

# Personalisierte Medizin durch individuelle Genome

## Mehr als Moore

Um die derzeitige Dynamik im Bereich der Sequenzieretechnologie einschätzen zu können, lohnt ein Blick auf die Halbleiterindustrie: In den späten 1960er-Jahren prognostizierte Gordon Moore, dass sich die Integrationsdichte und damit die Leistungsfähigkeit von Computern alle ein bis zwei Jahre verdoppeln würde. Tatsächlich folgte die Entwicklung in der Halbleiterindustrie nahezu gesetzmäßig dieser Vorhersage über Jahrzehnte, sodass Unternehmen der Computer- und Software-Industrie ihre mehrjährigen Entwicklungsplanungen daran ausrichten konnten.

Auch im „Genomzeitalter“ kann eine solche exponentielle Entwicklung in Bezug auf Kosten, Geschwindigkeit und Qualität derzeit beobachtet werden. Das 1990 begonnene und multinational durchgeführte Humangenomprojekt konnte nach 13-jähriger Arbeit und Kosten in der Größenordnung von mehreren Milliarden Euro erfolgreich mit der Vorstellung der humanen Genomsequenz beendet werden [1]. Tatsächlich erweiterten die damals präsentierten Daten zwar unsere Vorstellung des humanen Genoms, wie die weiteren zahlreich erscheinenden Veröffentlichungen humaner Genomsequenzen aber zeigen, ist diese noch lange nicht vollständig. In den letzten Jahren wurden die diploiden Sequenzen von mehreren Individuen veröffentlicht, darunter die von Craig Venter [2], James Watson [3], einem Afrikaner [4], 2 Asiaten und auch einer Frau

[5, 6]. Venter's Genom wurde noch mit dem herkömmlichen Sanger-Verfahren entschlüsselt, für mehrere Hundert Millionen Euro und innerhalb mehrerer Jahre. Bei der Sequenzierung der anderen Genome wurden bereits unterschiedliche Verfahren der 2. Generation eingesetzt [7, 8], für Kosten im einstelligen Millionenbereich und innerhalb weniger Monate.

Aktuell werden im Rahmen des 1000 Genome Projects (<http://www.1000genomes.org>), des Personal Genome Projects (<http://www.personalgenomes.org/>) und des Yanhuang Projects (<http://www.yh.genomics.org.cn/>) die weiteren Genome mehrerer Hundert Individuen sequenziert, und private Unternehmen wie Illumina, Knome und Complete Genomics bieten bereits finanzkräftigen Privatleuten die Entschlüsselung ihrer Genome in der Größenordnung von mehreren Zehntausend Euro an. Dies stellt eine Kostenreduktion bei der Erstellung eines individuellen Genoms um nahezu jährlich einer Zehnerpotenz über 6 Jahre dar. Auch der ausgelobte Archon Genomics X Prize (<http://www.genomics.xprize.org/>), der demjenigen 10 Mio. Dollar verspricht, dem es gelingen wird innerhalb von 10 Tagen 100 Genome zu sequenzieren, wird das Wettrennen um noch günstigere Sequenzen weiter befeuern, sodass die Prognose des 1000-EUR-Genoms in baldiger Zukunft als sehr realistisch erscheint.

## Sequenzieretechnologie der 1., 2. und 3. Generation

Der Großteil des Humangenomprojekts wurde mit Sequenzieretechniken bewältigt, die auf der Didesoxymethode nach Sanger basieren. Die Zugabe von mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierten Didesoxynukleosidtriphosphaten in den Reaktionsansätzen führt hierbei zu einem zufällig verteilten irreversiblen Kettenabbruch während der DNA-Synthese. Die DNA-Fragmente werden anschließend per Kapillargelelektrophorese aufgetrennt und mit Hilfe eines Lasers zu Fluoreszenz angeregt. Die Abfolge der dabei aufgezeichneten Farbsignale gibt dabei die Sequenz der Basen des synthetisierten DNA-Strangs wieder.

Obwohl sich die einzelnen Sequenzieremethoden der 2. Generation in ihren biochemischen Abläufen unterscheiden, erreichen sie die Kostenreduktion im Wesentlichen über eine Miniaturisierung der Reaktionsansätze und die Geschwindigkeitszunahme durch eine Parallelisierung der Synthesereaktion und Auswertung [7, 8]. Die zu sequenzierende DNA wird zu Beginn zufällig fragmentiert und in vitro an Adaptoren ligiert. Diese einzelnen Sequenzmoleküle bilden dabei räumlich getrennte Startpunkte für klonale Amplikons. Die Sequenzierungsprodukte schwanken dabei je nach verwendeter Plattform und Protokoll zwischen einigen Zehn und Hundert Basenpaaren. Die Konsensussequenz kann bei langen Fragmenten durch deren Assemblierung gewonnen werden, während kurze Frag-

mente meist auf eine Referenzsequenz kartiert werden.

Einige in der Entwicklung befindliche Technologien der 3. Generation versuchen sich an der Sequenzierung einzelner DNA-Moleküle. Hierbei wird entweder das durch die Polymerase eingebaute Nukleotid per Echtzeit registriert, oder es werden Spannungsunterschiede beim Durchtritt eines DNA-Strangs durch Nanoporen genutzt, um einzelne Nukleotide zu identifizieren [9]. Dadurch soll insbesondere die Länge und Qualität der gelesenen Sequenzen weiter steigen. Auch würden systematische Fehler durch gut amplifizierbare Produkte unterbleiben.

### Vergleich individueller diploider Genome

Die nun vorliegenden diploiden DNA-Sequenzen einzelner Individuen erlauben einen unvoreingenommenen Blick auf die genetische Variabilität. Bei allen beschriebenen Individuen wurden Einzelnukleotidvarianten in der Größenordnung von  $3 \times 10^6$  detektiert. Dies bedeutet, nicht verwandte Individuen unterscheiden sich etwa an jeder tausendsten Stelle in ihrer Sequenz. Von diesen Varianten sind im Durchschnitt deutlich über 10% neu und bislang nicht in Datenbanken wie dbSNP annotiert. Überraschend ist auch die hohe Anzahl nichtsynonymer Nukleotidvarianten, die zu Unterschieden in der Proteinsequenz führen. So unterscheiden sich die Proteome von James Watson und Craig Venter an jeweils etwa 4000 Aminosäurerestellen von den in den Datenbanken abgelegten Referenzsequenzen.

Noch dramatischer ist die Anzahl neu identifizierter kleiner Insertionen und Deletionen („indels“). In allen untersuchten Individuen wurden Indels von wenigen Basenpaaren in der Größenordnung von mehreren Hunderttausend beobachtet, von denen weniger als ein Drittel vormals bekannt war. Dies liegt zum einen daran, dass Indels in den Datenbanken wie dbSNP bislang unterrepräsentiert sind. Zum anderen sind der automatisierte Nachweis und die Validierung heterozygoter Indels nach wie vor technisch schwierig.

Bezogen auf die Nukleotidanzahl machen strukturelle Varianten die bedeutendsten interindividuellen Unterschiede

aus. Tausende Insertionen und Deletionen in der Größenordnung von 0,1 bis ~100 kb, von denen etwa 80% aus Datenbanken wie DGV (Database of Genomic Variants) bekannt sind, wurden beschrieben und betreffen neben „short and long interspersed elements“ auch kodierende Gene.

Nimmt man die unterschiedlichen Sequenzvarianten zusammen, so stimmen 2 zufällige nicht verwandte Individuen einer Population nur in ungefähr 99,5% ihres Genoms überein.

### Komplette Sequenz, nicht aber komplette Information für 1000 EUR

Bei den rapide fallenden Kosten für die Entschlüsselung eines individuellen Genoms darf nicht vergessen werden, dass es sich bei der reinen Sequenz ausschließlich um eine Rohdatenmenge handelt, die erst der weiteren wissenschaftlichen Analyse bedarf, um die darin enthaltene Information zu erschließen. Das Ziel des multinationalen 1000-Genom-Projekts ist es, ein noch klareres Bild der menschlichen genetischen Variabilität zu erhalten und damit die Grundlage für eine fundierte statistische Analyse zu legen. Das von George Church initiierte Personal Genome Project geht noch einen Schritt weiter: Zusätzlich zu den Genomen von über tausend Freiwilligen sollen über die nächsten Jahre detaillierte Krankenakten dieser Personen mitveröffentlicht werden, um Genom-Phänotyp-Relationen untersuchen zu können. Wie schon bei den auf SNP-Datensätzen beruhenden genomweiten Assoziationsstudien wird eine Vielzahl persönlicher Genome dazu dienen, mit Krankheiten assoziierte genetische Varianten identifizieren zu können, wobei die statistische Aussagekraft mit der Anzahl verfügbarer Datensätze korreliert.

Die im Vergleich zur Datenakquise ungemein größere Herausforderung ist es, nun die humane genetische Variabilität systematisch zu kartieren und eine frei zugängliche Infrastruktur bereitzustellen, die es ermöglicht, diese Variabilität wissenschaftlich zu untersuchen [10]. Dies ist das Ziel des humanen Variom-Projekts (<http://www.humanvariomeproject.org>).

## Zusammenfassung · Abstract

medgen 2010 · 22:248–253  
DOI 10.1007/s11825-010-0216-1  
© Springer-Verlag 2010

P. Krawitz

### Personalisierte Medizin durch individuelle Genome

#### Zusammenfassung

Die dynamische Entwicklung in der Sequenzieretechnologie hat die technischen Kosten sowie die Zeit, die benötigt wird, ein individuelles Genom zu entschlüsseln, so dramatisch reduziert, dass die komplette Sequenzierung persönlicher Genome für Privatpersonen und Gesundheitssysteme finanzierbar wird. Die breite Verfügbarkeit individueller Genome wird die Medizin weiter in Richtung einer informationsbasierten Wissenschaft treiben und die Bedeutung der informationswissenschaftlichen Techniken erhöhen.

#### Schlüsselwörter

Sequenzieretechnologie · Kosten · Persönliches Genom · Informationsbasierte Wissenschaft · Personal Genomics

### Personalized medicine using individual genomes

#### Abstract

Recent advances in sequencing technology have reduced the costs and time required to decode a single genome to the extent that complete sequencing of personal genomes becomes affordable for both private individuals and the health care system. The broad availability of individual genomes will drive medicine further towards an information-based science and the importance of IT solutions in medicine will increase.

#### Keywords

Sequencing technology · Costs · Personal genome · Information-based science · Personal genomics

## Auswirkungen auf die medizinische Praxis

Betrachtet man in einem individuellen Genom jeden einzelnen Mutationsbefund für sich, so unterscheidet sich dessen Aussagekraft nicht von einer auf diesem genomischen Abschnitt durchgeführten klassischen genetischen Analyse. Bei einer genetischen Fragestellung, die z. B. mit der Kenntnis der Sequenz eines Gens beantwortet werden kann, wäre die Sequenzierung des kompletten individuellen Genoms dann relevant, sobald sie sich in der gleichen Preisklasse wie die gezielte Untersuchung bewege: „Pay one base and get all the remaining 6 billion for free!“

Da jedoch auch der Rest des Genoms wichtige Zusatzinformation enthalten könnte, wird gerade dieser Skaleneffekt dem individuellen Genom zunehmende medizinische Bedeutung verschaffen. Die Motivation, das persönliche Genom entschlüsseln zu lassen, wäre dabei die einer Risikoprädiktion in vielfacher Hinsicht, also eines Multiscreenings. Von der Herangehensweise unterscheidet sich dieser Ansatz fundamental von vielen klassischen Einsatzfeldern der medizinischen Genetik, bei denen die molekularbiologische Diagnosesicherung im Vordergrund steht. Komplette individuelle Genome werden deshalb neben anderen Untersuchungsmethoden, die eine schier unglaubliche Datenmenge produzieren, wie z. B. auch Ganzkörpermagnetresonanztomographien, insbesondere in der Prädiktiv- und Präventionsmedizin große Bedeutung erlangen.

Obwohl individuelle Genome allein aufgrund ihrer technischen Machbarkeit beeindruckend sind, stellen sie nur einen weiteren Schritt in Richtung einer umfassenden molekulargenetischen Datenerfassung dar. Das diagnostisch wohl ebenso relevante individuelle Epigenom, z. B., ist derzeit technisch jedoch noch nicht machbar. Manch einer befürchtet aufgrund der derzeitigen Hochdurchsatz-Euphorie gar einen Rückfall in gendeterministische Denkmuster. Eine Diskussion von ethischen Aspekten der wachsenden technischen Möglichkeiten der Genetik bleibt deshalb unumgänglich. Der ethisch derzeit wohl strittigste Punkt ist, ob genetische Daten, deren Informationsge-

halt und Nutzen noch ungewiss sind, aufgrund reiner Machbarkeit als wünschenswert und damit gewinnenswert zu betrachten sind. Manch einer sieht in der individuellen Gensequenz gar die Büchse der Pandora, die lieber ungeöffnet bleiben sollte. Um genetische Diskriminierung zu verhindern, ist daher auch insbesondere das Recht auf Nichtwissen im Gendiagnostikgesetz verankert.

## Individuelle Pharmakogenetik

Der Bereich der Pharmakogenetik verspricht, individuelle Nebenwirkungsrisikoprofile abschätzen und Dosierungsempfehlungen aussprechen zu können. Das HIV-Medikament Abacavir ist z. B. das erste Medikament, bei dem die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vor Anwendung zum HLA-B\*5701-Test rät. Bei Ausschluss der Merkmalsträger kann die Anzahl der beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen auf ein Mindestmaß reduziert werden [11]. Bei der Dosierung von Marcumar hingegen sind Varianten der Cytochrom-P450-(CYP2C9-) und der Epoxid-Reduktase (VKORC1), die den Wirkstoffabbau betreffen, bedeutsam für die Anpassung von Dosierungsschemata [12].

In klinischen Pharmastudien wird zunehmend der genetische Hintergrund der Teilnehmer berücksichtigt, und es ist damit zu rechnen, dass die Anzahl an Wirkstoffen, für die eine genetisch bedingte Empfehlung ausgesprochen werden kann, stetig zunehmen wird. George Church beispielsweise berichtet, dass ein Hunderte Kilometer entfernter Hämatologe zufällig seine öffentlich zugängliche Krankenakte samt Medikation und Genom durchsah und ihm daraufhin riet, aufgrund neuer Studienlage seine Cholesterolmedikation zu überprüfen. Diese Anekdote veranschaulicht zudem auch die immense Herausforderung, effiziente IT-Strukturen zu schaffen, die es ermöglichen, medizinisch relevante, genetische Information effizient in die Krankenversorgung einzubeziehen. Es befinden sich bereits erste Datenbanken im Aufbau, wie z. B. <http://www.pharmgkb.org>, deren Ziel es ist, den Wissensschatz über den Einfluss genetischer Variationen auf Arzneimittelreaktionen durchsuchbar zu machen.

Die Vision der maßgeschneiderten Therapie ist insbesondere auch in der Onkologie von großer Attraktivität, als gerade hier häufig die unterschiedliche Wirksamkeit von Therapien immer noch Rätsel aufgibt. Neben dem gesunden Genom interessiert hier jedoch primär das „personal disease genome“. Die Arbeit von Ley et al. veranschaulicht aber, dass man sich bei der Interpretation der Krankheitsrelevanz von genetischen Variationen in Krebszellen immer noch auf Terra incognita bewegt [13]. Ley et al. haben das gesamte Genom einer zytogenetisch unauffälligen AML M1 (akute myeloische Leukämie ohne Reifung) sequenziert und mit der Sequenz des Patienten verglichen. Dabei wurden über 60.000 „single nucleotide variants“ detektiert, in denen sich das Krebsgenom von der Sequenz gesunder Fibroblasten des Patienten unterschied. Die Hälfte dieser Mutationen war neu und bislang nicht in Datenbanken vermerkt. In der weiteren Auswertung beschränkte man sich allein auf nicht synonyme Mutationen der kodierenden Sequenz und identifizierte neben 2 wohlbekanntem mit AML assoziierten Mutationen (Tandem-Duplikation in *FLT3* und 4-bp-Insertion in Exon 12 von *NPM1*), 8 neue Mutationen in Genen, die beim Stoffwechsel oder in der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Obwohl bei der AML somatische Mutationen als selten und die Krebsklone als genetisch stabil gelten, bleibt die Beurteilung, ob es sich bei diesen Mutationen tatsächlich um „disease drivers“ oder um „Passenger-Mutationen“ handelt, schwierig. Zwar wurde keine der neu identifizierten Mutationen in einem kleinen Vergleichssset weiterer AML-Patientenproben gefunden, andererseits ist jedoch fraglich, inwieweit dies bei Erkrankungen zu erwarten ist, die wohl eher über gestörte molekulare Signalwege („pathways“) als über einzelne Mutationen definiert sind.

## Individuelle Krankheitsrisikoprädiktion

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben es ermöglicht, in den letzten Jahren viele neue genetische Variationen zu identifizieren, die gehäuft bei bestimmten Krankheiten auftreten. Die statistische Signifikanz einer Assoziation und die Test-

stärke einer Studie eine solche zu erkennen, sind dabei abhängig von der Größe der Studiengruppe, der Frequenz der untersuchten Variation und der Größe des Effekts, die der Variation bei der Pathogenese zukommt. Eine Abschätzung für die Häufigkeit der Variationen, nach denen gesucht wird, und ihres Effekts gehen dabei a priori in die Studienplanung mit ein. Generell gilt, je geringer der Einfluss eines Risikofaktors auf die Ausprägung einer Krankheit ist, desto größer ist das Kollektiv, das untersucht werden muss, um eine signifikante Assoziation zu belegen. Eine Studie, in der mit über 90%iger Wahrscheinlichkeit genetische Varianten auf einem Signifikanzniveau von  $10^{-8}$  erkannt werden sollen, die in der Population mit einer Häufigkeit von 20% auftreten und das relative Erkrankungsrisiko um den Faktor 1,2 erhöhen, bedarf es bereits einer Teilnehmerzahl von über 8000 Krankheitsträgern und Kontrollpersonen [14]. Gerade bei den häufigen Leiden, wie Typ-2-Diabetes oder Bluthochdruck, scheint sich jedoch herauszukristallisieren, dass eine Vielzahl an relativ häufigen Variationen zwar eine signifikante Krankheitsassoziation aufweisen kann, ihr Einfluss auf das Erkrankungsrisiko aber nur gering ist [15]. Das selbst bei monogenetischen Erkrankungen Lebensstil und Umwelteinflüsse eindrücklich zum Manifestationsrisiko beitragen, veranschaulicht das Beispiel der Cystatin-L68Q-Mutation in der isländischen Bevölkerung [16]: Die Wahrscheinlichkeit letaler Gehirnblutungen im jugendlichen Lebensalter hängt bei Mutationsträgern maßgeblich von der jeweiligen Ernährung ab.

Einzelne genetische Determinanten, die ein schwerwiegendes Risiko für sich früh manifestierende Erkrankungen darstellen, würden durch starken negativen Selektionsdruck eine geringe Frequenz in der Bevölkerung nicht überschreiten. Auch bei spät manifesten Erkrankungen, wie den meisten Demenz- und Krebserkrankungen, die nicht der klassischen Selektion unterliegen, könnte ebenfalls eine Vielzahl neu erworbener Mutationen an der Entstehung beteiligt sein. Ähnlich wie bei den meisten Mendel-Krankheiten, die durch seltene Mutationen verursacht werden und in der Bevölkerung nur sehr selten vorkommen, könnten also auch die

häufigen Volksleiden durch eine Vielzahl seltener Mutationen beeinflusst werden, die einem Screening entgehen, dem nicht das gesamte individuelle Genom zugrunde liegt.

Inwieweit sich diese Ergebnisse dafür eignen, individuelle Krankheitsrisiken vorherzusagen, und wie sich eine solche Abschätzung des relativen Erkrankungsrisikos sinnvoll vermitteln lässt, ist die tägliche Herausforderung der genetischen Beratung. Das grundsätzliche Dilemma bleibt dabei, dass es sich bei den Ergebnissen von Assoziationsstudien immer um bedingte Wahrscheinlichkeiten handelt, die auf die Beratungssituation nur eingeschränkt übertragbar sind. Die exakte Bedingung für eine genetisch basierte persönliche Risikoprädiktion ist ohne Zweifel das individuelle Genom. Assoziationsstudien können aber immer nur die Wahrscheinlichkeiten bestimmter Variationskombinationen in der untersuchten Gruppe nutzen, um Krankheitsrisiken abzuschätzen und diese Wahrscheinlichkeiten bleiben nach dem Bayes-Theorem bedingt. Wenn beispielsweise 2 Assoziationsstudien durchgeführt wurden, in denen das Krankheitsrisiko in Abhängigkeit zweier unterschiedlicher seltener genetischer Variationen untersucht wurde, lässt sich daraus nicht das Erkrankungsrisiko für Kombinationen dieser Variationen ableiten. Multiple Variationen könnten synergistisch wirken und das Erkrankungsrisiko um ein Vielfaches steigern, sie könnten aber auch voneinander unabhängig sein, bezüglich des Risikos eher einen additiven Effekt haben oder aber sich in ihrer gegenseitigen Wirkung sogar abmildern.

In Studien, in denen das komplette Genom der Teilnehmer verfügbar ist, werden sich diese Effekte zwar leichter abschätzen lassen. Eine wissenschaftlich solide Antwort auf die Frage eines Ratsuchenden, welche seiner in die Hunderte gehenden günstigen Mutationen – und der ungünstigen in der gleichen Größenordnung – denn nun entscheidend seien, ist jedoch per se nicht möglich. Die astronomische Zahl der Kombinationsmöglichkeiten wird der statistischen Analyse Grenzen setzen, sodass das pathophysiologische Verständnis der einzelnen Variationen letztlich unverzichtbar bleibt.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer



So meint auch David Altshuler, dass der große medizinische Wert der genomweiten Assoziationsstudien nicht in der genetischen Risikoprädiktion liegt, sondern darin, dass die Studien dazu dienen können, neue Krankheitsmechanismen aufzudecken [14]. Er führt als klassisches Beispiel Brown und Goldsteins Studien zur familiären Hypercholesterinämie (FH) an, die letztlich zur Entdeckung des LDL-Rezeptors führten und damit den Weg zur Entwicklung der Statine ebneten. Obwohl die FH in der Bevölkerung nur zu 0,2% auftritt, verringern nun Cholesterinsenker das Myokardrisiko einer breiten Bevölkerungsschicht mit erhöhten Blutfettwerten. Es ist also nicht immer die Kenntnis des individuellen Genoms, die dem Einzelnen hilft – die Kenntnis sehr vieler individueller Genome kann jedoch zu deutlich mehr als nur dem geflüchtlichen Gebrauch von Sonnencreme führen<sup>1</sup>.

## Gendiagnostikgesetz

Die jüngsten Entwicklungen in der Humangenomforschung haben den deutschen Gesetzgeber dazu veranlasst, die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Untersuchung und Analyse menschlichen Genmaterials zu schaffen. Die Zielsetzung ist es dabei die Gefahren von genetischer Diskriminierung einzudämmen und gleichzeitig die Chancen des Einsatzes genetischer Untersuchungen für den einzelnen Menschen zu wahren.

Das zum 01. Februar 2010 in Kraft getretene Gendiagnostikgesetz stärkt v. a. das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung im Zusammenhang mit den bei einer genetischen Untersuchung gewonnenen Informationen. Der Gesetzgeber qualifiziert die genetischen Informationen eines Menschen als „persönliche identitätsrelevante Gesundheitsdaten mit hohem prädiktiven Potential“ (BT-Drs. 16/12713) und hält daher im Hinblick auf ihre Gewinnung, Auswertung und Verwendung ein ho-

hes Schutzniveau für erforderlich. Aufgrund der prinzipiellen Risiken sozialer, ethnischer und eugenischer Diskriminierung, welche die genetischen Daten bergen könnten, zielt das Gesetz primär auf den Schutz vor einem Missbrauch der Ergebnisse ab, insbesondere durch Arbeitgeber und Versicherungen.

Aber auch einen Schutz des Einzelnen vor der Information selbst sieht das Gesetz vor – so stehen genetische Informationen in Deutschland nach wie vor unter dem sog. Arztvorbehalt (§ 7 GenDG), wonach eine diagnostische genetische Untersuchung nur durch Mediziner und eine prädiktive genetische Untersuchung nur durch Fachärzte für Humangenetik vorgenommen werden darf. Mit diesem Arztvorbehalt korreliert die Aufklärungs- und Beratungspflicht des verantwortlichen Arztes. Die Aufklärung durch den Arzt muss zwingend einen Hinweis auf das „Recht auf Nichtwissen“ des Betroffenen enthalten, also auf das Recht, das Untersuchungsergebnis oder Teile davon nicht zur Kenntnis zu nehmen, sondern vernichten zu lassen. Ein Beratungsgespräch im Sinne des Gendiagnostikgesetzes muss insbesondere die möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Folgen im Zusammenhang mit einer genetischen Untersuchung und ihren Ergebnissen aufzeigen. Hierbei besteht die Pflicht zur Beratung sowohl vor einer prädiktiven Untersuchung also auch nach Vorliegen der Ergebnisse.

Privatwirtschaftliche Anbieter von Personal-Genomics-Dienstleistungen unterliegen in Deutschland jedoch nicht nur dem Arztvorbehalt, sondern müssen zusätzlich eine Akkreditierungspflicht erfüllen (§ 5 GenDG). Danach müssen Einrichtungen, die genetische Analysen aufgrund genetischer Untersuchungsergebnisse vornehmen, von offizieller Stelle legitimiert sein. Diese Akkreditierungspflicht soll v. a. die Qualität genetischer Analysen gewährleisten.

## Privatwirtschaftliche Anbieter im Bereich Personal Genomics

Befunde, die auf molekulargenetischen Untersuchungen basieren, decken nicht nur hinsichtlich ihrer statistischen Aussagekraft ein breites Spektrum ab, sondern

können auch in ihrer medizinischen Relevanz höchst unterschiedlich ausfallen. Während bei einigen prognostisch und für Person und Familie kritischen Befunden sowohl die Interpretation als auch die komplexe Betreuung des Ratsuchenden dem qualifizierten Fachpersonal vorbehalten bleiben sollte, haben andere genetische Befunde eher unterhaltenden Charakter: Die Konsistenz des eigenen Ohrenschnalzes (ob zähflüssig oder bröckelig) über die individuelle Nukleotidvariante des entsprechenden Gens erklären zu können [18], dürfte wohl eher dem persönlichen Amusement dienen, medizinisch aber ist sie unerheblich. Es wird in jedem einzelnen Fall eine schwierige Entscheidung sein, welche genetisch basierte Information dem interessierten Laien zugänglich sein sollte und welche nur unter fachmännischer Beratung mitgeteilt werden kann.

Trotzdem kann und darf Personal Genomics abseits seiner medizinischen Seite eben auch Spaß machen und der Befriedigung der eigenen Neugier dienen. Einige der kommerziellen Anbieter im Bereich Personal Genomics versuchen neben der Krankheitsrisikoprädiktion auch diesen Teilbereich abzudecken. Das kalifornische Unternehmen 23andMe wirbt damit den derzeit umfassendsten Genetest für zu Hause anzubieten. Aus einer eingesendeten Speichelprobe werden dabei, ähnlich wie in den GWAS, die persönlichen Nukleotidvarianten bestimmt und dazu genutzt, die wissenschaftlichen Ergebnisse zu Krankheitsprädisposition, phänotypischen Merkmalen und Abstammung in personalisierter Form aufzubereiten. Erkenntnisse der Populationsgenetik z. B. erhalten einen anderen Charakter, wenn sie persönlich erfahrbar werden.

Der Autor war beispielsweise überrascht, wie genau sich die überlieferte Herkunft der Eltern mit der aus den Haplogruppen abgeleiteten Vorhersage deckte. So war die Haplogruppe H1\* wohl häufig in der Bevölkerung Doggerlands, einer zusammenhängenden Landmasse zwischen den Britischen Inseln und Kontinentaleuropa, die von Sammlern und Jägern besiedelt war. Der Meeresspiegel stieg, Doggerland versank, und die Vorfahren mütterlicherseits entschlossen sich, in höhere Gefilde umzusiedeln, aus den

<sup>1</sup> Steven Brenner merkte skeptisch an, „that it remains to be seen whether we will learn anything more important from our genomes than the need to use sunscreen, eat better and exercise more“ [17].

Niederlanden nach Bayern. Dort konnte dann auch später der maternale Genpool auf den paternalen treffen, der mittlerweile aus Schlesien (Haplogruppe R1a1a) „rübergemacht“ hatte. Auch wenn es anhand von Personal Genomics noch nicht möglich ist, die Firmanzuggröße abzulesen, erstaunt doch bereits der persönliche Informationsgehalt der eigenen DNA: „*Kennt an Buam gar net und passt hat er!*“ (Karl Valentin).

Wie bereits diskutiert, bleibt die genetbasierte Krankheitsrisikoprädiktion schwierig, und Personal Genomics kann auch nur eingeschränkt dazu in der Lage sein, maßgeschneiderte Empfehlungen zur persönlichen Risikoreduktion auszusprechen. Obwohl die Datenqualität von Hochdurchsatzverfahren zum aktuellen Zeitpunkt bereits hoch ist und weiter steigen wird, unterscheidet sich die Interpretation dieser Daten selbst durch Experten teilweise erheblich [19]. Dies gilt sowohl im universitären als auch im privatwirtschaftlichen Bereich. In Deutschland soll der im Gendiagnostikgesetz festgehaltene Arztvorbehalt bei prädiktiven genetischen Untersuchungen dem Ausschluss von Sequenzbestimmungen unter rein kommerziellen Gesichtspunkten und der Qualitätssicherung dienen. Private Labore, die Untersuchungen zur Klärung der Abstammung durchführen, müssen über ein Qualitätsmanagementsystem verfügen. In den USA müssen darüber hinaus Unternehmen, die sich in ihrem Angebot im Bereich Personal Genomics direkt an den Konsumenten wenden (DTC, „direct to consumer“), zusätzlich CLIA-akkreditiert („clinical laboratory improvement amendments“) sein. Einige Unternehmen im Bereich Personal Genomics, die sich im Rahmen der gesetzlichen Vorschriften und unter Wahrung der qualitativen Standards mit ihrem Angebot direkt an den Verbraucher wenden und in den letzten Jahren in der Presse viel Aufmerksamkeit erfahren haben, sind 23andMe, Navigenics, Knome, DeCode und LifeCode AG.

Eine große Herausforderung von Personal Genomics wird es sein, die individuell relevante Information herauszufiltern, die wissenschaftlichen Erkenntnisse hierzu zugänglich zu machen und bei Bedarf an die entsprechenden medizinischen

Experten weiterzuverweisen. Privatunternehmen können mithelfen, solche IT-Konzepte zu entwickeln, deren Einsatz auch in der medizinischen Praxis nützlich sein wird. Dann wird die Kenntnis individueller Genome dem Patienten etwas geben, das auch aus der Büchse der Pandora stammt, Hoffnung nämlich.

## Korrespondenzadresse

**Dr. P. Krawitz**  
 Institute for Medical Genetics  
 Universitätsklinikum Charité  
 Humboldt-Universität  
 Charité - Universitätsmedizin  
 Campus Virchow-Klinikum  
 Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
 peter.krawitz@gmail.com

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. International Human Genome Sequencing Consortium (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431: 931–945
2. Levy S et al (2007) The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol* 5:e254
3. Wheeler DA et al (2008) The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 452:872–876
4. Bentley DR et al (2008) Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature* 456:53–59
5. Wang J et al (2008) The diploid genome sequence of an Asian individual. *Nature* 456:60–65
6. Ahn SM et al (2009) The first Korean genome sequence and analysis: Full genome sequencing for a socio-ethnic group. *Genome Res* 19:1622–1629
7. Mardis ER (2008) Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 9:387–402
8. Shendure J, Ji H (2008) Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 26:1135–1145
9. Gupta PK (2008) Single-molecule DNA sequencing technologies for future genomics research. *Trends Biotechnol* 26:602–611
10. Kaput J et al (2009) Planning the human variome project: the Spain report. *Hum Mutat* 30:496–510
11. Mallal S et al (2008) HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 358:568–579
12. Becquemont L (2008) Evidence for a pharmacogenetic adapted dose of oral anticoagulant in routine medical practice. *Eur J Clin Pharmacol* 64:953–960
13. Ley TJ et al (2008) DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 456:66–72
14. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES (2008) Genetic mapping in human disease. *Science* 322:881–888
15. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M et al (2003) Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 33:177–182

16. Palsdottir A et al (2008) A drastic reduction in the life span of cystatin C L68Q carriers due to life-style changes during the last two centuries. *PLoS Genet* 4:e1000099
17. Brenner SE (2007) Common sense for our genomes. *Nature* 449:783–784
18. Yoshiura K et al (2006) A SNP in the ABC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nat Genet* 38:324–330
19. Ng PC, Murray SS, Levy S, Venter JC (2009) An agenda for personalized medicine. *Nature* 461:724–726