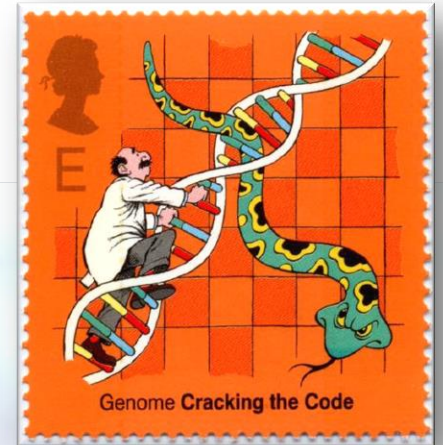




Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>

Institut für Medizinische Genetik



# Genomische Medizin für Kliniker

1. Krebs-Genomik
2. Wie liest und interpretiert man eine genetische Analyse?

Dr. med. Silvia Miranda Azzarello-Burri, FMH Medizinische Genetik  
Institut für Medizinische Genetik  
Universität Zürich  
Wagistrasse 12  
CH-8952 Schlieren  
[azzarello-burri@medgen.uzh.ch](mailto:azzarello-burri@medgen.uzh.ch)



## **DAS IMG IM ÜBERBLICK**

- Genetische Sprechstunde
- Chromosomen-Diagnostik
- Molekulare Diagnostik
- Genomdiagnostik
- Forschung

<http://www.medgen.uzh.ch>





## KINDERSPRECHSTUNDE

Diagnostische Abklärung und genetische Beratung

z. B. bei:

- Chromosomenstörungen
  - numerisch (Trisomie 21 u. a.)
  - strukturell
- syndromalen Erkrankungen
- Fehlbildungen (z. B. Herzfehler)
- Neurologischen Erkrankungen
  - Epilepsie
  - Autismus
  - strukturelle Fehlbildungen des ZNS
- Mentaler Retardierung
- Skelettdysplasien
- Wachstumsstörungen
- abnormalem Kopfumfang
- monogene Erkrankungen:
  - z. B. Neurofibromatose
- Störungen der Geschlechtsentwicklung
- erbliche Formen der Gehörlosigkeit







## **ERWACHSENENSPRECHSTUNDE**

Diagnostische Abklärung und genetische Beratung  
z. B. bei:

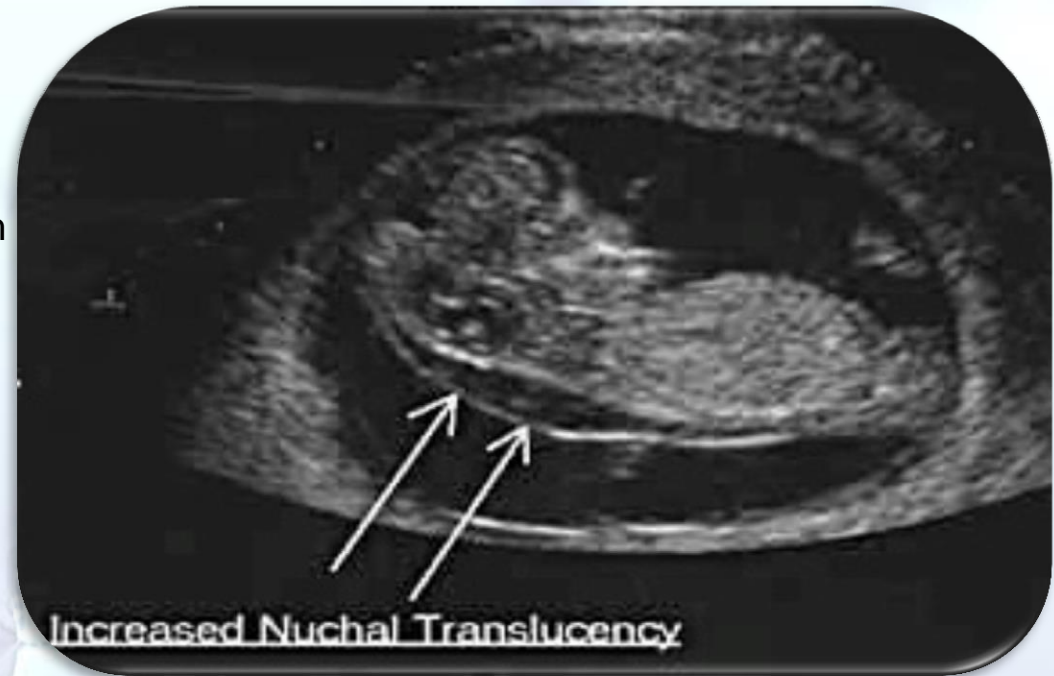
- neurologischen Erkrankungen
  - neurodegenerativ
- hereditäre motorische und sensible Neuropathien
  - erbliche Muskelerkrankungen (Muskeldystrophie)
- Mentaler Retardierung
- Haut-Bindegewbserkrankungen
  - Marfan Syndrom
  - Ehlers-Danlos-Syndrom u. a.
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Nierenerkrankungen
- Angeborene Seh- und Hörstörungen
- Komplexe / syndromale Erkrankungen
- Infertilität, Sterilität
- Habituelle Aborte



## PRÄNATALDIAGNOSTIK

### Indikationen:

- Ausschluss einer Chromosomenstörung des Feten bei:
  - erhöhtem mütterlichen Alter
  - erhöhten Risikoziffern nach Ersttrimesterscreening und nach vorangegangenem Kind mit Chromosomenstörung
  - bekannte chromosomale Translokation in der Familie
  - sonographische Auffälligkeiten
- Ausschluss einer molekulargenetisch oder molekular-zytogenetisch diagnostizierbaren Krankheit bei betroffenen Familienmitgliedern bzw. bekannter Anlageträgerschaft
- Aufklärung über die Risiken der Pränataldiagnostik
- Genetische Beratung bei pathologischen Befunden





## TUMORGENETIK

Angeborene bzw. vererbliche  
Tumorprädispositionserkrankungen z.B:

- Hereditärer Brust-Ovarialkrebs
- Hereditärer Dickdarmkrebs
  - familiäre adenomatöse Polyposis
  - Lynch-Syndrom (HNPCC)
- Multiple endokrine Neoplasien
- Hamartosen
  - Neurofibromatose Typ 1
  - Tuberöse Sklerose
  - Cowden-Syndrom
  - Peutz-Jeghers-Syndrom
- Syndrome mit hohem Malignitätsrisiko
  - Fanconi-Anämie
  - Bloom-Syndrom
  - Ataxia teleangiectatica
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Gorlin-Syndrom
- Von-Hippel-Lindau Syndrom
- Xeroderma pigmentosum
- Familiäres Melanom



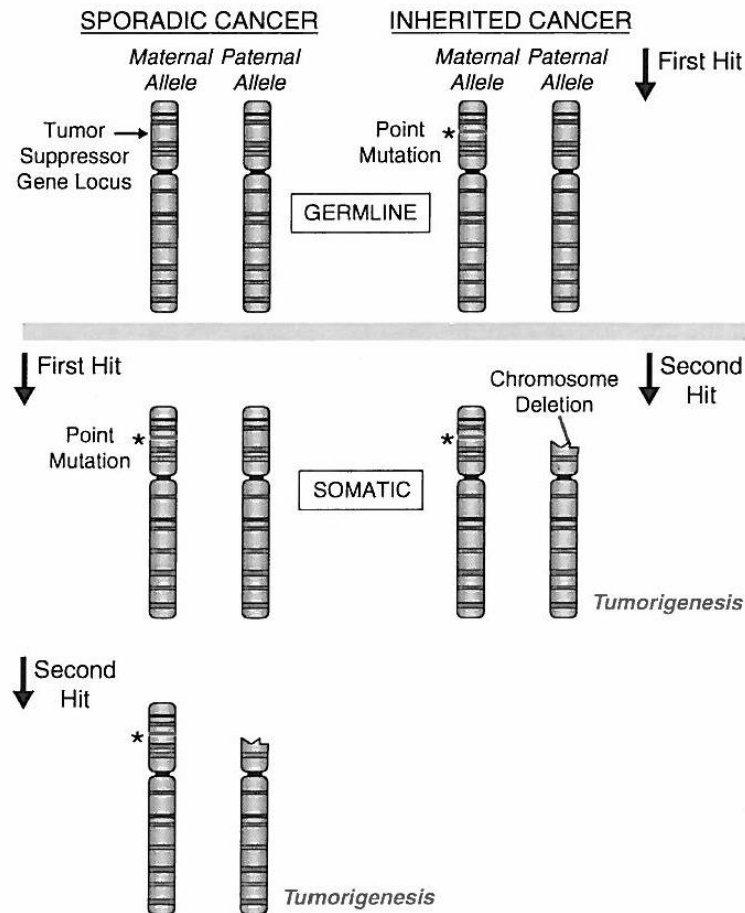


# 1. Krebs-Genomik

## Genmutationen und Tumorzellen

- **Krebsentstehung** durch Akkumulation von genetischen Veränderungen innerhalb der Zelle (meist über Jahre, durch Umgebungsfaktoren beeinflusst) und anschliessender abnormaler Proliferation und klonaler Expansion.
- Meist somatische genetische Veränderungen (durch Aktivierung von Onkogenen oder Funktionsverlust von Tumorsuppressoren), z.T. jedoch vererbte Keimzellmutationen (meist Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen).
- Im Mittel ca. 80 Mutationen pro Tumor, jedoch nur ca. 15 Mutationen pro Tumor werden als «signifikant» bewertet und «drivers» genannt (Therapie!).

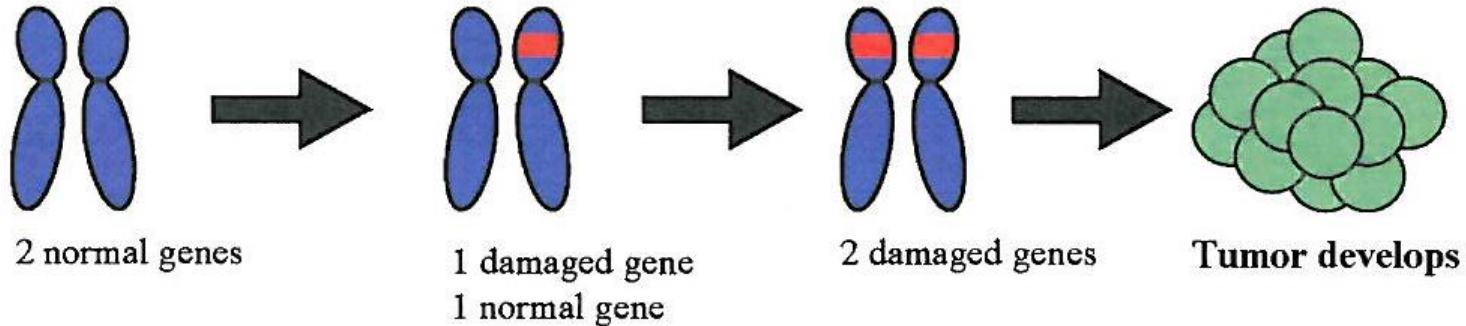
## Genmutationen und Tumorzellen Knudson two-hit model



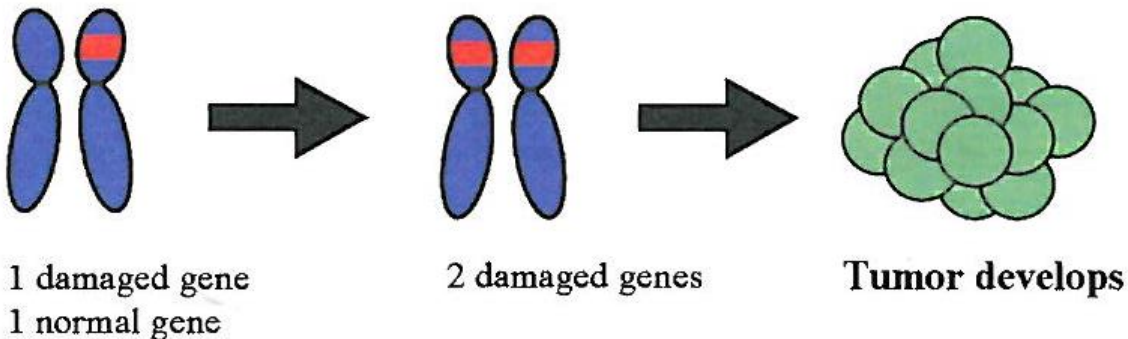


## Genmutationen und Tumorzellen Two Hit Hypothese

In sporadic cancer, each gene is damaged individually.



In hereditary cancer, one damaged gene is inherited.





## Genmutationen und Tumorzellen Tumor Supressorgene

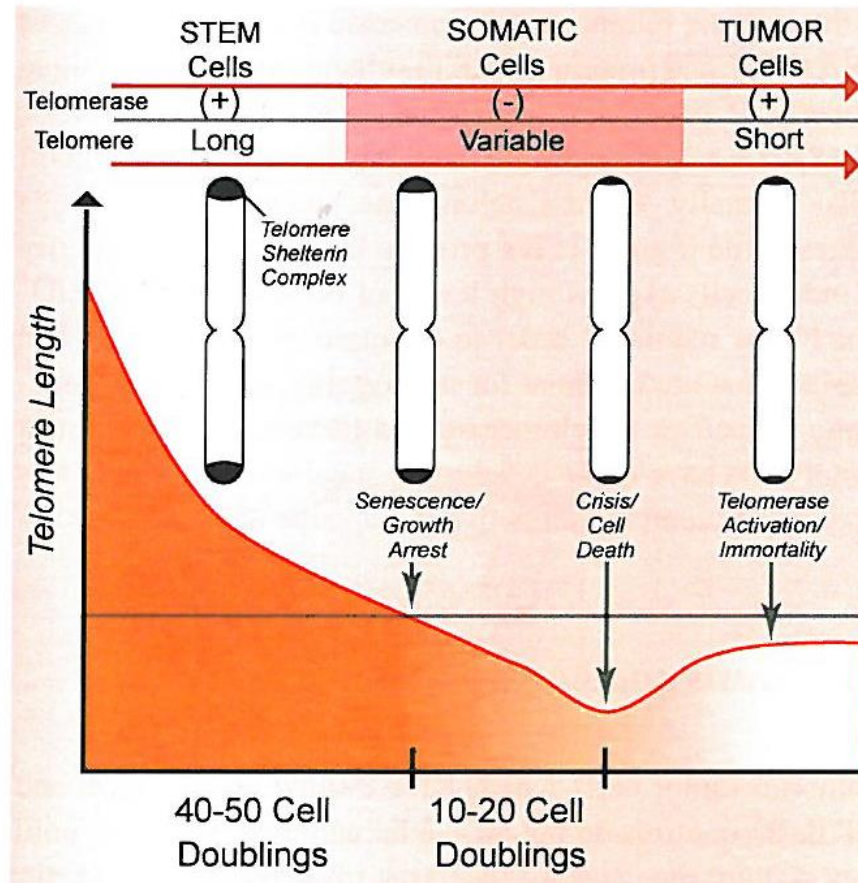
- RB1
- TP53
- CDKN2A
- APC
- MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2
- WT-1
- NF-1
- NF-2
- VHL
- BRCA1
- BRCA2
- MEN1
- PTCH
- PTEN
- STK11
- TSC1, TSC2
- SMAD4
- CDH1
- MYH
- etc.



## Genmutationen und Tumorzellen

- **Tumor-Progression** durch schrittweise Akkumulation von genetischen Veränderungen.
- Epigenetische Veränderungen (DNA-Methylierung und Methylierung oder Acetylierung von Histon-Proteinen) führen zu veränderter Gen-Expression (potentiell reversibel, Therapie!).
- Ausweichen von Zelltod-Mechanismen und Immortalität durch unlimitierte Zellteilung und Stabilisierung der Telomere durch erhöhte Aktivität der Telomerase (Therapie!).

## Genmutationen und Tumorzellen Telomere



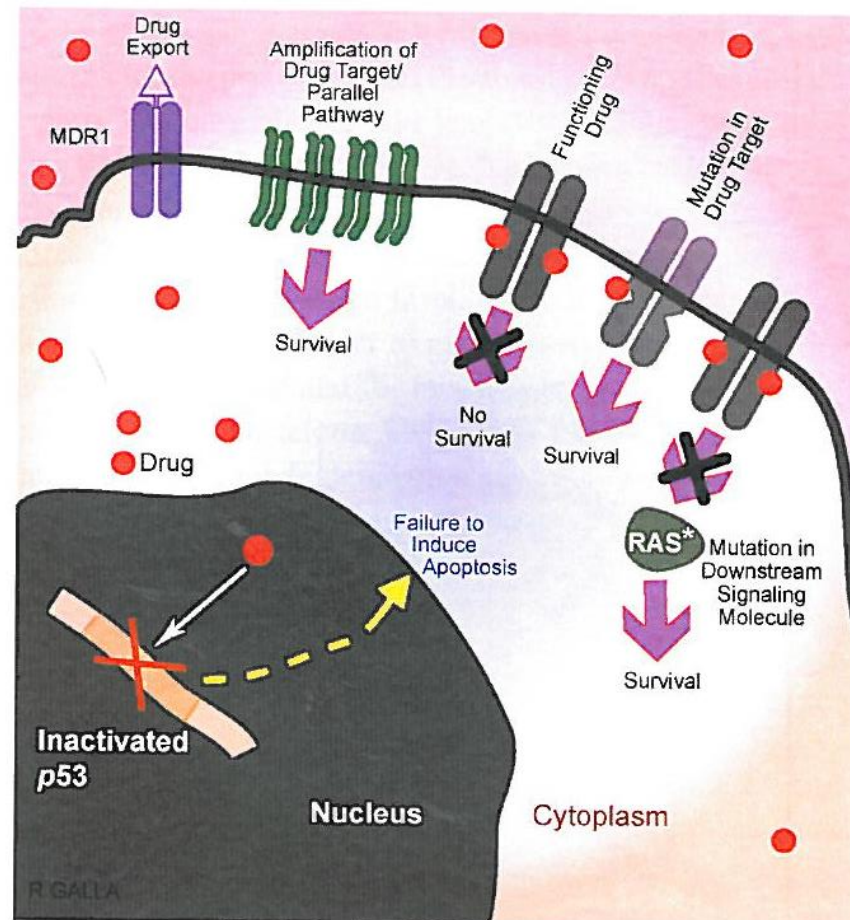




## Genmutationen und Tumorzellen

- Genetische und epigenetische Veränderungen in multiplen Genen in nur wenigen Zellen führen zu metastatischem Potential (Mobilisation, Invasion der Basalmembran, Wachstum in fremder Umgebung) durch u.a. Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen und Suppression von Zelladhäsions-Molekülen wie E-Cadherin.
- Tumor-spezifische Angiogenese (HIF, VEGF, Therapie!)

## Genmutationen und Tumorzellen Genetische Mechanismen der Therapie-Resistenz





## Krebserkrankungen in der Schweiz ([www.krebsliga.ch](http://www.krebsliga.ch))

- **Prostatakrebs** als häufigste Krebsart: An Prostatakrebs erkranken in der Schweiz pro Jahr rund 6100 Männer, 99% der Patienten sind über 50 Jahre alt, 47% sind 70 Jahre oder älter.
- **Brustkrebs** als zweithäufigste Krebsart: Ca. 5500 Frauen und 40 Männer erkranken pro Jahr in CH, 20% der Patientinnen sind bei Diagnose jünger als 50 Jahre.
- **Dickdarmkrebs** als dritthäufigste Krebsart: ca. 4100 Erkrankungen pro Jahr, 38% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose 50 bis 69 Jahre alt, 55% sind 70 Jahre oder älter.



**Universität  
Zürich** <sup>UZH</sup>

**Institut für Medizinische Genetik**

**1-3% der Bevölkerung mit Krebsrisiko durch bekanntes Gen**







## Genetik von familiären Krebserkrankungen Prostatakrebs

- Positive Familienanamnese als einziger Risikofaktor (neben Alter und ethischer Herkunft): Risiko für erstgradig Verwandte zweimal so hoch wie in Allgemeinbevölkerung, viermal so hoch bei erstgradig Verwandten von an Prostatakarzinom Erkranktem unter 60 Jahren.
- Ca. 65% der familiären Fälle von Prostatakrebs sind ungeklärt, ca. 30% der Fälle durch häufige Allele/ Varianten mit niedrigem Risiko, ca. 5% der Fälle durch seltene Mutationen mit hohem Risiko verursacht (wie BRCA2, BRCA1, HOXB13, MMR, NBS1, CHEK2, ATM).
- 1-2% der Patienten mit Prostatakrebs jünger als 65 Jahre haben eine BRCA2 Keimzellmutation.



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Brustkrebs

Genetische Beratung wenn aus der gleichen Linie der Familie (Referenz Stufe 3-Leitlinie Brustkrebs):

- mind. 3 Frauen mit Brustkrebs oder
- mind. 2 Frauen mit Brustkrebs, eine vor dem 51. Lebensjahr oder
- mind. 1 Frau mit Brustkrebs und 1 Frau mit Eierstockkrebs oder
- mind. 2 Frauen mit Eierstockkrebs oder
- mind. 1 Frau mit Brust- und Eierstockkrebs oder
- mind. 1 Frau mit Brustkrebs mit 35 Jahren oder
- mind. 1 Frau mit 50 Jahren mit bilateralem Brustkrebs
- mind. 1 Mann mit Brustkrebs und eine Frau mit Brust- oder Eierstockkrebs
- Triple-negativer Brustkrebs



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Brustkrebs

### Genetische Testung bei (National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2015):

- Brustkrebs  $\leq$  45 Jahre
- Brustkrebs  $\leq$  50 Jahre mit zusätzlichem primärem Brustkrebs oder mind. 1 naher Verwandter mit Brustkrebs, unbekannte oder limitierte Informationen zur Familiengeschichte
- Triple negativer Brustkrebs  $\leq$  60 Jahre
- Brustkrebs unabhängig von Erkrankungsalter bei
  - $\geq$  1 engem Verwandten mit Brustkrebs  $\leq$  50 Jahre
  - $\geq$  2 engen Verwandten mit Brustkrebs
  - $\geq$  1 enger Verwandter mit invasivem Ovarialkarzinom
  - $\geq$  2 engen Verwandten mit Pankreaskarzinom oder Prostatakarzinom
  - enger männlicher Verwandter mit Brustkrebs
  - Ethischer Abstammung mit höherer Mutationsfrequenz



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Brustkrebs

### Genetische Testung bei (National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2015):

- Invasiver Ovarialkrebs
- Männlicher Brustkrebs
- Prostatakarzinom mit  $\geq 1$  engem Verwandten mit Brustkrebs  $\leq 50$  Jahre oder invasivem Ovarialkarzinom oder Pankreaskarzinom oder Prostatakarzinom
- Pankreaskarzinom mit  $\geq 1$  engem Verwandten mit Brustkrebs  $\leq 50$  Jahre oder invasivem Ovarialkarzinom oder Pankreaskarzinom
- Pankreaskarzinom und Ashkenazi jüdische Abstammung
- Positive Familienanamnese ohne Erkrankung beim Ratsuchenden:
  - Erst- oder zweitgradig Verwandter mit einem oben genannten Kriterium
  - Drittgradig Verwandter mit Brustkrebs oder invasivem Ovarialkrebs, welcher  $\geq 2$  enge Verwandte mit Brustkrebs (mind. einmal  $\leq 50$  Jahre) oder invasiver Ovarialkerbs hat.





## Genetik von familiären Krebserkrankungen Brustkrebs

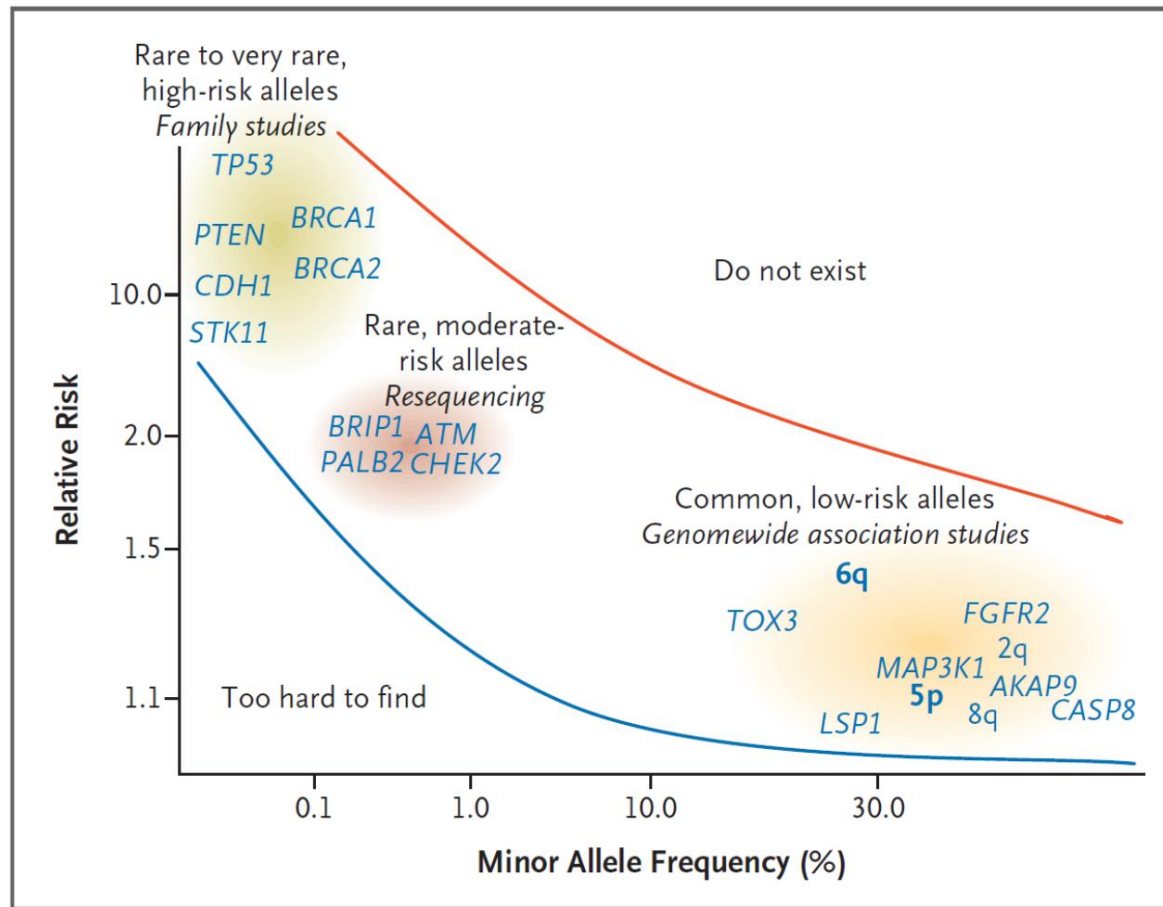
Hochpenetrante Gene: BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53, MLH1, EPCAM/MSH2, MSH6, PMS2

Moderat penetrante Gene: ATM, BLM, BRIP1, CHEK2, DICER1, NBN, PMS1, RAD51C, RAD51D, STK11

2 wichtigste Hauptgene: Tumorsuppressor-Gene BRCA1 und BRCA2 (erbliches Brust- und Ovarialkrebs-Syndrom), Prävalenz wird generell bei ca. 1:400 angenommen, variiert je nach Ethnizität



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Brustkrebs

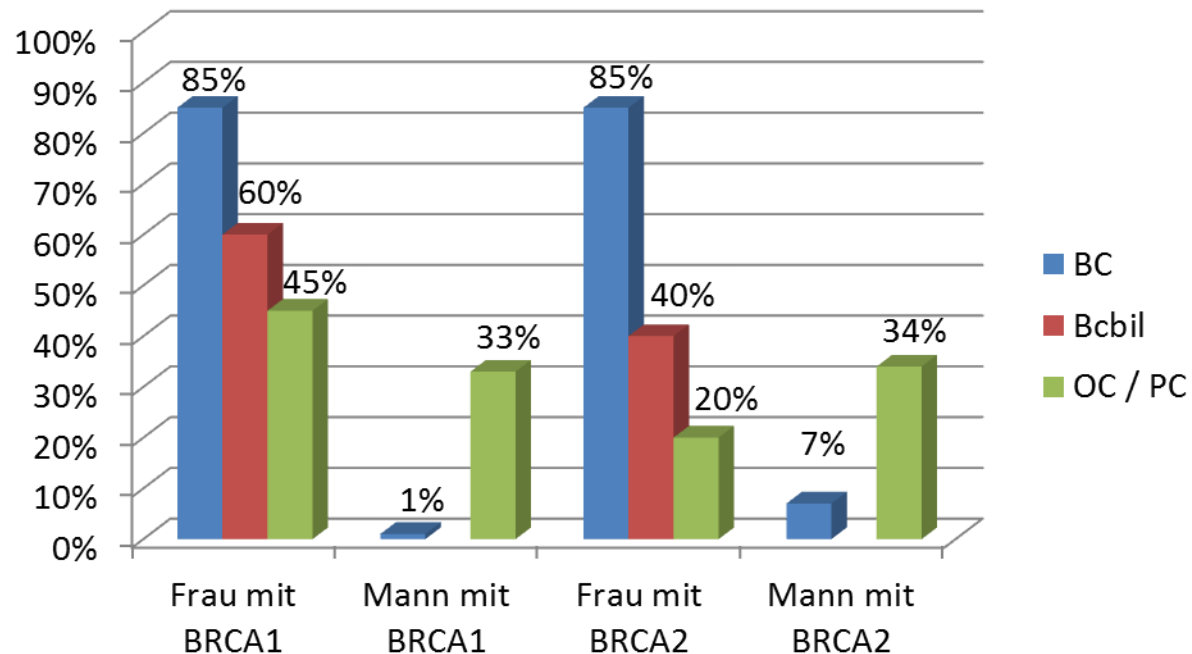




## Genetik von familiären Krebserkrankungen

### Max. Lebenszeit-Tumorrisiko bei Mutationen in BRCA1 oder BRCA2

(ungefähre Angaben, Zahlen variieren je nach Studie)





## **Genetik von familiären Krebserkrankungen Intensiviertes Früherkennungsprogramm für familiären Brust- und Eierstockkrebs**

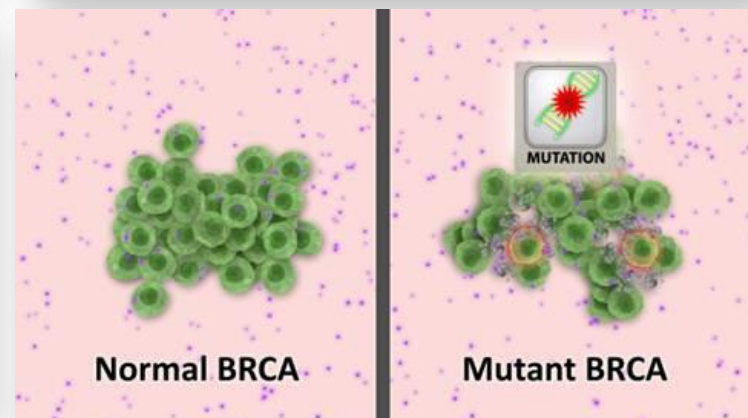
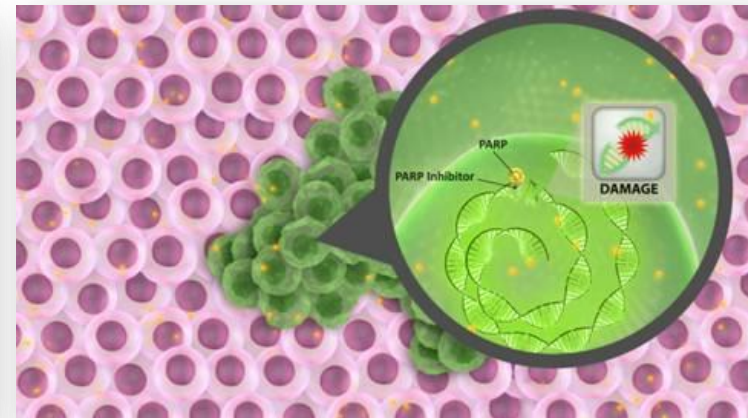
- Regelmässige monatliche Selbstuntersuchung der Brust nach ärztlichen Anweisung
- Tastuntersuchung der Brust durch den Arzt und Sonografie alle 6 Monate
- Mammografie der Brust alle 12 Monate ab dem 30. Lebensjahr, bei hoher Brustdrüsendichte ab dem 35. Lebensjahr
- MRI der Brust alle 12 Monate (zyklusabhängig bei prämenopausalen Frauen) in der Regel bis zum 55. Lebensjahr oder bis zur Involution des Drüsenparenchyms
- Vorsorgeuntersuchungen bezüglich Eierstockkrebs wie halbjährliche gynäkologische Untersuchungen mit transvaginalen Ultraschall und CA-125 Bestimmung werden in der Literatur als nicht effektiv zur Früherkennung beschrieben und sind umstritten.



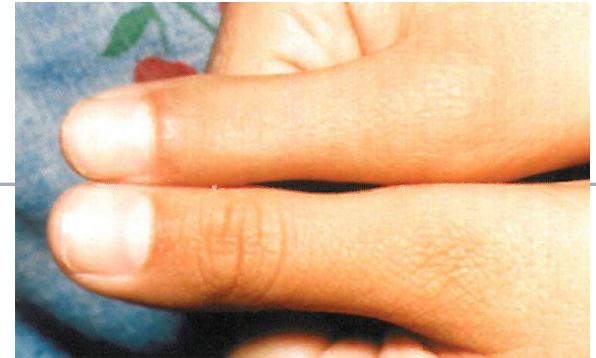
## Genetik von familiären Krebserkrankungen Prophylaktische Operationen und Chemoprävention bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs

- Bilaterale Salpingoovarektomie ab dem 40. Lebensjahr (senkt das Ovariakarzinom-Risiko um >90% und das Mammakarzinom-Risiko um ca. 50% bei Eingriff um das 40. Lebensjahr)
- Bilaterale Mastektomie bei Mutationsträgerinnen (senkt das Mammakarzinom-Risiko um >90%)
- Ev. Chemoprävention mittels Tamoxifen (partieller Östrogenantagonist)

## Genetik von familiären Krebserkrankungen Individualisierte Therapie bei BRCA1 und 2







Smith's recognizable patterns of human malformation 2006

## Fanconi-Anämie

- **Körperliche Auffälligkeiten:** z. B. Kleinwuchs, Pigmentanomalien der Haut, Skelettauffälligkeiten der oberen oder unteren Extremitäten oder der Wirbelsäule, Mikrozephalie, Augen- oder Nierenauffälligkeiten.
- **Progressive Knochenmark-Insuffizienz** mit Panzytopenie und erhöhtem **Risiko zur Entwicklung bestimmter Tumore:** die Inzidenz hämatologischer Tumore (vor allem akute myeloische Leukämie) beträgt ca. 10-30%, diejenige nicht-hämatologischer Tumore (solide Tumore insbesondere des Kopfes und Halses, der Haut, des Verdauungs- und Genitaltraktes) ca. 25-30%.
- Mutationen in mit der Fanconi-Anämie assoziierten Genen werden **autosomal-rezessiv** vererbt (abgesehen von FANCB, welches X-chromosomal rezessiv vererbt wird).



## Fanconi-Anämie

- Mind. 15 Gene werden mit Fanconi-Anämie assoziiert, davon sind heterozygote Mutationen in einigen Fanconi-Anämie-Genen mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert:
  - FANCD1/BRCA2: Brust- und Ovarialkrebs, andere BRCA2-assoziierte Krebsarten wie Pankreas- oder Prostatakrebs, ev. Melanome
  - FANCN (PALB2): Brust- und Pankreaskrebs
  - FANCI (BRIP1): Brust- und Eierstockkrebs
  - FANCM: Suszeptibilitäts-Gen für Brustkrebs





## Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom

- **Klinik:** Progressive zerebelläre Ataxie, okulomotorische Apraxie, Choreoathetosis, Teleangiektasien der Konjunktiven, Immunschwäche, häufige Infektionen, erhöhtes Risiko für bösartige Tumore v.a. Leukämie und Lymphome, ausgeprägte Strahlensensitivität.
- Das Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom folgt einem **autosomal-rezessiven Erbgang durch Mutationen im ATM-Gen.**
- Heterozygote Anlageträger haben ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, v.a. 4fach erhöhtes Risiko für Brustkrebs.



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Mutation)

- Prävalenz ca. 1:5'000 bis 1:20'000, wahrscheinlich häufiger.
- Brustkrebsrisiko bis im Alter von 70 Jahren ca. 80-90%.
- Multiple Primärtumoren mit oft jungem Erkrankungsalter;  
Weichteilsarkome, Osteosarkome, prämenopausaler Brustkrebs,  
Gehirntumor, adrenokortikale Karzinome, Leukämien, Kolonkarzinom  
etc.
- Therapeutisch eher Mastektomie als brusterhaltende Operation.
- Jährliches MRI der Brust und halbjährliche klinische Untersuchung der  
Brust ab 20-25 Jahren, ev. Kolonoskopie alle 2-3 Jahre ab dem Alter von  
25 Jahren.
- Minimierung von diagnostischer und therapeutischer Strahlung!



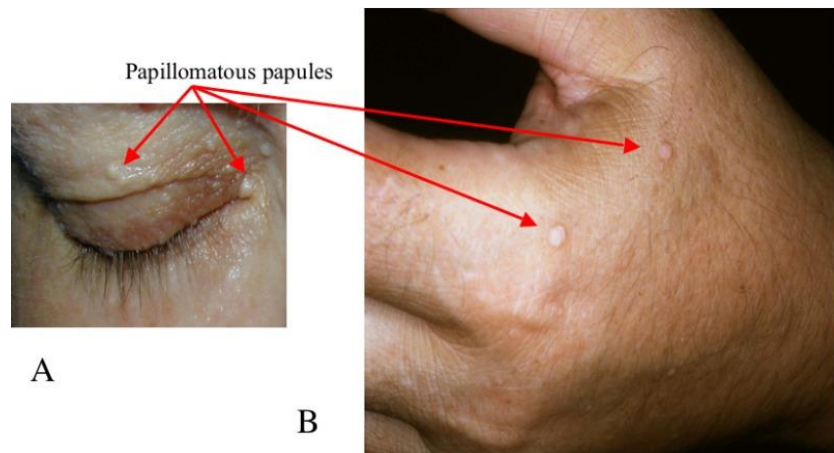
## Genetik von familiären Krebserkrankungen Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Mutation)

- Klassisches Li-Fraumeni-Syndrom definiert durch:
  - Patient mit Sarkom jünger als 45 Jahre und
  - Erstgradig Verwandter mit Krebs jünger als 45 Jahre und
  - Erst- oder zweitgradig Verwandter mit Krebs jünger als 45 Jahre oder mit einem Sarkom unabhängig vom Erkrankungsalter
- Verdacht bei Frauen mit Brustkrebs < 30 Jahren ohne BRCA1 oder BRCA2 Mutation
- Verdacht bei Patienten mit adrenocorticalem Karzinom oder Karzinom des Plexus choroideus
- etc.



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Cowden-Syndrom (PTEN-Mutation)

- Lebenszeit-Risiko für Brustkrebs von ca. 85%.
- Makrozephalie, Trichilemmome, papillomatöse Papeln, hohes Risiko für benigne und maligne Tumoren von Schilddrüse, Brust und Endometrium.





## Genetik von familiären Krebserkrankungen Cowden-Syndrom (PTEN-Mutation)

- Prävalenz unbekannt.
- Empfohlene Vorsorgeuntersuchungen:
  - Jährlicher Schilddrüsenultraschall und klinische Untersuchung mit Hautuntersuchung bei Kindern unter 18 Jahren und Erwachsenen.
  - Monatliche Tastuntersuchungen der Brust und jährliches Screening mit Mammografie oder MRI und transvaginaler Ultraschall oder Endometriumbiopsie bei Frauen ab 30 Jahren.
  - Kolonoskopie ab 35 Jahren je nach vorhandenen Polypen, alle 2 Jahre Bildgebung der Nieren (CT oder MRI) ab 40 Jahren.
  - Je nach Familienanamnese Beginn des Screenings 5-10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie.

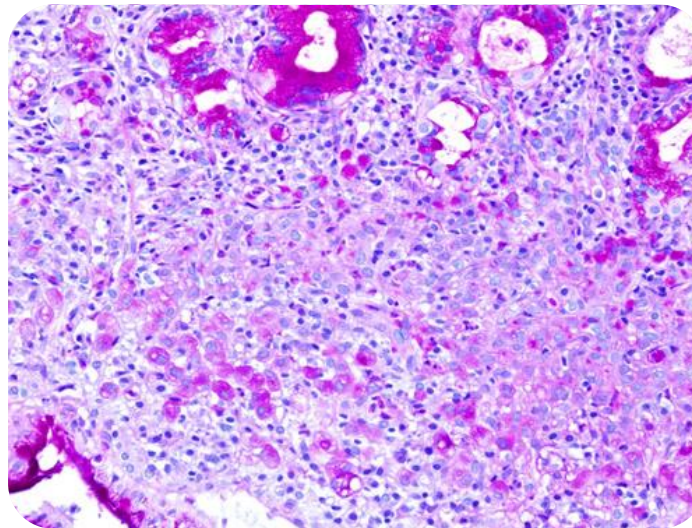


## Genetik von familiären Krebserkrankungen Cowden-Syndrom (PTEN-Mutation)

- Verdachtsdiagnose bei Kindern mit Makrozephalie und zusätzlich mindestens eines von folgenden Kriterien:
  - Autismus oder Entwicklungsverzögerung
  - Dermatologische Auffälligkeiten wie Lipome, Trichilemmome, orale Papillome oder Freckling im Bereich des Penis
  - Vaskuläre Auffälligkeiten wie arteriovenöse Malformationen oder Hämangiome
  - Gastrointestinale Polypen

## Genetik von familiären Krebserkrankungen Hereditäres diffuses Magenkarzinom (CDH1-Mutation)

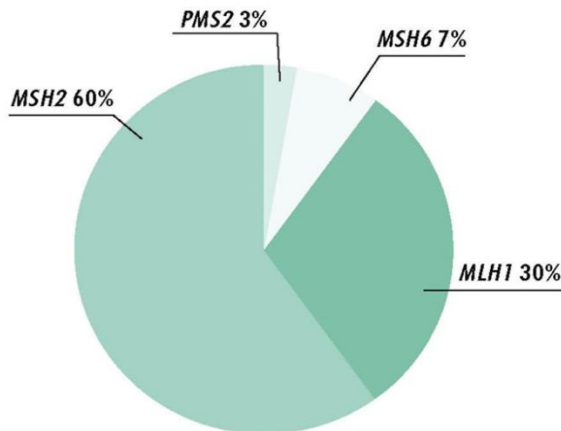
- Inzidenz von Magenkrebs in Westeuropa und USA ca. 10-40:100'000.
- Brustkrebs-Risiko ca. 39-52%.
- Wenig differenziertes Adenokarzinom der Magenwand, Siegelringkarzinom meist vor dem Alter von 40 Jahren.





## Genetik von familiären Krebserkrankungen Darmkrebs

- Ca. 25% der Kolonkarzinome sind mit positiver Familienanamnese assoziiert, ca. 3-5% entstehen im Rahmen eines bestimmten familiären genetischen Syndromes.
- Das häufigste familiäre Kolorektale Tumor-Syndrom ist das Lynch-Syndrom (HNPCC, vererbter nicht polypöser Darmkrebs) bei ca. 2-3% der Personen mit Darmkrebs.





## Genetik von familiären Krebserkrankungen Darmkrebs/ Lynch-Syndrom

Stark erhöhtes Lebenszeitrisiko für folgende Tumoren:

- 52-82% für kolorektales Karzinom (mittleres Alter bei Diagnose 44-61 Jahre)
- 25-60% für Endometrium-Karzinom (mittleres Alter bei Diagnose 48-62 Jahre)

Zusätzlich erhöhtes Risiko für:

- Magenkarzinome (6-13%, mittleres Alter bei Diagnose 56 Jahre) und Ovarialkarzinome (4-12%, mittleres Alter bei Diagnose 42.5 Jahre, ca. 30% vor dem 40. LJ)

Zusätzlich leicht erhöhtes Risiko für Tumore des hepatobiliären Systems, des Urogenitaltraktes, des Dünndarms, des ZNS, der Talgdrüsen und der Prostata, Brustkrebs.





## **Genetik von familiären Krebserkrankungen Darmkrebs/ Lynch-Syndrom-Vorsorgeuntersuchungen**

- Regelmässige Kolonoskopien alle 1-2 Jahre, beginnend mit 20-25 Jahren oder 2-5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie (ggf. also bereits vor dem 20.LJ).
- Die Wirksamkeit der Überwachung bezüglich Tumore des Endometriums, Ovars, Magens, Duodenums und Harntrakts ist unbekannt.



## Genetik von familiären Krebserkrankungen Darmkrebs/ familiäre adenomatöse Polypose

Syndrome	Genes	Risk of colorectal cancer (CRC)	Inheritance pattern	Average age of diagnosis of CRC (years)	Number of polyps	Polyp histology	Predominant location of polyps/ cancer in colon	Extracolonic features
<i>High risk</i>								
Classic familial adenomatous polyposis (FAP)	APC	100%	Autosomal dominant	39	Hundreds to thousands	Adenomatous	Entire colon	Fundic gland polyps, duodenal/ampullary adenomas, desmoid tumors, thyroid tumors, brain tumors, osteomas, CHRPE
Attenuated FAP (AFAP)	APC	69%	Autosomal dominant	56	<100	Adenomatous	Proximal colon	Fundic gland polyps, duodenal/ampullary adenomas
MYH associated polyposis (MAP)	MYH	80%	Autosomal recessive	50 [52]	<100, but highly variable	Adenomatous	Entire colon	Undetermined
Lynch/hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	60–80%	Autosomal dominant	45	Few	Adenomatous	Proximal colon	Tumors of the uterus, ovary, stomach, urinary tract, biliary tree, small intestine, and skin
<i>Moderate risk</i>								
Peutz-Jegher's syndrome (PJS)	LKB1	39% [71]	Autosomal dominant	45 [71]	Few	Hamartomatous	Entire colon	Mucocutaneous pigmentation, tumors of the uterus, breast, lungs, reproductive organs, pancreas, and gallbladder
Juvenile polyposis syndrome (JPS)	MADH4, BMPR1A, ENG	10–38% [106–108]	Autosomal, dominant	34 [109]	Few	Hamartomatous	Entire colon	Tumors of the stomach and duodenum, HHT
Hyperplastic polyposis syndrome (HPS)	Unknown	25–35% [110, 111]	Unknown	66 [112]	Many	Hyperplastic/ serrated	Entire colon	None described
<i>Low risk</i>								
Bloom's syndrome	BLM	8% [113]	Autosomal recessive	33 [113]	Few	Adenomatous	Entire colon	Leukemia, lymphoma, carcinomas of the head and neck, respiratory tract, female reproductive organs, breast, and upper gastrointestinal tract
I1307K APC polymorphism	APC	8–11% [114]	Autosomal dominant	64–70 [115]	Few	Adenomatous	Entire colon	None described
Cowden's syndrome	PTEN	Low	Autosomal dominant		Multiple	Hamartomatous, juvenile, inflammatory, ganglioneuromas	Entire colon	Facial trichilemmoma, breast cancer, follicular thyroid cancer, endometrial cancer

CHRPE = congenital hypertrophy of the retinal pigmented epithelium, HHT = hereditary hemorrhagic telangiectasia



# Frühd Diagnose/ Risikoabschätzung Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen

Genetische Untersuchungen beim Menschen. BG

---

## Art. 14 Genetische Beratung im Allgemeinen

<sup>1</sup> Präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung müssen vor und nach ihrer Durchführung von einer nicht-direktiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein. Das Beratungsgespräch ist zu dokumentieren.

<sup>2</sup> Die Beratung darf nur der individuellen und familiären Situation der betroffenen Person und nicht allgemeinen gesellschaftlichen Interessen Rechnung tragen. Sie muss die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen des Untersuchungsergebnisses auf die betroffene Person und ihre Familie berücksichtigen.

<sup>3</sup> Die betroffene Person oder, falls sie urteilsunfähig ist, ihr gesetzlicher Vertreter muss namentlich informiert werden über:

- a. Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung und die Möglichkeit von Folgemaßnahmen;
- b. allfällige Risiken, die mit der Untersuchung verbunden sind, sowie Häufigkeit und Art der zu diagnostizierenden Störung;
- c. die Möglichkeit eines unerwarteten Untersuchungsergebnisses;
- d. mögliche physische und psychische Belastungen;
- e. Möglichkeiten der Übernahme der Untersuchungskosten und der Kosten für Folgemaßnahmen;
- f. Möglichkeiten der Unterstützung im Zusammenhang mit dem Untersuchungsergebnis;
- g. die Bedeutung der festgestellten Störung sowie die sich anbietenden prophylaktischen oder therapeutischen Massnahmen.

<sup>4</sup> Zwischen der Beratung und der Durchführung der Untersuchung muss eine angemessene Bedenkzeit liegen.

<sup>5</sup> Bei Reihenuntersuchungen ist die Beratung den Umständen anzupassen.



## Frühd Diagnose/ Risikoabschätzung Wahrscheinlichkeit für Mutation in bekanntem Brustkrebs-Gen bei bestimmten Familienkonstellationen

Familienkonstellation	Empirische MW
≥3 MaCa, davon 2 unter 51 J. (kein OvCa, kein ♂ BC)	32%
≥3 MaCa unabhängig vom Alter (kein OvCa, kein ♂ BC)	22%
2 MaCa beide unter 51 J. (kein OvCa, kein ♂ BC)	19%
2 MaCa davon 1 unter 51 J. (kein OvCa, kein ♂ MaCa)	9%
≥1 MaCa und ff1 OvCa unabhängig vom Alter (kein ♂ MaCa)	48%
2 oder mehr OvCa unabhängig vom Alter (kein ♀/♂ MaCa)	45%
1 MaCa unter 36 J. (kein OvCa, kein ♂ MaCa)	10%
1 bilaterales MaCa, das erste unter 51 J. (kein OvCa, kein ♂ MaCa)	25%
≥1 männliches MaCa + ≥1 weibliches MaCa oder OvCa	42%

Abk.: MaCa=Mammakarzinom; Ov-Ca=Ovarialkarzinom; ♂ BC=männlicher Brustkrebs.



## **Frühd Diagnose/ Risikoabschätzung Analysenliste Art. 12d Massnahmen zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten bei bestimmten Risikogruppen**

Indikationsstellung für genetische Untersuchungen bei Patienten und Patientinnen und Angehörigen ersten Grades von Patienten und Patientinnen mit:

- Hereditärem Brust- oder Ovarialkrebssyndrom
- Polyposis Coli/ attenuierter Form der Polyposis Coli
- Hereditärem Colonicarcinom-Syndrom ohne Polyposis (hereditary non polypotic colon cancer HNPCC)
- Retinoblastom

Durch Facharzt med. Genetik oder Mitglieder SAKK bei Zusammenarbeit mit Facharzt med. Genetik

## Frühd Diagnose/ Risikoabschätzung Genetische Testung

### Benefit



- Ursache bekannt
- Resultat kann helfen bei medizinisch-therapeutischen Entscheidungen
- Information für Familienangehörige

### Risiko



- Psychologische Belastung
- Unauffälliges Resultat könnte zu falscher Entwarnung führen
- Möglichkeit der Benachteiligung durch Versicherung oder Arbeitgeber

### Grenzen

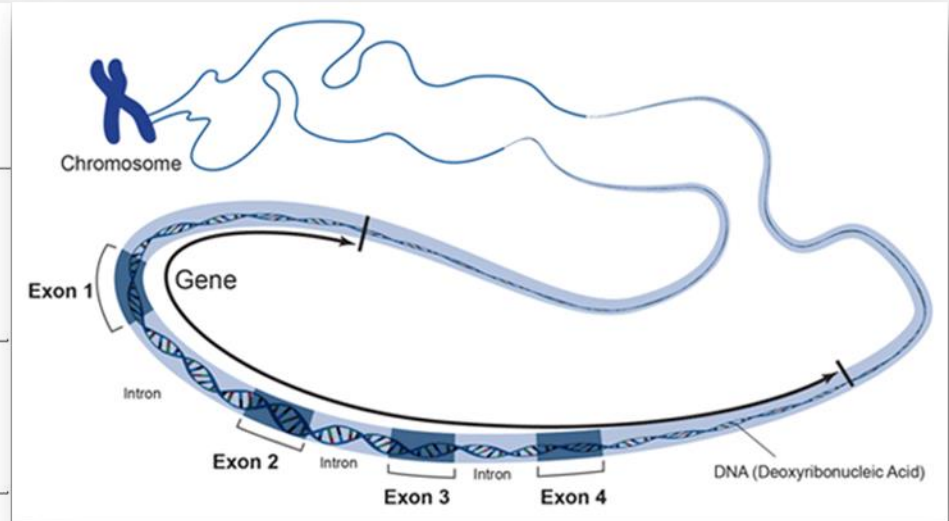
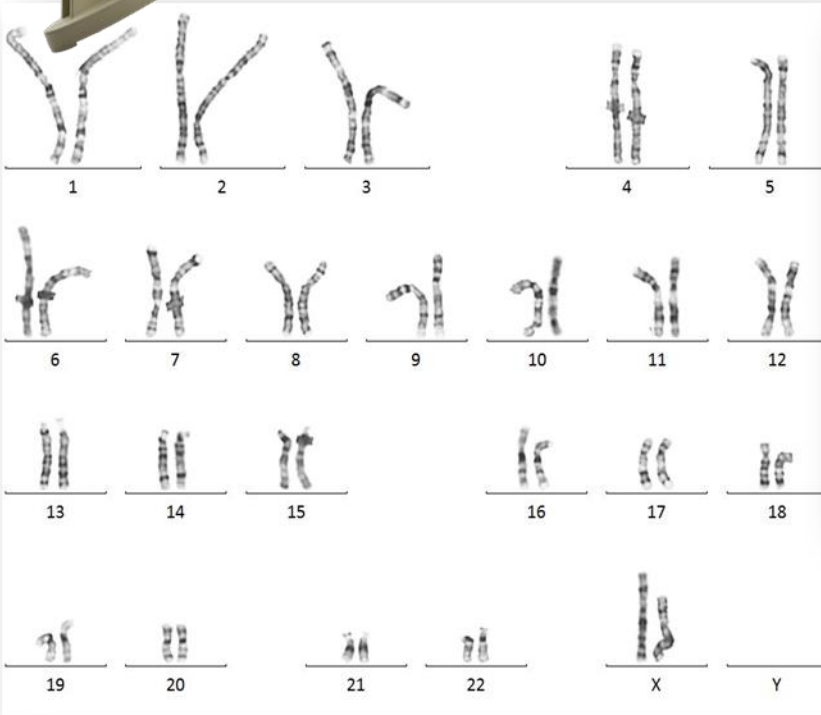


- Unauffälliges Resultat informativ, wenn familiäre Mutation bekannt
- Testung kann nicht alle Genveränderungen nachweisen
- Varianten mit unklarer Bedeutung



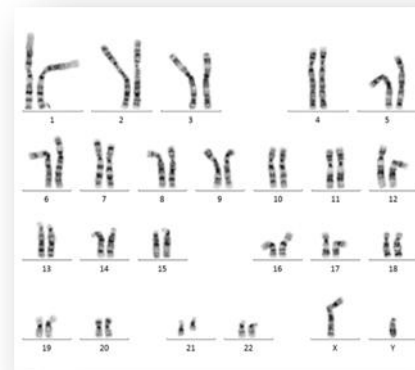
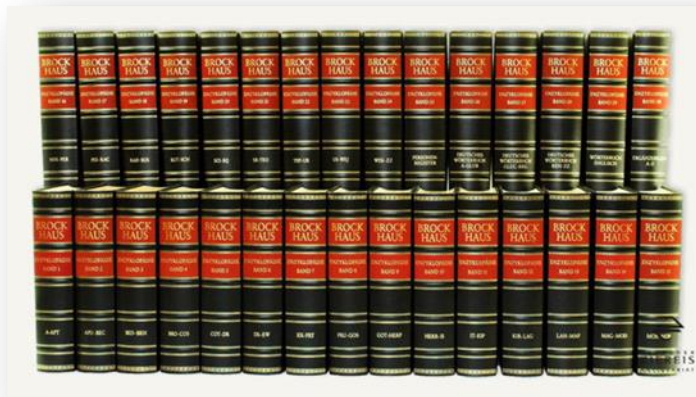


## 2. Wie liest und interpretiert man eine genetische Analyse? Vielfalt der genetischen Tests



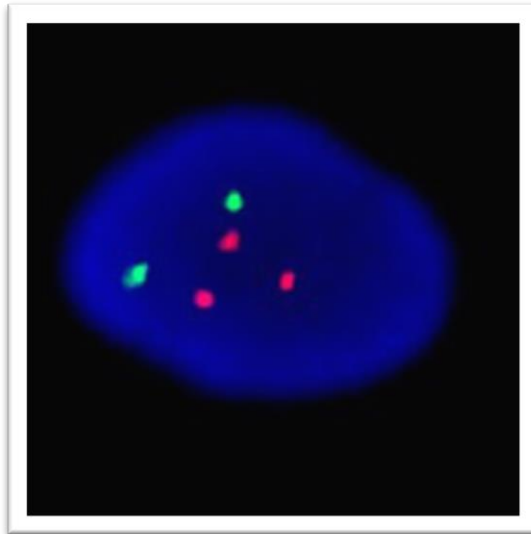
## Vielfalt der genetischen Tests Chromosomenuntersuchung/ Zytogenetik

- Konventionelle mikroskopische Chromosomenuntersuchung
  - Numerische Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 21)
  - Strukturelle Chromosomenaberrationen wie Deletionen, Duplikationen, Insertionen, Inversionen, Translokationen im Millionen-Basenpaar-Bereich

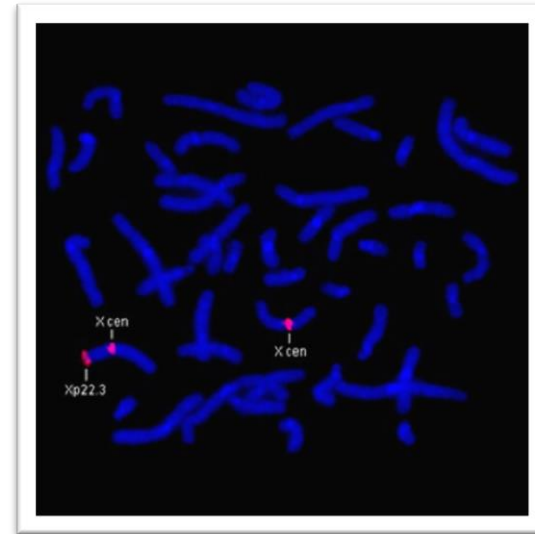


## Vielfalt der genetischen Tests Chromosomenuntersuchung

- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)



Interphasen-FISH: Trisomie 21



Metaphasen-FISH: terminale Mikrodeletion Xp

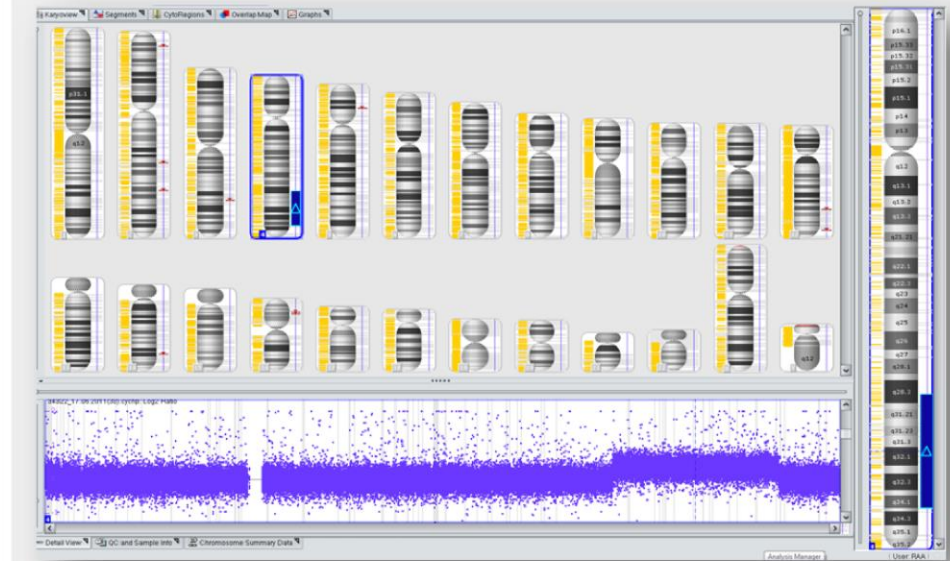
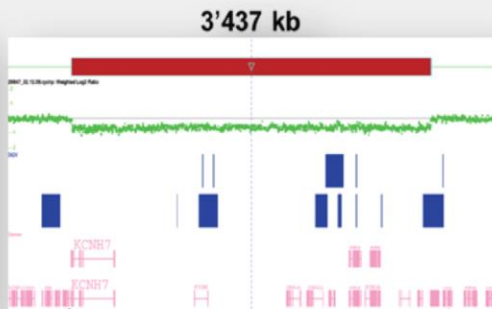
## Vielfalt der genetischen Tests Chromosomenuntersuchung

- Molekulare Karyotypisierung/ Chromosomale Mikroarray Analyse
  - Mittelgrosse bis kleine (bis zu einigen 1000 bp)  
Kopienzahlveränderungen wie Deletionen und Duplikationen  
(keine balancierte chromosomale Veränderungen)
  - Keine Punktmutationen oder Kopienzahlveränderungen einzelner Exons!



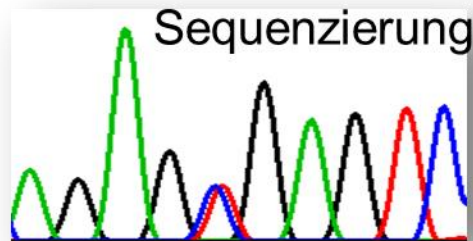


## Vielfalt der genetischen Tests Array-CGH

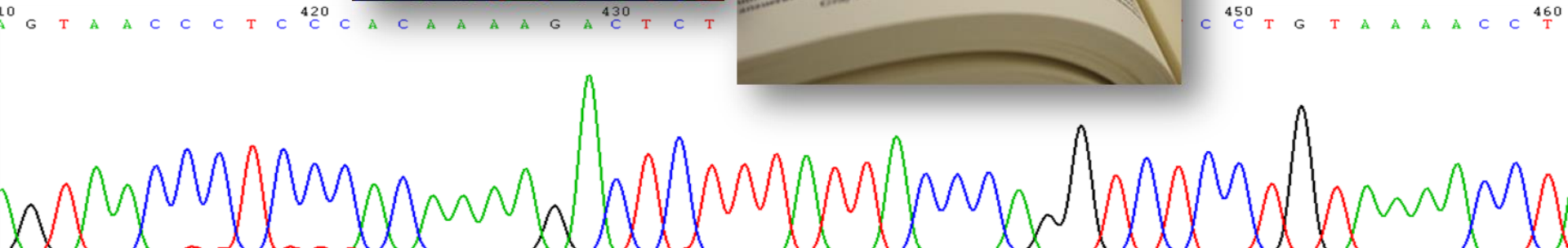


## Vielfalt der genetischen Tests Molekulargenetische Analysen

- Sanger-Sequenzierung
  - Sequenzierung eines einzelnen Gens
  - Detektion von Punktmutationen und kleinen Indels



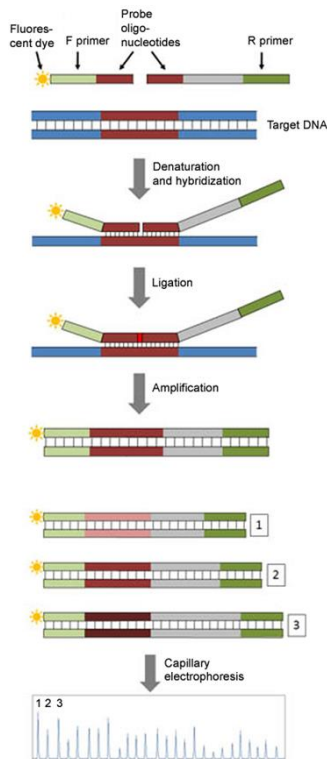
450 460  
C C T G T A A A A C C T



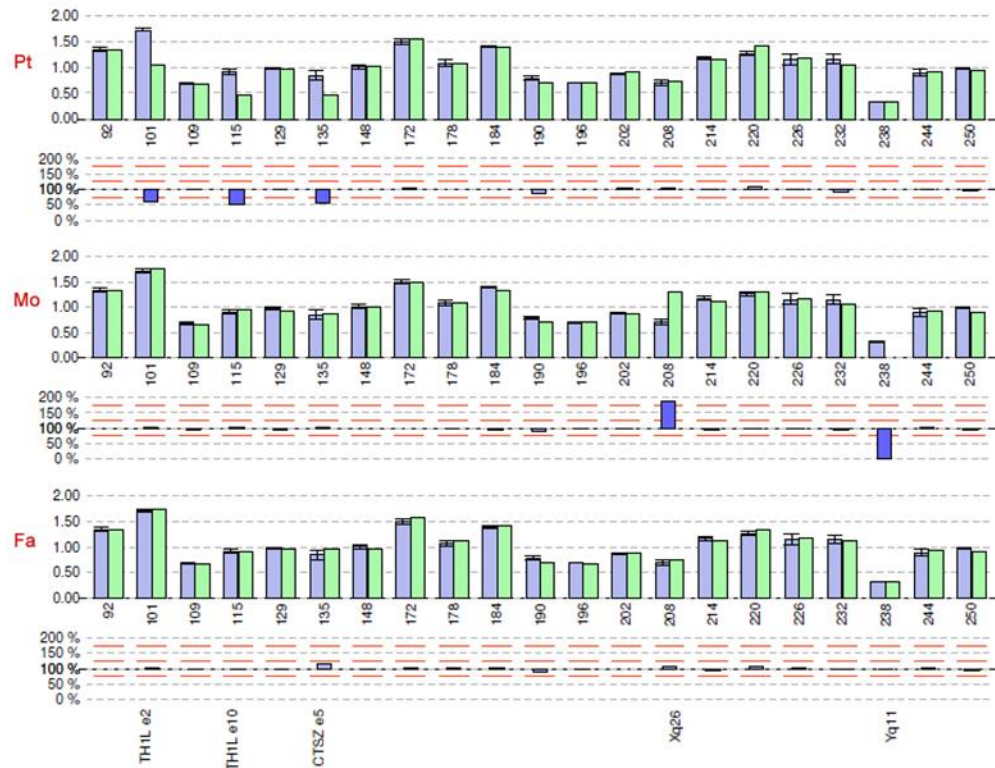


## Vielfalt der genetischen Tests Molekulargenetische Analysen

- MLPA-Analyse: Multiplex ligation-dependent probe amplification zur Detektion von Deletionen/ Duplikationen



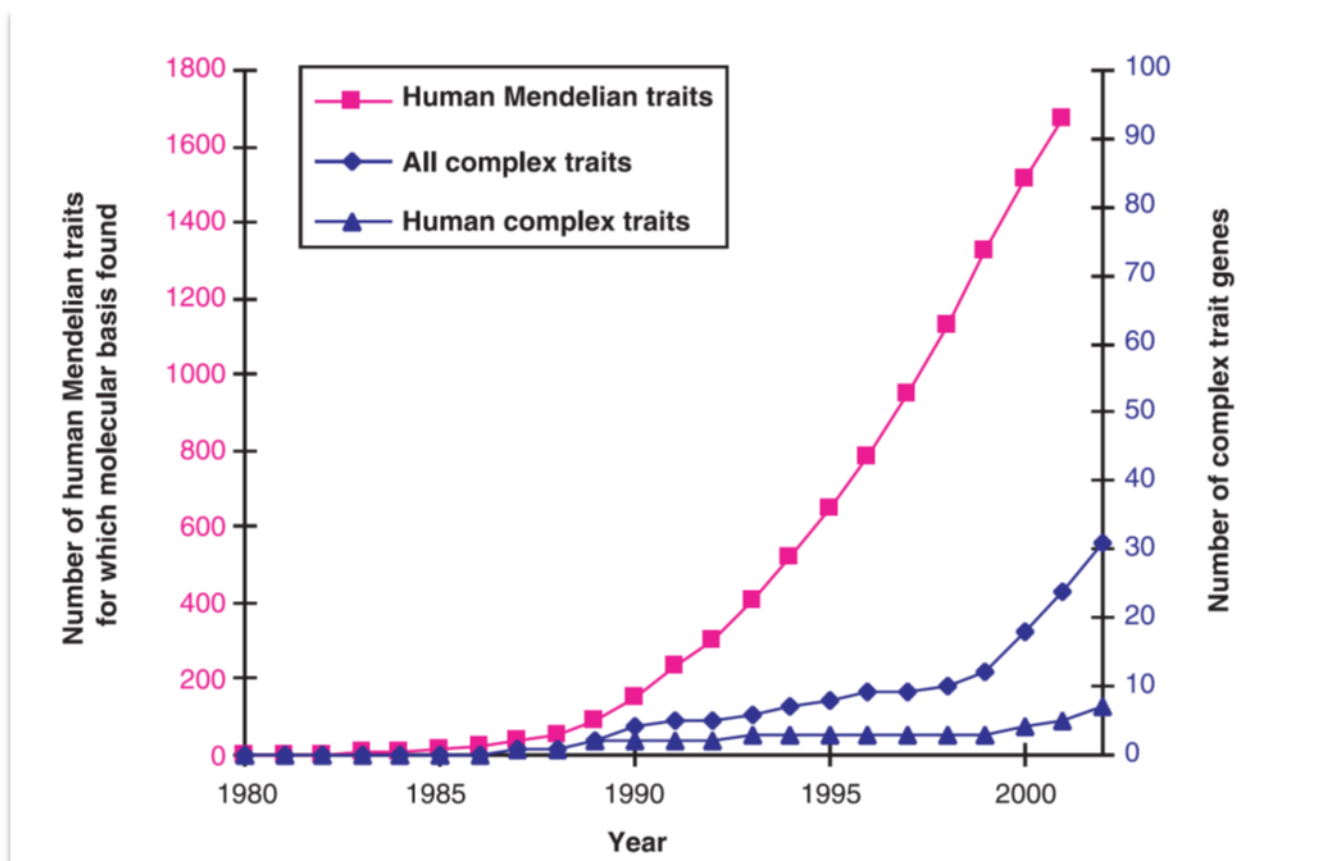
Analysis Mode: All vs all







## Heute > 4'000 Krankheitsverursachende Gene aufgeklärt



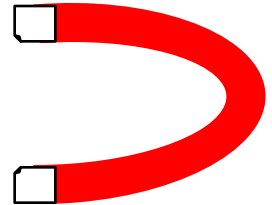
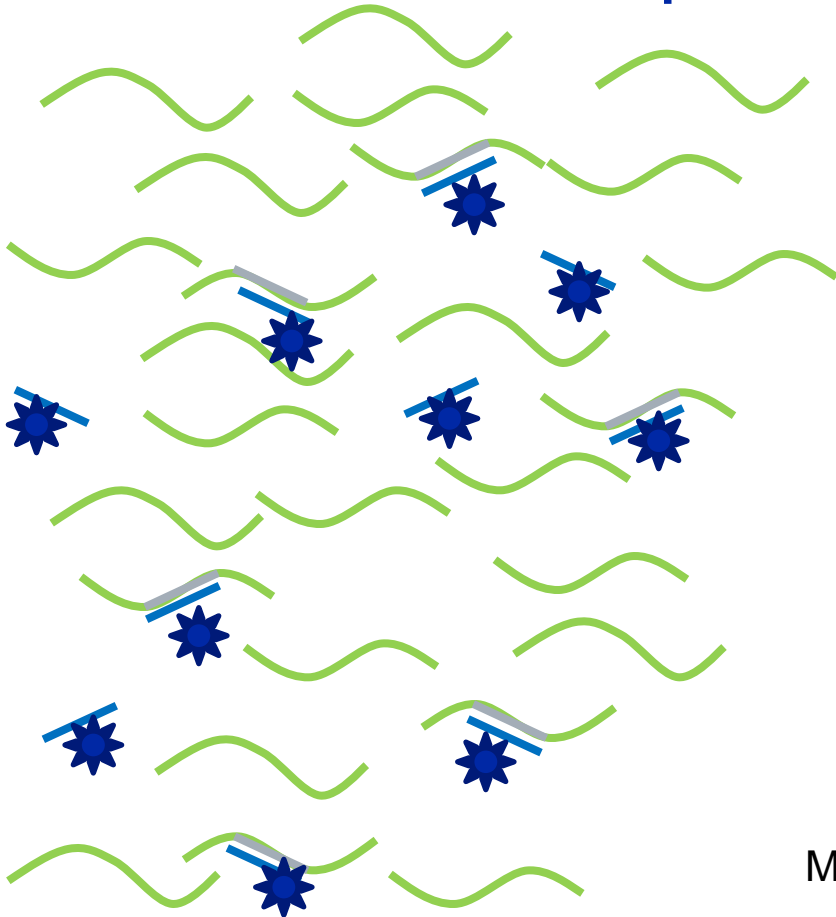


## Vielfalt der genetischen Tests Molekulargenetische Analysen

- Hochdurchsatzsequenzierung/ next generation sequencing
  - Mutationsscreening in vielen Genen durch paralleles Sequenzieren
  - Detektion von Punktmutationen und kleinen Indels
  - Mutationsscreening mittels whole exome Sequenzierung (alle Gene), klinisches Exom mit ca. 4800 bekannten krankheitsverursachenden Genen oder gene-panel Analyse von wenigen diagnostisch relevanten Genen (z.B. Tumor-Panel)



## Vielfalt der genetischen Tests Exom-Sequenzierung: Genabschnitte



Magnetic separation







## Vielfalt der genetischen Tests Tumor-Panel

Cancer Panel: Gene nach Fragestellung	
Fragestellung	Gene
acute myeloid leukemia	<i>CEBPA</i>
Adenocarcinoma of lung	<i>EGFR</i>
adrenocortical tumour, myxoma, thyroid carcinoma	<i>PRKAR1A</i>
Aplastic anemia, leukemia, acute lymphoblastic, Nijmegen breakage syndrome	<i>NBN</i>
Ataxia Telangetasia	<i>ATM</i>
Baller-Gerold syndrome, Rapadilino syndrome, Rothmund-Thomson syndrome	<i>RECQL4</i>
Basal cell carcinoma	<i>PTCH1</i>
Birt-Hogg-Dubé Syn.	<i>FLCN</i>
Bloom's Syndrome	<i>BLM</i>
Brooke-Spiegler syndrome	<i>CYLD</i>
Beckwith-Wiedemann Syndrom	<i>CDKN1C</i>
Cervix Carcinom	<i>STK11</i>
Colon cancer, hereditary nonpolyposis	<i>PMS1</i>
Colon cancer, hereditary nonpolyposis (Mismatch repair Gene)	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>PMS1</i> : bisher noch fraglich
Colorectal cancer, hereditary nonpolyposis Type 8	<i>EPCAM</i> <i>MSH2</i>
Costello, Noonan	<i>HRAS</i>
Cylindromatosis familial	<i>CYLD</i>
Emberger syndrome	<i>GATA2</i>
Endometrium-CA	<i>PTEN</i>
Esophageal cancer	<i>RHBDF2</i>
EZH2-related Weaver Synd.	<i>EZH2</i>
Fanconi Anaemia	<i>BRCA2</i> <i>FANCA</i> <i>FANCB</i> <i>FANCC</i> <i>FANCD2</i> <i>FANCE</i> <i>FANCF</i> <i>FANCG</i>

	<i>FANCI</i> <i>FANCL</i> <i>FANCM</i> <i>BRIP1</i> <i>PALB2</i> <i>RAD51C</i> <i>SLX4</i>
Gastric cancer	<i>CDH1</i>
Gastrointestinal stromal tumour	<i>KIT</i>
Gastrointestinal stromal tumour, Paraganglioma and gastric stromal sarcoma	<i>SDHC</i>
Hepatocellular carcinoma, childhood type	<i>MET</i>
hereditary nonpolyposis colon cancer	<i>PMS1</i>
Leiomyomatose	<i>FH</i>
Leukemia, acute myeloid	<i>RUNX1</i> <i>CEBPA</i>
Li-Fraumeni Syndrom	<i>TP53</i> <i>CHEK2</i>
Lymphoma, non-Hodgkin	<i>PRF1</i>
Mammacarcinom	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PTEN</i> <i>TP53</i> <i>CHEK2</i> <i>ATM</i> <i>CDH1</i> <i>PALB2</i> <i>NBN</i> <i>RAD51D</i> <i>STK11</i>
Medulloblastoma	<i>SUFU</i>
Melanoma	<i>CDK4</i> <i>CDKN2A</i> <i>STK11</i> <i>PTEN</i> <i>BAP1</i>
Mismatch repair	<i>MLH1</i>
	<i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>
MODY III	<i>HNF1A</i>
Mosaic variegated aneuploidy (ar)	<i>BUB1B</i> <i>CEP57</i>
Multiple endocrine neoplasia type I	<i>MEN1</i>



## Vielfalt der genetischen Tests Tumor-Panel

Neuroblastoma	ALK	Pheochromocytoma	MAX	
Neuroblastoma with Hirschsprung disease	PHOX2B		SDHB	
Neurofibromatosis	NF1		TMEM127	
	NF2		VHL	
Osteochondromas	EXT1		RET	
	EXT2		SDHD	
Osteosarcoma	CHEK2	Pituitary Adenomas	AIP	
Ovarialkarzinom	BRCA1	Pleuropulmonary blastoma	DICER1	
	BRCA2	Polyposis	APC	
	PTEN		MUTYH	
	TP53		MLH1	
	CHEK2		BMPR1A	
	ATM		SMAD4	
	CDH1			
	PALB2		Prostate cancer	CHEK2
	NBN		PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)	PTEN
	RAD51D		Retinoblastoma, bladder cancer	RB1
	MLH1			
	MSH2		Rhabdoid tumour	SMARCB1
	MSH6			
	PMS1		Scwachman-Bodian-Diamond syndrome	SBDS
	PMS2			
	STK11		SGBS	GPC3
	BRIP1		Sotos und Weaver Syndrome	NSD1
RAD51C			EZH2	
DICER1		Thyroid-CA	PTEN, MEN1, RET?	
		Trichoepithelioma, multiple familial	CYLD	
		Tuberous sclerosis	TCS1	
			TCS2	
		Tumor predisposition syndrome	BAP1	
		Tumor Protein p53	TP53	
		von Hippel-Lindau	VHL	
		Werner syndrome	WRN	
		Wilms Tumor	WT1	
		Xeroderma pigmentosa	DDB2	
			ERCC2	
			ERCC3	
			ERCC4	
			ERCC5	
			XPA	
			XPC	
Paragangliomas	SDHAF2			
Parathyroid carcinoma	CDC73			
Perlman Syndrom	DIS3L2			



Anmeldeformular für Genetische Diagnostik  
**Hereditäres Mamma-/Ovarialkarzinom**

Patient(in):

Auftraggeber (Druckbuchstaben):

Name, Vorname Geburtsdatum

Weiblich  Männlich [alternativ Patientenetikette aufkleben]

Adresse

Telefon

Zusätzl. Berichtkopie an:

**IMG**  
**Anmeldeformular**  
**Brustkrebs-**  
**Diagnostik**

**Klinische Angaben:** Ethnische Abst.: \_\_\_\_\_ Blutsverwandschaft der Eltern Nein Ja \_\_\_\_\_

**Patient(in) ist**  gesund  symptomatisch (bitte Symptome beschreiben):

Familienanamnese:

**Rechnung an:**

- Patient (ambulant od. privat)
- Kostengutsprache vor Analysebeginn abwarten (ambulant)
- Krankenkasse (nur bei beigefügter Kopie der Kostengutsprache; nicht alle KK)
- Klinik (stationär)

- 2x EDTA-Vollblut 5-10 ml, A-Post  DNA aus \_\_\_\_\_  Sonstiges: \_\_\_\_\_
- Material zunächst nur asservieren  sofortiger Analysebeginn

**Genpanel-Analyse Hereditäres Mamma-/Ovarialkarzinom** (gewünschte Analyse ankreuzen od. Gene einkreisen):  
(Kosten 1-10 Gene 2900 bis ca. 4100 CHF; mehr als 10 Gene (Verordnung durch FMH Med. Genet.): 3300 bis max. ca. 5700 CHF; Positionen 2825.01 (mehr als 10 Gene 2825.07), 2425.01, 2525.01, 2021.00, 2920.00)

- Nur BRCA1 und BRCA2
- Brustkrebspanel: ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53
- Hoch penetrante Gene: BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53, MLH1, EPCAM/MSH2, MSH6, PMS2
- Moderat penetrante Gene: ATM, BLM, BRIP1, CHEK2, DICER1, NBN, PMS1, RAD51C, RAD51D, STK11
- Weitere Fanconi Anämie-Gene
- Überprüfung einer bekannten familiären Mutation im Gen \_\_\_\_\_ Mutation: \_\_\_\_\_

Indexpatient Name, Vorname, Geb.: \_\_\_\_\_

Falls Indexpatient nicht bei uns analysiert, bitte Befundkopie beifügen; Kosten für Überprüfung einer fam. Mutation 300-550 CHF

**Bestätigung des Patienten bzw. gesetzl. Vertreters:**

Ich stimme der genetischen Testung bezüglich der oben genannten Indikation sowie falls nicht anders vermerkt, der Aufbewahrung meiner Untersuchungsprobe zur Qualitätskontrolle und für allfällige künftig von mir gewünschte Analysen zu. Ich bestätige, dass ich diesbezüglich eine adäquate Beratung erhalten habe und genügend Zeit hatte, Fragen zu stellen und meinen Entschluss zu fassen. Ich habe zur Kenntnis genommen, dass ich bei ambulanten Analysen und unklarer Kostenübernahme durch die Versicherer für die Übernahme der Kosten verantwortlich bin.

Falls Sie zum medizinischen Erkenntnisgewinn und künftigen Fortschritt beitragen möchten, können Sie uns die Verwendung der anonymisierten Analyseergebnisse mit klinischer Symptomatik für wissenschaftl. Publikationen erlauben: Ich stimme zu  Ja  Nein;

Ort \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ X  
Unterschrift (Patient/gesetzl. Vertreter)

**Bestätigung des verordnenden Arztes:**

Ich bestätige, dem o. g. Patienten oder seinem gesetzlichen Vertreter gemäss dem Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen die verlangte Untersuchung auf angemessene Weise erklärt und seine Zustimmung erhalten zu haben.

Ort \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ X  
Unterschrift (verordnender Arzt)





## Analyse und Interpretation der Resultate

- Schwierigkeiten des Mutationsscreenings:
  - Verarbeitung von Daten im Giga-Basen-Bereich
  - Tausende von nicht-pathogenen Varianten
  - Finden der pathologischen Mutation
- Filter-Methoden:
  - nach kodierenden Sequenzen oder nach Polymorphismen etc.
  - Trio Eltern-Patient Analyse
  - Filtern nach spezifischen Genfilter





## Analyse und Interpretation der Resultate

- **Mutation:** Abweichung der normalen DNA-Sequenz; normales Allel welches in der Population prävalent ist, wird durch die Mutation in ein seltenes und abnormales Allel/ Variante umgewandelt.
- **Polymorphismus:** Häufige DNA-Sequenz, Variation in der Bevölkerung mit mittlerer Allelfrequenz von mind. 1%. Kein Einzel-Allel wird als Standard-Sequenz angesehen.
- **Varianten unklarer Signifikanz (VUS):** Unklar (zum Zeitpunkt der Untersuchung) ob es sich um benigne oder pathogene Variante handelt.



## **Recht auf Wissen und Nicht-Wissen Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen**

- Art. 6                    Recht auf Nichtwissen

Jede Person hat das Recht, die Kenntnisnahme von Informationen über ihr Erbgut zu verweigern; Artikel 18 Absatz 2 bleibt vorbehalten.

- Art. 18                  Selbstbestimmungsrecht der betroffenen Person

2 Die Ärztin oder der Arzt muss die betroffene Person unverzüglich über das Untersuchungsergebnis informieren, wenn für sie oder für den Embryo oder den Fötus eine unmittelbar drohende physische Gefahr besteht, die abgewendet werden könnte.