

Wohin führt moderne Genetik ?

RESEARCH ARTICLE

CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes

Puping Liang, Yanwen Xu, Xiya Zhang, Chenhui Ding, Rui Huang, Zhen Zhang, Jie Lv, Xiaowei Xie, Yuxi Chen, Yujing Li, Ying Sun, Yaofu Bai, Zhou Songyang, Wenbin Ma, Canquan Zhou[✉], Junjiu Huang[✉]





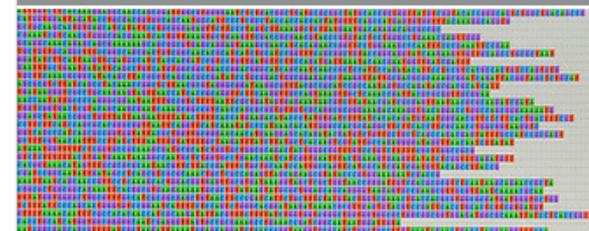
Medizin

Chinesische Forscher setzen „Genschere“ CRISPR–Cas9 erstmals beim Menschen ein

Donnerstag, 17. November 2016



Genomforschung



- Chinesische Forscher setzen „Genschere“ CRISPR–Cas9 erstmals beim Menschen ein
- Genom-Editierung: Sichere und effiziente CRISPR-Experimente in Mauszellen
- Genom-Editierung beschäftigt Ethikräte mehrerer europäischer Länder

Anzeige

Aktuelle Themen

Wohin führt moderne Gen-Diagnostik (GenD)?

- differentialdiagnostische GenD
- genomische GenD
 - ▶ *cave* schwierige Interpretation
 - ▶ *cave* „Zufalls“-Befunde (*incidental*)
- ethisch bedenkliche GenD ?
 - ▶ Dogma: genetische Determination ?
 - ▶ merkantile Aspekte ?
 - ▶ Menschen nach Maß ?

Direct To Consumer DNA tests

The leading health and ancestry DNA service [sign in](#) [register kit](#)  0

 23andMe [welcome](#) [health](#) [ancestry](#) [how it works](#) [buy](#) [help](#)

Get to know you. Health and ancestry start here.



welcome to you®

23andMe DNA Spit Kit

- Reports on 240+ health conditions and traits
- Discover your lineage, find relatives and more
- Get updates on your DNA as science advances

[order now](#) **\$99**

Watch a life-changing story.



See how our DNA test is improving lives.

A simple DNA test led to an unexpected diagnosis for a mother and daughter, changing their lives forever.

[More Customer Stories](#) >

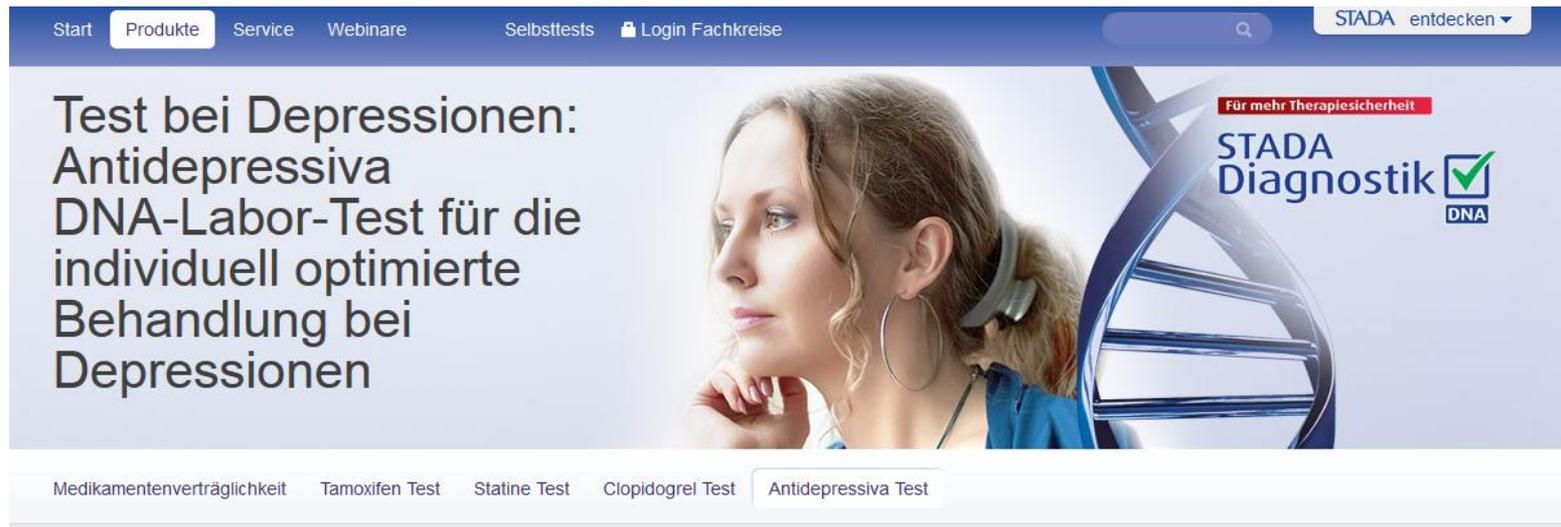
Todkrank durch Genanalyse-Bug

01.08.2013 - Ein Berliner Blogger hat einen Software-Fehler bei einem Genomanalyse-Anbieter aufgedeckt. Damit hat er sich quasi auch gleich selbst kuriert.

Lukas Hartmann, ein Programmierer aus Berlin, hat vor drei Jahren seinen Speichel zur Untersuchung an die Genanalyse-Firma 23andMe geschickt. Diese untersucht das Genom ihrer Kunden auf kleine, individuelle Veränderungen, die Hinweise auf die Verträglichkeit von Lebens- oder Arzneimitteln geben können und somit einen vagen Zukunftsblick in Sachen Gesundheit erlauben. Die ersten Ergebnisse zu den Gesundheitsrisiken waren für Hartmann unspektakulär. In einem aktuellen Blogbeitrag für [Golem](#) schreibt er: „Ich werde wahrscheinlich an einem Herzinfarkt mit einer Dosis Prostatakrebs sterben. So ungewöhnlich ist das ja nun auch wieder nicht.“ Allerdings hält der US-amerikanische Dienstleister seine Datenbank immer auf dem neuesten Stand der Forschung. So kam es, dass Anfang Sommer 2013 ein Update in Hartmanns Posteingang flatterte. In der Mail stand, dass er zwei Mutationen besäße, die zu einer oft tödlich endenden Muskelkrankheit führen. Das Urteil in Hartmanns Gen-Akte lautete: „Eine Person mit zwei dieser Mutationen erkrankt typischerweise an [Gliedergürteldystrophie](#).“

Getreu dem Motto, dass etwas nicht sein kann, das nicht sein darf, „fuchste“ Hartmann sich „in die Genetik ein, um den Quellcode zu verstehen.“ Die Arbeit hat sich gelohnt. Nachdem der Blogger verstanden hatte, dass seine zwei Mutationen verschiedene Gene betreffen und die jeweiligen Kopien auf den Partnerchromosomen nicht verändert sind, wurde klar, dass ein Fehler im Analyse-Algorithmus stecken musste. Denn obwohl die Risikomutationen nicht homozygot vorliegen, schlug die Software Alarm. Auf Hartmanns Hinweis auf diesen Fehler hat

Gen-Diagnostik aus der Apotheke ?



The screenshot shows the top navigation bar of the STADA Diagnostik website with links for Start, Produkte, Service, Webinare, Selbsttests, and Login Fachkreise. A search bar and a 'STADA entdecken' dropdown are also present. The main banner features a woman looking thoughtfully to the side, with a DNA double helix graphic. The text on the banner reads: 'Test bei Depressionen: Antidepressiva DNA-Labor-Test für die individuell optimierte Behandlung bei Depressionen'. A red tagline says 'Für mehr Therapiesicherheit'. The STADA Diagnostik logo with a green checkmark and 'DNA' is on the right. Below the banner is a horizontal menu with buttons for 'Medikamentenverträglichkeit', 'Tamoxifen Test', 'Statine Test', 'Clopidogrel Test', and 'Antidepressiva Test'.

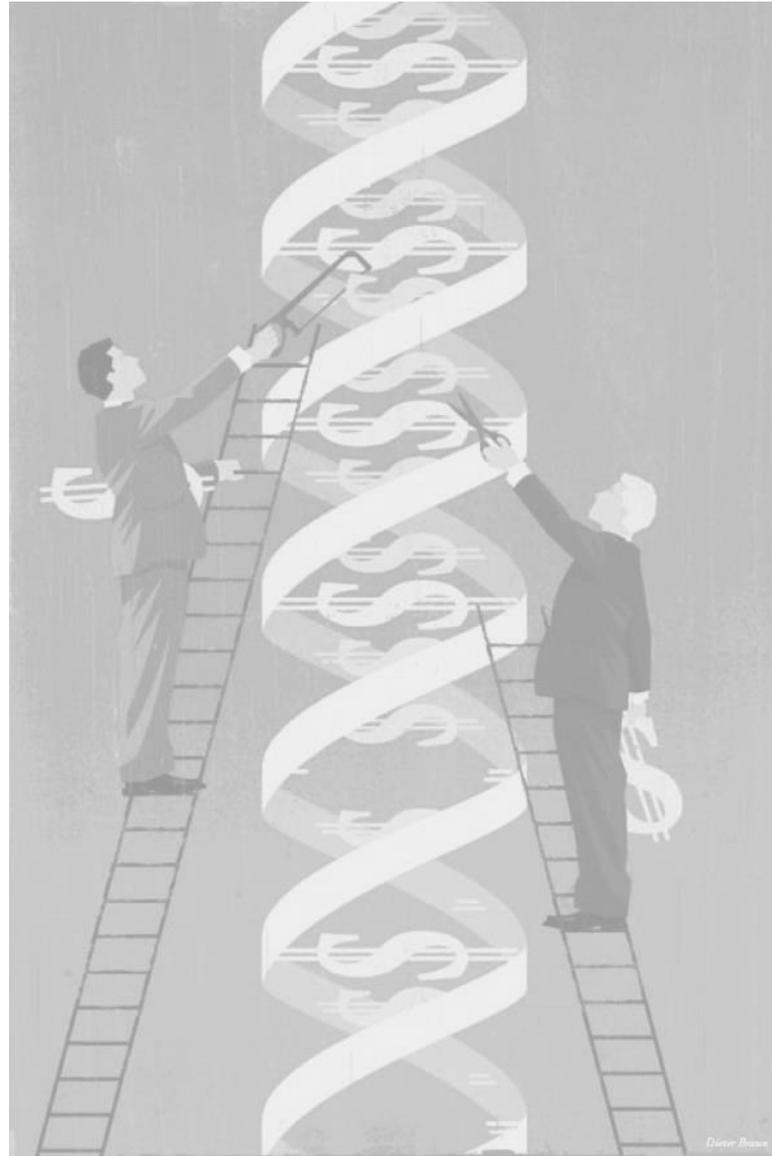
▶ ↓ Einfluss der untersuchten Gen-Polymorphismen

▶ komplexes Zusammenspiel nicht gut bekannt:

Gene, Umwelt-Einflüsse und Medikation



*recreational
genomics*



moderne Gen-Diagnostik

Genfehler bei Neugeborenen

SPIEGEL Plus

"Wir filtern betroffene Babys zielsicher heraus"

Stephen Kingsmore ist ein Highspeed-Genetiker. Mithilfe von Turbo-Analysen fahndet er bei schwerkranken Neugeborenen nach Gendefekten. Eine Hoffnung für Kinder und Eltern? Oder womöglich ein Fluch?

Von *Jörg Blech* und *Julia Koch*



Samstag, 19.11.2016 00:00 Uhr

[Drucken](#) [Nutzungsrechte](#) [Feedback](#) [Kommentieren](#)



Julius Schrank/ DER SPIEGEL

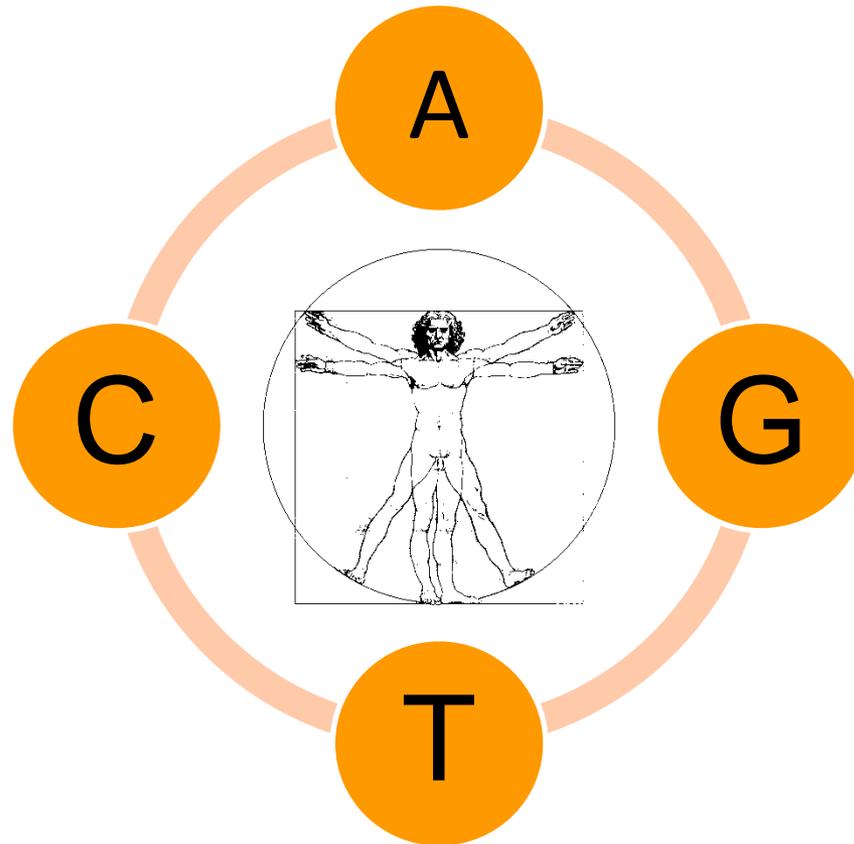
Kingsmore, 56, hat das Entschlüsseln des menschlichen Erbguts perfektioniert. Mit seiner Methode hilft er Ärzten, eine maßgeschneiderte Therapie für Babys zu finden, die mit einer unerklärlichen Krankheit auf die Welt kommen. Der Genforscher leitet ein mit 120 Millionen Dollar gegründetes Institut am Rady Children's Hospital San Diego in Kalifornien.

Wohin führt moderne DNA-/Gen-Diagnostik ?

Tatsachen + Thesen

- GenD klärt schwierigste DD, auch prädiktiv/pränatal
- GenD absolut präzise + effizient für's ganze Genom
 - ▶ mitunter schwierige Interpretation + nur Wahrscheinlichkeitsaussagen möglich
- GenD ethisch unbedenklich bei suffizienter Beratung
- ethische Problemfelder:
 - ▶ Menschen nach Maß
 - ▶ merkantile Aspekte
 - ▶ Glaube an genetische Determination

Human-Genetik



forensische DNA-Phänotypisierung



Haar-/Augenfarbe

Sicherheit

Haare schwarz

87,5%

Augen braun

95%



Haare braun

78,5%

Augen braun

91%



Haare blond

78%

Augen blau

99%



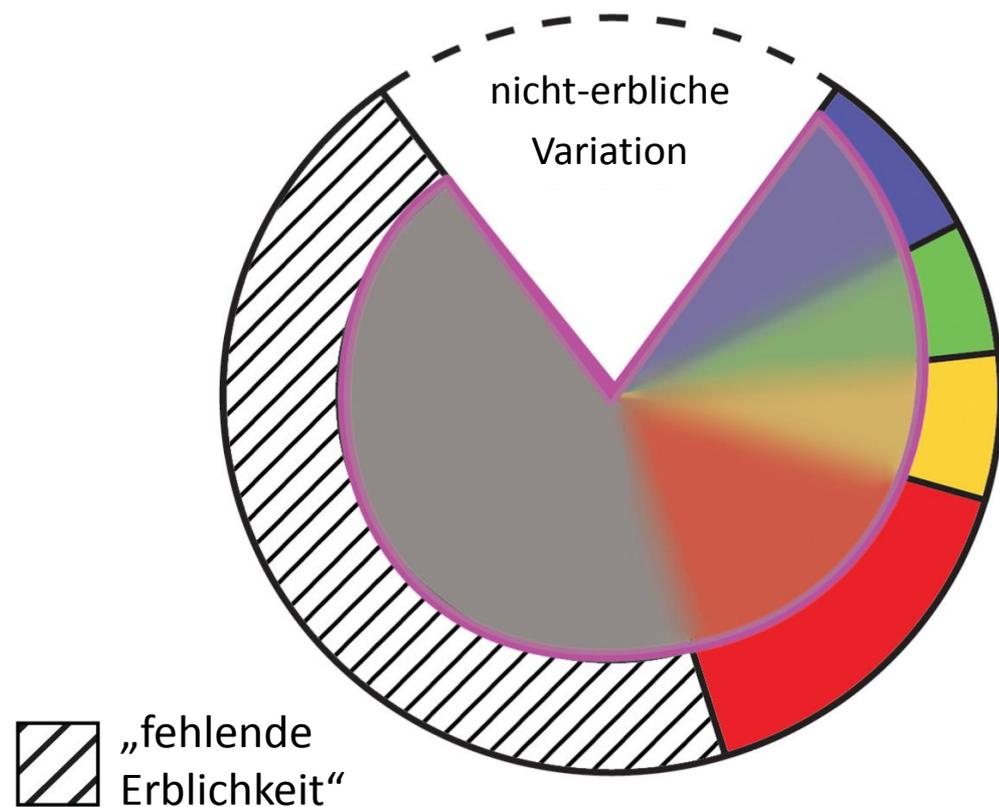
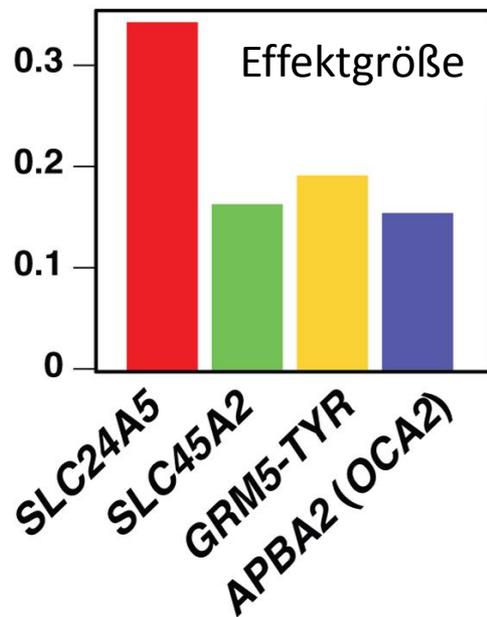
Haare rot

80%

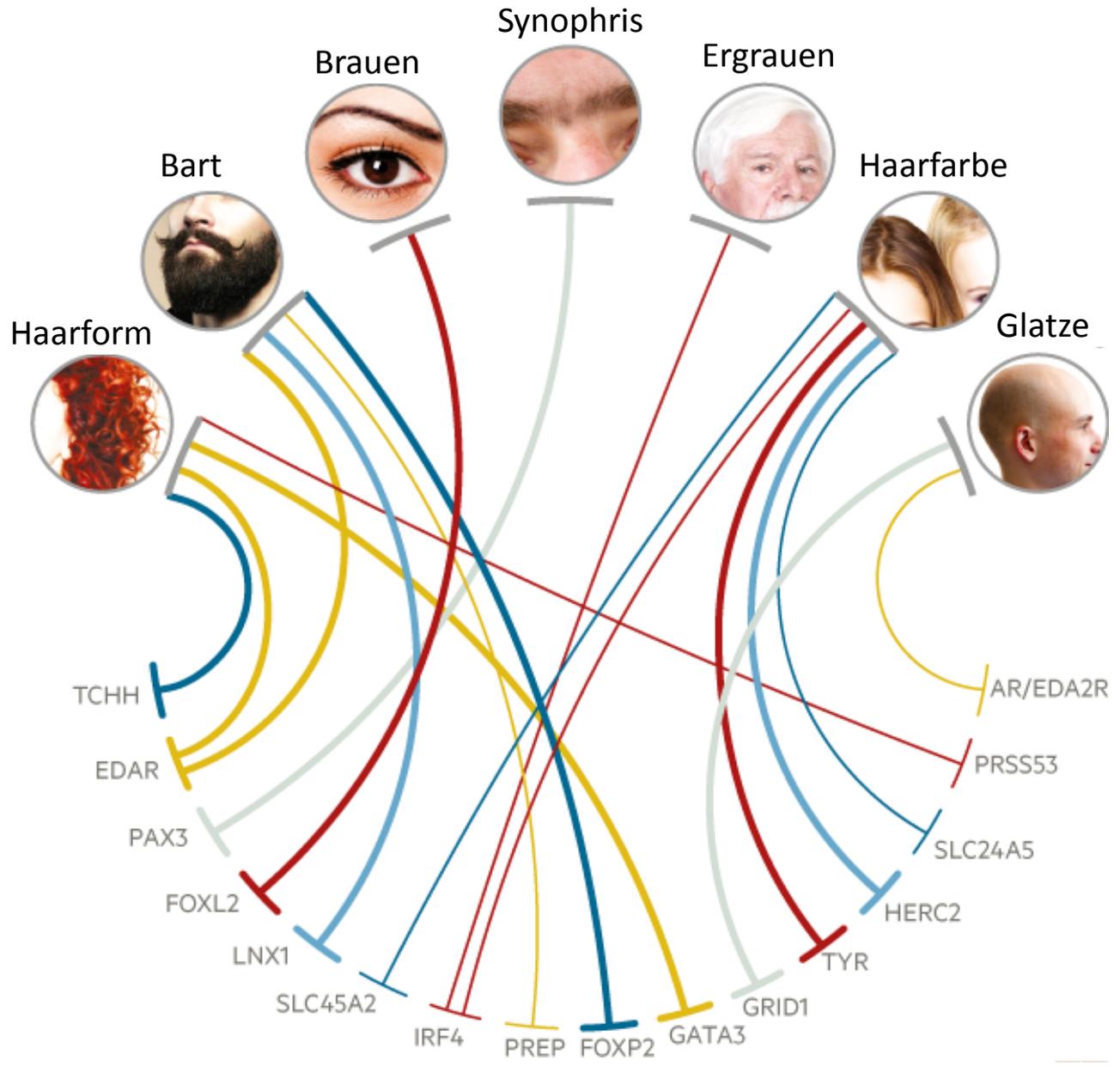
Augen blau

99%

verschiedene DNA-Polymorphismen assoziiert mit Haut-Pigmentierung

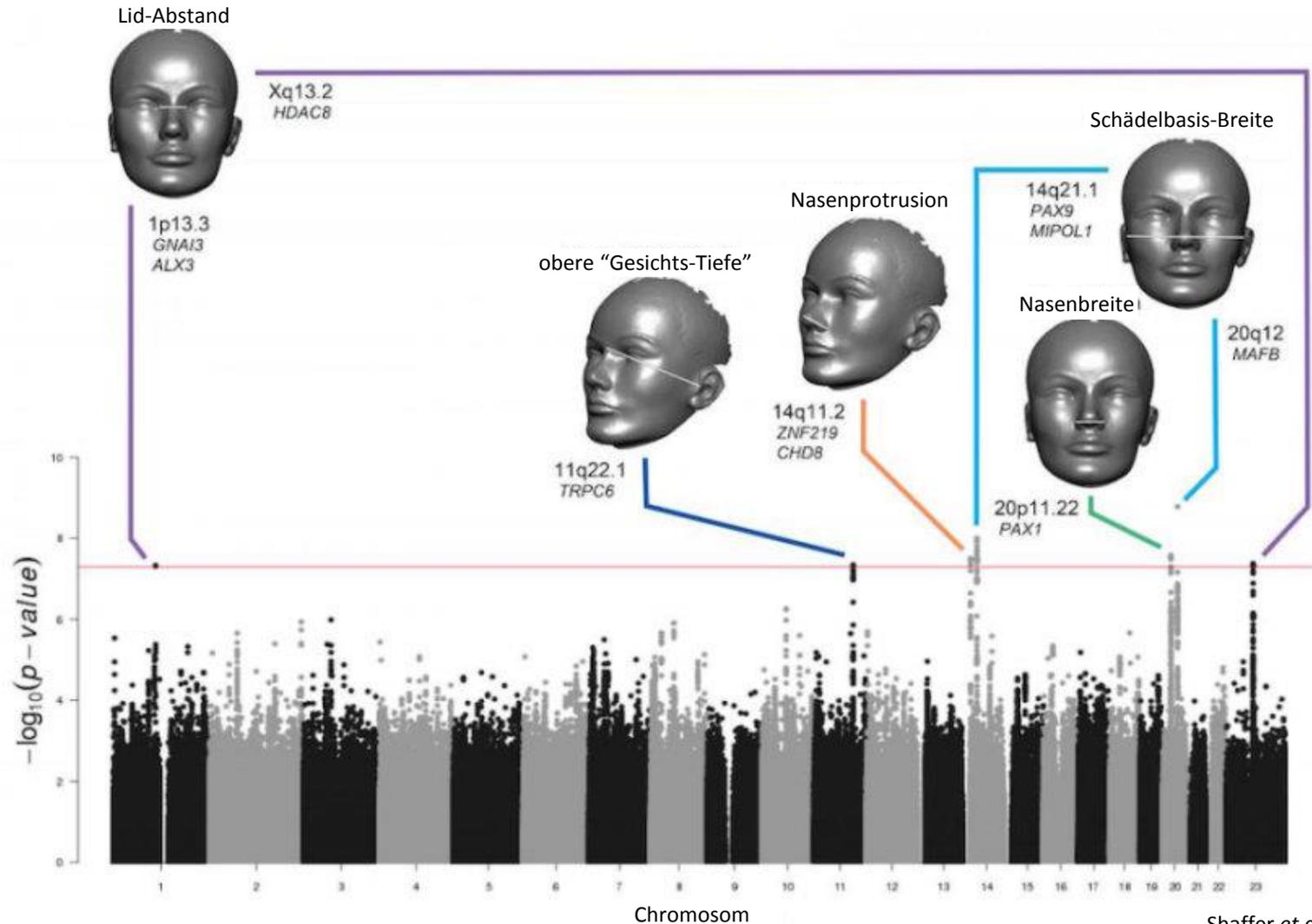


Gene und Haare

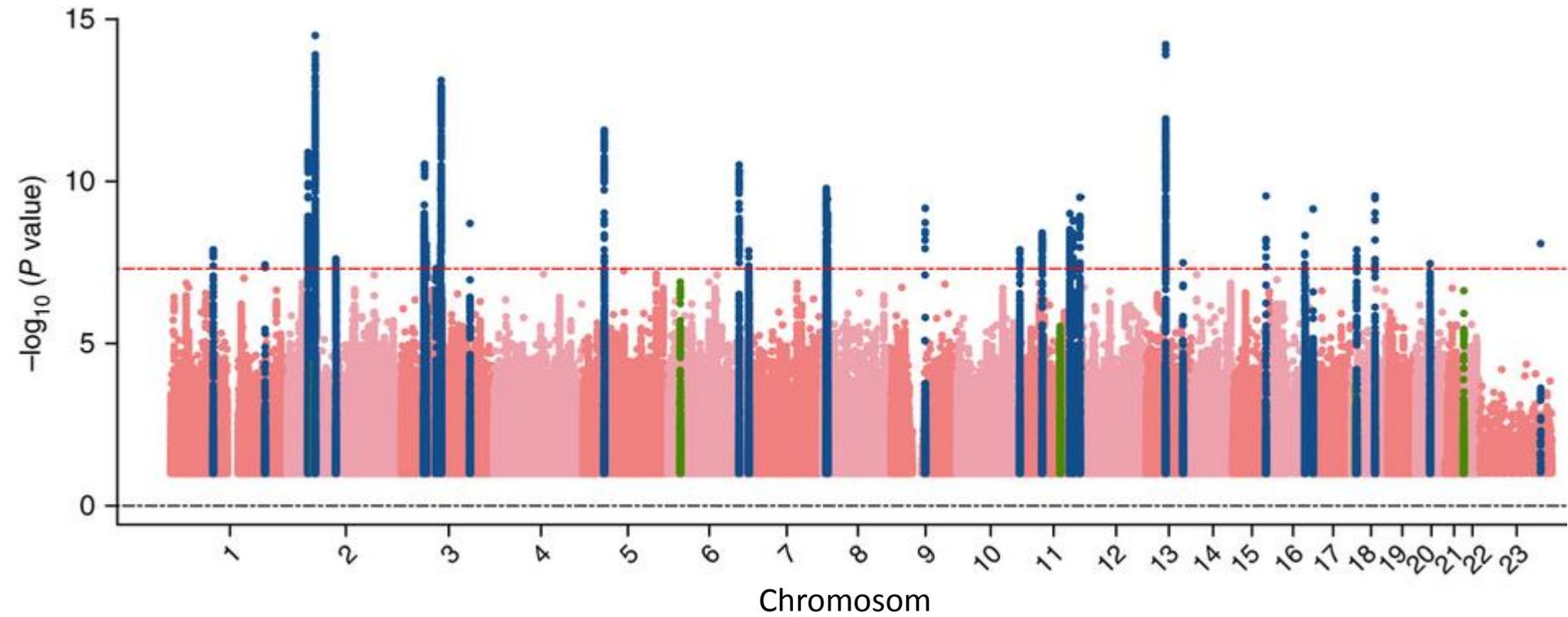


Adhikari *et al.* 2016

3D Gesichts-Modellierung aus DNA-Daten



Genom-weite Assoziationen



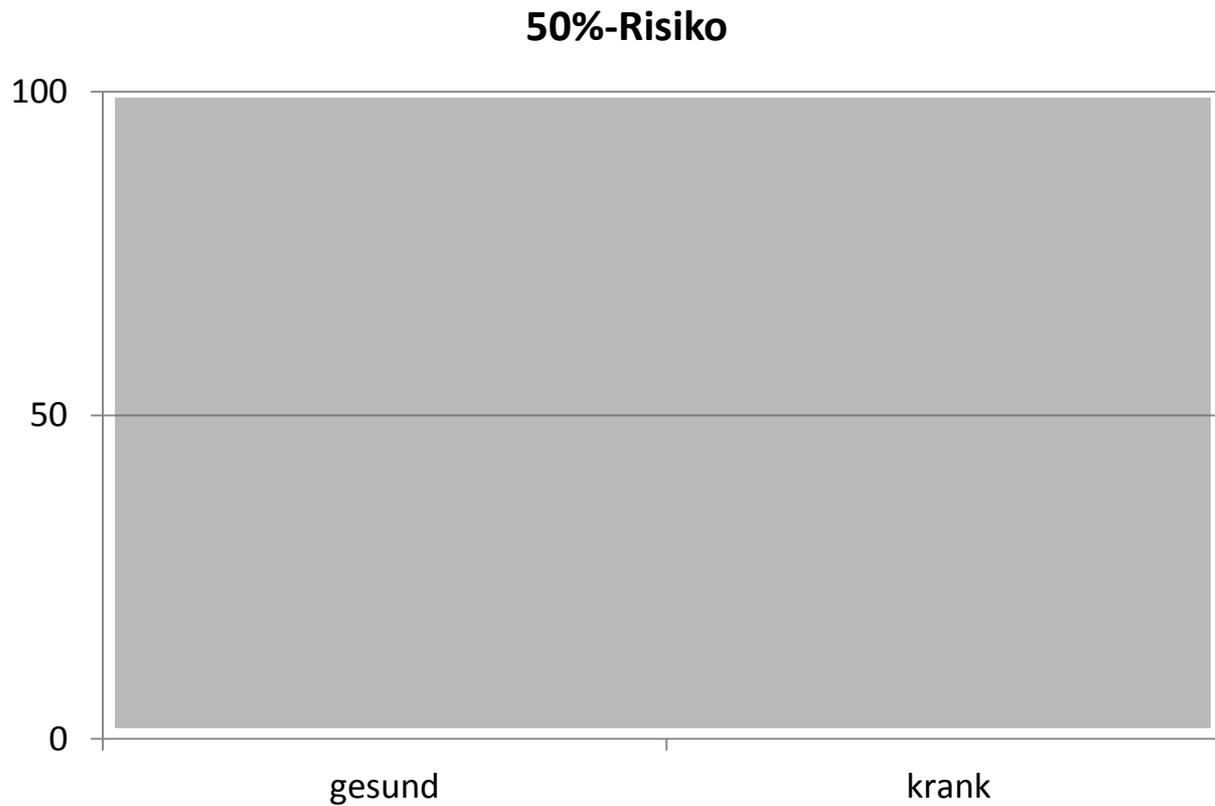
Schärfen der Begrifflichkeiten

Gesundheit - Krankheit

Patient

gesunder ***Mutationsträger***

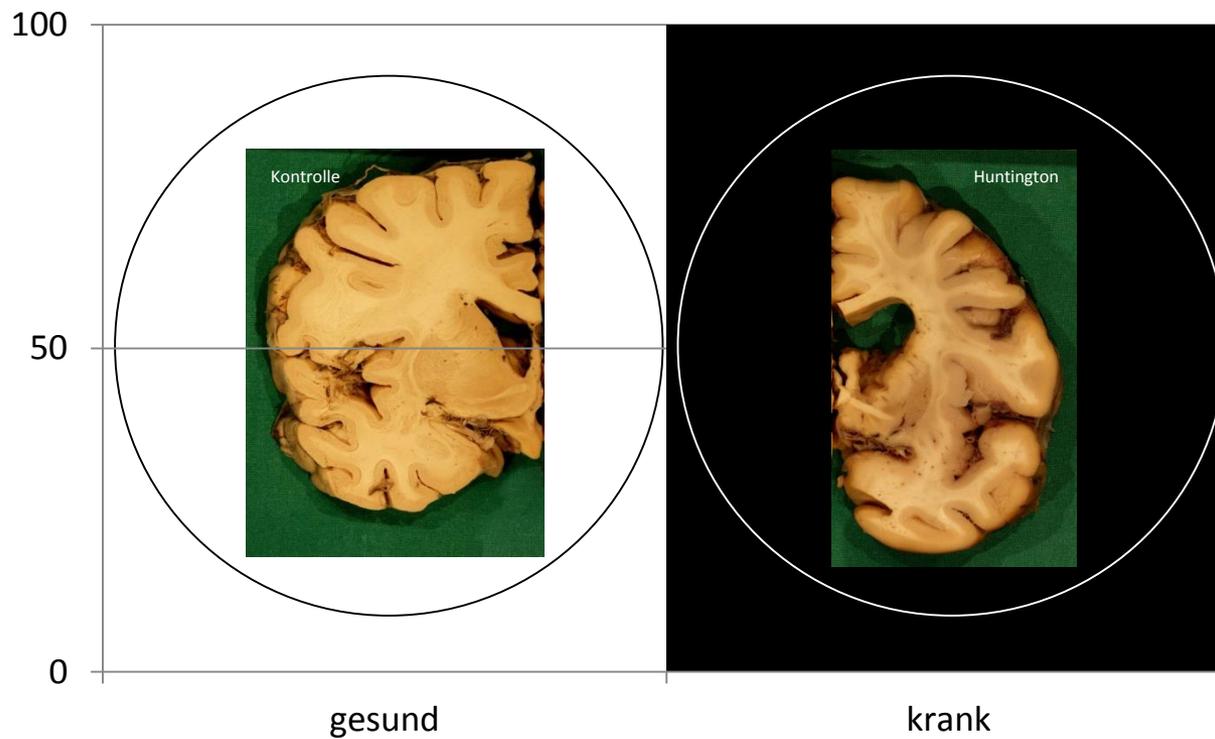
o.B. oder M. Huntington



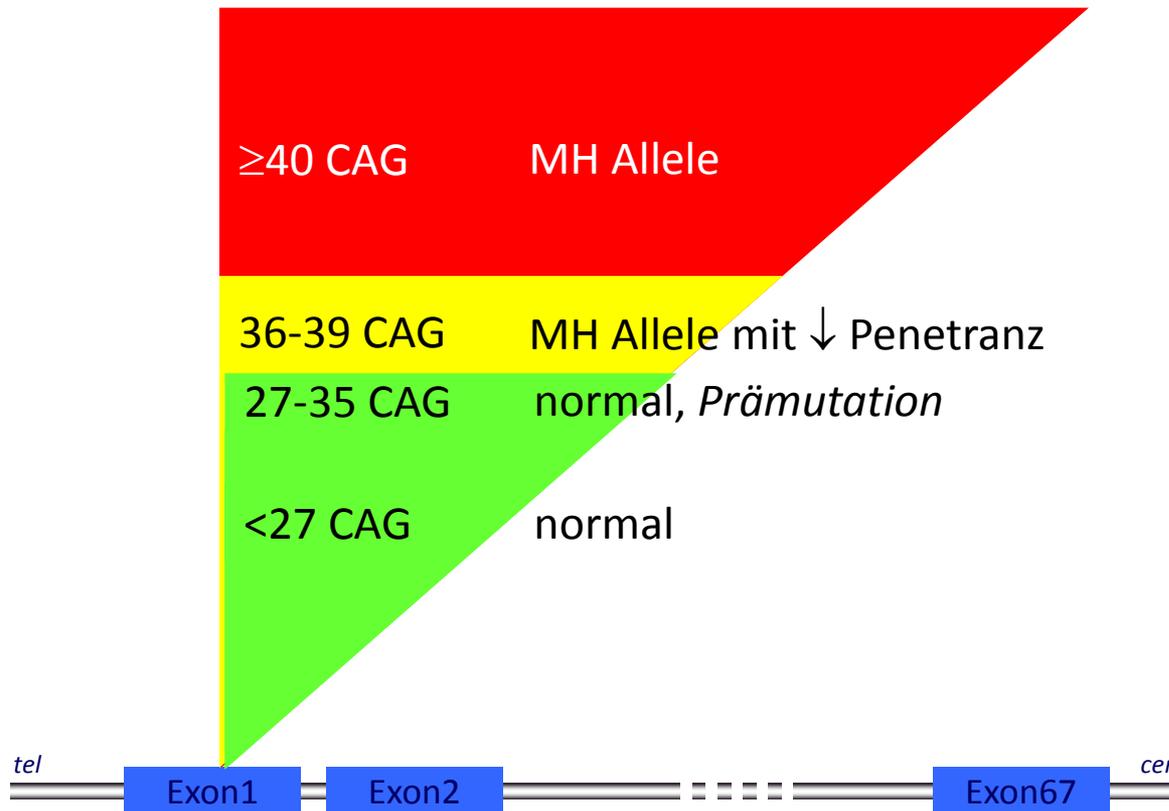
o.B. oder M. Huntington



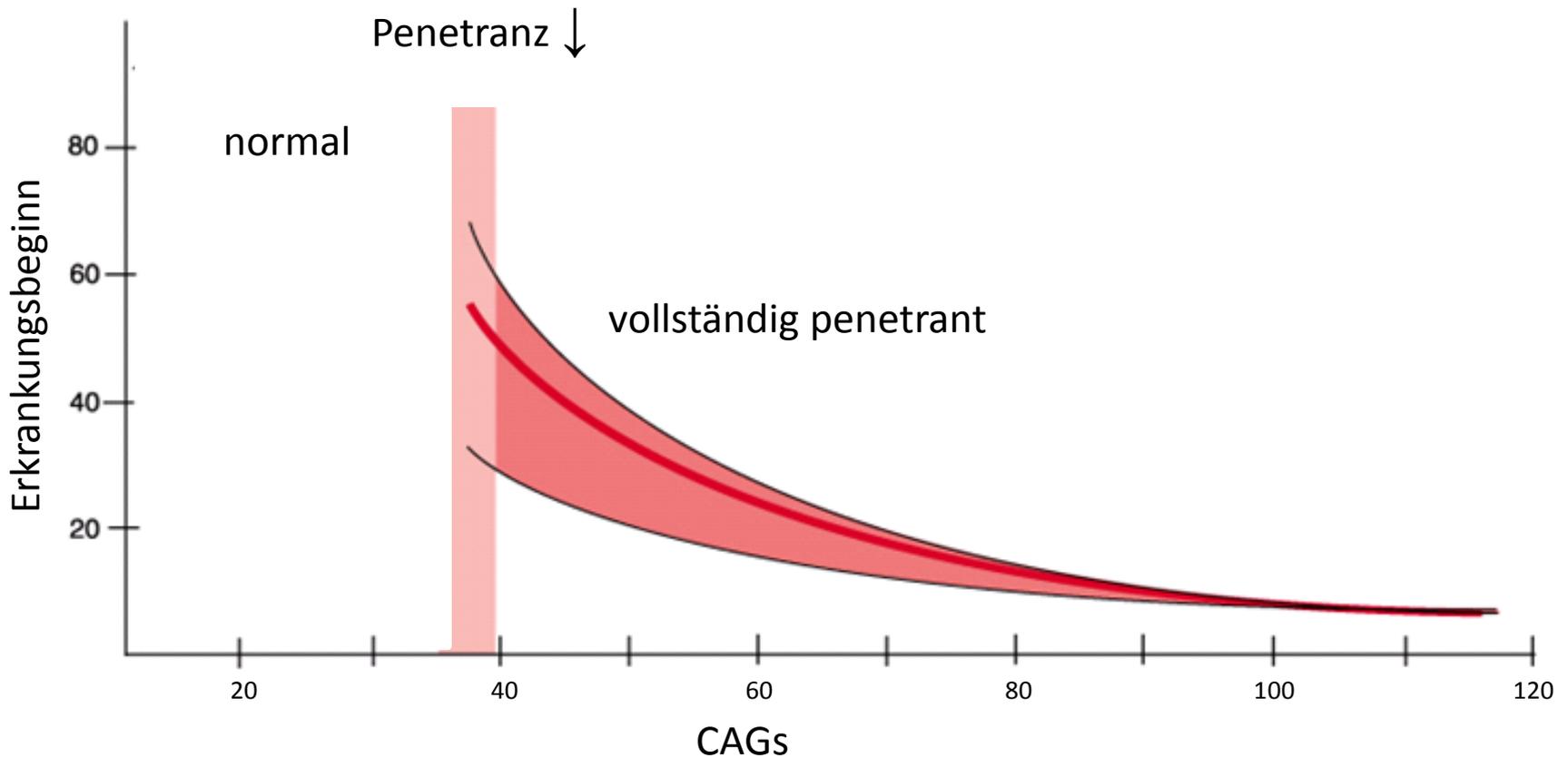
50%-Risiko → 100%-Gewissheit



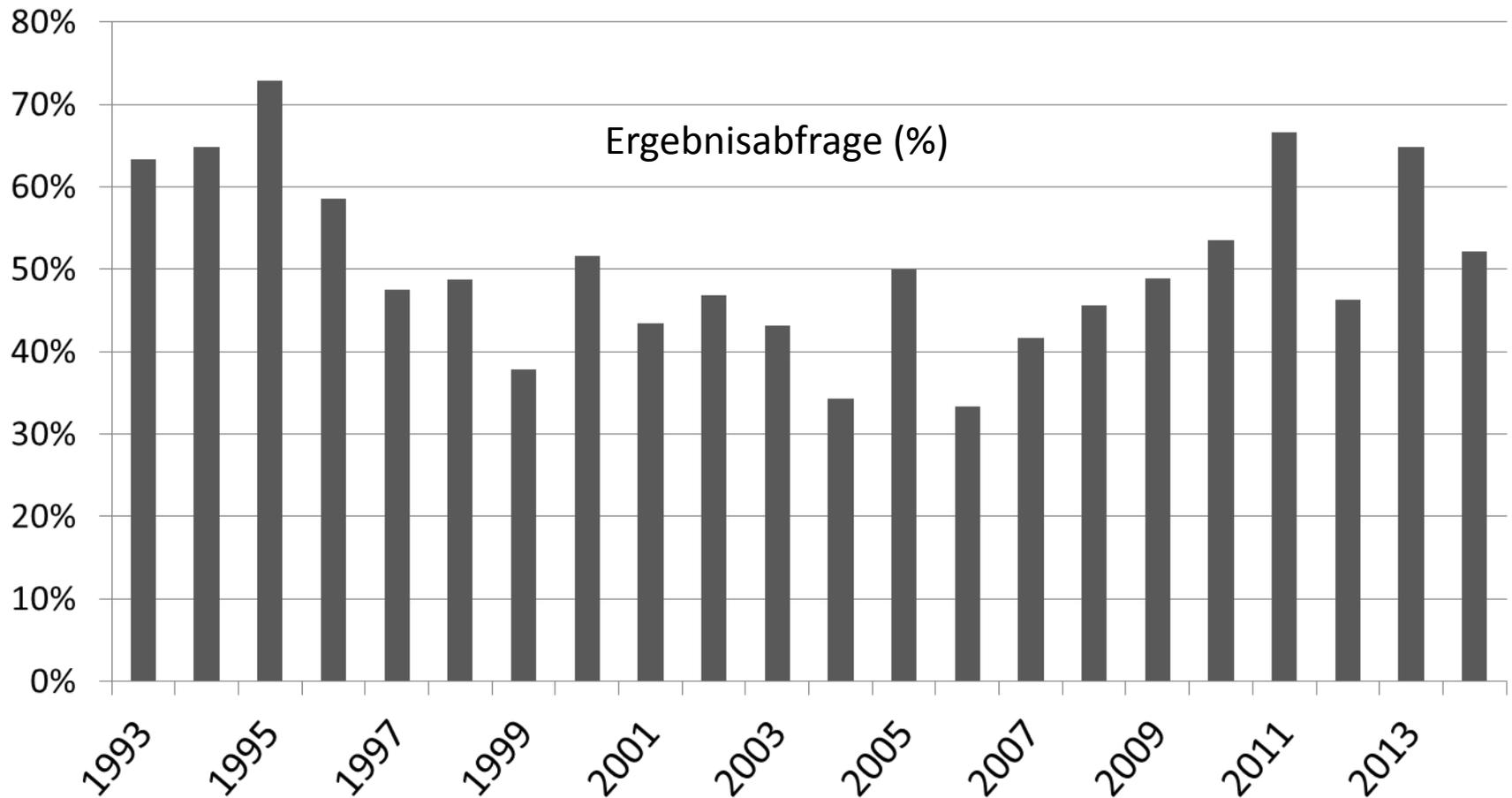
M. Huntington Mutation



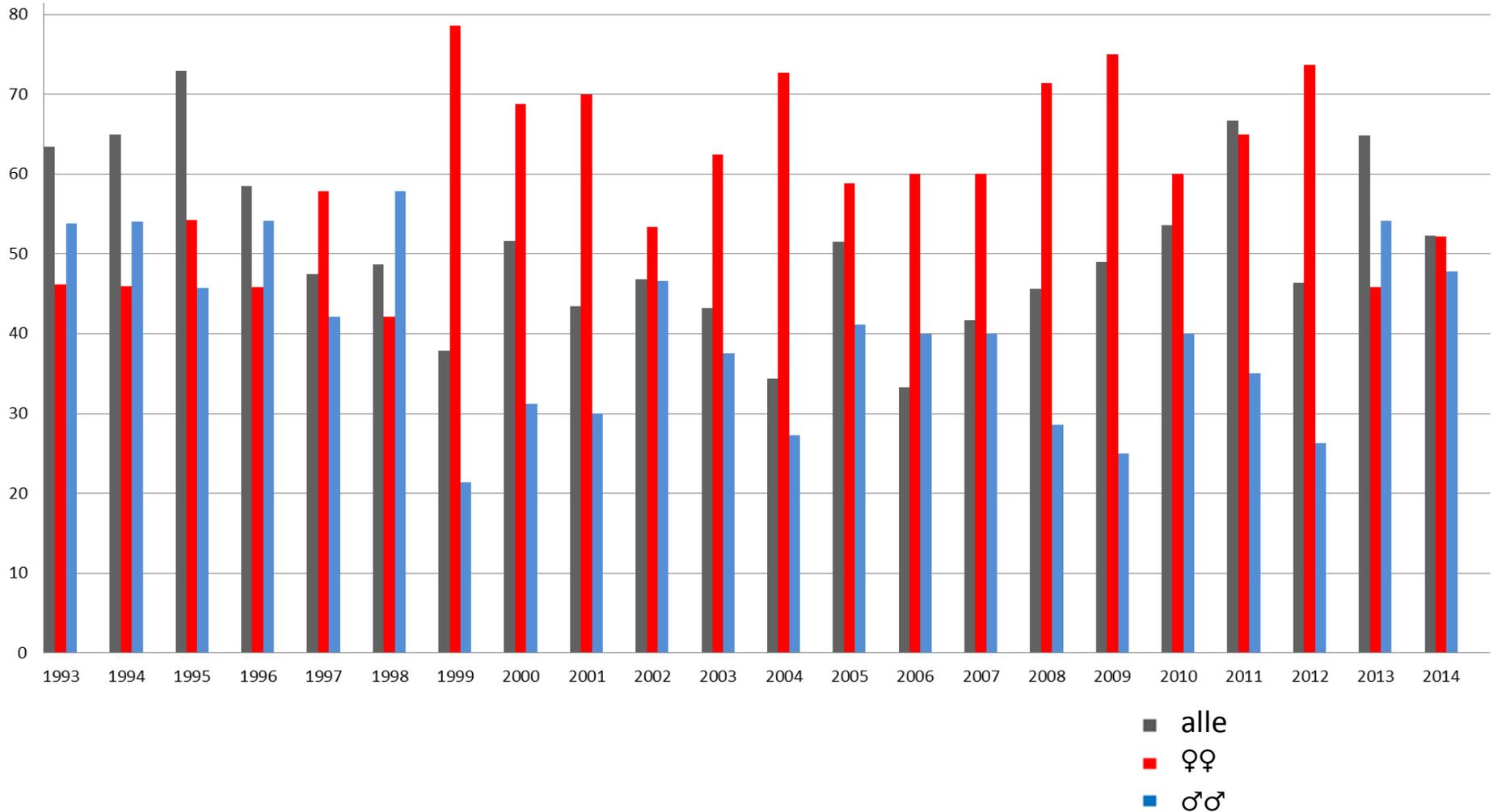
M. Huntington: Expansion vs. Erkrankungsalter



M. Huntington: prädiktives Beraten

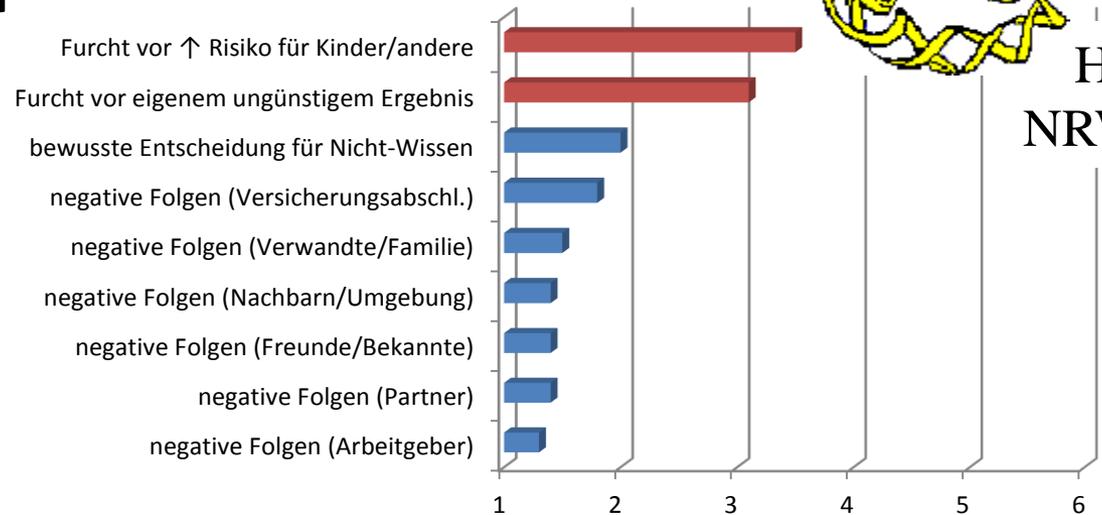


M. Huntington: Ergebnisabfrage

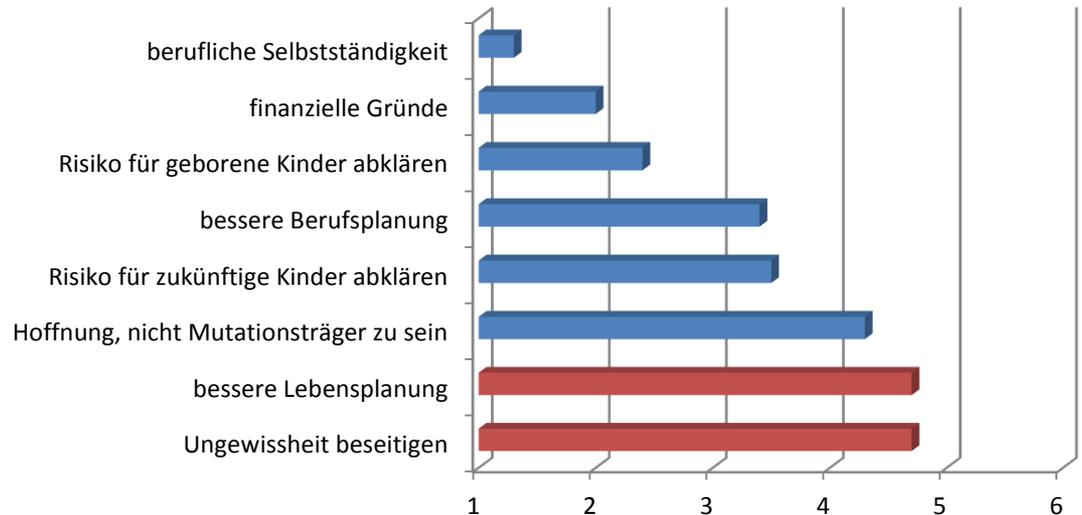


M. Huntington Gründe...

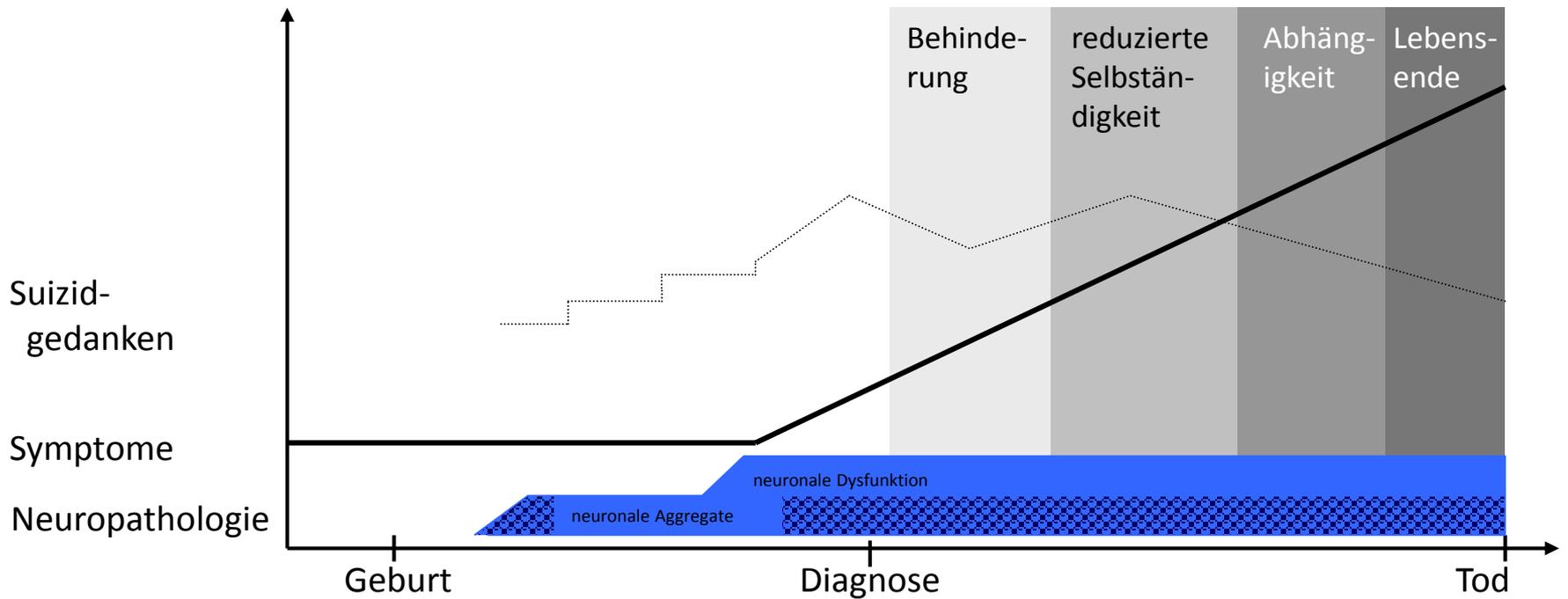
...gegen
den Test



...dafür



Leben mit M. Huntington



Leben mit M. Huntington

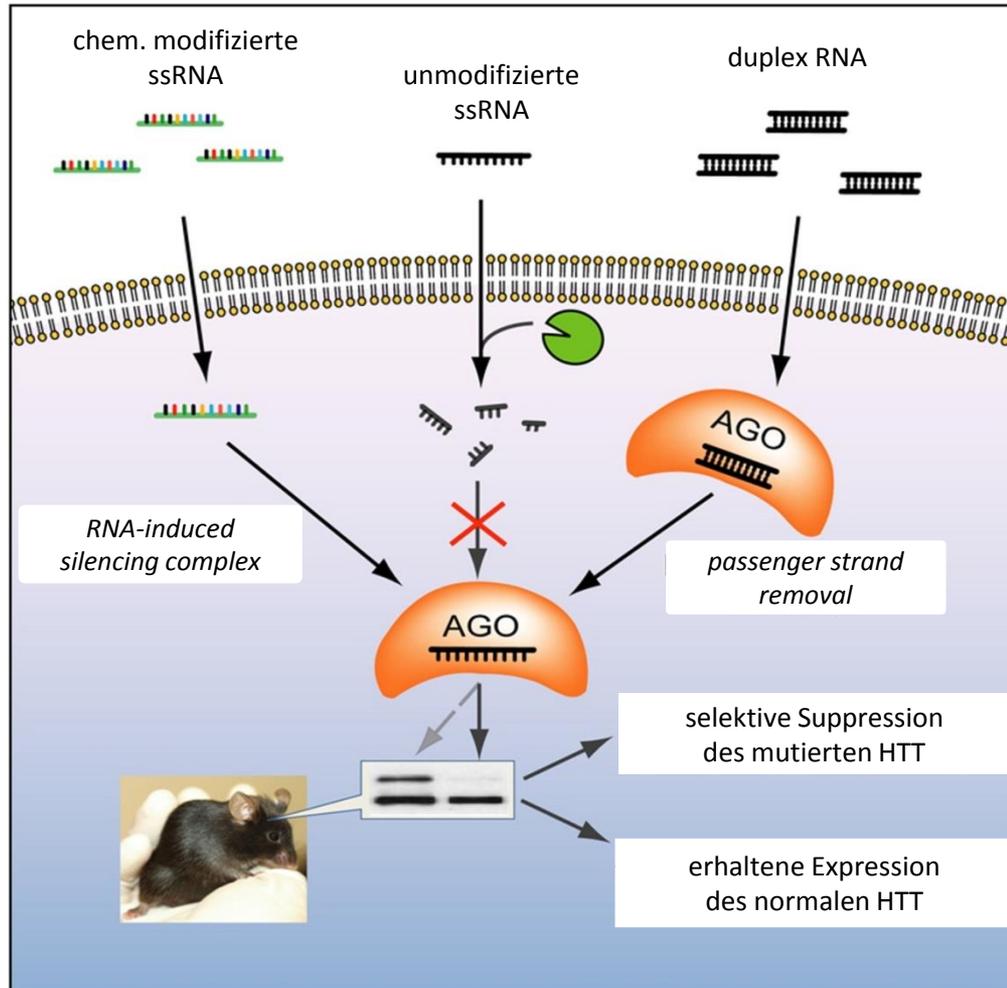


Krankheit:

Vorlaufen in den Tod

Mutationsträgerschaft
primum non nocere
genetisch krank ?

M. Huntington Gentherapie



Genom-Sequenzanalyse

methodische Probleme

- lange repetitive DNA-Sequenzen
→ Sequenz-Lücken (G/C reich)
- DNA-Veränderungen (Modifikation/Degradation)

Genom-Sequenzanalyse

Genomic Sequencing and Newborn Screening Disorders (GSNSD)

- Helfen DNA-Daten, Krankheiten zu verhindern ?
...Varianten mit unklarer Bedeutung für das gegebene Individuum
- Effizienz des klinischen DNA-Sequenzierens ?
...je mehr untersucht wird desto mehr falsch positive Befunde
- Wem gehören die DNA-Daten ?
- Sollten DNA-Daten anderen Forschern zur Verfügung stehen ?
...auch DNA-Daten Un- / Neugeborener, bevor sie zustimmen können ?
- Welche DNA-Informationen werden mitgeteilt ?
...bei Kindern / Erwachsenen oder Gesunden / Kranken

Genom-Sequenzanalyse

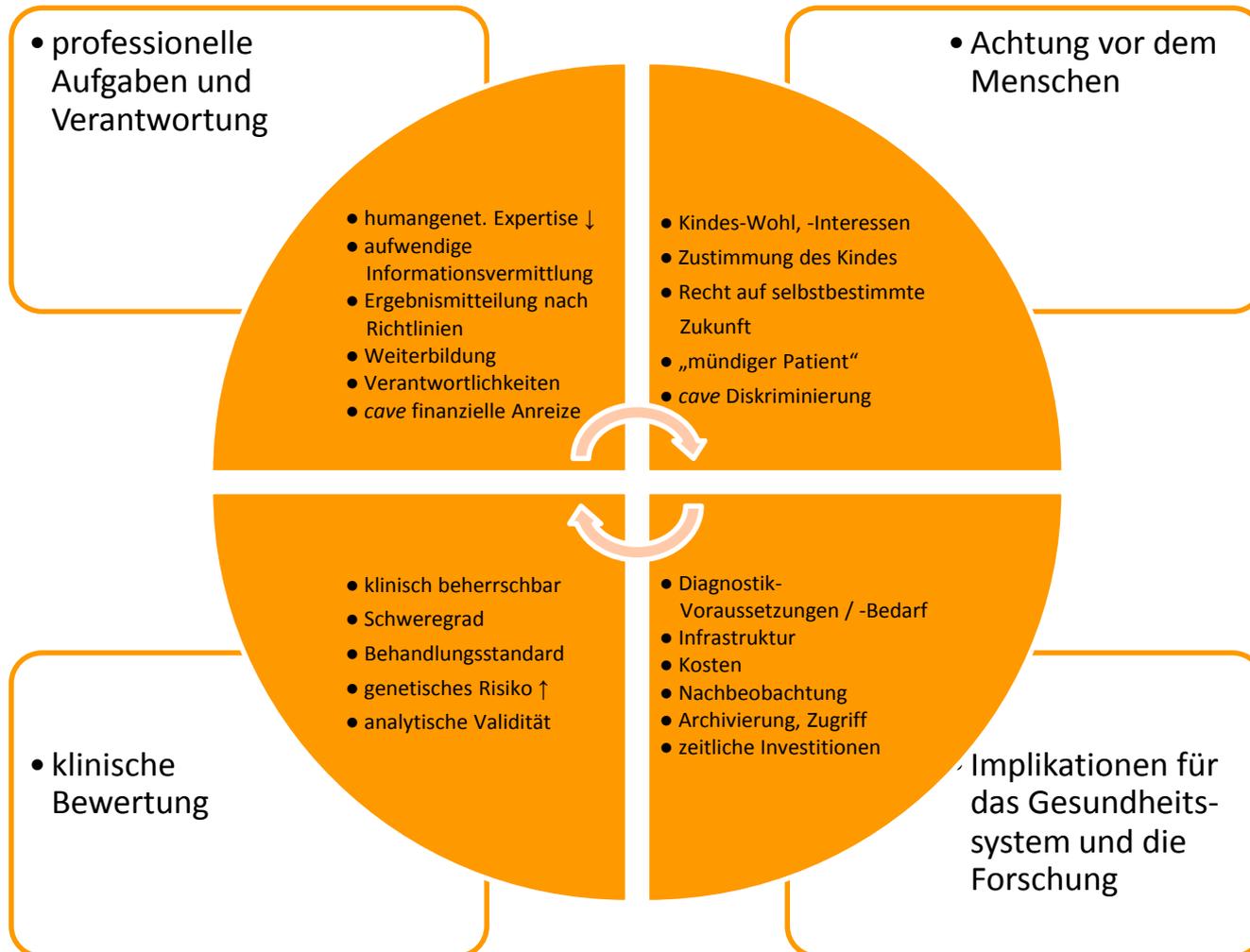
Nature 511, 344–347 2014

- DNA-Daten helfen z.B., mentale Retardierung zu erklären !
- Effizienz des klinischen DNA-Sequenzierens !
- Wem gehören die DNA-Daten ?
- DNA-Daten sollten anderen Forschern zur Verfügung stehen !
- DNA-Informationen werden individuell angepasst mitgeteilt !

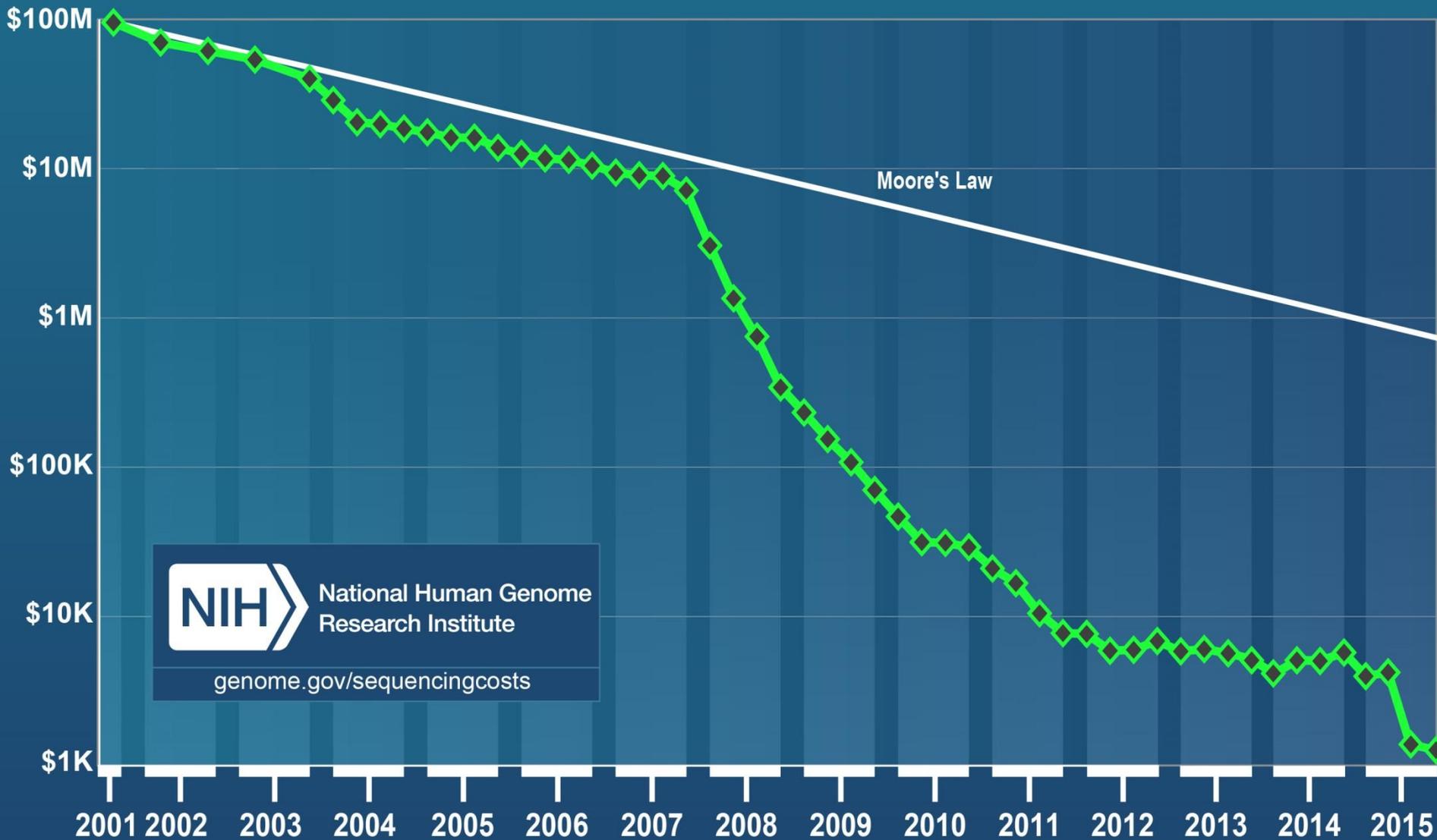
Aber die 90% der Ratsuchenden wollen ALLES wissen....

“Zufalls”-Befunde mitteilen?

Kontextfaktoren



Kosten pro Genom



Die Zeitschrift der Ärzteschaft | Gegründet 1872 | Ausgabe A | 11. November 2016

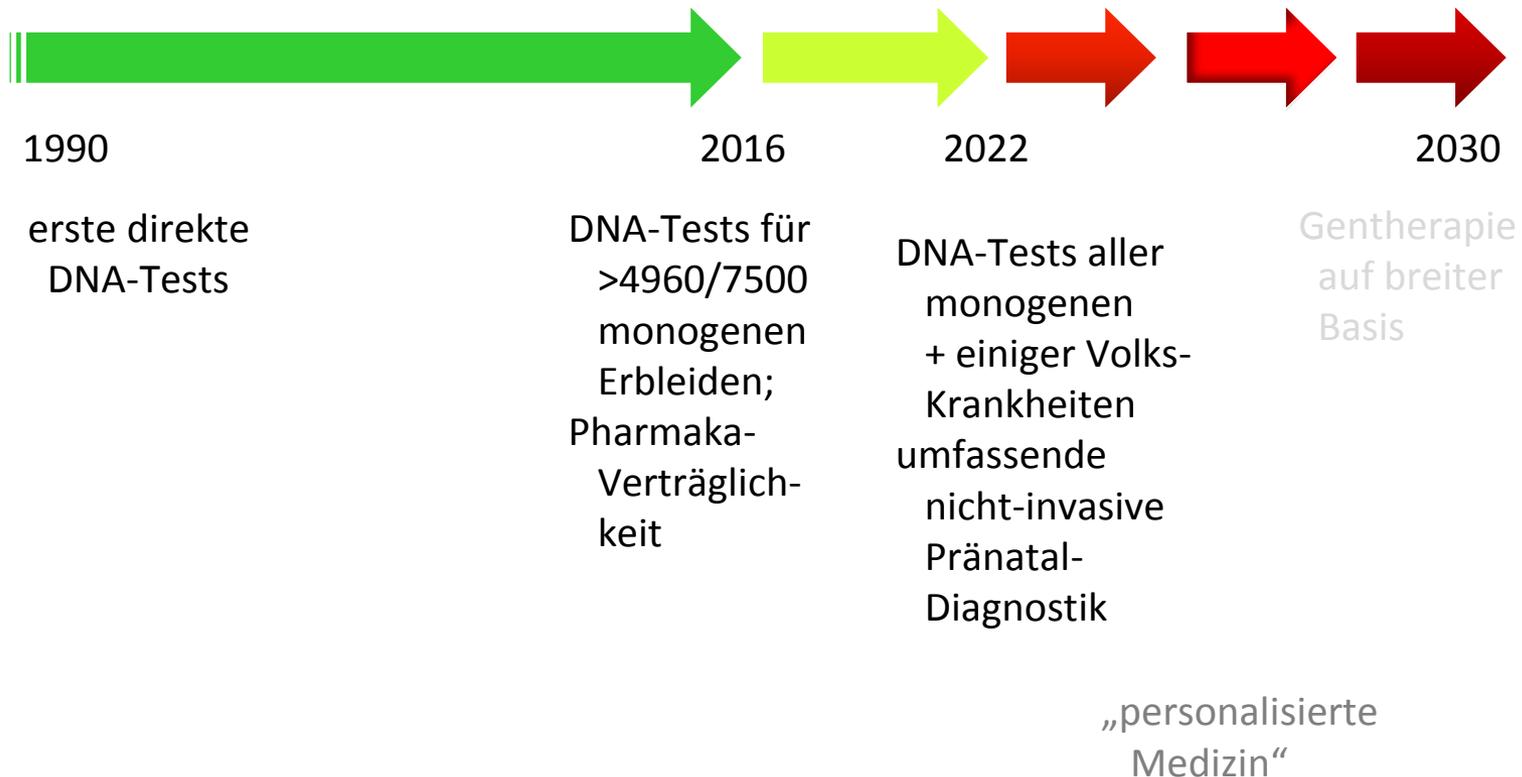


Multigenanalysen
Zwischen Gewinnorientierung
und Patientennutzen

(erblicher) Brustkrebs:

- Genanalytik essentiell für Prävention + Therapiewahl
- Multigenanalysen nur mit Dokumentations- und Evaluationskonzept für genet. Risikoprädiktion
- Patienten-Nutzen vor Kommerz !

Wohin führt moderne DNA-/Gen-Diagnostik ?



Wohin führt moderne DNA-/Gen-Diagnostik ?

ethische Aspekte

+

- Aufklärung („genetische Determination“)
- Verfügbarkeit / Kostensenkung
- unterschiedliche Indikationen international
- Datenschutz / genetische Diskriminierung
- *recreational genomics*
- ...

Wohin führt moderne DNA-/Gen-Diagnostik ?

- ethisch bedenkliche GenD ?
 - ▶ *cave* schwierige Interpretation
 - ▶ Glaube an genetische Determination

Credo quia absurdum

zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut

Chen *et al. Genome Medicine* 2013, **5**:18
<http://genomemedicine.com/content/5/2/18>



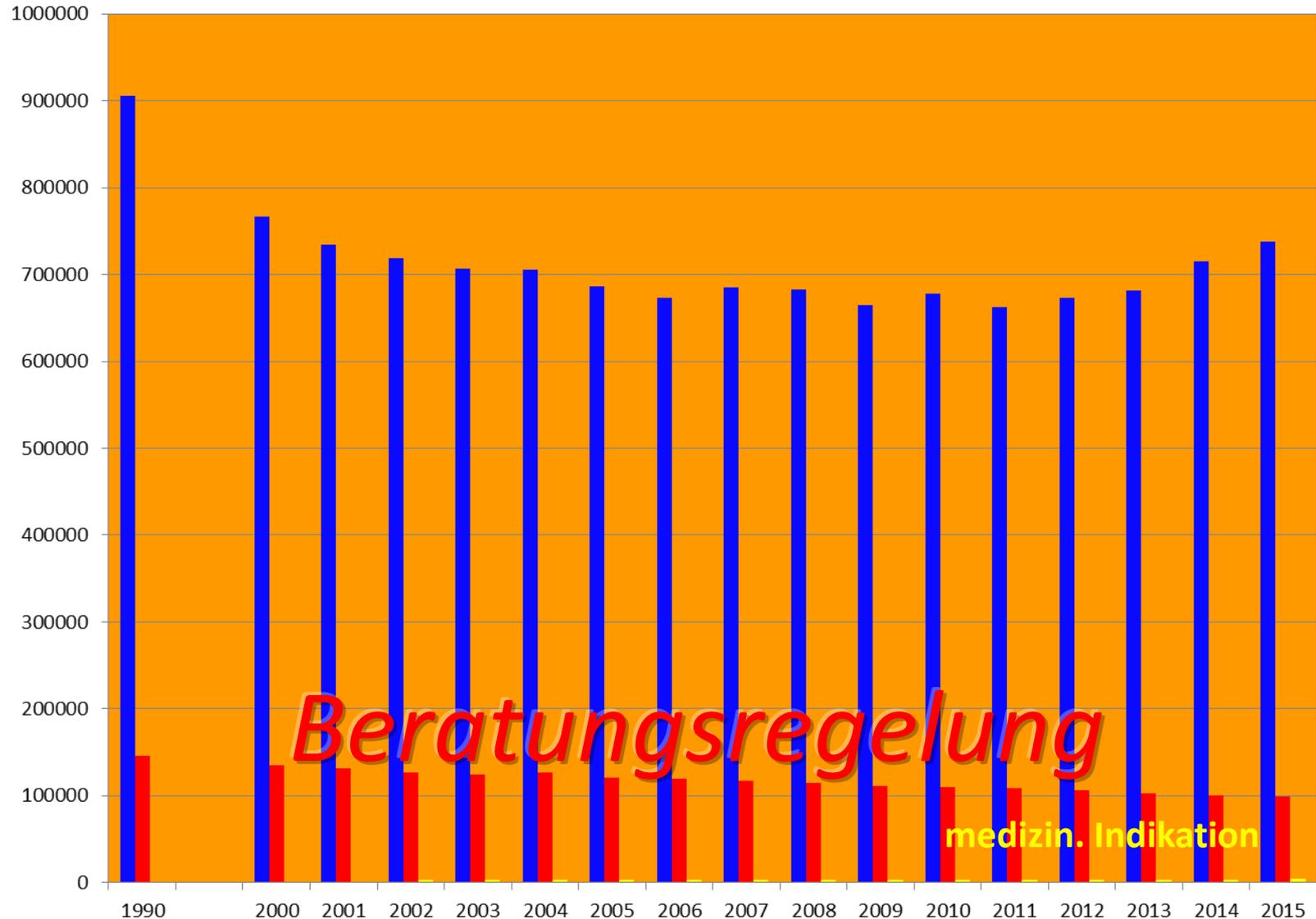
RESEARCH

Open Access

Haplotype-assisted accurate non-invasive fetal whole genome recovery through maternal plasma sequencing

Shengpei Chen^{1,2†}, Huijuan Ge^{1†}, Xuebin Wang^{1†}, Xiaoyu Pan^{1,3†}, Xiaotian Yao¹, Xuchao Li¹, Chunlei Zhang¹, Fang Chen¹, Fuman Jiang¹, Peipei Li¹, Hui Jiang¹, Hancheng Zheng¹, Lei Zhang¹, Lijian Zhao¹, Wei Wang¹, Songgang Li¹, Jun Wang¹, Jian Wang¹, Huanming Yang¹, Yingrui Li^{1*} and Xiuqing Zhang^{1*}

Geburten / Interruptiones in D



MEDIZINREPORT

Genanalysen in der Schwangerenvorsorge: Keine Zeit zum Nachdenken

Dtsch Arztebl 2014; 111(42): A-1806 / B-1550 / C-1482

Feyerabend, Erika; Huster-Sinemillioglu, Antje

Molekulargenetische Pränataldiagnostik-Tests boomen. Doch sowohl die medizinisch-fachliche wie auch die ethische Bewertung nichtinvasiver Gentests hinken der Marktdynamik hinterher. Ein Diskussionsbeitrag

Gynäkologische Praxen erleben derzeit eine starke Bewerbung eines neuen molekulargenetischen Pränataldiagnostik-Tests aus mütterlichem Blut (PraenaTest[®] express). Das Ergebnis soll nach Aussagen der Herstellerfirma Lifecodexx bereits nach einer Woche vorliegen und mit hoher Sicherheit (circa 98 Prozent) „die fetalen Trisomien 13, 18 und 21 aus dem mütterlichen Blut von Frauen mit Risikoschwangerschaften ab der SSW 9+0“ erkennen lassen“. Die versprochenen Vorteile: „Belastende Wartezeiten“ werden von vormals zwei Wochen „auf ein Minimum reduziert“, die Ergebnisse liegen früher vor und seien wesentlich sicherer als beim Ersttrimester-Screening. Nach wie vor soll ein positives Ergebnis durch eine invasive Untersuchung, meist Amniozentese, abgeklärt werden.

Potenzial zum Screening

Als die erste Generation des nicht-invasiven Bluttests für Debatten sorgte, war der



zum Menschen nach Maß

