https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/3092

Gen-ethischer Informationsdienst

# „Unbekannte Gendefekte aufspüren“

## Neue Methoden der genetischen Diagnostik

AutorIn
Sabine Rudnik-Schöneborn

Der GID sprach  mit der Humangenetikerin Sabine Rudnik-Schöneborn über Hochdurchsatzverfahren - Panelsequenzierung, Genomsequenzierung (WGS) und Exomsequenzierung (WES) -, ihren Nutzen für PatientInnen aus Sicht der Humangenetik und über den Umgang mit den daraus resultierenden Informationen.

**Welche PatientInnen profitieren von den neuen Methoden der genetischen Diagnostik?**

Durch Einzelgendefekte bedingte Erkrankungen sind zwar mit insgesamt 20 auf 1.000 Personen selten, betreffen aber häufig Familien mit hohem Leidensdruck. Für viele Patienten mit ungeklärtem Gendefekt eröffnen die Hochdurchsatzverfahren endlich die Perspektive einer Diagnosestellung. Nur dann ergeben sich spezifische Möglichkeiten der Therapie und Vorbeugung. Eine bedeutsame Patientengruppe findet sich in der Tumorgenetik, da gehen wir von einem Anteil von fünf bis zehn Prozent erblicher Krebserkrankungen aus.

**Wie verbessert die Anwendung von Hochdurchsatzverfahren die Diagnostik und wann sind solche Untersuchungen sinnvoll?**

Wir müssen bei Hochdurchsatzverfahren zwischen Gen-Panels und gefilterten WGS/WES unterscheiden. Gen-Panels haben die Diagnostik revolutioniert, weil wir damit viele Krankheiten erfassen können, die durch unterschiedliche Gene verursacht werden und trotzdem ein identisches klinisches Bild machen, das heißt die eine genetische Heterogenie aufweisen. Nehmen Sie das Beispiel Hirnfunktionen und geistige Behinderung, da können hunderte bis tausende von Genen, auch monogene Störungen, das klinische Bild verursachen. Wenn wir die Gene alle einzeln mit dem herkömmlichen Sanger-Verfahren abarbeiten würden, dann ist das sowohl von der Zeitdauer als auch vom Kostenfaktor her nicht zu vertreten. Wenn wir nun aber ein Panel nutzen, haben wir damit eine viel bessere diagnostische Ausbeute, überdies zu einem Bruchteil der Kosten. Die Panels ermöglichen es, eine große Anzahl bekannter Gendefekte abzuklären und vermeiden ungewollte Zusatzbefunde.

**Und wann kommen WES und WGS im klinischen Kontext zum Einsatz?**

Gesamtgenomische oder gesamtexomische Analysen können dazu genutzt werden, durch Filterung nur bestimmte Gene auf Mutationen hin zu überprüfen. Sie haben dann eine ähnliche Aussagekraft wie gezielte Gen-Panels. Bei WES/WGS *ohne* Filterung ist es in Abhängigkeit von der Fragestellung auch ein Ziel, neue Gene aufzuspüren und *bisher unbekannte* Mutationen mit einer Symptomatik in Verbindung zu bringen. Wenn wir das WES nehmen, also die kodierenden Einheiten des Genoms, dann müssen wir zwar weniger analysieren als beim Gesamtgenom, aber beide Verfahren haben den Nachteil der großen Datenmenge. Das heißt, wir bekommen zusätzlich zur möglichen Auflösung des Rätsels viele genetische Varianten, die wir bisher noch nicht richtig einordnen können. Ein weiteres Thema sind dann ungefragte Zusatzbefunde, wo wir wissen, dass sie ein klinisches Bild verursachen. Zu unterscheiden sind Zusatzbefunde, die für die untersuchte Person *selbst* eine gesundheitliche Bedeutung haben können von solchen, die ein Erkrankungsrisiko für Nachkommen vermitteln. Die unterschiedlichen Kategorien haben wir in unserer Stellungnahme zum Umgang mit Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung diskutiert.

**In dieser Stellungnahme der GfH wird unter anderem eine „familienzentrierte Aufklärung und Befundmitteilung“ empfohlen. Was ist damit gemeint?**

Die meisten Genom- oder Exomanalysen laufen derzeit bei Minderjährigen zur Aufklärung einer unbekannten Entwicklungsstörung. Hier haben wir es in der Regel mit nicht-einwilligungsfähigen Patienten zu tun, mit deren Eltern wir über die erhobenen Befunde reden müssen. Je nach Vereinbarung schließt dies auch die Rückmeldung von Zusatzbefunden ein, die kontextabhängig im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen sollte. Das heißt, bei Eltern mit weiterem Kinderwunsch sollte im Vorfeld zum Beispiel geklärt werden, ob sie den Befund einer Heterozygotie, also einer mischerbigen Anlageträgerschaft wie der Mukoviszidose, zur Kenntnis nehmen möchten. Ein solcher Befund hat ja für das Kind selbst zunächst keine direkte Bedeutung, könnte aber für die Familienplanung von engen Angehörigen eine wichtige Information darstellen. Wenn man eine Rückmeldung solcher Zusatzbefunde vereinbart hat, dann sollte man dem Paar, der Person die Möglichkeit geben, damit aktiv umzugehen und das entweder zu ignorieren oder vielleicht für die Familienplanung zu nutzen und den Partner zu testen, je nachdem. Wichtiger als Anlageträgerschaften für autosomal-rezessive Störungen sind aber Überträgerschaften für X-chromosomale Erkrankungen, wie zum Beispiel die *Muskeldystrophie Duchenne*, die bei Mädchen normalerweise nicht zum Ausbruch kommt und bei Jungen schweren Muskelschwund verursacht. Da ist das Risiko für den männlichen Nachwuchs, zum Beispiel spätere Brüder oder Söhne, sehr hoch. Die Beratung hängt davon ab - deswegen sagen wir auch immer: kontextabhängig - in welcher Familiensituation der Patient sich befindet. Mit einer Omi im Alter von 70 brauche ich über Familienplanung nicht mehr zu diskutieren, bei einem zweijährigen Kind muss ich das auch noch nicht. Ich muss mich in der Beratung also ein bisschen heranpirschen an die Situation der konkreten Familie.

**Aber dann geht es in der familienzentrierten Beratung doch durchaus um die Vermeidung von Kindern mit Behinderungen!**

Nein, das ist nicht unser Ziel, kann aber abhängig von der Entscheidung der Familienangehörigen unter Umständen eine Folge sein. Vordringlich geht es um Krankheitsbilder, für die es therapeutische oder vorbeugende Maßnahmen gibt, zum Beispiel erbliche Krebserkrankungen. Wenn ich bei einem Mädchen zufällig feststelle, dass da eine Mutation im Brustkrebs-Gen ist, dann ist das später für dieses Mädchen und *jetzt schon* für die 20 Jahre ältere Tante von Belang. Diese könnte die Information für vorbeugende Maßnahmen nutzen, die verhindern, dass sie an Brustkrebs erkrankt. So eine Information zu sperren mit dem Argument, das Kind könne diese Information noch nicht nutzen und solle erst im Erwachsenenalter entscheiden, ob es sie abrufen möchte - das ist in der Praxis nicht umsetzbar und wäre gegenüber möglichen Risikopersonen sehr problematisch! Und wenn eine Familie zum Beispiel umzieht und nicht mehr angebunden ist an die genetische Beratungsstelle, dann geht eine solche Information für die Familie verloren,

wenn sie nicht direkt mitgeteilt wird.

**Da kollidieren das Recht auf Wissen und das auf Nichtwissen miteinander … auch für Letzteres gibt es doch aber sehr gute Gründe!**

Ja, absolut richtig. Deshalb vertreten wir ja auch die Ansicht, dass Verfahren gewählt werden sollten, bei denen möglichst wenige Zusatzbefunde anfallen. Wichtig ist, im Vorfeld darüber aufzuklären, dass sie anfallen *können*. Und dass sie unter Umständen nicht nur nützlich für das untersuchte Kind sind, sondern auch für seine Familie. Den Angehörigen diese Informationen vorzuenthalten, von denen sie vielleicht schon jetzt profitieren würden, ist kaum zu vertreten. Oder aber man einigt sich im Aufklärungsgespräch darauf, dass Zusatzbefunde, die für das Kind vorläufig nicht von Bedeutung sind, nicht mitgeteilt werden. Dann kann gesagt werden: Kümmern Sie sich darum, die volle Information zu erhalten, wenn das Kind erwachsen ist.

**Aber warum bleiben Sie nicht bei der Paneldiagnostik, wenn der Umgang mit Zusatzbefunden, wie sie bei WES und WGS anfallen, so schwierig ist?**

Weil es auch darum geht, unbekannte Gendefekte aufzuspüren für Krankheitsbilder, deren Ursache wir nicht kennen. Menschen, bei denen trotz umfassender Anstrengungen bisher keine Diagnose gestellt werden konnte, wünschen sich sehnlichst, dass ihre Krankheit einen Namen bekommt. Ohne genetische Diagnose gibt es meist auch keine Information zum Entstehungsweg der Erkrankung und damit keine Aussicht auf eine therapeutische Einflussnahme. Das ist ein hehres Ziel, und ich finde es toll, dass es uns nach einer so kurzen Zeit - die Geschichte der Molekulargenetik hat ja erst Ende der 1980er Jahre begonnen - gelingt, verursachende Gendefekte in dieser Geschwindigkeit und zu doch sehr geringen Kosten aufzuspüren.

**Frau Rudnik-Schöneborn, der GID dankt für dieses Gespräch!**

*Die Fragen stellte Uta Wagenmann.*

## Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 231 vom August 2015
Seite 14 - 15