

**SwissCheckUp: ein Unternehmen, welches sich auf molekulargenetische Untersuchungen spezialisiert hat**

# Diagnosen für die Prädisposition für Krebserkrankungen

Mit einer Bandbreite an Tests, welche sich im Spektrum von traditioneller Genetik bis hin zu Nutrigenetik bewegt, hilft SwissCheckUp, das steigende Bedürfnis der Gegenwart und Zukunft nach personalisierter Medizin zu verwirklichen, indem dem Gesundheitsbereich ein herausragendes Angebot innovativer und leistungsfähiger Diagnosewerkzeuge zugänglich gemacht wird.

«Variabilität ist das Gesetz des Lebens und keine zwei Gesichter können jemals die gleichen sein, ebenso sind keine zwei Körper gleich und keine zwei Individuen reagieren und verhalten sich gleich unter den anormalen Umständen, welche wir als Krankheit kennen.»<sup>1</sup> Dieses Zitat von William Osler (1849–1919) kann eine wertvolle Lektion für uns bedeuten – eine Lektion, welche bis heute zutiefst vernachlässigt wurde. Personalisierte Prävention einer stetig steigenden Zahl von Krankheiten ist, dank der Entwicklung neuer Technologien, nun zugänglich. Dieses Konzept der präventiven Medizin wird im folgenden Artikel vorgestellt, insbesondere durch

die Beschreibung der onkogenetischen Tests. Eines der Ziele dieses Artikels ist es, die medizinische Gesellschaft über die Adäqutheit und den klinischen Nutzen der neuen Generation der klinischen Tests zu informieren. Unter den Tests, welche vom Swiss-CheckUp Labor angeboten werden, liegt ein besonderes Augenmerk auf den Screenings, welche die Prädisposition für Brust- und Eierstockkrebs, ebenso wie Kolorektalkrebs, untersuchen. Dies wird im Folgenden näher erläutert und diskutiert.

Bis vor kurzem wurden viele Versprechungen gemacht, aber zu oft wurden die Erwartungen der

Patienten und Ärzte wegen eines jähem Widerspruchs zur Realität nicht erfüllt. Dieser Zustand ändert sich jedoch, und wenn ein einzelner medizinischer Bereich dafür ausgezeichnet würde, einen herausragenden Durchbruch in Hinsicht auf technologische Evolution und deren Bestandhaftigkeit im wahren Leben erreicht zu haben, dann wäre dieser Bereich eindeutig der Bereich der Molekulargenetik.

Niedergelassen in Yverdon – im Herzen des frankophonen Teils der Schweiz – und ausgestattet mit modernster Infrastruktur nutzt SwissCheckUp alle Vorteile dieses technologischen Durchbruchs und überträgt die neuesten technologischen Entwicklungen auf die Diagnosemöglichkeiten für die Feststellung einer möglichen Prädisposition für Brust- und Kolorektalkrebs.

Neben der Tatsache, dass sich faktisch jede Person im Risikozustand befindet, an einem gewissen Punkt ihres Lebens an Krebs zu erkranken, ist ein nicht zu vernachlässigender Prozentsatz verschiedener Krebsarten (im Rahmen von 5 bis 10%) mit den direkten Konsequenzen einer Mutation in einem für Krebsdisposition verantwortlichen Gen in Verbindung zu bringen. Genetische Tests, deren klinische Wirksamkeit bereits seit mehr als 15 Jahren bestätigt ist, sind nun verfügbar, um die Präsenz oder auch die Abwesenheit einer Mutation in jedem dieser Gene festzustellen. Diese Mutationen werden am häufigsten bei Patienten, deren Familiengeschichte mehrere Fälle von Krebs der selben Natur aufweist, festgestellt. Dies bezieht sich insbesondere auf die Häufigkeit von Brust- und Eierstockkrebs, ebenso wie auf die Häufigkeit des Vorkommens von Kolorektalkrebs.

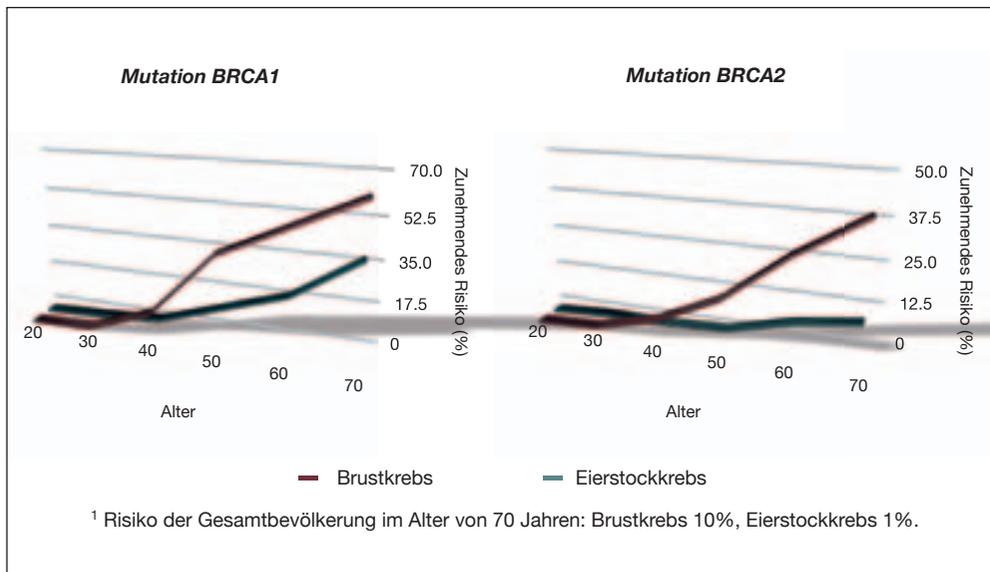
## Genetische Prädisposition für Brust- und Eierstockkrebs

Von etwa 5% aller Krebsarten wird angenommen, dass die in direkter Verbindung mit dem biologischen Erbe bestimmter Mutationen in den BRCA1 und BRCA2 Genen stehen. Das Akronym BRCA steht für «BReast CAncer gene». Dieses Gen kodiert ein Pro-

Die DNA wird im SwissCheckUp Labor in Yverdon aus dem Blut extrahiert.



<sup>1</sup> «Variability is the law of life, and as no two faces are the same, so no two bodies are alike, and no two individuals react alike and behave alike under the abnormal conditions which we know as disease.»



Grafik 1: Zunehmendes Risiko für Patienten, welche Träger der BRCA1 oder BRCA2 Mutation sind, Brust- oder Eierstockkrebs zu entwickeln.

tein, dessen Funktion darin besteht, die Vollständigkeit des Genoms zu garantieren, indem es beschädigte DNA repariert. Im Falle, dass dieses Protein nicht funktionell ist, vermehren sich die Fehler in der DNA einiger Zellen. Dies kann dazu führen, dass diese Zellen sich unkontrolliert teilen und eventuell einen Tumor bilden können. BRCA1 und BRCA2 sind die beiden Hauptgene, welche mit der Vererbung von Brustkrebs in Verbindung gebracht werden. Mehr als 2000 verschiedene Mutationen, ebenso wie verschiedene Sequenzen von Variationen, wurden in diesen Genen festgestellt und beschrieben (siehe Grafik 1). Eine von 400 Personen trägt eine aufkeimende Mutation im BRCA1 oder BRCA2 Gen in sich.

Die meisten Mutationen, welche mit der genetischen Prädisposition für Brustkrebs in Verbindung stehen, führen zur Produktion eines vorzeitigen Stopcodons und somit zur Produktion von nicht-funktionellen Proteinen oder deren vollständigem Verschwinden. Als Resultat dieser Mutationen haben Frauen, welche eine Mutation dieser Art in sich tragen, ein Risiko von 60–80%, im Laufe ihres Lebens Brustkrebs zu entwickeln (ebenso ein Risiko von 15–60% Eierstockkrebs zu entwickeln, abhängig

vom betroffenen Gen). Typischerweise wird die Diagnose bei genetischer Veranlagung für Brustkrebs 10 bis 20 Jahre früher gestellt als bei Frauen, welche eine sporadische Form der Krankheit entwickeln. Ausserdem ist festzustellen, dass Männer, welche diese Mutation in sich tragen, ein erhöhtes Risiko haben, Prostatakrebs zu entwickeln; ebenso haben sie auch ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, welches sich im Rahmen von 5–7% bewegt, falls sie eine Mutation im BRCA2 Gen in sich tragen.

Das Gesamtrisiko für Brustkrebs nimmt bei Präsenz von BRCA1 und BRCA2 Mutationen mit fortschreitendem Alter auf äusserst signifikante Weise zu. Die meisten Fälle von sporadischem Brustkrebs tauchen in wesentlich geringeren Teilen der Bevölkerung und nicht vor dem Erreichen des fünfzigsten Lebensjahres auf (siehe Tabelle 2).

**Das Augenmerk liegt auf der Familiengeschichte**

Es ist äusserst ratsam, genetische Tests durchzuführen, wenn, neben anderen Faktoren, Brust- oder Eierstockkrebs vermehrt in der Familiengeschichte auftaucht. Das einzig Notwendige, um diesen Pro-

zess einzuleiten, ist, einen Onkologen, welcher auf Genetik spezialisiert ist, zu kontaktieren, oder direkt mit dem SwissCheckUp Labor in Verbindung zu treten (contact@swisscheckup.com). Des Weiteren sollte erwähnt werden, dass Tests wie die von Swiss-CheckUp angebotenen, seit 2006 von der Grundversicherung gemäss KVG zurückerstattet werden.

Im Falle eines negativen BRCA1 und BRCA2 Screenings, welches keine Erklärung für eine dominante Vererbung des Brustkrebses bietet, wird Swiss-CheckUp einen weiteren innovativen Test anbieten und durchführen, welcher sich direkt auf die Lösung dieser Situationen bezieht. Zur Zeit befindet sich das Unternehmen in der Schlusentwicklung eines solchen Tests, welcher eine hohe Bandbreite der Gene getestet, welche statistisch gesehen eine niedrigere Verknüpfung zu Krebs haben, jedoch zweifelsohne in gewissem Masse mit der Prädisposition von Brustkrebs in Verbindung stehen.

In einem signifikanten Anteil ungelöster Familienfälle kann man von einer polygenen Komponente ausgehen. Individuell gesehen hat jede beteiligte Stelle einen, statistisch gesehen, niedrigen Zusammenhang mit der Krankheit. Daher hat hat die einzelne beteiligte Stelle nur einen begrenzten Einfluss auf das Brustkrebsrisiko und ebenso wenig auf eine explizite Anhäufung innerhalb der Familie. Trotz alledem, in Kombination mit anderen genetischen Stellen und/oder den Faktoren der jeweiligen Umwelt, haben diese Variationen die Möglichkeit, das Brustkrebsrisiko auf signifikante Weise zu beeinflussen. Zum Beispiel können diese aus einzelnen Polymorphismen bestehen, wie unter anderem der Variation 1100delC im Gen Check2 ebenso wie aus Mutationen in anderen Genen wie ATM, PABL2, BRIP1 oder RAD51C.

Angesichts der Anzahl der beteiligten Gene wird ein hoher Durchlauf von Next Generation Sequencing (NGS) für die Analyse genutzt. Diese neue Methode ist verlässlich, schnell, finanziell tragbar und dadurch äusserst kompatibel mit den politischen Postulaten, welche eine verstärkte Beschränkungen der Gesundheitskosten vorsehen. Ebenso ist sofort die Möglichkeit gegeben, eine höhere Anzahl von Genen zu sequenzieren, deren Implikationen in der Determination der Prädisposition für verschiedene Krebsarten klinisch bestätigt ist, was jedoch zu kostenintensiv wäre, um als Routineuntersuchung in Krankenhäusern durchgeführt zu werden. Solche genetische Tests können ebenso auf die Prädisposition für Kolorektalkrebs angewendet werden.

**Genetische Prädisposition für Koloraktalkrebs**

Vererbter Kolorektalkrebs kann wie folgt in zwei Kategorien eingeordnet werden: familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und Lynch Syndrom, auch bezeichnet als Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC).

**Tabelle 1: Bethesda-Richtlinien für die Auswahl von HNPCC-Patienten<sup>1</sup>**

1. Patient mit kolorektalem Karzinom(CRC) oder Endome-Triumkarzinom, welches vor dem 50. bzw. vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert wurde.
2. Patient mit synchronen oder metachronen CRCs oder anderen HNPCC assoziierten Tumoren ohne Altersbeschränkung.
3. Patient mit CRC mit MSI-H typischerHistologie 2, welches vor dem 60. Lebensjahr diagnostiziert wurde.
4. Patient mit CRC (unabhängig vom Alter), der mindestens einen Verwandten 1. Grades mit einem CRC oder einem HNPCC-assoziierten Tumor hat. Einer der Tumoren muss vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert worden sein.
5. Patient mit CRC, der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades mit einem CRC oder einem HNPCC-assoziierten Tumor hat, unabhängig vom Erkrankungsalter.

<sup>1</sup> Krebsarten, welche mit dem HNPCC-Syndrom in Verbindung stehen: Kolorektalkrebs, Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, Urinaltrakt-, Magen-, Eierstock-, Pankreas- oder Gallengangkrebs

Unter Anwendung verschiedener klinischer Kriterien (den Bethesda-Richtlinien) ist es möglich, das HNPCC-Syndrom vom FAP zu differenzieren und darauf folgend diejenigen Patienten auszuwählen, welche anfällig dafür sind, eine Mutation, welche für das HNPCC-Syndrom verantwortlich ist, in sich zu tragen.

Vom Jugendalter an ist der Darm eines an FAP leidenden Patienten mit hunderten bis tausenden Polypen bedeckt, welche, falls nicht rechtzeitig interveniert wird, ein Risiko für die Entwicklung eines Adrenokarzinoms in sich tragen. Somit kann eine präventive Amputation des Darms notwendig werden. Dieses Risiko hat seinen Ursprung in der Unterfunktion des APC-Gens, welches zu einer unkontrollierten Vervielfältigung der Zellen führt.

Etwa eines von 15'000 Individuen trägt eine konstitutionelle Mutation im APC-Gen in sich. Die vollständige Analyse des APC-Gens ermöglicht die Determination der Präsenz einer Mutation, welche für die Krankheit verantwortlich ist. Mehr als 300 Mutationen des APC-Gens wurden bereits beschrieben. Die grosse Mehrheit der Veränderungen sind Mutationen, welche zu einem Frameshift und/ oder Stopcodons führen, welche vorzeitig produziert werden und das APC-Protein verkürzen. Die häufigste Mutation des APC-Gens (vorhanden bei 10% der an APC leidenden Patienten) ist der Verlust der Sequenz (Deletion) AAAAG an Position 1309 des Gens; keine andere Mutation scheint so vorherrschend zu sein wie diese. Mutationen, welche die Produktion des APC Proteins eher reduzieren als unterdrücken, können ebenso zu FAP führen.

**HNPCC-Syndrom**

Etwa 4% der Kolorektalkrebsarten, welche in direkter Verbindung mit einer genetischen Prädisposition stehen, sind auf das HNPCC-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom) zurückzuführen. Patienten mit einer Prädisposition für HNPCC haben ein sehr hohes Risiko, ein verhältnismässig grosses Spektrum von Krebsarten in jungem Alter zu entwickeln (Tabelle2). Unter jungen Patienten wird das Auftreten des Krebses durch eine Unterfunktion eines der vier Gene MLH1, MSH2, MSH6 oder PMSA2 verursacht, welche an DNA Mismatch Repair (MMR) beteiligt sind.

Dies ist die häufigste genetische Prädisposition der Menschheit und verursacht allein in der Schweiz 160 bis 180 neue Fälle pro Jahr. Ein von 800 Individuen trägt verschiedene Mutationen, welche an diesem Syndrom beteiligt sind, in sich. Diese sind durch eine hohe statistische Relevanz oder von einem sehr hohen Risiko für Kolorektalkrebs charakterisiert, ebenso wie für hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinome und Epitheliumtumore.

Tumore, welche mit Veränderungen der MMR-Gene in Verbindung stehen, besitzen eine Singula-

Krebsart	HNPCC-Syndrom	Gesamtbevölkerung
Kolorektalkrebs	50–60%	4%
Endometriumkarzinom	40–60%	2.5%
Magenkrebs	10–19%	<1%
Eierstockkrebs	8–12%	1.5%
Urinaltraktkrebs	4%	<1%
Pankreaskrebs	1–4%	<1%

Tabelle 2: Gesamttrisiko für das Entwickeln von Krebs vor dem Erreichen des siebzigsten Lebensjahrs

**SWISSCHECKUP Onkogenetik**

SwissCheckUp ist ein Unternehmen aus der Schweiz, aktiv im Bereich der medizinischen Genetik mit speziellem Fokus auf Onkogenetik und Pharmakogenetik.

SwissCheckUp hat die vollständige Analyse durch Sequenzierung des BRCA1 & BRCA2 Gens für Prädisposition für Brust- und Eierstockkrebs ebenso wie der Gene MLH1, MSH2, MSH6 & APC für Prädisposition für Kolorektalkrebs co-entwickelt und validiert.

SwissCheckUp hat die richtige Lösung für die komplette genetische Analyse, ebenso wie für die Erkennung bekannter familiärer Mutationen, welche Ihren Anforderungen entspricht.

• 4 Wochen Bearbeitungszeit nach Empfang der Probe  
• Schnellere Bearbeitungszeit auf Anfrage möglich

**QUALITÄTSMANAGEMENT**

- Unter Einhaltung des Swiss Quality Konzeptes
- Geprüft durch Swissmedic, die Qualitätssicherung des BAG (Bundesamt für Gesundheit)
- Aktuelle technische Ausstattung kombiniert mit den Anforderungen des BAG
- Ärztliche Schweigepflicht und Datenschutz Schweizer Richtlinien entsprechend
- Mitwirkung in EMQN (European Molecular Quality Network) im Rahmen aller gültigen Methoden und genezierten Gene

**Beste Preise**

**Schnellste TAT**

**Experten Service**

• **Genetische Prädisposition**

• **Anforderungen an die Analyse**

• **Genetische Prädisposition**

• **Anforderungen an die Analyse**

• **Genetische Prädisposition**

• **Anforderungen an die Analyse**

SwissCheckUp SA  
Chemin du Vergor, 44  
1752 Villars-Sur-Glane

SwissCheckUp Laboratory  
Rue Galilée, 15  
1400 Yverdon-Les-Bains

www.swisscheckup.com

Hauptmerkmale des onkogenetischen Service von SwissCheckUp.

**TECHNOLOGIE**

- Bidirektionale Sequenzierung der BRCA1 und BRCA2 Gene in den gesamten Exonen und den flankierenden intronischen Bereichen
- MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) für die Erkennung grosser Veränderungen auf beiden Genen
- Identifizierung und Charakterisierung aller pathogenen Mutationen

**PROBENANFORDERUNGEN**

- 4 ml Blut/EDTA
- Geringe DNA
- 2 ml Speichel (Erntermarkt kann bereitgestellt werden)

**RÜCKERSTATTUNG**

- Analysekosten werden von Schweizer Krankenkassen zurückbezahlt

**OPTIMALES INTERFACE**

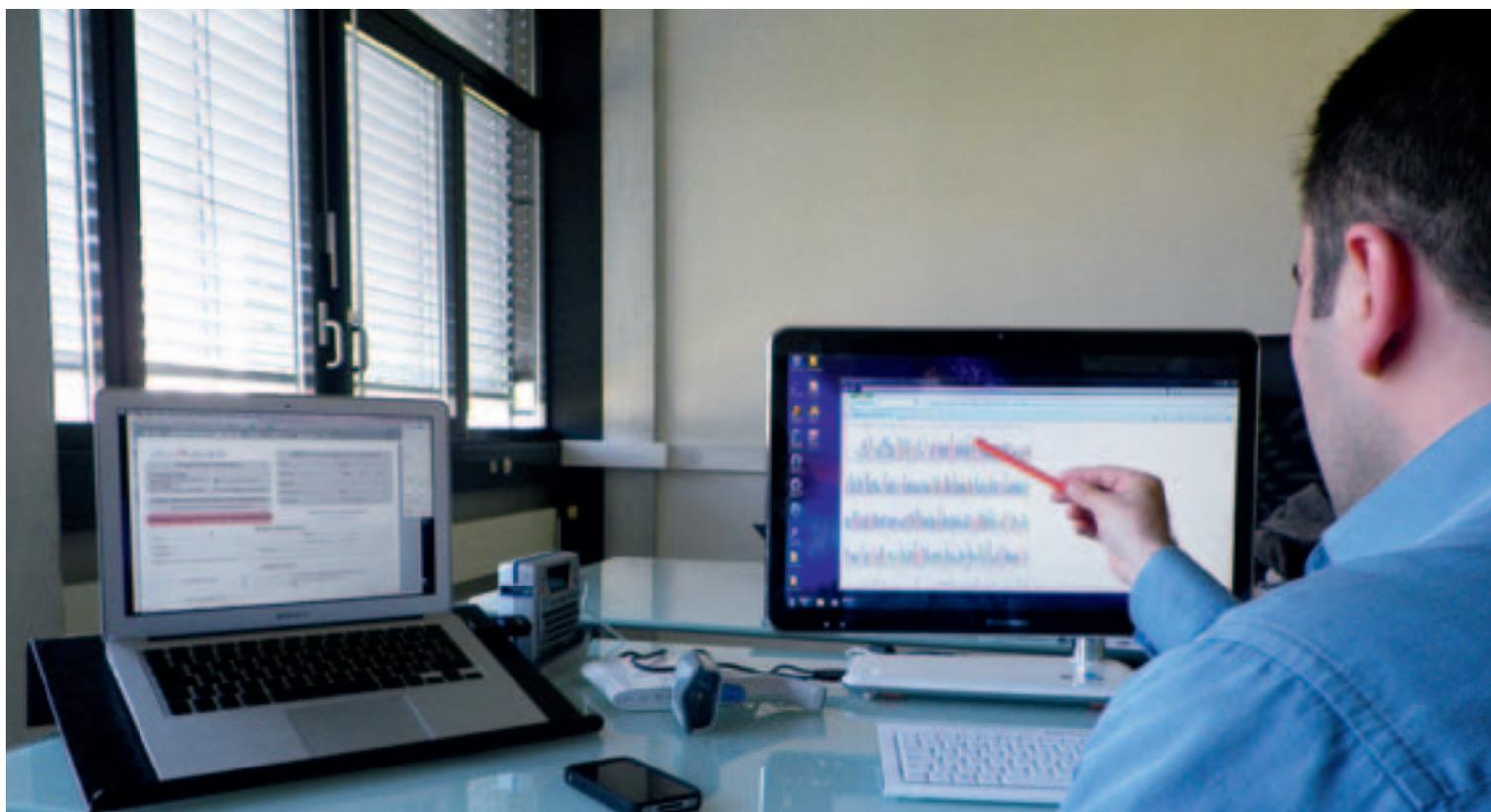
- Auftragsformulare und Testergebnisse zugänglich für Ärzte und Patienten in Deutsch, Französisch, Italienisch und Englisch
- Formulare zum download unter www.swisscheckup.com
- Testergebnisse zugänglich als geschützte PDF-Dateien

**ERREICHBARKEIT UND KOMMUNIKATION**

- Anrufe und Emails werden täglich beantwortet
- Hilfe und direkter Kontakt zu verantwortlicher Person, falls nötig

**KONTAKT**

Dr. Philippe Hallet  
☎ 076 284 09 31  
✉ phallet@swisscheckup.com



Jede Sequenz wird detailliert analysiert um jegliche potentielle Mutation zu erkennen.

rität, welche ihre Unterscheidung ermöglicht. Eine Instabilität des Genoms ist dadurch gekennzeichnet und kann durch die Analyse der Variation in der Grösse der Mikrosatelliten-Sequenzen (Mikrosatelliteninstabilität des MSI in den Tumorzellen) auf einfache Weise aufgezeigt werden. Dieses Phänomen tritt bei 90% der Kolorektalkrebsfälle, welche in Verbindung mit dem HNPCC-Syndrom stehen, auf. Die Determination auf der Ebene der Tumorzellen des MSI-Status oder des Verlustes der Genexpression der Proteine des MMR-Systems durch Immunocytochemie hilft bei der Analyse der für das HNPCC-Syndrom verantwortlichen Mutation.

Abschliessend ist festzustellen, dass Präpositionen für Brust- und Eierstockkrebs, ebenso wie für Kolorektalkrebs, eine starke klinische Gültigkeit sowie einen hohen Nutzen besitzen. Gegenwärtige Technologien erlauben eine signifikante Verringerung der Kosten der Tests sowie eine Minimierung der Zeit, welche benötigt wird, um die Ergebnisse festzustellen. Dies stellt einen klaren Vorteil für den Patienten dar. Schnellere Entdeckung der Mutationen hilft, präventive und prophylaktische Massnahmen zu entwickeln, welche in manchen Fällen einen besonders hohen Nutzen bringen können.

Durch die Kombination von präventiven Massnahmen sowie einer Kostenreduktion (SwissCheckUp bietet die niedrigsten Kosten innerhalb der Schweiz, 25% unterhalb der Preise von Institutionen wie Universitäten und Krankenhäusern), sind die angebotenen genetische Analysen insbesondere als

Komponenten effektiver und ökonomischer Gesundheitspolitik attraktiv, welche in hohem Masse zu fördern ist.

### Technologische und Haupttestmerkmale

SwissCheckUp nutzt die «New Generation Sequencing» Technologien, um die Gene, welche hauptsächlich mit Brust- und Eierstockkrebs in Verbindung stehen, zu analysieren (BRCA1 und BRCA2). Ebenso aber auch diejenigen, welche die Prädisposition für Kolorektalkrebs beeinflussen, insbesondere familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das Hereditäre non-polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC) (MLH1, MSH2 und/oder MSH6 nach der Feststellung der Instabilität der Mikrosatellitenregion).

Die Analysen werden aus der DNA des Patienten gewonnen, welche von einer Blut- oder Speichelprobe extrahiert wird. Die codierenden exonischen und flankierenden intronischen Bereiche werden durch PCR verstärkt, gefolgt von einer bidirektionalen Sequenzierung des PCR-Produkts. Da die Sequenzierung keine Feststellung grosser genomischer Deletionen/Insertionen erlaubt, welche in den genannten Syndromen relativ häufig sind, wird die Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) genutzt, um die Präsenz solcher Umlagerungen festzustellen.

Wenn die Analyse fertiggestellt ist und von verschiedenen beteiligten Experten für gültig erklärt wurde, wird dem behandelnden Mediziner ein Test-

bericht zur Verfügung gestellt, auf Wunsch in Deutsch, Französisch oder Italienisch.

Falls keine der genannten Mutationen in den Genen, welche hauptsächlich für die Prädisposition für Krebs verantwortlich sind, festgestellt wurden, werden weiterführende Analysen empfohlen. Die Bandbreite der Tests bewegt sich von der Analyse anderer für Prädispositionen verantwortlicher Gene über Krebsarten, welche eine geringere statistische Relevanz besitzen, bis zu einer pharmacogenetischen Folgeanalyse und -behandlung innerhalb des Therapierahmens, welcher dem Patienten vorgeschlagen wurde.

SwissCheckUp ist autorisiert durch das BAG (Bundesamt für Gesundheit). Alle Analysen werden in Übereinstimmung mit Datenschutzrichtlinien sowie unter den Qualitätskontrollstandards, welche von den Bundesbehörden (Qualab, Swissmedic) vorgeschrieben sind, durchgeführt. Zusätzlich, wurde ein Follow-Up verschiedener zusammenhängender Empfehlungen aufgrund der Mitarbeit im European Molecular Quality Network (EMQN) entwickelt.

Text:  
Prof. Philippe Mailet, Wissenschaftlicher Direktor, SwissCheckUP AG  
David U. Jeanneret, Verwaltungsratspräsident, SwissCheckUP AG

Übersetzung:  
Johanna Sieben