Gentests

Klinisch relevant oder genetisches Horoskop ?

Prof. Dr. Sabina Gallati

INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

UNIVERSITÄT BERN

Abteilung für Humangenetik
Universitätsklinik für Kinderheilkunde

Bedeutung und Aufgaben der Humangenetik

- Interdisziplinäres Fach
  > Bedeutung in jedem Fachbereich der Medizin.
- Analyse der genetischen Information
  > Chromosomen, Nukleinsäuren (DNA, RNA), Genprodukte (Proteine) und Phänotyp.
- Präzise Diagnosen und Prognosen, neue Therapieansätze und zuverlässige genetische Beratungen.

Gesetz für genetische Untersuchungen am Menschen (GUMG)

- Seit dem 01. April 2007 in Kraft.
- Zweck:
  - Schutz von **Menschenwürde** und **Persönlichkeit**
  - Verhinderung von **Missbrauch** genetischer Untersuchungen und genetischer Daten
  - Sicherung der **Qualität** genetischer Untersuchungen und deren Interpretation
- **Nicht-direktive ausführliche Aufklärung** über jede genetische Untersuchung (prae- / postnatal) > ein oder mehrere Beratungsgespräche
- **Schriftliches Einverständnis** für genetische Untersuchungen (präsymptomatische, pränatale, Familienplanung)

Bedeutung der genetischen Beratung

- Im Mittelpunkt stehen die **individuellen Probleme** der Ratsuchenden
- Die genetische Beratung beinhaltet **fachspezifische** und **psychologische** Aspekte.
- Ratsuchende sollen eine **tragfähige Entscheidung** treffen können, die ihren Wertvorstellungen entspricht.
- Die persönliche Situation der Ratsuchenden, wie z.B. **Weltanschauung**, **religiöse** und **ethische** Vorstellungen müssen berücksichtigt werden.
- Komplizierte und komplexe Inhalte müssen **gut verständlich** kommuniziert werden

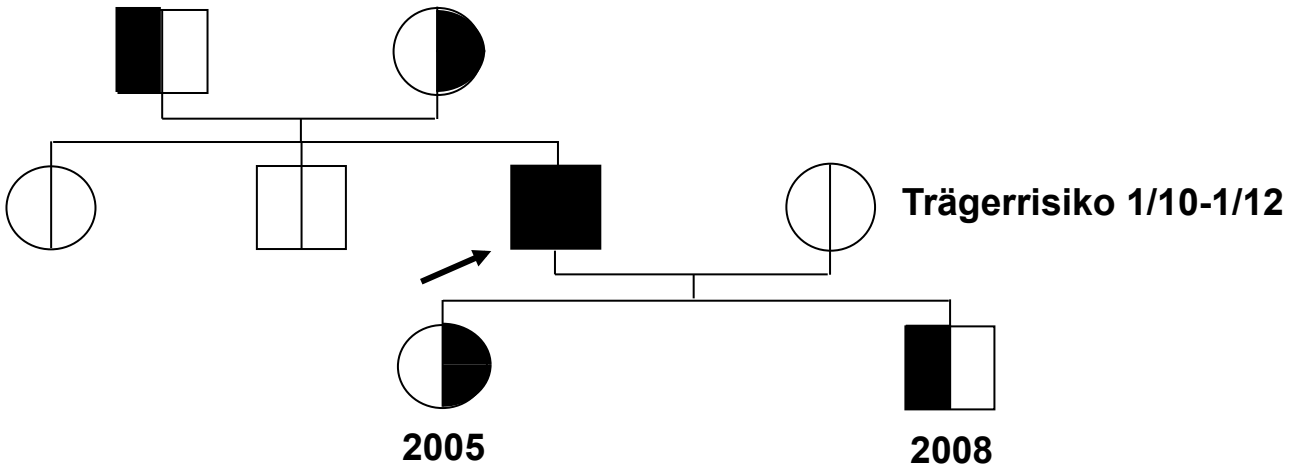
Gentests gestern und heute

- Bisher mehrheitlich gezielter Nachweis pathogener Mutationen für monogene Erbkrankheiten
  - Diagnose-Sicherung bzw. -Ausschluss (prä- und postnatal)
  - Bestimmung des Trägerstatus
  - Prognose, Therapie, Familienplanung
- Heute beinhalten Gentests
  - Sequenzierungen ganzer Gene
  - Hochdurchsatz-Genotypisierungen (SNP-Analysen)
  - Invasive und nicht-invasive Pränataldiagnostik
  - Präimplantationsdiagnostik
  - Populationsspezifische Trägerscreenings
  - Exom- und Genom-Analysen mittels Mikroarrays und Hochdurchsatz-Sequenzierung (NGS)

Patient J.W., geb. 1968

- Gelenkschmerzen, Diabetes mellitus
- Hohe Eisenparameter: Ferritin 1330 µg/l, TS 67%
- V. a. hereditäre Hämochromatose (HH)
  - Eisenstoffwechselstörung
  - Häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit in der weissen Bevölkerung
- Molekulargenetische Untersuchung des *HFE*-Gens
- Befund: Homozygotie C282Y / C282Y
- Bestätigung der Verdachtsdiagnose HH
  - Einleiten der Therapie > Aderlässe (Phlebotomien)
  - Beratung bezüglich weiterer Familienangehöriger

Familienanamnese



Abklärungskaskade:

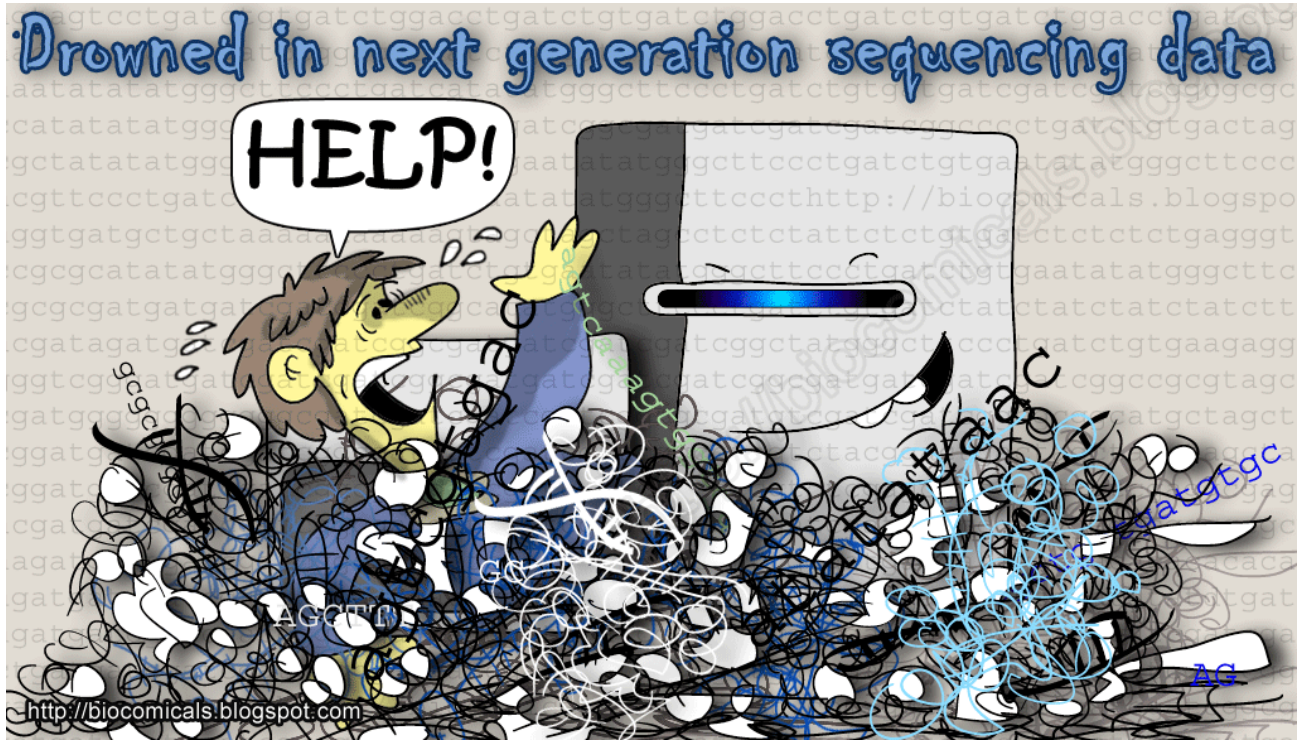
1. **Ehefrau, um Erkrankungrisiko der Kinder abzuschätzen**
2. **Geschwister des Patienten > Erkrankungsrisiko 25%**
   > Trägerrisiko 50%
3. **Ehepartner der Geschwister, falls 1 oder 2 Mutationen vorhanden**
4. **Kinder des Patienten und der Geschwister erst untersuchen, wenn sie selbst entscheiden können, ob sie eine genetische Abklärung wollen oder nicht**

Bedeutung eines HH-Gentests

- HH: häufigste aut.-rez. Erbkrankheit in der weissen Bevölkerung
- Rechtzeitige Diagnosestellung verhindert Organschädigungen und ermöglicht eine normale Lebenserwartung
- Bei Nachweis nur einer oder keiner *HFE*-Mutation:
  - Ausschluss anderer Ursachen (sekundäre Hämochromatose)
  - Untersuchung weiterer am Eisenstoffwechsel beteiligter Gene
- Bei Mutations-Nachweis > genetische Beratung und nachfolgende Familienanalytik (Kaskadenscreening) > Prävention
- Nachkommen erst untersuchen, wenn sie selbst entscheiden können, ob sie eine genetische Abklärung wollen oder nicht

NGS – Anwendungen in der Diagnostik

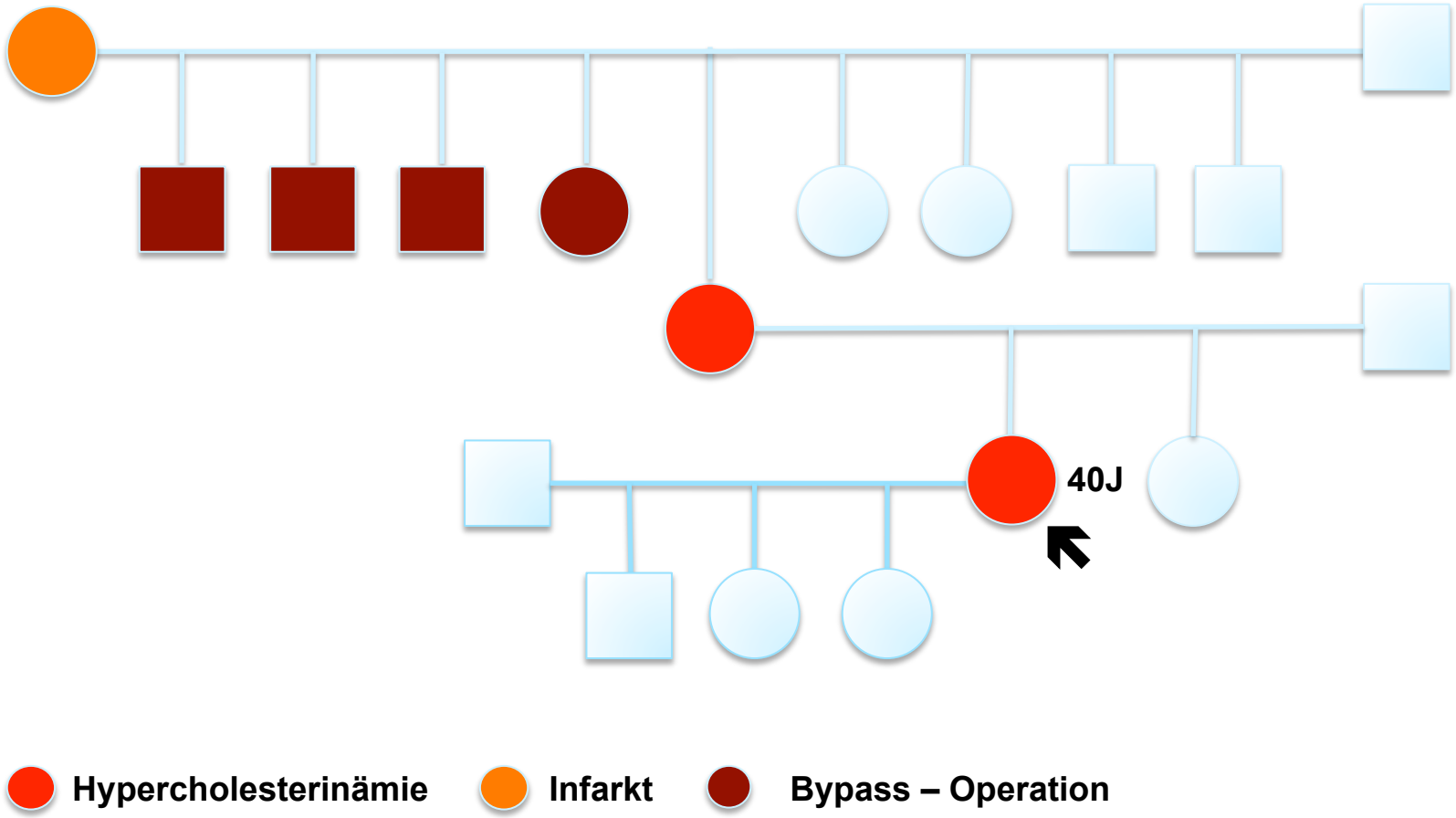
- Gen-Panel
  - Alle für einen Phänotyp bekannten Gene werden gleichzeitig sequenziert und analysiert > z.B. alle Eisenstoffwechsel-Gene
- Exom-Sequenzierung
  - Alle kodierenden Bereiche (Exone) des menschlichen Genoms
  - **Die Auswertung und Interpretation ist allerdings sehr aufwendig !**



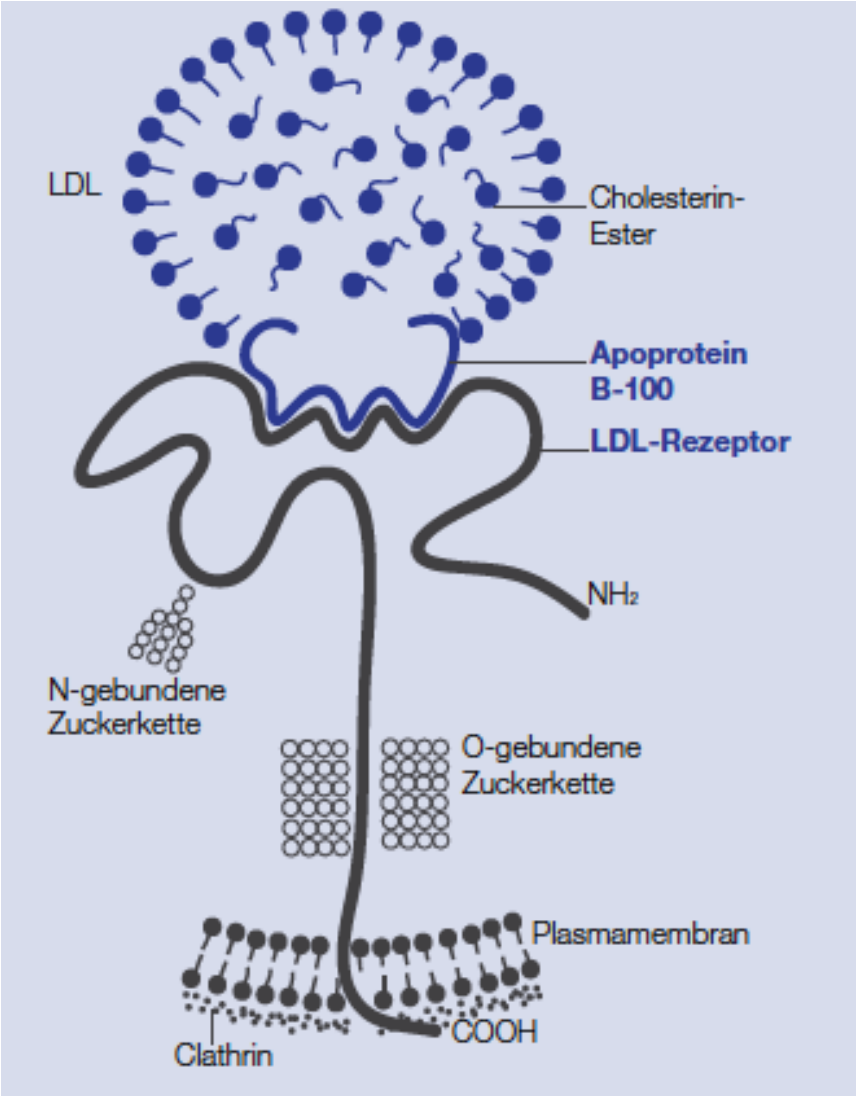
Die Bürde der NGS-Daten

- *Whole genome sequencing*
  - Detektiert 3-4 Millionen Sequenzvarianten
  - Davon sind 30’000-50’000 in Exons von Protein kodierenden Genen lokalisiert.
- *Whole exome sequencing*
  - ~ 20’000 Gene, 180’000 Exons ~ 1% des Genoms
  - > 13’500 SNVs / Person, davon sind > 85% selten
  - 1-2% Risiko, eine für Krebs prädisponierende Mutation zu detektieren
- Das klinische Exom:
  - Summe aller Gene, die bisher als mit einer Krankheit assoziiert beschrieben wurden
  - > 4’800 Gene, > 60’000 Exons, ~ 0.4% des Genoms
  - ~ 8’000 Sequenzvarianten
- Gen-Panels variieren von ≤ 10 bis zu mehreren 100 Genen

Familiäre Hypercholesterinämie (1:500)



Ursachen der autosomal-dominanten familiären Hypercholesterinämie (FH)

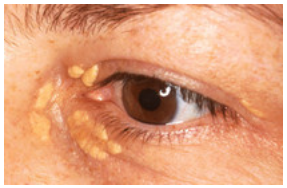


Mutationen in folgenden Genen:

- LDL-Rezeptor > klassische FH
  19p13.2, 18 Exons, > 1800 Mut.,
  1:500 Het. 1:1 Mio. Hom.
- APOB > Typ B FH
  2p24.1, 29 Exons, 2 häufige Mut.
  (~7% der Patienten mit FH),
  1:700-1000
- PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9) > Typ 3 FH
  1p32, 12 Exons, gain-of-function Mutationen > vermehrter Abbau des LDL-Rezeptors,
  < 1:2500
- Nachweis:
  - Einzel-Gen-Sequenzierung
  - Gen-Panel (Multiplicom)

Wer kann von einem Gentest profitieren ?

- Personen mit positiver FA, d.h. bei hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer FH.
- Kriterien:
  - Vorzeitige Herz-Kreislauf-Erkrankung in PA oder FA (< 55J bei M, < 65J bei F)
  - Klinische Befunde wie
    - Vorzeitiger Arcus senilis
    - Xanthome an Sehnen oder Haut



  - Stark erhöhtes Gesamtcholesterin (> 7 mmol/l) und LDL (> 5 mmol/l)
- In der vorliegenden Familie könnten Kinder, Schwester, Cousin/ Cousinen und deren Nachkommen von einem Gentest profitieren, falls bei der Index-Patientin eine Mutation nachweisbar wäre.

FH-Diagnose basierend auf LDL-Werten bei Verwandten eines Indexpatienten

Mädchen / Frauen

Age (years)					
0 to 14	15 to 24	25 to 34	35 to 44	45 to 54	55 and older
5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6
4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2

*Values given are LDL-C concentrations (mmol/l). This table is taken from Starr B, et al. (2008) Development of sensitive and specific age- and gender-specific low density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 46 (6): 791–803.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Key to tables 2 and 3:

- Likely to have a clinical diagnosis of FH.
- Uncertain: carry out a further measurement of LDL-C concentration and, if level is still in the grey zone, repeat annually. If LDL-C concentration remains in the grey zone, manage risk of coronary heart disease as in the general population[3].
- Unlikely to have FH: manage risk of coronary heart disease as in the general population[3].

Knaben / Männer

Age (years)					
0 to 14	15 to 24	25 to 34	35 to 44	45 to 54	55 and older
5.3	5.3	5.3	5.3	5.3	5.3
5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6
4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
4.4	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
4.3	4.3	4.3	4.3	4.3	4.3
4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
3.7	3.7	3.7	3.7	3.7	3.7
3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
3.4	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

*Values given are LDL-C concentrations (mmol/l). This table is taken from Starr B, et al. (2008) Development of sensitive and specific age- and gender-specific low density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 46 (6): 791–803.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Beratung

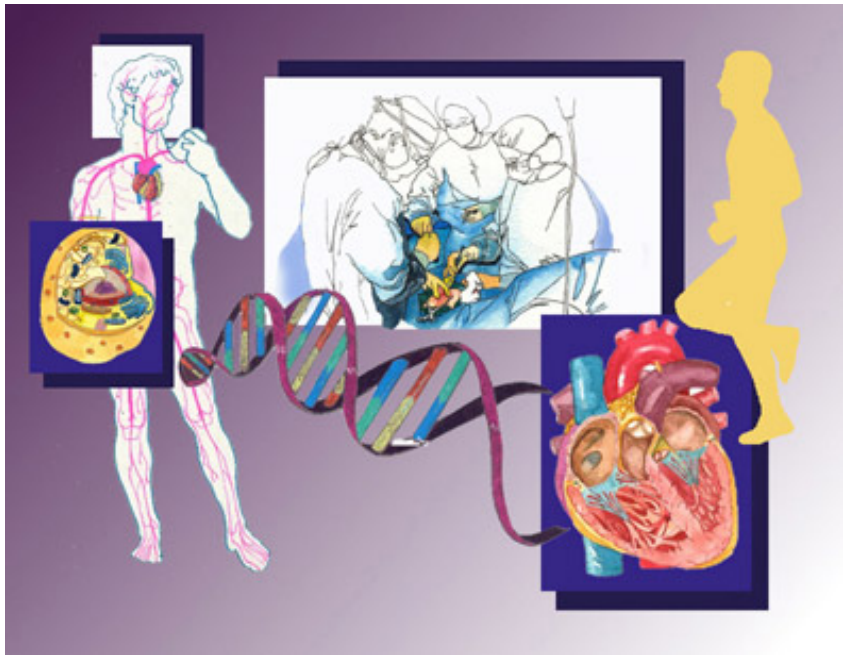
- Eine Lifestyleanpassung kann bei der FH die medikamentöse Therapie nicht ersetzen.
- Je früher die Diagnose umso effizienter die **Prävention** > Bedeutung der Familienabklärung.
- Gentest ist bisher **keine Pflichtleistung** der KK.
- Positiver Gentest: Sicherung der klinisch gestellten Diagnose, **zuverlässige Familienabklärung**.
- Negativer Gentest bei betroffener Person: Mutation liegt in einer nicht-untersuchten Region des Genes oder in einem anderen Gen, **Familienabklärung genetisch nicht möglich**.
- Negativer Gentest bei asymptomatischem Familienmitglied: **Kein erhöhtes** Risiko für Hypercholesterinämie/KHK.

Empfehlungen

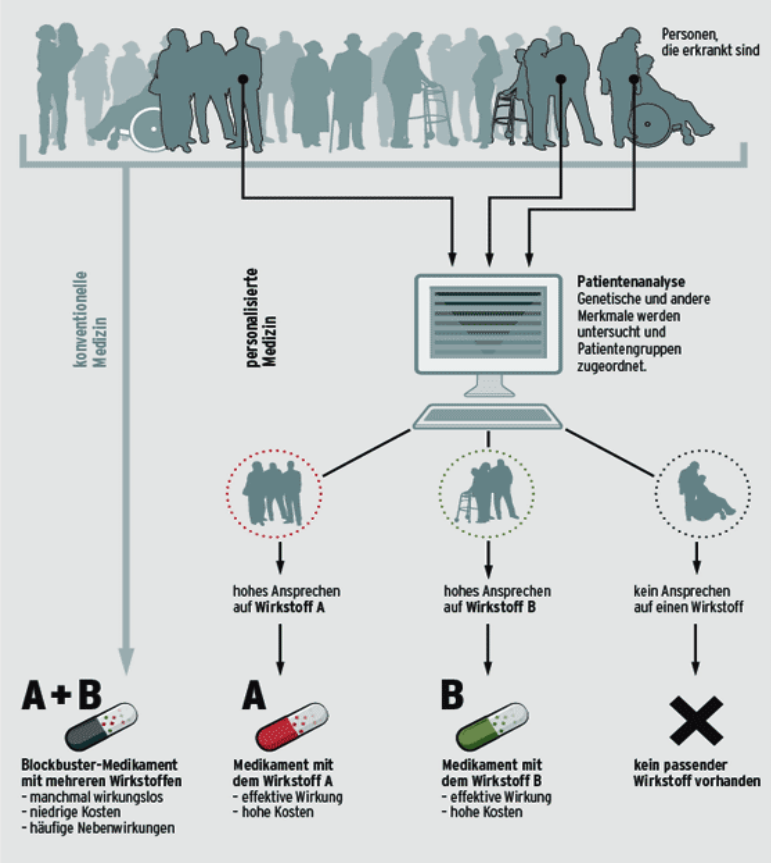
- In den Schweizer-Guidelines (medix, BIHAM) wird eine genetische Testung nicht in Betracht gezogen.
- In den Europäischen und Amerikanischen Guidelines wird sie als **Präventivmassnahme** empfohlen.
- Bei hohem klinischen Verdacht auf FH > **Kaskaden-Screening** (Cholesterin-Bestimmung / Gentest) bei Familienangehörigen 1., 2. und 3. Grades.
- Bei Kindern **Testung ab ca. 10 Jahren**, bei normalen Cholesterin-werten Wiederholung nach der Pubertät.
- Bei Kindern mit Risiko auf Homozygotie > **Testung vor dem 5. Lj**.

Potential für

Translationale Medizin

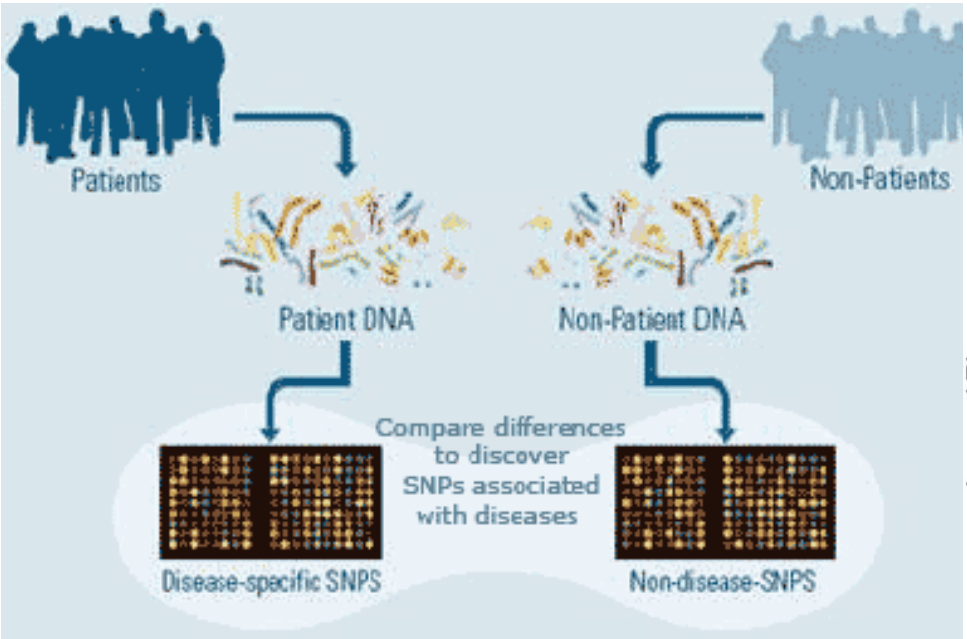


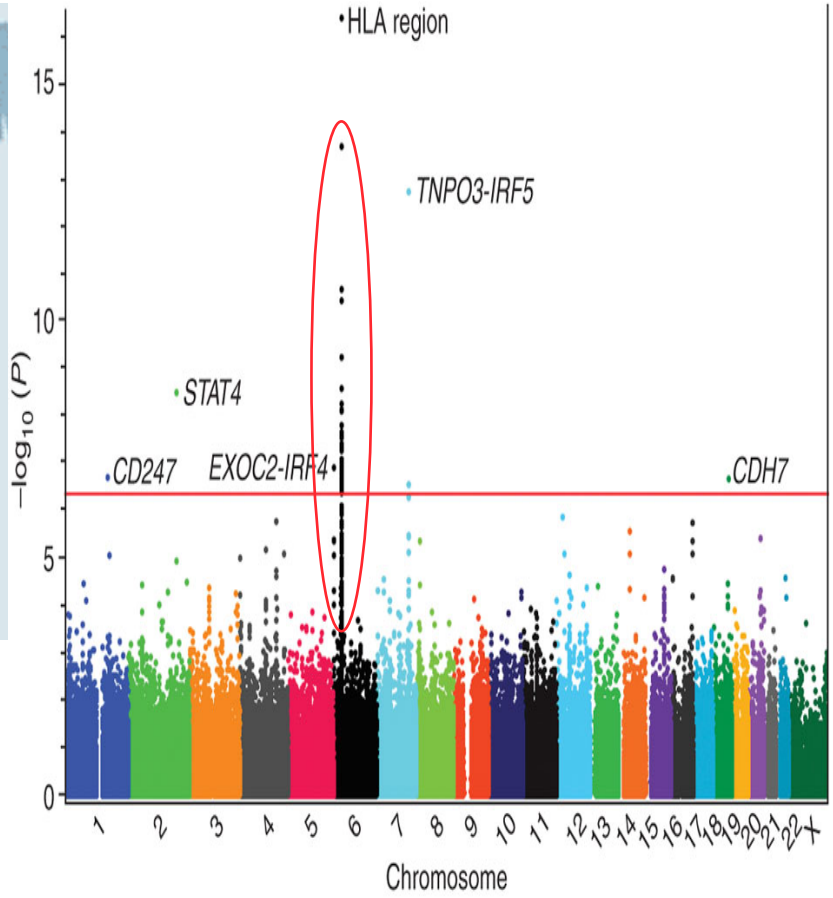
Individualisierte Medizin



Aber: Fortschritte und Teilerfolge werden immer etwas über- und die biologische Komplexität unterschätzt!

Genome wide association studies (GWAS)





Die Tatsache, dass eine genetische Variante einen pathophysiologisch nachweisbaren Einfluss auf eine Erkrankung hat, bedeutet noch nicht, dass klinisch relevante Aussagen für eine Einzelperson gemacht werden können.

Direct to consumer (DTC) – Gentests

- Problembereiche
  - Getestete Person / Familie > fehlende genetische Beratung
    - Umgang mit Wahrscheinlichkeiten und Risikoangaben
    - Unnötige Verunsicherung / falsche Sicherheiten
    - Keine Identifikation der Probe > es kann eine andere als die deklarierte Person untersucht werden
    - Hindernisse bei Abschliessen von Privatversicherungen und im Berufsleben
  - Qualität
    - Keine Garantie für Qualitätssicherung und -kontrolle
    - Keine Gewährleistung des Datenschutzes
    - Missbrauchgefahr > es können andere als die deklarierten Gene untersucht werden
    - Keine Auswahlmöglichkeit
    - Fragliche Zuverlässigkeit der Aussagen

DTC – Gentests[1]

Verschiedenste ausländische Firmen bieten im Internet DTC-Gentests an, die gegen Einsenden einer Speichelprobe Informationen über verschiedenste Krankheitsrisiken sowie über weitere persönliche Eigenschaften Auskunft geben.

DTC – Gentests[2]

- Heterogenität der Angebote, Vermischung von
  - genetischem “Horoskop” mit Aussagen zu Fähigkeiten (IQ, Sporttalent), Lebenserwartung und Partnerwahl
  - Informationen über monogene (CF, HC) und polygene/ multifaktorielle Erbkrankheiten (Asthma, Diabetes, Bluthochdruck) mit vollständiger bis niedriger Penetranz
  - Treuetest, Geschwistertest, Ahnenforschung

ProGenom

Home | Produkte | Wissenswertes | ProGenom-Medic | ProGenom-Fitness | Sicherheits

Sportliche Leistung

Ich bin Leistungssportler und der DNA+Sport Gentest zeigte, dass meine Muskelfasern zwar optimal für Kraftsportarten geeignet sind, ich bei Ausdauersportarten allerdings benachteiligt bin. Jetzt erziele ich, dank eines optimal an mich angepassten Trainingsprogrammes, bessere Ergebnisse als je zuvor.

Fragen & Antworten

Sind Internet-Gentests denn seriös?

Die Durchführung von Gentests ist in den meisten Ländern nicht gesetzlich geregelt...
» mehr dazu

Wie sicher sind meine Daten?

Datensicherheit ist besonders im Bereich der genetischen Analysen von großer Wichtigkeit...
» mehr dazu

Falsche Presseberichte vom "Basler Apell"

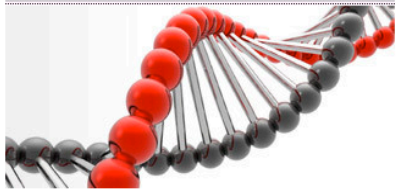
Aus aktuellem Anlass und diversen nicht korrekten Presseberichten des "Basler Appell gegen Gendtechnologie" stellen wir Ihnen hier berichtigte Informationen zur Verfügung.
» mehr dazu

Übergewicht muss nicht sein!

Übergewicht ist 60-80% genetisch bedingt!

Die Wissenschaft der Genetik hat große Fortschritte gemacht und mehrere Gene identifiziert welche Einfluss auf das Körpergewicht haben.
Finden Sie durch eine Genanalyse heraus, wie Sie am effektivsten abnehmen und Ihr Wunschgewicht erreichen und erhalten können.
» mehr dazu

Was sind Gene?



Wie beeinflussen Gene unsere Gesundheit?

Eine kurze Einführung in die Welt der Gene, die erklärt, wie sie unseren Körper steuern und wieso Gendefekte Krankheiten auslösen können.
» zur Erklärung

1 Analyse = 1 rettende Impfdosis

Retten Sie Leben

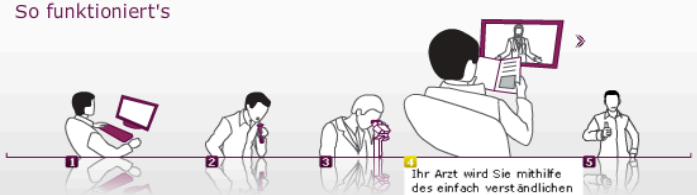
Alle 9 Minuten stirbt ein Baby aufgrund einer fehlenden Impfung an Tetanus. ProGenom und seine Partner spenden für jede Genanalyse, die Sie in Auftrag geben, eine lebensrettende Tetanus-Schutzimpfung.

Home | Produkte | Wissenswertes | ProGenom-Medic | ProGenom-Fitness | Sicherheitssystem | Beratung | Unternehmen

PRODUKTE

- DNA+Ernährungsprogramm »
- DNA+Verdauung »
- DNA+Stoffwechsel »
- DNA+Bewegung »
- DNA+Pharma »
- DNA+Augen »
- DNA+Herz »
- DNA+Beauty »
- DNA+Nachwuchs »
- DNA+Krebs »

So funktioniert's



Ihr Arzt wird Sie mithilfe des einfach verständlichen Gesundheitsberichtes über das Ergebnis und empfohlene Maßnahmen informieren.

DNA+Ernährungsprogramm

- **DNA+Ernährung** » Ernährungsplan
- **DNA+Gewicht** » testet 8 Gewichts-Gene

DNA+Verdauung

- **DNA+Laktose** » testet das Laktose-Gen
- **DNA+Gluten** » testet 2 Gluten-Gene
- **DNA+Darm** » testet das Darm-Gen

DNA+Stoffwechsel

- **DNA+Eisen** » testet das Eisen-Gen
- **DNA+Zucker** » testet 4 Zucker-Gene
- **DNA+Alzheimer** » testet das Alzheimer-Gen
- **DNA+Entgiftung** » testet 5 Entgiftungs-Gene

DNA+Bewegung

- **DNA+Sport** » testet 2 Sport-Gene
- **DNA+Gelenke** » testet 4 Gelenk-Gene
- **DNA+Knochen** » testet das Knochen-Gen

DNA+Pharma

- **DNA+Medikamente** » Nebenwirkungen
- **DNA+Verhütung** » Für hormonelle Verhütung
- **DNA+Hormonersatz** » Hormonersatztherapie

DNA+Augen

- **DNA+Grünstar** » testet das Grünstar-Gen
- **DNA+Makula** » testet das Makula-Gen

DNA+Herz

- **DNA+Thrombose** » testet 2 Thrombose-Gene
- **DNA+Herzschlag** » testet 2 Herzschlag-Gene
- **DNA+Blutdruck** » testet 3 Blutdruck-Gene
- **DNA+Arterie** » testet 4 Arterie-Gene

DNA+Beauty

- **DNA+Haarausfall** » BALD ERHÄLTLICH
- **DNA+Parodontose** » BALD ERHÄLTLICH

DNA+Nachwuchs

- **DNA+Baby 100+** » mehr als 100 Krankheiten
- **DNA+Schwangerschaft** » Schwangerschaftsvorsorge

DNA+Krebs

- **DNA+Prostata** » testet 8 Prostata-Gene
- **DNA+Brustkrebs** » testet 8 Brustkrebs-Gene

Beispielbericht

Klicken Sie hier, um durch einen Beispielbericht zu blättern.
» Beispielbericht ansehen

Gentests: Klinisch relevant oder genetisches Horoskop ?

Bedeutung und Herausforderung genetischer Untersuchungen

- Internet-Angebote für DTC-Tests sind nicht zu empfehlen!
- Signifikante Erweiterung der Diagnostik und Prognostik
  - ✧ Mehr Information, weniger Kosten
  - ✧ *Companion Diagnostics* (Medikamente + Gentest)
- Generieren von riesigen Datenmengen
  - ✧ Qualitätssicherung und -kontrolle
  - ✧ Aufbewahrung der genetischen Informationen
    - Differenzierung zwischen Rohdaten und Befunden
    - Versicherungs- und Datenschutzaspekte
  - ✧ Zeitintensive, komplexere Aufklärung und Beratung
  - ✧ Zufallsbefunde (*incidental findings*)
  - ✧ **Missverhältnis zwischen Identifikation und Interpretation!**