RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

RUB

…und morgen?

Moderne Methoden in der Humangenetik

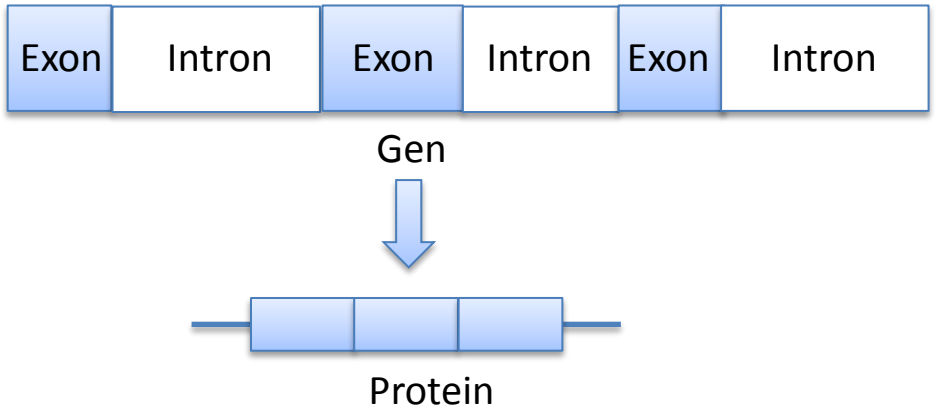
Schülerveranstaltung 29.03.2017

PD Dr. med. Sabine Hoffjan
MEDIZINISCHE FAKULTÄT
Abteilung für Humangenetik

Moderne Methoden – Ethische Konfliktfelder

Next-generation sequencing (NGS)

Die Exons sind die 1-2% des Genoms, die die Proteine kodieren.



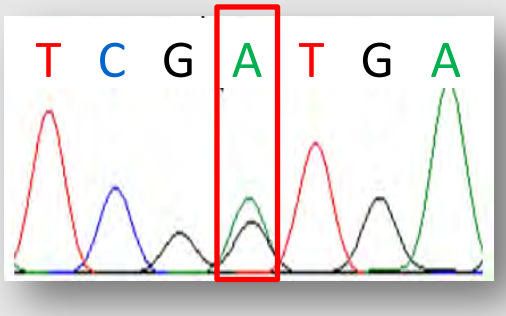
alle Exons:

Exom

alle 3×10^9 Basenpaare:

Genom

Einzelgen-Sequenzierung:



Entwicklung der Kosten pro Genom

2001: 100 Millionen $ pro Genom

2017: ca. 1000 $ pro Genom

NGS-basierte Untersuchungsmöglichkeiten

Panel-
Untersuchung

→ Untersuchung einer Gruppe von Genen für eine bestimmte Erkrankung

Brustkrebs

BRCA1	*STK11*
BRCA2	*ATM*
PALB2	*CDH1*
PTEN	*TP53*

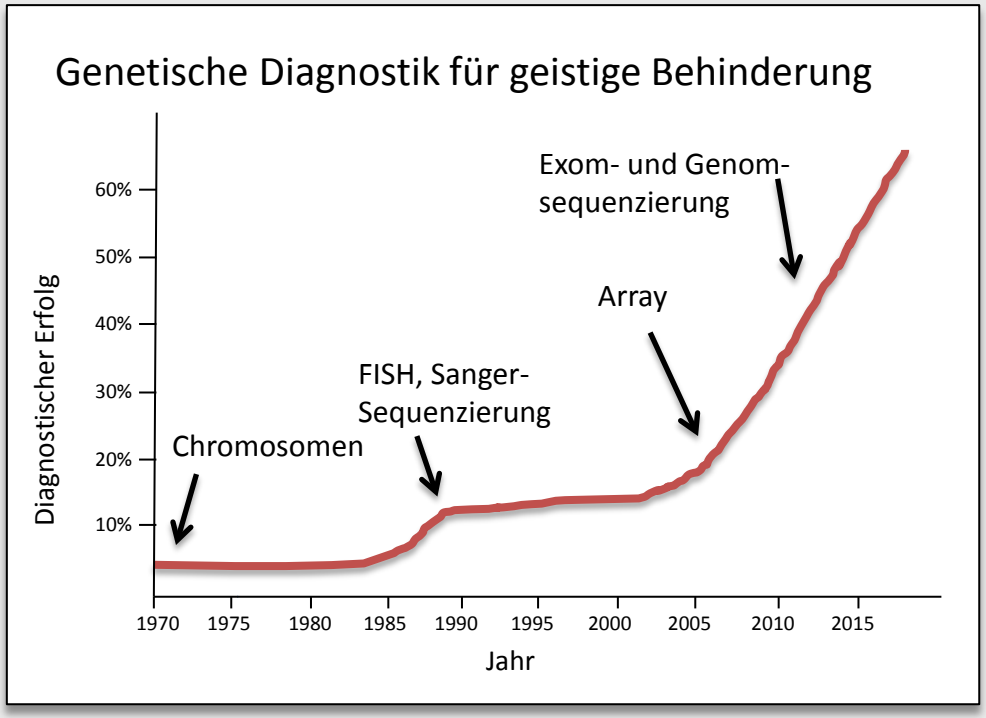
Exom-
Sequenzierung

Genom-
Sequenzierung

} Bislang v.a. auf Forschungsbasis; Identifizierung neuer Krankheits-gene und -mechanismen

NGS – Vorteile und Möglichkeiten

- Viele Gene gleichzeitig untersuchbar → mehr Diagnosen
- Viele neue Gene für seltene Erkrankungen entdeckt



Adaptiert nach Vissers, Nature Reviews Genetics 2014

„Dann ist ja jetzt alles klar, oder ??“

NGS - Schwierigkeiten

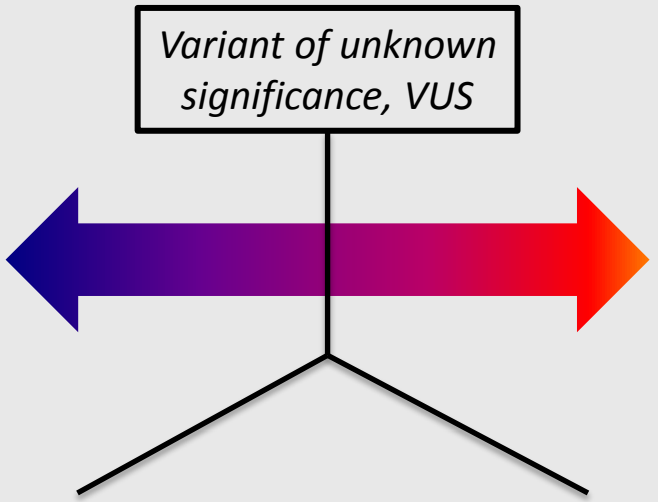
Große Datenmengen,
schwierige Auswertung

Hilfe!

Ertrunken in NGS-Daten…?

Unklare Varianten

Arg135Gln



NGS - ethische Aspekte

Achtung: Zusatzbefunde!

- Beispiel: Exomanalyse bei unklarer Muskelerkrankung
  - Zusatzbefund: Mutation im *BRCA1*-Gen
- Welche sollen/können/müssen mitgeteilt werden?
  - Tumorprädisposition?
  - Anlageträgerschaft für rezessive Erkrankungen?
  - Spätmanifeste Erkrankungen?
- **RECHT AUF NICHT-WISSEN!**
- Wichtig: ausführliche Aufklärung und Einverständniserklärung!

☐ Ich möchte über Zusatzbefunde informiert werden, die für mich von medizinischer Bedeutung sein können.

☐ Ich möchte auch über Zusatzbefunde informiert werden, die nicht für mich selbst, aber ggf. für Familienangehörige von medizinischer Bedeutung sein können (z.B. Anlageträgerschaft für autosomal-rezessive Erkrankungen).

☐ Ich möchte nur über Zusatzbefunde informiert werden, wenn sich praktische Konsequenzen für mich oder meine Familie daraus ableiten lassen.

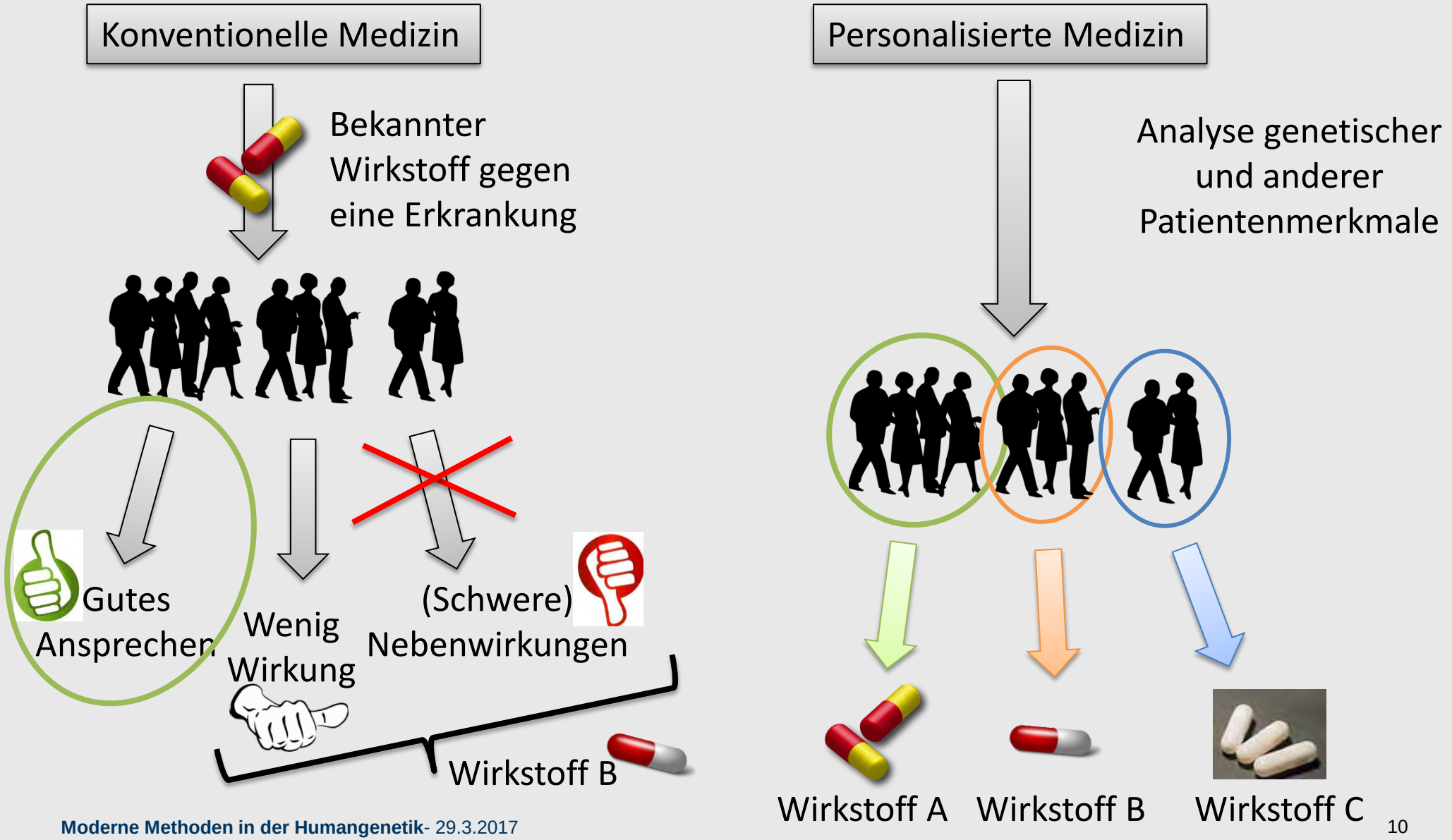
☐ Ich möchte keine Zusatzbefunde mitgeteilt bekommen.

NGS – Fazit und Ausblick

Viele Antworten …

… aber auch viele neue Fragen!

Personalisierte / individualisierte Medizin



Personalisierte Medizin

Stand 12/2016: 50 Medikamente für personalisierte Medizin in Deutschland zugelassen

Abcavir bei HIV

- Löst bei 5% der behandelten Patienten eine schwere Unverträglichkeitsreaktion aus
- V.a. bei Patienten, die das HLA-B 5701 Allel tragen
- Vorher HLA- Genotypisierung
- Therapie nur bei den Patienten, die dieses Allel nicht tragen

Personalisierte Medizin – ethische Aspekte?

„Werden Patienten auf dem Prunkwagen der personalisierten Medizin in das Paradies des medizinischen Fortschritts gefahren oder werden sie vor den Karren der molekularbiologischen Forschung und der Pharmaindustrie gespannt?“

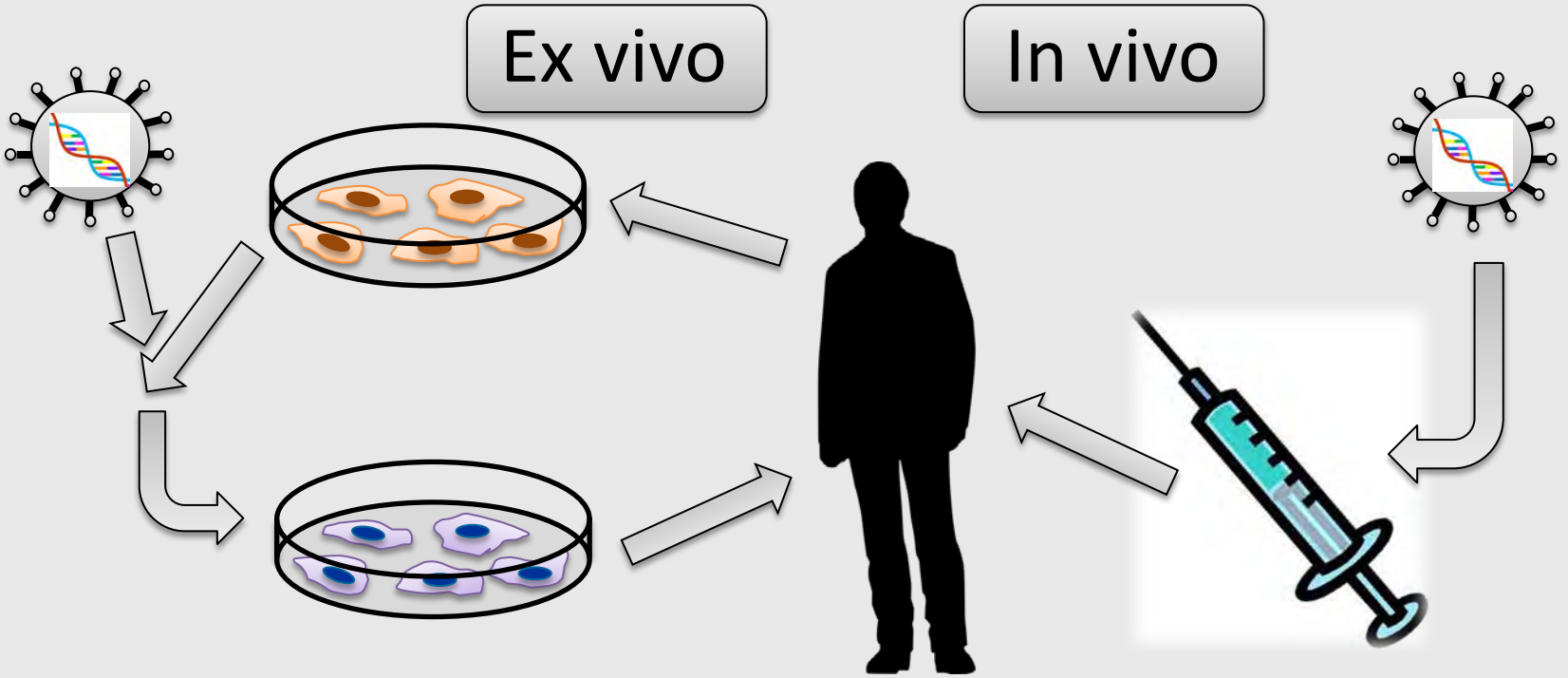
Prof. Christiane Woopen,
Vorsitzende des Deutschen Ethikrates 2012

- Hohe Kosten
- Bislang keine gesicherte Verbesserung
- Schutz der Patientendaten?

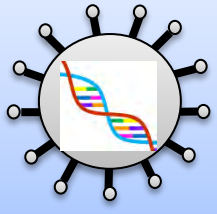
Gentherapie

„Ein defektes Gen gegen ein gesundes austauschen – nichts einfacher als das!“ ??

Idee → Forschung → Klinische Studie → Zulassung → Phase IV

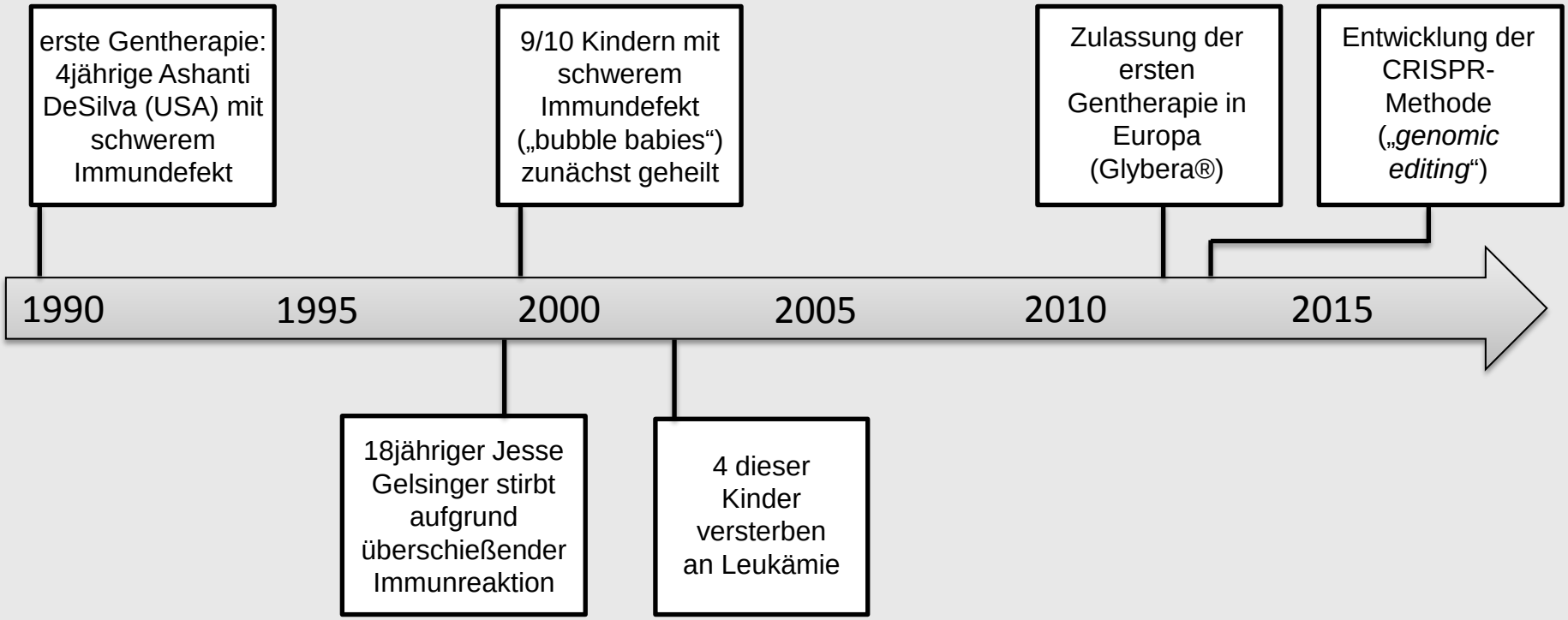


Gentherapie – geschichtlicher Überblick



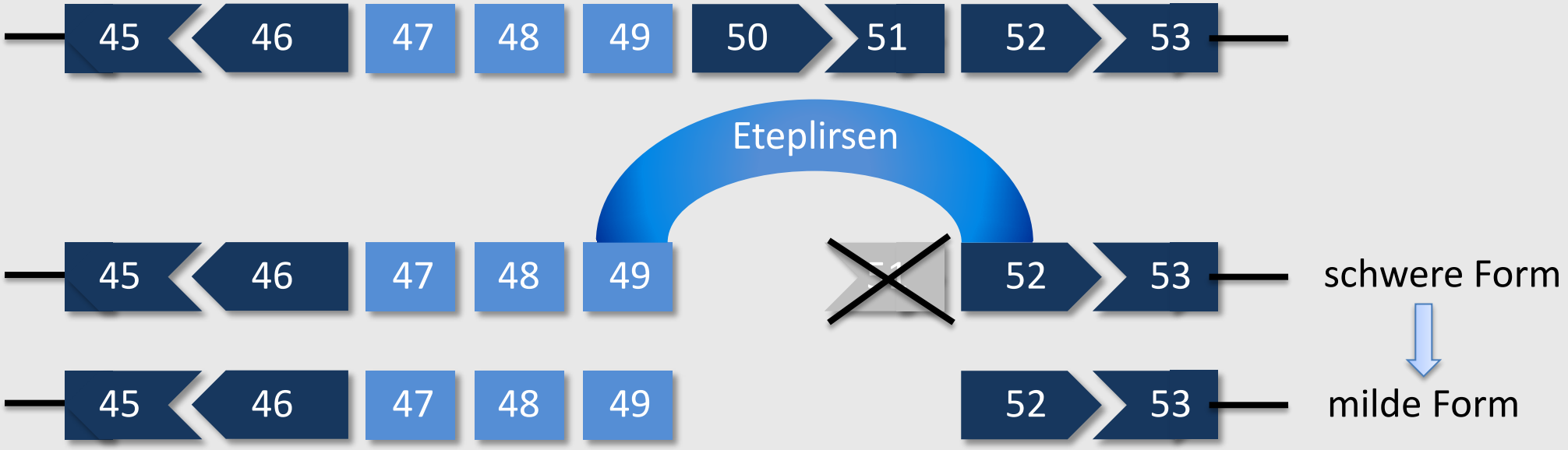
Viren als Vektoren

- sollen möglichst viele Zielzellen transfizieren
- Probleme: Immunreaktion, Entstehung von Krebs

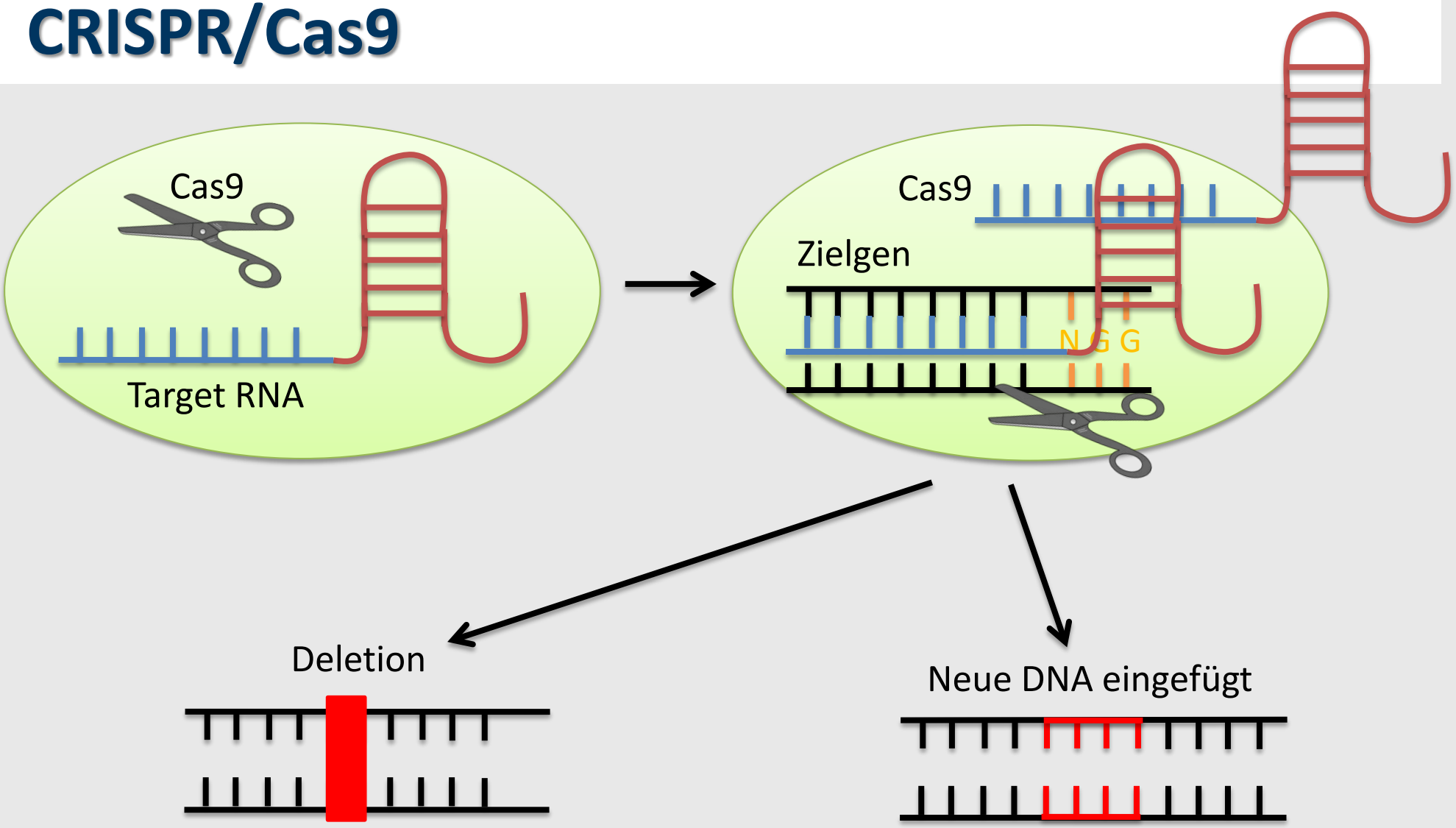


Exon skipping

- Muskeldystrophie Duchenne
- Exon skipping 51, 13% aller DMD-Patienten
- Eteplirsen seit 2016 in USA zugelassen
- In Deutschland bislang keine Zulassung



CRISPR/Cas9


Cas9
Target RNA
Cas9
Zielgen
N G G
Deletion
Neue DNA eingefügt

CRISPR/Cas9 bei M. Duchenne

Im Mausmodell:

- Vermehrter Nachweis von Dystrophin in Muskelzellen
- Verbesserte Muskelkraft („*grip strength*“)

Limitationen des *Genomic editing*

- CRISPR-Methode schneidet zielgenau, jedoch verschiedene Reparaturmechanismen
- Off-target Effekte?
- Nebenwirkungen (z.B. erhöhtes Tumorrisiko, Toxizität, Virulenz)
- Erreichen der Zielzellen, Verwendung von Vektoren
- Mosaikzustände
- Mögliche Konsequenzen von Keimbahnveränderungen, nachfolgende Generationen?

In Deutschland nur somatische Gentherapie möglich! Keimbahnveränderungen durch das Embryonen-schutzgesetz verboten!

Präimplantationsdiagnostik - Ablauf

1. Künstliche Befruchtung

2. Zellentnahme

3. Genetische Diagnostik

4. Embryonentransfer

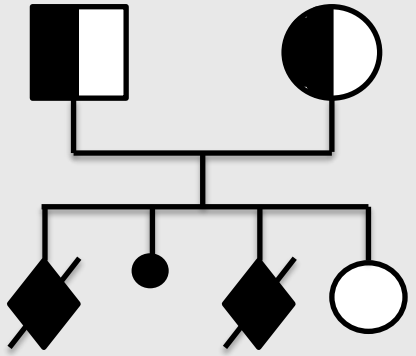
Präimplantationsdiagnostik §§

- Rechtliche Situation in Deutschland vor 2011 unklar
- 2006 Selbstanzeige eines Reproduktionsmediziners
- 2011 Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik
  - Straffrei bei **hohem Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit** oder Feststellung einer **schwerwiegenden Schädigung des Embryos**
- 2014 Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik
  - PID-Zentren
  - Einzelfallprüfung durch Ethikkommission

PID: Beispielfall

Bericht über die Familie des ersten PID-Babys in Deutschland

Deutsches Ärzteblatt, 27. April 2012



Desbuquois-Syndrom

- autosomal rezessiv
- Knochenstoffwechsel-störung
- Kleinwuchs
- starke Gelenküber-streckbarkeit
- auffällige Gesichtszüge

- Hohe Kosten, nicht durch die Krankenkasse!
- Allgemeine Probleme der künstlichen Befruchtung (Schwangerschaftsraten ~20-30%)

Zusammenfassung und Ausblick

- Viele neue Erkenntnisse, aber längst nicht alle Fragen klärbar
- Ethische Aspekte müssen berück-sichtigt werden
- Individuelle Entscheidung auf der Basis einer ausführlichen Aufklärung
- Nicht-Wissen ist immer eine Option
- Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Genetikern

Genetik ist nicht alles!
(Bsp.: eineiige Zwillinge)