

# Hochdurchsatz-Sequenzierung

Dr. med. Dunja Niedrist

Institut für medizinische Genetik, Universität Zürich

Die rasante technische Entwicklung in der medizinischen Genetik in den vergangenen Jahren hat dazu geführt, dass mit der Hochdurchsatz-Sequenzierung mehrere Gene, das gesamte Exom oder sogar das gesamte Genom gleichzeitig sequenziert werden können.

## Einleitung

Wird das gesamte Exom (sämtliche Teile des Genoms, welche Proteine kodieren) oder Genom untersucht, ist die bioinformatische Auswertung und die Interpretation der Hochdurchsatz-Sequenzierung (HDS)-Daten sehr anspruchsvoll. Bei gleichzeitiger Analyse mehrerer Gene nimmt zudem die Möglichkeit unklarer Befunde zu. Ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit, Veränderungen in Genen zu identifizieren, die nicht direkt mit der Krankheit zusammenhängen (sogenannte unerwartete Befunde).

## Hochdurchsatz-Sequenzierung

Die HDS hat Einzug in die Klinik gehalten und kann als diagnostische Leistung über die Grundversicherung der Krankenkasse abgerechnet werden, es gilt jedoch die Einschränkung, dass wenn mehr als 10 Gene untersucht werden sollen, die Analyse von einem Facharzt für medizinische Genetik verordnet werden muss.

Diese Einschränkung vom Gesetzgeber macht durchaus Sinn: Hat ein betreuender Arzt einen Patienten mit Verdacht auf eine bestimmte monogen vererbte Erkrankung, welche in der Analysenliste aufgeführt ist, kann er die diagnostischen genetischen Analysen dafür als Pflichtleistung verordnen, sofern sich aus dem Resultat Konsequenzen bezüglich Management für den Erkrankten ergeben. Leidet ein Patient an einer Erkrankung, welche heterogen vererbt werden kann, das heisst, bei welcher Veränderungen in mehreren Genen als Ursache in Frage kommen und differentialdiagnostisch auch gesucht werden müssen, muss die Verordnung der Analyse von mehr als 10 Genen durch einen Facharzt für medizinische Genetik erfolgen.

## Beispiele aus der Sprechstunde

Im Folgenden finden Sie ein paar Beispiele aus unserer Sprechstunde, welche aufzeigen, wie die HDS konkret

und sinnvoll eingesetzt werden kann. Es lohnt auch, Patienten, bei denen die betreuenden Ärzte eine klinische Diagnose mit den früheren diagnostischen Techniken molekulargenetisch nicht bestätigen konnten, mit den neuen genetischen diagnostischen Möglichkeiten erneut abklären zu lassen.

### Fallbeispiel 1

Eine HDS-Analyse macht auf jeden Fall Sinn bei einem 40-jährigen plötzlich verstorbenen Vater von zwei Kindern, wenn als Todesursache eine Aortenruptur gefunden wird. Bei einer unerwarteten, plötzlichen Aortenruptur stellt sich die Familie natürlich die Frage nach der Ursache. Sollen nun beide Kinder regelmässig kardiologisch untersucht werden? In welchen Abständen? Ab welchem Alter? Müssen sich auch die Geschwister des Vaters regelmässigen Kontrolluntersuchungen unterziehen? Welchen?

In dieser Familie wird am wirkungsvollsten und am kostengünstigsten eine HDS beim Indexpatienten, dem verstorbenen Vater, durchgeführt. Die Rechtsmedizin hat in der Regel DNA vom Verstorbenen für solche Fragestellungen asserviert. Kann eine krankheitsverursachende Genveränderung, z.B. im TGFBR1-Gen, nachgewiesen werden, können potentielle Mutationsträger in der Familie gezielt getestet werden und bei Mutationsnachweis auch von intensivierten Vorsorgeuntersuchungen profitieren, während Nicht-Mutationsträger nicht weiter kontrolliert werden müssen.

### Fallbeispiel 2

Tritt eine Krebserkrankung ungewöhnlich früh auf, leidet ein Mann an einem Brustkrebs oder erkranken mehrere Personen in einer Familie an einer Krebserkrankung, steht eine familiäre Veranlagung weit vorne in der Differentialdiagnose. Nach ausführlicher genetischer Beratung mit Erhebung des Stammbaumes über mindestens drei Generationen, klinischer Untersuchung eines Indexpatienten und Festhalten der genauen Diagnosen mit Primärtumor, dessen Histologie



Dunja Niedrist

und Erkrankungsalter bei den Betroffenen, kann eine Differentialdiagnose mit möglichen Kandidatengenomen erstellt werden und gezielt eine diagnostische molekulargenetische Abklärung in die Wege geleitet werden. Mittels HDS können die Kandidatengene gleichzeitig sequenziert werden. Die Auswertung erfolgt anschliessend für die in Frage kommenden Gene ausführlich und je nach Fragestellung werden auch Genregionen, welche nicht vollständig bei der HDS abgedeckt wurden, mit einer zweiten Methode nachkontrolliert. Mittels HDS wird das Fehlen von grösseren Genstücken (Deletionen), welches ebenfalls zur Erkrankung führen kann, je nach Methodik nicht immer entdeckt und deshalb muss dies zum Teil in einem separaten Schritt anschliessend untersucht werden. Kann mit diesen genetischen diagnostischen Möglichkeiten eine tumorprädisponierende Genveränderung nachgewiesen werden, können die Familienangehörigen gezielt beraten und auch genetisch getestet werden. Bei den Mutationsträgern kann dann das Vorsorgeschema entsprechend angepasst und intensiviert werden, bei den Nicht-Mutationsträgern kann dem üblichen Schema gefolgt werden.

Erkrankt zum Beispiel eine 48-jährige Mutter mit zwei jungen erwachsenen Töchtern an einem Brustkrebs, stellt sich die Frage, ob die üblichen Vorsorgeuntersuchungen bei den Töchtern ausreichen. Bei der Familie, die wir in unserer Sprechstunde gesehen haben, konnten wir bei der Mutter eine krankmachende Veränderung im Gen BRCA1 nachweisen und die Töchter auf das Vorhandensein dieser einen Mutation testen. Bei einer Tochter konnte die Mutation nachgewiesen werden und wir besprachen mit ihr die Vorteile von regelmässigen intensivierten Vorsorgeuntersuchungen ab dem frühen Erwachsenenalter. Die andere Tochter konnten wir beruhigen, sie kann in ihrem jungen Alter getrost noch auf die Vorsorgeuntersuchungen verzichten. Auf Grund des Nachweises einer Mutation im BRCA1-Gen entschied sich die Mutter für eine beidseitige Mastektomie und Salpingoovarektomie zur Risikoreduktion.

Diese kurzen Beispiele sollen die Errungenschaften der vergangenen Monate in der medizinischen Genetik illustrieren. Wir dürfen zuversichtlich sein, dass mit den neuen Techniken bei immer mehr Familien und Betroffenen eine klare Diagnose gestellt werden kann, damit beim Indexpatienten und seinen Familienangehörigen gezielt notwendige Therapien und bei Bedarf intensivierte Vorsorgeuntersuchungen möglich werden oder eben darauf verzichtet werden kann.

## Stolpersteine

Gleichzeitig muss aber auch auf einige Stolpersteine hingewiesen werden, welche bei diesen neuen Techniken auftreten können.

Nicht empfehlenswert ist, wenn sich ein Patient im Internet, ohne persönliche vorherige Beratung, einen Gentest bestellt. Oft handelt es sich dabei auch gar nicht um diagnostische Tests, sondern um wissenschaftlich wenig fundierte Polymorphismus-Untersuchungen. Die Interpretation des Resultates kann schwierig sein und die Frage nach den rechtlichen Grundlagen und der Qualität der Analyse bleiben im Raum stehen. Wird dann doch eine relevante Genmutation festgestellt, kann der Betroffene unangenehm überrascht werden unter anderem auch durch die Folgen für neue Versicherungsabschlüsse.

Die gesetzlichen Grundlagen (GUMG [1]) finden bei Internet-Tests keine Beachtung.

Als verordnender Arzt dürfen Sie im Labor genau nachfragen, was untersucht wurde und wo die Lücken der Untersuchung sind (mind the gap!). Haken Sie nach und verordnen Sie bei Bedarf zusätzliche Untersuchungen.

Da aktuell noch lange nicht alles über das menschliche Genom bekannt ist, werden auch in Zukunft weitere neue Krankheiten und Gene entdeckt werden.

Im Jahr 2016 kennen wir die genaue Anzahl der Gene, welche für ein Protein codieren, nicht. Die aktuellen Schätzungen lauten auf ca. 20 500 [2]. Im Jahr 2001, zur Zeit der ersten Publikation des menschlichen Genoms, lag die Schätzung noch bei 30 000–40 000 [3]. Um eine diagnostische genetische Analyse korrekt verordnen zu können, ist aus diesem Grund ein aktualisiertes Wissen und angepasstes Equipment notwendig.

Alle Schweizer Universitäten/Universitätsspitäler, einige Kantonsspitäler und auch einige Privatlaboratorien bieten genetische Sprechstunden an [4]. Wenden Sie sich an diese bei Ihren Patienten mit Verdacht auf eine monogene Erkrankung und lassen Sie sich und Ihre Patienten vor und nach einem Gentest beraten, damit möglichst viele Personen von den neuen Technologien profitieren.

### Disclosure statement

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

### Literatur

- 1 Bundesgesetz vom 8. Oktober 2004 über genetische Untersuchungen beim Menschen, in Kraft seit dem 1. April 2007.
- 2 [www.omim.org/statistics/entry](http://www.omim.org/statistics/entry).
- 3 International Human Genome Sequencing Consortium. Nature. 2001.
- 4 Adressen der genetischen Beratungszentren finden Sie auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik: [www.sgm.ch](http://www.sgm.ch).

Korrespondenz:  
Dr. med. Dunja Niedrist  
Institut für medizinische  
Genetik  
Wagistrasse 12  
CH-8952 Schlieren  
[Niedrist\[at\]medgen.uzh.ch](mailto:Niedrist[at]medgen.uzh.ch)