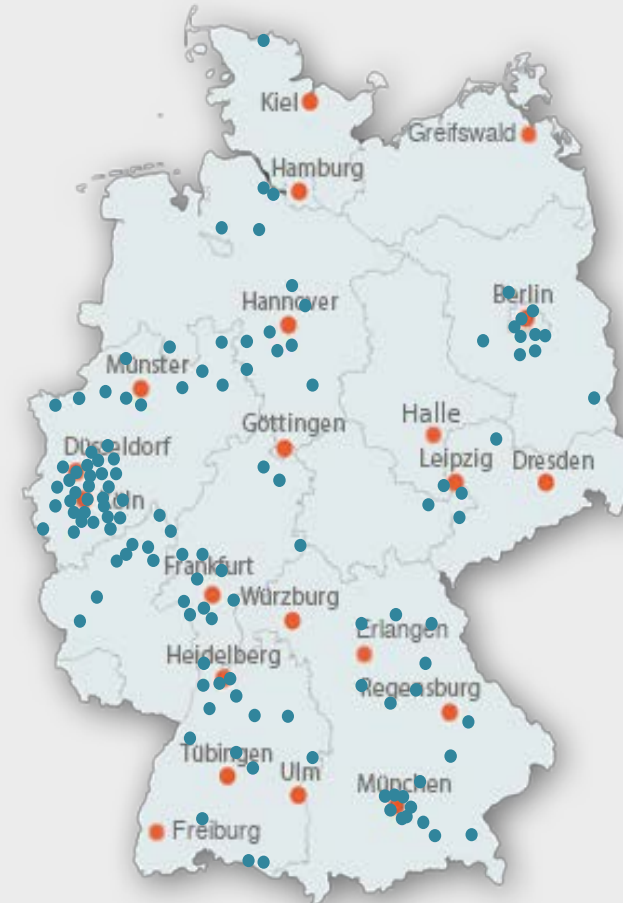


Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs DK-FBREK

Wissen generierendes Versorgungskonzept für eine risikoadaptierte Krebsprävention

- *30% aller Brustkrebserkrankungen erfüllen die Kriterien für eine genetische Untersuchung*

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Kordinatorin des Konsortiums



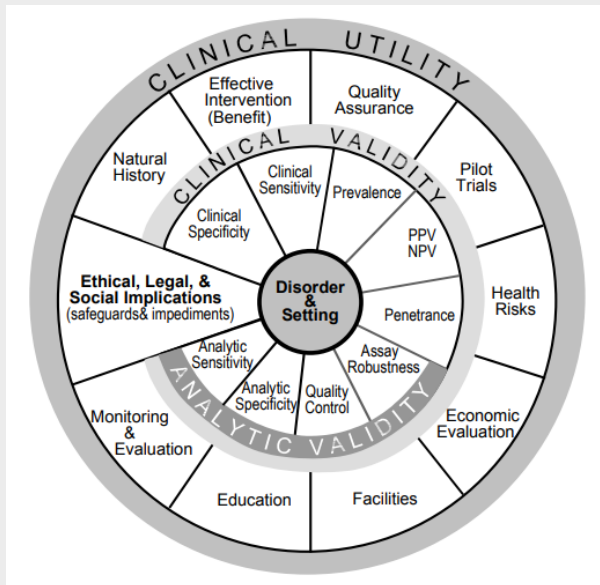
23 universitäre Zentren
244 Kooperationspartner

- Konsortialzentren
- Kooperationspartner

- Ziele der Wissen generierenden Versorgung
 - Kernelemente der Wissen generierenden Versorgung
 - Umsetzung der Wissen generierenden Versorgung
 - Forschungsbedarf in der Wissen generierenden Versorgung
 - Herausforderungen in der Wissen generierenden Versorgung
- **Bedeutung und Chance von genomDE**

Ziel: Klinischer Nutzen der Gendiagnostik

ACCE-Modell zur Evaluation genetischer Tests



Center for Disease Control
Office of Public Health Genomics

Analytical validity

Clinical validity

Clinical utility

ELSI



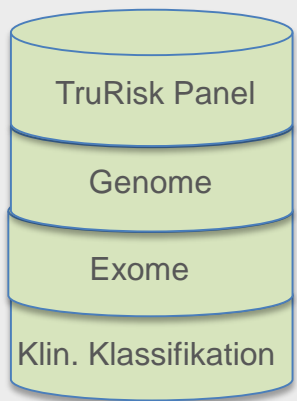
Wissenslücke: Klinische Validität und Utilität

- Altersabhängige Erkrankungsraten?
- Klinisches Erscheinungsbild?
- Histologischer Subtyp?
- Krankheitsverlauf?
- Effektivität Prävention?
- Effektivität Therapie?
- Mortalität?

➤ Erfassung im Rahmen der Wissen generierende Versorgung

Kernelemente: Umfassende klinische Datenbank und Biobank

Biobank
 ~28.000 DNAs von Risikofamilien



GC-HBOC expert panel



HerediCaRe Datenbank
 ~65.000 Risikofamilien



Zusammenführung genetischer und klinischer Daten



HerediCaRe Datenbank
~62,500 Risikofamilien



DNA biobank
~27,500 samples



- Effektivität der Früherkennung ?
- Effektivität prophylaktischer Operationen ?
- Verbesserung von Morbidität und Mortalität


Umsetzung: DK als starkes Netzwerk in der klinischen Versorgung

23 universitäre Zentren



Spezialisierte Verträge

Intersektorale Kooperation

- Gemeinsames SOP
- Fortbildungen/Hospitationen
- eLearning Plattform  Bundesministerium für Gesundheit
- Downloadbereich/ Hotline
- Interdisziplinäre Tumorboards

244 Kooperationspartner Brustzentren und gyn. KZ



Forschungsbedarf: DK als starkes Netzwerk in der Forschung

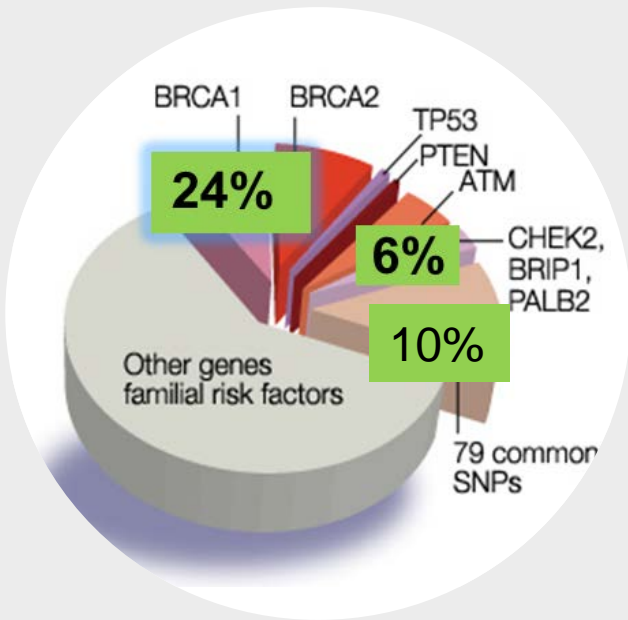
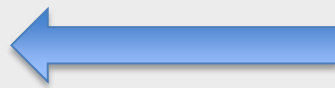
Dk: Mitglied in internationalen Konsortien und Projekten



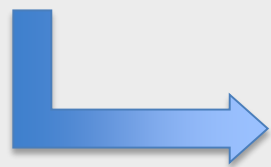
DNA biobank
~27,500 samples



Neg. getestete Fälle



60% der Erbllichkeit noch ungeklärt



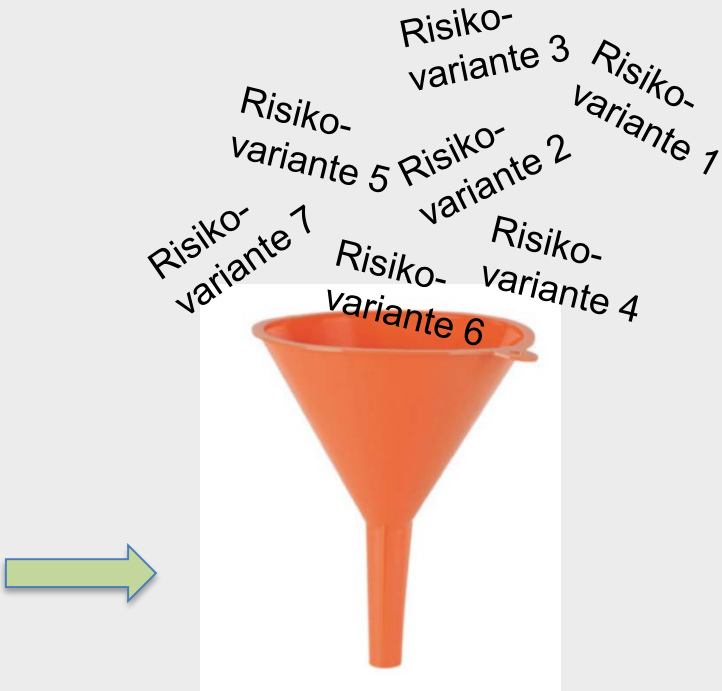
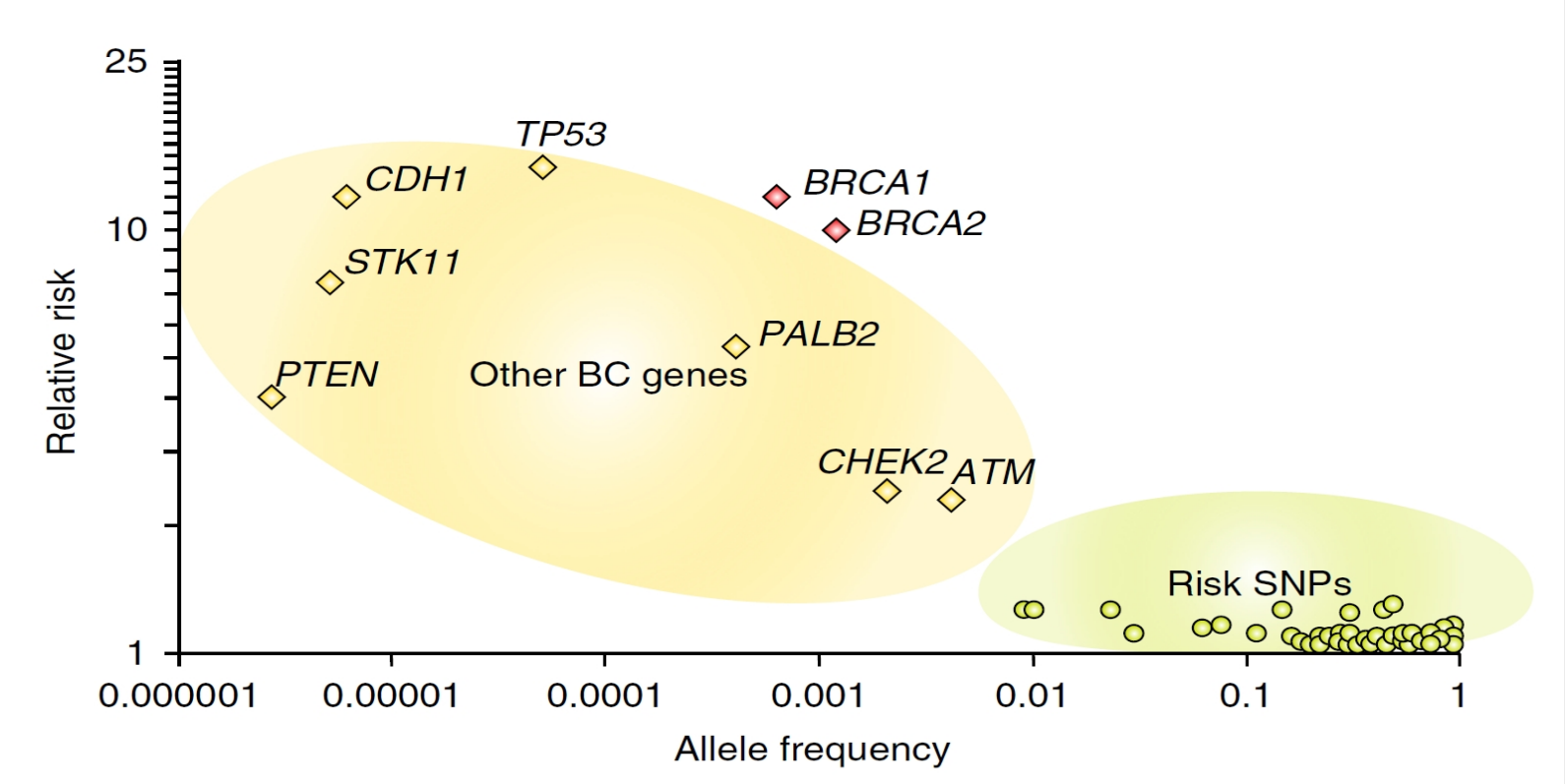
Neue Gene

ATM	BRD1	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2
RADS1C	RADS1D	TP53	EPCAM	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
PTEN	STK11	APC	FAM175A	FANCC	FANCM	HOXB13	MEN1
MRE11A	MUTYH	NBN	NF1	POLD1	POLE	RAD50	RECQL
SMARCA4	XRCC2						

TruRisk® Gen Panel V3.1 des DK

Status quo: Risikogene und Niedrigrisiko-Varianten für Brustkrebs

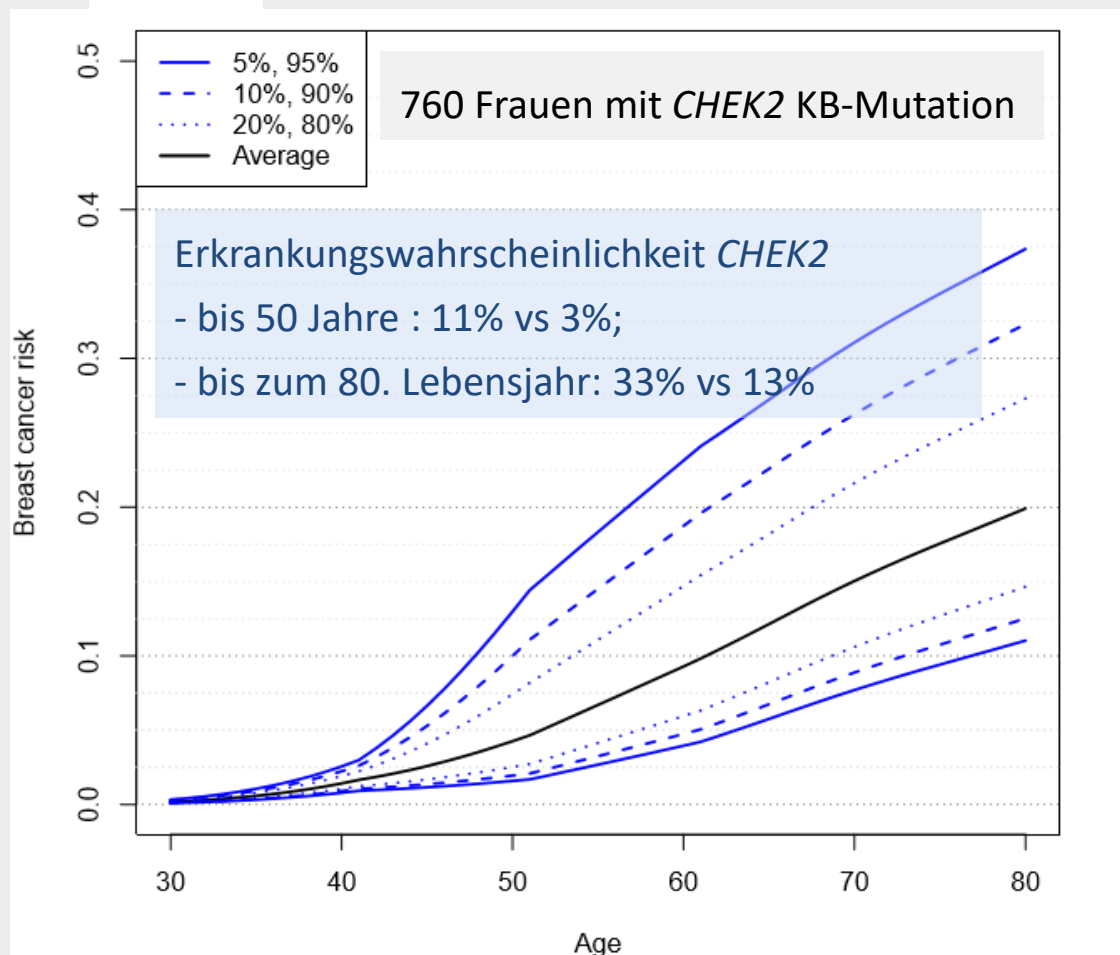
Komplexe Erbgänge



Polygener Risikoscore,
PRS

Turnbull et al. (2018). "Cancer genetics, precision prevention and a call to action." *Nature Genetics* 50(9): 1212-1218.

Überprüfung und Optimierung des PRS im DK



Borde et al. : Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female *CHEK2* Germline Mutation Carriers, *JNCI* 2021

The Polygenic Score (PGS) Catalog

An open database of polygenic scores and the relevant metadata required for accurate application and evaluation.


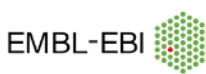


Notice: Upcoming changes to the Scoring File Format
We are planning minor changes on the PGS Catalog scoring files on **December 15, 2021**. [See more information](#)

Explore the Data

In the current PGS Catalog you can **browse** the scores and metadata through the following categories:

Polygenic Scores 1,700	Traits 443	Publications 255
----------------------------------	----------------------	----------------------------

Development of the PGS Catalog is supported by:

PRS für 61 Tumorentitäten

Genomweite Analysen im internationalen Verbund

GWAS

CIMBA: Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*;
BCAC: Breast Cancer Association Consortium



targeted sequencing

PERSPECTIVE: 1,500 exomes, candidate gene validation in 13,000 cases/controls

BRIDGES (HORIZON2020): candidate gene analyses in 100,000 cases/controls

Ministerium für Kultur und Wissenschaft des Landes Nordrhein-Westfalen



national projects

RAD51C – OC risk gene (Meindl et al., 2010)
FANCM – BC risk gene (Neidhardt et al., 2017)
BRIP1 – OC risk gene (Weber Lassalle et al., 2018)
BARD1 – BC risk gene (Weber Lassalle et al., 2019)

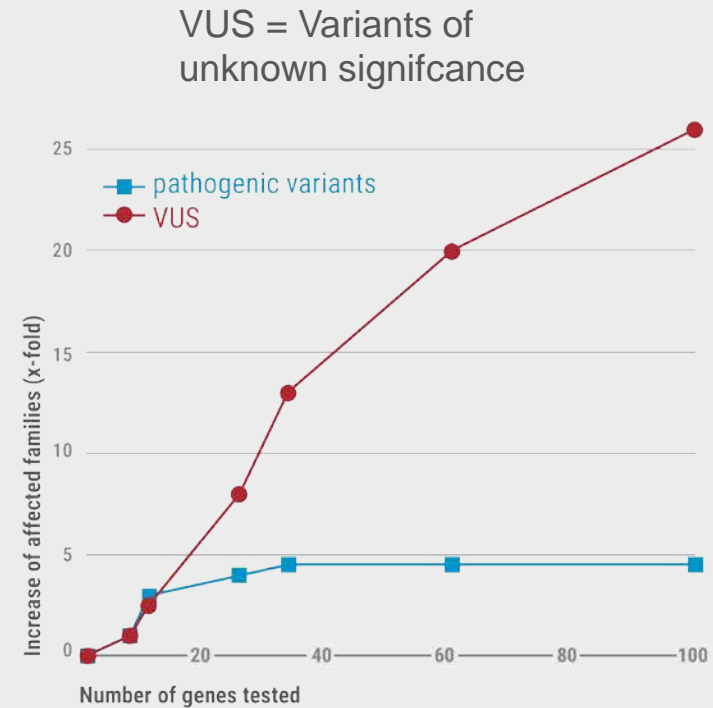
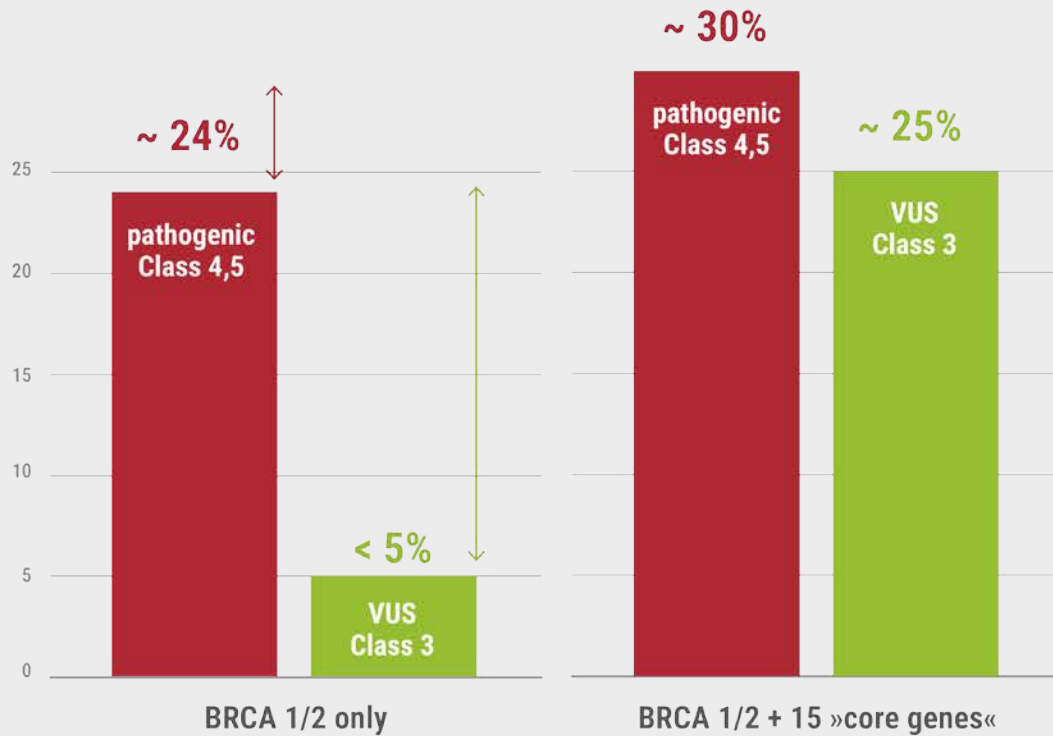


DEUTSCHES KONSORTIUM
für familiären Brust- und Eierstockkrebs
unterstützt durch die Deutsche Krebshilfe e.V.

GC-HBOC biobank, Cologne,
>25.000 DNA samples

GC-HBOC database, IMISE Leipzig,
>54.000 families

Herausforderung: klinische Interpretation von Genbefunden



Left: Hauke et al., GC-HBOC data, Cancer Med. 2018 Apr;7(4):1349-1358

Right: Adapted from Maxwell et al. AJHG 2016; 98: 801-817.

- von 9.600 distinkten Varianten sind 5.100 VUS
- Dies betrifft 16.00 Familien des DK
- 800 neue VUS pro Jahr

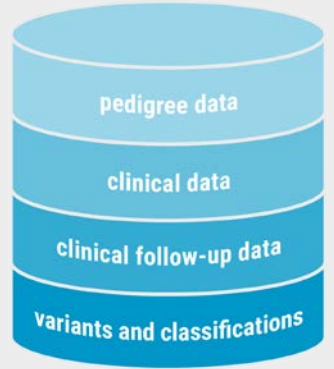


Die Klassifikation von VUS stellt ein zunehmendes Problem in der klinischen Umsetzung dar

Lösung:

Interaktive Datenbank zur automatisierten VUS-Klassifikation mit Recall

HerediCaRe database



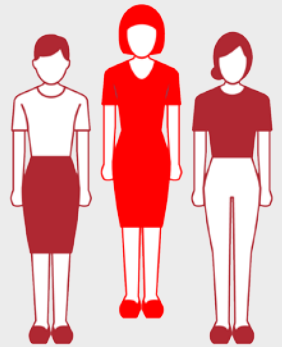
Automated data transfer

HerediVar Working tool



data transfer

Automated recall



HerediVar web interface



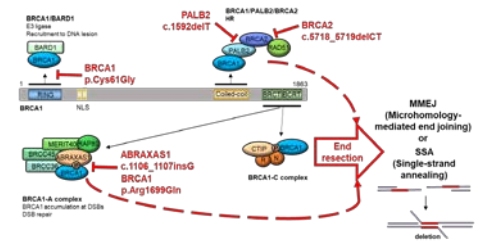
GC-HBOC expert panel

data exchange

open-access databases (LOVD, GnomAD, FLOSSIES)

ClinVar/ClinGen database

published functional data



Own functional data



international ENIGMA consortium

genomDE zur Verbesserung von Forschung und Versorgung



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs
Zentrum Köln

etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

Vielen Dank!

