

Benno Röthlisberger<sup>1</sup>

# Untersuchungen am menschlichen Genom im Bereich der medizinischen Routinediagnostik

**Untersuchungen am menschlichen Genom können vor der Implantation des Embryos, pränatal an fetaler DNA – welche entweder aus mütterlichem Blut oder invasiv meistens durch eine Chorionbiopsie gewonnen wird – und selbstverständlich auch postnatal durchgeführt werden. Während für die Suche nach erblichen Veränderungen (Keimzell-Mutationen) nach der Geburt in der Regel Blut verwendet wird, muss für somatische (also erworbene) genetische Veränderungen entsprechendes (Tumor-) Gewebe zur Verfügung stehen.**

Genetische Untersuchungen im medizinischen Routine-Betrieb dienen der Diagnosestellung und/oder der Beeinflussung des klinischen Prozesses, welches für den Genetiker u.a. auch die Beratung zur Familienplanung mit einschliesst. Ob eine theoretisch mögliche genetische Analyse tatsächlich auch in der Routine angewendet wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die genetische **Präimplantationsdiagnostik (PID)** wird in der Schweiz beispielsweise nicht durchgeführt, ganz einfach aus dem Grund, weil die PID im Gegensatz zu vielen anderen europäischen Staaten in der Schweiz verboten ist. In der Regel geht es bei der PID darum, gezielt nach spezifischen familiären Mutationen zu suchen, welche zu einer schweren Erbkrankheit führen. Zweck der Untersuchung ist also die Diagnose einer schweren Krankheit noch vor der Implantation, mit dem Ziel, nur gesunde Embryos einzupflanzen. Aufgrund des Verbotes bleibt Eltern aus der Schweiz somit nur die Wahl, entweder die PID im Ausland zu realisieren und selbst zu bezahlen oder als Alternative die genetische Untersuchung erst während der Schwangerschaft, also pränatal, durchzuführen. Dazu wird in der Regel ca. in der 11. Schwangerschaftswoche eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt und die daraus gewonnene DNA auf die

familiäre(n) Mutation(en) hin untersucht. Ist der Fetus von einer schweren Erbkrankheit betroffen, erfolgt in der Regel ein Schwangerschaftsabbruch. Mittels **invasiver Pränataluntersuchung** wie auch mittels PID lässt sich aber nicht nur auf bekannte familiäre Mutationen hin untersuchen; es kann auch das **gesamte Genom** mittels **konventioneller Chromosomenuntersuchung** oder mittels **molekularer Karyotypisierung (array-CGH)** auf Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 21) hin analysiert werden. Diese Untersuchungen müssen bei entsprechender medizinischer Indikation (z.B. mütterliches Alter >35 Jahre, auffälliger Ultraschallbefund, auffälliger Ersttrimester-Test) von der Krankenkasse bezahlt werden. Die weltweite Anwendung solcher Tests hat dazu geführt, dass die Anzahl von geborenen Kindern mit Down-Syndrom an so unterschiedlichen Orten wie Paris oder Taiwan um über 80% reduziert wurde. Kritiker sprechen von Neo-Eugenik, da mit diesen Tests eine Reduktion von Kindern mit einer Behinderung beabsichtigt ist und dieses Ziel auch tatsächlich erreicht wird. Während bei einer Wahrscheinlichkeit von 1:380 für ein Kind mit einer Trisomie 21 eine invasive Pränataldiagnostik indiziert ist, beträgt das Risiko für einen Spontanabort bei einer Chorionbiopsie 1:200. Mit anderen Worten: Die Wahrscheinlichkeit, ein gesundes Kind zu verlieren, ist in dieser Situation hö-

## L'utilisation d'analyses du génome humain dans le diagnostic médical de routine

Dans le domaine du diagnostic médical de routine, le choix des analyses du génome humain dépend également de facteurs autres que l'indication médico-génétique. Par exemple, la loi interdit le diagnostic préimplantatoire (DPI) en Suisse et en conséquence on ne le réalise pas. D'autres examens utiles, comme la détermination du caryotype moléculaire par hybridation génomique comparative sur puce à ADN chez les enfants présentant un trouble du développement d'origine indéterminée, sont remboursés par les caisses maladie à certains patients et pas à d'autres, même si l'indication est clairement posée dans les directives internationales et la tarification fixée par la Confédération dans la Liste des analyses. Quant au séquençage ciblé servant à diagnostiquer les pathologies caractérisées par une hétérogénéité génétique (épilepsie, cardiomyopathie, rétinite pigmentaire etc.), sa tarification n'a pas encore été fixée à ce jour.

her als die Wahrscheinlichkeit, eine Trisomie 21 zu diagnostizieren. Diese Komplikation kann durch eine **nicht-invasive Untersuchung von fetaler DNA aus mütterlichem Blut (NIPT; Nicht Invasiver Pränatal-Test)** verhindert werden. Mittels NIPT lassen sich eine Trisomie 21 und andere Chromosomenaberrationen auch bei Schwangerschaften mit niedrigem Trisomierisiko zuverlässig nachweisen und zwar ohne Spontanabort-Risiko, weshalb sich NIPT hervorragend als Screening-Untersuchung eignet [1]. Obwohl die Kosten für diesen Test von den Krankenkassen nicht übernommen werden müssen, scheint sich ein Teil der Krankenkassen bereits heute daran zu beteiligen. Ganz anders sieht die Vergütungs-Bereitschaft der Krankenkassen bei postnatalen genetischen Chromosomen-Untersuchungen aus. Während bei entsprechend medizinisch-genetischer Indikation, insbesondere einer geistigen Entwicklungsstörung, jahrzehntelang die Kosten für eine Chromosomen-Untersuchung problemlos übernommen wurden, werden seit der Einführung der deutlich verbesserten (allerdings auch deutlich teureren) molekularen Karyotypisierung die Kosten für die diagnostische Untersuchung bei Kindern mit einer ungeklärten Entwicklungsstörung häufig nicht übernommen. Ob eine theoretisch mögliche genetische Analyse tatsächlich auch in der Routine angewendet wird, hängt also nicht nur von der Legalität ab, son-

<sup>1</sup> Dr. med. Benno Röthlisberger, Abteilungsleiter Medizinische Genetik, Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

dem verständlicherweise auch von der Vergütung der Kosten durch die Krankenkassen. Das gilt nicht nur für Array-CGH Analysen, sondern im Prinzip ebenso für die **molekulargenetische Untersuchung** von jedem der mittlerweile über 4000 bekannten, mit einer **monogenen Erbkrankheit** assoziierten Gene [2]. Die Aufschlüsselung nach einzelnen Basenpaaren mittels direkter **Sanger-Sequenzierung** ist heute eine Routine-Untersuchung, allerdings aufwändig und teuer, so dass auch diese Untersuchung nicht immer bezahlt wird. Die Analyse nicht nur von einem, sondern von mehreren oder vielen Genen mittels Sanger-Sequenzierung kommt in der Routine aufgrund des Aufwandes ohnehin nicht in Frage. Dabei gibt es viele monogene Erbkrankheiten, die durch eine Mutation in einer Vielzahl verschiedener Gene verursacht werden können und wo die Identifikation des verantwortlichen Gens für Diagnose, Prognose, Therapie-Entscheid, Prävention und Beratung von Betrof-

zunehmend bezahlbar. Es ist zu hoffen, dass die Kosten solcher **Gen-Panel** Untersuchungen im Interesse der betroffenen Patienten bald von den Krankenkassen übernommen werden müssen.

#### Somatische Mutationen

Wie eingangs erwähnt, können nicht nur Keimzellmutationen genetisch analysiert werden, sondern auch somatische Mutationen; also Mutationen, welche sich in der Routinediagnostik in der Regel auf Tumorgewebe beschränken. In diesem Zusammenhang wird häufig von der **personalisierten Krebsmedizin** gesprochen. Als exemplarisches Beispiel für diese personalisierte Medizin gilt die Chronische Myeloische Leukämie (CML), welche aufgrund einer ganz spezifischen Genveränderung, dem BCR-ABL Fusionsgen, gezielt und mit überwältigendem Erfolg behandelt werden kann. Obwohl sich dieses Erfolgsmodell bei soliden Tumoren bisher nicht auch nur annähernd wiederholen liess, werden heute dennoch etliche die Therapie entscheidende genetische Untersuchungen bei soliden Tumoren durchgeführt. Anti-HER2-Medikamente sind z.B. nur bei HER2-positiven Mammakarzinomen indiziert. Der Nachweis von spezifischen Mutationen kann aber auch dazu führen, gewisse Medikamente gerade nicht zu verabreichen. So nützen anti-EGFR-Blocker bei Nachweis einer Mutation in den Genen *KRAS*, *NRAS* oder *BRAF* bei Dickdarmkrebs wenig. Zu beachten ist, dass bei der Suche nach somatischen Mutationen (unbeabsichtigt) auch Keimzellmutationen nachgewiesen werden können. Keimzellmutationen im *KRAS*, *NRAS* oder *BRAF* beispielsweise sind mit dem Noonan- und anderen erblichen Syndromen assoziiert. Je mehr Gene analysiert werden, umso grösser ist die Wahrscheinlichkeit für einen solchen «Zufallsbefund». Wie man mit dieser Entwicklung in Zukunft umgehen soll, ist im Moment unklar und nicht geregelt.

#### Ausblick

Es ist heute technisch machbar, wenn auch noch nicht bezahlbar, das gesamte menschliche Genom bereits

pränatal nicht-invasiv, also ohne das Risiko einer Fehlgeburt, zu analysieren [3]. Dabei kann man das Erbgut nach schweren Erbkrankheiten, nach einer Veranlagung für Tumoren, aber auch nach Geschlecht oder Augenfarbe analysieren. Man kann vorgeburtlich auch nach Veränderungen suchen, welche die Fertilität beeinträchtigen oder das Risiko für eine Erbkrankheit in der folgenden Generation erhöhen. Je breiter untersucht wird, umso mehr genetische Veränderungen werden aber auch nachgewiesen, deren klinische Bedeutung völlig unklar ist. Es ist wahrscheinlich nicht abwegig anzunehmen, dass bei Unsicherheiten in der Interpretation von genetischen Mutationen viele Frauen die Schwangerschaft vorsichtshalber abbrechen werden. Trotzdem stellt sich wohl kaum die Frage ob, sondern vielmehr nur wann dieser umfassende genetische Test zur Routine-Untersuchung werden wird. Es liegt nicht zuletzt in der Verantwortung der Ärzte und der Labors, dass die Gendiagnostik bereits heute, aber vor allem auch in Zukunft, medizinisch sinnvoll und vernünftig eingesetzt wird.

Korrespondenz:  
Benno.Roethlisberger@ksa.ch

**Ob eine theoretisch mögliche genetische Analyse auch in der Routine angewendet wird, hängt nicht nur von der Legalität ab, sondern verständlicherweise auch von der Vergütung der Kosten durch die Krankenkassen.**

fenen und Angehörigen zur Familienplanung Sinn machen würde. Beispiele für Krankheiten mit einer solchen genetischen Heterogenität sind Schwerhörigkeit, Retinitis pigmentosa, Kardiomyopathien, Epilepsie oder auch die bereits erwähnte mentale Entwicklungsstörung. Seit wenigen Jahren können solche Krankheiten, mittlerweile mit vernünftigem Aufwand, mittels **Next-Generation-Sequencing (NGS)** abgeklärt werden. Es ist heute z.B. möglich, bei Schwerhörigkeit sämtliche bekannten Schwerhörigkeits-Gene oder bei Epilepsie sämtliche bekannten Epilepsie-Gene gleichzeitig bzw. parallel mittels NGS zu analysieren. Und selbst die Untersuchung sämtlicher bekannten Krankheits-Gene oder sogar sämtlicher bekannten Gene überhaupt wird

#### Literatur

- 1 Bianchi DW et al., N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):799–808
- 2 <http://www.omim.org/>
- 3 Kitzmann JO et al., Sci Transl Med. 2012 Jun 6;4(137):137ra76