

Humangenetik heute und morgen – Realität und Utopie

Jörn Bullerdiek, Zentrum für Humangenetik
Universität Bremen

(gestern

Humangenetik heute und morgen – Realität und Utopie

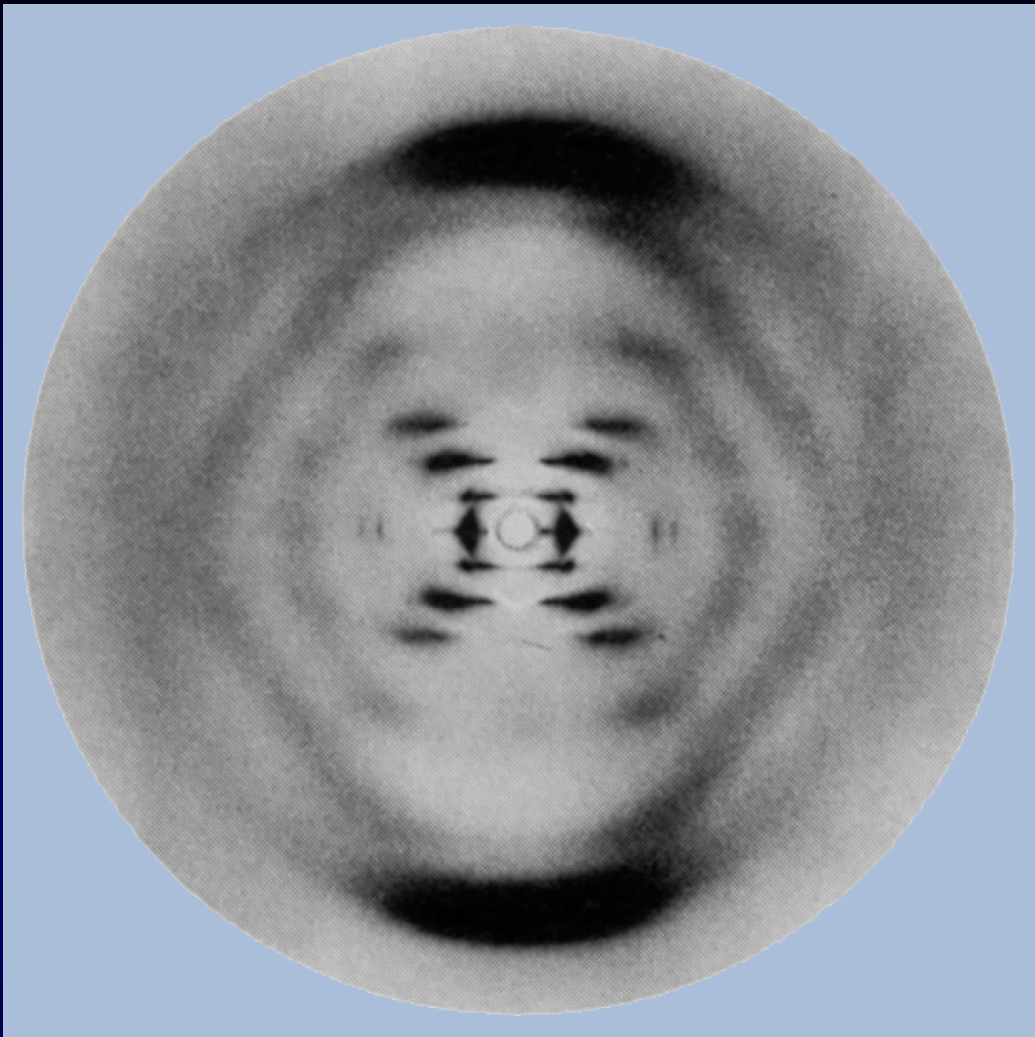
Jörn Bullerdiek, Zentrum für Humangenetik
Universität Bremen



Rosalind Elsie Franklin

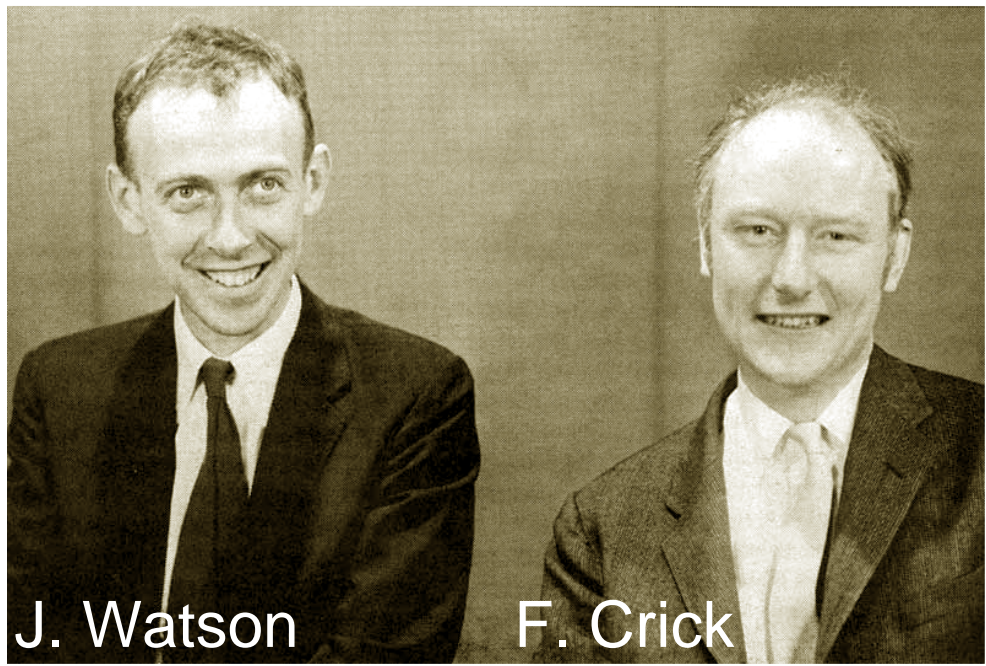
geb. 25. Juli 1920, London

gest. 1958, London



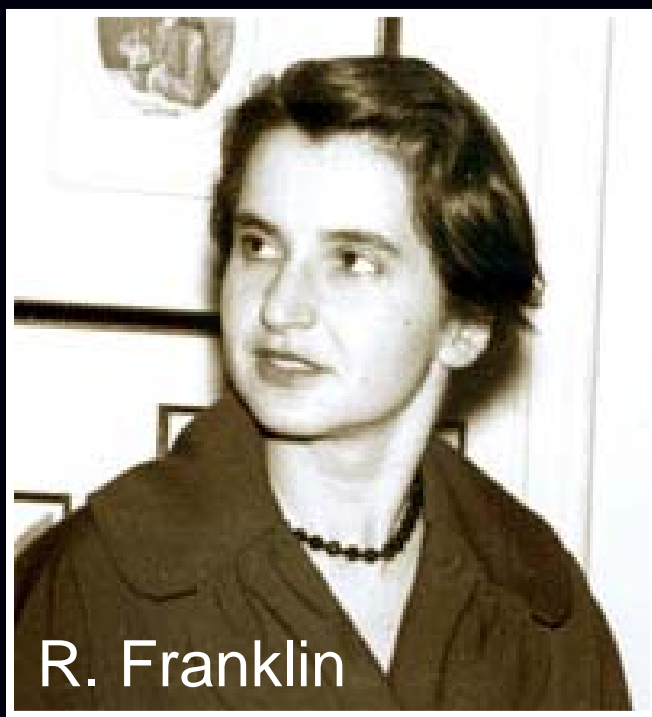
Rosalind Franklins
Diagnose:
Ovarialkarzinom

- familiäre Belastung
- beruflich bedingte Strahlenexposition

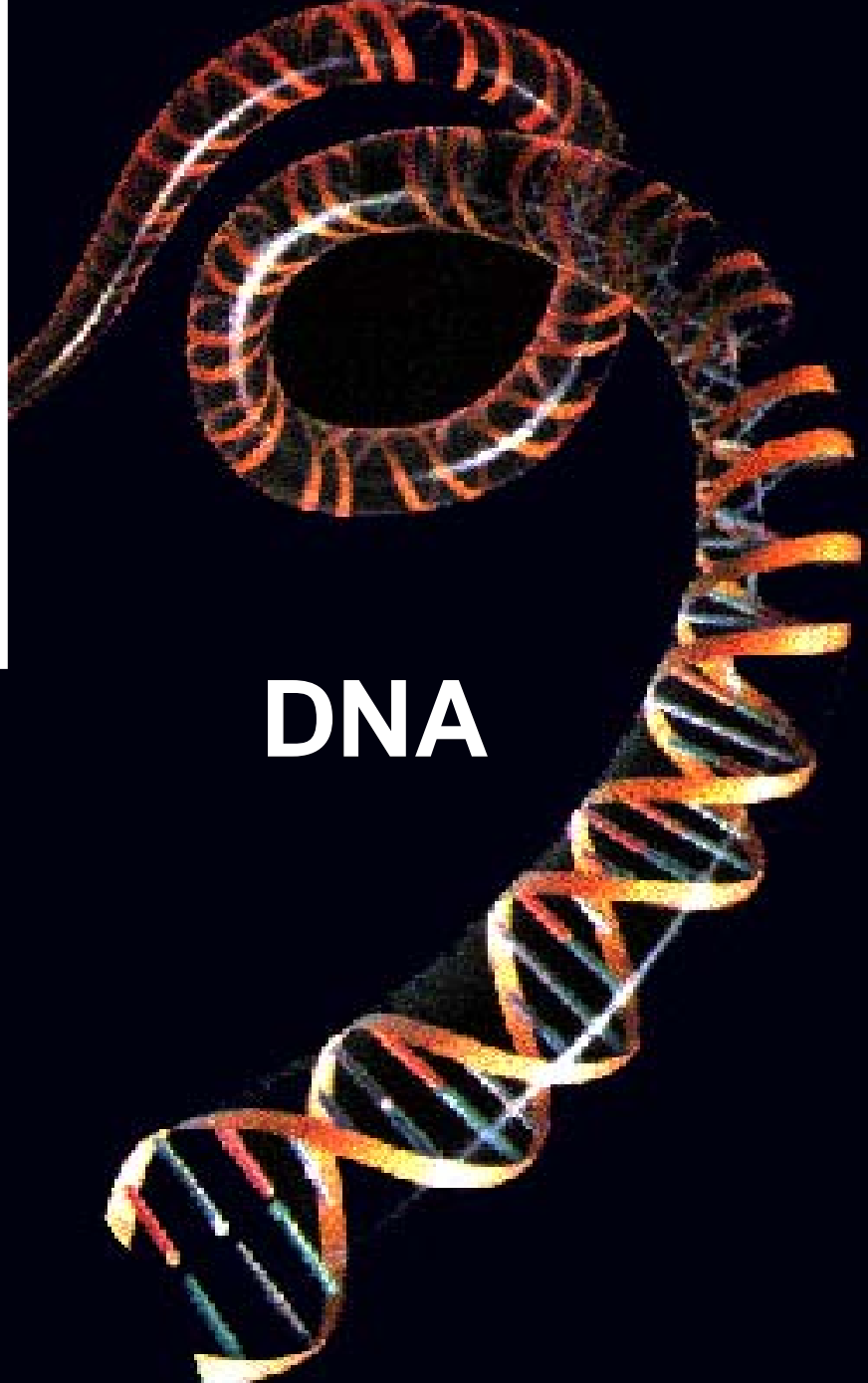


J. Watson

F. Crick



R. Franklin



DNA

6,24 Milliarden Basenpaare auf 46 Chromosomen.
Darin enthalten die Baupläne für ca. 25.000 Gene.



Humangenetik heute und morgen – Realität und Utopie

Jörn Bullerdiek, Zentrum für Humangenetik
Universität Bremen



A movie poster for the film 'Gattaca'. It features a man and a woman in a futuristic, blue-lit environment. The woman is in the foreground, looking down with a hand near her face. The man is behind her, looking forward. The background is dark with blue light streaks and a starry pattern.

UM ZU
ÜBERLEBEN
BRAUCHST
DU DIE
BESTEN
GENE!

GATTACA

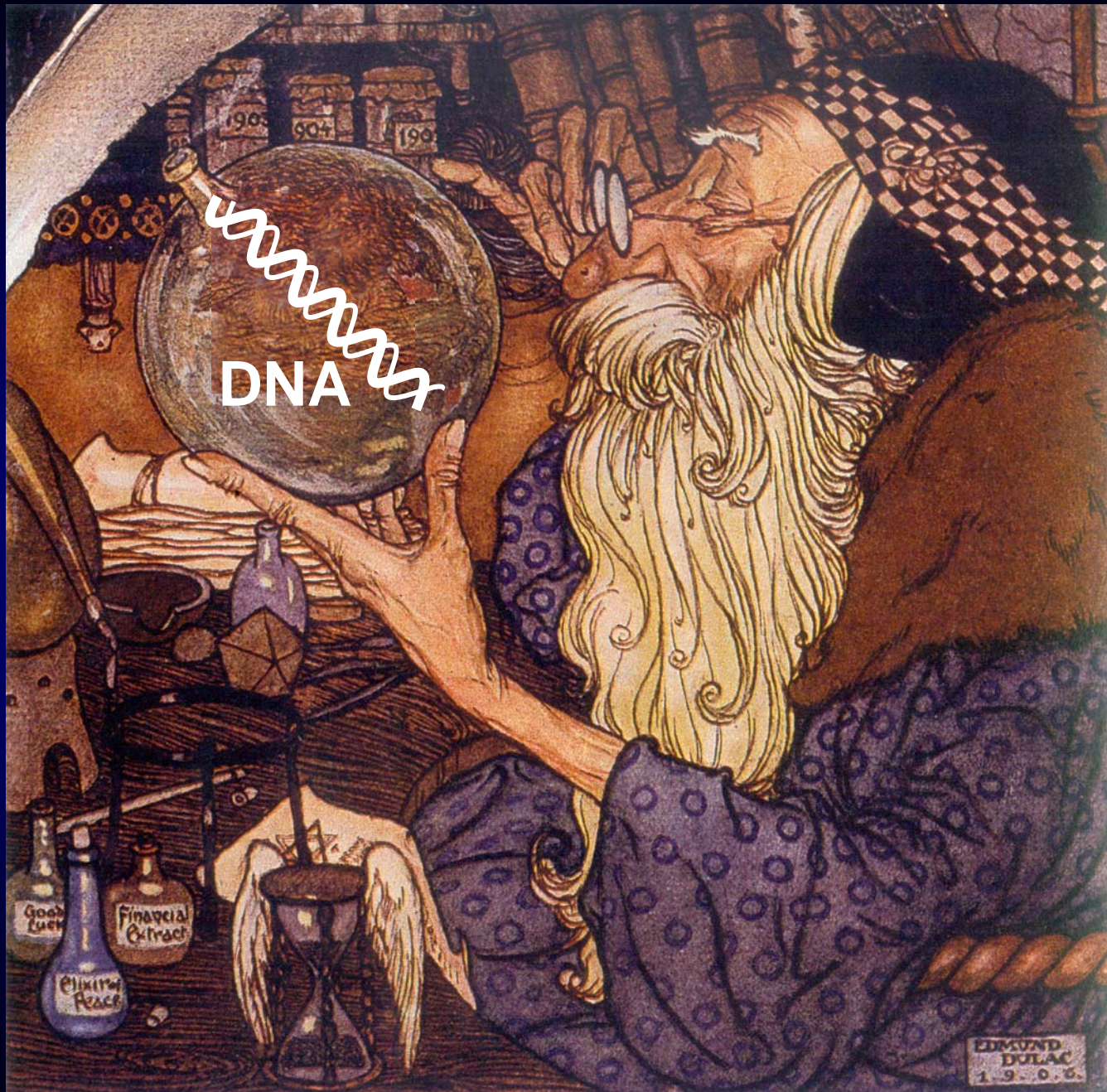


Neurologisches Risiko: 60%.

Depressive Veranlagung: 42%.

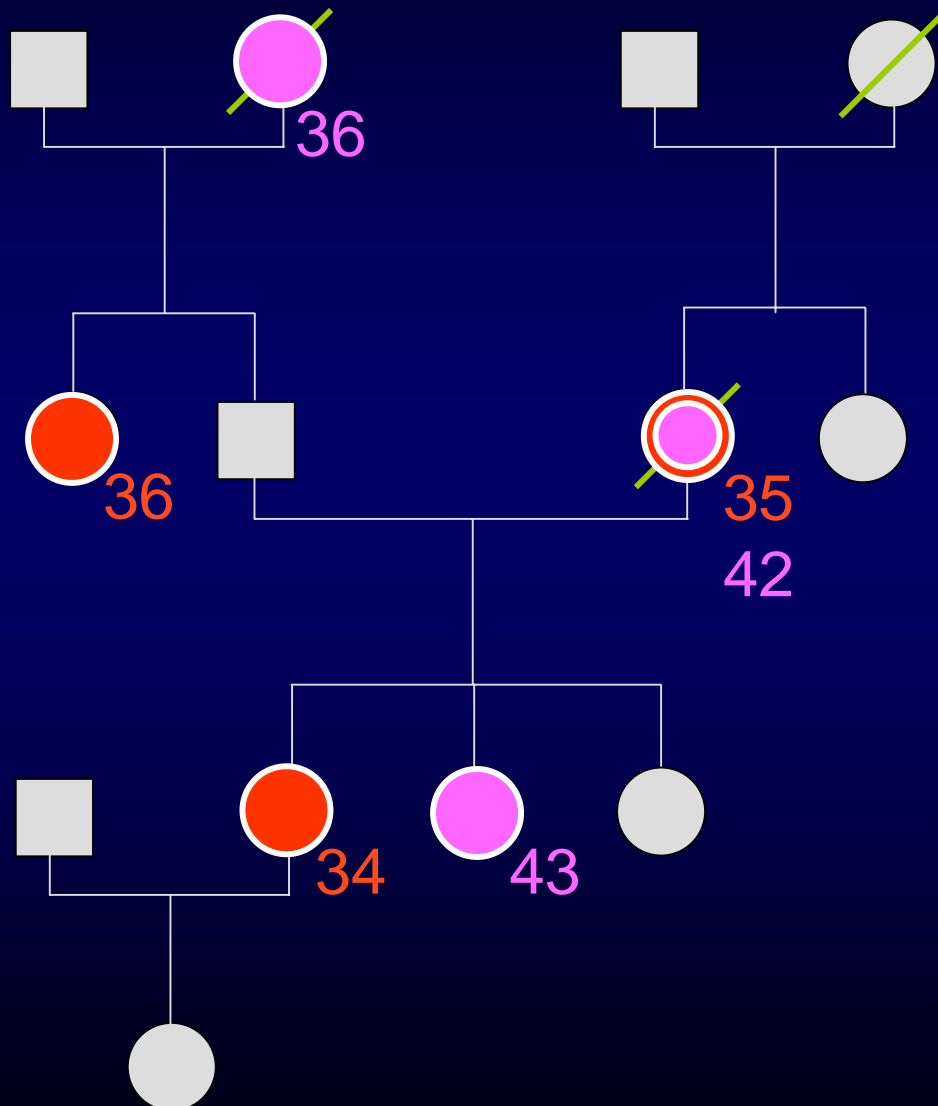
Prädiktive Diagnostik im 16. Jahrhundert





Krebs als Krankheit der Gene

- es gibt vererbare Dispositionen für Krebserkrankungen, die bei den häufigen Tumorerkrankungen aber nur eine untergeordnete Rolle spielen
- nahezu alle Tumoren beruhen auf Veränderungen der Erbinformation in Zellen, die sich während des Lebens ereignet haben



Auftreten von Mamma- und Ovarial-Karzinomen in einer Familie mit *BRCA1*-Mutation

- Mamma-Karzinom
- Ovarial-Karzinom

Die Zahlen neben den betroffenen Frauen geben das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose an.

*nach Berry et al.,
JNCI 89, 227-238, 1997*



A human karyotype showing 22 pairs of autosomes and the X and Y sex chromosomes. The chromosomes are arranged in four rows. The first row contains pairs 1-5, the second row 6-12, the third row 13-18, and the fourth row 19-22, X, and Y. Three specific locations are highlighted with red boxes and arrows: **p53** on chromosome 17, **BRCA2** on chromosome 13, and **BRCA1** on chromosome 17. The text 'Li Fraumeni Syndrom' is written below the **p53** label.

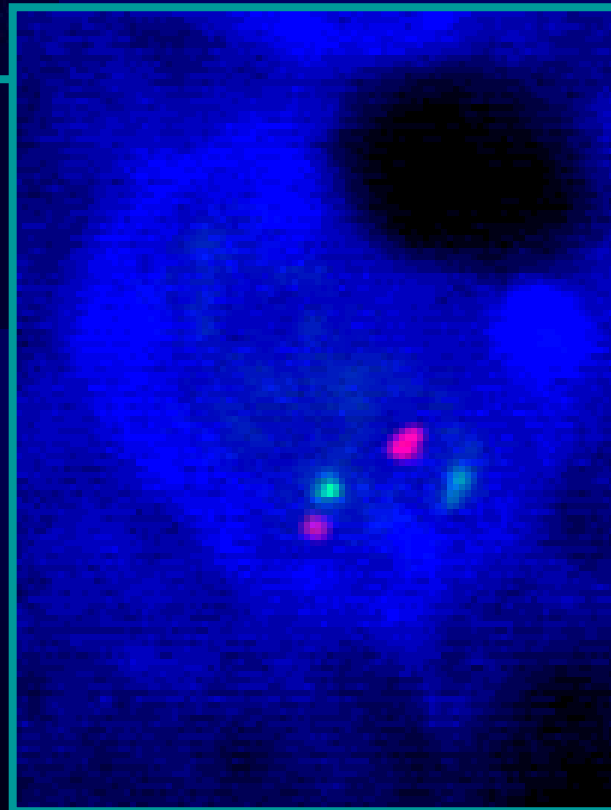
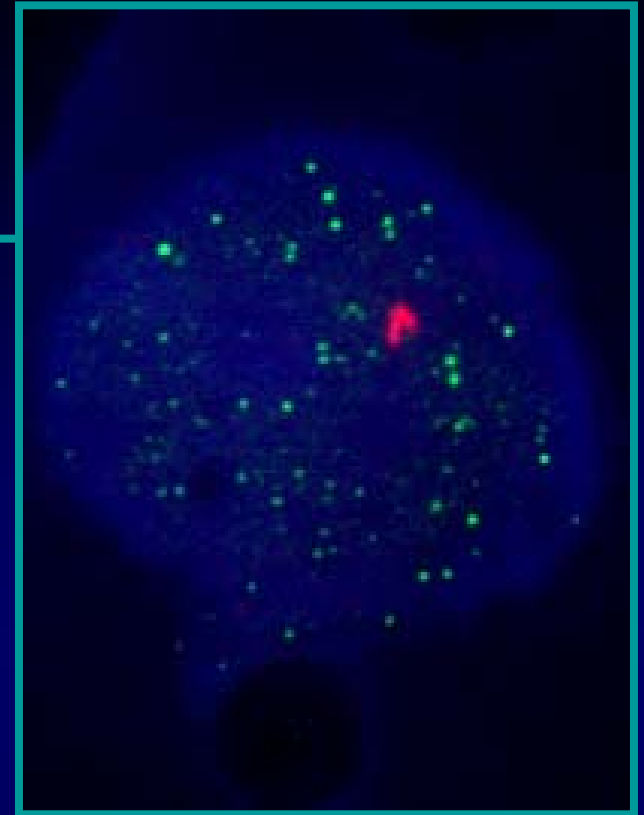
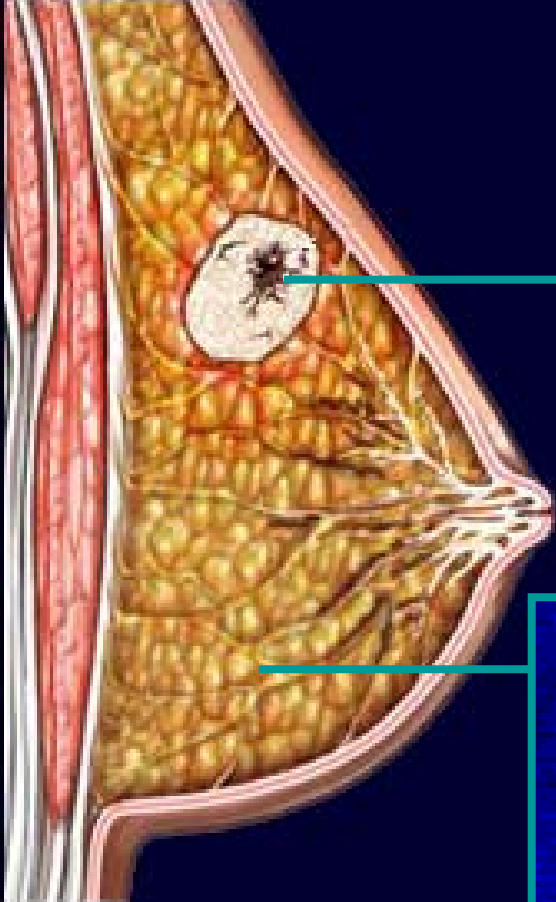
p53
Li Fraumeni Syndrom

BRCA2

BRCA1

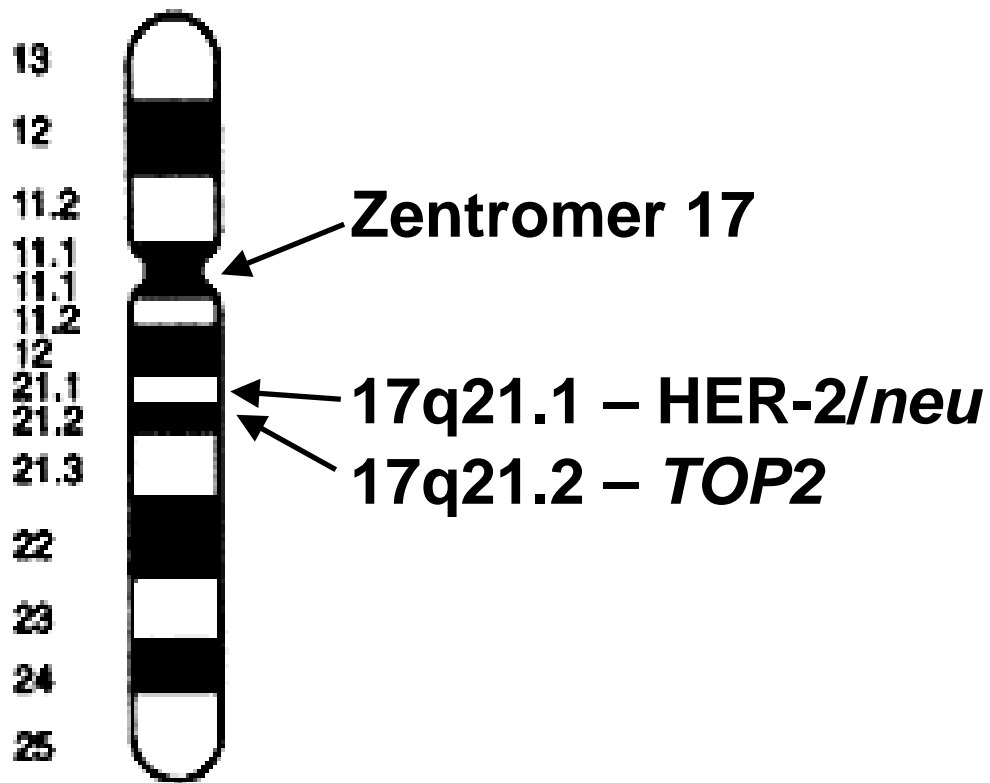
Krebs als Krankheit der Gene

- es gibt vererbare Dispositionen für Krebserkrankungen, die bei den häufigen Tumorerkrankungen aber nur eine untergeordnete Rolle spielen
- nahezu alle Tumoren beruhen auf Veränderungen der Erbinformation in Zellen, die sich während des Lebens ereignet haben



Her2/neu-Amplifikation:
ca. 30% der Brustkrebs-
erkrankungen

Topoisomerase II



Chromosom 17

- Lokalisation auf Chromosom 17, Bande 17q21-q22
- Schlüsselenzym bei der DNA-Replikation
- Molekulare Zielsequenz für Anthrazykline

Humangenetik

```
graph LR; A[Humangenetik] --- B[Keimbahn: vererbare Erkrankungen und Dispositionen für Erkrankungen, zum Teil Interaktion mit Umwelt]; A --- C[somatische Mutationen: hauptsächlich relevant für Tumorerkrankungen];
```

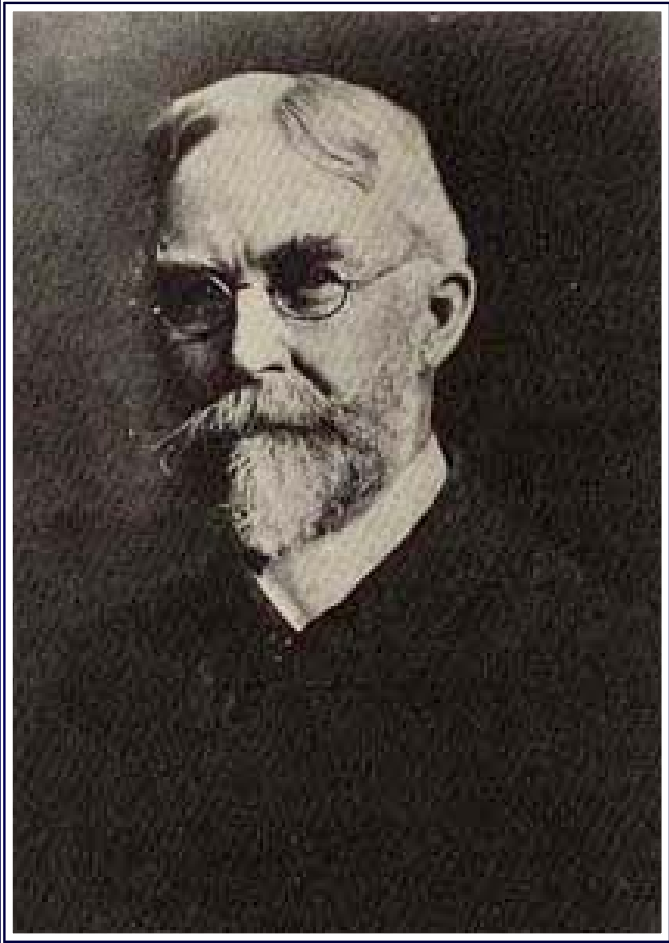
Keimbahn:
vererbare Erkrankungen
und Dispositionen für
Erkrankungen, zum Teil
Interaktion mit Umwelt

somatische Mutationen:
hauptsächlich relevant für
Tumorerkrankungen

Keimbahn:
vererbare Erkrankungen
und Dispositionen für
Erkrankungen, zum Teil
Interaktion mit Umwelt

monogen





Chorea Huntington

George Huntington

Chorea Huntington

Die Chorea Huntington (synonym: Chorea, Veitstanz) ist eine Krankheit mit autosomal dominantem Erbgang und vollständiger Penetranz. Sie tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 10.000 auf.

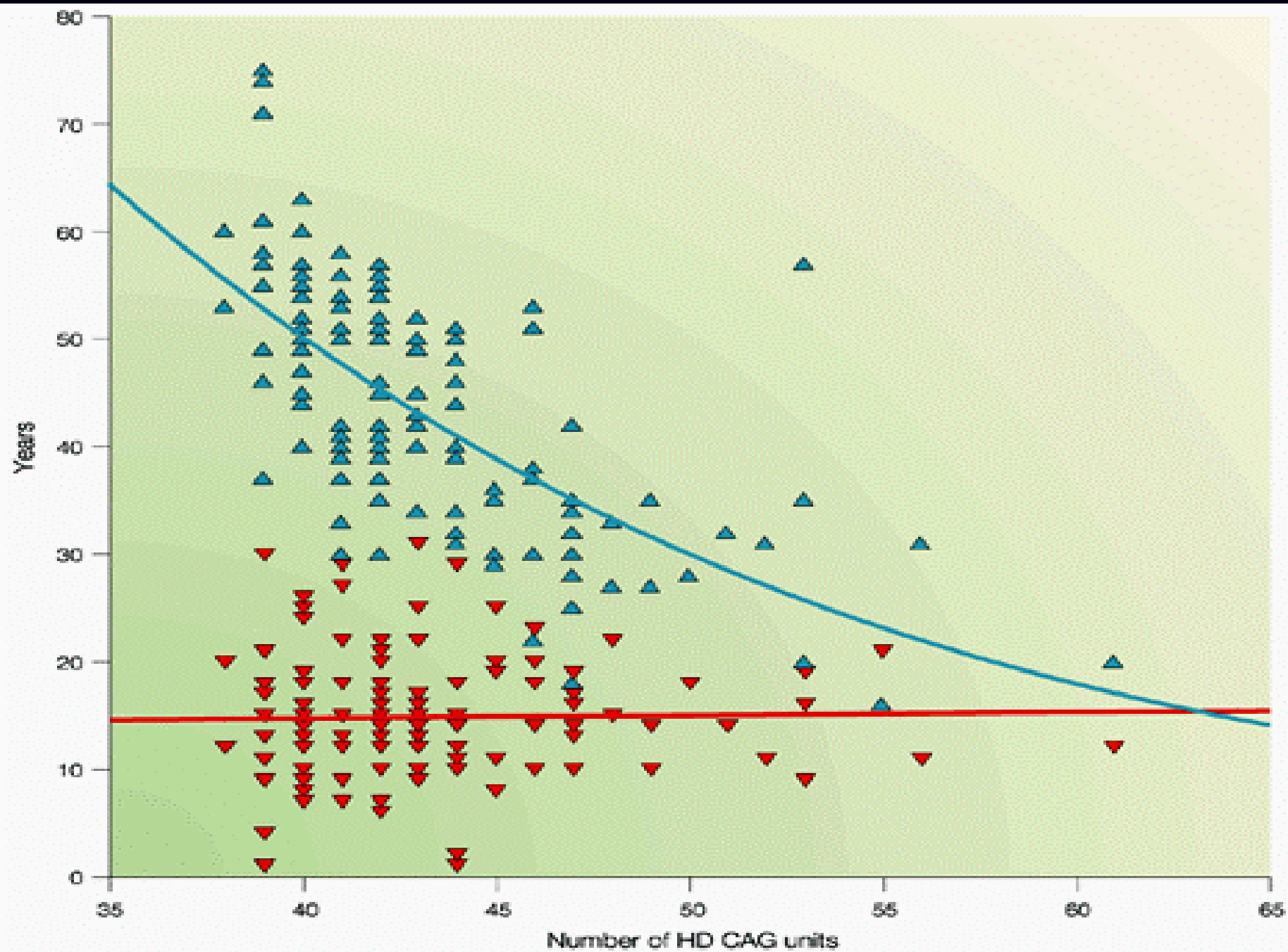
Chorea Huntington

Die Chorea Huntington ist eine Nervenerkrankung, die zu unkoordinierten, plötzlichen und asymmetrischen Bewegungen (Veitstanz) und einem progressiv verlaufenden geistigen Verfall führt. Vom Gendefekt betroffene Personen erkranken immer, der Beginn liegt dabei meistens zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, die Krankheit schreitet progressiv voran und führt wenige Jahre nach dem Ausbruch zum Tod.

Der genetische Test kann Informationen bezüglich einer möglichen Familienplanung liefern, wegen fehlender Heilungsmöglichkeiten ist sein Nutzen aber insgesamt ambivalent zu beurteilen.

Normalerweise hat das Huntingtin-Gen 10 - 34 Repeats, bei den von der Chorea Huntington Betroffenen findet sich eine Repeat-Vergrößerung auf in der Regel 37 - 65 Trinucleotide.

Begriff der **Prädiktiven Diagnostik**



Keimbahn:
vererbare Erkrankungen
und Dispositionen für
Erkrankungen, zum Teil
Interaktion mit Umwelt

monogen

polygen und/oder
multifaktoriell

JOB INTERVIEW 2010

„YOUR DNA CHIP WILL TELL US
IF YOU HAVE A PREDISPOSITION TO
CERTAIN ILLNESSES, OUR LAB TECHS
ARE TRYING TO ISOLATE "THE
WILLING TO WORK LONG HOURS FOR
LITTLE PAY" GENE...

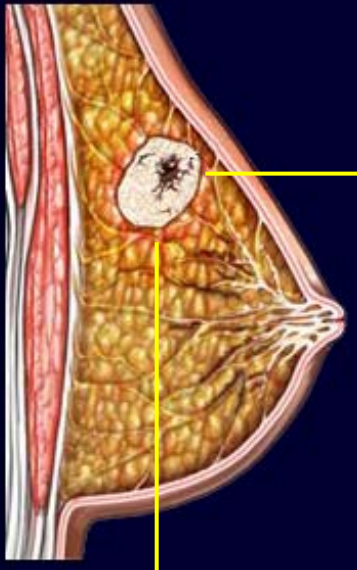


Humangenetik

```
graph LR; A[Humangenetik] --- B[Keimbahn: vererbare Erkrankungen und Dispositionen für Erkrankungen, zum Teil Interaktion mit Umwelt]; A --- C[somatische Mutationen: hauptsächlich relevant für Tumorerkrankungen];
```

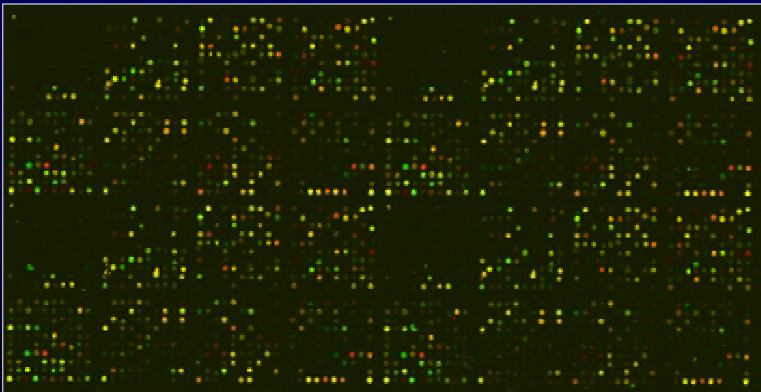
Keimbahn:
vererbare Erkrankungen
und Dispositionen für
Erkrankungen, zum Teil
Interaktion mit Umwelt

somatische Mutationen:
hauptsächlich relevant für
Tumorerkrankungen

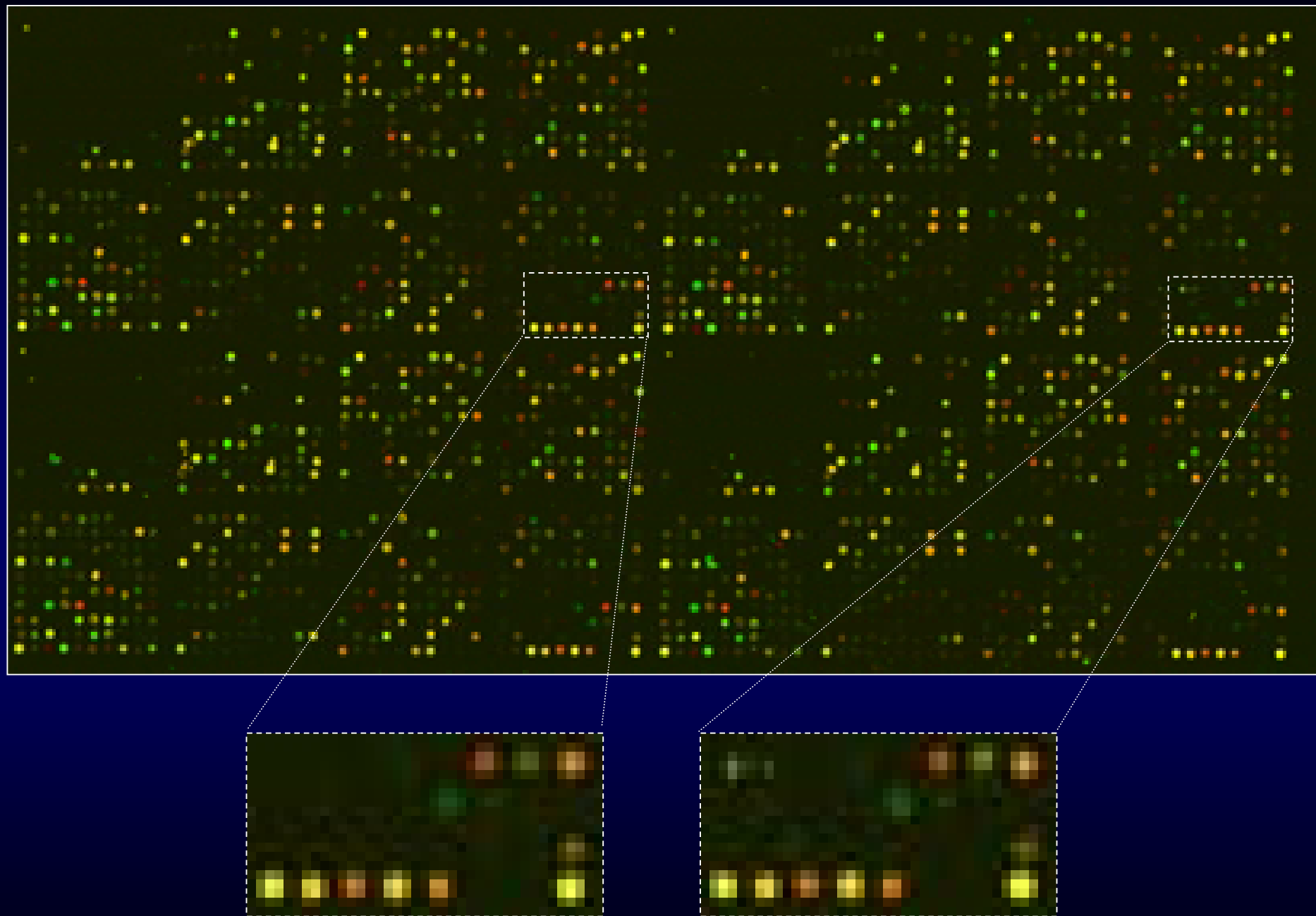




Histomorphologie

**Expression-
Profiling**



molekulare
Typisierung:
• Metastasierung
• Ansprechen
auf Therapie



Firma	Testname	Produkt
 <p>Redwood City, USA</p>	<p>Oncotype DX</p>	<p>Service, \$ 3.400</p>
 <p>Amsterdam, NL</p>	<p>Mammaprint</p>	<p>Service, Euro 1.650</p>

Oncotype DX

Proben von 668 Mamma-Karzinomen

alle ER-positiv, alle Tamoxifen-Behandlung

Oncotype DX

Proben von 668 Mamma-Karzinomen

alle ER-positiv, alle Tamoxifen-Behandlung

Ausgang: 250 potentiell relevante Gene,
davon 16 mit hohem Vorhersagewert ausgewählt
(Publikation als Konferenz-Report!)

Oncotype DX

Proben von 668 Mamma-Karzinomen
alle ER-positiv, alle Tamoxifen-Behandlung

Ausgang: 250 potentiell relevante Gene,
davon 16 mit hohem Vorhersagewert ausgewählt

drei Risikogruppen: niedrig, mittel und hoch

in der Hochrisikogruppe Metastasierung innerhalb von
10 Jahren bei 30,5% der Pat. vs. 6,8% in der Gruppe mit
niedrigem Risiko

Q: Which patients are appropriate for the *Oncotype DX* assay?

A: *Oncotype DX* is validated for newly diagnosed breast cancer patients who will be treated with tamoxifen and whose disease is...

Stage I or II

Node negative

Estrogen receptor positive

and who will be treated with tamoxifen.

Homepage, Genomic Health

I went to see Stephen and said “Listen, I have a beautiful tumor collection here in Amsterdam,...” Bernards recalls.

Science 303, 2004

Mammaprint

Proben von 117 Mamma-Karzinomen

alle Patientinnen unter 53 Jahre alt

Mammaprint

Proben von 117 Mamma-Karzinomen

alle Patientinnen unter 53 Jahre alt

Ausgang: nahezu alle Gene (ca. 25.000),
davon 70 mit hohem Vorhersagewert ausgewählt
(Veröffentlichung als Originalarbeit mit peer review)

Mammaprint

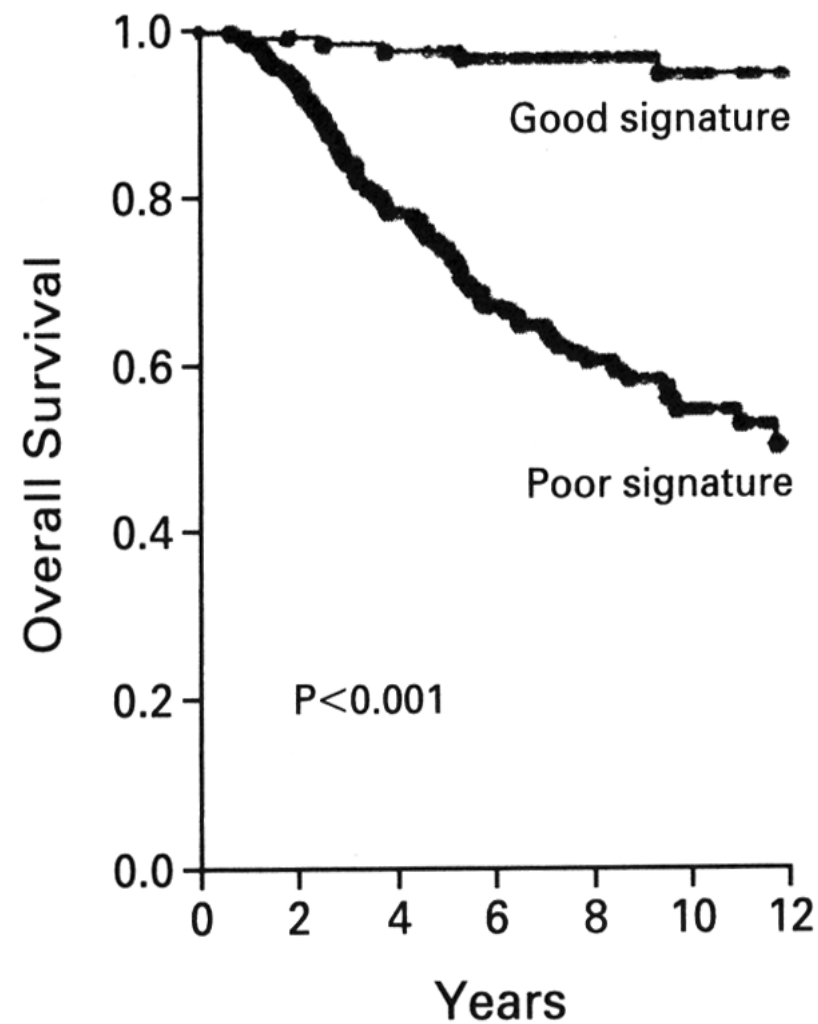
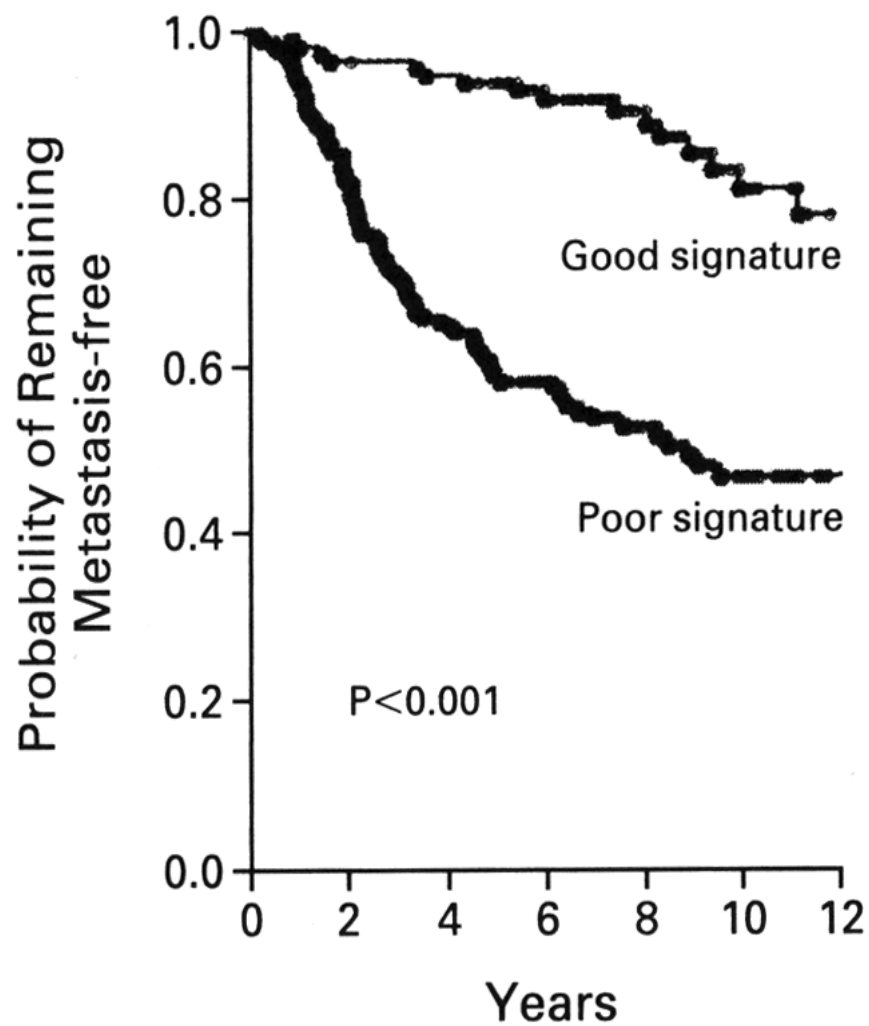
Proben von 117 Mamma-Karzinomen

alle Patientinnen unter 53 Jahre alt

Ausgang: nahezu alle Gene (ca. 25.000),
davon 70 mit hohem Vorhersagewert ausgewählt

zwei Risikogruppen: gute und schlechte Prognose

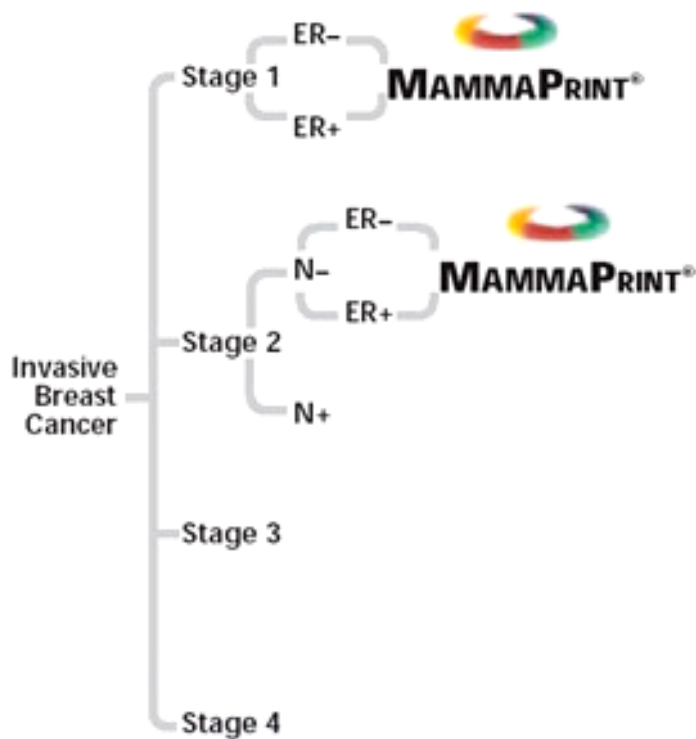
in der Gruppe mit schlechter Prognose Metastasierung
innerhalb von 10 Jahren bei 56% der Pat. vs. 13% in
der Gruppe mit guter Prognose



aus: Van de Vijer et al., N. Engl. J. Med. 347, 2002

MammaPrint® applies only to patients who meet the following criteria:

- Below age 55
- Stage I invasive breast cancer with ER+ or ER-
- Stage II invasive breast cancer with ER+ or ER- and lymph node negative



Vollendung der groben Karte des Erbguts:

26.6.2000: Ansprache von Clinton & Blair



„Der Mensch kann zum ersten Mal
in Gottes Schöpfungsplan lesen.“