Zeitschrift: Bulletin / Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden = Association Suisse des Enseignant-e-s d'Université

Herausgeber: Vereinigung der Schweizerischen Hochschuldozierenden

Band: 42 (2016)

Heft: 3-4

Artikel: Genetische Tests und ihre Konsequenzen : zwischen Hoffnung und Hype

Autor: Miny, Peter

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-893881

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.09.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Genetische Tests und ihre Konsequenzen: Zwischen Hoffnung und Hype

Peter Miny*

Einen «Eingriff» im medizinischen Kontext werden die meisten mit Messer, Nadel und Blut assoziieren und als ultimative therapeutische Option verstehen. In der Medizinischen Genetik kommen derartige Eingriffe, mindestens auf den ersten Blick, nicht vor. Bis heute ist diese noch recht junge medizinische Disziplin ihrer primär diagnostischen Tradition verhaftet. Allerdings werden therapeutische Interventionen in einem allgemeineren Sinne in zunehmenden Masse von genetischen Untersuchungsbefunden beeinflusst. Genetische Tests werden künftig in unsere Lebensplanung eingreifen – vor allem weil sie sowohl auf individueller als auch gesellschaftlicher Ebene Entscheidungen von uns erfordern, die früher nicht zu treffen waren.

Die rasanten Fortschritte bei den genetischen Untersuchungstechniken, initiiert durch das *Human Genome Project* um die Jahrtausendwende, haben zur fast vollständigen Aufdeckung der menschlichen DNA-Sequenz geführt und sind gerade dabei, das Vorgehen bei diagnostischen genetischen Untersuchungen zu revolutionieren. Trotzdem erscheint es vermessen, von einer «Entschlüsselung» des menschlichen Genoms zu sprechen, wenn man daran denkt, wie beschränkt unsere Kenntnisse der funktionellen Zusammenhänge gegenwärtig noch sind. Um dies zu ändern und damit die Therapie und das Management nicht nur primär genetischer Erkrankungen zu verbessern, wurden in den letzten Jahren zahlreiche nationale (auch in der Schweiz) und internationale Initiativen zur Förderung der Personalisierten oder Präzisionsmedizin ins Leben gerufen. Dabei sollen in grossen Kohorten genetische Merkmale mit allgemeinen Gesundheits- und Lifestyledaten systematisch erfasst und ausgewertet werden, eine prototypische Applikation von «big data» in der Medizin zum Zwecke massgeschneiderter Therapien und Eingriffe.

Zur gleichen Zeit ist ein neues effizientes Verfahren zur Manipulation des Genoms (*genome editing*) in die Schlagzeilen und damit auch die öffentliche Diskussion gelangt. Die Hoffnungen sind gross, damit bald über eine Option zu verfügen, Gendefekte durch einen Eingriff ohne Messer und Blut tatsächlich heilen zu können.

* Universitätsspital Basel, Medizinische Genetik, Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel.

E-mail: *peter.miny@usb.ch*

Peter Miny, Dr. med., war bis zur Pensionierung 2015 Professor und Ärztlicher Leiter der Medizinischen Genetik am Universitätsspital Basel und ist dort noch als Konsiliararzt (Teilzeit) tätig. Von 1970 bis 1976 Medizinstudium an der Universität Münster (D). Anschliessend dreijährige klinische Ausbildung (innere Medizin) an verschiedenen Spitälern. Von 1980 bis 1995 Weiterbildung und Tätigkeit am Institut für Humangenetik der Universität Münster, zuletzt als Leitender Oberarzt. 1989 Habilitation für Humangenetik. Wissenschaftliche Schwerpunkte Pränatale Diagnostik und klinische Genetik. 1995 Facharzt für Humangenetik mit den Fachkunden zytogenetische sowie molekulargenetische Diagnostik. 1995 bis 2006 Stv. Leiter der Abteilung Medizinische Genetik des Universitätskinderspitals Basel und Leiter der zytogenetischen und pränatalen Diagnostik. Seit 2001 Facharzt FMH für Medizinische Genetik und Spezialist für medizinisch-genetische Analytik FAMH. 1998 bis 2015 Mitglied im Vorstand und verschiedenen Kommissionen der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG; 2006–2013 als Co-Präsident). Seit 2000 Fachexperte bei der Schweizerischen Akkreditierungsstelle (SAS) des SECO. 2007 bis 2015 Mitglied der GUMEK.

1. Genetische Tests gestern und heute

Für lange Zeit war die Chromosomenuntersuchung im Lichtmikroskop die einzig verfügbare Methode zur Beurteilung des gesamten menschlichen Genoms, allerdings mit stark beschränktem Einblick. Zwar konnten die Zahl der Chromosomen und auch grössere Anomalien der Chromosomenstruktur verlässlich diagnostiziert werden, jedoch blieben alle Veränderungen der DNA-Sequenz unsichtbar, die kleiner als etwa 10 Millionen Basenpaare waren. Pathogene Mutationen, die eine einzige Base oder auch grössere Abschnitte des Genoms umfassten, konnten erst später durch die DNA-Sequenzierung identifiziert werden, die mit den damals verfügbaren Methoden jedoch nicht gesamtgenomisch möglich war, sondern lediglich eine verdächtige Region, meist ein einzelnes Gen oder Teile davon, abdecken konnte.

Moderne Verfahren der Hochdurchsatzsequenzierung (manchmal als *next generation sequencing* NGS zusammengefasst) erlauben jetzt eine Sequenzierung praktisch des gesamten menschlichen Genoms in kurzer Zeit, auch wenn die Abdeckung noch nicht ganz vollständig ist und kritische Regionen weiterexistieren. Die Methoden funktionieren auch an Einzelzellen und wurden in einem experimentellen Rahmen selbst an freien DNA-Fragmenten im mütterlichen Blut während einer Schwangerschaft angewendet, um das Genom des Kindes zu sequenzieren. Auch wenn aus technischen Gründen gegenwärtig zum Nachweis grösserer genomischer *Rearrange-*

ments noch zusätzliche Untersuchungsverfahren wie z. B. ein chromosomaler *Microarray* (eine molekulare Chromosomenuntersuchung mit hohem Auflösungsvermögen) erforderlich sind, ist die Vision eines zukünftigen umfassenden methodischen Ansatzes zur vollständigen Charakterisierung des menschlichen Genoms zu diagnostischen Zwecken realistisch. Diese Fokusänderung wurde auch sprachlich nachvollzogen: Aus dem Gen wurde das Genom, aus der Genetik die Genomik (*genomics*). Eine lange Liste von mehr oder minder sinnvollen *...omics* entstand in Folge. Passend zu den diesjährigen Olympischen Spielen wurde das Athlom bekannt: die Gesamtheit der für die sportliche Leistungsfähigkeit verantwortlichen Gene (*http://www.athlomeconsortium.org/*).

Die vielzitierte Vision einer Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms für weniger als 1000 $ (*«1000 $ genome»*) ist heute praktisch Realität. Häufig wird jedoch übersehen, dass unsere Kenntnis der extrem komplexen Zusammenhänge sowohl auf der Ebene des Genoms als auch der nachfolgenden funktionellen Mechanismen noch immer äusserst lückenhaft ist. Nur für wenig mehr als die Hälfte aller bekannten genetischen Erkrankungen, bei denen eine monogene Vererbung postuliert wird, ist das verantwortliche Gen identifiziert. Die Sequenzierung einer begrenzten Zahl von Genen (*gene panels*) oder des Exoms führen im diagnostischen Alltag regelmässig zu zeitaufwändigen Recherchen, wenn die Dignität von Sequenzvarianten, die vom Referenzgenom abweichen, beurteilt werden muss. In der Praxis bleibt eine vermutete genetische Ätiologie beispielsweise einer unspezifischen Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung auch heute noch oft ungeklärt. Als noch schwieriger hat sich die Charakterisierung der genetischen Komponente häufiger, komplexer Erkrankungen, wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, Hypertonie oder Schizophrenie herausgestellt. Methodisch sehr anspruchsvolle Assoziationsstudien (*genome wide association studies* GWAS), bei denen nach Sequenzvarianten in grösseren Kollektiven von Erkrankten gefahndet wurde, machen einen Einfluss zahlreicher Gene mit individuell eher begrenztem Beitrag wahrscheinlich. Die assoziierten Sequenzvarianten sind dabei häufig nicht direkt ursächlich, sondern weisen oft nur auf einen gekoppelten Genlocus hin, der zu charakterisieren bleibt. Hinzu kommen individuell unterschiedlich relevante epigenetische Faktoren und persönliche Lebensumstände, welche eine sinnvolle klinisch-diagnostische Anwendung genetischer Tests bei diesen Erkrankungen gegenwärtig erschweren.

2. Genetische Tests in der Klinik

Historisch wurden genetische Untersuchungen zunächst veranlasst, wenn der Verdacht auf eine Chromosomenanomalie oder eine monogene Erkrankung, beispielsweise ein Fehlbildungssyndrom oder eine Stoffwechselstörung, bestand. Derartige Tests waren bald auch an Fruchtwasserzellen oder Chorionzotten möglich, was die bis heute umstrittene Option einer pränatalen Diagnostik eröffnete. In manchen Ländern, nicht jedoch in der Schweiz, wurde diese Option durch die Präimplantationsdiagnostik, also die Untersuchung von wenigen Zellen des Embryos nach in-vitro-Fertilisierung und vor einem Transfer in die Gebärmutter erweitert. Schon früh wurden mikroskopisch sichtbare Chromosomenanomalien auch in Tumorzellen, speziell bei Leukämien nachgewiesen und begründeten die immer aufwändigere genetische Charakterisierung von Tumoren mit dem Ziel, Prognose und Therapie zu optimieren. Darüber hinaus zählt die Suche nach konstitutionellen Mutationen, die zur Krebsentstehung prädisponieren, zu den häufigeren Indikationen für einen genetischen Test. Pharmakogenetische Untersuchungen zur Charakterisierung genetischer Merkmale, die den Metabolismus von Medikamenten beeinflussen, sind gegenwärtig noch wenig verbreitet, aber bei manchen Therapien für die Wahl und Dosierung eines Medikaments essentiell.

2.1. Genetische Tests bei seltenen genetisch bedingten Erkrankungen

Solche Untersuchungen werden häufig schon im Kindesalter veranlasst, wenn die körperliche oder geistige Entwicklung verzögert oder gestört verläuft und/oder körperliche Fehlbildungen bestehen. Die Tests und haben von Ausnahmen abgesehen diagnostische *und* therapeutische Ziele; sie folgen dem traditionellen Vorgehen in der modernen Medizin und werden von Betroffenen oder Eltern kaum als Eingriff, sondern als Routineuntersuchung wahrgenommen. Neben den vergleichsweise häufigen Trisomien kommen eine grosse Zahl seltener Chromosomenanomalien, von denen zahlreiche erst kürzlich mit Hilfe neuer molekularer Analysetechniken (z. B. chromosomaler Microarray) charakterisiert wurden, ursächlich in Betracht. Die meisten Chromosomenanomalien entstehen neu (Neumutationen), andere beruhen auf balancierten Rearrangements des elterlichen Genoms, haben ein Wiederholungsrisiko bei nachfolgenden Kindern und können auch bei Angehörigen in den betroffenen Familien vorkommen. Daneben sind heute um 4000 individuell seltene genetische Entwicklungsstörungen bekannt, die auf Mutationen in einem einzelnen Gen beruhen, und nach den Mendel'schen Regeln vererbt werden.

Genetische Untersuchungen bei Kindern sind in der Schweiz nach Art. 10 GUMG nur zulässig, wenn sie zum Schutze der Gesundheit notwendig sind. Da-

mit verbieten sich prädiktive Tests zum Nachweis einer Mutation, die wie bei M. Huntington erst zur Erkrankung im Erwachsenenalter führt, aber auch solche, die lediglich eine (gesundheitlich irrelevante) Überträgerschaft für rezessive Erkrankungen oder Chromosomenanomalien aufdecken sollen. Derartige Untersuchungen werden von vielen Eltern durchaus in wohlmeinender Absicht schon im Kindesalter verlangt, wenn es zur Diagnose einer familiären genetischen Erkrankung gekommen ist. Die Kommunikation relevanter, in der Kindheit akzidentell erhobener Befunde im Adoleszentenalter und die informationelle Selbstbestimmung der betroffenen Person können dabei im Einzelfall durchaus konfliktträchtig sein. Die Diagnose einer familiären genetischen Erkrankung hat immer auch Implikationen für Angehörige der Eltern. Der Befund stellt einen Eingriff in ihr Leben dar. Bisherige Praxis war der Appell an die betroffene Familie, ihre Angehörigen über potentiell relevante Befunde zu informieren. Eine darüberhinausgehende «*duty to inform*» der involvierten Ärzte ist Gegenstand der Debatte. Erfahren gesunde Angehörige von einem familiären Risiko für eine spätere eigene Erkrankung oder eine solche bei Kindern, kann die Notwendigkeit einer Entscheidung für oder gegen einen genetischen Test als Eingriff in ihre Entscheidungsautonomie empfunden werden, mit dem sich viele Betroffene schwertun. Während die einen sich bewusst dafür oder dagegen entscheiden, zeigen sich andere entscheidungsunfähig und neigen zur Verdrängung.

2.2. Genom Editing

Monogene Erkrankungen, insbesondere zahlreiche Stoffwechselstörungen sind die primären Kandidaten für eine Gentherapie, d.h. für einen Eingriff im Sinne eines Ersatzes eines «defekten» Gens durch eine funktionierende Kopie. Schon bald nach der Charakterisierung der molekuargenetischen Grundlagen einzelner Erkrankungen war der Optimismus gross, mindestens einige davon bald auch mithilfe gentechnischer Methoden (*genetic engineering*) heilen zu können. Leider haben sich diese hohen Erwartungen bis heute nur ansatzweise für einige wenige Erkrankungen erfüllt. Die technischen Herausforderungen, vor allem im Hinblick auf geeigneten Vektoren, Effizienz und Langzeiterfolg sind gross. Die Verwendung viraler Vektoren hat zudem in Einzelfällen zu katastrophalen Komplikationen geführt. Grosse Hoffnungen werden aus diesen Gründen gegenwärtig in einen neuen Ansatz des *genome editing* gesetzt, das CRISPR-Cas System (*clustered, regularly interspaced, short palindromic repeats-CRISPR associated protein*), welches auf einen Mechanismus bei Bakterien und Einzellern zur Anpassung des Immunsystems zurückgeht. Diese Technologie erlaubt vergleichsweise zielgenaue, effiziente und kostengünstige Eingriffe in das Genom von Pflanzen, Tieren und Menschen und hat innerhalb weniger Jahre zu einer Flut von Publikationen zu unterschiedlichen potentiellen Anwendungsmöglichkeiten geführt. Dazu zählt auch die Reparatur defekter Gene in Kulturen menschlicher Zellen (z. B. von Patienten mit Zystischer Fibrose) oder in Tiermodellen menschlicher Erkrankungen (z.B. Muskeldystrophie Typ Duchenne). Mit CRISPR durch Einführung einer Mutation, die zur Resistenz führt, modifizierte pluripotente Stammzellen wurden bereits zur Behandlung von HIV eingesetzt. Erfahrungen mit einem klinischen Einsatz bei monogenen Erkrankungen existieren bislang nicht. Kritisch sind dabei insbesondere die Beschränkung der Intervention auf das Zielgewebe und die Vermeidung von Ereignissen ausserhalb von Zielgewebe und -sequenz. Ein therapeutischer Eingriff an somatischen Zellen bei bislang nicht kurativ behandelbaren oft schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen ist praktisch unumstritten, so dass erste Studien zum klinischen Einsatz bald vorliegen dürften.

2.3. Genetische Tests in und vor der Schwangerschaft

Alle genetischen Untersuchungen sind technisch auch pränatal an Zellen bzw. DNA des Embryos oder Feten (bzw. der Plazenta) möglich. Sie bieten den Eltern bei schweren, gegenwärtig nicht behandelbaren Erkrankungen die Option eines Schwangerschaftsabbruchs – als ultimativen Eingriff sozusagen. Vor allem aus diesem Grunde bleiben pränatale Untersuchungen sehr umstritten. Dies gilt auch für die Präimplantationsdiagnostik, bei der Zellen eines Embryos nach in-vitro-Fertilisierung (IVF) untersucht und nur Embryonen in die Gebärmutter transferiert werden, bei denen eine in Frage stehende Mutation (und manchmal auch die häufigsten Trisomien) ausgeschlossen wurden. In den Augen ihrer Gegner sind beide Untersuchungsverfahren und ihre Konsequenzen ein unzulässiger Eingriff in die natürlichen Abläufe und das Lebensrecht (*right to life*) jedes Embryos oder Feten beginnend mit der Konzeption. Eine Mehrheit der Schweizer Bevölkerung und auch die aktuelle Rechtsprechung in vielen Ländern gewichten das elterliche Recht, über diesen Eingriff zu entscheiden, jedoch höher und akzeptieren pränatale Untersuchungen und einen Schwangerschaftsabbruch unter Bedingungen.

Definitive pränatale genetische Tests erfordern bis heute einen invasiven Eingriff zur Gewinnung von Zellen der Plazenta oder von Fruchtwasserzellen. Bei etwa 0.5 bis 1 Prozent dieser Schwangerschaften kommt es zu einer eingriffsbedingten Fehlgeburt, so dass spezielle Gründe für diese Untersuchungen bestehen sollten. Meist ist dies ein erhöhtes Risiko für

zahlenmässige Chromosomenanomalien, welches früher allein aufgrund des mütterlichen Alters ermittelt wurde. Heute bieten Ultraschalluntersuchungen, der sog. Ersttrimestertest und eine neue genetische Untersuchung am mütterlichen Blut (NIPT s. unten) Möglichkeiten für eine wesentlich bessere Risikoabschätzung, so dass die Zahl invasiver pränataler Untersuchungen in den letzten Jahren dramatisch zurückgegangen ist, weil nur noch Schwangerschaften mit hohem Risiko untersucht werden. Mit einer Präimplantationsdiagnostik kann das ethische Dilemma eines Schwangerschaftsabbruchs vermieden werden. Allerdings führen die mit einer in-vitro-Fertilisierung einhergehenden Eingriffe wie die hormonelle Stimulation zur Einzellreifung, Eizellgewinnung u.a zu einer erheblichen Belastung der Mutter, so dass die Untersuchung eher dann in Frage kommt, wenn eine IVF aus anderen Gründen ohnehin erforderlich ist oder ein hohes Risiko für eine genetische Erkrankung besteht.

Eine neue Entwicklung sind die nicht-invasiven genetischen Tests (*non-invasive prenatal test;* NIPT) am mütterlichen Blut während der Schwangerschaft, bei denen Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren benutzt werden, um die Kopienzahl einzelner Chromosomen beim Kind zu ermitteln. Untersucht werden freie DNA-Fragmente in einer mütterlichen Blutprobe, von denen schon im ersten Schwangerschaftsdrittel durchschnittlich zehn Prozent von der Plazenta stammen und 90 Prozent mütterlichen Ursprungs sind. Nach gesamtgenomischer oder gezielt chromosomenspezifischer Hochdurchsatzsequenzierung kann eine Extradosis chromosomspezifischer DNA bei Trisomien des Feten auch in der zellfreien DNA mit mehrheitlich mütterlichem Beitrag recht zuverlässig erkannt werden. Ein alternativer technischer Ansatz beruht auf der Untersuchung von SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) der freien DNA im mütterlichen Plasma sowie aus mütterlichen Lymphozyten der gleichen Blutprobe. Aus biologischen und technischen Gründen ist der Test nicht diagnostisch, schliesst jedoch die häufigsten und damit praktisch relevantesten Chromosomenanomalien mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Je nach Ausgangsrisiko besteht eine recht hohe Falsch-positiv-Rate, so dass eine Bestätigung durch ein invasives Untersuchungsverfahren zwingend erforderlich ist. Eine Ausweitung des Tests auf weitere Chromosomenanomalien und bestimmte monogene Erkrankungen in naher Zukunft ist absehbar.

Wie auch im Neugeborenenalter (siehe oben) kann es beim Einsatz genomischer Untersuchungen in der pränatalen Diagnostik zum Konflikt zwischen dem elterlichen Recht auf Kenntnis des fetalen Genoms und dem Recht des Kindes auf informationelle Selbstbestimmung («*right to an open future*») kommen. Der Eingriff in das künftige Leben des Kindes ist je nach Diagnose existentiell. Eine praktische Lösung dieser grundlegenden ethischen Frage ist derzeit nicht in Sicht, allerdings notwendig, wenn die Freiwilligkeit genetischer Untersuchungen auch in Zukunft sichergestellt werden soll. Eine zwangsläufige Vermittlung genetischer Untersuchungsbefunde an eine Person, die aufgrund ihres Alters keine Gelegenheit hatte, dieser Untersuchung zuzustimmen, wird einerseits nach gegenwärtigem Verständnis als schwerer Eingriff in die informationelle Selbstbestimmung wahrgenommen werden. Andererseits muss jedoch auch das grundsätzliche Verschweigen von relevanten Informationen als ethisch höchst fragwürdig gelten. Pragmatische, auf breitem Konsens fussende Rahmenempfehlungen sollten hier zu einem verantwortungsvollen Umgang mit solchen Befunden beitragen.

Sollten sich neue Verfahren der Genom-Editierung an somatischen Zellen in Zukunft bewähren, wird sich die Frage stellen, ob ein entsprechender Eingriff nach pränataler Diagnose bereits in der Schwangerschaft Vorteile bieten kann. Dies würde theoretisch allenfalls dann in Betracht kommen, wenn eine Erkrankung bereits in der Schwangerschaft zu einer irreversiblen Schädigung führt, die allgemeine Entwicklung jedoch nicht beeinträchtigt ist, wie beispielsweise bei einer alpha-Thalassämie oder bestimmten Stoffwechselstörungen. Bei Chromosomenanomalien und zahlreichen monogenen Fehlbildungssyndromen dürfte eine früher oder später in der Schwangerschaft einsetzende Therapie jedoch zu spät kommen. Hier käme allenfalls eine therapeutische Intervention am Embryo in Betracht. Abgesehen von den legalen und ethischen Implikationen eines solchen Eingriffs in die Keimbahn, stellt sich die grundsätzliche Frage, ob eine solche Intervention überhaupt zu rechtfertigen wäre, weil alternativ die Wahl eines nicht betroffenen Embryos möglich ist, wenn man von seltenen Ausnahmefällen absieht. Eingriffe in das Genom der Keimbahn, also die Induktion von Veränderungen, die weitervererbt werden, sind in vielen europäischen Ländern, darunter auch in der Schweiz, gesetzlich verboten, in anderen jedoch nicht reglementiert. Führende Wissenschaftler haben im Dezember 2015 in Washington DC über die klinische Anwendung von Eingriffen am Genom auf einem *International Summit on Gene Editing* diskutiert, der von den *National Academies of Sciences and of Medicine*, der Chinesischen Akademie der Wissenschaften und der *U.K. Royal Society* veranstaltet wurde (*http://nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/*). In einem Konsensuspapier

wird jeder klinische Einsatz von Eingriffen in das Genom der Keimbahn für unverantwortlich gehalten, solange Fragen der Sicherheit und Wirksamkeit nicht geklärt sind und kein breiter gesellschaftlicher Konsens über diesen Einsatz besteht. Dies schliesst Forschung an Keimzellen und «überschüssigen» Embryonen jedoch nicht aus (*https://www.technologyreview.com/s/535661/engineering-the-perfect-baby/*).

Mit genetischen Untersuchungen am Embryo oder in der Schwangerschaft aus nicht-medizinischen Gründen wird nicht selten eine Opposition gegen jede Form der pränatalen Diagnostik begründet. Ein unrühmliches Beispiel ist die pränatale Geschlechtsbestimmung (auch per Ultraschall), die in einigen Ländern bereits zu einer gravierenden Verschiebung des natürlichen Geschlechterverhältnisses bei der Geburt geführt hat. Der UN Population Fund geht von 117 Millionen «fehlenden» Frauen allein in Asien aus (*http://www.unfpa.org/gender-biased-sex-selection*). In vielen Ländern, darunter auch in der Schweiz, sind derartige Untersuchungen, sowie eine frühe Mitteilung des Geschlechts bei Untersuchungen aus anderen Gründen, verboten. Trotzdem werden nicht-invasive Tests am mütterlichen Blut aktuell trotz nationaler Verbote weltweit im Internet direkt an den Verbraucher (*direct to consumer*) vermarktet (*http://www.nimblediagnostics.eu/home/gen.html*). Während ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund des «falschen» Geschlechts von den meisten als missbräuchlich angesehen werden dürfte, ist eine Geschlechtswahl (*gender selection, family balancing*) nach Präimplantationsdiagnostik im Rahmen einer künstlichen Befruchtung in vielen Ländern legal (*http://www.fertility-docs.com/*).

2.4. Genetische Tests in der Onkologie

Seltene konstitutionelle Mutationen können zu einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Reihe von Krebserkrankungen führen, die sich oft früh und multifokal manifestieren. Prädiktive Gentests zur Erkennung einer Prädisposition für Brust- oder Darmkrebs sind ein vergleichsweise häufiger Konsultationsgrund. Nachdem eine populäre Schauspielerin das positive Resultat ihres Tests bekanntgemacht hatte, kam es vor einigen Jahren zu einer breiten und kontroversen öffentlichen Diskussion über Für und Wider derartiger Tests und ihrer tiefgreifenden Konsequenzen, hier einer prophylaktischen chirurgischen Entfernung von Brustdrüsen und Eierstöcken. Prädiktive Tests können in Hochrisikofamilien sehr sinnvoll sein. Ohne eine solche Familienvorgeschichte ändert ein negatives Testergebnis jedoch praktisch nichts am allgemein hohen Risiko für die genannten Tumorerkrankungen. Auch zahlreiche andere monogene Erkrankungen können mit einem erhöhten Tumorrisiko einhergehen. Schätzungen zufolge dürften aber nur ein bis zwei Prozent aller Tumorerkrankungen damit im Zusammenhang stehen.

Genetische Veränderungen am Tumorgewebe selbst, bei denen es sich um somatische Mutationen handelt, sind schon bald nach Etablierung der Chromosomendiagnostik beschrieben und zur Stratifizierung von Tumoren im Hinblick auf Prognose und Therapie verwendet worden. Heute sind zahlreiche genetischen Biomarker bekannt, die unmittelbaren Einfluss auf das therapeutische Vorgehen haben und den Behandlungserfolg entscheidend beinflussen. In Analogie zum *Human Genome Project* hat das *International Cancer Genome Consortium* eine grosse Zahl von Tumoren vollständig sequenziert (*https://icgc.org/*). «*Personalized oncogenomics*» ist ein fortlaufendes Projekt mit der Vision einer Stratifikation von Tumoren nach genetischen und klinischen Charakteristika und mit dem Ziel einer individualisierten Therapie. Die Entwicklung derartiger Therapien ist ein erklärter Forschungsschwerpunkt zahlreicher Pharmaunternehmen weltweit. Hohe individuelle Therapiekosten mit patentierten Medikamenten bei manchmal begrenztem Nutzen gemessen als Gewinn an Lebenszeit oder -qualität sind eine Kehrseite dieser Entwicklung und Anlass fortlaufender Diskussionen über die Finanzierung von und den Zugang zu solchen Behandlungen.

2.5. Genetische Tests für alle - Diagnostik und Therapie der häufigen komplexen Erkrankungen

Der Beitrag genetischer Faktoren sind an der Entstehung vieler häufiger Erkrankungen ist gesichert, aber weitgehend unverstanden, wenn man von seltenen Hochrisikovarianten absieht. Vor allem Assoziationsstudien haben zahlreiche Risikovarianten (oft SNPs) identifiziert, deren individueller Beitrag meist eher bescheiden ist. Die tatsächlich ursächliche genetische Sequenzvariante und ihre funktionelle Konsequenz sind dabei oft noch uncharakterisiert. Für die Praxis ist der Nachweis eines SNPs mit einem relativen Risiko von 1.5 für eine koronare Herzerkrankung eher nachrangig, wenn wir dieses Risiko bekanntermassen allein durch eine gesunde Lebensführung drastisch reduzieren können. Genetische Tests spielen daher in der Klinik in diesem Bereich gegenwärtig eine noch untergeordnete Rolle. Durch die eingangs erwähnten zahlreichen Initiativen zur personalisierten Medizin soll und wird sich dies langfristig ändern. Die Vision eines implantierten Chips mit allen Informationen, die sich aus der DNA-Sequenz ableiten lassen, erscheint real. Ob diese Informationen schon pränatal erhoben werden, der Chip beim Neugeborenenscreening obligatorisch implantiert wird, oder

ob sich jeder selbst für oder gegen diesen Eingriff wird entscheiden dürfen, bleibt eine Frage der gesellschaftlichen Übereinkunft. Selbstverständlich wird die Dateninterpretation nur mit Hilfe von komplexen Algorithmen und im Zugriff auf aktuelle Datenbanken möglich sein. Manchen mag diese Aussicht erschrecken, sie ist allerdings ohne vernünftige Alternative. Die tatsächliche Entschlüsselung des Genoms ist ein Eckpfeiler der leider immer noch kleinschrittigen, aber anhaltenden Weiterentwicklung jeder rationalen Diagnostik und Therapie.

3. Genetische Tests in Eigenregie – *direct to consumer testing* und *«recreational genomics»*

Das rasch wachsende Interesse der Industrie an genomischen Untersuchungstechnologien hat einerseits die Umsetzung der neu gewonnenen Erkenntnisse und Möglichkeiten in marktfähige Produkte mit hoher klinischer Relevanz erheblich beschleunigt (z.B. NIPT), andererseits jedoch auch zu Testangeboten geführt, deren Nutzen mindestens beim gegenwärtigen Stand der Erkenntnis höchst kontrovers ist. Die einfache Vermarktung genetischer Untersuchungen über das Internet, das sogenannte *direct-to-consumer-testing* (DTC), bietet die Möglichkeit, genetische Tests völlig unabhängig von nationalen Gesetzgebungen und einer traditionell für medizinische Untersuchungen erforderlichen ärztlichen Verordnung durchführen zu lassen. Damit steht es faktisch jedem offen, eine mehr oder weniger komplette Sequenzierung seines Genoms durchführen zu lassen. Während die einen, darunter viele in der Medizinischen Genetik oder Gesundheitsadministration Tätige, die Notwendigkeit einer strengeren Regulierung sehen, pochen andere auf das prinzipiell unstrittige Recht jedes Einzelnen auf Kenntnis seines Genoms auch unabhängig von einer ärztlichen Verordnung. Der Deutsche Ethikrat hat in einer ausführlichen Stellungnahme zur Zukunft der genetischen Diagnostik die zentrale Frage formuliert: «Wie kann der Staat den Einzelnen vor unbedachten Entscheidungen, persönlichen Risiken der genetischen Diagnostik und vor vermeidbaren Eingriffen in Grundrechte bei der Wahrnehmung der Angebote der Gendiagnostik schützen, ohne selbst zu stark in die Freiheit und Selbstbestimmung des Einzelnen einzugreifen – und dies vor dem Hintergrund der international agierenden Anbieter von DTC-Tests im Internet, bei denen das nationale Recht nicht beachtet wird?» Neben fehlendem oder unzureichendem Datenschutz bei Tests im Ausland nennt er zwei weitere zentrale praktische Probleme bei DTC-Tests – nämlich die fehlende Sicherstellung, dass die den Gentest nachfragende Person einwilligungsfähig ist und die Einwilligung freiwillig getroffen hat, und dass die eingesandte genetische Probe tatsächlich von der Person stammt, die die Probe als eigene eingesandt hat, und nicht von einer anderen Person, in deren Persönlichkeitsrecht durch die genetische Untersuchung eingegriffen würde. Von Fachgesellschaften und Gesundheitsbehörden in vielen Ländern ist ein DTC-Testing für hochpenetrante Mutationen mit unmittelbaren klinischen Konsequenzen schon immer kritisch gesehen worden, vor allem in Hinsicht auf Untersuchungsqualität, Datenschutz und Freiwilligkeit der Entscheidung zur Untersuchung (*http://www.ethikrat.org/publikationen/stellungnahmen/die-zukunft-der-genetischen-diagnostik*). In der Schweiz hat die Expertenkommission für genetische Untersuchungen beim Menschen GUMEK in ihren Empfehlungen zur Revision des Gesetzes über genetische Untersuchung beim Menschen GUMG vom Dezember 2013 eine Zulassung von DTC-Tests für die Abklärung gesundheitsrelevanter Merkmale befürwortet, solange sie die gesetzlichen Vorgaben des Heilmittelgesetzes bzw. der Medizinalprodukteverordnung erfüllen. Eine ärztliche Verordnung wurde jedoch weiterhin für Tests zur Abklärung des Trägerstatus für eine rezessive Krankheit, einer monogenen Krankheit, einer Prädisposition für eine Krankheit mit einer relevanten Häufigkeit sowie struktureller chromosomaler Abweichungen gefordert. Nach der Empfehlung der GUMEK soll in diesem Sinne die Strafandrohung vom Untersucher auf den Veranlasser ausgedehnt werden, wenn es um die Untersuchung von Minderjährigen oder urteilsunfähigen Personen, von Embryonen und Feten im Rahmen von pränatalen Abklärungen und die Untersuchung von Dritten ohne deren informierte Zustimmung geht (*http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00683/02724/04638/05559/index.html?lang=de*).

Anhänger eines freien Zugangs zu genetischen Tests im Internet weisen insbesondere auf die Vorteile einer Identifizierung von Befunden mit Relevanz für die Lebensführung und allfällige medizinischen Massnahmen im Sinne der P4-Medizin hin. Sie ist charakterisiert als prädiktiv, personalisiert, präventiv und partizipatorisch, eine Vision, die prinzipiell kaum Widerspruch provozieren wird. Abgesehen von generellen Zweifeln an einer Bereitschaft vieler Konsumenten, entsprechende Konsequenzen etwa durch Änderung der Lebensführung zu ziehen, ist die gegenwärtige Testpraxis jedoch kaum geeignet, entsprechend fundierte Befunde zu liefern. Bedeutung wird vermutlich ein Trend in Richtung *«empowerment»* und Partizipation gewinnen, der eine eher teilnehmerzentrierte Beteiligung an wissenschaftlichen Projekte und Datensammlungen auch unter Vermittlung durch soziale Medien propagiert, beispielsweise durch die Verknüpfung von genetischen

Daten, klinischen Befunden oder durch Apps erhobene Leistungsdaten. Auf Portalen wie PatientsLikeMe (*https://www.patientslikeme.com/*) wird eine Finanzierung durch Datenverkauf an die interessierte Industrie offen kommuniziert. Ihre Philosophie der *«openness»* klingt unter Datenschutzaspekten in europäischen Ohren gewöhnungsbedürftig, scheint ihre Popularität aber nicht zu beeinträchtigen.

Vor jeder genetischen Untersuchung, gleichgültig ob diese ärztlich verordnet ist oder nicht, stellt sich die Frage nach den Zielen und möglichen Konsequenzen des Resultats. Bereits bei prädiktiven Tests eines einzelnen Gens, welche eine zukünftige, unter Umständen schwere und nicht behandelbare Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen, kann der Entschluss für oder gegen einen Test schwer und extrem belastend sein. Bei genomischen Untersuchungsverfahren muss akzeptiert werden, dass die Befundinterpretation äusserst komplex ist und dass beim gegenwärtigen Kenntnisstand viele Fragen offenbleiben oder sich andere ganz neu stellen können. Darüber hinaus kann die Untersuchung vielfach unvorhergesehene Konsequenzen für die individuelle Lebensplanung haben. Zwar haben gemäss dem GUMG diese Resultate in der Schweiz keine Auswirkungen auf die Leistungen der üblichen sozialen Versicherungssysteme, dürfen aber für private Verträge wie Zusatzversicherungen, grössere Kredite oder Lebensversicherungen mit Deckungssummen über 400'000 Franken nachgefragt werden. Dabei können die Vertragspartner keineswegs einen genetischen Test verlangen. Allerdings wird ihnen das Recht zugestanden, danach zu fragen, ob ein solcher stattgefunden hat. Weiterhin ist zu bedenken, dass der Nachweis einer Mutation oft Konsequenzen für Angehörige, insbesondere Kinder und Geschwister hat, sodass die Notwendigkeit besteht, über eine Weitergabe von relevanten Informationen in der Familie nachzudenken. Die Realität zeigt, dass es unter Berücksichtigung der genannten Umstände individuell gute Gründe für, aber auch gegen eine genetische Untersuchung geben kann. DTC-Tests finden ausserhalb des nationalen, gesetzlich geregelten und überwachten Rahmens statt. Der Konsument muss selbst entscheiden, ob das unkontrollierte und anonyme Geschäftsmodell ein sinnvoller und kluger Weg ist. Die Auswahl eines seriösen Anbieters sowie die Sicherstellung von Datenschutz und Testqualität liegen damit allein in seiner Verantwortung.

Schlussbemerkung

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms zählt fraglos zu den Meilensteinen der Medizingeschichte, die Entschlüsselung des Genoms bleibt jedoch ein Versprechen für die Zukunft. Aktuell profitieren vor allem Betroffene bzw. Familien mit seltenen genetischen Erkrankungen, aber auch Patienten mit Krebserkrankungen vom Wissenszuwachs. Schon heute werden alle Eltern, die eine Schwangerschaft planen, mit genetischen Tests konfrontiert. Sie werden in Zukunft in allen Bereichen der Medizin vermehrt zur Anwendung kommen und unsere Einblicke in die Ätiologie und Pathogenese nicht nur primär genetischer Erkrankungen stetig verbessern. Während wir heute noch über Ziele, Zulässigkeit, Nutzen und Nachteile genetischer Tests diskutieren, werden zukünftige Generationen lernen (müssen), mit einer mehr oder weniger vollständigen Kenntnis ihres Genoms als Teil ihrer persönlichen Anamnese zu leben. Gezielte Eingriffe in das Genom somatischer Zellen mit therapeutischen Zielen haben eine hohe Akzeptanz und werden gegenwärtig in der Praxis erprobt. Eingriffe am Genom der Keimbahn werden aus guten Gründen von einer grossen Mehrheit innerhalb und ausserhalb professionell involvierter Kreise abgelehnt und sind vielerorts gesetzlich verboten, auch wenn sie von Einzelnen propagiert werden (*http://www.geneticsandsociety.org/*). Der *«homo crispr»* (nano 3sat 19.08.2016 Baur I: Der perfekte Mensch) mag kommen, aber wir werden es nicht mehr erleben. ■