

Genetische Abklärungen zu medizinischen Zwecken

PD Dr. sc. nat. Gabor Matyas

FAMH Medizinische Genetik, Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik, Schlieren ZH, matyas@genetikzentrum.ch

Dr. med. Roland Spiegel

FMH / FAMH Medizinische Genetik, Humangenetisches Labor und Beratungsstelle Genetica, Zürich, spiegel@genetica-ag.ch

Résumé

Des modifications de l'information génétique sont coresponsables ou même la cause principale de la survenue et de l'évolution de la plupart des maladies et aussi de l'effet des médicaments. Pour la prévention, le diagnostic et la thérapie, la médecine tient de plus en plus compte des examens des caractéristiques génétiques (tests génétiques) dans le but de détecter beaucoup plus tôt des pathologies, de les diagnostiquer correctement et d'individualiser le traitement. Ces examens permettent de déterminer les risques de maladie pour les membres d'une famille, y compris pour les enfants avant leur naissance, ce qui confronte l'individu et la société à des questions éthiques très sensibles. En Suisse actuellement, les tests génétiques ne sont autorisés que dans un but médical et

qu'avec le consentement libre et éclairé du patient. L'exécution d'une analyse génétique doit être ordonnée par un médecin qui a également la charge du conseil médical correspondant. Toutefois, les tests réalisables via Internet, qui sont en pleine expansion, ne garantissent pas un conseil génétique spécialisé. C'est pourquoi, une révision de la loi actuelle sur l'analyse génétique humaine est devenue nécessaire.

Zusammenfassung

Veränderungen im Erbgut sind für die Entstehung und den Verlauf der meisten Krankheiten sowie für die Wirksamkeit von Medikamenten mit- oder sogar hauptverantwortlich. Immer häufiger orientiert sich deshalb die Medizin in Prävention, Diagnose und Therapie an genetischen Untersuchungen des Erbguts, da dadurch Krankheiten viel früher erkannt, richtig diagnostiziert und individuell therapiert werden können. Genetische Untersuchungen (Gentests) ermöglichen es zudem, Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu entdecken. Mit solchen Untersuchungen kann auch das Krankheitsrisiko für Familienmitglieder bestimmt werden, selbst für ein werden-

des, noch ungeborenes Kind. Gentests werfen deshalb heikle ethische, psychische und gesellschaftliche Fragen auf. Gentests dürfen heute in der Schweiz nur durchgeführt werden, wenn sie einem medizinischen Zweck dienen und das Selbstbestimmungsrecht des Patienten gewahrt bleibt. Ein Arzt muss den Gentest veranlassen und für Beratung sorgen. Eine fachkundige genetische Beratung bei boomenden Internet-Gentests ist jedoch noch nicht gewährleistet. Das aktuelle Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen soll deshalb überarbeitet werden.

Unser Erbgut und dessen Untersuchung

Die enormen Fortschritte der letzten Jahre auf dem Gebiet der Humangenetik haben bereits zur Identifizierung der Ursache von mehr als dreitausend genetisch bedingten (angeborenen) Krankheiten geführt, sodass heute bei immer mehr Menschen eine Diagnose mittels genetischer Untersuchung (Gentest) des Erbguts gestellt oder bestätigt werden kann.

Das menschliche Erbgut (DNA) kommt im Zellkern unserer Körperzellen vor und besteht aus 6 Milliarden Nukleotidbasen

verteilt auf 23 Chromosomenpaare, von denen ein Paar das Geschlecht bestimmt (XX Frau, XY Mann). Zudem befindet sich eine kleine Menge an DNA ausserhalb des Zellkerns, in den sogenannten Mitochondrien (mtDNA). Gene sind die Grundeinheiten des Erbguts (Genom) und bilden den «Bauplan» des Körpers, indem sie beispielsweise die Proteinstrukturen bestimmen. Die Anfang September publizierten Resultate eines Projekts namens ENCODE (the **Encyclopedia of DNA Elements**) zeigen jedoch, dass das Genom aus viel mehr als nur aus Genen besteht. Die rund 20 000 proteinkodierenden Gene werden beispielsweise von etwa vier Millionen «molekularen Schaltern», die je nach Zelltyp gewisse Abschnitte des Erbguts an- oder ausschalten, kontrolliert [1].

Bei einer genetischen Untersuchung wird das Erbgut direkt oder indirekt analysiert, um eine genetische Krankheit oder eine Veranlagung dafür zu detektieren bzw. auszuschliessen. Dies kann pränatal oder postnatal durch Untersuchung der Chromosomen (Zytogenetik) und / oder der Gene (Molekulargenetik) erfolgen. Mit Chromosomenuntersuchungen kann man Anomalien, Veränderungen in der Zahl und Struktur der

Chromosomen unter dem Mikroskop erkennen (Karyotyp, Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung). Kleinere Veränderungen des Erbguts können allerdings nur mit hochauflösender Karyotypisierung (z. B. CGH-Mikroarrays) oder mit gezielten Genanalysen erfasst werden (DNA-Untersuchungen). Die wichtigste Technik der gezielten Genanalyse ist die DNA-Sequenzierung, die die Nukleotidbasen des Erbguts bestimmen und dadurch Genmutationen genau erfassen kann. Es ist offensichtlich, dass die Zukunft genetischer Abklärungen durch Ultra-Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien geprägt sein wird (*next generation sequencing*, NGS), wobei das ganze Genom (*whole-genome*) oder dessen kodierender Bereich (*whole-exome*) sequenziert wird. Die Auswertung und Interpretation der durch NGS entstandenen Datenmengen werden allerdings noch eine grosse und kostenintensive Herausforderung für die Zukunft darstellen.

Die Wahl der geeigneten Methode für die Untersuchung des Erbguts hängt von der jeweiligen Krankheit bzw. der Fragestellung ab. Für postnatale genetische Untersuchungen wird eine kleine Menge venöses Blut oder Speichel gebraucht;

gelegentlich wird auch anderes Gewebe wie Haut oder Muskel eingesetzt. Bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen werden Fruchtwasserzellen (Amniozentese) oder Chorionzotten (Chorionzottenbiopsie) untersucht. Wird eine Veränderung des Erbguts gefunden, deren Auswirkung unbekannt ist, stellt sich zunächst die Frage, ob diese Veränderung überhaupt pathogen ist, also eine Auswirkung auf die Gesundheit hat. Auf diese Frage kann man eine Antwort erarbeiten durch 1) Analyse der evolutionären Konservierung der mutierten Gensequenz und 2) In-silico Vorhersagen, wobei die Vorhersageprogramme sowohl mit bekannten krankheitsverursachenden Mutationen als auch mit harmlosen Polymorphismen für das betreffende Gen evaluiert werden sollten (Bestimmung von falsch-positiven und falsch-negativen Vorhersagen) sowie mittels 3) Mutationsanalysen von mindestens 100 entsprechenden Kontrollproben und 4) aufwendigen In-vitro-Analysen bzw. funktionellen Assays oder anhand von 5) In-vivo-Analysen von Modellorganismen im Rahmen von Forschungsprojekten [2]. Im Weiteren gilt es nun festzustellen, ob eine pathogene

Erbgutveränderung (Mutation) den klinischen Phänotyp des Patienten verursacht. Hierzu wird eine Familienuntersuchung an gesunden und kranken Familienmitgliedern durchgeführt. Bei bekannten, gut dokumentierten Mutationen kann auf solche aufwendigen Abklärungen verzichtet werden. Es ist deshalb wichtig, dass krankheitsverursachende Mutationen, aber auch harmlose Polymorphismen Einzug in die entsprechenden Datenbanken finden.

Einsatz von Gentests

Genetische Untersuchungen liefern sehr sensible Daten und erfordern daher die formelle Zustimmung der zu untersuchenden Person. Sie werden hauptsächlich in Situationen eingesetzt, in denen die üblichen klinischen Untersuchungsmethoden keine abschliessende Aussage erlauben. Durch Gentests lässt sich eine Verdachtsdiagnose sichern oder ausschliessen. Dies ist besonders wichtig in der Frühphase einer Krankheit sowie bei Kindern und Jugendlichen. Die frühzeitige und klare genetische Charakterisierung der Krankheit beeinflusst nicht nur die Prognose und das Krankheitsmanagement positiv, sondern verkürzt den oft jahrelangen,

diagnostischen Leidensweg der Betroffenen massiv. Die Kenntnis der krankheitsverursachenden Genmutation kann für die Betroffenen und ihre Familien selbst eine grosse psychische Entlastung bedeuten, denn dadurch bekommt ihre bislang unbekannte Krankheit endlich einen Namen. Die gewonnene Klarheit über die eigene Krankheit ermöglicht den Patienten zudem, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen, auch im Rahmen von Selbsthilfegruppen.

Selbst wenn eine klinische Diagnose sicher ist, können Gentests unerlässlich sein. Zum Beispiel bei Krankheiten, deren ursächliche Mutation in verschiedenen Genen vorliegen kann (genetische Heterogenität). Diese Situation trifft beispielsweise auf das Marfan-Syndrom (MFS) zu, da beim klinischen Verdacht auf MFS Mutationen in mehreren Genen in Frage kommen (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* und *TGFB2*). Da differentialdiagnostisch wichtige klinische Zeichen (*ectopia lentis*, *cleft palate/bifid uvula*, *hypertelorismus*, *osteoarthritis*) nicht immer ausgeprägt sind, kann in solchen Fällen nur eine genetische Untersuchung das mutierte Gen bestimmen und dadurch eine diagnos-

MFS, an autosomal dominant connective tissue disorder (affects 1-3:10,000 individuals)

Skeletal features: increased height (bone overgrowth), joint laxity, long limbs and digits, chest and vertebral column deformity

Ocular features: myopia, luxation of the lenses (ectopia lentis), increased axial globe length, corneal flatness

Cardiovascular features: dilatation (aneurysm), dissection, and rupture of the aorta, mitral valve prolapse with or without mitral regurgitation

Royce & Steinmann, 2002, Connective Tissue and Its Heritable Disorders, p. 568.

	MFS	LDS	AOS	LDS/TAAD
	FBN1	TGFBR1 or TGFBR2	SMAD3	TGFB2
Ectopia lentis	+++	-	-	-
Cleft palate/bifid uvula	-	++	+	+
Hypertelorism	-	++	+	+
Tall stature	+++	+	+	++
Arachnodactyly	+++	+	+	+
Pectus deformity	++	++	++	++
Club foot	-	++	+	++
Osteoarthritis	++	+	+++	+
Aortic root aneurysm	++	++	++	++
Wrist sign	+	+++	++	+
Other aneurysm	-	++	++	+
Arterial tortuosity	-	++	++	+
BAV	-	++	+	+
Striae	++	+	+	+
Hernia	+	+	+	++
Dural ectasia	+	+	+	+

BAV, bicuspid aortic valve; -, absent or at population frequency; +, observed; ++, common; +++, typical.

VOLUME 44 | NUMBER 8 | AUGUST 2012 | NATURE GENETICS

Many of the features of classical MFS show overlap with signs of related aortic disorders (e.g.):

Loeys-Dietz aortic aneurysm syndrome (LDS) characterized by arterial aneurysms, tortuous arteries, Marfanoid habitus, and craniofacial features;

Familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD), in which the phenotype is essentially restricted to the aorta;

Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS IV), characterized by arterial rupture, thin/translucent skin, extensive bruising, characteristic facial appearance, and intestinal/uterine rupture;

Aneurysms-osteoarthritis syndrome (AOS), a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis;

Autosomal recessive **arterial tortuosity syndrome (ATS)** characterized by elongation, tortuosity, kink, and aneurysm formation in the major arteries.

Abbildung: Klinische Variabilität des Marfan-Syndroms (MFS) und genetische Heterogenität in MFS-ähnlichen Aortenkrankheiten

tische Sicherheit bieten (vgl. Abbildung). Die aktuellen, klinischen Gent-Kriterien [3] können daher Patienten mit Mutationen in den Genen *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* oder *TGFB2* von denjenigen in *FBN1* nicht unterscheiden, wenn das Auge nicht betroffen ist (~50% der MFS-Fälle).

Auch wenn die meisten genetisch bedingten Krankheiten heute noch nicht heilbar sind, ist die Kenntnis des zugrunde liegenden Gendefektes die Grundlage eines gezielten Krankheitsmanagements und einer adäquaten Behandlung. Patienten mit einer *TGFBR1*-

oder *TGFBR2*-Mutation benötigen beispielsweise eine häufigere kardiovaskuläre Kontrolle als diejenigen mit einer *FBN1*-Mutation. In der Tat können *TGFBR1*- und *TGFBR2*-Mutationen auch innerhalb von Monaten und bei kleinem Durchmesser der Hauptschlagader (Aorta) zur Ruptur führen. *SMAD3*-Mutationen können sogar ohne pathologische Erweiterung eine Aortenruptur verursachen. Durch eine genetische Abklärung lassen sich daher periodische Überwachungsuntersuchungen dem mutierten Gen entsprechend optimal anpassen [4]. Therapeutische Strategien können sich zudem nach der zugrunde liegenden Mutation richten. Bei Patienten mit Mutationen, die zu einem erhöhten Spiegel von TGF-beta führen, kann zum Beispiel eine Therapie mit dem Angiotensin II-Rezeptor (AT_1)-Blocker Losartan erfolgen [5], während bei Patienten mit Mutationen, die zu einer verstärkten Proteolyse in der Aortenwand führen, eine Therapie mit Doxycyclin, das Matrix-Metalloproteasen hemmt [6], vielversprechend sein kann [s. auch 7]. Die Forschung sucht stets nach neuen Medikamenten, welche die individuellen genetischen Eigenschaften der Patienten mitberücksichtigen. Massgeschnei-

derde Medikamente und individuelle Dosierungen werden in Zukunft entscheidend dazu beitragen, die Wirkung zu maximieren und die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Darüber hinaus ermöglichen Gentests, die vor der Manifestation der Krankheit (präsymptomatisch) durchgeführt werden, eine gezielte Prävention. Besonders bei Krankheiten der Hauptschlagader, wie beispielsweise bei MFS und der vaskulären Form des Ehlers-Danlos Syndroms, können nach positivem Nachweis der krankheitsverursachenden Mutation bei einer Risikoperson einfache Lebensstilanpassungen, die den Blutdruck nicht zu hoch steigen lassen, das eigene Leben retten. Kommt es trotz Prävention zu einem Aneurysma (Aussackung) und / oder einer Dissektion / Riss der Aorta, können dank frühzeitiger Diagnose eine rechtzeitige kardiochirurgische Behandlung eingeleitet und lebensbedrohende kardiovaskuläre Katastrophen verhindert werden. Bei optimalem Krankheitsmanagement kann so die Lebenserwartung von MFS-Patienten von etwa 20 bis 30 Jahren auf mehr als 60 Jahre angehoben werden.

Genetische Untersuchungen sind auch in der Familienplanung von besonderer

Bedeutung. Bei Kenntnis der familiären Mutation kann vorgeburtlich (pränatal) oder nach reproduktionsmedizinischer Behandlung auch bereits unmittelbar nach der Befruchtung (Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik) abgeklärt werden, ob das werdende Kind an der familiären Krankheit leiden wird oder nicht. Polkörper- und Pränataldiagnostik sind in der Schweiz gesetzlich zulässig [8, 9].

Genetische Beratung

Laut dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG Art. 14) müssen präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung vor und nach ihrer Durchführung von einer nicht-direktiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein. Das Gesetz sagt zudem, dass die Beratung nur der individuellen und familiären Situation der betroffenen Person und nicht allgemeinen gesellschaftlichen Interessen Rechnung tragen darf. Sie muss die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen des Untersuchungsergebnisses auf die betroffene Person und ihre Familie berücksichtigen. Die Aufgabe der genetischen Beratung besteht

daher darin, Familien und Ratsuchende zu informieren über die Ursache der Krankheit, von der sie möglicherweise betroffen sind, und deren mögliche Weitergabe an Nachkommen inklusive Wiederholungsrisiko sowie über empfohlene Vorsorgeuntersuchungen für Risikopersonen und die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik.

Gentests aus dem Internet

Gentests dürfen heute in der Schweiz nur durchgeführt werden, wenn sie einem medizinischen Zweck dienen und das Selbstbestimmungsrecht des Patienten gewahrt bleibt. Ein Arzt muss den Gentest veranlassen und für die genetische Beratung sorgen. Die Beratung bei den boomenden Internet-Gentests ist allerdings nicht klar geregelt [10]. Es drängt sich auf, Internet-Gentests grundsätzlich gesetzlich zu regeln, da sie insbesondere in nachstehenden Situationen bzw. aus folgenden Gründen problematisch sind:

- bei Kindern, urteilsunfähigen und hypochondrisch veranlagten Personen;
- ohne begleitende Beratung von Experte zu Patient, vor allem bei

Risikobewertung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse;

- durch die Ungewissheit der Testqualität; und
- bezüglich Datenschutz.

Das Internet hat somit das aktuell gültige Bundesgesetz (GUMG) überholt. Das Parlament hat daher im September eine entsprechende Motion vorgebracht. Diese betrifft insbesondere Themenbereiche wie Internet, Persönlichkeitsschutz, Kosten und Informationsstrategien für die Bevölkerung. Es ist nun zu hoffen, dass ein überarbeitetes Gesetz eine Beratung vor und nach einem Gentest durch Medizinische Genetiker FMH / FAMH vorsieht sowie den Datenschutz gewährleisten und die Interessen und Rechte von Patienten wahren wird, wobei es zudem sicherstellt, dass Gentests nur mit höchster Qualität und möglichst in der Schweiz durchgeführt werden.

Quellenangaben

1. ENCODE (www.nature.com/encode).
2. Matyas G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, Boileau C, Berger W, Steinmann B (2006): Identification and in silico analyses of novel *TGFBR1* and *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome-related disorders. *Hum Mutat* 27:760–769.
3. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. (2010): The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47:476–485.
4. Schoenhoff FS, Cameron DE, Matyas G, Carrel TP (2011): Cardiovascular surgery in Marfan syndrome: implications of new molecular concepts in thoracic aortic disease. *Future Cardiol* 7:557–569.
5. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC (2006): Losartan, an AT₁ antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312:117–121.
6. Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Verheijen JH, van Bockel JH, Geelkerken RH, Lindeman JH (2009): Doxycycline therapy for abdominal aneurysm: Improved proteolytic balance through reduced neutrophil content. *J Vasc Surg* 49:741–749.
7. Neue Wege in der Medizin (www.genetikzentrum.ch/view/userfiles/files/ZKG_Interview_Focus.pdf).
8. Macas E, Matyas G, Reuge Ph, Berger W, Imthurn B (2009): Polar body biopsy for Curschmann-Steinert disease and successful pregnancy following embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 18:815–820.
9. Polkörperdiagnostik (www.genetikzentrum.ch/Polk%F6rperdiagnostik.htm).
10. Genetische Beratung (www.genetikzentrum.ch/Genetische+Beratung.htm).