel, Exom, Genom)
5	NGS
6	NGS, Sanger, PCR und iel. deren Limitationen
7	NGS
8	NSG, WES
9	Grundkenntnisse von NGS und Sanger, Unterschiede Hotspot-Panels und erweiterte exomweite Untersuchung
11	Grundkenntnisse NGS

5.11.2. Welche monogenetischen Erkrankungen sind für Rheumatologen*Innen besonders relevant?

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	8	100.00%
Keine Antwort	0	0.00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

ID	Antwort
3	~
4	periodische Fiebersyndrome, IFIH1-assoz. Erkrankung, VEXAS Syndrom
5	Mittelmeerfieber, TRAPS, PAPA, Blau-Syndrom, Hyper IgD-Syndrom, DIRA, CANDLE-Syndrom, AIRE, APS-1,
6	FMF; CAPS, TRAPS, Hyper IgE Syndrom
7	Hypophosphatasie, Autoinflammationssyndrome wie FMF
8	Mittelmeerfieber
9	Mittelmeerfieber bzw. periodische Fiebersyndrome, Amyloidose, ev. auch seltene Ursachen für Autoimmunerkrankungen wie AIRE-Mutationen
11	MEFV; Lupus; Hyper-IgD-Syndrm

5.11.3. Welche Inhalte sollten Aus- und Weiterbildung für Rheumatologen*innen beinhalten?

Antwort	Anzahl	Prozent
Grundlagen der genetischen Beratung (SQ001)	7	87.50%
Pharmakogenetik (SQ002)	4	50.00%
Beratung zu Familienplanung bei rheumatologischen Erkrankungen (SQ003)	1	12.50%
Familienanamnese / Stammbaumanalyse (SQ004)	7	87.50%
Präanalytik (Vorbereitung/Versand von Proben zur genetischen Umtersuchung) (SQ005)	4	50.00%
Diagnostische genetische Labormethoden (SQ006)	3	37.50%
Softwaregestützte Datenanalyse (SQ007)	0	0.00%
Interpretation genetischer Varianten (SQ009)	4	50.00%
Autoinflammatorische Erkrankungen (SQ010)	5	62.50%
Rechtliche Aspekte humangenetischer Untersuchungen (SQ011)	5	62.50%

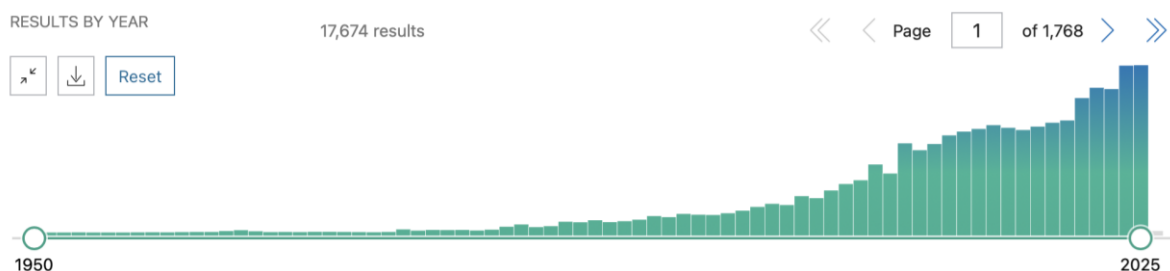
5.12. Zahl der Publikation in PubMed bezüglich Rheumatogenetik

Folgende key words bzw. folgender Abfragemechanismus wurde zur Bestimmung der Literaturstellen, welche in den vergangenen Jahren bezüglich

rheumatogenetischer Aspekte publiziert wurden angewandt: (rheumatoid arthritis OR spondyloarthritis OR axial spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis OR systemic lupus erythematosus OR systemic sclerosis OR Sjogren syndrome OR vasculitis OR juvenile idiopathic arthritis) AND (genetic OR genom OR Genome-Wide Association Study OR GWAS OR whole exome OR whole genome).

Die Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt:

Von 1950 bis 2025 wurden 17674 wissenschaftliche Arbeiten publiziert. Die Zahl der



Publikationen hat in den Jahren signifikant zugenommen.

In den sechs Jahren von 2020 bis 2025 konnten 5906, von 2014 bis 2019 4186 und von 2008 bis 2013 3427 wissenschaftliche Artikel ausgemacht werden.

5.13. Interpretation der Ergebnisse

5.13.1. Limitationen

Der Fragebogen wurde lediglich an in der Steiermark tätige Humangenetiker*Innen sowie Rheumatologen*Innen übersandt. Daher war bereits initial klar, dass es nur eine beschränkte Anzahl von Teilnehmern*Innen geben wird. Die Interpretation der Ergebnisse kann aufgrund der eingeschränkten Teilnehmerzahl nur Tendenzen bezüglich der Wertigkeit der Rheumatogenetik aufzeigen.

Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich in anderen Regionen ein gänzlich anderes Bild ergeben würde.

Zur Besseren Einordnung erfolgte noch eine Analyse der bezüglich rheumatogenetischer Aspekte publizierten Literatur in pubmed.

5.13.2. Interpretation

Die Interpretation fokussiert sich damit auf die Kernfragen wie i) Beurteilung des Kenntnisstandes bezüglich Rheumatogenetik, ii) interdisziplinäre Zusammenarbeit, iii) wünschenswerter Erwerb von Wissen um rheumatogenetische Zusammenhänge im Rahmen der Ausbildung und iv) Aspekte wesentlicher Krankheitsbilder.

Die Auswertung der Fragebögen zeigt eine weitgehende Übereinstimmung der Beurteilung des Kenntnisstandes von Rheumatologen*Innen bezüglich des

Kenntnisstandes bei Aspekten der Rheumatogenetik zwischen den beiden befragten Gruppen. Dieser wird unisono als eher gering angegeben.

Auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit wird mehrheitlich in beiden Gruppen als selten angegeben. Tendenziell wird aber von beiden Gruppen erwartet, dass sich die Zusammenarbeit binnen fünf Jahren intensivieren wird.

Beide Gruppen geben auch an, dass zumindest ein Basiswissen der Rheumatologen*Innen bezüglich Rheumatogenetik wünschenswert wäre. Dieses sollte Familienanamnese / Stammbaumanalysen, genetische Methoden und deren Limitationen und rechtlicher Aspekte.

Als ebenso wesentlich wird die Bedeutung der fachspezifischen genetischen Beratung angegeben. Diese sollte Aspekte der Pharmakogenetik beinhalten.

Die Analyse der wissenschaftlichen Arbeiten in pubmed, lässt anhand der Zahlen, eine signifikant zunehmende Bedeutung der Rheumatogenetik erkennen.

Die Auswertung zeigt, aus Sicht des Verfassers, die Relevanz einer zukünftig engeren Zusammenarbeit der Fachgebiete Rheumatologie und Genetik auf. Unabdingbar ist jedoch auch eine vertiefte Aus- und Weiterbildung der Rheumatologen*Innen im Bereich genetischer Grundlagen, diagnostischer Methoden und deren Auswertung, Befundinterpretation und genetische Beratung im Fachbereich der Rheumatologie. Ebenso wesentlich ist die Vermittlung wesentlicher genetischer Erkenntnisse bei klassischen rheumatologischen und monogenetischen Erkrankungen. Ob Inhalte der Rheumatogenetik (verpflichtend) in die Facharztprüfung aufgenommen werden sollten, muss sicher diskutiert werden.

6. Kurzbeschreibung relevanter Fachtermini und diagnostischer Methoden

Grundlegende genetische Konzepte / Kenntnisse sind essenziell für das breite Verständnis der klinischen Hauptindikationen für eine genetische Abklärung, genetische Methoden, Interpretation von Ergebnissen genetischer Untersuchungen, sowie die Pharmakogenetik.(51) In den folgenden Unterkapiteln erfolgt eine kurze Beschreibung wesentlicher Grundbegriffe der Genetik und ausgewählter diagnostischen Methoden, inklusive deren aktuellen Limitationen, soweit sie in nachfolgenden Kapiteln, bzw. für Aus- und Weiterbildung, von Bedeutung sind.

6.1. Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA)

6.1.1. DNA-Struktur

Die genomische DNA wird als eine Doppelhelix, aus zwei antiparallel verlaufenden Strängen beschrieben.(52) Die Stränge bestehen aus Nukleotiden, welche über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind. Die Nukleotide bestehen aus einem Zuckermolekül (Desoxiribose), einer Phosphatgruppe und den Purin-Basen Adenin und Guanin, sowie den Pyrimidin-Basen Thymin und Cytosin.

Das menschliche Genom besteht aus circa drei Milliarden Basenpaaren, welche in 22 autosomalen Chromosomenpaare und einem

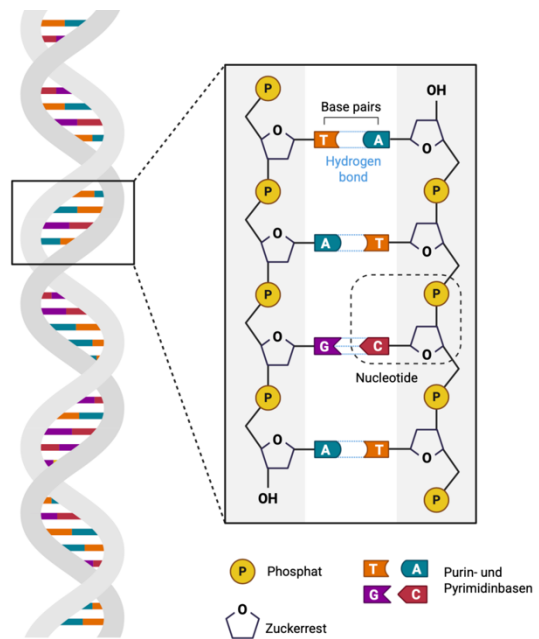


Abbildung 1

gonosomalen Chromosomenpaar angeordnet sind. Im Zellkern liegt die DNA in einem hoch

organisierten Zustand, an unterschiedliche Proteine (zum Beispiel Histone) assoziiert, vor. Diesen Zustand der DNA bezeichnet man als Chromatin. Dieses liegt in zwei funktionellen Formen, dem Eu- und Heterochromatin vor. Ersteres ist locker gepackt, reich an Genen und kann transkribiert werden. Letzteres hochgradig kondensiert, steht meist nicht für eine Transkription zur Verfügung und ist eher in den peripheren Abschnitten eines Nukleus gelegen. Übergänge zwischen den beiden Zustandsformen des Chromatins, werden durch epigenetische Mechanismen (DNA-Methylierung oder Histon-Modifikationen) moduliert. Die Chromatinstruktur spielt eine bedeutende Rolle für die Genexpression. Dies ist unter anderem auch für die Entstehung rheumatologischer Krankheitsbilder von großer Bedeutung, da hierdurch zahlreiche Prozesse des Immunsystems (mit)gesteuert werden.(53, 54)

Neben der hier beschriebenen genomischen DNA, gibt es noch weitere Formen, wie zum Beispiel die mitochondriale DNA, welche meist als Ringstruktur in den Mitochondrien liegt.

6.1.2. RNA-Struktur

Die RNA liegt als einzelsträngig Struktur vor und besteht, wie die DNA, aus Nukleotiden. Letztere bestehen aus einem Zuckermolekül (Ribose), einer Phosphatgruppe und den Purin-Basen Adenin und Guanin, sowie den Pyrimidin-Basen

Uracil und Cytosin. Es gibt zahlreiche RNA-Moleküle mit höchst differenter Funktion. Einen kurzen Überblick über die unterschiedlichen RNA-Moleküle bietet Tabelle 1.

Tabelle 1. Typen von RNA			
RNA-Typ	Abkürzung	Funktion	Lokalisation
Messenger-RNA	mRNA	Vorlage für die Proteinsynthese	Zellkern, Cytoplasma
Transfer-RNA	tRNA	Transportiert Aminosäuren	Cytoplasma
Ribosomale RNA	rRNA	Bestandteil der Ribosomen	Cytoplasma, Ribosomen
Small nuclear RNA	snRNA	Bestandteil des Spleißosoms	Zellkern
Micro-RNA	miRNA	Reguliert Genexpression	Cytoplasma
Small interfering RNA	siRNA	Führt zum Abbau komplementärer mRNA	Cytoplasma
Long non-coding RNA	lncRNA	Reguliert Transkription und Chromatinstruktur	Zellkern, Cytoplasma
Piwi-interacting RNA	piRNA	Schützt Keimbahnzellen vor Transposon-Aktivität	Zellkern, Cytoplasma (Keimbahnzellen)
Circular RNA	circRNA	kann als regulatorisches Molekül wirken	Cytoplasma, Zellkern

6.1.3. Gen

Als Gen bezeichnet man einen spezifischen Abschnitt der DNA, welcher die genetische Information zur Synthese eines definierten Produktes (RNA, Protein) trägt. Kodiert das Gen für ein Protein, so kodiert die Abfolge der Nukleotide dessen Aminosäuren-Abfolge. Abbildung 2. zeigt schematisiert den Aufbau eines Gens. Ein

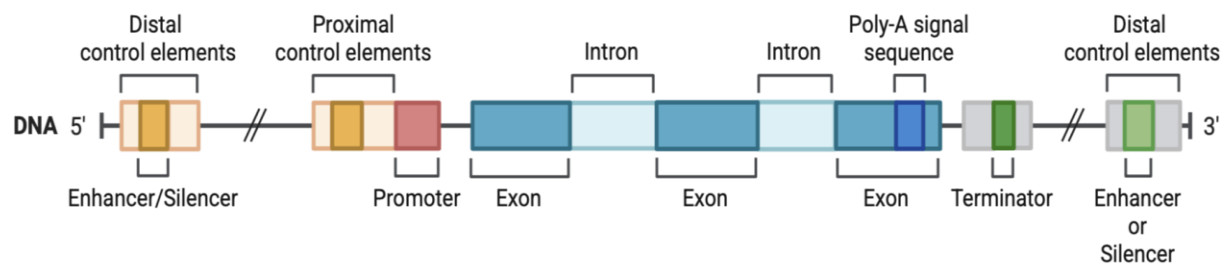


Abbildung 2

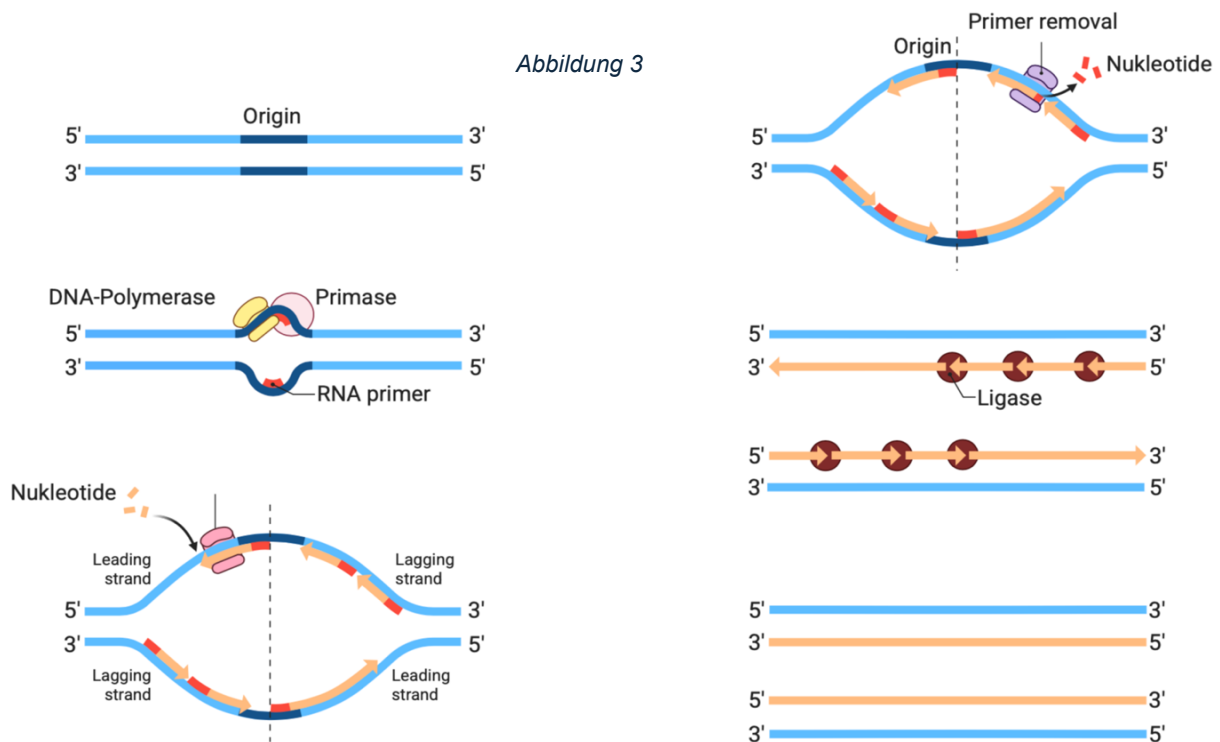
klassisches Gen besteht aus regulatorischen Elementen (Promotor, Terminator), sowie kodierenden (Exons) und nicht-kodierenden (Introns) Abschnitten. Veränderungen der DNA-Struktur, in allen Genregionen können zu relevanten biologischen Auswirkungen führen.

6.2. Replikation, Transkription und Translation

6.2.1. Replikation

Die Replikation ist der biologische Prozess der identischen Verdoppelung des genetischen Materials, im Rahmen der Synthese Phase der Zellteilung. Er stellt sicher, dass jede entstehende Tochterzelle das identische Erbmateriale der Ausgangszelle erhält.

Abbildung 3. skizziert den Prozess der Replikation. Am Beginn der DNA-Replikation



steht die Entwindung des Doppelstranges durch die Helikase, wodurch die sogenannte Replikationsgabel entsteht. Die geöffneten DNA-Stränge werden durch Proteinkomplexe stabilisiert. Als Startpunkte für die DNA-Polymerase dienen kurze RNA-Primer, welche durch die Primase synthetisiert werden. Die DNA-Polymerase synthetisiert, komplementär und kontinuierlich zum leading strand, bzw. komplementär aber diskontinuierlich zum lagging strand, jeweils einen Tochterstrang. Durch die diskontinuierliche Synthese am lagging strand, entstehen dort die sogenannten Okazaki-Fragmente. Nach Entfernung der RNA-Primer, welche durch DNA ersetzt werden, verbindet eine Ligase die DNA-Fragmente zu einem durchgehenden DNA-Strang. Wesentlich ist anzumerken, dass bei jedem Replikationsvorgang, zahlreiche fehlerhafte Nukleotide eingebaut werden. Dies wird jedoch durch die DNA-Polymerase erkannt und durch die fundamentale proof reading-Kapazität dieses Enzyms korrigiert.

6.2.2. Transkription

Die Transkription ist das Überschreiben / Übersetzen der genetischen Information eines DNA-Abschnittes, in eine komplementäre RNA-Sequenz. Der Prozess der Replikation wird in Abbildung 4. vereinfacht dargestellt.

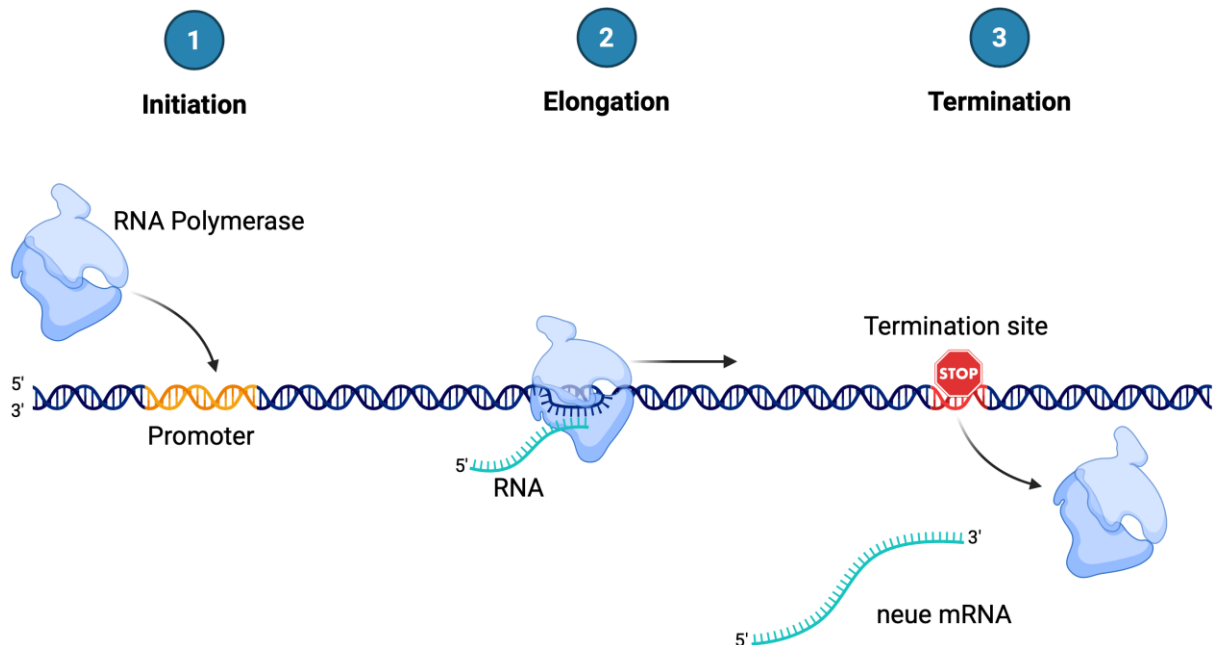


Abbildung 4

Während der Initialphase bindet die RNA-Polymerase an den Promotor des zu transkribierenden Gens, wofür zusätzliche Transkriptionsfaktoren erforderlich sind, welche einerseits die korrekte Positionierung der RNA-Polymerase und andererseits die lokale Entwindung der DNA, gewährleisten. Nach Entwindung des DNA-Stranges erfolgt im Rahmen der Elongation die Bildung der prä-mRNA. Der Abschluss des Synthesevorganges wird als Termination bezeichnet und durch unterschiedliche Signale, zum Beispiel eine Polyadenylierungssequenz, moduliert. Nachfolgend wird die mRNA post-transkriptionell modifiziert – Entfernung der Introns durch Spleißen, Capping und Polyadenylierung.

6.2.3. Translation

Bei der Translation wird die genetische Information der mRNA in eine spezifische Aminosäuresequenz eines Proteins übersetzt. Dieser Prozess findet im Zytoplasma, assoziiert an die Ribosomen statt.

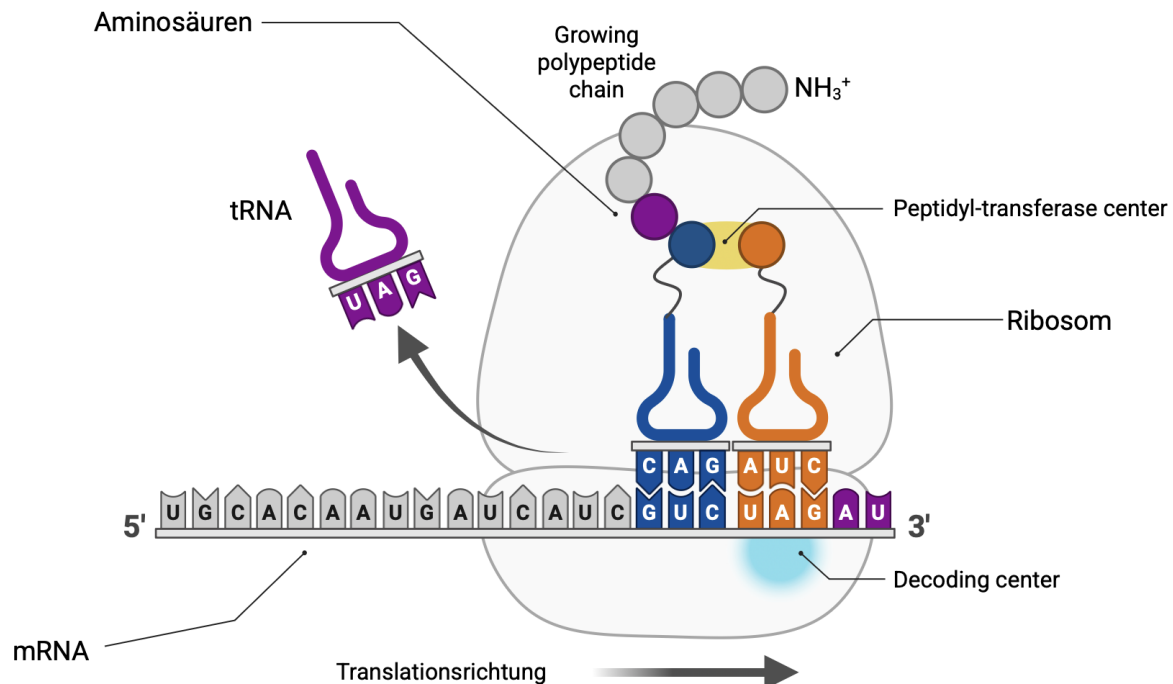


Abbildung 5

Auch die Translation kann grob in drei Schritte unterteilt werden. In der Phase der Initiation bindet die mRNA an die Ribosomen. Nachdem das Startcodon, erkannt wurde, erfolgt die Anlagerung der ersten Aminosäure. Nachfolgend, im Rahmen der Elongation, erfolgt die Anlagerung weiterer Aminosäuren, entsprechend der genetischen Information der mRNA. Die Aminosäuren, werden durch die katalytische Aktivität der Peptidyltransferase miteinander verbunden. Wesentlich reguliert wird dieser Prozess durch Elongationsfaktoren. Die Translation wird terminiert, wenn das Ribosom auf ein Stoppcodon trifft. Durch die Aktivität unterschiedlicher Enzyme wird das entstandene Peptid freigesetzt und nachfolgend noch posttranslationalen Modifikationen, wie zum Beispiel einer Faltung oder Glykosylierung, unterzogen.

Die Beschriebenen biologischen Prozesse der Transkription und Translation, sind sowohl für die Pathogenese rheumatologischer Erkrankungen als auch als therapeutische Angriffspunkte, von großer Bedeutung.(55)

6.3. Mutation versus genetische Variante

Als Mutation bezeichnet man eine (spontan auftretende) dauerhafte Veränderung des Erbguts eines Organismus, die im historischen Kontext häufig als mit Krankheit assoziiert, angesehen wird. Statt Mutation spricht man heute von einer genetischen

Variante, welche einen wertungsfreien Begriff darstellt und der Tatsache Rechnung trägt, dass die meisten genetischen Varianten nicht pathogen sind.

Eine wesentliche Limitation in der Interpretation von genetischen Varianten ist das Faktum, dass zahlreiche gefundene Veränderungen bezüglich ihrer Pathogenität,

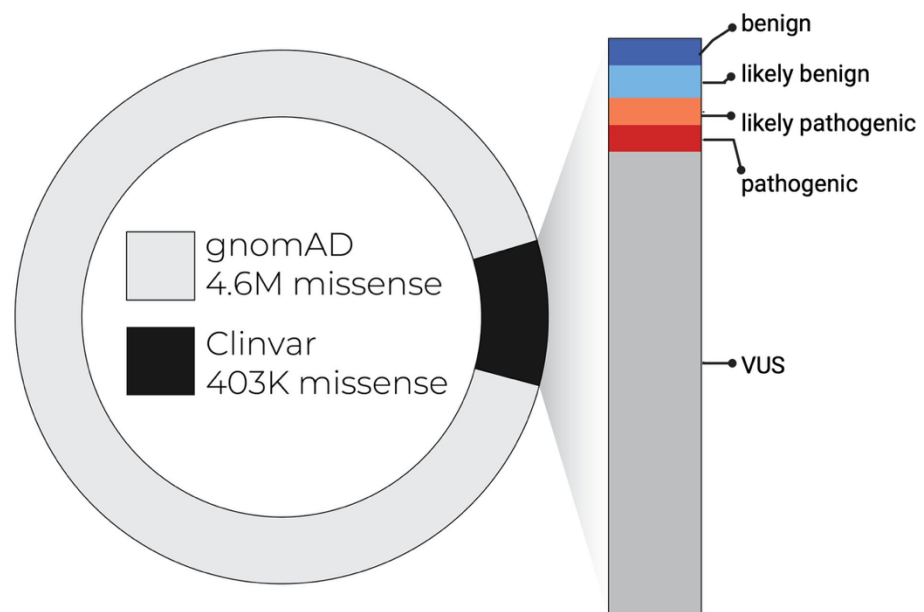


Abbildung 6

aufgrund fehlender, unzureichender oder widersprüchlicher Daten, als Varianten unklarer Signifikanz (VUS) klassifiziert werden müssen. Abbildung 6 modifiziert nach Sinnott-Armstrong N et al., stellt dies sehr übersichtlich dar.(56) Wesentlich ist es in diesem Kontext auch auf die Limitationen von GWAS-Untersuchungen hinzuweisen. Die Mehrheit krankheitsassoziiierter GWAS-Varianten liegen in gut zugänglichen Chromationregionen, oder mit Bereichen die mit diesen gekoppelt sind. Es wird daher postuliert, dass komplexe Erkrankungen durch die additive Wirkung, vieler solcher regulatorischer Varianten entstehen. Die Anreicherung von genetischen Varianten in oder in Nahelege zu regulatorischen Genregionen in GWAS-Studien, führte zum Theorem des omnigenen Modells.(57, 58)

6.3.1. Omnigenes Modell

Ausgangspunkt für die Entwicklung des omnigenen Modells war die Frage wie unterschiedliche genetische Varianten zu differenten Phänotypen beitragen. Bereits 1918 konnte Fisher RA nachweisen, dass bei einem Merkmal, das von vielen Genen beeinflusst wird, die zufällige Verteilung von Allelen an jedem einzelnen Gen in der Population zu einem kontinuierlichen, normalverteilten Phänotyp führt.(57, 59) Mit steigender Zahl der Gene, welche für die Ausprägung eines Merkmals verantwortlich sind, wird der korrespondierende Beitrag des einzelnen Gens, jedoch immer kleiner. GWAS-Untersuchungen zeigten auf, dass der Beitrag der wichtigsten Genloci zur Ausprägung eines phänotypischen Merkmals sehr gering ist, was als missing

heritability bezeichnet wird.(60) Für den überwiegenden Anteil dieses Phänomens zeichnen unzählige Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) und rare genetische Varianten verantwortlich.(61, 62) Während nach den Medelschen Regel vererbte Erkrankungen vorwiegend Veränderungen in für Proteinen kodierenden Regionen aufweisen, werden komplexe Merkmale meist durch Varianten in nicht-kodierenden DNA-Abschnitten bedingt.(63, 64) Diese Erkenntnisse führten zum Paradigma, dass komplexe Erkrankungen durch die Akkumulation zahlreicher schwacher Effekte auf und in Schlüssel-Genen und regulatorischen Pathways zurückzuführen sind.(57) An dieser Stelle muss jedoch auch explizit auf die Limitationen aus GWAS-Untersuchungen hingewiesen werden – der Effekt gefundener Varianten ist gering und kann nicht zur Risikostratifizierung auf der Ebene eines Individuums herangezogen werden. Diese fehlende Heritabilität bei häufigen Erkrankungen und die Unterschiede in der Variantenausprägung zwischen Patienten*Innen mit hochpenetranten, seltenen Mendelianischen Erkrankungen werden unter anderem auf bislang nicht charakterisierte nicht-additive genetische Interaktionen zurückgeführt.(57, 60, 65)

6.3.2. Arten von Mutationen

Grundsätzlich wird zwischen Keimbahnvarianten und somatischen Varianten unterschieden. Erstere werden in allen Zellen eines Organismus in Erscheinung treten und zeigen meist ein klassisches Muster der Vererbung. Letztere entstehen im Laufen des Lebens und sind oft auf einzelne Zelllinien begrenzt.

In der Rheumatogenetik relevante Keimbahnvarianten sind unter anderem HLA-Varianten, Varianten in Genen des Komplementsystems oder von Signaltransduktionsmolekülen, bzw. genetische Veränderungen bei monogenetischen Autoinflammationssyndromen.(66) Für Rheumatologen*Innen relevante somatische Mutationen treten zum Beispiel beim Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic Syndrom (VEXAS) oder der Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) auf.(67-70) Genetische Varianten sind auch mit einer alterierten Bildung von wesentlichen Autoantikörpern (RF, ACPA) assoziiert.(71)

Die Einteilung von Mutationen kann unter unterschiedlichen Gesichtspunkten erfolgen: i) Keimbahn versus somatische Mutation, ii) der Größe bzw. dem betroffenen Genomabschnitt,

Tabelle 2. Einteilung von Mutationen nach der Größe / Genomteil
--

Merkmal	Genommutation	Chromosomenmutation	Genmutation
Definition	Veränderung der Chromosomenzahl	Veränderung der Chromosomenstruktur	Veränderung der Basensequenz eines Gens
Ebene	Ganzes Genom	Teil eines Chromosoms, mehrere Gene	Einzelnes Gen
Beispiele	Trisomie 21	Philadelphia-Chromosom	Sichelzellanämie Mukoviszidose

iii) bezüglich Verlagerung, Zugewinn oder Verlust von genetischem Material (Translokation, Inversion, Insertion, Duplikation, Deletion),

Tabelle 3. Einteilung von Mutationen nach	
Mutationsart	Beschreibung
Translokation	Austausch oder Verlagerung von Chromosomenabschnitten zwischen nicht-homologen Chromosomen
Inversion	Chromosomenabschnitt herausgetrennt und um 180° gedreht wieder eingebaut
Insertion	Einbau eines zusätzlichen DNA-Abschnitts in ein Chromosom
Duplikation	Verdopplung eines Chromosomenabschnitts
Deletion	Verlust eines Chromosomenabschnitts

iv) der Auswirkung auf Proteinebene oder v) auf den Phänotyp.

Tabelle 4. Einteilung von Mutationen nach funktioneller Auswirkung		
Kategorie	Typ	Beschreibung
Funktionelle Auswirkung auf Protein	Missense-Mutation	Austausch einer Aminosäure → veränderte Proteinstruktur oder -funktion
	Nonsense-Mutation	Bildung eines Stopcodons → verkürztes, meist inaktives Protein
	Silent-Mutation	Keine Änderung der Aminosäure → meist ohne funktionelle Auswirkung
	Frameshift-Mutation	Leserasterverschiebung durch Insertion oder Deletion → verändertes Protein
	Splice-Site-Mutation	Beeinträchtigung der RNA-Prozessierung → fehlerhafte Proteinbildung
	Regulatorische Mutation	Änderung in Kontrollregionen (Promotor/Enhancer) → veränderte Genexpression
biologischer Wirkung	Loss-of-Function	Verminderte oder fehlende Proteinaktivität
	Gain-of-Function	Überaktive oder neuartige Proteinaktivität
	Dominant-negativ	Mutiertes Protein hemmt das normale Wildtyp-Protein

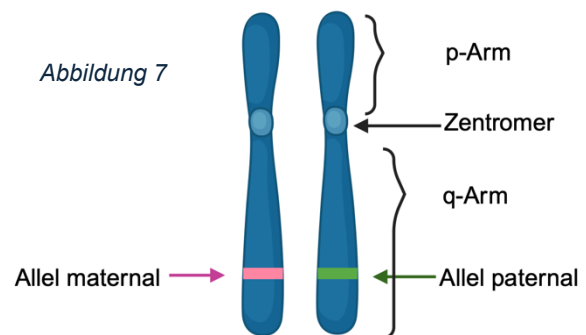
6.3.3. Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

SNPs entsprechen Veränderungen eines singulären Basenpaares einer DNA-Sequenz und müssen in zumindest einem Allel mit einer Populationsfrequenz von ein

Prozent auftreten (liegt die Populationshäufigkeit unter ein Prozent, spricht man von einer seltenen genetischen Variante).(72) SNPs sind meist nicht krankheitsrelevant. In der Rheumatogenetik ergeben sich jedoch einige wesentliche Assoziationen: i) Aspekte zur Pharmakogenetik von DMARD, ii) in der Entwicklung von genetischen Risiko-Scores, oder III) betreffen direkt Immunregulation, Antigenpräsentation und Signal-Pathways, welche in der Pathogenese von AI relevant sind.(36, 73-75) Als spezifisches Beispiel können Polymorphismen der HLA-DRB1-shared epitope Allele, wie *04:01 oder*04:04, angeführt werden.(49)

6.3.4. Haploinsuffizienz

Um das Konzept der Haploinsuffizienz zu verstehen, ist es wesentlich über Allele, Gendosis und die potenziellen Auswirkungen von genetischen Varianten in einem Allel zu wissen. Grundsätzlich besitzt jedes Individuum zwei Kopien (Allele) eines Gens. Eine wird dabei jeweils vom Vater (paternal), die andere von der Mutter (maternal) vererbt. Die nebenstehende Abbildung 7 zeigt dies schemahaft.



Die große Mehrheit der Allele ist rezessiv.(76) Das bedeutet ein intaktes Allel (die halbe normale Gendosis) ist für die ausreichende Entstehung des Genproduktes (zum Beispiel ein Protein) genügend. Weiter gedacht bedeutet dies, dass ein normales Allel für die Entwicklung eines normalen Phänotyps ausreicht und der Verlust des zweiten keine Auswirkungen auf diesen hat.(77) Dies trifft jedoch nicht auf alle Gene bzw. deren Produkt zu. Dies bedeutet, dass für diese Gene die volle Gendosis notwendig ist, um eine für den Organismus ausreichendes Produkt bereitzustellen. Sollte nur ein Allel relevant verändert sein, so kann sich kein normaler Phänotyp entwickeln. Die Definition der Haploinsuffizienz beschreibt die Intoleranz eines Gens gegenüber dem Verlust oder Funktionsverlust eines Allels in einem diploiden Organismus.(77)

Haploinsuffizienz von Genen ist für die Genese von AI bereits mehrfach beschrieben. Als für Rheumatologen*Innen relevantes Beispiel sei die Haploinsuffizienz von PTPN22 angeführt, welche zu einer im Kindesalter manifest werdenden Autoimmunität führt und für Erkrankungen wie das Evans Syndrom oder einen Systemischen Lupus bedingen kann.(78)

6.4. Exposom

Der Begriff Exposom wurde 2005 erstmals von Wild, CP eingeführt und in den folgenden Jahren modifiziert.(79) Es wird heute als die Summe und Integration aller, im Laufe unseres gesamten Lebens, auf das Genom wirkender externer und interner Determinanten betrachtet.(80) Die Exposom-Forschung versucht durch die systematische Erfassung von Umwelt- und Lebensstilfaktoren, die Genes multifaktorieller Erkrankungen, zu erfassen. Vereinfacht – Exposom-Forschung erfasst, so dies möglich ist, die Gesamtheit aller Umweltfaktoren und biologischen Reaktionen darauf. Das Verständnis des Exposoms und die Art der Interaktion mit dem Genom, ist der Schlüssel zur Prävention und Behandlung zahlreicher Erkrankungen.(81) Ohne die Berücksichtigung dieser Erkenntnis ist eine moderne, personalisierte Medizin kaum vorstellbar. Als Beispiel für ein klassisches Beispiel in der Rheumatologie sei hier das Zigarettenrauchen erwähnt.

6.5. Genomik

Das Genom wird als die Gesamtheit aller Nukleinsäure-Sequenzen, welche die Erbinformation eines Lebewesens ausmachen, definiert. Die moderne Genomik versucht neben der Struktur von Einzelgenen, insbesondere das gesamte Netzwerk von Genen und ihren Wechselwirkungen zu beleuchten. Sie kann in Teilbereiche wie strukturelle und funktionelle Genomik, Pharmakogenomik und Metagenomik unterteilt werden.

Neben der raschen, Phänotypen basierten Diagnose rheumatologischer Erkrankungen, wird es zunehmend wichtiger auch deren genetischen Grundlagen zu kennen, da diese einen relevanten Einfluss auf Schweregrad und somit Prognose der Erkrankung haben. Auch die Differentialdiagnostik kann eine Herausforderung darstellen, da Krankheitsbilder sich initial mit unspezifischen Manifestationen oder überlappender Symptomatik präsentieren.(15) Oftmals ist eine korrekte Diagnose nur mehr durch den Nachweis spezifischer genetischer Varianten möglich. Als Beispiele seien hier monogenetische Autoinflammationssyndrome angeführt.

Rheumatologen verfügen über eine Vielzahl von Therapeutika zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen, verlassen sich jedoch nach wie vor weitgehend auf ein Verfahren von Versuch und Irrtum, um die Behandlung einzelner Patienten zu optimieren.(82) Die moderne Forschung gewährt bereits heute Einblicke, wie genetische Varianten, den Schweregrad, aber auch das Ansprechen auf Behandlung beeinflussen. Insbesondere Letzteres kann zur Etablierung, einer bereits von Beginn

an, personalisierten Therapie beitragen. Neben der Findung des optimalen Medikaments für ein Individuum, könnte aufgrund genetischer Varianten auch eine bereits initial korrekte Dosierung etabliert werden.(15) Eine auf den Genotyp abgestimmte Therapie könnte zu einem schnelleren Wirkeintritt, weniger Nebenwirkung, geringerer Schädigung von Geweben, und zu verbesserten Überlebensraten bei verbesserter Lebensqualität, beitragen.

6.6. Epigenomik

Die Epigenomik befasst sich mit der Gesamtheit aller epigenetischen Modifikationen, wie DNA- und RNA-Methylierung, Histon-Modifikation und ncRNA. Als epigenetische Veränderungen werden potenziell vererbare Modifikationen von Genexpression und Genfunktion, welche unabhängig von Veränderungen der DNA-Sequenz auftreten, bezeichnet. Die korrespondierenden epigenetischen Proteine, welche die DNA oder / und die Histone, durch das Anhängen oder Entfernen spezifischer chemischer Moleküle modifizieren, werden als „writers“ und „erasers“ bezeichnet.(83) Zusätzlich gibt es Proteine die als „readers“ bezeichnet werden, welche die epigenetischen Markierungen erkennen und die Genaktivität regulieren.(83)

Die Pathogenese rheumatologischer Erkrankungen ist komplex und lässt sich nicht allein durch genetische Varianten erklären. Epigenetische Veränderungen, oftmals durch das Exposom bedingt, spielen eine immanente Rolle bei der Genese.(84, 85)

Da bei unterschiedlichen AI epigenetische Veränderungen nachgewiesen wurden, könnte die Entwicklung innovativer, hierauf abzielender Therapeutika, zu einer hohen Spezifität und Effektivität in der Behandlung beitragen.

6.6.1. DNA- und RNA-Methylierung

Unter Methylierung versteht man die chemische Koppelung oder Entkoppelung von Methylgruppen, vorzugsweise an Cytosin Residuen in CpG Dinukleotiden. Diese CpG Sequenzen clustern in sogenannten CpG Inseln, welche zu 70 Prozent im Bereich der Promotorregion von Genen zu finden sind.(86) Dies führt zu Hyper- und Hypomethylierung dieser Genabschnitte. Die Methylierung von Nukleinsäuren ist ein dynamischer Prozess, welcher durch Umweltfaktoren, wie Rauchen oder Medikamente, beeinflusst werden kann.(87) In der Pathogenese von AI spielen diese Prozesse jedenfalls eine essenzielle Rolle.

Methylierung der DNA führt zu einer Änderung der Chromatinstruktur selbst und diese wiederum zu Modifizierungen bei der Transkription. Auf der Ebene der DNA kann eine Hypomethylierung im Bereich der Promotoren proinflammatorischer Gene

zu deren Überexpression und nachfolgend zur exzessiven Entstehung inflammatorischer Zytokine und Aktivierung von Immunzellen beitragen.(88) Eine Hypermethylierung trifft im Rahmen von rheumatologischen Erkrankungen zum Beispiel Regulatorgene bzw. Gene mit antiinflammatorischer Potenz und hat einen dämpfenden Effekt auf diese. Insgesamt entsteht eine epigenetische Dysbalance, welche zu einem Überwiegen der proinflammatorischen Faktoren führt.(85) Methylierungsprozesse der DNA bestehen oft langfristig, werden jedoch im Rahmen der Embryogenese weitgehend gelöscht (epigenetischer Reset). Als Ausnahme von dieser Regel sind imprinted genes anzumerken, bei welchen die epigenetische Veränderung an die Nachkommen weitergegeben wird.

Methylierungen auf Ebene der RNA, bzw. solche die die Translation beeinflussen, führen zu alternativen Splicing, zu Änderungen der Translationseffizienz und beeinflussen die Stabilität von mRNAs oder deren Transport. Neben der mRNA bestehen jedoch auch Einflüsse auf tRNAs und rRNA, sowie auf die Entstehung von miRNAs. Die Gesamtheit dieser Prozesse hat somit eine signifikante Auswirkung auf die Entstehung, Reifung, Degradation, Lokalisation, sowie Translation von RNAs und somit auf die Proteinbiosynthese.(85) Im Gegensatz zur DNA-Methylierung, ist jener im Bereich der RNA deutlich dynamischer.

Methylierungsmuster könnten zukünftig, wie bei malignen Erkrankungen, sowohl in der Diagnose, als auch in der Prognoseabschätzung, sowie Therapie von AI relevant werden.(89)

6.6.2. Histon Modifikationen

Histone könne insbesondere durch (De)Methylierung und (De)Acetylierung modifiziert werden. Weiter Modifikation von Histonen kann via Phosphorylierung und Ubiquitinierung erfolgen.

Methylierung von Histonen, kann abhängig von ihrem Ausmaß und dem Ort, entweder die Transkription inhibieren (transcriptional silencing) oder fördern. Bezüglich der Auswirkung von Histon-Methylierung und Demethylierung auf rheumatologische Erkrankungen liegen aktuell nur sehr limitierte Daten vor.

Die Acetylierung von Histonen führt meist zu einer Auflockerung der Chromatinstruktur und damit zu einer Erleichterung der Transkription. Während eine Deacetylierung in der Regel zu einer Verdichtung der Chromatinstruktur beiträgt. Als therapeutische Angriffspunkte in der Therapie rheumatologischer Erkrankungen, könnten jene Enzyme dienen, die für die diese Acetylierungsvorgänge notwendig

sind. Diese Proteine werden als Histon-Acetyltransferasen bzw. Histon-Deacetylasen bezeichnet. In Tierversuchen konnte die antiinflammatorische Potenz von Inhibitoren der Histon-Deacetylasen bereits mehrfach gezeigt werden.(90)

6.6.3. MicroRNAs (miRNA)

miRNAs bestehen meist aus 22 Nukleotiden und werden nicht translatiert. Sie spielen jedoch eine wesentliche Rolle im Translationsprozess. Durch Interaktion mit mRNA führen diese miRNAs entweder zur beschleunigten Degradation der mRNA oder aber zur Suppression der Translation und somit der Proteinentstehung. Zusätzlich sind miRNAs auch in die interzelluläre Kommunikation involviert.(91) Die Gesamtheit der miRNAs formt somit ein komplexes regulatorisches Netzwerk, welches essenziell für zentrale biologische, aber auch inflammatorische Prozesse ist. Angesichts des Nachweises der gewebsspezifischen und zeitlich modulierten Expression miRNAs bei AI, ist von einer Schlüsselrolle in der Pathogenese rheumatologischer Krankheiten, auszugehen.(92) Aufgrund der sehr spezifischen Veränderungen des miRNA-Pools bei differenten Erkrankungen, bzw. Krankheitsphasen, könnten miRNAs einen vielversprechenden therapeutischen Angriffspunkt darstellen oder als diagnostische oder prognostische Biomarker dienen. miRNA basierte Therapien befinden sich bereits im Stadium der klinischen Testung bei malignen Erkrankungen und zeigen in Tiermodellen vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von rheumatologischen Krankheitsbildern.(93)

6.7. Transkriptomik

Als Transkriptom wird die Gesamtheit aller Transkripte und somit die gesamte RNA (mRNA, tRNA, rRNA, miRNA) bezeichnet. Die Transkriptomik untersucht welche Gene, in welchem Ausmaß exprimiert werden und welche Faktoren zu einer Änderung der Genexpression beitragen. Neben der Analyse des gesamten Transkriptoms, ist es ebenso möglich, lediglich die RNAs einer einzelnen Zelle zu untersuchen. Insbesondere Letzteres hat zu einem besseren Verständnis geführt, welche Rolle einzelne Zellpopulationen in der Pathogenese von Erkrankungen spielen und ermöglicht hierdurch auch die Entwicklung neuer Therapieansätze oder die Vorhersage eines Therapieansprechens.(94-97)

6.8. Proteomik

Als Proteom bezeichnet man die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus bzw. einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Proteomik beschäftigt sich mit der

Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen, sowie der Struktur und Funktion. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit zur Identifikation von Proteinen, welche mit Krankheitsaktivität, Prognose und Therapieansprechen korrelieren.(98, 99)

Wesentlich in der Rheumatologie ist auch die Erfassung von Posttranslationalen Modifikationen, wie einer Citrullinierung. Als klinisch relevantes Beispiel seien hier die ACPA angeführt.

Proteomische Parameter unterstützen Rheumatologen*Innen bereits in der Diagnose, der Prognoseabschätzung und auch der Therapieauswahl bei rheumatologischen Erkrankungen.(100)

6.9. Metabolomik

Das Metabolom umfasst alle charakteristischen Stoffwechseleigenschaften eines Organismus. Die Metabolomik identifiziert und quantifiziert alle Metaboliten und ihre Wechselwirkungen.

Die Untersuchung von Stoffwechselfparametern im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen bzw. im Therapieverlauf, könnte die Diagnose, die Prognoseabschätzung unterstützen, aber auch das Therapiemonitoring und die Auswahl der richtigen Medikamente optimieren.(101)

6.10. Multi-Omics

Multi-Omics ist der Versuch alle zuvor besprochen Teilgebiete zusammenzufassen und durch diese Analyse ein umfassendes Verständnis von biologischen Systemen, hier von rheumatologischen Erkrankungen, zu erlangen. Nur durch diesen integrativen Ansatz wird es zukünftig möglich sein, bei komplexen Krankheiten, eine personalisierte Diagnose, Prognose und Therapien zu etablieren. Neben der Nutzung von Hochdurchsatztechnologien, ist in diesem Kontext, auch der verstärkte Einsatz der KI unabdingbar, um die anfallenden Datenmengen zu verarbeiten und zu nutzen.

Abbildung 8 (in Anlehnung an Boer, CG) verdeutlicht das komplexe Zusammenwirken von externen Risikofaktoren, Genom, Epigenom, Transkriptom, Proteom und Metabolom.(102) Hierdurch soll die Relevanz eines Multi-Omic-Ansatzes bei der Erforschung von Krankheitsmechanismen, aber auch bei modernen

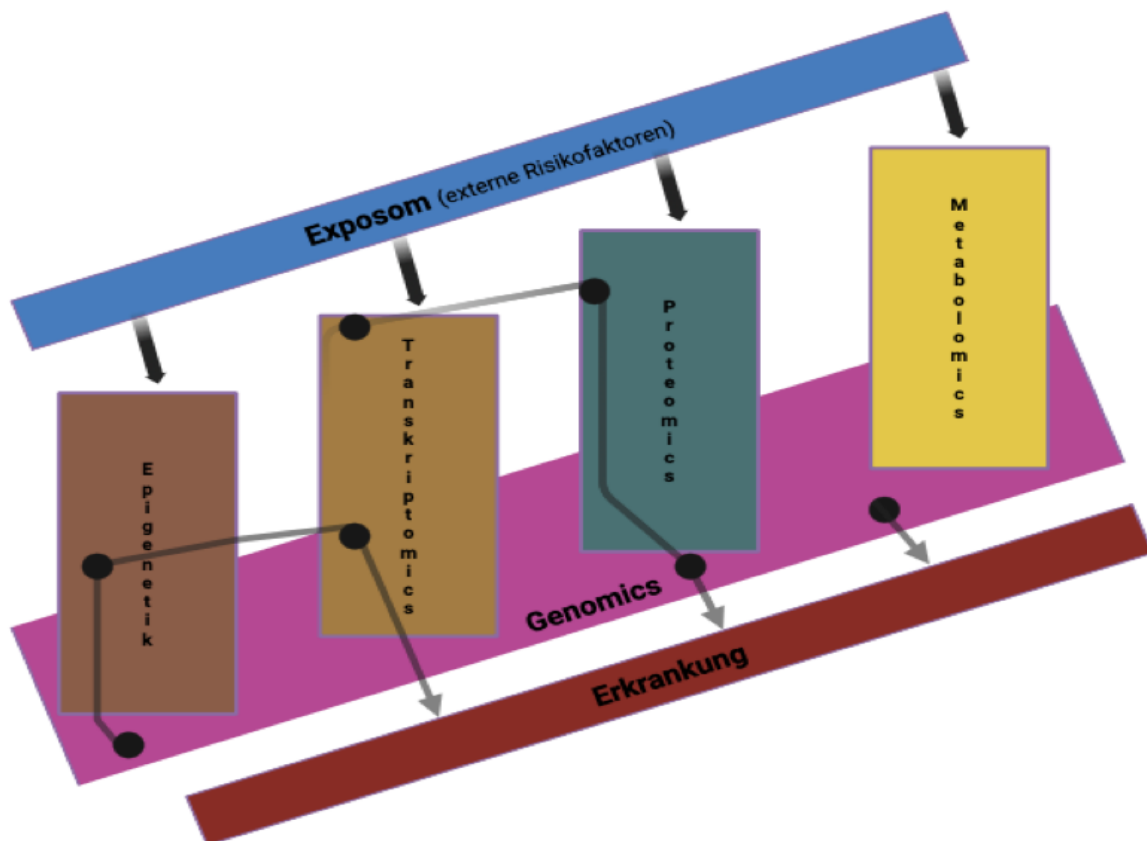


Abbildung 8

Therapieansätzen verdeutlicht werden.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass ein Multi-Omics Ansatz in der Erforschung aber auch in der klinischen Routine, aktuell zahlreiche Limitationen aufweist. Donlin, LT et al. weisen in diesem Kontext auf folgende Probleme hin: i) die Heterogenität rheumatologischer Krankheitsbilder macht eine präzise Diagnose teilweise unmöglich; ii) die Bedeutung genetischer versus umweltbedingte Faktoren ist unklar; iii) wir besitzen ein ungenügendes Wissen über die molekularen und zellulären Treiber rheumatologischer Krankheiten; iv) die Kenntnis über die Ursachen des variablen Ansprechens auf unterschiedliche Therapien ist rudimentär.(2)

6.11. Penetranz und Expressivität

Das menschliche Genom zeichnet sich durch eine große Bandbreite individueller genetischer Varianten aus und unterscheidet sich in 4 bis 5 Millionen Stellen vom Referenzgenom.(103) Obwohl die meisten dieser Abweichungen in der Population

häufig auftreten und funktionell als neutral gewertet werden, weist jeder Mensch etwa 85 heterozygote und 35 homozygote Protein trunkierende, und somit potentiell funktionell relevante Varianten, auf.(104) Das unterschiedliche Personen mit identer genetischer Ausstattung nicht erkranken, nicht im selben Lebensalter erkranken oder unterschiedliche Schweregrade einer Krankheit aufweisen, erklärt sich durch Penetranz, variable Expressivität und Pleiotropie. Trotz der Tatsache, dass Penetranz, Expressivität und Pleiotropie drei unterschiedliche Konzepte repräsentieren, überlappen sich ihre Effekte in der biologischen Realität häufig.(105) Diese ineinandergreifenden Mechanismen erklären, warum phänotypisch gesunde Eltern, pathogene Varianten an betroffene Kinder weitervererben, bzw. warum Genome von Gesunden eine signifikante Zahl, vermeintlich schädlicher, Varianten aufweisen.(106, 107) Im klinischen Alltag ist es daher oft schwierig den Ursprung unterschiedlicher Phänotypen von Erkrankungen festzumachen.(105)

6.11.1. Penetranz

Die Penetranz wird als Anzahl jener Individuen mit einem bestimmten Genotyp, welche auch den zugehörigen Phänotyp zeigen. Es wird zwischen vollständiger und unvollständiger Penetranz unterschieden. Ersteres bedeutet, das alle Personen mit einem zum Beispiel krankheitsverursachenden Genotyp auch symptomatisch werden. Letzteres meint, dass nicht alle Träger eines Erbmerkmals den zugehörigen Phänotyp ausprägen.(105) Inkomplette Penetranz ist sowohl für homozygote, als auch heterozygote Vererbungsmuster nachweisbar.

Klassische rheumatologische Krankheitsbilder sind polygener / multifaktorieller Natur und weisen keine vollständige Penetranz auf.

Als Beispiel für unvollständige Penetranz eines Erbmerkmals, aus der Rheumatologie, kann HLA-B27 dienen. In der europäischen Bevölkerung liegt die Prävalenz der HLA-B27 positiven Personen zwischen vier und vierzehn Prozent, mit einem deutlichen Nord-Süd-Gefälle. Von diesen erkranken jedoch lediglich fünf bis 10 Prozent an einer ankylosierenden Spondylitis (AS). (108) Tabelle 5 listet die Prävalenz von HLA-B27 und die Prävalenz der Individuen, welche an einer AS erkranken, in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, auf.

Tabelle 5. HLA-B27-Prävalenz versus AS-Prävalenz			
Studie / Quelle	Population / Region	HLA-B27-Prävalenz	AS-Prävalenz HLA-B27-Pos.
Braun J et	Deutschland /	~8 %	~5 %

al.(109)	Mitteleuropa		
Khan MA et al. (110)	USA (weiß)	7,5 %	~7 %
Reveille JD et al.(111)	USA, gemischte Ethnien	6,1 % gesamt; 7,5 % weiße	~5–8 %
Cortes A et al.(112)	Europa + Asien	variabel	5–10 %
Reveille JD et al.(108)	global	0,1–14 %	5–10 %
Reveille JD et al.(108)	Ostasien	0,3–9 %	< 1–2 %
Reveille JD et al.(108)	Indigene Populationen Nordamerika	bis 50 %	10–15 %
Reveille JD et al.(108)	Subsahara-Afrika	< 1 %	< 0,5 %

Weitere rheumatologische Erkrankungen, die RA, die Psoriasisarthritis (PsA), der systemische Lupus (SLE) oder die systemische Sklerose (SSc), weisen trotz relevanter genetischer Prädisposition, eine deutlich niedrigere Penetranz als die AS auf.

6.11.2. Expressivität

Idente Genotypen können im Phänotyp eine sehr variable Ausprägung zeigen. Bezogen auf Erkrankungen heißt das, dass trotz gleicher genetischer Prädisposition der Schweregrad der Erkrankung in unterschiedlichen Individuen stark variiert.

Da klassische rheumatologische Krankheitsbilder meist eine polygenetische Grundlage haben und stark durch das Exposom beeinflusst werden, kann die variable Expressivität unterschiedlicher Gene oft nicht klar erkannt werden. Als Beispiele könnten die Allele HLA-DRB1*01 und HLA-DRB1*04 bei der RA angeführt werden. Diese gehen signifikant häufiger mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung einher, werden jedoch ebenso bei milden Verläufen nachgewiesen.(113) Besser ist die Wertigkeit einer variablen Expressivität bei monogenetischen Krankheiten zu erkennen. Beispielhaft sei hier das VEXAS angeführt. Somatische Mutationen im UBA1-Gen führen zu unterschiedlichen klinischen Symptomen, differenter Prognose und Krankheitsbeginn.(114)

Das Potenzial aktueller Technologien wie jene des Whole-Genome-Sequencing (WGS), um Personen mit einem Risiko für genetische Erkrankungen zu identifizieren, ist enorm. Jedoch stellen unvollständige Penetranz und variable Expressivität eine Herausforderung für Kliniker dar. Probleme ergeben sich insbesondere dann, wenn ein Zufallsbefund ohne vorherige klinische Hinweise nachgewiesen werden. Dies führt zu Unsicherheit darüber, ob sich ein klinischer Phänotyp entwickeln wird und falls ja, wann. Dieses Problem wird besonders deutlich, wenn nicht ausgewählte Bevölkerungsgruppen oder Individuen (ohne spezifische Symptome) getestet werden.(105)

6.12. Pleiotropie

Pleiotropie (oder Polyphänie) bezeichnet die Ausprägung unterschiedlicher Phänotypen, welche durch ein singuläres Gen bedingt sind.(115) GWAS Untersuchungen zeigten auf, dass zahlreiche Genloci Varianten beinhalten, die mit mehreren zum Teil sehr unterschiedlichen Phänotypen assoziiert sind. Diese werden cross-phenotype Assoziationen (CP) bezeichnet.(116) CP Effekte erklären das gemeinsame Auftreten unterschiedlicher AI in einer Person oder Familie.(66)

Unterschieden werde drei Arten von CP-genetischen Effekten, welche auftreten, wenn eine genetische Variante oder ein Gen mit mehr als einem phänotypischen Merkmal korreliert: biologische Pleiotropie, mediierte Pleiotropie und spurious Pleiotropie.(116) Biologische Pleiotropie bezeichnet den Umstand, dass eine Gene, eine genetische Variante direkt mehr als einen Phänotyp verursacht. Mediierte Pleiotropie tritt auf, wenn ein Phänotyp kausal mit einem zweiten Phänotyp verbunden ist, sodass eine Variante, die mit dem ersten Phänotyp assoziiert ist, indirekt auch mit dem zweiten assoziiert ist. Spurious Pleiotropie zeigt einen Bias auf, welcher eine genetische Variante fälschlicherweise so erscheinen lässt, als sei sie mit mehreren Phänotypen verknüpft.

Als ein für Rheumatologen*Innen relevantes pleiotropes Gen sei hier PTPN22 angeführt. Der PTPN22 Genlocus ist stark mit mehreren AI assoziiert.(66, 117)

6.13. Varianz

Die Varianz beschreibt unterschiedliche Genotypen in einer Population. Sie ist ein Maß der genetischen Vielfalt in einer Gruppe von Individuen.

In der Rheumatologie spielt die genetische Varianz eine zentrale Rolle für Genese, Ausprägung (Schweregrad) und des Ansprechens auf Therapien. Kenntnis der

genetischen Varianz die Stratifizierung des Erkrankungsrisikos, der Prognose und des Therapieansprechens mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit.(49)

6.14. Klassische Sequenzierverfahren

Im nachfolgenden Abschnitt wird lediglich auf die Sanger Sequenzierung (SS) eingegangen, da andere Methoden, wie zum Beispiel die Fluoreszenz insitu Hybridisierung, keine große Rolle für die Diagnostik von AI oder monogenetischen Krankheitsbildern haben.

Die SS wurde in den 1970er Jahren von Sanger F, et al. als Methode zur Bestimmung der Nukleotidsequenz eingeführt und diente lange als Goldstandard für die Diagnostik monogenetischer Erkrankungen.(27, 51, 118) Sie stellt ein PCR basiertes Verfahren dar, das eine einzelsträngige DNA als Matrize nutzt und bei welchem spezielle, markierte Nukleotide (ddNTPs) zu einem Kettenabbruch führen. Hierdurch entstehen DNA-Fragment unterschiedlicher Länge, die jeweils mit einem ddNTP enden und nachfolgend mittels Kapillarelektrophorese, entsprechend ihrer Länge, aufgetrennt werden. Nachfolgend werden die mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierten ddNTPs detektiert und daraus die Nukleotidsequenz bestimmt. Die Nukleotidsequenz muss Exon für Exon bestimmt werden, was die Automatisierung limitiert. Die SS liefert Sequenzlängen von 500 bis 1000 Basenpaaren und zeichnet sich durch eine hohe Genauigkeit aus. Die fehlende Möglichkeit zur Automatisierung limitiert den Einsatz der SS, im Zeitalter von NGS, auf die Untersuchung einzelner Gene, die Validierung von Ergebnissen der NGS, sowie auf Kontrollsequenzierungen.(119) Sie stellt bei der Untersuchung monogenetischer Erkrankungen, bei welchen es dem Kliniker möglich ist, exakt nach einem Gen, bzw. wenigen Genen zu fragen, noch immer eine effiziente und kostengünstige Methode dar.

6.15. Next-Generation-Sequenzierung (NGS)

6.15.1. Anwendungsbereiche

Die Anwendungsbereiche des NGS sind vielfältig und ermöglichen neben der Untersuchung des Genoms auch die Analyse des Transkriptoms und Epigenoms.

Genomische Analysen umfassen das Whole-Genom-Sequenzierung (WGS), das Whole-Exom-Sequenzierung (WES) und Targeted-Sequenzierung (TS).

Beim WGS erfolgt die Sequenzierung des gesamten Genoms eines Organismus. Hierbei können genetische Varianten sowohl im Bereich der Protein codierenden (Intron), als auch der nicht für Proteine codierenden Abschnitte (Exom) des Genoms,

identifiziert werden. Damit können im Idealfall auch seltene pathogene Varianten, wie zum Beispiel splice-site-Mutationen, detektiert werden. Ein Nachteil sind die hohen Kosten, die immensen Datenmengen, welche hierbei generiert werden und die Entdeckung inzidenteller Varianten, welche bezüglich ihrer Signifikanz nicht abschließend beurteilt, werden können (VUS).

Das WES untersucht zielgerichtet den für Proteine codierenden Teil des Genoms, welches den Hauptteil der krankheitsrelevanten genetischen Varianten inkludiert. Die entstehende Datenmenge beträgt, im Vergleich zu jener des WGS, nur ein bis zwei Prozent. Durch die Fokussierung auf das Exom ist dieses Verfahren einerseits kostengünstiger und erlaubt andererseits eine höhere Sequenziertiefe, was zu einer Steigerung der Datenqualität führt.

Beim TS werden gezielt spezifische Gene oder Genpanels untersucht. TS wird zur Analyse von Mutationen in einzelnen krankheitsverursachenden Genen oder Gengruppen eingesetzt. Beispielhaft sei die Untersuchung von erblichen Tumorsyndromen oder suszipierten monogenetischen Krankheitsbildern angeführt. Durch die geringen, generierten Datenmengen ist TS ein kostengünstiges Verfahren, welches die Analysezeiten verkürzt und die Dateninterpretation erleichtert. Als konkrete Beispiele für TS können auch sogenannte Hotspot-Panels angeführt werden. Bei diesen werden ausschließlich spezielle Mutations-Hotspots untersucht. Hotspot-Panels sind sehr fokussiert, zeichnen sich durch eine hohe Sequenziertiefe und geringe Kosten aus. Sie kommen aktuell vor allem in der Onkologie und Hämatologie zum Einsatz. In der Rheumatologie könnte diese Hotspot-Panels zur Diagnose von autoinflammatorischen Erkrankungen eingesetzt werden.(120, 121)

NGS ermöglicht auch die Sequenzierung der RNA und kann entsprechend zu Analysen des Transkriptoms herangezogen werden. Dies ermöglicht unter anderem die Untersuchung von Genexpressionsprofilen, die Identifizierung krankheitsverursachender Transkriptvarianten oder die Charakterisierung von Wegen der Signaltransduktion.

Auch epigenetische Veränderungen können mittels NGS untersucht werden. Als Beispiele sei hier die Methylierungsanalyse mittels Bisulfit-Sequenzierung, der Nachweis von Histonmodifikationen mittels Chromatin-Immunoprecipitation-Sequencing und die Untersuchung bezüglich der Zugängigkeit von Chromatin unter Verwendung des Assay for Transposase-Accessible-Chromatin angeführt.

6.15.2. Methode

NGS ist das Synonym für eine Gruppe moderner Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien, welche die parallele Sequenzierung von Millionen DNA-Molekülen gleichzeitig ermöglichen.

Wesentliche methodische Schritte sind DNA-Extraktion, Library Präparation, Cluster Generierung, Sequenzierung und die Bioinformatik gestützte Datenauswertung. Nachstehende Abbildung zeigt den schematischen Workflow anhand der Illumina-Technologie (<https://emea.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html>).

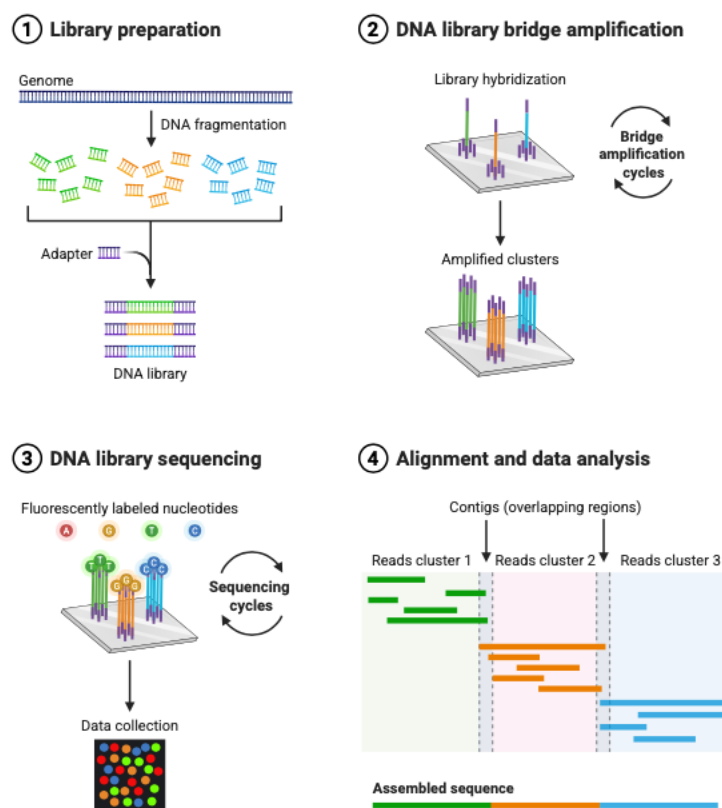
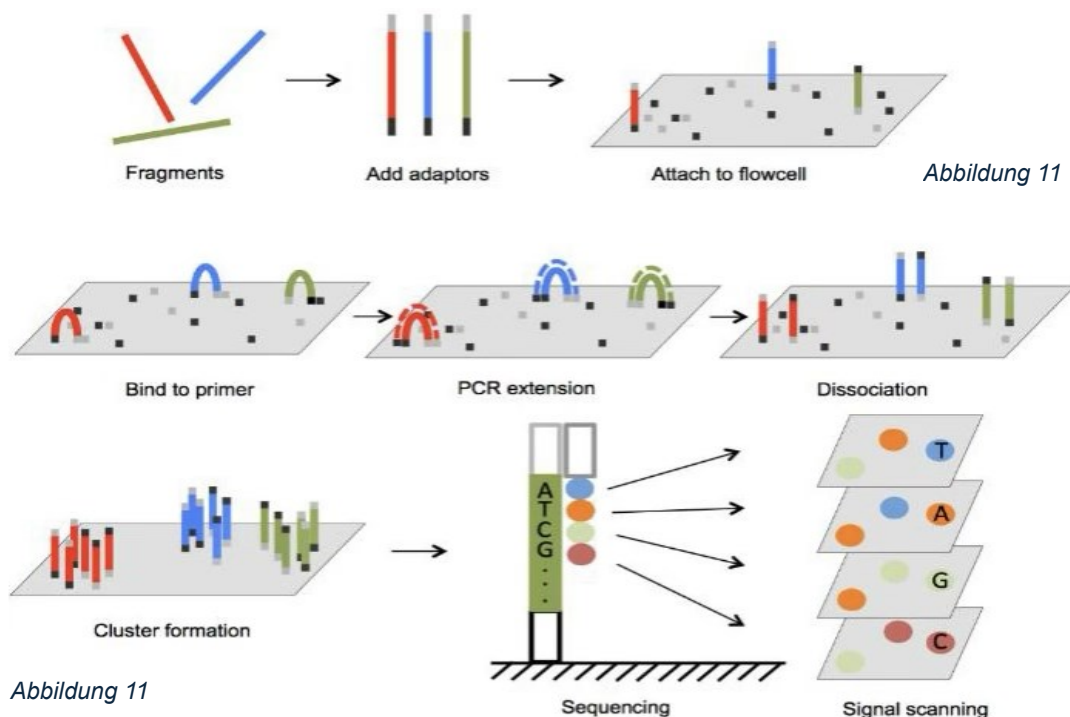


Abbildung 9

Die Erstellung der Library, aus Fragmenten der zu untersuchenden DNA ist ein zentraler Schritt für das NGS. Primär wird hierzu die Ausgangs-DNA mechanisch oder enzymatisch in Fragmente definierter Länge (150 bis 600 Basenpaare abhängig der verwendeten Sequenziertechnologie) zerlegt. Die nächsten Schritte werden als End-Repair und A-Tailing bezeichnet. Hierbei werden die Enden der DNA-Fragmente geglättet und am 3'-Ende eine Adenin-Base angehängt. Nachfolgend wird an jedes Fragment eine Adaptersequenz ligiert, welche Bindungsstelle für die Sequenzier-Primer und Sequenzen zur Anheftung an die Flowcell enthalten. Meist werden zusätzlich Barcode-Sequenzen ligiert, die die gleichzeitige Sequenzierung mehrerer

Proben im Rahmen eines Sequenzierlaufes erlauben (Multiplexing). Optional kann eine PCR-Amplifikation der DNA-Library erfolgen. Abschließend erfolgt eine Qualitätskontrolle, da nur Bibliotheken mit gleichmäßiger Fragment-Verteilung und Adapter-Ligation qualitativ hochwertige Sequenzier-Ergebnisse liefern.

Nächster wesentlicher Schritt ist die Cluster-Generierung auf einer sogenannten Flowcell. Dabei handelt es sich um eine mit Oligonukleotiden, die komplementär zu den Adaptoren der DNA-Library aufgebaut sind, beschichtete Platte. Nach Aufbringung der DNA-Fragmente, hybridisieren diese daher an die Oligonukleotide. Danach die (Bridge-)Amplifikation durch eine DNA-Polymerase, bei welcher jedes DNA-Fragment lokal vervielfältigt wird. Nach Denaturierung verbleiben zwei einzelsträngige DNA-Abschnitte, welche als Matrize für weitere Amplifikationen verwendet werden. Durch diesen Prozess werden an vielen Loci der Flowcell Cluster



<https://www.bmkgene.com/dnarna-sequencing-illumina-sequencer-product/>
aus identen DNA-Fragmenten generiert.

Bei der nun folgenden Sequenzierung dienen die DNA-Einzelstränge der Cluster als Matrize. Bei jedem nun erfolgendem Sequenzierzyklus wird ein komplementäres, fluoreszenzmarkiertes Nucleotid eingebaut. Zusätzlich erfolgt nach jedem Schritt eine optische Detektion der Fluoreszenzsignale, parallel für Millionen differenter Cluster. Da jede eingebaute Base (Adenin, Guanidin, Cytosin, Thymin) mit einer anderen „Farbe“ markiert ist, kann für jedes DNA-Fragment bzw. jeden Cluster die

Basenabfolge ermittelt werden. Die Umwandlung der Fluoreszenzsignale in die Basenfolge (Base-Calling) erfolgt bioinformatisch.

Der letzte wesentliche Schritt ist die Analyse der gewonnenen Daten. Primär werden die generierten Reads am Referenzgenom ausgerichtet. Durch diesen als Alignment / Mapping bezeichneten Prozess, wird die Position jedes Reads im (Referenz)Genom bestimmt. Nachfolgend werden die Unterschiede in der DNA-Sequenz der Reads und des Referenzgenoms ermittelt. Dies führt zur Ermittlung genetischer Varianten in der untersuchten DNA und wird als Variant-Calling bezeichnet. Durch das Variant-Calling können SNP, Deletionen, Insertionen, Duplikationen, Strukturell- und Kopienzahl-Varianten detektiert werden.

Unter Verwendung bioinformatischer Tools wird zuletzt ermittelt, wie allenfalls gefundene genetische Varianten zu klassifizieren sind.

An dieser Stelle sei explizit darauf verwiesen, dass es neben dem hier beschriebenen Prinzip der Illumina-Technologie (<https://emea.illumina.com>) noch weitere wesentliche NGS-Verfahren gibt. Erwähnt werden müssen unter anderem die Anbieter Oxford Nanopore (<https://nanoporetech.com>), oder PacBio (<https://www.pacb.com>).

Zusätzlich muss angeführt werden, dass neben der DNA mittlerweile auch RNA und Methylierungsmuster über erfasst werden können und somit Analysen des Transkriptoms und Epigenoms möglich sind.

6.15.3. Begriffsdefinitionen

Read – ist die Sequenz eines DNA-Fragmentes, welches im Rahmen des Sequenziervorgangs ausgelesen wird. Unterschieden werden short- (50 bis 300 Basenpaare) und long-Reads (können mehrere Kilobasen lang sein). Erstere zeichnen sich durch die Möglichkeit eines hohen Durchsatzes und eine hohe Basengenauigkeit aus, sind jedoch nicht optimal geeignet, um größere Duplikationen oder strukturelle Varianten zu erfassen. Letztere sind aufgrund ihrer Länge geeignet strukturelle Varianten zu detektieren, weisen jedoch höhere Fehlerquoten pro Einzelbase auf.

Coverage – beschreibt die Anzahl der Reads, welche eine bestimmte Position im gesamten Genom abdecken. Eine Coverage von 10x bedeutet, dass jede Base durchschnittlich zehnmal ausgelesen wurde. Abhängig von der Anwendung ist eine höhere oder niedrigere Abdeckung anzustreben. Beim WGS zum Beispiel eine Coverage von 30 bis 50x, bei Targeted-Panels von 100x.

Sequenziertiefe – beschreibt die Anzahl der Reads, die eine spezifische Position im Genom abdecken. Eine höhere Sequenziertiefe reduziert die Wahrscheinlichkeit für zufällig Sequenzierfehler und ist somit ein relevanter Qualitätsparameter.

Alignment / Mapping – beschreibt den Prozess bei dem die Reads unter Hilfenahme von Computerprogrammen, einer bekannten Sequenz im Referenzgenom, zugeordnet werden.

Variant Calling – stellt einen zentralen Schritt in der Auswertung von NGS-Daten dar. Hierbei werden individuelle genetische Varianten durch Vergleich mit dem Referenzgenom identifiziert (zum Beispiel SNPs).

Variant Annotation – bezeichnet den Prozess der biologischen und funktionellen Bedeutung der im Rahmen des Variant Calling identifizierten genetischen Varianten. Auswirkungen auf die Gen- und Proteinstruktur werden ebenso wie Häufigkeit in einer Population beurteilt. Hierdurch ist es möglich die potenzielle pathogene Bedeutung einer genetischen Variante zu ermitteln.

Phred-Score

6.15.4. Fehlerquellen und Limitationen

Die Fehlerquellen der NGS-Technologie sind vielfältig. Sie können auf technische Probleme der Library-Preparation (unvollständige Fragmentierung, Amplifikationsartefakte), Cluster-Generierung, der Sequenzierung (Einbau falscher Basen) und im Base-Calling (Signalüberlagerung zwischen Clustern) zurückgeführt werden.

Auch die Verarbeitung der gewonnenen Datenmengen (ein NGS-Lauf erzeugt oft mehrere Terabyte) birgt praktische Probleme.

Die Beurteilung dieser Fehlerquellen und ihre Bereinigung erfolgt meist im Rahmen der Befunderstellung, unter anderem durch Humangenetiker und Bioinformatiker. Der genaue Prozess ist daher für zuweisende Rheumatologen*Innen nicht von wesentlicher Bedeutung.

Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln ausgeführt weist jedes Individuum zahlreiche genetische Varianten auf. Die Zuordnung ob einzelne gefundene daher eindeutig pathogen oder benigne sind gelingt daher oft nicht. Viele werden daher als VUS klassifiziert, was den zuweisenden Kliniker vor Interpretationsproblemen stellt.

7. Ausgewählte rheumatologischer Krankheitsbilder

Seit dem Beginn der medizinischen Forschung, versuchen Wissenschaftler*Innen die Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten zu verstehen, um diese zu verhindern oder

zumindest wirkungsvoll und kausal behandeln zu können. Während sich manche Erkrankungen auf einen Auslöser zurückführen lassen, liegt den meisten eine komplexe Interaktion zahlreicher Faktoren zugrunde.

Einzelne Individuen erben genetische Varianten welche unmittelbar zu einer Erkrankung führen, oder im Zusammenspiel mit anderen genetischen Varianten, epigenetischen Merkmalen und weiteren Faktoren zumindest das Risiko für eine solche erhöhen. Illustriert wird diese Vielschichtigkeit dadurch, dass weder alle Individuen, welche einem bestimmten Umweltfaktor ausgesetzt sind, oder die identen genetischen Varianten geerbt haben auch tatsächlich erkranken. (122, 123) Insbesondere Zwillingsstudien haben dazu beigetragen diese komplexen Mechanismen aufzuzeigen.(113, 124-126)

Nachfolgend beschriebene Krankheitsbilder stellen bezüglich ihrer Pathogenese eine in sich inhomogenen Gruppe dar. Gemein ist ihnen jedoch das komplexe Zusammenwirken zahlreicher unterschiedlicher Faktoren, welches zur Genese führt. Es wird in den weiteren Unterpunkten versucht für Rheumatologen*Innen wesentliche Aspekte der Genetik dieser Erkrankungen, anhand rezenter Literatur, darzustellen. In Anbetracht der Fülle der rezenten Publikationen sei darauf verwiesen, dass nachfolgend lediglich auf einen kleinen Teil dieser Bezug genommen werden kann.

7.1. Epidemiologie relevanter rheumatologischer Krankheitsbilder

Nachfolgend eine tabellarische Auflistung (Tabelle 6) relevanter Erkrankungen nach ihrer Häufigkeit. Inzidenz- und Prävalenzdaten werden als Durchschnittswerte mehrerer Literaturstellen angegeben.

Tabelle 6. Übersicht rheumatologischer Erkrankungen nach Häufigkeit		
Erkrankung	Prävalenz	Inzidenz
Arthrose	7 %	500–1 000
Gichtarthritis	1–2 %	50–150
Rheumatoide Arthritis	0,5–1 %	20–460
Spondyloarthritis	0,3–0,8 %	5–133
Polymyalgia rheumatica	0,1–0,2 %	20–700 (> 50 J.)
Sjögren-Syndrom	0,06–0,3 %	3–5
Riesenzellarteriitis	0,05–0,1 %	7–22 (> 50 J.)

Systemischer Lupus erythematodes	0,03–0,05 %	1–9
Vaskulitiden	0,00025–0,02 %	0,48–1
Systemische Sklerose	0,005–0,1 %	0,5–6
Myositiden	0,002–0,03 %	0,8–19
Autoinflammatorische Syndrome	< 0,001 %	< 0,1
Literatur (127-151)		

Auffällig in der angeführten Tabelle 6, bzw. in der korrespondierenden Literatur ist einen große Schwankungsbreite von Inzidenz und Prävalenz der angeführten Erkrankungen. Zu einem Teil erklärt sich dies durch die Methodik der Studien (zum Beispiel Verwendung differenter Krankheitsklassifikationen und statistischer Methoden).(152) Wesentlich ist in diesem Kontext jedoch der Unterschied in unterschiedlichen Populationen anzuführen. Die Variabilität in der Inzidenz und Prävalenz rheumatologischer Krankheitsbilder ergibt sich aus einer komplexen Interaktion von genetischer Prädisposition und des Geschlechts, Umwelt- und Lebensstilfaktoren, Demographie der Bevölkerung, sowie der Qualität des bestehenden Gesundheitssystems.(81, 122, 153, 154)

7.2. Arthrose / Osteoarthritis (OA)

Die OA ist die häufigste Gelenkerkrankung mit großer Auswirkung auf das betroffene Individuum aber auch das Gesundheitssystem.(151, 155-157) Aktuell wird weltweit von 500 Millionen Erkrankten ausgegangen und mit einem weiteren Anstieg der Zahlen gerechnet.(151, 158) Charakteristisch für die OA ist ein Verlust von Knorpelgewebe, inflammatorische Veränderungen der Synovia und schlussendlich ein Remodeling des Gelenkes (als Beispiel sein hier knöcherne Anbauten angeführt). Die OA wird je nach Grad der Ausprägung als schwerwiegenden medizinische Problematik betrachtet und führt zu Schmerzen Steifheit und Funktionseinschränkungen, bzw. zum Funktionsverlust.(159) Als Risikofaktoren gelten Alter, Übergewicht, Fehlbelastung, Fehlstellung Verletzungen, entzündliche Prozesse und nicht zuletzt eine genetische Prädisposition. Im Weiteren wird nur mehr auf Letzteres eingegangen.

7.2.1. OA - Genetische Prädisposition

In den letzten Jahren wurden insbesondere anhand von GWAS mehr als 700 Risikogene für die Entwicklung einer OA identifiziert.(160, 161) Eine Übersicht relevanter Gene wird in Tabelle 7 gegeben.

Tabelle 7. Effektor-Gene bei OA (160)	
Kategorie / Signalweg	Beispiele für Effektor-Gene
Knorpelmatrix / ECM	COL2A1, COL11A1, COL6A1, COL6A2, COL27A1, COMP, ACAN, COLGALT2, HSPG2
Signaltransduktion und Entwicklungswege	GDF5, TGFB1, SMAD3, SMAD6, BMP2, BMP6, BMPR1B, WNT3, WNT5A, FGF18, FGFR3, FGFR4, FGFRL1, ALDH1A2, CYP26B1
Transkriptionsfaktoren	RUNX2, SOX9, NFATC1, ARNTL (BMAL1), CLOCK, NR1D1
Entzündungs- und Immunmodulatoren	IL1RN, TNFAIP3, TNF, NFKB1, ITGB3, HLA-Klasse II
Mechanotransduktion und Zellzyklus / Seneszenz	DOT1L, LRP5, LRP6, YAP1, CDKN2B-AS1, GFPT1, PTGS1 (COX1)
Epigenetik und Genexpression	DNMT3B, HDAC4, miR-140, COLGALT2
Circadiane Rhythmik	CLOCK, ARNTL, NR1D1, GFPT1, PTGS1
Gliazell-bezogene Signalwege	NR3C1, COL6A1, PSMB8, PSMC3, TGFB1

Wesentlich für die Entstehung der OA sind neben genetischen Varianten auch epigenetische Faktoren. Hier wurden rezent Arbeiten zu Auswirkungen von DNA-Methylierung, Histonmodifikationen, nicht-kodierenden RNAs und der Chromatin-Architektur auf die Entwicklung und den Progress der OA publiziert. (162-164)

Die gefundenen Gene ermöglichen eine tiefere Einsicht in die Pathogenese der OA, wobei dies nur den ersten Schritt im Verständnis der Ätiologie darstellt. Um weitere relevante Mechanismen zu identifizieren, wird ein Multi-Omics Ansatz notwendig sein. Die Entschlüsselung des Zusammenwirkens von genetischen und epigenetischen Varianten, dem daraus resultierendem Transkriptom, der Gesamtheit der entstehenden Proteine und dem Metabolom, sowie unter Einbezug von Auswirkungen des Exposoms, könnte helfen Targets für eine zielgerichtete Therapie zu identifizieren.(102, 164) Die Anwendung genetischer und epigenetischer Erkenntnisse bei der verdoppelt die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Entwicklung neuer Medikamente.(102, 165)

7.2.2. OA - Therapieoptionen basierend auf Genetik und Epigenetik

In der klinischen Praxis beruht die Therapie der OA heute auf Lebensstilmodifikation, Gewichtsreduktion, Aufklärung der Patienten*Innen, sowie auf Schmerz- und Physiotherapie.(155) Moderne, krankheitsmodifizierende Medikamente sollten insbesondere die strukturelle Progression der OA hemmen.(166)

Aktuell sind bereits zahlreiche Substanzen, welche aufgrund erforschter genetischer / epigenetischer Mechanismen für die Therapie der OA kreiert wurden, in Erprobung. Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Substanzen, welche sich bereits in der Phase klinischer Studien befinden.

Wirkstoff	Mechanismus	Phase	ClinicalTrialsNumber
DFV890	NLRP3-Inflammasom-Inhibitor	Phase II	NCT05618318
MIV-711	Cathepsin-K-Inhibitor	Phase II	NCT02705625
PCRX-201 (FX201)	Intraartikuläre Gentherapie → IL-1Ra-Expression	Phase I	NCT04119687
Sprifermin (rhFGF18)	Fibroblast Growth Factor 18	Phase II	NCT01919164

Publikationen gibt es bereits zum Fibroblast Growth Factor (FGF)18 und zum Cathepsin-K-Inhibitor.(167-171)

Sperifermin ist ein intraartikulär verabreichter, rekombinanter FGF18, welcher zur Proliferation von Chondrozyten und zur Synthese extrazellulärer Knorpelmatrix führt und somit zur Chondrogenese und Knorpelregeneration beiträgt.(172, 173) In den bereits zitierten klinischen Studien konnte eine signifikante Zunahme der Knorpeldicke im Vergleich zu Placebo gezeigt werden.(167)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aufgrund erforschter genetischer / epigenetischer Mechanismen, erstmalig Medikamente mit krankheitsmodifizierender Wirkung auf die OA eine reelle Chance auf eine Zulassung haben. Dies zeigt auch auf wie wesentlich ein Multi-Omics-Ansatz ist.(102)

7.2.3. OA - Genetische Beratung

Eine genetische Beratung wird in den aktuellen EULAR-Leitlinien nicht empfohlen und ist für die Mehrzahl der Betroffenen auch nicht zielführend.(155)

Eine Ausnahme von dieser generellen Empfehlung sollte jedoch bei Patienten*Innen mit early onset OA erwogen werden Eine generell akzeptierte Definition der early onset OA gibt es aktuell nicht. Wesentlich ist jedoch der radiologische Nachweis arthrotischer Veränderungen in mehreren Gelenken vor dem 45. Lebensjahr,

insbesondere wenn nicht genetisch bedingte Risikofaktoren ausgeschlossen wurden, eine familiäre Häufung oder zusätzlich Skelettdysplasien vorliegen.(174) Tabelle 9 listet potenzielle genetische Varianten / Syndrome auf, an welche im Rahmen der Beratung und Abklärung gedacht werden sollte.

Tabelle 9. Genetische Ursachen bei early onset OA		
Gen	Assoziiertes Syndrom	Erbgang
COL2A1	Spondyloepiphysäre Dysplasie, Stickler-Syndrom Typ I, Kniest-Dysplasie	AD
COL9A1	Multiple Epiphysäre Dysplasie Typ 1	AR
COL9A2	Multiple Epiphysäre Dysplasie Typ 2	AD
COL9A3	Multiple Epiphysäre Dysplasie Typ 3	AR
COMP	Pseudoachondroplasie, Multiple Epiphysäre Dysplasie Typ 5	AD
MATN3	Multiple Epiphysäre Dysplasie Typ 6	AD
ACAN	Spondyloepiphysäre Dysplasie, Proportionierter Kleinwuchs mit frühzeitiger Arthrose	AD oder AR
COL11A1	Stickler-Syndrom Typ II, Marshall-Syndrom	AD
COL11A2	Stickler-Syndrom Typ III, Otospondylomegaepiphysäre Dysplasie	AD oder AR
FGFR3	Achondroplasie, Hypochondroplasie	AD (meist Neumutationen)
SMAD3	Aneurysma–Osteoarthritis-Syndrom	AD
GDF5	Brachydaktylie Typ C, Chondrodysplasie, OA-assoziierte Varianten	AD oder multifaktoriell
FRZB	Nicht-syndromische primäre OA assoziierte Varianten	multifaktoriell
MMP13	Nicht-syndromische frühe OA	multifaktoriell

7.3. Arthritis urika

Die Gicht ist wohl jene Erkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis, für die eine familiäre Häufung aber auch das Exposom (Ernährungsgewohnheiten, Geschlecht / Hormonstatus, Medikamente, Komorbiditäten) als Ursachen, am längsten bekannt sind und bereits von Autoren der Antike beschrieben wurden. Die Heritabilität der Hyperurikämie bzw. der Gicht wird in Zwillingsstudien mit bis zu 70 Prozent angegeben.(175) In großen Populationsstudien wird der Anteil der Heritabilität bei Männern mit etwa 35 und bei Frauen mit 17 Prozent angegeben.(176)

7.3.1. Arthritis urika – genetische Faktoren

Die wesentlichsten genetischen Varianten, welche zur Entstehung einer Gicht beitragen, liegen in Genen die Aufnahme, den Transport und die Ausscheidung der Harnsäure regulieren.(177, 178) Weitere wurden für Varianten in Genen des Inflammasoms und von Interleukinen beschrieben.(179) Die Tabelle 10 listet relevante Gene für den Metabolismus der Harnsäure und des Inflammasoms auf.

Tabelle 10. Gene des Harnsäuremetabolismus und Inflammasoms bei Arthritis urika		
Gen	Funktion	Relevanz
SLC2A9	Harnsäuretransport (GLUT9)	Stärkster Einfluss auf Serumharnsäure; erhöhtes Risiko
ABCG2	Harnsäureexport	Häufiger Risikofaktor; schwere Hyperurikämie
SLC22A12	URAT1 – Rückresorption	Starke Effekte auf Harnsäurehomöostase
SLC17A1	Renaler Harnsäuretransport	Moderater Einfluss auf Ausscheidung
SLC17A3	Apikaler Harnsäuretransporter	Mit Serumharnsäurespiegeln assoziiert
PRPS1/PRPS2	Purinbiosynthese	Überproduktion bei Varianten
HPRT1	Purin-Recycling	Schwere Hyperurikämie bei Funktionsverlust
XDH	Purin → Harnsäure	Beeinflusst Harnsäurebildung
NLRP3	Sensor des NLRP3-Inflammasoms	Zentral für MSU-Kristall-induzierte Entzündung
PYCARD (ASC)	Adapterprotein	Essentiell für IL-1 β -Aktivierung

CASP1	Caspase-1	Spaltet Pro-IL-1 β zu IL-1 β
IL1B	Kodiert IL-1 β	Varianten modulieren Entzündungsstärke
CARD8	Regulator des Inflammasoms	Varianten beeinflussen IL-1 β -Antwort
NLRP12	Regulation von NF- κ B/Inflammasomen	Moduliert Entzündung

Die Genese der Arthritis urika wird in vier Stadien unterteilt: i) Hyperurikämie ohne Ablagerung von Harnsäurekristallen, ii) Hyperurikämie mit asymptomatischer Ablagerung von Harnsäurekristallen, iii) Hyperurikämie mit Ablagerung von Harnsäurekristallen und Gichtschüben, iv) fortgeschrittene / komplizierte Arthritis urika.(180)

In Populationen europäischer Abstammung wurden bereits mehr als 300 Genloci welche mit dem Harnsäurespiegel assoziiert sind. Neben diesen existieren aber auch Varianten, welche zwar mit einer Arthritis urika, aber nicht mit Harnsäuremetabolismus in Zusammenhang stehen.(181) Dies unterstreicht die klinische Tatsache, dass nicht die Hyperurikämie alleine für die Progression zu einer manifesten Gicht verantwortlich ist.(182) Neben dem Inflammasoms, sind vermutlich auch Gene und Regulatoren für Zytokine, Interferon, Phagozytose und des Lipidstoffwechsels beteiligt. Die nachfolgende Tabelle 11 listet wesentliche Genloci und deren Funktion auf

Tabelle 11. Für die Genes der Arthritis urika mitverantwortliche Gene	
Gen	Funktion
TFEB	Steuert Autophagie
JNK	Signalweg nach Lysosomenruptur, reguliert Entzündung
IGFR1 / IRS1 / DDIT4L / MTOR / PI3K	Regulation von Autophagie und Phagozytose
LC3 / NRBF2 / UVRAG	Autophagie-Komponenten, genetisch mit Gicht assoziiert
DGAT2	Triglyzeridsynthese; Lipidtröpfchen hemmen Phagozytose
BSCL2	Reguliert Lipidtröpfchen, beeinflusst Phagozytose
BLTP2 / ABCA6 / AQP10 / PITPNB	Beeinflussen Membranlipide und Phagozytose

GCKR	Glykolyse-Regulator; beeinflusst Laktat und Immunmetabolismus
LDHB / ALDH2 / DLAT / HK3	Enzyme des Glykolyse-Metabolismus
CPS1 / GLS2	Beeinflussen TCA-Zwischenprodukte und epigenetische Regulation
IDH2 / GLUD1 / PC / ABHD11	TCA-assoziierte Enzyme, beeinflussen α -KG und Epigenetik
KDM6B / JMJD1C / TET2	Histon- und DNA-Demethylasen
FADS2 (FADS1/3)	PUFA-Synthese; moduliert NLRP3
ALOX15B	Lipoxygenase, beeinflusst NLRP3
PLA2G6 / PLB1	Phospholipasen, regulieren Lipidmediatoren
SCAP / INSIG2	Cholesterolsensoren; regulieren NLRP3-Lokalisation
IL1RN / IL1F10 / IL1B	Zytokin-Hotspot; Regulierung der IL-1 β -Entzündung
AMANZI (lncRNA)	Reguliert IL-1B über Chromatininteraktionen
IL6R	Zytokinrezeptor, relevant bei Gicht
CSF1 / CSF1R	Regulieren Makrophagenaktivierung
MAF / MAFTRR	Regulation von IL-10
NINJ1	Regulator pyroptotischer Zellruptur
IFNG-AS1	lncRNA, steuert IFN- γ -Antwort
IRF5 / IRF1	Regulatoren der Typ-I-Interferonsignale
ELF1	Interferonreaktion, Makrophagenfunktion

Die genetischen Mechanismen, welche neben jenen für die Hyperurikämie, als Treiber für die Entwicklung einer manifesten Gicht wirken, erklären unter anderem warum 50 Prozent der Personen mit einem Harnsäure-Spiegel von zehn Milligramm pro Deziliter und mehr nicht manifest erkranken und andere bereits bei moderat erhöhten Werten rezidivierende Gichtschübe oder einen komplizierten Krankheitsverlauf zeigen.

Die Verwendung polygenetischer Risiko-Scores konnte aktuell keinen Benefit für Diagnose oder die Prognoseabschätzung im Rahmen einer Gicht nachweisen.(183)

7.3.2. Arthritis urika - Therapieoptionen basierend auf Genetik und Epigenetik

Lassen sich aus den oben beschriebenen Genen auch Implikationen für die tägliche klinische Praxis ableiten?

In der klinischen Routine bei der Behandlung der akuten Arthritis urika oder aber auch als Anfallsprophylaxe finden der IL1- β Antagonist Canacinumab und der IL1-Rezeptorantagonist Anakinra ihre Anwendung.(184) Beide Substanzen verhindern die Aktivierung des Inflammasoms.

Unter Kenntnis der Gene des Inflammasoms erscheint auch die potenzielle positive Wirkung einer Blockade des IL6-Rezeptors mit Tocilizumab ein nachvollziehbares therapeutisches Konzept zu sein, wen es hierzu auch nur Einzelfallberichte bei refraktären Gicht-Patienten gibt.(185)

Auch die Verwendung von Vimseltinib als Inhibitor des CSF1-Rezeptors wird in einer Übersichtsarbeit postuliert.(186) Hierzu liegen aktuell aber keine Berichte einer klinischen Anwendung vor.

Der Xanthinoxidase-Inhibitor Allopurinol findet seit vielen Jahren eine breite Anwendung bei der Therapie einer Hyperurikämie und / oder Arthritis urika. Genetische Varianten in Schlüsselgenen des Harnsäure- und / oder Allopurinoltransportes können zu einem signifikant schlechterem Therapieansprechen beitragen. Exemplarisch sei hier ABCG2, bzw. der Polymorphismus rs2231142, erwähnt. Genannte Veränderung führt über eine reduzierte Transportkapazität einerseits zu erhöhten Harnsäurespiegel und andererseits zu einer verminderten Bioverfügbarkeit und konsekutiv zu einer reduzierten Wirkung von Allopurinol.(187, 188)

Unter der Therapie mit Allopurinol kommt es häufig zu Nebenwirkungen im Bereich der Haut. Diese reichen vom juckenden Exanthem bis zu schwerwiegenden Komplikationen im Sinne eines Steve-Johnson Syndroms oder auch einer drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Alle Hautreaktionen, unabhängig vom Schweregrad, zeigen eine signifikante Assoziation mit HLA-B*58:01.(189) In der südost-asiatischen Population, insbesondere beschrieben für Han Chinesen und Thais, findet sich dieses Allel mit einer Frequenz von acht bis 15 Prozent, während es sich in der europäischstämmigen Bevölkerung lediglich mit einer Häufigkeit von 0,8 Prozent nachweisen lässt.(190-192) Diese in unterschiedlichen Populationen sehr heterogene Präsenz des Allels HLA-B*58:01, führt zu differenten Empfehlungen bezüglich einer pharmakogenetischen Testung.

Zumindest in Risikopopulationen, Personen südost-asiatischer Herkunft, sollte eine solcher erwogen werden.(193)

7.3.3. Arthritis urika – genetische Beratung

Mit der Arthritis urika und ihrer Therapie sind Rheumatologen*Innen bestens vertraut. Eine genetische Abklärung in der täglichen klinischen Routine erscheint daher auf den ersten Blick nicht notwendig. Es gilt jedoch Konstellationen zu bedenken, bei welchen eine genetische Beratung und Testung sehr wohl sinnvoll sein kann.

Als klare Indikation kann die pharmakogenetische Testung auf Risikoallele bezüglich Therapienebenwirkungen angeführt werden. Von besonderer Bedeutung ist hier die Evaluierung von HLA-B*58:01 in Risikopopulationen, vor Allopurinol, anzuführen.(193)

Angedacht sollte eine genetische Testung auch bei dem Verdacht auf eine der seltenen monogenetischen Erkrankungen, welche meist früh im Leben, zu Hyperurikämie und Arthritis urika führen, werden. Tabelle 12 listet die wichtigsten Syndrome / Gene für eine etwaige Testung auf.

Erkrankung	Gen	Vererbung	Mechanismus
PRPP-Synthetase-Überaktivität	PRPS1	X	Überproduktion von Purinen
Kelley–Seegmiller-Syndrom	HPRT1	X	Defekt im Purin-Salvage
Lesch–Nyhan-Syndrom	HPRT1	X	Starke Purin-Overproduction
ADTKD-UMOD	UMOD	AD	Tubuläre Dysfunktion
ADTKD-REN	REN	AD	Hyporeninämie → GFR↓
ADTKD-HNF1B	HNF1B	AD	Tubuläre Funktionsstörung
Überproduktions-Syndrome	PPAT/PAICS/PFAS	AR / variabel	Gesteigerte Purinsynthese
Bartter-Syndrom	SLC12A1/KCNJ1	AR	Tubuläre Dysfunktion

Abkürzungen: X – X-Chromosomale, AD – autosomal dominante und AR – autosomal rezessive Vererbung;

Der klinische Verdacht auf eine seltene genetische Ursache sollte bei familiärer Disposition, exorbitant hohen Harnsäurewerten, Erkrankung vor dem 25 Lebensjahr, frühe Nierenfunktionsstörung oder Nierensteine gestellt werden.(194-197)

Als Exkurs muss hier auch noch die relevante Hypourikämie, definiert als Serum-Harnsäure kleiner 2 Milligramm pro Deziliter erwähnt werden. Solche Werte können bei der Xanthinurie Typ-1 und 2 in Erscheinung treten. Genannte Erkrankung ist mit Myalgien, Muskelkrämpfen, belastungsabhängigen Muskelschmerzen, Arthropathie und selten einer Myopathie assoziiert.(198) Die Wahrscheinlichkeit das Rheumatologen*Innen mit dieser Erkrankung, aufgrund ihrer muskuloskelettalen Symptome konfrontiert werden ist gegeben.

7.4. Rheumatoide Arthritis (RA)

Es wird heute davon ausgegangen, dass die genetische Disposition etwa 50 bis 65 Prozent des Risikos eine RA zu entwickeln, ausmacht.(199, 200) Die Konkordanz Rate für die Entwicklung einer RA liegt bei einem betroffenen Familienmitglied bei zwei bis vier Prozent, bei dizygoten Zwillingen bei zwischen fünf und zehn Prozent und monozygoten Zwillingen zwischen 12 und 15 Prozent.(126) Diese Zahlen legen jedoch klar, dass genetische Faktoren alleine, keine ausreichende Erklärung für die Genese einer RA darstellen.

Die Ätiologie der RA ist komplex und auf ein Zusammenwirken von Lebensstil, Umwelteinflüssen, intrinsischer Faktoren und genetischer Prädisposition zurückzuführen. Im Weiteren wird lediglich auf genetische und epigenetische Parameter eingegangen.

7.4.1. RA – genetische Faktoren

Von wesentlicher Wichtigkeit für die RA sind HLA-Gene, welche in drei Klassen unterteilt werden: Klasse I umfasst HLA-A, B und C, Klasse II HLA-DP, DQ und DR, und Klasse III HLA-C4, C2, TNF und HSP 70.(201) Die Tabelle 13, modifiziert nach Masoumi M et al., fasst die relevanten HLA-Allele zusammen.(201)

Tabelle 13. Relevante HLA-Allele modifiziert nach Masoumi M et al.(201)

Gen	Population	Assoziation mit RA
HLA-DRB1*04/01, *04/04	European	Erhöhtes Risiko für RA-Entwicklung
HLA-DRB1*04/05	Asian	Erhöhtes Risiko, prädisponierender Faktor
HLA-DRB1*14/02	USA	Prädisponierender Risikofaktor
HLA-DRB1*04, *01	Sudanese	Assoziiert mit ACPA(+) RA
HLA-DRB1*08	Sudanese	Häufigstes Allel bei ACPA(-) RA

HLA-DPB1*04/01, *06/01	Verschiedene	Höhere Frequenz bei RA-Patienten
HLA-DPB1*01/01, *04/02, *05/01	Verschiedene	Niedrigere Frequenz bei RA-Patienten
HLA-DQB1*03	Verschiedene	Prädisponierender Risikofaktor
HLA-DRB1*07	Verschiedene	Protektiver Effekt
HLA-DPB1*02, *01	Japanese	Prädisponierender Risikofaktor
HLA-DPB1*05, *01	Japanese	Protektiv bei ACPA(+) RA
HLA-DRB1*13 und *01 (DERAA)	Verschiedene	Protektiver Effekt gegen ACPA(+) RA
Aminosäure-Variationen an Position 11/13/71/74 (HLA-DRB1)	Verschiedene	Erhöhtes Risiko, assoziiert mit RF und ACPA
HLA-DPB1*04/01	Verschiedene	Häufiger bei RA als in Kontrollen
HLA-DPB1*03/01	European	Assoziiert mit RF-negativer RA
HLA-DQB1*04	Verschiedene	Prädisponierender Risikofaktor
HLA-DQB1*02, *06	Verschiedene	Protektiver Effekt

Einer der aktuell bedeutendsten genetischen Faktoren bei der RA ist das sogenannte HLA-DRB1 shared epitop. Hierbei handelt es sich um eine fünf Aminosäuren umfassende Sequenz in Position 70 bis 74 der Antigenbindungsstelle von HLA-DRb-Ketten.(23) Diese Region ist für die Antigenpräsentation, das T-Zell-Repertoire und die Selektion körpereigener Peptide von großer Bedeutung. Veränderungen dieser Region beeinflussen welche Peptide gebunden und nachfolgend T-Zellen präsentiert werden und so zu deren Aktivierung mit entsprechender Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, bzw. von Autoinflammation triggern.(202) Genetische Varianten des shared epitop sind dem RF und ACPA positiven Subtyp der RA verknüpft.(203) Als Risikoallel in der nordeuropäischen Bevölkerung findet sich insbesondere HLA-DRB1*04:01.(204) Shared epitop, insbesondere wenn genetische Varianten beide Allele betreffen, ist mit einem aggressiveren Verlauf, schlechterer Prognose und Therapieansprechen verknüpft.(205) Nachgewiesen wurde auch eine Assoziation bestimmter Allele des shared epitop mit dem Auftreten von extraartikulären Manifestationen wie einer interstitiellen Lungenerkrankung.(206) Studien deuten darauf hin, das HLA-Gene wohl die wichtigsten genetischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer RA darstellen.(207)

Neben den HLA-Genen, spielen jedoch auch Varianten in anderen Genloci eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der RA bzw. der Prognose und des Therapieansprechens. Tabelle 14, modifiziert nach Masoumi M et al., fasst relevante Beispiele zusammen.(201)

Tabelle 14. Relevante genetische Varianten außerhalb der HLA-Gene modifiziert nach Masoumi M et al.(201)		
Gen	Population	Assoziation mit RA
PTPN22 (rs2476601)	Kaukasisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
PTPN22 (rs33996649)	Mexikanisch, Europäisch	Verringertes Risiko für RA
PADI4-94 G/A	Asiatisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
PADI4-92 C/G	Afrikanisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
PADI4-90 C/T	Lateinamerikanisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
PADI-4 (rs2240340)	Nordisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
PADI4-104 C/T	China, Japan	Erhöhte Anfälligkeit für RA
AIRE (rs2075786)	Asiatisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
AIRE (rs760426)	Japanisch	Starke Assoziation mit RA
AIRE (rs878081)	Chinesische Han	Erhöhte Anfälligkeit für RA
CTLA-4 (rs3087243)	Kaukasisch, Asiatisch	Verringerte Anfälligkeit für RA
CTLA-4 (rs5742909)	Ägypter, Kanadier	Assoziiert mit RA-Anfälligkeit
CTLA-4 (rs231775)	Asiatisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
TNFAIP3 (rs2230926)	Europäisch, Asiatisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
TNFAIP3 (rs5029937)	Europäisch, Asiatisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
NFkB2 (rs11574851)	ACPA(+) RA	Erhöhte Anfälligkeit für RA
STAT4 (rs7574865)	Kaukasisch, Asiatisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
CD40 (rs4810485)	ACPA(+) RA	Mit Gelenkschäden assoziiert
CD40 (rs1569723, rs1883832)	Chinesische Han	Erhöhte Anfälligkeit für RA
CD40 (rs13040307, rs73115010)	Chinesische Han	Assoziiert mit erhöhter Zahl geschwollener Gelenke
CD28 (rs3181096)	Verschiedene	Mit hohen CRP-Werten und Schweregrad der RA assoziiert
CD28 (rs733618)	Verschiedene	Mit hohen CRP-Werten und Schweregrad der RA assoziiert

CD28 (rs1980422)	Verschiedene	Erhöhte Anfälligkeit für RA
IL-23R (rs11209026)	Ägypter	Erhöhte Anfälligkeit für RA
IL-23R (rs2201841)	Kaukasisch	Erhöhte Anfälligkeit für RA
IL-23R (rs1004819(AA), rs7530511(CT))	Türkei	Erhöhtes Risiko für RA-Entwicklung
IL-23R (rs11805303(CC), rs10889677(CC), rs2201841(TT))	-	Höhere CRP- und ESR-Werte
IL-23R (rs11805303(CC), rs1004819(GG))	-	Aktivere RA-Erkrankung
IL-23R (rs11209026 und rs1343151)	Asiaten und Kaukasier	Höhere Frequenz bei RA-Patienten
IL-2RA (rs791588)	Geschlechts- und altersabhängig	Verringerte Anfälligkeit für RA
IL-2RA (rs2281089)	Geschlechts- und altersabhängig	Verringerte Anfälligkeit für RA
IL-2RA (rs2104286)	Verschiedene	Mit Gelenkzerstörung und Schweregrad der RA assoziiert

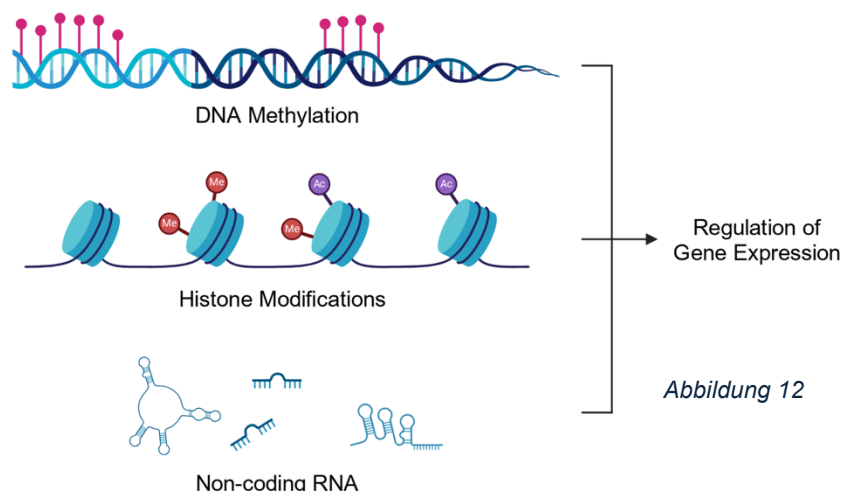
7.4.2. RA – epigenetische Faktoren

Das Exposom (Zigarettenrauchen, Infektionen, Ernährung / Adipositas, Hormonstatus / Hormonersatztherapien, chronischer Stress, Jahreszeit) ist für die Änderung epigenetischer Parameter, im Rahmen der Pathogenese einer RA von fundamentaler Bedeutung.(208-210)

Epigenetische Veränderungen, wie DNA / RNA-Hypo- und Hypermethylierung, Histon-Modifikationen und miRNAs (Abbildung 10 modifiziert nach Kielbowski K et al.), haben einen signifikante Einfluss auf die Pathogenese, den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen der RA.(84, 85)

- Methylierung

Die differente DNA-Methylierung (siehe Tabelle 14, modifiziert nach Huang C et al.) im Rahmen einer RA,



spielt eine vielfältige Rolle bezüglich der Funktion von Immunzellen und inflammatorischer Regelkreise. (211)

Tabelle 14. Hyper- und Hypomethylierung relevanter Gene(211)		
Gen	Methylierungs-niveau	Wirkung
PTEN	↑	Trägt zu Entzündung und Aktivierung von FLSs bei
PARP9	↓	Verändert Zellzyklus und Proliferation und verstärkt immunologische Reaktionen bei RA
PADI4	↓	Erhöhte PAD-Enzymexpression steigert die Citrullinierung und führt zu übermäßiger ACPA-Produktion
CTLA-4	↑	Beeinträchtigt die Funktion regulatorischer T-Zellen
CASP1	↓	Beteiligt an Entzündungsreaktion, Apoptose und programmiertem Zelltod
MAP3K5	↓	An der Regulation entzündlicher Signalwege beteiligt
STAT3	↓	Zentrales Signalmolekül in der IL-6-Funktion
MEFV	↓	Mit Entzündung und Apoptose assoziiert
WISP3	↓	Kodiert Wachstumsfaktoren
CHI3L1	↓	Wirkt als knorpelspezifisches Antigen
FOXO1	↑	Beteiligt an zellulärem Stress und Stoffwechselregulation
TGFBR2	↑	Verbunden mit TGF- β -Aktivität und Degeneration des Gelenkknorpels
IL-6	↓	Führt zu erhöhten IL-6-Spiegeln
TBX5	↓	Verstärkt die Expression von IL-8, CXCL12 und CCL20
CXCL12	↓	Reguliert CXCL12 hoch und induziert die Expression von MMPs
SMAD7	↑	Stört das Gleichgewicht zwischen Th17- und Treg-Zellen
UBASH3A	↓	Fördert die Antigenpräsentation an autoreaktive T-Zellen
FOXP3	↓	Stellt die Funktion von Treg-Zellen wieder her
JUN	↑	Reguliert Zellproliferation, Zellzyklus und Apoptose
STAT1	↑	Schlüsselprotein der IL-6-Signalgebung

CD44	↑	Steigert die Häufigkeit als Zelladhäsionsfaktor
DUSP22	↑	Negativregulator von STAT3 und IL-6/STAT3-Signalweg
KRAS	↓	Senkt die Schwelle für T-Zell-Aktivierung
CD40L	↓	Trägt zu höherer RA-Inzidenz bei Frauen bei
PTPN11	↑	Fördert den invasiven Phänotyp von RASF
ZBTB38	↓	Hemmt die Expression des antiinflammatorischen Faktors IL1R2
LBH	↓	Steigert die Expression und beeinflusst die Pathogenese der RA
GALNT9	↓	Erhöht die Muzin-Biosynthese
TNFAIP8	↓	Negativregulator der angeborenen und adaptiven Immunität
SFRP2	↑	Aktiviert die Wnt-Signalgebung und fördert FLS-Proliferation
DPP4	↑	Hemmung verstärkt Knorpelinvasion durch RASF
CCR6	↑	Beteiligt an Migration, Proliferation und MMP-Produktion
EBF3	↑	Vermittelt TNF-β-Signalweg und beeinflusst RASF-Invasivität
IRX1	↑	Führt zu abnormaler Proliferation und Apoptoseresistenz
AHR	↑	Verknüpft mit Keimzentrumbildung in B-Zellen
IL-10	↓	Assoziiert mit höheren IL-10-mRNA- und Serumspiegeln
DR3	↑	Verleiht Apoptoseresistenz in RA-Synoviozyten

Generell kann gesagt werden, dass eine Hypomethylierung der DNA, in den für eine RA relevanten Zellpopulationen (Synovialfibroblasten, B- und T-Zellen, Monozyten / Makrophagen), meist zur verstärkten Expression von proinflammatorischer Gene führt. Die Hypermethylierung betrifft meist regulatorische Gene und führt über deren Herunterregulation, zum Beispiel zur Störung der Immuntoleranz oder Apoptose-Kontrolle und damit zur Persistenz von Entzündung oder gesteigerter Autoimmunität. Die Kenntnis über die Methylierungsmuster bei RA könnten, insbesondere bei RF und ACPA negativen Patienten*Innen, zur Abgrenzung differentialdiagnostisch relevanter Erkrankungen beitragen. Weiters könnte das Monitoring von Methylierungsmustern frühzeitig Auskunft über ein Therapieansprechen liefern.(212)

Eine DNA-Methylierung wirkt als eine stabile, potenziell vererbare epigenetische Modifikation und führt über die Veränderung der Chromatinstruktur zur Gen-Stillegung – die Bindung von Transkriptionsfaktoren an Promotorregionen wird reduziert.

Neben der Methylierung der DNA, spielt auch eine Methylierung der RNA eine wichtige Rolle im Rahmen einer RA. Letztere entfaltet ihre Wirkung vorwiegend postranskriptionell auf die Stabilität der RNA, ihre Degradation aber auch auf den Spleiß-Prozess und die Translation. Die Methylierung der RNA ist reversibel und stellt dynamische, sowie transiente Veränderung, zur Regulation der Genexpression dar.(88) Tabelle 15, modifiziert nach Kielbowski K et al., beinhaltet einige der wesentlichen, bekannten RNA-Methylierungsmuster.(85)

Tabelle 15. Methylierungsmuster der RNA modifiziert nach (85).		
RNA-Modifikation	Gene/Enzyme	Potenzielle Beteiligung an rheumatoider Arthritis
m ⁶ A (N6-Methyladenosin)	METTL3, METTL14, WTAP, FTO, ALKBH5, YTHDF1/2/3, YTHDC1/2, hnRNPC, IGF2BP	Reguliert Entzündung, Makrophagenproliferation und Zytokinproduktion (z. B. IL-6, TNF-α); beeinflusst RNA-Stabilität und Translation.
m ⁵ C (Cytosin-5-Methylierung)	DNMT2, NSUN2, TRDMT1	Reduzierte m ⁵ C-Level im Synovialgewebe stehen in Zusammenhang mit Entzündung und Schweregrad der RA.
m ¹ A (N1-Methyladenosin)	Nicht spezifiziert	Mögliche Beteiligung an der Pathogenese der RA.

- **Histon-Modifikation**

Die Modifikation der Histone bei RA umfasst Hypo- und Hypermethylierung, sowie Acetylierung und Deacetylierung. Diese Veränderungen wirken direkt auf die Struktur des Chromatins und beeinflussen welche Gene verstärkt transkribiert werden können. Im Rahmen einer RA führen diese Veränderungen, abhängig der Zellpopulation, zu einer Aktivierung proinflammatorischer Pathways.(213) Katalysiert werden diese epigenetischen Veränderungen der Histone durch eine Gruppe von Enzymen- HATs und HDACs. Insbesondere letztere zeigen ein therapeutisches Potential auf.(214)

- **miRNA**

MiRNAs sind kurze, nicht-kodierende RNAs, welche als post-transkriptionelle Regulatoren der Genexpression wirken. Bei RA findet man unter anderem erhöhte Werte für miR-26b, miR-103a, miR-146, miR155 und eine Verminderung von miR-346.(215, 216) Grundsätzlich kann gesagt werden, dass sich die Spiegel zirkulierender miRNAs bei Probanden mit RA von Gesunden unterscheiden, aber aktuell keine zuverlässigen Parameter für eine Diagnose daraus abgeleitet werden können. MiRNAs sind für die Beeinflussung mehrerer für die RA pathogenetisch wichtiger Signaltransduktionswege von Bedeutung. Kurz erwähnt sein hier der nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated C cells, der phosphatidylinositol 3-kinase/ portein konase B, Apoptose von Zellen und Zytokine, wie IL-6.(215) Die therapeutische Möglichkeit der Regulation spezifischer miRNAs könnte daher durchaus ein signifikantes Potential beinhalten.(215)

7.4.3. RA - Therapieoptionen basierend auf Genetik und Epigenetik

Der therapeutische Eingriff auf Ebene der Epigenetik bei RA-Patienten*Innen ist eine vielversprechende Option. Tabelle 16 listet die in Tiermodellen und Zellkulturen untersuchten Substanzen und ihre potenziellen Effekte bezüglich Histon-Modifikationen, auf.(217) Aktuell erscheint eine HDAC6-Inhibition als realisierbare Option am wahrscheinlichsten.

HDAC6-Inhibitor	Modell	Ergebnis	Pathogener Mechanismus
CAY10603	RA-FLS-Zellen	CAY10603 verringerte wirksam den proliferativen Effekt von RA-FLS	Verminderte Sekretion von TNF- α und IL-6 in RA-FLS
CKD-L	CIA-Mäuse	Deutlich verringerter Arthritis-Score und histologischer Score	Fördert die suppressive Treg-Funktion durch Erhöhung von Foxp3
CKD-506	FLS und AIA-Ratten	Orales CKD-506 verbesserte die klinische Arthritis	Hemmt NF- κ B-Aktivierung; reduzierte MMP-1, MMP-3, IL-6, IL-8
M-134	AIA-/CIA-Mäuse	Verbesserter klinischer Arthritis-Score	Verminderte IL-1 β , IL-17 und TNF- α
M808	RA-FLS-Zellen	Verbesserte Arthritis-Scores dosisabhängig im AIA-Modell	Unterdrückte MMP-1, MMP-3, IL-6, CCL2, CXCL8, CXCL10

Auch miRNA basierte Therapien könnten zukünftig bedeutsam werden. Prinzipiell könnte die Expression von miRNAs welche eine RA begünstigen antagonisiert werden, oder aber miRNA-Mimetika eingesetzt werden, die die Expression und Funktion von RA-hemmenden miRNAs wiederherstellen.(218) An dieser Stelle wird auf Methotrexat verwiesen, wo einen Teil des therapeutischen Effektes auf die Regulation von miRNAs zurückzuführen ist.(219)

Da unter Verwendung von DMARDs weiterhin eine relevante Anzahl von Betroffenen nicht die gesteckten Therapieziele erreicht, erscheint die Implementierung neuer, progressiver Medikamente als wesentlich. Ob die Modulation epigenetischer Faktoren bei therapieresistenten Erkrankungsverläufen ein „game-changer“ sein wird, ist noch offen.

7.4.4. RA – genetische Beratung

Eine klassische genetische Beratung bei RA ist in Anbetracht der multifaktoriellen Ursachen der Erkrankung herausfordernd. Es sollte hier auch klar eine Differenzierung zur Beratung und Betreuung, unmittelbar präkonzeptionell und von Schwangeren getroffen werden. Die tägliche klinische Routine zeigt jedoch, dass viele Betroffene über die Prognose ihrer Erkrankung einerseits und auch über das Risiko für Angehörige, insbesondere Nachkommen, andererseits informiert werden wollen.

Klar ist, dass die RA eine signifikante Heritabilität aufweist und Verwandte ersten Grades eine bis zu fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit, im Vergleich zur Normalbevölkerung, aufweisen ebenfalls an einer RA zu erkranken.(220) Ebenso können genetische Marker hilfreich sein, wenn es um eine Abschätzung der Prognose geht. Insbesondere ist für gewisse HLA-Allele eine Assoziation für aggressiveren Verlauf, extraartikuläre Manifestationen und eine damit schlechtere Prognose nachweisbar. Es muss jedoch klargestellt werden, dass die alleinige genetische Testung, insbesondere bei unspezifischer Symptomatik, keinen diagnostischen Wert hat. Ob die Bestimmung genetischer Parameter bei der sogenannten „clinically suspect arthralgia“ eine Bedeutung haben könnte, ist aktuell nicht untersucht.(221)

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist das sich rasch entwickelnde Potential der Pharmakogenetik.(222) Es kann angenommen werden, dass 20 bis 30 Prozent der variablen Medikamenteneffekte auf genetische Faktoren zurückzuführen sind.(223)

Eine rezente Studie konnte nachweisen, dass bereits die Verwendung eines 12 Gene umfassenden pharmakogenetischen Screenings, die Anzahl klinisch relevanter Therapienebenwirkungen signifikant reduzieren konnte.(224)

Die unselektive Bestimmung genetischer Marker ist gewiss nicht zielführend, aber mit massiven Kosten und einer Verunsicherung von Ratsuchenden verbunden. Damit genetische Untersuchungen zu einer Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Prognose, bzw. zu einer Verbesserung der Gesundheit einer Population führen, müssen diese mit einer intensiven genetischen Beratung aber nachfolgend auch mit Präventionsstrategien einhergehen.(225) Bezüglich der Prävention bei RA sei auf das shared epitop und die Verknüpfung mit Rauchen verwiesen. Die Bestimmung von HLA-Allelen könnte in diesem Kontext für die Edukation von Risiko-Patienten*Innen bezüglich Rauchstopp verwendet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine genetische Testung aktuell in keiner Richtlinie empfohlen wird. Wenn eine solche erfolgt, dann muss eine klare Indikation vorliegen und eine umfassende genetische Beratung erfolgen. Unzweifelhaft würden bereits aktuell Patienten*Innen von einer diagnostischen und pharmakogenetischen Testung profitieren.

7.5. Polymyalgia rheumatika (PMR)

Die PMR ist eine multifaktoriell und polygenetisch bedingte Erkrankung. Die PMR ist eine der häufigsten rheumatologischen Erkrankungen in der Bevölkerungsgruppe, älter als 50 Lebensjahre. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 70 und 75 Lebensjahr und Frauen sind etwa zwei bis dreimal häufiger als Männer betroffen.(226) Verantwortlich für das Auftreten der PMR in der Bevölkerungsgruppe älter als 50 Lebensjahre sind die Immunoseneszenz und das Inflammaging.(227) An der Pathogenese der PMR sind sowohl Faktoren des unspezifischen als auch solche des adaptiven Immunsystems beteiligt.(228) Die PMR zeichnet sich durch signifikante Unterschiede bezüglich ihrer Inzidenz und Prävalenz, abhängig von geographischen und demographische Faktoren. Es liegt somit nahezu postulieren, dass Umweltfaktoren eine relevante Rolle für die Pathogenese spielen. Dies konnte in Untersuchungen von gemeinsam lebenden Paaren klar gezeigt werden. Bei diesen kam es zu einem gehäuften Auftreten der Erkrankung.(229)

7.5.1. PMR – genetische Faktoren.

In mehreren großen GWAS-Studien wurde eine Assoziation der PMR mit Allelen der HLA-Gene, aber auch klassischen Genen des Inflammasoms beschrieben. Tabelle

17 listet einige der für die Pathogenese der PMR möglicherweise relevante Genloci auf.(230-233)

Tabelle 17. PMR relevante Genloci	
Gen / Region	Genfunktion
HLA-DRB1*0401, *0404	MHC II-Antigenpräsentation
NLRP12	Inflammasom-Regulation
IL1R1, NEK6, CCDC88B	Entzündung und Immunzell-Proliferation

Dass die PMR insbesondere Personen europäischer Abstammung betrifft und aktuell die höchsten Raten von Inzidenz und Prävalenz in Nordeuropa beobachtet werden, ist wohl auf das signifikant häufigere Auftreten von gewissen HLA-DRB Allelen in dieser Population bedingt.(234) In zuletzt genannter Bevölkerungsgruppe, waren HLA-DRB1*04 Allele mit etwa 67 Prozent, die vorherrschende genetische Variante.(230, 235)

Wie bereits angeführt, zeigen GWAS Untersuchungen eine Korrelation mit Genen des Inflammasoms auf, was als Hinweis für eine starke autoinflammatorische Komponente in der Genese der PMR gelten könnte.(231) Hierfür spricht die klassische Klinik mit hohen Entzündungsparametern (erhöhtes C-reaktives Protein, beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit), erhöhte Spiegel von IL-6, Aktivierung von Makrophagen und Fieber.(236)

Weiters konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen im Promotor des IL-6-Gens zu höheren IL6-Spiegeln führen und mit dem Risiko für einen Relaps der PMR positiv korrelieren.(237)

Relevante Literatur zu Änderungen der Epigenetik und ihren Einfluss auf Genese, Prognose und Therapieansprechen, wurde nicht gefunden.

7.5.2. PMR - Therapieoptionen basierend auf genetischen Erkenntnissen

Das zunehmende Verständnis der Immunpathophysiologie der PMR öffnet vielversprechende Wege für zielgerichtete therapeutische Interventionen, welche über die aktuelle Standardtherapie mit Glukokortikoiden hinausreichen.(238)

Die Kenntnis der beteiligten Zytokin-Netzwerke, insbesondere von IL-6, führte bereits zur Zulassung von Sarilumab zur Therapie der PMR.(239) Spannend ist in diesem Kontext nochmal auf Polymorphismen im IL-6-Promotor hinzuweisen, welche mit einem erhöhten Relaps-Risiko assoziiert sind und bei deren Vorliegen eine frühzeitige IL-6 Inhibition eventuell für die Patienten*Innen zielführend wäre.(237)

7.5.3. PMR– genetische Beratung

Für die Notwendigkeit einer strukturierten genetischen Beratung bei PMR findet sich aktuell keine Evidenz. Eine Solche könnte lediglich bei der Abgrenzung zu autoinflammatorischen Erkrankungen, bei komplexer Symptomatik, nutzbringend sein.

7.6. Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Als Beispiel für eine Kollagenose, wird der SLE in dieser Arbeit weiterführend besprochen.

Der SLE ist eine prototypische multisystemische AI, welcher trotz seines polymorphen Phänotyps, im Allgemeinen durch das Vorliegen einer humoralen Autoimmunität gegenüber Bestandteilen des Zellkerns auszeichnet. Eine Kombination aus polygenetischer Prädisposition, Umweltfaktoren und Hormonen wird für seine Genese und das variable klinische Bild, verantwortlich gemacht.(240) Dies erklärt auch die globalen Unterschiede in Inzidenz und Prävalenz und den prädominanten Befall des weiblichen Geschlechts.

7.6.1. SLE – genetische Faktoren

Die Bedeutung genetischer Faktoren für die Genese des SLE wird durch die signifikante familiäre Häufung, ein hohes Geschwister-Rezidivrisiko und erhöhte Konkordanz-Raten bei monozygoten Zwillingen unterstrichen.(125, 241) In seiner klassischen Form liegt dem SLE eine polygenetische Prädisposition zugrunde, wobei rezente Studien auch monogenetische Ursachen identifizierten.(78)

- Polygenetisch bedingter SLE

In GWAS-Studien wurden zahlreiche Genloci identifiziert, die mit der Genese eines SLE assoziiert sind. Unter anderen wurden genetische Varianten im major histocompatibility complex beschrieben.(242, 243) Wie bei anderen polygenetisch bedingten Erkrankungen hat das Vorliegen einzelner genetischer Varianten einen geringen Effekt auf das Erkrankungsrisiko und die aktuell bekannten Risikoallele machen nur einen kleinen Teil jener aus, welche mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert sind.(60, 244) Eine bessere Performance bezüglich der Krankheitsprädiktion zeigen polygenetische Risiko-Scores. Für die klinische Praxis haben jedoch beide Varianten einen aktuell allenfalls marginalen Nutzen.(245)

- Monogenetisch bedingter SLE

Monogenetisch bedingte SLE-Formen zeichnen sich durch eine meist früh im Laufe des Lebens (Säuglings- bis Kleinkindalter) auftretende, schwer verlaufende

Erkrankung aus, welche häufig von weiteren Autoimmunphänomenen und der Anfälligkeit gegenüber Infekten begleitet wird.(246)

Pathogenetisch wird die Genese des SLE auf drei Hauptmechanismen zurückgeführt: i) Verlust der B-Zell-Toleranz, ii) Aktivierung des Komplementsystems und iii) Aktivierung des Typ-1 Interferon-Signalwegs.(247) Die meisten genetischen Varianten, welche für einen monogenetischen SLE ursächlich sind, betreffen einen dieser Mechanismen. Entsprechende Gene werden in Tabelle 18, modifiziert nach Quin, Y et al. dargestellt.(247)

Tabelle 18. Gene die einen monogenen SLE bedingen(247)		
Pathway	Gene	assozierte Erkrankung
Komplement Aktivierung	C1QA/C1QB/C1QC	C1Q Defizienz
	C1R/C1S	Ehlers-Danlos type 1; C1S Defizienz
	C2	C2 Defizienz
	C4A/C4B	C4a/b Defizienz
	C3	C3 Defizienz
	FCN3	Ficolin-3 Defizienz
	Type I IFN pathway	DNASE1
DNASE1L3		SLE and HUV
DNASE2		Autoinflammatory-Panzytopenie Syndrom
TREX1		AGS, FCL, SS
RNASEH2A/B/C		AGS
SAMHD1		AGS, FCL, CLL
CECR1 (ADA2)		DADA2
SAT1		SLE
DDX58 (RIG-I)		SMS
TMEM173 (STING)		SAVI, FCL
IFIH1 (MDA5)		AGS, FCL, SMS
TLR7		SLE
UNC93B1		HSE
IKZF1	CVID, ITP	

	TNFAIP3	Autoinflammatory syndrome, Behçet-like
	ACP5	SPENCD
	PACSIN1	NA
	NLRC4	Autoinflammation
	ISG15	Immundefizienz
T/B-Zell Toleranz	FAS/FASLG	ALPS
	PRKCD	ALPS
	PTPN11/RAF/KRAS/NRAS/SHOC2	Noonan Syndrom
	PIK3CD	Immundefizienz

Für Rheumatologen*Innen ist es jedenfalls relevant, Patienten*Innen mit monogenetischen SLE zu identifizieren, da sich je nach zugrundeliegender Mutation sowohl die Prognose als auch die Therapieoptionen unterscheiden können. Dies ist jedoch aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes eine Herausforderung. Hinweise können das Alter (Säuglingsalter, frühe Kindheit) in dem die Erkrankung manifest wird, die Familienanamnese (Konsanguinität, Lupus-Familie), eine schwere Beteiligung von mehreren inneren Organen und eine ungewöhnliche Hautbeteiligung (Chilblain, Urtikaria, Vasculitis), liefern. Ebenso richtungsweisend können Laborparameter wie Komplementfaktoren (schwere Hypokomplementämie) oder eine Typ-1-Interferonsignatur sein. Ebenso kann die Koexistenz mit weiteren Autoimmunphänomenen (hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie), AI (Thyreoiditis, entzündliche Darmerkrankung), Zeichen einer chronischen Lymphoproliferation, oder eine ausgeprägte Resistenz gegenüber Therapien den Verdacht schüren.(248, 249) Al-Mayouf SM und Kollegen, haben ein klinisches Tool zur Identifizierung von Patienten*Innen mit monogenetischen SLE postuliert.(249) Die nachfolgende Tabelle, modifiziert nach Al-Mayouf SM et al., listet jene Elemente mit der stärksten Assoziation zu einem monogenetischen SLE auf.(249)

Tabelle 19. Elemente mit der stärksten Assoziation zu einem monogenetischen SLE
Früher Krankheitsbeginn < 5 Jahre
Konsanguinität (1. oder 2. Grades)
Positive Familienanamnese für Lupus

Erhöhte antinukleäre Antikörper (ANA)
Panzytopenie
Gedeihstörung
Kutane Läsionen (Chilblain, Livedo reticularis, Petechien, akrale Ulzera / Vaskulitis, Raynaud, Purpura, bullöse Läsionen)
Pathologische zerebrale Bildgebung (Basalganglienverkalkungen, Schlaganfall, White-Matter-Veränderungen, intercerebrale Blutung, Volumenverlust, transversale Myelitis, erhöhter Hirndruck)
Niedriges C1q
Rezidivierende Infektionen

7.6.2. SLE – epigenetische Faktoren

Epigenetische Faktoren spielen bei der Genese des SLE eine signifikante Rolle. Dies wird durch die Konkordanz-Rate von maximal 57 Prozent in monozygoten Zwillingen illustriert.(250)

Für zahlreiche Methylierungsmuster der DNA, Histon-Modifikationen und nicht kodierende RNAs wurden bereits Assoziationen mit dem SLE beschrieben. Diese wurden rezent in einem Review von Zhou X et al. zusammengefasst.(251)

Die zunehmenden Erkenntnisse epigenetischer Veränderungen könnten zur Etablierung zuverlässiger Biomarker für die Diagnose eines SLE führen.

7.6.3. SLE - Therapieoptionen basierend auf genetischen Erkenntnissen

Insbesondere epigenetische Angriffspunkte für Therapien werden evaluiert. Aktuell gibt es lediglich positive Daten aus präklinischen (ex vivo) Studien, welche im Bereich von Histon-Modifikationen, nicht kodierenden RNAs und DNA-Methylierung ansetzen.(252-258)

7.6.4. SLE - genetische Beratung

Es erfolgte eine Suche in PubMed bezüglich Empfehlungen zu einer genetischen Beratung bei SLE und eine zusätzliche KI-gestützte Suche nach Leitlinien in rheumatologischen Fachgesellschaften. Beide Methoden erbrachten keine relevanten Literaturstellen. Aus diesem Grunde wurde nochmals nach relevanten Daten gesucht, welche die Notwendigkeit einer genetischen Untersuchung zumindest nahelegen. Im Folgenden wird auf das gehäufte Auftreten des SLE bei Verwandten eingegangen.

In Untersuchungen an monozygoten Zwillingen zeigte sich eine Konkordanz-Rate von 25 Prozent für die Entwicklung eines SLE.(259, 260) Dies deckt sich mit einer Studie von Deapen D et al., für monozygote Zwillinge eine Konkordanz-Rate von 24 Prozent und für dizygote von 2 Prozent gefunden wurde.(259)

In einer dänischen Studie war das Risiko, ausgedrückt als Hazard Ratios (HR), erhöht bei Verwandten ersten Grades (HR = 10,3; 95 %-KI: 8,25–12,9; n = 80) sowie bei Verwandten zweiten oder dritten Grades von SLE-Patienten (HR = 3,60; 95 %-KI: 2,20–5,90; n = 16).(260)

In einer großen Populationsstudie aus Taiwan wurde das relative Risiko für Zwillinge von SLE Patienten, 23,68 (20,13–27,84) für Geschwister, 11,44 (9,74–13,43) für Eltern, 14,42 (12,45–16,70) für Nachkommen angegeben. Die Erklärung der phänotypischen Varianz bei SLE verteilte sich auf 43,9 % Heritabilität, 25,8 % gemeinsame Umweltfaktoren und 30,3 % nicht geteilte Umweltfaktoren.(125)

In Anbetracht der familiären Häufung des polygenetischen SLE und der Möglichkeit einer monogenetischen Form, sowie einem erhöhten Risiko für andere AI, erscheint eine genetische Beratung beim SLE durchaus sinnvoll. Für alle hier dargestellten Fakten gilt es zu beachten, dass das Risiko für die Genese eines SLE auch durch die Inzidenz und Prävalenz dieser Erkrankung in der Gesamtpopulation beeinflusst wird.(240, 261) Ebenso differiert der Schweregrad, Mortalität und das Lebensalter in dem der SLE beginnt in unterschiedlichen Regionen.(262)

Besonders wichtig erscheint es bei vorliegenden Risikofaktoren (Tabelle 19) für eine seltene monogenetische SLE-Form eine genetische Beratung und Abklärung in Betracht zu ziehen.

Bei Personen oder Familien mit einem erhöhten Risiko an einem SLE zu erkranken, sollten präventive Maßnahmen wie gesunde Ernährung, Sport, ein body mass index unter 25 und der Verzicht auf Alkohol- und Tabakkonsum, in eine Beratung einfließen.(263)

8. Inborn Errors of Immunity (IEI) und autoinflammatorische Erkrankungen (AID)

8.1. Allgemeines

Aktuell hat man Kenntnis von mehr als 500 IEI.(264) Definitionsgemäß werden IEI durch schädigende Keimbahnvarianten in einzelnen Genen verursacht.(265) Klinisch präsentieren sich IEI als erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Autoimmunität,

Autoinflammation, Allergien, Knochenmarkversagen und / oder Malignome.(265) Eine aktuelle Studie berichtet, dass die Inzidenz von IEI bei 6 pro 10.000 Personen liegt.(266)

Genetische Varianten verursachen IEI, indem sie das Genprodukt verändern, etwa durch Verlust oder Reduktion der Proteinexpression, durch Veränderung der intrinsischen Proteinfunktion (gain of function oder loss of function) oder durch Erwerb neuer Funktionen.(265) Die Krankheitsmechanismen bei IEI hängen von der Art der Variante und dem Erbgang ab. So können monoallelische Varianten Krankheiten durch Haploinsuffizienz, negative Dominanz oder gain of function hervorrufen.(265) Im Gegensatz dazu verursachen biallelische genetische Defekte (homozygot oder compound-heterozygot) autosomal-rezessive Merkmale.(265) X-chromosomal rezessive Merkmale entstehen durch gain of function- oder loss of function- Varianten auf dem X-Chromosom, entweder in Hemizygotität bei Männern oder in homozygoter Form bei Frauen.(265)

IEI werden jeweils durch ein Gen verursacht, können jedoch klinisch sehr differente Phänotypen aufweisen. Dies erklärt sich durch Schwankungen der Penetranz (bedingt unter anderem durch eine monoallelische Expression), oder die differente Gendosis (abhängig der Position der Veränderung im Gen kann es zu gain of function- oder loss of function führen).(265, 267) Diese Unterschieden liefern auch ein Erklärungsmodell, warum nicht nur Kinder, sondern auch Erwachsene primär mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik auffällig werden können, bzw. diese sich im Laufe des Lebens verändern kann.(265)

Ihre Zuordnung in der Klassifikation erfolgt immer nach dem zu einem Gen gehörenden, prädominanten Phänotyp.(265) Bezüglich der genauen Zuordnung der IEI in die einzelnen Gruppen und Untergruppen, sei auf die rezenten Publikationen von Tobin, J et al., Poli, MC et al. und Tangye, S et al. verwiesen.(264, 265, 268)

Neben den IEI / AID gibt es weitere monogenetische Erkrankungen, die ebenso zu muskuloskelettalen Symptomen führen und daher in die Differentialdiagnostik bei der Evaluierung von Personen mit rheumatologischen Symptomen, inkludiert werden sollten.

8.2. Autoinflammatorische Erkrankungen (AID)

AID welche aufgrund ihrer Symptomatik für Rheumatologen*Innen eine besondere Relevanz haben, stellen eine Gruppe der IEI dar. Diese Gruppe umfasst etwa 60

Erkrankungen, welche sich durch rekurrende Attacken einer sterilen Entzündungsreaktion auszeichnen.(269)

Die Pathophysiologie der AID ist komplex. Viele AID werden durch Veränderungen in einem einzelnen Gen bedingt, welches für die Steuerung der angeborenen Immunität von wesentlicher Bedeutung ist. Anderen liegt eine polygenetische Risikokonstellation zugrunde und ihre Ausprägung wird von Faktoren des Exposoms bestimmt. Die Gruppe der AID inkludiert ultraseltene Krankheiten und auch (in speziellen Populationen) häufige wie das FMF, oder sehr häufige wie zum Beispiel die Arthritis urika.(269) Da die einzelnen Komponenten des Immunsystems eine enge Verzahnung aufweisen, kommt es bezüglich der klinischen Präsentation oft zu einer Überlappung von Symptomen, welche durch die Autoinflammation, Autoimmunität Atopie, Immundefizienz und Proliferation von Immunzellen (meist Lymphozyten), bedingt ist.(67)

Die nachfolgende Tabelle 20, modifiziert nach Poli, MC et al. listet alle aktuell (Stand 2025) erfassten AID auf.(265) Die zugehörigen Erkrankungen, werden entsprechend dem dominierendem Pathomechanismus, grob in drei Gruppen unterteilt: i) Interferonopathien, ii) Defekte des Inflammasoms und iii) nicht-Inflammasom-assoziierte Erkrankungen. Anzumerken ist, dass es sich hier um eine generelle Zuordnung handelt und AID, aufgrund ihrer immunologischen Pathways, in mehrere dieser Kategorien fallen können.(269)

Tabelle 20. AID inclusive Gen und Vererbungsmodus		
Erkrankung	Genedefekt	Vererbung
Typ 1 Interferonopathien		
ADSTING- associated vasculopathy; SAVI	TMEM173	AD / AR
ADA2 deficiency	ADA2	AR
TREX1 deficiency, Aicardi-Goutières Syndrom 1	TREX1	AD / AR
RNASEH2B deficiency, Aicardi-Goutières Syndrom 2	RNASEH2B	AR
RNASEH2C deficiency, Aicardi-Goutières Syndrom 3	RNASEH2C	AR
RNASEH2A deficiency, Aicardi-Goutières Syndrom 4	RNASEH2A	AR
SAMHD1 deficiency, Aicardi-Goutières Syndrom 5	SAMHD1	AR
ADAR1 deficiency, Aicardi-Goutières Syndrom 6	ADAR1	AD/AR
Aicardi-Goutières Syndrom 7	IFIH1	AD

DNase II deficiency	DNASE2	AR
LSM11 deficiency	LSM11	AR
RNU7-1 deficiency	RNU7-1	AR
ARF1 deficiency	ARF1	AD
Pediatric SLE due to DNASE1L3	DNASE1L3	AR
Spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation	ACP5	AR
USP18 deficiency	USP18	AR
OAS1 GOF	OAS1	AD
CDC42 deficiency	CDC42	AD
STAT2 loss of negative regulation	STAT2	AR
ATAD3A deficiency	ATAD3A	AD/AR
RELA haploinsufficiency	RELA	AD
RELA interferonopathy	RELA	AD
Defekte des Inflammasoms		
Familial Mediterranean fever	MEFV	AR
Pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome, hyperzincemia, and hypercalprotectinemia	PSTPIP1	AD
Mevalonate kinase deficiency	MVK	AR
PMVK deficiency	PMVK	AR
Muckle–Wells syndrome	NLRP3	AD
Familial cold autoinflammatory syndrome 1	NLRP3	AD
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease / chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome	NLRP3	AD
Keratitis fugax hereditarian associated with c.61G>C NLRP3	NLRP3	AD
Familial cold autoinflammatory syndrome 2	NLRP12	AD
NLRC4-MAS	NLRC4	AD
APLAID / PLAID	PLCG2	AD

Autoinflammation with arthritis and dyskeratosis	NLRP1	AR
NLRP1 GOF	NLRP1	
Autoinflammation with episodic fever and lymphadenopathy / cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory syndrome/ CRIA	RIPK1	AD
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia	LPIN2	AR
Nicht-Inflammasom-assoziierte Erkrankungen		
TRAPS	TNFRSF1A	AD
Blau syndrome	NOD2	AD
ADAM17 deficiency	ADAM17	AR
DIRA	IL1RN	AR
Loss of IL-1R1 sensitivity	IL1R1	AD
DIRA	IL36RN	AR
Histiocytosis-lymphadenopathy plus syndrome / H syndrome	SLC29A3	AR
CAMPS	CARD14	AD
Cherubism	SH3BP2	AD
PRAAS-CANDLE	PSMB8*, PSMG2, PSMB10, PSMB9, PSMB4	AR/AD
PRAID	POMP	AD
PSMB9 deficiency	PSMB9	AD
Autoinflammation with neurodevelopmental disease	PSMD12	AR
COPA syndrome	COPA	AD
Otulipenia / ORAS	OTULIN	AR/AD
Dominant negative OTULIN	OTULIN	AD
OTULIN haploinsufficiency	OTULIN	AD
Haploinsufficiency of A20 / HA20	TNFAIP3	AD
AP1S3 deficiency	AP1S3	AR

ALPI deficiency	ALPI	AR
TRIM22	TRIM22	AR
T-cell lymphoma subcutaneous panniculitis like	HAVCR2	AR
C2orf69 deficiency	C2orf69	AR
SYK GOF	SYK	AD
HCK GOF	HCK	AD
NEMO exon 5 deletion	IKBKG	XL
TBK1 deficiency	TBK1	AR
Retinal dystrophy, optic nerve edema, splenomegaly, anhidrosis and headache	ALPK1	AD
LYN GOF	LYN	AD
SHARPIN deficiency	SHARPIN	AR
Pansclerotic morphea of childhood	STAT4	AD

8.2.1. Sonderform VEXAS

Das VEXAS präsentiert sich klinisch als klassische AID, wird jedoch durch eine somatische Mutation im UBA1-Gen, in hämatopoetischen Stammzellen bedingt.(114) Da es sich um eine somatische Mutation handelt, kann es definitionsgemäß nicht in die IEI eingegliedert werden (Voraussetzung wäre Keimbahnvariante).

Neben den kanonischen Mutationen die von Beck DB et al. beschrieben wurde, existieren weitere relevante Varianten im UBA1-Gen. Tabelle 21 listet relevante Varianten inklusive der Literaturstellen auf.

Evidenz	Gen	HGVS (c.)	HGVS (p.)	Variantentyp	PubMed-Referenz
Kanonisch	UBA1	c.122T>C	p.Met41Thr (M41T)	Missense	Beck et al.(114)
Kanonisch	UBA1	c.121A>G	p.Met41Val (M41V)	Missense	
Kanonisch	UBA1	c.121A>C	p.Met41Leu (M41L)	Missense	
Nicht-M41	UBA1	c.167C>T	p.Ser56Phe (S56F)	Missense	Poulter et al.(270)
Splice	UBA1	c.118-1G>C	Splice-acceptor	Splice	

Splice	UBA1	c.346-2A>G	Splice-acceptor	Splice	Ospina Cardona et al.(271)
Putativ	UBA1	-	p.Asn606Ile (N606I)	Missense	Sakuma et al.(272)
Putativ	UBA1	-	p.Ile894Ser (I894S)	Missense	
Putativ	UBA1	-	p.Ala478Ser (A478S)	Missense	
Putativ	UBA1	-	p.Glu597Ala (E597A)	Missense	
Putativ	UBA1	-	p.Ser621Cys (S621C)	Missense	
Putativ	UBA1	-	p.Pro749Leu (P749L)	Missense	

8.2.2. Diagnose von AID

Die Diagnosefindung von AID, ist aufgrund der Seltenheit und der komplexen klinischen Präsentation, definitiv eine Herausforderung. Zwei generelle Zugänge zum Diagnoseprozess wären denkbar: i) jedes unklare Krankheitsbild welches Symptome einer AID zeigt, wird einer genetischen Abklärung mit WGS oder zumindest WES zugeführt, oder ii) nach Ausschluss anderer Erkrankungen, wird versucht anhand der Anamnese, Familienanamnese, der klinischen Präsentation und anderer Parameter (Labor, Immun-Labor, Bildgebung), die möglichen Erkrankungen möglichst eng einzugrenzen und die Diagnose dann mit der Untersuchung weniger, in Frage kommender Gene zu sichern. Ersteres Herangehen ist sicher für die Findung neuer Erkrankungen in einem wissenschaftlichen Setting ein möglicher Weg. Unter anderem wurde so, in einer retrospektiven

Studie, das VEXAS als neue Krankheitsidentität gefunden.(114) Dieser Zugang erscheint jedoch in der klinischen Routine, aus Thonhofer R.

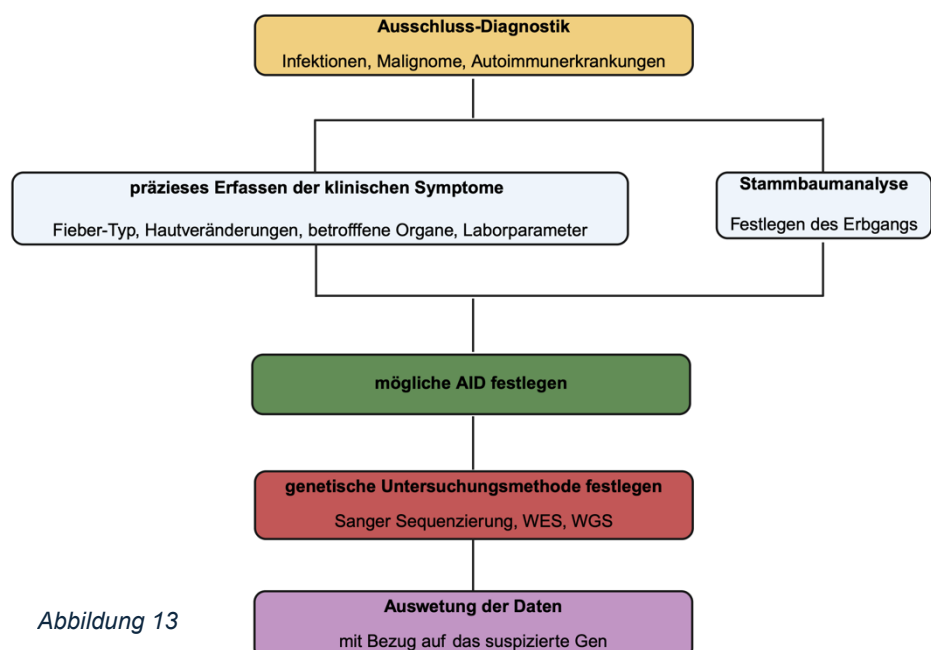


Abbildung 13

mehreren Ursachen nicht zielführend: i) Kosten, ii) fehlende Kapazitäten zur Durchführung eines WGS bei allen Personen mit fraglicher Symptomatik, iii) Während eine moderne genetische Testung bei einigen Individuen zu einer Diagnose führen kann, wird es bei anderen negativ, inkonklusiv, oder sogar irreführend sein. Es ist daher ein individuelles Herangehen, mit Korrelation von klinischem Phänotyp und genetischem Befund, wesentlich.(273) Die nachstehende Abbildung postuliert ein mögliches Herangehen an die Abklärung bei Verdacht auf das Vorliegen einer AID.

Im ersten Schritt sollten anhand klinischer und laborchemischer Parameter nicht AID-Erkrankungen ausgeschlossen werden (=Ausschluss-Diagnostik). Im nächsten Schritt sollten anhand klinischer Parameter die möglichen AID erwogen werden und eine umfassende Familienanamnese erhoben werden (Stammbaumanalyse). Dieser Schritt engt die möglichen Krankheitsbilder ein. Insbesondere die Stammbaumanalyse lässt Rückschlüsse auf den Modus der Vererbung (AD, AR) zu. Nachfolgend kann eine genetische Untersuchung mit spezifischer Fragestellung und eingengt auf wenige Gene erfolgen.

8.3. Monogenetische Erkrankungen mit rheumatologischen Symptomen

Auch monogenetische Erkrankungen, welche keinen Konnex zu IEI, AID oder AI haben, können mit muskuloskelettalen Beschwerden einhergehen. Die folgende Tabelle 22 listet Beispiele für solche Erkrankungen, mit dem zugehörigen Gen auf.

Tabelle 22. Monogenetische Erkrankungen mit muskuloskelettalen Symptomen	
Erkrankung	Gen
Phenylketonurie	PAH
MCAD-Mangel	ACADM
Galaktosämie (klassisch)	GALT
Mukopolysaccharidose Typ I	IDUA
Kongenitaler Hypothyreoidismus	TPO, TG
Liddle-Syndrom	SCNN1A/B/G
Sichelzellanämie	HBB
β-Thalassämie	HBB
Hereditäre Sphärozytose	ANK1, SPTB, SPTA1, SLC4A1
Duchenne/Becker-Muskeldystrophie	DMD
Spinale Muskelatrophie	SMN1

Huntington-Krankheit	HTT
Charcot-Marie-Tooth Typ 1A	PMP22
Ichthyose (lamellär)	TGM1
Epidermolysis bullosa dystrophica	COL7A1
Marfan-Syndrom	FBN1
Familiäre Hypercholesterinämie	LDLR, APOB, PCSK9
Zystische Fibrose	CFTR
AD-polzystische Nierenerkrankung	PKD1, PKD2
Achondroplasie	FGFR3

Während bei einigen der angeführten Erkrankungen, wie zum Beispiel des Marfan Syndroms oder der Achondroplasie muskuloskelettale Beschwerden, sich klar auf die Folgen des Gendefektes zurückführen lassen, sind die Ursachen bei den anderen als indirekte Folge zu interpretieren. Bei der AD-polzystischen Nierenerkrankung, können durch große Zysten Rückenschmerzen ausgelöst werden, oder aber bedingt durch die Niereninsuffizienz, kommt es zur Genese einer Arthritis urika. Für die zystische Fibrose werden in der Literatur zahlreiche muskuloskelettale Manifestationen, inklusive einer Arthritis, beschrieben.(274)

8.4. IEI - points to consider

Viele Patienten*Innen mit IEI sind von zusätzlichen Autoimmunphänomenen betroffen. Klassische rheumatologische Symptome wie eine Arthritis oder Vaskulitis werden in bis zu zehn Prozent der von einzelnen IEI (zum Beispiel STAT3 gain of function, CTLA-4 Insuffizienz, oder NFKB1-Varianten die mit eine loss of function einhergehen) Betroffenen beschrieben.(275-278) Umgekehrt können sich IEI auch als gut klassifizierbare rheumatologische Erkrankung manifestieren.(278) Diese können der Diagnose des zugrundeliegenden IEI vorausgehen, oder aber der IEI wird während der Behandlung der suspeziierten rheumatologischen Erkrankung mit DMARD und Steroiden manifest.(279) Auch fanden sich bei Segregationsanalysen von Patienten*Innen mit IEI, Familienmitglieder mit der identen genetischen Variante, welche eine klassische rheumatologische Erkrankung, ohne Zeichen einer Immundefizienz, aufwiesen.(280) Sogkas G und Witte T postulieren in einer Übersichtsarbeit auch, dass rheumatologischen Manifestationen bei IEI möglicherweise unterdiagnostiziert werden, da nie meisten Patienten*Innen aufgrund

von rezidivierenden Infektionen aufgrund ihrer Immundefizienz diagnostiziert werden.(278)

Wesentlich ist es also unter gewissen Voraussetzungen, auch bei anscheinend klassischen Rheumaerkrankungen, an einen IEI zu denken. Bei folgenden Gegebenheiten, sollte jedenfalls an eine weiterführende Abklärung gedacht werden: i) rezidivierende Infekte so keine prädisponierenden Faktoren (hochdosierte Glukokortikoide, Immunsuppressiva) vorliegen, ii) Zeichen der Polyautoimmunität (mehrere AI bei einer betroffenen Person), iii) schlechtes oder fehlendes Ansprechen auf Therapien, iv) bei auftreten seltener, extraartikulärer Manifestationen (interstitielle Lungenerkrankung oder entzündliche Darmerkrankung) insbesondere bei RF und ACPA negativen Patienten*Innen, iv) autoimmun Zytopenien und vi) bei präexistenter granulomatöser Entzündungsreaktion.(278)

Die Diagnose eines IEI ist für die Betroffenen von großer Bedeutung, da sich das Therapieregime, aber auch Kontrollen und Präventionsmaßnahmen, definitiv ändern. Diese reichen von der Substitution von Immunglobulinen, über prophylaktische Antibiotika, bis hin zu Tumorscreening. Nicht zu vergessen ist auch die Adaption der möglicherweise bereits bestehenden DMARD-Therapie an die diagnostizierte genetische Variante. Als Beispiele sei hier wieder die CTLA-4 Insuffizienz bemüht, welche mit Abatacept behandelt werden kann.(281) Andere Beispiele wären gain of function Mutationen in STAT, welche auf Januskinase-Inhibitoren ansprechen können. Ebenso ist eine genetische Beratung unter Einbezug der Familienmitglieder wesentlich.

9. Gesetzliche Aspekte – österreichisches Gentechnikgesetz (GTG)

Die Beachtung rechtlicher Normen, entsprechend dem österreichischen Gentechnikgesetz ist bei der Anordnung / Durchführung genetischer Analysen von fundamentaler Bedeutung. Rheumatogen*Innen sollten daher mit den wesentlichen Bestimmungen vertraut sein, um allfällige rechtliche Folgen einer Nichteinhaltung zu vermeiden.

Das Gesetz regelt im Wesentlichen den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen, aber auch genetische Analysen und Gentherapien an Menschen (<https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826>).

Für Ärztinnen und Ärzte in der klinischen Routine ist der Abschnitt IV. Paragraf 64 bis 72 wesentlich. Es erscheint empfehlenswert, die Originalfassung (Link oben) zumindest einmalig zu studieren.

Im Folgenden wird insbesondere auf die für die klinische Routine entscheidenden Paragrafen eingegangen.

9.1. Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken

Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken dürfen nur nach dem Stand von Wissenschaft und Technik durchgeführt werden. Sie werden in vier Typen unterschieden:

Typ 1 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, der Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufs und basiert auf Aussagen über konkrete somatische Veränderung von Anzahl, Struktur, Sequenz oder deren konkrete chemische Modifikationen von Chromosomen, Genen oder DNA-Abschnitten

Typ 2 dient der Feststellung einer bestehenden Erkrankung, welche auf einer Keimbahnmutation beruht

Typ 3 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Prophylaxe oder Therapie möglich sind

Typ 4 dient der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung oder Feststellung eines Überträgerstatus, für welche nach dem Stand von Wissenschaft und Technik keine Prophylaxe oder Therapie möglich sind.

Verwandtenuntersuchungen (§ 70) können Untersuchungen des Typs 2, 3 oder 4 sein.

9.1.1. Vorgehen beim Veranlassen genetischer Analysen

Bevor eine genetische Untersuchung veranlasst wird, sollte man sich im Klaren darüber sein, welchem der zuvor beschriebenen Typen diese zuzuordnen ist. Unabhängig vom Typ der Analyse, müssen Patienten*Innen umfassend aufgeklärt, ihre schriftliche Zustimmung erteilen und die Untersuchung in einem zugelassenen Labor erfolgen. Das nachfolgende Diagramm (Abbildung 15) kann als Hilfestellung in der Entscheidungsfindung, bezüglich des Typs der genetischen Untersuchung dienen.

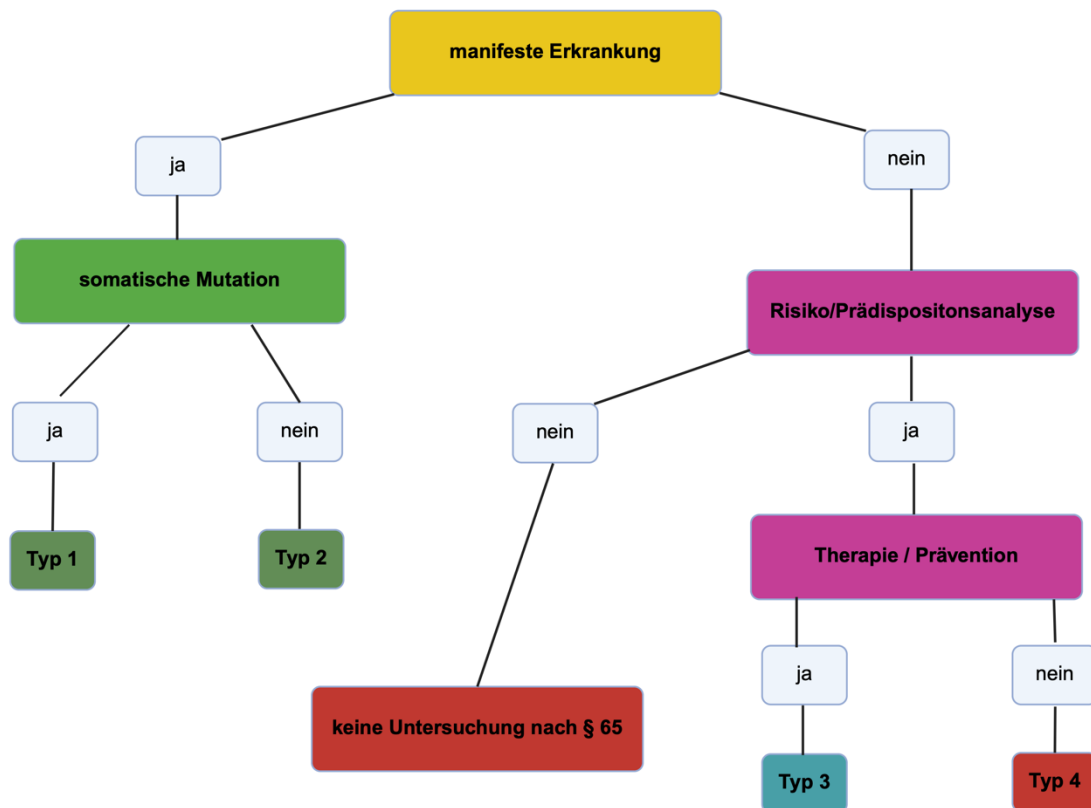


Abbildung 15

Ist der Paragraf 65 nicht anwendbar, dienen die Untersuchungen zum Beispiel der Ahnenforschung oder Ähnlichem, dann ist für den Kliniker, die Klinikerin besondere Vorsicht geboten. Diese Untersuchungen, ohne medizinischen Hintergrund, sollten in der rheumatologischen Praxis keinen Platz finden.

Typ 1-Analysen dienen der Diagnostik einer bereits manifesten Erkrankung, deren Ursache klassischerweise eine somatische Mutation zugrunde liegt. Als Beispiel können genetische Analysen von Malignomen, zur Diagnose und zu Therapieoptionen angeführt werden. Hat das Ergebnis eine Relevanz für die Therapie und Prognose, kann die Dokumentation im Arztbrief / Patientenbericht erfolgen.

Typ 2-Analysen dienen der Diagnostik bei bereits manifesten Erkrankungen, welchen eine Keimbahnmutation zugrunde liegt. Als relevante Beispiele für die Rheumatogenetik sind hier monogenetische Erkrankungen wie AID oder im weiteren Rahmen IEI zu nennen. Die Dokumentation von Ergebnissen im Arztbrief / Patientenbericht sind an eine schriftlichen Zustimmung der Betroffenen gebunden.

Bei Typ 3 und 4 Analysen ist zu bedenken, dass noch keine manifeste Erkrankung vorliegt. Hier gilt es besondere Aufklärungs- und Datenschutzbestimmungen zu beachten. Eine humangenetische Beratung hat jedenfalls zu erfolgen.

Bei Typ 3-Analysen wird eine genetische Prädisposition untersucht, bei welcher Präventionsmaßnahmen oder spezielle Therapieoptionen möglich sind. Als Beispiel seien hier pharmakogenetische Testungen oder das Screening bezüglich Tumorsuppressorgenen (bei positiver Familienanamnese) erwähnt. Speziell für die Rheumatologie könnte die Charakterisierung von HLA-Allelen (wie dem shared epitop) bei nicht an einer RA erkrankten Personen, in diese Gruppe fallen. Es ergäbe sich hieraus keine unmittelbare therapeutische Konsequenz, aber man könnte Anlageträgern zu Präventionsmaßnahmen, wie zum Beispiel einem Verzicht auf Rauchwaren, raten.

Typ 4-Analysen umfassen alle Untersuchungen, bei welchen lediglich ein Carrierstatus erhoben werden kann, für welchen keinerlei Therapie- oder Präventionsmaßnahmen gegeben sind. Hier kann als Beispiel die Chorea major dienen. Für Rheumatologen*Innen haben diese Analysen aktuell kaum Bedeutung.

9.1.2. Humangenetische Beratung, Einwilligung und Dokumentation

Die genetische Beratung vor Analysen aller Typen, wird in Paragraf 69 des GTG geregelt, und hat von einem Facharzt / einer Fachärztin für Humangenetik, oder einem / einer für das Indikationsgebiet zuständigen / zuständiger Facharzt / Fachärztin zu erfolgen. Das heißt, dass Rheumatologen*Inne Ratsuchende bei Verdacht auf AID beraten sollten, keinesfalls aber Beratungen für eine pränatal Diagnostik übernehmen dürfen. die Beratung Jedenfalls muss der / die Aufklärende über das entsprechende Wissen bezüglich der Durchführung und Folgen einer genetischen Analyse verfügen.

Im Beratungsgespräch ist es von immanenter Bedeutung darauf hinzuweisen, dass eine allfällige Einwilligung zu einer genetischen Analyse von den Ratsuchenden zu jedem Zeitpunkt widerrufen werden kann. Auch das sogenannte Recht auf Nicht-Wissen sollte thematisiert werden. Dieses besagt, dass jede Person das Recht besitzt genetische Informationen über sich nicht zu erfahren. Als Beispiel sei hier angeführt, dass bei vielen Untersuchungen bezüglich monogenetischer Erkrankungen eine NGS-Analyse erfolgt und dabei zahlreiche, möglicherweise pathogene genetische Varianten detektiert werden, welche für die ursprüngliche Intention der Untersuchung keine Bedeutung haben. Den Patienten*Innen steht es

zu über solche nicht informiert zu werden. Selbstverständlich müssen solche Ergebnisse mitgeteilt werden, wenn dies von der Person gewünscht wird. Eine schriftliche Dokumentation aller Inhalte des Gespräches hat zu erfolgen.

Klar geregelt (Paragraf 71) ist auch die Weitergabe der Untersuchungsergebnisse – diese sind generell geheim zu halten. Zugang dürfen lediglich Personen haben, welche unmittelbar in die Analyse der Daten involviert sind, der Facharzt / die Fachärztin, welche die Analyse veranlasst haben, sowie die untersuchte Person selbst. Ausnahmen können nur von der Ratsuchenden Person, schriftlich fixiert, gewährt werden (zum Beispiel Weitergabe der Daten an einen anderen Behandler). Dies heißt auch, dass Untersuchungsergebnisse nicht einfach in von nicht als berechtigt definierte Personen Einsicht haben, abgelegt werden dürfen (als Beispiele sein hier das allgemeine Krankhausdokumentationssystem und Arztbriefe angeführt). Einen speziellen Fallstrick hält Paragraf 70 bereit. Dieser regelt die Zuziehung von Verwandten, wenn dies für die Ratsuchende Person von Belang ist (Beispiel Trio-Analyse), oder aber die Ergebnisse implizieren eine ernste Gefahr für eine Erkrankung von Familienmitgliedern (wenn pathogene Varianten in Tumorsuppressorgenen entdeckt wurden).

9.1.3. CAVE genetische Analyse

Stellt man Rheumatologen*Innen die Frage, ob sie regelmäßig genetische Untersuchungen veranlassen oder interpretieren, so wird dies meist verneint. Es sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass dem jedoch seit vielen Jahrzehnten nicht so ist.

Es ist faktisch auszuschließen, dass Rheumatologen*Innen keine HLA-B27 Bestimmungen veranlasst oder interpretiert haben. Eine Aufklärung bezüglich dem GTG erfolgt jedoch faktisch nie. Spannend kann auch die Zuordnung einer HLA-B27 Testung zum Typ der genetischen Untersuchung sein. Erfolgt diese zum Beispiel bei manifester Spondylarthritis zur weiteren Prognoseabschätzung und entsprechender Therapie, dann kann sie als Typ 1-Analyse gelten. Erfolgt sie jedoch nur als Screening bei positiver Familienanamnese, so wird sie als Typ 3-Analyse gelten. Wie oben beschrieben, hat dies gewichtige Konsequenzen für Aufklärung und Dokumentation.

Weitere häufige Untersuchungen, bei welchen kaum an die Implikationen des GTG gedacht werden, sind die Bestimmung von HLA-B51 (Morbus Behcet), shared epitop, HLA-DQ2 / HLA-DQ8 (Zöliakie), HFE-Varianten (Hämochromatose), oder bei

pharmakogenetischen Tests wie zum Beispiel HLA-B58*58:01 (vor Allopurinol in Risikopopulationen) und TPMT (vor Azathioprin).

10. Interdisziplinäre Zusammenarbeit und Ausbildung

10.1. Zusammenarbeit von Rheumatologen*Innen und Humangenetikern*Innen

Eine enge, interdisziplinäre Zusammenarbeit ist in allen Teilbereichen der Medizin bereits gegenwärtig unabdingbar. Es kann postuliert werden, dass ohne ausreichende Vernetzung der unterschiedlichen Fachdisziplinen, zumindest zukünftig, viele Patienten*innen nicht mehr state of the art betreut werden können.(282, 283)

Als Beispiel für die immense Wichtigkeit einer engen Kollaboration können sämtliche IEI dienen. Viele dieser Erkrankungen werden aufgrund ihrer Manifestationen, primär von Rheumatologen*Innen evaluiert. Die zugrundeliegende Krankheit kann zwar klinisch suspektiert, jedoch erst anhand der klassischen genetischen Varianten diagnostiziert werden. Neben der Diagnostik darf auch nicht auf therapeutische Implikationen vergessen werden. Wie in den vorangegangenen Kapiteln ausgeführt, kann anhand genetischer Varianten und ihrer funktionellen Auswirkungen auf erfolgversprechende Medikamente geschlossen werden. Durch den Einsatz der Pharmakogenetik kann die individuelle Dosis eines Medikamentes besser abgeschätzt werden und das Risiko für Nebenwirkungen reduziert werden.

Wichtig für eine erfolgversprechende Kooperation ist es die Sprache des Gegenübers zu verstehen. Das fehlende Verständnis sprachlicher Feinheiten unterschiedlicher Fachdisziplinen führt immer wieder zu Fehldiagnosen. Am besten wird dies durch eine Phrase, welcher sich die Radiologie und Pathologie häufig bedient, illustriert. In zahlreichen Befunden dieser diagnostischen Disziplinen liest man im Befund „die Veränderungen vereinbar mit....“. Wird eine Person mit der Fragestellung Spondylarthritis zum MRT zugewiesen und es finden sich ödematöse Veränderungen im Bereich der Sakroiliaklalen-Gelenke, so wird der radiologische Befunde oft „vereinbar mit der Zuweisungsdiagnose Spondylarthritis“ lauten. Kliniker und Klinikerinnen sollten in diesem Kontext jedoch nicht darauf vergessen, dass zahlreiche Ursachen für den beschriebenen Befund ursächlich sein können. Klar muss auch sein, dass moderne Untersuchungstechniken sehr viel Information beinhalten, die oftmals vom Befunder / der Befunderin, aus Gründen der Kapazität, nur in Teilen erfasst werden kann. Als Beispiel sei hier das bei Patienten*Innen zunehmend beliebte „Ganzkörper-MRT“ angeführt. Eine Zusammenarbeit zwischen

Rheumatologen*Innen und Humangenetikern*Innen, könnte der inflationären Verwendung von nicht indizierten Untersuchungen, einen Riegel vorschieben und somit eine suboptimale Entwicklung, wie bei bildgebenden Verfahren an der Tagesordnung sind, vermeiden.

Ebenso fatale Missverständnisse können auch bei Befunden der Pathologie in Erscheinung treten. So wird die Detektion von epitheloidzelligen Granulomen bei der Fragestellung Sarkoidose meist lauten „nicht nekrotisierende epitheloidzellige Granulome, vereinbar mit der Zuweisungsdiagnose Sarkoidose“. Das Differentialdiagnosen wie ein Morbus Crohn oder eine sarcoid like reaction im Bereiche maligner Tumoren bedacht werden müssen, ist Aufgabe des Zuweisers / der Zuweiserin. Mit anderen Worten, ein Befund wird immer nur so gut sein, wie die Zuweisungsdiagnose.

Letzteres trifft auch auf die Zuweisung zu genetischen Untersuchungen zu. Selbstverständlich könnte immer eine WGS durchgeführt werden. Dies würde aber neben immensen Kosten, aufgrund der Limitationen, vermutlich nicht zur Diagnose führen. Die Ratsuchende Person und der Rheumatologe / die Rheumatologin würden aufgrund der zahlreichen entdeckten VUS vermutlich weiter von der Diagnose entfernt sein als vor der genetischen Untersuchung. Bei zahlreichen Erkrankungen kann jedoch anhand anamnestischer (inklusive Stammbaumanalyse), klinischer und laborchemischer Parameter bereits auf die die in Frage kommenden Gene geschlossen werden. Als Beispiel sein hier wieder die IEI bemüht. Sollte klinisch der Verdacht auf ein VEXAS vorliegen, so wäre es sicher wesentlich mit dem humangenetischen Labor, bzw. dem Facharzt / der Fachärztin für Humangenetik Kontakt aufzunehmen und über die bestmögliche Untersuchungsmethode zu beraten. Da hier nur ein Gen (UBA1) untersucht werden muss, könnte eine Sanger-Sequenzierung ausreichend sein. Wesentlich ist es aber auch den humangenetischen Befund zu studieren, insbesondere dann, wenn das Ergebnis nicht mit der Klinik übereinstimmt. So wird das übersandte Material, von den diagnostischen Instituten bei der Fragestellung VEXAS, oft nur auf die kanonischen Mutationen aber nicht auf andere Varianten hin untersucht.

Optimal wäre es, bei komplexen Fällen, eine gemeinsame Sprechstunde mit dem Humangenetikern*Innen zu bestreiten. Als interdisziplinäres Team, unter Einbezug der Wünsche der Patienten*Innen (shared decision making), könnte dann über die optimale weitere Abklärung entschieden werden. Interdisziplinär könnte dann über

gefundene genetische Varianten diskutiert werden. Dies könnte dazu beitragen, dass zumindestens einzelne nicht als VUS klassifiziert werden müssten, oder noch wesentlicher potenziell pathogene, in Zusammenschau mit den klinischen Befunden, als bedeutsam, oder unwesentlich für das untersuchte Individuum einzuordnen.

10.2. Rheumatogenetik als ein wesentlicher Teil der Ausbildung von Rheumatologen*Innen?

In den oben stehenden Ausführungen lässt sich die große Bedeutung der Genetik für das Fachgebiet der Rheumatologie erkennen. Es wird für eine moderne Ausbildung von Nöten sein, Inhalte der Rheumatogenetik, dem Curriculum hinzuzufügen. Auch in den Fragebögen wird sowohl von Humangenetikern*Innen, als auch von der Kontrollgruppe der Rheumatologen*Innen die Notwendigkeit von genetischem Basiswissen, herausgestrichen.

Dieses Basiswissen sollte Grundlagen der Zellbiologie (zum Beispiel Replikation und Transkription), die Kenntnis über unterschiedliche Arten von Mutationen und epigenetische Mechanismen, genetische Untersuchungsmethoden (Stammbaumanalyse, Labormethoden inklusive deren Limitationen), genetische Aspekte wesentlicher rheumatologischer Erkrankungen und IEI, umfassen.

10.2.1. Diagnose – points to consider

Komplexe Krankheiten, wie zum Beispiel ein monogenetischer SLE, können nur dann diagnostiziert werden, wenn man überhaupt von ihrer Existenz weiß. In der Aus- und Weiterbildung von Rheumatologen, sollte zukünftig darauf geachtet werden, das Wissen um diese seltenen Erkrankungen strukturiert zu vermitteln.

Für die Abklärung bei dem Verdacht auf einen IEI wird es notwendig sein eine strukturierte Familienanamnese und auch Grundlagen der Stammbaumanalyse zu beherrschen, da nur hierdurch die Differentialdiagnosen, welche sich klinisch oft nur marginal unterscheiden oder überlappen, weiter eingeeengt werden können. So kann ein humoraler Immundefekt, der im Stammbaum vorzugsweise männliche Individuen betrifft, auf eine X-chromosomale Vererbung hinweisen und hierdurch viele autosomal vererbte Erkrankungen ausgeschlossen werden. Diese Reduktion von Differentialdiagnosen gestaltet die weitere Abklärung effizienter und auch kostengünstiger.

Auch ein Verständnis für moderne genetische Labormethoden und deren Limitationen sollte vermittelt werden. Es sollte allen Rheumatologen*Innen klar sein, bei welcher Fragestellung, welche Untersuchung erfolgen sollte. Möchte man nur ein

Gen untersuchen, so wird das Wissen um die Möglichkeit einer Sanger-Sequenzierung, dazu führen, dass nicht immer eine NGS-Untersuchung angefordert wird.

Nur die Kenntnis von Limitationen moderner Hochdurchsatz-Untersuchungsverfahren kann die Generierung von Fehldiagnosen vermeiden helfen. Ein genetischer Befund ohne die dazu passenden klinischen Manifestationen (Phänotypen) ist nicht hilfreich. Er führt im schlimmsten Fall zu einer falschen Therapie. Die fehlende awareness kann zur Verletzung eines fundamentalen Grundsatzes, einer medizinischen Heilbehandlung, dem „primum non nocere“, führen. Es existieren bereits Empfehlungen internationaler rheumatologischer Fachgesellschaften zur genetischen Abklärung bestimmter Krankheitsbilder, wie dem FMF. Um diese zu wissen ist für eine state of the art Abklärung sicher wesentlich.(31)

10.2.2. Therapie – points to consider

Genetische Aspekte werden zukünftig für die Therapie rheumatologischer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Bereits heute sollte in Risikopopulationen vor der Verordnung gewisser Medikamente eine pharmakogenetische Abklärung zumindest erwogen werden. Unter anderem sei hier nochmals explizit auf Standardmedikamente wie Allopurinol, Azathioprin und Methotrexat verwiesen.(193, 284) Die Kenntnis von genetischen Varianten kann hierbei, zum Beispiel über eine Anpassung der Dosis, zur Vermeidung von Nebenwirkungen wesentlich beitragen.(285)

Genetische Varianten können auch das Therapieansprechen auf eine DMARD-Therapie voraussagen helfen.(286-289) Wenn auch aktuell noch keine diesbezüglichen Richtlinien zur Implementierung solcher Testungen existieren, so ist doch anzunehmen, dass dies in naher Zukunft passiert. Die Kenntnis genetischer Varianten in diesem Kontext ist für die individualisierte Therapie sicher wesentlich.

Das moderne Management rheumatologischer Krankheiten basiert unter anderem auf dem Einsatz von Antikörpern, wie zum Beispiel Adalimumab. Diese Medikamente können aufgrund ihrer Immunogenität zu Bildung von anti-drug-antibodies führen, welche das Therapieansprechen negativ beeinflussen. Das Wissen um genetische Prädiktoren einer solchen Immunantwort, könnte zukünftig die Auswahl der Therapeutika beeinflussen.(290)

Genetische und epigenetische Varianten haben einen wesentlichen Anteil an der Genese rheumatologischer Krankheitsbilder. Die Kenntnis dieser Varianten können

eine erfolgreiche Therapie oft erst möglich machen.(291) Andererseits werden bereits Therapien entwickelt, welche über die Modulation epigenetischer Faktoren ihre Wirksamkeit entfalten.(170)

10.2.3. Rheumatogenetik in der Ausbildung – mögliche Inhalte

Wie in den vorangegangenen Kapiteln und auch in der Auswertung der Fragebögen gezeigt, werden genetische Aspekte in Diagnose und Therapie für Rheumatologen*Innen an Wichtigkeit zunehmen. Die Ausbildung sollte somit wesentliche rheumatogenetische Aspekte von Erkrankungen, Diagnostik, Therapie und gesetzliche Grundlagen beinhalten. Folgende Inhalten könnten die Basis der Kenntnisse bilden, welche für Rheumatologen*Innen zukünftig wichtig sein werden:

- Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Sollte aufzeigen, wie wichtig die Zusammenarbeit unterschiedlicher medizinischer Teilgebiete, für eine moderne Diagnostik und Therapie ist.

- Basiswissen

Sollte neben Grundlagen der Zellbiologie auch Kenntnisse über Multi-Omics vermitteln.

- Klinik, Familienanamnese

Sollte einen Einblick in die Syndromologie, strukturierte Familienanamnese und Stammbaumanalyse vermitteln.

- Monogenetische Erkrankungen

Sollte eine awareness dafür schaffen, dass monogenetische Erkrankungen zahlreiche rheumatologische Symptome zeigen, dass klassische rheumatologische Krankheitsbilder eine monogenetische Ursache aufweisen können und insbesondere red flags hierfür lehren.

- Labor-Diagnostik

Sollte die Indikation für unterschiedliche genetische Laborverfahren, sowie deren Limitationen darlegen. Auch die Grundzüge der Interpretation von genetischen Varianten, sowie deren Verknüpfung mit dem klinischen Phänotyp erscheinen wesentlich.

- Fachspezifische genetische Beratung

Sollte die awareness schaffen, dass Rheumatologen*Innen regelmäßig genetische Parameter, wie HLA-B27 bestimmen, Grundlagen über das Vererbungsrisiko klassischer rheumatologischer Erkrankungen und pharmakogenetische Aspekte beinhalten.

- Therapieaspekte

Sollte insbesondere wesentliche Aspekte der Pharmakogenetik umfassen. Zusätzlich sollte die Aufmerksamkeit für therapeutische Implikationen spezieller genetischer Varianten gefördert werden.

- Personalisierte Medizin

Sollte den zunehmenden Stellenwert der Rheumatogenetik für die Diagnose und Therapie, im Sinne einer auf das Individuum zentrierten Medizin, adressieren.

- Gesetzliche Grundlagen

Die Kenntnis des österreichischen Gentechnikgesetzes aber auch des Datenschutzgesetzes ist von Bedeutung, um Sanktionen zu entgehen, welche bei nicht Einhaltung drohen.

11. Diskussion

Betrachtet man nur isoliert die steigende Zahl der veröffentlichten Arbeiten, welche Aspekte der Rheumatogenetik behandeln, so wird die zunehmende Bedeutung der Genetik für den täglichen klinischen Alltag von Rheumatologen*Innen, bereits klar ersichtlich. Erweitert man diese isolierte Betrachtung noch um die Tatsachen, dass die Rheumatologie bereits seit Jahrzehnten genetische Erkenntnisse, insbesondere zur Ergänzung des diagnostischen Armamentariums nutzt und eine zunehmende Anzahl von Erkrankungen mit rheumatologischer Symptomatik nur mehr mit genetischen Methoden sicher diagnostiziert werden kann, so erkennt man die bereits gegenwärtig fundamentale Bedeutung der Genetik für diese Fachdisziplin. Es kann für die Zukunft postuliert werden, dass insbesondere die personalisierte Medizin, die Implementierung der Genetik, unabdingbar machen wird.

Die hier ausgeführte Arbeit, versucht anhand einer Befragung und einer Literaturanalyse, die Bedeutung der Rheumatogenetik für den klinischen Alltag, die Aus- und Weiterbildung von Rheumatologen*Innen zu beleuchten. Trotz der Limitation der Arbeit, wie zum Beispiel der geringen Anzahl von befragten Humangenetikern*Innen und der in Anbetracht der Fülle an Publikationen, lediglich fragmentarischen Literaturanalyse, kann der Rheumatogenetik bereits gegenwärtig eine fundamentale Bedeutung, für die genannten Aspekte zugemessen werden.

Weiters wurde versucht wesentliche Grundlagen, welche die Aus- und Weiterbildung beinhalten sollte zu erfassen und grundlegende Fachbegriffe, sowie Untersuchungsmethoden zu erläutern. Dieses Basiswissen ist für eine

interdisziplinäre Zusammenarbeit wesentlich und ermöglicht erst die korrekte Interpretation genetischer Befunde.

Insbesondere die aufgezeigten genetischen Aspekte, klassischer rheumatologischer Krankheitsbilder, wie der RA, Arthrose und Arthritis urika, sollten Rheumatologen*Innen motivieren sich mit der Rheumatogenetik auseinanderzusetzen.

Auch rechtliche Aspekte dürfen nicht außer Acht gelassen werden, da eine nicht Beachtung durchaus harsche rechtliche Sanktionen bedingen kann.

Der Verfasser hofft, dass die Ausführungen die Bedeutung der Rheumatogenetik für eine moderne Betreuung von Patienten*Innen aufzeigt und mittelfristig eine strukturierte Aus- und Weiterbildung bezüglich Rheumatogenetik implementiert wird.

12. Literatur

1. Rogers J. Memories of the Human Genome Project at the Sanger Centre. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2025;26(1):25–43.
2. Donlin LT, Park SH, Giannopoulou E, Ivovic A, Park-Min KH, Siegel RM, et al. Insights into rheumatic diseases from next-generation sequencing. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(6):327–39.
3. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature.* 1973;243(5405):290–3.
4. Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, de Klein A, Grosveld G. Structural organization of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature.* 1985;315(6022):758–61.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–48.
6. Khoury R, Raffoul C, Khater C, Hanna C. Precision Medicine in Hematologic Malignancies: Evolving Concepts and Clinical Applications. *Biomedicines.* 2025;13(7).
7. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(11):1371–7.
8. Martin da Silva I, Plaza-Diaz A, Ruiz-Ramos J, Juanes-Borrego A, Riera P. The Role of Pharmacogenetic Biomarkers in Pain. *Biomedicines.* 2025;13(8).
9. Lunenburg C, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(4):508–17.
10. Omran S, Gan SH, Teoh SL. Pharmacogenomics in drug therapy: global regulatory guidelines for managing high-risk drug reactions. *Eur J Hum Genet.* 2025.
11. Felix-Ilemhenbho F, Kocsy K, Azzouz M, Majid A. The role of NOTCH3 in CADASIL pathogenesis: insights into novel therapies. *Brain Res.* 2025;1863:149754.
12. Devinsky O, Coller J, Ahrens-Nicklas R, Liu XS, Ahituv N, Davidson BL, et al. Gene therapies for neurogenetic disorders. *Trends Mol Med.* 2025;31(9):814–26.
13. Vezzoli A, Bottai D, Adami R. Managing Spinal Muscular Atrophy: A Look at the Biology and Treatment Strategies. *Biology (Basel).* 2025;14(8).
14. Pniakowska Z, Dzieza N, Kustosik N, Przybylak A, Jurowski P. Genetic Therapies for Retinitis Pigmentosa: Current Breakthroughs and Future Directions. *J Clin Med.* 2025;14(16).
15. Rowczenio D, Aksentijevich I. Genetic Approaches to Study Rheumatic Diseases and Its Implications in Clinical Practice. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(8):1169–81.
16. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S1.
17. Holsti ö, Huuskonen AJ. Heredofamilial Arthritis. *Acta Medica Scandinavica.* 1938;95(S89):128–38.
18. Barter RW. Familial incidence of rheumatoid arthritis and acute rheumatism in 100 rheumatoid arthritics. *Ann Rheum Dis.* 1952;11(1):39–46.

19. Bremner JM, Alexander WR, Duthie JJ. Familial Incidence of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1959;18(4):279–84.
20. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1973;288(14):704–6.
21. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. Letter: HL-A5 and Behcet's disease. *Lancet.* 1973;2(7842):1383–4.
22. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;1(7809):904–7.
23. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1205–13.
24. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133–44.
25. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4):797–807.
26. Schwemmler S, de Graaff E, Deissler H, Glaser D, Wohrle D, Kennerknecht I, et al. Characterization of FMR1 promoter elements by in vivo-footprinting analysis. *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1354–62.
27. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5463–7.
28. Tanaka N, Izawa K, Saito MK, Sakuma M, Oshima K, Ohara O, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome: results of an International Multicenter Collaborative Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3625–32.
29. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F, Ceccherini I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1599–605.
30. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chetrit E, et al. ISSAID/EMQN Best Practice Guidelines for the Genetic Diagnosis of Monogenic Autoinflammatory Diseases in the Next-Generation Sequencing Era. *Clin Chem.* 2020;66(4):525–36.
31. Giancane G, Ter Haar NM, Wulffraat N, Vastert SJ, Barron K, Hentgen V, et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):635–41.
32. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 1998;64(3):169–72.
33. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga TW, Haagsma CJ, Giesendorf BA, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2525–30.
34. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):149–54.
35. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2007;34(7):1540–4.

36. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, et al. Multi-ancestry genome-wide association analyses identify novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2022;54(11):1640–51.
37. Wen YP, Yu ZG. Identifying shared genetic loci and common risk genes of rheumatoid arthritis associated with three autoimmune diseases based on large-scale cross-trait genome-wide association studies. *Front Immunol.* 2023;14:1160397.
38. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):30–7.
39. Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(11):646–59.
40. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.
41. Mucientes A, Nunez GMM, Mena-Vazquez N, Lisbona-Montanez JM, Manrique-Arija S, Gonzalez-Jimenez A, et al. Analysis of epigenetic biomarkers for diagnosis and assessment of severity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2025;27(1):165.
42. Firestein GS. Mechanisms of tissue destruction and cellular activation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4(3):348–54.
43. Gong X, Su L, Huang J, Liu J, Wang Q, Luo X, et al. An overview of multi-omics technologies in rheumatoid arthritis: applications in biomarker and pathway discovery. *Front Immunol.* 2024;15:1381272.
44. Tariq MH, Advani D, Almansoori BM, AlSamahi ME, Aldhaheri MF, Alkaabi SE, et al. The Identification of Novel Therapeutic Biomarkers in Rheumatoid Arthritis: A Combined Bioinformatics and Integrated Multi-Omics Approach. *Int J Mol Sci.* 2025;26(6).
45. Brown M, Li Z, Wu X, Harvey N, Garrido-Mesa J, Wang X, et al. Multi-omic insights from a multi-ancestry genome-wide meta-analysis of ankylosing spondylitis reveal novel pathways of disease susceptibility. *Res Sq.* 2025.
46. Fu G, Rushing BR, Graves L, Nieman DC, Pellegrini M, Soldano M, et al. Multi-omics signature of healthy versus unhealthy lifestyles reveals associations with diseases. *Hum Genomics.* 2025;19(1):101.
47. Yoosuf N, Maciejewski M, Ziemek D, Jelinsky SA, Folkersen L, Muller M, et al. Early prediction of clinical response to anti-TNF treatment using multi-omics and machine learning in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(4):1680–9.
48. Zhang PH, Bi YN, Zhao XF, Chen K, Chen ES, Xiao CH. Integrated multi-omics for potential biomarkers and molecular mechanism of persistent inflammatory refractory rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2025;16:1574783.
49. Chen L, Zhao J, Meng Q. From genetic variants to therapeutic targets: insights into understanding rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2025;16:1556971.
50. Tao W, Concepcion AN, Vianen M, Marijnissen ACA, Lafeber F, Radstake T, et al. Multiomics and Machine Learning Accurately Predict Clinical Response to Adalimumab and Etanercept Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(2):212–22.
51. do Nascimento R, Quaió C, Chung CH, de Moraes Vasconcelos D, Sztajn bok FR, Rosa Neto NS, et al. Principles of clinical genetics for rheumatologists: clinical indications and interpretation of broad-based genetic testing. *Adv Rheumatol.* 2024;64(1):59.
52. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953;171(4356):737–8.

53. Ballestar E. Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(5):263–71.
54. Cetin Gedik K, Casares-Marfil D, Demirkaya E, Sawalha AH. The role of epigenetic modifications in systemic autoinflammatory diseases. *Curr Opin Immunol.* 2025;95:102599.
55. Balendran T, Lim K, Hamilton JA, Achuthan AA. Targeting transcription factors for therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1196931.
56. Sinnott-Armstrong N, Fields S, Roth F, Starita LM, Trapnell C, Villen J, et al. Understanding genetic variants in context. *Elife.* 2024;13.
57. Boyle EA, Li YI, Pritchard JK. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell.* 2017;169(7):1177–86.
58. Liu X, Li YI, Pritchard JK. Trans Effects on Gene Expression Can Drive Omnigenic Inheritance. *Cell.* 2019;177(4):1022–34 e6.
59. Fisher RA. XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh.* 1919;52(2):399–433.
60. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747–53.
61. Shi H, Kichaev G, Pasaniuc B. Contrasting the Genetic Architecture of 30 Complex Traits from Summary Association Data. *Am J Hum Genet.* 2016;99(1):139–53.
62. Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet.* 2010;42(7):565–9.
63. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl:228–37.
64. Pickrell JK. Joint analysis of functional genomic data and genome-wide association studies of 18 human traits. *Am J Hum Genet.* 2014;94(4):559–73.
65. Eichler EE, Flint J, Gibson G, Kong A, Leal SM, Moore JH, et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat Rev Genet.* 2010;11(6):446–50.
66. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, et al. Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2005;76(4):561–71.
67. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):925–37.
68. Sikora KA, Wells KV, Bolek EC, Jones AI, Grayson PC. Somatic mutations in rheumatological diseases: VEXAS syndrome and beyond. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3149–60.
69. Wu H, Wei J, Yu Y, Wang N, Tan X. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and the risk of autoimmune diseases. *J Intern Med.* 2025;297(6):642–56.
70. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science.* 2019;366(6465).
71. Wielinska J, Tarassi K, Iwaszko M, Koscińska K, Wysoczanska B, Mole E, et al. Shared epitope and polymorphism of MICA and NKG2D encoding genes in Greek and Polish patients with rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(1):92–8.
72. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene.* 1999;234(2):177–86.

73. Babiker-Mohamed MH, Bhandari S, Ranganathan P. Pharmacogenetics of therapies in rheumatoid arthritis: An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2024;38(4):101974.
74. Vaskimo LM, Gomon G, Naamane N, Cordell HJ, Pratt A, Knevel R. The Application of Genetic Risk Scores in Rheumatic Diseases: A Perspective. *Genes (Basel)*. 2023;14(12).
75. Li W, Huang H, Cai M, Yuan T, Sheng Y. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Update: Genetic Pathogenesis. *Front Immunol*. 2021;12:624848.
76. Wilkie AO. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet*. 1994;31(2):89–98.
77. Johnson AF, Nguyen HT, Veitia RA. Causes and effects of haploinsufficiency. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2019;94(5):1774–85.
78. Jeanpierre M, Cognard J, Tusseau M, Riller Q, Bui LC, Berthelet J, et al. Haploinsufficiency in PTPN2 leads to early-onset systemic autoimmunity from Evans syndrome to lupus. *J Exp Med*. 2024;221(9).
79. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1847–50.
80. Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci*. 2014;137(1):1–2.
81. Sarigiannis D, Karakitsios S, Anesti O, Stem A, Valvi D, Sumner SCJ, et al. Advancing translational exposomics: bridging genome, exposome and personalized medicine. *Hum Genomics*. 2025;19(1):48.
82. Bridges SL, Jr., Shapira R, Aksentijevich I, Mack SJ, Merriman TR, Klein CJ, et al. Curating Genetic Associations With Rheumatologic Autoimmune Diseases to Improve Patient Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(11):1577–81.
83. Biswas S, Rao CM. Epigenetic tools (The Writers, The Readers and The Erasers) and their implications in cancer therapy. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:8–24.
84. Cai X, Yao Y. Epigenetic modifications of immune cells in rheumatoid arthritis. *Ann Med*. 2025;57(1):2533432.
85. Kielbowski K, Bakinowska E, Goracy-Rosik A, Figiel K, Judek R, Rosik J, et al. DNA and RNA Methylation in Rheumatoid Arthritis-A Narrative Review. *Epigenomes*. 2025;9(1).
86. Moore LD, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):23–38.
87. Cribbs A, Feldmann M, Oppermann U. Towards an understanding of the role of DNA methylation in rheumatoid arthritis: therapeutic and diagnostic implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(5):206–19.
88. Srivastava S, Rasool M. Genetics, epigenetics and autoimmunity constitute a Bermuda triangle for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2024;357:123075.
89. Cheng Y, He C, Wang M, Ma X, Mo F, Yang S, et al. Targeting epigenetic regulators for cancer therapy: mechanisms and advances in clinical trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2019;4:62.
90. Lee J, Hong EC, Jeong H, Hwang JW, Kim H, Bae EK, et al. A novel histone deacetylase 6-selective inhibitor suppresses synovial inflammation and joint destruction in a collagen antibody-induced arthritis mouse model. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(5):514–23.

91. Qadir MI, Bukhat S, Rasul S, Manzoor H, Manzoor M. RNA therapeutics: Identification of novel targets leading to drug discovery. *J Cell Biochem.* 2020;121(2):898–929.
92. Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, Wu Q, Callis TE, Hammond SM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet.* 2006;38(2):228–33.
93. Luo X, Ranade K, Talker R, Jallal B, Shen N, Yao Y. microRNA-mediated regulation of innate immune response in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(2):210.
94. Lien HJT, Pedersen TT, Jakobsen B, Flatberg A, Chawla K, Saetrom P, et al. Single-cell resolution of longitudinal blood transcriptome profiles in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and healthy control pregnancies. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(3):300–11.
95. Figueiredo ML. Applications of single-cell RNA sequencing in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2024;15:1491318.
96. Santiago-Lamelas L, Castro-Santos P, deAndres-Galiana EJ, Fernandez-Martinez JL, Escudero-Contreras A, Perez-Sanchez C, et al. Identification of a novel transcriptome signature for predicting the response to anti-TNF-alpha treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2025.
97. Liu AJ, Ciou JR, Wu PC, Chen YP, Chu HT, Chang HH. Unveiling Biomarkers and Therapeutic Targets in Systemic Sclerosis and Lupus Erythematosus Through Transcriptomic Profiling. *Int J Rheum Dis.* 2025;28(6):e70308.
98. Ma Z, Chen R, Feng Z. Exploration of potential novel drug targets for rheumatoid arthritis by plasma proteome screening. *PLoS Comput Biol.* 2025;21(9):e1013333.
99. He S, Zhu C, Liu Y, Xu Z, Sun R, Yang B, et al. A longitudinal cohort study uncovers plasma protein biomarkers predating clinical onset and treatment response of rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2025;16(1):6692.
100. Hilliquin S, Herrou J, Gutermann L, Goulvestre C, Avouac J, Henry J, et al. Changes of anti-citrullinated peptide antibodies titers after biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(7):1417–26.
101. Zhu C, Xu J, He S, Niu Q, Liu Y, Guo X, et al. A Longitudinal Study Reveals Metabolomic Markers for Individuals at Risk, Disease Severity, and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(38):e04414.
102. Boer CG. Osteoarthritis year in review 2024: Genetics, genomics, and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2025;33(1):50–7.
103. Genomes Project C, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68–74.
104. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016;536(7616):285–91.
105. Kingdom R, Wright CF. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Front Genet.* 2022;13:920390.
106. McDermott JH, Study DD, Clayton-Smith J. Sibling recurrence of total anomalous pulmonary venous drainage. *Eur J Med Genet.* 2017;60(5):265–7.
107. Xue Y, Chen Y, Ayub Q, Huang N, Ball EV, Mort M, et al. Deleterious- and disease-allele prevalence in healthy individuals: insights from current predictions, mutation databases, and population-scale resequencing. *Am J Hum Genet.* 2012;91(6):1022–32.

108. Reveille JD, Eder L, Ziade N, Sampaio-Barros PD, Kim TH, Akkoc N, et al. Global epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(10):580–98.
109. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):58–67.
110. Khan MA. HLA-B27 and its pathogenic role. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):50–2.
111. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1407–11.
112. International Genetics of Ankylosing Spondylitis C, Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet*. 2013;45(7):730–8.
113. Kurko J, Besenyi T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):170–9.
114. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628–38.
115. Xu Q, Yang C, Pei YF. Editorial: Genetic Pleiotropy in Complex Traits and Diseases. *Front Genet*. 2022;13:897383.
116. Solovieff N, Cotsapas C, Lee PH, Purcell SM, Smoller JW. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nat Rev Genet*. 2013;14(7):483–95.
117. Pan W, Tsokos MG, Li W, Tsokos GC. Protein phosphatases in systemic autoimmunity. *Immunometabolism (Cobham)*. 2025;7(1):e00056.
118. Sanger F, Air GM, Barrell BG, Brown NL, Coulson AR, Fiddes CA, et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature*. 1977;265(5596):687–95.
119. Beck TF, Mullikin JC, Program NCS, Biesecker LG. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. *Clin Chem*. 2016;62(4):647–54.
120. Karacan I, Balamir A, Ugurlu S, Aydin AK, Everest E, Zor S, et al. Diagnostic utility of a targeted next-generation sequencing gene panel in the clinical suspicion of systemic autoinflammatory diseases: a multi-center study. *Rheumatol Int*. 2019;39(5):911–9.
121. Papa R, Rusmini M, Volpi S, Caorsi R, Picco P, Grossi A, et al. Next generation sequencing panel in undifferentiated autoinflammatory diseases identifies patients with colchicine-responder recurrent fevers. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(2):344–60.
122. Virolainen SJ, VonHandorf A, Viel K, Weirauch MT, Kottyan LC. Gene-environment interactions and their impact on human health. *Genes Immun*. 2023;24(1):1–11.
123. Renz H, von Mutius E, Brandtzaeg P, Cookson WO, Autenrieth IB, Haller D. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol*. 2011;12(4):273–7.
124. Webster AP, Plant D, Ecker S, Zufferey F, Bell JT, Feber A, et al. Increased DNA methylation variability in rheumatoid arthritis-discordant monozygotic twins. *Genome Med*. 2018;10(1):64.

125. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1518–26.
126. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(10):903–7.
127. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. [Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):678–86.
128. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323–30.
129. Han T, Chen W, Qiu X, Wang W. Epidemiology of gout - Global burden of disease research from 1990 to 2019 and future trend predictions. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2024;15:20420188241227295.
130. Asghari KM, Zahmatyar M, Seyedi F, Motamedi A, Zolfi M, Alamdary SJ, et al. Gout: global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):1047.
131. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3S):S11–S6.
132. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863–77.
133. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):591–602.
134. Ma Y, Chen H, Lv W, Wei S, Zou Y, Li R, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic and comprehensive analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Biomark Res.* 2025;13(1):47.
135. Crossfield SSR, Marzo-Ortega H, Kingsbury SR, Pujades-Rodriguez M, Conaghan PG. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades. *RMD Open.* 2021;7(3).
136. Haddad A, Elkayam PC, Stein N, Feldhamer I, Cohen AD, Saliba W, et al. Epidemiological trends in psoriatic arthritis: a comprehensive population-based study. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):108.
137. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):28–34.
138. Raheel S, Shbeeb I, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Polymyalgia Rheumatica 2000-2014 and Examination of Incidence and Survival Trends Over 45 Years: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(8):1282–5.
139. Li KJ, Semenov D, Turk M, Pope J. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):82.
140. Kivitalo L, Taimen K, Sokka-Isler T, Kerola A, Rautavaara J, Pirila L, et al. Giant cell arteritis in Finland from 2010 to 2020: incidence, developing diagnostic methods and disease presentation. *Rheumatol Adv Pract.* 2025;9(2):rkaf055.
141. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjogren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1612–6.

142. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983–9.
143. Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2022;42(12):2097–107.
144. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):351–6.
145. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121–33.
146. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(12):2096–107.
147. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):50–63.
148. Debrut L, Giannini M, Klein D, Spielmann L, Mertz P, Martin T, et al. Refining Incidence and Characteristics of Inflammatory Myopathies: A Quadruple-Source Capture-Recapture Survey Using the 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1850–5.
149. Ahn SS, Lim H, Lee CH, Park YB, Park JS, Lee SW. Secular Trends of Incidence, Prevalence, and Healthcare Economic Burden in ANCA-Associated Vasculitis: An Analysis of the 2002-2018 South Korea National Health Insurance Database. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:902423.
150. Hellmich B, Lamprecht P, Spearpoint P, Gotte D, Deichmann A, Buchholz I, et al. New insights into the epidemiology of ANCA-associated vasculitides in Germany: results from a claims data study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4868–73.
151. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–59.
152. van Delft E, Jamal M, den Braanker H, Kuijper TM, Hazes JMW, Lopes Barreto D, et al. A systematic review on time trend incidence of rheumatoid arthritis in outpatient rheumatology clinics. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:933884.
153. Kronzer VL, Davis JM, 3rd, Crowson CS. Epidemiologic Opportunities and Challenges in Studying Environmental Risk Factors for Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(4):763–79.
154. Feng Z, Liao M, Zhang L. Sex differences in disease: sex chromosome and immunity. *J Transl Med*. 2024;22(1):1150.
155. Moseng T, Vliet Vlieland TPM, Battista S, Beckwee D, Boyadzhieva V, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):730–40.
156. Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(1):10–6.
157. Diseases GBD, Injuries C. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–61.

158. Collaborators GBDO. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(9):e508–e22.
159. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):3–6.
160. Hatzikotoulas K, Southam L, Stefansdottir L, Boer CG, McDonald ML, Pett JP, et al. Translational genomics of osteoarthritis in 1,962,069 individuals. *Nature.* 2025;641(8065):1217–24.
161. Boer CG, Hatzikotoulas K, Southam L, Stefansdottir L, Zhang Y, Coutinho de Almeida R, et al. Deciphering osteoarthritis genetics across 826,690 individuals from 9 populations. *Cell.* 2021;184(18):4784–818 e17.
162. Monteagudo S, Cornelis FMF, Aznar-Lopez C, Yibmantasiri P, Guns LA, Carmeliet P, et al. DOT1L safeguards cartilage homeostasis and protects against osteoarthritis. *Nat Commun.* 2017;8:15889.
163. Bittner N, Shi C, Zhao D, Ding J, Southam L, Swift D, et al. Primary osteoarthritis chondrocyte map of chromatin conformation reveals novel candidate effector genes. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(8):1048–59.
164. Wei Y, Qian H, Zhang X, Wang J, Yan H, Xiao N, et al. Progress in multi-omics studies of osteoarthritis. *Biomark Res.* 2025;13(1):26.
165. King EA, Davis JW, Degner JF. Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. *PLoS Genet.* 2019;15(12):e1008489.
166. Brandt KD, Mazzuca SA. Lessons learned from nine clinical trials of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3349–59.
167. Hochberg MC, Guermazi A, Guehring H, Aydemir A, Wax S, Fleuranceau-Morel P, et al. Effect of Intra-Articular Sprifermin vs Placebo on Femorotibial Joint Cartilage Thickness in Patients With Osteoarthritis: The FORWARD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(14):1360–70.
168. Eckstein F, Hochberg MC, Guehring H, Moreau F, Ona V, Bihlet AR, et al. Long-term structural and symptomatic effects of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: 5-year results from the FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1062–9.
169. Guehring H, Moreau F, Daelken B, Ladel C, Guenther O, Bihlet AR, et al. The effects of sprifermin on symptoms and structure in a subgroup at risk of progression in the FORWARD knee osteoarthritis trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(2):450–6.
170. Eckstein F, Maschek S, Wirth W, Ladel C, Bihlet AR, Knight C, et al. Unbiased analysis of knee cartilage thickness change over three years after sprifermin vs. placebo treatment - A post-hoc analysis from the phase 2B FORWARD study. *Osteoarthr Cartil Open.* 2024;6(4):100513.
171. Conaghan PG, Bowes MA, Kingsbury SR, Brett A, Guillard G, Rizoska B, et al. Disease-Modifying Effects of a Novel Cathepsin K Inhibitor in Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):86–95.
172. Gigout A, Guehring H, Froemel D, Meurer A, Ladel C, Reker D, et al. Sprifermin (rhFGF18) enables proliferation of chondrocytes producing a hyaline cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(11):1858–67.
173. Moore EE, Bendele AM, Thompson DL, Littau A, Waggle KS, Reardon B, et al. Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13(7):623–31.
174. Deveza LA, Zankl A, Hunter DJ. Investigation of a family affected by early-onset osteoarthritis - proposal of a clinical pathway and bioinformatics pipeline for the investigation of cases of familial OA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):570.

175. Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL, Martin NG. Genetic control of the renal clearance of urate: a study of twins. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3):375–7.
176. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Valdes AM, et al. Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):369–74.
177. Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Turongkaravee S, Suvannang N, Ingsathit A, Attia J, et al. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):210.
178. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):212.
179. Poulsen R, Dalbeth N. Gout and NLRP3 Inflammasome Biology. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(10):1317–26.
180. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1598–600.
181. Major TJ, Takei R, Matsuo H, Leask MP, Sumpter NA, Topless RK, et al. A genome-wide association analysis reveals new pathogenic pathways in gout. *Nat Genet.* 2024;56(11):2392–406.
182. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1048–52.
183. Merriman TR, Rosas-Chavez F, Stamp LK. The genetics of gout: translation into clinical practice. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2025;17:1759720X251366360.
184. Schlesinger N, Pillinger MH, Simon LS, Lipsky PE. Interleukin-1beta inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):128.
185. Calvo-Aranda E, Sanchez-Aranda FM. Efficacy of subcutaneous tocilizumab in a patient with severe gout refractory to anakinra. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):e375–e7.
186. Lyth D, Leask M. Gouty inflammation: genetic mechanisms towards flare therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2025;37(6):430–6.
187. Pilon MO, Leclair G, Oussaid E, St-Jean I, Jutras M, Gaulin MJ, et al. An association study of ABCG2 rs2231142 on the concentrations of allopurinol and its metabolites. *Clin Transl Sci.* 2022;15(8):2024–34.
188. Wen CC, Yee SW, Liang X, Hoffmann TJ, Kvale MN, Banda Y, et al. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(5):518–25.
189. Sukasem C, Jantararoungtong T, Kuntawong P, Puangpetch A, Koomdee N, Satapornpong P, et al. HLA-B (*) 58:01 for Allopurinol-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Interpretation in Thailand. *Front Pharmacol.* 2016;7:186.
190. Goncalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, et al. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):660–5.
191. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134–9.
192. Puangpetch A, Koomdee N, Chamnanphol M, Jantararoungtong T, Santon S, Prommas S, et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients

- identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet.* 2014;5:478.
193. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–60.
 194. Nian YL, You CG. Susceptibility genes of hyperuricemia and gout. *Hereditas.* 2022;159(1):30.
 195. Stiburkova B, Ichida K. Genetic background of selected hyperuricemia causing gout with pediatric onset. *Joint Bone Spine.* 2025;92(4):105884.
 196. Qiao P, Wang Z, Xie J. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD: a short review. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(1):405.
 197. Zivna M, Kidd K, Zaidan M, Vyletal P, Baresova V, Hodanova K, et al. An international cohort study of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to REN mutations identifies distinct clinical subtypes. *Kidney Int.* 2020;98(6):1589–604.
 198. Peretz H, Lagziel A, Bittner F, Kabha M, Shtauber-Naamati M, Zhuravel V, et al. Classical Xanthinuria in Nine Israeli Families and Two Isolated Cases from Germany: Molecular, Biochemical and Population Genetics Aspects. *Biomedicines.* 2021;9(7).
 199. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(6):335–43.
 200. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene.* 2019;702:8–16.
 201. Masoumi M, Solaymani M, Abbasifard M, Houshmandfar S, Iravani P, Saeedi-Boroujeni A, et al. The genetic puzzle of rheumatoid arthritis: Causes, progression, and treatment. *Biochem Biophys Rep.* 2025;43:102148.
 202. Yarwood A, Huizinga TW, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):199–209.
 203. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–19.
 204. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265–72.
 205. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Tebib J, Gaudin P, Alexandre C, et al. The shared epitope is a marker of severity associated with selection for, but not with response to, infliximab in a large rheumatoid arthritis population. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):342–7.
 206. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, et al. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One.* 2012;7(5):e33133.
 207. Chung IM, Ketharnathan S, Thiruvengadam M, Rajakumar G. Rheumatoid Arthritis: The Stride from Research to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
 208. Meng W, Zhu Z, Jiang X, Too CL, Uebe S, Jagodic M, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):71.
 209. Ziembicki H, Gorski J, Gajewski W, Skrzypaska N, Skoczek W. Environmental and Lifestyle Factors in the Risk and Prevention of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cureus.* 2025;17(9):e93164.
 210. E KK, P RS, S S, Banerjee M. Impact of seasonal cycle on rheumatoid arthritis based on genetic and epigenetic mechanisms. *Front Immunol.* 2025;16:1601767.

211. Huang C, Liang Y, Li Y, Wei Q, Ouyang L, Zhang J. The epigenetic landscape of rheumatoid arthritis: Pathogenesis and drug therapeutic potentials. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2025;15(11):5601–31.
212. Chen Y, Wang Q, Liu H, Jin L, Feng X, Dai B, et al. The prognostic value of whole-genome DNA methylation in response to Leflunomide in patients with Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1173187.
213. Pai P, Vijeev A, Phadke S, Shetty MG, Sundara BK. Epi-revolution in rheumatology: the potential of histone deacetylase inhibitors for targeted rheumatoid arthritis intervention. *Inflammopharmacology*. 2024;32(4):2109–23.
214. Nijhuis L, Peeters JGC, Vastert SJ, van Loosdregt J. Restoring T Cell Tolerance, Exploring the Potential of Histone Deacetylase Inhibitors for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2019;10:151.
215. Machaj F, Chmielewska-Jeznach M, Koryszewska-Baginska A, Malinowski D, Pawlik A, Oledzka G. microRNAs as Biomarkers and Therapeutic Targets in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20).
216. Sun J, Yan P, Chen Y, Chen Y, Yang J, Xu G, et al. MicroRNA-26b inhibits cell proliferation and cytokine secretion in human RASF cells via the Wnt/GSK-3beta/beta-catenin pathway. *Diagn Pathol*. 2015;10:72.
217. Liang Y, Wang Y, Xing J, Li J, Zhang K. The regulatory mechanisms and treatment of HDAC6 in immune dysregulation diseases. *Front Immunol*. 2025;16:1653588.
218. Zhang Y, Yang M, Xie H, Hong F, Yang S. Role of miRNAs in Rheumatoid Arthritis Therapy. *Cells*. 2023;12(13).
219. Iwamoto N, Furukawa K, Endo Y, Shimizu T, Sumiyoshi R, Umeda M, et al. Methotrexate Alters the Expression of microRNA in Fibroblast-like Synovial Cells in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21).
220. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Shaw SWS, et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):928–33.
221. van der Helm-van Mil A. Early identification of rheumatoid arthritis: the risk of overtreatment in perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):e107.
222. Kampik L, Schirmer M. Unexpected High Need for Genetic Testing in Rheumatology: A Cross-Sectional Cohort Study. *Genes (Basel)*. 2023;14(10).
223. Shekhani R, Steinacher L, Swen JJ, Ingelman-Sundberg M. Evaluation of Current Regulation and Guidelines of Pharmacogenomic Drug Labels: Opportunities for Improvements. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(5):1240–55.
224. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347–56.
225. Murray MF, Giovanni MA, Doyle DL, Harrison SM, Lyon E, Manickam K, et al. DNA-based screening and population health: a points to consider statement for programs and sponsoring organizations from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2021;23(6):989–95.
226. Lundberg IE, Sharma A, Turesson C, Mohammad AJ. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med*. 2022;292(5):717–32.
227. Schmitz CRR, Maurmann RM, Guma F, Bauer ME, Barbe-Tuana FM. cGAS-STING pathway as a potential trigger of immunosenescence and inflammaging. *Front Immunol*. 2023;14:1132653.

228. Coskun Benlidayi I. Why is polymyalgia rheumatica a disease of older adults? Explanations through etiology and pathogenesis: a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2024;43(3):851–61.
229. Gerardi MC, Rutigliano IM, Scrivo R, Priori R, Riccieri V, Valesini G. "In sickness and in health": the peculiar occurrence of polymyalgia rheumatica in married cohabiting couples--a case series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):1111–5.
230. Haworth S, Ridgeway J, Stewart I, Dyer PA, Pepper L, Ollier W. Polymyalgia rheumatica is associated with both HLA-DRB1*0401 and DRB1*0404. *Br J Rheumatol.* 1996;35(7):632–5.
231. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Tohma S. The contributions of deleterious rare alleles in NLRP12 and inflammasome-related genes to polymyalgia rheumatica. *Sci Rep.* 2024;14(1):490.
232. Salvarani C, Boiardi L, Mantovani V, Ranzi A, Cantini F, Olivieri I, et al. HLA-DRB1 alleles associated with polymyalgia rheumatica in northern Italy: correlation with disease severity. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(5):303–8.
233. Zhao SS, Mackie SL, Larsson SC, Burgess S, Yuan S. Modifiable risk factors and inflammation-related proteins in polymyalgia rheumatica: genome-wide meta-analysis and Mendelian randomization. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(5):3012–8.
234. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):1040–8.
235. Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):514–20.
236. Falsetti P, Manzo C, Isetta M, Placido F, Castagna A, Natale M, et al. Are There Definite Disease Subsets in Polymyalgia Rheumatica? Suggestions from a Narrative Review. *Healthcare (Basel).* 2025;13(11).
237. Boiardi L, Casali B, Farnetti E, Pipitone N, Nicoli D, Cantini F, et al. Relationship between interleukin 6 promoter polymorphism at position -174, IL-6 serum levels, and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2006;33(4):703–8.
238. Choy EH, Unizony SH, Wells AF, Dasgupta B, Buttgerit F, Tanaka Y. Understanding the immunopathophysiology of polymyalgia rheumatica: implications for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2025.
239. Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, Sloane J, Giannelou A, Nivens MC, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med.* 2023;389(14):1263–72.
240. Harley ITW, Sawalha AH. Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clin Immunol.* 2022;236:108953.
241. Sinicato NA, de Oliveira L, Lapa A, Postal M, Pelicari KO, Costallat LTL, et al. Familial Aggregation of Childhood- and Adulthood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(8):1147–51.
242. Kamitaki N, Sekar A, Handsaker RE, de Rivera H, Tooley K, Morris DL, et al. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *Nature.* 2020;582(7813):577–81.
243. Yang Y, Chung EK, Wu YL, Savelli SL, Nagaraja HN, Zhou B, et al. Gene copy-number variation and associated polymorphisms of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus (SLE): low copy number is a risk factor for and high copy number is a protective factor against SLE susceptibility in European Americans. *Am J Hum Genet.* 2007;80(6):1037–54.

244. Vinuesa CG, Shen N, Ware T. Genetics of SLE: mechanistic insights from monogenic disease and disease-associated variants. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(9):558–72.
245. Guga S, Wang Y, Graham DC, Vyse TJ. A review of genetic risk in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(10):1247–58.
246. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*. 2019;18(10):102361.
247. Qin Y, Ma J, Vinuesa CG. Monogenic lupus: insights into disease pathogenesis and therapeutic opportunities. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(3):191–200.
248. Velez N, De Avila J, Cortes J, Barrero N, Rojas L, Bello JM, et al. Red flags to suspect inborn errors of immunity in patients with autoimmune diseases. *Biomedica*. 2024;44(Sp. 2):236–62.
249. Al-Mayouf SM, Hadeef D, Aljaberi N, Movahedi N, AlEed A, Almutairi A, et al. A proposed clinical tool to identify high-risk patients for monogenic lupus: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(3):538–44.
250. Rhodes B, Vyse TJ. The genetics of SLE: an update in the light of genome-wide association studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1603–11.
251. Zhou X, Zhou S, Li Y. An updated review on abnormal epigenetic modifications in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2024;15:1501783.
252. Liu Y, Luo S, Zhan Y, Wang J, Zhao R, Li Y, et al. Increased Expression of PPAR-gamma Modulates Monocytes Into a M2-Like Phenotype in SLE Patients: An Implicative Protective Mechanism and Potential Therapeutic Strategy of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020;11:579372.
253. Fan J, Iwata S, Tanaka Y, Kitanaga Y, Ishii A, Maiko H, et al. Kdm5a promotes B cell activation in systemic lupus erythematosus via downregulation of A20 by histone modification. *Pathol Res Pract*. 2021:153653.
254. Chen J, Peng L, Zhao Z, Yang Q, Yin F, Liu M, et al. HDAC1 potentiates CD4 + T cell activation by inhibiting miR-124 and promoting IRF1 in systemic lupus erythematosus. *Cell Immunol*. 2021;362:104284.
255. Wu YH, Kuo CF, Hsieh AH, Hsieh HL, Chan YF, Hwang TL. Upregulation of miR-210-5p impairs dead cell clearance by macrophages through the inhibition of Sp1-and HSCARG-dependent NADPH oxidase pathway. *Free Radic Biol Med*. 2021;172:441–50.
256. Hao H, Nakayamada S, Ohkubo N, Yamagata K, Zhang M, Shan Y, et al. Involvement of lncRNA IL21-AS1 in interleukin-2 and T follicular regulatory cell activation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):302.
257. Mei HY, Liu J, Shen XP, Wu R. A novel circRNA, circRACGAP1, hampers the progression of systemic lupus erythematosus via miR-22-3p-mediated AKT signalling. *Autoimmunity*. 2022;55(6):360–70.
258. Koga T, Ichinose K, Kawakami A, Tsokos GC. The role of IL-17 in systemic lupus erythematosus and its potential as a therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(6):629–37.
259. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(3):311–8.
260. Uiff-Moller CJ, Svendsen AJ, Viemose LN, Jacobsen S. Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):538–44.

261. Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases - connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet.* 2016;17(3):160–74.
262. Gonzalez LA, Toloza SM, Alarcon GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(3):433–54, vii–viii.
263. Choi MY, Hahn J, Malspeis S, Stevens EF, Karlson EW, Sparks JA, et al. Association of a Combination of Healthy Lifestyle Behaviors With Reduced Risk of Incident Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):274–83.
264. Tobin JM, Cooper MA. Rheumatologic and Autoimmune Features of Inborn Errors of Immunity: Implications for Diagnosis and Management. *J Hum Immun.* 2025;1(3).
265. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Human Immunity.* 2025;1(1).
266. Rider NL, Truxton A, Ohrt T, Margolin-Katz I, Horan M, Shin H, et al. Validating inborn error of immunity prevalence and risk with nationally representative electronic health record data. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(6):1704–10.
267. Stewart O, Gruber C, Randolph HE, Patel R, Ramba M, Calzoni E, et al. Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. *Nature.* 2025;637(8048):1186–97.
268. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–507.
269. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory Diseases: A Review. *J Rheumatol.* 2024;51(9):848–61.
270. Poulter JA, Collins JC, Cargo C, De Tute RM, Evans P, Ospina Cardona D, et al. Novel somatic mutations in UBA1 as a cause of VEXAS syndrome. *Blood.* 2021;137(26):3676–81.
271. Ospina Cardona D, Rodriguez-Pinto I, Iosim S, Bonet N, Mensa-Vilaro A, Wong MK, et al. Description of a novel splice site variant in UBA1 gene causing VEXAS syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(10):2897–902.
272. Sakuma M, Blombery P, Meggendorfer M, Haferlach C, Lindauer M, Martens UM, et al. Novel causative variants of VEXAS in UBA1 detected through whole genome transcriptome sequencing in a large cohort of hematological malignancies. *Leukemia.* 2023;37(5):1080–91.
273. Boursier G, Rittore C, Georgin-Lavialle S, Belot A, Galeotti C, Hachulla E, et al. Positive Impact of Expert Reference Center Validation on Performance of Next-Generation Sequencing for Genetic Diagnosis of Autoinflammatory Diseases. *J Clin Med.* 2019;8(10).
274. Rush PJ, Shore A, Coblentz C, Wilmot D, Corey M, Levison H. The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1986;15(3):213–25.
275. Leiding JW, Vogel TP, Santarlas VGJ, Mhaskar R, Smith MR, Carisey A, et al. Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):1081–95.
276. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patino V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(6):1932–46.

277. Lorenzini T, Fliegau M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevskaya A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):901–11.
278. Sogkas G, Witte T. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. *EBioMedicine*. 2023;90:104501.
279. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppanen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1332–41 e5.
280. Olfe L, von Hardenberg S, Hofmann W, Auber B, Baumann U, Beier R, et al. CTLA-4 Insufficiency due to a Novel CTLA-4 Deletion, Identified through Copy Number Variation Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(1):76–84.
281. Krausz M, Uhlmann A, Rump IC, Ihorst G, Goldacker S, Sogkas G, et al. The ABACHAI clinical trial protocol: Safety and efficacy of abatacept (s.c.) in patients with CTLA-4 insufficiency or LRBA deficiency: A non controlled phase 2 clinical trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2022;30:101008.
282. Bosch B, Mansell H. Interprofessional collaboration in health care: Lessons to be learned from competitive sports. *Can Pharm J (Ott)*. 2015;148(4):176–9.
283. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. *Am J Hum Genet*. 2019;104(1):13–20.
284. Campbell JM, Bateman E, Stephenson MD, Bowen JM, Keefe DM, Peters MD. Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(1):27–39.
285. Coenen MJH, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between TPMT/NUDT15 and thiopurines. *Eur J Hum Genet*. 2025.
286. Bek S, Bojesen AB, Nielsen JV, Sode J, Bank S, Vogel U, et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2017;17(5):403–11.
287. Cha S, Bang SY, Joo YB, Cho SK, Choi CB, Sung YK, et al. Association of HLA-DRB1 locus with treatment response to abatacept or TNF inhibitors in patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2024;14(1):6763.
288. Lee YH, Song GG. Association between the functional FCGR3A F158V and FCGR2A R131H polymorphisms and responsiveness to biologics in rheumatoid arthritis patients: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(7):1295–304.
289. Maldonado-Montoro M, Canadas-Garre M, Gonzalez-Utrilla A, Angel Calleja-Hernandez M. Influence of IL6R gene polymorphisms in the effectiveness to treatment with tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(1):167–72.
290. Yap CF, Nair N, de Vries A, Loeff FC, Morgan AW, Isaacs JD, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQA1 associated with immunogenicity to adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):263–5.
291. Del Bel KL, Ragotte RJ, Saferali A, Lee S, Vercauteren SM, Mostafavi SA, et al. JAK1 gain-of-function causes an autosomal dominant immune dysregulatory and hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):2016–20 e5.

13. Anhänge

13.1. Fragebogen und Ergebnisse Humangenetiker*Innen

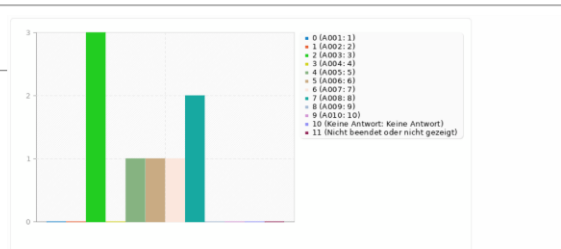
Zusammenfassung für Q220708(SQ001)[Punkte]

Wie hoch schätzen Sie den aktuellen Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen ein?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0,00%
2 (A002)	0	0,00%
3 (A003)	3	37,50%
4 (A004)	0	0,00%
5 (A005)	1	12,50%
6 (A006)	1	12,50%
7 (A007)	1	12,50%
8 (A008)	2	25,00%
9 (A009)	0	0,00%
10 (A010)	0	0,00%
Keine Antwort	0	0,00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%
Nie (A001)	1	12,50%
Stellen (A002)	6	75,00%
Regelmäßig (A003)	1	12,50%
Keine Antwort	0	0,00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%

Zusammenfassung für Q220708(SQ001)[Punkte]

Wie hoch schätzen Sie den aktuellen Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen ein?



Seite 5 / 22

Seite 3 / 22

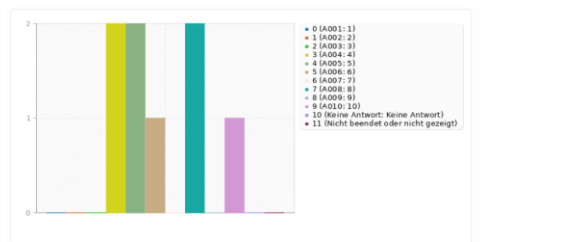
Zusammenfassung für Q670404(SQ001)[Punkte]

Wie hoch schätzen Sie den Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen für fünf Jahre?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0,00%
2 (A002)	0	0,00%
3 (A003)	1	12,50%
4 (A004)	2	25,00%
5 (A005)	2	25,00%
6 (A006)	1	12,50%
7 (A007)	0	0,00%
8 (A008)	2	25,00%
9 (A009)	0	0,00%
10 (A010)	1	12,50%
Keine Antwort	0	0,00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%

Zusammenfassung für Q670404(SQ001)[Punkte]

Wie hoch schätzen Sie den Stellenwert der Genetik in der Diagnose und Therapie rheumatologischer Erkrankungen für fünf Jahre?



Seite 4 / 22
Seite 6 / 22

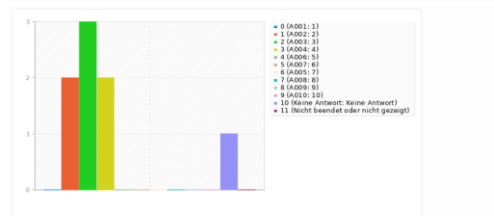
Zusammenfassung für Q902636(SQ001)[Punkte]

Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich diagnostischer genetischer Methoden ein?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0.00%
2 (A002)	2	25.00%
3 (A003)	3	37.50%
4 (A004)	2	25.00%
5 (A006)	0	0.00%
6 (A007)	0	0.00%
7 (A005)	0	0.00%
8 (A008)	0	0.00%
9 (A009)	0	0.00%
10 (A010)	0	0.00%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q902636(SQ001)[Punkte]

Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich diagnostischer genetischer Methoden ein?



Seite 7 / 22

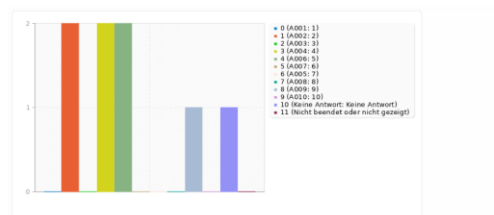
Zusammenfassung für Q993102(SQ001)[Punkte]

Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen über monogene autoinflammatorische Erkrankungen ein?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0.00%
2 (A002)	2	25.00%
3 (A003)	0	0.00%
4 (A004)	2	25.00%
5 (A006)	2	25.00%
6 (A007)	0	0.00%
7 (A005)	0	0.00%
8 (A008)	0	0.00%
9 (A009)	1	12.50%
10 (A010)	0	0.00%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q993102(SQ001)[Punkte]

Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen über monogene autoinflammatorische Erkrankungen ein?



Seite 8 / 22

Zusammenfassung für Q993103

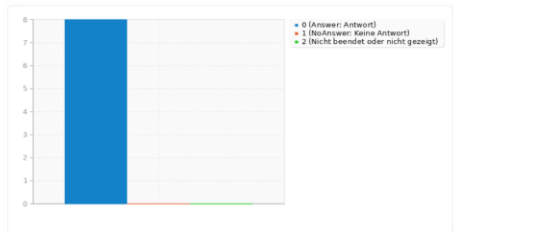
Welche monogenetischen Erkrankungen sind für Rheumatologen*Innen besonders relevant?

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	8	100.00%
Keine Antwort	0	0.00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

ID	Antwort
3	~
4	periodische Fiebersyndrome, IFIH1-assoz. Erkrankung, VEXAS Syndrom
5	Mittelmeerfieber, TRAPS, PAPA, Blau-Syndrom, Hyper IgD-Syndrom, DIRA, CANDLE-Syndrom, AIRE, APS-1,
6	FMF; CAPS, TRAPS, Hyper IgE Syndrom
7	Hypophosphatasie, Autoinflammationssyndrome wie FMF
8	Mittelmeerfieber
9	Mittelmeerfieber bzw. periodische Fiebersyndrome, Amyloidose, ev. auch seltene Ursachen für Autoimmunerkrankungen wie AIRE-Mutationen
11	MEFV; Lupus; Hyper-IgD-Syndrom

Zusammenfassung für Q993103

Welche monogenetischen Erkrankungen sind für Rheumatologen*Innen besonders relevant?



Seite 9 / 22

Zusammenfassung für Q642439

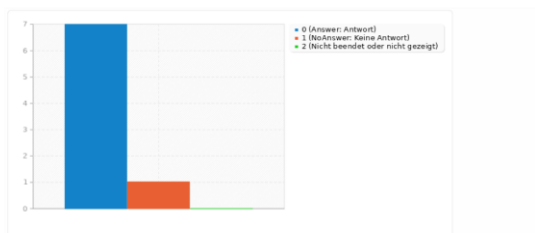
Bei welchen rheumatologischen Erkrankungen (unter Ausschluss monogenetischer) halten Sie genetische Aspekte für besonders wichtig?

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	7	87.50%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

ID	Antwort
3	~
4	zu wenig Fachkenntnis für die Beurteilung
5	Zöliakie, Neurodermitis, SLE, juvenile RA, ME CFS,
6	Marbus Bechlerew, rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis
7	Mb. Bechlerew
8	Mittelmeerfieber
9	chronische Polyarthritis

Zusammenfassung für Q642439

Bei welchen rheumatologischen Erkrankungen (unter Ausschluss monogenetischer) halten Sie genetische Aspekte für besonders wichtig?



Seite 10 / 22

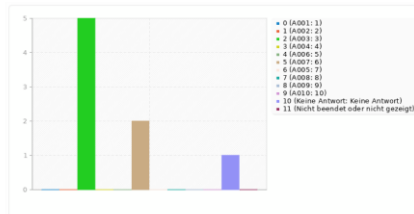
Zusammenfassung für Q766230(SQ001)[Punkte]

Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich fachspezifischer genetischer Beratung ein?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0.00%
2 (A002)	0	0.00%
3 (A003)	5	62.50%
4 (A004)	0	0.00%
5 (A006)	0	0.00%
6 (A007)	2	25.00%
7 (A005)	0	0.00%
8 (A008)	0	0.00%
9 (A009)	0	0.00%
10 (A010)	0	0.00%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q766230(SQ001)[Punkte]

Wie schätzen Sie den aktuellen Kenntnisstand von Rheumatologen*Innen bezüglich fachspezifischer genetischer Beratung ein?



Seite 11 / 22

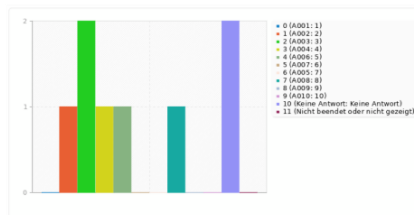
Zusammenfassung für Q207890(SQ001)[Punkte]

Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung im Rahmen der Familienplanung für wichtig?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0.00%
2 (A002)	1	12.50%
3 (A003)	2	25.00%
4 (A004)	1	12.50%
5 (A006)	1	12.50%
6 (A007)	0	0.00%
7 (A005)	0	0.00%
8 (A008)	1	12.50%
9 (A009)	0	0.00%
10 (A010)	0	0.00%
Keine Antwort	2	25.00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q207890(SQ001)[Punkte]

Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung im Rahmen der Familienplanung für wichtig?



Seite 12 / 22

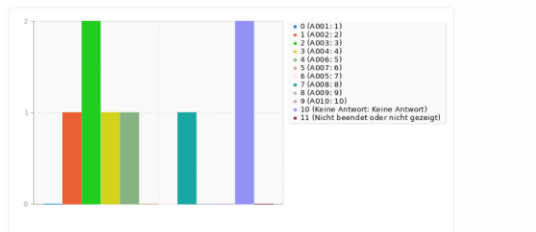
Zusammenfassung für Q207890(SQ001)[Punkte]

Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung im Rahmen der Familienplanung für wichtig?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0.00%
2 (A002)	1	12.50%
3 (A003)	2	25.00%
4 (A004)	1	12.50%
5 (A006)	1	12.50%
6 (A007)	0	0.00%
7 (A005)	0	0.00%
8 (A008)	1	12.50%
9 (A009)	0	0.00%
10 (A010)	0	0.00%
Keine Antwort	2	25.00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q207890(SQ001)[Punkte]

Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung im Rahmen der Familienplanung für wichtig?



Seite 12 / 22

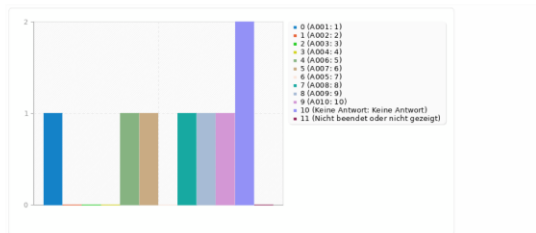
Zusammenfassung für Q6286(SQ001)[Punkte]

Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung bezüglich Pharmakogenetik für wichtig?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	1	12.50%
2 (A002)	0	0.00%
3 (A003)	0	0.00%
4 (A004)	0	0.00%
5 (A006)	1	12.50%
6 (A007)	1	12.50%
7 (A005)	0	0.00%
8 (A008)	1	12.50%
9 (A009)	1	12.50%
10 (A010)	1	12.50%
Keine Antwort	2	25.00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q6286(SQ001)[Punkte]

Halten Sie eine fachspezifische rheumatologisch-genetische Beratung bezüglich Pharmakogenetik für wichtig?



Seite 13 / 22

Zusammenfassung für Q993106

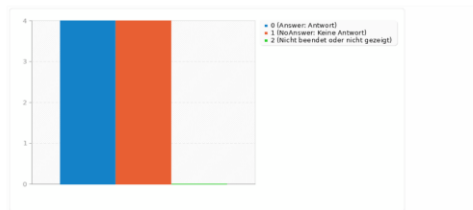
Welche weiteren Aspekte halten Sie im Rahmen einer fachspezifischen rheumatologisch-genetische Beratung für wichtig?

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	4	50.00%
Keine Antwort	4	50.00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

ID	Antwort
4	Übermittlung des Befundergebnisses, Diagnosegespräch, Bedeutung für weitere klinische Betreuung, Risiko für Familienangehörige ansprechen und Genetische Beratung bei Fachärzt*innen für Medizinische Genetik anbieten.
5	therapeutische Konsequenz
6	Association und Kausalität, Risikoberechnung, Multifaktorielle Genese, Unsicherheit
9	Diagnosefindung, Prognose

Zusammenfassung für Q993106

Welche weiteren Aspekte halten Sie im Rahmen einer fachspezifischen rheumatologisch-genetische Beratung für wichtig?



Seite 14 / 22

Zusammenfassung für Q993104

In welchem Ausmaß sollten Rheumatologen*innen über genetisches Wissen verfügen?

Antwort	Anzahl	Prozent
Baswissen (genetische Aspekte rheumatologischer Erkrankungen) (A001)	2	25.00%
vertiefte Kenntnisse (Interpretation von genetischen Befunden) (A002)	4	50.00%
detaillierte Kenntnisse (inklusive Labormethoden, Datenanalyse) (A003)	1	12.50%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q993104

In welchem Ausmaß sollten Rheumatologen*innen über genetisches Wissen verfügen?



Seite 15 / 22

Zusammenfassung für Q993105

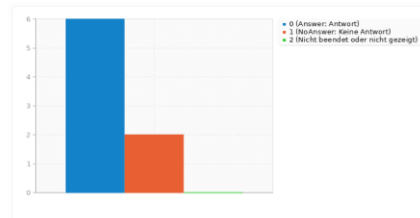
Welche klinisch-genetischen Untersuchungsmethoden sollten Rheumatologen*Innen kennen? (Beispiel Stammbaumanalyse)

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	6	75,00%
Keine Antwort	2	25,00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%

ID	Antwort
4	Erhebung einer detaillierten Familienanamnese/Stammbaumanalyse
5	Stammbaumanalyse, Familienanamnese
7	Stammbaumanalyse
8	Stammbaumanalyse
9	Anamnese + Familienanamnese (Stammbaum), Grundkenntnisse von NGS-Techniken und Zufallsbefunden, Grundkenntnisse der Varianteneinstufung
11	FA, Stammbaumanalyse, Grundkenntnisse Sequenzierung

Zusammenfassung für Q993105

Welche klinisch-genetischen Untersuchungsmethoden sollten Rheumatologen*Innen kennen? (Beispiel Stammbaumanalyse)



Seite 16 / 22

Zusammenfassung für Q606576

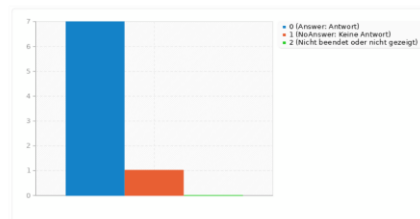
Welche genetischen Labor-Untersuchungsmethoden sollten Rheumatologen*Innen kennen? (Beispiel NGS, Sanger, usw.)

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	7	87,50%
Keine Antwort	1	12,50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%

ID	Antwort
4	Sanger-Sequenzierung, MLPA, NGS (Panel, Exom, Genom)
5	NGS
6	NGS, Sanger, PCR und iel. deren Limitationen
7	NGS
8	NSQ, WES
9	Grundkenntnisse von NGS und Sanger, Unterschiede Hotspot-Panels und erweiterte exomweite Untersuchung
11	Grundkenntnisse NGS

Zusammenfassung für Q606576

Welche genetischen Labor-Untersuchungsmethoden sollten Rheumatologen*Innen kennen? (Beispiel NGS, Sanger, usw.)



Seite 17 / 22

Zusammenfassung für Q993108

Welche der folgenden Inhalte sollten in der Aus- und Weiterbildung von Rheumatologen*Innen enthalten sein?

Antwort	Anzahl	Prozent
Grundlagen der genetischen Beratung (SQ001)	7	87,50%
Pharmakogenetik (SQ002)	4	50,00%
Beratung zu Familienplanung bei rheumatologischen Erkrankungen (SQ003)	1	12,50%
Familienanamnese / Stammbaumanalyse (SQ004)	7	87,50%
Präanalytik (Vorbereitung/Versand von Proben zur genetischen Untersuchung) (SQ005)	4	50,00%
Diagnostische genetische Labormethoden (SQ006)	3	37,50%
Softwaregestützte Datenanalyse (SQ007)	0	0,00%
Interpretation genetischer Varianten (SQ009)	4	50,00%
Autoinflammatorische Erkrankungen (SQ010)	5	62,50%
Rechtliche Aspekte humangenetischer Untersuchungen (SQ011)	5	62,50%

Zusammenfassung für Q993108

Welche der folgenden Inhalte sollten in der Aus- und Weiterbildung von Rheumatologen*Innen enthalten sein?



Seite 18 / 22

Zusammenfassung für Q993109

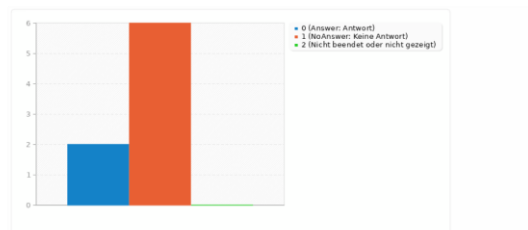
Welche weiteren Inhalte sollten in der Aus- und Weiterbildung von Rheumatologen*Innen unbedingt enthalten sein?

Antwort	Anzahl	Prozent
Antwort	2	25,00%
Keine Antwort	6	75,00%
Nicht beantwortet oder nicht gezeigt	0	0,00%

ID	Antwort
5	-
6	Umgang mit genetischen Befunden, Limitationen der genetischen Untersuchung

Zusammenfassung für Q993109

Welche weiteren Inhalte sollten in der Aus- und Weiterbildung von Rheumatologen*Innen unbedingt enthalten sein?



Seite 19 / 22

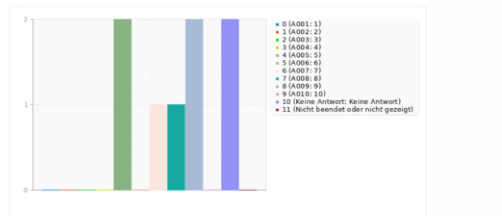
Zusammenfassung für Q993107(SQ001)[Punkte]

Für wie relevant halten Sie die Integration dieser Inhalte in die Ausbildung zum / zur Rheumatologen*in?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0,00%
2 (A002)	0	0,00%
3 (A003)	0	0,00%
4 (A004)	0	0,00%
5 (A005)	2	25,00%
6 (A006)	0	0,00%
7 (A007)	1	12,50%
8 (A008)	1	12,50%
9 (A009)	2	25,00%
10 (A010)	0	0,00%
Keine Antwort	2	25,00%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%

Zusammenfassung für Q993107(SQ001)[Punkte]

Für wie relevant halten Sie die Integration dieser Inhalte in die Ausbildung zum / zur Rheumatologen*in?



Seite 20 / 22

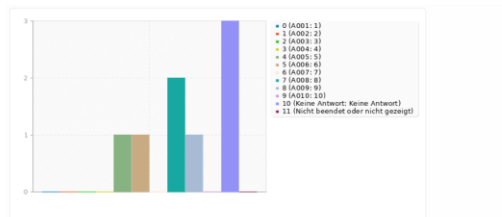
Zusammenfassung für Q467787(SQ001)[Punkte]

Für wie relevant halten Sie die Integration dieser Inhalte in die Facharztprüfung Rheumatologie?

Antwort	Anzahl	Prozent
1 (A001)	0	0,00%
2 (A002)	0	0,00%
3 (A003)	0	0,00%
4 (A004)	0	0,00%
5 (A005)	1	12,50%
6 (A006)	1	12,50%
7 (A007)	0	0,00%
8 (A008)	2	25,00%
9 (A009)	1	12,50%
10 (A010)	0	0,00%
Keine Antwort	3	37,50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0,00%

Zusammenfassung für Q467787(SQ001)[Punkte]

Für wie relevant halten Sie die Integration dieser Inhalte in die Facharztprüfung Rheumatologie?



Seite 21 / 22

Zusammenfassung für Q993110

Bitte geben Sie an welcher Berufsgruppe Sie angehören?

Antwort	Anzahl	Prozent
Arzt/Ärztin für Humangenetik (A001)	6	75.00%
Rheumastologe*in (A002)	0	0.00%
Molekulargenetiker/Biologe (A003)	0	0.00%
BMA (A004)	0	0.00%
Andere (A005)	1	12.50%
Keine Antwort	1	12.50%
Nicht beendet oder nicht gezeigt	0	0.00%

Zusammenfassung für Q993110

Bitte geben Sie an welcher Berufsgruppe Sie angehören?

