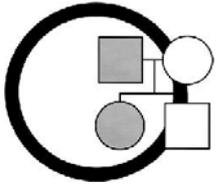


Grundlage(n) und Diagnostik von erblichen Krebserkrankungen

Karl Heinemann

Abt. Medizinische Genetik
Universitätskinderspital beider Basel
karl.heinemann@unibas.ch



Medizinische Genetik Universität Basel



Universitäts-Kinder-
spital beider Basel

Dienstleistung/Routine:

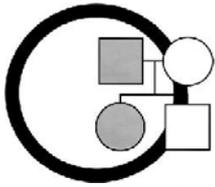
- Genetische Beratung
- Konsiliardienst
- Zytogenetik
- Molekulare Zytogenetik
 - FISH, Tumor-Zytogenetik
- Molekulargenetik

Forschung:

- Molekulargenetik
 - Krebsveranlagungen
 - Kolorektum
 - Li-Fraumeni-Sdr.
 - Von Hippel-Lindau-Sdr.
 - Progerie
 - Muskeldystrophien
 - ...

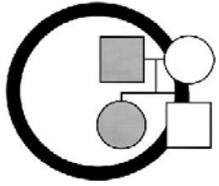


Departement
Biomedizin



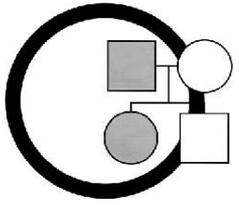
Was macht ein Genetiker ?



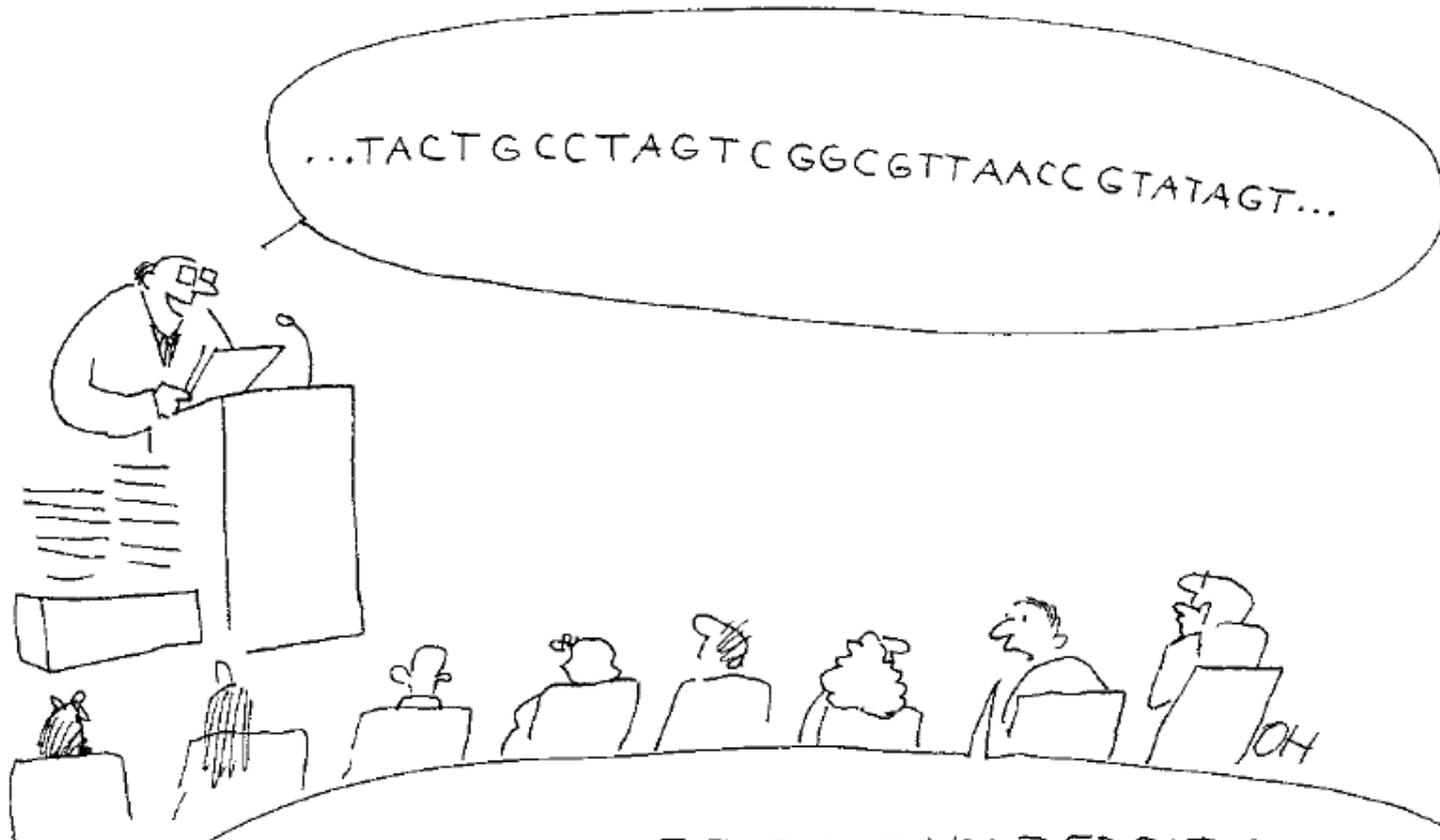


Sinn und Zweck von genetischen Untersuchungen

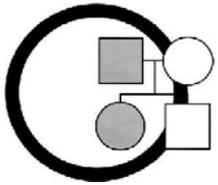
- Bestätigung der klinischen Diagnose
- Klassifizierung der klinischen Diagnose
- Präsymptomatische Testung von Familienmitgliedern
- Ausprägungsgrad einer Veranlagung
- Anpassung der Therapie
- Modellcharakter (sporadisch - hereditär)



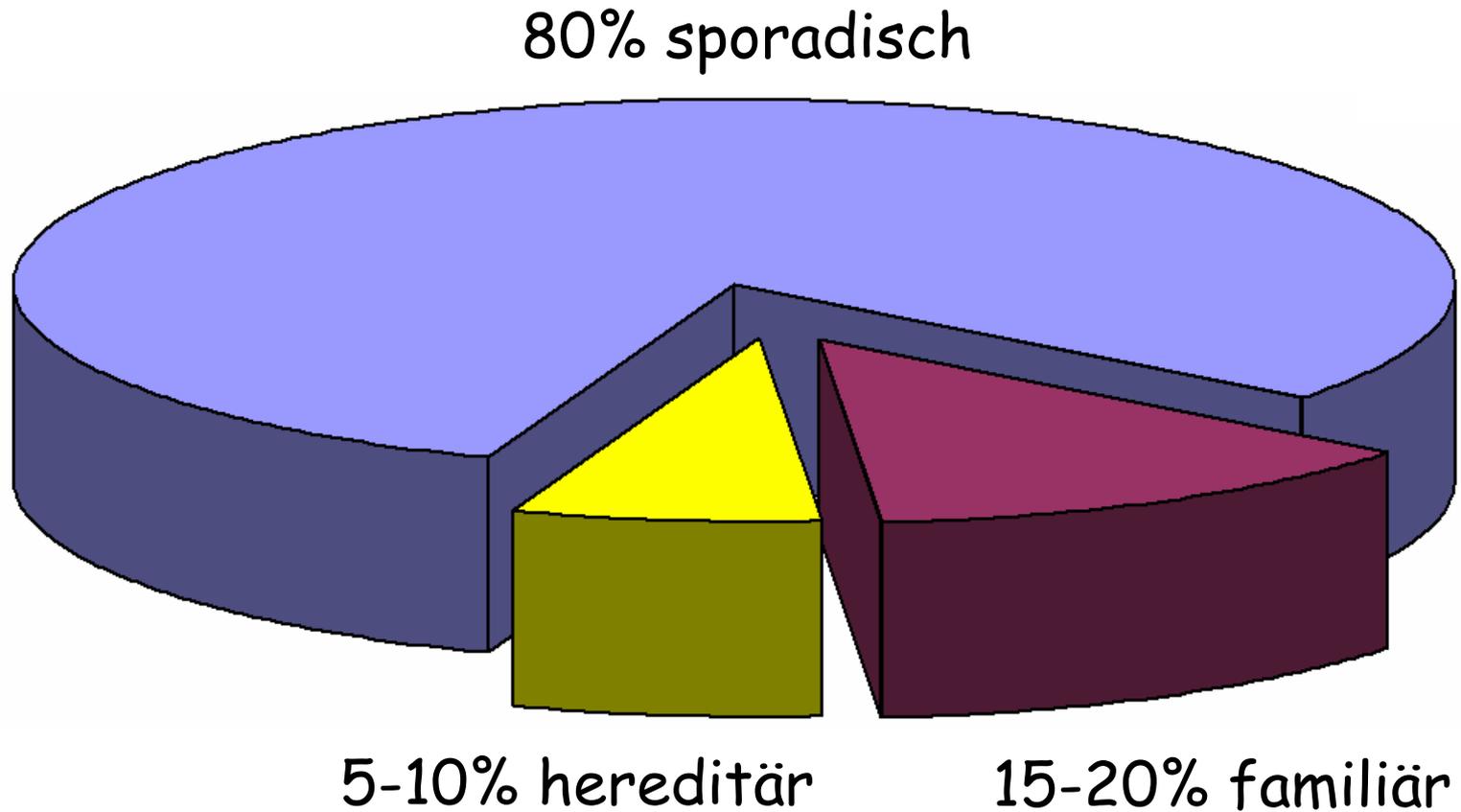
Grundlagen der (Krebs-) Genetik

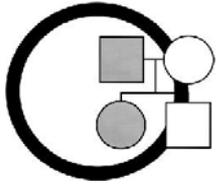


ICH WAR NICHT DARAUFG VORBEREITET,
DASS ER DAS GANZE GENOM VORLIEST!



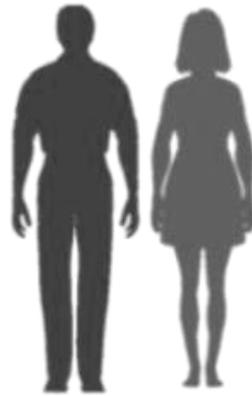
Entstehung von Krebs sporadisch - familiär - hereditär





Der Phänotyp: Wechselspiel Genetik - Umwelt

Epi-
Genetik



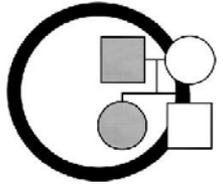
Umwelt
Exogene Faktoren

Phänotyp

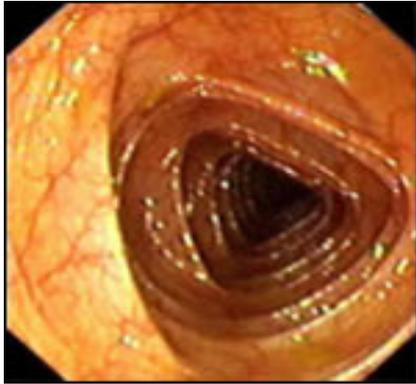
Keimbahnmutationen
Suszeptibilitätsallele

Karzinogene
Tumoviren
UV

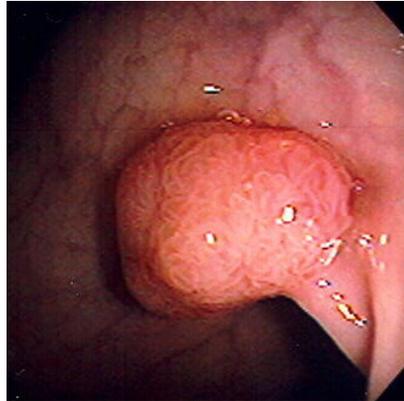
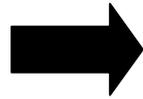
Zufall



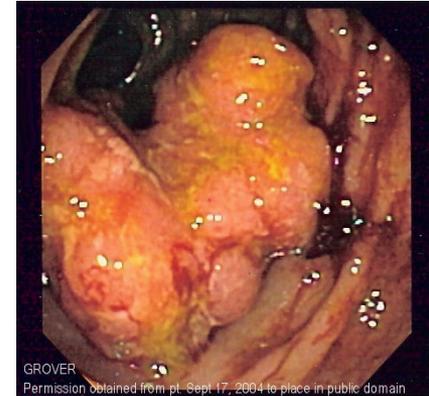
Entstehung des Dickdarmkrebs



Normale
Darmschleimhaut



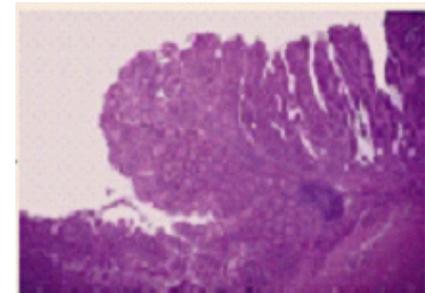
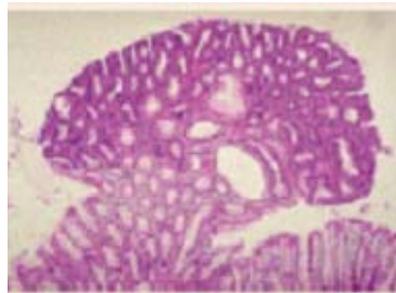
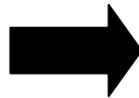
Adenom /
Polyp



Karzinom /
Krebs

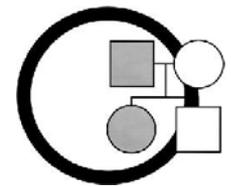
Naperville Gastroenterology

GROVER
Permission obtained from pt. Sept. 17, 2004 to place in public domain

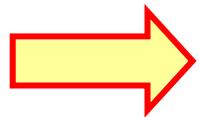
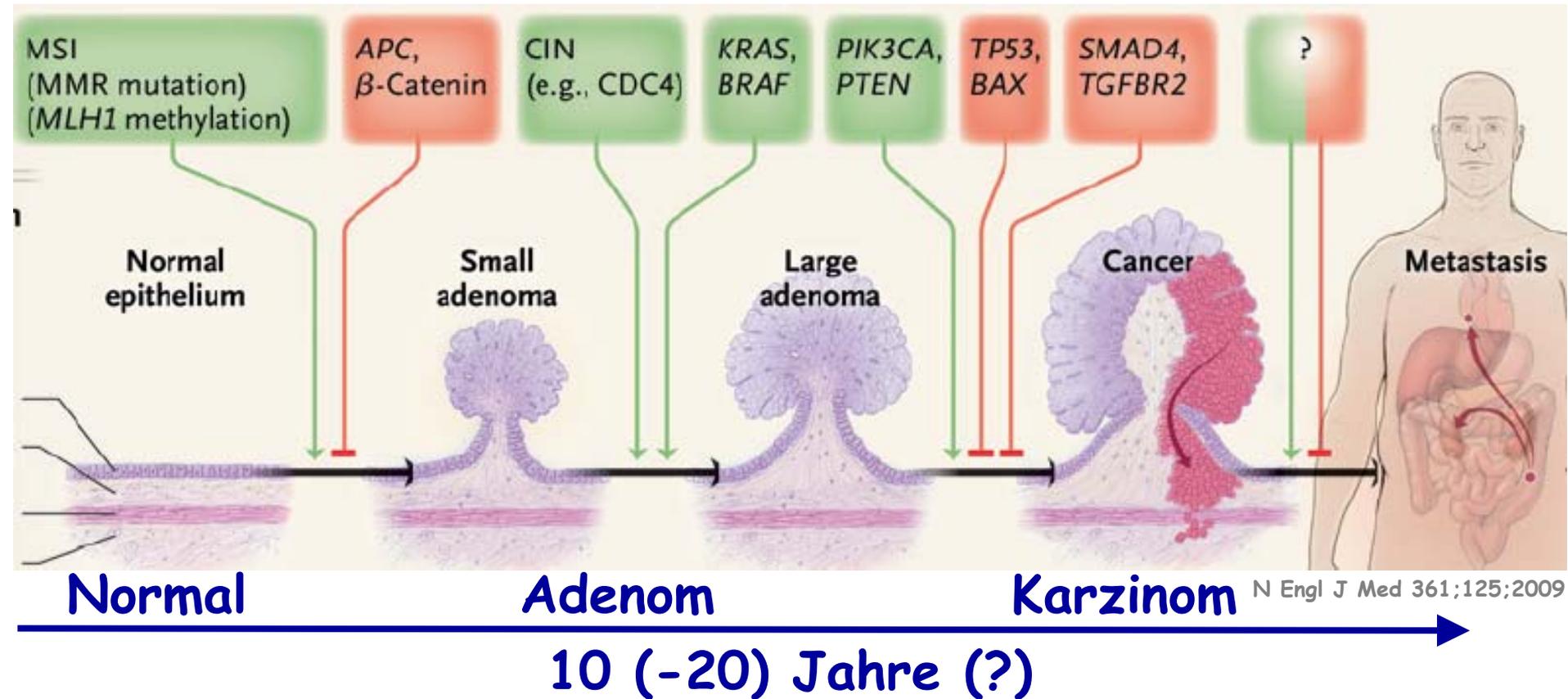


Nature Reviews Cancer

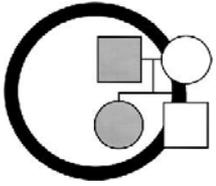
10 (-20 ?) Jahre



Erblicher Dickdarmkrebs: Modell der sporadischen Karzinogenese



Akkumulation von Mutationen in
Tumorsuppressor- / Onkogenen
Krebs ist eine genetische Krankheit !



Genetik-Dimensionen

Erde



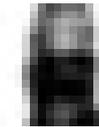
Zelle

Land



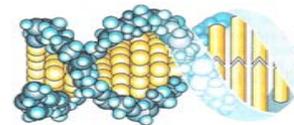
Chromosom

Kanton/
Region



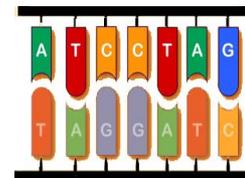
Chrom. bande

Stadt

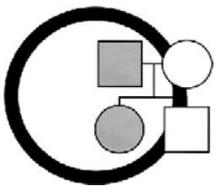


Gen

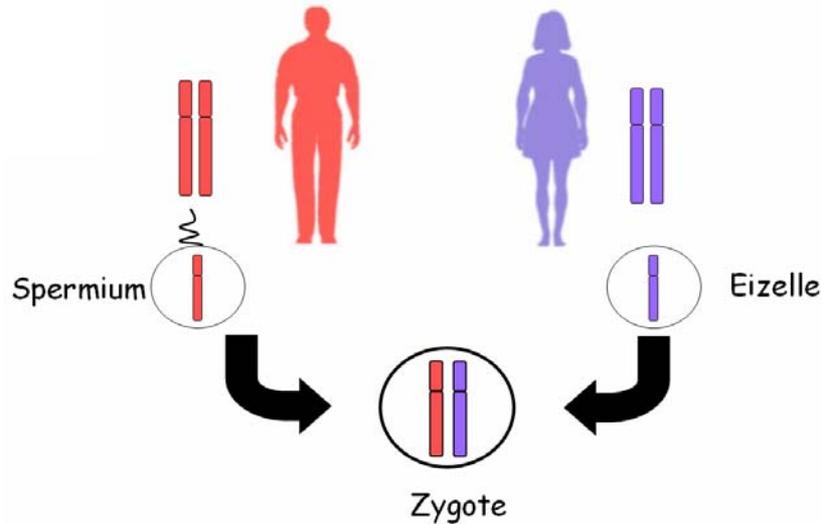
Leute



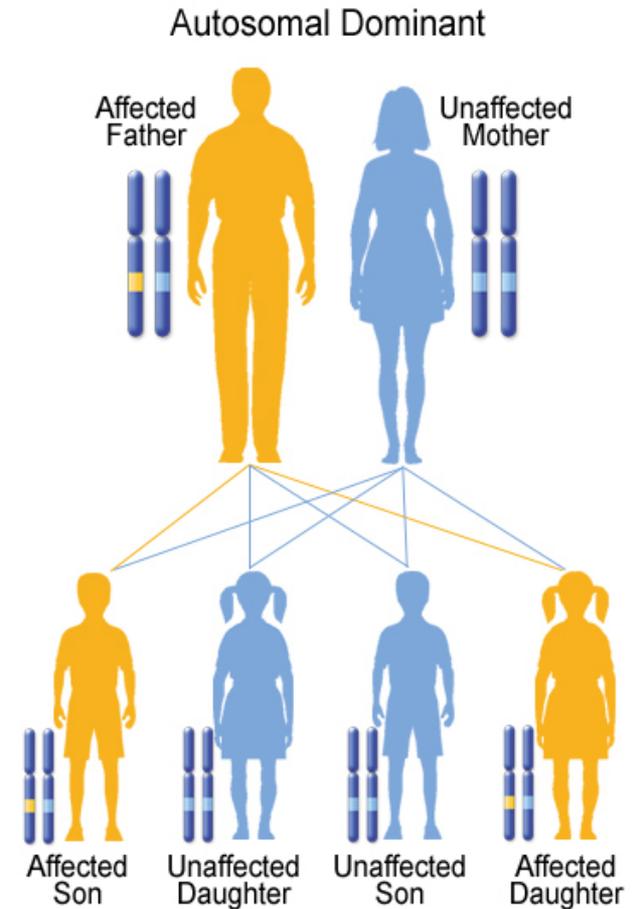
Basenpaare
ACGT

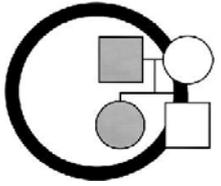


Monogene Erbkrankheiten & Mendel'sche Erbgänge



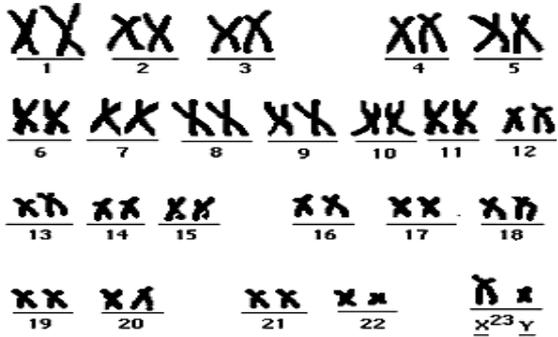
- ca. 3×10^9 Basenpaare
- **Diploider Chromosomensatz (2n)**
 - 1 haploider Satz von Mutter
 - 1 haploider Satz vom Vater



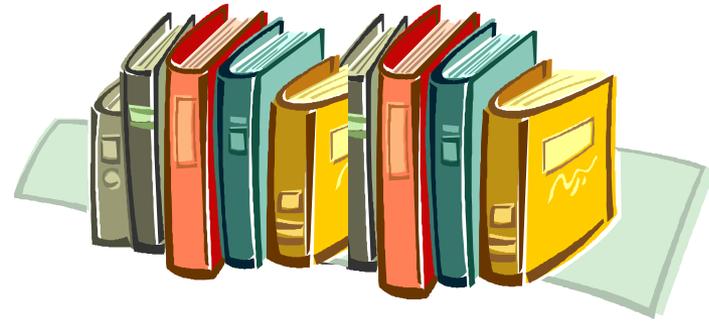


Analogie Erbgut \approx Bibliothek

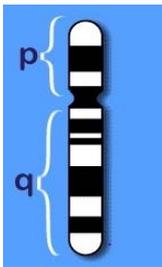
Erbgut / Genom



Bibliothek

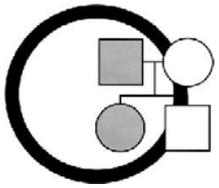


Chromosom



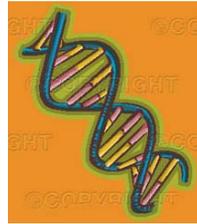
Kochbuch





Analogie Gen \approx Kochrezept

Gen

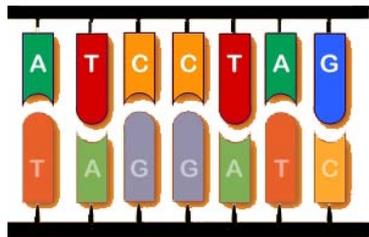


Kochrezept



Basenpaare / Nukleotide

R A H M



Zutaten

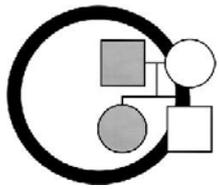


Eiweiss / Protein



Kuchen



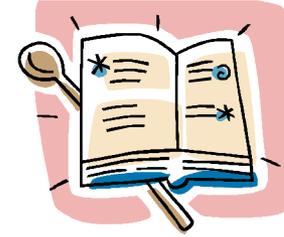


Analogie Gen \approx Kochrezept

Gen

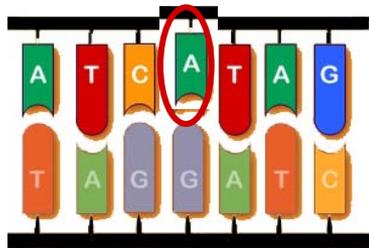


Kochrezept



Basenpaare / Nukleotide

R U H M



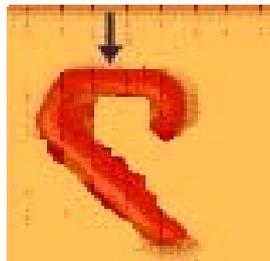
Mutation

Zutaten



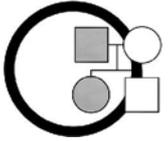
Kein
Rahm

Eiweiss / Protein



Kuchen





Vergleich sporadischer mit erblichem Dickdarmkrebs

Sporadischer Dickdarmkrebs

Normal



Polyp



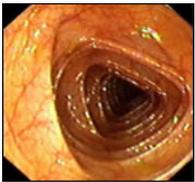
Krebs



7.-8. Dekade

Erblicher Dickdarmkrebs

Normal



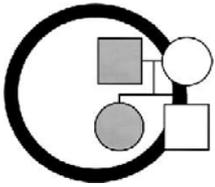
Polyp



Krebs



4.-5. Dekade

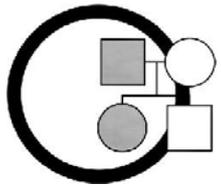


Human Genome Project



SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT NOVEMBER 2005

1. Symposium Labormedizin für praktizierende Ärzte



Monogene Erbkrankheiten

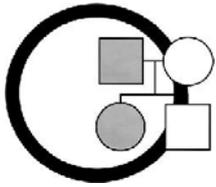
Stand Januar 2010

Number of Entries

	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
* Gene with known sequence	<u>11814</u>	<u>565</u>	<u>48</u>	<u>37</u>	<u>12464</u>
+ Gene with known sequence and phenotype	<u>352</u>	<u>30</u>	0	0	<u>382</u>
# Phenotype description, molecular basis known	<u>2144</u>	<u>200</u>	<u>2</u>	<u>26</u>	<u>2372</u>
§ Mendelian phenotype or locus, molecular basis unknown	<u>1494</u>	<u>136</u>	<u>5</u>	0	<u>1635</u>
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	<u>1939</u>	<u>140</u>	<u>2</u>	0	<u>2081</u>
Total	<u>17743</u>	<u>1071</u>	<u>57</u>	<u>63</u>	<u>18934</u>

15%

Quelle: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>



Informationen zu genetischen Fragestellungen



Swiss Society of Medical Genetics
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik
Société Suisse de Génétique Médicale
Società Svizzera di Genetica Medica

www.sgmng.ch

- Home
- News
 - News Archive
- Contacts
 - Membership Information
 - Committee Members
 - Working Groups
- Medical Genetics
 - Genetic Counselling ←
 - Genetic Counselling Centers
 - Genetic Testing ←
- Education
 - FMH
 - FAMH
- Meetings / Events
- [Links](#) ←
- Documents / Archive
- Informed Consent

Swiss Society of Medical Genetics

Unser Ziel und Verpflichtung

Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik hat sich zum Ziel gesetzt die hohen Standards in der genetischen Beratung und Diagnostik, sowie bei der Betreuung von Menschen mit genetisch bedingten Leiden in der Schweiz zu gewährleisten, resp. zu fördern.

Notre mission

La Société Suisse de Génétique Médicale a pour but la promotion de la plus haute qualité du conseil, du diagnostic et de la prise en charge génétiques en Suisse ainsi que de fournir encadrement et informations à toute personne intéressée.

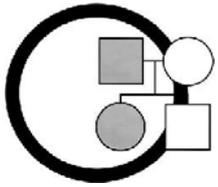
La nostra meta

La Società Svizzera di Genetica Medica si assume l'impegno di promuovere e mantenere un'alta qualità riguardando le consulenze genetiche, le diagnosi e le misure terapeutiche concernente la genetica medica in la Svizzera. Prowede di un sostegno adattato e fornisce le informazioni necessarie a tutte le persone interessate.

Latest News

2008-01-03: SSMG Spring Meeting 2008

The meeting will take place on April 18, 2008 at the Inselspital, Berne. Detailed...
[Read More](#)



Informationen zu genetischen Fragestellungen

orphanet

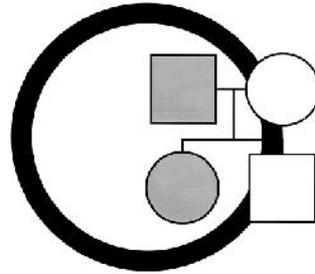
SUISSE
SCHWEIZ
SVIZZERA
SWITZERLAND

pour tous publics sur les maladies rares et les médicaments orphelins

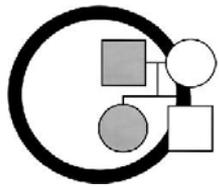
www.orpha-net.ch

GENEReviews

www.genetests.org



Diagnostik von Krebsveranlagungen



Monogene Krebsveranlagungen

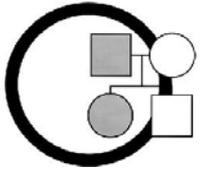
Syndrom/Veranlagung	Vorherrschende Neubildungen	Mutierte(s)* Gen(e)	Chromosomale Lokalisation
Ataxia telangiectasia Homozygotie Heterozygotie (bestimmte Mutationen)	Lymphatische Leukämie/Lymphom Mammakarzinom	<i>ATM</i>	11q22.3
Cowden-Syndrom	Multiple Hamartome in verschiedenen Organen, Mammakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Endometriumkarzinom, Adenokarzinom der Niere, dysplastisches zerebelläres Gangliozytom	<i>PTEN</i>	10q23
Familiäre adenomatöse Polypose	Kolorektale Adenome/Karzinome	<i>APC</i> <i>MYH</i>	5q21 1p34.1
Familiäres diffuses Magenkarzinom	Magenkarzinom	<i>CDH1</i>	16q22.1
Familiäres Melanom	Melanom, Glioblastom, Lungenkarzinom	<i>CDKN(p16)</i>	9p21
Gorlin-Syndrom	Naevoides Basal-Zell-Karzinom der Haut	<i>NBCCS</i>	9q
Mamma-/Ovarialkarzinom-Syndrom	Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17q21 13q12-q13
Hereditäres Kolorektalkarzinom ohne vorausgehende Polypose (HNPCC = Non Polyposis Colorectal Carcinom)	Karzinome in Kolon, Endometrium, Ovar, Magen, Dünndarm, Harnleiter und Gallenwege	<i>hMSH2</i> <i>hMLH1</i> <i>hMSH6</i> <i>hPMS2</i> <i>hPMS1</i> <i>Exo1</i>	2p16 3p21 2p16 7q11.2 2q31-q33 1q43

Hereditäres Prostatakarzinom	Prostatakarzinom	<i>HPC1</i> <i>HPCX</i>	1q24-25 Xq27-28
Juvenile Polyposis	Kolorektalkarzinome	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	18q21.1 10q22.3
Li Fraumeni-Syndrom	Leukämie, Weichteilsarkom, Osteosarkom, Hirntumor, Brust- und Nebennierenrindenzarzinom	<i>Tp53</i>	17p13
Multiple endokrine Neoplasie Type 1	Endokrine Tumoren der Nebenschilddrüse, der Bauchspeicheldrüse und Hirnanhangdrüse, ferner Angiofibrome im Gesicht, Kollagenome der Haut, Lipome, Leiomyome	<i>MEN-1</i>	11q
Multiple endokrine Neoplasie Type 2a	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom, Hyperplasie/Adenome der Nebenschilddrüse	<i>RET</i>	10q11.2
Multiple endokrine Neoplasie Type 2b	Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom	<i>RET</i>	10q11.2
Neurofibromatose Typ 1	Multiple peripheres Neurofibrom, Optikusgliom, Neurofibrosarkom	<i>NF1</i>	17q11.2
Neurofibromatose Typ 2	Zentrales Schwannom und Meningioma, Akustikusneurinom	<i>NF2</i>	22q11.2
Peutz-Jeghers Syndrom	Tumoren in Intestinaltrakt, Pankreas-karzinome, Keimstrangtumoren in den Ovarien, Zervixkarzinome, Mammakarzinome, Neubildungen in den Hoden.	<i>STK11</i>	19p13.3
Retinoblastom	Retinoblastom, Osteosarkom, Ewing-Sarkom, Leukämie, Lymphome	<i>RB</i>	13q14
Von Hippel-Lindau-Syndrom	Nierenzellkarzinom, Phäochromozytom, zerebelläre und spinale retinale Angiome, Zystadenom des Nebenhodens, Hämangioblastom	<i>VHL</i>	3p25-p26

• Nur bei einem Teil der klinisch betroffenen Patienten.

Faustregel:

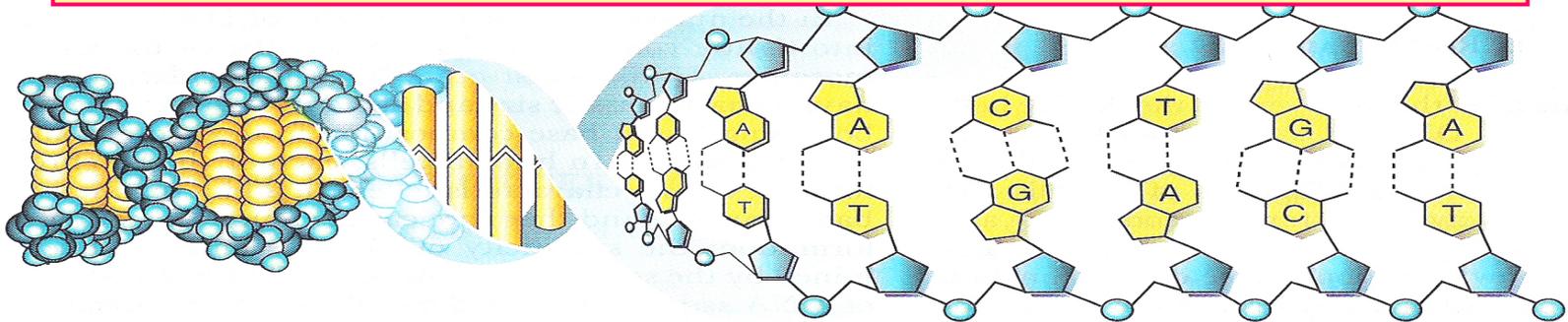
Ca. 5% aller Tumoren sind hereditär bedingt.

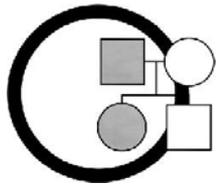


An eine **erbliche** Krebserkrankung denken bei:

- Tumor vor dem 50. Lebensjahr
- ungewöhnlicher Tumortyp /-ort
- Mehrfach-Tumoren
- positive Familiengeschichte

(Cave: Inkomplette Penetranz)





Die unerwartete Diagnose ...

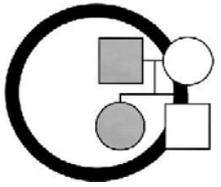
Herr C.A., **27**-jährig:

- Bauchschmerzen über Wochen
- Notoperation wegen Verdacht auf

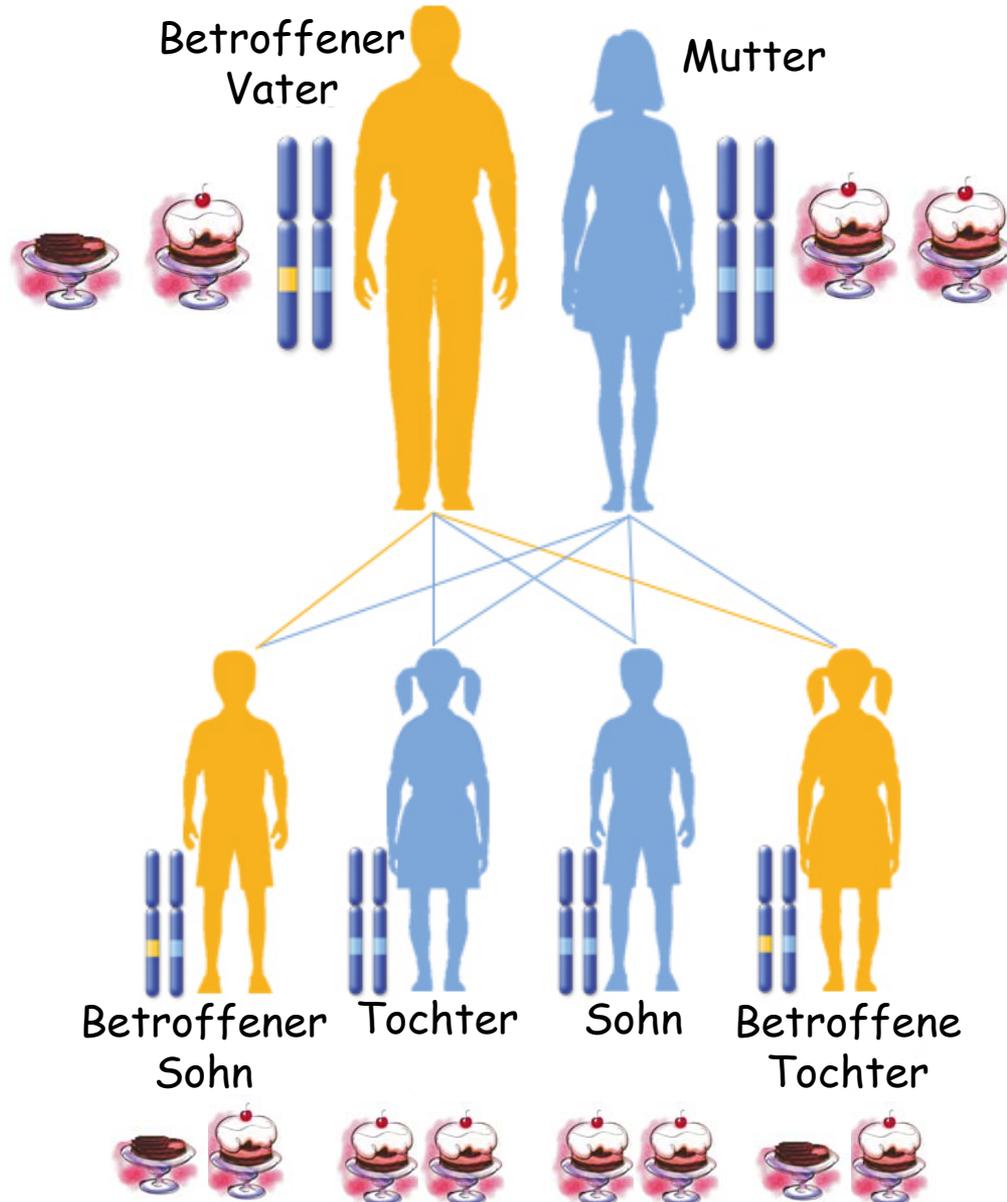
Blinddarm-Entzündung

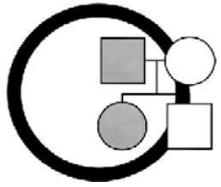
- **Zufallsbefund: Dickdarmkrebs !**



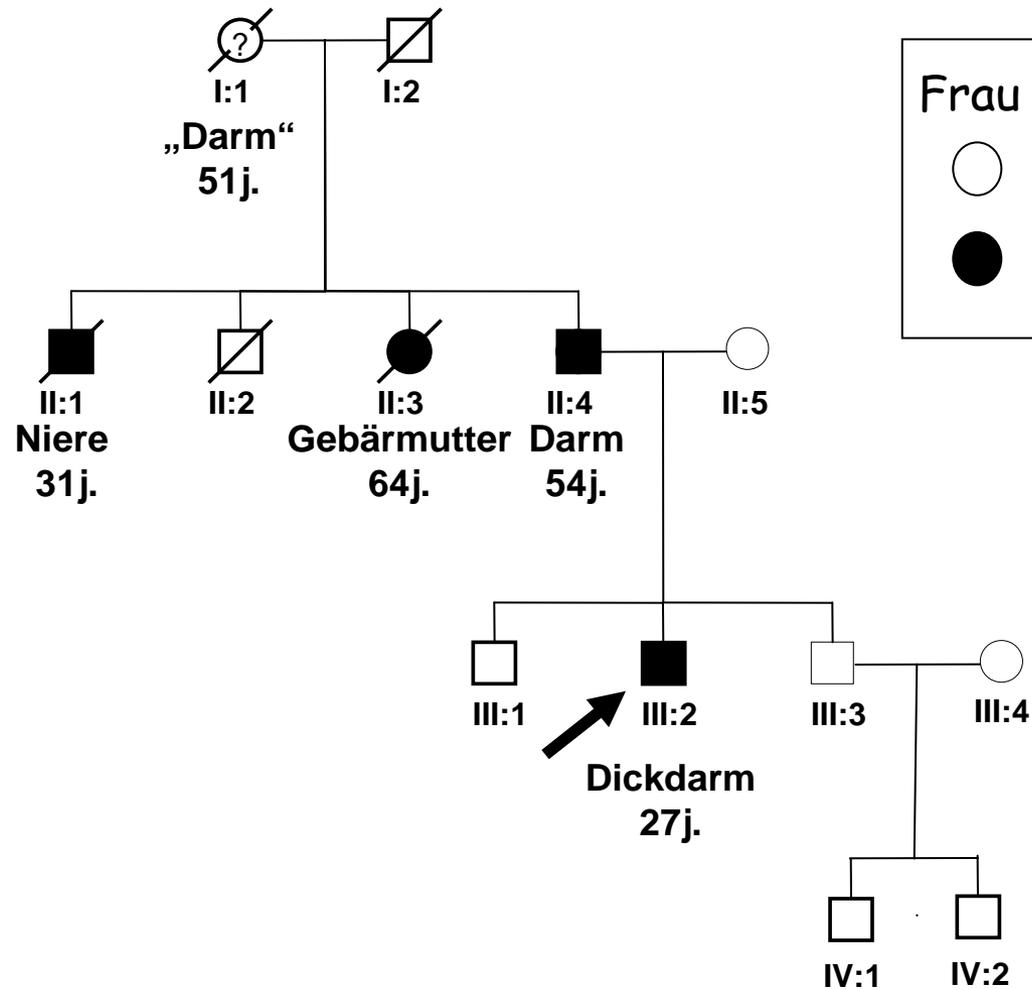


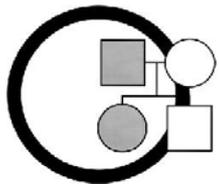
Autosomal-dominanter Erbgang





Eine typische Familiengeschichte





Gene, die **mutiert** zu erblichem Dickdarmkrebs prädisponieren ...

- Hereditäres Nicht-Polypose Kolonkarzinom (HNPCC)

- MLH1:	19 Exone	2524 Basenpaare
- MSH2:	16 Exone	3145 Basenpaare
- MSH6:	10 Exone	4255 Basenpaare
- PMS2:	15 Exone	2770 Basenpaare

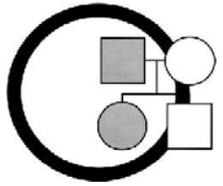
- Familiäre adenomatöse Polypose (FAP)

- APC:	15 Exone	10'200 Basenpaare
- MYH:	16 Exone	10'200 Basenpaare

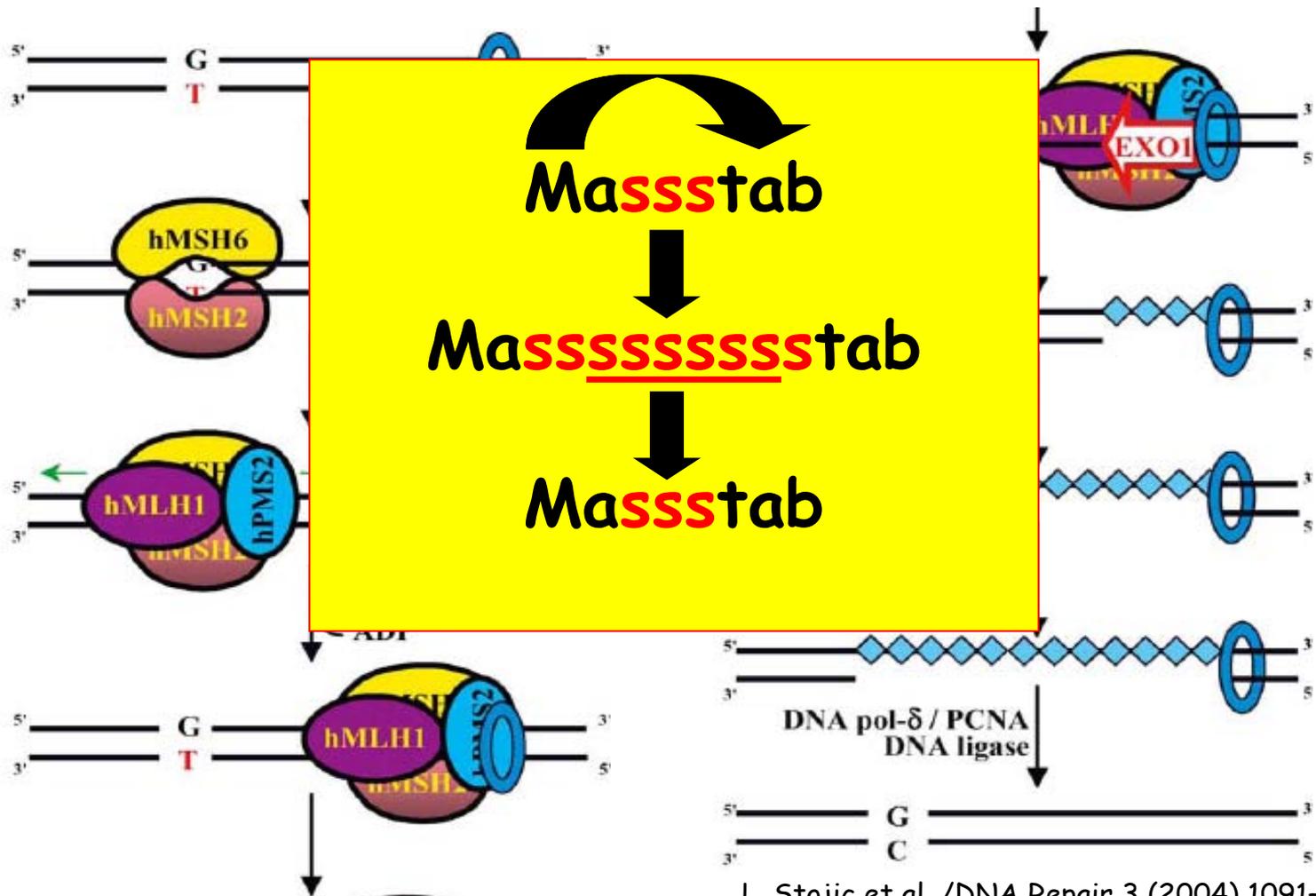
- Hamartom-Polypose

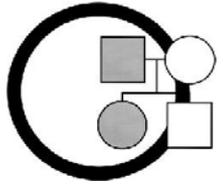
- SMAD4:	11 Exone	296 Basenpaare
- BMP1:	11 Exone	3613 Basenpaare
- SMAD1:	10 Exone	3627 Basenpaare
- PTEN:	9 Exone	9027 Basenpaare

Wie sucht man die Nadel im Heuhaufen ...?



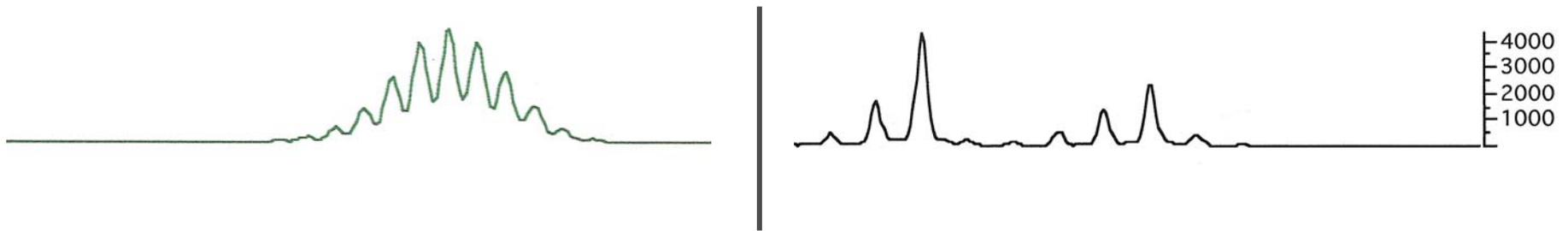
DNA-Mismatch-Reparatur



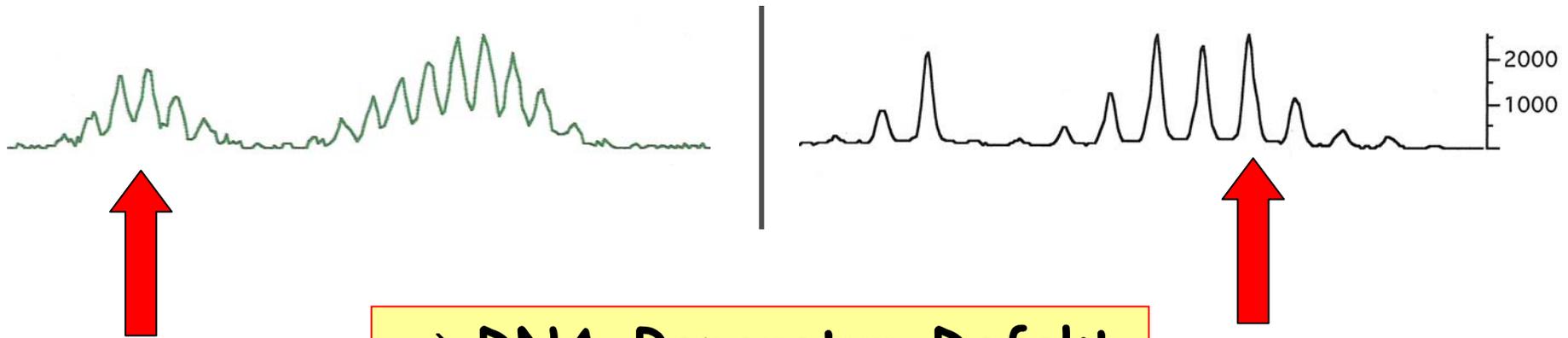


Mikrosatelliten-Instabilität

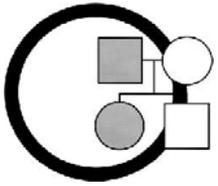
Gesundes Gewebe



Dickdarmkrebs-Gewebe

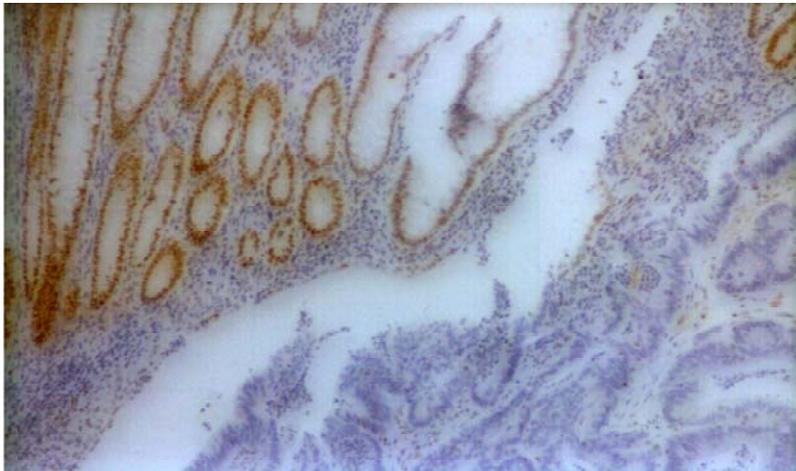


⇒ DNA-Reparatur-Defekt

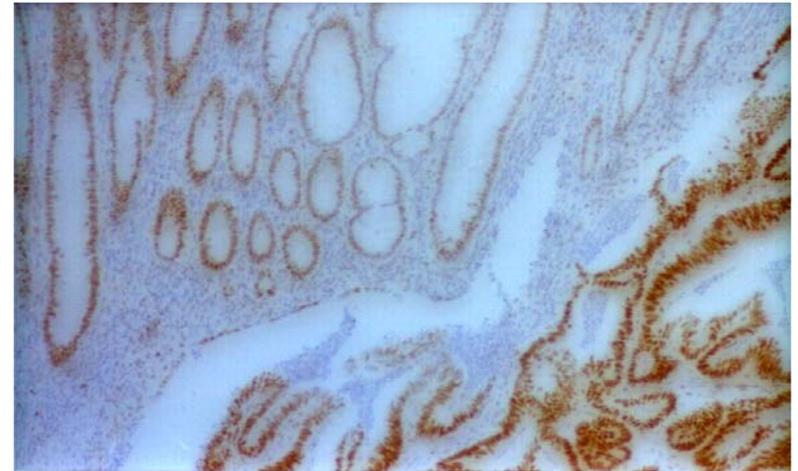


Immunohistochemie

MSH2



MLH1

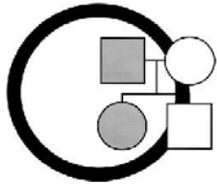


G. Marra, IMCR, Zurich

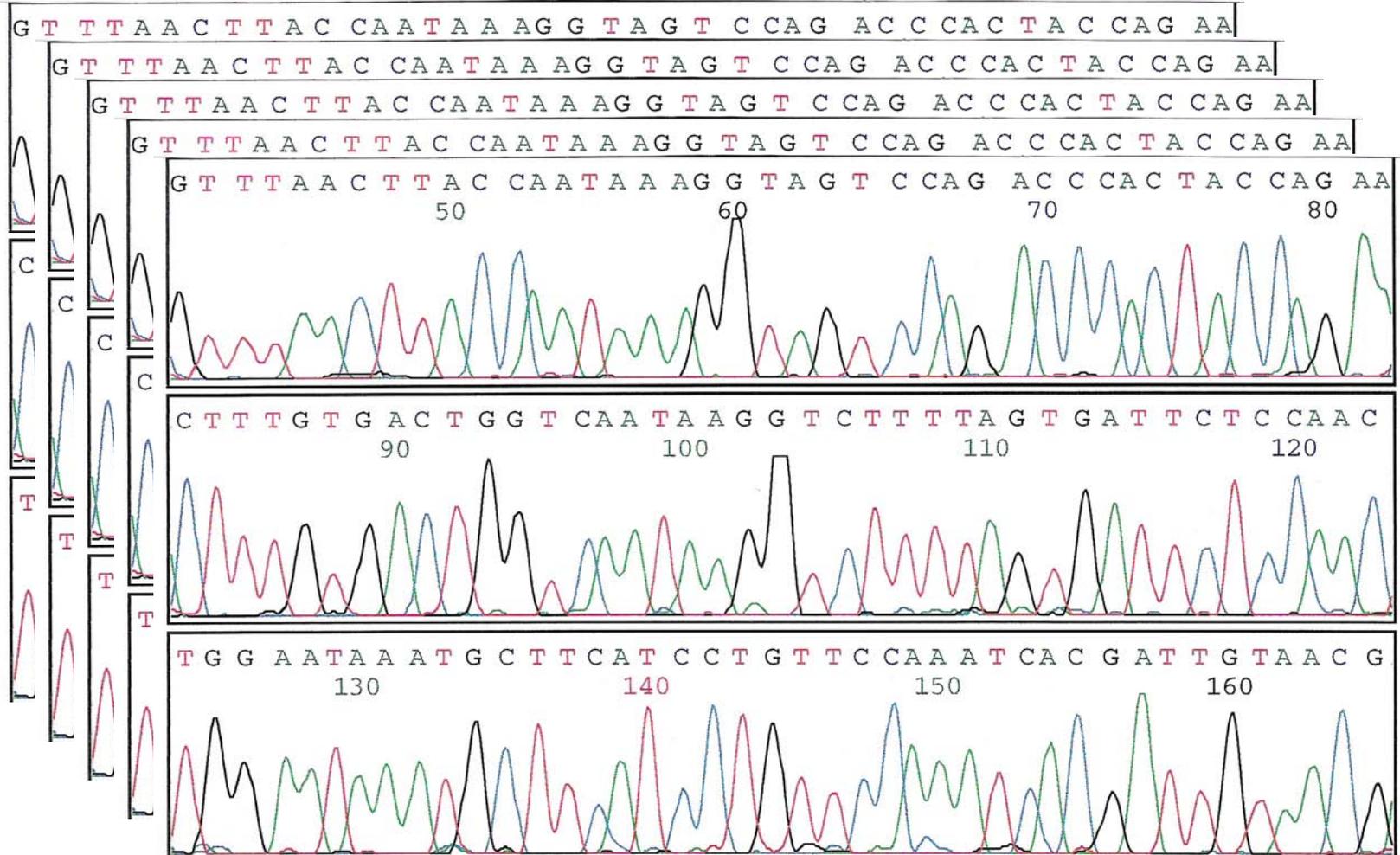
Ausfall von **MSH2** im Krebsgewebe

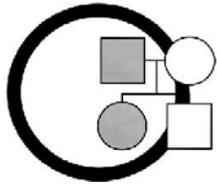


Gezielte Mutationsanalyse des **MSH2-Gens**

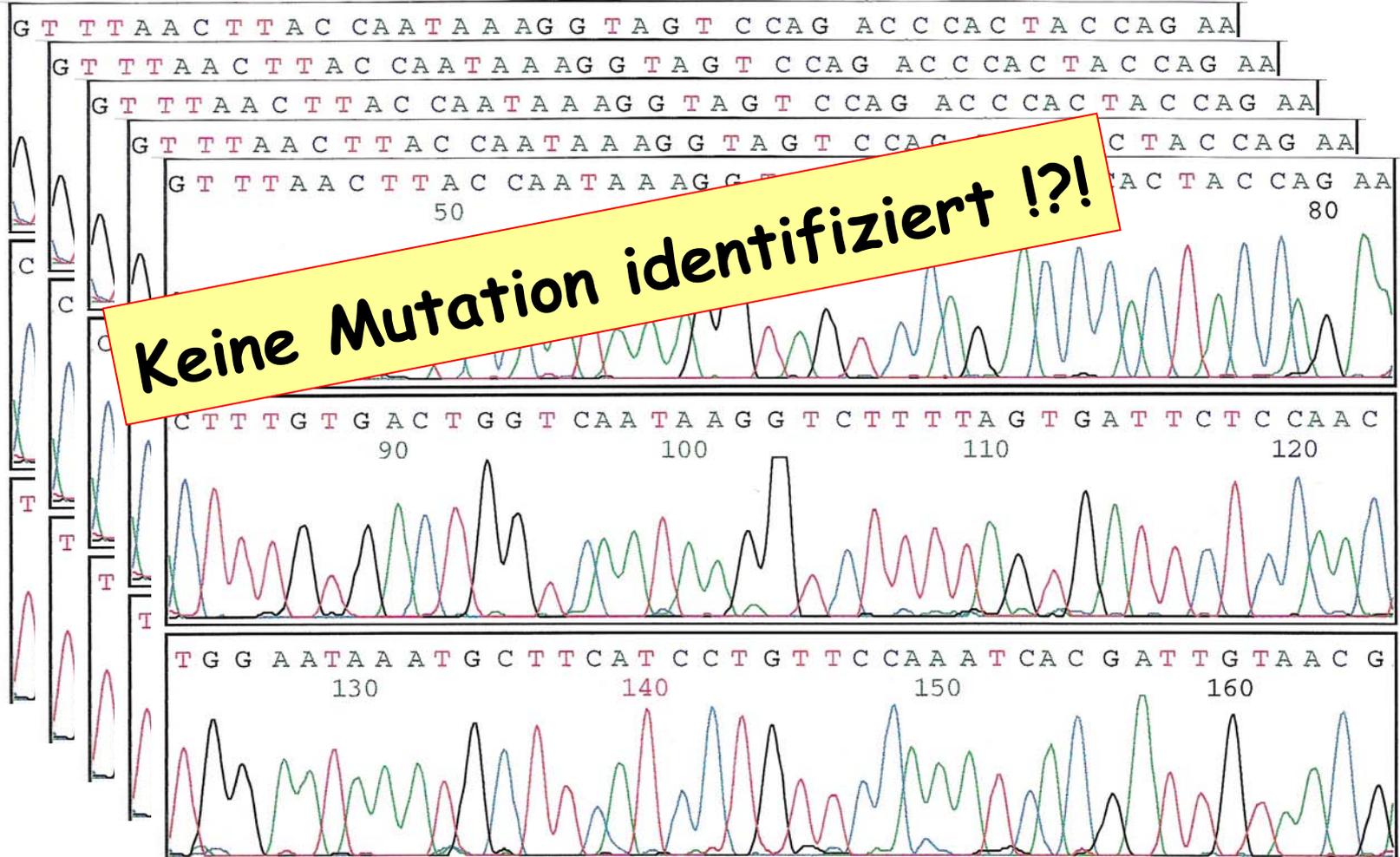


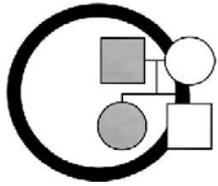
Mutationsanalyse des *MSH2*-Gens





Mutationsanalyse des *MSH2*-Gens

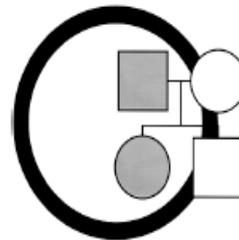




...die Suche kann weitergehen...

Abteilung Medizinische Genetik
Universitäts-Kinderspital
beider Basel (UKBB)
Römergasse 8
CH-4005 Basel
Tel.: +41 (0)61 685 64 33
Fax: +41 (0)61 685 60 11

Medizinische Genetik
Universität Basel



Forschungsgruppe Humangenetik
Abt. Medizinische Genetik UKBB
Zentrum für Biomedizin DKBW
Mattenstrasse 28
CH-4058 Basel
Tel.: +41 (0)61 267 07 77 / 07 76
Fax: +41 (0)61 267 07 78

Einwilligungserklärung („Informed Consent“)

Ich stimme ferner zu, dass das Untersuchungsmaterial für Forschungsprojekte im Zusammenhang mit meiner Fragestellung aufbewahrt und verwendet werden darf.

Ja

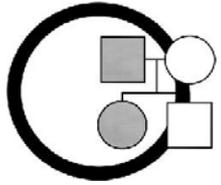
Nein

Falls Ja:

mit Namensnennung

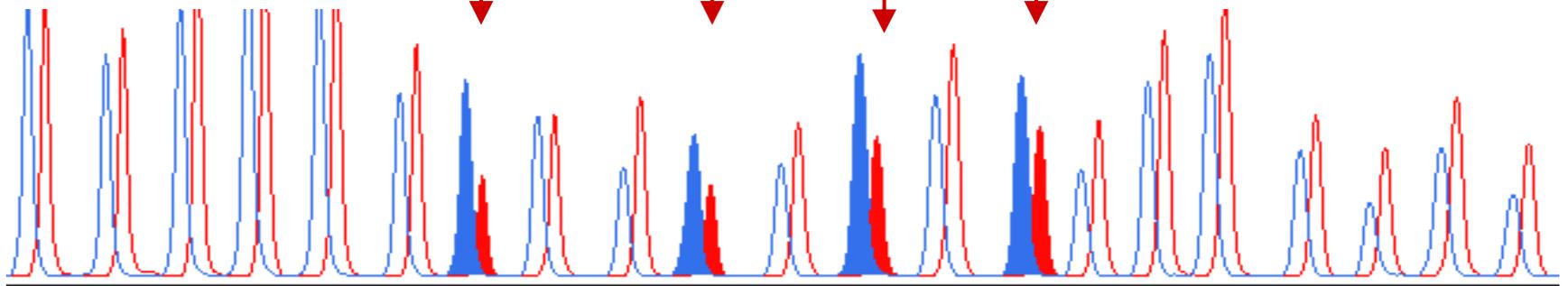
ohne Namensnennung (anonymisiert)*

* Dann ist kein Rückschluss auf Ihre Person mehr möglich. Sie können nicht über ein damit erzieltetes Untersuchungsergebnis informiert werden.



Die Mutation: Grosser Stückverlust im MSH2-Gen

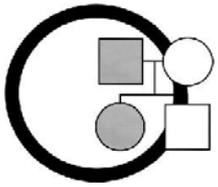
Deletion der *MSH2* Exone 7-9



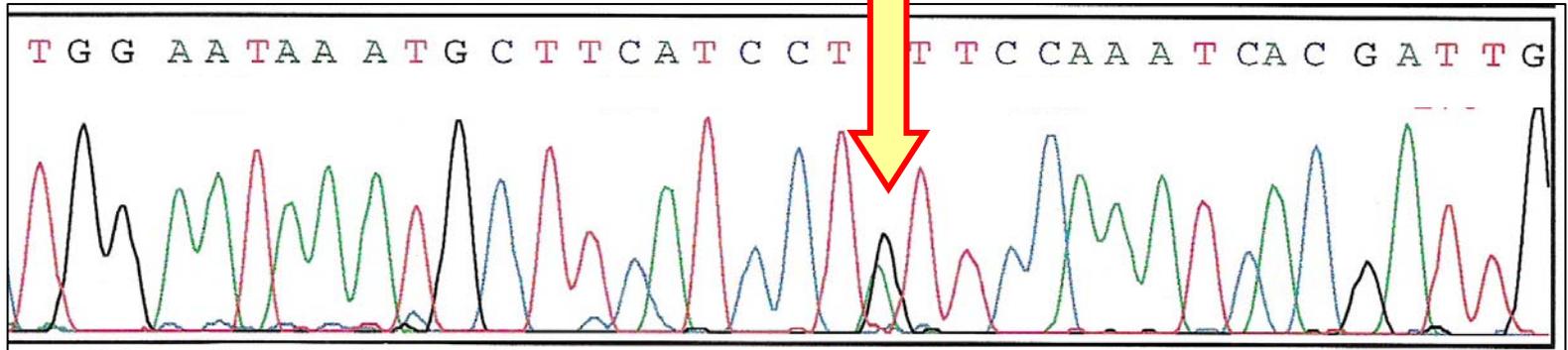
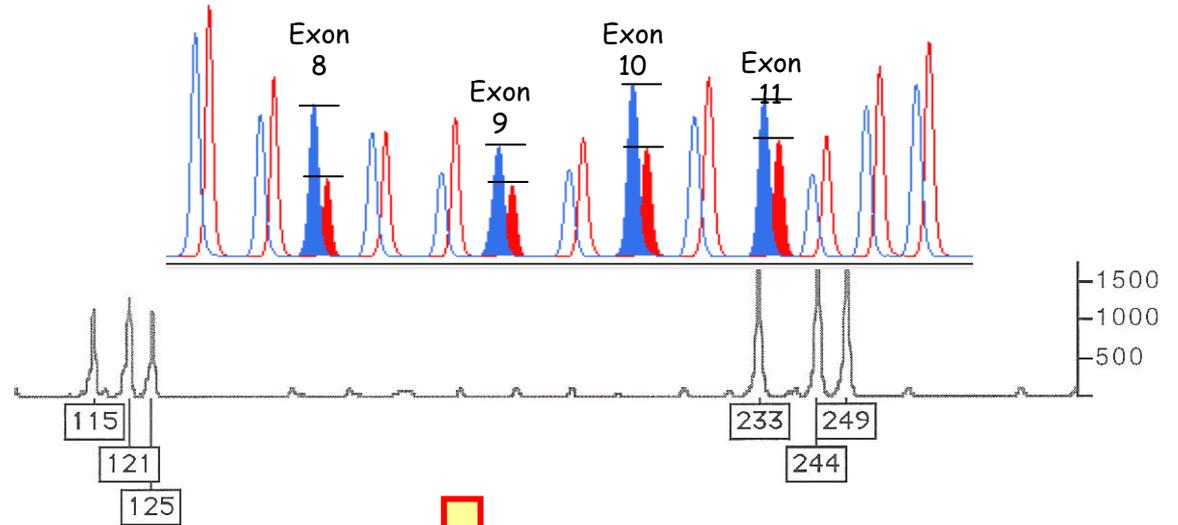
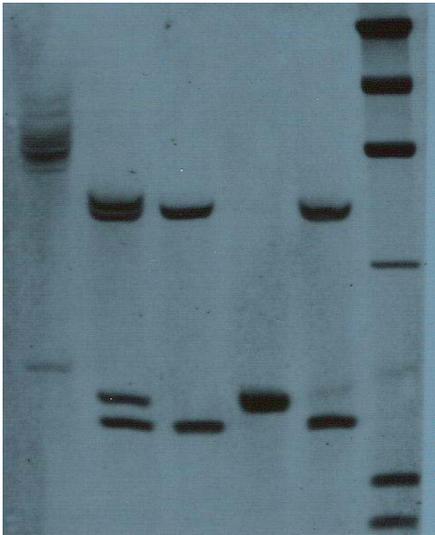
Blau: Kontrolle

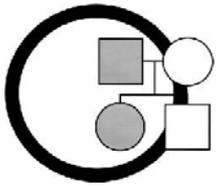
Rot: Patient



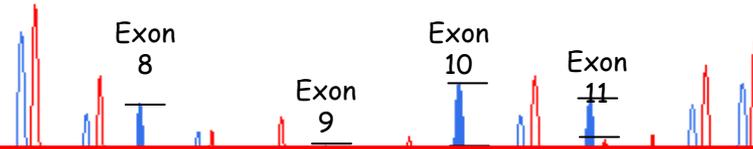


Methodenvielfalt der Genetik

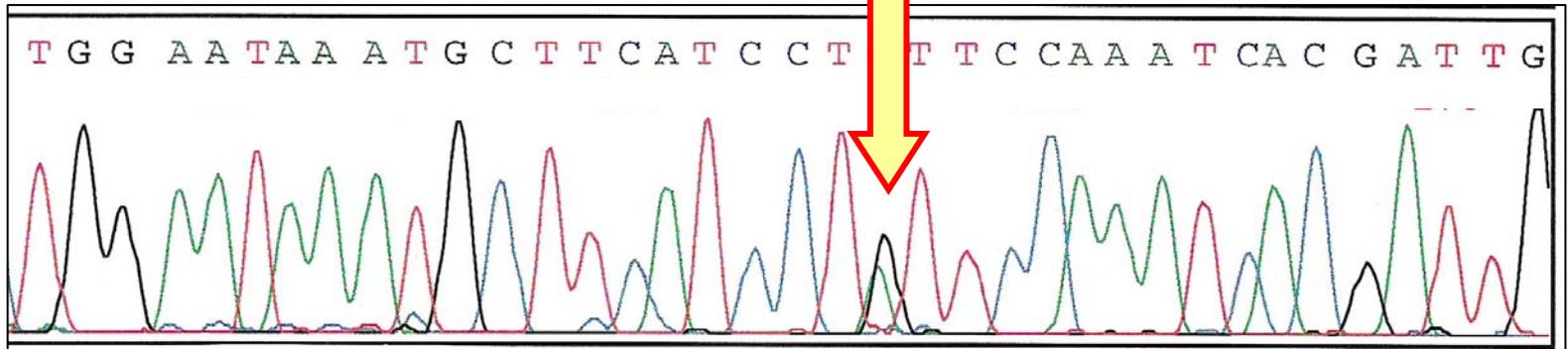
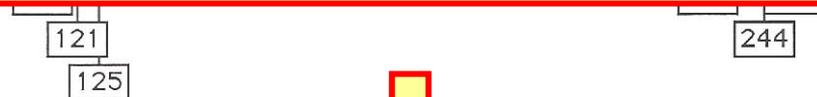


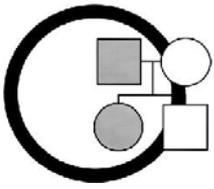


Methodenvielfalt der Genetik



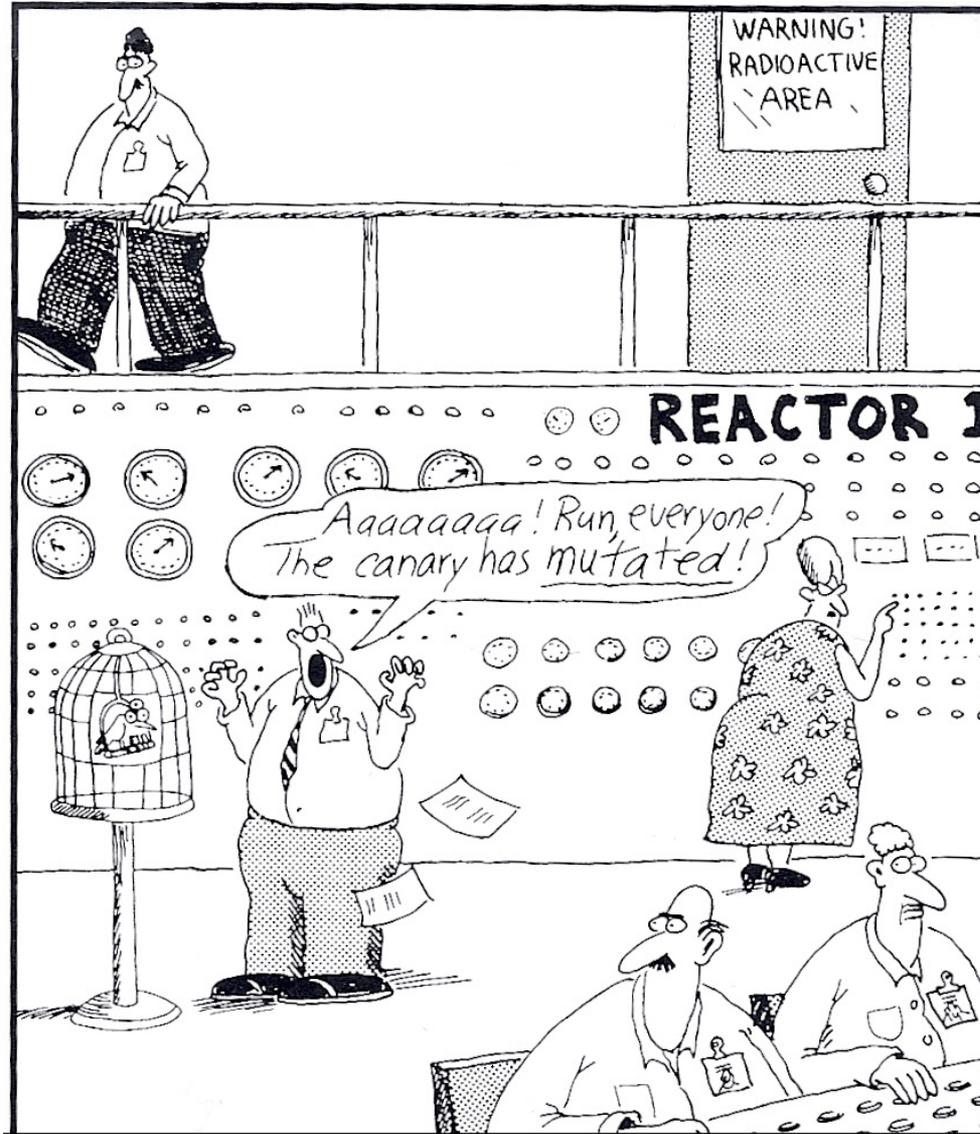
**Resultat \neq Interpretation
(Keine „Robotics“!)**



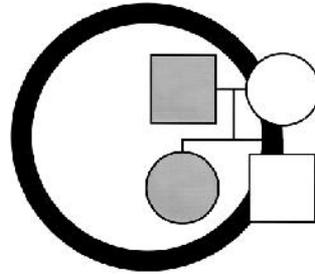


Bedeutung des genetischen Resultates ?

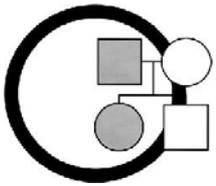
... für den Patienten ?



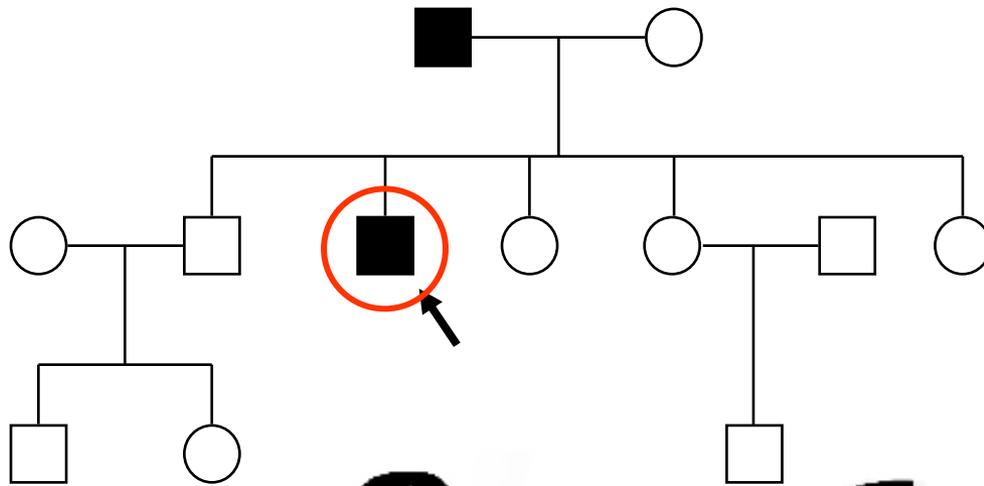
... für die Familie ?



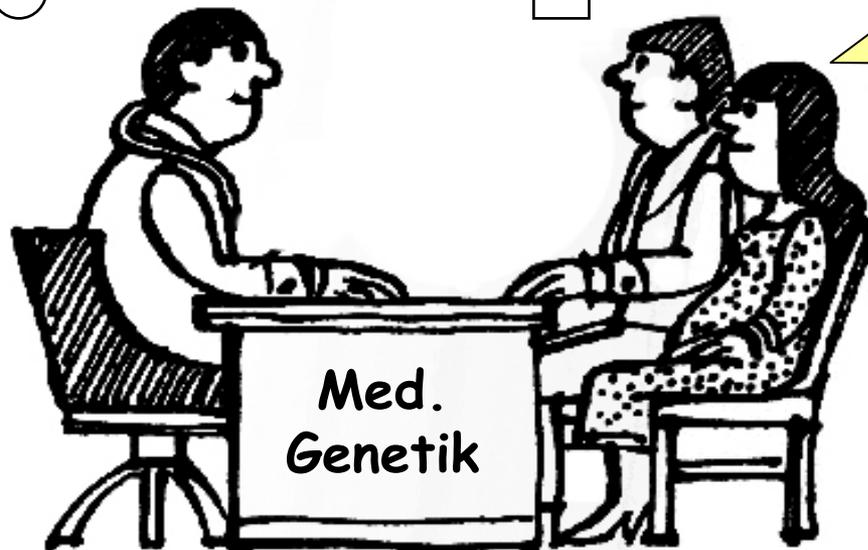
Bedeutung der Genetischen Beratung

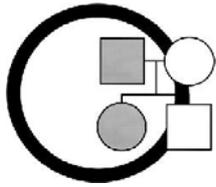


... und viele Fragen



Warum ?
Wer ?
Wann ?





Kein Gentest ohne genetische Beratung !

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

vom 8. Oktober 2004

seit 1. April 2007 in Kraft

Die Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft, gestützt auf die Artikel 98 Absatz 3, 110 Absatz 1, 113 Absatz 1, 117 Absatz 1, 119 Absatz 2 Buchstabe f, 122 Absatz 1 und 123 Absatz 1 der Bundesverfassung¹, nach Einsicht in die Botschaft des Bundesrates vom 11. September 2002², beschliesst:

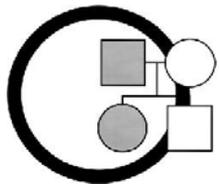
Art. 10

Genetische Untersuchungen bei Personen

1 Genetische Untersuchungen dürfen bei Personen nur durchgeführt werden, wenn sie einem medizinischen Zweck dienen und das Selbstbestimmungsrecht nach Artikel 18 gewahrt wird.

2 Bei einer urteilsunfähigen Person darf eine genetische Untersuchung nur durchgeführt werden, wenn sie zum Schutz ihrer Gesundheit notwendig ist. Ausnahmsweise ist eine solche Untersuchung zulässig, wenn sich eine schwere Erbkrankheit in der Familie oder eine entsprechende Anlageträgerschaft auf andere Weise nicht abklären lässt und die Belastung der betroffenen Person ge-

**(Schriftliche) Zustimmung des Patienten
„... nach hinreichender Aufklärung ...“**



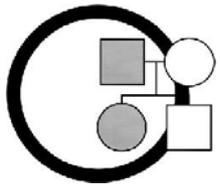
Inhalte einer genetischen Beratung

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

³ 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.

⁴ Zwischen der Beratung und der Durchführung der Untersuchung muss eine angemessene Bedenkzeit liegen.



Stammbaum-Erhebung

Das effektivste „Tool“ zur Erkennung von erblichen Tumorkrankheiten

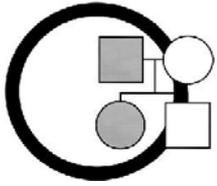
Für jede Person sind folgende Angaben festzuhalten:

- Geburtsjahr
- Datum der letzten Beobachtung bzw. Todesjahr/-ursache

Im Falle von *Krankheit*:

- Diagnose
- Alter / Jahr bei Ausbruch / Diagnosestellung
- behandelnder Arzt / Ort der Hospitalisation

Bei Zeitnot: „Hausaufgabe“ für PatientIn



Präsymptomatische Diagnostik

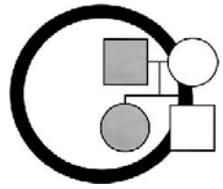
Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

Art. 14 Genetische Beratung im Allgemeinen

¹ 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.

² 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.

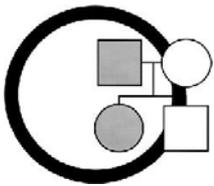
„...müssen vor und nach ihrer Durchführung von einer genetischen Beratung begleitet sein...“



Vermittlung von Wahrscheinlichkeiten



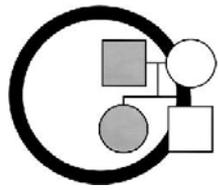
HALB VOLL oder HALB LEER



Krebsrisiko bei HNPCC-AnlageträgerInnen

Krebs	Risiko Bevölkerung (bis 70.Lj.)	Risiko HNPCC (bis 70.Lj.)	Alter bei Diagnose
Kolon	5.5 %	80 %	~45 Jahre
Endometrium	2.7 %	20 - 60 %	~46 Jahre
Magen	< 1 %	11 - 19 %	~56 Jahre
Eierstöcke	1.6 %	9 - 12 %	~43 Jahre
Gallenwege	< 1 %	2 - 7 %	unbekannt
Harnwege	< 1 %	4 - 5 %	~55 Jahre
Jejunum, Dünndarm	< 1 %	1 - 4 %	~49 Jahre
Hirn / ZNS	< 1 %	1 - 3 %	~50 Jahre

HNPCC: Hereditäres Nicht-Polypose-Kolonkarzinom-Syndrom



Vorsorge-Empfehlungen bei Patienten mit HNPCC / Lynch-Syndrom

Lynch-Syndrom	20–25	Kolonoskopie	1–2
	30–35	Transvaginaler Ultraschall, Endometrium- Aspirationsbiopsie	1–2
	30–35	Gastroduodenoskopie**	1–2
	30–35	Abdominalultraschall Urinanalyse/-zytologie***	1–2
Familiäre Häufung von KRK ohne MSI	45–50 oder 5–10 [†]	Kolonoskopie	3–5

† vor frühestem bekannten Brust- resp. Endometriumkarzinom in Familie

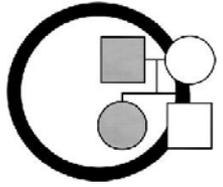
‡ vor frühestem bekannten Kolorektalkarzinom in Familie

* Intervall abhängig vom Resultat

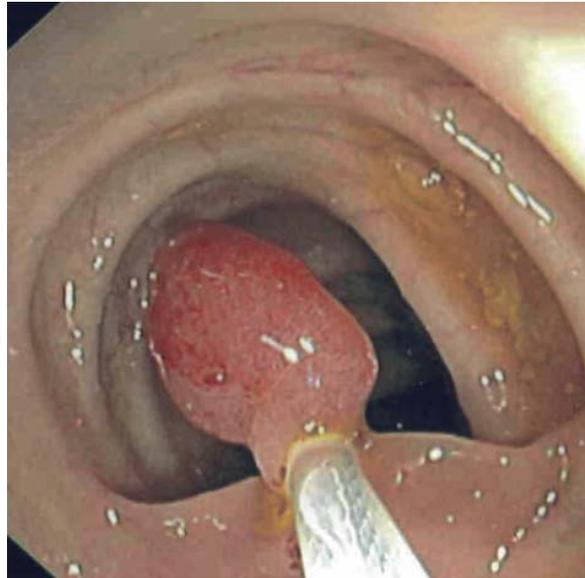
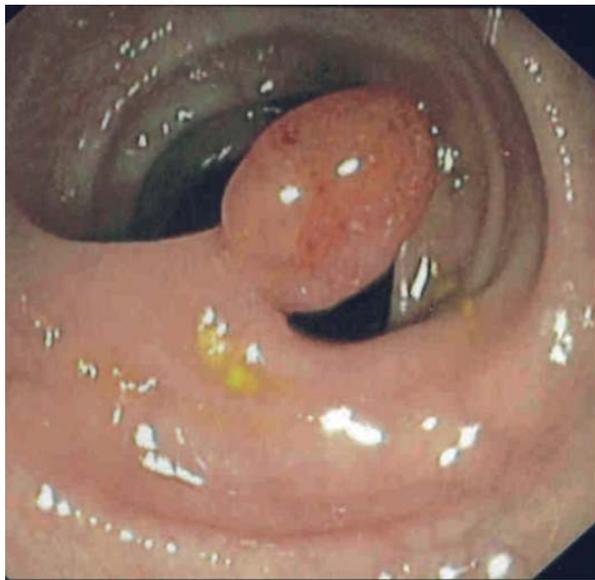
** falls Fälle von Magenkrebs in der Familie bekannt sind

*** falls Fälle von Harnwegskrebs in der Familie bekannt sind

Abkürzungen: KRK = Kolorektalkarzinom; MSI = Mikrosatelliten-Instabilität

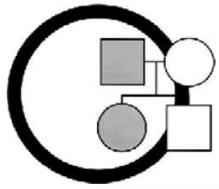


Krebsprävention dank Genetik

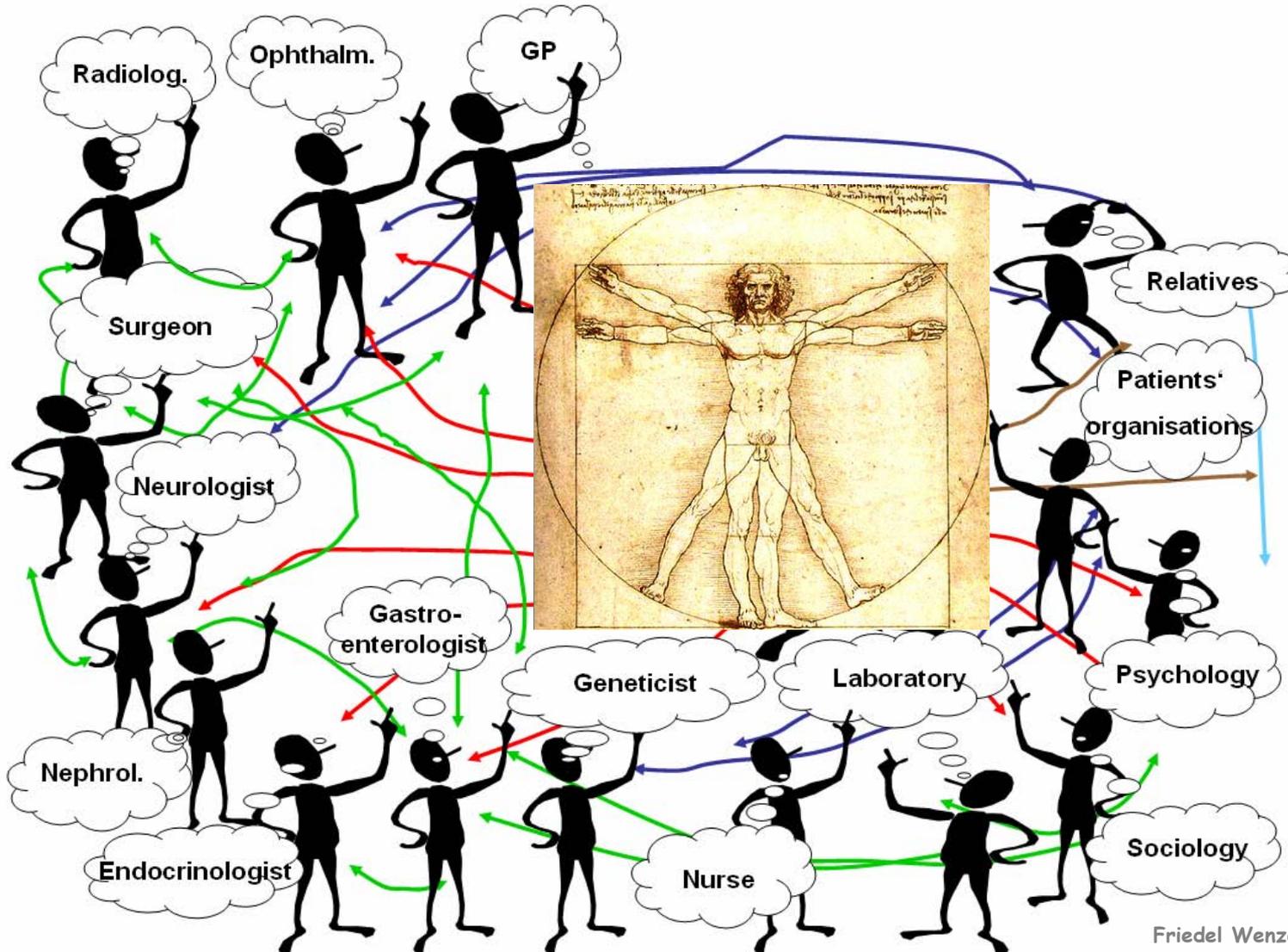


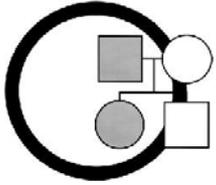
PD Dr. med. Beat Meyer-Wyss, St. Claraspital Basel

Krebs im Frühstadium ist heilbar !



Erbliche Krebserkrankungen: Eine interdisziplinäre Herausforderung !





Wird die genetische Abklärung von der KK übernommen ?

2. Kapitel: Genetik

2.1 Bemerkungen

Pflichtleistungen sind:

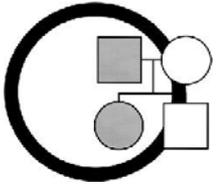
1. Pränatale Untersuchungen im Rahmen von Schwangerschaften aus Proben von Amnionflüssigkeit oder Chorionvilli nach Artikel 13 Buchstabe a KLV:
 - Bei Schwangeren ab dem 35. Lebensjahr
 - Bei jüngeren Schwangeren ab dem 35. Lebensjahr mit einem vergleichbaren Risiko gemäss Analysenliste Kapitel 2.2
2. Untersuchungen zur Diagnose oder Behandlung einer Krankheit:
 - Chromosomenanalysen z.B. bei Dismorphie-Syndromen, mentaler Retardierung, Fertilitätsstörungen oder malignen Hämopathien gemäss Analysenliste Kapitel 2.2.1
 - Molekulargenetische Analysen für die Krankheiten gemäss Analysenliste Kapitel 2.2.2
3. Präsymptomatische / prädiktive Untersuchungen bei Gesunden zur Erkennung einer Krankheitsveranlagung: nur wenn die betreffende Untersuchung sowohl in der Analysenliste als auch als Massnahme der Prävention in Artikel 12 KLV enthalten ist

Keine Pflichtleistungen sind:

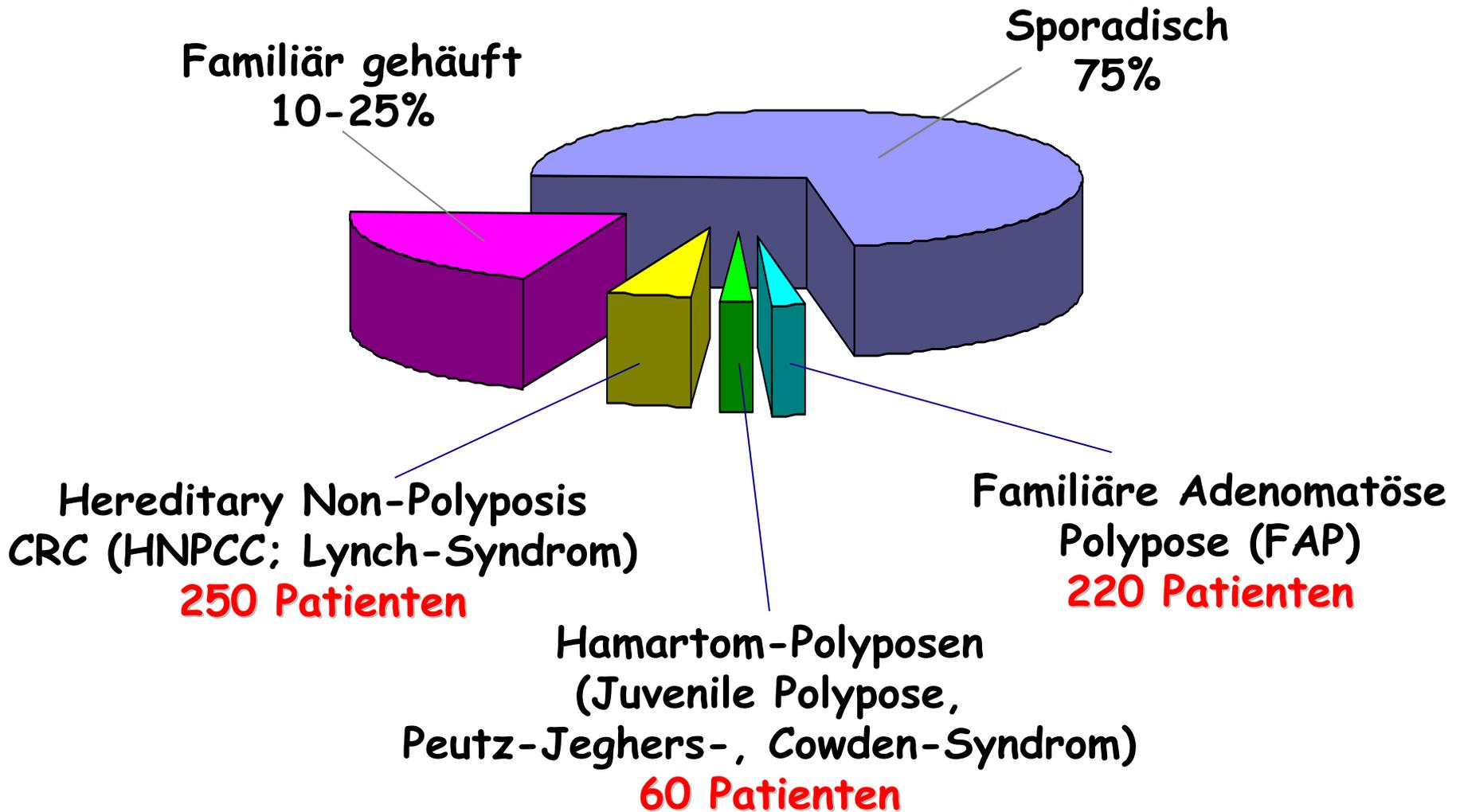
Alle übrigen genetischen Laboruntersuchungen

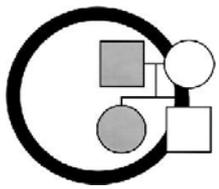
„Positiv-Liste“

Analysenliste vom 1.1.2006

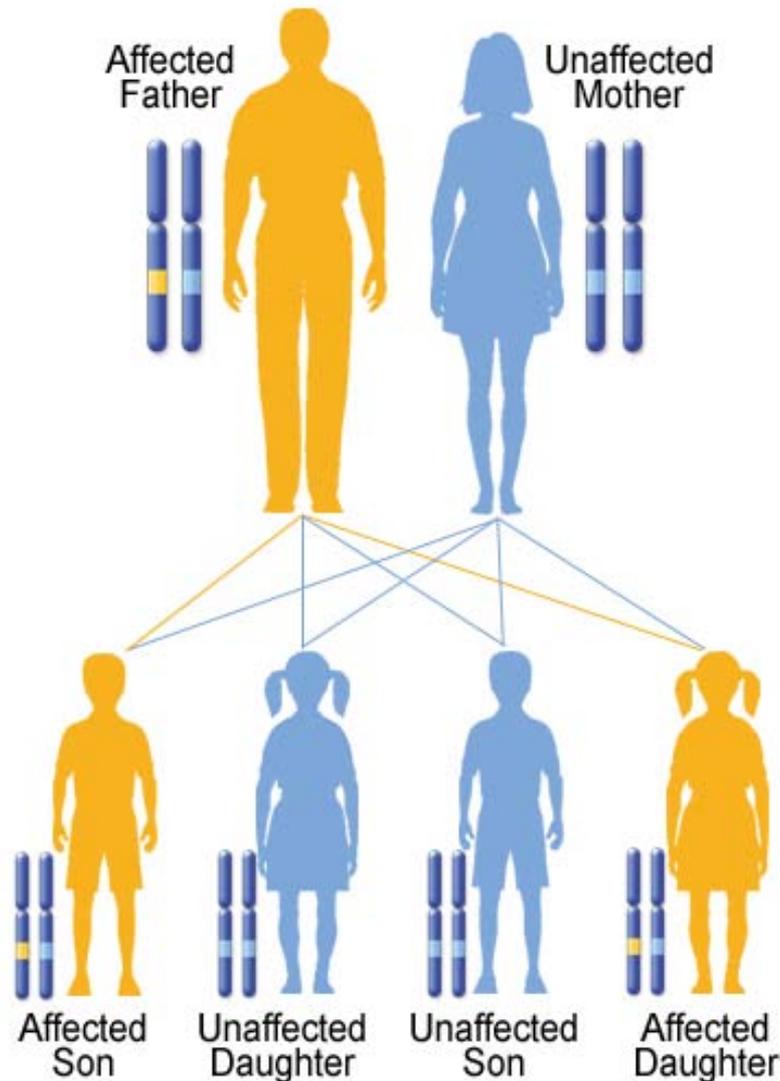


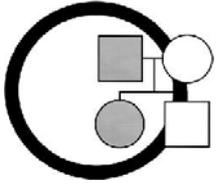
Darmkrebs-Diagnostik: Krankenkassen-pflichtig ?



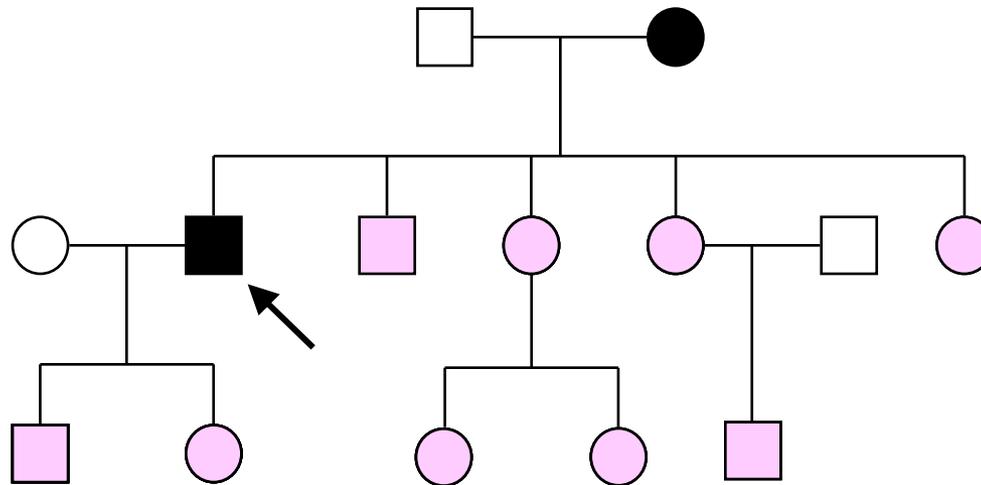


Krebsveranlagungen werden meist autosomal-dominant vererbt

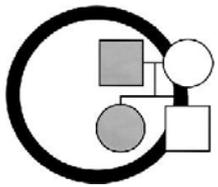




Familienanamnese



- Gesunde Frau
- Gesunder Mann
- Personen mit CMT1A
- Personen mit CMT1A
- ◻ Risikopersonen (a priori 50%)
- ◐ Risikopersonen (a priori 50%)



Präsymptomatische Testung & Prävention... *nur für Wenige*

1.3 Auszug aus der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) vom 29. September 1995

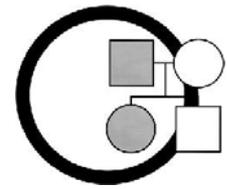
3. Kapitel: Massnahmen der Prävention

Art. 12

Die Versicherung übernimmt neben den Kosten für die Diagnose und die Behandlung auch die Kosten der folgenden Massnahmen der medizinischen Prävention (Art. 26 KVG):

- | | |
|--|--|
| v. Genetische Beratung, Indikationsstellung für genetische Untersuchungen und Veranlassen der dazugehörigen Laboranalysen gemäss Analysenliste (AL) bei Verdacht auf das Vorliegen einer Prädisposition für eine familiäre Krebskrankheit. | Bei Patienten und Angehörigen ersten Grades von Patienten mit: <ul style="list-style-type: none">-Hereditärem Brust- oder Ovarialkrebssyndrom-Polyposis Coli / Attenuierter Form der Polyposis Coli-Hereditärem ... (me- ... typotic colon ... HNPCC)-Retinoblastom |
|--|--|

„Positiv-Liste“



Realitätsfremde Krankenpflege-Leistungsverordnung

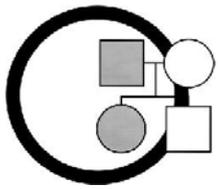
Territorialität

Analysenliste

Anhang 3 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) vom
29. September 1995

2.5 Durchführung von Laboranalysen im Ausland

Die obligatorische Krankenpflegeversicherung ist an das **Terri-
torialitätsprinzip** gebunden, d. h., es werden grundsätzlich nur jene
Leistungen übernommen, die **in der Schweiz erbracht** werden (Art.
36 Abs. 2 KVV). Ohne das Territorialitätsprinzip wären u.a. die



Der Hoffnungsschimmer...

Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)

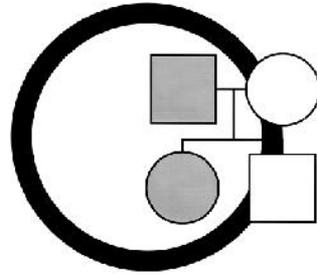
2. Abschnitt: Allgemeine Grundsätze für genetische Untersuchungen

Art. 4 Diskriminierungsverbot

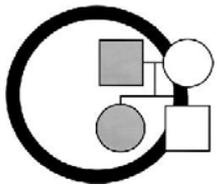
Niemand darf wegen seines Erbguts diskriminiert werden.

Diskriminierungsverbot !

„Orphan“-Regelung der SGMG aktuell durch BAG evaluiert



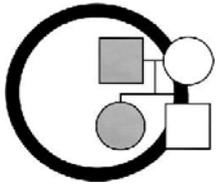
Ausblick



Prognostische und prädiktive DNA-Marker bei Dickdarmkrebs

Table 3. Prognostic and Predictive DNA Markers in Colorectal Cancer.*

DNA Marker	Comments
Prognostic	
<i>APC</i>	A germ-line mutation defines the colorectal-cancer predisposition syndrome, familial adenomatous polyposis, with an 80 to 100% lifetime risk of colorectal cancer. Patients with germ-line <i>APC</i> mutations undergo prophylactic colectomy or proctocolectomy.
<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	A germ-line mutation in these and, less commonly, in other mismatch-repair genes defines hereditary non-polyposis colon cancer, with a 40 to 80% lifetime risk of colorectal cancer, as well as an increased risk of endometrial cancer. Patients with germ-line mismatch-repair gene mutations undergo frequent colonoscopic surveillance and may be considered for prophylactic colectomy and hysterectomy.
<i>MLH1</i> methylation-associated silencing	The somatic inactivation of <i>MLH1</i> in primary colorectal cancers is evidenced by either detection of DNA microsatellite instability or loss of tumor <i>MLH1</i> protein expression on immunohistochemical analysis, and is more frequent in early-stage colorectal cancers than in advanced disease. Such inactivation may be a marker of more indolent disease or a better prognosis in the absence of adjuvant chemotherapy. ^{103,104}
18q Loss of heterozygosity	The somatic loss of heterozygosity at chromosomal location 18q, a site containing genes associated with colorectal cancer (e.g., <i>SMAD4</i> and <i>SMAD2</i>), is associated with a poorer outcome in patients with stage II or stage III colon cancer than that in patients with tumors retaining both parental alleles at 18q. ¹⁰⁵
Predictive	
<i>KRAS</i>	The somatic mutation produces unrestricted activity of signaling through the MAPK and PI3K cascades. Patients with stage IV colorectal cancer and activating mutations in <i>KRAS</i> do not have a response to EGFR-inhibitor therapy. ⁹²⁻⁹⁴
<i>BRAF</i> V600E	The somatic mutation activating this kinase causes unrestricted MAPK pathway signaling. Patients with stage IV colorectal cancer and the activating <i>BRAF</i> V600E mutation do not have a response to EGFR-inhibitor therapy. ⁹⁵
<i>MLH1</i> methylation-associated silencing	The loss of the mismatch-repair function contributes to the loss of other tumor suppressors (e.g., <i>TGFBR2</i> and <i>BAX</i>). Patients with mismatch-repair-deficient tumors may not have a response to fluorouracil and may have an improved response to irinotecan-containing regimens. ^{106,107}



Genome-wide association studies (GWAS)



Table 3. Association of Alleles and Genotypes of rs6983267 on Chromosome 8q24 With Colorectal Cancer^a

	Number and Frequency of rs6983267 Alleles in Colorectal Cancer					Number and Frequency of rs6983267 Genotypes in Colorectal Cancer						
	C	T	χ^2 (1df)	P Value	OR	CC	CT	TT	χ^2 (2df)	P Value	OR	OR
Cases	875 (56.5)	675 (43.5)	24.8	6.3×10^{-7}	1.35 ^b	250 (32.3)	375 (48.4)	150 (19.4)	24.5	4.7×10^{-6}	1.33 ^c	1.81 ^d
Controls	1860 (48.9)	1940 (51.1)				460 (24.2)	940 (49.4)	500 (26.3)				

hetero
homo

Abbreviation: OR, odds ratio.

^aData are hypothetical; adapted from Tomlinson et al.⁵⁶

^bDenotes allelic odds ratio.

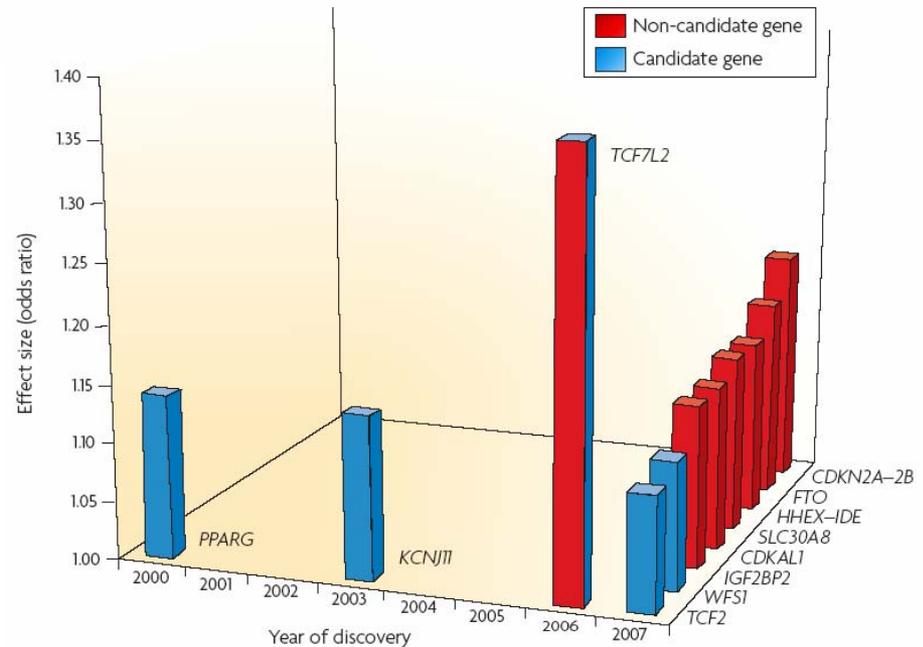
^cDenotes heterozygote odds ratio.

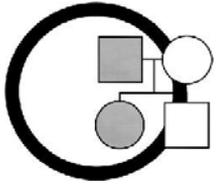
^dDenotes homozygote odds ratio.



Beispiel: **Dickdarmkrebs**
Odds Ratio des SNPs rs6983267
(Quotenverhältnis)

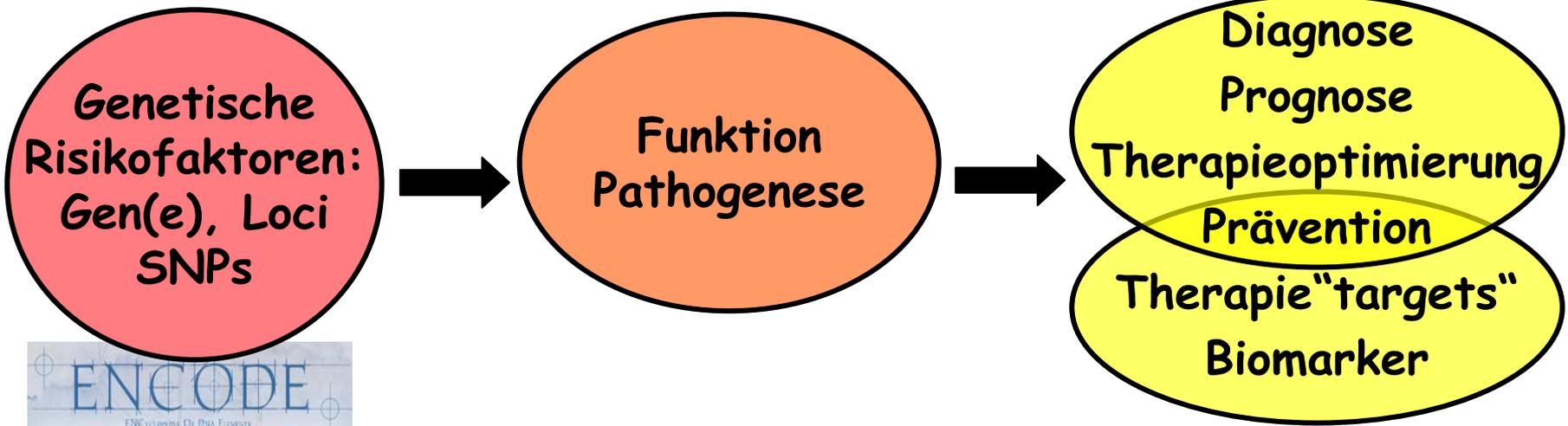
Beispiel: **Typ 2 - Diabetes mellitus**
Odds Ratio von 11 Varianten
(Quotenverhältnis)



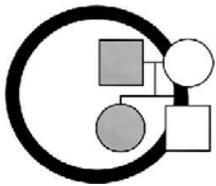


Vom (Epi-)Genotyp zur personalisierten Medizin

Monogene Erbkrankheiten: + Modell-Charakter
- (sehr-extrem) selten



Komplexe Krankheiten: + (sehr) häufig
- genetisch heterogen,
selten „major genes“



„Direct to Consumer“ - Gentests



23andMe genetics just got personal.

[sign in](#) | [claim codes](#) | [blog](#) | [help](#)

Search 23andMe

[our service](#)

[genetics 101](#)

[for the experts](#)

[store](#)

[about us](#)

gene journal

gene journal

[order now](#)

[try a demo](#)

ancestry

family inheritance

genome labs

how it works

Take

The Genot

ORGANISATIONEN DER ÄRZTESCHAFT

Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik

Gentests über das Internet

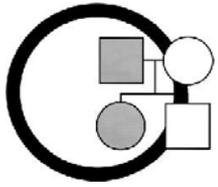
Schweizerische Ärztezeitung | Bulletin des médecins suisses | Bollettino dei medici svizzeri | 2009;90: 9

odds Calculator

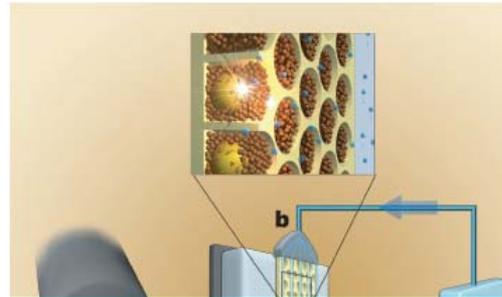
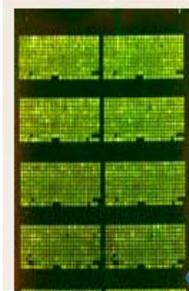
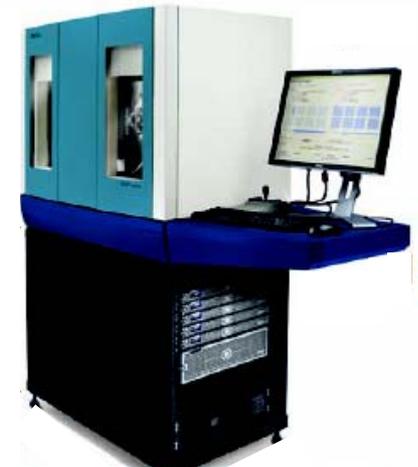
The 23andMe Odds Calculator helps you put it all in perspective, allowing you to combine genetic information, age, and ethnicity to get an idea of which common health concerns are most likely to affect a person with your genetic profile. While the Odds Calculator is neither a medical diagnostic nor a substitute for medical advice, it

Speed Genes

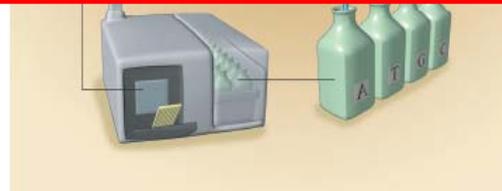
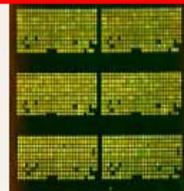


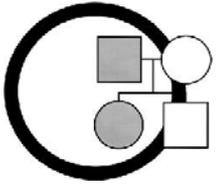


Next Generation Sequencing „massively parallel sequencing“



**Genom-Sequenzierung
Charakterisierung aller Mendel'schen Erbrkrankheiten**





Es ist nicht alles Euchromatin, was glänzt...

