
Zur Zukunft der Genomforschung und prädiktiven genetischen Diagnostik*

H.-Hilger Ropers

Vor etwas mehr als zehn Jahren, im Juni 2000, verkündete der damalige amerikanische Präsident Bill Clinton in Gegenwart seines britischen Amtskollegen Tony Blair den vorläufigen Abschluss des Human Genome Projects, welches die vollständige Sequenzierung des menschlichen Genoms zum Ziel hatte. Ursprünglich war dieses Vorhaben damit begründet worden, dass die Sequenzierung des Human-genoms zur Aufklärung, Diagnose und Therapie aller ernstesten genetischen Krankheiten führen werde. In den frühen 90er-Jahren jedoch, als dieses teuerste biologisch-medizinische Forschungsvorhaben aller Zeiten zur Verlängerung anstand, hielten es die Verantwortlichen, allen voran Francis Collins, heute Leiter der National Institutes of Health in den USA, für opportun, dieses Vorhaben ganz auf häufige Volkskrankheiten auszurichten. Gemeinsam mit anderen Genomforschern vertrat er die Ansicht, für häufige Krankheiten wie Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Krankheiten, Psychosen, Zuckerkrankheit und Krebs müsse es auch häufige genetische Risikofaktoren geben, und durch deren Identifikation werde man diese Volkskrankheiten spätestens innerhalb zweier Jahrzehnte besiegen. Diese optimistische Darstellung hat die beabsichtigte Wirkung auf Politiker des amerikanischen Kongresses nicht verfehlt: Für die Fortsetzung des Genomprojekts und seine Fokussierung auf häufige Krankheiten wurden umfangreiche Mittel bereitgestellt. Diese Entscheidung hat die Genomforschung bis heute maßgeblich beeinflusst, nicht nur in den USA, sondern auch in Deutschland und anderen industrialisier-

ten Ländern; weltweit wurden in die Erforschung von Volkskrankheiten seither mehrere Milliarden Dollar investiert.

Genetische Marker: ohne praktische Bedeutung für die Diagnose häufiger Krankheiten

Jedoch blieben die Ergebnisse weit hinter den hochgespannten Erwartungen zurück. Bis zum Jahre 2010 wurden ungefähr 880 krankheitsassoziierte DNS-Marker beschrieben, von denen etwa 200 durch Nachuntersuchungen bestätigt werden konnten. Allerdings stellte sich bald heraus, dass die allermeisten dieser genetischen Marker das Erkrankungsrisiko nur minimal verändern, sodass sie für die Diagnose und Prädiktion praktisch ohne Bedeutung sind.¹ Seither wurde der Wert derartiger genomweiter Assoziationsstudien immer häufiger infrage gestellt, auch in international führenden Zeitschriften.²

In der Tat gibt es plausible Gründe für den sehr begrenzten Ertrag der genomweiten Suche nach krankheitsassoziierten genetischen Markern. Zum einen wird die Bedeutung nichtgenetischer Faktoren beim Zustandekommen von Volkskrankheiten weit unterschätzt. Häufig spielt der Lebensstil und insbesondere die Ernährung dabei eine zentrale Rolle, nicht nur für die Adipositas und den Diabetes mellitus. Viele der genetischen Risikofaktoren sind überdies evolutionär jung und in der Bevölkerung nicht weit verbreitet, weshalb man sie mithilfe von genomweiten Assoziationsstudien kaum finden kann. Komplexe Krankheiten sind zudem oft extrem heterogen, d. h. sie können auf die verschiedensten genetischen Ursachen zurückgehen, und es steht inzwischen fest, dass es für die allermeisten komplexen Krankheiten keine häufigen genetischen Risikofaktoren gibt. Angesichts dieser Fakten wird es höchste Zeit, die Frage der Ausrichtung der Genomforschung auf Volks-

krankheiten neu zu diskutieren, auch wenn die Bundesregierung noch im Dezember 2010 verkündet hat, auf dem Gebiet der Gesundheitsforschung ihren bisherigen Kurs beibehalten zu wollen.³

Ein-Gen-Krankheiten: ein lohnendes Ziel für die Genomforschung

Sehr viel erfolgversprechender, nicht nur für die Diagnose und Prävention, sondern auch für die Behandlung von Krankheiten, ist die Erforschung sogenannter monogener Störungen, die auf Defekte einzelner Gene zurückgehen. Derartige Ein-Gen-Krankheiten sind insgesamt sehr viel häufiger, als allgemein angenommen. Von den etwa 22.000 menschlichen Genen, die für Proteine kodieren, sind bisher nur wenig mehr als 2500 mit Krankheiten in Verbindung gebracht worden, jedoch ist dies sicher nur die Spitze des Eisberges. Die molekulare Aufklärung derartiger, nach den Regeln von Mendel vererbter Gendefekte ist konzeptuell sehr einfach und tausendfach erprobt. Im Grundsatz läuft sie darauf hinaus, den grundlegenden Gendefekt in betroffenen Familien zunächst durch Kopplungsuntersuchungen im Genom zu lokalisieren und dann durch Sequenzierung der entsprechenden DNS-Abschnitte zu identifizieren. Noch bis vor Kurzem war die Suche nach einzelnen genetischen Veränderungen im menschlichen Genom außerordentlich zeitraubend und teuer, jedoch hat sich dies durch die Einführung neuer Verfahren zur Anreicherung umschriebener Genomabschnitte und zur Hochdurchsatz-Sequenzierung in den vergangenen Jahren grundlegend geändert. Diese Entwicklungen sind im Begriff, die Genomforschung und die genetische Krankenversorgung auf eine neue Basis zu stellen.

*Aufklärung genetischer Defekte durch
Hochdurchsatz-Sequenzierung*

Im Vergleich zur konventionellen DNS-Sequenzierung nach dem von F. Sanger entwickelten Verfahren basiert die um Größenordnungen höhere Effizienz von Sequenziersystemen der neuen Generation („Next Generation Sequencing“, NGS) darauf, dass bei diesem Verfahren mehrere Tausend bis mehrere Millionen solcher Sequenzierreaktionen gleichzeitig ablaufen. Marktführer auf diesem Sektor ist die Firma Illumina, deren ‚Genome Analyzer 2‘ die Sequenzierung von 20 Gigabasen menschlicher DNS-Sequenzen für etwa 10.000 Euro erlaubt (Stand: Mitte 2010). Als Folge dieser Entwicklungen sind die Kosten für die Genomsequenzierung seit dem Abschluss des Humangenomprojekts von etwa 3 Milliarden US-Dollar auf 10 bis 20.000 US-Dollar gefallen, und allgemein wird damit gerechnet, dass die Kosten innerhalb weniger Jahre auf oder unter 1000 Dollar sinken werden. Bei Beschränkung auf die (kodierenden Abschnitte aller) menschlichen Gene, die sich mithilfe neuer Anreicherungsverfahren isolieren lassen, ist die Genomsequenzierung bereits heute für weniger als 2000 US Dollar möglich.

Allerdings wird die Identifizierung krankheitsverursachender Mutationen durch die große Zahl funktionell bedeutungsloser Sequenzvarianten im menschlichen Genom erschwert. Die Genome zweier nicht verwandter Individuen weisen im Mittel 3 bis 4 Millionen Sequenzvarianten auf, dazu eine Vielzahl von Unterschieden in der Kopienzahl einzelner Genomabschnitte, sogenannte copy number variants (CNV). Selbst wenn man nur die eiweißkodierenden Anteile des menschlichen Genoms in Betracht zieht, beläuft sich die Zahl der Unterschiede noch immer auf etwa 10.000 Basenaustausche.

Ein Weg zur Unterscheidung genetisch relevanter und funktionell neutraler Basenaustausche besteht in der seriel-

len Sequenzierung vieler menschlicher Genome von Gesunden. Dieses Ziel wird im Rahmen des sog. „1000 Genome“-Projekts verfolgt, welches auf die Erkennung aller genomischen Varianten zielt, die auch bei Gesunden beobachtet werden und bei diesen offenbar nicht zu Krankheiten führen.⁴ Im Rahmen eigener Untersuchungen wurden kürzlich die kodierenden Abschnitte der X-Chromosomen von 250 nicht verwandten männlichen Individuen sequenziert. Im Durchschnitt wurden bei jedem einzelnen dieser Probanden weniger als vier neue, d. h. vorher unbekannte Sequenzveränderungen gefunden, was auf etwa 100 unbekannte Veränderungen im ganzen Genom schließen lässt.⁵ Bis Ende 2011 werden vermutlich mehrere Tausend menschliche Genome sequenziert sein; dies wird die Erkennung krankheitsspezifischer Genomveränderungen weiter erleichtern.

Jüngste Untersuchungen an sog. „Trios“ aus betroffenen Patienten und ihren gesunden Eltern haben gezeigt, dass es sogar möglich ist, einzelne krankheitsverursachende Genomveränderungen bei sporadischen Fällen zu identifizieren. Dies bedeutet einen Durchbruch für die Aufklärung der bis heute weitgehend vernachlässigten, im Vergleich zu Volkskrankheiten meist früh auftretenden und besonders ernsten seltenen Krankheiten. Gleichzeitig schafft diese Forschung die Voraussetzungen für die Aufklärung der Pathomechanismen und damit für die Suche nach therapeutischen Möglichkeiten.

Konsequenzen für die Krankenversorgung

Diese Entwicklungen haben für die Krankenversorgung unmittelbare und weitreichende Konsequenzen. Angesichts immer rascher fallender Kosten für die Genomsequenzierung ist es im Prinzip bereits heute möglich, einen einzigen universellen diagnostischen Test für alle

aufgeklärten genetischen Krankheiten anzubieten, und dies zu vergleichbaren Kosten wie bis vor Kurzem noch für den Ausschluss eines einzigen genetischen Defekts mithilfe konventioneller molekulargenetischer Methoden. Ein derartiger universeller Test wird die molekulare Diagnostik seltener Krankheiten entscheidend vereinfachen, verbilligen und beschleunigen und damit den betroffenen Familien viel Leid ersparen. Es steht zu erwarten, dass solche Tests auch im Rahmen der genetischen Beratung zur Erkennung von Ehepaaren mit einem hohen Risiko für Nachkommen mit rezessiven Krankheiten genutzt werden. Insbesondere bei Verwandtenehen ist das Risiko für rezessive Krankheiten gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt stark erhöht. Jedoch auch bei nicht verwandten Ehepartnern ist in etwa einem Prozent der Fälle mit einer derartigen Risikokonstellation zu rechnen, die man durch entsprechende Untersuchungen im Rahmen einer vorehelichen Beratung ausschließen kann. Die Entwicklung von Carriertests wird in den USA von verschiedenen Gruppen vorangetrieben;⁶ zum Teil werden sie bereits kommerziell angeboten.⁷

Die zu erwartende Identifikation und Aufklärung einer Vielzahl bisher nicht beschriebener genetischer Krankheitsursachen wird an die genetische Beratung und die klinisch-genetische Krankenversorgung allgemein enorme Ansprüche stellen. Bereits jetzt gibt es weltweit einen erheblichen Mangel an ausgebildeten Humangenetikern und genetischen Beratern. Dieser Mangel wird sich in den kommenden Jahren fühlbar verstärken und lässt sich strukturell nur durch gezielte Maßnahmen zur Ausbildung von genetischen Beratern und Fachärzten beheben. Diese Maßnahmen sind deshalb umso dringlicher, als sie aufgrund der Länge der Ausbildung erst frühestens in fünf Jahren greifen werden.

Keinen Aufschub duldet auch die Reorganisation der klinisch-genetischen Krankenversorgung. Im Unterschied zu

anderen europäischen Ländern, wo die genetische Krankenversorgung ausschließlich an universitären Zentren für Klinische Genetik erfolgt, arbeiten in Deutschland ca. 70 Prozent aller ausgebildeten Fachärzte für Humangenetik in privater Praxis und sind bei der Diagnosestellung häufig auf sich allein gestellt. Angesichts der enormen Vielfalt bekannter und noch nicht aufgeklärter genetisch bedingter Krankheiten lässt sich eine optimale Krankenversorgung auf diesem Gebiet nur im Rahmen größerer klinisch-genetischer Zentren, am besten eingebettet in die Infrastruktur eines Universitätskrankenhauses erreichen. Angesichts des zu erwartenden enormen Wissenszuwachses auf diesem Gebiet wird es für ein Umdenken und aktives Umsteuern höchste Zeit, nicht zuletzt auch im Hinblick auf den optimalen Umgang und den Schutz der durch die diagnostische Genomsequenzierung zu erwartenden teilweise sensiblen Daten.

Im Bereich der Kranken- und Lebensversicherungen bedarf es zwar grundsätzlich keiner neuen Regeln, jedoch werden sich die praktischen Probleme auf diesem Gebiet durch die Genomsequenzierung verschärfen. Der Sinn von Kranken-, aber auch von Lebensversicherungen besteht darin, Risiken abzudecken oder abzumildern, die vom Betroffenen nicht getragen werden können. Genetische Risiken fallen oft in diese Kategorie, weil sie meistens schwer und für den Einzelnen nicht vermeidbar sind. Durch den Ausschluss derartiger Risiken würde der Sinn einer Versicherung konterkariert. Solche Tendenzen ließen sich am einfachsten durch eine kollektive Versicherung für die gesamte Bevölkerung unterbinden, etwa in Form einer gesetzlichen Krankenversicherung für alle.

Für Lebensversicherungen gilt in Deutschland und in einigen europäischen Nachbarländern ein Moratorium, welches es den Versicherungsgesellschaften untersagt, bei den zu Versichernden Auskünfte über deren spezifische genetische Risiken einzuholen, sofern der Umfang der Versiche-

rung einen bestimmten, üblichen Rahmen nicht übersteigt. Allerdings bleibt abzuwarten, ob es auch in Zukunft gelingen wird, genetische Informationen, wie sie im Zuge der Genomsequenzierung anfallen, effizient zu schützen.

„Direct to Consumer“-Diagnostik

Von den Fortschritten im Bereich der Genomsequenzierung werden auch zahlreiche private Firmen zu profitieren suchen, welche seit einigen Jahren vor allem in den USA, aber auch in Deutschland versprechen, Risiken für komplexe Krankheiten zu erkennen. Da die meisten bekannten Risikofaktoren nur einen geringen diagnostischen und prognostischen Wert haben, wie eingangs diskutiert, ist die Aussagekraft derartiger Tests bis heute gering. Nach Einschätzung der meisten informierten Kunden derartiger Firmen sind diese Untersuchungen daher ihr Geld nicht wert. In Deutschland ist eine derartige „Direct-to-Consumer“-Diagnostik (DTC) aufgrund des im Gendiagnostikgesetz festgeschriebenen Arztvorbehaltes nicht erlaubt. Ein vielleicht noch wichtigeres Argument gegen die Zulassung derartiger privater DTC-Unternehmen ist die Tatsache, dass die bei diesen Untersuchungen erhobenen Befunde in aller Regel für die Genomforschung und insbesondere für die Erforschung neuer, bisher nicht bekannter Krankheiten verloren gehen. Da die allermeisten molekularen Ursachen für genetisch bedingte Krankheiten noch unbekannt sind, spricht daher alles dafür, die Genomdiagnostik auf wenige universitäre Zentren zu konzentrieren, an denen die anfallenden Daten nicht nur optimal molekulargenetisch und klinisch analysiert, sondern auch optimal geschützt werden können.

Mit den Auswirkungen der Sequenzierrevolution auf die prädiktive genetische Diagnostik und die Krankheitsprävention hat sich im Jahre 2010 eine Arbeitsgruppe der Nationalen Akademie Leopoldina, der Acatech und der Berlin-

Brandenburgischen Akademie auseinandergesetzt, die zu einer ganzen Reihe der oben genannten Probleme Stellung bezieht; eine Auswahl der Empfehlungen dieser Stellungnahme findet sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle: Empfehlungen der Akademie-Kommission zur prädiktiven genetischen Diagnostik (Auswahl)

- nur auf Antrag und im Interesse einzelner Menschen erlaubt
- lange Speicherung genetischer Daten: nur mit Einwilligung; Verbot aufheben*
- ärztliche Schweigepflicht: nicht ausnahmslos wichtiger als Fürsorgepflicht*
- Verbot der PD bei Risiko für spätmanifeste Krankheiten nicht haltbar*
- Voraussetzungen für genetische Reihenuntersuchungen untersuchen
- Wildwuchs von DTC-Tests verhindern; Werbeverbot!
- mehr Fachärzte für Humangenetik ausbilden, ‚Kompetenzzentren‘ einrichten**
- Bevölkerung über genetische Medizin informieren, Ärzte nachschulen

* fordert Nachbesserung des Gendiagnostik-Gesetzes;

** zielt nur auf behandelbare Krankheiten, nicht auf Behebung struktureller Probleme bei der genetischen Diagnostik

Nach Ansicht des Autors dieses Artikels, der an der o.g. Stellungnahme mitgewirkt hat, kommen darin die im Vergleich mit anderen europäischen Ländern augenfälligen strukturellen Probleme der genetischen Krankenversorgung Deutschlands zu kurz. Auch wird nicht darauf eingegangen, dass die im Gendiagnostikgesetz vorgesehene genetische Kurzausbildung von fachfremden Ärzten kein adäquates Mittel zur Behebung des akuten Mangels an klinisch-genetischen Experten ist. Und schließlich wird in der Akademie-Stellungnahme nicht deutlich genug dargelegt, dass Fortschritte im Bereich der prädiktiven genetischen Diagnostik vor allem bei den Ein-Gen-Erkrankungen (s. o.) zu erwarten sind.

Aufgrund des Schweregrades vieler dieser Krankheiten, ihres meist frühen Auftretens und ihres hohen Wiederholungsrisikos in Familien stellen solche Störungen für das Gesundheitssystem industrialisierter Länder insgesamt einen erheblichen Kostenfaktor dar, was durch internationale Untersuchungen gut dokumentiert ist.

Genomsequenzierung: eine zweite Chance für die Erforschung häufiger Krankheiten?

Ob und inwieweit die Erforschung häufiger, komplexer Krankheiten von der Genomsequenzierung profitieren wird und ob es realistisch ist, davon wesentliche Fortschritte bei der Behandlung dieser Krankheiten zu erwarten, muss hingegen abgewartet werden; für Optimismus erscheint es gegenwärtig noch zu früh. Jedenfalls ist die Annahme irrig, die bisherigen staatlichen Forschungsprogramme hätten eine Vielzahl wichtiger Biomarker für häufige Krankheiten hervorgebracht, die es jetzt nur noch zu validieren gelte, und von denen wesentliche neue Einblicke in die Pathogenese von häufigen Krankheiten zu erwarten seien⁸. Die allermeisten bisher bekannten, mit komplexen Krankheiten assoziierten DNS-Marker haben keine funktionelle Bedeutung, und sie erlauben daher keine Rückschlüsse auf die Mechanismen der Krankheitsentstehung. Der Weg von diesen genetischen Markern zu den eigentlichen, funktionell relevanten DNS-Veränderungen und von dort zur Aufklärung der pathogenetischen Mechanismen ist lang, jedoch ist letztere eine grundlegende Voraussetzung für die Entwicklung von Medikamenten und für die Behandlung allgemein. Angesichts der genetischen Heterogenität komplexer Krankheiten hat sich die Pharmaindustrie schon vor Jahren von der Vorstellung verabschiedet, auf diesem Wege neue „block buster“-Medikamente zu entwickeln, und sie wendet sich immer häufiger der Erfor-

schung seltener monogener Krankheiten zu. Es wäre an der Zeit, diese Einsichten auch bei der Konzeption staatlicher Maßnahmen zur Förderung der Gesundheitsforschung zu berücksichtigen.

Zusammenfassung und Ausblick

Durch die Entwicklung neuer Technologien sind die Kosten für die Sequenzierung des menschlichen Genoms innerhalb weniger Jahre um vier Größenordnungen gesunken, und bereits in wenigen Jahren wird das „1000 \$-Genom“ Wirklichkeit werden. Dies wird vor allem die Aufklärung der lange Zeit vernachlässigten Ein-Gen-Krankheiten entscheidend erleichtern und beschleunigen. Bereits heute sind molekulare Verfahren in Entwicklung, mit deren Hilfe es möglich sein wird, alle bereits aufgeklärten, bekannten Gendefekte in einem einzigen Schritt zu diagnostizieren, und nur wenig später werden Verfahren zur Erkennung von heterozygoten Anlageträgern rezessiver Gendefekte zur Verfügung stehen. Für die bisher weitgehend erfolglose Suche nach diagnostisch und prognostisch relevanten genetischen Risikofaktoren für häufige Krankheiten ist die Genomsequenzierung eine zweite Chance, jedoch stehen diese Untersuchungen erst ganz am Anfang, und für Optimismus ist es derzeit noch zu früh. Schließlich sprechen viele Argumente dafür, die Genomdiagnostik und -sequenzierung ausschließlich an wenigen großen universitären Zentren mit geeigneter molekularbiologischer und klinischer Infrastruktur zu etablieren, die in verschiedenen europäischen Ländern mit exzellenter klinisch-genetischer Krankenversorgung und Forschung bereits existieren.

Nach Ansicht führender amerikanischer Experten wird die Genomsequenzierung in spätestens zehn Jahren fester Bestandteil der medizinischen Routineuntersuchung von Neugeborenen sein. Mit unseren heutigen europäischen

Vorstellungen, u. a. dem Prinzip, dass genetisches Screening nur für diejenigen Krankheiten erlaubt ist, für die es therapeutische Optionen gibt, und dass solche Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen so lange unterbleiben müssen, bis sie alt genug sind, um die Ergebnisse und ihre Konsequenzen verstehen zu können, sind derartige Ansichten nicht vereinbar. Jedoch sollten wir die Augen nicht davor verschließen, dass Geschwindigkeit und Richtung dieser Entwicklungen nur zum Teil von uns in Deutschland beeinflusst werden können – und dies auch nur dann, wenn wir dabei eine aktive Rolle spielen.

Anmerkungen

* Ich danke A. Kuss und G. Eder für die kritische Durchsicht dieses Manuskripts.

¹ *Siehe u. a. Ropers, H.-H. et al.: New perspectives for the elucidation of genetic disorders. In: The American Journal of Human Genetics 81 (2007), 199–207.*

² Vgl. *Check-Hayden, E.: The case of the missing heritability. In: Nature 456, 6. November 2008.*

³ Vgl. Tagesspiegel vom 06.12.2010.

⁴ Auf die Probleme und Grenzen dieses Ansatzes kann hier aus Platzgründen nicht eingegangen werden.

⁵ Vgl. *Kalscheuer, H., Ropers, H.-H. et al.:* (Manuskript in Vorbereitung).

⁶ Vgl. *Bell, C. J. et al.: Science Translational Medicine Vol. 3 (im Druck).*

⁷ Vgl. *Srinivasan, B. S. et al.: A Universal Carrier Test for the Long Tail of Mendelian Disease. In: Reproductive BioMedicine Online 21 (2010), 537–551.*

⁸ Siehe dazu den Ausschreibungstext „Molekulare Diagnostik“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) vom 22.06.2010.