



MEDISYN



# ERWEITERTES TRÄGER-SCREENING

Für schwere Erbkrankheiten

**MEDISYN Carrier Core**  
**MEDISYN ECS**  
**MEDISYN ECS400Plus**



## TRÄGER-SCREENING FÜR SCHWERE REZESSIVE ERBKANKHEITEN

### Rezessive Erbkrankheiten

- Über 1300 rezessiv vererbte monogene Krankheiten sind beschrieben worden
  - Die meisten davon werden autosomal rezessiv vererbt (AR), wobei beide Elternteile gesunde Träger sind
  - Einige haben eine X-chromosomale Vererbung (XLR), von der männliche oder weniger stark weibliche Träger betroffen sein können
- Die Symptome werden wie folgt unterschieden
  - Schwerwiegend (z.B. Tay-Sachs-Krankheit)
  - Schwer (Duchenne-Muskeldystrophie)
  - Mässig (Usher Syndrom)
  - Leicht (HFE Hämochromatose)
- Die Häufigkeit der einzelnen Krankheiten kann je nach ethnischem Hintergrund variieren, aber insgesamt sind mehr als 1 von 300 Kindern betroffen
- Bei 1-2 % der Paare weltweit besteht das Risiko, ein Kind mit einer rezessiven genetischen Störung zu bekommen
- Die meisten Träger zeigen keine Symptome, und Mutationen können über Generationen hinweg unbemerkt bleiben.

### Das Trägerscreening

- Ermöglicht die Identifizierung vieler Träger rezessiver Krankheiten **vor** der Geburt eines betroffenen Individuums in einer Familie
- Hat das Ziel, eine **informierte Entscheidung** bei der **Fortpflanzung** zu erleichtern
- Wird am besten in der Zeit **vor der Empfängnis** durchgeführt, um die grösstmögliche Anzahl von Optionen zu ermöglichen und um genügend Zeit zu haben für eine überlegte Entscheidungsfindung
- Wurde ursprünglich aufgrund der ethnischen Herkunft oder der familiären oder persönlichen Geschichte vorgeschlagen
- Heute ermöglicht das erweiterte Trägerscreening **panethnische** Tests bei alle Personen unabhängig von ihrer Abstammung, was sowohl die **Inklusivität** und **Genauigkeit** in gemischten Populationen.

### MEDISYN-Trägerscreening-Tests

- Auswahl von Genen gemäss den Vorschlägen der ACMG und unter Berücksichtigung von Krankheitsschwere, Trägerhäufigkeit und Krankheitsprävalenz
- Die Gene werden durch Next-Generation-Sequenzierung (NGS) aller kodierenden Regionen und Intron/Exon-Grenzen analysiert, um Einzel-Nukleotid-Varianten (SNVs), Insertionen und Deletionen (Indels) und grosse Kopienzahlvarianten (CNVs) zu bestimmen
- Spezifische Mutationen, die mit NGS nicht erkannt werden können, werden je nach Bedarf durch gezielte Assays analysiert.

### Reporting

- Klasse 5 (pathogen) und Klasse 4 (wahrscheinlich-pathogen) Mutationen werden berichtet
- Varianten der Klasse 3 (Varianten mit unbekannter Bedeutung, VUS) können unter bestimmten Umständen berichtet werden (z. B. Gametenspender passend).

### Optionen des MEDISYN-Trägertests

Option	Ziel-Gen
ECS	<b>97 Gene AR, 10 XLR<sup>xx</sup></b> (beinhaltet ACMG Tiers 1-3)
Core	<i>CFTR, SMN, FMR1<sup>xx</sup></i> (beinhaltet ACMG Tier 1)
ECS400Plus	420 Gene AR and XLR <sup>xx</sup> (vergleichbar mit ACMG Tier 4)

<sup>xx</sup> wird nur bei weiblichen Personen getestet

### Warum Träger-Screening?

- Fast **1 von 2 Personen** (46 %) ist Träger einer der Krankheiten **MEDISYN ECS-Panel**
  - Das Risiko, dass ein Baby eine dieser Krankheiten hat, beträgt etwa 1/250 (0,4 %)
  - Wenn eine Mutter ein negatives Ergebnis mit MEDISYN ECS hat und der Vater ungetestet ist, sinkt das Risiko für das Kind, von einer der Krankheiten betroffen zu sein auf <1/5000 (0,02 %)
  - Wenn beide Partner getestet werden, kann das Restrisiko deutlich geringer sein
- Ungefähr **1 von 17 Personen** (5,7 %) ist Träger einer der Krankheiten im **Core-Panel**
- Über 50 % der Personen tragen mindestens eine der Krankheiten aus dem **ECS400Plus-Panel**
  - Dieses erweiterte Panel wird empfohlen für blutsverwandte Paare, die ein Screening wünschen
- Wenn ein Risikopaar identifiziert wird, muss es zur genetischen Beratung überwiesen werden, um ihre Reproduktionsoptionen zu besprechen (einschliesslich Präimplantations- und Pränataldiagnostik).

### Beschränkungen

- Expanded Carrier Tests sind **Screening-Tests**, die möglicherweise nicht alle Mutationen in den untersuchten Genen erkennen
- Es können Mutationen in anderen Genen vorhanden sein, die nicht in den Test enthalten sind
- Im Falle einer positiven Familienanamnese einer genetischen Erkrankung können gezielte Tests besser geeignet sein
- Für die Mehrheit der Gene im MEDISYN ECS-Panel sind bei Trägern keine Symptome zu erwarten. Allerdings können bei einigen XLR Erkrankungen die Träger mildere Formen der Erkrankung aufweisen.

Gregg et al. 2021 (ACMG), Genetics in Medicine 23:1793-1806

Henneman et al 2016, Eur J Hum Genet, e1-e12

Johansen Taber et al 2022, Genetics in Medicine 24, 201-21