

Prävention mit genetischer Diagnostik

Persönliche genetische Risiken erkennen und frühzeitig Vorsorgen

Vorsorgendes (präventives) Handeln ist ein essenzieller Baustein zum Erhalt der Gesundheit. Nur wer seine genetischen Risikofaktoren kennt, kann durch Früherkennungs- sowie Präventivmaßnahmen aktiv dazu beitragen den Ausbruch einer Erkrankung vorzubeugen oder den Verlauf positiv zu beeinflussen. **Jeder Mensch kann genetische Ursachen für verschiedene Erkrankungen wie z. B. Tumor-, Herz- und Gefäß- sowie Stoffwechselerkrankungen in seinem Erbgut tragen („genetische Prädisposition“).** Die Analyse unseres Präventivpanels ermöglicht die Untersuchung zahlreicher Gene, deren pathogene Varianten (sogenannte „Mutationen“) mit hoher Wahrscheinlichkeit schwerwiegende gesundheitliche Beeinträchtigungen verursachen.

Unsere genetische Präventivdiagnostik – Vorsorge ist der Schlüssel

Ziel unserer Diagnostik ist die frühe Identifikation von Träger*innen pathogener Varianten noch vor Manifestation („Ausbruch“) der jeweiligen Erkrankung. Nur so können frühzeitig spezielle und engmaschige Präventivmaßnahmen in die Wege geleitet werden. Zudem kann mit Kenntnis einer solchen Variante weiteren Familienmitgliedern eine gezielte Analyse angeboten werden, um diese entweder zu entlasten oder ebenfalls entsprechende Maßnahmen einzuleiten.

Der Schwerpunkt unserer Präventivdiagnostik liegt auf Erkrankungen, für die Präventivmaßnahmen und/oder Behandlungen zur Verfügung stehen und die aber möglicherweise viele Jahre symptomlos bleiben. Die Zusammenstellung unseres Präventivpanels orientiert sich an den Empfehlungen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Darüber hinaus wurden weitere Risikogene (sog. *actionable/drugable genes*) von unseren Experten*innen ergänzt. Das Panel wird regelmäßig auf Basis neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse aktualisiert. Ziel ist es, aus den Untersuchungsergebnissen sinnvolle Maßnahmen ableiten zu können, die für die Ratsuchenden einen deutlichen Mehrwert darstellen. Unser Präventivpanel ist modular und flexibel anpassbar. So können wir gezielt auf die jeweiligen Bedürfnisse eingehen. Die Untersuchung kann in einem Gesamtpanel, das alle drei Erkrankungsbereiche beinhaltet erfolgen. Die Module können auch einzeln angefordert werden.

Es handelt sich um Gene aus den folgenden Erkrankungsbereichen

- Modul 1: Tumorerkrankungen
- Modul 2: Herz- und Gefäßerkrankungen
- Modul 3: Stoffwechselerkrankungen.

Beinhaltet Familiäre Hypercholesterinämie, Diabetes Typ MODY, Maligne Hyperthermie (Narkoseunverträglichkeit), Hereditäre Hämochromatose, Morbus Wilson

Eine Auflistung aller untersuchten Gene der jeweiligen Module können Sie hier einsehen: <https://www.medgen-mainz.de/fuer-aerzte-1/diagnostik/praeventivdiagnostik/>



■ Wird eine Mutation autosomal-dominant vererbt, besteht für Kinder von Betroffenen geschlechtsunabhängig eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit ebenfalls die veränderte Erbanlage und das jeweils damit einhergehende erhöhte Erkrankungsrisiko zu tragen.

■ Wird eine genetisch bedingte Erkrankung autosomal-rezessiv vererbt, tritt das Krankheitsbild erst auf, wenn beide Genkopien (mütterliche und väterliche) eine Variante aufweisen. Die Eltern eines Erkrankten tragen die Variante nur auf einer Genkopie, sind daher selber gesund und nur heterozygote Träger der Variante. Erkrankte Personen geben an ihre Nachkommen eine veränderte Genkopie weiter.

Die verschiedenen Module unseres Präventivpanels

Modul 1: Tumorerkrankungen

Bei Tumorerkrankungen ist die frühestmögliche Kenntnis des persönlichen Erkrankungsrisikos wichtig, um die Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen. Viele Menschen tragen genetische Veränderungen, die die Entstehung einer Tumorerkrankung begünstigen. Häufige Ursache sind pathogene Varianten in Genen, die bei der DNA-Reparatur, der Zell-Zyklus-Kontrolle sowie der Apoptose- oder Seneszenzsteuerung eine Rolle spielen¹⁻⁴.

Referenzen

1. Mantovani, F. et al. (2019) Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell death and differentiation* 26 (2): 199-212.
2. Filippini, S.E. und Vega, A. (2013) Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 18 (4): 1358-1372.
3. Zhang, L. und Shay, J.W. (2017) Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 109 (8).
4. Brandi, M.L. et al. (2021) Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocrine reviews* 42 (2): 133-170.
5. Klose, G. et al. (2014) Familial Hypercholesterolemia. *Deutsches Ärzteblatt international* 111 (31-32): 523-529.
6. Schöb, M. et al. (2018) Familiäre Hypercholesterinämie – Diagnose und Therapie. *Praxis* 107(24):1345-1353.
7. Baumgartner-Parzer, S. (2019) MODY-Diabetes. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 12 (4): 165-169.
8. Wappler F. (2018) Therapie-maligne-Hyperthermie_2018-03_1. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 59 (04): 204-208.350.
9. CACNA1S: Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1S, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/779/>.
10. RYR1: Ryanodine receptor 1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/6261/>.
11. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik 078-012 51 Molekulargenetische Diagnostik der hereditären Hämochromatose 10-2008 10-2013.
12. Pietrangelo, A. (2006) Hereditary hemochromatosis. *Biochimica et biophysica acta* 1763 (7): 700-710.
13. Wilson Disease; WND: OMIM 277900, <https://omim.org/entry/277900>.
14. Wilson Disease; WND, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/C0019202>.
15. Pfeiffer, R.F. (2007) Wilson's Disease. *Seminars in neurology* 27 (2): 123-132.

Stand: Januar 2025

Ihr Ansprechpartner
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
Facharzt für Humangenetik
Ärztlicher Leiter
carsten.bergmann@medgen-mainz.de
Telefon: +49 6131 27661-0

Wird im Rahmen unserer Präventivdiagnostik ein erhöhtes Risiko für eine spezifische Krebserkrankung identifiziert, können entsprechende Früherkennungs- und Präventivmaßnahmen in die Wege geleitet werden. Unser genetisches Präventivpanel enthält unter anderem Gene, die besonders relevant sind für die Entstehung von erblichem Brust- und Eierstockkrebs, Prostatakarzinomen, Magen- und Darmkrebs, Hautkrebs, Leukämien und weitere Tumorerkrankungen.

Modul 2: Herz- und Gefäßerkrankungen

Auch verschiedene Herz- und Gefäßerkrankungen, wie z. B. Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen oder Aortenaneurysmen können genetische Ursachen haben. Diese vererbten Erkrankungen betreffen häufig mehrere Mitglieder einer Familie. Oftmals tritt die Erkrankung schon in jungen Jahren unvermutet und plötzlich in sehr starker Ausprägung auf. In den meisten Fällen handelt es sich um Erkrankungen, welche über einen autosomal-dominanten Erbgang weitergegeben werden, weshalb das Erkrankungsrisiko von Eltern oder Geschwistern eines Erkrankten ebenfalls bei 50 % liegt. **Genetisch bedingte Herz- und Gefäßerkrankungen können zwar nach momentanem Forschungsstand nicht geheilt werden, aber dennoch stehen medikamentöse und operative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.** Pathogene Varianten in ursächlichen Genen beeinflussen den Aufbau und die Funktion des Herzens und verursachen somit schwerwiegende Herzerkrankungen.

Modul 3: Stoffwechselerkrankungen

Unsere präventive genetische Analyse für Stoffwechselerkrankungen enthält ursächliche Gene für folgende Erkrankungen:

Familiäre Hypercholesterinämien

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine genetisch bedingte Störung des Fettstoffwechsels. Die Betroffenen zeigen von Kindheit an erhöhte Plasma-LDL (Low density Lipoprotein)-Konzentrationen, welche zu Ablagerungen in Blutgefäßen führen. Somit besteht ein deutlich erhöhtes Risiko frühzeitiger koronarer Herzerkrankungen, auch bereits bei jungen Betroffenen. Nur bei schätzungsweise 15 % der Betroffenen wird eine vorliegende FH festgestellt, meist erst in Folge eines frühzeitigen Herzinfarktes bei dem Patienten selbst oder aufgrund einer Häufung innerhalb der Familie⁵.

Gerade im Zusammenhang mit einer familiären Hypercholesterinämie ist ein frühzeitiges Wissen um eine vorliegende pathogene Mutation von entschei-

dendem Vorteil, denn durch eine rechtzeitige medikamentöse Behandlung (Statine, PCSK9-Hemmer) und eine Anpassung des Lebensstils (Ernährung, Bewegung) kann für den/die Patienten/in das Risiko einer schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung deutlich reduziert oder sogar verhindert werden⁶.

Diabetes Typ MODY

Diabetes vom Typ MODY (engl. „Maturity-onset diabetes of the young“) ist die **häufigste Form des erblichen Diabetes**. Eine Diagnose des Diabetes vom Typ MODY erfolgt häufig im jungen Erwachsenenalter (< 35 Jahre), allerdings wird die Erkrankung in vielen Fällen zunächst irrtümlich als Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 eingeordnet. Auch sollte bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes stets eine MODY-Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden⁷.

Maligne Hyperthermie (Narkoseunverträglichkeit)

Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine erbliche Erkrankung der Skelettmuskulatur, ausgelöst durch einen genetischen Defekt der internen Calciumregulation. Im Alltag zeigen Betroffene keine Symptome, allerdings können sie infolge einer Exposition gegenüber bestimmten Narkosegasen oder dem Muskelrelaxans Succinylcholin eine MH-Reaktion entwickeln. **Diese Störung führt zu einer unkontrollierten und lebensbedrohlichen intramuskulären Calcium-Freisetzung und erfordert eine schnelle Behandlung.** Die lebensbedrohliche Reaktion kann im Rahmen einer Allgemeinanästhesie, postoperativ sowie während der Notfallversorgung auftreten. Auch wenn vorangegangene Narkosen keine entsprechende Reaktion verursacht haben ist eine genetische Prädisposition nicht ausgeschlossen, da eine maligne Hyperthermie oftmals erst infolge mehrfacher Trigger-Expositionen ausgelöst wird⁸⁻¹⁰. Mit Kenntnis der genetischen Veranlagung kann bei der zukünftigen Medikation ein Narkosemittel verwendet werden, welches keine MH-Reaktion auslöst.

Hereditäre Hämochromatose

Bei der hereditären Hämochromatose handelt es sich um eine Eisenspeichererkrankung. In deren Verlauf kommt zu einer Eisen-Akkumulation in verschiedenen Organen, insbesondere der Leber. Diese exzessive Eisenspeicherung kann **multiple Organschäden an Leber, Pankreas, Herz, Gelenken, Hypophyse, Milz, Schilddrüse und Haut verursachen**. Eine genetische Prädisposition ist die entscheidende Komponente hinsichtlich der Entwicklung einer hereditären Hämochromatose, allerdings spielen auch andere Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht, und der Lebensstil (Ernährung, Alkoholkonsum) eine essenzielle Rolle bezüglich des Ausbruchs der Erkrankung¹¹⁻¹².

Morbus Wilson

Bei einem Morbus Wilson liegt ein genetisch bedingter Defekt des Kupfermetabolismus vor. Kupfer ist äußerst toxisch und kann irreversible zelluläre Schäden verursachen. Überschüssiges Kupfer muss daher effektiv aus dem Organismus entfernt werden. Bei Patienten mit Morbus Wilson ist der Transport von überschüssigem Kupfer aufgrund einer genetischen Veränderung des *ATP7B-Gens* beeinträchtigt. Die resultierende Kupferüberladung stört einerseits direkt die hepatische Funktion und andererseits wird die hepatische Kupfer-Speicherkapazität überschritten. Dies führt letztendlich dazu, **dass ungebundenes Kupfer aus der Leber austritt und sich in anderen Organen und Geweben ebenfalls ablagert und auch dort Schädigungen und Funktionsstörungen verursacht**¹³⁻¹⁵.

Organisatorisches: Labordiagnostik und Anforderung

Ablauf der genetischen Analyse

Zur Durchführung der Analyse werden lediglich 2-5 ml EDTA-Blut benötigt.

Nach Abschluss der Analyse erstellen wir einen prägnanten, klar strukturierten Befund mit ausführlicher und verständlicher Interpretation, Beurteilung und Erläuterung der nachgewiesenen Ergebnisse. Nachgewiesene genetische Veränderungen werden im Befund klassifiziert und konkrete Handlungsempfehlungen sowie eine Risikoeinschätzung für weitere Familienmitglieder und Nachkommen gegeben. Der

Befund wird vom durchführenden Labor an den aufklärenden Facharzt für Humangenetik übermittelt. Dieser führt eine Befundbesprechung mit dem Patienten/der Patientin durch.

Alle Informationen zur Anforderung unseres Vorsorgepanels sind hier zu finden: <https://www.medgen-mainz.de/fuer-aerzte-1/anforderungen/anforderungsscheine/>.

Kosten einer präventiven genetischen Untersuchung

Bei einer präventiven genetischen Untersuchung handelt es sich um eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL). Diese Leistung gehört nicht zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung, weswegen die Kosten nicht übernommen werden können. Die Rechnungsstellung erfolgt auf Grundlage der Amtlichen Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) und ist vom Patienten/in selbst zu tragen. Wir lassen Ihnen im Vorfeld der Analyse einen Kostenvoranschlag zukommen.

Vereinbaren Sie gerne einen Termin zu unserer genetischen Beratung bei einem unserer Fachärzte für Humangenetik. In diesem Gespräch informieren wir Sie zum Ablauf der genetischen Analyse, klären Sie über die Bedeutung der Ergebnisse der Analyse auf und unterstützen Sie dabei, die für Sie am besten geeignete Analyse unserer präventiven genetischen Untersuchung zu finden. Das Gespräch verpflichtet Sie nicht dazu, die Analyse durchführen zu lassen, sondern soll Sie in die Lage versetzen eine eigenständige Entscheidung dahingehend zu treffen.

