

Möglichkeiten und Grenzen der Gen- und Genomdiagnostik

Im Spiegel der sich wandelnden Gesellschaft und der technologischen Innovationen

PD Dr. med. Bernard Conrad

Facharzt Med. Genetik FMH

Humangenetik-Dozent, speziell für

Genomik und Pränatalmedizin-Genetik

Medisupport – Schweizer Netzwerk

regionaler Laboratorien und

Effinger-Zentrum für Pränatalmedizin

in Bern

Résumé

La médecine classique est en train d'évoluer grâce aux innovations technologiques, dont une pièce maîtresse est le séquençage de prochaine génération. Les sciences issues de la génomique permettent la mise en place d'une médecine personnalisée, prédictive, préventive et participative (concept des 4P). Avec l'aide de ces innovations, il devient possible, dans le contexte d'un diagnostic préimplantatoire ou d'un diagnostic prénatal non invasif tôt dans la grossesse, de prévenir des maladies, d'éviter la transmission de maladies héréditaires, mais aussi de les diagnostiquer. Ces technologies vont également réformer la médecine pédiatrique et celle des adultes, selon les principes des 4P mentionnés.

Zusammenfassung

Technologische Innovationen, allen voran das Next Generation Sequencing, sind daran, die klassische problemorientierte Medizin in eine personalisierte, prädiktive, präventive und partizipative Medizin zu transformieren (4P-Prinzip), deren Herzstück die medizinische Umsetzung der genomischen Wissenschaft ist. Durch einen indikationsangepassten Einsatz von Gen- und Genomdiagnostik wird es möglich, die Transmission oder Entstehung von Erbkrankheiten zu verhindern oder zumindest pränatal durch nicht-invasive Verfahren früh zu erkennen. Diese Technologien werden auch die Jugend- und Erwachsenen-Medizin entsprechend dem 4P-Prinzip von Grund auf verändern.

Einleitung

Übersicht über Genomstruktur und Funktion

Unser Erbgut, in seiner Gesamtheit das Genom genannt, wurde vor einem Jahrzehnt erstmals im Ansatz entschlüsselt. Zwar stellte dies einen ersten wichtigen Schritt zu seinem Verständnis dar, das

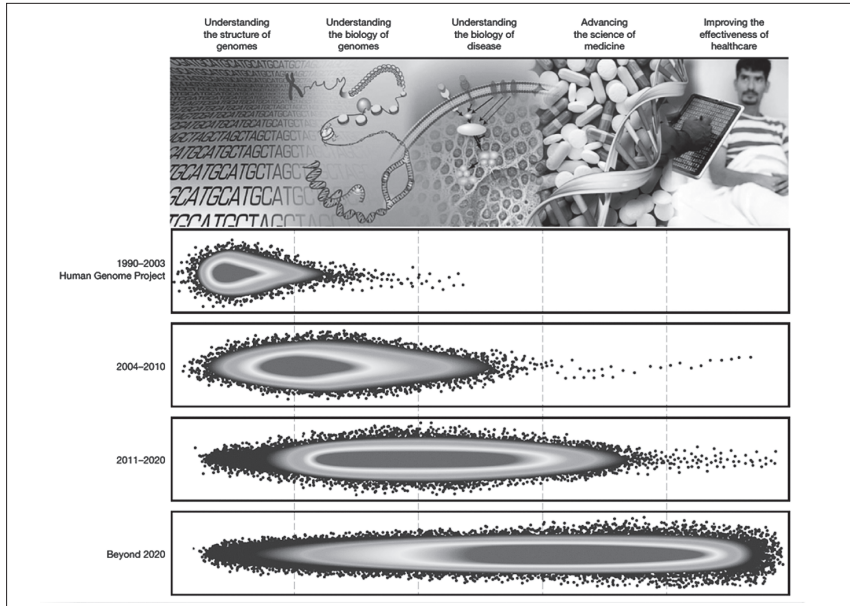
aber sehr viele Lücken aufwies und insgesamt skizzenhaft blieb. Die Hauptgründe waren erstens, dass die Charakterisierung nicht vollständig und für bestimmte Regionen bruchstückhaft war, und die Dechiffrierung von insgesamt nur etwa 90% des Genoms erlaubte. Zweitens blieb unser prinzipielles Verständnis auf einen kleinen Teil des Genoms beschränkt, nämlich auf den Anteil der proteinkodierenden Gene (1.2% aller Nukleotide), und auf die Regionen, welche diese Gene regulieren ($\leq 5\%$). Drittens handelte es sich dabei nicht um das Genom eines Einzelindividuums, sondern ein «Genom-Patchwork» von mindestens fünfzig verschiedenen Menschen, deren Erbgut im jeweiligen Sequenzierzentrum zufällig zur Verfügung stand.

Seither hat die Genomwissenschaft, die Genomik – in der Zwischenzeit eine Schlüsseldisziplin der Genetik – enorme Fortschritte gemacht. Wir sind nicht weit davon entfernt, 1000 individuelle Genome (1000 Genome Project: <http://www.1000genomes.org>) auf ihre Verschiedenheit hin bis ins Detail charakterisiert zu haben, und das ENCODE-Projekt (<http://www.nature.com/encode>) konnte kürzlich in einer

letzten Momentaufnahme bis zu 80% des Genoms bestimmte Funktionen zu schreiben. Dies ändert letztlich auch unsere Definition vom Gen, welches sich vom ursprünglichen Modell mit dem proteinkodierenden Gen als zentrale funktionelle Einheit zu einem Genbegriff mit dem Transkript als neue Geneinheit hin entwickelt.

Eine kritische Rolle in dieser rasanten Entwicklung hat die technologische Innovation gespielt, und zwar insbesondere die Sequenzier-Technologie. Das sogenannte Next Generation Sequencing oder NGS erlaubt es, einige Grössenordnungen mehr Sequenzen zu generieren als das klassische Sanger-Sequenzieren, und ermöglicht nicht nur das Sequenzieren von DNS- und RNS-Molekülen, sondern auch deren Quantifizierung. Um diesen Fortschritt zu illustrieren: das Humane-Genom-Projekt hat sich über ein Jahrzehnt hingezogen, eine Grosszahl von Wissenschaftlern mobilisiert und bleibt als titanisches Unterfangen und Meilenstein der Genomik in Erinnerung, das aber aus aktueller Warte fast schon lachhaft wirkt, da ein individuelles humanes Genom heute von einem Kleinlabor in 24 Stunden mit einer vergleichsweise viel höheren Abde-

Abbildung 1



ckung vollständig durchsequenziert werden kann. Letztlich wird diese technologisch-wissenschaftliche Innovationswelle progressiv auch die Medizin erfassen und zweifelsfrei nachhaltig verändern, wie in der oberen Grafik erläutert (Abbildung 1). An dieser Stelle sei speziell darauf hingewiesen, dass das explizite und ultimative Ziel der Gen- und Genomdiagnostik eine Verbesserung der Effizienz im Gesundheitswesen ist und keine private Spurensuche.

Das kleine Einmaleins der Gen- und Genomänderungen oder Mutationen

Das Gesamt-Genom besteht einerseits aus dem Kern-Erbgut, welches im Zellkern der allermeisten Körperzellen doppelt angelegt oder diploid ist, entsprechend aus 23 Chromosomen-Paaren besteht (je etwa drei Milliarden Basenpaare pro haploide Portion), und dem ungleich kleineren, zirkulären mitochondrialen Erbgut (etwa sechzehntausend Basenpaare), welches in hoher Kopie-

Zahl in den Mitochondrien enthalten ist. Wir beschränken unsere Diskussion auf das nukleäre Genom.

Nach der Reifeteilung (Meiose) mit Genomreplikation und Rekombination werden die Chromosomen in den Geschlechtszellen auf die Hälfte reduziert (haploides Genom mit 23 Chromosomen). Dieser Prozess in seiner Gesamtheit ist wegen seiner notorischen Fehleranfälligkeit ein blendender evolutionsbiologischer Motor für Gen- und Genomdiversität, aber aus unserer menschlichen Sicht stellt er leider auch die einzelne Hauptursache von Chromosomen-Anomalien und Erbkrankheiten wegen Punktmutationen dar.

Chromosomen-Fehlverteilungen während der Meiose in der weiblichen Keimbahn sind für etwa 95 % der fetalen Chromosomen-Anomalien (Trisomien, Monosomien etc.) verantwortlich, ein Phänomen, das zudem mit dem mütterlichen Alter zunimmt (siehe auch Aspekt des Gesellschaftswandels). Fetale Chromosomenanomalien machen denn auch den Grossteil der pränatalen Morbidität aus, und die Pränataldiagnostik zielt vor allem auf ihren Nachweis hin.

Die durchschnittlich 60 neuen Punktmutationen, welche im fetalen Genom nach der Genomreplikation während der Meiose in Spermien und Eizellen entstehen, verteilen sich ungleichmässig auf die Gameten, indem die weibliche Keimbahn konstant und altersunabhängig etwa 20 Punktmutationen dazu beisteuert, wohingegen in den Spermien ab einem väterlichen Alter von 20 Jahren alle Jahre jeweils zwei neue Punktmutationen hinzukommen. So wird aktuell angenommen, dass das väterliche Alter zum Beispiel für die starke Zunahme von Autismus (eine ausgeprägte Verhaltensanomalie mit gestörtem sozialem Kontakt) von etwa 15 % über das letzte Jahrzehnt verantwortlich ist.

Für Mutationen, welche nicht neu in der Keimbahn auftreten, sondern vorwiegend familiär weitervererbt werden, kann zum Beispiel die Populationsgeschichte von ausschlaggebender Bedeutung sein. Es sei hier die Zystische Fibrose (CF) zitiert, bei der die hohe Frequenz gesunder heterozygoter Träger in Mitteleuropa sehr wahrscheinlich das Resultat einer Selektion von infektiions-resistenteren Individuen im Mittelalter ist, weil eben heterozygote CF-Mutati-

onsträger resistenter gegen vormalig letale und sehr prävalente bakterielle Infektionen wie zum Beispiel jene der typhösen Salmonellosen sind.

Natürlich wird im Licht dieser Begebenheiten klarer, warum der gesellschaftliche Wandel direkt das Auftretensprofil von Mutationen beeinflusst. Tatsächlich hat sich das durchschnittliche Alter der Frauen in der Schweiz bei der Geburt des ersten Kindes auf fast 30 Jahre eingependelt, und dies hat in ganz Europa wegen des mütterlichen Alterseffekts zu einer Zunahme der häufigsten pränatalen Trisomien und von lebendgeborenen Kindern mit Trisomien geführt. Die Zunahme der Autismus-Fälle als wahrscheinliche Folge des väterlichen Alters sei als Gegenbeispiel erwähnt, da immer häufiger Männer in zweiter und dritter Partnerschaft Kinder haben.

Gen- und Genomdiagnostik: gestern – heute – morgen

Gestern

Seit über vier Jahrzehnten können wir in Form des Karyotyps eine relativ einfache und schnelle Gesamtdarstellung des menschlichen Erbguts erhalten. Die Methode hat sich vor allem in der Präna-

taldiagnostik der fetalen Chromosomen-Anomalien sehr gut bewährt. Bei Risikoschwangeren, welche aufgrund eines auffälligen 1. Trimestertests (1. TT), oder wegen des mütterlichen Alters ein erhöhtes Risiko für fetale Chromosomen-Anomalien haben, kann ab der 11. Schwangerschaftswoche (SSW) eine Chorionzottenbiopsie und ab der 15. SSW eine Fruchtwasseruntersuchung durchgeführt werden. Nach jahrzehntelanger Praxis haben sich effiziente Algorithmen etabliert, welche in erfahrenen Händen einen relativ reibungslosen und vor allem effizienten Management von Risikoschwangerschaften erlaubt. Trotzdem darf nicht vergessen werden, dass die Auflösung dieser Untersuchung sehr limitiert ist, nämlich etwa 10–15 Mb (Millionen Basenpaare). Entsprechend werden die meisten chromosomalen Strukturanomalien und vor allem kleinere Mutationen und selbstredend Punktmutationen übersehen. Diese Einschränkung hat den Nutzen der Karyotypisierung für die Diagnostik von Entwicklungsanomalien im pädiatrischen Patientengut stark limitiert, da die diagnostische Ausbeute wegen der limitierten Auflösung der Methode bescheiden blieb (etwa 3 %).

Ironischerweise wurde zuerst der Protein-, dann der RNS- und schliesslich der DNS-Sequenzierprozess durch den einzigen Doppel-Nobelpreisträger für Chemie, Frederick Sanger, 1977 in einem der elegantesten Experimente der Biomedizin entdeckt, bevor es in der Routinediagnostik zuverlässig möglich war, menschliche Zellen zu karyotypisieren. Dieses sogenannte Dideoxy- oder eben Sanger-Sequenzieren setzte sich sofort in Forschung und diagnostischer Medizin durch. Vor allem kombiniert mit dem späteren PCR-DNS-Amplifizierungsprozess, 1985 erstmals durch den späteren Nobelpreisträger Kary Mullis in der Zeitschrift *Science* publiziert, wurde diese Analytik zum Standardverfahren der Gendiagnostik: Proteinkodierende Gene werden dabei portionenweise – typischerweise ein Exon mit den angrenzenden regulatorischen Elementen – PCR-amplifiziert und sequenziert. So können Punktmutationen und kleinere Sequenz-Strukturanomalien nachgewiesen werden. Durch diesen kombinierten Prozess konnten beispielsweise gesunde, heterozygote CF-Mutations-träger identifiziert werden, oft allerdings erst nachdem ein betroffenes Kind mit CF geboren war. Nach stattgehabter

diagnostischer Aufarbeitung wird es allerdings möglich, bei einer darauffolgenden Schwangerschaft die 25 % betroffene Kinder eines Trägerpaares molekular zu identifizieren, im Rahmen einer invasiven Pränataldiagnostik wie zuvor diskutiert.

Generell hat es sich eingebürgert, dass einzelne, weltweit verstreute Labors Spezialwissen für einige wenige Gene von insgesamt etwa 25 000 entwickelt haben, weshalb die Gemeinschaft letztlich Zugang zu einer ganzen Reihe verschiedener Gentests hatte. In der Vergangenheit wurden Gentests (d.h. die spezifische Suche von pathogenen Mutationen in proteinkodierenden Genen) auf hochpenetrante (Penetranz = Symptom-Wahrscheinlichkeit für Mutationsträger) Erbkrankheiten beschränkt, bei denen die Symptome schwerwiegend und mit sehr hoher Sicherheit vorausgesagt werden können. Pränatale Gentests wurden in der Regel auf potenziell letale Erbkrankheiten beschränkt. Die Durchführung solcher Gentests wird in der Regel an die Mündigkeit der Person und an das Vorhandensein klinischer Symptome gebunden, mit anderen Worten, sie werden

nicht voraussagend bei asymptomatischen Kindern angewendet.

Im Verlauf des letzten Jahrzehnts waren Neuentwicklungen auf zwei Ebenen zu verzeichnen, erstens wurden molekulare Methoden entwickelt, welche das bislang nicht abgedeckte Grössenspektrum von Mutationen zwischen dem Karyotyp mit 10 bis 15 Millionen-Basenpaare-Auflösung, und dem Sanger-Sequenzieren, welches eine Auflösung von 1 bis etwa 100 Basenpaare hat, abdecken und komplementieren. Hier seien zwei populär gewordene Methoden erwähnt, der «molekulare Karyotyp» oder Mikroarray-Analyse (Array-CGH), welche wie der Karyotyp das ganze Erbgut abdeckt, also eine Genomdiagnostik ist, aber eben mit molekularer Genauigkeit und mit viel grösserer Auflösung von etwa 100 000 bis zu maximal etwa 100 Basenpaaren. Dieser Test ist zur Erstmethode der Wahl in der Abklärung von Entwicklungsanomalien im pädiatrischen Krankengut geworden. In diesem Indikationsbereich ist die Methodik sehr effizient, mit hoher Mutationsausbeute von etwa 20 %, und ist gleichzeitig auch eine ökonomisch wirksame Untersuchung, da sie für einen kleinen Aufpreis (dreimal höhere Kosten

als ein Karyotyp) einen im Karyotyp-Vergleich siebenfachen Zuwachs an diagnostischer Ausbeute bringt. Die andere erwähnenswerte Methode heisst MLPA und erlaubt es komplementär zum Sanger-Sequenzieren, die Dosis der Genportionen zu bestimmen. Damit lässt sich nachweisen, ob alle Genanteile wie in der Regel erwartet in zwei Kopien vorliegen.

Die zweite Entwicklungsebene bezieht sich auf einen neuen strategischen Ansatz, nämlich eine Erbkrankheit vor der Keimzellenbefruchtung und / oder Embryoimplantation durch Gen- oder Genomdiagnostik dadurch zu verhindern, so dass nur nicht betroffene Keimzellen oder Embryonen ausgewählt und implantiert werden. Diese diagnostische Methodik heisst denn sinnigerweise auch Präimplantations-Diagnostik (PID), wobei es zwei Hauptspielarten gibt, die Polkörperdiagnostik, welche auf die Analyse der weiblichen Keimbahn und maternaler Mutationen vor Befruchtung beschränkt bleibt, und die Embryobiopsie, welche an einer totipotenten Zelle des befruchteten Embryos im 6–8-Zellstadium vor Implantation stattfindet, und natürlich den Nachweis maternaler und paternaler

Mutationen ermöglicht. Beide Methoden der PID haben im angrenzenden Europa breit Fuss gefasst, so wird die Technik beispielsweise in England seit 1989 praktiziert und ist in Frankreich seit 1994 legal, wo es drei nationale PID-Zentren gibt. In der Schweiz ist die Einführung der PID immanent, indem im Rahmen eines erweiterten Gesetzeswerkes, nämlich das «Fortpflanzungsmedizingesetz eine Zulassung unter strengen Rahmenbedingungen das Verbot der Präimplantationsdiagnostik PID ersetzen soll» (<http://www.bag.admin.ch>). Allerdings ist die Polkörperdiagnostik schon heute in der Schweiz zugelassen und wird an wenigen Einzelstandorten praktiziert.

Diese unterschiedliche rechtliche Handhabung ist insofern biologisch nachvollziehbar, als die Polkörper ein natürliches Abfallprodukt der weiblichen Reifeteilung sind und somit kein direkter Eingriff in die weibliche Keimbahn stattfindet. Im Unterschied zur Embryobiopsie, bei der eine totipotente Stammzelle, auch Blastomere genannt, für die Diagnostik entnommen wird, ohne das Embryo zu schädigen oder sein Entwicklungspotenzial in Frage zu stellen.

Prinzipiell eröffnen sich mit der PID zwei Verfahrensarten mit unterschiedlicher medizinischer Indikation. Einerseits kann die Transmission von Erbkrankheiten verhindert werden, welche durch Einzelgendefekte hervorgerufen werden, andererseits können beispielsweise auch fetale Chromosomen-Anomalien weitgehend eliminiert werden, indem nur Eizellen ohne Chromosomen-Anomalien für die Befruchtung ausgewählt werden. Da 95 % der fetalen Chromosomen-Anomalien in der weiblichen Keimbahn entstehen, hat dieser Eingriff exemplarisch-präventiven Charakter.

Heute

Die heutige Praxis ist ein Mischmodell zwischen den bewährten Methoden der Vergangenheit und der stufenweisen Einführung von Neuerungen. Wie schon in der Einführung erwähnt, heisst die bahnbrechend neue Technologie NGS, welche daran ist, sowohl die pränatale als auch die Jugend- und Erwachsenenmedizin transformativ umzukrempeln.

Eine NGS-basierende Pränataldiagnostik hat in den letzten Monaten eine breite Resonanz in den nationalen Medien erhalten, es geht dabei um die nicht-

invasive Pränataldiagnostik von fetalen Chromosomen-Anomalien aus mütterlichem Blut (niPND). Kleine Bruchstücke des fetalen Genoms gelangen schon in der Frühschwangerschaft in die mütterliche Zirkulation und verschwinden Stunden nach der Geburt. Aus diesen Eingeschafften können die Vorteile des niPND-Verfahrens gegenüber der klassischen invasiven PND (Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasserpunktion) direkt abgeleitet werden, nämlich keine Komplikationen wegen des invasiven Eingriffs (0.5–1.5 % induzierte Aborte), potenziell diagnostische Erfassung des gesamten Mutationsspektrums von den numerischen Chromosomen-Anomalien (z.B. Trisomien, Monosomien) bis zu chromosomalen Struktur-Anomalien (z.B. Deletionen, Duplikationen) und Punktmutationen, und der mögliche Einsatz in der Frühschwangerschaft (ab der 7. SSW denkbar).

Aktuell ist erst ein einziger niPND-Test auf dem europäischen Markt, der sich auf den Nachweis der freien Trisomie 21 beschränkt (etwa 95 % aller bekannten Trisomie-21-Formen) und eine nicht perfekte Nachweisrate aufweist. Da die Trisomie 21 in allen Risikogruppen (auf-

fälliger 1.TT, mütterliches Alter, fetale Fehlbildungen) bestenfalls die Hälfte der möglichen Anomalien ausmacht, hat der Test in seiner aktuellen Version einen sehr begrenzten medizinischen Nutzen. Deshalb haben wir im Medisupport Netzwerk schweizerischer Laboratorien einen NGS-basierenden 2. Generations-niPND-Test entwickelt, welcher anfangs 2013 zur Verfügung stehen wird und den allergrössten Anteil der möglichen Pathologien zuverlässiger erfasst.

Die NGS-Technologie fasst wie gesagt auch in der Jugend- und Erwachsenenmedizin Fuss. Zu erwähnen ist hier vorab das sogenannte Exom-Seq (NGS-Sequenzieren aller proteinkodierenden Anteile oder Exone des gesamten Genoms, in seiner Gesamtheit «Exom» genannt). Diese Methode hat beispielsweise eine diagnostische Ausbeute von etwa 70 % bei unklaren Entwicklungsanomalien und intellektueller Behinderung. Dieselbe Technologie wird auch bereits im Rahmen von Forschungsprojekten, zum Beispiel für die diagnostische Aufarbeitung der Ursachen für frühzeitig auftretende Myokardinfarkte, und zwecks Tumorcharakterisierung und Bestimmung des Anspre-

chens von Tumoren auf bestimmte Medikamente eingesetzt. Im Rahmen eines prinzipiellen Machbarkeitsnachweises wurde bereits auch das gesamte fetale Exom nicht-invasiv aus mütterlichem Blut abgeleitet.

Wenn der Status quo stichwortartig kurz zusammengefasst wird, dann bleiben in der Routine-Pränatalmedizin der 1. TT als Screening-Test und die invasive PND bei Risikogruppen nach wie vor der Standard, der stufenweise von der niPND mittels NGS ersetzt wird. Bei einem normalen Karyotyp, aber fetalen Organanomalien steht die Mikroarray-Diagnostik als Zweitlinien-Methode zur Verfügung. Bei der diagnostischen Abklärung von unklaren Entwicklungsanomalien und intellektueller Behinderung bleibt die Mikroarray-Diagnostik die 1.-Diagnostik der Wahl, zunehmend ergänzt durch das Exom-Seq. Die selektive Analyse individueller Gene und Gengruppen, welche aufgrund plausibler Hypothesen bestimmt werden, wird zusammen mit dem vollständigen, a priori hypothesenfreien Exom-Seq für einige Zeit koexistieren. Die PID wird auch breit eingesetzt werden, sobald der gesetzliche Rahmen dies erlaubt.

Morgen

In Zukunft – absehbarerweise in einem Zeitrahmen von einem Jahrzehnt – wird zweifelsfrei das Exom aller Menschen vor Geburt bestimmt, aber nur phasenweise entsprechend der medizinischen Indikation entschlüsselt. Zum Beispiel im ersten Anlauf mit der pränatalen Fragestellung nach numerischen und strukturellen Chromosomen-Anomalien sowie hochpathogenen Punktmutationen. Im Kindesalter stünde diese Information bioinformatisch abrufbar gespeichert zur Verfügung, falls der Verdacht von Entwicklungsanomalien oder einer Krankheit mit frühem Symptombeginn im Raum stünde, oder es darum ginge zu beurteilen, ob mehrere Kinder in einer Familie betroffen sind. Im jungen Erwachsenenalter könnte diese Information für präventivmedizinische Fragestellungen ausgenutzt werden, ob ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten oder Herzleitungsstörungen besteht, um die plötzliche Herztodrate präventiv zu senken, und um durch Verhaltensänderungen entsprechend dem kardiovaskulären Risikoprofil Langzeitfolgen zu mildern oder sogar zu eliminieren. In einer späteren Phase des Erwachsenenalters lie-

fert das Exom die Keimbahn-Referenz bei Tumorkrankheiten, um neu aufgetretene somatische Mutationen im Tumor zu erfassen. Das molekulare Tumor-Profil dient dazu, die Therapiewirksamkeit zu überprüfen, indem auch nur Spuren von Tumor-DNA im Blut bei Rezidiven früh nachgewiesen werden können, und um das mögliche Ansprechen eines individuellen Tumors auf therapeutische Substanzen vorauszusagen. Ein analoges Szenario lässt sich für Demenzerkrankungen am Lebensabend entwerfen. Zudem könnte die Aktivität des Genoms in jeder Lebensphase durch eine Kombination komplexer Aktivitätsmessungen aufgezeichnet und auf die Notwendigkeit medizinischer Massnahmen hin ausgewertet werden (*personal omics profiling*).

Grenzen und ethische Rahmenbedingungen

Es wird aus solchen Zukunftsszenarien recht klar, welche Hürden der effizienten Implementierung dieser personalisierten, partizipativen Medizin im Weg stehen. Es darf erstens nicht unterschätzt werden, dass die generierte Datenflut bioinformatisch verarbeitet werden muss, und ein Datenmanagement, wel-

ches die Anonymität der Patienten jederzeit voll auf respektieren muss, sehr schwierig zu etablieren und zu verwalten sein wird. Eine der Hauptschwierigkeiten wird jene des «gläsernen Patienten» sein, für den schon bei Geburt für Expertenevident ist, welche medizinischen Probleme wann auftreten werden. Die nützliche Interpretation solcher Daten bedingt denn auch ein komplexes Verständnis der multidimensionalen Genomfunktion, von dem wir aktuell meilenweit entfernt sind. Es wird sich schlussendlich die delicate ethische Frage stellen, wieviel Ressourcen die Gesellschaft in die effiziente Prävention von Krankheit und Behinderung investieren will, und wie sie die Balance gestaltet, um bereits Erkrankte und Behinderte solidarisch in diese hochtechnologische Welt paritätisch einzubinden und zu integrieren.

Synopsis (vgl. die 4 Bilder mit Texten im ppt-Format 7a)

Quellenangaben

1. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860–921.
2. The Sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304–1351.
3. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148:1293–1307.
4. Exome sequencing as a tool for mendelian disease gene discovery. *Nature reviews genetics* 2011; 745–755.
5. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. doi:10.1038/nature11251

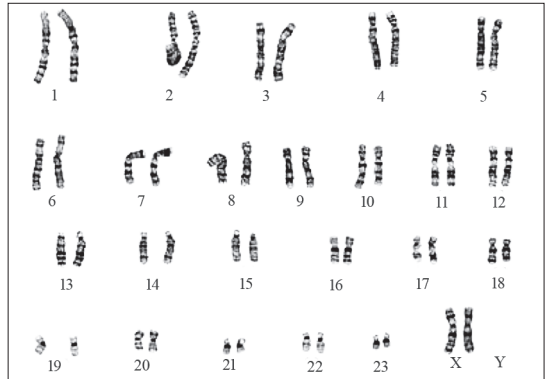
Karyotyp

Anwendung

- Pränatal Standardmethode für Nachweis von numerischen Chromosomen-Anomalien

Limiten

- Auflösung etwa 10–15 Millionen-Basenpaare
- Keine molekulare Analyse



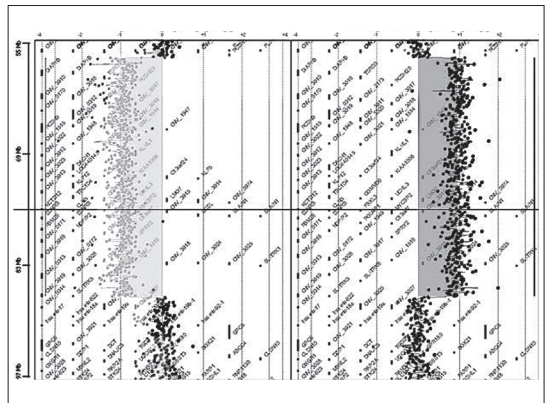
Mikroarray

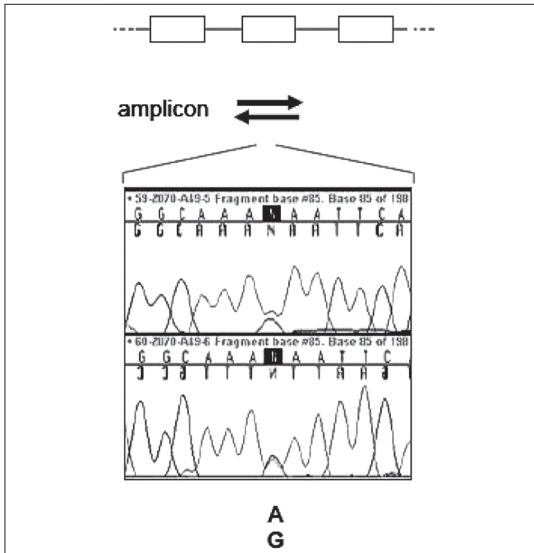
Anwendung

- Standardmethode für Nachweis von chromosomalen Struktur-Anomalien
- Bei Polkörperdiagnostik zum Ausschluss von Chromosomen-Anomalien in Eizellen
- Pränatal bei normalem Karyotyp und fetalen Fehlbildungen oder Wachstumsretardierung
- 1. Linien-Diagnostik bei intellektueller Behinderung und Entwicklungsanomalien

Limiten

- Auflösung 100 000–100 Basenpaare
- Erfasst keine Punktmutationen und kleinere Sequenz-Strukturanomalien





Sanger-Sequenzieren

Anwendung

- Nachweis von Punktmutationen oder kleineren Sequenz-Struktur-Anomalien bei individuellen oder kleinen Gruppen von Einzel-Gendefekten

Limiten

- Auflösung ≤ 100 Basenpaare
- Tiefer Durchsatz (600–800 Basenpaare / Reaktion)
- Begrenzte Anzahl rationell zu analysierender Gene

NGS-Sequenzieren

Anwendung

- Pränatal Ganz-Genom-Seq bei nicht-invasiver Pränatal-Diagnostik
- Exom-Seq bei Genom-weiter Suche nach Einzel-Gendefekten
- RNS-Seq für Expressions-Studien

Limiten

- Kosten
- Komplexe Analyse grosser Datenmengen

