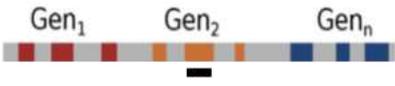
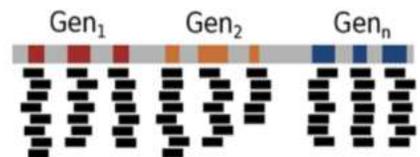
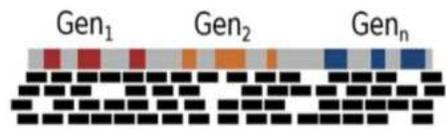
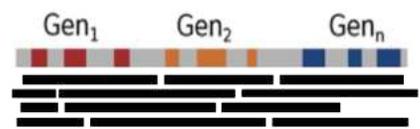


Genomsequenzierung in der Versorgung: Nutzen für die Forschung

Prof. Dr. Dr. Melanie Börries, Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Dr. Evelin Schröck, Universitätsklinikum Dresden



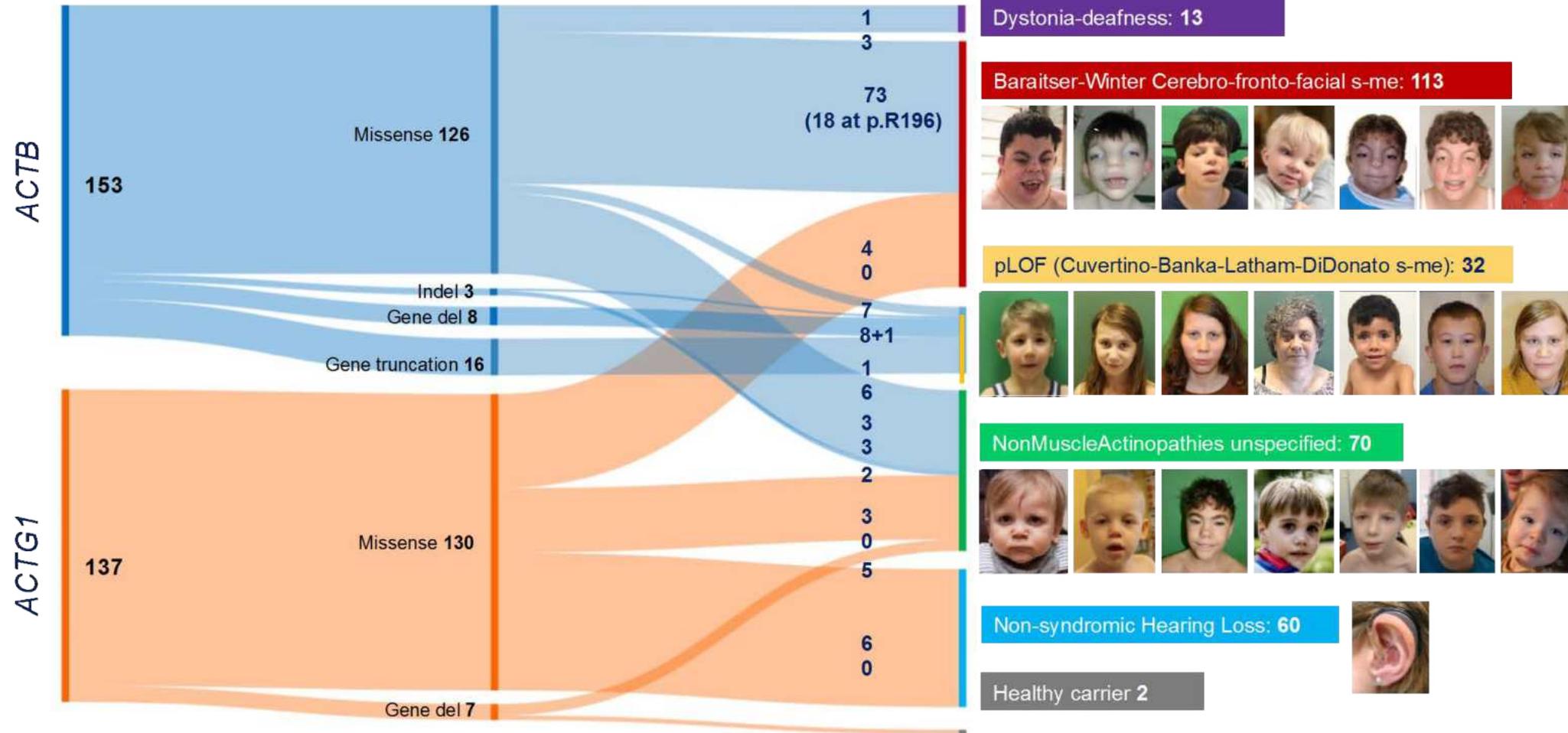
Ganzgenomsequenzierung schließt diagnostische Lücken

	Sanger	short read Exom	short read Genom	long read Genom
Abdeckung	 <p>Ein Exon pro Sequenzierung</p>	 <p>Kodierender Bereich aller Gene</p>	 <p>Gesamtes Genom</p>	 <p>Gesamtes Genom</p>
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Punktmutationen • Insertionen, Deletionen (bis ca. 50bp) • Kopiezahlveränderungen • Strukturvarianten • Short Tandem Repeats 	<ul style="list-style-type: none"> • Punktmutationen • Insertionen, Deletionen (bis ca. 50bp) • Kopiezahlveränderungen • Strukturvarianten • Short Tandem Repeats 	<ul style="list-style-type: none"> • Punktmutationen • Insertionen, Deletionen (bis ca. 50bp) • Kopiezahlveränderungen • Strukturvarianten • Short Tandem Repeats 	<ul style="list-style-type: none"> • Punktmutationen • Insertionen, Deletionen (bis ca. 50bp) • Kopiezahlveränderungen • Strukturvarianten • Short Tandem Repeats

Nutzen der Daten für die Forschung

- Kohortenauswahl für die Planung von neuen klinischen Studien/Forschungsprojekte
 - Auf der Grundlage von Diagnosen
 - Auf Grundlage von Varianten und Genen
- Epidemiologische Studien einschließlich Genotyp-Phänotyp Assoziationen
- Verbesserte Variantenbewertung → neue Therapieoptionen
- Langfristige Follow-up-Daten zur besseren Bewertung von Penetranz und Variabilität, die möglicherweise eine gezielte Therapie implizieren
- Rekrutierung von Patienten für klinische Studien
- Optimierung Bioinformatischen Pipelines
 - Analyse bisher nicht beachteter Variantenklassen (z.B. kleine Inversionen)
 - Entwicklung und Nutzung von KI-Methoden für die Hochdurchsatzanalytik
 - Einsatz von Tools, z. B. Genematcher, zur Identifizierung potenziell krankheitsrelevanter Varianten in verschiedenen Genen

Zusammenstellen von Kohorten



290 Patienten weltweit mit einer nicht-muskulären Aktinopathie – PredACTINg
 → Aufklärung des Erkrankungsspektrums

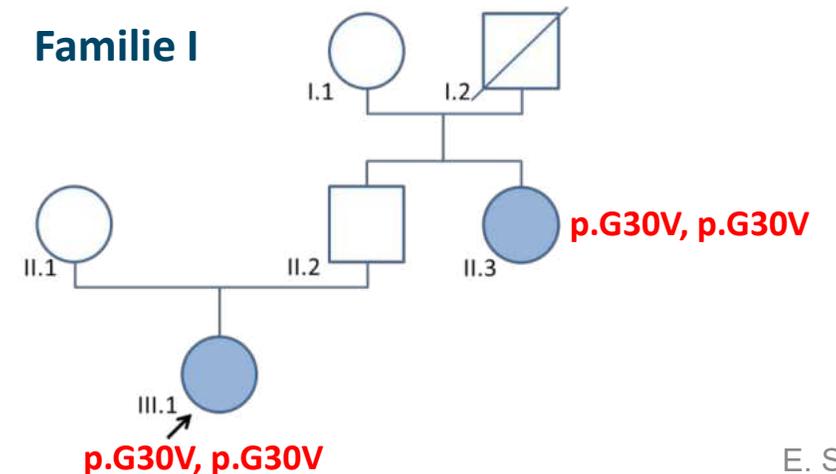
Beispiel für Aufklärung von Gen-Krankheits-Assoziationen auf Grund einer übergreifenden Datenauswertung

- Unklare schwere syndromale Erkrankung in einer Familie – kein Match in internationalen Datenbanken:

- Retinitis pigmentosa
- Schwerhörigkeit
- Vorzeitige Alterung
- Kleinwuchs
- Milde Entwicklungsstörung
- Auffälliges Gesicht
- Breite Daumen

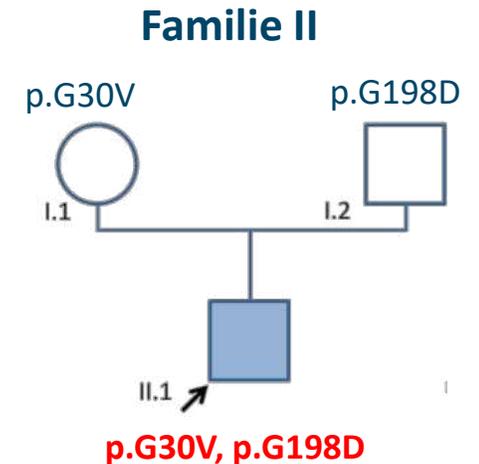
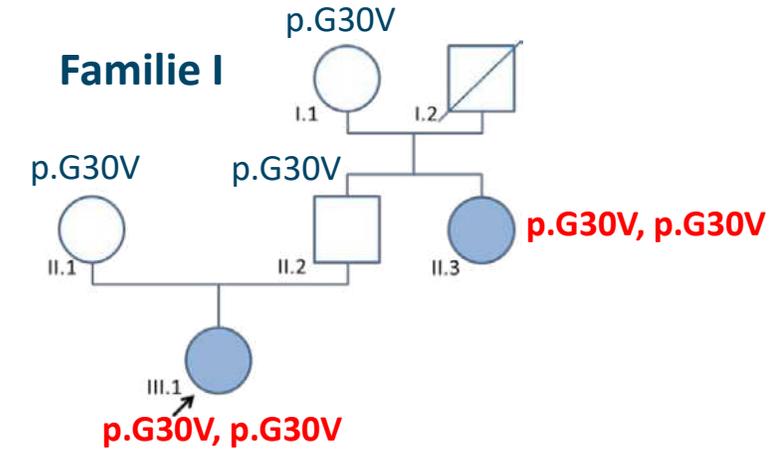


- Exomsequenzierung:
- Identifizierung einer seltenen homozygoten Variante im EXOSC2-Gen
→ Unklar: Krankheitsgen, pathogene Variante?

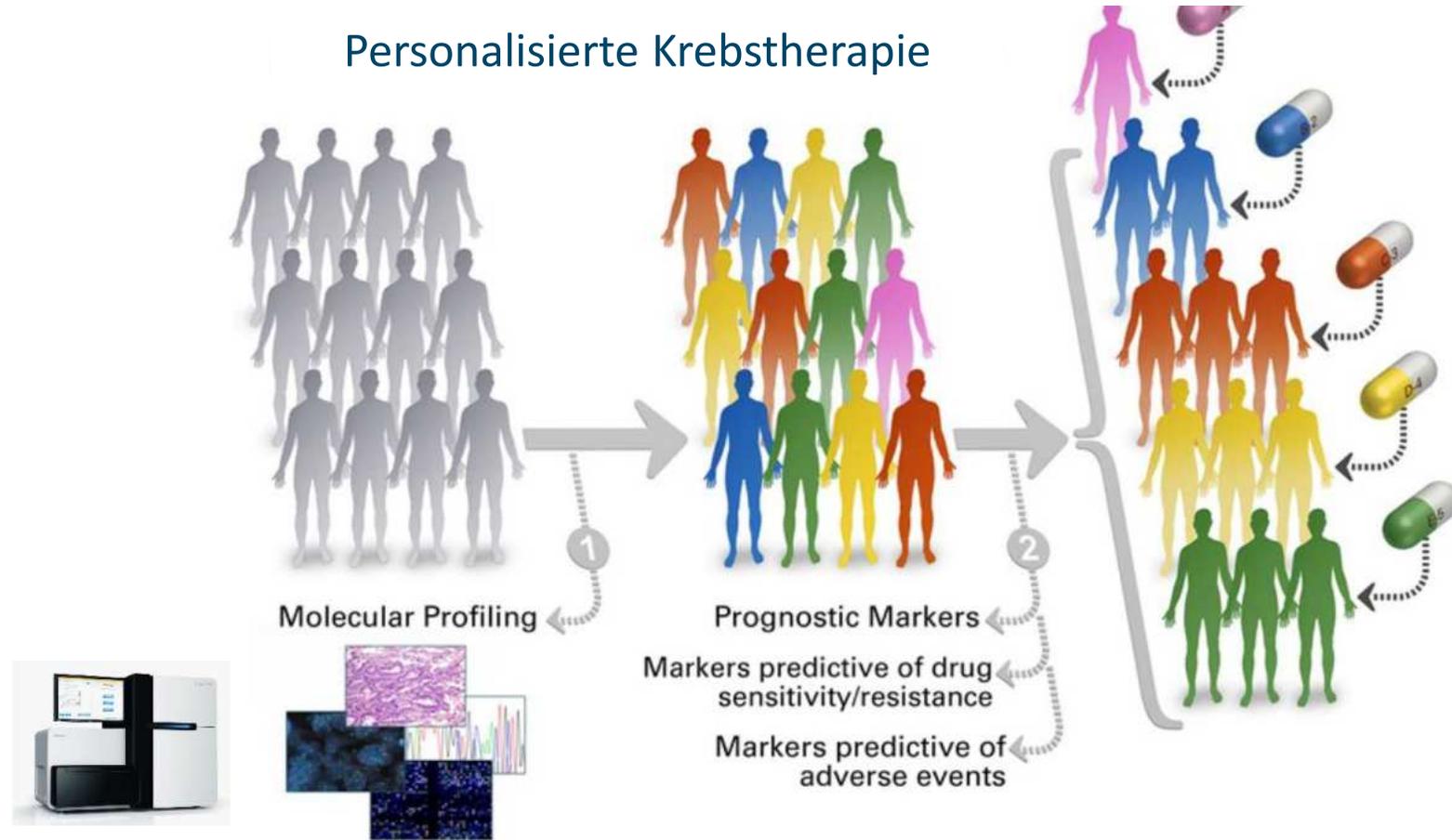


Beispiel für Aufklärung von Gen-Krankheits-Assoziationen auf Grund einer übergreifenden Datenauswertung

- Zweite Familie mit unklarer schwerer syndromaler Erkrankung mit identischen Symptomen wie bei der ersten Familie
 - Exomsequenzierung: seltene compound-heterozygote Varianten im EXOSC2-Gen
- Neues Krankheitsbild beschrieben = Diagnosestellung
 - EXOSC2:p.Gly30Val - Foundermutation in Sachsen¹
 - Aufklärung der Pathogenität im Tiermodell²

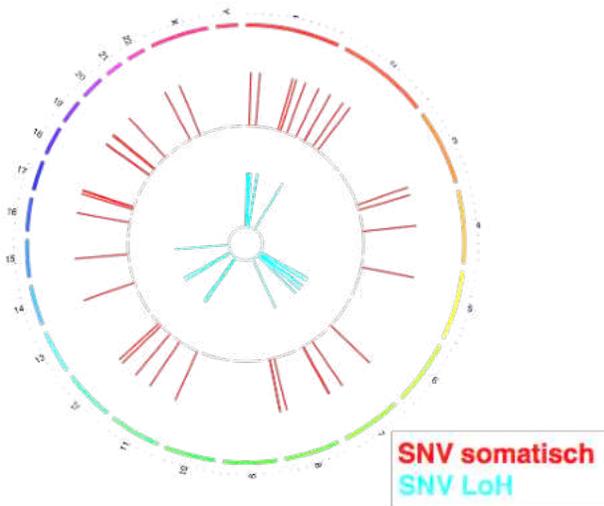


Nutzen der Daten für die Forschung – onkologische Erkrankungen

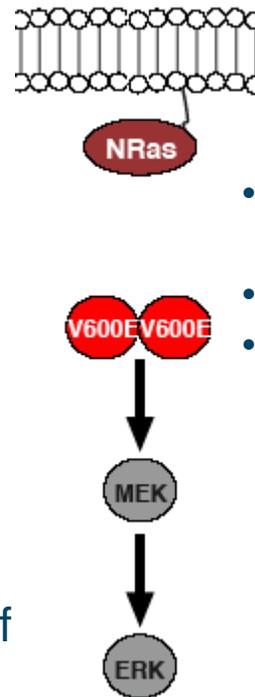


Fallvorstellung: Patient mit der Diagnose Melanom

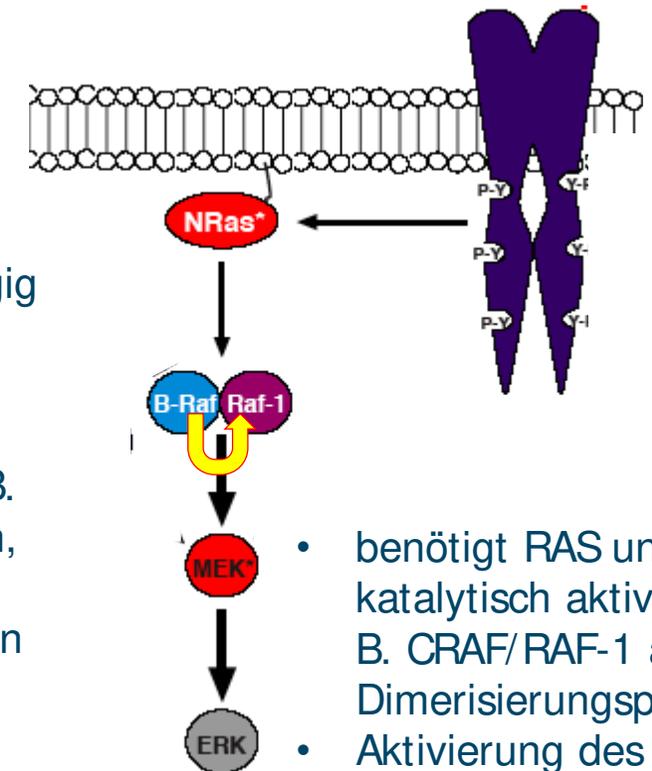
- Patient: fortgeschrittenem Stadium IV
- Vorstellung im MTB => erweiterte molekulare Diagnostik und WES



- 62 somatic mutations (24 LoH)
- BRAF V600E negative
- BRAF D594G Mutation: Inactivation of BRAF kinase (paradoxical activation)



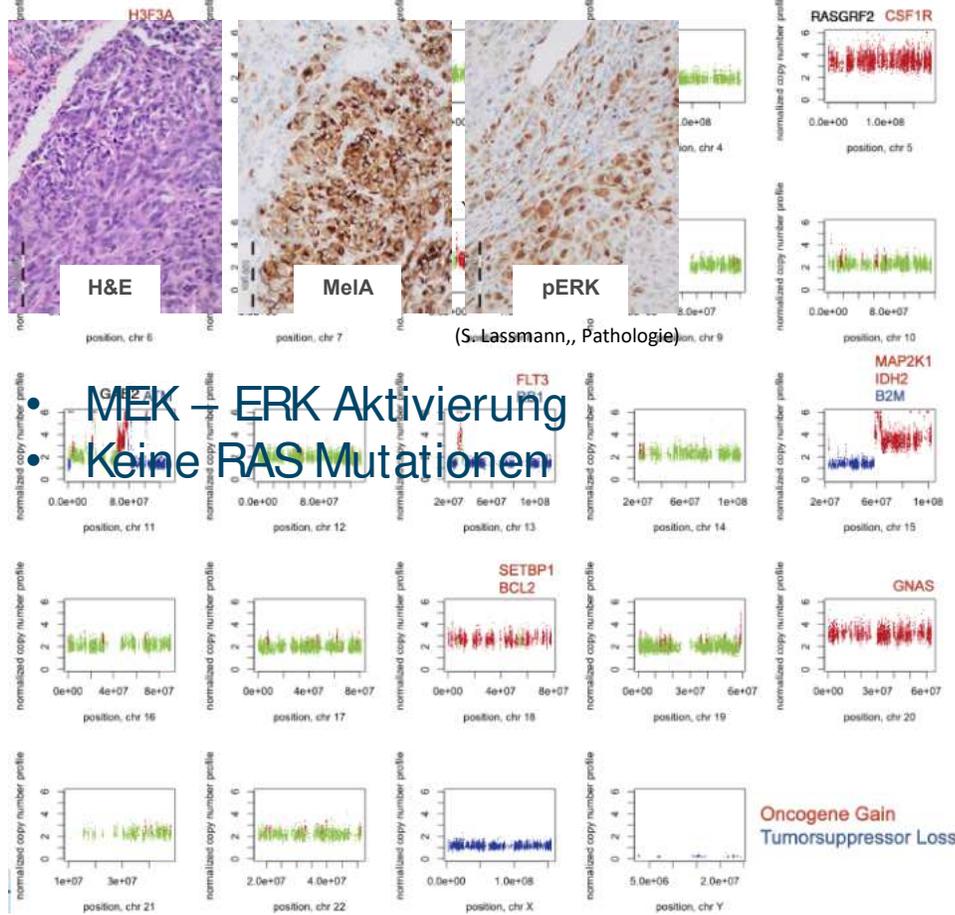
- wirken unabhängig von RAS
- konstitutiv aktiv
- medikamentös behandelbar, z. B. mit Hemmstoffen, die für V600E entwickelt wurden (Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib)



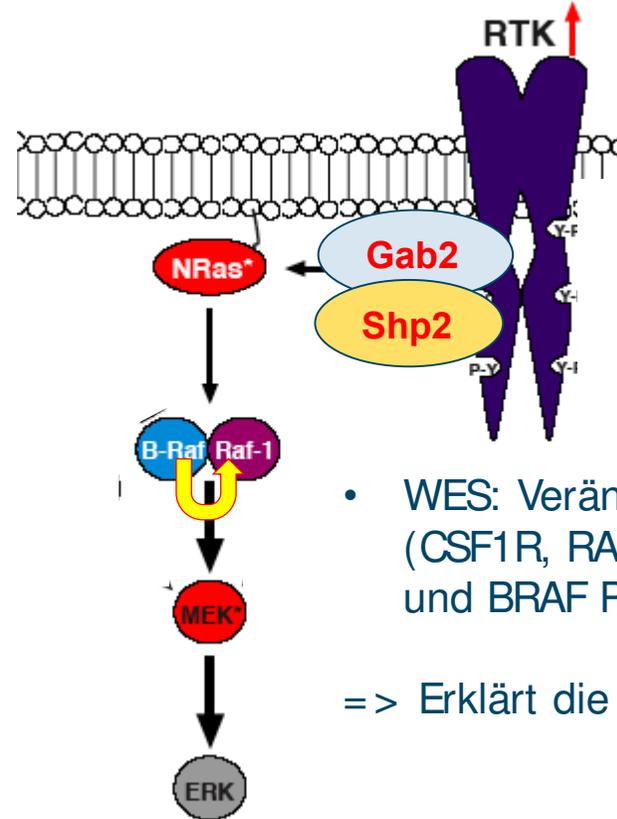
- benötigt RAS und katalytisch aktiv RAF (z. B. CRAF/RAF-1 als Dimerisierungspartner)
- Aktivierung des Partners durch allosterische Transaktivierung

Fallvorstellung: Patient mit der Diagnose Melanom

WES Analyse der Kopienanzahl



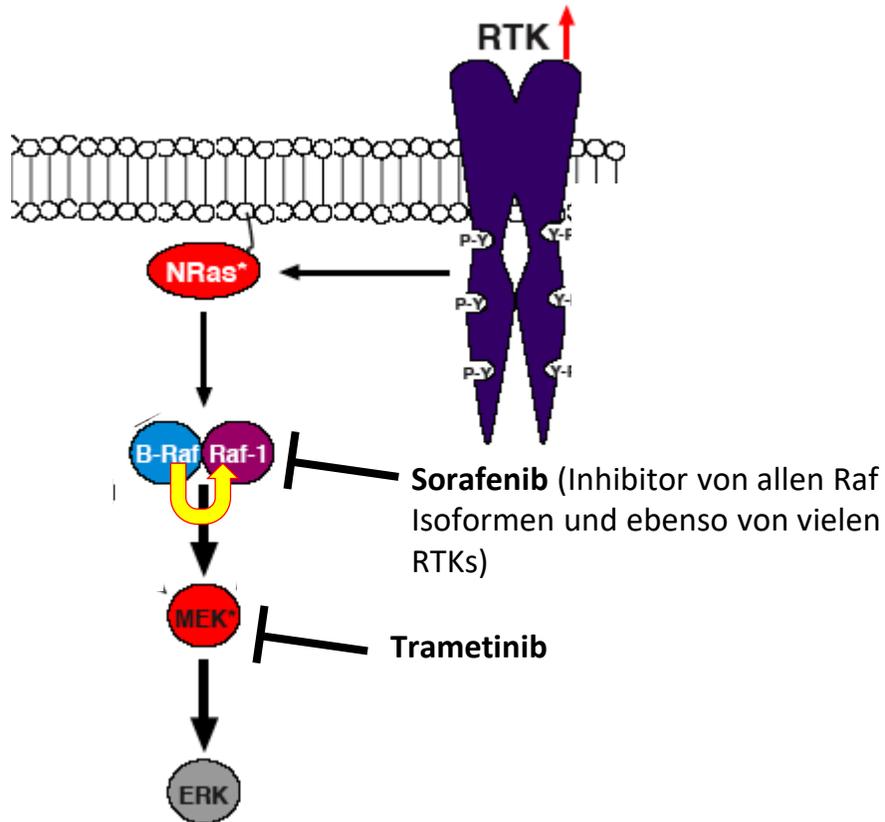
MEK – ERK Aktivierung
Keine RAS Mutationen



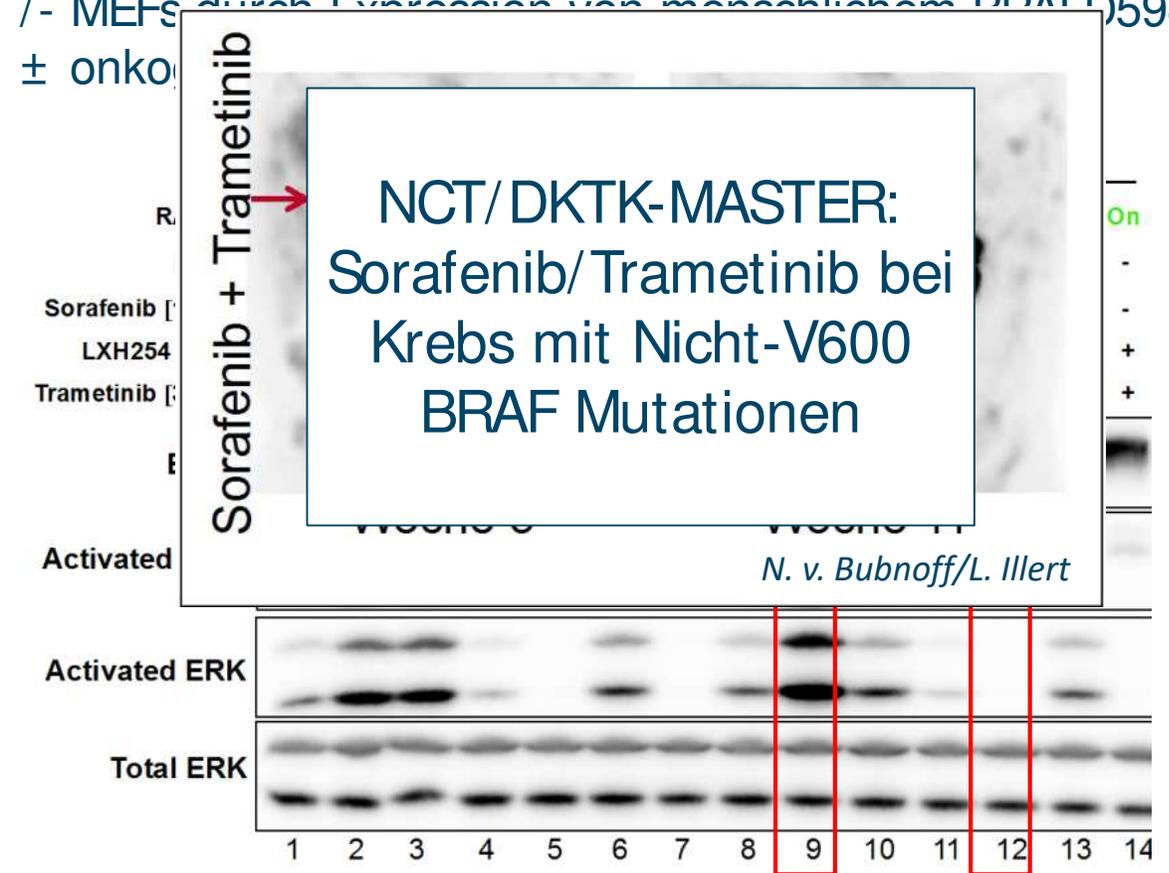
- WES: Veränderung in RAS Aktivatoren (CSF1R, RASGRF2, GAB2, INSR, FLT3 etc.) und BRAF Partner (YHWAZ)

=> Erklärt die Aktivierung des Signalweges

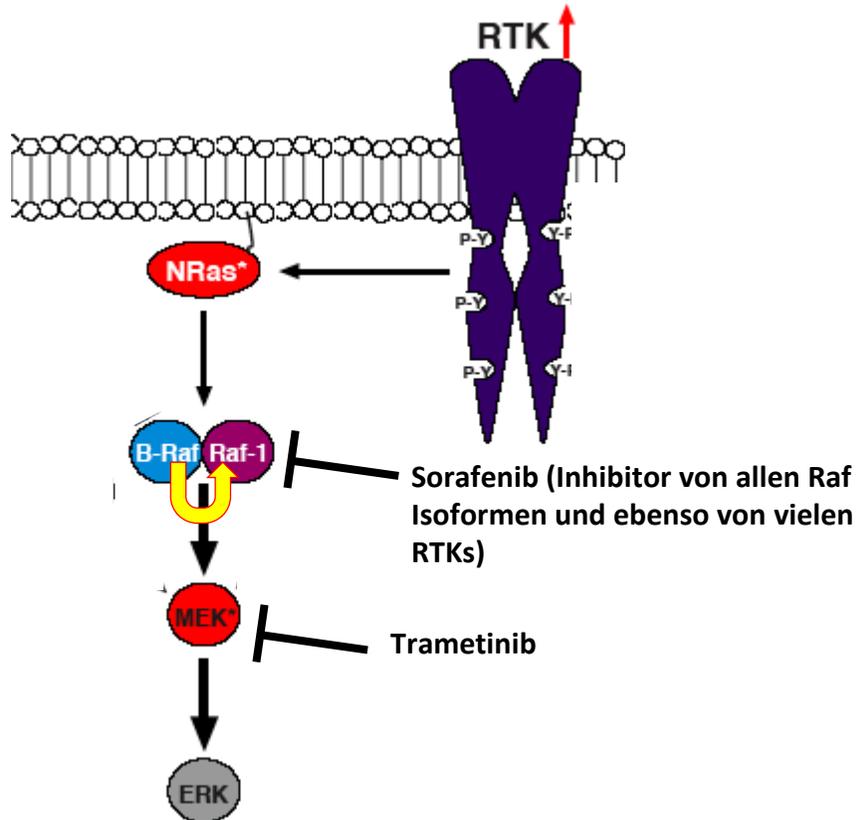
Aufdeckung des Molekularen Mechanismus - Therapieoption



Rekonstruktion der paradoxen Signalübertragung in BraF-/- MEFs durch Expression von menschlichem BRAFV594G ± onko



Fall 2: mit Nutzung der Biopsie für Patienten abstammende Organoide (PDOs)



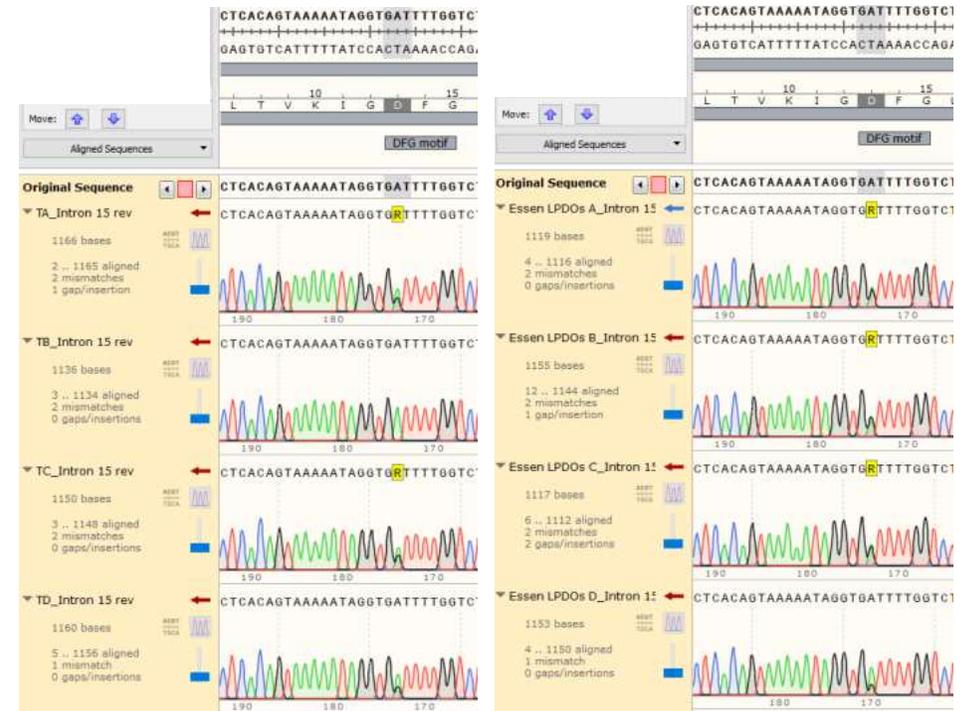
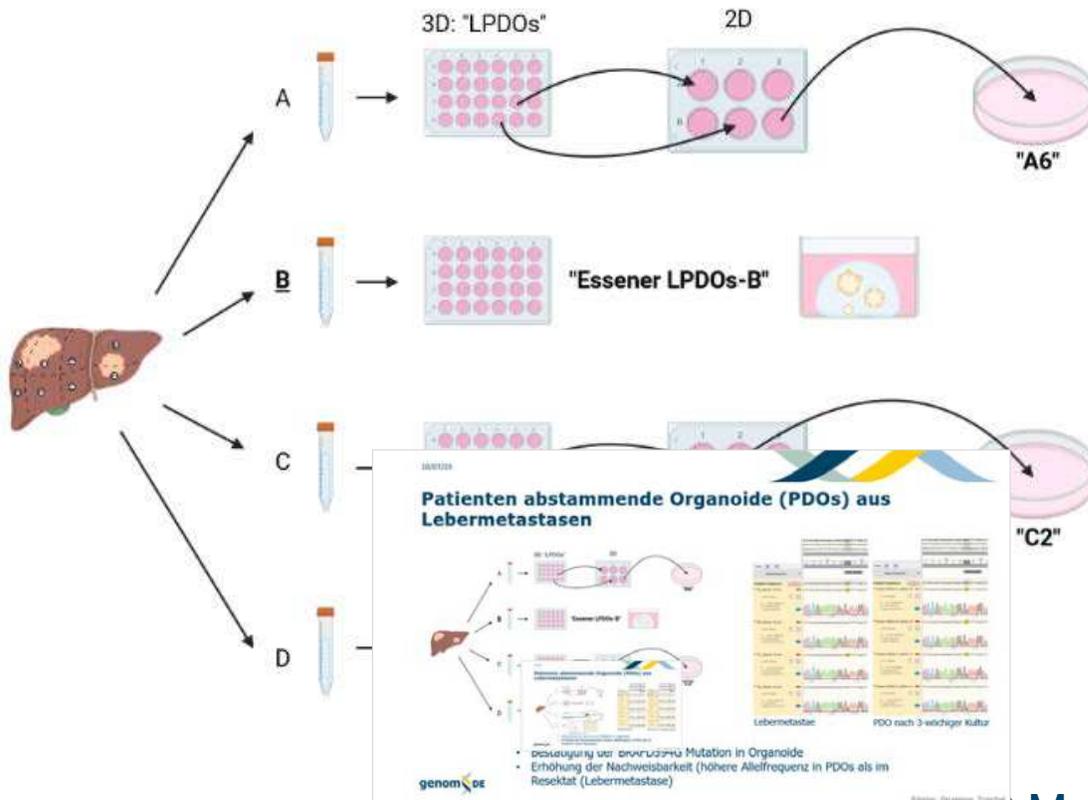
Patient:

- Primärtumor: Rektales Adenokarzinom
 - BRAFD594G (kinase-dead)
 - KRASG12A (aktivierend)
 - TP53R175H (dominant-negativ)
- Lebermetastasen:
 - Resektion in Essen
 - am nächsten Tag Isolation und Herstellung von PDOs in Freiburg

Fragen:

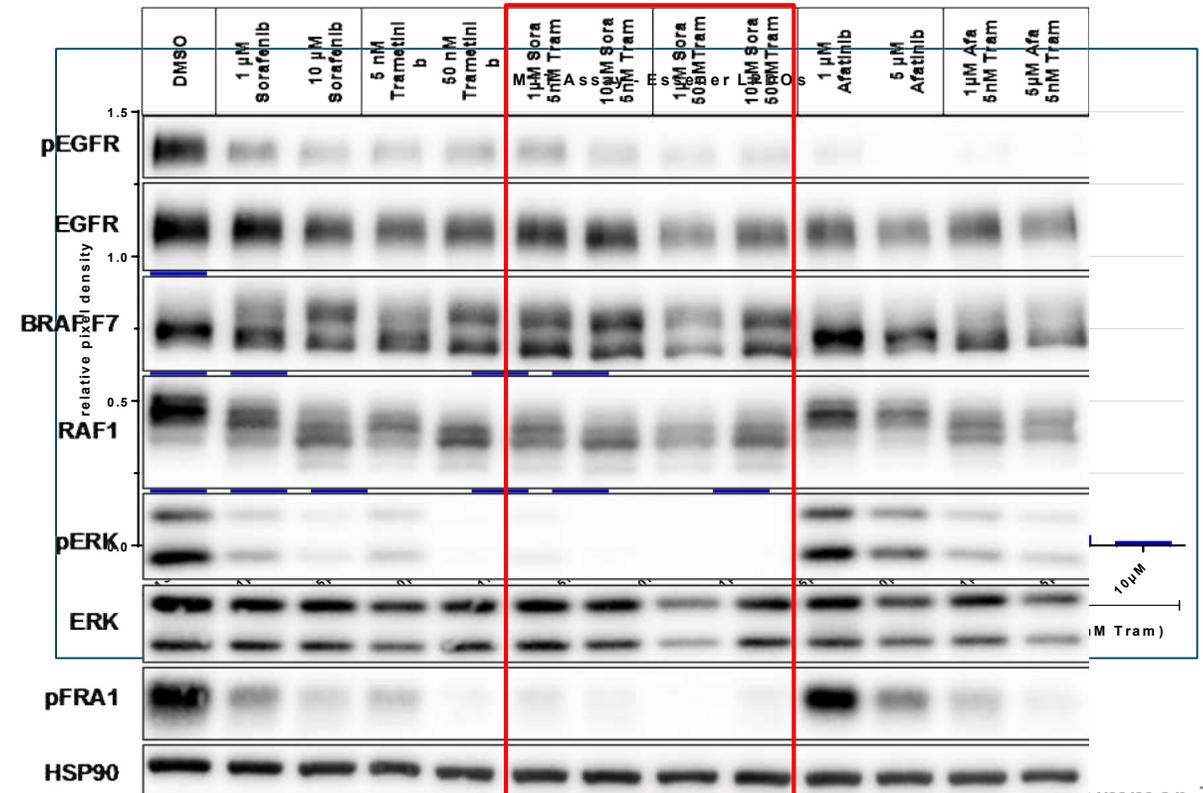
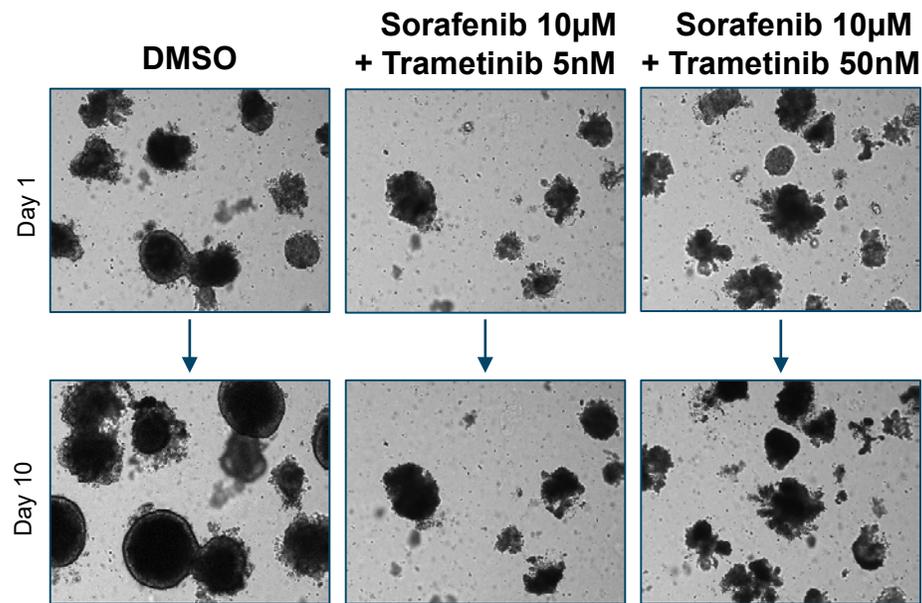
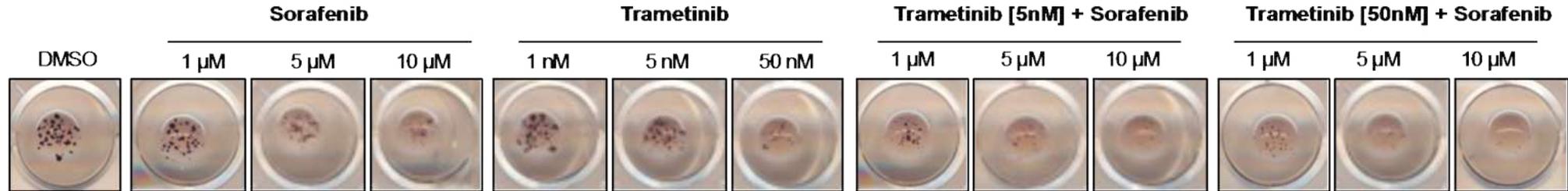
- Können wir PDOs bei diesem Patienten etablieren?
- Sprechen PDOs auf SORATRAM allein an oder brauchen wir eine zusätzliche Blockade?

Patienten abstammende Organoide (PDOs) aus Lebermetastasen



- Bestätigung der BRAFV594G Mutation in Organoide
- Erhöhung der Nachweisbarkeit (höhere Allelfrequenz in PDOs als im Resektat (Lebermetastase))

Funktionelles Testen der Therapieoption: Sorafenib/ Trametinib



Zusammenfassung

- Die Genommedizin hat das Potential, die Prävention, die Diagnose und die Behandlung von Erkrankungen entscheidend zu verbessern

Potential nutzen:

- Generierung einmaliger Datensätze
- Zugang zu genetischen und klinischen Daten
- Identifizierung von neuen krankheitsrelevanten Genvarianten
- Erforschen von neuen Mechanismen und Entwicklung von neuen Ansätze für die Diagnose und Behandlung (neue Therapieoptionen)
- Nutzung der großen Datenmenge ermöglicht die Identifizierung von genetischen Varianten, die das Risiko für bestimmte Krankheiten erhöhen => Identifizierung von Risikofaktoren, Entwicklung von präventiven Maßnahmen
- Einschluss von Patienten und Zusammenstellen von Kohorten für bestehende und neue klinische Studien
- Nutzung und Abstimmung von Analyse-Pipelines, Harmonisierung von Prozessen und Erfassung von strukturierter Datensätze
- Zusammenarbeit mit Patientenvertretung

→ internationale Vernetzung



Danksagung

- Allianz Chronischer Erkrankungen (ACHSE) e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie
- German Human Genome Phenome Archive (GHGA)
- Haus der Krebs-Selbsthilfe – Bundeverband e.V. (HKSH-BV)
- Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
- Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM)
- Fraunhofer-Institut für angewandte Informationstechnik (FIT)
- Koordinationsstelle von genomDE, c/oTMF e.v.
- Medizininformatik-Initiative – Nationales Steuerungsgremium
- Nationales Netzwerk Genomisch Medizin – Lungenkrebs (nNGM)
- NCT – MASTER, DKFZ
- TMF e.V. – Arbeitsgruppe Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin (AG BioSysMed)
- Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE)
- Zentrum für Seltene Erkrankungen – Zentrum für Klinische Genomdiagnostik (ZSE-ZKGD)