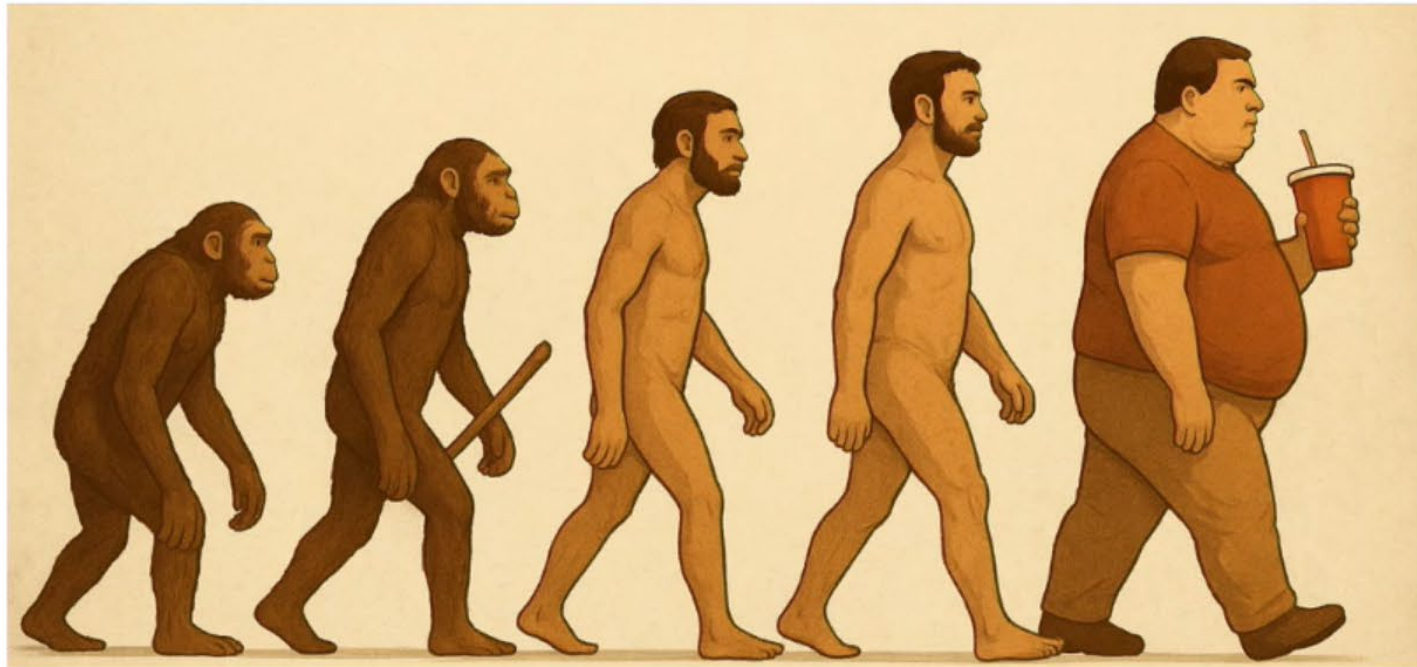


**Im Schatten der KI-Revolution
erleben wir
heute eine BT-Revolution
(Biotechnologische)**

**Die KI versorgt uns mit Wissen
BT-Revolution löst unserer
Verhaltensproblem**

Too much sitting time... too much postprandial time !

Time spent sitting predicts cardiovascular risk

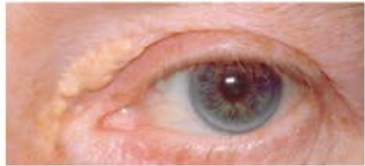


Atherogenesis: A postprandial phenomenon

Leonardo da Vincis Mona Lisa: Der vielleicht berühmteste Fall der FH liegt mehr als 500 Jahre zurück^{1,2}



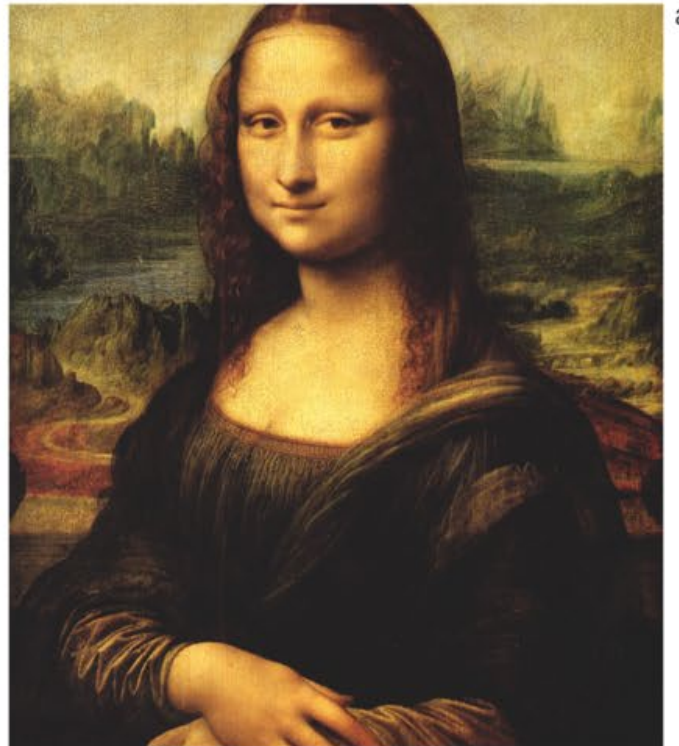
Xanthome



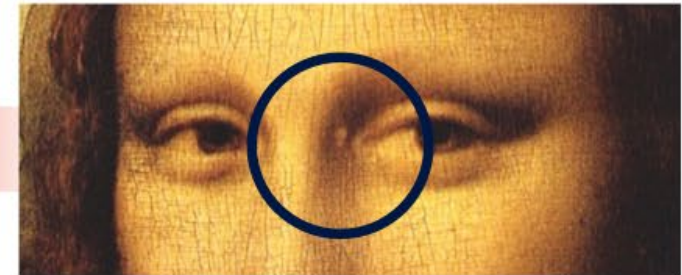
Xanthelasmen



Arcus corneae



a



a

Xanthelasmen im linken Augenwinkel?



a

Xanthom auf dem Handrücken?

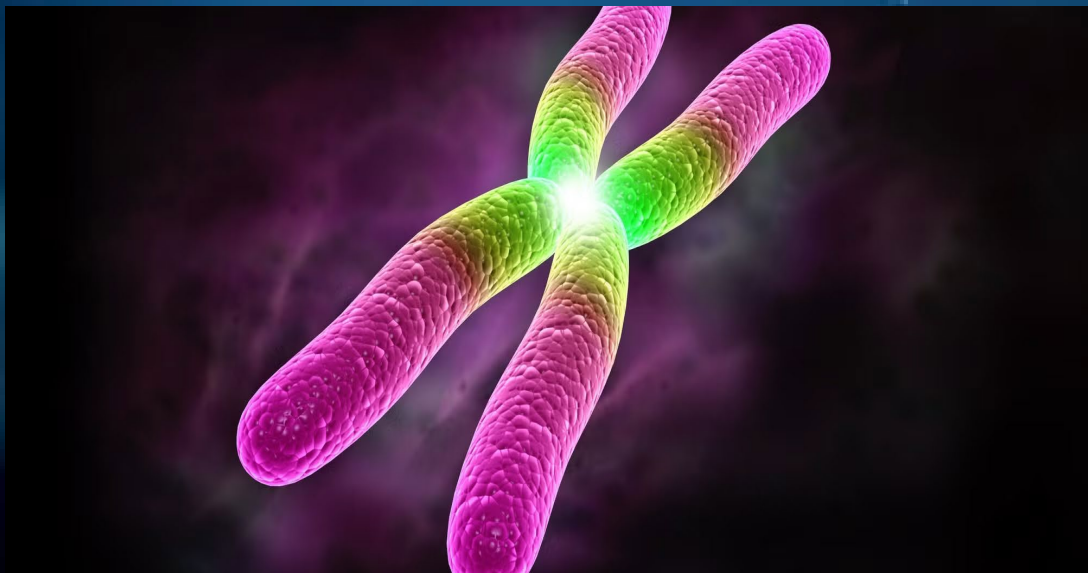
Xanthome, Xanthelasmen und Arcus corneae sind typische Anzeichen einer FH.

a Dieses Bildmotiv ist von Novartis eigens für diese Präsentation lizenziert worden und darf weder verändert noch in einem anderen Zusammenhang gezeigt werden als in diesem Dokument.

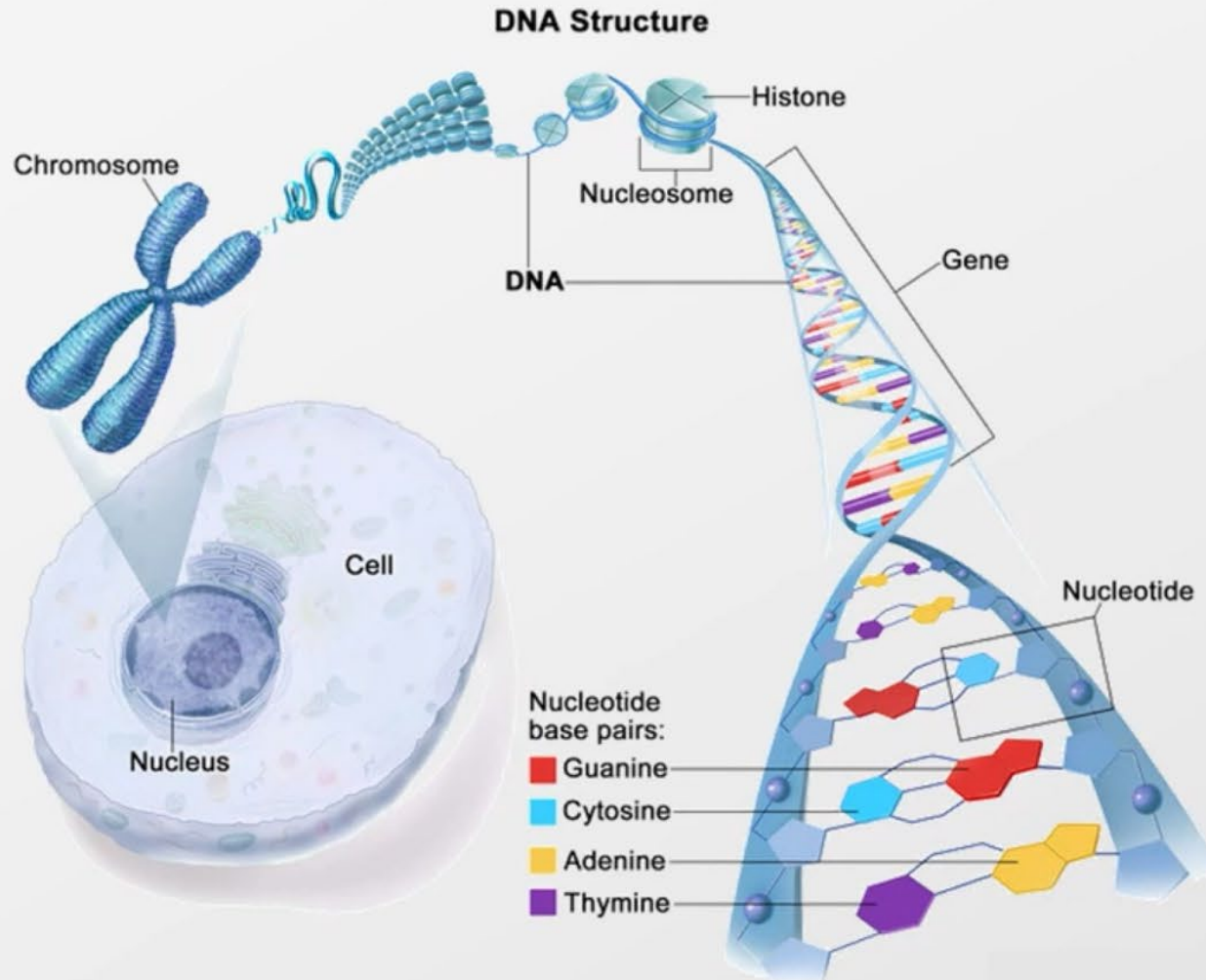
FH Familiäre Hypercholesterinämie.

1. Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008;4(1):60-62. 2. Durrington PN. J Clin Lipidol. 2009;3(2):146-148.

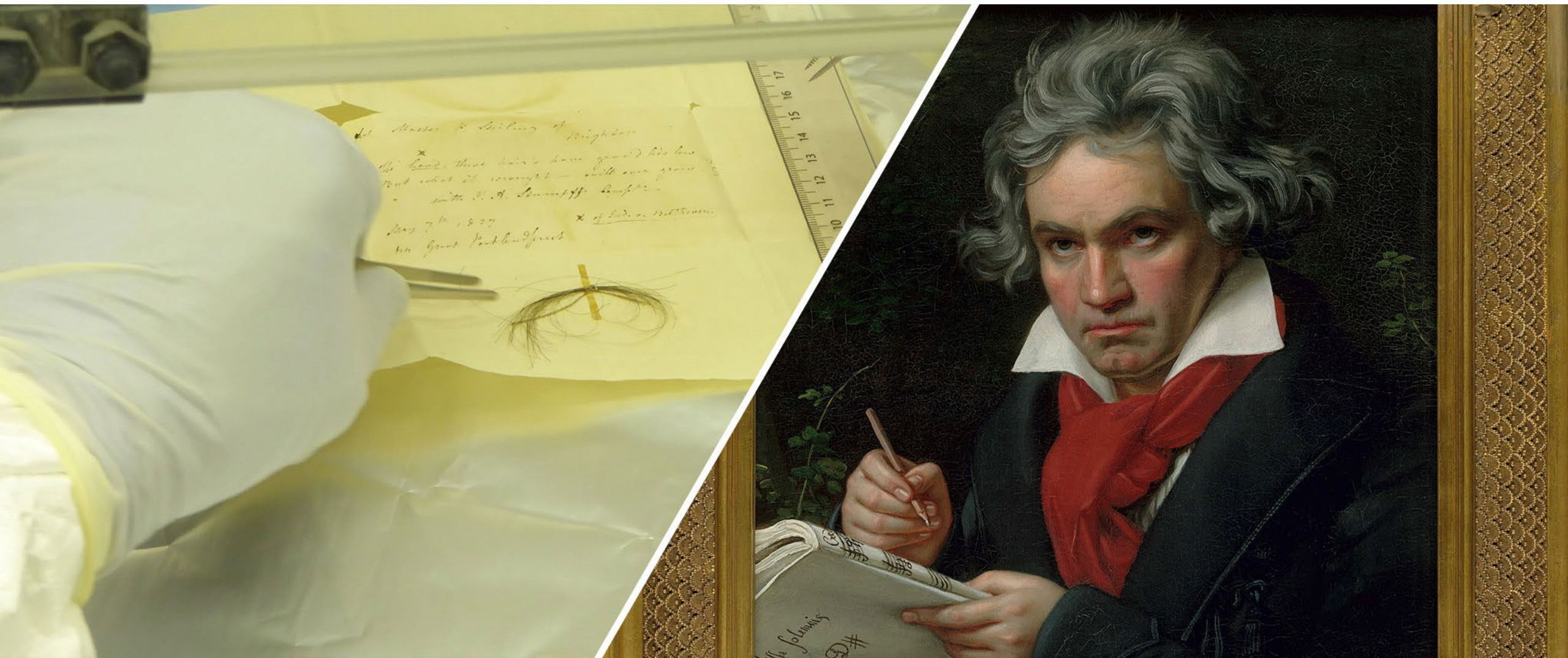
23.09.2026



Humanes Genom



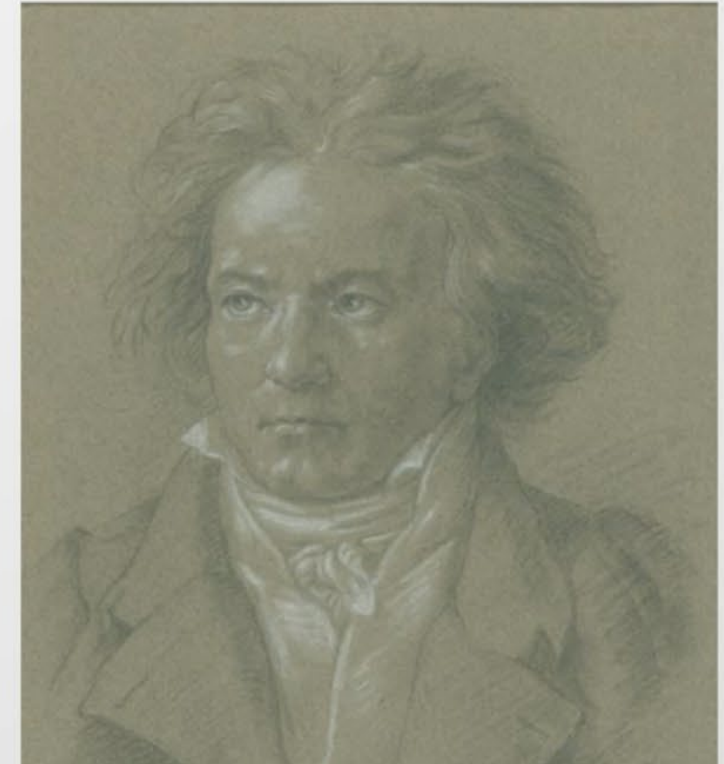
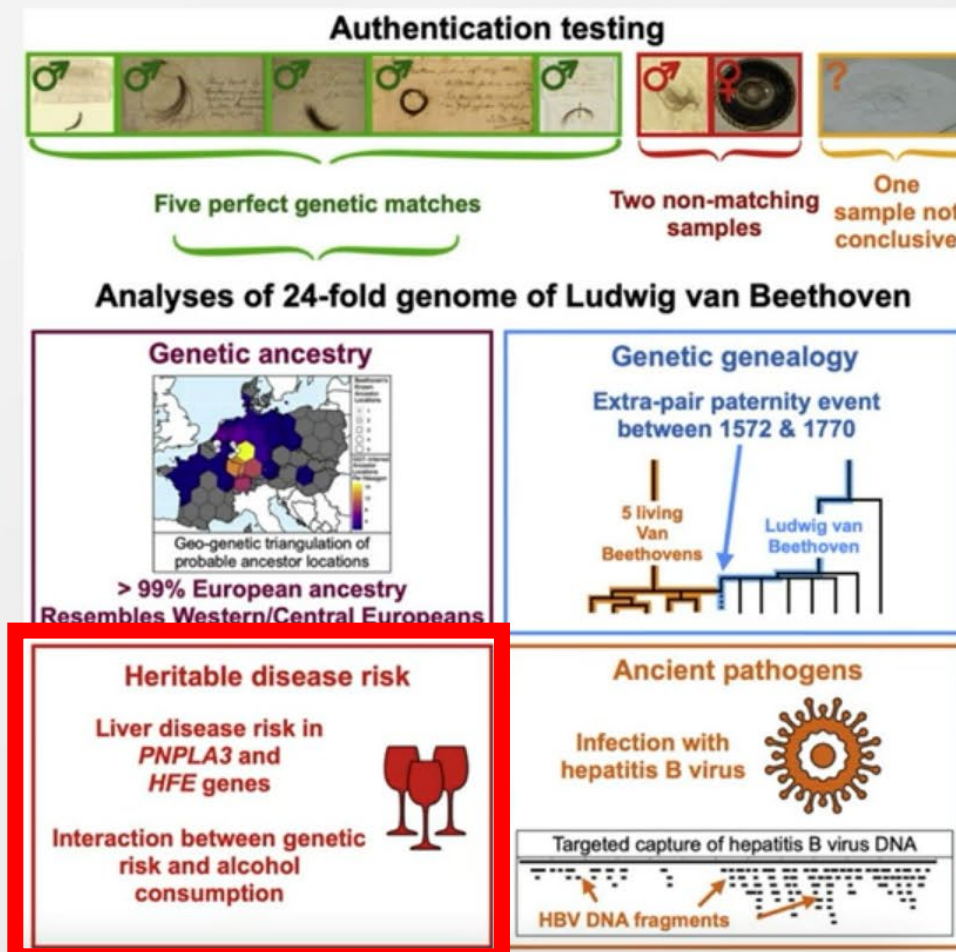
- 23 Chromosomen
- 3.2 Mrd. Basenpaare
- 99.6% ist zwischen zwei Personen identisch
- 18 Mio. kleine Varianten (Einzelbasenpaaraustausch, SPNs) mit einer Allelfrequenz des selteneren Allels $> 1\%$



Hilft die Kenntnis des genetischen Beitrags die individuelle Krankheit zu verstehen?

Article

Genomic analyses of hair from Ludwig van Beethoven



Geb.: 17. Dezember 1770
Verst.: 26. März 1827 (Alter 56 Jahre)

Guinness World Record: Recognized as the world's oldest practicing doctor, working until the age of 103



Howard Tucker, MD

*10.07 1922 verst. 22.12. 2025

- Staatsexamen 1947
- Praktizierender Arzt und Neurologe seit 75 Jahren

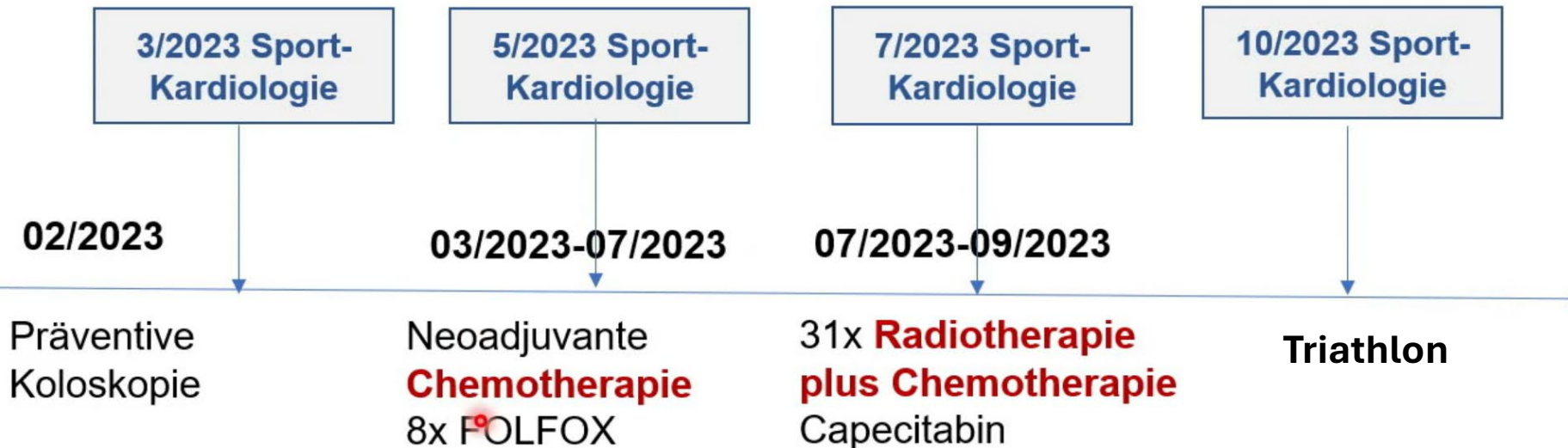
1. Don't stay retired
2. Don't let yourself get out of shape
3. Don't smoke
4. Don't restrict yourself
5. Don't let your knowledge go to waste

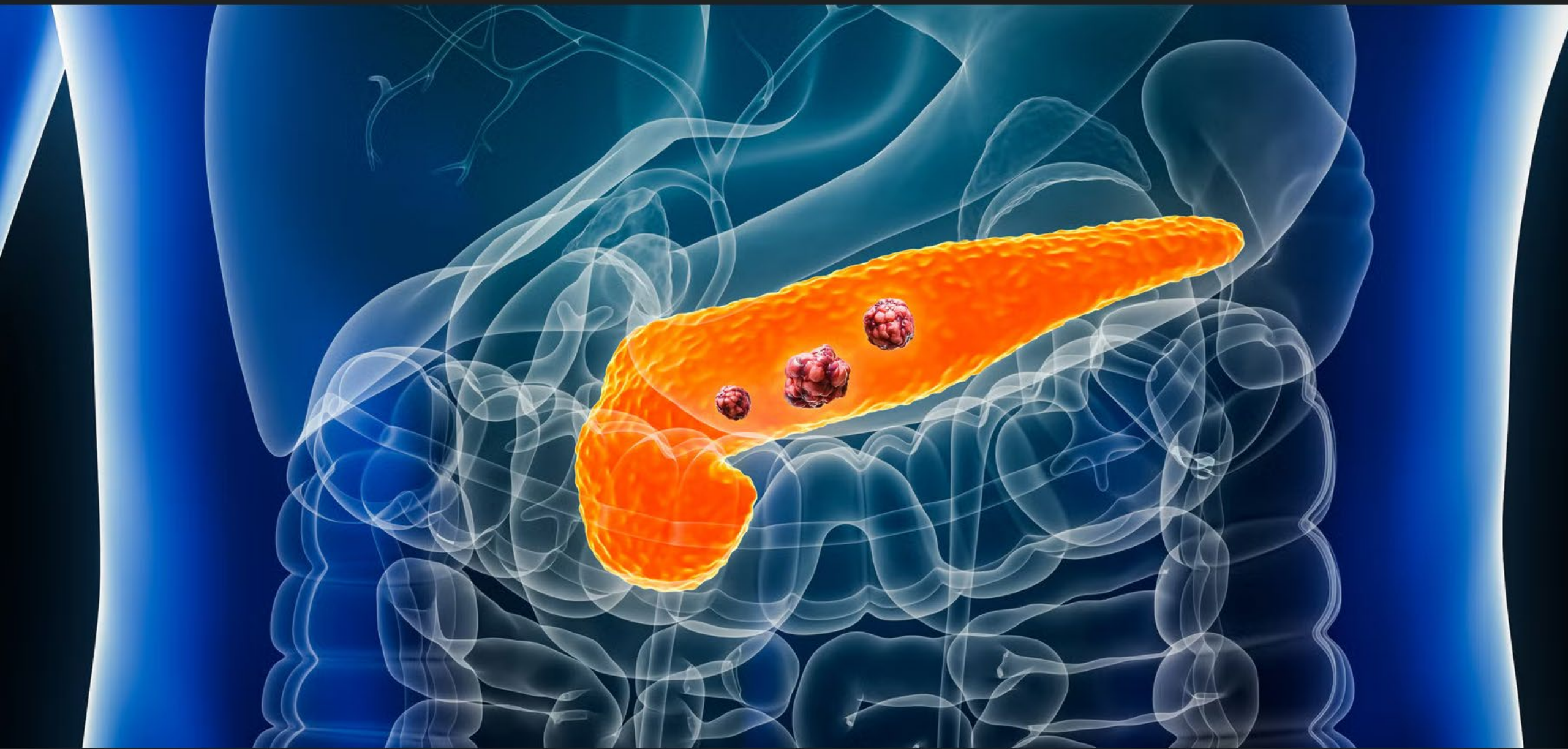
Körperliches Training während der Tumorthherapie

➤ Rektum-Karzinom

➤ low grade, TxN+M0

- Mismatch Repair-Protein Expression
- MLH1, PMS, MSH2, MSH6: positiv >90%





The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 23, 2026

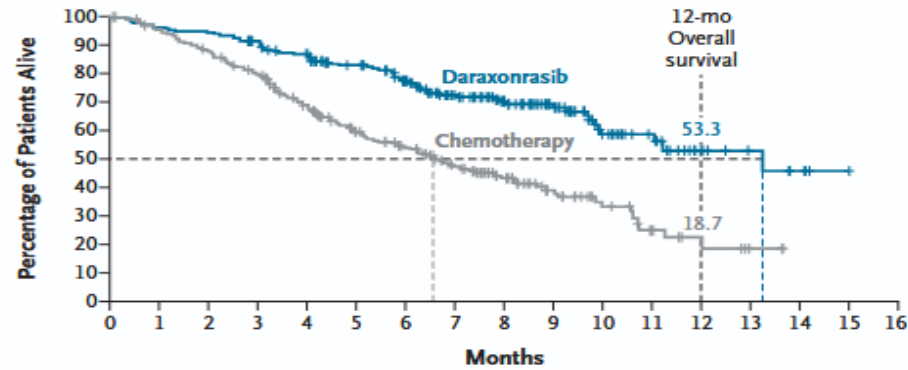
VOL. 395 NO. 4

Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer

E.M. O'Reilly,¹ Z.A. Wainberg,² A.E. Hendifar,³ M.J. Borad,⁴ F. Pietrantonio,⁵ S. Pant,⁶ P. Hammel,⁷ C. Cremolini,⁸
G.A. Manji,⁹ P.E. Oberstein,¹⁰ I. Garrido-Laguna,¹¹ C. Springfield,¹² N.S. Azad,¹³ M. Ueno,¹⁴ S.Y. Chui,¹⁵ Y. Zhang,¹⁵
H. Patel,¹⁵ Y. Lee,¹⁵ Z. Salman,¹⁵ and B.M. Wolpin,¹⁶ for the RASolute 302 Trial Investigators*

ABSTRACT

Daraxonrasib setzt spezifisch an einem der wichtigsten Wachstumstreiber des Tumors an: dem sogenannten RAS-Signalweg. Veränderungen in diesem Signalweg finden sich bei mehr als 90 Prozent aller Bauchspeicheldrüsenkarzinome. Anders als eine klassische Chemotherapie greift Daraxonrasib damit zielgerichtet in die Krebszellen ein und blockiert deren Wachstumssignale.

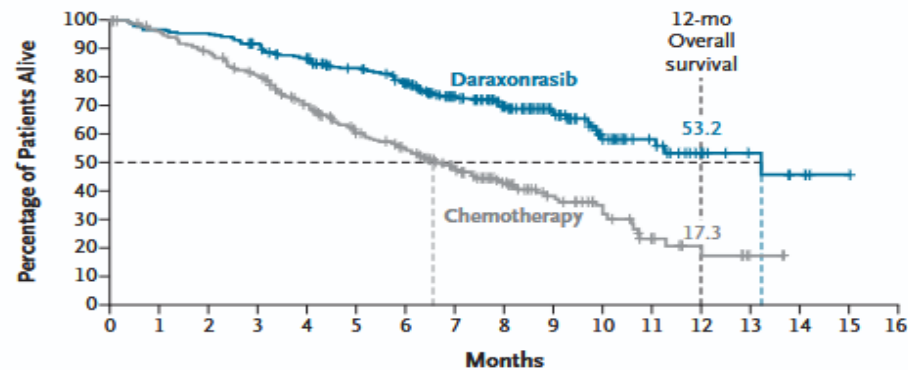
A Overall Survival in the RAS G12 Population

	No. of Patients	No. of Events (%)	Median Overall Survival (95% CI) mo
Daraxonrasib	228	72 (32)	13.2 (10.0–NR)
Chemotherapy	231	127 (55)	6.6 (5.4–8.2)

Hazard ratio for death, 0.40 (95% CI, 0.30–0.54)
P<0.001

No. at Risk

Daraxonrasib	228	220	217	206	191	171	150	112	81	57	33	23	11	7	4	1	0
Chemotherapy	231	214	197	175	144	113	96	69	49	32	19	10	5	2	0		

B Overall Survival in the Overall Population

	No. of Patients	No. of Events (%)	Median Overall Survival (95% CI) mo
Daraxonrasib	248	79 (32)	13.2 (10.0–NR)
Chemotherapy	252	141 (56)	6.7 (5.8–8.0)

Hazard ratio for death, 0.40 (95% CI, 0.30–0.53)
P<0.001

No. at Risk

Daraxonrasib	248	240	237	225	208	188	165	125	90	62	37	24	11	7	4	1	0
Chemotherapy	252	235	217	193	161	126	108	78	53	35	21	10	5	2	0		

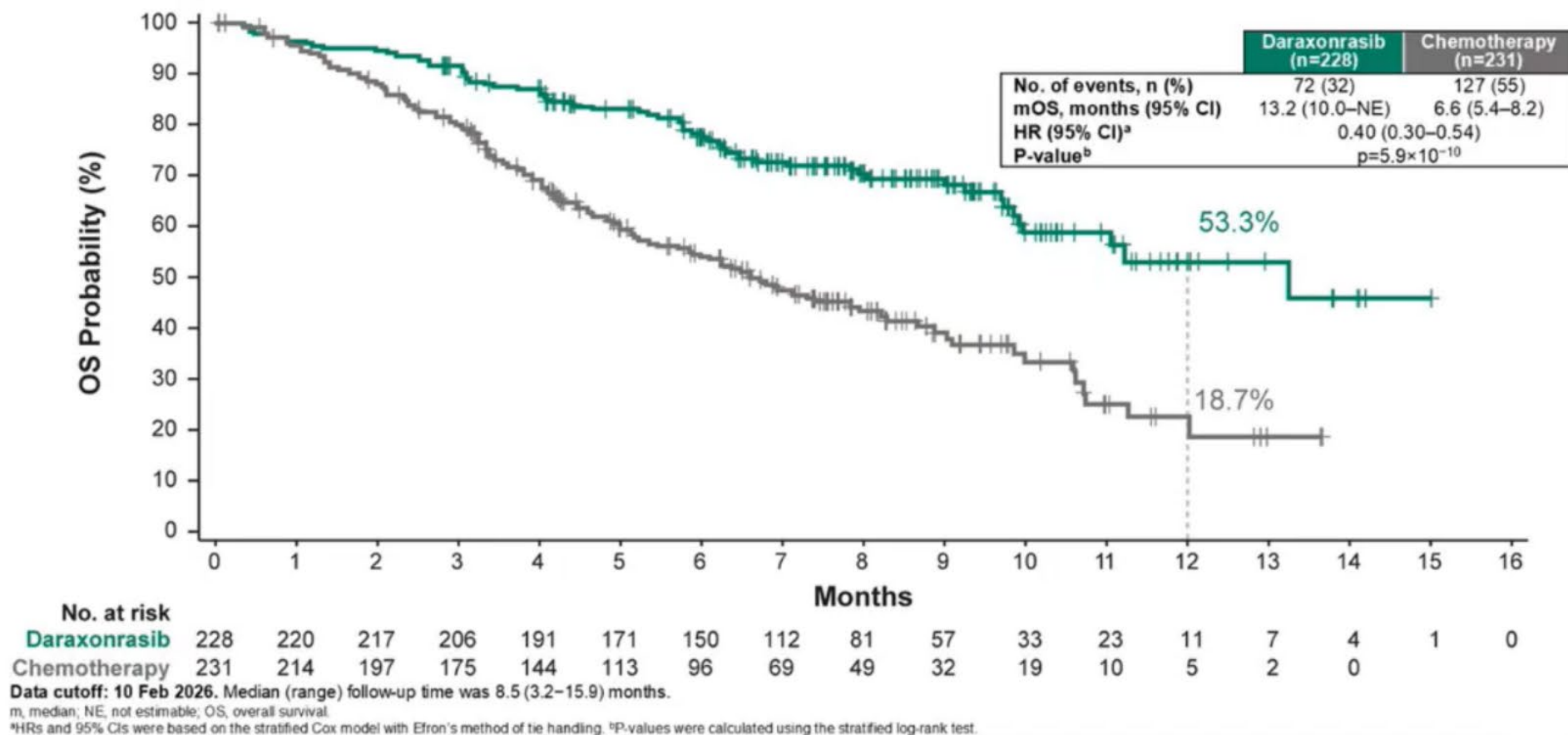
Figure 2. Overall Survival.

The RAS G12 population comprised patients with RAS G12 mutations. The overall population comprised patients whose tumors harbored RAS mutations at G12, G13, or Q61 or patients in whom no RAS mutation was identified. Hazard ratios and 95% confidence intervals were based on the stratified Cox model with Efron's method of handling ties. P values were calculated with the stratified log-rank test. NR denotes not reached.

Daraxonrasib ist ein neuartiger, oral bioverfügbarer RAS(ON)-Inhibitor des Herstellers Revolution Medicines, der gezielt gegen Tumoren mit Mutationen im RAS/KRAS-Gen (insbesondere bei Bauchspeicheldrüsenkrebs) entwickelt wurde.

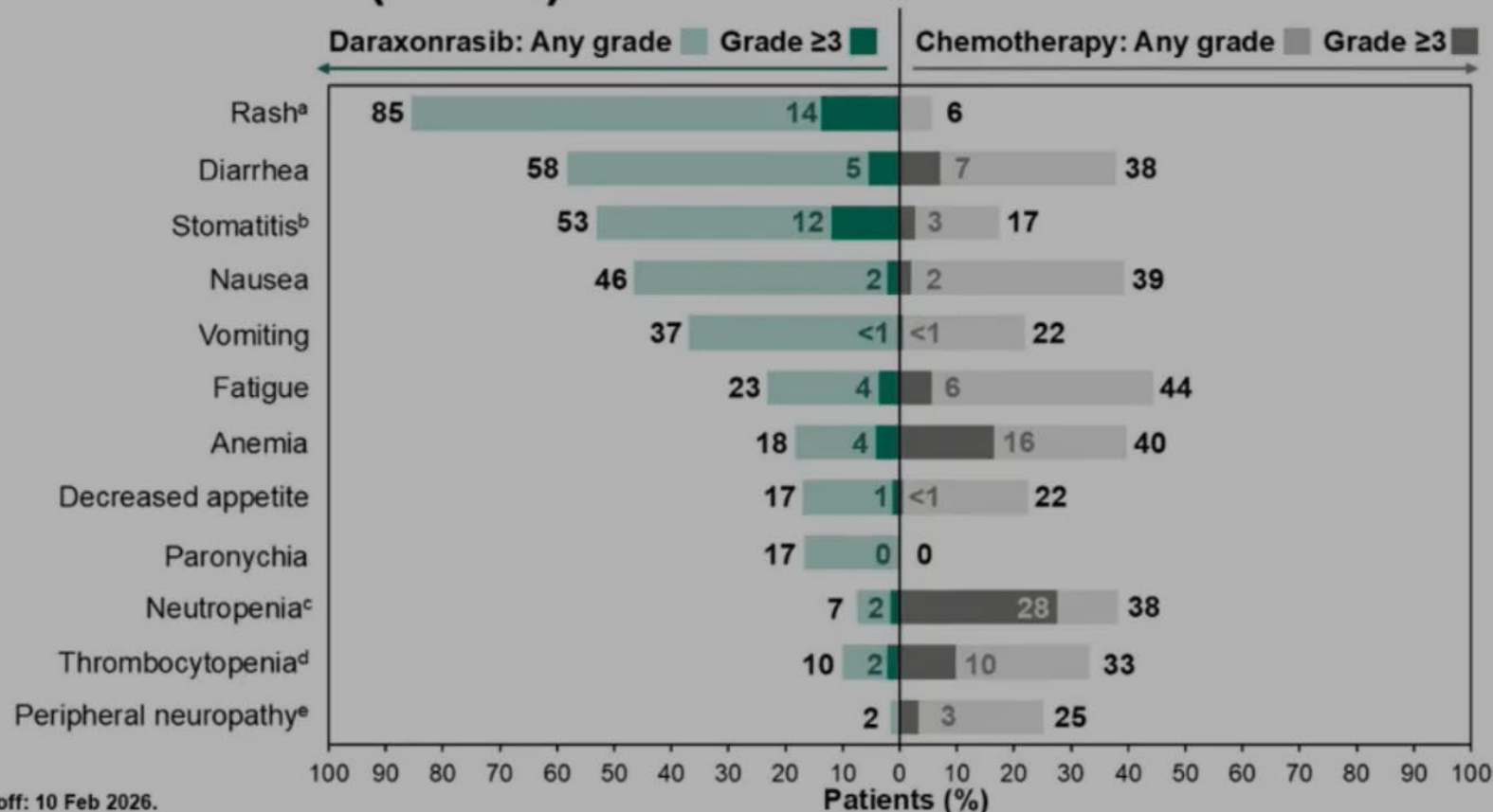
RASolute-302

Primary Endpoint: Overall Survival in the RAS G12 Population



RASolute-302

Most Common (>15%) Treatment-Related Adverse Events



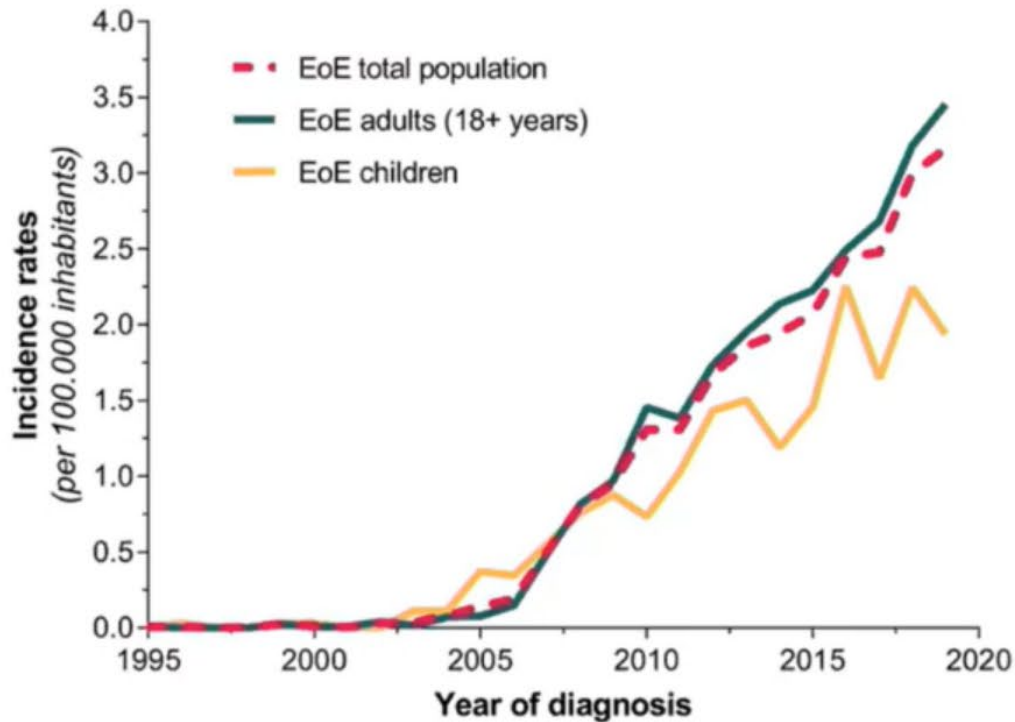
Data cutoff: 10 Feb 2026.

PT, preferred term.

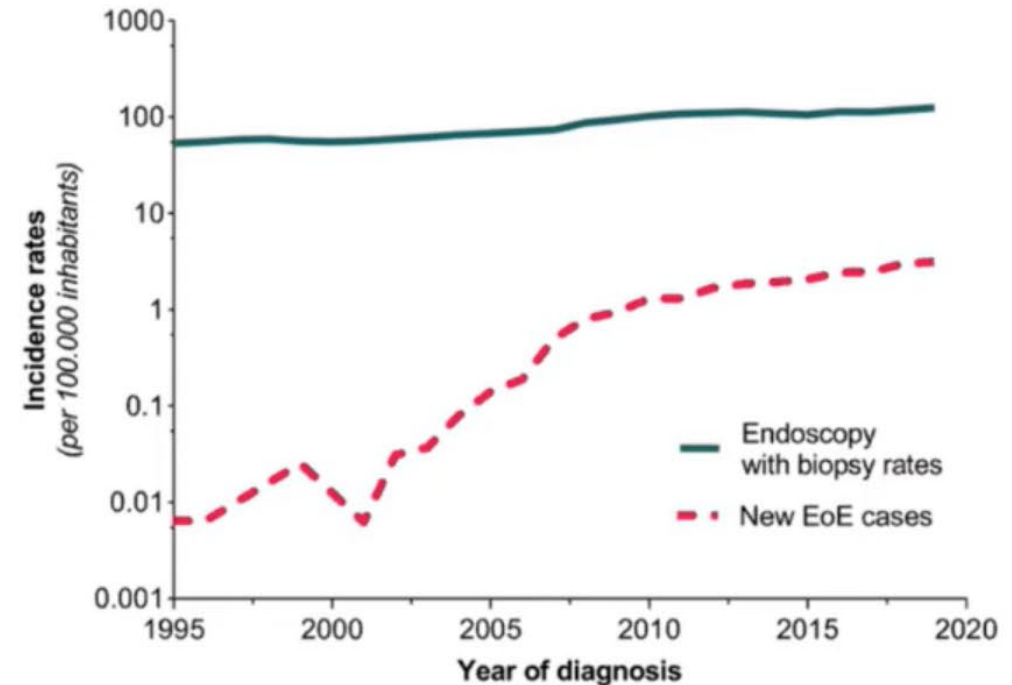
^aIncludes PTs of acne, butterfly rash, dermatitis, dermatitis acneiform, eczema, hand dermatitis, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, and skin ulcer. ^bIncludes PTs of aphthous ulcer, mucosal inflammation, mucosal ulceration, and stomatitis. ^cIncludes PTs of febrile neutropenia, leukopenia, neutropenia, neutrophil count decreased, and white blood cell count decreased. ^dIncludes PTs of platelet count decreased and thrombocytopenia.

^eIncludes PTs of neuralgia, neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy.

Inzidenz der EoE



Steigende Inzidenz bei Erwachsenen vs. Kindern:
7.7 vs. 6.6/100.000/Jahr ^{1,2}



20facher Anstieg der Inzidenz seit 1990 bei
weitgehend konstanter Endoskopie/Biopsiefrequenz ²

Prävalenz der EoE: 34,4 pro 100 000 Einwohner (42,2 bei Erwachsenen, 34 bei Kindern) ¹

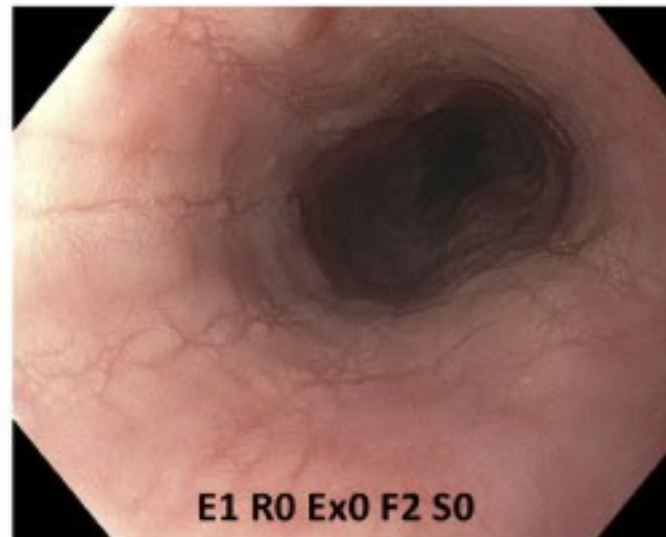
Eosinophile Ösophagitis „Asthma der Speiseröhre“



23.09.2026



Finding	EREFS Scoring
Edema	1: Present (decreased vascularity)
Rings	1: Mild (ridges) 2: Moderate (does not impede scope passage) 3: Severe (standard scope does not pass)
Exudates	1: $\leq 10\%$ of surface area 2: $>10\%$ of surface area
Furrows	1: Mild 2: Severe (with appreciable depth)
Stricture	1: Present; also estimate diameter in mm



EREFS with example scoring. EREFS, EoE Endoscopic Reference Score.

Eosinophile Ösophagitis „Asthma der Speiseröhre“

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die auf einer erblichen und exogen allergischen Komponente beruht

Eosinophile Ösophagitis „Asthma der Speiseröhre“

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die auf einer erblichen und exogen allergischen Komponente beruht

Die EoE ist durch Symptome der ösophagealen Dysfunktion wie Schluckstörungen, retrosternales Druckgefühl oder Brennen und Bolusobstruktion und histologisch durch eine Eosinophilen prädominante Inflammation gekennzeichnet
Eine Eosinophilenzahl von mehr als 15 pro HPF gilt als diagnostischer Schwellenwert für eine EOE

Eosinophile Ösophagitis „Asthma der Speiseröhre“

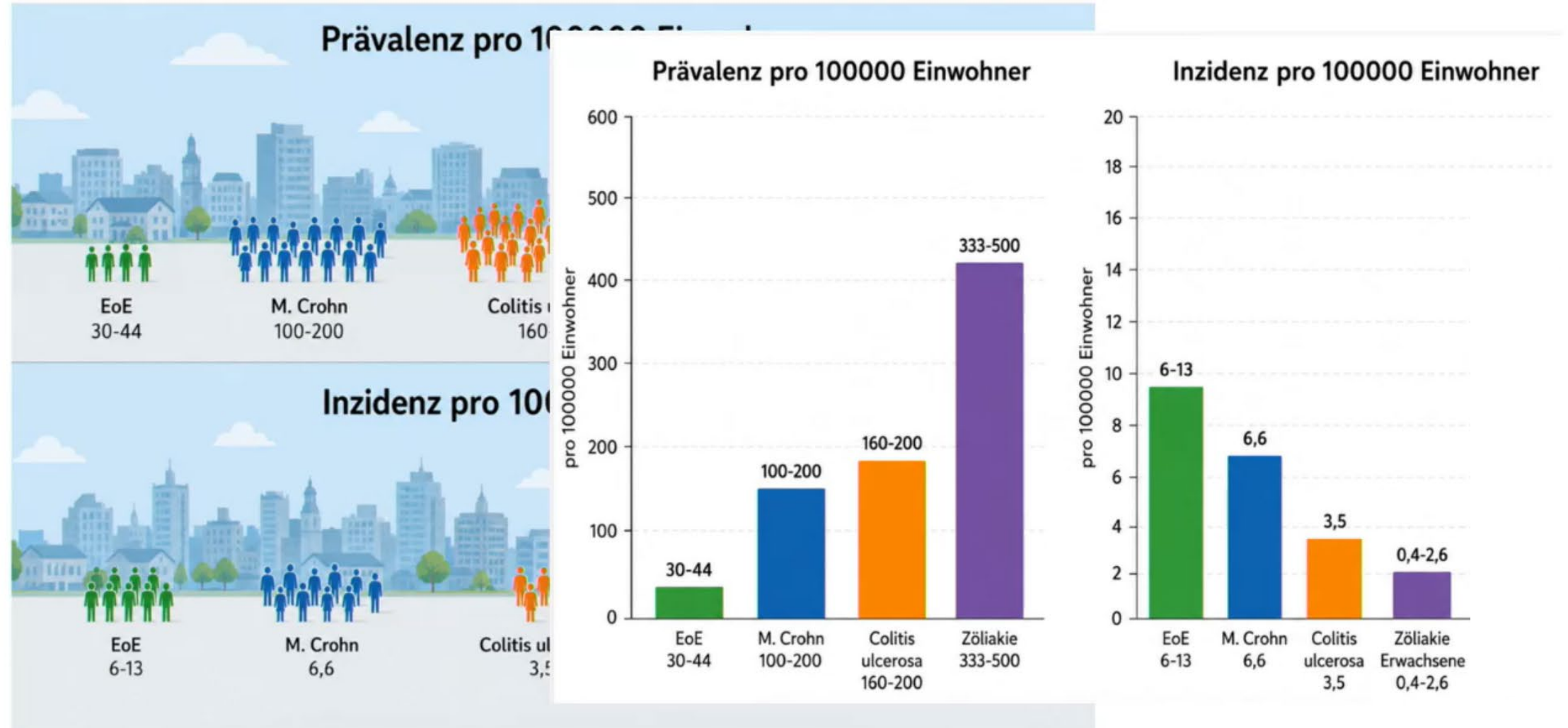
Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die auf einer erblichen prädispositionellen und exogen allergischen Komponente beruht

Die EoE ist durch Symptome der ösophagealen Dysfunktion wie Schluckstörungen, retrosternales Druckgefühl oder Brennen und Bolusobstruktion und histologisch durch eine Eosinophilen prädominante Inflammation gekennzeichnet

Eine Eosinophilenzahl von mehr als 15 pro HPF gilt als diagnostischer Schwellenwert für eine EoE

Die Typ-2-Inflammation ist eine überschießende Entzündungsreaktionen mit den Botenstoffen IL-4, IL-5 und IL 13 und einer Vermehrung der Eosinophilen im Blut gekennzeichnet

EoE - Eine neue Erkrankung! Inzidenz weltweit steigend!



Die 6-Food-Eliminationsdiät sicher durchführen – mit über 50 Rezepten

EoE verstehen: Ursachen, Diagnose, Therapie



Eliminationsdiät - 1FED (Milch) versus 6FED

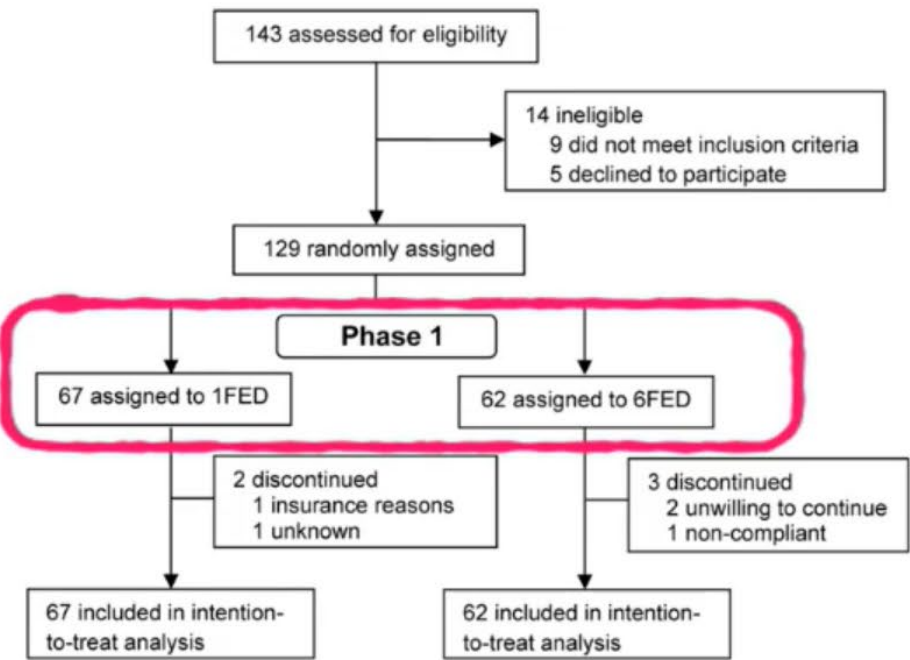


Table 2:

Proportion of patients in histologic remission (intention-to-treat population)

	1FED (n = 67)		6FED (n = 62)		Difference ^{**} % (95% CI)	p-value
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)		
Histologic Response						
<15 eos/hpf [*]	23	34 (23 to 46)	25	40 (28 to 53)	6 (−11 to 23)	0.58
≤ 10 eos/hpf	20	30 (19 to 41)	23	37 (25 to 49)	7 (−9 to 24)	0.46
≤ 6 eos/hpf	12	18 (9 to 27)	20	32 (21 to 44)	14 (−0 to 29)	0.07
≤ 1 eos/hpf	4	6 (0 to 12)	12	19 (10 to 29)	13 (2 to 25)	0.031

Data are compared between groups using Fisher's exact test.

* Primary endpoint

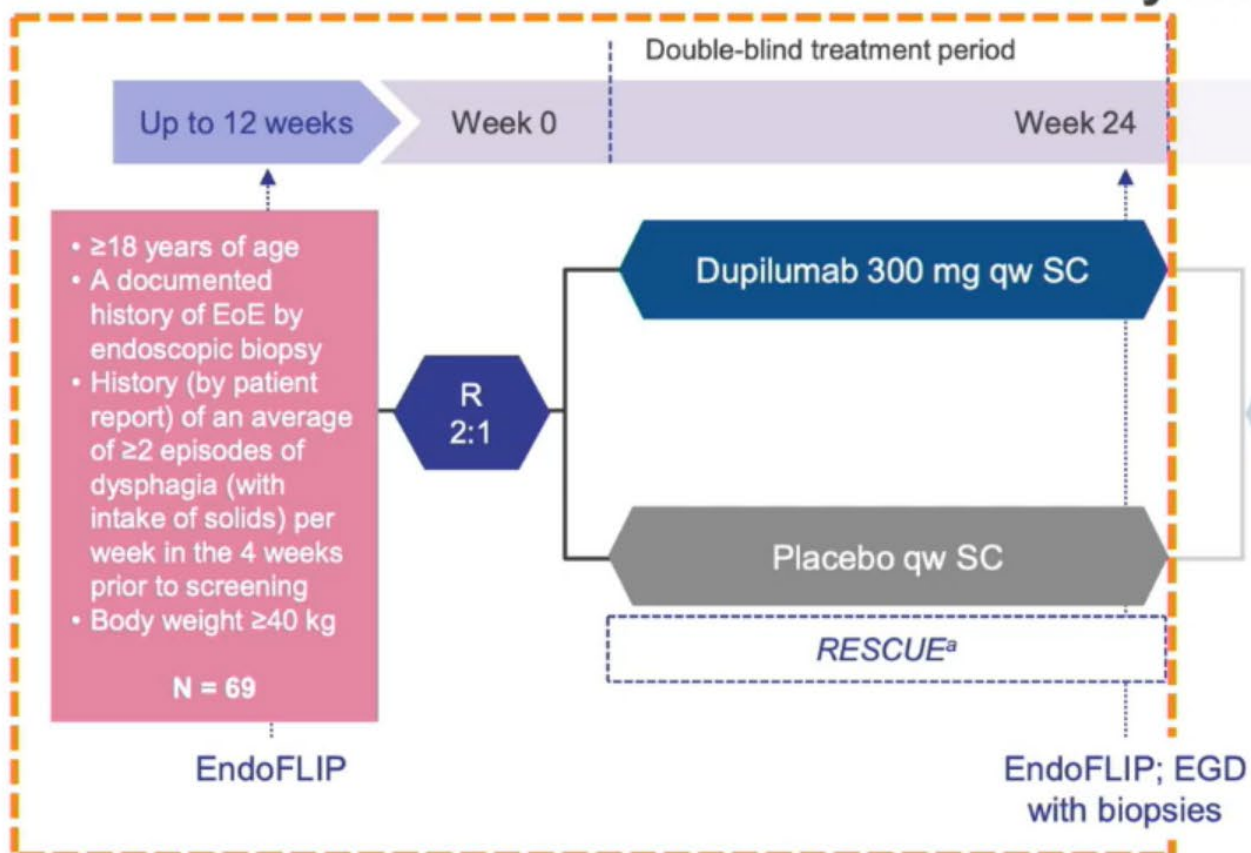
** 6FED vs 1FED

- 1FED und 6FED erzielten bei Erwachsenen mit EoE ähnliche Remissionsraten sowie vergleichbare Verbesserungen der histologischen und endoskopischen Befunde.
- Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der alleinige Verzicht auf tierische Milch eine akzeptable initiale Ernährungstherapie bei EoE darstellt.

REMODEL - Studiendesign

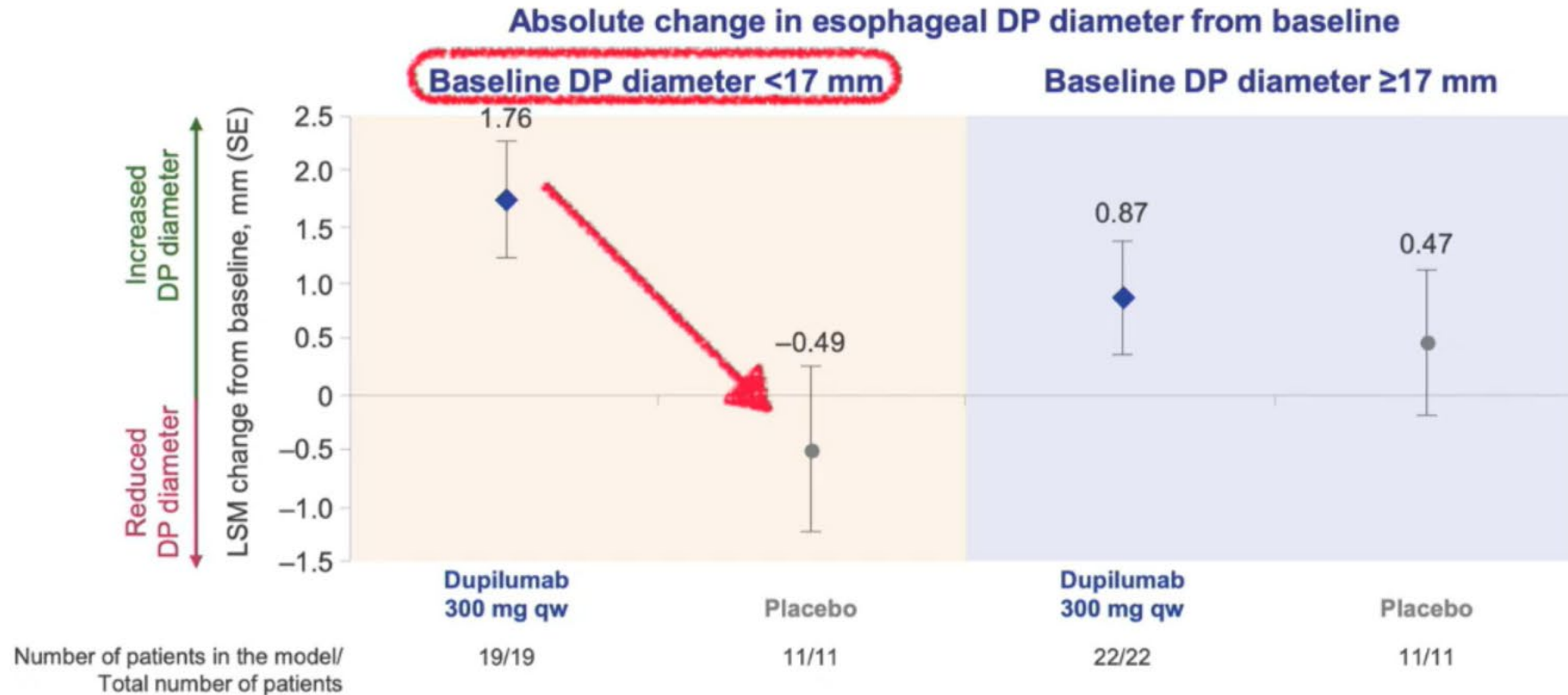


Primary readout



- Einschluss von Patienten, mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 40kg, mit einer aktiven, histologisch gesicherten EoE mit PPI-Resistenz und klinischen Symptomen, die mit einer EoE assoziiert waren.
- Die Patienten wurden nach einer vorangegangenen Ösophagusdilatation (ja/nein) eingeteilt und randomisiert.
- Die Patienten wurden an insgesamt 30 Studienzentren in den USA, Brasilien, Kanada, Israel und der Schweiz untersucht.

REMODEL - Distensibility Plateau - Subgruppenanalyse



- In sub
between
for d

Subgruppe mit pathologischer „distensibility“ und einem reduzierten Basisdurchmesser <17mm zeigte in Woche 24 eine größere Differenz zwischen den Gruppen (Dupilumab versus Placebo)

EoE - Zusammenfassung

Die EoE ist eine chronische Erkrankung und bedarf einer Langzeittherapie.

Hohe Rezidivrate nach Abbruch der Behandlung.

Die Therapieadhärenz nimmt im Verlauf der Zeit ab.

Die klinische Remission reflektiert nicht immer die histologische Remission.

Konzepte zu Verlaufskontrollen werden nach wie vor nicht konsequent umgesetzt.

Bedarf an objektiven Überwachungsstrategien.

Persistierende Inflammation fördert Remodeling und Fibrose!

Erste Daten zeigen, dass Dupilumab die Elastizität des Ösophagus bei EoE-Patienten signifikant verbessert.

Eliminationsdiät: Step-up: 1FED (Milch)

Präventionsgenetik und Langlebigkeit

Longevity

Was kann die Genetik zur Prävention beitragen
Welche Rolle spielen die Gene bei den Risikofaktoren

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Cystische Fibrose

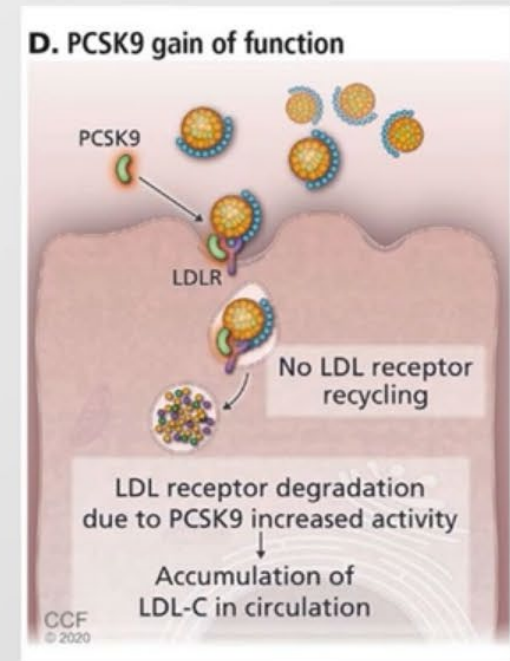
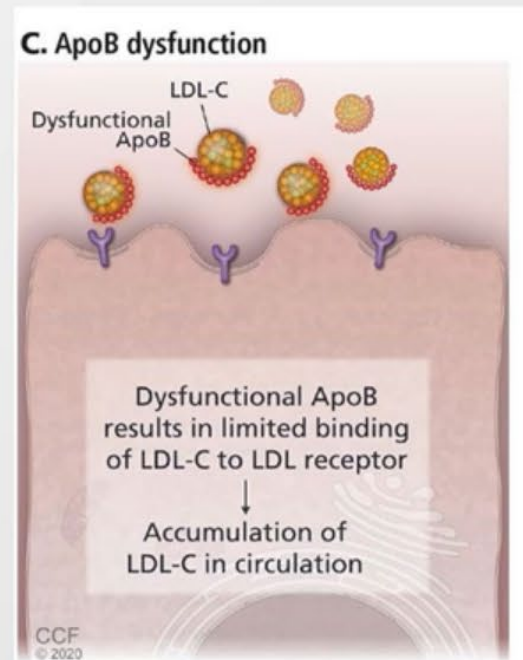
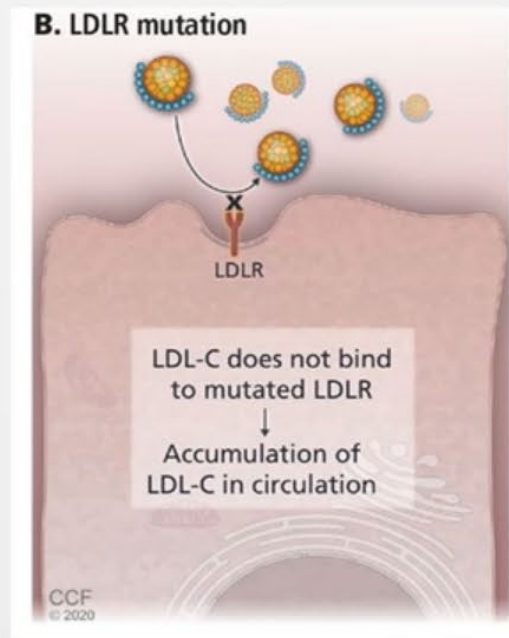
Cystische Fibrose (CF)

autosomal-rezessiv

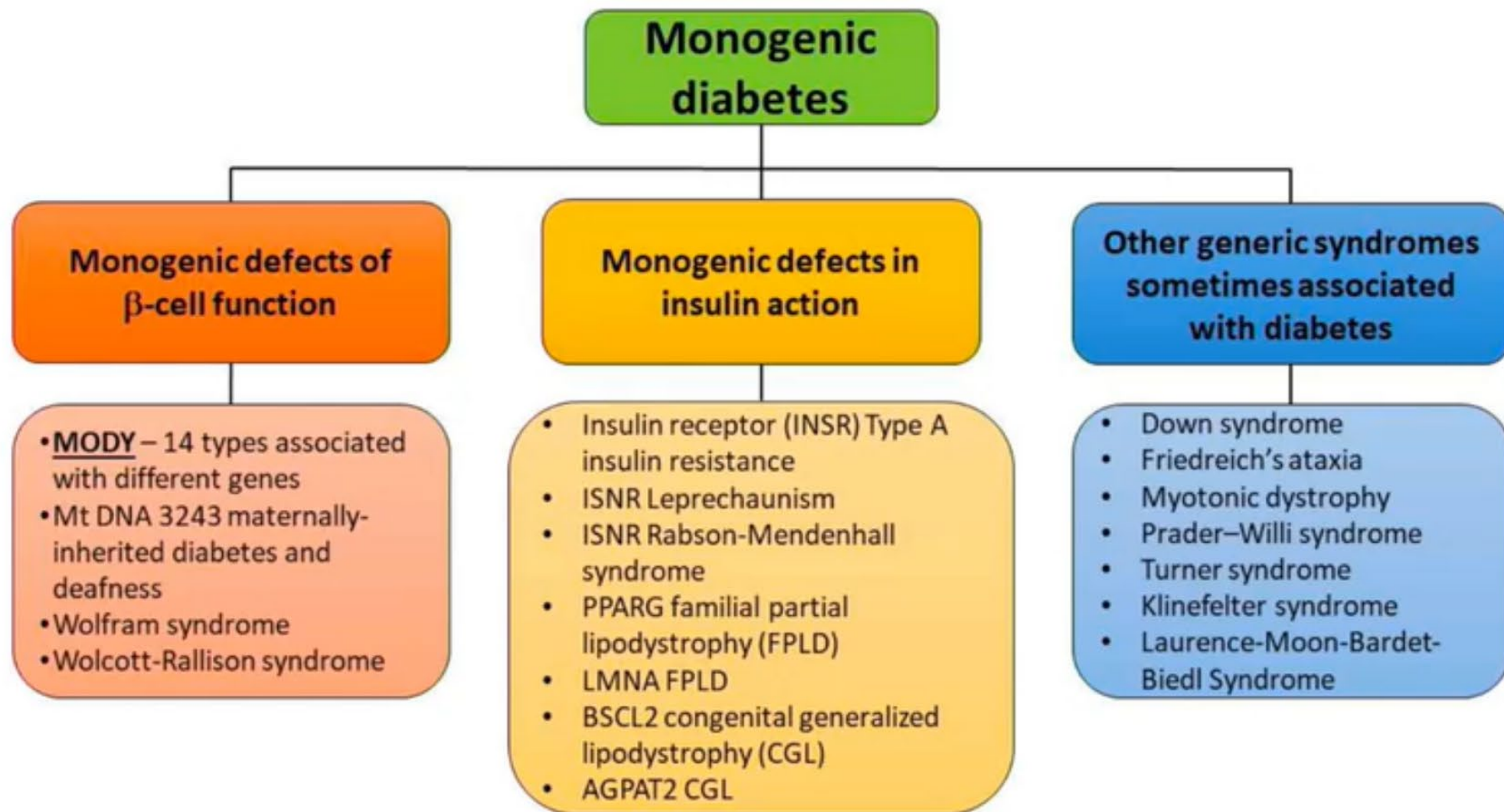
- ➔ - Die Cystische Fibrose ist die häufigste autosomal vererbte tödlich verlaufende Erkrankung in unseren Breiten
- Ursächlich ist ein Defekt auf Chromosom 7 **monogen**
- Es sind > 2000 Mutationen im *CFTR-Gen* bekannt. Sie sind in 7 Gruppen eingeteilt
- Die unterschiedlichen Mutationen modulieren u.a. den Krankheitsverlauf
- ➔ Etwa 4 % der Bevölkerung sind Genträger, 1 auf 4000 Neugeborene erkrankt

Familiäre Hypercholesterinämie

- Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung: 1:250-350
- Prävalenz bei Patienten mit manifester ASCVD **1:17**
- *Prävalenz bei Homozygoter FH: 1:160,000-300,000*



Monogenetische Formen des Diabetes mellitus (nach WHO)



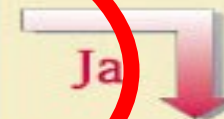
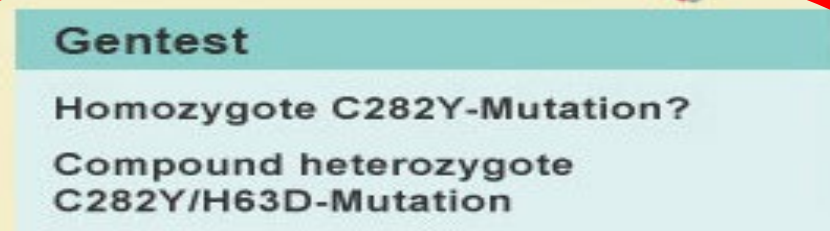
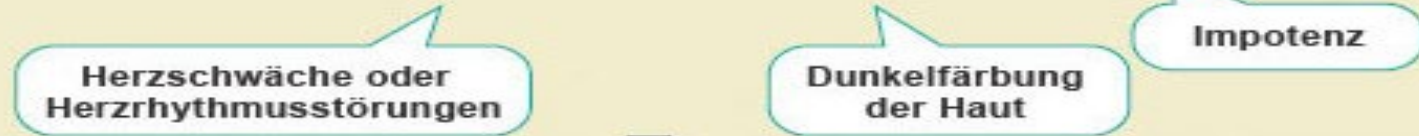
MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young): Klinische Merkmale

- Klassisches Kriterium: Manifestation bzw. Diagnose bis zum 25. Lebensjahr (Cave!)
- oft asymptomatisch
- niedriger Insulinbedarf
- negativ für Autoantikörper
- meist schlank (Cave!)
- meist keine weiteren Charakteristika des metabolischen Syndroms
- positive Familienanamnese über mehrere Generationen
- häufig übersehen oder falsch als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes diagnostiziert

Cave Doppeldiabetes



Hämochromatose Eisenspeicherkrankheit



Aderlasstherapie



Wichtige Zahlen zur Häufigkeit

Gendefektträger (Genhäufigkeit): Etwa 10 % der Bevölkerung in Europa tragen eine entsprechende Genmutation

Homozygote Betroffene: Etwa 1 von 200 bis 400 Menschen hat die Mutation von beiden Elternteilen geerbt (homozygot).

Ausbruch der Krankheit: Obwohl viele Menschen den Gendefekt haben, bricht die echte Eisenüberladung (Krankheitssymptome) nur bei einem Teil von ihnen aus (ca. 20 bis 50 % der genetisch Vorbelasteten entwickeln Symptome). [1, 2]

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome
1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

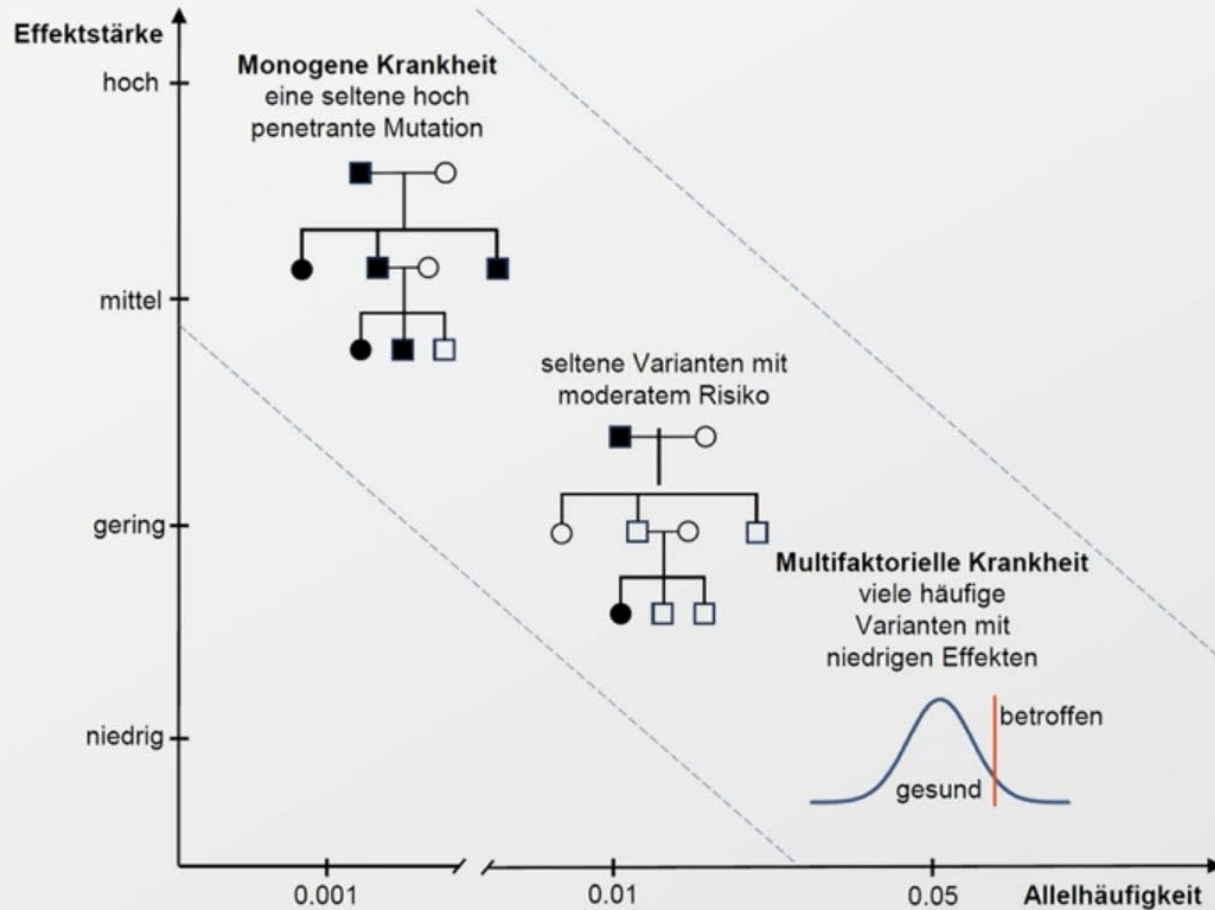
wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Genetische Architektur von Krankheiten



Kontinuum statt Dichotomie

- Übergänge zwischen monogen und polygen
- Monogene (familiäre) Subtypen bei häufigen Krankheiten (MODY, FH)
- Häufige Varianten beeinflussen Penetranz bei familiären Subtypen

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome
1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

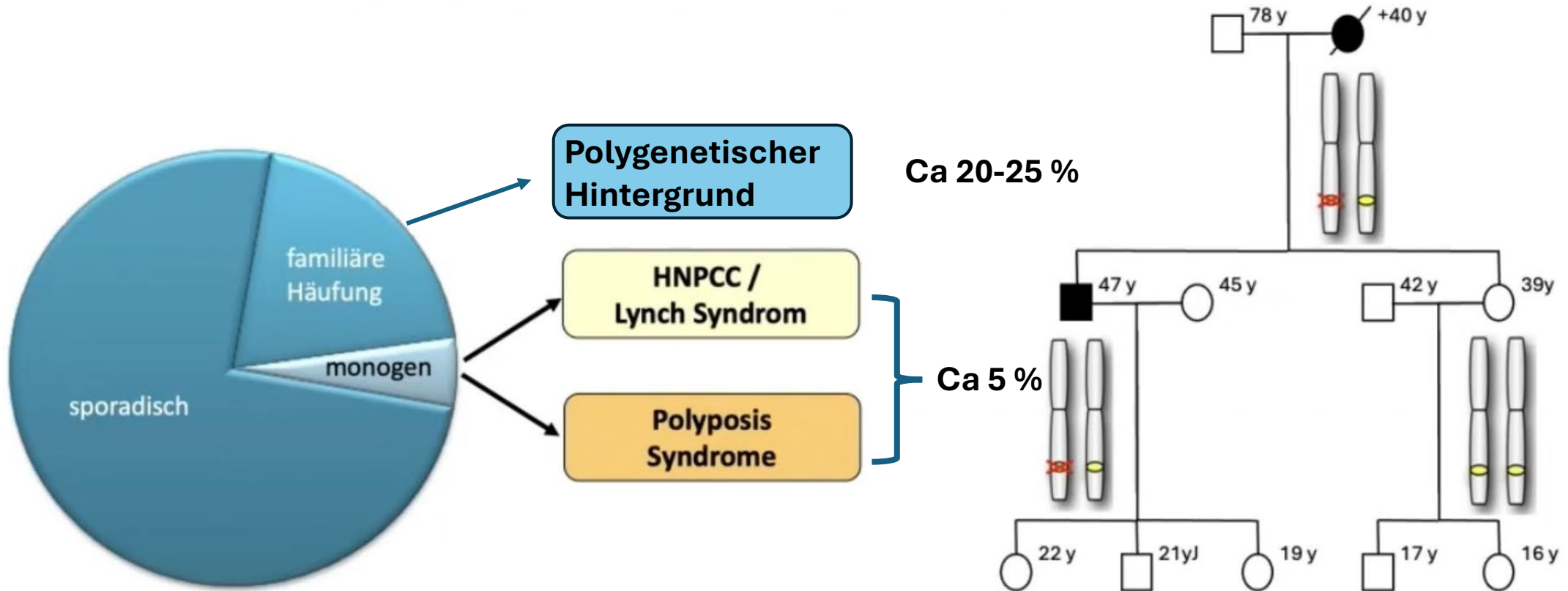
wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Colorectal Cancer (CRC)



Eigene Grafiken

Monogentische Tumorsyndrome

ca. 1-2 %

Die beiden häufigsten Tumorsyndrome betreffen das Colon und die Brust

Die defekten Gene sind Tumorsuppressorgene ca 100, die für den Reparaturmechanismus verantwortlich sind

Darm

Familiäres adenomatöses Colonpolyposissyndrom FAP (Tumorsuppr

1:10 000 aut. dom. 100% bis 40 Lj Carcinom mit 10 Jahren Sigmo

attentuiertes Polyposissyndrom mit 15 Jahren Sigmo

20-30 % Neumutationen

Brust

BRCA 1 und BRCA 2

Monogentische Tumorsyndrome

ca. 1-2 %

Die beiden häufigsten Tumorsyndrome betreffen das Colon und die Brust

Die defekten Gene sind Tumorsuppressorgene ca 100, die für den Reparaturmechanismus verantwortlich sind

Darm

Familiäres adenomatöses Colonpolyposissyndrom FAP

1:10000 aut. dom. 100% bis 40 Lj Carcinom mit 10 Jahren Sigmoid
attenuiertes Polyposissyndrom mit 15 Jahren Sigmoid

Lynch-Syndrom (früher NPHCC) – autosomal dominant

1:280 0,36% (300 000 so häufig wie Colitis ulcerosa oder) aut.-dom. bis 80% auf LZ Colonca
(bis 40 % Uteruscarcinom auch and. Organtumore jedoch seltener)

nur 10 % sind erfasst, 5 % aller Colonicarcinome

ab 25 Lj Vorsorgecolonoskopie

Immunhistochemie: MMR: Defekt in den Mismatch Repair Genen

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

MSI: Mikrosatelliteninstabilität

Genanalyse: Kassenleistung, EDTA-(Ery)röhrchen, nicht budgetrelevant

jeder Arzt kann dies veranlassen, auch der HA wenn noch nicht veranlasst

Konsequenz: Es müssen nur Anlageträger zur Vorsorgecolonoskopie (risikoadaptierte Früherkennung)

Monogentische Tumorsyndrome

ca. 1-2 %

Mikrosateliteninstabilität (MSI)

Längendifferenzen (Fehler) beim Ablesen der DNA zur Zellverdoppelung werden üblicherweise von den Reparaturgenen repariert

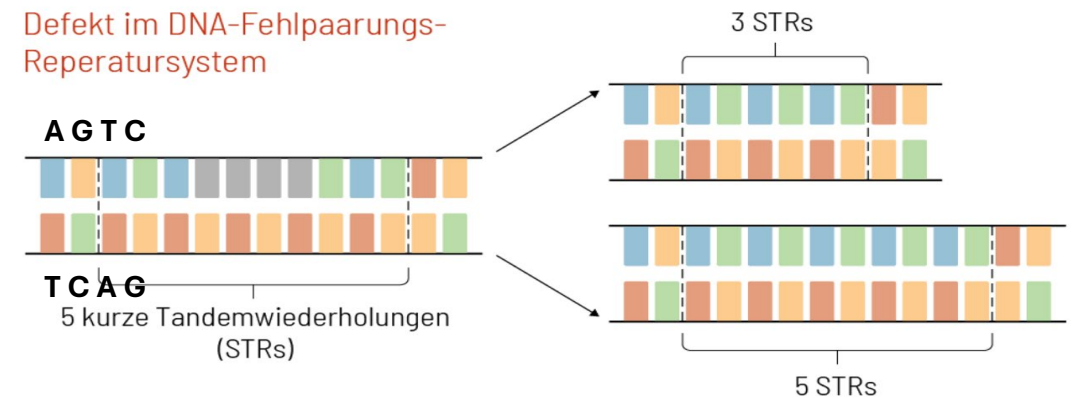
Wenn die Reparaturmechanismen defekt (dMMR) sind bleiben diese Längendifferenzen (Mikrosateliteninstabilität)

Dabei gilt die feste Regel: Eine **Purinbase** verbindet sich immer mit einer **Pyrimidinbase**.

Die festen Paarungen in der DNA

Adenin (A) bindet sich immer nur an **Thymin (T)** (ausgedrückt als A=T mit zwei Wasserstoffbrückenbindungen).

Guanin (G) bindet sich immer nur an **Cytosin (C)** (ausgedrückt als G≡C mit drei Wasserstoffbrückenbindungen).



Monogentische Tumorsyndrome

ca. 1-2 %

Mismatchreparatursystem (dMMS)

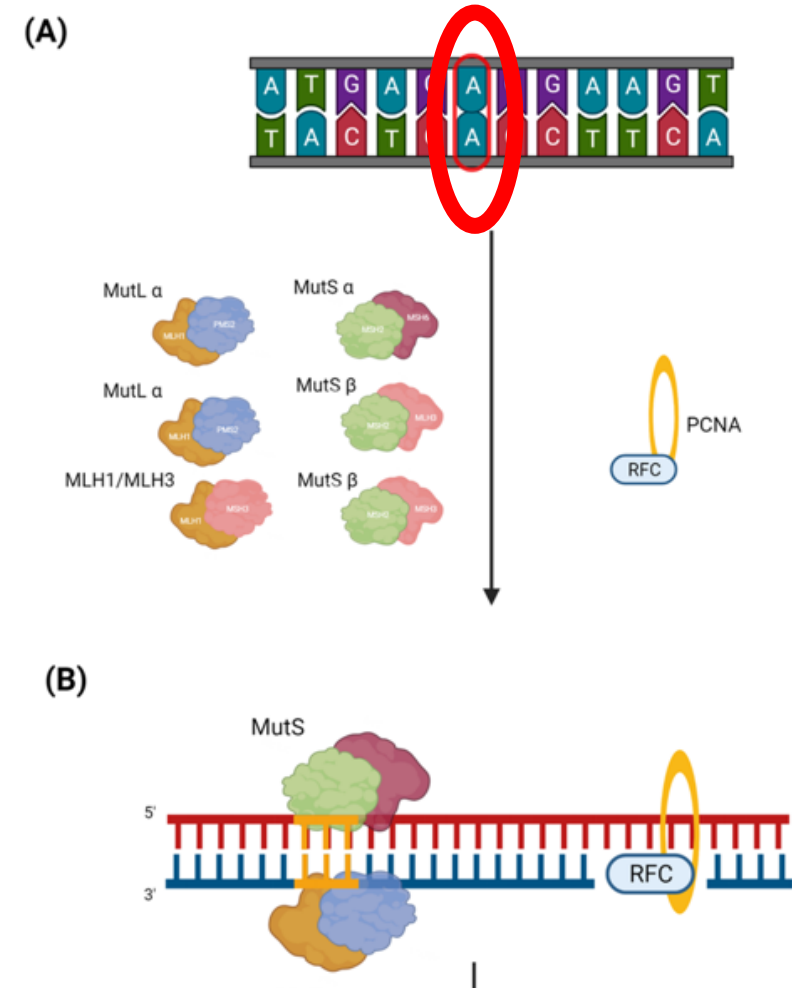
MLH1, MSH2 (mit 20 Lj Vorsorgecoloskopie)

MSH6, PMS2 (mit 30 Lj Vorsorgecoloskopie)

Mikrosateliteninstabilität (MSI)

Längendifferenzen (Fehler) beim Ablesen der DNA zur Zellverdoppelung werden üblicherweise von den Reparaturgenen repariert

Wenn die Reparaturmechanismen defekt (dMMR) sind bleiben diese Längendifferenzen (Mikrosateliteninstabilität)



Makroskopische und mikroskopische Begutachtung

In der Zwischenzeit haben wir die **PE Colon ascendens** mit **ulcerierend mäßiggradig differenzierten, invasiven primären Adenocarcinom des Colons (ICD C18.2)** immunhistochemisch gemarkert und mikroskopisch untersucht.

Hierbei findet sich eine **hochgradige kerngebundene Positivität für h-MLH1, h-MSH2 und h-MSH6**. Es findet sich ein **solitärer Expressionsverlust von h-PMS2**, sodass hier ein **mikrosatelliteninstabiles Coloncacinom - MSI** vorliegt.

Aufgrund der Konstellation eines sog. PMS2-Ausfalls besteht der Verdacht auf eine Keimlinienmutation bzw.

famililäre Disposition, sodass hier eine weitere humangenetische Abklärung empfohlen werden muss.

Haupteinschlusskriterien

- Histologisch bestätigtes nicht resezierbares oder metastasiertes CRC
- dMMR/MSI-H-Status bei lokaler Testung
- ECOG PS 0 oder 1

Stratifizierungsfaktoren

- Vorherige Therapielinien (0 vs. 1 vs. ≥ 2)
- Lokalisation des Primärtumors (rechts vs. links)

R
2:2:1

1L Setting
n = 202

1L Setting
n = 101

OPDIVO® 240 mg
Q2W $\times$ 6,
gefolgt von OPDIVO® 480 mg Q4W^a

OPDIVO® 240 mg +
YERVOY® 1 mg/kg
Q3W $\times$ 4,
gefolgt von OPDIVO® 480 mg Q4W^a

Chemotherapie
nach Wahl der Prüferin/des
Prüfers^b
(mFOLFOX6 oder FOLFIRI
 $\pm$ Bevacizumab oder Cetuximab)

Duale primäre Endpunkte bei Patient:innen mit zentral bestätigtem dMMR/MSI-H-Status^c

- PFS nach BICR^d (OPDIVO® + YERVOY® vs. Chemotherapie im 1L Setting)
- PFS nach BICR^d (OPDIVO + YERVOY® vs. OPDIVO® in allen Linien)

Sonstige ausgewählten Endpunkte

- Sicherheit
- OS; ORR nach BICR^d; PROs

Behandlung bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Zustimmung (alle Arme) oder maximal bis zu 2 Jahren (nur OPDIVO®- und OPDIVO® + YERVOY®-Arm).

Database Lock: 12. Oktober 2023; Medianes Follow-up: 31,5 Monate.
Für PFS und medianes PFS: 28. August 2024; Minimales Follow-up: 16,7 Monate.

BICR = Blinded, independent, central review; CRC = Kolorektalkarzinom; dMMR = Mismatch-Reparatur-Defizienz; MSI-H = Hohe Mikrosatelliteninstabilität; ORR = Gesamtansprechrate; PFS = Progressionsfreies Überleben; PRO = Patient-reported Outcome; Q2W = Gabe alle 2 Wochen; Q3W = Gabe alle 3 Wochen; Q4W = Gabe alle 4 Wochen; R = Randomisierung

- a Patient:innen mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien werden nur in den OPDIVO®- oder OPDIVO® + YERVOY®-Arm randomisiert.
- b Patient:innen, die eine Chemotherapie nach Wahl der Prüferin/des Prüfers erhalten, sind berechtigt, bei Progression OPDIVO® + YERVOY® zu erhalten (Crossover-Behandlung).
- c Bestätigt entweder durch Immunhistochemie und/oder auf Polymerase-Kettenreaktion basierende Tests.
- d Bewertet nach RECIST v1.1.

1L Patient:innen mit zentral
bestätigtem dMMR/MSI-H-Status

OPDIVO® + YERVOY®
n = 171

Chemotherapie
n = 84

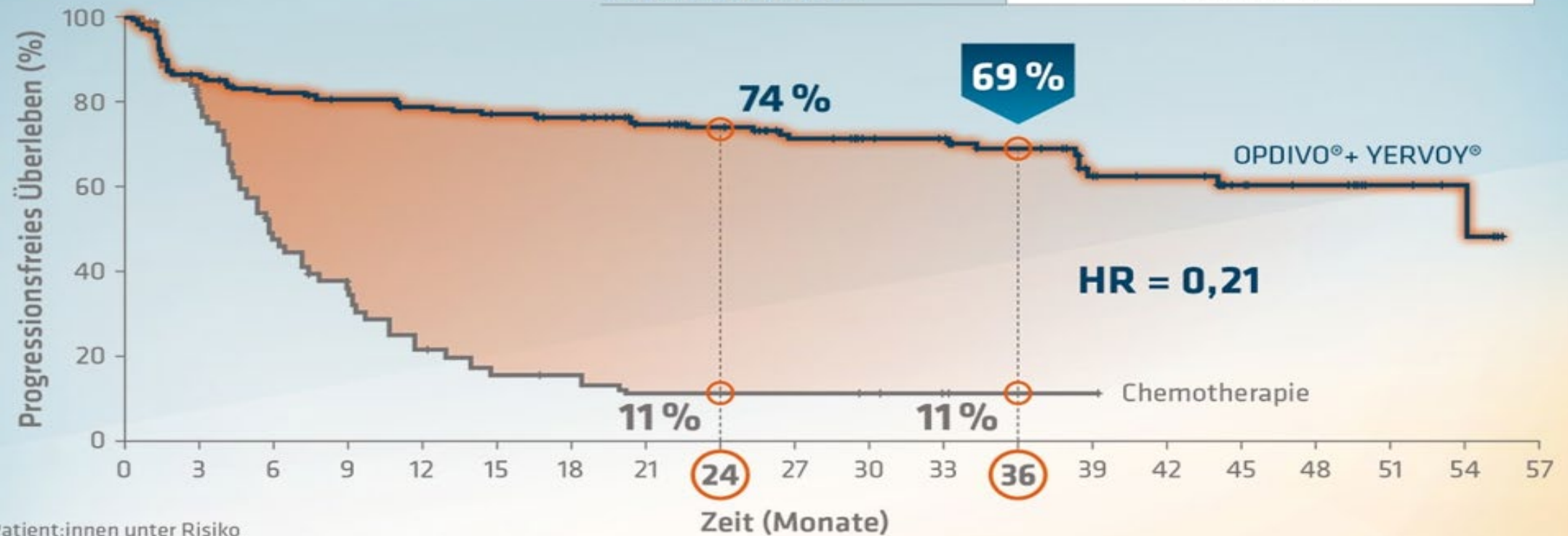
Medianes PFS, Monate (95 %-KI)

54,1 (54,1-NE)

5,9 (4,4-7,8)

Hazard Ratio (95 %-KI)

0,21 (0,14-0,31)



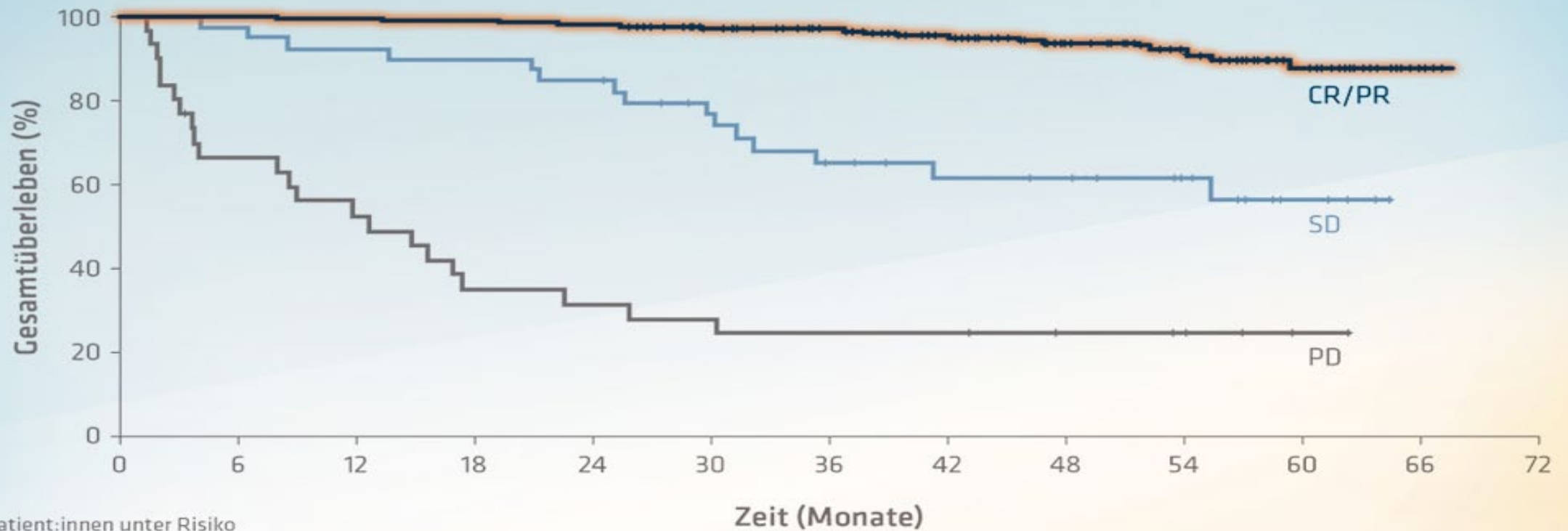
Patient:innen unter Risiko

**OPDIVO®
+YERVOY®**
Chemo-
therapie

171	144	135	131	126	122	117	102	90	75	66	64	51	34	32	20	17	7	5	0
84	52	29	21	12	8	7	5	5	5	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0

dMMR = Mismatch-Reparatur-Defizienz; PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); MSI-H = Hohe Mikrosatelliteninstabilität; NE = Not Estimable (nicht schätzbar)

Zentral bestätigter dMMR/MSI-H	CR/PR n = 210	SD n = 39	PD n = 30
Ansprechen nach BICR	71	13	10
Medianes OS ^a , Monate (95 %-KI)	NR (NE-NE)	NR (35,3-NE)	12,5 (3,7-22,5)



Patient:innen unter Risiko

CR/PR	210	210	209	208	206	191	177	158	137	101	59	5	0
SD	39	38	36	35	33	27	22	18	17	12	5	0	0
PD	30	19	15	10	9	8	7	7	5	4	1	0	0

^a Per BICR

Makro- und Mikroskopische Begutachtung

Nachtragsbericht:

In der Zwischenzeit haben wir die PE's rechte Colonflexur mit dem mäßig differenzierten, invasiven, serratierten primären Adenocarcinom des Colons (ICD C18.3) einer ergänzenden immunhistochemischen MSI-Bestimmung unterzogen.

Hierbei findet sich eine regelrechte kerngebundene hochgradige Positivität für hMLH1, hPMS2, hMSH2 und hMSH6, sodass sich hier immunhistochemisch keine Hinweise auf ein mismatch-repair-protein-Defekt ergeben.

Es liegt somit ein mikrosatellitenstabiles, mäßig differenziertes, invasives primäres Adenocarcinom des Colons - MSS - vor.

Frühere Unters.: J.-Nr. H70708-09

Summary – Lynch Syndrome

- pick-up rate below 10%
- immunohistochemistry for all CRCs leads the way
- germline testing for all MSI-H CRCs except MLH1-neg, BRAF/Meth-pos
- immunogenicity due to frameshift peptides
- chemotherapy questionable, PD1-Blockage
- regular (extended) surgery for CRC, if at all
- be aware of associated cancer risks
- preventive surgery for gyn-cancer
- chemoprevention with Aspirin

Indikation zur Genanalyse

Grundsätzlich bei jedem Brust- oder Colonkarzinom in der Familie < 50 Jahre???
oder bei jedem ab dem 10. Lj ??? oder als Neugeborenenenscreening ???
1-2 % monogenetische Tumorsyndrome und das bedingt eine individuelle Vorsorge
(Hypothyreosescreening 1: 4000 gegenüber 1: 50-100 bei 1-2%)

Ab welchem Alter sollte ich zur Vorsorgekoloskopie ?

Ab 50 Lj bei unauffälligem Befund alle 10 Jahre, wenn ich kein erbliches Risiko habe

Ab welchem Alter mus ich zur Vorsorgekoloskopie, wenn ein erstgradig (Eltern) oder zweitgradig (Großeltern)
drittgradig Verwandter(Onkel, Tanten) an einem Colonkarzinom erkrankt ist ?
????

Indikation zur Genanalyse (MMR+ polygenetische Risikoscore für Coloncarcinom)

- bei Coloncarcinomen < 50 Lj und unbekanntem MMR-Status auch ohne weiter pos. Familienanamnese
- bei pos. Familienanamnese auch wenn der Indexpat. > 50 Lj unbek. MMR-Status
- bei MSI also dMMR jedes Alter allerdings sind 15 % aller Tumoren sind MSI-Tumoren und nur 5 % haben eine defizienten MMR, also ein Lynch-Syndrom
- bei >10 Polypen im Darm
- bei fehlendem Risiko : Start mit Vorsorgecoloskopie und Intervalle
- bei Interesse + polygenetische Tumorrisikoscore

Kosten ca 300 €

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Präventive Genetik

Autosomal-rezessiver Erbgang: Beide Eltern sind Träger: Haben Vater und Mutter jeweils eine defekte Genkopie, liegt das Risiko bei jeder Schwangerschaft bei 25 %, dass das Kind die Krankheit bekommt, bei 50 %, dass es gesunder Träger wird, und bei 25 %, dass es völlig gesund ist.

ACMG: actionabel genes, das american college of medical genetics hat 600 Gene festgelegt, die mit behandelbaren Krankheiten assoziiert sind
2-3 % aller Menschen sind Träger von zumindest einem Gen, das zu einer behandelbaren Erkrankung führen kann

Krebsrisiken: *BRCA1, BRCA2, TP53, MLH1, MSH2*

Herzerkrankungen: *LDLR(FH), APOB, KCNQ1, KCNH2*

Stoffwechsel / Sonstige: *GLA* (Fabry-Krankheit), *ATP7B* (Wilson-Krankheit), Hämochromatose

Carrier-Screening

0,8 -1 % aller Paare sind beide Träger für ein- und dieselbe genetischen Variante und damit erkranken 25 % der Kinder manifest

z.B. Retinitis pigmentosa 1:4000

Hämochromatose häufigste Stoffwechselerkrankung 1:200-400

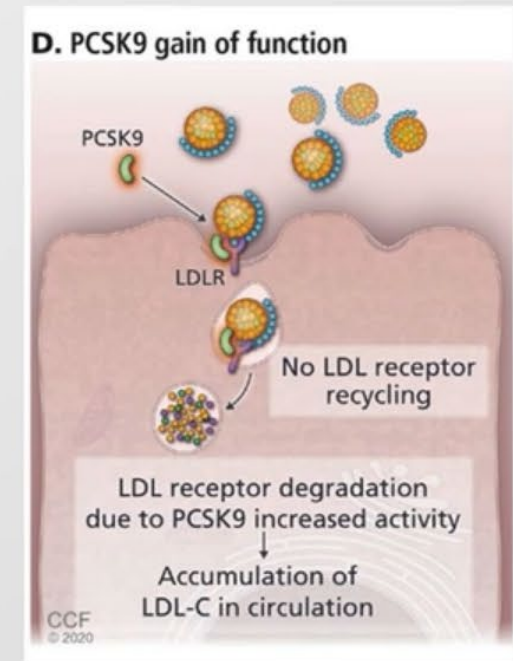
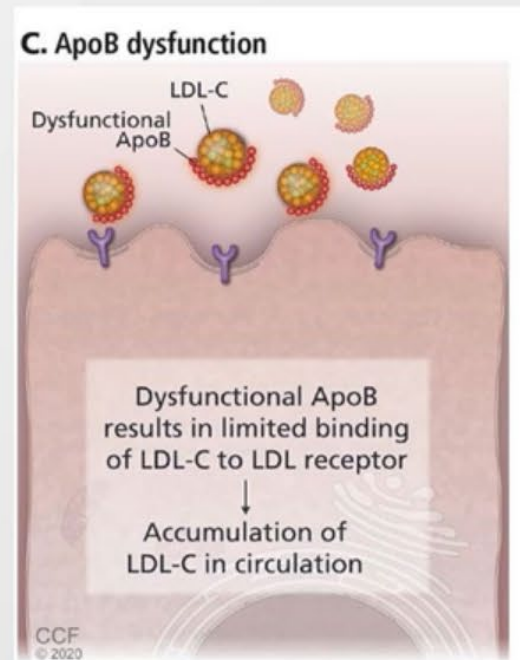
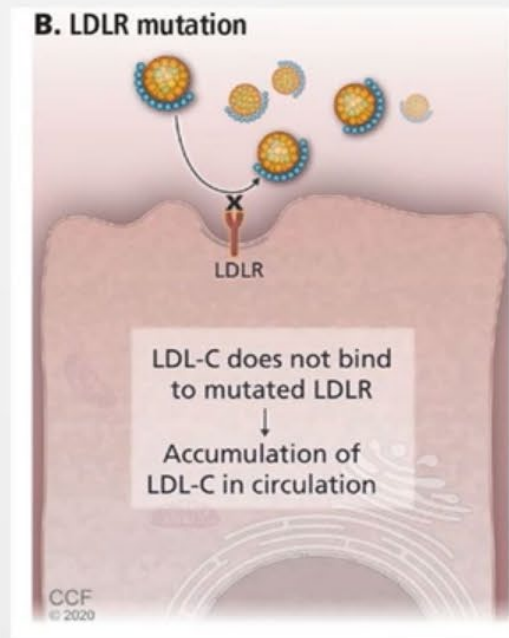
5-10 % Träger des Gendefektes

Mucoviscidose 1:4000 7000 Pat. In Deutschland

Kinder sind heutzutage kein „Zufallsprodukt“, Kinder sind eingebettet in Familienplanung, Paare sind älter wird zunehmend nachgefragt

Familiäre Hypercholesterinämie

- Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung: 1:250-350
- Prävalenz bei Patienten mit manifester ASCVD **1:17**
- *Prävalenz bei Homozygoter FH: 1:160,000-300,000*



Livevoting

Wie viel Prozent der Patient:innen mit FH sind in Deutschland diagnostiziert?

- a) Etwa 10 %
- b) Etwa 5 %
- c) 1–2 %
- d) Mehr als 20 %

FH – häufig, aber meist unerkannt



84 Millionen Einwohner

Bei 1:300 → ca. **280.000 HeFH- Patient:innen**

1:160.000–1:300.000 → in Deutschland etwa **280–500 HoFH Patient:innen**



Identifikationsrate: ca. **1–2 %** diagnostiziert

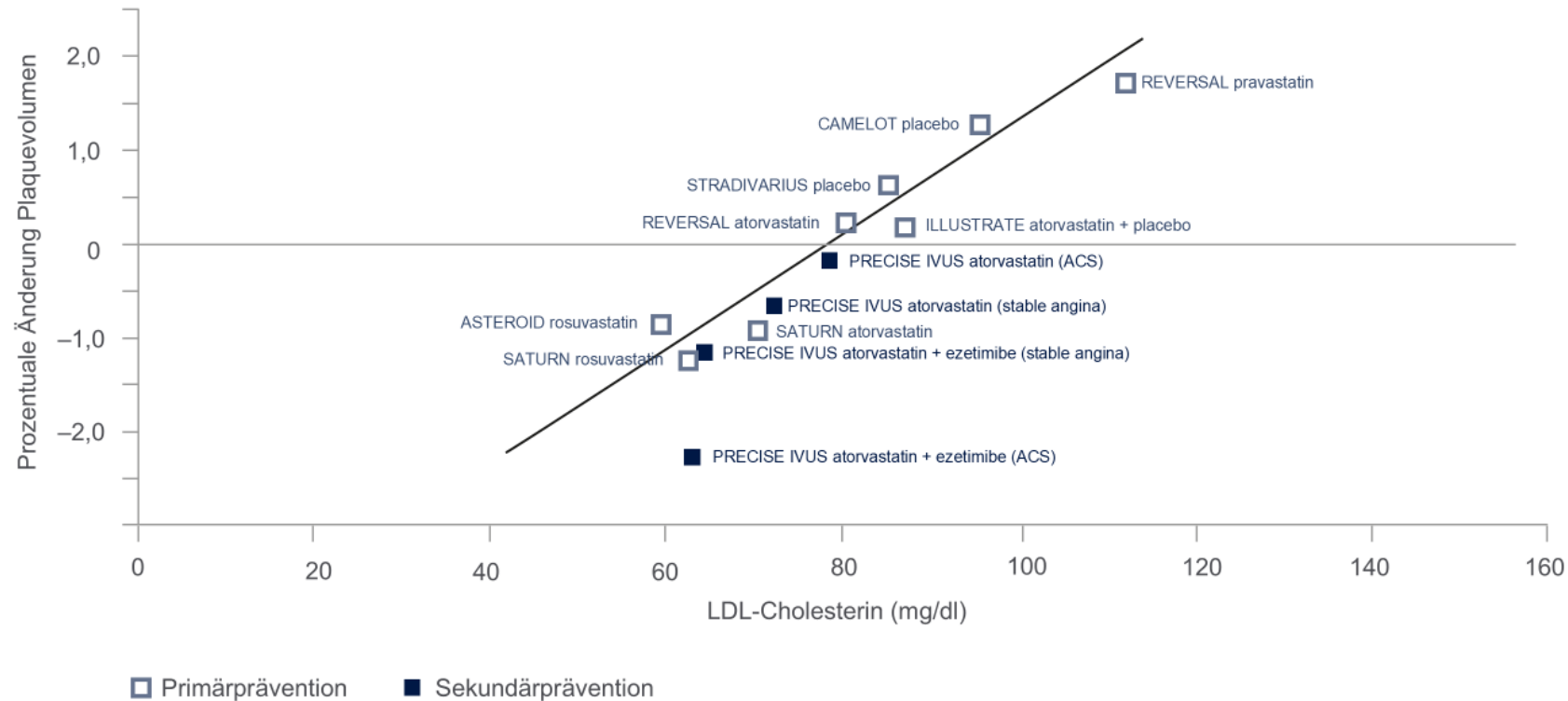
Also in Deutschland sind realistisch **nur 5.600 identifizierte Patient:innen**.

Das heißt:

Rund 274.000 Menschen leben in Deutschland mit unerkannter FH.

Und habe in der Folge ihr erstes kardiovaskuläres Ereignis mit ca. 45 Jahren und verlieren im Durchschnitt 15-21 Lebensjahre

Je höher der LDL-C-Spiegel, desto schneller die Progression der Atherosklerose¹



ACS Acute Coronary Syndrome, LDL-C Low Density Lipoprotein Cholesterol.
1. Ference BA, et al. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-2472.

Diagnosestellung und Kriterien der FH

Klinische Diagnose

- LDL-C ≥ 190 mg/dL
- Pos. Familienanamnese bzgl. prämaturer KHK oder erhöhter Cholesterinwerte
- Xanthome oder Arcus corneae vor dem 45. Lebensjahr

DLCN (Dutch Lipid Clinic Network)-Score

Kriterium	Punkte
Familienanamnese	
Verwandter ersten Grades mit frühzeitiger KVE oder LDL-C >95. Perzentile	1
Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C >95. Perzentile	2
Anamnese	
frühzeitige KHK	2
frühzeitige CVE oder pAVK	1
Untersuchung	
Sehnenxanthome	6
Arcus lipoides (>45 Jahre)	4
LDL-C	
>328mg/dl	8
250–328mg/dl	5
193–250mg/dl	3
155–193mg/dl	1
Genetik	
Mutationsnachweis	8

Punkte	Wahrscheinlichkeit
<3 Punkte	Unwahrscheinlich für FH
3-5 Punkte	Mögliche FH
6-8 Punkte	Wahrscheinliche FH
>8 Punkte	Definitive FH

Fazit & Implikationen

- DLCNS in der klinischen Praxis **oft unvollständig & inkonsistent**
- LDL-C ≥ 190 mg/dL als **effektiver, pragmatischer Marker** für initiale Identifikation von FH
- **Niedrigschwelliger Ansatz mit LDL-C Cut-off**
 - Fördert Überweisung an spezialisierte Zentren
 - Vereinfachung der FH-Diagnostik im klinischen Alltag

Diagnosestellung und Kriterien der FH

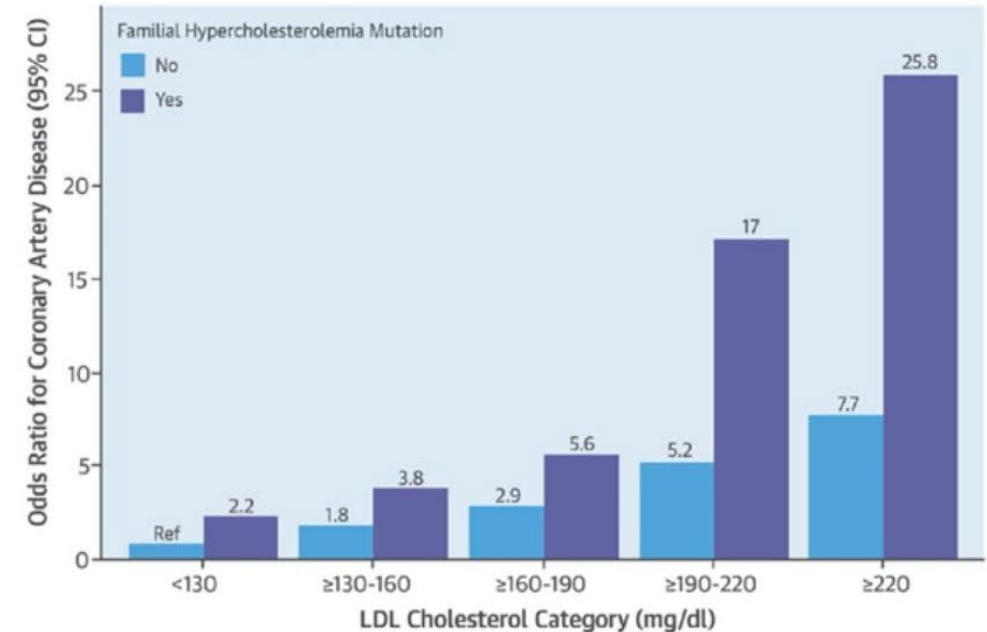
Genetische Sicherung

Punkte	Wahrscheinlichkeit
<3 Punkte	Unwahrscheinlich für FH
3-5 Punkte	Mögliche FH
6-8 Punkte	Wahrscheinliche FH
>8 Punkte	Definitive FH



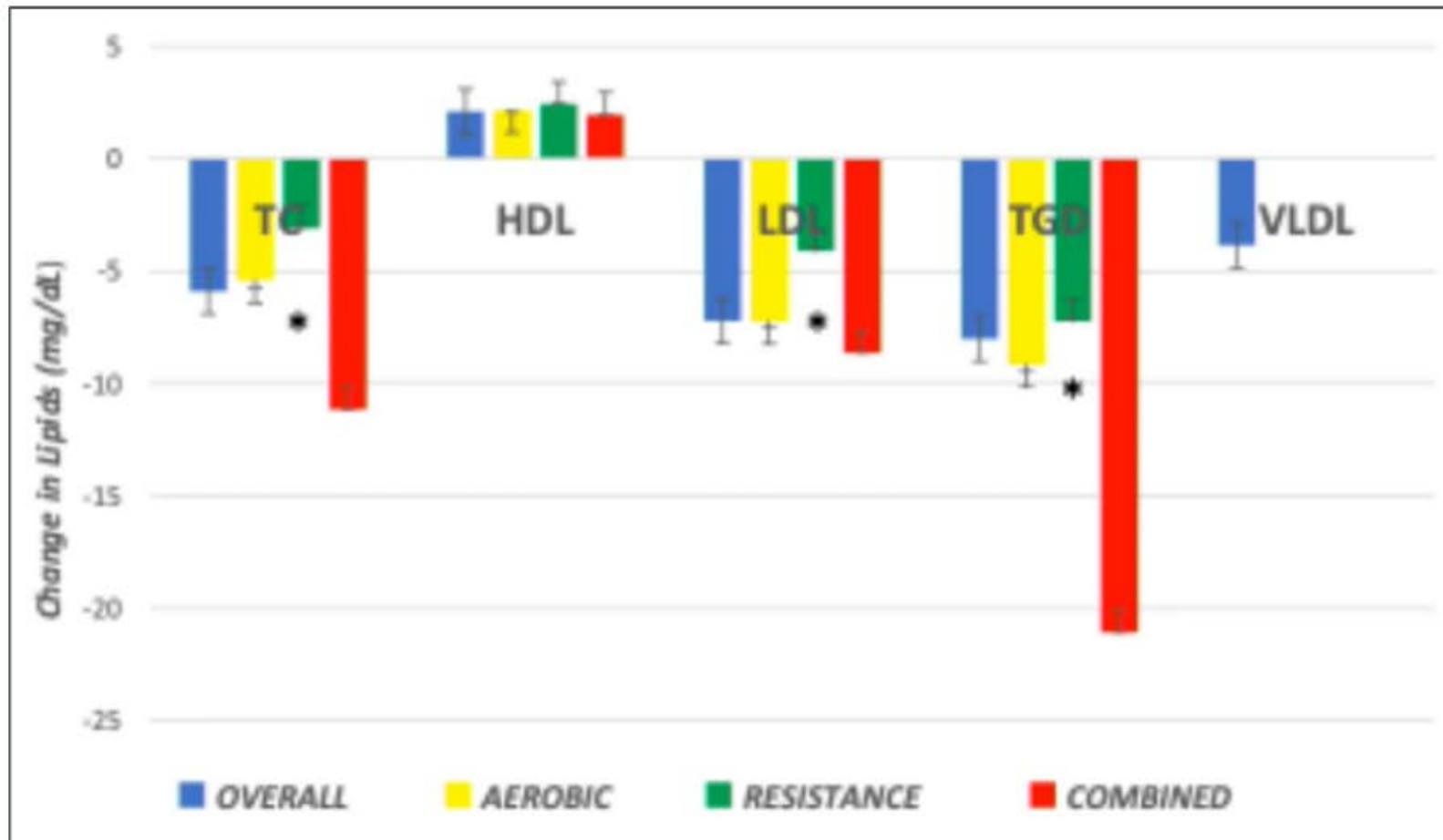
Familiäres, **genetisches**
Kaskadenscreening

B. Impact of Familial Hypercholesterolemia Mutation Status on Coronary Artery Disease According to LDL Cholesterol Level



The Effect of Exercise Training on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis

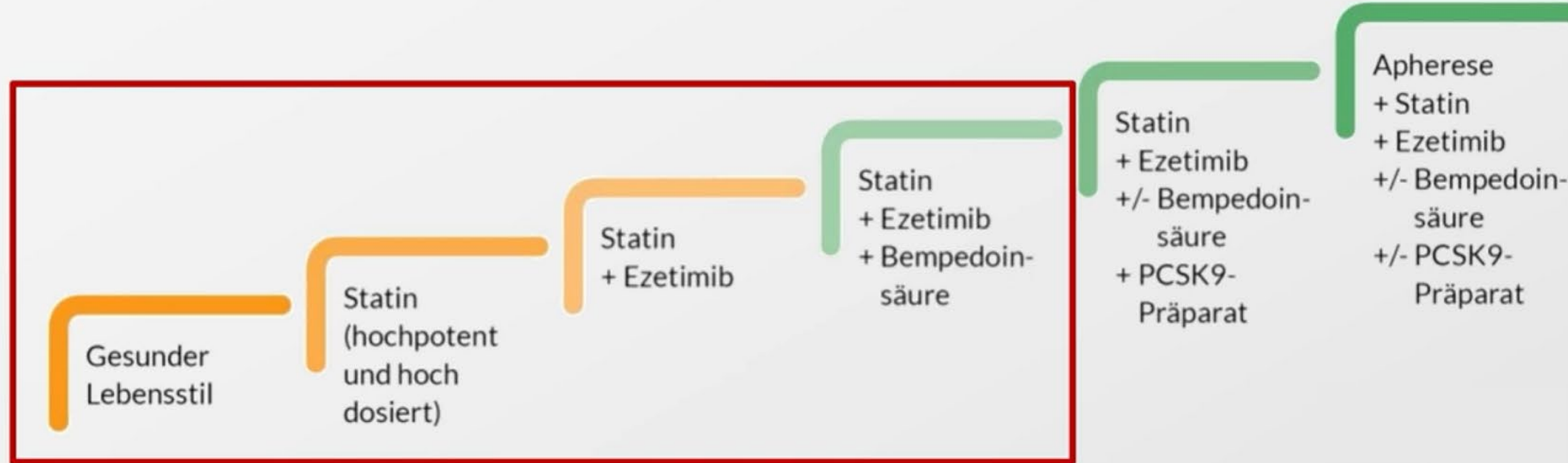
Neil A. Smart¹ · David Downes¹ · Tom van der Touw¹ · Swastika Hada² · Gudrun Dieberg¹ · Melissa J. Pearson¹ · Mitchell Wolden^{1,3} · Nicola King⁴ · Stephen P. J. Goodman¹



148 RCTs

Therapie

Orale 3-fach Kombination



Zielwerte gemäß ESC Dyslipidämie 2019 Leitlinie für FH-Patienten:

Risikokategorie	Diagnose	LDL-C Zielwert
Sehr hohes Risiko	FH mit KVE oder anderen Hauptrisikofaktoren	<1.4 mmol/L (<55 mg/dL)
Hohes Risiko	FH ohne Hauptrisikofaktoren	<1.8 mmol/L (<70 mg/dL)

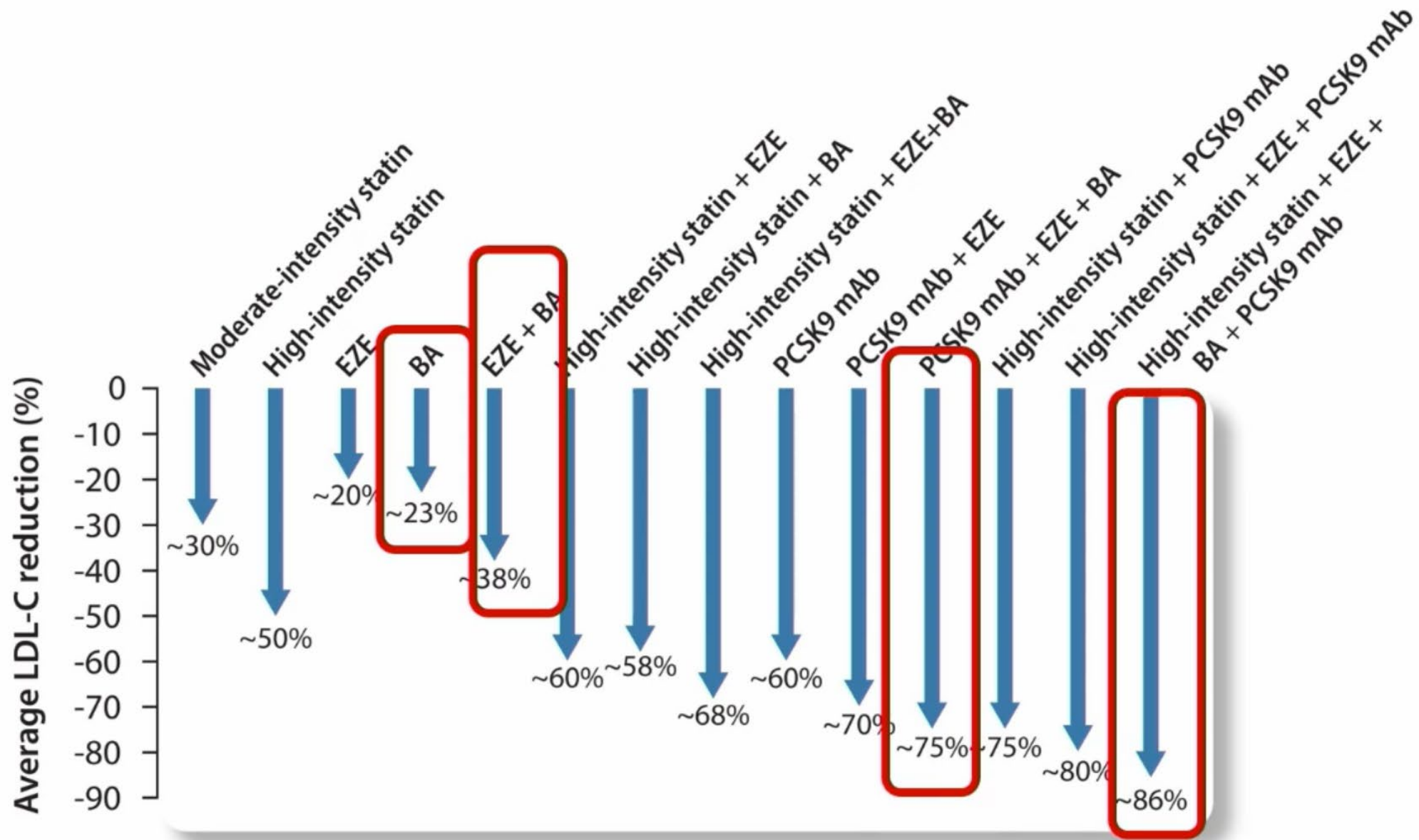
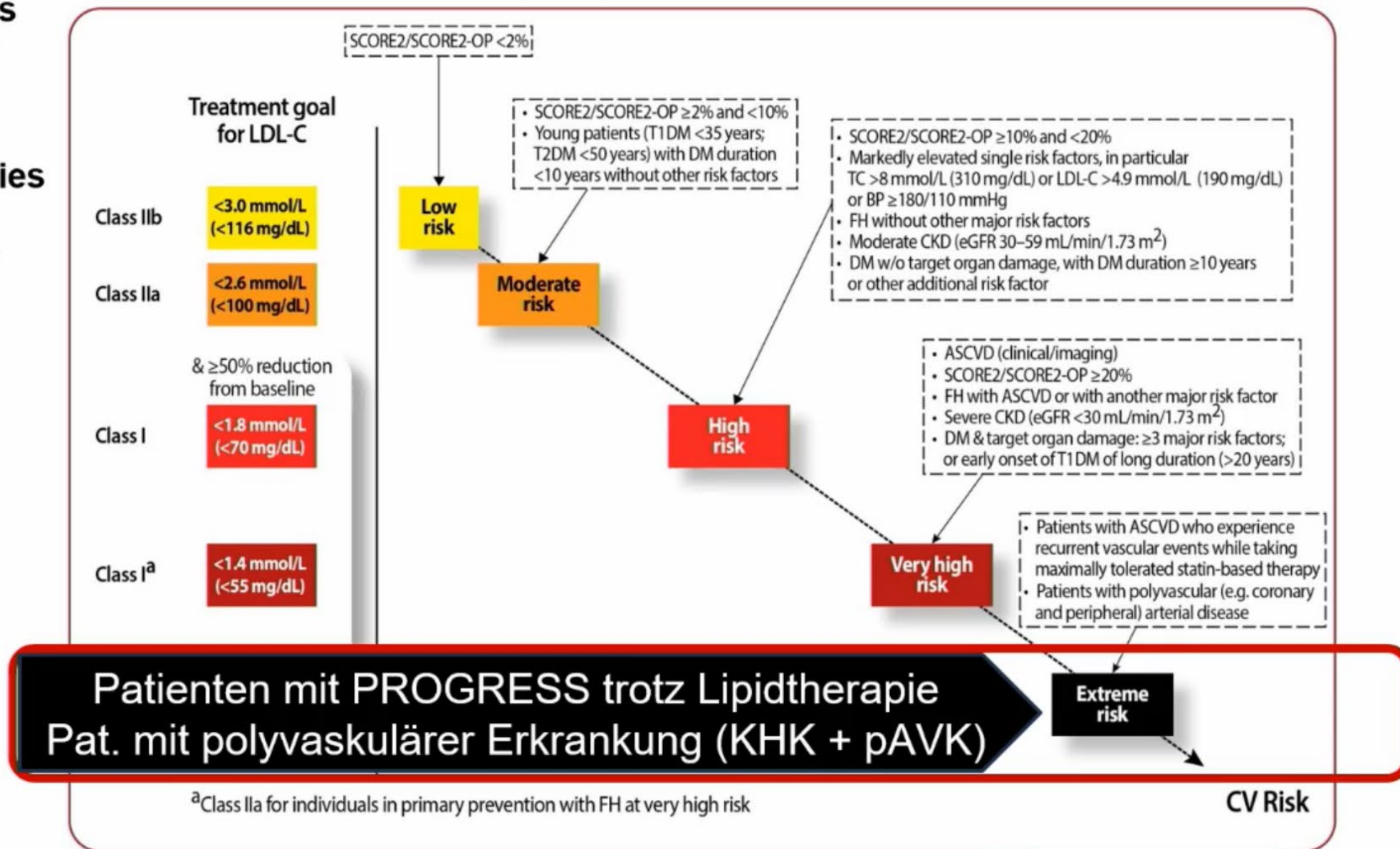


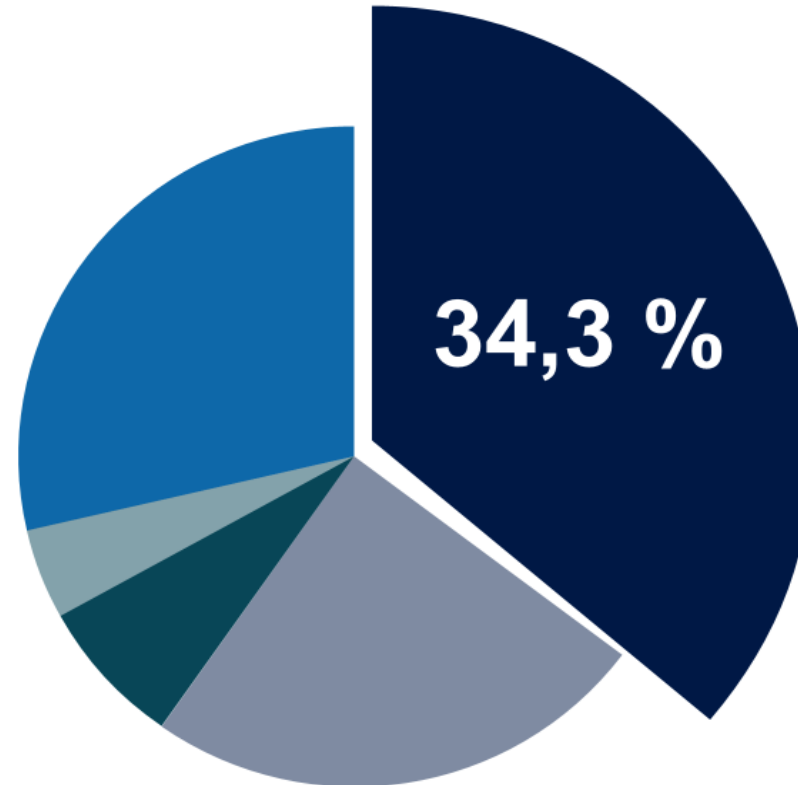
Figure 1

Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol across categories of total cardiovascular risk.



Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen in Deutschland jeden dritten Todesfall¹

- 31,6 % Sonstige
- 4,3 % Erkrankungen des Verdauungssystems
- 6,2 % Atemwegserkrankungen
- 23,5 % Krebs



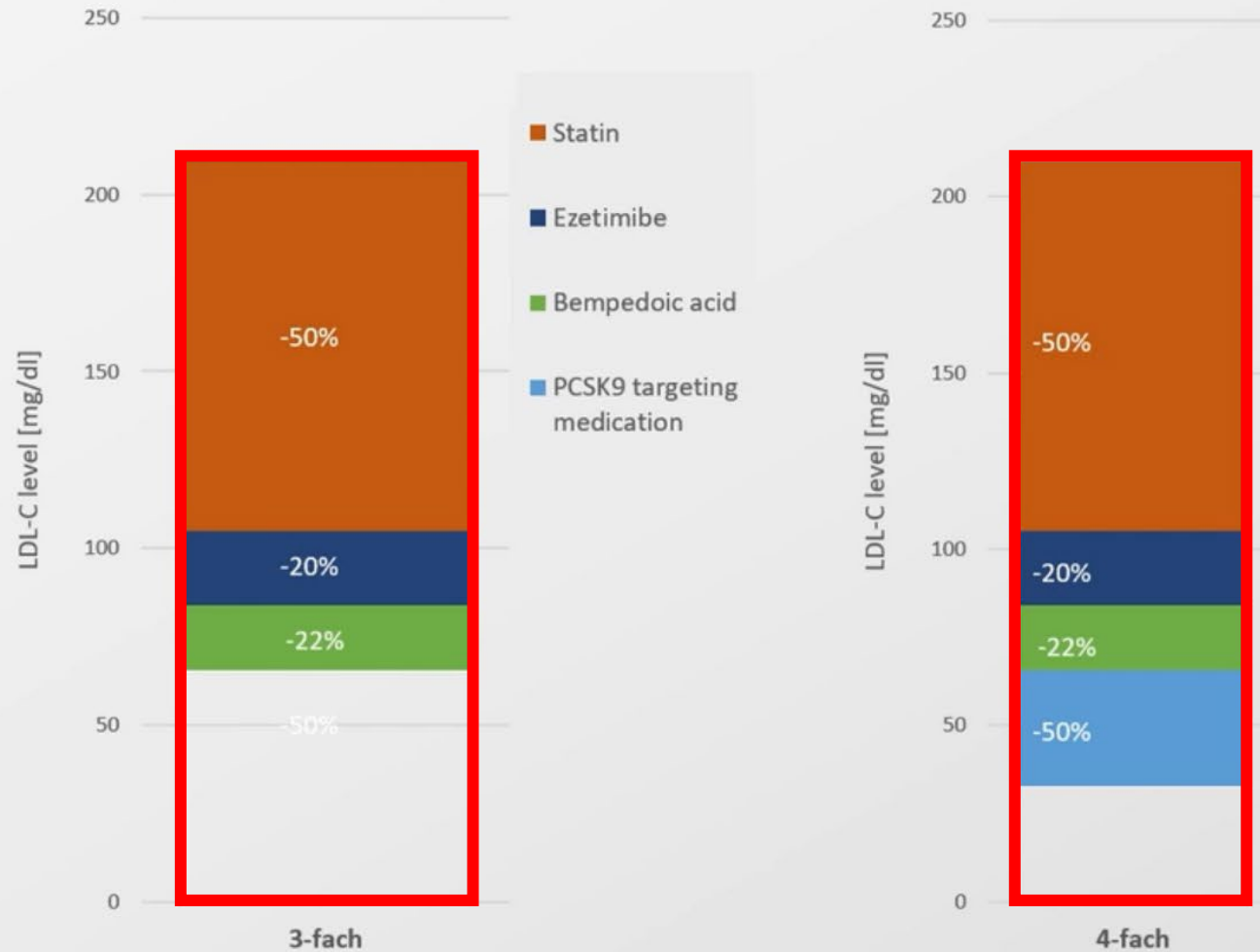
**Kardiovaskuläre
Erkrankungen**

Modifiziert nach Statistisches Bundesamt 2020.¹

1. Statistisches Bundesamt. Todesursachen. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg235878 (zuletzt aufgerufen am 16.11.2022). Daten aus 2020.

Therapie

Initiierung einer PCSK9-gerichteten Therapie



HeFH

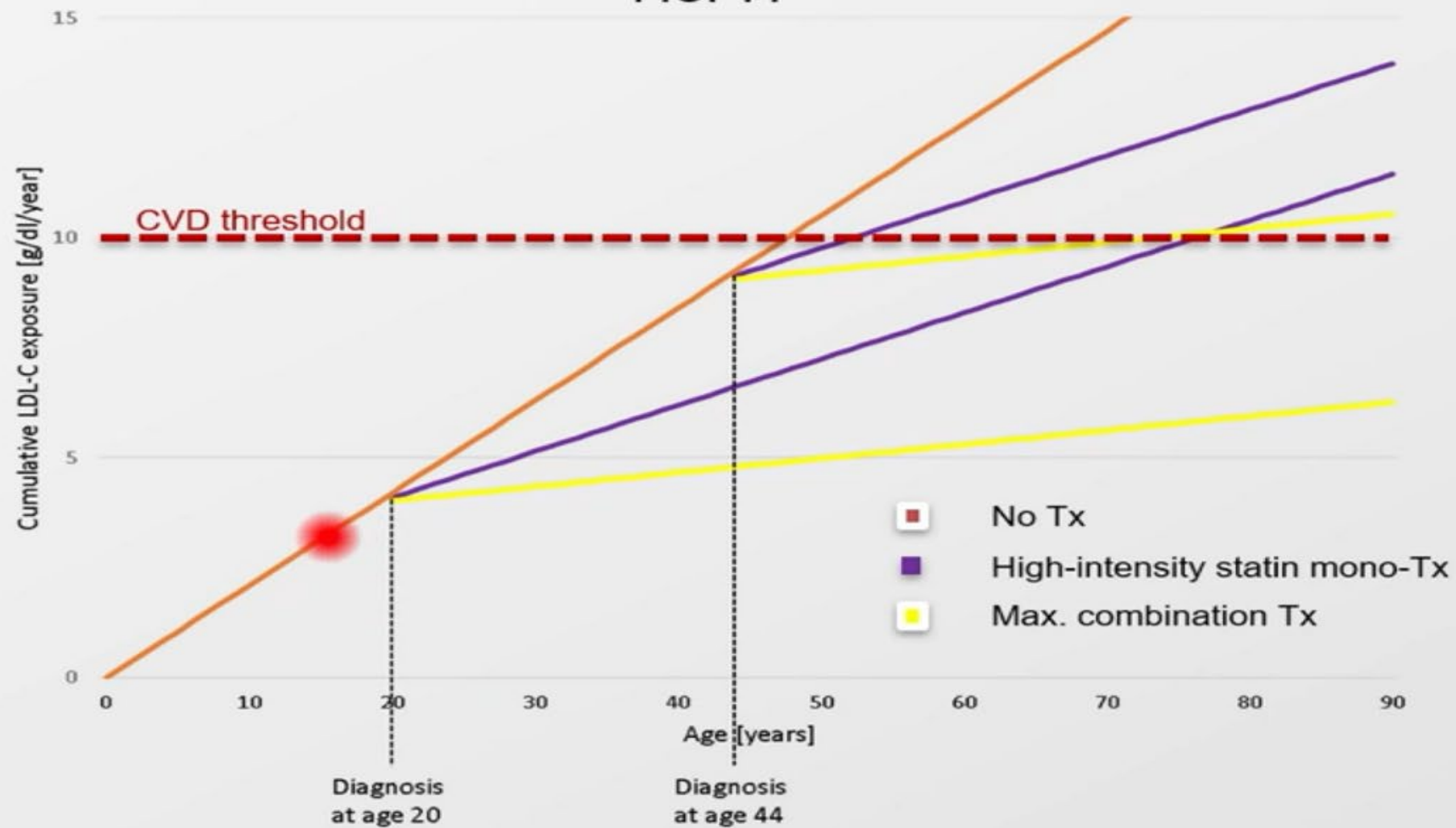
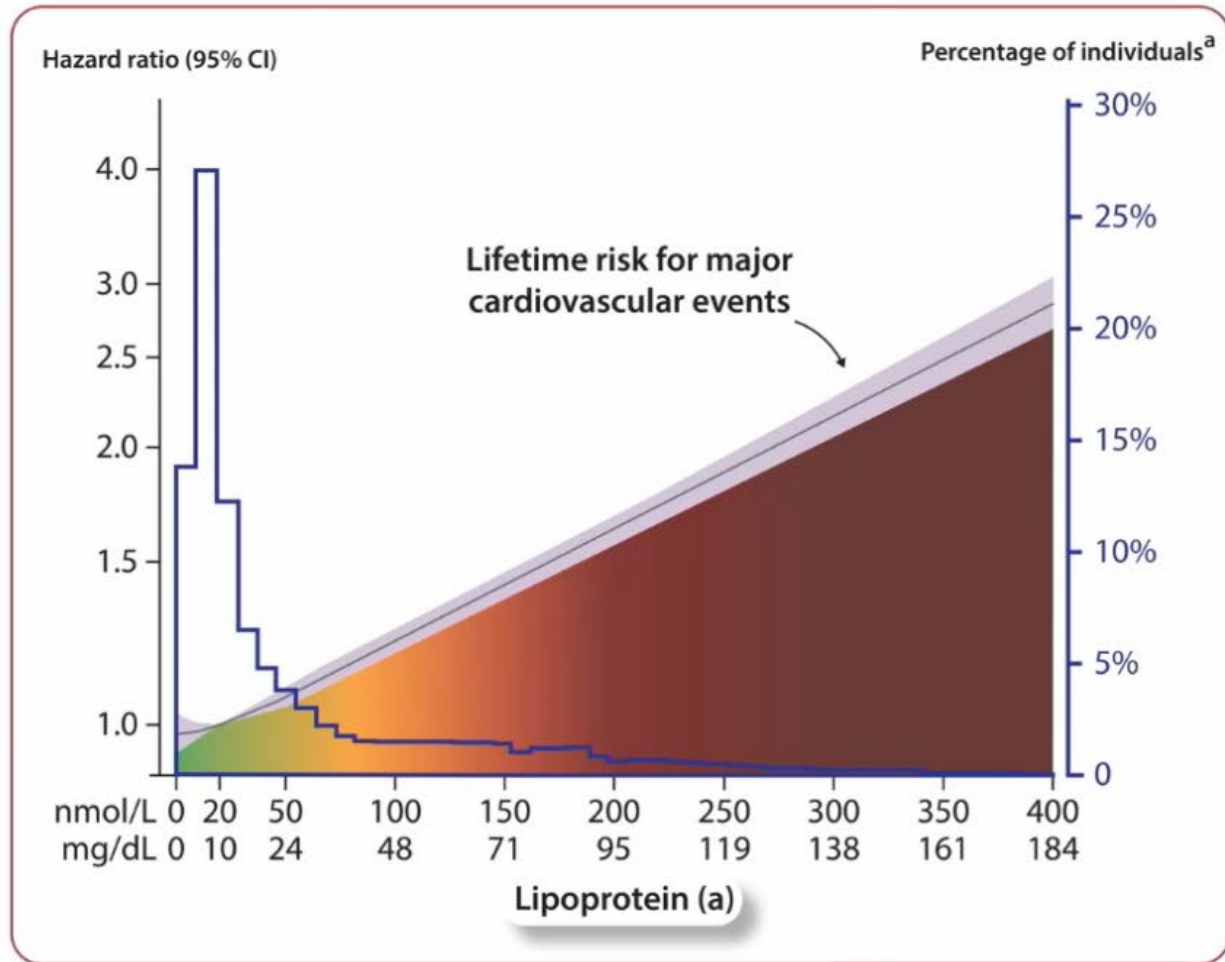


Figure 3

Association between Lp(a) levels and lifetime risk of major cardiovascular events.

Einmalig im Leben
eines Jeden
bestimmen



Welche Aussage zu Lipoprotein(a) trifft am ehesten zu?

- a) Lp(a) wird wesentlich durch Ernährung und Lebensstil beeinflusst
- b) Lp(a) sollte nur bei Patienten mit vorzeitiger KHK bestimmt werden
- c) Ein niedriger LDL-C-Wert schließt ein relevantes Lp(a)-assoziiertes Risiko weitgehend aus
- d) Lp(a) ist überwiegend genetisch determiniert und ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor
- e) Die Bestimmung von Lp(a) ist erst sinnvoll, wenn eine spezifische medikamentöse Therapie verfügbar ist

Lp(a)-Level können MACE über 30 Jahre voraussagen

30-Jahre-Follow up der Women's Health Study

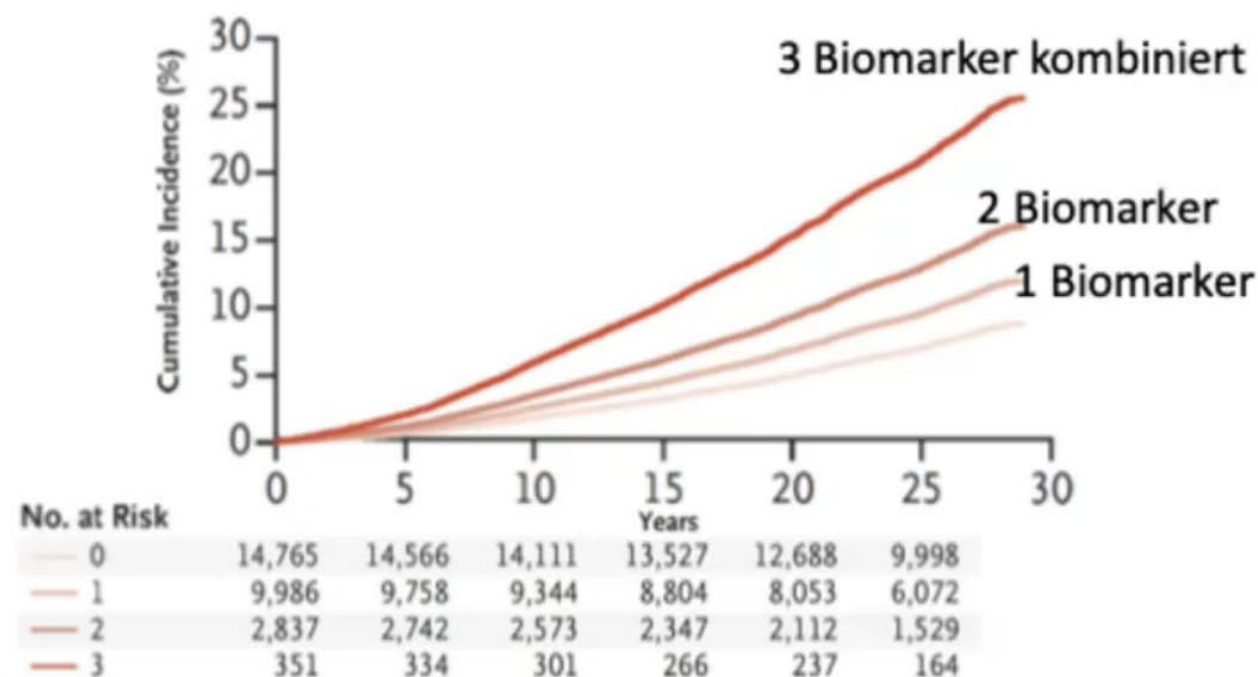
Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women

Paul M Ridker, M.D., M. Vinayaga Moorthy, Ph.D., Nancy R. Cook, Sc.D.,
Nader Rifai, Ph.D., I-Min Lee, Sc.D., and Julie E. Buring, Sc.D.

- n = 27.939: Frauen aus Medizinberufen, gesund, im Schnitt 54 Jahre, Follow up 30 Jahre
- Bei Rekrutierung Patientenschulung: Risikofaktoren, Lebensstil, Ernährung + Labor
- Messung von 3 Biomarkern: **hs-CRP, LDL-C, Lp(a)**
- 3662 erste schwerwiegende koronare Ereignisse (MACE)

Lp(a)-Erhöhung > 44 mg/dl
=> 1,3-fach erhöhtes Risiko

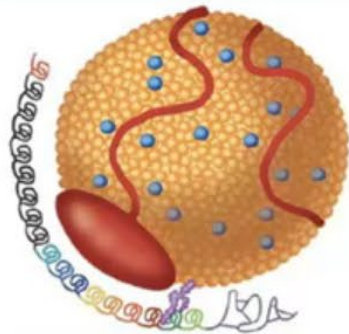
CV Tod, AMI, Schlaganfall, Revaskularisation



Lp(a)-Erhöhung: 2-3-fach erhöhtes Risiko für pAVK und abdominales Aortenaneurysma

Copenhagen General Population Study (> 100.000 Pat.)

Relative Risk (95% CI) of Peripheral Artery Disease, Abdominal Aortic Aneurysms, and Major Adverse Limb Events



Lp(a) ≥99th percentile ≥143 mg/dL ≥307 nmol/L vs <50th percentile ≤9 mg/dL ≤17 nmol/L	→	2.99 (2.09-4.30)	Peripheral artery disease
	→	2.22 (1.21-4.07)	Abdominal aortic aneurysm
	→	3.04 (1.55-5.98)	Major adverse limb event

Absolute 10-Year Risk of Peripheral Artery Disease



Lp(a) > 300 nmol/l vs. Lp(a) < 17 nmol/l

=> 2,9 x Risiko für pAVK

=> 2,2 x Risiko für Abd. Ao-Aneurysma

=> 3 x Risiko für MALE

Rauchen und Lp(a)-Erhöhung – gefährliche Kombination !

(Rel. Risiko 11% versus 29%)

Klare Assoziation zwischen Lipoprotein(a), kardiovaskulären Erkrankungen & Mortalität

Percentiles for comparison

Herzinsuffizienz (x 1,7)

91-99 vs. <34 1.57 (1.32-1.87)

>99 vs. <34 1.79 (1.18-2.73)

Aortenklappenstenose (x 2,9)

90-95 vs. <22 2.00 (1.20-3.40)

>95 vs. <22 2.90 (1.80-4.90)

Myokard-Infarkt (x 2,5)

91-99 vs. <34 1.85 (1.50-2.26)

>99 vs. <34 2.47 (1.54-3.96)

Ischämischer Apoplex (x 1,6)

>95 vs. <50 1.60 (1.24-2.05)

pAVK (x 1,6)

1.60 (1.30-2.00) >66 vs. <33

Kardiovask.Mortalität (x 1,5)

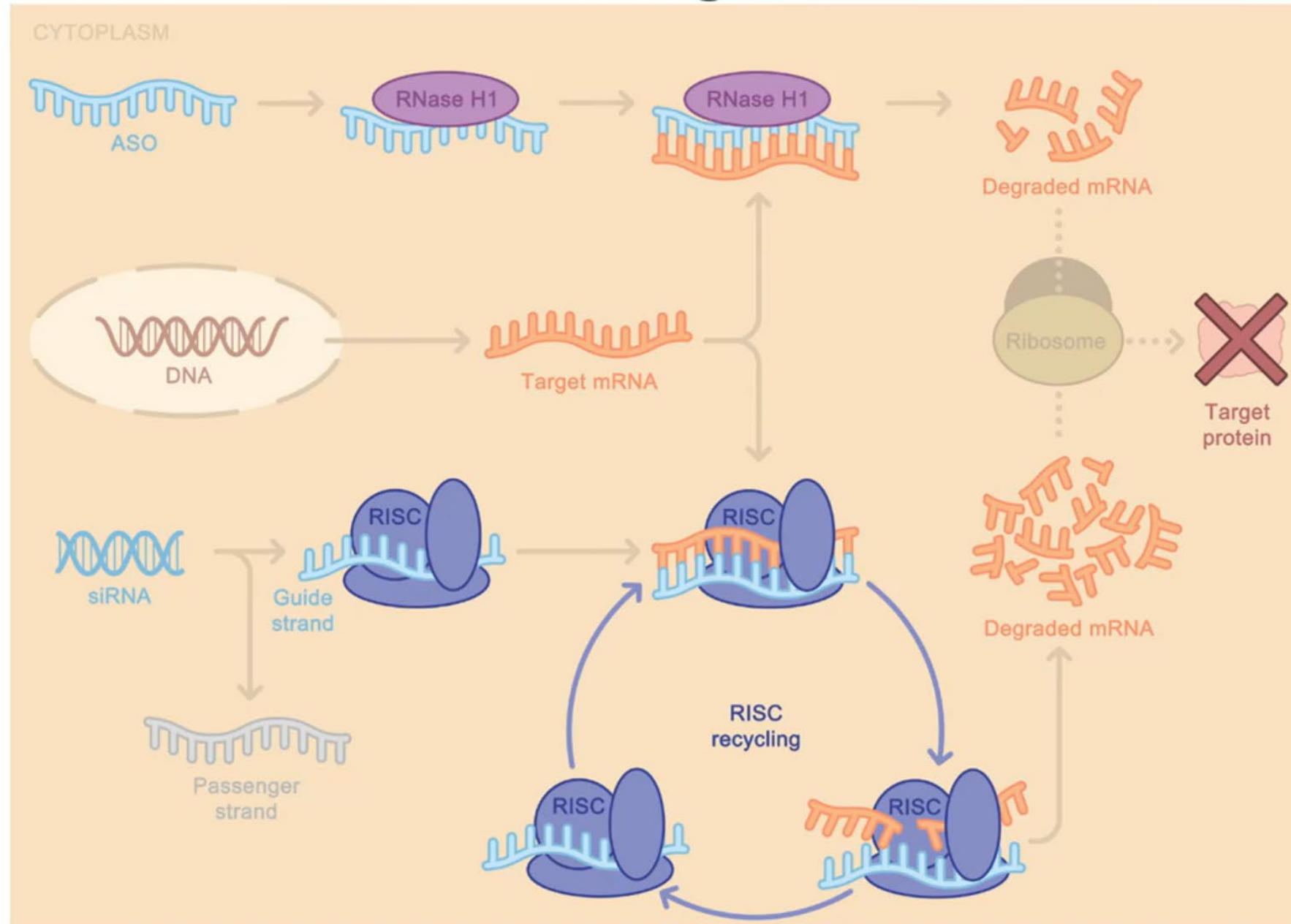
1.50 (1.28-1.76) >95 vs. <50

Gesamt-Mortalität (x 1,2)

1.20 (1.10-1.30) >95 vs. <50

Teilnehmer der Copenhagen City Heart Study

Mechanisms of mRNA degradation with ASOs and siRNAs



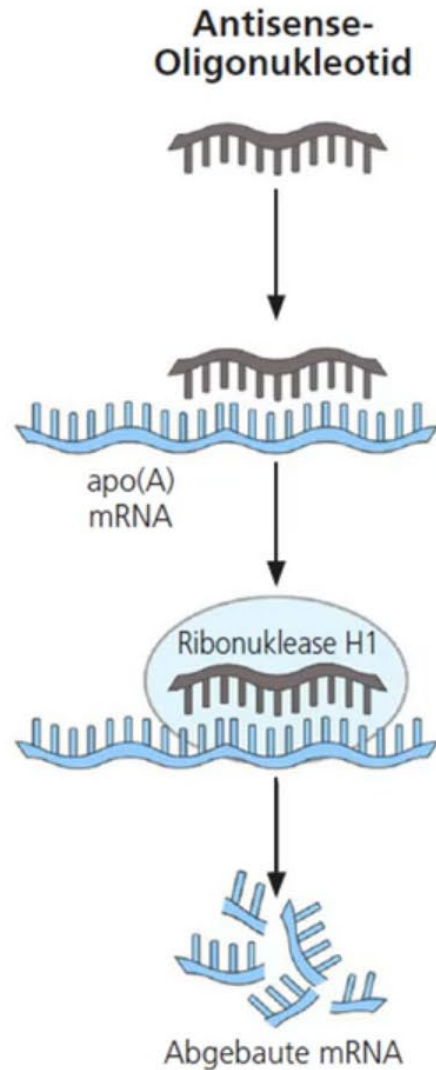
**Antisense
Oligo-nucleotide
(ASO) drugs**

1 : 1

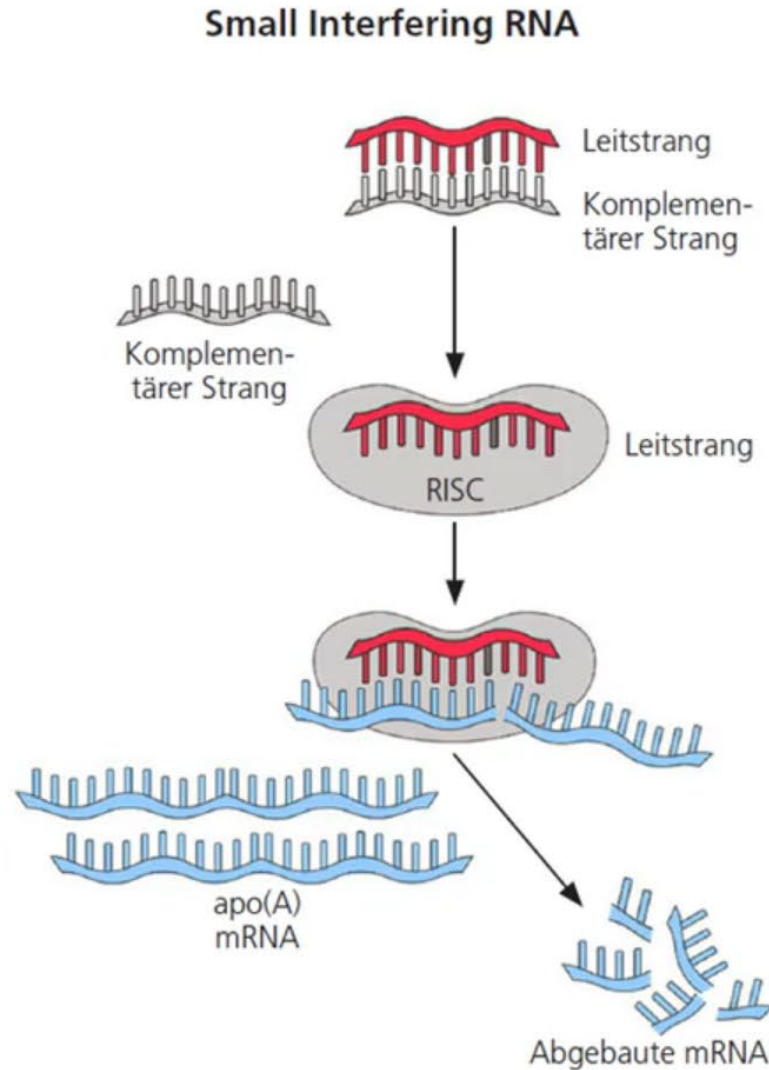
**Small inhibiting
(si)RNA drugs**

**RNA induced
silencing complex**

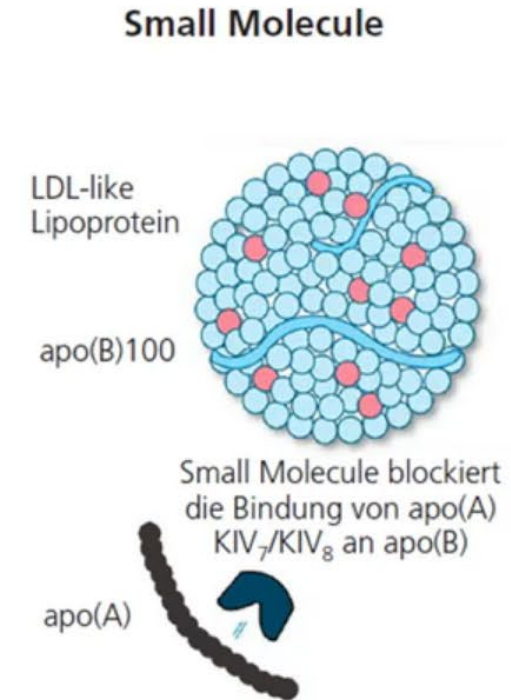
Pelacarsen



Olpasiran, Zerlasiran, Lepodisiran



Muvalaplin



Pelacarsen

Olpasiran, Zerlasiran, Lepodisiran

Muvalaplin

Antisense-Oligonukleotid

Lp(a)HORIZON

**Lp(a)FRONTIERS CAVS
ADD-VANTAGE**

apo(A)
mRNA



Abgebaute mRNA

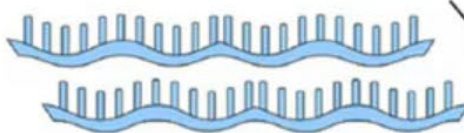
NEJM 2020;382(3):244–55

Small Interfering RNA

Olpasiran:
OCEAN(a)-Outcomes
OCEAN(a)-PreEvent

Komplemen-
tärer Strang

Lepodisiran:
ACCLAIM-Lp(a)
3x q6mo, q12mo



apo(A)
mRNA

Abgebaute mRNA

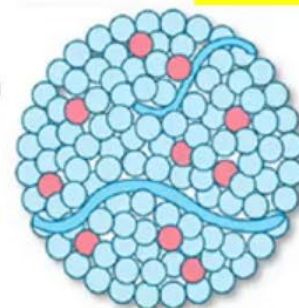
NEJM 2022;387:1855–64
JAMA 2023;330:2075–83
JAMA 2022;327:1679–87

Small Molecule

MOVE-Lp(a)

LDL-like
Lipoprotein

apo(B)100



Small Molecule blockiert
die Bindung von apo(A)
KIV₇/KIV₈ an apo(B)

apo(A)



JAMA 2023; 330:1042–53

Weitere Therapien für Lp(a) in klinischer Prüfung

Beispiele für orale Lp(a) Hemmer

Muvalaplin (LY3819469, Eli Lilly)

HRS-5346 (Hengrui Medicine, Merck)

YS2302018 (CSPC Pharmaceutical Group, AstraZeneca)

ISM0900 (Insilico Medicine)

Beispiele für Lp(a) DNA-Therapien

CTX320 & CTX321 (CRISPR Therapeutics)

STX-1200 (Scribe Therapeutics)

EDIT-401 (Editas Medicine)

Zusammenfassung

01

ESC Update der Dyslipidämie Leitlinie

Statine – Ezetimib – Bempedoinsäure (IB)– PCSK9i
Bei ACS: Frühzeitige Kombinationstherapie (“hit hard and early”)

02

Triglyzeride

Sekundäre Ursachen bedenken und therapieren, bei FCS: Volanesorsen, Olezarsen

03

Lipoprotein(a)

Alle beeinflussbaren CVRF optimal einstellen,
wenn Lp(a) > 120 nM und progrediente kardiovaskuläre Komplikationen: Apherese

04

Vierversprechende Pipeline*

CETP-Inhibitoren (Obicetrapib)

FCS: Plozasiran (siRNA)

Lp(a)-Senkende Medikamente (Pelacarsen, Olpasiran, Lepodisiran, Muvalaplin)

Orale PCSK9-Hemmer (Enlicitide, Laroprovastat)

Spezifische Lp(a)-senkende Medikamente in Entwicklung

Apo(a) GalNAc-ASO

- | | | | |
|--------------|-----------------------|---------|-------------|
| • Pelacarsen | HORIZON -Study | Phase 3 | Lp(a) – 85% |
|--------------|-----------------------|---------|-------------|

Apo(a) GalNAc-siRNA

- | | | | |
|---------------|-------------------------|------------------|--------------|
| • Olpasiran | OCEANa -Outcomes | Phase 3 | Lp(a) – 90% |
| • Zerlasiran | APOLLO, ALPACAR | Phase 2 | Lp(a) – 80 % |
| • Lepodisiran | ACCLAIM | Phase 3 | Lp(a) – 98% |
| • DII235 | CDII235A | Phase 2 starting | |

Small molecule inhibitor of Lp(a) formation – oral

- | | | | |
|-------------|------------|-----------------|--------------|
| • Muvalapin | MOVE-Lp(a) | Phase 3 started | Lp(a) – 85 % |
|-------------|------------|-----------------|--------------|

Take-Home-Messages

- FH ist häufig, aber bleibt oft unerkannt **1 : 250 – 350 ASCVD 1 : 17**
- Frühzeitige Diagnose & intensive Therapie entscheidend
- „*Treat LDL early, treat LDL hard, treat LDL long*“

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

Pharmakogenetik

Individuelle Unverträglichkeit, Toxizität oder Unwirksamkeit von Medikamenten

50 genetische Varianten beeinflussen 39 Medikamente und 30 % schwerwiegender Nebenwirkungen könnten damit verhindert werden

z.B. Statinunverträglichkeit, Antidepressiva, Antiepileptika

Wird kaum angefragt, dabei sollte jeder Patient, dem im Krankenhaus bestimmte Medikamente verabreicht werden eine Genanalyse bekommen

z.B. Clopidogrel, bestimmte Gene des Cytochrom-P450-Systems (insbesondere CYP2C19) verlangsamen die Umwandlung von Clopidogrel in seine aktive Form.

Antidepressiva, Gene wie CYP2D6 und CYP2C19 den Abbau von Antidepressiva im Körper steuern. Sie zeigen, ob ein Wirkstoff zu schnell abgebaut wird (Unwirksamkeit) oder sich anreichert (Nebenwirkungen).

Statine, Eine Statin-Genanalyse (wie ein [SLCO1B1 Gentest](#)) untersucht genetische Varianten, die den Transport von Cholesterinsenken in der Leber beeinflussen. Bestimmte Genvarianten erhöhen das Risiko für Muskelschmerzen (Myopathien), weil sich das Medikament im Blut anreichert.

Antiepileptika

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

Genetic Clocks

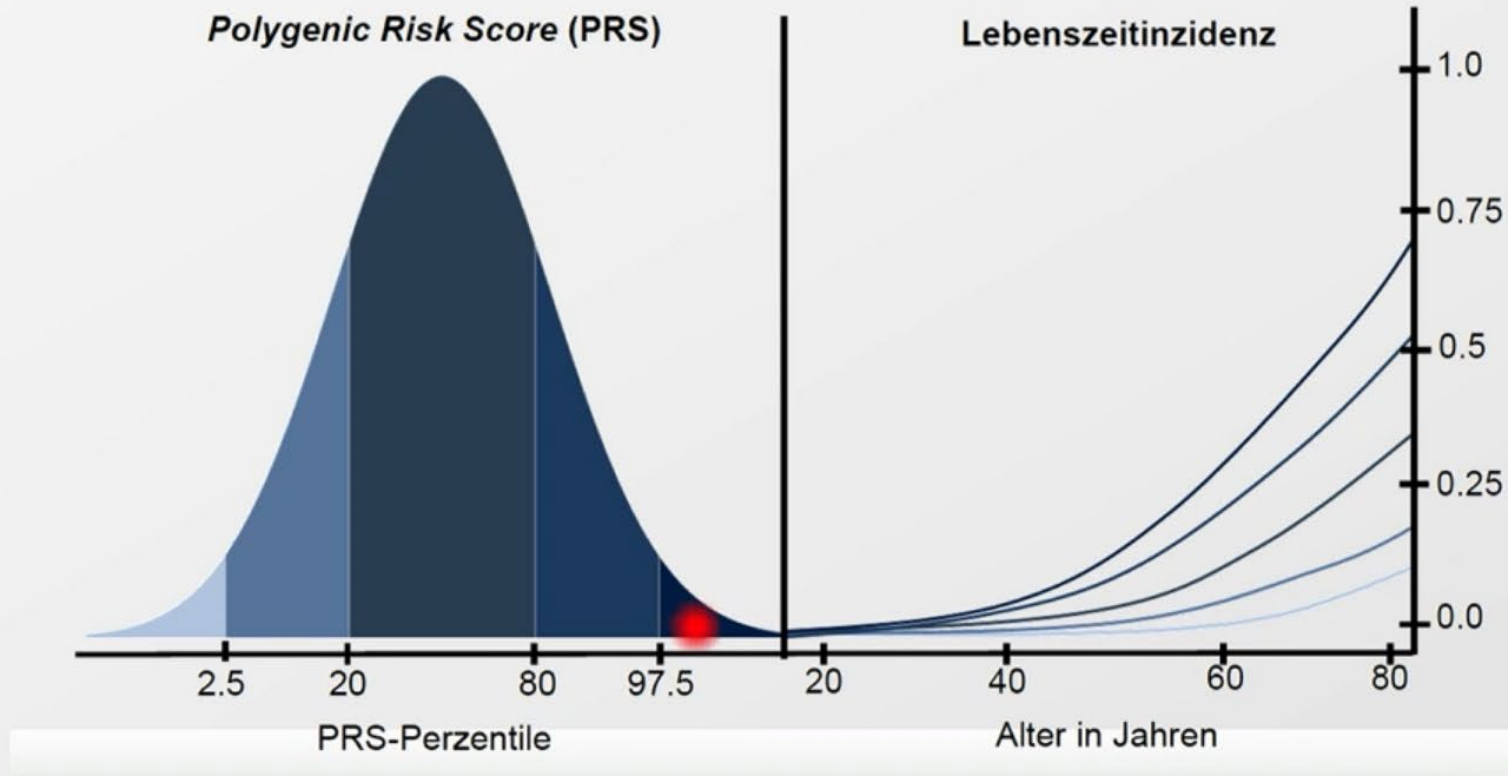
wiederholt

Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-

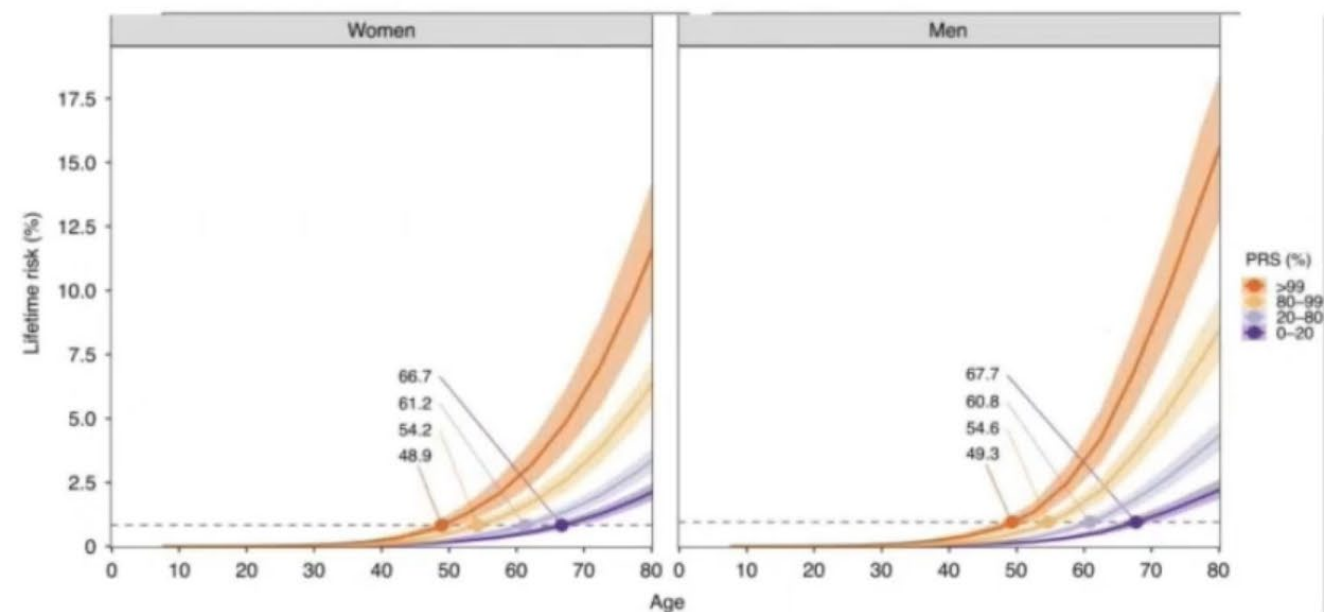
Polygene Risiko-Scores



- mittlerweile sind polygene Risiko-Scores für über 650 Krankheiten/Merkmale berichtet
- frühzeitige Identifizierung von Personen mit einem erhöhten Risiko im Prinzip möglich

Polygenic colorectal cancer

Fig. 1: Lifetime risk of CRC and recommended CRC screening initiation age according to polygenic risk score (PRS) in men and women.



PRS 99 11 years earlier
PRS 80-99 5 years earlier
PRS < 20 7 years later

Article | [Open access](#) | Published: 03 January 2024

Genetics and Genomics

Genome-wide polygenic risk scores for colorectal cancer have implications for risk-based screening

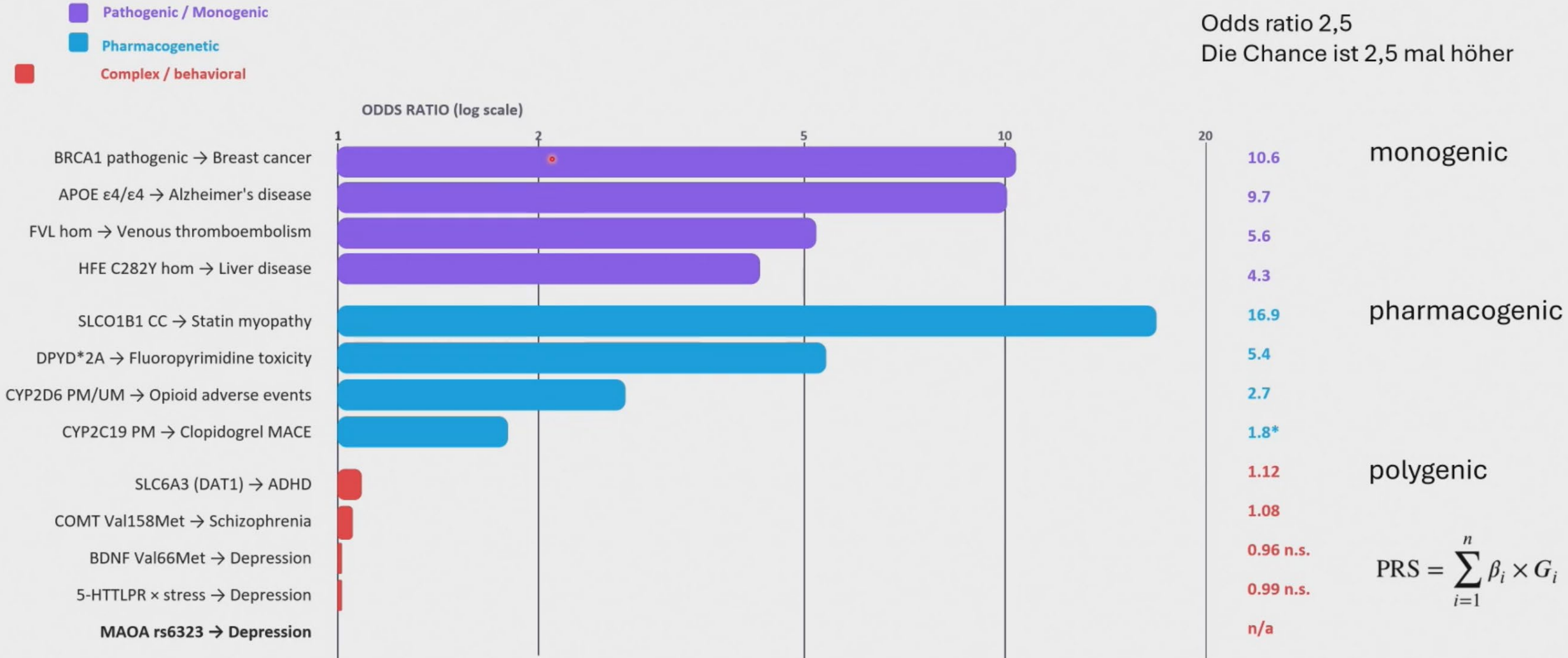
[Max Tamlander](#), [Bradley Jermy](#), [Toni T. Seppälä](#), [Martti Färkkilä](#), [FinnGen](#), [Elisabeth Widén](#), [Samuli Ripatti](#) & [Nina Mars](#) ✉

453.733 Finnish individuals

PRS: European ancestry CRC cohort with
78.473 CRC cases
107.143 controls

1.088.133 SNVs in PRS

Genetic variants and effect strength

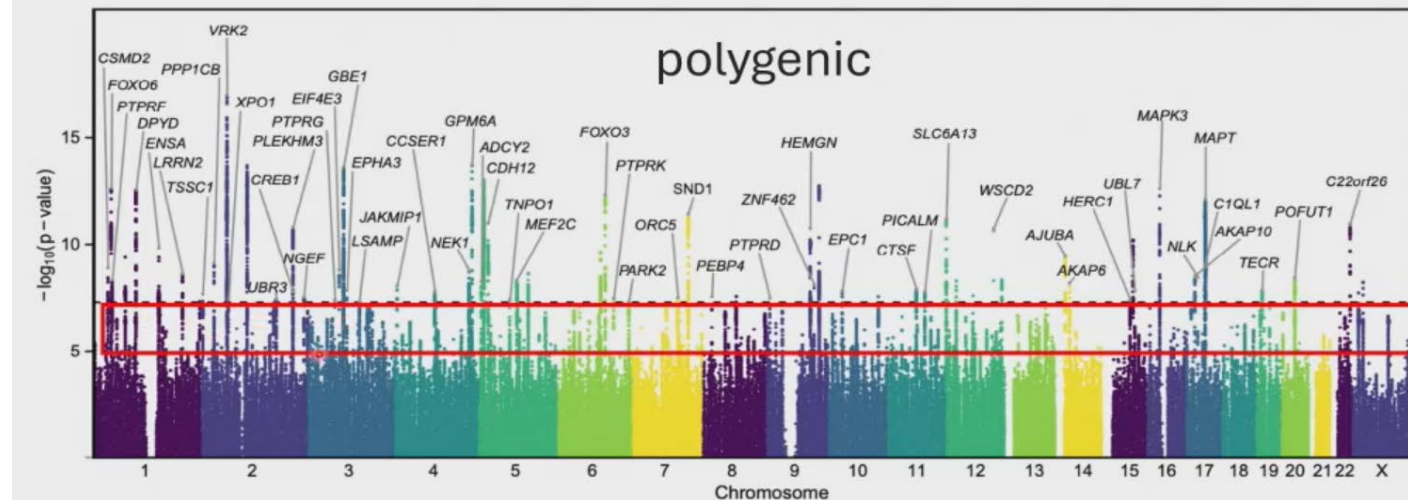
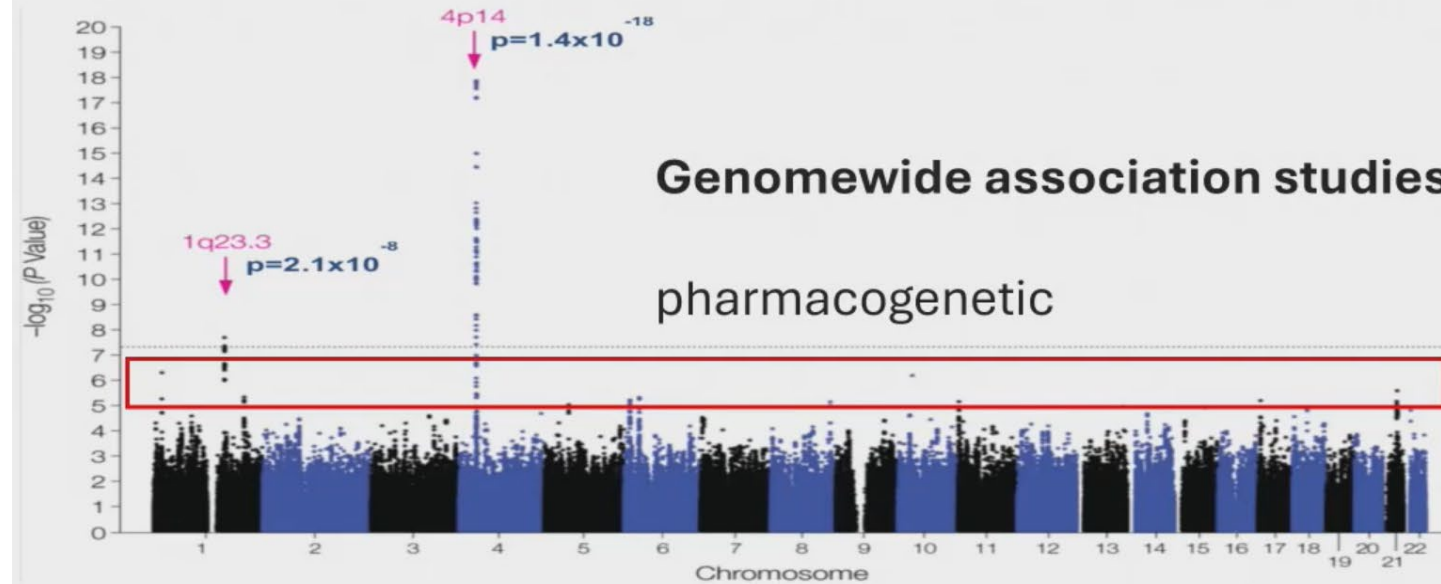


COMT: Catechol-O-Methyltransferase: Dopamine, Adrenaline, Noradrenaline
 MAOA: Monoaminoxidase A: Serotonin, Noradrenaline, Dopamine
 5-HTTLPR: Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region

*HR (Hazard Ratio); all others OR

**10 % aller Menschen haben im Alter über 40 Jahren
einen rel. Risikoscore im Bereich der 95 Perzentile
für irgendeine Erkrankung**

GWAS



Humane Genome

3.5 Mio DNA-basepairs (NGS Genom)
Ca. 3-4% coding for proteins (NGS Exom)

Each person app. 6 Mio. Single Nucleotide
Varianten (SNVs) compared to a reference
genome

Effect strenght of variants
Odds ratios: 0,0 - > 10-times

Genetik - Prävention

Monogenetische Erkrankungen

einmalig

Tumorrisikosyndrome

1- 2 % der Bevölkerung
tragen moderates oder
hohes Risiko

ACMG Liste „actionable genes“

2,5 – 3% der Bevölkerung sind
Träger mind. Einer pathogenen
Variante in den ACMG Genen

Carrier Screening

0,8%-1% der Paare sind Anlageträger
Für dieselbe genetische Erkrankung
=> 25% Risiko für betroffenes Kind

Pharmako- genetik

Ggfs. wiederholt

Individuelle

- Toxizität
- Unverträglichkeit
- Unwirksamkeit

50 genetische Varianten
beeinflussen 39 häufig
verschriebene Medikamente

30% der schwerwiegenden
Nebenwirkungen könnten
durch Berücksichtigung
pharmakogenetischer Daten
vermieden werden

Polygenetische Erkrankungen

einmalig

Polygene Risiko Scores

- Mammakarzinom
- Kolonkarzinom
- Prostatakarzinom
- Kardiovaskuläres Risiko
- Diabetes
-
-
-
-

Für jeden Risikoscore sind 10%
der Bevölkerung über der
90. Perzentile

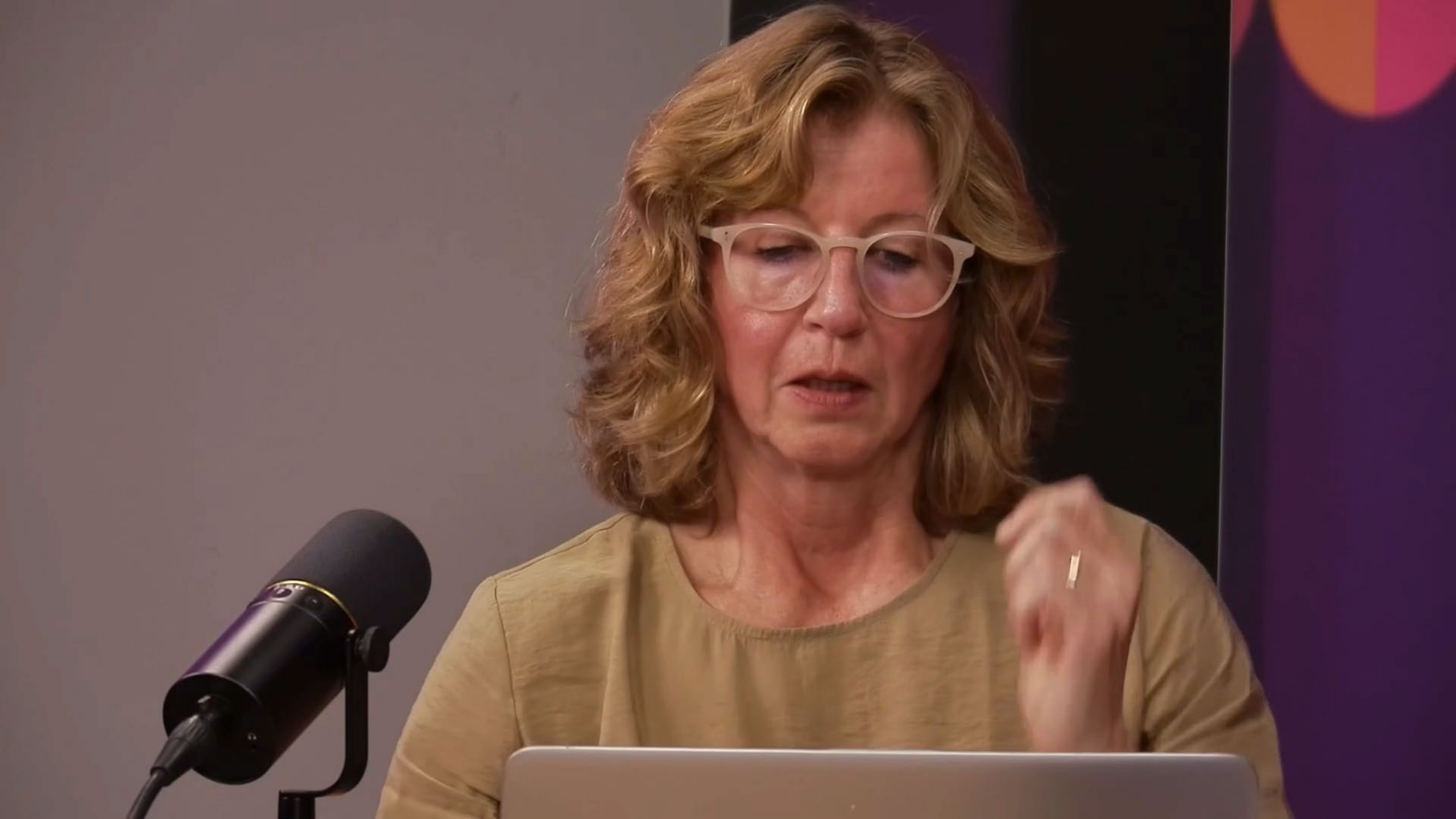
Genetic Clocks

wiederholt

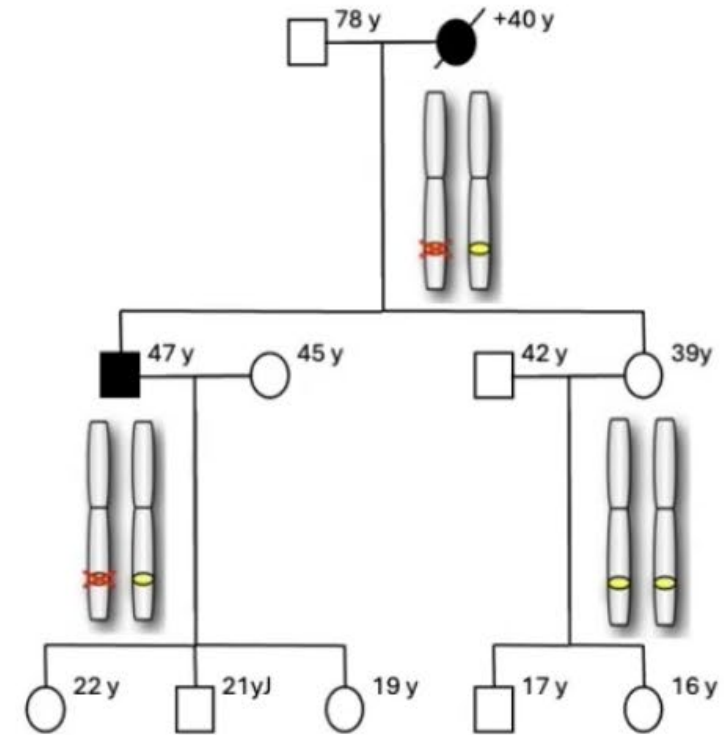
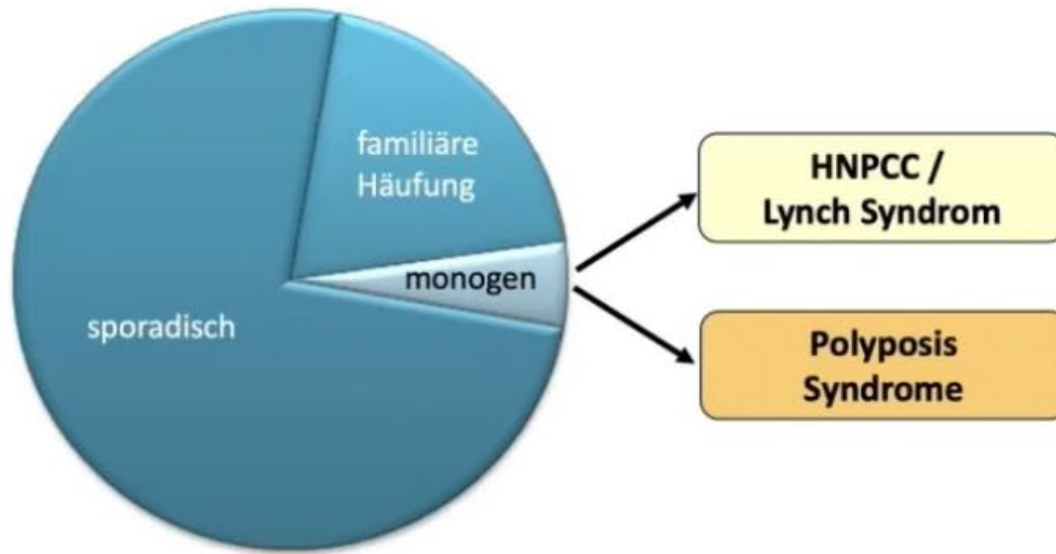
Genetic Clocks

Biologisches Alter vs
kalendarisches Alter
Alter Organsysteme

- Kardiovaskuläres System
- Immunsystem
-
-



Colorectal Cancer (CRC)



Eigene Grafiken

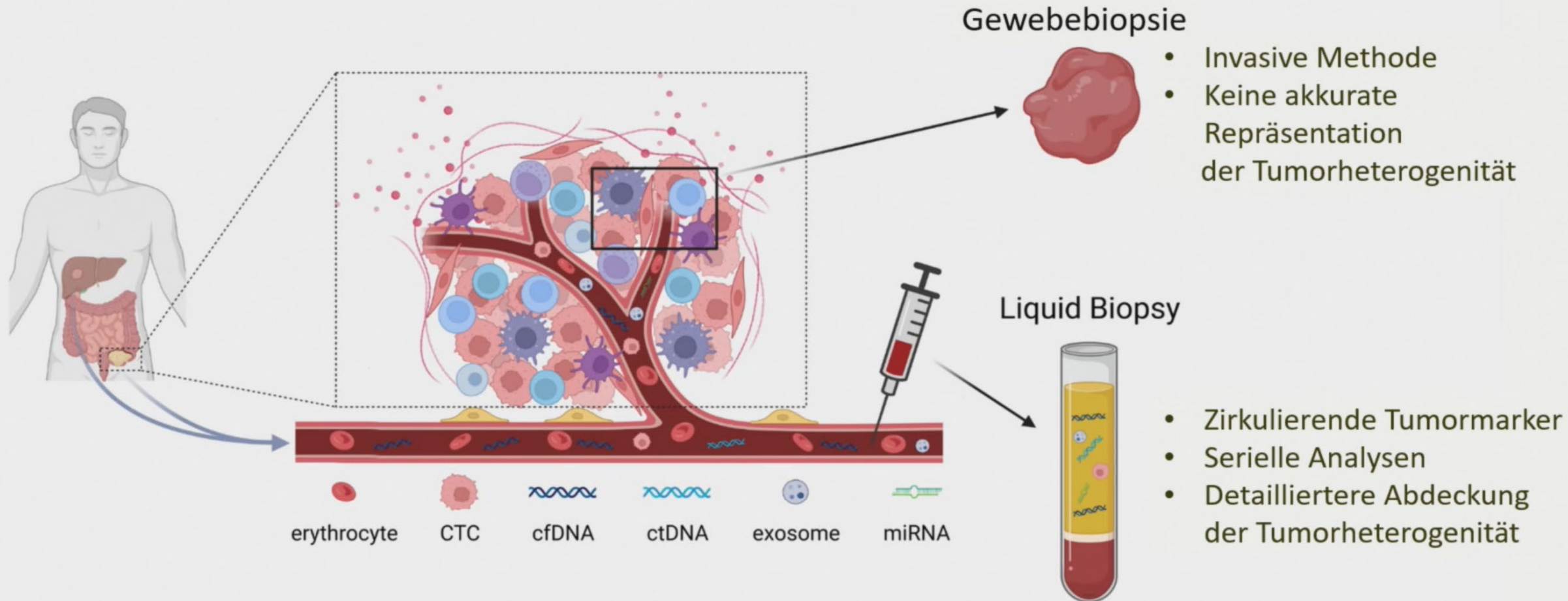


Liquid Biopsy: Perspektiven für die Zukunft



MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum



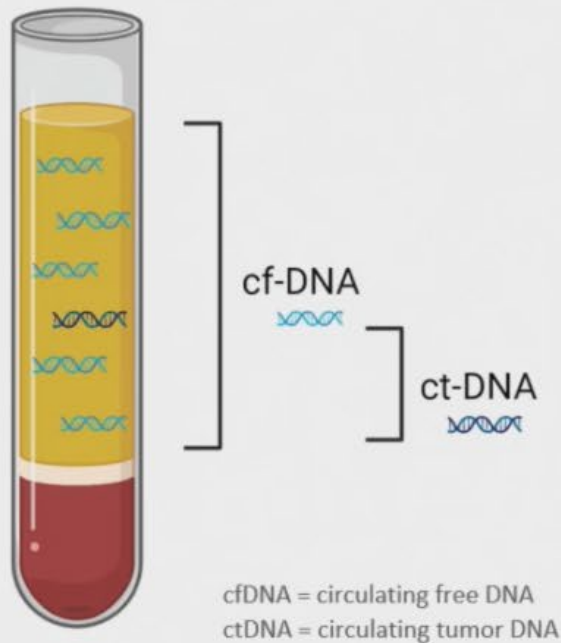
CTC = circulating tumor cell
cfDNA = circulating free DNA
ctDNA = circulating tumor DNA
miRNA = micro RNA

Der ctDNA-Anteil in der gesamten cfDNA steigt mit dem Tumor-Stadium



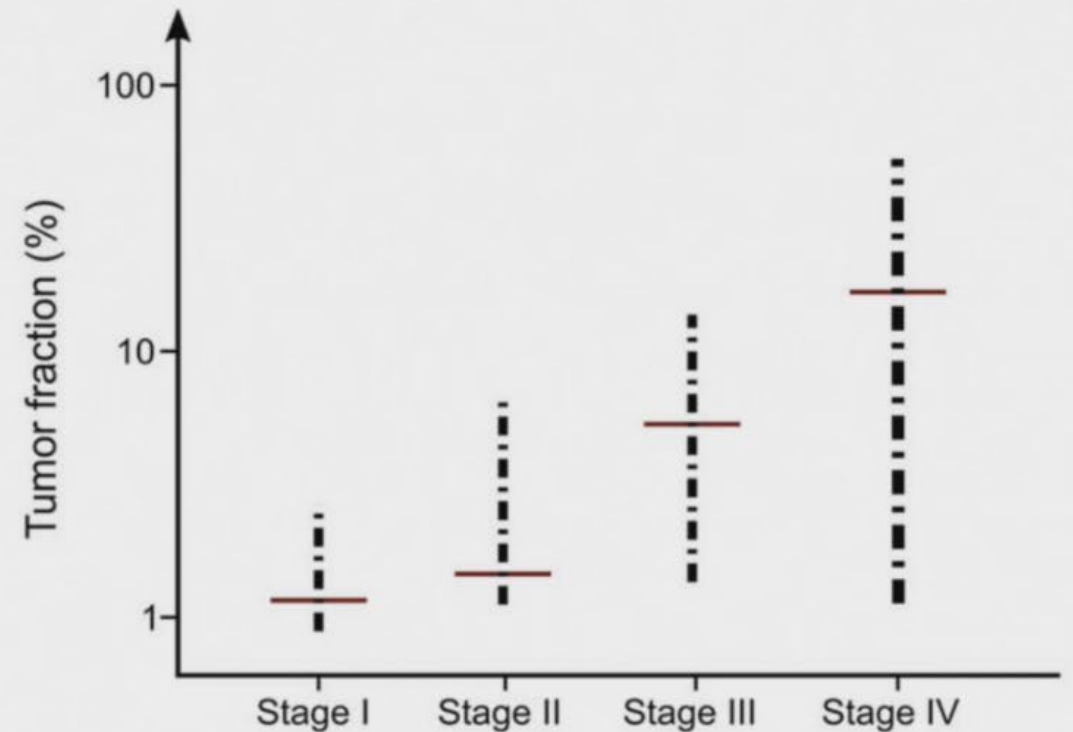
MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum



cfDNA typically < 10 ng, or < 3000 genome copies/ml plasma
ctDNA < 1% of alleles in circulation, sometimes < 0.01%

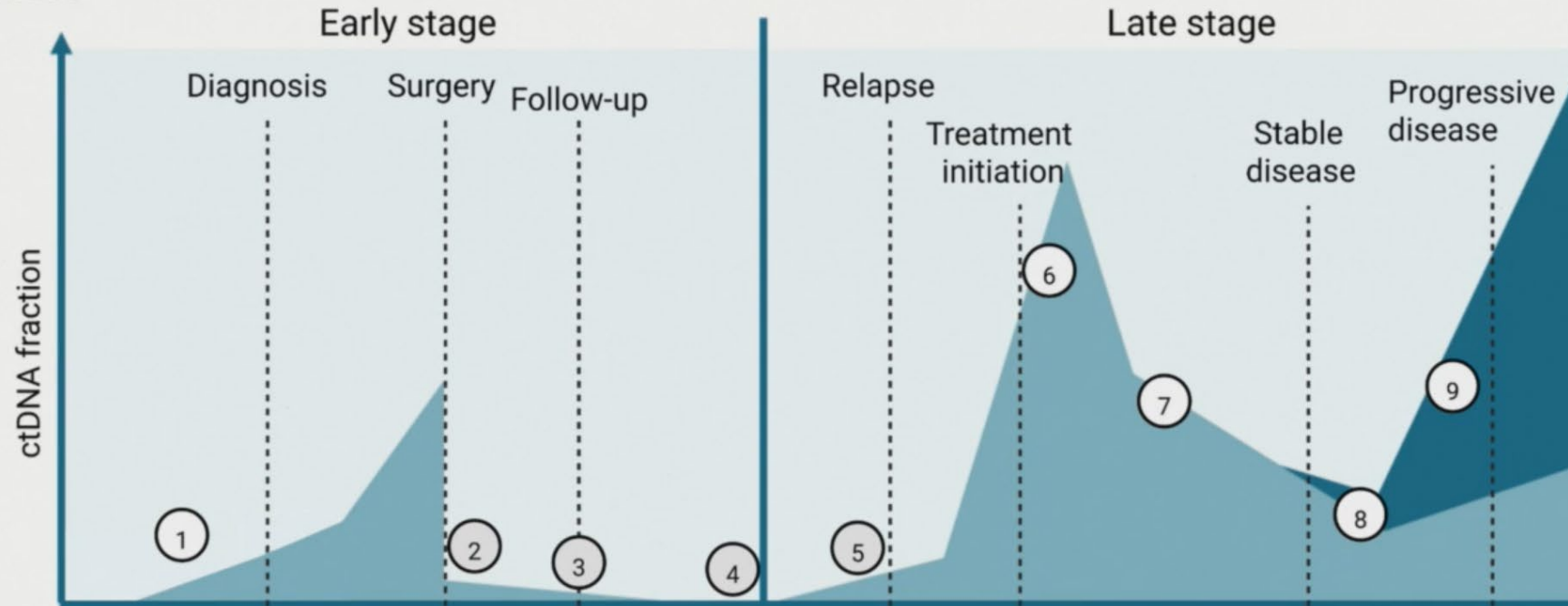
23.09.2026



Heitzer et al. NPJ Precis Ocol 2017

Volckmar A-L et al. Genes Chromosomes Cancer 2017

Course of disease



Key objectives

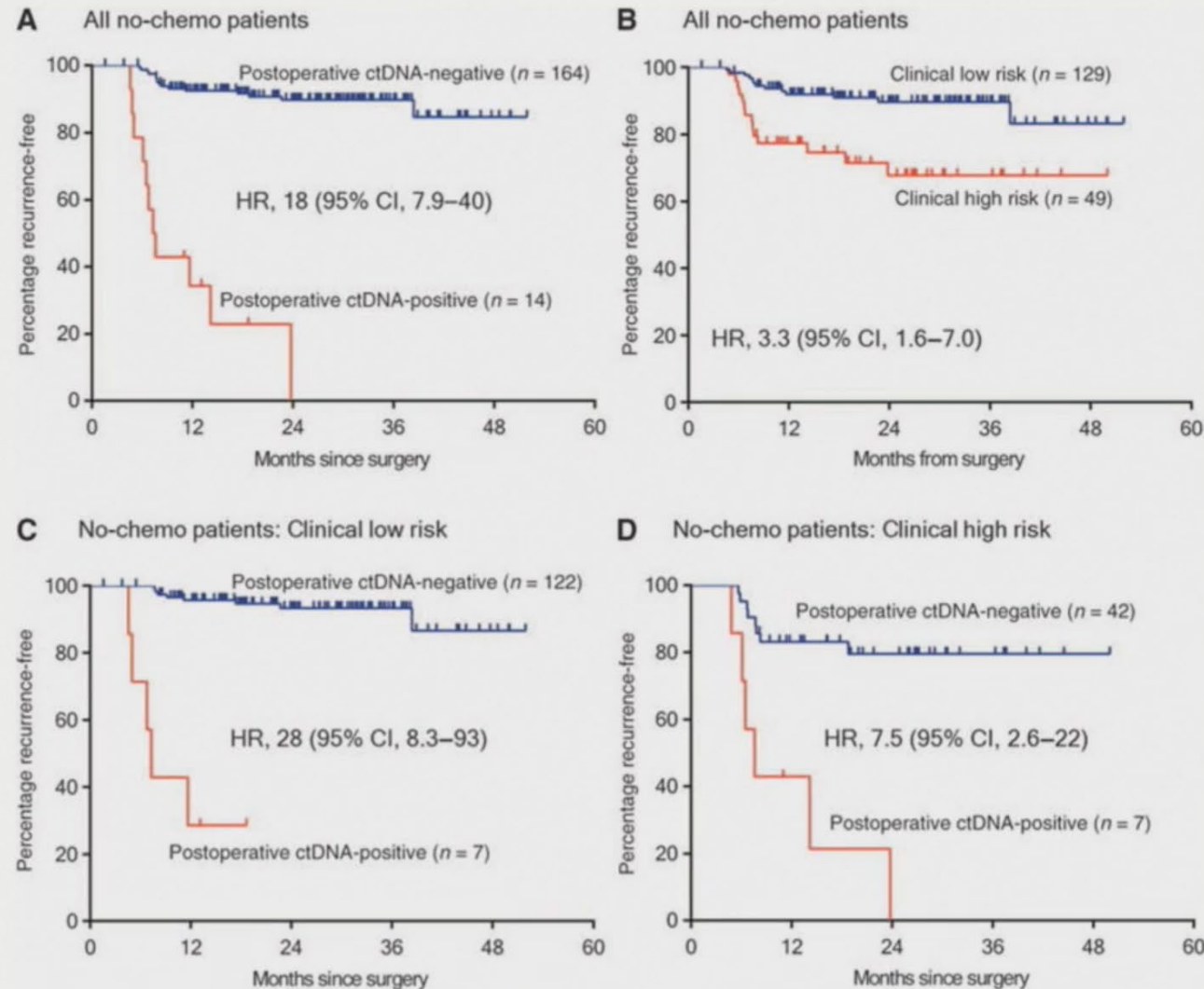
ctDNA detection	① Screening	② - ⑤ Residual disease / Recurrence	⑥ - ⑨ Monitoring	Emerging Biomarker
Tumor genome characterization		⑤ Treatment selection	⑧ - ⑨ Tumor evolution / Resistance	Guideline

Tumorstadien TNM-Klassifikation – UICC-Stadien

- **Stadium 0:** Tis, N0, M0 – Carcinoma in situ (Tumor ist auf die oberste Schleimhautschicht begrenzt). [[1](#), [2](#), [3](#)]
- **Stadium I:** T1–T2, N0, M0 – Der Tumor wächst in die Submukosa (T1) oder Muskelschicht (T2), keine Lymphknoten oder Metastasen. [[1](#), [2](#)]
- **Stadium II:** T3–T4, N0, M0 – Der Tumor dringt durch alle Schichten der Darmwand (T3) oder wächst in benachbarte Organe/das Bauchfell (T4), aber noch keine Lymphknotenmetastasen. [[1](#), [2](#)]
- **Stadium III:** Jedes T, N1–N2, M0 – Unabhängig von der Tumortiefe sind regionäre Lymphknoten befallen (N1: 1–3 Lymphknoten, N2: 4 oder mehr Lymphknoten), keine Fernmetastasen. [[1](#), [2](#)]
- **Stadium IV:** Jedes T, Jedes N, M1 – Es haben sich Fernmetastasen gebildet (unterteilt in M1a bei einem Organ, M1b bei mehreren Organen oder M1c im Bauchfell). [[1](#), [2](#), [3](#)]

Prognostische Bedeutung der ctDNA nach kurativer Resektion

Liquid biopsy ctDNA



Nach klin. Kriterien

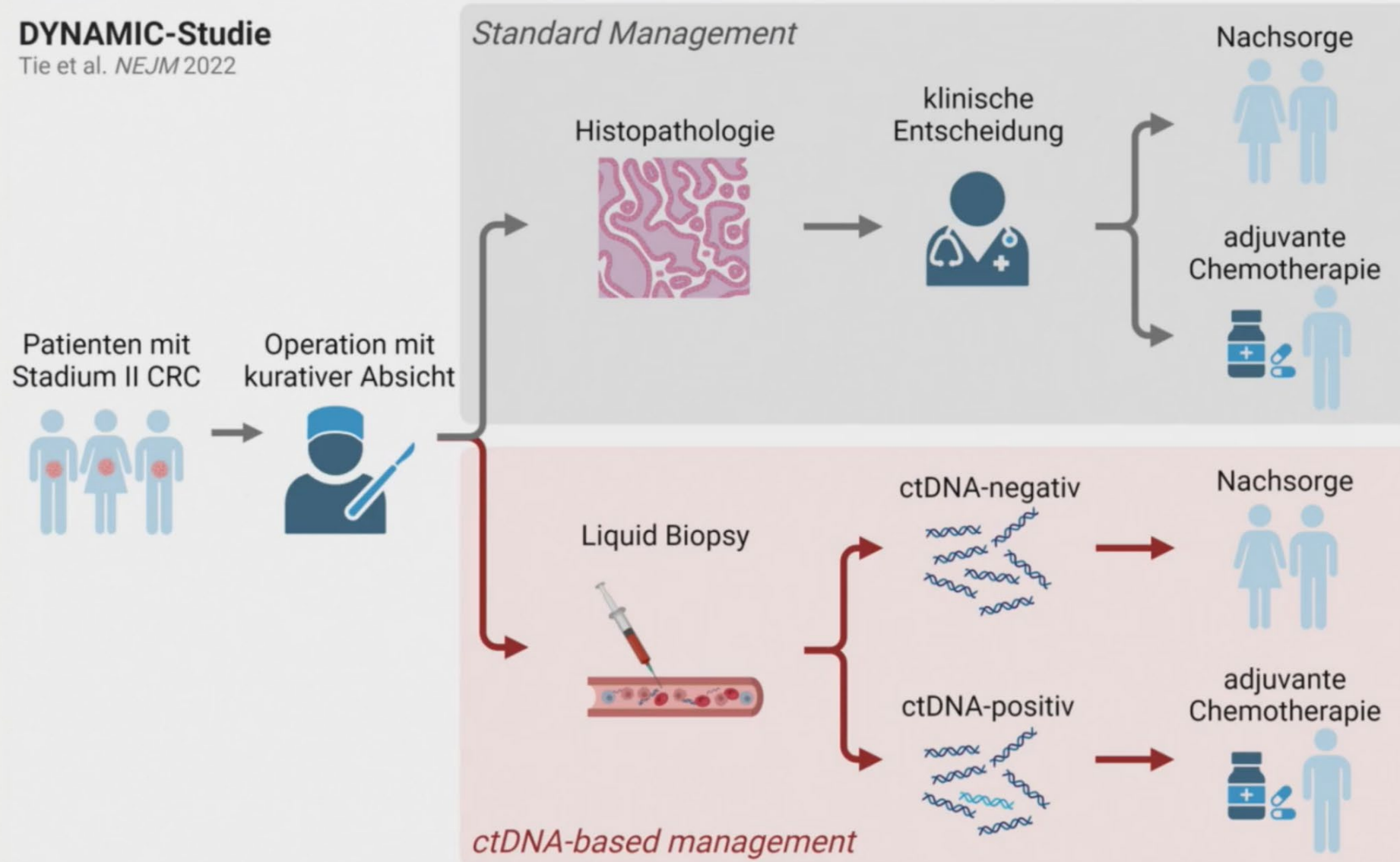
Clinical low risk

Clinical highrisk

Liquid Biopsy steuert die adjuvante Chemotherapie durch Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD)

DYNAMIC-Studie

Tie et al. *NEJM* 2022



Liquid Biopsy steuert die adjuvante Chemotherapie durch Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD)

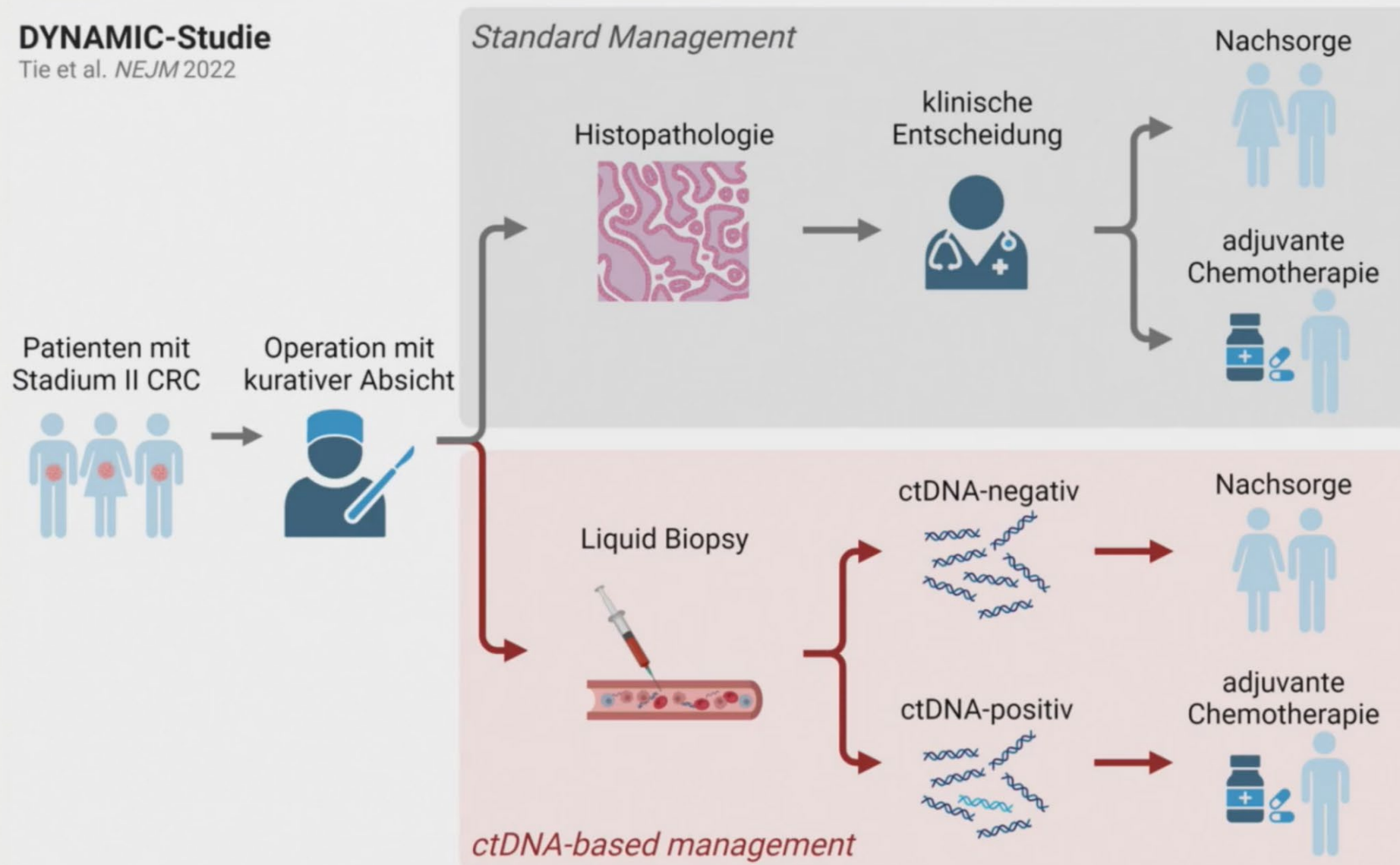


MGZ

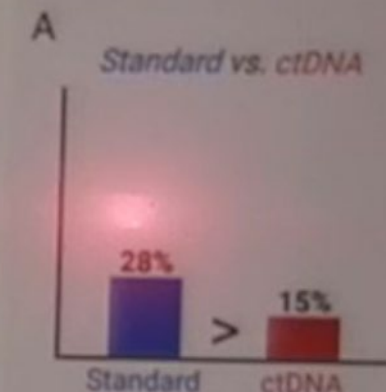
Medizinisch Genetisches Zentrum

DYNAMIC-Studie

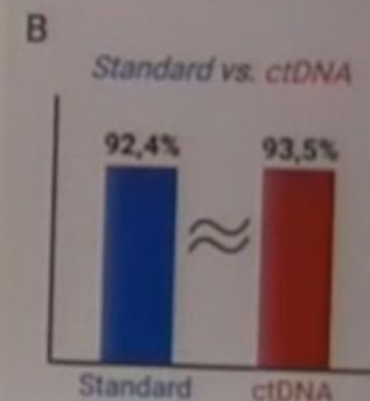
Tie et al. *NEJM* 2022



Adjuvante Chemotherapie



rezidivfreies Überleben 2 Jahre postoperativ



S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom

Version 3.0 – September 2025

8.3 Liquid-Biopsy

8.13	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Hinsichtlich der Sicherung von Qualität und Leistungsfähigkeit der für den diagnostischen Nachweis zirkulierender Tumor-DNA eingesetzten Verfahren ist die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiLiBÄK) maßgebend.	
	Starker Konsens	

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	CtDNA-Testergebnisse können als zusätzliches Kriterium für die Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie herangezogen werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Der Nachweis von RAS und BRAFV600E-Mutationen kann beim metastasierten kolorektalen Karzinom auch auf ctDNA im Blutplasma erfolgen..	
	Starker Konsens	

© Leitlinienprogramm Onkologie | Kolorektales Karzinom | Langversion 3.0 | September 2025

Liquid Biopsy steuert die adjuvante Chemotherapie durch Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD)

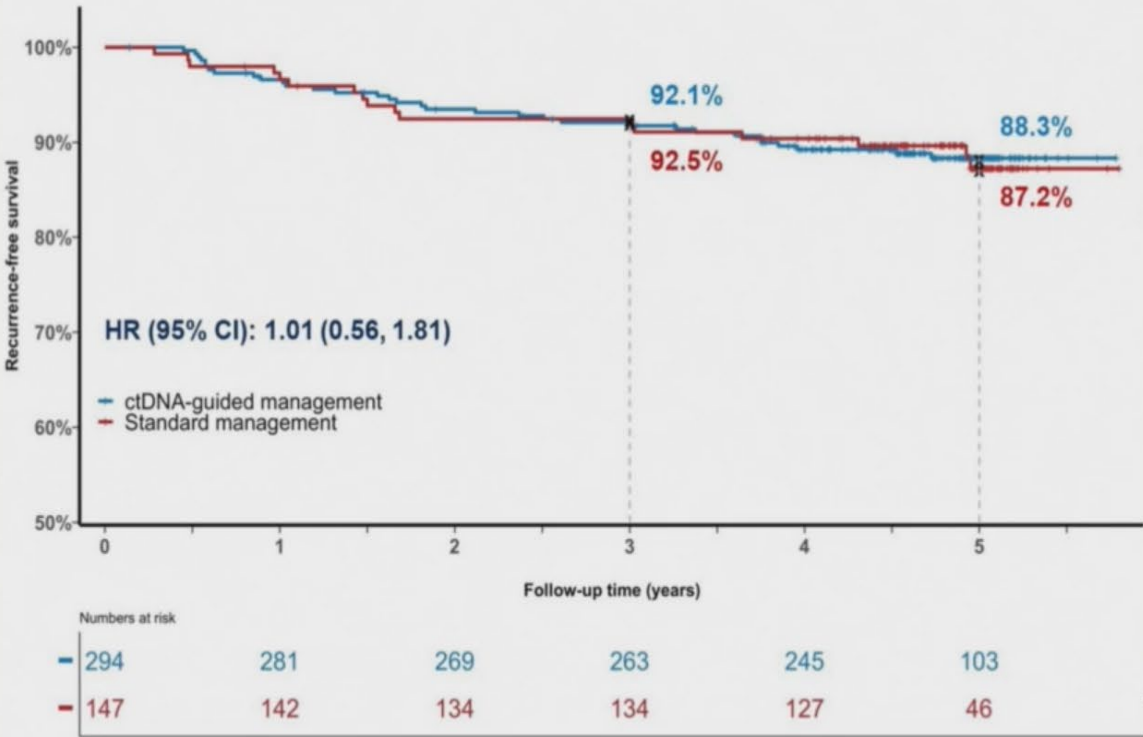
DYNAMIC-Study

Tie et al *NEJM* 2022; and ASCO 2024 5-Year updated results

Treatment delivery: ctDNA-guided approach significantly reduced chemotherapy use

Treatment Information	ctDNA-Guided N = 294	Standard Management N = 147	P-value
Adjuvant Chemotherapy received, n	45 (15%)	41 (28%)	0.0017
Chemotherapy regimen, n			
Oxaliplatin-based doublet	28/45 (62%)	4/41 (10%)	<.0001
Single agent FP	17/45 (38%)	37/41 (90%)	

Updated 5-Year RFS Analysis



S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom



MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum

Version 3.0 – September 2025

9.1.5 UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Im Stadium II kann in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-eintriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) oder bei Nachweis von ctDNA eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 3b	[805] , [806] , [807]	
	Starker Konsens	

© Leitlinienprogramm Onkologie | Kolorektales Karzinom | Langversion 3.0 | September 2025

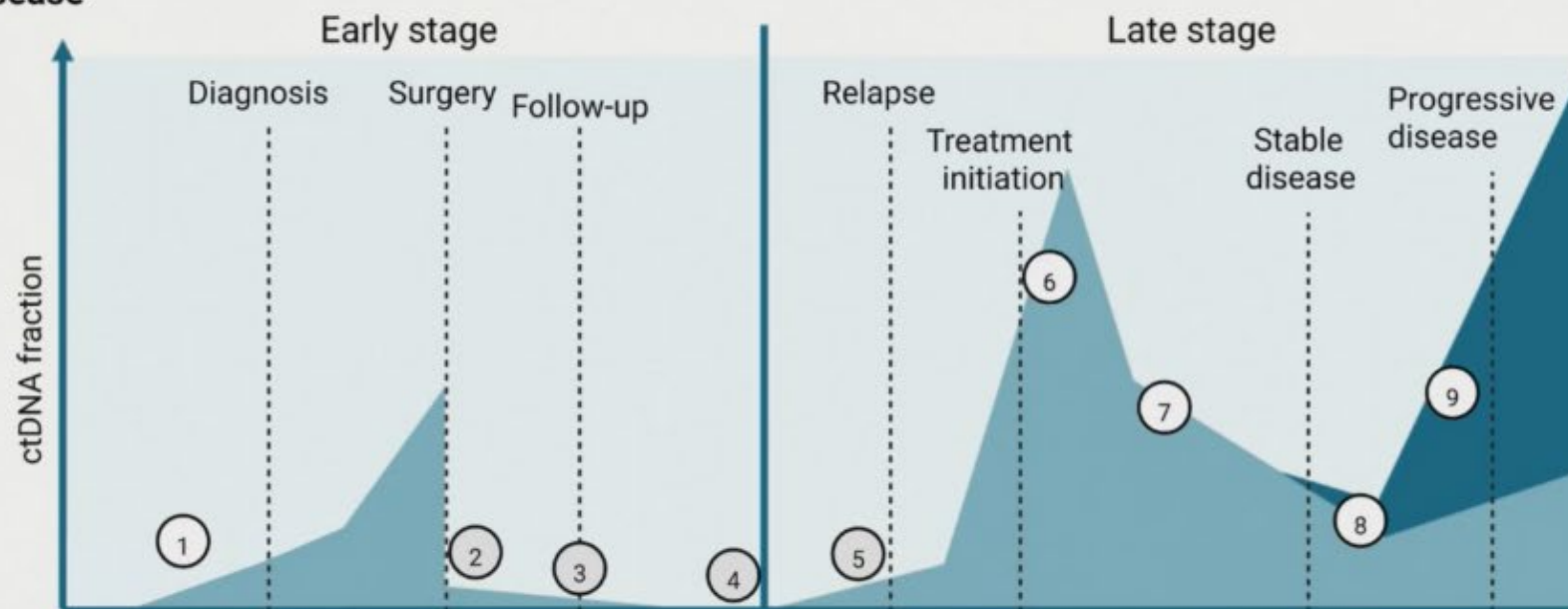
Klinische Anwendung von ctDNA im Krankheitsverlauf



MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum

Course of disease



Key objectives

ctDNA detection	1 Screening	2 - 5 Residual disease / Recurrence	6 - 9 Monitoring
Tumor genome characterization		5 Treatment selection	8 - 9 Tumor evolution / Resistance



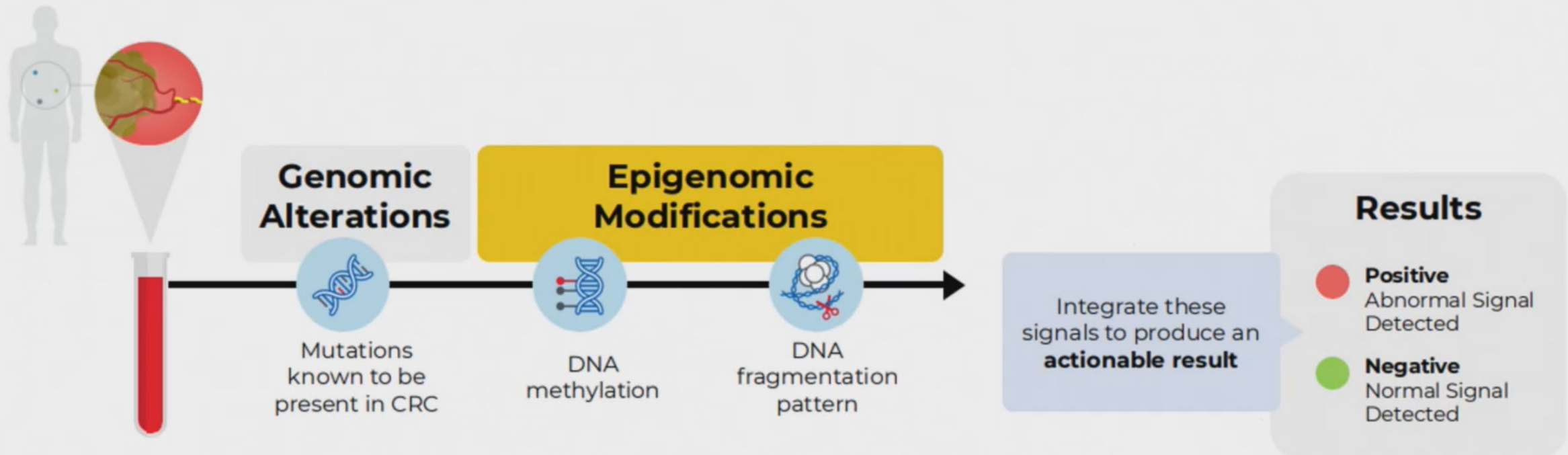
Emerging Biomarker



Guideline

Multimodal approach – Guardant Shield™

Guardant Shield™ is a cfDNA blood-based CRC screening test



ECLIPSE study CRC screening

ORIGINAL ARTICLE f X in e

A Cell-free DNA Blood-Based Test for Colorectal Cancer Screening

Authors: Daniel C. Chung, M.D., Darrell M. Gray II, M.D., M.P.H., Harminder Singh, M.D., Rachel B. Issaka, M.D., M.A.S., Victoria M. Raymond, M.S., Craig Eagle, M.D., Sylvia Hu, Ph.D., ⁺⁵, and William M. Grady, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published March 13, 2024 | N Engl J Med 2024;390:973-983 | DOI: 10.1056/NEJMoa2304714 | **VOL. 390 NO. 11**
[Copyright © 2024](#)

Funded by Guardant Health

- Average screening population
- Age 45-84 years
- 7861 participants evaluated

Stage I*	Stage II	Stage III	Stage IV
55% (12/22)	100% (14/14)	100% (16/16)	100% (10/10)
*Assumes 5 incompletely staged malignant polyps are Stage I disease (1/2 detected)			

Variable	Most Advanced Finding on Colonoscopy	cfDNA Blood-Based Test	
		Positive Test	Sensitivity (95% CI)
	no.	no.	%
Colorectal cancer			
Any	65	54	83.1 (72.2–90.3)
Stage I, II, or III*	48	42	87.5 (75.3–94.1)
Advanced precancerous lesions†	1116	147	13.2 (11.3–15.3)
Specificity (95% CI)			
Nonadvanced adenomas, nonneoplastic findings, and negative colonoscopy	6680	698	89.6 (88.8–90.3)
Nonneoplastic findings and negative colonoscopy	4514	457	89.9 (89.0–90.7)

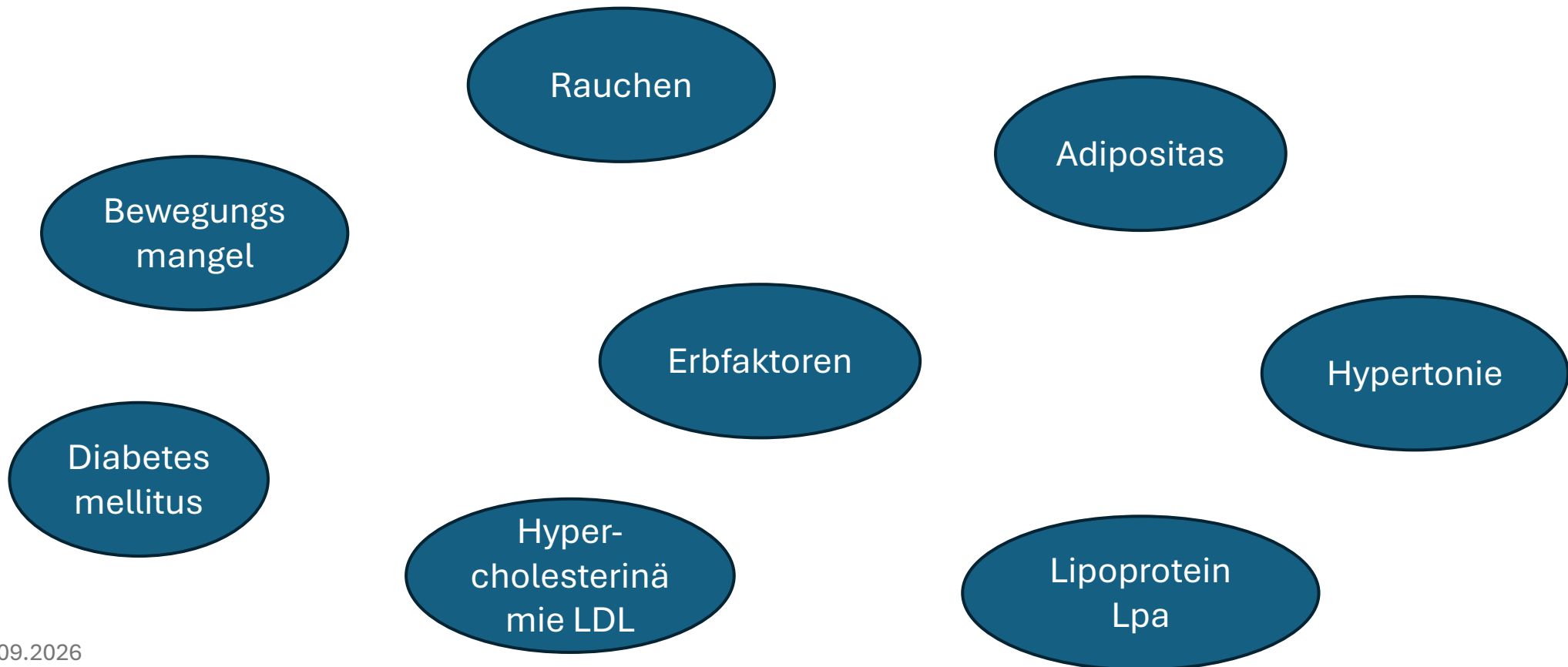
- Mit den richtigen molekularen Werkzeugen kann Krebs heute minimalinvasiv detektiert und im Verlauf verfolgt werden.
- Erste Anwendungen der Liquid Biopsy sind bereits Bestandteil der klinischen Routine, insbesondere:
 - molekulare Therapielenkung im fortgeschrittenen Stadium
 - Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) im kurativen Setting
- Die Krebsfrüherkennung wird voraussichtlich multimodale Ansätze erfordern; laufende große prospektive Studien werden in den kommenden Jahren entscheidende Evidenz liefern.
- (Molekulare) Tumorboards und die interdisziplinäre Zusammenarbeit (Onkologie, Pathologie, Humangenetik, weitere) spielen eine Schlüsselrolle bei der Identifikation geeigneter Patienten und der frühzeitigen, niedrigschwelligen Indikationsstellung für den Einsatz der Liquid Biopsy.



Langlebigkeit Longevity

oder die Gene sind ungerecht

Müssen wir unser Präventionskonzept überdenken



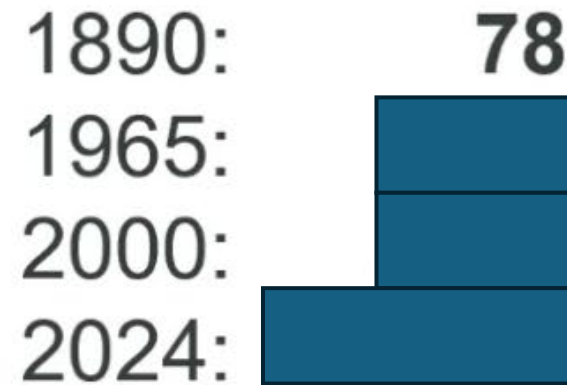
GEO



Wie alt
will ich
werden?

In Japan leben schon jetzt über 100000 über Hundertjährige

Zahl der Menschen im Alter von
100 Jahren und älter
in Deutschland





Howard Tucker, MD

*10.07 1922

- Staatsexamen 1947
- Praktizierender Arzt und Neurologe seit 75 Jahren



Howard Tucker, MD

*10.07 1922

- Staatsexamen 1947
- Praktizierender Arzt und Neurologe seit 75 Jahren

1. Don't stay retired
2. Don't let yourself get out of shape
3. Don't smoke
4. Don't restrict yourself
5. Don't let your knowledge go to waste

Was hat Howard richtig gemacht ?

- Vaskuläre und onkologische Risikofaktoren minimiert
- Seine epigenetischen Faktoren optimiert (ohne es zu wissen)
- Glück gehabt mit seinen Genen (Eltern wurden auch 88 und 96)
- altert langsamer als andere Menschen

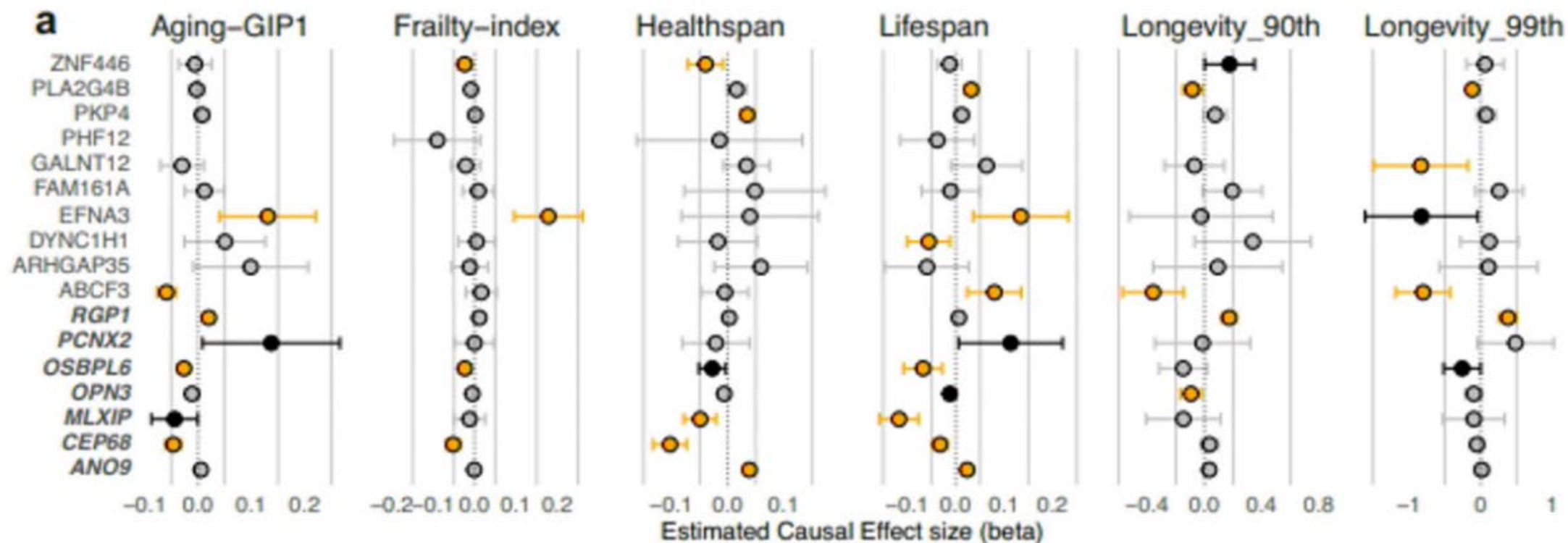


Diese Menschen leb(t)en am längsten Stand: April 2022

Name	Geburts- und Sterbedatum	Alter	Land
Jeanne Calment	21. Februar 1875 – 4. August 1997	122 Jahre, 164 Tage	Frankreich
Kane Tanaka	2. Januar 1903 – 19. April 2022	119 Jahre, 107 Tage	Japan
Sarah Knauss	24. September 1880 – 30. Dezember 1999	119 Jahre, 97 Tage	USA
Lucile Randon	11. Februar 1904 – (am Leben)	118 Jahre	Frankreich
Nabi Tajima	4. August 1900 – 21. April 2018	117 Jahre, 260 Tage	Japan
Marie-Louise Meilleur	29. August 1880 – 16. April 1998	117 Jahre, 230 Tage	Kanada
Violet Brown	10. März 1900 – 15. September 2017	117 Jahre, 189 Tage	Jamaika
Emma Morano	29. November 1899 – 15. April 2017	117 Jahre, 137 Tage	Italien
Chiyo Miyako	2. Mai 1901 – 22. Juli 2018	117 Jahre, 81 Tage	Japan
Misao Okawa	5. März 1898 – 1. April 2015	117 Jahre, 27 Tage	Japan

Depletion of loss-of-function germline mutations in centenarians reveals longevity genes

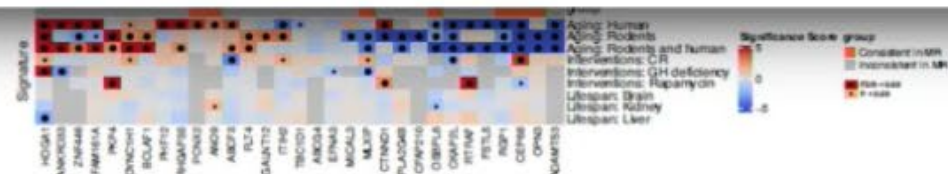
● FDR < 0.05 ● P < 0.05 ○ P > 0.05



Harvard University, Boston, USA, *US, Instituto de Investigação e Promoção em Saúde, Universidade do Porto and Aging and Anuscopy Laboratory, IMMC, Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal, *Beto Biosciences, Redwood City, USA, *Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, USA, *Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, USA.
✉ e-mail: yk@einstein.yale.edu

Nature Communications | (2024)15:9030

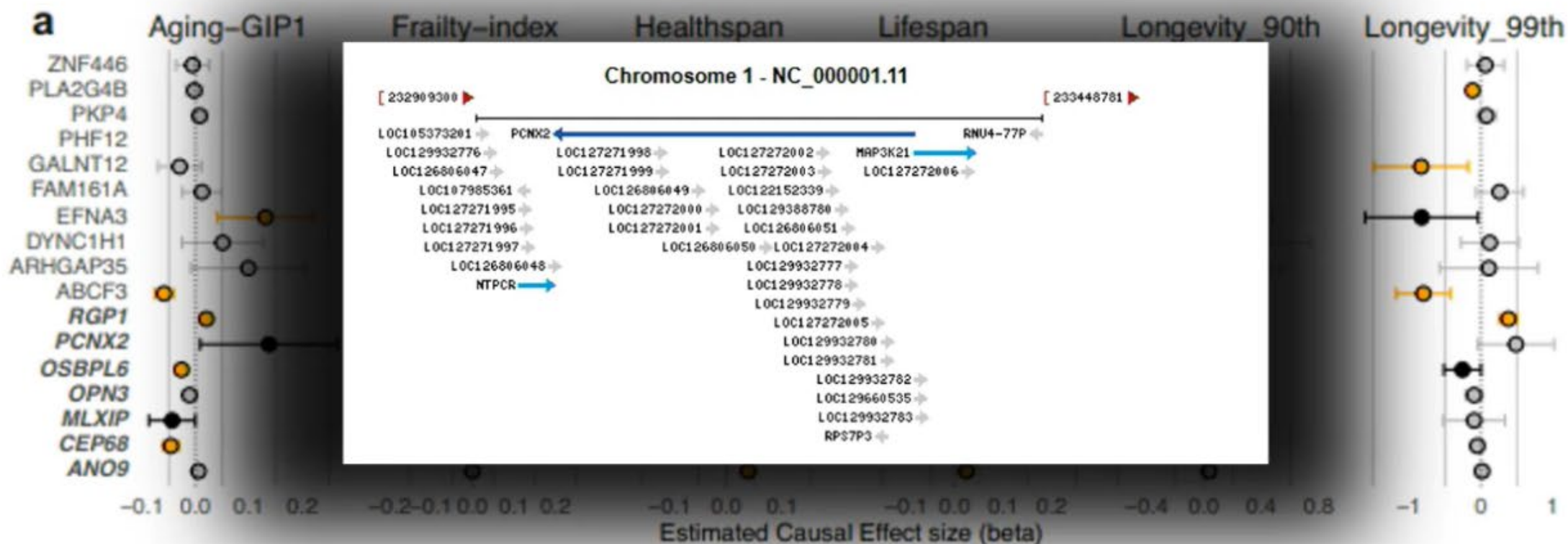
1



Depletion of loss-of-function germline mutations in centenarians reveals longevity genes



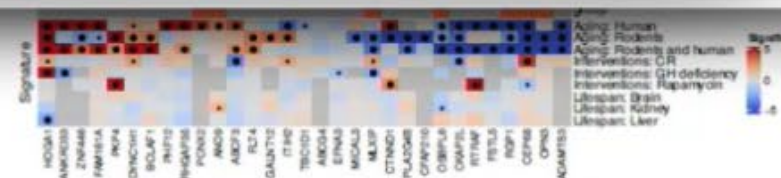
● FDR < 0.05 ● P < 0.05 ○ P > 0.05



Harvard University, Boston, USA, ¹ICB, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto and Aging and Ancestry Laboratory, IMB; Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ²Biotro Biosciences, Redwood City, USA, ³Department of Genetics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, USA, ⁴Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, USA. ⁵e-mail: vgladyshen@rics.bwh.harvard.edu

Nature Communications | (2024)15:9030

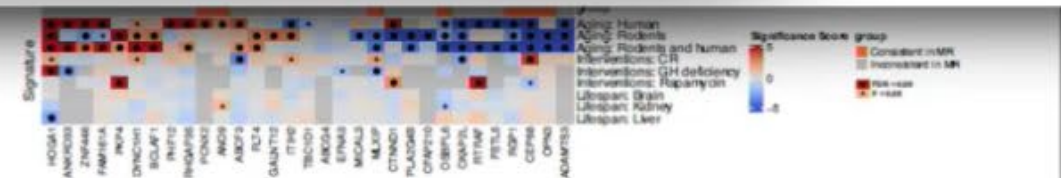
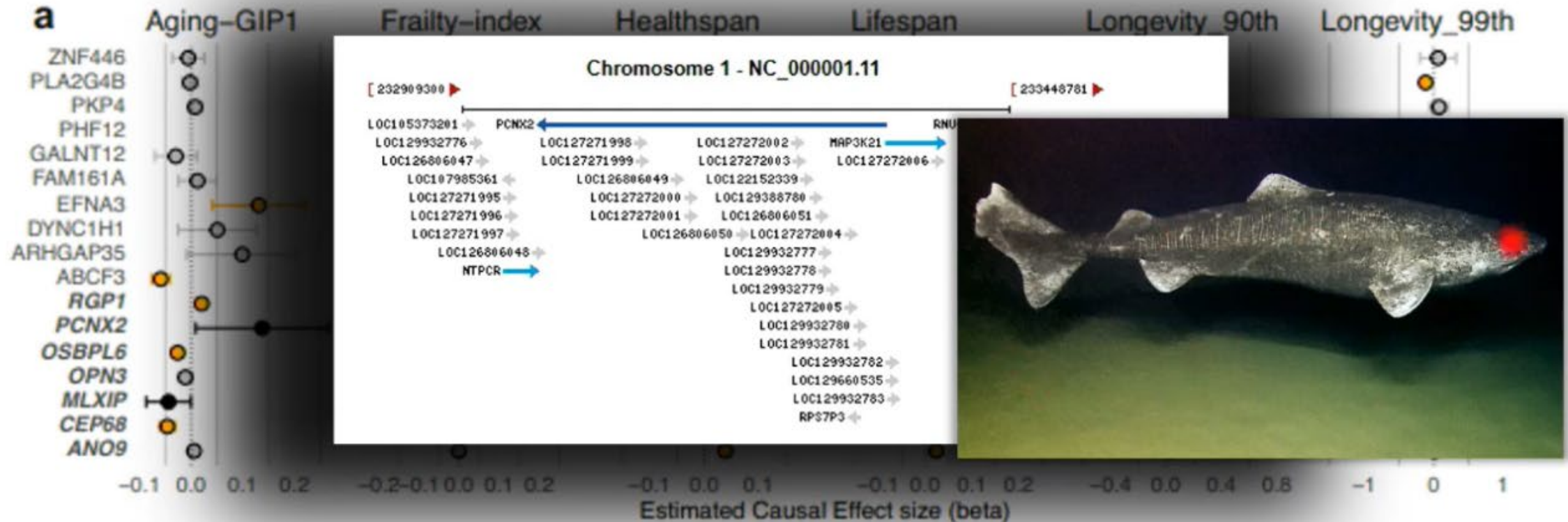
1



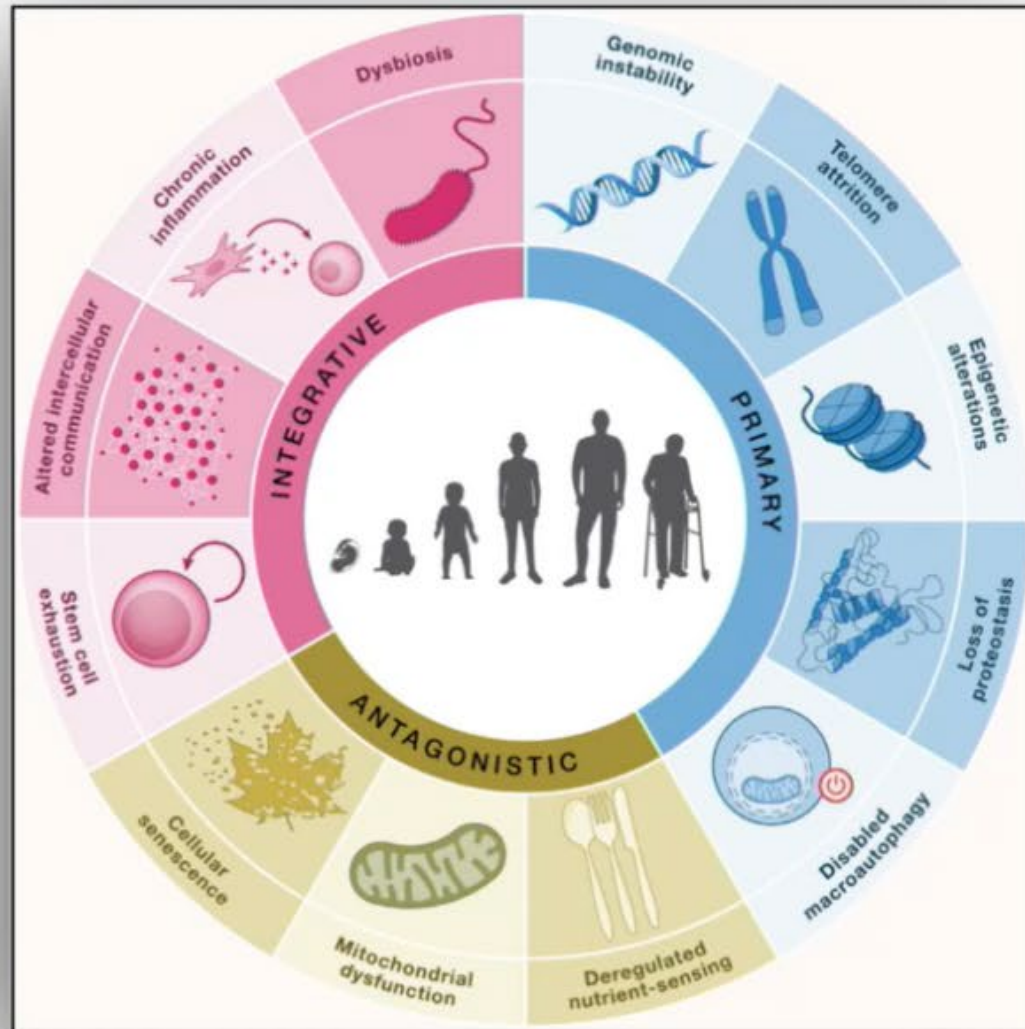
Signature
Aging: Human
Aging: Rodents
Aging: Rodents and human
Interventions: CR
Interventions: GH deficiency
Interventions: Rapamycin
Ultralifespan: Brain
Ultralifespan: Kidney
Ultralifespan: Liver

Significance Score group
Consistent in both
Inconsistent in both
Not used
P-value

Depletion of loss-of-function germline mutations in centenarians reveals longevity genes



Die 12 Ebenen der Alterung – Hallmarks of Aging



Informationsverlust durch

- Genomische Instabilität
- Verkürzung der Teleomere
- **Epigenetische Änderungen**
- Verlust der Proteostasis
- Verminderung der Makrophagie
- Fehlregulation des Nahrungsmetabolismus
- Mitochondriale Dysfunktion
- Zelluläre Alterung
- Stammzell-Verarmung
- Veränderte intrazelluläre Kommunikation
- Chronische Entzündung
- Dysbiose

Biomarkers of aging

Blood-based

Fasting insulin
Insulin-like growth factor 1
Hemoglobin A1c
Interleukin-6
Tumor necrosis factor α receptor II
High sensitivity c-reactive protein
N-terminal B-type natriuretic peptide
Growth differentiating factor 15
Cystatin C



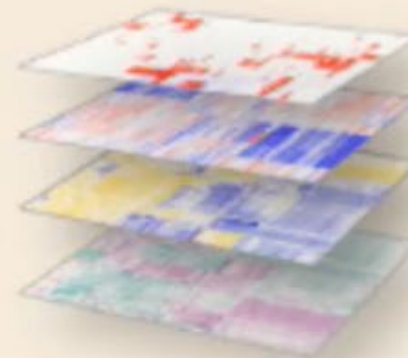
Physiological

Gait speed
Grip strength
Pulse wave velocity
Heart rate variability
Blood pressure



AI-driven age prediction

DNA methylation
Blood biochemistry
Transcriptomics
Metabolomics
Proteomics
Microbiome
Facial photographs



Neurological

Mini-mental state exam
Hearing test



Epigenetische Uhren zur Berechnung des biologischen Alters

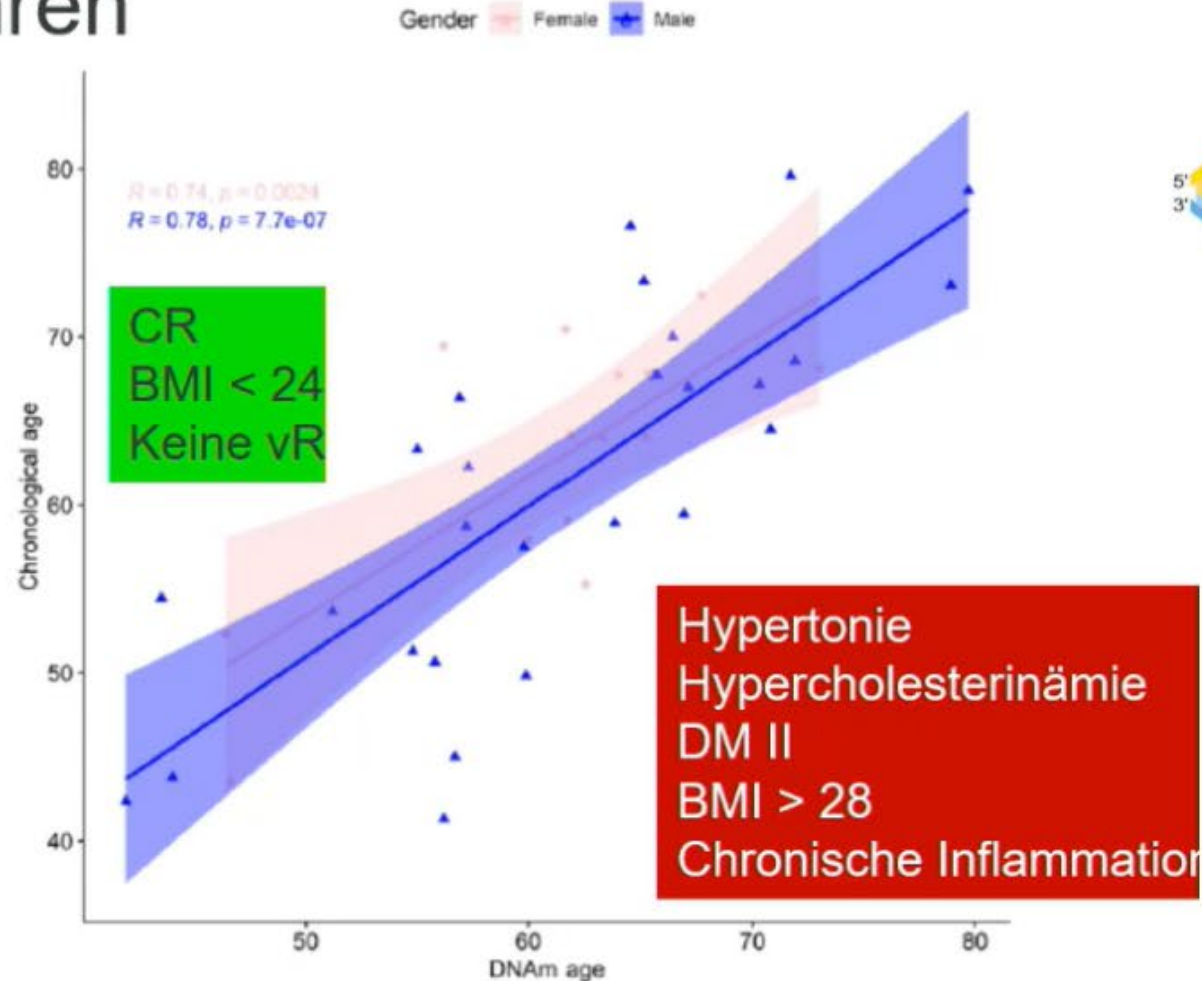
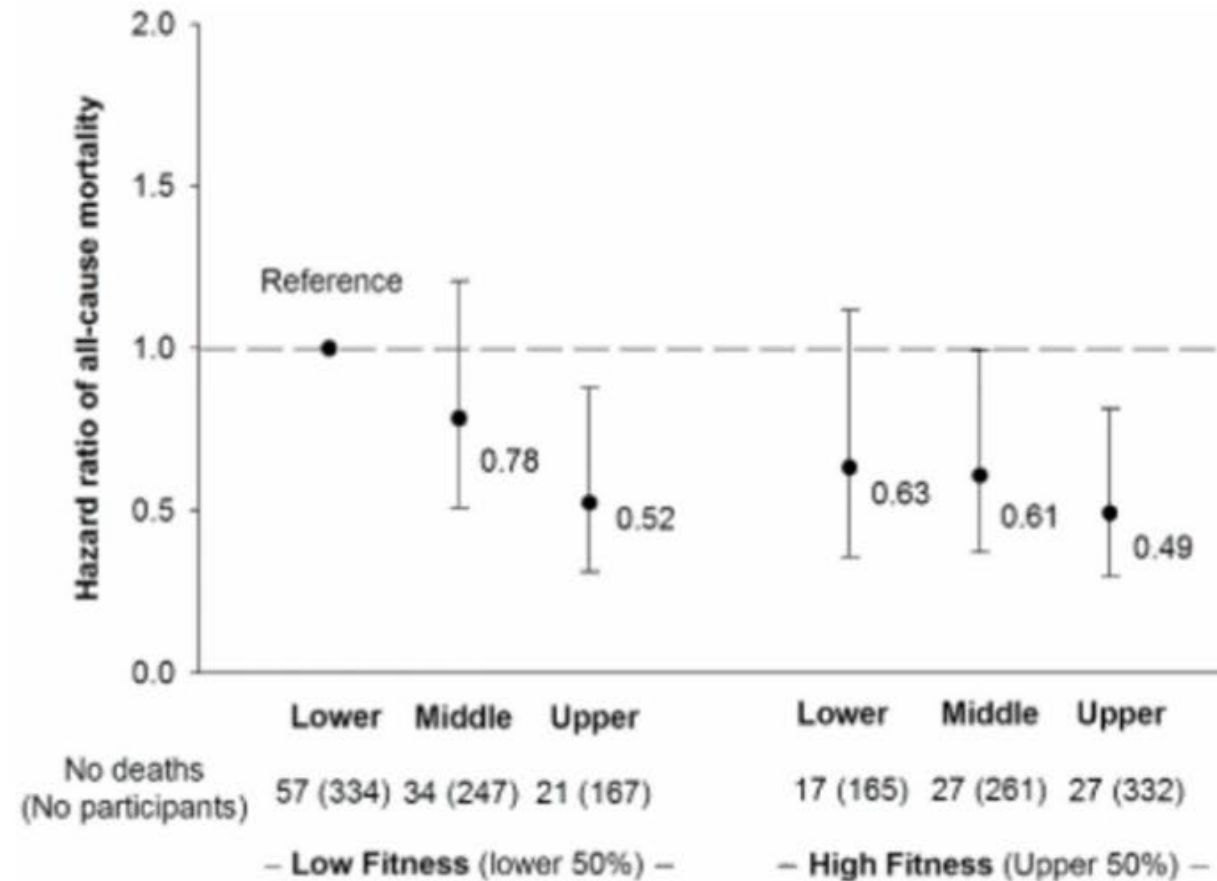


Figure 2. TruAge age estimation and baseline chronological age are linearly correlated, in both genders. The x-axis depicts DNA methylation age estimated by TruAge, and the y-axis the chronological age of the 42 patients at baseline. The pink and blue linear correlation plots depict the similarly high statistically significant linear correlation between both axes, for female and male patients, respectively.

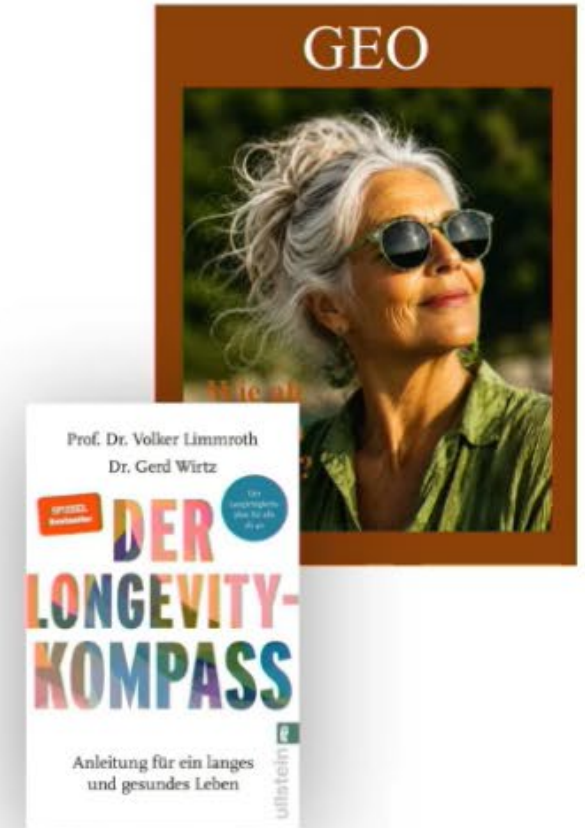
Reduktion der Mortalität in Abhängigkeit der Muskelstärke



N = 1506 Männer
➤ 40 Jahre
Prospektiv > 18,6 Jahre
1980 - 2008

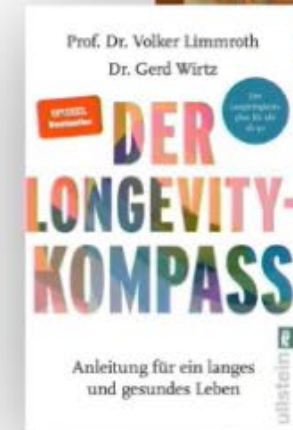
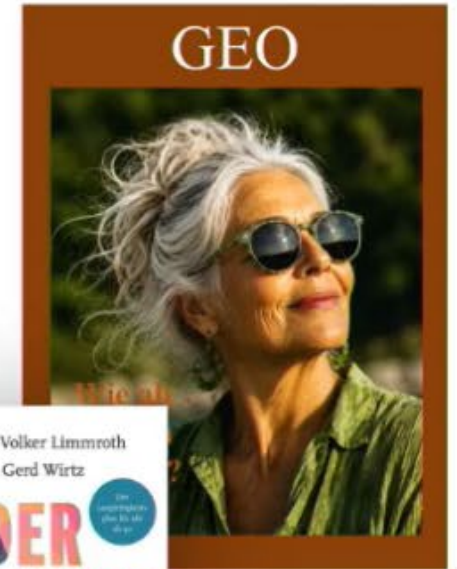
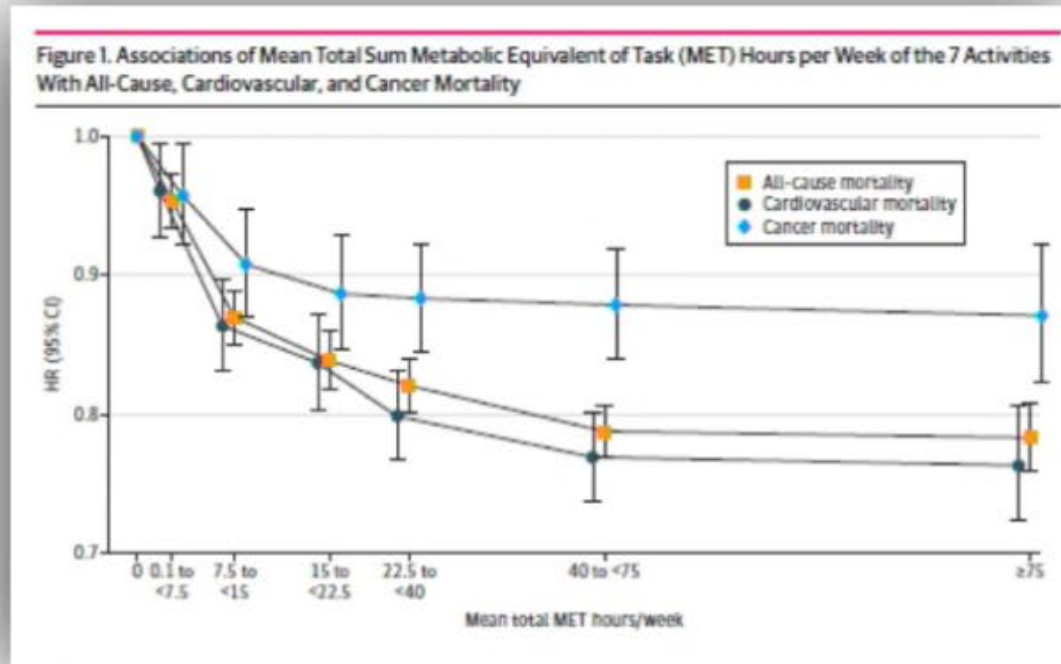
Was kann man selber tun?

- Die Genetik ist nicht gerecht!
- Will ich wissen ob ich begünstigt bin oder nicht?



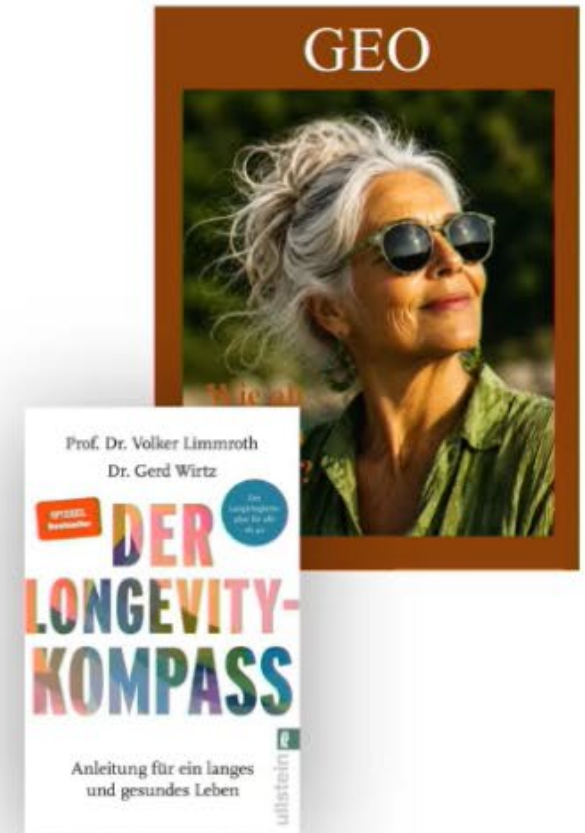
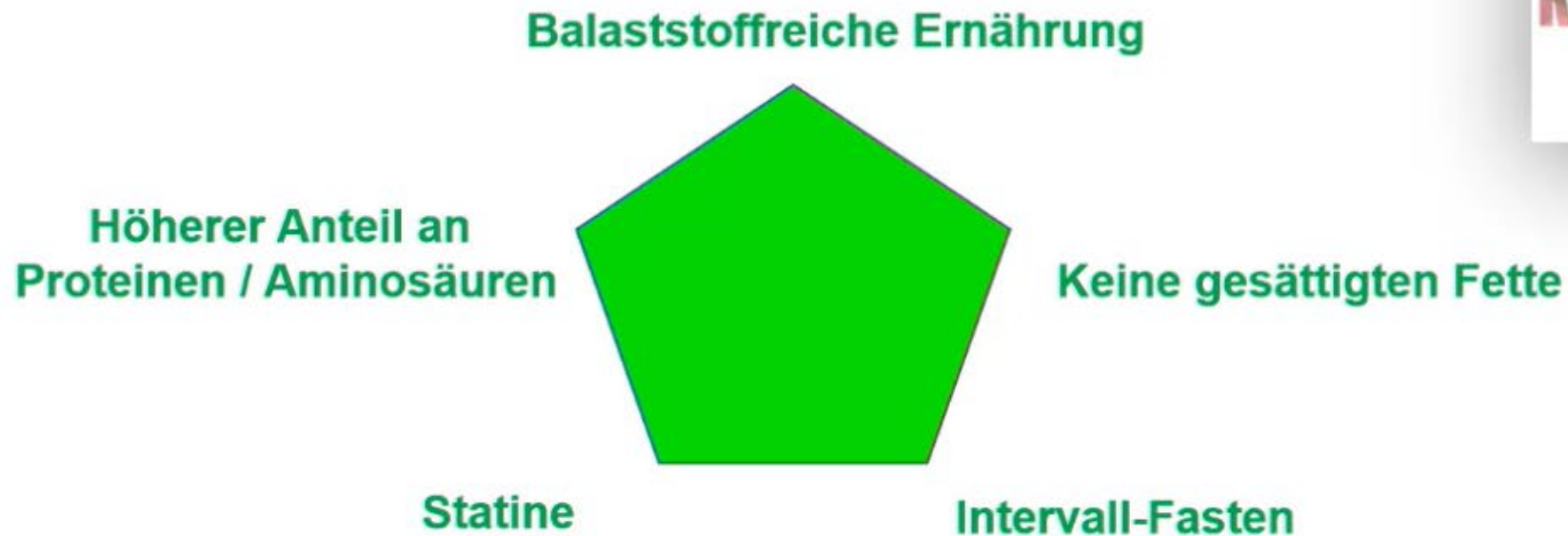
Was kann man selber tun?

- Die Genetik ist ungerecht
- Will ich wissen ob ich begünstigt bin oder nicht?
- Bewegung, Muskelerhalt, Vermeidung von Sarkopenie



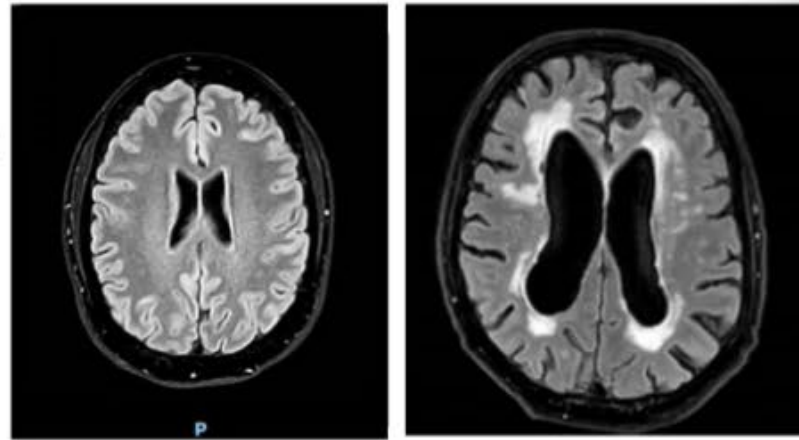
Was kann man selber tun?

- Die Genetik ist ungerecht
- Will ich wissen ob ich begünstigt bin oder nicht?
- Bewegung, Muskelerhalt, Vermeidung von Sarkopenie
- Maximale Reduktion des LDL (alpha Lipoproteins), HDL hoch



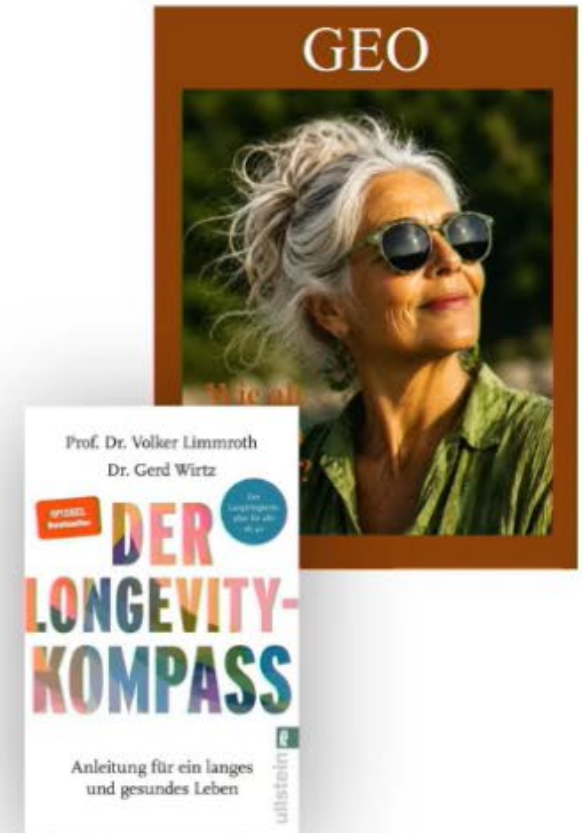
Was kann man selber tun?

- Die Genetik ist ungerecht
- Will ich wissen ob ich begünstigt bin oder nicht?
- Bewegung, Muskelerhalt, Vermeidung von Sarkopenie
- Maximale Reduktion des LDL (alpha Lipoproteins), HDL hoch
- Maximale Blutdruck-Kontrolle
- CAVE: Vorhofflimmern, HRST
- Kein Nikotin, C2H5OH in Maßen
- NEM: NMN, Kreatin, alpha-KG, Vitamin D



Was kann man selber tun?

- Die Genetik ist ungerecht
- Will ich wissen ob ich begünstigt bin oder nicht?
- Bewegung, Muskelerhalt, Vermeidung von Sarkopenie
- Maximale Reduktion des LDL (alpha Lipoproteins), HDL hoch
- Maximale Blutdruck-Kontrolle
- CAVE: Vorhofflimmern, HRST
- Kein Nikotin, C2H5OH in Maßen, NEM
- Frühes Demenzscreening bei Vorbelastung
- Demnächst Liquid-Biopsy zur Tumorkontrolle



TAKE HOME

- Exponentieller Wissenszuwachs
- Sequenzierung des humanen Genoms = DER Startschuß
- Genetik / XY-omics plus KI werden die Medizin revolutionieren
- Alterungsmechanismen besser verstanden
- Epigenetische Uhren = Evaluation von Longevity – Strategien
- Die Genetik ist ungerecht, aber man kann selber viel tun
- Fangen Sie heute mit Ihren Strategien an



Omics Technologies

Genomics

The blueprint



DNA sequence and
genetic variation

Transcriptomics

The transcript



RNA expression and
gene regulation

Proteomics

The function



Protein abundance,
structure and
modifications

Metabolomics

The phenotype



Small molecules
reflecting cellular
metabolism

Exposomics

The environment



Environmental
exposures and
external chemicals



Multi-Omics Integration

Connecting layers. Uncovering mechanisms. Driving discovery.

TAKE HOME

- Exponentieller Wissenszuwachs
- Sequenzierung des humanen Genoms = DER Startschuß
- Genetik / XY-omics plus KI werden die Medizin revolutionieren
- Alterungsmechanismen besser verstanden
- Epigenetische Uhren = Evaluation von Longevity – Strategien
- Die Genetik ist ungerecht, aber man kann selber viel tun
- Fangen Sie heute mit Ihren Strategien an

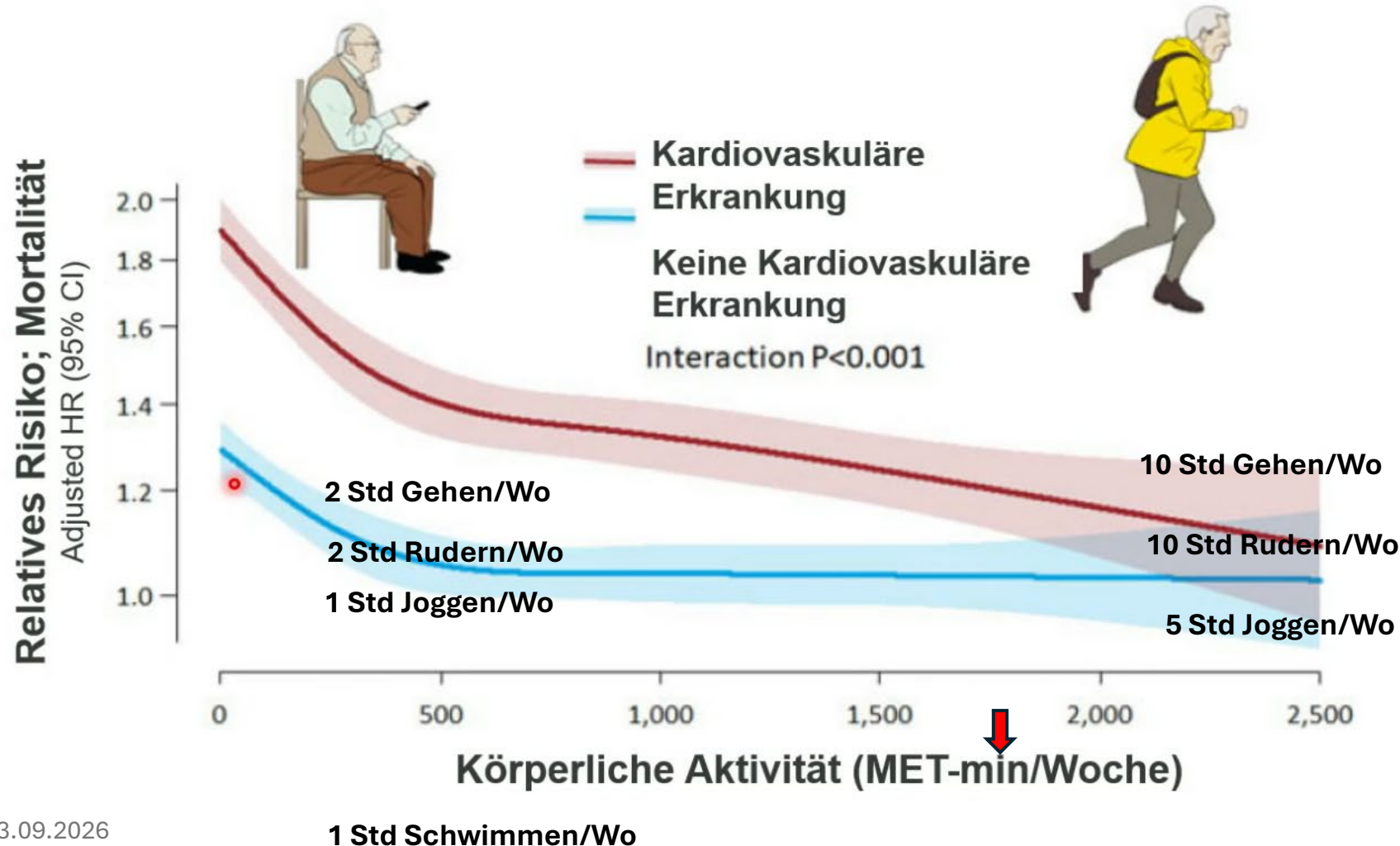




Sport und Therapie bei Darmkrebs: Wann, was, wieviel?



Benefit von körperlicher Aktivität auf kardiovaskuläre Erkrankungen

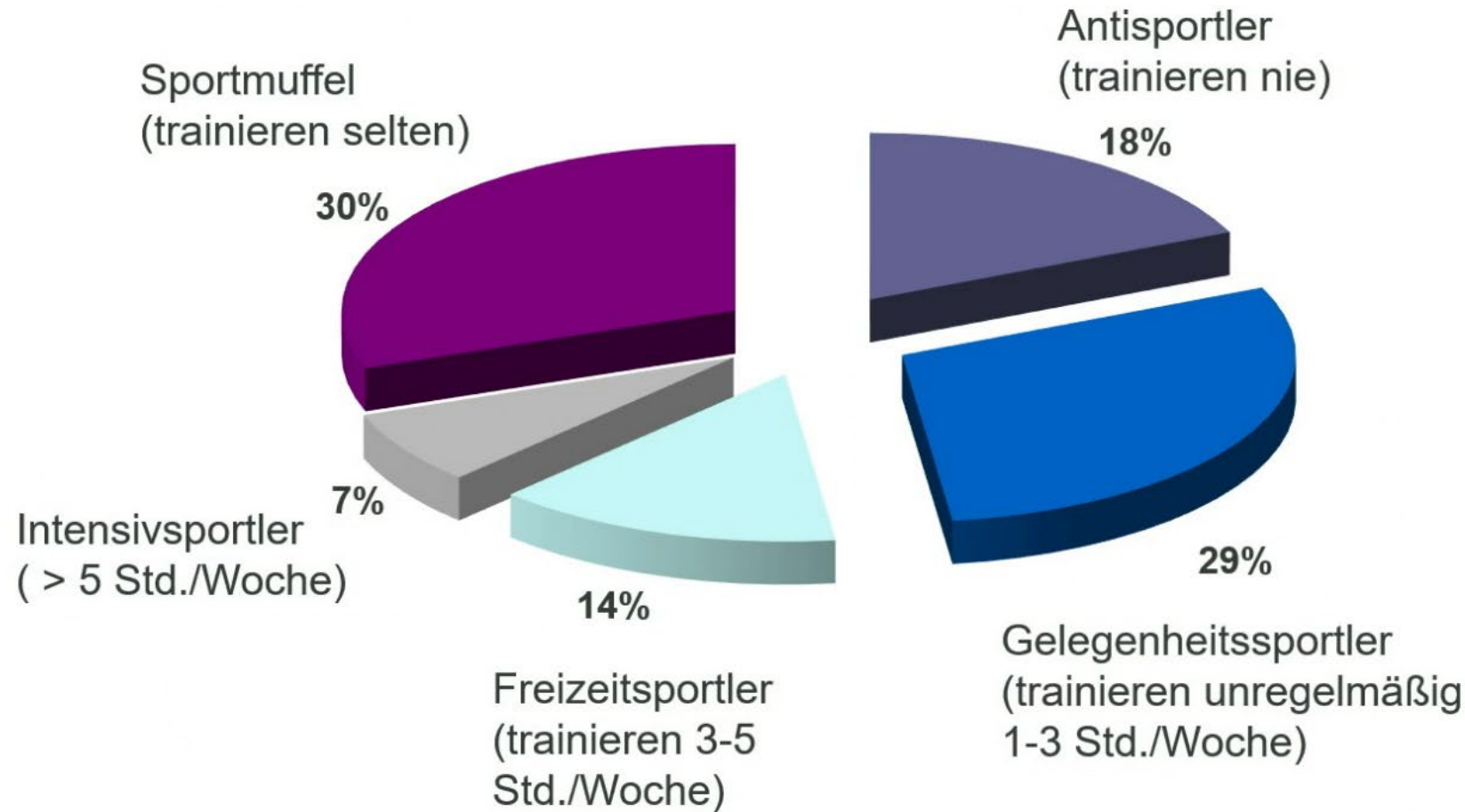


MET (Metabolisches Äquivalent) ist eine Maßeinheit, um den Energieverbrauch von körperlichen Aktivitäten zu vergleichen. Ein MET entspricht dem Ruheumsatz und verbraucht etwa 1 Kilokalorie pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde.

Benefit von körperlicher Aktivität auf kardiovaskuläre Erkrankungen



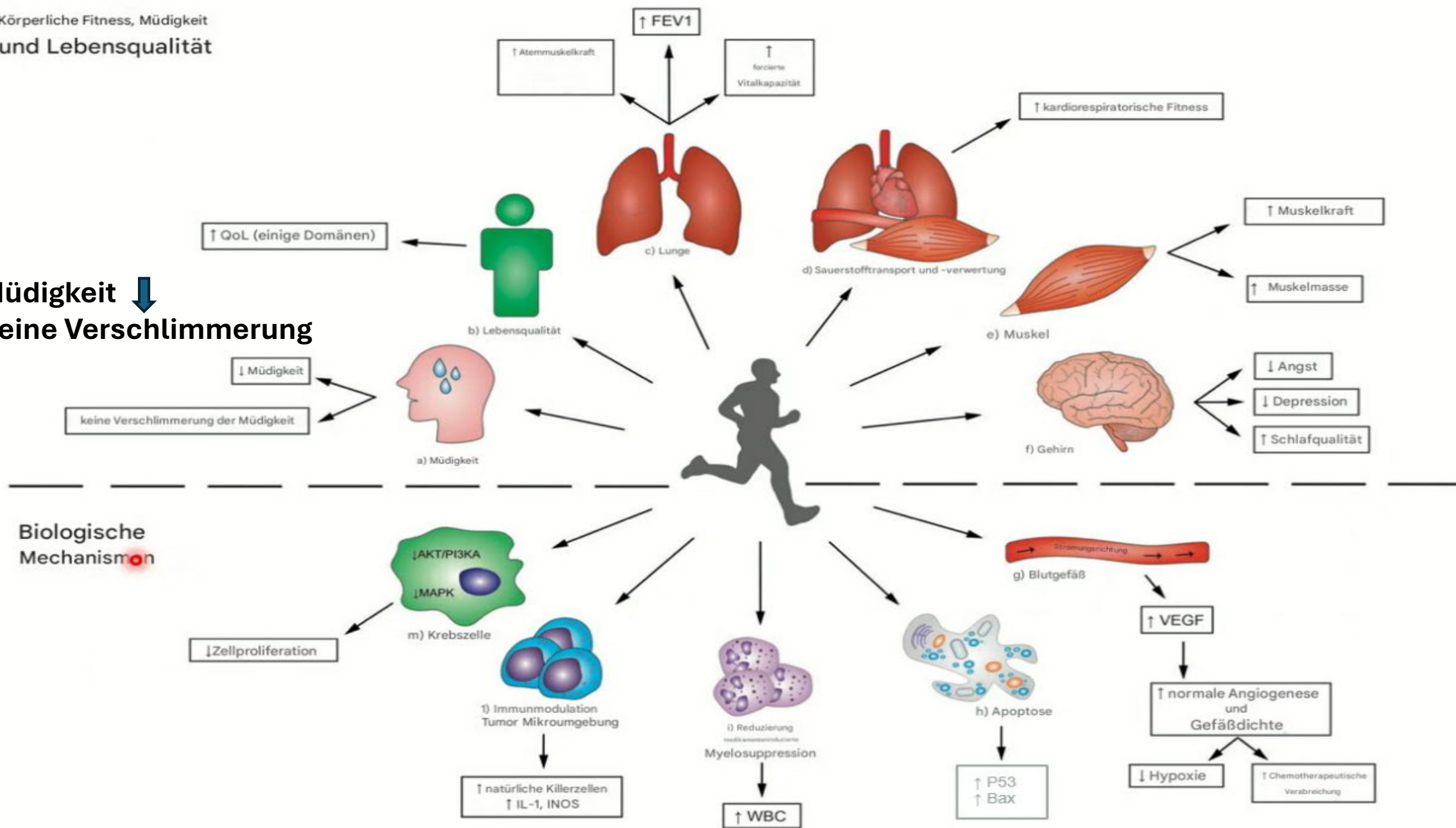
So „trainieren“ die Deutschen



Amerikanischer Diabeteskongress....



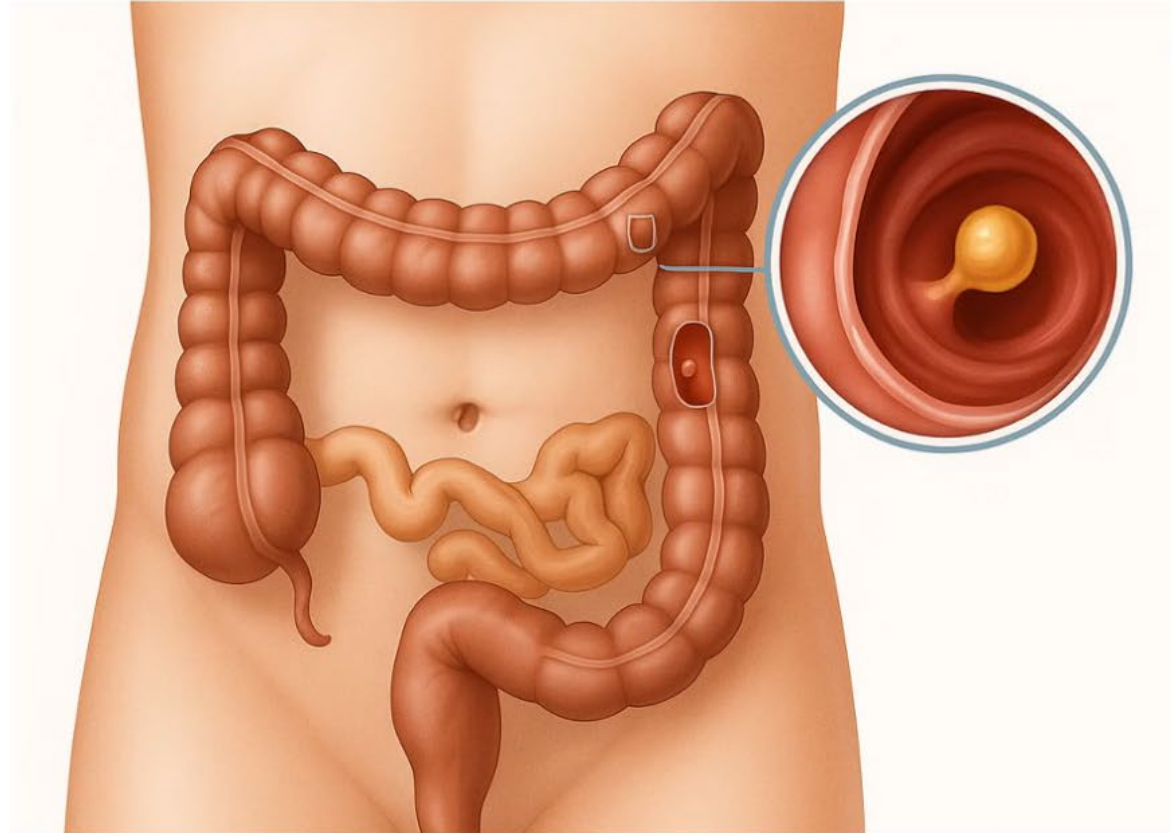
**Müdigkeit ↓
Keine Verschlimmerung**



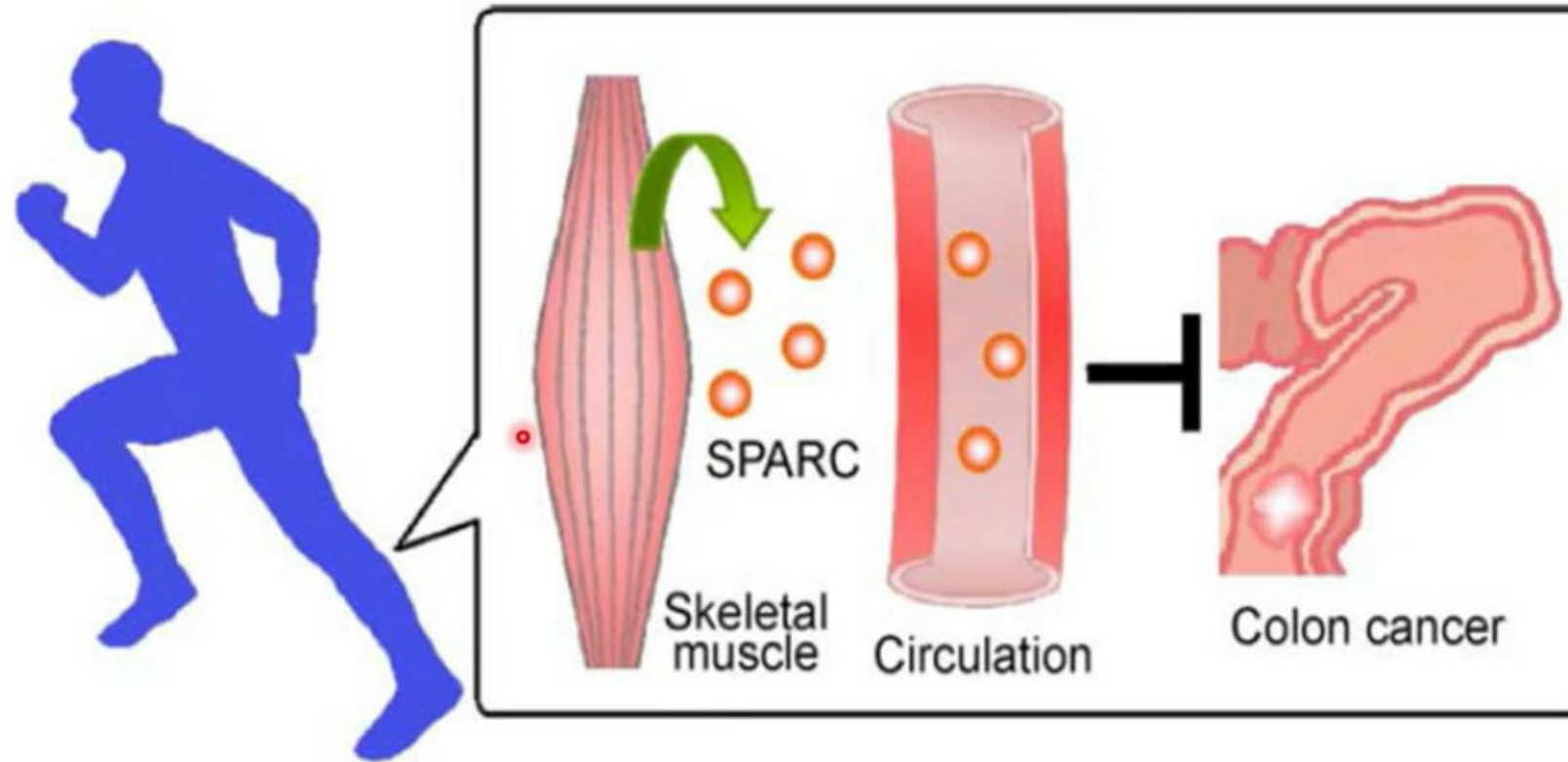
Risikofaktoren für das Kolon-Karzinom

Risikofaktoren

- Genetik
- Ernährung
 - hohe Kalorienzufuhr
 - wenig Ballaststoffe, Obst und Gemüse
- Adipositas
 - (BMI > 30 kg/m²)
- Körperliche Inaktivität



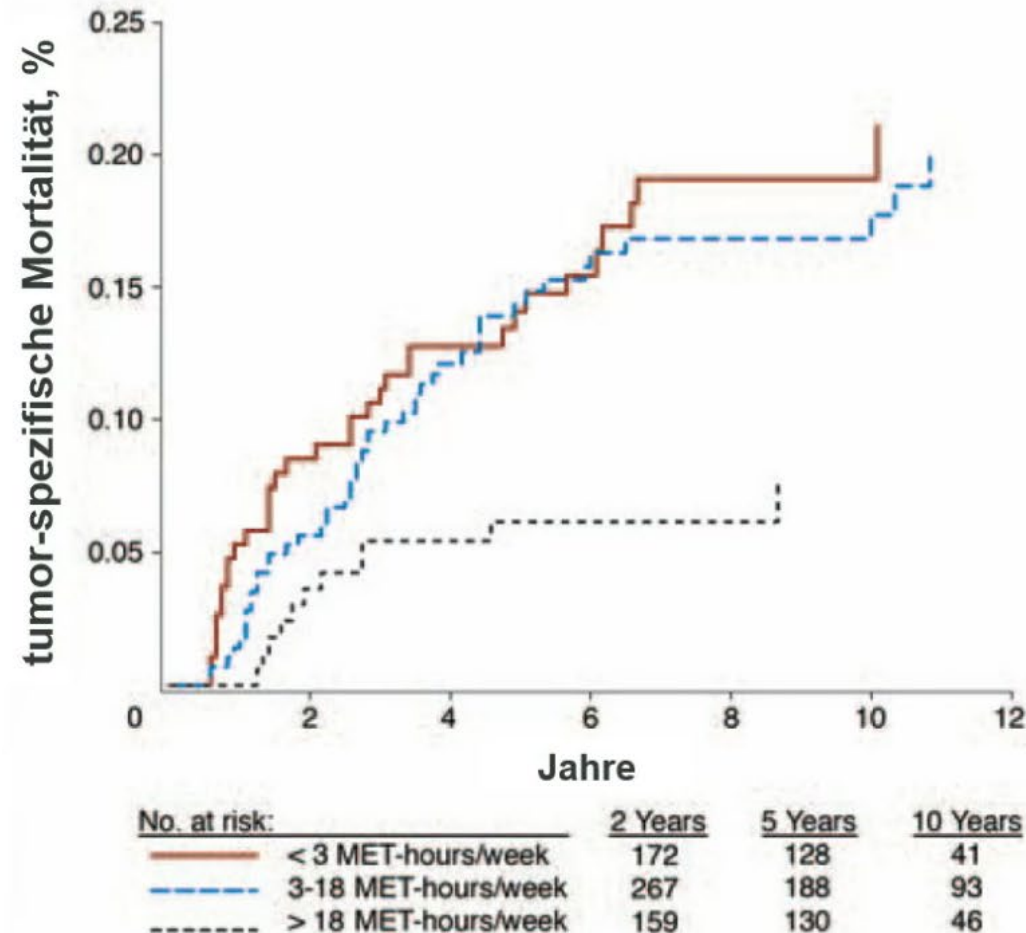
Körperliche Aktivität und Hemmung der Entstehung von Kolon-Polypen



SPARC: Myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine

Mortalität des Kolon-Karzinoms in Abhängigkeit von körperlicher Aktivität

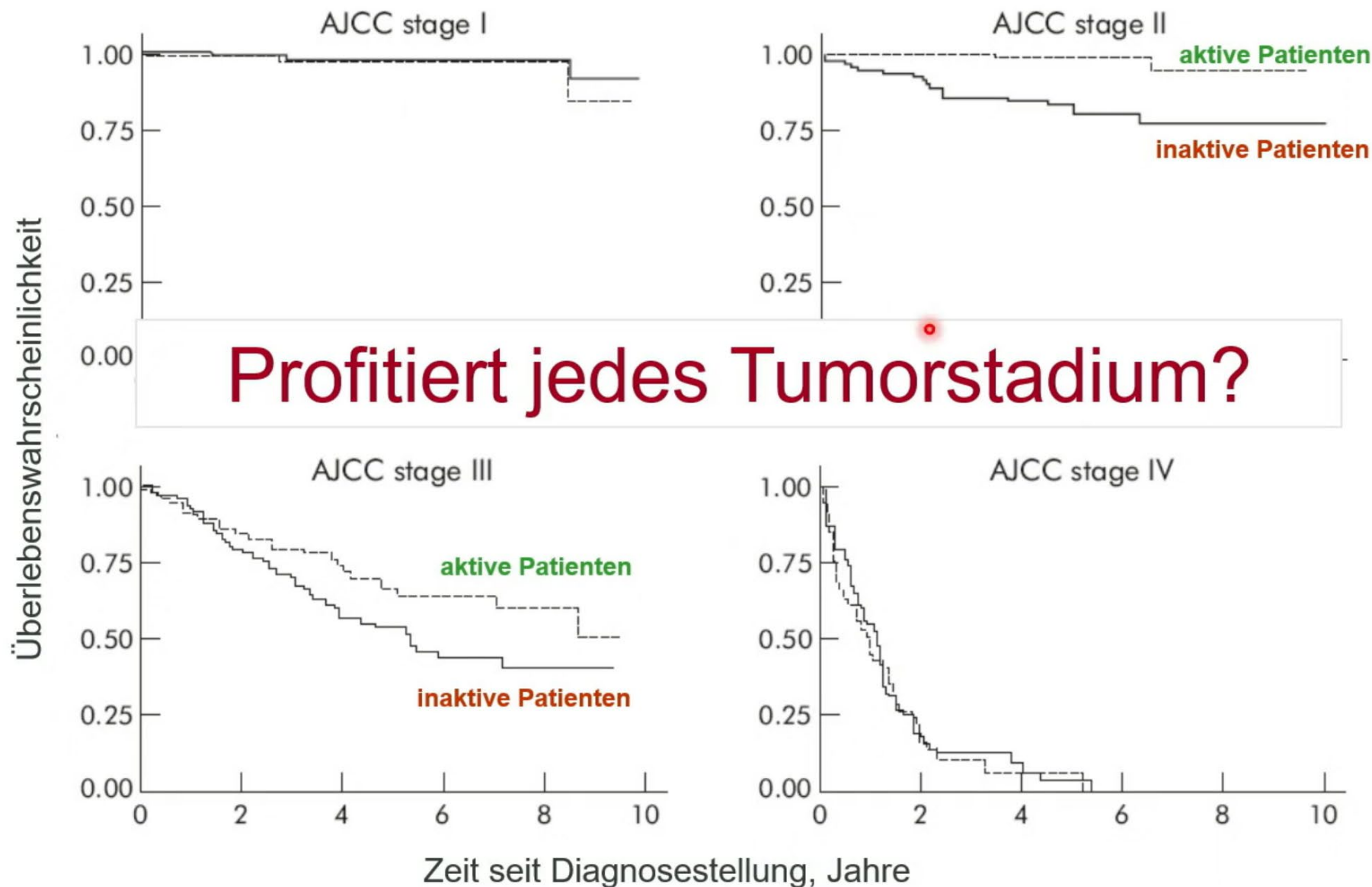
Pat. hatten alle eine Colonicarcinom



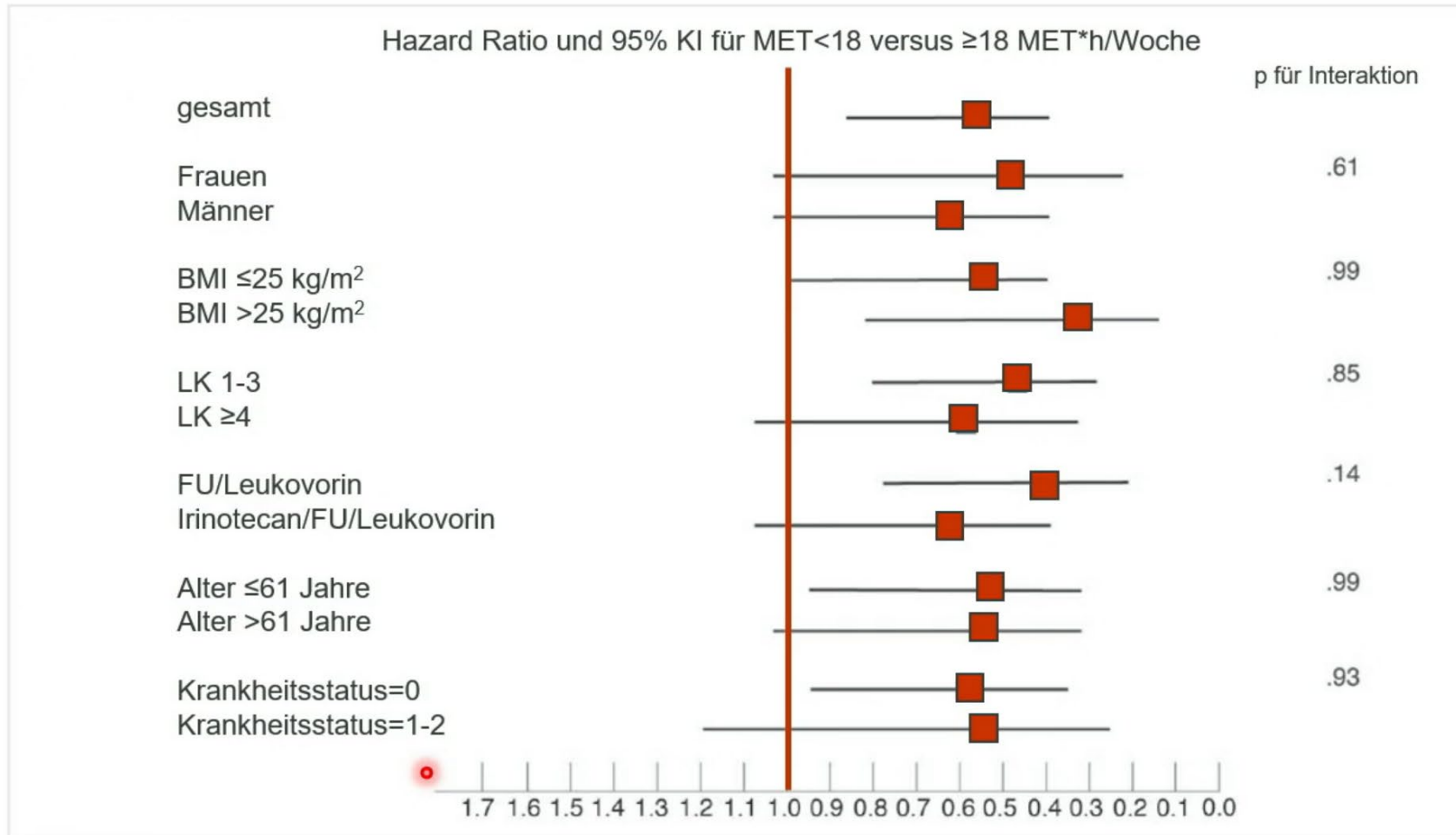
Die Mortalität ist nach 10 Jahren um 50% niedriger

Spazierengehen von

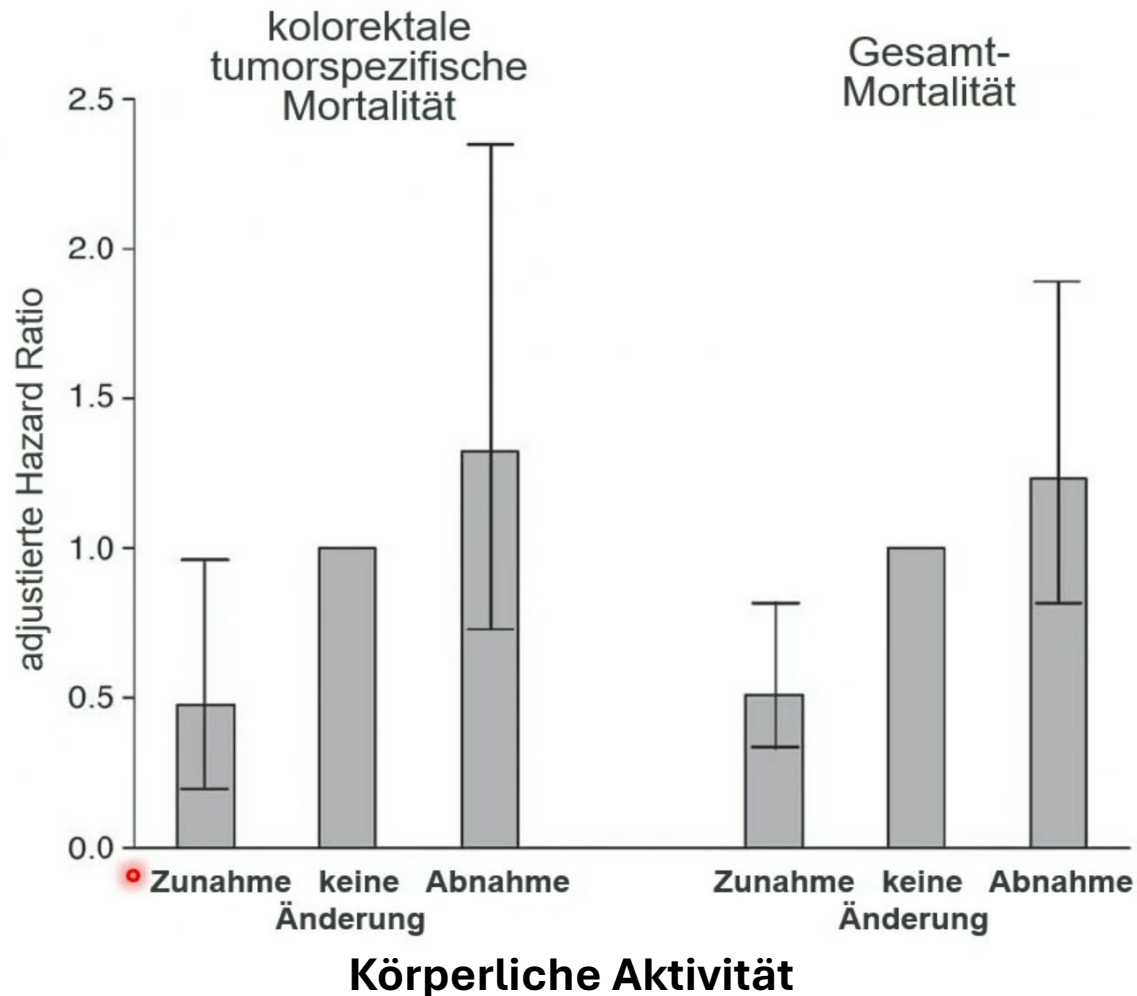
- < 1 h/Woche
- ... 1-4 h/Woche
- ... > 4 h/Woche



Klinischer Daten und Bedeutung körperlicher Aktivität für die Prognose bei Kolon-Karzinom



Änderung körperlicher Aktivität nach Diagnosestellung und Einfluss auf Mortalität



Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer

889 Patienten

RCT in 55 Zentren

Colon-CA, OP, adjuvante Chemotherapie

3 Jahre Intervention:

A.) Strukturiertes körperliches Training

B.) Gesundheitsinformation

Trainingsprogramm – CHALLENGE

Ziel: Steigerung um 10 MET*h/Woche

- **Phase 1 (6 Monate):**

- 12 persönliche Sessions
- alle 14 Tage persönliches Verhaltenstraining

- **Phase 2 (6 Monate):**

- 12 supervidierte Sessions
- 12x Verhaltenstraining (persönlich oder per VC)

- **Phase 3 (24 Monate):**

- >24 monatliche supervidierte Sessions

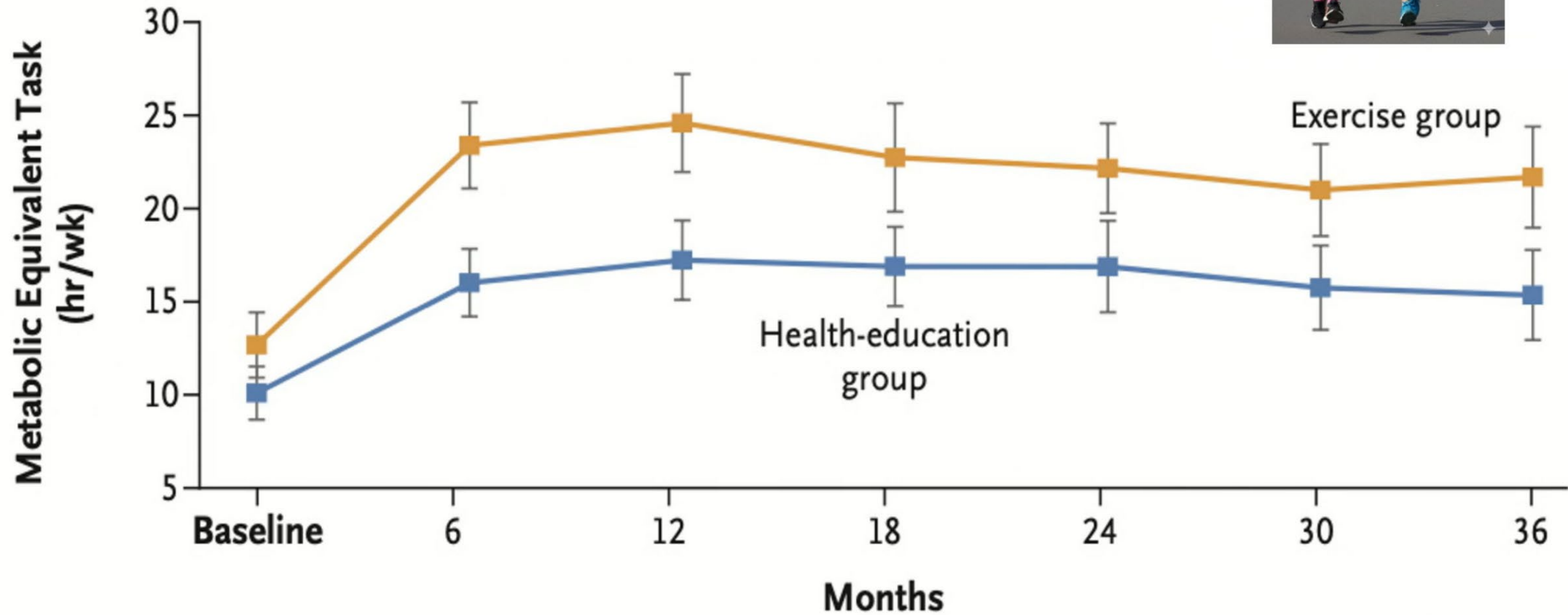
Zügiges Spaziergehen: 5 MET
2 Std. /Woche oder
an 4 Tagen jeweils ½ Std

moderates Joggen: 10 MET
1 Std/Woche oder
3 x 20 Min Joggen

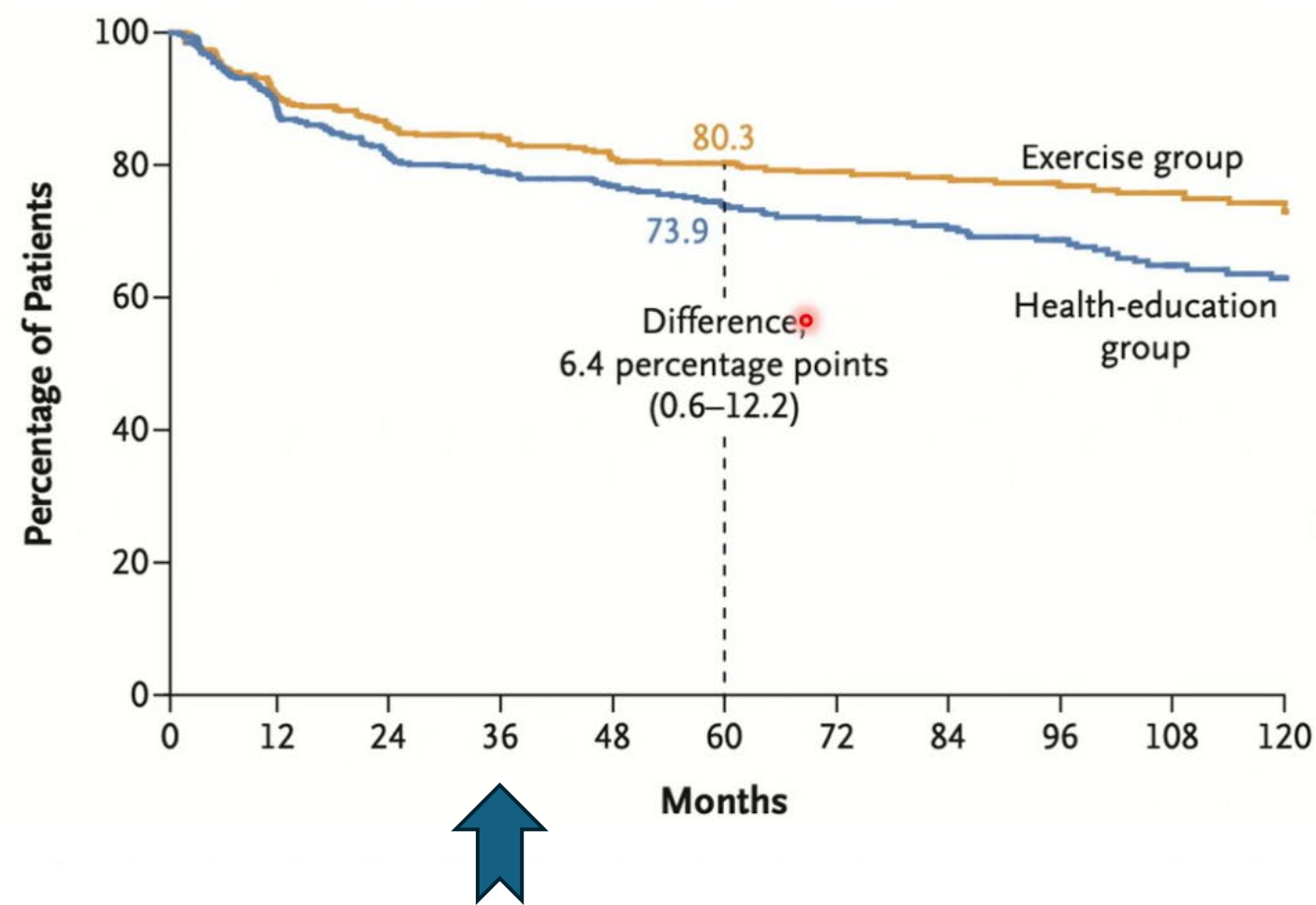
Moderates Rudern 5 MET
2 Std./Woche
an 4 Tagen jeweils ½ Std

Characteristic	Exercise Group (N = 445)	Health-Education Group (N = 444)
Age		
Median (range) — yr	61 (26–84)	61 (19–83)
≥65 yr — no. (%)	150 (33.7)	155 (34.9)
Female sex — no. (%)	233 (52.4)	224 (50.5)
Disease stage — no. (%)		
High-risk stage II adenocarcinoma	43 (9.7)	44 (9.9)
Stage III adenocarcinoma	402 (90.3)	400 (90.1)
Clinical tumor stage — no. (%)		
T1	26 (5.8)	28 (6.3)
T2	42 (9.4)	54 (12.2)
T3	273 (61.3)	246 (55.4)
T4	104 (23.4)	116 (26.1)
Chemotherapy regimen — no. (%)		
FOLFOX	267 (60.0)	275 (61.9)
CAPOX	58 (13.0)	71 (16.0)
Capecitabine	76 (17.1)	74 (16.7)
Other	44 (9.9)	24 (5.4)
Treatment history		
Median interval from diagnosis to trial randomization (IQR) — yr	0.9 (0.8–1.1)	1.0 (0.9–1.1)
Median interval from chemotherapy to trial randomization (IQR) — mo	3.9 (3.1–5.3)	3.9 (3.1–5.2)

Körperliche Aktivität – CHALLENGE



Primärer Endpunkt – CHALLENGE



	Total Patients	Patients with Disease Recurrence, New Primary Cancer, or Death no.
Exercise Group	445	93
Health-Education Group	444	131

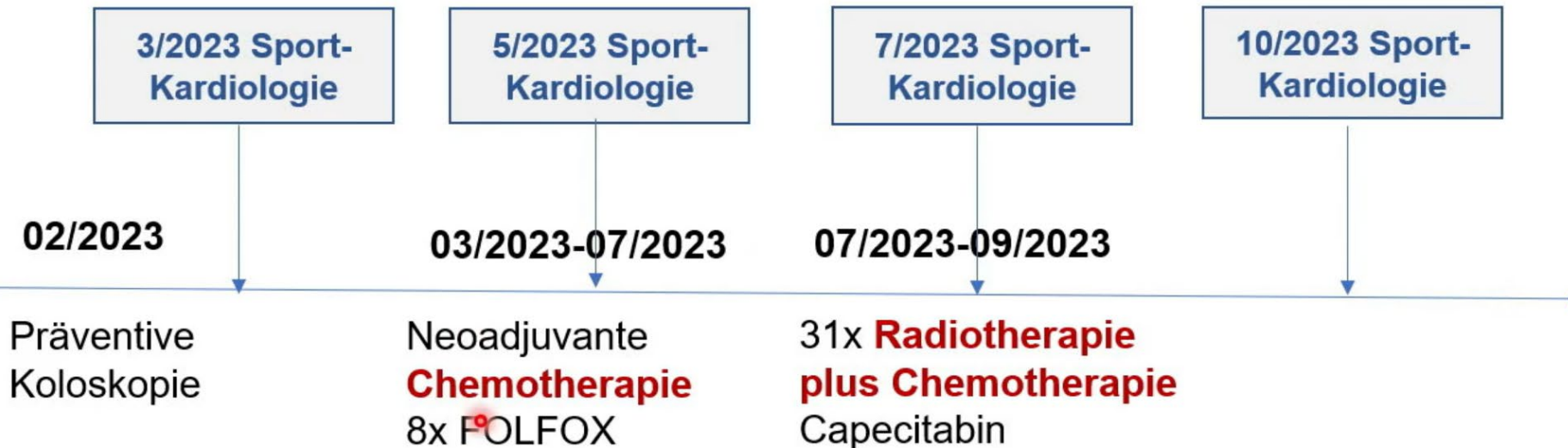
Hazard ratio, 0.72 (95% CI, 0.55–0.94)
2-sided P=0.02

Körperliches Training während der Tumorthherapie

➤ Rektum-Karzinom

➤ low grade, TxN+M0

- Mismatch Repair-Protein Expression
- MLH1, PMS, MSH2, MSH6: positiv >90%



Körperliche Aktivität – Was ist die optimale Dosis?



DIE DOSIS MACHT DAS GIFT

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Halle
Innere Medizin – Kardiologie – Sportmedizin
Präventive und Rehabilitative Sportmedizin
Georg-Brauchle-Ring 56, 80992 München

Rezept für Bewegungstherapie

für: _____ geb. _____

Sportart	Häufigkeit	Trainingspuls
Gehen	__x/Wo, je __ min.	___/min.
Nordic Walking	__x/Wo, je __ min.	___/min.
Laufen/Joggen	__x/Wo, je __ min.	___/min.
Radfahren	__x/Wo, je __ min.	___/min.
Schwimmen	__x/Wo, je __ min.	___/min.

Ergometertraining: _____ Watt/ _____ min.

Gymnastik: _____ min. täglich
Kraftübung: _____ % der max. Kraft
_____ Wiederholungen
_____ min./Woche

Datum

Unterschrift

Leitfaden für Sport bei Krebserkrankungen



Outcome	Aerobic Only	Resistance Only	Combination (Aerobic + Resistance)
Strong Evidence	Dose	Dose Hauptmuskelgruppen	Dose
Fatigue	3x/Wo – 30 Min moderat	2x/Wo, 2 Sätze, 12-15 Wdh moderat	3x/Wo – 30 Min moderates, aerobes Ausdauertraining (AT) 2xWo, 2 Sätze, 12-15 Wdh moderates Krafttraining (KT)
Lebens- qualität	2-3x/Wo – 30-60 Min moderat bis intensiv	2x/Wo, 2 Sätze, 8-15 Wdh moderat bis intensiv	2-3x/Wo – 20-30 Min moderates, aerobes AT 2xWo, 2 Sätze, 8-15 Wdh moderat bis intensives KT
Leistungs- fähigkeit	3x/Wo – 30-60 Min moderat bis intensiv	2x/Wo, 2 Sätze, 8-12 Wdh moderat	3x/Wo – 20-40 Min moderat bis intensives aerobes AT 2-3x/Wo, 2 Sätze, 8-12 Wdh moderat bis intensives KT
Angst	3x/Wo – 30-60 Min moderat bis intensiv	unzureichende Evidenz	2-3x/Wo – 20-40 Min moderat bis intensives aerobes AT 2-3x/Wo, 2 Sätze, 8-12 Wdh moderat bis intensives KT
Depres- sionen	3x/Wo – 30-60 Min moderat bis intensiv	unzureichende Evidenz	2-3x/Wo – 20-40 Min moderat bis intensives aerobes AT 2-3x/Wo, 2 Sätze, 8-12 Wdh moderat bis intensives KT
Lymph- ödem	unzureichende Evidenz	2-3x/Wo progressives, überwachtes Training führt zu keiner Exazerbation	unzureichende Evidenz

Körperliche Aktivität in der Prävention und Therapie

Prävention			Therapie	
LEVEL OF EVIDENCE	PHYSICAL ACTIVITY AND LOWER RISK OF DEVELOPING CANCER ^a	SEDENTARY TIME AND HIGHER RISK OF DEVELOPING CANCER ^a	PREDIAGNOSIS PHYSICAL ACTIVITY AND LOWER RISK OF CANCER-SPECIFIC SURVIVAL ^b	POSTDIAGNOSIS PHYSICAL ACTIVITY AND LOWER RISK OF CANCER-SPECIFIC SURVIVAL ^b
Strong	Colon, breast, endometrial, kidney, ^c bladder, ^c esophageal (adenocarcinoma), ^d stomach (cardia) ^c			
Moderate	Lung ^c	Endometrial, colon, ^c lung ^c	Breast, colon	Breast, colon, prostate
Limited	Myeloma and hematologic, ^c head and neck, ^c pancreas, ^c ovary, ^c prostate ^c	Liver ^e		

^aLevel of evidence was based on the Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC)⁸ and World Cancer Research Fund (WCRF)⁷ reports (2018).

^bLevel of evidence was based on a review by the American College of Sports Medicine Roundtable⁶.

^cLevel of evidence conclusion was only by the PAGAC⁸.

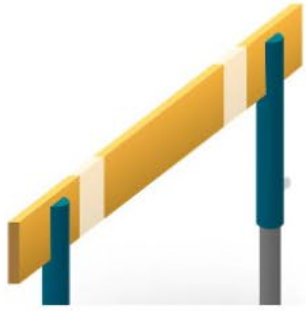
^dLevel of evidence was considered limited by the WCRF⁷.

^eLevel of evidence conclusion was only by the WCRF⁷.



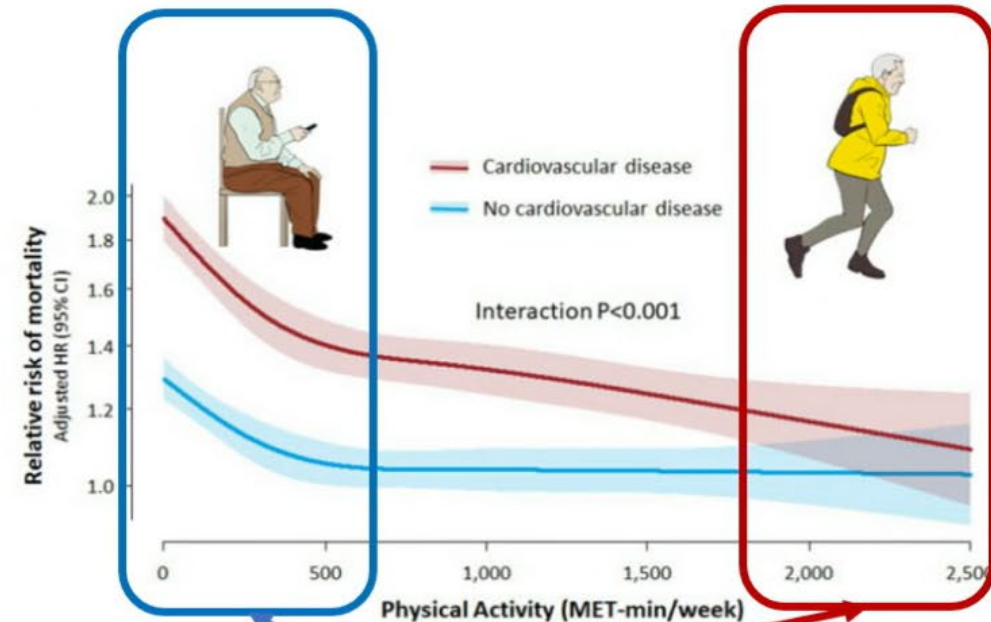
Beachten Sie!
Barrieren der
Lebensstiländerung
sind extrem hoch!

4. Niedrige Hürden wählen!



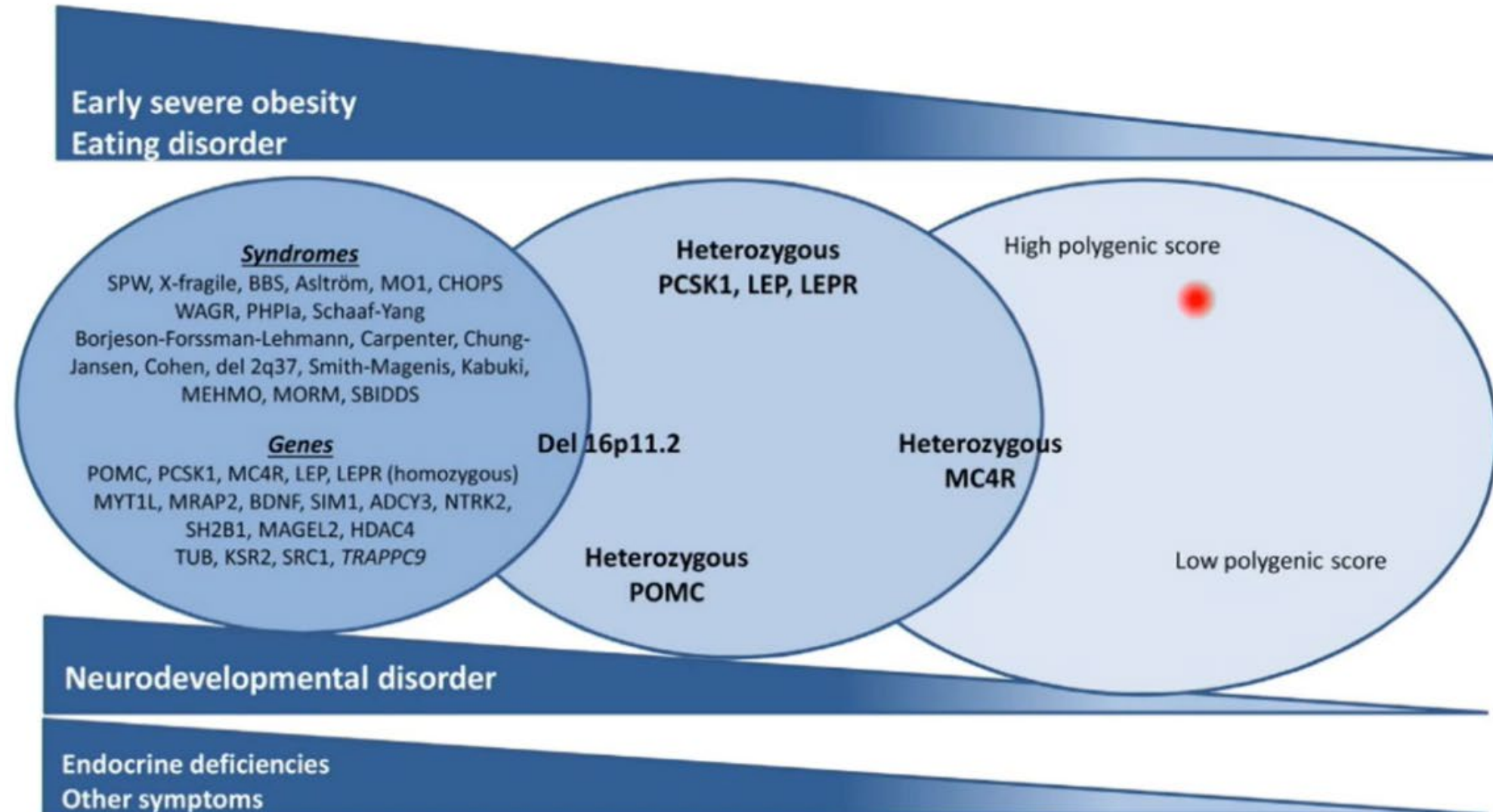
- ✓ Jede Minute zählt!!
- ✓ Zügiges Walking von 10 min/Tag hat enormen Benefit!
- ✓ 3 Stunden Jogging hat nur wenig höhere Effekte!

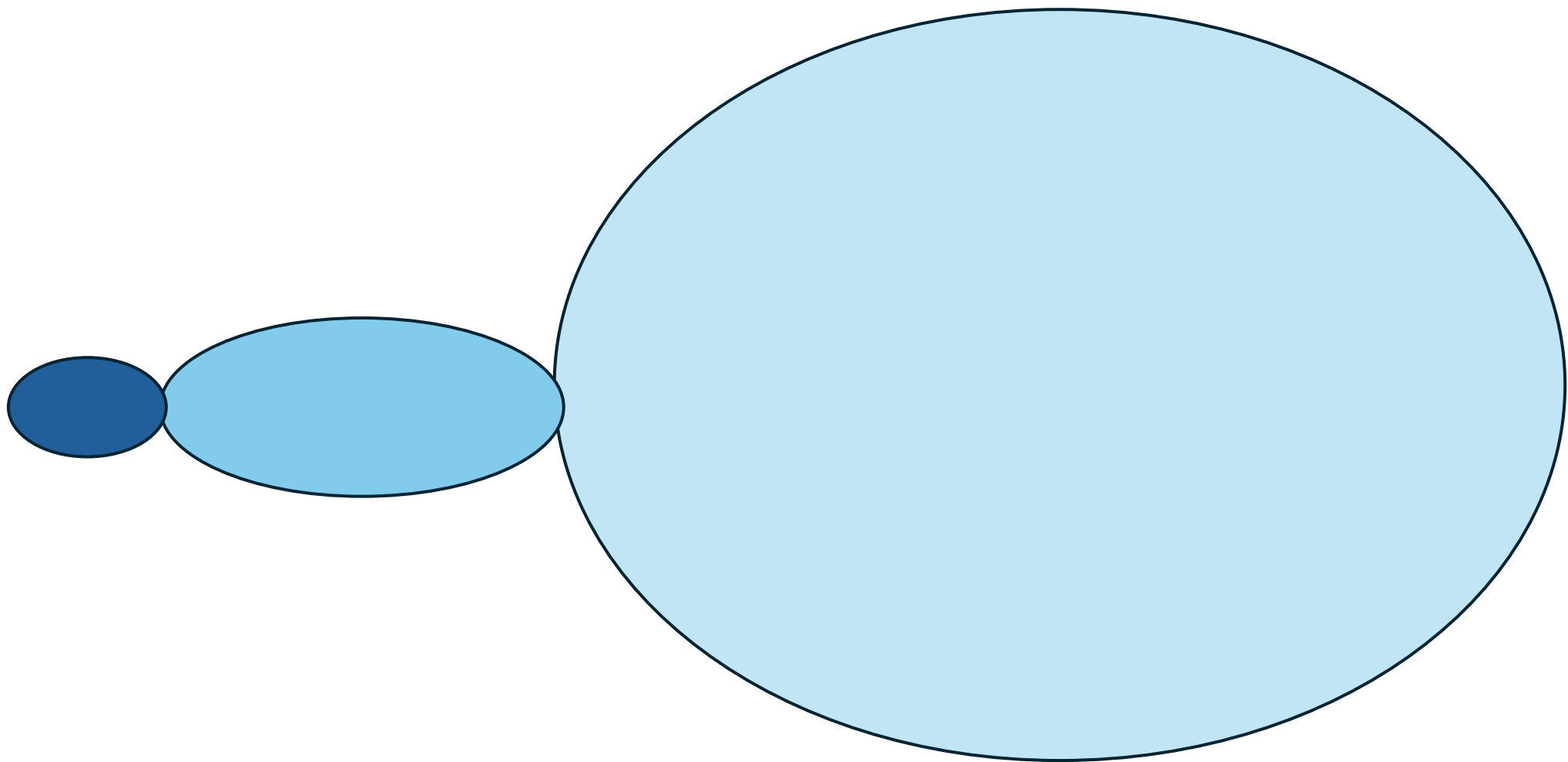
Jeong SW, Eur Heart J (2019) 40, 3547–3555



Der größte Effekt sind bei @10-15 min Walking/Tag

Genetische Adipositas





Bei eineiigen Zwillingen ähnelt sich der Body-Mass-Index (BMI) bis zu 70 Prozent. Auch wenn sie nicht in der gleichen Familie aufwachsen, bleibt diese große Ähnlichkeit bestehen. Mittlerweile sind mehrere Genvarianten (über 100) bekannt, die das Gewicht beeinflussen

Die Zwillingsforschung an der Charitee hat ergeben, dass die epigenetische Markierung des POMC-Gens schon kurz nach dem Verschmelzen von Ei- und Samenzelle etabliert wird, noch bevor sich die befruchtete Eizelle in zwei Zwillingsembryonen aufteilt

An dem für das Sättigungsgefühl verantwortlichen Gen POMC (Proopiomelanocortin) besonders viele Methylgruppen haften. Methylgruppen sind kleine chemische Einheiten, mit denen der Körper die Buchstaben des DNA-Codes markiert, um Gene an- oder auszuschalten, ohne die DNA-Buchstabenfolge zu ändern

Die Wirkung ähnelt der Unleserlichmachung in einem Text, ohne dass der Text umgeschrieben wird. Bezeichnet wird diese Art der „DNA-Formatierung“ als epigenetische Markierung.

„Die Untersuchungen an einer der größten Kohorten mit monogener Adipositas weltweit zeigen, dass es möglich ist, Patientinnen und Patienten basierend auf ihrer frühkindlichen BMI-Entwicklung für genetische Tests zu identifizieren und zu unterscheiden“, erklärt **Dr. Stefanie Zorn, Erstautorin der internationalen Studie**. „Diese Erkenntnisse werden zukünftig die genetische Diagnostik erleichtern und frühzeitige Interventionsmöglichkeiten ermöglichen.“

Bardet – Biedl – Syndrom (B B S)

1 : 160000

Retinale
Degeneration



Entwicklungsstörung/
Verhaltensauffälligkeiten



Hypo-
gonadismus



Adipositas/
Hyperphagie



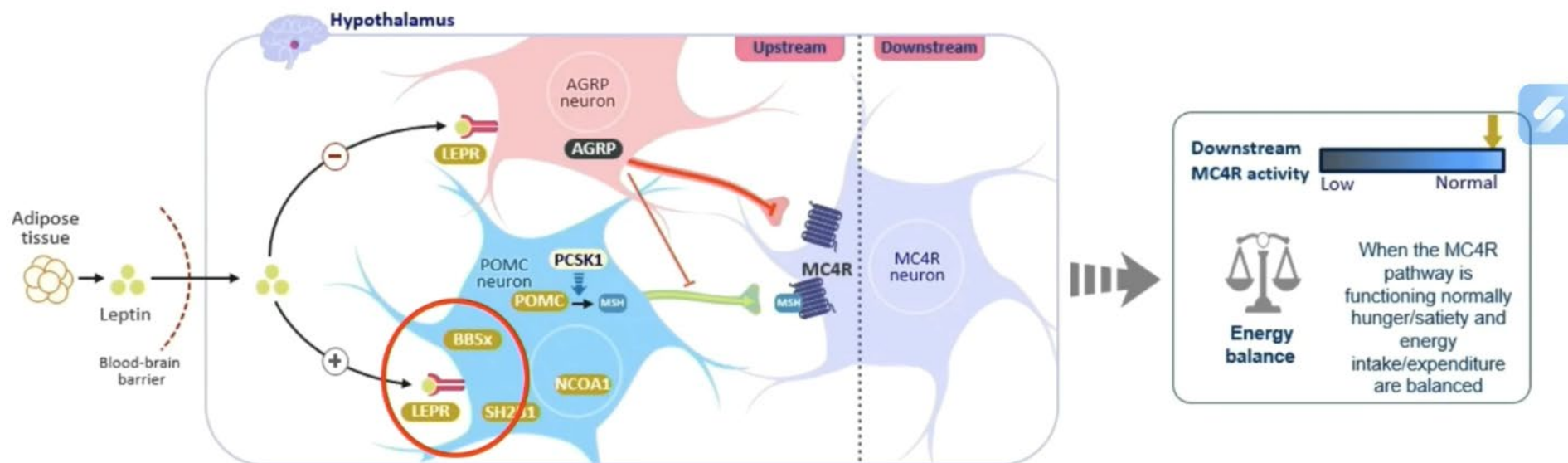
Auffälligkeiten
distale
Extremitäten



Auffälligkeiten
Nieren /
ableitende
Harnwege

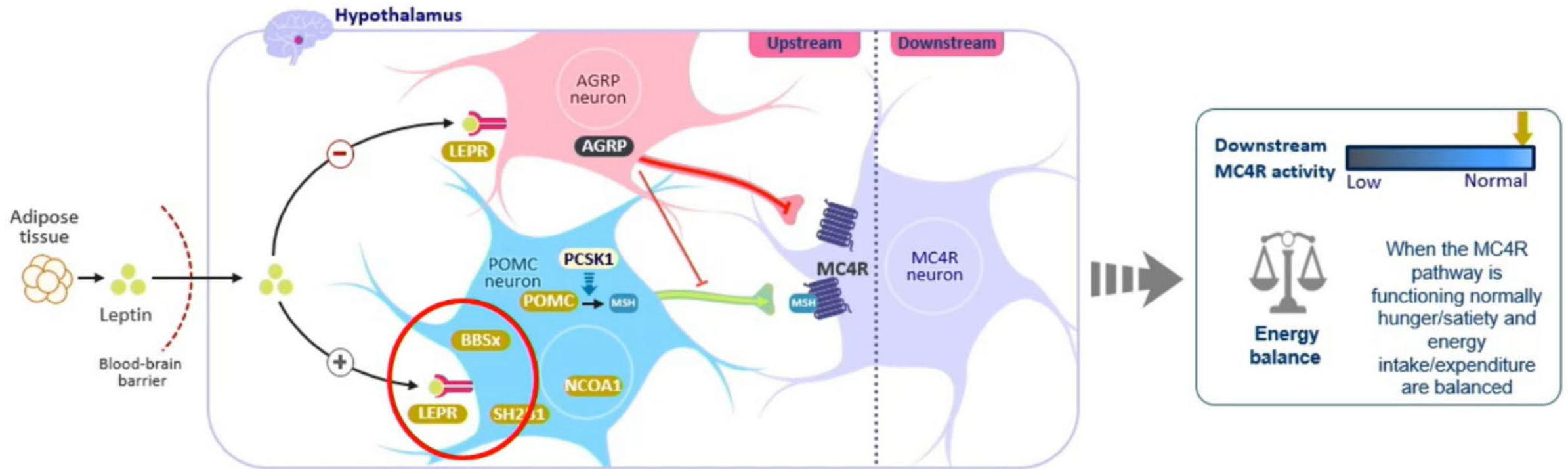


MC4R-SW (Hypothalamus) reguliert Appetit + Energieverbrauch



BBS, Bardet-Biedl syndrome; AgRP, agouti-related peptide; LEPR, leptin receptor; NCOA1, Nuclear Receptor Coactivator 1; MC4R, melanocortin-4 receptor; MSH, melanocyte-stimulating hormone; PCSK1, proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC, proopiomelanocortin.

MC4R-SW (Hypothalamus) reguliert Appetit + Energieverbrauch

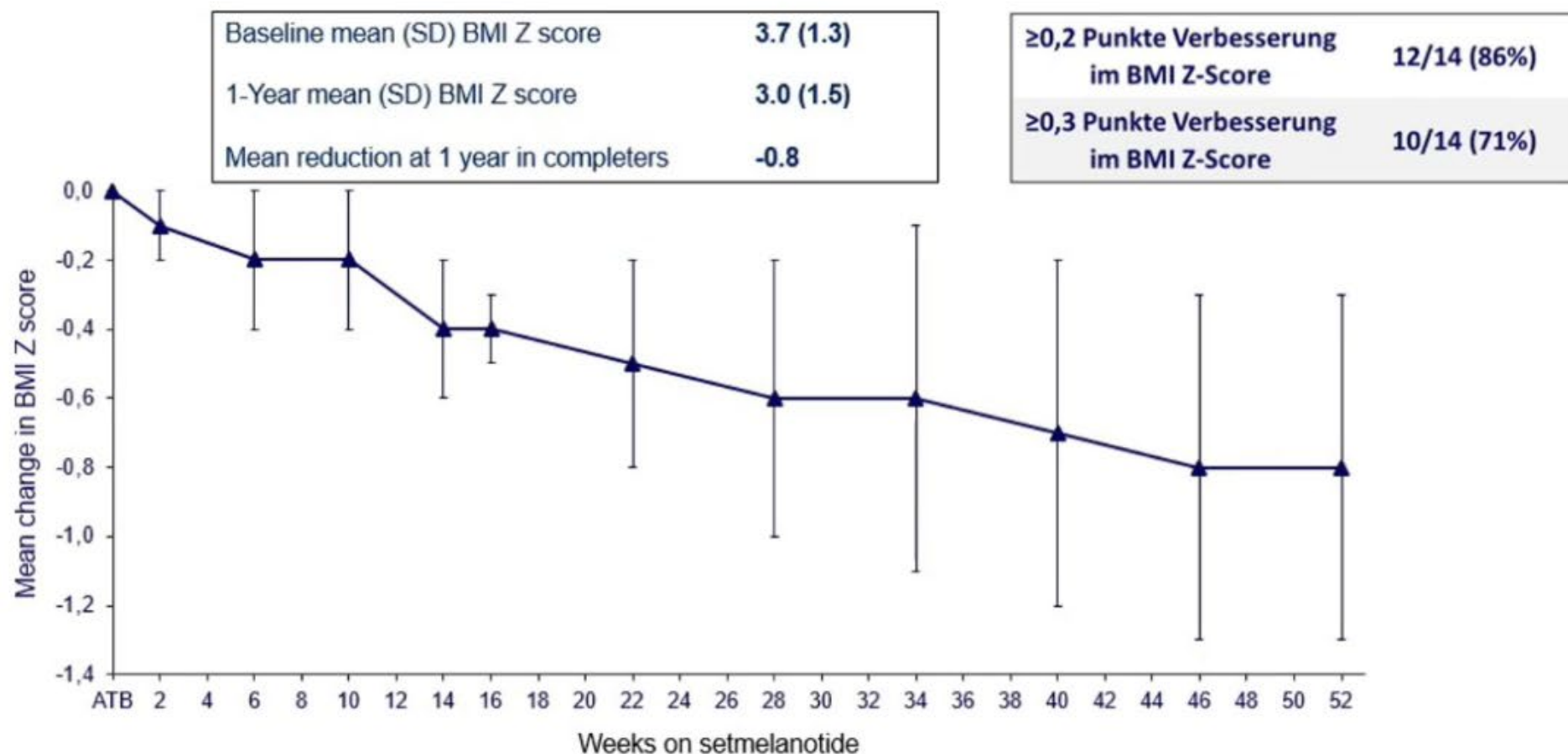


BBS, Bardet-Biedl syndrome; AgRP, agouti-related peptide; LEPR, leptin receptor; NCOA1, Nuclear Receptor Coactivator 1; MC4R, melanocortin-4 receptor; MSH, melanocyte-stimulating hormone; PCSK1, proprotein convertase subtilisin/kexin type 1; POMC, proopiomelanocortin.

Phase 3 Studie – Setmelanotid bei BBS

BMI Entwicklung (z-Score) 12 Monate

< 18 Jahre



**Es wird total spannend sein zu sehen
welche Auswirkungen das Medikament
bei polygenetischer Adipositas
angewendet wird**

**ENDE MIT DIESEM
VORTRAG**



**BITTE KEINE SCHWIERIGE
FRAGEN STELLEN**

makeameme.org