



Genetics and the Jewish Community

Rabbi Yonah Bardos, MD MBE

OB/GYN & Medical Geneticist and REI
Fellow

The shul of Bal Harbour

December 15th, 2019



Genetics Overview

Importance of knowing science

נדה דף כב עמוד ב

והתניא א"ר אלעזר בר' צדוק שני מעשים העלה אבא מטבעין ליבנה מעשה באשה שהיתה מפלת כמין קליפות אדומות ובאו ושאלו את אבא ואבא שאל לחכמים **וחכמים שאלו לרופאים** ואמרו להם אשה זו מכה יש לה בתוך מעיה שממנה מפלת כמין קליפות תטיל למים אם נמוחו טמאה ושוב מעשה באשה שהיתה מפלת כמין שערות אדומות ובאה ושאלה את אבא ואבא שאל לחכמים **וחכמים לרופאים**

Genetics in the Gemorah

נדה דף לא עמוד א

תנו רבנן: שלשה שותפין יש באדם, הקדוש ברוך הוא ואביו ואמו.

אביו מזריע הלובן, שממנו עצמות וגידים וצפרנים, ומוח שבראשו, ולובן שבעין.

אמו מזרעת אודם, שממנו עור ובשר ושערות, ושחור שבעין. והקב"ה נותן בו רוח ונשמה וקלסתר פנים, וראיית העין, ושמיעת האוזן, ודבור פה, והלוך רגלים, ובינה והשכל.

וכיון שהגיע זמנו להפטר מן העולם - הקדוש ברוך הוא נוטל חלקו, וחלק אביו ואמו מניח לפניהם.

DNA ,Genes and Chromosomes

- DNA
 - four letter code that carries the genetic information in all cellular forms
- Gene
 - basic unit of genetic information
- Chromosome
 - storage unit of genes

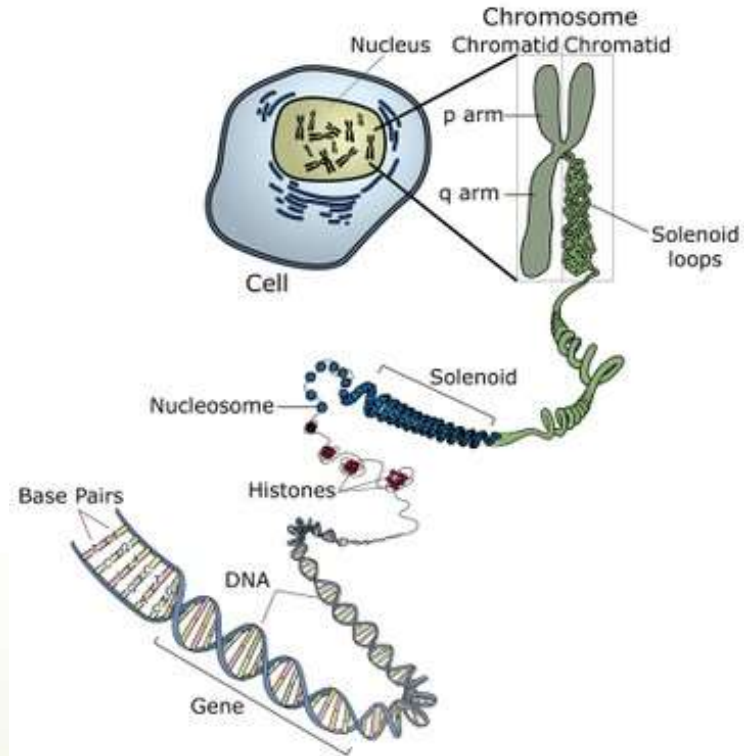
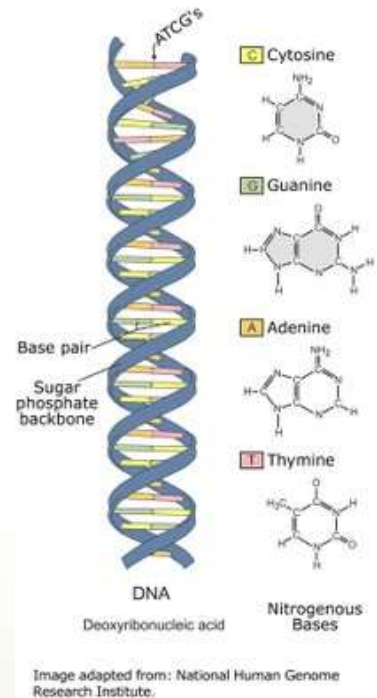


Image adapted from: National Human Genome Research Institute.

Genes- Backbone of genetics

- Each word contains 3 letters
- The sequence of words = protein
- Proteins make up
 - heart muscle
 - skin protein
 - hair protein
 - a channel in the kidney
 - an enzyme needed to break down



Non Coding “Junk DNA”



© Clinical Tools, Inc.

- About 1-2 percent of our DNA is made up of genes that contain information to make proteins
- Other 98 percent – “Junk DNA”
- Non coding DNA is now known to have a role in turning genes on and off.
- Can help explain why genetic tests don’t pick up all disorders

Genes and Recipe

Chocolate Chip Cookies

1 cup butter	1 1/4 tsp baking soda
1 cup sugar	2 1/4 cup flour
2 eggs	1/2 cup nuts (optional)
1 cup brown sugar	1 large package of chocolate chips
1Tbsp vanilla	

Preheat oven to 350° F.

Cream sugars and butter. Add eggs and vanilla. Beat well. Add baking soda and flour. Beat until well mixed.

Stir in nuts and chocolate chips.

Spoon 1 tsp size onto ungreased cookie sheet. Bake 12 minutes or until brown.

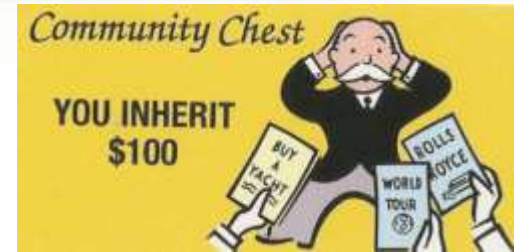




Inheritance of Genetic Disorders

Categories Genetic Dz

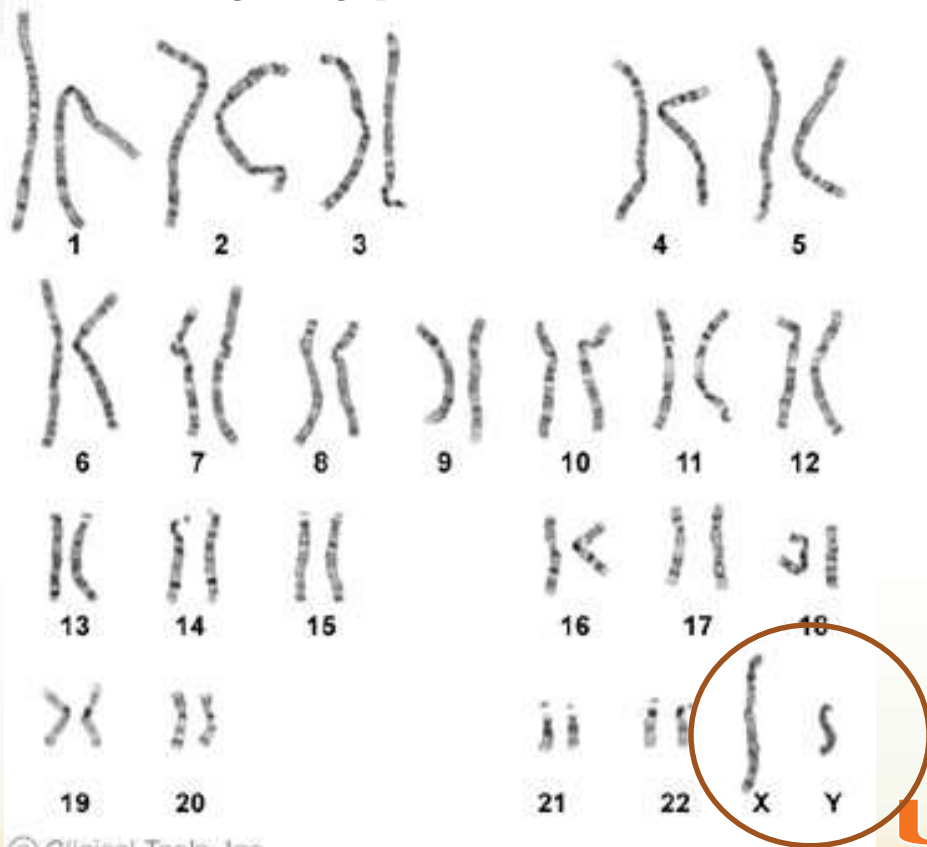
- Inherited
 - Change in mother or fathers DNA given over to child
- Sporadic
 - During the process of making the egg and sperm a change occurred and now the child has that change
- Acquired (Somatic)
 - During gestation or after birth a genetic change occurred in the DNA
 - Sun exposure damages DNA-> Cancer





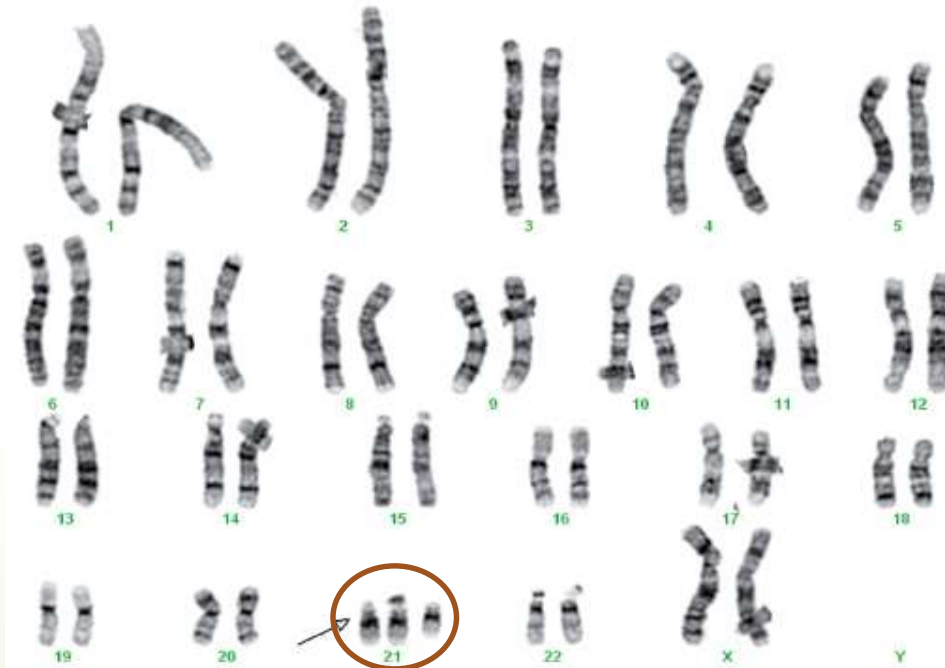
Sporadic

Normal Karyotype



© Clinical Tools, Inc.

Most cases of Down syndrome



47, XX, +21



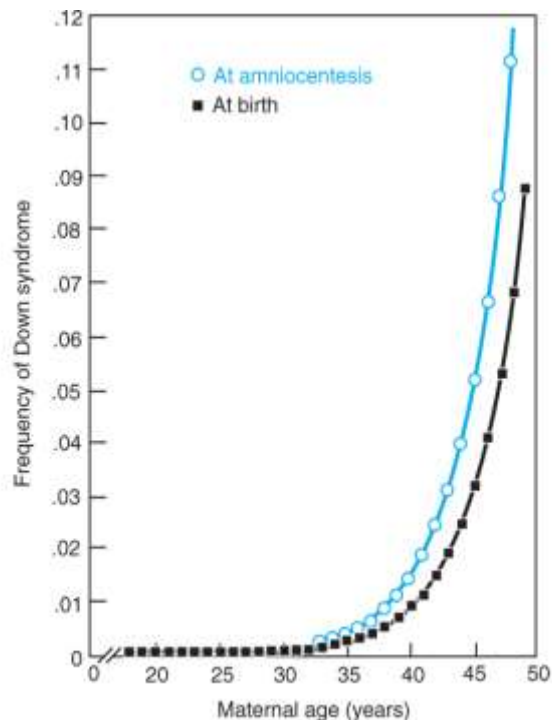
Trisomy 21- Down Syndrome

- Most frequent chromosome abnormality diagnosed in newborns
- Most frequent cause of intellectual disability in the population.
- Incidence of 1 in 650
- Average life expectancy rose from 25 years in 1983 to 49 years in 2002.
- Approximately 15% of children with Down syndrome die within the first year.

Table 1. Risk of Chromosome Abnormalities Based on Maternal Age at Term

Age at Term	Risk of Trisomy 21*	Risk of Any Chromosome Abnormality†
15 [‡]	1:1,578	1:454
16 [‡]	1:1,572	1:475
17 [‡]	1:1,565	1:499
18 [‡]	1:1,556	1:525
19 [‡]	1:1,544	1:555
20	1:1,480	1:525
21	1:1,460	1:525
22	1:1,440	1:499
23	1:1,420	1:499
24	1:1,380	1:475
25	1:1,340	1:475
26	1:1,290	1:475
27	1:1,220	1:454
28	1:1,140	1:434
29	1:1,050	1:416
30	1:940	1:384
31	1:820	1:384
32	1:700	1:322
33	1:570	1:285
34	1:456	1:243
35	1:353	1:178
36	1:267	1:148
37	1:199	1:122
38	1:148	1:104
39	1:111	1:80
40	1:85	1:62
41	1:67	1:48
42	1:54	1:38
43	1:45	1:30
44	1:39	1:23
45	1:35	1:18
46	1:31	1:14
47	1:29	1:10
48	1:27	1:8
49	1:26	1:6
50	1:25	1:5

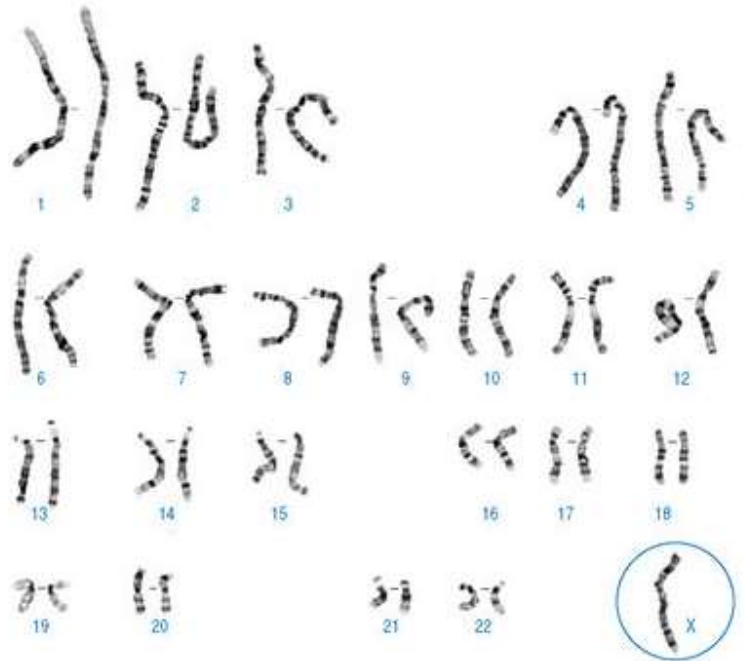
Maternal age of trisomy 21



© Elsevier; Nussbaum et al; Thompson and Thompson's Genetics in Medicine 7e - www.studentconsult.com

Turner Syndrome – 45 XO

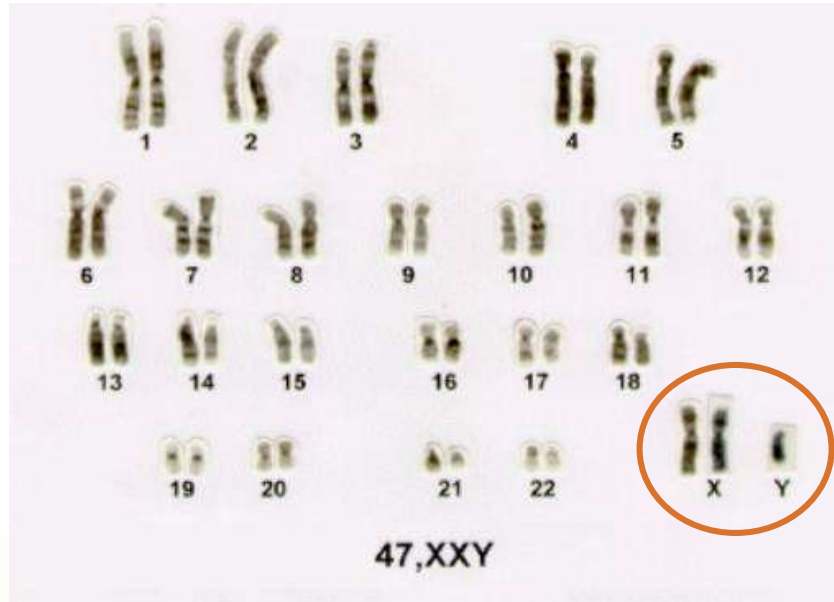
- 1 in 2500-3000
- 99% end is miscarriage
- Clinical features:
 - Infertility
 - Short
 - Webbed neck
 - Heart problems
 - Triangular face
- Paternal



45, X

Klinefelter Syndrome

- 1 in 500 - 1000 males
- Clinical Features
 - Tall-long legs
 - Decrease IQ
 - Behavioral
 - Small testes
 - Gynecomastia
 - **INFERTILITY**

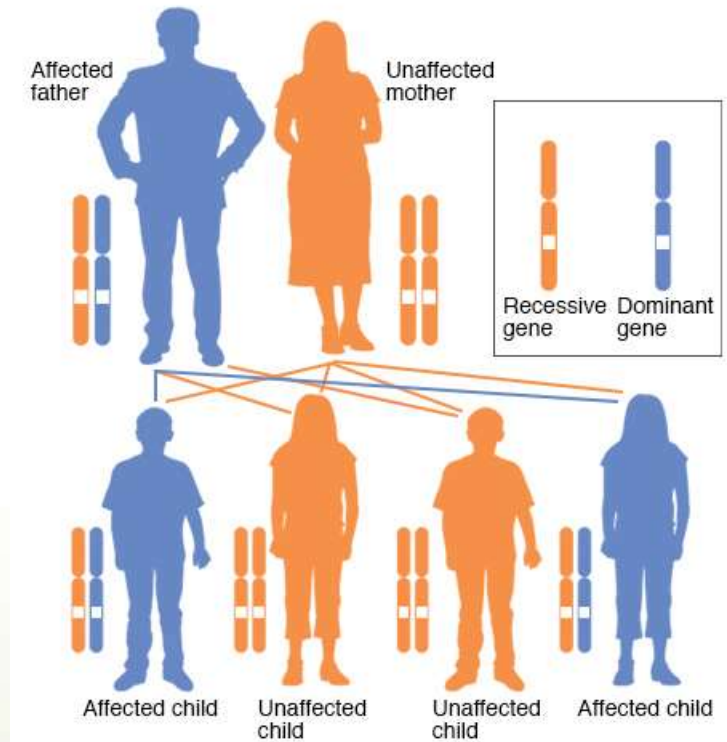




Inherited Disorders

Inheritance Pattern- Dominant

- Huntington Chorea
- Myotonic Dystrophy
- Many Cancer genes
 - BRCA1/2

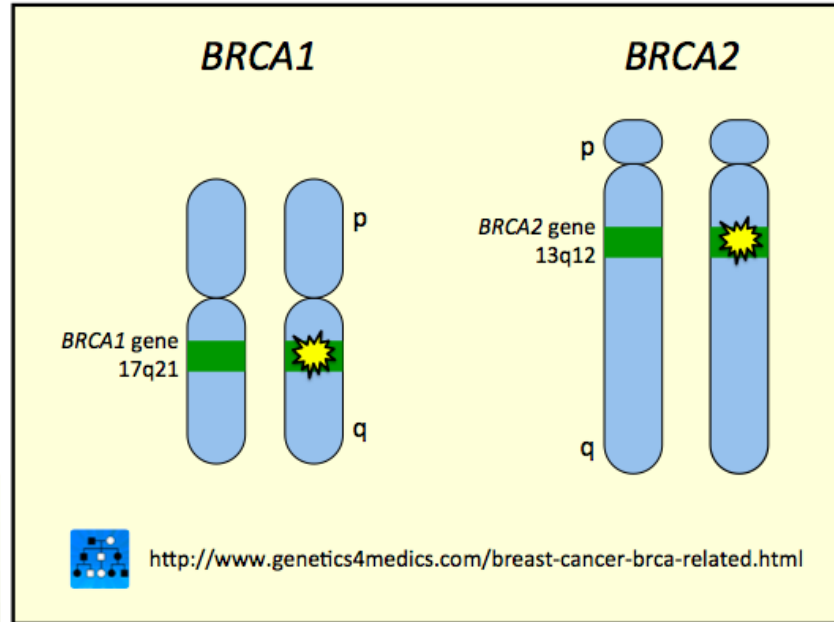


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM

BRCA and other cancer genes

- General
 - 1:300-1:500
- Ashkenazi
 - 1:40



USPTF JAMA 2019 and Lieberman et al nature 2016



BRCA and Beyond

- Breast
 - BRCA1- 46-60%
 - BRCA2- 49-52%
 - Gen Population-11-12%
 - Cancer earlier 42 vs 62
- Ovarian
 - BRCA1- 12-59%
 - BRCA2 – 6-18%
 - Gen Population 1-2%
- Pancreatic, prostate and melanoma

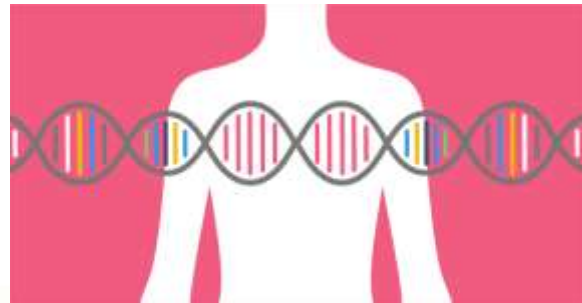
Alphabet soup

- Only 50% are BRCA1/BRCA2
- PALB2, CHEK2, and ATM
- TP53, PTEN, and STK11



Indications for BRCA screening

- Personal history
 - Breast and AJ
- First or second degree relative
 - Breast <45
 - Male Breast
 - Ovarian
 - Pancreatic
 - Prostate
- 2+ relatives with BRCA
- General AJ screening?-
 - ACOG November 2019- may consider
 - Newest USPTF August 2019



**BRCA PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC
VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT**

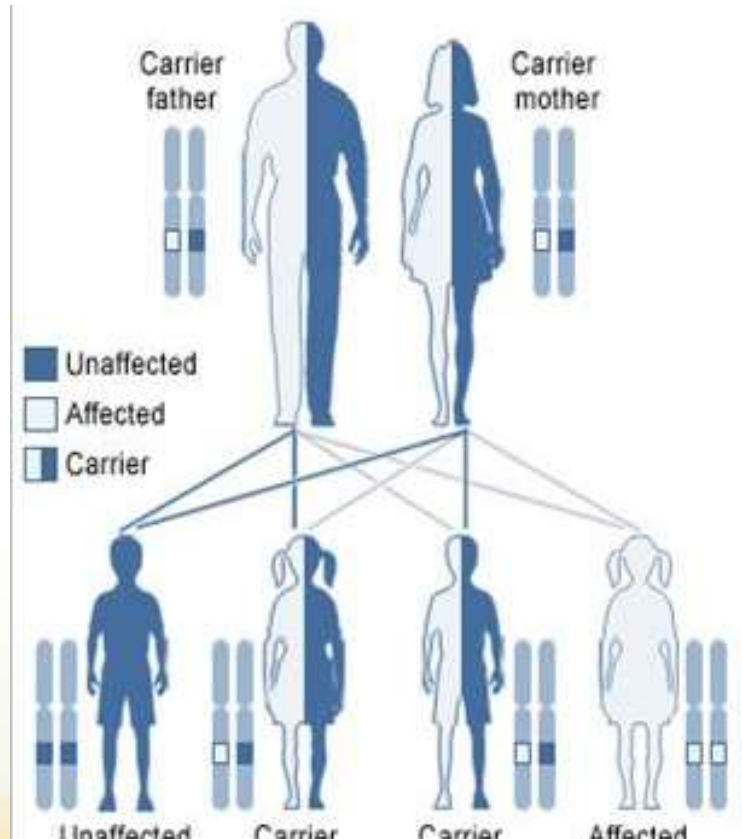
WOMEN

- Breast awareness¹ starting at age 18 y.
- Clinical breast exam, every 6–12 mo,² starting at age 25 y.
- Breast screening^{3,4}
 - › Age 25–29 y, annual breast MRI⁵ screening with contrast⁶ (or mammogram with consideration of tomosynthesis, only if MRI is unavailable) or individualized based on family history if a breast cancer diagnosis before age 30 is present.
 - › Age 30–75 y, annual mammogram with consideration of tomosynthesis and breast MRI⁵ screening with contrast.
 - › Age >75 y, management should be considered on an individual basis.
 - › For women with a *BRCA* pathogenic/likely pathogenic variant who are treated for breast cancer and have not had a bilateral mastectomy, screening with annual mammogram and breast MRI should continue as described above.

- More frequent breast exams ~25
- 25-29 Breast MRIs
- 30-75 Annual mammograms +/- MRI
- Risk reducing mastectomy
- RRSO 35-40 yo for BRCA1
- RRSO 40-45 yo for BRCA2

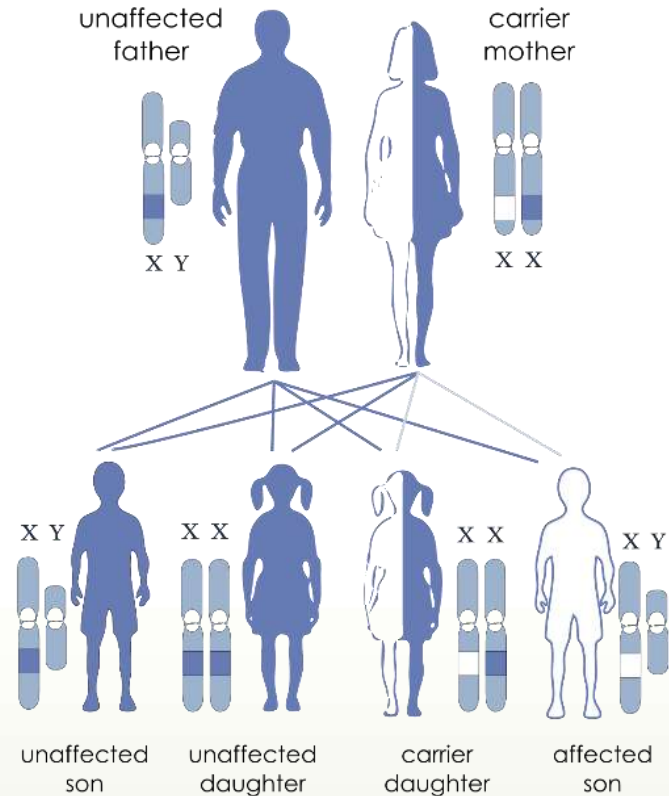
Inheritance Pattern – Recessive

- Cystic Fibrosis
- Tay Sachs
- Gaucher
- Maple Syrup Urine Disease
- Niemann-Pick
- Fanconi Anemia
- Canavan



X-linked recessive inheritance

- Fragile X
- Hemophilia A/B
- Fabry
- Duchenne Muscular Dystrophy



 unaffected

 carrier

X linked in the Gemorah

יבמות דף סד עמוד ב

גירשה - מותרת וכו'. שני אין, שלישי לא, מתניתין מני? רבי היא; דתניא: מלה הראשון ומת, שני ומת - שלישי לא תמול, דברי רבי; רבן שמעון בן גמליאל אומר: שלישי תמול, רביעי לא תמול. והתניא איפכא! הי מינייהו אחריניתא? ת"ש, דאמר ר' חייא בר אבא א"ר יוחנן: מעשה בארבע אחיות בצפורי, שמלה ראשונה ומת, שניה ומת, שלישית ומת, רביעית - באת לפני רבן שמעון בן גמליאל, אמר לה: אל תמולי. ודלמא אי אתיא שלישית, נמי הוה אמר לה! א"כ, מאי אסהדותיה דר' חייא בר אבא. ודלמא הא קמ"ל, דאחיות מחזקות. אמר,

יבמות דף סד עמוד ב

בשלמא גבי מילה איכא משפחה דרפי דמא ואיכא משפחה דקמיט דמא אלא נישואין מ"ט א"ל רב מרדכי לרב אשי הכי אמר אבימי מהגרוניא משמיה דרב הונא מעין גורם ורב אשי אמר מזל גורם

The Gemara asks: **Granted with regard to circumcision** a presumption of death due to circumcision can be established because **there are families whose blood is thin** and does not clot well, **and there are families whose blood clots.**



Jewish Genetic Diseases

שו"ת אגרות משה אבן העזר חלק ד סימן י אם יש לבדוק למחלת טיי סאכס קודם הנישואין

■ הנה בדבר הילדים שנולדו שלפי הטבע חיים זמן קצר כשנתיים ושלוש ומתים הנקרא טיי - סאכס והם נולדים מאב ואם ששניהם יש להם סבה זו שאף שאין זה חסרון להם בעצמם אירע שנולדין מזה ילדים כאלו, ואם יש זה רק לאחד מהם לא אירע זה, ויש לידע זה מבדיקה בהדם של האיש והאשה, אשר אז כשידע הבחור או הבתולה שיש להם חסרון זה יראה ליקח לאשה בתולה כזו שאין בה חסרון זה, והבתולה שיש בה חסרון זה תראה להנשא לבחור שאין בו חסרון זה, ורוצים לידע דעתי העניה אם מן הראוי להבחור או להבתולה להשתדל לידע זה, ואם טוב לידע בזה אם לעשות בדיקה זו בקטנותם או רק כשיגיע זמנם להנשא, ואם לעשות זה באופן פרסום או בצנעא,

Answer – Yes

עיינתי בזה וזהו הנראה לע"ד כי אף שהוא מיעוט קטן ילדים נולדים כאלו ושייך לומר על זה הקרא דתמים תהיה עם ה' אלקיך וכפרש"י בחומש שם שכתב התהלך עמו בתמימות ותצפה לו ולא תחקור אחר העתידות, מ"מ כיון שעתה נעשה זה באופן קל לבדוק יש לדון שאם אינו בודק את עצמו הוא כסגירת העינים לראות מה שאפשר לראות, ומכיון שאם ח"ו אירע דבר כזה הוא להורי הילד צער גדול מאד מן הראוי למי שצריך לישא אשה לבדוק את עצמו. ולכן טוב לפרסם הדבר ע"י עתונים ואופנים שידעו העולם שאיכא בדיקה כזו.

Answers- no one should know

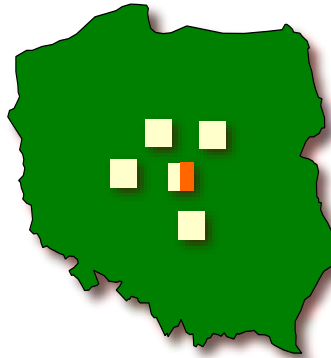
אבל ברור ופשוט שצריך להעשות הדבר בצנעא
שלא ידע בחור אחד מחברו ובתולה אחת
מחברתה, וגם הרופא אשר יעשה אצלו הבדיקה
לא יגלה לשום איש כי אף שהרופאים מעידין
שאם יקח אשה שאין בה חסרון זה וכן כשהיא
תקח איש שאין בו חסרון זה אינו כלום לא יאמינו
הרבה בני אדם ולא יוכלו להשיג שידוך שלכן
צריך הדבר להיות בצנעא, ולכן לא טוב הדבר
לעשות בקבוץ רב כמו בישיבות ובתי ספר
וכדומה.

Founder Effect

A high frequency of a specific gene mutation in a population founded by a small ancestral group.



**Original
population**



**Marked
population
decrease,
migration, or
isolation**



**Generations
later**

Jewish Communities

- Ashkenazi
 - Northern and Eastern European ancestry (e.g. Russia, Poland, Germany, Lithuania)
 - ~90% of Jews in North America
- Sephardi- Mizrachi
 - ancestry from Spain, Portugal, and North Africa, Iraq



Ways to approach screening

- **Pre-marriage or Pre-conception**
- Each individual screens
- Just one partner screens
- **Prenatal (Pregnancy)**
- Both screened at the same time

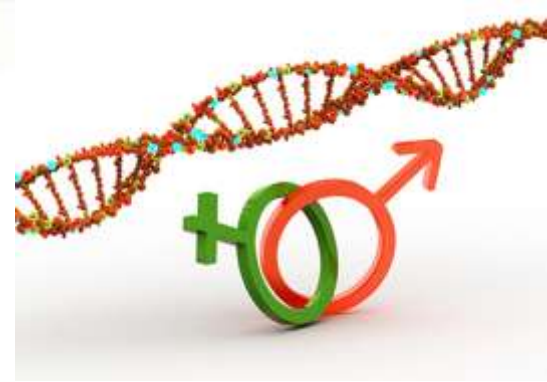


Benefits of preconception screening

- You can start screening one partner first
- Don't have time pressure
- If both are carriers
 - Time to consider their options
 - Even if Heter there are legal limits

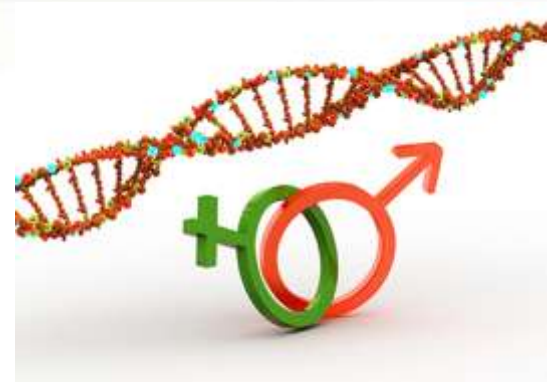
Carrier Screening

- Blood, Saliva
- Sequencing
 - Reads the whole gene
- Genotyping
 - Looks only at parts of the gene where most mistakes occur
- Results
 - Positive
 - Negative



Carrier Screening

- Jscreen
 - ~220 pan ethnic
- SEMA4
 - 283 pan ethnic
 - 96 for Comprehensive Jewish panel
- Dor Yeshorim
 - AJ 10 + additional 7 optional
 - 23 Sephardic



What Dor Yesharim Tests



■ Standard

- Tay Sachs
- **Cystic Fibrosis**
- Canavan
- Niemann Pick
- Familial
Dysautonomia
- Fanconi Anemia C
- Glycogen Storage
Type 1A
- Bloom Syndrome
- Mucopolysaccharidosis Type 4
- SMA (by request)

■ Optional AJ

- Bardet Biedl
- Nemaline Myopathy
- DLDD
- Usher Syndrome
- Joubert
- Walker Warburg
- MSUD

What Diseases to Screen For?

- **Gaucher disease** 1 in 13
- Tay-Sachs disease 1 in 25
- Cystic Fibrosis 1 in 25
- Familial Dysautonomia 1 in 27
- Canavan disease 1 in 40
- Spinal Muscular Atrophy 1 in 41
- **Familial Hyperinsulinism** 1 in 66
- Maple Syrup Urine Disease 1 in 71
- Glycogen Storage Disease Type 1A 1 in 81
- Niemann-Pick disease 1 in 89
- Fanconi anemia 1 in 90
- Joubert syndrome 1 in 92
- Dihydrolipoamide Dehydrogenase Defi 1 in 96
- Bloom syndrome 1 in 100

* Sensitivity (detection rate) 75%

Running the numbers...

- Pre Screening
 - Gaucher – 1:13
 - 1:13 x 1:2 – chance mom gives over (1:26)
 - 1:676 chance of being affected (around downs risk)
- Post Screening
 - Gaucher – 1:234
 - 1:234 x 1:2 – 1:468 chance mom gives over
 - w/o partner testing 1:468 x 1:26 = 1:12,168
 - One tested- 1:676 -> 1:12,168
 - Both tested- 1:676 -> 1:219,024!



Genetic Testing in Pregnancy

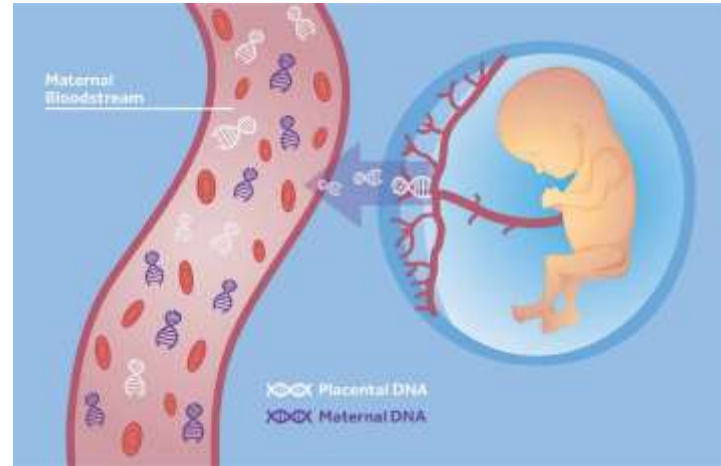
Prenatal Screening- Trisomies

- First Trimester Screen (11-13w6d)
 - PaPPA
 - Free beta hcg
 - Maternal age
 - US measurement of NT
- Second Trimester
 - Quad screen
- Integrated Screen
- Detection rates
 - 85-95%
 - False Positive- ~5%



Cell Free Fetal DNA- Screening

- Blood test
- Fetal DNA floating in mother blood
- Sensitivity
 - 99.9% T21
 - % of ppl it correctly picks up
 - Test misses about 0.1%
- Specificity
 - 99.9%
 - Fewer false positives



Confirmatory Testing in Pregnancy

- CVS
 - 10-13 weeks pregnancy
 - Samples the placenta
 - 1:200 risk miscarriage
- Amniocentesis
 - 14-20 weeks of pregnancy
 - Samples fetal skin cells from amniotic fluid
 - 1:500 risk of miscarriage
- Need to know familial mutation





But I wont abort anyway

- Prepare
 - Change where you deliver
 - Educate
- Some can be treated
 - Fetal surgery
 - Bladder outlet obstruction
- Changes management post birth
 - If at risk for disease



Options for Carriers

Options for carrier couple



- Get pregnant test early
 - Depends on disorder and your posek
- IVF with PGD
 - Need to know what you are looking for
- Donor Egg or Sperm
 - Halachic implications on parenthood
- Adoption
- Choose not to marry
 - DY method

Peru Urevu

אבן העזר סימן א סעיף ו הגה:
היה הבן ממזר או חרש, שוטה וקטן,
קיים המצוה.

23 and Me and Ancestry

- Health plus ancestry
 - Risk Variants via Genotyping
 - Diabetes and cancer
 - Only look at limited variants
 - Does not replace a physician consult!
- Ancestry plus traits
 - Uses SNP's to predict ancestry
- Not 100 percent accurate
 - Twins got different results
- If you want true health screening go to a geneticist



Using NIPT to Diagnose

- Fetal Sex
 - X linked conditions
 - Risk for CAH (give dexamethasone during pregnancy)
- Rhesus D Antigen
 - High sensitivity and specificity
- De Novo Disorders
 - Achondroplasia
- Autosomal Dominant Disorders
 - Huntington's



Whole Genome Sequencing



- Most comprehensive genetic testing available
- Usually only for sick patients
- Starting to be clinically available for healthy
- Don't know what to do with the millions of variants
- If find something near a disease gene may explain what is going on



Thank you!

- The Shul Bal Harbour



Questions?

Email:
ReproductiveGeneticsMD@gmail.com