


# Künftige Entwicklungen in der genetischen Diagnostik<sup>1</sup>

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold


Die heutige medizinisch-genetische Diagnostik wird durch revolutionäre Entwicklungen in zwei Bereichen bestimmt: Einerseits durch das bessere Verständnis von Genomveränderungen, welche mit der Gesundheit beeinflusst werden können; andererseits durch Fortschritte in der molekulargenetischen Analytik, also durch die Entwicklung effizienterer Testverfahren.

Das bisherige medizinisch-genetische Denken wurde durch das Dogma bestimmt, wonach die DNA ausschliesslich als Bauplan für die Proteinsynthese diene (vgl. Abb. 1 ). Der Rest der DNA sei evolutionärer Abfall. Mittlerweile gewinnen aber neue Konzepte der Krankheitsverursachung an Interesse. So ist beim Rett-Syndrom und anderen Krankheiten Chromatin verändert. Auch sogenannte «RNA-only-genes» (antisense RNA, microRNA oder Riboswitch-RNA) rücken immer mehr ins Zentrum des Interesses. Diese und andere DNA-Sequenzen beeinträchtigen wahrscheinlich indirekt die Funktion von Genen und lösen – falls mutiert – so bestimmte Krankheiten aus.

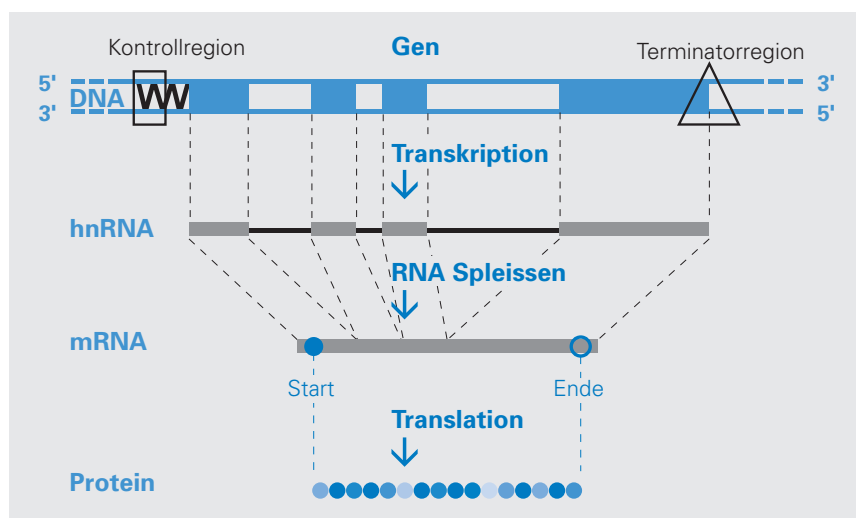
Das menschliche Erbgut enthält gegen 25 000 Gene. Wenn man in dieser grossen Zahl von Erbanlagen gezielt nach genetischen Defekten suchen will, braucht es effizientere Diagnoseverfahren als bisher. So genannte Biochips können hier weiterhelfen. Sie ermöglichen automa-

tisierte genetische Tests auf kleinstem Raum, in grossen Mengen. Untersuchungen, die vorher Wochen, manchmal Monate an Arbeitszeit verschlangen, sind künftig – und teilweise schon heute – in Tagen oder Stunden möglich. Damit geht die Entwicklung in der genetischen Diagnostik hin zur Verarbeitung von immer grösseren Informationsmengen mit schnelleren, besseren und billigeren Methoden.

Aufgabe der Biochips ist es, in einer Probenlösung gezielt bestimmte Moleküle zu erkennen und zu binden. Als «Angelhaken» dienen dabei Moleküle, die auf einer daumnagelgrossen Trägeroberfläche befestigt werden. Diese besteht aus Kunststoff oder Glas und ist den Siliziumchips der Computerindustrie ähnlich. Daher auch der Name Biochips. Bei der wichtigsten Form von Biochips ist es die Erbsubstanz DNA, die als Sonde auf dem Chip befestigt ist, und zwar in Form so genannter Oligonukleotide, kurze Stücke einsträngiger DNA. In der Probenlösung suchen sie gezielt nach komplementären Abschnitten in unserem Erbgut und verbinden sich mit diesen. Auf einem Chip befinden sich bis zu mehrere Tausend unterschiedlicher Oligonukleotide in jeweils millionenfacher Ausführung. Dabei ist jedes der verschiedenen Oligonukleotide Träger einer ganz bestimmten Mutation oder eines bestimmten Gens.

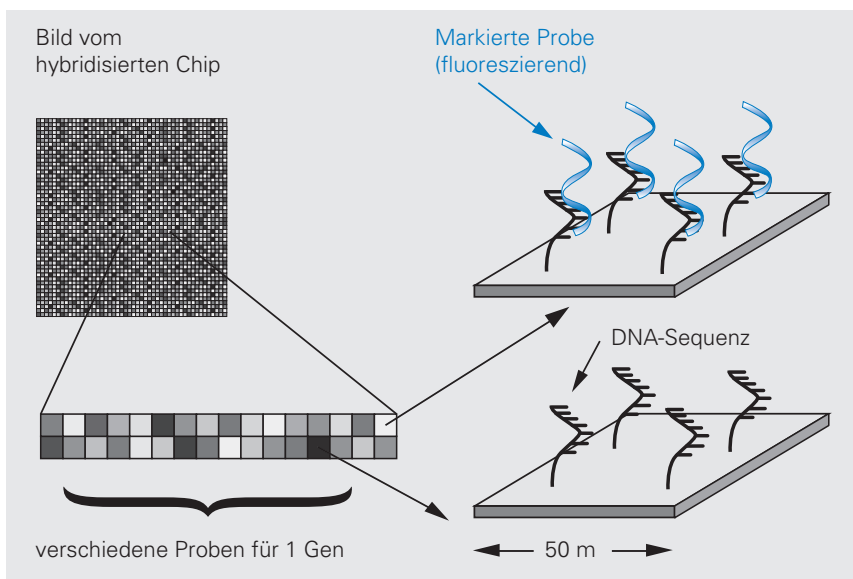
Verbindet sich nun ein DNA-Abschnitt aus der Probe mit einem gezielt veränderten Oligonukleotid, so trägt auch dieser DNA-Abschnitt die entsprechende genetische Veränderung. Erkennbar wird das, weil die DNA-Probe mit einem fluoreszierenden Stoff markiert ist: Bei der Auswertung des Chips sendet diese Licht aus. Dieses Verfahren macht es möglich, gleichzeitig Tausende von DNA-Bereichen auf Mutationen zu untersuchen (vgl. Abb. 2 .

Am häufigsten finden die Biochips derzeit Verwendung in der biomedizinischen Forschung; in der medizinischen Praxis finden sich erst ganz wenige Biochips, zum Beispiel der Chip zur Untersuchung des Cytochrom-P450-Komplexes (siehe Artikel «Pharmakogenetik und personalisierte Medizin» im Heft 38). Ihr Einsatz könnte aber in Zukunft stark zunehmen. Mit dieser Technik lassen sich nämlich genetische Ursachen von



**Abbildung 1.** Schematische Darstellung eines Gens und seiner Expressionen. Die Nukleotidsequenz legt die Reihenfolge der Aminosäuren im Protein (Kugeln) fest. Die Sequenz am Anfang (Zickzack) sowie jene am Ende (Dreieck) bestimmen die Intensität der Genexpression respektive den Anfang und das Ende der Zwischenprodukte hnRNA (hochmolekulare nukleäre Ribonukleinsäure) und mRNA («messenger» = Boten-RNA).

1 Dieser Artikel gehört zu einer Serie, die aus der Broschüre «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften stammt. Die Broschüre kann bestellt werden unter mail@samw.ch.



**Abbildung 2.** Wie Biochips funktionieren. Auf dem Biochip befinden sich auf Hunderten von Feldern mit 50 Mikrometer Grösse jeweils Millionen von Kopien einer bestimmten DNA-Sequenz. Ein solcher Chip wird dann mit einer Lösung umspült, welche die zu untersuchende DNA enthält, und die zuvor mit fluoreszierendem Farbstoff markiert wurde. Ist die gesuchte Sequenz in der Probe, so verbindet sie sich mit der DNA-Sequenz auf dem Chip. Das entsprechende Feld leuchtet in der Folge und kann durch einen Scanner erkannt werden.

Krankheiten identifizieren oder Patienten auf das Vorliegen einer Veranlagung für eine Erbkrankheit untersuchen. Tatsächlich wird derzeit eine Reihe von Biochips für die Praxis entwickelt. Bei Krebserkrankungen kann man herausfinden, ob ein konkreter Fall eher durch Umweltfaktoren bedingt ist oder auf eine genetische Ursache zurückgeht; zum Beispiel auf eine Mutation im Tumorsuppressor-Gen p53, welches unter normalen Umständen verhindert, dass sich eine Zelle übermässig stark vermehrt. Schliesslich bieten die Biochips entscheidende Vorteile für das Auffinden von SNP, den Single Nucleotide Polymorphisms. Solche Unterschiede werden schneller und einfacher erkannt. Deshalb könnten die Chips die Ärzte künftig bei der Wahl der jeweils richtigen Therapie für einen bestimmten Patienten entscheidend unterstützen.

Korrespondenz:  
 Dr. Margrit Leuthold  
 Schweizerische Akademie der  
 Medizinischen Wissenschaften  
 Petersplatz 13  
 CH-4051 Basel  
[mail@samw.ch](mailto:mail@samw.ch)

Die Autoren gedenken mit dem letzten Beitrag dieser Serie Herrn Prof. Dr. med. Hans Moser, Bern, einem der Pioniere der Medizinischen Genetik in der Schweiz, der am 26. Juli 2005 verstorben ist.