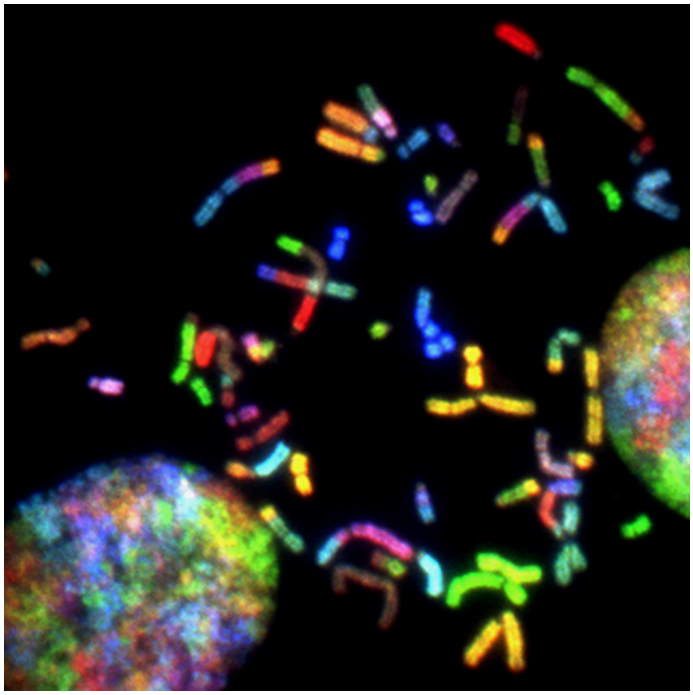
Gendiagnostik: Technik stößt an Grenzen des medizinisch Sinnvollen

Der rasante Fortschritt bei den Sequenziertechnologien beflügelt die Phantasie der biomedizinischen Forscher. Was vor wenigen Jahren utopisch klang, halten Experten mittlerweile für wahrscheinlich: In absehbarer Zeit scheint es möglich, das menschliche Erbgut in Minutenschnelle zu sequenzieren, auf einem kleinen Apparat zu speichern und maschinell auszulesen. Doch ist medizinisch sinnvoll, was technisch machbar ist?

Während Grundlagenforscher und Technologieanbieter Zuversicht verbreiten, dämpfen Humangenetiker und Kliniker die Hoffnungen auf eine genombasierte Medizin. Der Weg der Gen(om)diagnostik in die klinische Routine ist weit, erste kommerzielle Gentests für monogene Krankheiten sind die Ausnahme von der Regel. Wohl auf absehbare Zeit medizinisch sinn- und zwecklos: die prädiktive Gendiagnostik von Volkskrankheiten.

It's the regulation, stupid!



Symbolbild: Vom Human-Genom ist gerade mal eine Hälfte funktional bekannt. Weniger als zwei Prozent der DNA (Exom) kodieren für Proteine.
© National Cancer Institute I unsplash.com

Die jüngsten Veröffentlichungen der internationalen Genomforschung (https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.encodeproject.org/ENCODE/ und www.1000genomes.org//) haben viele Forscher ernüchtert. Allein in den nichtcodierenden Bereichen des Erbguts, vormals „Müll-DNA" genannt, entdeckten Forscher vier Millionen Schalter.

Immer klarer wird, dass die rund 22.000 menschlichen Gene einer noch viel komplexeren Regulierung unterliegen als gedacht. Vom Human-Genom ist gerade mal eine Hälfte funktional bekannt. Weniger als zwei Prozent der DNA (Exom) kodieren für Proteine. Die große, offenbar nicht nutzlose Masse der DNA liegt außerhalb von Genen und gilt zu großen Teilen als terra incognita.

Was dies für die Gendiagnostik bedeutet? Der Weg in eine klinische Routine-Gendiagnostik liegt in weiter Ferne, darin sind sich unabhängige Experten einig. Gendiagnostische Verfahren scheinen nach Lage der Dinge allenfalls bei monogenen Krankheiten und pharmakogenetischen Anwendungen medizinisch sinnvoll zu sein, gängige Praxis sind sie noch lange nicht (vgl. Harper, A.).

Genomsequenzierung auf Grundlagenforschung beschränkt

Genomsequenzierung findet derzeit in der Grundlagenforschung statt. Aktuell, so Karl J. Lackner, Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Uni Mainz, bei der öffentlichen Anhörung des Ethikrates im März 2012, bringe eine ungezielte Sequenzierung des gesamten Genoms keinen medizinischen Nutzen.

„Solange wir nicht verstehen, wie bestimmte Gene Risiken beeinflussen, nutzt uns das herzlich wenig, wenn wir wissen, dass wir ein mäßig erhöhtes genetisch bedingtes Risiko haben."

Ähnliches gelte, so der Humangenetiker Karsten Held, für die pränatale Diagnostik: „Je größer die Auflösung, desto größer wird der Albtraum des genetischen Beraters. Egal auf welcher Ebene wir uns befinden, wir haben folgendes Problem: Je mehr

Informationen wir haben, desto schwieriger wird es, das zu vermitteln."

Technologische Entwicklung im Rekordtempo

In den vergangenen fünf Jahren haben sich die Sequenziertechnologien in revolutionärem Tempo entwickelt, darin sind sich alle Fachleute einig. Schon ist vom 1.000-Dollar-Genom die Rede, und der Trend zur weiteren Miniaturisierung und Kostendegression wird sich nach Meinung der Fachwelt fortsetzen.

Das Next Generation Sequencing (NGS) löst in den Forschungslaboren gerade die von Frederick Sanger in den 80er-Jahren entwickelte DNA-Sequenzierung ab. Im Grunde miniaturisieren und optimieren die Hochdurchsatz-DNA-Analyseverfahren die bekannten Technologien, was eine hoch-parallele Durchführung der individuellen Sequenzierreaktionen ermöglicht. Die Sequenzierleistung beträgt mittlerweile 10^7 bis 10^{10} Basen pro Tag und System und übertrifft die bisherige Technik um einige Größenordnungen.

NGS-Geräte können inzwischen vier menschliche Genome in zwei Wochen vergleichend sequenzieren, ohne Auswertung der Daten. Für ein präzises Ergebnis halten Experten es jedoch für notwendig, dass eine bestimmte Base im Sequenzierprozess 100 Mal gelesen wird. Dadurch verringert sich die Durchsatzrate wiederum. Den Markt dominieren drei Anbieter mit unterschiedlichen, grundsätzlich vergleichbaren Technologien. Hinzu kommt in jüngster Zeit der neue Ansatz der Einzelmolekülsequenzierung.

Norwegisches Pilotprojekt: erbgutweite Tumoranalyse

In der Grundlagen-Forschung spielen diese neuesten Sequenziertechniken schon heute eine sehr große Rolle und helfen beispielsweise bei der molekularen Erklärung von Erkrankungen oder auch bei der Detektion von Mikroben wie bei der EHEC-Epidemie. Die zielgerichtete Betrachtung von mehreren hundert Tumorgenen eines Tumors wird bereits an Onkologie-Zentren in den USA praktiziert. In Norwegen startete jüngst ein Pilotprogramm, das die erbgutweite Tumoranalyse ins nationale Gesundheitssystem einbindet (vgl. Theurillat, Jean-Philippe). Von der genetischen Entschlüsselung des Tumors erhofft man sich die Heilungschancen bei Krebs zu erhöhen.

Noch aber kranken die NGS-Technologien an einem „massiven Falsch-positiv-Problem" (vgl. Timmermann, Bernd). Jeder der Ganz-Genom-Sequenzierer produziert jeweils eigene Fehler, die schwierig zu quantifizieren, generell aber für medizinische Zwecke zu hoch seien. Fehlerquoten von bis zu einem Prozent werden genannt.

Hoffnung für monogenetische Krankheiten

Weitreichende Folgen für Forschung und Krankenversorgung von Ein-Gen-Krankheiten versprechen sich Experten von der Genomsequenzierung. Sie erleichtert und verbilligt die Aufklärung der molekularen Ursachen monogener Defekte (vgl. z. B. Neuromics-Projekt der Uni Tübingen). Diese können in bis zu zwei Dritteln aller menschlichen Gene zu monogenen Krankheiten führen.

Anders als die multifaktoriellen gelten monogene Krankheiten als selten; zusammengenommen aber ergeben sie nach Hans-Hilger Ropers vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik eine sehr große Zahl. Drei bis vier Prozent aller Neugeborenen kommen Ropers zufolge mit einer monogenen Krankheit zur Welt. 7.000 dieser monogenen Krankheiten sind aufgeklärt, die auf Defekte in rund 3.000 Genen zurückzuführen und schwer detektierbar seien. Für 500 davon sind begleitende Therapien möglich. Man nimmt an, dass ein Drittel bis zur Hälfte der Ein-Gen-Krankheiten bekannt ist.

Brave new world in den USA

In den USA für rund 400 Euro erhältlich, hierzulande verboten ist ein Heterozygoten-Universaltest auf 448 autosomal-rezessive Erbkrankheiten, der sich an Risikopaare mit Kinderwunsch richtet, die ausschließen möchten, dass sie Überträger einer seltenen, aber schweren Erbkrankheit sind. In Deutschland lehnen Fachgesellschaften den Test ab.

Bei Ein-Gen-Krankheiten treten in besonderem Maße die ethischen Fallstricke einer Gendiagnostik zutage. Sie haben meist ein hohes Wiederholungsrisiko, sind sehr schwerwiegend und treffen Familien mit der Wucht des Schicksals. Dies wurde erneut bei einer öffentlichen Diskussion der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften im September dieses Jahres deutlich.

Unabdingbare Trias: Beratung - Diagnostik - Beratung

Für Humangenetiker wie Karsten R. Held, Ärztlicher Leiter des Zentrums für Humangenetik in Hamburg, ist die Gendiagnostik nur akzeptabel nach dem Prinzip „Beratung - Diagnostik - Beratung". Denn mit der zunehmenden technischen Sensitivität der

Tests werden Fehldiagnosen wahrscheinlicher und Daten schwerer interpretierbar. Fortschritte in der Krankheitsprädiktion seien zudem mithilfe epigenetischer Untersuchungen und dem Nachweis neuer Biomarker zu erwarten, die nicht nur die genetische Grundausstattung, sondern vor allem die Genaktivität ins Visier nehmen.

Der Einsatz von NGS ist deshalb nach Expertenmeinung nur im engen Zusammenspiel mit Ärzten sinnvoll, die über Spezialwissen für bestimmte Erkrankungen und Syndrome verfügen. Dies könnte dem Patienten mit einer seltenen Erkrankung eine Odyssee von Arztbesuchen ersparen oder abkürzen.

Im Fall monogener Erkrankungen stellt sich oft die Kernfrage: Warum diagnostizieren, wenn die kausale Therapie bei vielen (noch) fehlt? Als bioethischer Modellfall, an dem sich viele ethische Dilemmata humangenetischer Diagnostik durchdeklinieren lassen, gilt die monogene unheilbare autosomal dominant vererbte Chorea Huntington, deren pränatale Diagnose das deutsche Gesetz aber verbietet, weil sich die Erkrankung spät, also im Erwachsenenalter manifestiert, wie auch familiärer Brustkrebs.

Erfolge bei der Krankheitsvorhersage durch Gentests gibt es nach Angabe von Experten bisher nur in den seltenen Fällen, in denen nur einzelne oder wenige Genvarianten das Krankheitsrisiko beeinflussen. Für die psychiatrischen Erkrankungen ist eine prädiktive genetische Diagnostik allenfalls bei den seltenen CNVs (Copy Number Variation) möglich. Hierzu gehören etwa drei an der früh einsetzenden Alzheimer-Demenz beteiligte Genvarianten, Mutationen des Insulinrezeptor-Gens bei Diabetes oder Mutationen in bestimmten Enzymgenen beim Herzinfarkt.

Unmöglich: Risikoabschätzung von Volkskrankheiten

Für Wissenschaftler sind die Erkenntnisse des Encode- und des 1000-Genom-Projektes eine wahre Goldgrube. Denjenigen, die aus der Genanalyse Risiken für Volkskrankheiten wie Diabetes, Alzheimer oder Krebs abzuleiten für möglich hielten, bereiteten die Daten eine herbe Enttäuschung, denn sie zeigen unmissverständlich: Aus dem menschlichen Erbgut lässt sich kein sinnvolles Risiko für diese multifaktoriellen Erkrankungen voraussagen.

Zu diesen und in der Kernaussage ähnlichen Ergebnissen kommen zahlreiche Studien (vgl. z. B. Roberts, Nicholas J). Thomas Wienker vom Max-Planck-Institut für molekulare Medizin fasste es bei der öffentlichen Anhörung des Ethikrates am 3. Mai dieses Jahres unter Verweis auf kritische Arbeiten zum Merkmal Körpergröße in diese Worte: „Die Aussage über die genetische Architektur vieler multifaktorieller Krankheiten ist außerordentlich ernüchternd."

Genetische Heterogenität bremst Euphoriker

Genetische Ursachen verteilen sich auf sehr viele Loci und Allele, die alle für sich genommen unterschiedliche Auswirkungen haben. Diese Heterogenität bei Volkskrankheiten ist von vielen unterschätzt worden, sagen die Experten. Jeder Einzelne unterscheidet sich vom Nächsten in einem Tausendstel seines Genoms, von etwa in vier Mio. DNA-Bausteinen ist die Rede. Ein Patient/Kranker jedoch entscheidet sich möglicherweise vom Gesunden in genau einer Veränderung des Erbguts. Für eine gezielte Suche aber bräuchte es Genom-Informationen von Millionen Individuen, deren Krankheiten man kennen müsste. Hinzu kommt, dass maßgebliche Gen-Umwelt-Interaktionen für komplexe Erkrankungen nicht bekannt oder nicht hinreichend quantifiziert sind.

Deutlich bescheidener, aber vielleicht erfolgversprechender sind Bestrebungen im Rahmen des Nationalen Krebsplans, Kriterien und Voraussetzungen für eine risikoadaptierte Prävention auf Basis neuer genetischer Risikofaktoren zu erstellen. Damit sollen Patienten und Ratsuchende vor wirkungsloser und nicht belegter Prävention geschützt werden (vgl. Schmutzler, R. et al.)

Genetische Berater braucht das Land

Mit ins Gigantische anwachsenden Erbgut-Daten steigt auch der ärztliche Beratungsbedarf. Man könnte es auch so formulieren: In dem Maße, wie die Apparatemedizin immer wichtiger wird, in dem Maße steigt der Bedarf für die sprechende Medizin, die auch entsprechend vergütet werden muss. So fällt beispielsweise neuerdings die pränatale Diagnostik unter das Gendiagnostikgesetz (GenDG). Das hat gravierende Folgen, denn es gibt viel zu wenige Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte mit vertiefter genetischer Expertise. Bei geschätzten 500.000 pränatalen genetischen Untersuchungen und Risikoabklärungen pro Jahr sind eine Million genetische Beratungen nötig, jeweils vor und nach der Untersuchung. Bisher führten die Fachärzte für Humangenetik rund 50.000 Beratungen pro Jahr durch.

Um die kurze Personaldecke zu strecken, hat der Gesetzgeber beschlossen, auch anderen Ärzten die Möglichkeit zu eröffnen, sich zum genetischen Berater in maximal 72 Stunden zu qualifizieren (Schwerdtfeger, S. 56, in: Duttge, et.al.). Mit dem vorhersehbaren Ergebnis, dass das von Anfang an umstrittene Gesetz erneut unter berufsständisches Feuer geriet. Bundesärztekammer und Berufsverband Deutscher Humangenetiker nannten die Regelung „einen Höhepunkt unter den gesetzlichen Irrtümern", eine „inflationär angelegte ärztliche Leistung, von der Politik ohne Rücksicht auf Patienten und Ärzte konzipiert" (vgl. Schulze, Bernt).

Offenkundig reformbedürftiges Gesetz

Der Ethikrat hat für 2013 einen umfassenden Bericht zur Gendiagnostik angekündigt, der die „Diskussion tüchtig anheizen" wird, wie es dort heißt. Tatsächlich sieht die große Mehrheit der Fachleute Reformbedarf. So kritisieren viele, dass die Forschung, die riesige Mengen an Erbgut-Information anhäuft, nicht unter das Gesetz fällt. Strittig ist nach wie vor, wie weit und welche Informationen ein Proband vor einer Studie und welche Informationen er danach erhalten sollte. Der Ruf nach Leitlinien für Forscher, Kliniker und Patienten wird lauter.

Auch die ökonomische Dimension jenseits der medizinisch fragwürdigen Lifestyle-Gentests (Direct-to-consumer-Tests) rückt ins Blickfeld. So die Frage, ob Krankenkassen eine Genomsequenzierung erstatten, wenn sich beispielsweise die diagnostizierte oder vorhergesagte Erkrankung beeinflussen (präventiv) oder therapieren lässt. In den Niederlanden wird dieser Schritt mit einem sogenannten Targeted-Exome-Test (1.200 Gene) erwogen zur diagnostischen Abklärung von schwer kranken Kindern.

Bis zum Jahresende will die interdisziplinäre Gendiagnostik-Kommission ermittelt haben, was derzeit eine Genomsquenzierung kostet. Gespannt warten Humangenetiker auch darauf, welche Anforderungen an die Beratung für das gerade flächendeckend eingeführte Hör-Screening für Neugeborene gestellt werden. Etwa die Hälfte der Hörstörungen im Kindesalter sind genetisch bedingt (vgl. Henn, in: Duttge et.al., S. 27).

Und noch ein ungelöstes, wiewohl ernstes Problem drängt sich in die Agenda: das der Qualitätssicherung. Eine Studie zur Qualitätssicherung von europäischen Gentest-Laboren (vgl. Berwouts, S. et al.) brachte jüngst ernüchternde Ergebnisse: die Qualität der Tests in vielen Laboren gilt als nicht gesichert, bringt mögliche Risiken für Patienten und die Qualität der Patientenversorgung mit sich. Auch Humangenetiker fordern eine Qualitätssicherung für die genetische Beratung (vgl. Henn, in: Duttge et.al., S. 30), wollen Zulassungen für Gentests, die in die Lebensgestaltung des Patienten eingreifen.

Jüngste Ergebnisse der Genomforschung mögen das Dogma der Exzeptionalität der Gene erschüttert haben. Die bioethische Debatte wird weiter geführt werden müssen, denn der Staat steht in der Pflicht, die Verwendung der genetischen Datenflut unter Wahrung der Grundrechte zu regeln. Eines lässt sich jetzt schon vorhersagen: Was technisch machbar ist, wurde und wird stets gemacht, da wird das persönliche Genom für die Westentasche keine Ausnahme machen.

Literatur:

Abecasis, GR: The 1000 Genomes Project Consortium, An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes, Nature, 491, 01.11.2012, doi: 10.1038/nature11632.

Berwouts, S. et al.: Quality assurance practices in Europe: a survey of molecular genetic testing laboratories, European Journal of Human Genetics (2012), 20, S. 118-1126, doi: 10.1038/ejhg.2012.125 online 27.06.2012.

Duttge, G./Engel, W./Zoll, B. (Hg.): Das Gendiagnostikgesetz im Spannungsfeld von Humangenetik und Recht, Göttingen 2012 (Göttinger Schriften zum Medizinrecht Bd. 11).

Goldsmith, L. et al.: Direct-to-consumer genomic testing: systematic review of the literature on user perspectives, European Journal of Human Genetics (2012), 20, 811-816, doi:10.1038/ejhg.2012.18.

Harper, A./Topol, E.: Pharmacogenomics in clinical practice and drug development, Nature Biotechnology, V. 30, Nr. 11, Nov. 2012, S. 1117-1124, doi:10.1038/nbt.2424

Kaiser, J.: A Reality Check for Personal Genomes, Science now, 02.04.2012. https://www.gesundheitsindustrie-bw.denews.sciencemag.org/sciencenow/2012/04/a-reality-check-for-personal-gen.html

Klinkhammer, G.: Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen: Eine klare Vereinbarung treffen, Dt. Ärzteblatt, H. 33-34, 17.08.2012.

Mullard, A.: Consumer gene tests poised for regulatory green light, Nature Medicine, Vol. 18, Nr. 9, September 2012, S. 1306.

Orth, M. et al.: Praktische Umsetzung des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) in der Laboratoriumsmedizin, dem humangenetischen Laboratorium und der humangenetischen Beratung/Practical Implications oft he German Genetic Diagnostics Act (GenDG) for Laboratory Medicine, the Human Genetics Laboratory for Genetic Counseling, in: LaboratoriumsMedizin, Bd. 35, H. 5, S. 243ff.

Roberts, Nicholas J.: The Predictive Capacity of Personal Genome Sequencing, Science Translational Medicine Rapid Publication on April 2 2012, Sci. Transl. Med. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003380

Schmutzler, R. et al.: Hoffnung und Fluch der Genanalyse, Deutsches Ärzteblatt, H. 26, 29.06.2012, S. 1371ff.

Schulze, Bernt: Gendiagnostikgesetz und genetische Beratung I: Geschichte eines Irrweges, Dt. Ärzteblatt, H. 16, 20.04.2012

Theurillat, Jean-Philippe, NZZ, 23. 5.2012, https://www.gesundheitsindustrie-bw.denzz.ch/wissen/wissenschaft/die-krebstherapie-der-zukunft_1.16997844.html

Timmermann, Bernd, MPI für Molekulare Genetik, März 2012, öffentliche Anhörung des Ethikrates.

Zu den Herausforderungen nach dem Encode-Projekt z.B.:
Ward, L./Kellis, M.: Interpreting noncoding genetic variation in complex traits and human disease, in: Nature Biotechnology, Vol. 30, Nr. 11, Nov. 2012, S. 1095-1106, doi: 10.1038/nbt.2422.

Öffentlicher Diskussionsabend der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, Schicksal Gendiagnostik, AG Gentechnologiebericht, 10.09.2012, Berlin: (Audiomitschnitt) https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.bbaw.de/mediathek/schicksal_gendiagnostik/?searchterm=schicksal_gendiagnostik

Öffentliche Anhörung des Ethikrates, 03.05.2012: Möglichkeiten und Grenzen prädiktiver genetischer Diagnostik multifaktorieller Erkrankungen https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.ethikrat.org/veranstaltungen/anhoerungen/praediktive-genetische-diagnostik-multifaktorieller-erkrankungen

Öffentliche Anhörung des Ethikrates, 22.03.2012: Wissenschaftlich-technische Entwicklungen im Bereich der Multiplex- und High-Troughput-Diagnostik https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.ethikrat.org/veranstaltungen/anhoerungen/multiplex-und-high-throughput-diagnostik

Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Humangenetik zur Qualifikation zur „fachgebundenen humangenetischen Beratung" nach § 7 Abs. 3 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), 15.02.2012, und weitere zu den Richtlinien der GEKO, https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.gfhev.de/de/leitlinien/gfh.htm?Submit2=Liste+anzeigen#GEKO

Dt. Gesellschaft für Humangenetik/Berufsverband Dt. Humangenetiker (HG): S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung, online veröffentlicht am 21.06.2011, doi: 10.1007/s11825-011-0284-x, Leitlinie erhältlich unter: https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-015l_S2k_Humangenetische_Diagnostik_genetische_Beratung.pdf

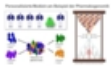
Gendiagnostik-Kommission am Robert-Koch-Institut: https://www.gesundheitsindustrie-bw.dewww.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/GEKO_node.html

Dt. Akademie der Naturforscher Leopoldina/acatech/Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften: Stellungnahme Prädiktive genetische Diagnostik als Instrument der Krankheitsprävention, November 2010

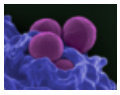
Dossier

26.11.2012
wp
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



16.09.2021
Pharmakogenomik ermöglicht individuelle Arzneimittel-Verschreibung



07.01.2021
Akkordeon-Gene als potenzielle Marker für krankheitserregende Eigenschaften