

Medizinische Genetik

Eine neue Ära der Gendiagnostik – nicht nur für seltene Erkrankungen

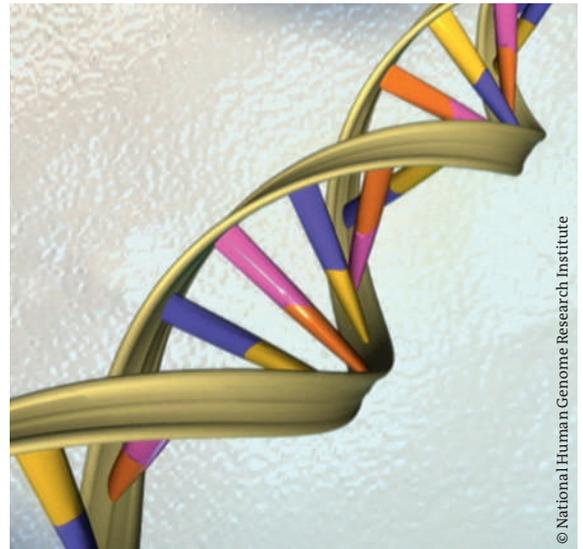
Anita Rauch

Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

Glaubt man den einschlägigen medialen Marktschreibern, so ist es endlich angekommen, das «1000-Dollar-Genom». Das Individualgenom also, das zum Schnäppchenpreis einen erhellenden Blick in die persönliche Krankengeschichte verspricht. Warum dem nicht so ist, wir aber trotzdem eine vielversprechende neue Ära der Gendiagnostik betreten, soll im Folgenden ausgeführt werden.

Die neuesten Techniken der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HTS oder «next generation sequencing») erlauben es nun tatsächlich, mit überschaubarem Aufwand ein Individualgenom bezüglich seiner Basenabfolge aufzuschlüsseln. Die Interpretation der individuellen Basenabfolge, die sich zwischen Individuen an mehreren Millionen Stellen unterscheidet, ist aber alles andere als trivial und erfordert trotz wachsender bioinformatischer Hilfsmittel einen aufwendigen Einsatz durch Experten der Medizinischen Genetik. Belastbare Vorhersagen bezüglich des individuellen Risikos durch häufige Polymorphismen beschränken sich derzeit auf wenige, starke Assoziationen einzelner Genvarianten zum Beispiel mit der Alzheimer-Erkrankung oder Altersblindheit.

Einen hohen prädiktiven Wert besitzen im Moment vor allem seltene Mutationen mit grossem Effekt, die zu klassischen mendelnden genetischen Erkrankungen führen. Trotz der Seltenheit der einzelnen Entitäten sprechen wir aber von einer medizinisch durchaus relevanten kumulativen Grösse. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass 7,2% der Schweizer Bevölkerung an einer der ca. 6000 verschiedenen seltenen Erkrankungen leiden [1]. Und eben gerade für diese bislang oft etwas vernachlässigten Erkrankungen betreten wir in der Tat eine neue Ära. Patienten mit seltenen Erkrankungen durchlaufen häufig eine diagnostische Odyssee mit resultierender Behinderung der Krankheitsbewältigung und evidenzbasierten Behandlung. Dies einerseits, weil die Betroffenen entweder nicht oder nur spät an entsprechende Experten gelangen, und andererseits, weil die klinische Symptomatik oft nicht spezifisch genug ist, um ohne Gentest einer distinkten nosologischen Entität zugeordnet werden zu können.



© National Human Genome Research Institute

Diagnostische Gentests waren bislang aber für viele Fragestellungen nur schwer umzusetzen. Einerseits, weil selbst auf der Analysenliste als Pflichtleistung aufgelistete Tests von Krankenversicherern und Vertrauensärzten oft als unwirtschaftlich eingestuft wurden, und andererseits, weil viele klinische Erscheinungsbilder durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Gendefekten verursacht werden können. Diese für klassische Einzelgentests fast unüberwindliche Herausforderung lässt sich durch die HTS-Verfahren nun mit bezahlbarem Aufwand und in nützlicher Frist meistern.

Das Mitte Oktober vom Bundesrat verabschiedete Nationale Konzept «Für eine bessere Unterstützung von Menschen mit seltenen Krankheiten» [1] lässt auf Besserung hinsichtlich aller Belange der betroffenen Patienten hoffen. Die zur Jahreswende publizierte Neufassung der Analysenliste trägt bereits den nun verfügbaren neuen diagnostischen Möglichkeiten Rechnung. Erstmals wird im Genetikkapitel der Analysenliste die Möglichkeit eröffnet, mittels HTS eine grosse Anzahl von Genen zur Differentialdiagnostik einer vermuteten mendelnden Symptomatik einzusetzen. Hierbei werden die Kosten für die parallele Analyse von zig Genen der bisherigen Analyse eines einzigen grösseren Gens, also ca. 3000 bis 5000 CHF, entsprechen.



Anita Rauch

Es gibt wenig Zweifel daran, dass der HTS-Gentest – vergleichbar der modernen Bildgebung oder Histologie – rasch zu einem wichtigen differentialdiagnostischen Werkzeug werden wird. Da es aber einerseits für bestimmte Fragestellungen nach wie vor ganz spezifische Nicht-HTS-Gentests braucht und bei für Experten einfachen Blickdiagnosen klassische Einzelgentests wirtschaftlicher bleiben und weil andererseits bei der Analyse zahlreicher Gene die Wahrscheinlichkeit für unklare Varianten steigt, bleibt die klinische Evaluierung und diagnostische Interpretation durch einen Experten der klinischen Genetik vor und nach Durchführung von Gentests ein wichtiger und integraler Aspekt des diagnostischen Vorgehens. Dem wird in der

Analysenliste Rechnung getragen, indem die Verordnung zur Analyse von mehr als zehn Genen mittels HTS-Gentests Fachärzten für Medizinische Genetik vorbehalten bleibt.

Auch die Durchführung von HTS-Gentests mit diagnostischer Fragestellung ist keineswegs trivial und sollte entsprechend nur in qualitätskontrollierten Labors mit umfangreicher Erfahrung, auch in klassischer genetischer Diagnostik, erfolgen. Neben der korrekten Interpretation erfordert auch die Datengenerierung einiges an Expertenwissen. Die generellen technischen und bioinformatischen Vorgehensweisen sind bislang wenig standardisiert und bergen in sich die Gefahr systematischer falsch negativer wie auch falsch positiver Resultate. Zusätzlich spielt auch die sogenannte Sequenziertiefe eine grosse Rolle. So reicht es nicht, dass ein bestimmter Genabschnitt nur ein paarmal sequenziert wird, um eine nur auf einer Genkopie vorhandene, also heterozygote Mutation nachzuweisen. Da die Sequenzierkinetik innerhalb der genomischen Abschnitte je nach Zusammensetzung variiert, braucht es eine relativ hohe mittlere Sequenziertiefe, um die Zielsequenz einigermaßen verlässlich und vollständig erfassen zu können. So werden beispielsweise bei der vollständigen Genomsequenzierung mit mittlerer Sequenziertiefe von 45- bis 87-fach genomweit lediglich 86 bis 95% der heterozygoten Varianten erkannt [2]. (Hier sei angemerkt, dass das «1000-Dollar-Genom» nur eine Sequenziertiefe von 30-fach erzielt.) Zur Verbesserung der Kosten-Nutzen-Bilanz wird deshalb aktuell die vollständige Genomsequenzierung nur wenig eingesetzt und stattdessen, insbesondere für diagnostische Fragestellungen, nur ein Teil des Genoms gezielt sequenziert.

Der überwiegende Anteil unseres Genoms besteht nämlich aus Sequenzen, deren Bedeutung wir noch kaum verstehen. Nur ungefähr 2% der ca. drei Milliarden Basenpaare bilden unsere Gene und werden gebraucht, um funktionelle RNAs und unsere Proteine zusammenzubauen. Unsere Kenntnis über die Beziehung zwischen Mutationen und Krankheitsausprägung fokussiert sich denn auch überwiegend auf Defekte innerhalb unserer mehr als 21 000 Gene – wir kennen derzeit jedoch erst den Krankheitsbezug von knapp 5000 Genen, auch wenn fast täglich neue, genetisch bedingte Krankheitsentitäten aufgeklärt werden. So ist es also durchaus zweckmässig und wirtschaftlich, sich bei der «genomweiten» Sequenzierung zunächst auf diese Genabschnitte zu beschränken, also auf unser sogenanntes «Exom». Hiermit gelingt es zum Beispiel bei klinisch völlig unspezifischer schwerer geistiger Behinderung, in mehr als 50% der Patienten eine ätiologische Diagnose zu stellen [3].

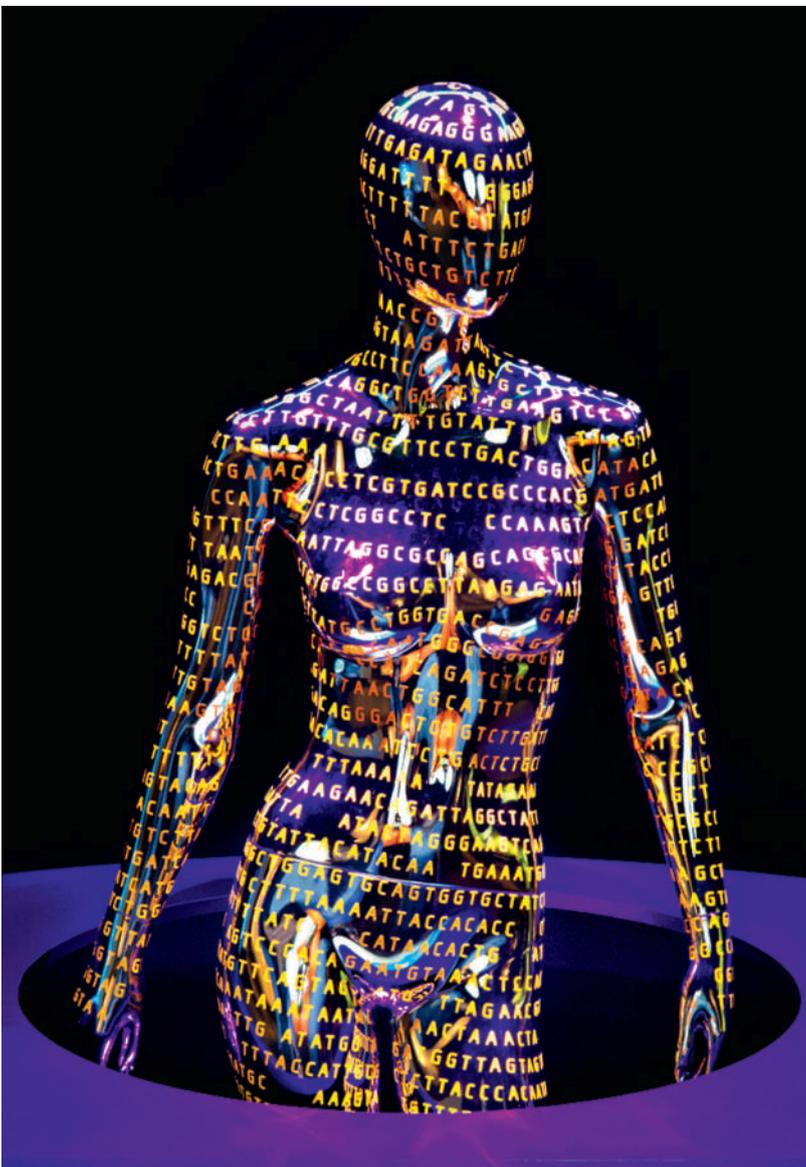


Abbildung 1: «Genome: Unlocking Life's Code» aus der Ausstellung der Smithsonian Institution, the National Museum of Natural History, Washington. Photo von Donald E. Hurlbert und James Di Loreto. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des National Museum of Natural History, Washington D.C.

Bei Erkrankungen, wie beispielsweise erblichen Krebserkrankungen, für die erst wenige Gene bekannt sind, aber deren Diagnose unmittelbar lebensverlängernde therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, kann auch die Fokussierung auf ein kleineres Set von Genen zweckmässig sein. Hierbei können je nach verwendetem Anreicherungs- und Sequenziersystem Analysegeschwindigkeit und diagnostische Sicherheit gegenüber einer Exom-Sequenzierung gesteigert werden. Bei sehr heterogenen Erkrankungen mit einer grossen und stetig wachsenden Anzahl in Frage kommender Gene ist jedoch eine Exom-Sequenzierung, mit anschliessender gezielter Analyse nur der bekannten Krankheitsgene und der Möglichkeit der späteren Nachanalyse neuer Gene, derzeit als sensitiver zu betrachten als die Analyse eines limitierten Genpanels.

Die fundierte genetische Expertise der FMH-Fachärzte für Medizinische Genetik ist dabei für die patientengerechte Anwendung der neuen HTS-Tests unerlässlich. Erst jüngst wurde ich zu einem bedauerlichen Fall hinzugezogen, bei dem klinische Fachspezialisten im Glauben, die bei internationalen Genomsequenzier-Zentren verfügbaren DNA-Analysen würden die

spezifisch medizinisch-genetische Expertise entbehren machen, zu einer völlig falschen Einschätzung des zugrundeliegenden Krankheitsbildes und des Wiederholungsrisikos in der Familie gelangten.

In der kritischen Hand von Fachexperten werden die neuen HTS-Genests aber zweifelsfrei einen wesentlichen Fortschritt in der Diagnostik genetisch bedingter Erkrankungen bringen und die Grundlage für eine wahrlich neue Ära evidenzbasierter und individualisierter Diagnostik und Behandlung schaffen.

Interessenkonflikte

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 <https://www.news.admin.ch/message/index.html?lang=de&msg-id=54817>.
- 2 Drmanac R, Sparks AB, Callow MJ, Halpern AL, Burns NL, Kermani BG, et al. Human genome sequencing using unchained base reads on self-assembling DNA nanoarrays. *Science*. 2010 Jan 1;327(5961):78–81.
- 3 Rauch A, Wieczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1674–82.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Anita Rauch
Universität Zürich
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
[anita.rauch\[at\]medgen.uzh.ch](mailto:anita.rauch[at]medgen.uzh.ch)