



Professor Dr.
Ortrud Steinlein

In der Humangenetik haben sich in den vergangenen Jahren wesentliche Änderungen ergeben, welche Auswirkungen auf andere Fachgebiete haben. Hierzu gehört das Gendiagnostikgesetz (GenDG), welches seit Februar 2010 gilt. Es schreibt vor, wann ein Arzt eine fachspezifische genetische Beratung anbieten soll und wann er dies tun muss. Die Richtlinien zum Erwerb einer fachspezifischen Beraterqualifikation werden in Kürze verabschiedet. Darüber hinaus schränkt das GenDG die Indikationsstellung für die pränatale Diagnostik deutlich ein. Im Gegensatz zur pränatalen Diagnostik gibt es in Deutschland bisher kaum Erfahrungen mit der Präimplantationsdiagnostik (PID), während diese Methode bereits seit mehr als zehn Jahren im Ausland angewandt wird. Enorm gewachsen, aber nicht immer seriös, ist das Angebot bei Personalized Genomics-Untersuchungen.

Neues aus der Humangenetik

Wandel im Krankheitsspektrum

Neben Aufgaben in Forschung und Lehre umfasst die Humangenetik die Bereiche „Genetische Beratung“, „Zytogenetische Diagnostik“ (einschließlich der molekularzytogenetischen Diagnostik) und „Molekulargenetische Diagnostik“ (Tabelle 1). In diesen Bereichen wird das weite Spektrum der genetischen Erkrankungen beraten und diagnostiziert, wobei die Zahl der nachweislich mit bestimmten genetischen Krankheiten in Zusammenhang stehenden Gene stetig zunimmt. Entsprechend wächst jedes Jahr das Diagnostikangebot genetischer Labors, sodass kein Labor in der Lage ist, alle verfügbaren genetischen Untersuchungen anzubieten. Viele Labors haben deshalb bestimmte Schwerpunkte in ihrem Angebot gebildet. Manche der zumeist sehr seltenen genetischen Erkrankungen sind bisher noch gar nicht in Deutschland, sondern nur in anderen Ländern diagnostizierbar (Tabelle 2). Trotz des inzwischen sehr großen Angebots an genetischen Tests gilt immer noch, dass der Erfolg einer molekulargenetischen Diagnostik eng an eine sorgfältige klinische Einordnung des jeweiligen Patienten geknüpft ist.

In der genetischen Beratung ist es in den vergangenen zehn Jahren zu einer allmählichen Verschiebung der Beratungsschwerpunkte gekommen. Weiterhin stellen Beratungen von seltenen monogenen Erbkrankheiten bis zu Entwicklungsauffälligkeiten bei Kindern oder prädiktiver Diagnostik bei spät auftretenden neurologischen Erkrankungen einen wesentlichen Schwerpunkt dar. Daneben fällt eine Verschiebung der Indikationen insbesondere bei Beratungen und pränatalen Chromosomenuntersuchungen aufgrund erhöhtem mütterlichen Alters auf. War diese Indikation früher sehr häufig, so haben risikoabschätzende Verfahren, wie das Ersttrimesterscreening, dazu geführt, dass zunehmend jüngere Frauen zur Beratung oder zur Punktion kommen, nachdem bei ihnen ein erhöhtes individuelles Risiko festgestellt wurde. Dieses gezieltere Erkennen von Risikoschwangerschaften hat zur Folge, dass deutlich mehr pathologische Fälle im zytogenetischen Labor diagnostiziert werden, was wiederum den Beratungsbedarf erhöht hat. Zugenommen haben auch Beratungen und Chromosomenanalysen wegen unerfülltem Kinderwunsch oder habituellen Aborten. Dies lässt sich teilweise darauf zurückführen, dass das Durch-

schnittsalter der Paare mit Kinderwunsch angestiegen ist.

Deutlich angestiegen ist in der vergangenen Dekade auch die Zahl der diagnostischen oder prädiktiven genetischen Beratungen bei familiären Krebserkrankungen. Waren solche Beratungsgespräche früher eher selten, so stellen sie heute fast die Hälfte der Beratungsindikationen. Hierzu gehören verhältnismäßig häufige Syndrome wie der familiäre Brust- und Eierstockkrebs und der familiäre Darmkrebs, aber auch seltener familiäre Tumorsyndrome wie das familiäre maligne Melanom oder das von Hippel-Lindau-Syndrom. Die Zunahme dieser Beratungen liegt weniger daran, dass die Zahl der nachweisbaren Gene gestiegen ist, als daran, dass Ärzte und Patienten heute besser über diese Erkrankungen informiert sind und dadurch mehr Risikofamilien erkannt werden. Die genetische Beratung ist bei entsprechender Indikation eine Kassenleistung.

Welche Änderungen bringt das neue Gendiagnostikgesetz?

Seit dem 1. Februar 2010 gilt das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG) [1]. Dadurch ergeben sich wesentliche Änderungen für alle Ärzte, welche Gen- oder Chromosomenuntersuchungen bei ihren Patienten veranlassen. Dies gilt sowohl für diagnostische, als auch für pränatale oder prädiktive Untersuchungen. Vorgeschrieben ist nun, dass der die Untersuchung veranlassende Arzt eine umfangreiche und in ihrem Inhalt gesetzlich festgelegte Aufklärung durchführen muss und diese schriftlich dokumentiert (§ 9 GenDG). Weiterhin muss die zu untersuchende Person eine detaillierte Einverständniserklärung (kann in der Regel beim durchführenden Labor angefordert werden) ausfüllen, wobei wesentliche Entscheidungen verlangt werden. In dieser Einverständniserklärung wird unter anderem festgelegt, wer Zugriff auf die Untersuchungsergebnisse haben darf und ob das Untersuchungsmaterial für spätere Untersuchungen aufbewahrt werden soll. Diese Entscheidungen können weitreichende Auswirkungen auf die Familie des Untersuchten haben, da es in der Humangenetik häufiger vorkommt, dass DNA-Proben oder Befunde nach Jahren oder Jahrzehnten für die Risikoabklärung bei der nachfolgenden Generation erneut benötigt werden.

Wird eine genetische Untersuchung zu differenzialdiagnostischen Zwecken eingesetzt, so soll der untersuchten Person bei Vorliegen des Untersuchungsergebnisses eine genetische Beratung angeboten werden. Handelt es sich um eine nicht ursächlich behandelbare Krankheit,

Bereiche	Wesentliche Methoden	Ausgewählte Schwerpunkte	Krankheitsbeispiele
Genetische Beratung		Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf genetische Erkrankung Prädiktive Diagnostik bei familiären Krebserkrankungen und spät auftretenden neurologischen Erkrankungen Syndromabklärung bei kindlichen Entwicklungsauffälligkeiten Abklärung von Wiederholungsrisiken Beratung vor pränataler Diagnostik Abklärung mutagener/teratogener Risiken Abklärung genetischer Ursachen bei unerfülltem Kinderwunsch oder wiederholten Aborten	Monogene Erkrankungen: Mukoviszidose Marfan-Syndrom Neurofibromatose Familiärer Brust- oder Darmkrebs Familiäres Schilddrüsenkarzinom Chorea Huntington Myotone Dystrophie Fragiles X-Syndrom Chromosomenstörungen: Familiäre Chromosomentranslokationen Habituelle Aborte Unerfüllter Kinderwunsch Weiteres: Infektionen oder Strahlenbelastungen in der Schwangerschaft Unklare Entwicklungsverzögerungen Kindliche Fehlbildungen und Dysmorphien
Zyto-genetische Diagnostik	Konventionelle Darstellung von Metaphase-Chromosomen (Karyotypisierung)	Nachweis von numerischen oder strukturellen Chromosomenanomalien	Trisomie 21 Turner-Syndrom Cri-du-chat-Syndrom Chromosomentranslokationen
Molekularzytogenetische Diagnostik	Nachweis von chromosomalem Material in Interphase- oder Metaphasekernen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	Diagnostik von Mikrodeletionssyndromen Pränataler Schnelltest auf häufige Trisomien (13, 18, 21)	DiGeorge-Syndrom Smith-Magenis-Syndrom Williams-Beuren-Syndrom Wolf-Hirschhorn-Syndrom
Molekulargenetische Diagnostik	Amplifikation von DNA mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) Bestimmung der Nukleotidbasenabfolge mittels Sequenzierung Quantifizierung von DNA mittels MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)	Direkter Nachweis von Mutationen in Genen Indirekter Nachweis der Vererbung von Mutationen mittels Kopplungsanalyse Nachweis von Verlusten oder Zugewinnen von DNA-Abschnitten	Siehe genetische Beratung, monogene Erkrankungen

Tabelle 1: Diagnostisches Leistungsspektrum humangenetischer Institute.

	Name	Website
Anbieter von genetischen Untersuchungen	Orphanet HGQN Genetests	Orpha.net bvdh.de genetests.org
Beschreibung genetischer Krankheitsbilder	Orphanet OMIM	Orpha.net ncbi.nlm.nih.gov

Tabelle 2: Auswahl wesentlicher Websites.

so muss die genetische Beratung angeboten werden. Bei prädiktiven Untersuchungen dagegen muss eine solche genetische Beratung vor Durchführung der Untersuchung erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass auch die Abklärung einer Trägerschaft von genetischen Veränderungen, welche nicht beim Träger selber aber bei seinen Nachkommen ein Krankheitsrisiko darstellen, vom Gesetz zur prädiktiven Diagnostik gerechnet wird (so genannte Heterozygotentestung). Das GenDG schreibt vor, dass Ärzte, welche die genetische Beratung durchführen, dafür eine besondere Qualifikation besitzen müssen. Allerdings ist in Deutschland die Zahl der Fachärzte für Humangenetik nicht ausreichend, um den nun anfallenden Beratungsbedarf zu decken. Deshalb erging vom Gesetzgeber ein Richtlinienauftrag an die interdisziplinär zusammengesetzte Gendiagnostik-Kommission (GEKO), welche die Vorgaben für den Erwerb einer fachspezifischen Beratungsqualifikation erarbeitet. Diese berufsbegleitend erwerbende Qualifikation wird es auch Ärzten anderer Fachrichtungen (wie beispielsweise Pädiatern oder Gynäkologen) erlauben, fachspezifisch Patienten zu beraten und genetische Untersuchungen bei diesen zu veranlassen.

Der gerade vorgelegte Entwurf der Gendiagnostikkommission sieht vor, dass die Qualifizierungsmaßnahme für die fachspezifische genetische Beratung aus mindestens 72 Fortbildungseinheiten und zehn praktischen Übungen besteht. Sie ist mit einer Erfolgskontrolle abzuschließen, deren Durchführung den Ländern obliegt. Der Nachweis von fünf Berufsjahren nach dem Erwerb des Facharztes ermöglicht den direkten Zugang zur Qualitätskontrolle. Die Berechtigung zur fachspezifischen genetischen Beratung im Rahmen vorgeburtlicher Untersuchungen erfordert zusätzliche Qualifizierungen. Sollten sich bei der fachgebundenen genetischen Beratung Aspekte ergeben, die die eigenen Fachbereichsgrenzen überschreiten – insbesondere bei Krankheitsbildern mit syndromalem Charakter – soll eine genetische Beratung durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Humangenetik erfolgen. Die neue Regelung tritt ab dem 1. Februar 2012 in Kraft.

Gesetzlich geregelt ist nun auch die Durchführung von genetischen Untersuchungen bei Minderjährigen und anderen nicht einwilligungsfähigen Personen. Sie ist (bis auf bestimmte Ausnahmen) nur noch dann erlaubt, wenn sie dazu führt, dass eine genetische Erkrankung vermieden oder behandelt wird. Anders ausgedrückt sind genetische Untersuchungen ohne direkten Nutzen für den betreffenden Minderjährigen nicht mehr erlaubt. Eltern können somit in der Regel nicht verlan-

gen, dass ihre Kinder beispielsweise hinsichtlich einer möglicherweise von ihnen geerbten Anlage für familiären Brustkrebs oder Chorea Huntington untersucht werden. Diese Erkrankungen gehören zu den autosomal dominanten genetischen Erkrankungen, sodass Kinder von Betroffenen mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent die ursächliche Mutation erben. Beim familiären Brustkrebs ist bei die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Mutationsträgern für Brustkrebs auf bis zu 70 Prozent und für Ovarialkarzinom auf bis zu 45 Prozent erhöht, während Träger der Vollmutation im Huntingtin-Gen ein lebenslanges Erkrankungsrisiko für Chorea Huntington von bis zu 100 Prozent haben. Auf den ersten Blick erscheint es verständlich, dass solche hohen Risiken bei manchen betroffenen Eltern den Wunsch wecken, ihre Kinder testen zu lassen. Jedoch treten beide Erkrankungen in der Regel erst im Erwachsenenalter auf und damit ist eine Diagnostik bei Minderjährigen nach dem GenDG nicht zulässig. Durch diese Regelung soll sichergestellt werden, dass Kinder aus Risikofamilien später selbst entscheiden können, ob sie eine genetische Testung überhaupt wünschen („Recht auf Nichtwissen“). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass beispielsweise in Familien mit Chorea Huntington mehr als die Hälfte der Risikopersonen im Erwachsenenalter von diesem Recht auf Nichtwissen Gebrauch machen und auf eine genetische Testung verzichten. Eine Untersuchung auf eine in der Familie bekannte Mutation für Krankheiten wie Neurofibromatose oder familiäre adenomatöse Polyposis ist dagegen erlaubt, da sich aus einer solchen Genuntersuchung für das Kind bereits vor dem 18. Lebensjahr direkte Konsequenzen bezüglich der Planung von Früherkennungsmaßnahmen und Prophylaxe ergeben können.

Einschneidende Veränderungen bringt das GenDG [1] im Hinblick auf die Durchführung von pränatalen Untersuchungen. Hier schreibt das Gesetz vor, dass die Schwangere vor der Durchführung der Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses genetisch zu beraten ist. Die pränatale Untersuchung wird damit der prädiktiven gleichgestellt. Weiterhin heißt es wörtlich, dass pränatale Untersuchungen am Feten nur für Erkrankungen erlaubt sind, welche „... nach an-

erkanntem Stand der Wissenschaft und Technik seine Gesundheit während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigen ...“. Weiterhin heißt es im Gesetz: „... eine vorgeburtliche Untersuchung, welche darauf abzielt, genetische Eigenschaften des Embryos oder Fötus für eine Erkrankung festzustellen, die nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht, darf nicht vorgenommen werden ...“ (Tabelle 3). In der Regel erst im Erwachsenenalter auftretende, genetisch bedingte Krankheiten wie beispielsweise die familiären Formen der Amyotrophen Lateralsklerose oder der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung sind somit nicht mehr als Indikation für eine pränatale Diagnostik zugelassen. Dies bedeutet, dass damit auch ein Schwangerschaftsabbruch wegen solcher später auftretender Erkrankungen nicht mehr möglich ist. Da erst im Erwachsenenalter auftretende Erkrankungen auch früher nur relativ selten Ziel einer pränatalen Diagnostik waren, haben sich in diesem Punkt in der Praxis seit der Umsetzung des GenDG bisher kaum Probleme ergeben. Schwieriger ist schon die Entscheidung bei Krankheiten, welche zwar im Kindesalter beginnen aber nicht bereits bei der Geburt bestehen. Die im Gesetz gewählte Formulierung „... nach der Geburt ...“ lässt dabei Interpretationsspielraum offen.

Auch im Zusammenhang mit dem Abschluss von Versicherungen bestehen nun klare gesetzliche Regelungen. Solange die Versicherungssumme eine bestimmte Grenze nicht überschreitet, dürfen Versicherungsunternehmen vor oder nach Abschluss eines Versicherungsvertrags genetische Untersuchungen weder vornehmen noch verlangen und auch keine Ergebnisse aus bereits erfolgten Untersuchungen verwenden. Bestehende Erkrankungen und Vorerkrankungen sind allerdings wie bisher anzugeben.

Zehn Jahre Präimplantationsdiagnostik im Ausland – Erfahrungen

Kaum eine Methode war in den vergangenen Monaten so häufig in den Schlagzeilen zu finden wie die PID. Dabei handelt es sich um

Methoden	Routinediagnostik (ausgewählte Diagnosen)	Spezialdiagnostik
Amniozentese Chorionzottenbiopsie	Konventionelle Chromosomenanalyse Mikrodeletionsdiagnostik mittels FISH Pränataler Schnelltest auf Trisomie 13, 18, 21	Molekulargenetische Untersuchung bestimmter Gene *

Tabelle 3: Vorgeburtliche Diagnostik.

* Nach dem GenDG nur erlaubt bei Krankheiten, welche ... „seine (des Embryos/des Feten) Gesundheit während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigen“ [1].

ein Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik, bei welcher den im Reagenzglas gezeugten Embryonen im vierten bis achten Zellstadium eine Zelle zur Untersuchung auf bestimmte Genmutationen oder Chromosomenveränderungen entnommen wird. Die PID ist in Großbritannien und Frankreich gesetzlich auf eng umschriebene Indikationen beschränkt, während sie in Belgien für ein breites Spektrum medizinischer Indikationen zulässig ist. In diesen Ländern wird die PID seit vielen Jahren angewandt, während sie in Deutschland bisher unter Berufung auf das Embryonenschutzgesetz verboten war. Im Juni 2010 urteilte der Bundesgerichtshof am konkreten Fall eines Berliner Arztes, welcher in drei Fällen eine PID durchgeführt hatte, dass dieser Arzt bei der Anwendung der PID nicht gegen das Embryonenschutzgesetz verstoßen hat. Der Bundesgerichtshof hat allerdings gleichzeitig betont, dass sich seine Entscheidung auf schwerwiegende genetische Erkrankungen beschränkt. Die Politik hat nun die Aufgabe, möglichst bald durch eine gesetzliche Neuregelung zu klären, ob die PID in Deutschland zulässig ist und, wenn ja, welchen Einschränkungen eine solche Zulassung unterliegen würde. Dabei ist es interessant zu sehen, welche Erfahrungen in den vergangenen zehn Jahren mit PID im Ausland gemacht wurden. Die Statistiken der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), welche seit 1999 regelmäßig veröffentlicht werden, fassen inzwischen die Daten von 57 PID-Kliniken zusammen [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Im Verlauf der Jahre sind Anzahl und Erfolgsrate der PID, gemessen am Verhältnis der durchgeführten PID-Zyklen (Zyklus = hormonelle Stimulierung, Oozytenentnahme, In-vitro-Befruchtung, genetische Untersuchung der Embryonen, Implantation) zu der Zahl der geborenen Kinder, ständig langsam angestiegen. Die absoluten Zahlen zeigen dennoch deutlich, dass die PID auch in Ländern, in denen ihre Durchführung seit mehr als zehn Jahren praktiziert wird, nur von einer relativ kleinen Zahl von Paaren in Anspruch genommen wird. So wurden von den genannten 57 PID-Zentren in 1997 zusammen nicht mehr als 5.887 PID-Zyklen gemeldet. Im Vergleich dazu werden in Europa im Rahmen der assistierten Reproduktion jährlich mehr als 115.000 (In-vitro-Fertilisation – IVF) beziehungsweise 230.000 (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion – ICSI) Zyklen durchgeführt. Diesen 5.887 PID-Zyklen stehen 977 erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften gegenüber. Wie auch nach ICSI ist die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften mit durchschnittlich 23 Prozent hoch, was teilweise die gegenüber spontan eingetretenen Schwangerschaften höheren Komplikationsraten erklärt [5].

Die von der ESHRE veröffentlichten Zahlen zu den in Anspruch genommenen Indikationen zeigen, dass die häufigsten Indikationen für PID schwerwiegende, früh auftretende Erkrankungen sind. Hierzu gehören unter anderem unbalancierte Chromosomenaberrationen bei Trägern von Robertson'schen Translokationen oder rezessive Erkrankungen wie Mukoviszidose oder spinale Muskelatrophie bei bekanntem Heterozygotenstatus beider Eltern. Im überwiegenden Teil der Fälle handelt es sich um Paare, welche bereits einen langen Leidensweg mit mehreren Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüchen nach pränataler Diagnostik oder verstorbenen Kindern hinter sich haben. Darüber, wie groß der Anteil deutscher Paare ist, welche im Ausland eine PID durchführen lassen, gibt es keine genauen Zahlen. Gespräche mit betroffenen Paaren lassen aber vermuten, dass dies sicher nicht wenige sind. Unabhängig davon, wie die Politik über das weitere Schicksal der PID in Deutschland entscheidet, wird diese Methode deshalb auch weiterhin zu den von betroffenen Paaren erwogenen diagnostischen Optionen gehören.

Die Zahlen der ESHRE zeigen aber auch deutlich, dass die Forderungen nach einem gesetzlich verankerten Regelwerk für die Anwendung der PID gerechtfertigt sind. So werden in ausländischen PID-Zentren neben früh auftretenden genetischen Erkrankungen auch solche wie die Chorea Huntington getestet, die erst im Erwachsenenalter beginnen. Noch problematischer ist es, dass in einem kleinen Teil der Fälle (< 2 Prozent) die PID zur Geschlechtsbestimmung aus nicht-medizinischer Indikation (so genanntes social sexing) durchgeführt wird. Beide Indikationen sind für die pränatale Diagnostik (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie) in Deutschland durch das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG) untersagt [1].

Zehn Jahre nach dem Humangenomprojekt

Die Entschlüsselung des menschlichen Erbgutes vor zehn Jahren ist zu Recht als einer der größten Erfolge der neueren Wissenschaftsgeschichte gefeiert worden. Auch seine Nachfolgeprojekte haben viele unerwartete Ergebnisse gebracht. So hat sich beispielsweise herausgestellt, dass die Gesamtzahl aller menschlichen Gene mit etwa 25.000 zwar wesentlich geringer ist als früher geschätzt, dass aber die meisten Gene durch alternatives Herausschneiden (Spleißen) von Exons viele verschiedene Proteine kodieren können (Abbildung 1). So können relativ wenige Gene eine erstaunliche funktionelle Vielfalt kodieren. Überrascht hat die Wissenschaft auch die Erkenntnis, wie vielfältig die funktionelle Bedeutung der nicht-kodierenden Abschnitte in unserem Genom ist. Diese nicht-kodierenden Bereiche machen immerhin etwa 96 Prozent des gesamten Genoms aus, und wurden früher gerne als junk-DNA bezeichnet. Inzwischen weiß man, dass von dieser nicht-kodierenden DNA sehr viele unterschiedliche Formen von RNA-Molekülen abgeschrieben werden, welche nicht in Protein übersetzt werden. Zumeist sind diese nicht-kodierenden RNA an der Steuerung von Genen beteiligt oder regulieren direkt die Menge des gebildeten Proteins. Es gibt bereits erste Ansätze, diese nicht-kodierenden RNA für Diagnose und Therapie zu nutzen [8, 9].

Neue „Werkzeuge“ in der Humangenetik

Innerhalb der vergangenen zehn Jahre haben sich wesentliche Fortschritte bei der Entwicklung neuer Methoden in der Humangenetik ergeben. Ein Teil dieser Methoden ist bereits

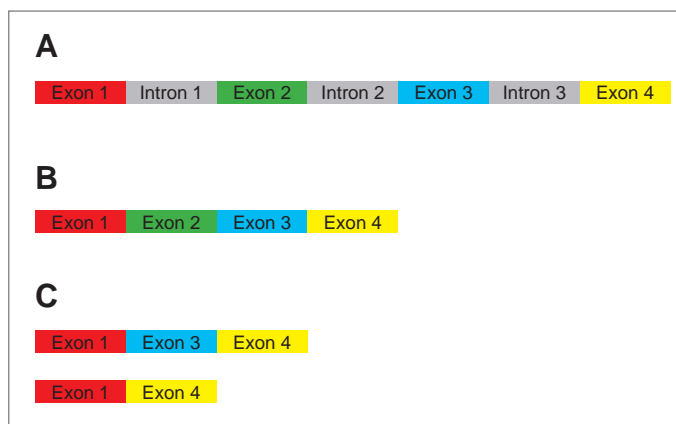


Abbildung 1: Wenig Gene – viele Proteine. Durch Herausschneiden oder Belassen von Exons aus seiner Messenger-RNA (alternatives Spleißen) kann ein Gen viele verschiedene Proteine kodieren.

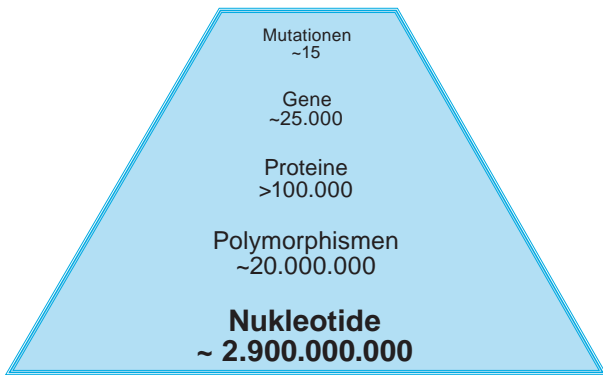


Abbildung 2: Schematische Darstellung der relativen Häufigkeiten von Nukleotiden, genetischen Varianten (vorwiegend SNP, siehe Text), Mutationen, Genen und den von diesen kodierten Proteinen im menschlichen Genom.

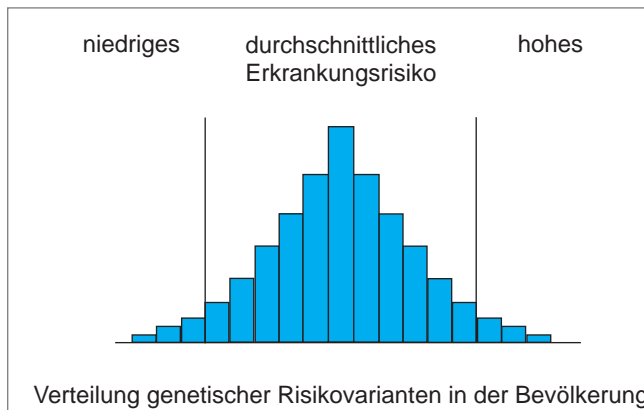


Abbildung 3: Erkrankungsrisiko für multifaktorielle Erkrankungen in der Bevölkerung. Das Erkrankungsrisiko setzt sich aus dem Verhältnis von protektiven zu krankheitsfördernden genetischen Varianten sowie dem Einfluss von äußeren Faktoren zusammen.

aufgebracht, wo sie sich mit den zu ihr komplementären Oligonukleotiden verbindet. Aus dem Farbmuster der gebundenen DNA lässt sich dann die Sequenz bestimmen. Diese Methode erlaubt es, sehr viele DNA-Abschnitte innerhalb kürzester Zeit zu sequenzieren.

Wie sinnvoll ist heute bereits Personalized Genomics?

In den vergangenen Jahren hat die Zahl der Firmen, welche Laborleistungen im Sinne von Personalized Genomics anbieten, stetig zugenommen. Versprochen wird dabei, dass jeder sein persönliches genetisches Risikoprofil, zumeist bezogen auf bestimmte Krankheiten oder Lebenssituationen, bestimmen lassen kann. In einigen Situationen sind solche Risikoprofile tatsächlich bereits sinnvoll, wie im Bereich der Pharmakogenetik. Ein Beispiel hierfür, welches bereits im klinischen Alltag Anwendung findet, sind genetische Varianten in Enzymen wie der Thiopurin-S-Methyltransferase oder der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, welche die therapeutische Sicherheit bestimmter Medikamente entscheidend beeinflussen können [10].

Bei den im Internet angebotenen Tests handelt es sich zumeist um solche, welche angeblich das individuelle genetische Risiko für so heterogene Erkrankungen wie Krebs, koronare Herzkrankheit oder Schwangerschaftskomplikationen bestimmen können. Grundlage für die angebotenen Untersuchungen sind die genetischen Varianten, welche in gewaltiger Zahl in unseren Genomen vorkommen und jeden von uns genetisch einzigartig machen. Durchschnittlich finden sich solche genetischen Varianten (zumeist handelt es sich um Nukleotidbasen-Austausche, auch single nucleotide polymorphisms = SNP genannt) alle 100 bis 300 Basenpaare, was bei einer Größe des haploiden Genoms von etwa 2,9 Milliarden Nukleotiden eine Gesamtzahl von variablen Stellen im zweistelligen Millionenbereich bei jedem Menschen ergibt (Abbildung 2). Für einen Teil der genetischen Varianten wird vermutet (oder ist bereits nachgewiesen), dass sie die Funktion von Genen verändern. Allerdings ist die Auswirkung von genetischen Varianten nicht mit der von Mutationen im klassischen Sinn zu vergleichen. Letztere sind in der Lage, allein durch ihre Anwesenheit in einem Gen eine genetische Erkrankung zu verursachen, welche man deshalb auch als monogene Erkrankung bezeichnet. Beispiele für solche monogenen Erkrankungen wären Muskeldystrophie Duchenne oder Mukoviszidose.

Genetische Varianten dagegen wirken in der Regel sehr schwach, sodass sie das Risiko für

fest in der Routinediagnostik etabliert, während andere Methoden kurz davor stehen. Letzteres gilt insbesondere für Sequenzierungsverfahren, welche genutzt werden, um die Nukleotidbasenabfolge in Genen oder anderen DNA-Abschnitten zu ermitteln. Noch bis vor wenigen Jahren wurde fast ausschließlich die Methode der Sequenzierung nach Sanger benutzt, welche nicht nur langsam, sondern auch vergleichsweise teuer ist. Bei dieser Methode wird für jede Nukleotidbasenposition ein eigener DNA-Einzelstrang synthetisiert, und dessen endständige Base farbig markiert. In einem zeitaufwändigen Verfahren muss anschließend die Länge jedes Einzelstrangs bestimmt werden, um den Abstand der jeweils endständigen Nukleotidbase von der ersten Nukleotidbase zu bestimmen. Dieses Verfahren nach Sanger wurde für das Humangenomprojekt verwendet, was mit ein Grund dafür war, dass die erstmalige Sequenzierung des menschlichen Genoms fast 13 Jahre gedauert und etwa 13 Milliarden US-Dollar gekostet hat. Seitdem wurden verschiedene neue Sequenzierungsverfahren entwickelt, welche unter dem Begriff „next generation sequencing“ zusammengefasst werden. Gemeinsam ist diesen Verfahren, dass sie im Vergleich zur Methode nach Sanger immer schneller und preiswerter werden. So wird es in Zukunft möglich sein, das

Genom eines Menschen innerhalb weniger Wochen zu sequenzieren, und dies zu Kosten von voraussichtlich weniger als 5000 Euro. In dieser Höhe liegen heute noch die Kosten für die Sequenzierung eines einzelnen mittelgroßen Gens.

Zu den zwei wesentlichsten Methoden des „next generation sequencing“ gehören die „Pyrosequenzierung“ und die „Sequenzierung mittels Hybridisierung“.

Bei der Pyrosequenzierung werden ebenfalls wie bei der Methode nach Sanger DNA-Einzelstränge synthetisiert, aber die jeweils endständige Nukleotidbase wird durch eine chemische Reaktion bereits zum Zeitpunkt des Einbaus registriert. Dadurch entfällt die Längenmessung der Einzelstränge, was einen enormen Zeitgewinn bringt. Zudem lässt sich das Verfahren der Pyrosequenzierung automatisieren, und eignet sich deshalb als Hochdurchsatzmethode.

Einen anderen methodischen Ansatz verfolgt die Sequenzierung mittels Hybridisierung, bei welcher auf einer Trägerfläche eine große Anzahl unterschiedlicher kurzer DNA-Stränge (Oligonukleotide) mit bekannter Sequenz aufgebracht werden. Die zu sequenzierende DNA wird farbig markiert und auf die Trägerfläche

Das Wichtigste in Kürze

- » Das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (GenDG), welches seit 1. Februar 2010 gilt, weitet den Bedarf an genetischer Beratung erheblich aus.
- » Das GenDG beschränkt die Indikation für pränatale Untersuchungen auf früh auftretende Erkrankungen.
- » Ärzte, welche bei ihren Patienten genetische Tests veranlassen, müssen in Zukunft dafür eine fachspezifische Beratungsqualifikation erwerben.
- » Zehn Jahre Erfahrungen im Ausland zeigen, dass die PID nur von relativ wenigen Frauen in Anspruch genommen wird, wobei die Indikationen vor allem schwerwiegende, früh auftretende Erkrankungen sind.
- » Die Erstellung eines persönlichen genetischen Risikoprofils ist bisher auf spezielle, zumeist seltene Fragestellungen beschränkt. Kommerzielle Anbieter von Personalized Genomics, welche sich in zunehmender Zahl im Internet finden, versprechen zumeist mehr als sie halten können.

eine bestimmte Erkrankung nur geringfügig senken oder erhöhen. Zur Erkrankung kommt es zumeist erst dann, wenn viele ungünstige genetische Varianten bei einem Individuum zusammentreffen, und zusätzlich noch äußere Umstände die Krankheitsentstehung fördern. Bei vielen dieser als multifaktoriell bezeichneten Krankheiten spielen äußere Einflüsse für die Entstehung eine entscheidende Rolle, und genetische Faktoren alleine können die Krankheit nicht auslösen (Abbildung 3). Ein Beispiel für eine solche multifaktorielle Krankheit ist der Diabetes mellitus Typ 2. Da sich in den Frühzeiten der Menschheitsgeschichte längere Hungerperioden und kurze Phasen mit einem ausreichenden Nahrungsangebot abwechselten, hat die Evolution besonders diejenigen genetischen Varianten bevorzugt, welche zur besseren Ausnutzung der Nahrung führen. In heutigen Zeiten, mit ständiger Verfügbarkeit von Nahrung, fördern diese genetischen Varianten Zivilisationskrankheiten wie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2. Dennoch lässt sich das Risiko für die Manifestation dieser Erkrankungen trotz unserer „diabetogenen“ genetischen Grundausstattung durch eine entsprechend bewusste Lebensweise senken. Dies zeigt, dass ungünstige genetische Varianten zwar das Risiko für eine bestimmte Erkrankung erhöhen können, aber für sich alleine genommen zumeist nicht in der Lage sind, diese Erkrankung auszulösen.

Neben dem Diabetes mellitus Typ 2, für den wir Menschen eine genetische Prädisposition besitzen, hat jeder von uns ein individuelles genetisches Risikoprofil für eine Vielzahl von multifaktoriellen Erkrankungen. Zu diesen gehören beispielsweise Tumorerkrankungen, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder atopische Erkrankungen. Dieses Risikoprofil bedeutet, dass für bestimmte Erkrankungen

eine genetische Prädisposition bestehen kann, während das Risiko für andere Erkrankungen unterdurchschnittlich niedrig sein mag. Natürlich wäre es wünschenswert, wenn die Erstellung eines umfassenden genetischen Risikoprofils heute bereits möglich wäre. Dann wäre es jedem freigestellt, ob er sein individuelles Risikoprofil wissen möchte und seine Lebensweise entsprechend anpasst. Dies würde allerdings voraussetzen, dass die auslösenden äußeren Faktoren, welche zu vermeiden sind, bereits bekannt sind. Das ist bei den meisten Krankheiten bisher nicht der Fall. Dazu kommt, dass die Wissenschaft heute erst für einen verschwindend geringen Anteil der genetischen Varianten Aussagen darüber treffen, ob sie funktionelle Konsequenzen haben und ob sie das Risiko für bestimmte Erkrankungen beeinflussen.

Aus den oben genannten Gründen würde zum jetzigen Zeitpunkt nicht einmal die komplette Sequenzierung des eigenen Genoms, mit Erfassung aller dort vorkommender Varianten, Aussagen über individuelle Krankheitsrisiken oder Präventionsstrategien zulassen. Diese Erfahrung musste auch der amerikanische Humangenetiker James Lupski machen, welcher als achter Mensch überhaupt sein gesamtes Genom sequenzieren lies. Dabei fanden sich neben mehr als 9.000 kodierenden (= den genetischen Code verändernden) genetischen Varianten auch 121 Mutationen, welche in der Lage sind, die Synthese eines bestimmten Proteins zu unterbrechen (so genannte Stoppcodon-Mutationen). Bei den meisten dieser Veränderungen ist bisher unbekannt, ob sie eine gesundheitliche Bedeutung haben, und falls sie eine solche haben, in welchem Alter mit einer Manifestation der von ihnen geförderten Erkrankung zu rechnen ist. Die Sequenzierung seines eigenen Genoms hat Professor Lupski

somit wenig Erkenntniszuwachs gebracht, aber verursacht ihm und seinen Angehörigen möglicherweise ein ungutes Gefühl, was potenzielle genetische Zeitbomben im Genom seiner Familie angeht [11].

Nicht viel größer ist die Aussagekraft, wenn, wie von verschiedenen Firmen kommerziell angeboten, nur einige wenige genetische Varianten oder Gene im Hinblick auf bestimmte Krankheitsrisiken untersucht werden. So werden beispielsweise Tests angeboten, welche das individuelle Risiko für Herzrhythmusstörungen bestimmen sollen (Zitat aus einer Online-Anzeige: „DNA + Herzschlag: testet 2 Herzschlag-Gene“). Dabei wird verschwiegen, dass sich aus einer solchen Untersuchung kein individuelles Krankheitsrisiko berechnen lässt. Das liegt darin begründet, dass sich das tatsächliche Risiko aus einer Vielzahl von genetischen Varianten zusammensetzt, von welchen die meisten noch gar nicht bekannt sind. So sind bisher mehr als 20 Gene bekannt, welche bei Herzrhythmusstörungen eine auslösende Rolle spielen können. Sehr wahrscheinlich ist die tatsächliche Zahl der an dieser Krankheitsgruppe beteiligten Gene noch wesentlich höher. Deshalb können Angebote wie das oben genannte Beispiel nicht als seriös gelten. Nicht zu Unrecht wird diese Art von genetischen Untersuchungen auch scherzhaft als „Gesundheits-Horoskop“ bezeichnet. Für den Patienten sind solche Untersuchungen im besten Fall teuer aber nutzlos, im schlimmsten Fall täuschen sie für bestimmte Erkrankungen falsch-niedrige Risiken vor und verleiten dadurch zu einer Lebensweise, welche die Gesundheit gefährdet.

Die Autorin erklärt, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten hat, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.

Das Literaturverzeichnis kann bei der Verfasserin angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Autorin

*Professor Dr. Ortrud Steinlein,
Direktorin des Instituts für Humangenetik,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Goethestraße 29,
80336 München, Telefon 089 5160-3683,
Fax 089 5160-4468, E-Mail:
Ortrud.Steinlein@med.uni-muenchen.de*