

THEMA HEUTE: **MODERNE HUMANGENETIK**

Humangenetische Diagnostik im Auf- und Umbruch

Von Prof. Dr. med. Bernd Wollnik (Universitätsmedizin Göttingen)

Rasanter technologischer Fortschritt verknüpft mit der Entwicklung neuer genetischer Analysemethoden hat in den letzten Jahren für eine spürbare Aufbruchsstimmung in der Humangenetik gesorgt. „Next Generation Sequencing (NGS)“ oder Hochdurchsatzsequenzierung ist die Schlüsseltechnologie, die zunächst die humangenetische Forschung revolutionierte und mittlerweile auch Einzug in den klinischen Alltag und die molekulargenetische Diagnostik gehalten hat. Molekulargenetische Diagnostik hieß in der Vergangenheit im Wesentlichen, bei einem Patienten ein einzelnes Gen oder nacheinander mehrere Gene auf der Suche nach der krankheitsverursachenden Veränderung zu sequenzieren, das heißt, die Abfolge der Bausteine in diesem DNA-Abschnitt zu ermitteln. Je nach Größe und Anzahl der in Frage kommenden Gene konnte dies ein langwieriges und kostenintensives Unterfangen bedeuten.

Heute hat die Humangenetik ganz neue Möglichkeiten, denn die NGS-Technologie erlaubt es, Hunderte bis Tausende von Genen oder sogar das gesamte Erbgut eines Menschen gleichzeitig, schnell und zunehmend kostengünstig zu analysieren. Der humangenetischen Forschung gelingt es dank dieser Technologie, für eine Vielzahl von Erkrankungen neue ursächliche Zusammenhänge zwischen Genvarianten (sogenannte Mutationen) und Krankheitsprozessen aufzudecken. Aber auch in der Routinediagnostik und Patientenversorgung ist nun Umdenken gefragt.

Moderne genetische Routinediagnostik mittels NGS-Panels

Mittels NGS lassen sich heute alle für eine spezifische Krankheit relevanten Gene gleichzeitig untersuchen. So gelangt man in kurzer Zeit zu einem aussagekräftigen Befund. Diese innovative Strategie nutzt das Institut für Humangenetik der UMG Göttingen für seine Diagnostik. Es hat für zahlreiche Erkrankungen oder Erkrankungsgruppen gezielt Kombinationen, so genannte Panels, aus Genen zusammengestellt, in denen sich die zu Grunde liegende Mutation mit der größten Wahrscheinlichkeit nachweisen lässt. Dabei konzentriert sich das Institut bewusst auf solche Erkrankungen, die es in seinen Arbeitsgruppen auch selbst erforscht. Dank der vielfältigen Forschungsschwerpunkte der Wissenschaftler ([\[mangenetik-umg.de\]\(http://mangenetik-umg.de\)\) können so Panels für eine große Bandbreite an erblichen Erkrankungen konzipiert werden und neueste Erkenntnisse unmittelbar in die Routinediagnostik einfließen.](http://www.hu-</p>
</div>
<div data-bbox=)

Humangenetische Beratung

Gerade bei Menschen mit seltenen erblichen Erkrankungen (besonders häufig bei Kindern) lässt sich die genetische Ursache jedoch unter Umständen auch mittels NGS-Panels nicht klären, weil häufig unklare oder unspezifische Symptome eine klinische Zuordnung zu einer bestimmten Erkrankung erschweren. Die richtige und frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch die Grundlage, auf der Entscheidungen über mögliche Behandlungsformen und Strategien für eine optimale Versorgung der Patienten getroffen werden können. Hier müssen klinische und genetische Diagnostik und die Kompetenz und Expertise verschiedener Fachgebiete zum Nutzen der Kinder und Familien ineinandergreifen. Neben dem allgemeinen humangenetischen Beratungsangebot ermöglichen gesonderte, teils auch interdisziplinäre Sprechstunden des Instituts



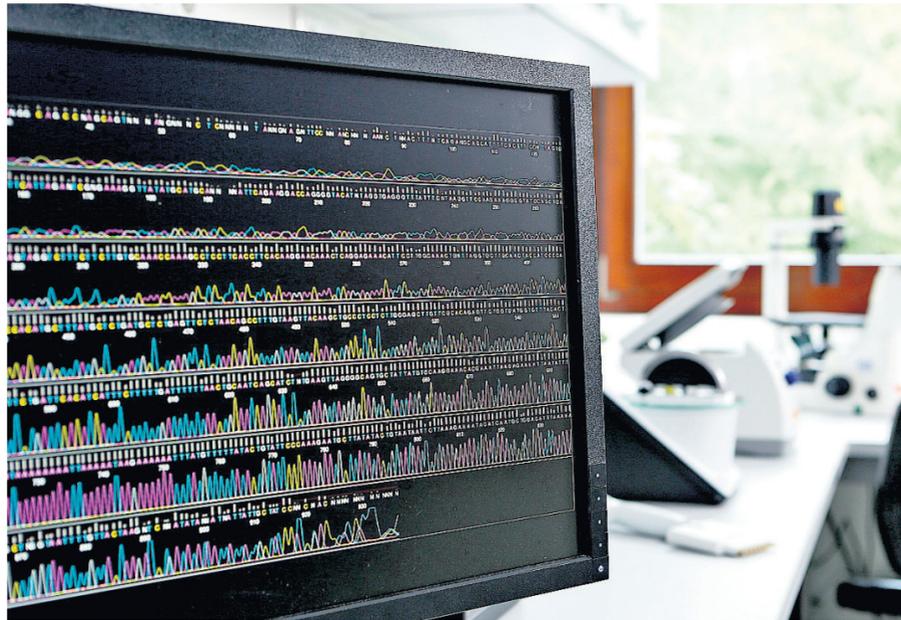
Prof. Dr. med.
Bernd Wollnik

Institut für Humangenetik,
Universitätsmedizin Göttingen

- etwa für Patienten mit erblichen Herzerkrankungen, erblichen Tumorerkrankungen wie familiärer Brust- und Eierstockkrebs, angeborenen Hörstörungen, erblichen Augenfehlbildungen oder auch unklaren angeborenen Syndromen - den Zugang zu modernster klinischer und molekularer Diagnostik, ausführender humangenetischer Beratung und effektiver Behandlung durch Experten verschiedener Disziplinen. Im persönlichen Gespräch erläutern speziell ausgebildete Ärzte den Krankheitsverlauf, das Wiederholungsrisiko und Möglichkeiten einer genetischen Testung.

In den Bauplänen des Lebens lesen

Voraussetzung für eine moderne Versorgung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit erblichen Erkrankungen ist die Entschlüsselung ih-



Mit moderner IT-Technik den Krankheitsgenen auf der Spur.

FOTO: R

rer genetischen Ursache. Nur die Kenntnis über spezifische krankheitsassoziierte Gene ermöglicht zum einen, eine zielgerichtete und effektive molekulare Diagnostik anzubieten, und ebnet zum anderen den Weg, über funktionelle Untersuchungen ein Verständnis über die zugrunde liegenden Mechanismen der Erkrankung zu gewinnen. Genau dies ist die Voraussetzung, um neue und innovative Therapien entwickeln zu können. Im Erbgut zu lesen und ursächliche Mutationen in neuen Krankheitsgenen zu bestimmen ist allerdings bei der großen Anzahl von etwa 19.000 Genen im menschlichen Genom und den unzähligen Variationen in diesen Genen trotz neuester Technologien eine komplexe Aufgabe.

MutationMining – den Mutationen auf der Spur

Mit NGS lässt sich auch das gesamte Erbmaterial eines Menschen zunächst hypothesenfrei durchforsten. Man kann sich vorstellen, dass bei einer solchen Analyse eine gewaltige Menge an Daten generiert wird. Diese Datenflut ist sinnvoll zu interpretieren, ist dabei die Herausforderung, denn jeder Mensch trägt Tausende von Genvarianten, deren funktionelle Relevanz zum großen Teil unklar ist. Um aus diesen die eine, krankheitsverursachende Variante erfolgreich aufzuspüren, hat das Institut für Humangenetik einen besonderen Ansatz gewählt: das MutationMining-Team, kurz MM-Team, in dem zurzeit 17 Mitarbeiter – Humangenetiker, Molekularbiologen und Biochemiker – die Daten gemeinsam auswerten und potenzielle Varianten klinisch interpretieren. Dieses in Deutschland einmalige Team hat es sich zum Ziel gesetzt, schnell und effizient erbliche Erkrankungen mittels NGS-basierter Methoden

zu entschlüsseln. Weit über 50 ursächliche Krankheitsgene konnten in den vergangenen Jahren neu identifiziert werden. Viele davon erst kürzlich mit Hilfe der neuen Hochdurchsatztechnologien und dem MM-Team. Jetzt können auch diese Gene in der Routinediagnostik unter-

Weit über
50 ursächliche
Krankheitsgene
konnten in den
vergangenen Jahren
neu identifiziert
werden.

sucht werden. Ein besonderer Fokus des Teams stellen die erbliche Erkrankungen des Herzens, angeborene Syndrome und Erkrankungen mit beschleunigter Alterung dar. Doch auch darüber hinaus erarbeiten die Wissenschaftler wichtige Grundlagen, um beispielsweise erbliche Herzerkrankungen oder aber auch Alterungsprozesse und deren Folgen wie die Herzinsuffizienz und Demenz besser zu verstehen.

Genetische Ursachen des Alterns

Progerien sind angeborene Erkrankungen, die durch Anzeichen frühzeitiger und schneller Alterung gekennzeichnet sind. Sie können zum Beispiel bereits in frühem Lebensalter zum Auftreten von Herzschwäche, Krebs oder Demenz führen. Im Rah-

men des neu gegründeten Zentrums für progeroide Syndrome am Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen der UMG (www.zseg.uni-goettingen.de) werden diese Patienten interdisziplinär nach modernsten Standards versorgt. Dem Team des Instituts für Humangenetik ist es gelungen, durch NGS-basierte Analysen neue ursächliche Gene und Mechanismen zu entschlüsseln, die diesen seltenen Formen der beschleunigten Alterung zugrunde liegen. Mit Hochdruck arbeiten die Wissenschaftler nun daran, diese neuen Mechanismen besser zu verstehen und deren Einfluss auf die „normale“ Alterung zu überprüfen. Dabei scheint eine zunehmende Instabilität des gesamten Genoms eine entscheidende Rolle bei Alterungsprozessen zu spielen.

Gesünder alt werden

Ziel der Humangenetiker ist es, neben den wichtigen Erkenntnissen über allgemeine Alterungsmechanismen auch spezifische Einblicke in die Ursachen von altersabhängigen Erkrankungen zu gewinnen. Damit eröffnen sich zukünftig ganz neue Möglichkeiten, um genetische und molekulare Auffälligkeiten der Alterung eines Patienten individuell zu bestimmen und dieses Wissen für eine verbesserte Krankenversorgung zu nutzen. Hierzu wird es wichtig sein, auf der Grundlage genetischer Signaturen und Profile die richtige Therapie mit höchster Präzision auszuwählen. Diese „Personalisierte Medizin“ wird zukünftig neue Wege aufzeigen, besonders auch bei altersassoziierten Erkrankungen wie Herzschwäche, Krebs oder Demenz. Mit ihren Forschungsarbeiten wollen die Wissenschaftler dazu beitragen, dass Menschen gesünder alt werden können.

SPRECHSTUNDE PALLIATIVMEDIZIN



VON PROF. DR. FRIEDEMANN NAUCK

”

Ist Palliativmedizin unter Umständen auch lebensverlängernd?

Lange Zeit lag der Schwerpunkt der palliativmedizinischen Behandlung und Begleitung auf dem Lebensende von schwerkranken und sterbenden Patienten. Inzwischen wissen wir, dass durch eine frühzeitige Einbindung der Palliativversorgung die Lebensqualität von schwerkranken Patienten deutlich verbessert werden kann. Allein diese Tatsache, weniger Schmerzen oder andere belastende Symptome zu haben, über Ängste sowie über Tod und Sterben sprechen zu können, kann für Patienten lebensverlängernd wirksam sein. Gerade bei Patienten mit Krebserkrankungen ist jedoch die gleichzeitige enge Kooperation der behandelnden Onkologen mit den Angeboten der palliativmedizinischen Versorgung entscheidend.

”

Sie schreiben von speziellen Qualifikationen in den Betreuungs-Teams. Wie sehen diese aus?

Im Rahmen der palliativmedizinischen Versorgung gibt es seit vielen Jahren Curricula für die Weiterbildung. Für Pflegende gibt es Palliative Care Kurse, in denen die Grundlagen der Palliativversorgung gelehrt werden. Ärztinnen und Ärzte können eine Zusatzweiterbildung Palliativmedizin absolvieren. Auch für die weiteren Berufsgruppen wie Physiotherapeuten, Sozialarbeiter, Seelsorger etc. existieren spezielle Curricula für eine weitere Qualifikation. Diese Lehrangebote umfassen nicht nur die körperlichen Probleme der Patienten, sondern sehr intensiv auch die psychosozialen und spirituellen Herausforderungen, wobei das Thema Kommunikation mit Schwerkranken und deren Angehörigen wesentlich ist.

”

Muss ich, falls ich die Palliativversorgung einmal in Anspruch nehmen möchte, schon jetzt sparen, oder trägt die Krankenkasse alle Kosten?

Die Behandlung auf einer Palliativstation wird von den Krankenkassen getragen, wenn eine medizinische Indikation für die stationäre Aufnahme besteht. Auch die Behandlung im häuslichen Bereich durch den ambulanten Palliativdienst wird von der Krankenkasse finanziert. Diese spezialisierte ambulante Versorgung (SAPV) kann vom Hausarzt verordnet werden. Dennoch sind Hospizarbeit und Palliativversorgung auf Spendengelder angewiesen, um eine qualitativ hochwertige palliative Versorgung, für die ausreichend Personal erforderlich ist, zu ermöglichen. Der Förderverein für Palliativpatienten der Universitätsmedizin Göttingen e.V. stellt seit vielen Jahren eine unglaubliche Unterstützung dar. Werden Sie Mitglied.

Prof. Dr. Friedemann Nauck
Direktor der Klinik für Palliativmedizin
der Universitätsmedizin Göttingen

Kontakt
heike.born@
med.uni-goettingen.de

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
GÖTTINGEN **UMG**

LESER FRAGEN

Liebe Leser, stellen Sie Ihre Frage zum Thema „Humangenetik“ bitte bis Montag, 26. Februar, 10 Uhr. Hierfür gibt es eine eigene Email-Adresse. Sie lautet sprechstunde@goettinger-tageblatt.de

Ihre Fragen werden dann von Prof. Dr. Bernd Wollnik beantwortet werden. Die Antworten finden Sie am kommenden Sonntag in Ihrem Göttinger Tageblatt – unter der Rubrik „Gesund in Göttingen“.



THEMEN IM ÜBERBLICK

17.2. PALLIATIVMEDIZIN

24.2. HUMANGENETIK

3.3. AUTOIMMUNKRANKHEITEN DER LEBER

10.3. WEICHTILRHEUMA