

Aktuelle Aspekte der Humangenetik

Claus R. Bartram

Wir leben in der Zeit einer biomedizinischen Revolution, die allenfalls vergleichbar ist mit der neuzeitlichen Begründung der Lebenswissenschaften in der Mitte des 19. Jahrhunderts. Diese Entwicklung wird begleitet von Erwartungen, Hoffnungen aber auch Ängsten, seien sie begründet oder nicht. Auch Experten haben das Tempo des technischen und wissenschaftlichen Erkenntniszuwachses nicht vorhergesehen. Ein Beispiel mag diese Dynamik illustrieren. Die Erstellung der Rohfassung des menschlichen Genoms 2001 hatte über tausend Wissenschaftler viele Jahre in Anspruch genommen und etwa 2,5 Milliarden US Dollar gekostet (International Human Genome Sequencing Consortium 2001). Enorme Fortschritte in der Sequenzier-Technologie ermöglichten die erste Totalsequenzierung eines individuellen menschlichen Genoms 2008 für etwa 1 Million US Dollar in zwei Monaten (Wheeler et al. 2008). Heute sind die Genome von etwa 1000 Menschen sequenziert, zu Kosten von etwa 20 000 US Dollar und unmittelbar bevor steht die neueste Generation von Sequenzier-Anlagen, die für 1000 US Dollar in wenigen Tagen das Genom eines Menschen zu analysieren erlauben und damit endgültig den Einzug dieser Technologie in den Alltag der Medizin ermöglichen werden (Metzker 2010). Auf die Implikationen dieser Entwicklung für Medizin und Gesellschaft sind wir ungenügend vorbereitet, ein breiter Diskurs über Chancen und Risiken ist somit geboten.

DNA und ihre Funktionsträger

Bevor ich auf aktuelle Aspekte der Humangenetik im klinischen Kontext eingehe, möchte ich eine kurze Standortbestimmung des Wissens um unser Genom voranstellen. Es umfasst 3,2 Milliarden Buchstaben (Nukleotide), eine Größenordnung, die uns aber nicht von anderen Lebewesen, einer Kröte etwa, unterscheidet. Auch die Anzahl der Gene, der DNA Abschnitte also, die Voraussetzung für die Synthese von spezifischen Funktionsträgern wie Proteine sind, hebt den Menschen nicht aus der Evolution heraus. Obwohl doch allgemein proklamiert wird, dass das menschliche Genom entschlüsselt sei, steht die exakte Zahl der Gene unseres Genoms noch immer nicht fest; man geht derzeit von etwa 22 000 Genen aus. Dies unterscheidet sich aber nicht so wesentlich von der Zahl von etwa 19 000 Genen, die der Fadenwurm (*C. elegans*) besitzt, der einige Millimeter groß ist, aus 959 Zellen besteht und nur wenige Tage lebt. Der Mensch mit seinen 10^{14} Zellen und vielen Jahrzehnten Lebenserwartung definiert sich also nicht durch die Zahl seiner Gene. Wie bei einer Bibliothek kommt

es weniger auf die Anzahl der Bücher, als auf ihren Gehalt an, also nicht auf die Anzahl der Gene, sondern was aus ihnen resultiert.

Hier sind nun überraschende Erkenntnisse in jüngster Zeit verzeichnet worden. Bisher ging man davon aus, dass nur etwa 1,5% unseres Genoms kodierende Funktion hat, also über die Zwischenstufe RNA in Proteine übersetzt wird. Nimmt man noch Genabschnitte hinzu, die nicht für Proteinbausteine verwendet werden sowie Steuerelemente der DNA, die für die Regulation des genetischen Informationsflusses wesentlich sind, kam man auf etwa 15% unseres Genoms mit relevantem Gehalt; der Rest wurde gerne auch als evolutionärer Müll bezeichnet. Heute weiß man, dass über 50% des Genoms transkribiert, also in RNA Moleküle umgesetzt wird (The FANTOM Consortium and RIKEN Genome Exploration Research Group and Genome Science Group 2005). Hier hat sich eine völlig neue Welt der RNA als Funktionsträger aufgetan, RNA, die also gar nicht in Proteine übersetzt wird, sondern per se regulatorisch wirkt. Dazu gehört die Gruppe der microRNAs, sehr kleine, etwa 22 Nukleotide umfassende Moleküle, die ihrerseits jeweils hunderte verschiedene Gene in ihrer Aktivität beeinflussen können (Krol et al. 2010). Eine zunehmende Zahl von Erkrankungen wird auf Störungen solcher RNA Moleküle zurückgeführt.

Schon seit längerem ist bekannt, dass die alte Annahme, 1 Gen kodiere nur jeweils 1 Protein, nicht stimmt. Die RNA eines Gens kann in Abhängigkeit vom Gewebetyp oder Entwicklungsstadium so unterschiedlich verarbeitet werden, dass aus einem Gen bis zu tausende verschiedene Proteine mit teilweise sehr unterschiedlicher Funktionen entstehen können. Über 70% der Gene sind durch solche alternativen Varianten ihrer Produkte gekennzeichnet. Störungen dieses Prozesses, der als alternatives Spleißen bezeichnet wird, sind für etwa 15% der Erbkrankheiten verantwortlich (Blencowe 2006). Es wird verständlich, welcher Gestaltungsspielraum im genetischen Informationsfluss während der Evolution eröffnet wurde, der durch den Blick auf die Genzahl nicht abgebildet wird.

Individuelle Variabilität

Ganz unerwartet waren kürzlich auch Befunde zur erheblichen interindividuellen Variabilität des menschlichen Genoms. Diese resultiert zum einen aus Unterschieden auf der Ebene einzelner Buchstaben (single nucleotide polymorphism, SNP). Ein Mensch unterscheidet sich von einem anderen in etwa jedem achthundertsten Nukleotid, je nach Lage des Unterschieds im Genom mit oder ohne damit verbundene funktionelle Konsequenzen. Etwa 15 Millionen SNPs sind beim Menschen bekannt (The 1000 Genomes Project Consortium 2010). Zum anderen variiert auch die Zahl der Kopien großer DNA Abschnitte zwischen Menschen (copy number variation, CNV), d.h. an einer bestimmten Stelle der DNA auf den Chromosomen sind nicht 2 Kopien vorhanden (eine von der Mutter, eine vom Vater), sondern nur 1 Kopie bzw. 3 oder 4 Kopien. Menschen unterscheiden sich jeweils durch die unterschiedliche Kopienzahl von 70-80 Genen, verbunden mit den daraus

resultierenden Funktionsunterschieden (Alkan et al. 2009). Man sieht es ja schon rein äußerlich: alle Menschen unterscheiden sich voneinander, sind in diesem Sinne ungleich. Die individuellen Charakteristika von DNA Sequenzen erlauben etwa auch die Ableitung des ethnischen Ursprung eines Menschen, ja sogar die Lokalisation seiner geographischen Herkunft in einem Umkreis von 100 km (Novembre et al. 2008).

Epigenetik

Eine weitere Dimension der Regulation genetischer Information wird mit dem Begriff Epigenetik bezeichnet. Hierunter versteht man die Modalitäten, unter denen DNA auf den Chromosomen überhaupt zugänglich, abrufbar wird für den Informationsfluss. Durch chemische Modifikationen können einerseits die primäre DNA Sequenz sowie andererseits bestimmte Proteine des Gerüsts, um das die DNA auf den Chromosomen gewickelt ist, sogenannte Histone, so modifiziert werden, dass der entsprechende Genort zugänglich ist für Genregulation oder nicht. Bezüglich der DNA handelt es sich um Methylierung (inaktiv) bzw. De-Methylierung (aktiv). Bei den Histonen fällt das Repertoire der Modifikationen breiter aus (Methylierung, Acetylierung, Phosphorylierung u.a.); es ist derart präzise reguliert (welche Aminosäure der Histone wird wie modifiziert), dass man in Analogie zum genetischen Code vom Histon-Code spricht (Marqueron et al. 2005). Die Modifikation beider Zielstrukturen (DNA bzw. Histone) ist aufeinander abgestimmt.

Anders als Mutationen der DNA sind epigenetische Modifikationen reversibel. Dies ist auch medizinisch bedeutsam. Beispielsweise sind etwa 15-20% aller pathologischen Veränderungen im Erbgut von Krebszellen, epigenetisch bedingt; es wurde bereits eine Gruppe von neuen Medikamenten entwickelt, die diese epigenetische Fehlprogrammierung aufheben kann. Umwelteinflüsse wie Nahrungsbestandteile, chemische Noxen, Strahlen und sogar das Sozialverhalten können zu epigenetischen Modifikationen führen (Jirtle u. Skinner 2007). So wird auch verständlich, dass sich Menschen aufgrund epigenetischer Prozesse hinsichtlich der Genaktivitäten (Genexpressionsprofile) deutlich unterscheiden können. Anders ausgedrückt: jeder Mensch teilt mit einem anderen Menschen etwa 99,8% seiner DNA Sequenz, aber 100 bis 1000 fach weniger bezüglich seines Epigenoms.

Diesen Effekt kann man gut bei eineiigen Zwillingen beobachten, die ja identische DNA Sequenzen besitzen. Je älter diese Zwillinge werden und je mehr sie in unterschiedlichen sozialen Kontexten aufwachsen (z.B. nach getrennter Adoption), desto stärker unterscheiden sich ihr Epigenom und ihre Genexpressionsprofile; man spricht von epigenetischer Drift (Fraga et al. 2005). Inwieweit auch psychosoziale Komponenten epigenetische Effekte erzielen, die eventuell sogar vererbt werden können, ist Gegenstand aktueller Forschung. Deutlich wird aber insgesamt, dass die alleinige Fokussierung auf die DNA, das Genom, eine Blickverengung wäre und die Interaktion von Genom und Umweltfaktoren für den genetischen Informationsfluss von wesentlicher Bedeutung ist.

Genetische Komplexität von Krankheiten

In der Medizin kommt eine weitere Ebene der individuellen Komplexität genetischer Regelkreise ins Spiel, weil es nicht nur um Normalfunktionen, sondern verschiedenartige Störungsformen geht. Dies wird schon bei sogenannten einfachen (monogenen) Erbkrankheiten deutlich, die auf Defekte in einem Gen basieren. Auch diese Krankheiten sind in Wirklichkeit komplexer Natur. Hierzu drei Beispiele.

Eine der häufigsten autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen ist die Cystische Fibrose (CF, Mukoviszidose), die bei einem von 2000 Neugeborenen auftritt; jeder Fünfte in unserer Bevölkerung ist Überträger dieser Krankheit. Die CF ist insbesondere durch ein sehr visköses Sekret der mukösen Drüsen charakterisiert, bedingt durch die Störung in einem Chlorid-Kanal. Dadurch kommt es zu einer Verstopfung der Atemwege, mit resultierenden Lungenentzündungen und schließlich Tod durch mangelhafte Sauerstoffversorgung. Andere Symptome betreffen die Verdauung der Nahrungsmittel in Folge einer gestörten Funktion der Bauchspeicheldrüse. Im CF Gen wurden über 1500 verschiedene Mutationen identifiziert; abhängig von der Art der jeweiligen Mutation variiert das Symptomspektrum erheblich. Man spricht von einer Genotyp-Phänotyp Korrelation. Dies reicht von schweren zu leichten Problemen der Lunge mit oder ohne Darmfunktionsstörungen bis hin zu Patienten, die gar keine Symptome an Lunge und Darm haben, jedoch unfruchtbar auf Grund einer fehlenden Anlage der ableitenden Samenwege sind. Diese Erkenntnisse haben erhebliche Implikationen für die Medizin. So müssen heute auch Gynäkologen und Urologen an diese Erkrankung denken, wenn für ein Ehepaar auf Grund einer Infertilität des Mannes eine reproduktionsmedizinische Maßnahme geplant ist, da für die Eltern das Risiko für ein Kind mit einer CF erhöht sein könnte. Das Schubladendenken wird in der Medizin zunehmend von der Erkenntnis verdrängt, dass wir es - wie der Heidelberger Internist v. Krehl schon vor 100 Jahren formulierte - nicht mit Krankheiten zu tun haben, sondern mit kranken Menschen mit ihrer je eigenen Problematik; heute findet diese ethische Einsicht ihre molekulare Begründung.

Aber auch bei ein und derselben Mutation kann in einer Familie das Symptomspektrum einer Krankheit variieren. Zum Beispiel zählen bei der Neurofibromatose (autosomal dominant vererbt, 1 auf 3000 Neugeborene) so unterschiedliche Krankheitsmerkmale dazu wie bräunliche Hautflecken, gutartige Knötchen aus Binde- und Nervengewebe (Neurofibrome), die kosmetisch sehr problematisch sind wenn sie zu Dutzenden etwa im Gesicht auftreten, sowie bösartige Erkrankungen des Gehirns und Blutsystems. Man spricht von variabler Expressivität der Symptomatik. Für die Ratsuchenden, etwa im Rahmen einer Pränataldiagnostik, wäre noch wichtiger als die Diagnosestellung per se die genaue Vorhersage der individuellen Symptomatik; diese ist aber nicht möglich. Wahrscheinlich sind weitere, derzeit noch unbekannte Gene (modifier Gene) sowie Umweltfaktoren an der individuellen Ausgestaltung des Krankheitsbildes beteiligt.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist in diesem Kontext die Penetranz, d.h. die Durchschlagskraft einer genetischen Veränderung. Nicht jede Genveränderung führt bei allen betroffenen Menschen zu einem Krankheitsausbruch. Erbliche Formen von Brustkrebs werden durch Mutationen in den Genen BRCA1 bzw. BRCA2 ausgelöst. Tritt in einer Familie eine BRCA2 Mutation auf, so haben weibliche Familienmitglieder ein 80 prozentiges Risiko für das Auftreten eines Brustkrebses (80 prozentige Penetranz), männliche aber nur ein 5 prozentiges Risiko; ein großer Unterschied trotz derselben genetischen Veränderung. An diesem Beispiel lässt sich auch gut verdeutlichen, wie wichtig die adäquate Vermittlung genetischer Risiken im klinischen Alltag ist. Man kann sagen, betroffene Frauen in einer solchen Familie haben ein 8 fach erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Männer ein 100 faches; dies suggeriert ein gewaltiges Problem für Männer. Nun hat jede Frau ohnehin ein hohes Brustkrebsrisiko (10 Prozent) und eine 8 fache Erhöhung beträgt eben 80 Prozent, während bei Männern das Brustkrebsrisiko sehr gering ist und hundertfach davon immer noch nicht viel, nämlich 5 Prozent.

Die hier angedeutete Komplexität bei monogen vererbten Krankheitsbildern gilt natürlich noch mehr für die sehr viel häufigeren multifaktoriell bedingten Erkrankungen, zu denen Volkskrankheiten wie Krebs und Herz-Kreislaufkrankungen zählen. Die meisten dieser Krankheiten basieren auf einer Mischung verschiedener, teilweise bekannter, vielfach auch unbekannter Umwelt- und genetischer Faktoren. Auch wenn die genetische Komponente vieler Erkrankungen zunehmend entschlüsselt wird, steht der 'gläserne Mensch' nach dem Motto 'Zeige mir Deine Gene und ich sage Dir wer Du bist' nicht am Horizont.

Ich möchte diese Aussage am Beispiel einer schweren Geisteskrankheit, der Schizophrenie, verdeutlichen. Über viele Jahrzehnte wurde sehr kontrovers diskutiert, ob die Schizophrenie primär genetisch bedingt ist oder durch die Umwelt verursacht wird. Heute geht man davon aus, dass beide Komponenten gleichermaßen relevant sind. Was nach einem fairen Kompromiss in der Auseinandersetzung klingt, hat eine biologische Basis. Aus Studien an eineiigen Zwillingen weiß man, dass wenn einer von ihnen schizophran wird, der andere ein etwa 46 prozentiges Risiko besitzt, ebenfalls zu erkranken. Dies ist sehr viel mehr als das Durchschnittsrisiko in unserer Bevölkerung von 1 Prozent, genetische Komponenten spielen also eine erhebliche Rolle, aber sehr viel weniger als die 100 Prozent, die man erwarten würde, wenn diese Krankheit ausschließlich genetisch determiniert wäre. Bisher wurden 5 Gene identifiziert, die mit dem Auftreten einer Schizophrenie assoziiert sind, eine sehr viel größere Zahl wird wohl zur Manifestation beitragen. Aber selbst wenn irgendwann einmal alle genetischen Komponenten bekannt wären und eine genetische Analyse bei einem Menschen Veränderungen in all diesen Genen zeigen würde, so könnte man ihm immer noch nicht sagen, ob er erkranken wird oder nicht, weil Umweltfaktoren eine so wesentliche zusätzliche Rolle spielen. Diese Erkenntnis gilt nicht nur für Krankheiten, sondern insbesondere auch für Charaktereigenschaften, sexuelle Präferenzen und andere soziale Verhaltensweisen eines Menschen, die allesamt genetisch grundiert aber nicht ausschließlich genetisch determiniert sind und insofern auch nicht rein genetisch verstanden bzw. diagnostiziert oder prognostiziert werden können.

Prädiktive Diagnostik

Die Molekulargenetik erlaubt erbliche Dispositionen für eine wachsende Zahl von Krankheiten zu identifizieren. Die Erkennung solcher Anlagen bei (noch) Gesunden wird als prädiktive oder präsymptomatische Diagnostik bezeichnet. Es gibt Krankheiten, bei denen diese Diagnostik eine sehr hohe Voraussagekraft besitzt und Anlageträger zu nahezu 100 Prozent im Laufe ihres Lebens erkranken werden. Für die allermeisten derzeit zur Verfügung stehenden genetischen Marker gilt dies aber in einem sehr viel eingeschränkteren Maß, sodass die klinische Relevanz derartiger Analysen nicht erkennbar ist.

Im medizinischen Alltag fest etabliert ist die prädiktive Diagnostik einer Reihe erblicher Formen neurodegenerativer Erkrankungen sowie Tumordispositionen. Die Chorea Huntington ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die meistens um das 40. bis 45. Lebensjahr ausbricht, mit einer Bewegungsunruhe (Veits Tanz) und psychischen Störungen einhergeht und nach einem Zerfall der Persönlichkeit etwa 10 bis 15 Jahre später zum Tode führt. Der genetische Defekt besitzt eine nahezu 100 prozentige Penetranz, eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Die Frage, ob man bei einer derartigen Situation überhaupt eine prädiktive Diagnostik bei derzeit gesunden Familienangehörigen anbieten darf, kann mit ja beantwortet werden, falls der Betreffende weiß, auf was er sich einlässt. Es ist gut nachzuvollziehen, dass einige Menschen auf den Test verzichten, weil sie besser mit dem Status der Ungewissheit zu Recht kommen, andere möchten Gewissheit haben, weil sie davon ihren Kinderwunsch oder ihre Berufswahl abhängig machen möchten. In einer genetischen Beratung kommen aber noch weitere, nicht so offensichtliche Aspekte zur Sprache. Beispielsweise paradoxe Reaktionen: ein Gentest gibt Entwarnung, dennoch befällt den Betroffenen eine Depression, etwa weil er Schuldgefühle entwickelt (warum bin ich nicht betroffen aber andere Angehörige?); oder umgekehrt, ein Ratsuchender bekommt seine Anlageträgerschaft mitgeteilt und ist eher erleichtert, weil er mit der Gewissheit - auch einer negativen - besser leben kann als mit dem Damoklesschwert der Ungewissheit.

Sodann findet prädiktive Diagnostik ja stets vor einem Familienhintergrund statt, d.h. es geht nicht nur um das Recht auf Wissen und Nichtwissen des jeweils Ratsuchenden, sondern auch seiner Angehörigen. Wenn etwa die Großmutter väterlicherseits an Chorea Huntington erkrankt ist, der gesunde Enkel sich testen lassen möchte, der gesunde Vater aber keine Kenntnis von seinem Genotyp haben will, besteht ein Konflikt, der möglichst vor einer Genanalyse des Enkels gelöst werden sollte. Denn die Diagnostik einer Anlageträgerschaft würde auch bedeuten, dass der Vater ebenfalls betroffen ist und demnächst erkranken wird. Schließlich sprechen wir in der Beratung auch noch einen ganz anderen Aspekt an, das Thema Lebensversicherung. Vielleicht ist es ja doch ratsamer, sich vor der

Testung versichern zu lassen, damit hinterher keine Probleme entstehen, auch wenn das Gendiagnostikgesetz hier eine Hürde aufgebaut hat.

Lege artis basiert prädiktive Diagnostik auf einer Trias von umfassender, interdisziplinärer Beratung gefolgt von der Testung und anschließendem Nachsorgeprogramm. Im Falle der Chorea Huntington sind neben den Humangenetikern auch Neurologen und Psychotherapeuten involviert. Es hat sich gezeigt, wenn man den Gentest ohne ausführliche Beratung Familien mit Chorea Huntington anbietet, dass etwa 80 Prozent der Angehörigen sich testen lassen möchten; nach adäquater Beratung sinkt die Zahl auf etwa 20 Prozent.

Die Situation ist anders bei der Gruppe von erblichen Tumordispositionen, bei denen es Präventivprogramme zur Vermeidung oder frühzeitigen Diagnostik mit nachfolgend vielversprechender Therapie gibt. In diesen Fällen sprechen sich über 90 Prozent der Familienangehörigen für eine prädiktive Diagnostik aus. Während die allermeisten der 450 000 Krebserkrankungen, die jedes Jahr neu in Deutschland auftreten, sporadisch entstehen und auf der Akkumulation vieler genetischer Läsionen im Laufe des Lebens beruhen, basieren etwa 7 Prozent aller Tumore wesentlich auf einem Gendefekt, der von Ei- oder Samenzelle der Eltern vererbt wurde. Dies betrifft wegen der großen Zahl von Krebserkrankungen aber doch zehntausende Menschen jährlich. Erbliche Tumore treten im Durchschnitt früher auf als die entsprechenden sporadischen Malignome. Zudem findet sich der jeweilige Gendefekt ja in allen Körperzellen dieser Menschen; hieraus resultiert stets ein Risiko für mehrere Tumorarten.

Für den schon erwähnten erblichen Brustkrebs, bei dem die Gene BRCA1 und BRCA2 eine besondere Rolle spielen, bedeutet das, dass Frauen mit einer Mutation in einem dieser Gene ein bis zu 80 prozentiges Risiko für Brustkrebs, aber auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs besitzen (etwa 60 Prozent bezüglich BRCA1, 20 Prozent bei BRCA2 Mutationen). Eine leicht erhöhte Risikokonstellation ergibt sich auch für andere Krebsarten. Brustkrebs ist mit 48 000 neuen Fällen pro Jahr in Deutschland der häufigste Tumor von Frauen. Auch wenn erblicher Brustkrebs nur etwa 5-7 Prozent davon ausmacht, sind doch mehrere Tausend Frauen jedes Jahr betroffen. Auch hier erfolgt vor der Testung eine interdisziplinäre Beratung durch Fachärzte für Gynäkologie, Psychotherapie und Humangenetik. Anders als bei der Chorea Huntington existieren aber Präventivprogramme. Praktisch stehen zwei Strategien im Vordergrund. Zum einen können engmaschige Kontrollen beim Frauenarzt (halbjährlich) und Bildgebungsverfahren wie Mammographie und Kernspintomographie (jährlich) Tumore so rechtzeitig erkennen, dass sie mit großer Chance auf Heilung therapiert werden können. Der andere Weg ist zwar noch sicherer, aber auch mit einem erheblich größeren Eingriff in das Selbstwertgefühl einer Frau verbunden: die prophylaktische Abnahme beider Brüste bzw. auch Eierstöcke, um damit das Gewebe, was potentiell entartet, weit möglichst zu entfernen. Diese Entscheidung muss besonders gut überlegt sein. Dabei spielt auch die Familienplanung eine Rolle. Eine 30 jährige Frau mit einer solchen Anlage möchte vielleicht vorrangig wissen, wie hoch das Risiko in den nächsten 5 Jahren ist, an Brustkrebs zu erkranken. Beträgt dies zum Beispiel 4-5

Prozent, versucht sie eventuell zunächst den Kinderwunsch zu realisieren und stellt den operativen Eingriff zurück. In Deutschland entscheiden sich derzeit bei steigender Tendenz etwa 15-20 Prozent der Frauen für die chirurgische Option einer Prophylaxe, in den Niederlanden wird dieses Verfahren häufiger gewählt (40-50 Prozent). Bemerkenswert ist auch, dass die Kenntnis des molekularen Pathomechanismus dieser Form von erblichem Brustkrebs, ein DNA Reparaturdefekt, zur Entwicklung einer neuen, spezifisch gegen diesen Defekt gerichteten Medikamentenart, den PARP-Inhibitoren, geführt hat, die sich in ersten klinischen Studien als sehr erfolgversprechend bei der Therapie dieser Tumorart erwiesen haben.

An dieser Stelle sei nachdrücklich betont, welche enormen Fortschritte die Molekulargenetik für die Medizin bereits erbracht hat. Dies betrifft die Aufklärung der Pathomechanismen, die Diagnostik und Subklassifikation von Krankheiten, sowie Verbesserungen von Prognose und Prävention. Auch neue therapeutische Ansätze haben sich wie oben erwähnt hieraus bereits ergeben, wenngleich die therapeutischen Fortschritte in der Medizin ganz überwiegend mit größerem zeitlichem Abstand erzielt werden und eher in Dekaden als Jahren bemessen sind.

Anders als bei den oben genannten, relativ wenigen monogen bedingten Krankheitsdispositionen mit hoher Penetranz und Aussagekraft ist die klinische Relevanz der sehr viel größeren Zahl genetischer Marker mit geringer Penetranz sehr limitiert. So wurden für eine entzündliche Darmerkrankung, den Morbus Crohn, bisher über 70 Stellen im Genom lokalisiert, die mit dieser Krankheit assoziiert sind; alle erhöhen das absolute Krankheitsrisiko nur geringfügig (Franke et al. 2010). Ein bekannter Vertreter dieser Gruppe ist das CARD15 Gen; zwar erhöht eine bestimmte genetische Variante das Risiko an Morbus Crohn zu erkranken um das 40 fache, ausgedrückt in absoluten Zahlen ergibt sich aber ein Zusatzrisiko von lediglich 3 Prozent.

Diese Studien benötigen enorm große Fallzahlen, um überhaupt einen Effekt nachweisen zu können; zudem ließen sich viele Ergebnisse nicht reproduzieren. Auch wenn solche Befunde wissenschaftlich interessant sind und zum Verständnis der Krankheitsentwicklung beitragen, eventuell auch Zielstrukturen für mögliche künftige Therapien identifizieren, so bleibt ihr praktischer Nutzen derzeit fraglich. Dennoch werden solche Tests heute schon angeboten, teilweise sogar ohne überhaupt eine seriöse Basis, wie etwa Risikoanalysen für Osteoporose, Bluthochdruck, Entgiftungsfähigkeit, Suchtverhalten oder Anti-Aging-Profile. Auf diesem Gebiet spielen direct-to-consumer (DTC) Tests eine besondere Rolle, die sich beispielsweise über das Internet direkt, d.h. unter Umgehung ärztlicher Beratung, an potenzielle Kunden wenden und für derartige Untersuchungen werben (Murray et al. 2010). Solche Aktivitäten sollten vom Gesetzgeber verboten werden.

Totalsequenzierung des Genoms

Die raschen Fortschritte in der Sequenzieretechnologie erlauben es in naher Zukunft zu relativ geringen Kosten (1000 US Dollar) innerhalb weniger Tage das komplette Genom eines Menschen zu charakterisieren. Auch wenn neben der reinen Sequenzierleistung die bioinformatische Auswertung der enormen Datensätze ein nicht zu unterschätzender Zusatzfaktor bedeutet und Sequenzier- wie auch Auswertungsfehler noch ein großes Problem darstellen, so ist doch abzusehen, dass diese Technologie, sei es in Form der kompletten Genomanalyse oder der Sequenzierung von spezifischen Abschnitten (z.B. die Analyse aller kodierten Teile, Exomsequenzierung), Einzug in den klinischen Alltag finden und konventionelle molekulargenetische Verfahren ersetzen wird (Bonetta 2010, Ormond et al. 2010). Aktuell werden im Bereich der Forschung komplette Genome von tausenden Menschen analysiert, etwa um sich einen Überblick zum normalen Aufbau des menschlichen Genoms und seinen ethnischen Varianten zu verschaffen oder um alle krankheitsrelevanten Veränderungen in Tumoren von Krebspatienten zu identifizieren. Schon heute zeichnen sich aus diesen internationalen Projekten bedeutsame Erkenntnisgewinne ab.

Allerdings bleiben in Bezug auf die klinische Anwendung wesentliche Fragen offen. So setzt jedwede diagnostische Maßnahme in der Medizin eine adäquate Information des Patienten über das Ziel der Untersuchung und mögliche Ergebnisse sowie ihre Bedeutung voraus (informed consent). Gerade in Bezug auf eine prädiktive Diagnostik gesunder Menschen werden wie oben beschrieben hohe Maßstäbe gesetzt. Wie soll dies aber bei einer Totalsequenzierung gelingen? Eine Vorabklärung über alle möglichen, mehr oder weniger relevante Befunde, die den Betroffenen erwarten können, ist nicht möglich. Die Aufklärung darüber, dass man nicht aufklären kann, wäre eine Farce. Oder soll man erst im Anschluss an die Analyse über die im Einzelfall identifizierten, genetisch determinierten Risiken informieren? Man geht davon aus, dass jeder Mensch etwa 100 solcher Anlagen besitzt; die Folge wäre ein tagelanger Aufklärungsprozess, der sogar noch recht oberflächlich ausfallen müsste (Ormond et al. 2010). Selbst wenn man vorab die Datenauswertung auf spezifische, krankheitsbezogene Fragestellungen beschränkt (z.B. Krebs, Herz- Kreislauferkrankungen), so fallen bei der Sequenzierung natürlich auch Daten an, die mit der eigentlichen Fragestellung nichts zu tun haben, aber dennoch relevant für den Patienten hinsichtlich Krankheitsdisposition oder Familienplanung sein könnten. Wie geht man mit dieser Überschussinformation um?

Techniken zur umfassenden Genomanalyse könnten auch zu ganz neuen Einstellungen hinsichtlich der Familienplanung führen. Wir alle besitzen dutzende von Krankheitsanlagen, die nicht zum Krankheitsausbruch führen, wenn sie nur in einfacher Kopie (heterozygot) vorliegen, wohl aber wenn beide Kopien betroffen sind. Wäre also ein umfassendes Heterozygotenscreening beider Partner vor der Familienplanung anzustreben, damit die spezifischen Risikokonstellationen dieser Partnerschaft bezüglich ihrer Kinder festgestellt werden kann? Sollte man einen solchen

Diagnostikwunsch im Einzelfall zulassen oder diese Art der Diagnostik sogar flächendeckend propagieren?

Schließlich ist auch der Datenschutz auf diesem Gebiet von besonderer Relevanz. Je mehr Schnittstellen es bei diesen Untersuchungen gibt (Arzt mit Kenntnis der klinischen Daten; molekularbiologisches Labor, das die Sequenzierung vornimmt; Bioinformatikteam, das Sequenzierbefunde interpretiert), umso größer ist die Gefahr missbräuchlicher Datenverwertung. Ist es deswegen sinnvoll, derartige Analysen auf eine begrenzte Anzahl von spezialisierten Zentren in Deutschland zu beschränken oder nicht? Schutzmechanismen werden ohnehin nur begrenzt wirksam sein können wie das illegale Durchbrechen des so stark geregelten Bankgeheimnisses in jüngster Zeit gezeigt hat.

All diese Punkte sind weder auf Expertenebene noch gar auf breiterer Gesellschaftsebene angemessen erörtert und bewertet worden, ein Diskussionsprozess, der auf verschiedenen Ebenen mit Vorrang in Gang gesetzt werden sollte, wenn wir nicht von der Macht des Faktischen überrollt werden wollen. In diesem Sinne hat das Marsilius Kolleg der Universität Heidelberg in diesem Jahr ein Projekt zu den Konsequenzen der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms auf den Weg gebracht, in dem eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe Lösungsvorschläge erarbeiten wird.

Kritik am Gendiagnostikgesetz

Über viele Jahre war von verschiedenen Seiten, insbesondere der Humangenetik, die Forderung nach einer gesetzlichen Regelung erhoben worden, um Fehlentwicklungen auf dem rasch wachsenden Markt molekulargenetischer Tests einzudämmen und allgemein verbindliche Rahmenbedingungen zu definieren. Leider erfüllt das ab Februar 2010 gültige Gendiagnostikgesetz (GenDG) diese Erwartungen nicht, ja es erzeugt mehr Probleme als solche zu lösen. Positiv zu vermerken ist, dass die genetische Diagnostik unter einen Arztvorbehalt gestellt wird und die Einleitung derartiger Untersuchungen mit einer medizinischen Indikation begründet werden muss. Auch viele in der Praxis bewährte Verfahrensweisen humangenetischer Diagnostik und Beratung werden im Gesetz verbindlich festgeschrieben, insbesondere auf dem Gebiet prädiktiver Diagnostik. Aber die Kritikpunkte überwiegen.

So kommt es durch die Festlegung in §3, dass auch Proteinanalysen (nicht nur die DNA und RNA Diagnostik) unter dieses Gesetz fallen, zu einer unangemessenen Ausweitung des Geltungsbereiches des Gesetzes. Da in §10 vor jeder genetischen Diagnostik eine genetische Beratung eingefordert wird, führt dies unweigerlich zu einer Inflationierung der Notwendigkeit einer genetischen Beratung, weit über den ohnehin großen Bedarf hinaus. Nun stellt aber die genetische Beratung nach den Kriterien der Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer eine spezifische Leistung dar, die durch die Qualifikation zum Facharzt für Humangenetik einschließlich intensiver

praktischer Laborerfahrung über 5 Jahre erworben wird. Für die auch wesentlich durch das Gesetz mitverursachte Flut anstehender genetischer Beratungen reicht die existierende Zahl der Humangenetiker aber nicht aus. Deshalb wird in §7 eine neue Qualifikationsebene eingeführt, nämlich Fachärzte anderer Gebiete, die sich für Genetische Beratung qualifiziert haben. Um diese Forderung durchsetzen zu können, wurde vom Gesetzgeber ein beispielloser Eingriff in das Selbstverwaltungsrecht der Ärzteschaft vorgenommen und eine Gendiagnostikkommission (GEKO) am Robert Koch Institut eingerichtet (§23), die Richtlinien zur Umsetzung des Gesetzes im Laufe des Jahres 2011 verabschieden soll. Diese Kommission ist heterogen zusammengesetzt, Mediziner sind in der Minderheit.

Eine Richtlinie zur genetischen Beratung wurde kürzlich vorgestellt. Sie sieht für Fachärzte anderer Fachgebiete eine Zusatzqualifikation von 10 praktischen Übungen und 72 Fortbildungsstunden vor sowie eine abschließende Prüfung. Danach hat ein solcherart qualifizierter Arzt in seinem Fachgebiet die gleichen humangenetischen Befugnisse wie ein Facharzt für Humangenetik. Hier wird mit dem Begriff 'genetische Beratung' Etikettenschwindel betrieben und ein Problem (zunehmender Bedarf an genetischer Beratung) pro forma gelöst, um den Preis einer Humangenetik-light, die mit der allseits eingeforderten qualifizierten genetischen Beratung kaum etwas zu tun hat. Durch das Gesetz wird somit eine konkurrierende Richtlinienkompetenz aufgebaut (Ärztammer versus GEKO), die jetzt schon zu Konflikten führt, die völlig überflüssig sind.

Zweifelsohne sollte allen Ärzten noch mehr humangenetische Kenntnisse vermittelt werden, etwa durch Fortbildungsveranstaltungen. Dies würde ihnen dann auch erlauben, besser abzuschätzen, welche Inhalte sie in einem Arztgespräch selber vermitteln können und wann eine genetische Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik indiziert ist, die durch den Patienten natürlich ohnehin auf seinen Wunsch hin in Anspruch genommen werden kann. Insbesondere genetische Beratungen im Kontext prädiktiver genetischer Diagnostik sollten einem Humangenetiker vorbehalten bleiben, wie es die einschlägige Richtlinie der Bundesärztekammer auch vorsieht (Bundesärztekammer, 2003). Parallel hierzu sollte auch die Bevölkerung in größerem Umfang über die Möglichkeiten und Grenzen genetischer Analysen fortlaufend informiert werden; dies betrifft insbesondere die Schulen.

Ein anderer gravierender Fehler des Gesetzes besteht in der Forderung (§12), genetische Untersuchungsergebnisse nach 10 Jahren zu vernichten. Dieses Ansinnen ist nicht realisierbar, denn ein entsprechender Befund wird ja nicht nur im durchführenden Labor aufbewahrt, sondern hat Eingang in Krankenakten, Briefe an überweisende Ärzte und betroffene Patienten erfahren, ist also irreversibel weitergegeben worden. Und warum sollte eine solche Vernichtung überhaupt erfolgen? Die Humangenetik hat es ja regelhaft mit Problemen zu tun, die in Familien generationsübergreifend von Bedeutung sind und Jahrzehnte später relevant werden können. Insofern macht auch §13 keinen Sinn, in dem im Regelfall die sorgfältige Vernichtung der genetischen Proben nach der Analyse gefordert wird.

Andere Problemfelder wie die Herausforderungen durch die Möglichkeit der Totalsequenzierung des menschlichen Genoms, die sich hieraus ergebende Möglichkeit systematischer Heterozygotenuntersuchungen im Hinblick auf gesundheitliche Risiken für Kinder untersuchter Personen oder die zunehmende Zahl von direct-to-consumer Tests werden im Gesetz hingegen nicht oder nicht angemessen berücksichtigt.

Nicht nur die Ärzteschaft sondern auch die Nationale Akademie der Wissenschaften (Leopoldina) und weitere Wissenschaftsakademien fordern daher dringlich eine umfassende Überarbeitung des Gesetzes. Sie haben diese Notwendigkeit in Bezug auf die prädiktive genetische Diagnostik in einer Stellungnahme umfassend begründet (Nationale Akademie der Wissenschaften 2010).

Schlussbemerkungen

Die Humangenetik gehört bei allen technischen Aspekten in Labordiagnostik und Forschung ihrem Wesen nach klinisch zur sprechenden Medizin. Es geht in der Beratung mit Patienten oder Ratsuchenden um Informationsvermittlung und, auf einer nächsten Ebene, die Etablierung eines Wissens bei dem Patienten, aus dem er schließlich aus eigenem Urteil eine für ihn angemessene Entscheidung treffen kann. Diese Arzt - Patienten Beziehung ist nicht durch Internetangebote zu ersetzen, wohl aber zu ergänzen. Sie ist auch keine 'Geschäftsbeziehung', weshalb der gegenwärtige Ökonomisierungsjargon in der Medizin, nach dem Patienten wie Kunden behandelt werden, die Sache verfehlt. In der Humangenetik, wie auch in anderen Gebieten der Medizin, erleben wir gegenwärtig eine Leistungsexplosion, die uns in Medizin und Gesellschaft zur Prioritätensetzung verpflichtet, wenn wir die Fortschritte denen zu Gute kommen lassen wollen, die ihrer bedürfen und nicht nur den wenigen, die sie sich leisten können. Darüber hinaus stellen uns technische Neuerungen wie die Totalsequenzierung des Genoms vor völlig neue Herausforderungen. Der Diskurs hierzu hat in unserer Gesellschaft gerade erst begonnen. Das hierbei gebotene Augenmaß reflektiert Friedrich Dürrenmatt in seinem 'Dramaturgischen Rat':

Wer den falschen Zug bestieg,
mag in ihm zurückrennen,
er erreicht doch,
wohin er nicht wollte.

Wir sollten nicht auf Züge aufspringen, die uns auf das medizinische Abstellgleis bringen.

Literatur:

Alkan C, Kidd JM, Marques-Bonet T, et al., Personalized copy number and segmental duplication maps using next-generation sequencing, *Nature Genet.* 41: 1061-1076, 2009

Blencowe BJ. Alternative splicing: new insights from global analyses. *Cell* 126:37-47, 2005

Bonetta L. Whole-genome sequencing breaks the cost barrier. *Cell* 141: 917-919, 2010

Bundesärztekammer. Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch. Ärzteblatt* 100: A 1297-1305, 2003

Fraga MF, Ballestar E, Paz MF et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 102: 10604-10609, 2005

Franke A, McGovern DP, Barrett JC et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nature Genet.* 1118-1125, 2010

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001

Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature Rev. Genet.* 8: 253-262, 2007

Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nature Rev. Genet.* 11: 597-610, 2010

Marqueron R, Trojer P, Reinberg. The key to development: interpreting the histone code? *Curr. Opin. Genet. Develop.* 15: 163-176, 2005

Metzker ML: Sequencing technologies - the next generation. *Nature Rev. Genet.* 11. 31-46, 2010

Murray ABV, Carson MJ, Morris CA, Beckwith J. Illusions of scientific legitimacy: misrepresented science in the direct-to-consumer genetic testing market place. *Trends Genet.* 26: 459-461, 2010

Nationale Akademie der Wissenschaften. Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention. Berlin, 2010.

Novembre J, Johnson T, Bryc K, et al. Genes mirror geography within Europe. *Nature* 456: 98-101, 2008

Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altmann RB, Ashley EA, Greely HT. Challenges in the clinical application of whole genome sequencing. *Lancet* 375: 1749-1751, 2010

The FANTOM Consortium and RIKEN Genome Exploration Research Group and Genome Science Group. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science* 309: 1559-1563, 2005

The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 467: 1061-1073, 2010

Wheeler DA, Srinivasan, Egholm M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 452: 872-876, 2008