

Genommedizin – eine Standortbestimmung

Médecine génomique – état des lieux

Georg Bosshard

Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich; derzeit am Centre for the Economic and Social Aspects of Genomics, Lancaster University, United Kingdom.

Quintessenz

- Unter Genommedizin bzw. Genomic Medicine wird derjenige Teil der Medizin verstanden, welcher sich aus der Genomik herleitet, also aus der Wissenschaft von der Funktion und Interaktion aller Gene im menschlichen Genom.
- Biobanken sind Einrichtungen zur langfristigen Speicherung von Substanzen des menschlichen Körpers und zur Speicherung personenbezogener Daten und Informationen über die Spender. Sie spielen in der genommedizinischen Forschung eine wichtige Rolle.
- Als Gentests werden Tests bezeichnet, welche zum Ziel haben, das Vorhandensein, das Fehlen oder die Veränderung eines bestimmten Gens oder Chromosoms festzustellen.
- Pharmakogenetik untersucht die Unterschiede in individuellen Reaktionen auf gewisse Medikamente, bedingt durch genetische Faktoren.
- Gentherapie bezeichnet die gezielte Einführung von genetischem Material in die Zelle eines Patienten, um eine Krankheit zu behandeln oder zu verhüten.
- Neben monogen erblichen Störungen werden Gentests heute zunehmend auch bei familiär vererbten Subtypen von Krankheiten aus dem karzinomatösen und kardiovaskulären Formenkreis sowie von Diabetes wichtig. Pharmakogenetisches Testen wird für gewisse Substanzgruppen bei der Dosisanpassung oder Wahl eines anderen Medikamentes bedeutsam. Wichtige Fortschritte haben sich in den letzten Jahre zudem im Grenzbereich von Genomik und molekularer Medizin ergeben, so bei der Entwicklung von Medikamenten, welche Krebszellen mit einem spezifischen genetischen Profil angreifen.

- Die meisten klinischen Krankheitsbilder sind multifaktoral bedingt, wobei Umwelteinflüsse und Einflüsse verschiedener Gene interagieren – hier ist die Voraussagekraft genetischer Tests gering. Die Gentherapie, lange Zeit grosser Hoffnungsträger der genommedizinischen Forschung, ist bis heute klinisch praktisch bedeutungslos geblieben.



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 211 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Quintessence

- *La médecine génomique, ou Genomic Medicine, est la partie de la médecine dérivée de la génomique, à savoir de la science de la fonction et des interactions de tous les gènes du génome humain.*
- *Les biobanques sont des installations destinées à la conservation de longue durée des substances du corps humain et des données et informations personnelles sur les donneurs. Elles jouent un rôle important dans la recherche en médecine génomique.*
- *Les tests géniques sont les tests ayant pour but de déterminer la présence, l'absence ou la modification de tel ou tel gène ou chromosome.*
- *La pharmacogénétique étudie les différences entre les réactions individuelles à certains médicaments sous l'effet de facteurs génétiques.*
- *La thérapie génique désigne l'introduction ciblée de matériel génétique dans la cellule d'un patient dans le but de traiter ou de prévenir une maladie.*
- *En plus des anomalies héréditaires monogéniques, les tests géniques sont actuellement de plus en plus importants dans des sous-types de maladie héréditaires de la sphère carcinomateuse ou cardiovasculaire, et dans le diabète. Le testing pharmacogénétique devient important pour certaines classes de substances dans l'adaptation des doses ou le choix d'un autre médicament. Des progrès importants ont en outre été réalisés ces dernières années dans le domaine de la génomique et de la médecine moléculaire, par exemple dans le développement de médicaments attaquant les cellules cancéreuses ayant un profil génétique spécifique.*
- *La plupart des tableaux cliniques sont multifactoriels, avec interaction des facteurs environnementaux et de différents gènes – et le pouvoir prédictif des tests géniques est faible. La thérapie génique, pendant longtemps porteuse de grands espoirs de la recherche en médecine génique, est restée jusqu'ici pratiquement sans importance clinique.*

Traduction Dr G.-A. Berger

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 211 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Die Resultate der modernen Genomik, also der Wissenschaft von der Funktion und Interaktion aller Gene im menschlichen Genom, sind heute von zunehmender Bedeutung nicht nur für die medizinische Genetik, sondern für die praktische Medizin überhaupt [1]. Entsprechend sind in jüngerer Zeit häufig in für die breitere Ärzteschaft bestimmten medizinischen Zeitschriften Artikel zu diesem Thema erschienen, so kürzlich im *New England Journal of Medicine* [1]. In der Schweiz wurden die Themen Gentechnik und Molekulare Medizin unter anderem in Artikelserien in der Schweizerischen Ärztezeitung und kürzlich im *Swiss Medical Forum* behandelt [2, 3].

Die Entwicklungen der Gentechnologie, und nicht zuletzt der Genommedizin, werden aber auch von der Öffentlichkeit und den Medien aufmerksam beobachtet. Auf der einen Seite stehen sehr hohe Erwartungen auf die mögliche Heilung bisher unheilbarer Erkrankungen wie Krebs oder Alzheimer. Andererseits weckt die Sichtweise des Genoms als «Buch des Lebens» [4] und genetischer Tests als der Möglichkeit, dieses Buch zu lesen, auch erhebliche Ängste. Entsprechend will in manchen westlichen Staaten, so auch der Schweiz, der Gesetzgeber den Umgang mit genetischen Untersuchungen am Menschen regeln [5]. Und in der medizinischen Forschung sollen Leitplanken betreffend Biobanken, also betreffend Einrichtungen zur langfristigen Speicherung von Substanzen des menschlichen Körpers und zur Speicherung personenbezogener Daten und Informationen über die Spender, etabliert werden [6].

Der vorliegende Artikel soll zum einen einen Überblick über die Fortschritte, aber auch die Grenzen der Genommedizin im Hinblick auf die breitere medizinische Praxis liefern. Zum anderen sollen einige wichtige Aspekte der ethischen und rechtlichen Diskussion rund um die Genommedizin aus ärztlicher Sicht analysiert werden. Der Text bezieht sich dabei hauptsächlich auf genetisches Testen (am menschlichen Genom), Pharmakogenetik und Gentherapie. Es sind dies die möglichen medizinischen Anwendungen, welche bisher von einer breiteren Öffentlichkeit diskutiert worden sind und auf welche sich Regulierungsvorschläge beziehen.

Im Gegensatz zum Bewusstsein in der öffentlichen Debatte ist aber die Forschung heute bereits weit entfernt von der Vorstellung des linearen, unidirektionalen Weges vom Genotyp zum Phänotyp. Sie bezieht sich vielmehr auf einen langen Weg von der DNA über ihre Expression, Splicing, Transfer aus dem Kern, Translation, posttranslationale Modifikation, Transport zum funktionsfähigen Protein und dessen Auswirkungen auf den Phänotyp sowie auf all die anderen Gene und Umweltfaktoren, die auf diesem Weg an jeder Stelle einwirken können. Dies ist

ein weites Feld, welches am zutreffendsten mit dem Begriff der molekularen Medizin umschrieben wird.

Klinische Bedeutung der Genommedizin

Gentests

Als Gentests werden Tests bezeichnet, welche zum Ziel haben, das Vorhandensein, das Fehlen oder die Veränderung eines bestimmten Gens oder Chromosoms festzustellen [7]. Dabei werden entweder direkt die DNA, die RNA, Chromosomen, oder aber spezifische Proteine oder gewisse Metaboliten untersucht [8].

Genetische Tests spielen eine zentrale Rolle bei Krankheiten, welche durch die Störung eines einzigen Gens bedingt sind, so zum Beispiel der Zystischen Fibrose, der Chorea Huntington, der Muskeldystrophie Typ Duchenne, der Sichelzellanämie, der Hämochromatose, oder bei den Thalassämien [7, 8]. Insgesamt sind bis heute weit über tausend solcher monogenetischer Erkrankungen prinzipiell diagnostizierbar [9]. Die Interpretation der Testresultate ist aber nicht immer einfach, beispielsweise wegen unterschiedlicher Auswirkungen auf den Phänotyp in Abhängigkeit von der Art der vorliegenden Mutation, bei nicht vollständiger Penetranz des Gens oder wenn aus anderen Gründen bekanntermassen phänotypische Variationen vorkommen können [8].

Über den möglichen Einsatz von genetischen Tests wird heute aber auch bei multifaktoriellen Krankheiten wie koronarer und anderen Herzkrankheiten, Diabetes oder neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer geforscht, bei welchen in aller Regel ebenfalls eine genetische Komponente wirksam ist [7, 10, 11]. Einige wenige Tests sind hier bereits heute verfügbar, aber deren Voraussagekraft ist derart gering, dass sie bisher nur für Forschungszwecke eingesetzt werden.

Dagegen gibt es innerhalb einiger Karzinomgruppen gewisse familiäre Subtypen, welche ein annähernd «mendelndes» Verhalten zeigen und bei welchen genetisches Testen bereits heute auch ausserhalb des Forschungssettings angewandt wird. Hier sind zum einen die mit Brustkrebs und Ovarialkrebs assoziierten BRCA1- und BRCA2-Gene zu nennen, welche in je etwa 20% der Familien mit erblicher Anfälligkeit für das Mammakarzinom zu finden und mit einem 60–85%igen Risiko für Brustkrebs und einem 15–40%igen Risiko für Ovarialkrebs verbunden sind [12]. Zum anderen finden sich innerhalb der Kolorektalkarzinome zwei hochgradig familiäre Formen, nämlich die familiäre adenomatöse Polyposis und das hereditäre nicht-polypöse Kolorektalkarzinom, welche spezifisch gesucht und bei welchen gegebenenfalls die Familie in ent-

sprechende Präventionsmassnahmen einbezogen werden sollte [13].

In naher Zukunft werden aber auch gewisse Untergruppen von Krankheiten in der Kardiologie (familiäre Hypercholesterinämie, Hypertonie, Long-QT-Syndrom sowie gewisse Kardiomyopathien), in der Endokrinologie (Maturity Onset Diabetes of the Young MODY) oder in der Nephrologie (polyzystische Nierenerkrankungen) «Kandidaten» für einen familienbasierten Approach darstellen [7, 10, 20].

Pharmakogenetik

Unter Pharmakogenetik im engeren Sinne wird die Untersuchung individueller Reaktionen auf gewisse Medikamente mittels genetischer Tests verstanden [14]. Entsprechende Befunde können zu individueller Dosisanpassung oder Wahl eines anderen Medikamentes führen. Besonders interessant ist aus Sicht der Forschung die Möglichkeit, derartige Fragestellungen bereits in die Entwicklungsphase allfälliger neuer Wirkstoffe einfließen zu lassen, welche dann allenfalls, wenn nicht generell, so doch für eine bestimmte – vorher zu testende – Patientengruppe zugelassen werden können [15].

Klinische Anwendungen ergeben sich am ehesten in Fällen, bei welchen der Metabolismus eines Medikaments abhängig ist von gewissen Enzymen, deren Vorhandensein genetisch gesteuert ist und entsprechend getestet werden kann. Beispielsweise ist der Metabolismus der Coumarine abhängig von Cytochrome P-450 2C9. Etwa 3% der englischen Bevölkerung sind aufgrund einer entsprechenden genetischen Variation sogenannte «slow metabolisers» [16]. Werden Coumarine bei diesen Patienten nicht deutlich tiefer als üblich dosiert, sind Blutungen vorprogrammiert.

Es gibt aber auch genetische Variationen, welche zu einer Akzeleration der Metabolisation führen können. So sind 3,5% der holländischen Bevölkerung sogenannte «ultra-rapid metaboliser» für Cytochrom P-450 2D6, welches das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin metabolisiert [17]. Diese sind dementsprechend Non-responder auf Amitriptylin (Saroten®, Tryptizol®), was ein entsprechender Gentest umgehend aufzeigen könnte. Bei dem heute üblichen Vorgehen nach Versuch und Irrtum dagegen zeigt sich dies erst nach einer – oftmals stationär-psychiatrischen – Versuchsphase von mehreren Wochen. Weitere Wirkstoffe, deren Metabolismus mit einer bekannten genetischen Variation zusammenhängt, sind beispielsweise Codein/Dextrometorphan, Metoprolol, Omeprazol, Phenytoin, Florouracyl oder Succinylcholin.

Daneben gibt es auch Fälle, in welchen Gentests echte pharmakodynamische Variationen nachweisen können. So ist beispielsweise beim homozygoten Gly16-Genotyp die Anzahl Beta2-adrenerge Rezeptoren vermindert, was zu einem

minimalen Ansprechen auf Beta2-adrenerge Antiasthmatica führt. Steroide könnten eine Alternative für manche dieser Patienten sein [17].

Gentherapie

Gentherapie bezeichnet die gezielte Einführung von genetischem Material in die Zelle eines Patienten, um eine Krankheit zu behandeln oder zu verhüten [7]. Sie kommt grundsätzlich nur für monogene Erkrankungen in Frage. In der Regel ist von der sogenannten somatischen, also «ausgereifte» Zellen betreffenden Gentherapie die Rede, da gegen den Versuch, Keimzellen genetisch zu verändern (womit die neue genetische Information auch an die Kinder des behandelten Individuums weitergegeben würde), erhebliche ethische Bedenken bestehen. Methoden und Applikationen der somatischen Gentherapie sind seit längerer Zeit im Versuchsstadium. Dabei wird versucht, mittels sogenannter Vektoren (chemisch, physikalisch oder – am bedeutsamsten – unter Zuhilfenahme von Viren) ein therapeutisches Gen in eine Zelle zu transportieren. In der klinischen Praxis ist die Gentherapie aber bis heute weitgehend bedeutungslos geblieben [21].

Grenzen der Genommedizin

So eindrücklich auch manche der im letzten Kapitel geschilderten Fortschritte sein mögen, so sind ihrer Bedeutung doch auch klare Grenzen gesetzt.

Genetische Tests sind bei der Diagnosestellung von immer mehr monogenetischen Erkrankungen zentral. Jedoch sind alle diese Erkrankungen selten bis sehr selten. Häufige klinische Krankheitsbilder, beispielsweise aus dem kardiovaskulären Formenkreis, oder die meisten Krebserkrankungen, sind dagegen meist multifaktoriell, wobei Umwelteinflüsse und Einflüsse verschiedener Gene interagieren. Die Voraussagekraft genetischer Tests bei derartigen Krankheiten ist schwach und keineswegs zwingend besser als diejenige konventioneller Risikofaktoren wie z.B. Blutdruck oder Cholesterinspiegel [18]. Zu Recht wurde deshalb auf die Gefahr eines Kostenschubes durch eine Überschwemmung des Gesundheitsmarktes mit Gentests hingewiesen und deren vorgängige rigorose Evaluation – wie sie ja auch für alle anderen medizinischen Diagnose- und Therapieverfahren selbstverständlich ist – gefordert [18]. Doch sogar wenn diese Verfahren mit der Zeit immer besser werden sollten, so ist offen, wieweit es überhaupt hilfreich ist, Patienten vor einem allfällig vergrösserten genetischen Risiko für derartige Krankheiten zu warnen. Wir wissen nicht, ob dies sie wirklich geneigt machen würde, ihren Lebensstil zu ändern oder präventive Massnahmen zu ergreifen. Es könnte sogar der gegentei-

lige Effekt erzielt werden, wenn diese Patienten zu der fatalistischen Einstellung gelangen sollten, sie würden die Krankheit sowieso bekommen, so dass es sinnlos sei, präventive Massnahmen zu treffen [7].

Die Pharmakogenetik im klassischen Sinne findet ihre Grenze hauptsächlich in der Tatsache, dass die sogenannten «adverse drug reactions» nur in einem verhältnismässig geringen Teil der Fälle – Experten sprechen von 10–20% der Fälle [19] – auf den Einfluss eines oder weniger Gene zurückgeführt werden können, während in über der Hälfte der Fälle Umgebungs- und physiologische Faktoren (wie zum Beispiel Leberfunktion, Nierenfunktion, Ernährungszustand, Alter) hauptverantwortlich für die individuelle Reaktion eines Patienten auf Medikamente sind. Aber selbst in jenen Fällen, bei welchen genetische Tests nachweislich Informationen über die Verträglichkeit eines Medikamentes liefern könnten, dürften sich erhebliche Schwierigkeiten in der Umsetzung ergeben: Im klinischen Alltag erfolgt die Gabe von Medikamenten nicht selten nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum, wobei oftmals auf vorangehende Tests verzichtet wird. Es stellt sich die Frage, warum diese Zurückhaltung bei Gentests, welche aufwendiger und teurer sind als beispielsweise eine banale Kreatinin- oder Transaminasenbestimmung, plötzlich aufgegeben werden sollte. Wie es ein Autor im *British Medical Journal* kürzlich formuliert hat: «The intriguing question is why, when some pharmacogenetic interactions have been known about for many years, such tests are not already routinely used» [20].

Unter dem Begriff der Pharmakogenetik werden manchmal auch die neu eingeführten genspezifischen Krebsmedikamente vom Typ Imatinib (Glivec®) diskutiert [21]. Imatinib ist wohl eine der bedeutsamsten Innovationen der Pharmaindustrie der letzten Jahre überhaupt [22]. Anders als bei der Pharmakogenetik wird aber bei diesen «intelligenten» Krebsmedikamenten mit dem begleitenden Gentest nicht nach einer an sich nicht-pathogenen individuellen genetischen Variation gesucht. Vielmehr geht es hier um eine mit weitreichenden therapeutischen Konsequenzen verbundene diagnostische Differenzierung auf molekularem Niveau eines ursächlich heterogenen, aber klinisch einheitlichen Krankheitsbildes [21, 23].

Was schliesslich die Gentherapie betrifft, lange Zeit das Flaggschiff der Genommedizin schlechthin und der grosse Hoffnungsträger der von monogenen Erkrankungen Betroffenen und ihrer Familien, so ist der Fortgang dieses Forschungszweiges zurzeit völlig offen. In der Tat haben schwere Rückschläge Zweifel hervorgerufen am ursprünglichen Bild der Gentherapie als eines klar kontrollierbaren Eingriffs ins Genom, vergleichbar einer chirurgischen Organtransplantation [24]: «Gene transfer is more like introducing

rabbits to Australia than it is like a heart transplant: it makes change in a cellular ecosystem that will almost always be pleiotropic in its effects, and often in unpredictable ways» [25]. Bemerkenswert ist jedenfalls, dass kürzlich der Basler Pharmariese Roche auf deutliche Distanz zur Gentherapie gegangen ist. So schrieb Prof Dr. med. Klaus Lindpaintner, Vizepräsident der Forschungsabteilung und Direktor von Roche Genetics: «Wie wenig andere Themen in der Medizin wurden gentherapeutische Möglichkeiten im Verlauf der letzten zehn Jahre im Hinblick auf ihre realistischen Möglichkeiten über- und bezüglich der damit verbundenen Schwierigkeiten unterschätzt.» [21] Solche Äusserungen sind natürlich auch im Hinblick auf die strategische Positionierung eines Konzerns von zentraler Bedeutung, denn selbstverständlich steht hinter der Genommedizin, wie hinter der ganzen Biotechnologie, eine enorme Summe Geld.

Als Fazit ergibt sich somit, dass zurzeit noch völlig offen ist, wann, wie und ob überhaupt sich manche Versprechungen der Genommedizin erfüllen werden [20]. Allzu optimistische Lagebeurteilungen von direkt Involvierten sollten nicht unkritisch übernommen werden. So werden beispielsweise eingangs der Botschaft zum Schweizer Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen kommentarlos die Projektverantwortlichen des Human Genom Projects zitiert wie folgt: «Das Projekt wird sich während der nächsten 25 Jahre voraussichtlich in drei Etappen auf die Entwicklung der Biomedizin auswirken. In einer ersten Etappe sollten Reihenuntersuchungen über Krebs-, Diabetes- und Hirnschlagrisiken sowie erste klinische Versuche vorliegen, um mittels innovativer Therapieverfahren inklusive Gentherapie Hämophilie, Herzkrankheiten und gewisse Krebsarten zu behandeln. In einer zweiten Etappe dürften die Therapien individualisiert und eine grössere Anzahl behandelbarer Krankheiten erfasst werden. Schliesslich sollte es bis ca. 2025 möglich sein, Genmutationen auf der Ebene der DNA zu korrigieren.» [5]

Ist Genmedizin anders?

In der ethisch-rechtlichen Diskussion ist immer wieder geltend gemacht worden, dass genetische Information (womit in der Regel Ergebnisse von Gentests gemeint sind) sich von anderer medizinischer Information grundsätzlich unterscheidet [26]. Als Gründe werden etwa genannt, dass genetische Information probabilistisch sei, also Aussagen über Wahrscheinlichkeiten mache, dass sie prädiktiv sei, also Krankheiten vor deren Auftreten voraussagen könne, sowie die Tatsache, dass sie nicht nur Aussagen über den Patienten, sondern auch über dessen Blutsverwandte erlauben würde.

Aus klinischer Sicht erscheint allerdings keine dieser Eigenschaften wirklich neu. Probabilistische Aussagen sind in der Medizin nicht die Ausnahme, sondern die Regel. Prädiktive Aussagen können – mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit – beispielsweise auch aus einer banalen Familienanamnese gewonnen werden. Dass dieses Instrument, das oft zu wichtigen Informationen führen könnte, im klinischen Alltag so oft vernachlässigt wird, ist bedauerlich. Es ist aber zweifelhaft, ob das nur dadurch verbessert würde, dass ähnliche Information in Zukunft (auch) durch einen Gentest verfügbar sein könnte [17]. Und auch mit der Frage, wie mit Informationen umzugehen sei, welche mit möglichen Konsequenzen für die Familie eines Patienten verbunden sind, ist die Medizin seit jeher konfrontiert worden, beispielsweise wenn die Obduktion eines unerwartet verstorbenen Patienten eine Herzanomalie mit einer möglicherweise familiären Komponente zeigt. Zu Recht wurde denn auch darauf hingewiesen, dass es kaum zu rechtfertigen ist, Informationen über die Erbanlagen eines Menschen nur deshalb ganz unterschiedlich zu behandeln, weil sie durch unterschiedliche Methoden gewonnen wurden (im einen Fall durch einen molekulargenetischen Test, im anderen Fall durch eine konventionelle klinische Untersuchungsmethode inkl. Anamnese) [27].

Auch der Gedanke, dass die Genommedizin zu einer neuen medizinischen Nosologie führen könnte, also einer Krankheitseinteilung nach genetischen Kausalfaktoren statt nach dem Phänotyp, dürfte von geringer Sprengkraft auf das gegenwärtige Medizinsystem sein [17]. Statt einer Aufhebung der traditionellen Fachdisziplinen wird es viel eher darum gehen, dass jede einzelne Fachrichtung die für sie bedeutsamen Implikationen der Genommedizin integriert. Genau aus diesem Grund legt denn auch das Britische «White Paper» *Our Inheritance, our Future*, ein Strategiepapier des britischen Department of Health mit dem Ziel einer umfassenden Förderung der Genommedizin im Vereinigten Königreich, grossen Wert darauf, diese in den bestehenden Strukturen des National Health Service zu verankern [7].

Konsequenzen für die Regulierung

Ob Genommedizin wirklich anders ist, spielt auch für die Frage, wie deren Leitplanken gesetzt werden sollen, eine wesentliche Rolle. Ist die Etablierung eines gesonderten Gengesetzes, wie dies zurzeit in der Schweiz ausgearbeitet wird, tatsächlich der bestmögliche Weg? Experten haben schon vor Jahren darauf hingewiesen, dass gesetzliche Massnahmen, welche sich gegen Diskrimination im allgemeinen richten, wirksamer sein dürften als Massnahmen, welche

genetische Information und die damit verbundenen Diskriminierungs-Befürchtungen als gesondertes Thema angehen [28]. Denn zum einen ist nicht jede genetische Information derart sensitiv, dass sie gesetzlichen Schutz verlangen würde – hier droht ein Gengesetz über das Ziel hinauszuschiessen. Zum anderen fördert die Medizin eine Menge hochsensitiver nicht-genetischer Information zu Tage, welche einen ebensolchen gesetzlichen Schutz, wie er für genetische Information geplant ist, rechtfertigen würde. Da genetische Risiken durch alle sozialen Schichten hindurchgehen, von negativen Umwelteinflüssen dagegen überproportional die sozial schlechter gestellten Schichten betroffen sind, birgt eine einseitig auf genetische Information fixierende Gesetzgebung sogar die Gefahr der Blindheit gegenüber gesundheitsbezogener sozialer Diskriminierung [29].

Eine weitere aktuelle Regulierungsfrage im Zusammenhang mit der Genommedizin ist diejenige der adäquaten Leitplanken im Umgang mit Biobanken. Wieweit ist es gerechtfertigt, den Biobanken innerhalb der biomedizinischen Forschung einen Sonderstatus einzuräumen? Nach Jahrzehnten eines sorglosen, ja oftmals frivolen Umgangs der Forschung mit menschlichem Gewebe findet heute eine regulatorische Gegenbewegung statt, welche diesem, und sei es nur eine Hautschuppe oder ein Haar, einen fast sakralen Status zugestehen will. Strikte informierte Zustimmung und jederzeitiges Widerrufsrecht sind dabei Grundpfeiler der meisten entsprechenden Regelungen, daneben werden Massnahmen der Treuhandschaft diskutiert [30]. Demgegenüber hat allerdings der Deutsche Nationale Ethikrat kürzlich überraschend festgehalten, dass nur beim Fehlen einer vollständigen Anonymisierung der Proben eine Einwilligungspflicht der Spender zur Forschung zwingend erscheine, und dass Proben im Falle eines Widerrufs der informierten Zustimmung des Spenders lediglich anonymisiert statt ganz vernichtet werden könnten. Ausdrücklich hält das Gremium dabei fest, dass die Bedeutung der genetischen Ausstattung in der öffentlichen Diskussion überbewertet werde. Dem sei nicht durch Regulierung der Forschung, sondern durch Aufklärung entgegenzuwirken [6].

Fazit und Ausblick

In diesem Artikel wurde versucht, ausgehend von einem Überblick möglicher klinischer Anwendungen von genetischem Testen, Pharmakogenetik und Genterapie, einige Probleme der aktuellen ethischen und gesetzlichen Regulierungsdebatte rund um die Genommedizin aufzuzeigen. Wir hoffen, deutlich gemacht zu haben, wie schwierig es diese Debatte in den letzten Jahren hatte, in adäquater Weise den tatsächlichen

durch den Fortschritt der Wissenschaft aufgeworfenen Problemen zu folgen und nicht primär den Hoffnungen und Ängsten der Bevölkerung. Die Wissenschaft sucht sich mit atemberaubender Geschwindigkeit neue Wege, verlässt diese aber oftmals ebenso plötzlich, wenn kein Weiterkommen ist, und schlägt eine andere Richtung ein. Niemand kann voraussagen, ob und wann ein Durchbruch kommen wird, und niemand weiss, was die entscheidenden ethischen Fragen sind, welche damit einhergehen werden. Es ist nicht auszuschliessen, dass die molekulare

Medizin in naher Zukunft plötzlich dringende ethische Probleme an einer Stelle schaffen wird, an der niemand sie erwartet hat [23].

Verdankung

Der Autor dankt Prof. Dr. Christian Kind, Chefarzt Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, sowie Dr. Urs Strebler, Chefarzt Medizin, Kreisspital Männedorf, für wertvolle Anregungen und Kommentare zu früheren Fassungen dieses Manuskriptes.

Literatur

- Guttmacher EA, Collins FS. Genomic medicine – a primer. *N Engl J Med* 2002;347:1512–20.
- Müller HJ, Trutmann M. Molekulare Medizin und Gentechnik. *Schweiz Ärztezeitung* 2000;81:1759.
- Krapf. Neu im SMF: Das Molekular-Medizinische Teleskop. *Swiss Med Forum* 2004;4:631.
- Mauron A. Is the genome the secular equivalent of the soul? *Science* 2001;291:831–2.
- Botschaft zum Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen, September 2002. www.admin.ch/ch/d/ff/2002/index0_47.html (eingesehen Oktober 2004).
- Biobanken für die Forschung. Stellungnahme des Nationalen Ethikrates, Berlin, März 2004. www.bioethikforum.de/index.php/category/1/blogid/index.php/item/349/catid/1 (eingesehen Oktober 2004).
- Our Inheritance, our Future. Realising the potential of genetics. The Genetics White Paper, Department of Health, United Kingdom, Juni 2003. www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCare-Topics/Genetics (eingesehen Oktober 2004).
- Burke W. Genetic Testing. *N Engl J Med* 2002;347:1867–75.
- Miny P. Medizinische Genetik: Visionen für die Zukunft der Genommedizin und Frustrationen im Hier und Jetzt. *Swiss Med Forum* 2004;4:7–9.
- Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349:60–72.
- Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356–64.
- Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339–47.
- Lynch HT, Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919–32.
- Melzer D, Raven A, Detmer DE, Ling T, Zimmern RL. My very own medicine: What must I know? Wellcome Trust, 2003. www.phgu.org.uk/about_phgu/pharmacogenetics.html (eingesehen Oktober 2004).
- Rippe KP, Bachmann A, Faisst K, Oggier W, Pauli-Magnus C, Probst-Hensch N, et al. Auf dem Weg zu massgeschneiderten Medikamenten? Kurzfassung der TA-SWISS Studie Pharmakogenetik und Pharmakogenomik, Juni 2004. www.taswiss.ch/framesets/news.htm#publi (eingesehen Oktober 2004).
- Weinshilbom R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529–37.
- Van Delden JJM, Bolt I, Kalis A, Derijks J, Leufkens H. Tailor-made pharmacotherapy: future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics. *Bioethics* 2004;18:303–21.
- Melzer D, Zimmern R. Genetics and Medicalisation. *BMJ* 2002;324:863–4.
- Ingelmann-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186–200.
- Stewart A, Zimmern R. (Almost) three cheers for UK genetics White Paper. *Lancet* 2003;362:341–2.
- Lindpaintner K. Pharmakogenomik: Paradigmenwechsel in der Therapie. *Forschung für Leben*, 63, November 2002.
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645–52.
- Sauter G, Moch H, Mihatsch M. Prädiktive molekulare Pathologie oder das Titanic-Szenario. *Swiss Med Forum* 2004;4:26–8.
- Bonetta L. Leukemia case triggers tighter gene-therapy controls. *Nature Med* 2002;8:1189.
- Juengst ET. What next for human gene therapy? *Br Med J* 2003;326:1410–1.
- Bayertz K. What's special about molecular genetic testing? *Journal of Law, Medicine and Ethics* 1998;23:247–54.
- Anwander N, Rippe KP. Wie privat sind unsere Gene? Genests und Versicherungsverträge. *NZZ*, 6. September 2001.
- Chadwick R, Ten Have H, Husted J, Levitt M, McGleenan T, Shickle D, et al. Genetic screening and ethics: European perspective. *Journal of Medicine and Philosophy* 1998;23:255–73.
- Suter SM. The allure and peril of genetic exceptionalism: Do we need special genetics legislation? *Washington University Law Quarterly* 2001;79:669–748.
- Winickoff DE, Winickoff MD. The charitable trust as a model for genomic biobanks. *N Engl J Med* 2003;349:1180–4.

Korrespondenz:
Dr. med. Georg Bosshard
Centre for the Economic
and Social Aspects
of Genomics CESAGen
Lancaster University
UK-Lancaster LA1 4YG
g.bosshard@lancaster.ac.uk