

Angebot und Nachfrage: Die Entwicklung von Gentests



Dr. Eva Fisher
Geschäftsstelle der
Gendiagnostik-Kommission
Robert Koch-Institut



Themen

- Welche (neuen) genetischen Tests werden heute in der klinischen Praxis eingesetzt?
- Wofür werden diese Tests eingesetzt?
- Welche Entwicklungen gibt es?



Totalsequenzierung des menschlichen Genoms

Noonan-Syndrom

Diagnostische Odyssee 2004-2010

- Welche Ursache?
- Welche medizinische Behandlungsmöglichkeit?
- Welche Lebenserwartung hat mein Kind?
- Wie kann ich es am besten gezielt fördern?



Christian und seine Mutter 2012 ©NPR

- Christian kann jetzt Medikamente einnehmen, die sein Wachstum unterstützen
- Seine Eltern wissen, dass er keine plötzlichen lebensbedrohlichen Symptome erleiden wird
- Seine Eltern wissen, dass sie nur ein sehr geringes Risiko haben, ein zweites Kind mit dieser Erkrankung zu bekommen

Es gibt keine Therapie ...

Voraussetzungen für die Totalsequenzierung

- Menschen müssen informiert sein
- Beratungskompetenz
- Kooperation von Ärzten und Naturwissenschaftlern (Bioinformatikern)



Spezifische (zielgerichete) Sequenzierung



PraenaTest (Trisomie 21)

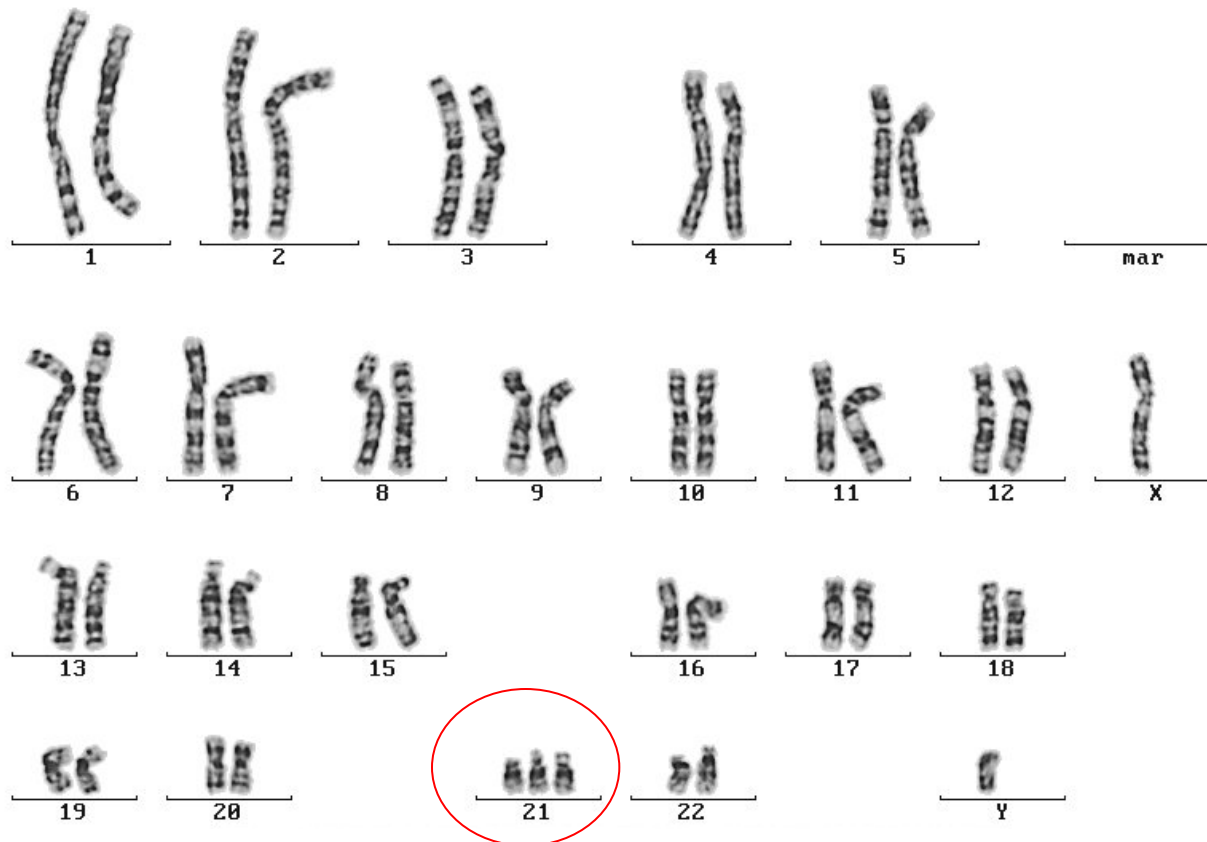
Erstmals kann ohne ein eingriffsbedingtes Komplikationsrisiko für die Schwangere oder den Fetus ein definitiver genetischer Befund erhoben werden.

(Wolfram Henn, Humangenetiker)

- Für die einen ein Selektionstest ...
- Für die anderen die Verhinderung ungewollter Aborte ...



Karyogramm



47,XY,+21



Chronologie

- 1997 Nachweis freier fetaler DNA in mütterlichem Blut
- 2009 LifeCodexx und GATC Biotech beginnen mit der Entwicklung der NIPD Technik
- 2010 Förderung durch das BMBF (Fördersumme 230.000 €)
- 2011 Patentierung des Tests (Fa. Sequenom /YM Dennis Lo Universität Hongkong), Zulassung in den USA („MaterniTest21“)
- 2011-2012 Prospektive multizentrische Pilotstudie mit >500 Probandinnen aus mehreren Pränataldiagnostik-Zentren in der Schweiz und in Deutschland
- 2012 Zulassung in der Schweiz, Österreich und Deutschland (Widerstand seitens verschiedener Institutionen und Organisationen, Bsp. Rechtsgutachten im Auftrag des Bundestagsabgeordneten Hüppe von Prof. Ferdinand Gärditz)
- 2012
- Weitere klinische Studien zur Testvalidität auch bei jüngeren Schwangeren mit niedrigerem Risiko, bei Zwillingschwangerschaften und bei IVF
 - Entwicklung neuerer kostengünstigerer Sequenziertechnologien

Testverfahren

ab 4. SSW befindet sich fetale DNA frei im Plasma der Mutter

Plasmagewinnung



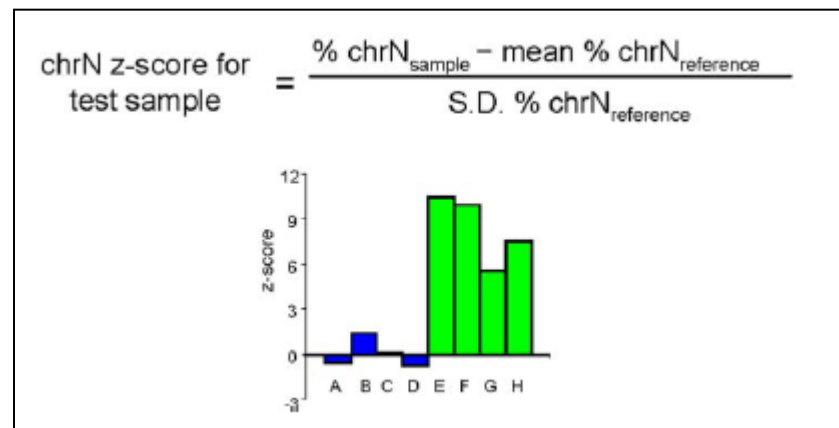
Isolierung der freien DNA (maternal, fetal (2-40%))



Vervielfältigung der DNA (=Amplifikation) und Sequenzierung spezifischer Bereiche des Chromosom 21



Quantifizierung der DNA-Menge



Nächster Schritt: pränatale Totalsequenzierung ?

RESEARCH ARTICLE

GENOMICS

Noninvasive Whole-Genome Sequencing of a Human Fetus

Jacob O. Kitzman,^{1*} Matthew W. Snyder,¹ Mario Ventura,^{1,2} Alexandra P. Lewis,¹ Ruolan Qiu,¹ LaVone E. Simmons,³ Hilary S. Gammill,^{3,4} Craig E. Rubens,^{5,6} Donna A. Santillan,⁷ Jeffrey C. Murray,⁸ Holly K. Tabor,^{5,9} Michael J. Bamshad,^{1,5} Evan E. Eichler,^{1,10} Jay Shendure^{1*}

Analysis of cell-free fetal DNA in maternal genetic diagnostics. Previous studies have inherited mutations, or to genotyping com through chorionic villus sampling. Here, we haplotyping, and deep sequencing of mate of a human fetus at 18.5 weeks of gestatio with 98.1% accuracy. Furthermore, 39 of 4 with limited specificity. Subsampling these dicate that parental haplotype blocks of ~ plasma DNA is sufficient to substantially ultradeep sequencing of maternal plasma D genome-wide. Although technical and ana inherited variation and de novo mutations and dominant Mendelian disorders.

Juni 2012



The screenshot shows a web browser window displaying a PubMed article. The address bar shows the URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763444. The page header includes the NCBI logo and search options. The article title is "Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome." by Fan HC, Gu W, Wang J, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Quake SR. The abstract is visible, starting with "The vast majority of prenatal genetic testing requires invasive sampling. However, this poses a risk to the fetus, so one must make a decision that weighs the desire for genetic information against the risk of an adverse outcome due to hazards of the testing process. These issues are not required to be coupled, and it would be desirable to discover genetic information about the fetus without incurring a health risk. Here we demonstrate that it is possible to non-invasively sequence the entire prenatal genome. Our results show that molecular counting of parental haplotypes in maternal plasma by shotgun sequencing of maternal plasma DNA allows the inherited fetal genome to be deciphered non-invasively. We also applied the counting principle directly to each allele in the fetal exome by performing exome capture on maternal plasma DNA before shotgun sequencing. This approach enables non-invasive exome screening of clinically relevant and deleterious alleles that were paternally inherited or had arisen as de novo germline mutations, and complements the haplotype counting approach to provide a comprehensive view of the fetal genome. Non-invasive determination of the fetal genome may ultimately facilitate the diagnosis of all inherited and de novo genetic disease." The page also shows related citations in PubMed, including "Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus" and "Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancy".

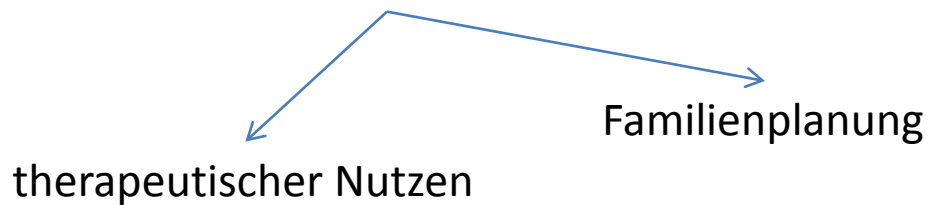


Attribute genetischer Tests

molekulargenetisch

Keimbahn

diagnostisch



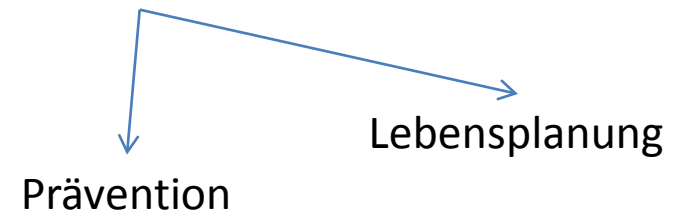
spezifisch

klinisch nutzbar

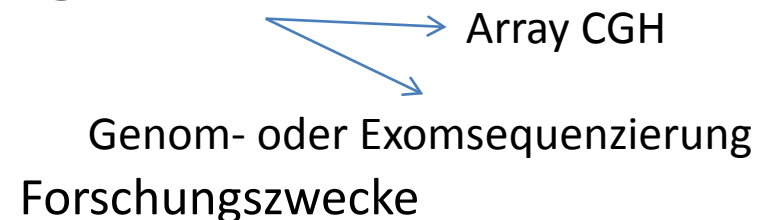
chromosomal

somatisch

prädiktiv



generalisiert



Wofür ist genetische Diagnostik sinnvoll?

➤ seltene (monogen)

- | | |
|---|----------|
| ▪ Mukoviszidose (od. zystische Fibrose) | 1:2.000 |
| ▪ Hämophilie | 1:10.000 |
| ▪ Morbus Huntington | 1:20.000 |

➤ häufige (polygen, Gen-Umwelt-Interaktion)

- Koronare Herzerkrankung
- Typ 2 Diabetes
- Adipositas
- Alzheimer
- Rheumatoide Arthritis
- Krebs
-

Mit Ausnahme für wenige familiär geprägte Typen derzeit keine ausreichende Evidenz

Nutzen und Grenzen genetischer Tests

| Anwendung | Möglicher Nutzen | Grenzen |
|---|--|--|
| Molekulare Charakterisierung seltener genetischer Erkrankung | Klare Diagnose, Therapie? Familienplanung | Ungewollte bzw. unerwartete Nebenbefunde |
| Pharmakogenetik | Art / Dosierung von Medikamenten | Klinischer Nutzen bisher nur in wenigen Fällen evaluiert |
| Präimplantations- und Pränatal Diagnostik | Diagnose/Ausschluss einer genet. Erkrank. | ethische Probleme |
| Untersuchung auf Anlageträgerschaft seltener schwerwiegender genetischer Erkrankungen | Familienplanung | Aufklärung |
| Molekulare Charakterisierung häufiger Erkrankungen | Krankheits-Prävention | Klinischer Nutzen mit Ausnahmefällen nicht erwiesen |



Ausblick



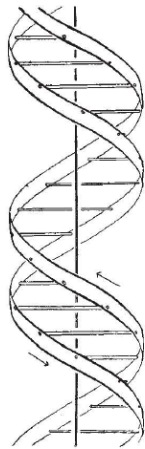
DNA - Chromosom - Genom...

No. 4356 April 25, 1953

NATURE

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid



This figure is purely schematic. The two ribbons symbolize the phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases joining the chains. The vertical line marks the fibre axis.



Nobelpreisträger 1962

G Guanin
A Adenosin
T Tyrosin
C Cytosin

Human Genome Project 1991 - 2001



3,3 Milliarden Buchstaben

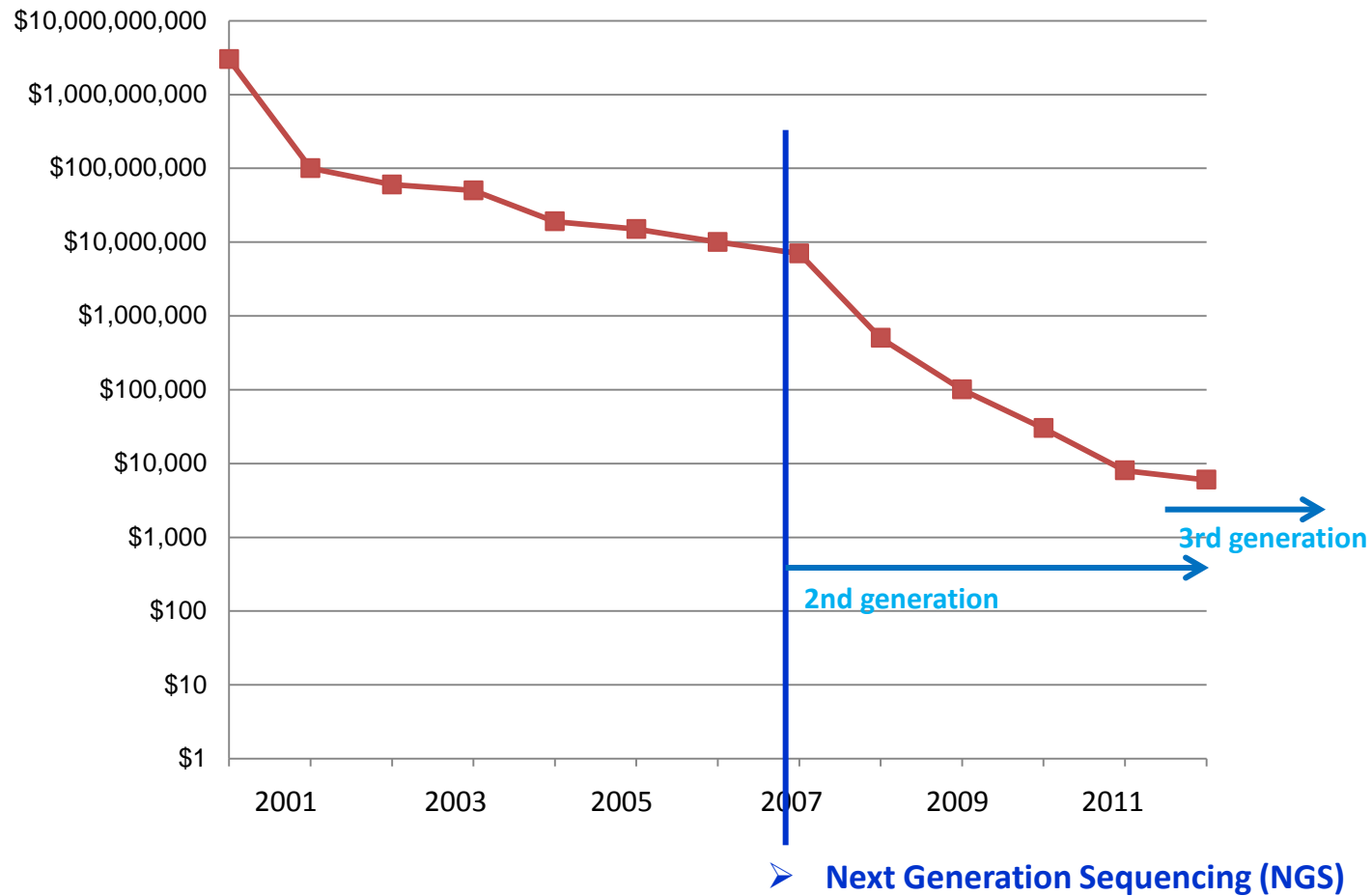


ca. 12.000 Bände
(800 Seiten, 350 Wörter/Seite)





Kosten der Totalsequenzierung





Archon X-Preis Wettbewerb

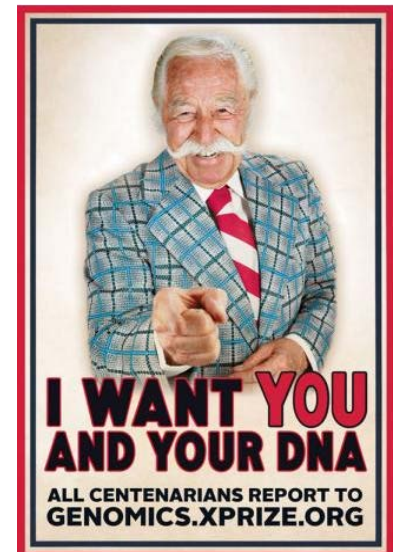
1000 \$ - Genome Competition

“\$10 Million given to the first team to successfully sequence the whole genome of 100 subjects within 30 days at a maximum cost of \$1,000 per genome, at an error rate no greater than 1 per million base pairs, and achieves best-in-class requirements for the following prize categories: Accuracy, Completeness and Haplotype Phasing.”

Termin: September 2013

Getting close to 'medical-grade' genomes

The X PRIZE Foundation mission is to bring about “radical breakthroughs for the benefit of humanity” through incentivized competition



„Genomische“ Blick auf die Medizin

DNA Sequenz



Charakterisierung einzelner Gene und ihrer Variation



Funktion von Genen und ihrer Variation



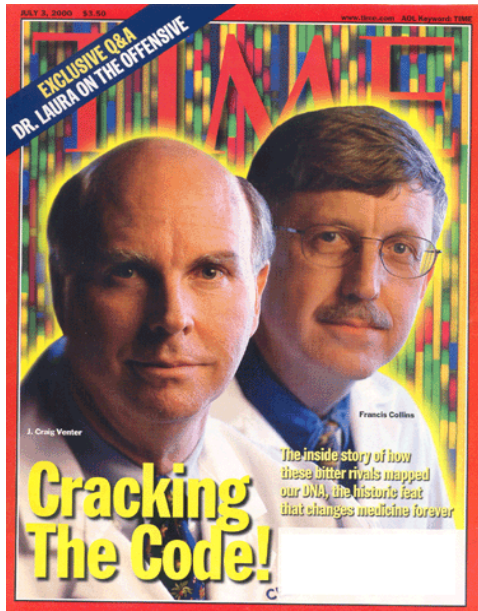
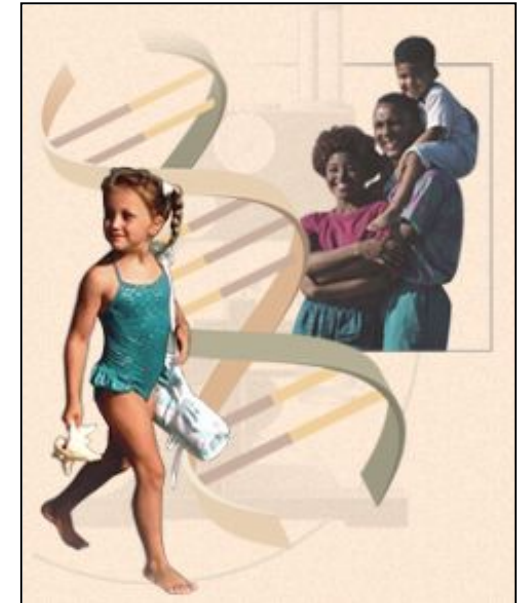
Krankheitsgeschehen

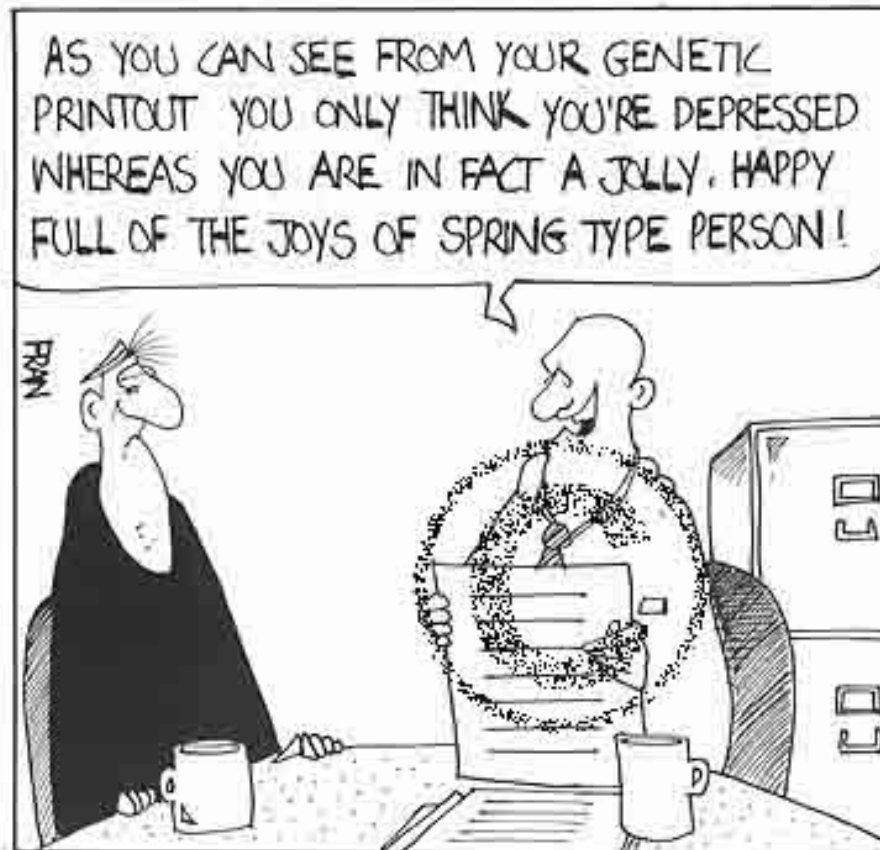


Prävention



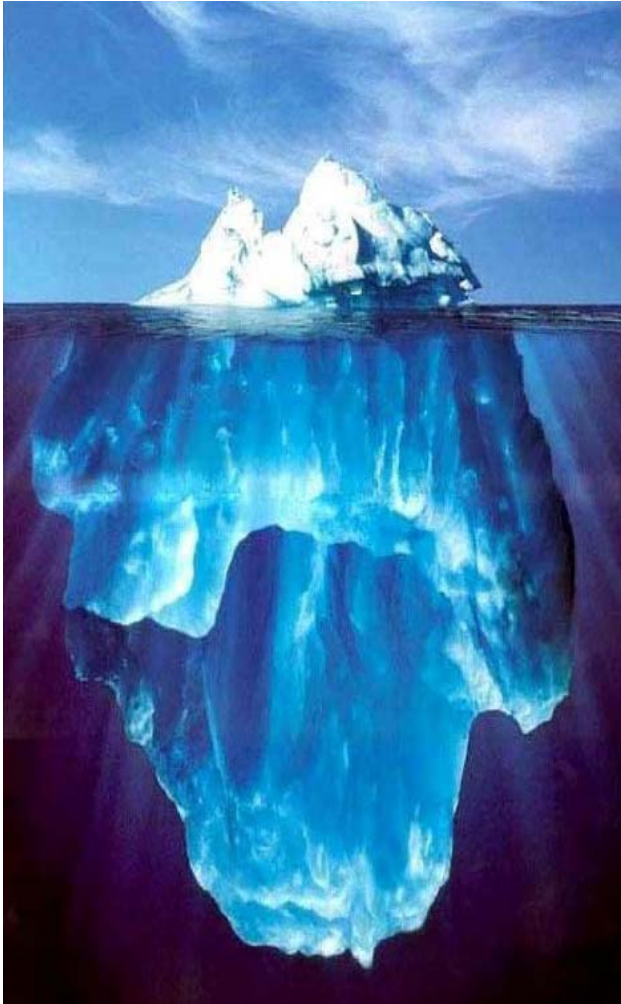
Therapie







Ausblick



- unkomplettes Wissen über ~25.000 Gene
- Identifizierung seltener genetischer Risikovarianten
- Genregulation
- Funktion (Plausibilität)
- Wissenstransfer („personalisierte Medizin“)

Genomics

Transcriptomics

Epigenomics

Proteomics

Metabolomics

Pharmacogenomics



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !