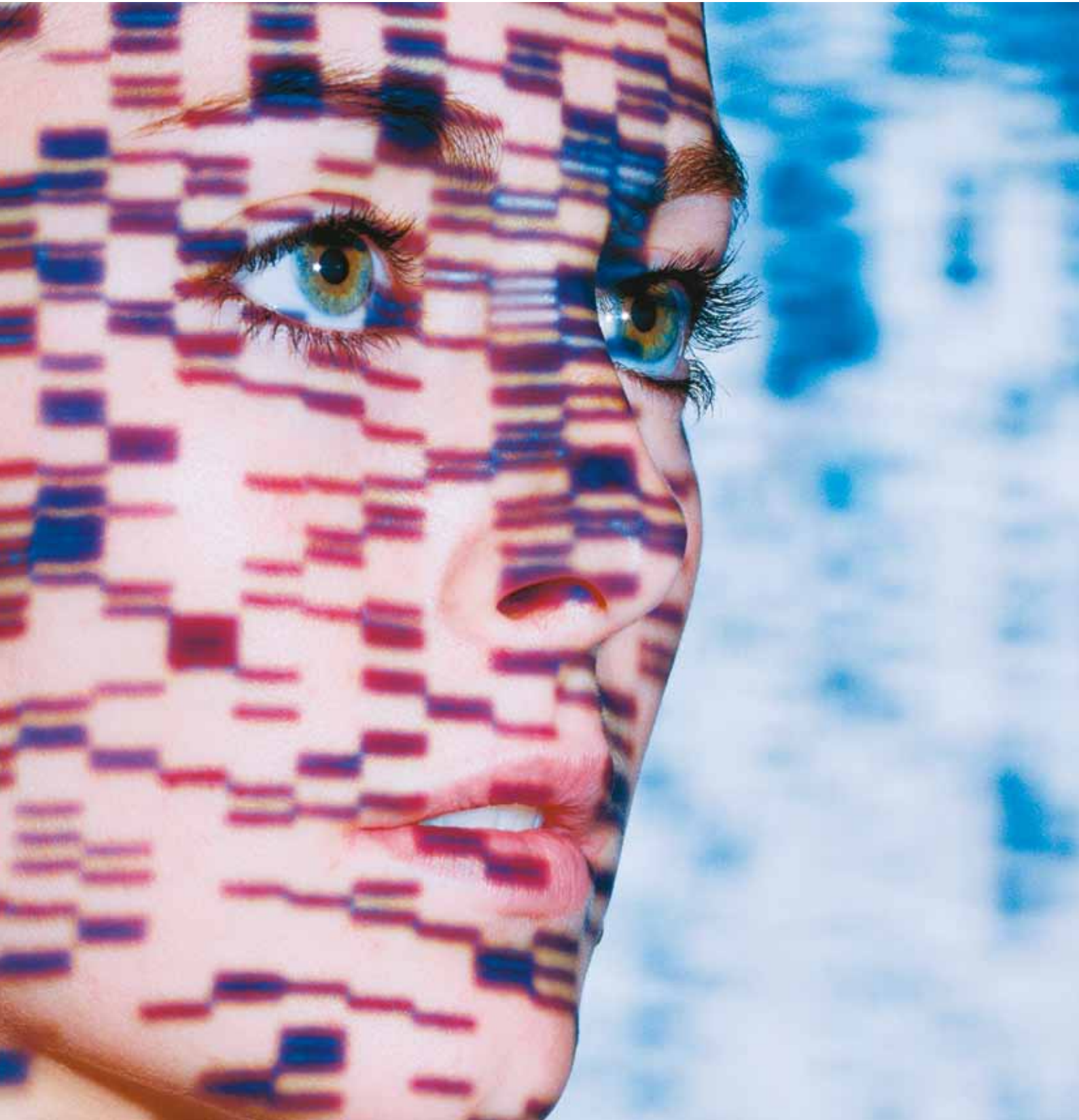


GEN DIALOG

www.gensuisse.ch | August 2012



GENFORSCHUNG 2.0

3	<i>Vorwort</i>
4	<i>Ein historischer Rückblick auf die Meilensteine</i>
5	<i>Eine neue Ära der Genetik</i>
9	<i>Personalisierte Medizin</i>
10	<i>Ethische Überlegungen zur Gegenwart und Zukunft der Genforschung</i>
11	<i>Referenzen und Links</i>

Vorwort

13 Jahre dauerte die Sequenzierung des menschlichen Genoms, 18 Länder waren daran beteiligt, drei Milliarden Dollar wurden darin investiert. Das Human-Genom-Projekt (HGP) brachte eine Reihe neuer Erkenntnisse und eröffnete neue Dimensionen im Bereich Grundlagenforschung und angewandter medizinischer Forschung. Es wurde zum Katalysator für ein neues Zeitalter in der Erforschung unserer Erbsubstanz.

Heute können wir ganze Genome vergleichen und damit Rückschlüsse über die Herkunft unserer Vorfahren ziehen. Wir können die Umwelteinflüsse auf unser Erbgut analysieren und erste wichtige Ergänzungen in der Evolutionstheorie vornehmen. Die schnelle und kosteneffiziente Sequenzierung von mehreren Tausend Genen ermöglicht mehr denn je den Ausblick auf eine personalisierte Medizin, mit deren Hilfe individuelle Unterschiede aufgrund abweichender genetischer Prädispositionen erkannt und entsprechend behandelt werden können.

Die Fertigstellung des HGP brachte auch Überraschungen mit sich. Man fand beispielsweise heraus, dass das menschliche Genom viel weniger Gene besitzt als erwartet – 22000 statt 100000. Trotz vieler neuer Erkenntnisse blieben einige Fragen um die Ausprägung unserer Merkmale bislang aber unbeantwortet. Wie kann es beispielsweise sein, dass unser Genom jenem des Fadenwurms oder des Schimpansen so ähnlich ist, wo wir doch so unterschiedlich sind? Jeden einzelnen Buchstaben der menschlichen Erbinformation zu kennen, war ein erster wichtiger Schritt. Es werden jedoch noch viele Jahrzehnte Forschung nötig sein, bis wir das Erbgut tatsächlich komplett verstanden haben.



Der aktuelle Gen Dialog «Genforschung 2.0» nimmt Sie mit in die Welt der Wissenschaft. Er zeigt auf, was sich seit dem Jahr 2000 verändert hat, wie die Biologie und die Medizin von den erreichten Fortschritten profitiert haben, welche ethischen Fragen diese Entwicklungen aufwerfen und was wir in Zukunft von der Genforschung erwarten können. Eine wichtige Erkenntnis des HGP sei vorab genannt: Menschen nach Mass oder Klonarmeen werden wahrscheinlich nie möglich sein.

Wir wünschen Ihnen viel Spass bei der Lektüre des aktuellen Gen Dialogs «Genforschung 2.0».

Daniel Hofstetter

Geschäftsführer a.l.

GEN SUISSE.

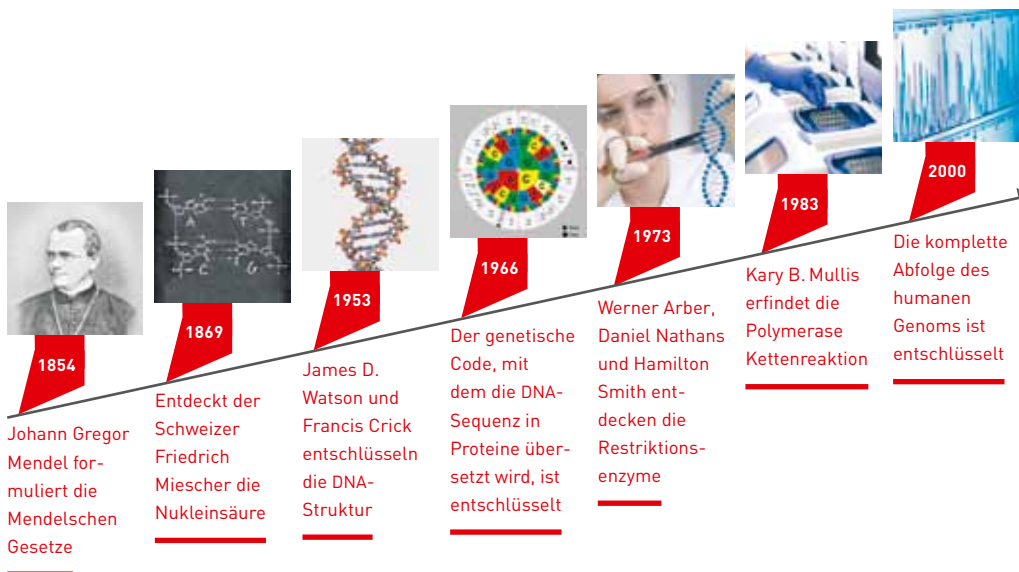
Ein historischer Rückblick auf die Meilensteine

Im Jahr 1953 gelang es den beiden Chemikern und späteren Nobelpreisträgern James D. Watson und Francis Crick, die Struktur der DNA, eine Doppelhelix, zu entschlüsseln. Fast genau 100 Jahre liegen zwischen dieser Entdeckung und der ersten systematischen Beschreibung der Vererbung durch den berühmten Naturforscher Johann Gregor Mendel im Jahr 1854.

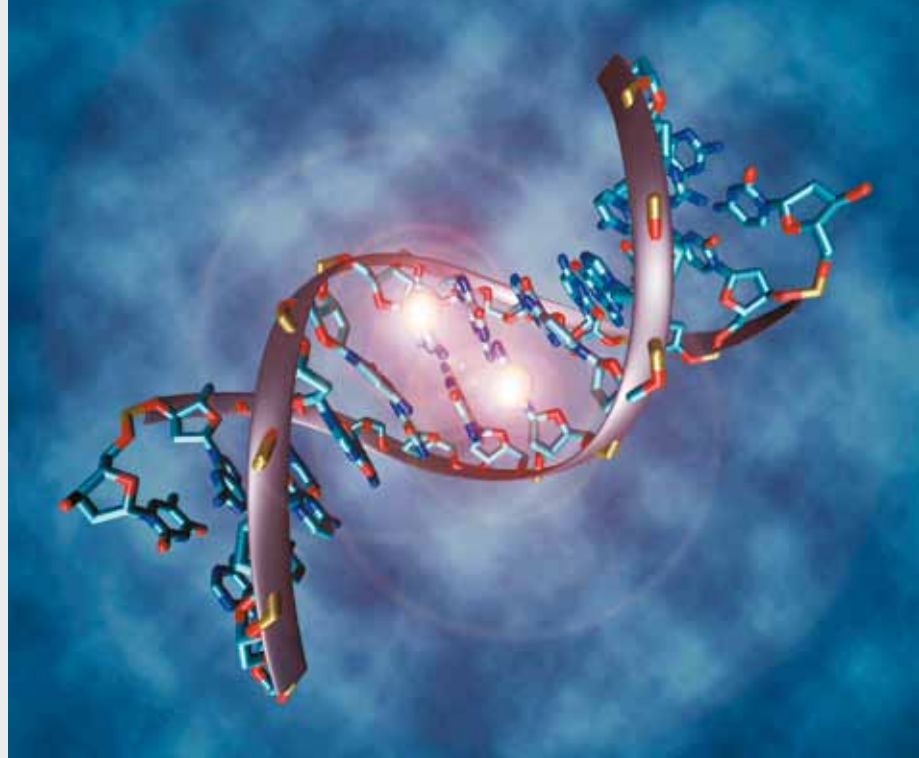
Obwohl die Entschlüsselung der DNA-Struktur der erste grosse Durchbruch in der Genforschung war, verfügten die Forscher zu diesem Zeitpunkt noch nicht über die adäquaten Werkzeuge und Techniken, um die molekularen Vorgänge der Vererbung zu untersuchen.

Das änderte sich nur knapp zwei Jahrzehnte später mit der Entdeckung und ersten Anwendung der Restriktionsenzyme durch den Basler Forscher Werner Arber und die beiden Amerikaner Daniel Nathans und Hamilton Smith, welche für Ihre Forschung im Jahr 1978 den Nobelpreis erhielten. Mit diesen Enzymen gelang es zum ersten Mal, einen DNA-Faden gezielt in einzelne Stücke zu zerlegen sowie einzelne Gene aus dem Erbgut herauszuschneiden und zu analysieren.

Damit gilt das Jahr 1973 als Geburtsstunde der eigentlichen Gentechnik. Die Entschlüsselung des genetischen Codes im Jahr 1966 und die Entdeckung der «Polymerase Chain Reaction» (PCR) 1983, einer Technik, mit der DNA millionenfach vervielfältigt werden kann, setzten weitere Meilensteine in der Genforschung. Im Laufe der Zeit wurde immer mehr über die Steuerung, die Funktion und das Zusammenspiel einzelner Gene bekannt. In grossen Schritten ging es weiter. Die Genetik setzte auf ein neues Grossprojekt der Genforschung: das Human-Genom-Projekt (HGP). Vor gut zehn Jahren wurde mit dem HGP die komplette Abfolge der menschlichen DNA-Bausteine entschlüsselt. Damit war der Grundstein gelegt, um nicht mehr nur Gene, sondern das Genom als Ganzes zu untersuchen.



Eine neue Ära der Genetik



Auf den Spuren der Vorfahren in unserem Erbgut

Das Human-Genom-Projekt und die darauf folgenden Fortschritte der Sequenzierungstechniken ermöglichten es, Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen Lebewesen zu untersuchen. Man begann Vergleiche zwischen Genomen herzustellen, um die Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen verschiedenen Spezies wie z. B. Menschen und Schimpansen zu untersuchen.

Man fand heraus, dass bis zu 600 Gene zwischen Menschen und Schimpansen konserviert sein könnten. Viele dieser Gene sind Bestand-

teilen anderer Säugetiere verglichen, fand man heraus, dass verhältnismässig kleine Änderungen in einigen dieser Gene auch die morphologischen Unterschiede zwischen Menschen und Affen erklären könnten.

«Zehn Jahre sind zu kurz, um grosse Durchbrüche zu erwarten.»

Die Entschlüsselung und Analyse des Neandertaler-Erbguts und der direkte Vergleich mit dem Erbgut des heutigen Menschen hat vor Kurzem für eine wissenschaftliche Sensation gesorgt: Forscher konnten zeigen, dass der Neandertaler nicht eine ausgestorbene menschliche Nebenlinie ist, sondern ein direkter Vorfahre des heutigen Menschen (*Homo sapiens*). Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler errechneten, dass die Neandertaler zwischen einem und vier Prozent zum Erbgut der heutigen Bevölkerung Europas und Asiens beigetragen haben. Die Gene der Neandertaler lassen sich selbst in



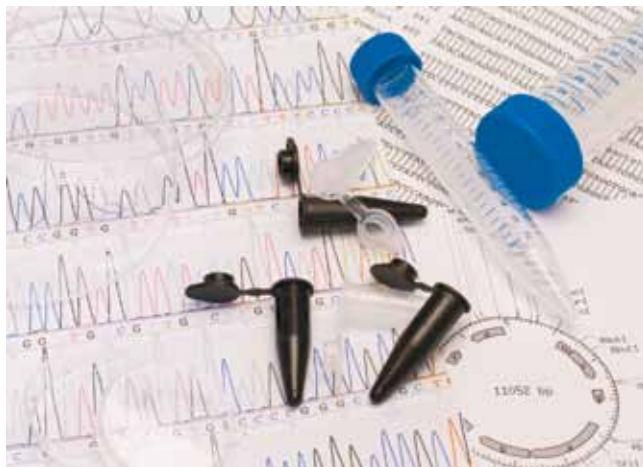
teilen des Immunsystems, unserer Verteidigung gegen Mikroben oder andere Pathogene. Indem man Menschen- und Schimpansengene mit den

Bevölkerungsgruppen in Teilen der Erde nachweisen, in denen nie ein Neandertaler gelebt hat, wie zum Beispiel in China und Papua-

Neuguinea. Die genetische Vermischung zwischen dem modernen Menschen und dem Neandertaler muss daher im Nahen Osten stattgefunden haben. Beide Menschentypen lebten dort vor ca. 80000 bis 50000 Jahren. Es waren die aus Afrika nach Europa und Asien ausgewanderten Nachfahren, welche die Neandertaler- Gene in sich trugen.

Die Suche nach genetischen Krankheitsursachen: Genomweite Assoziationsstudien

Der Vergleich der Genomdaten von Tausenden gesunden und kranken Personen mit dem Ziel, die erblichen Grundlagen komplexer Krankheiten und individueller Eigenschaften



zu verstehen, ist eine weitere Entwicklung der Genetik. Solche genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) ergeben Zahlenverhältnisse, anhand derer beschrieben werden kann, ob eine spezifische Stelle im Genom öfter bei

Kranken vorkommt als bei Gesunden. So kann man kleinere Abschnitte in unserem Erbgut identifizieren und sie auf ihre genaue Krankheitsrelevanz prüfen.

«Es muss auch analysiert werden, wie die Umwelt unser Genom beeinflusst.»

Die Basis für GWAS legen sogenannte single nucleotide polymorphisms (SNP). Dabei handelt es sich um Veränderungen der DNA-Bausteine, die sich über das gesamte Genom verteilen. Die meisten SNPs treten in definierten Blöcken auf, die durch Abschnitte mit nur wenigen SNPs getrennt werden. Je näher SNPs beieinander liegen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie zusammen vererbt werden.

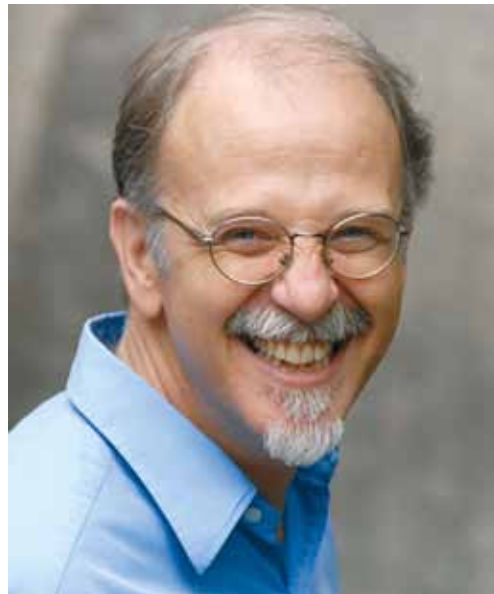
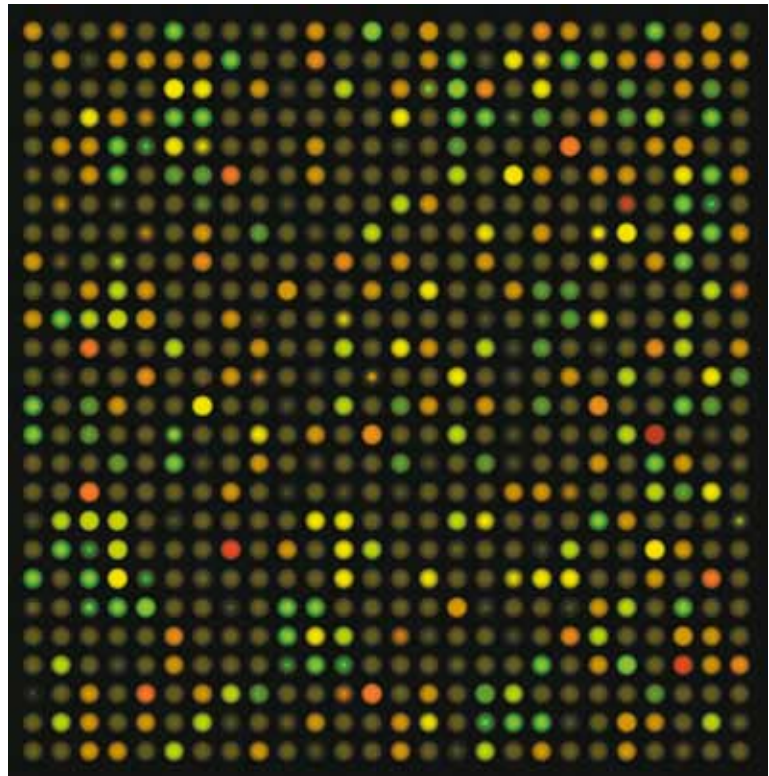
Eine der ersten erfolgreichen GWAS mit knapp 150 Personen wurde im Jahr 2005 veröffentlicht. Einem amerikanischen Forscherteam gelang die Identifikation von SNPs bei Personen mit altersabhängiger makularer Degeneration. Die Krankheit gilt in westlichen Industrieländern als der häufigste Grund für eine Erblindung. Die Resultate der GWAS haben gezeigt, dass die SNPs in der Nähe der Immungene liegen und sich in den Augen von Patienten bestimmte Eiweiße des Immunsystems unkontrolliert ablagern und so eine Entzündungsreaktion auslösen, die zur Erblindung führen kann.

Ein aktuelles klinisches Beispiel einer GWAS ist eine Untersuchung eines SNP und seiner Bedeutung bei der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektion. In einer gross angelegten Studie konnte

man zeigen, dass Patienten mit einem SNP in der Nähe eines körpereigenen Botenstoffs unseres Immunsystems eine dreifach höhere Ansprechrate auf die Therapie haben. In den letzten Jahren konnten bereits mehr als 150

MONO- UND MULTIKAUSALE KRANKHEITEN

Monokausale Erbkrankheiten werden durch Veränderungen in einzelnen Genen hervorgerufen. Ein Beispiel für eine monokausale Krankheit ist die Bluterkrankheit. Sie wird auch Krankheit der Könige genannt, weil Queen Victoria, Königin von England, Trägerin der Krankheit war und sie an ihre männlichen Nachkommen vererbte. Betroffene verlieren nach einer Verletzung viel Blut – ihnen fehlt ein wichtiger Gerinnungsfaktor. Vor der Jahrtausendwende wurde dieser Faktor aus menschlichem Blutplasma isoliert. Er wird den Patienten vorsorglich verabreicht. Heute stellt man den Gerinnungsfaktor gentechnisch her und ist bei der Therapie nicht mehr auf menschliches Blut angewiesen. Bei multikausalen Krankheiten spielen eine grosse Anzahl von Genen sowie die Umwelt bei der Krankheitsentstehung eine Rolle. Ein Beispiel für eine multikausale Erkrankung ist Diabetes. Neben der genetischen Vorbelastung begünstigen vor allem Umwelteinflüsse wie schlechte Ernährung den Ausbruch der Krankheit. Allein in der Schweiz geht man von 200 000 bis 300 000 erkrankten Personen aus.



Prof. Stylianos E. Antonarakis,
Universität Genf

Stellen im menschlichen Genom identifiziert werden, die mit etwa 60 Erkrankungen des Menschen bzw. Persönlichkeitsmerkmalen assoziiert sind.

Ein Vorreiter der GWAS ist der Genforscher Professor Stylianos E. Antonarakis von der Universität Genf, der auch beim HGP mitarbeitete. Sein Interesse am kleinsten der menschlichen Chromosomen erklärt er wie folgt: «Wir sequenzierten das Chromosom 21. Schon früh liessen sich mehrere Krankheiten auf Mutationen in diesem Chromosom zurückführen, dazu gehört etwa die Bluterkrankheit. Ausserdem

kannten wir von der Trisomie 21 die Symptome, aber nicht deren molekulare Mechanismen.» Heute, gut zehn Jahre später, ist die Wissenschaft schon ein gutes Stück weiter: «Wir konnten anhand von Genomvergleichen eine sogenannte Phänotypkarte des Chromosoms erstellen, das heisst, bestimmte Merkmale wurden einzelnen Chromosomenregionen zugeordnet. Die Gene, welche für die Symptome der Trisomie 21 verantwortlich sind, kennen wir aber noch nicht.»

Hat man sich von der Sequenzierung des menschlichen Genoms ganz allgemein zu viel versprochen? Antonarakis verneint: «Zehn Jahre sind viel zu kurz, um grosse Durchbrüche zu erwarten. Wir wissen heute, dass nur 1,5 Prozent der gesamten Sequenz tatsächlich für ein Protein codieren. Von der restlichen, nicht codierenden Sequenz wurden fünf Prozent im Verlauf der Evolution sehr wenig verändert, was darauf hindeutet, dass diese Sequenzen wichtige Aufgaben erfüllen. Mit anderen Worten: In der nicht codierenden Sequenz steckt sehr viel Information, die wir noch erforschen und verstehen müssen. Der Transfer der durch GWAS gewonnenen Erkenntnisse zu den genetischen Grundlagen von Krankheiten und Eigenschaften des Menschen in die Praxis ist eine weitere Herausforderung der heutigen Genetik.»

Für Stylianos E. Antonarakis ist unter diesen komplizierten Zusammenhängen klar, dass die Sequenzierung nur ein erstes Werkzeug der zukünftigen Genomforschung ist. Er fügt an, dass auch analysiert werden müsse, wie die Umwelt unser Genom beeinflusst. Mit genau dieser Frage beschäftigt sich die Epigenetik: Sie befasst sich mit Zelleigenschaften, die vererbt werden und nicht in der DNA-Sequenz

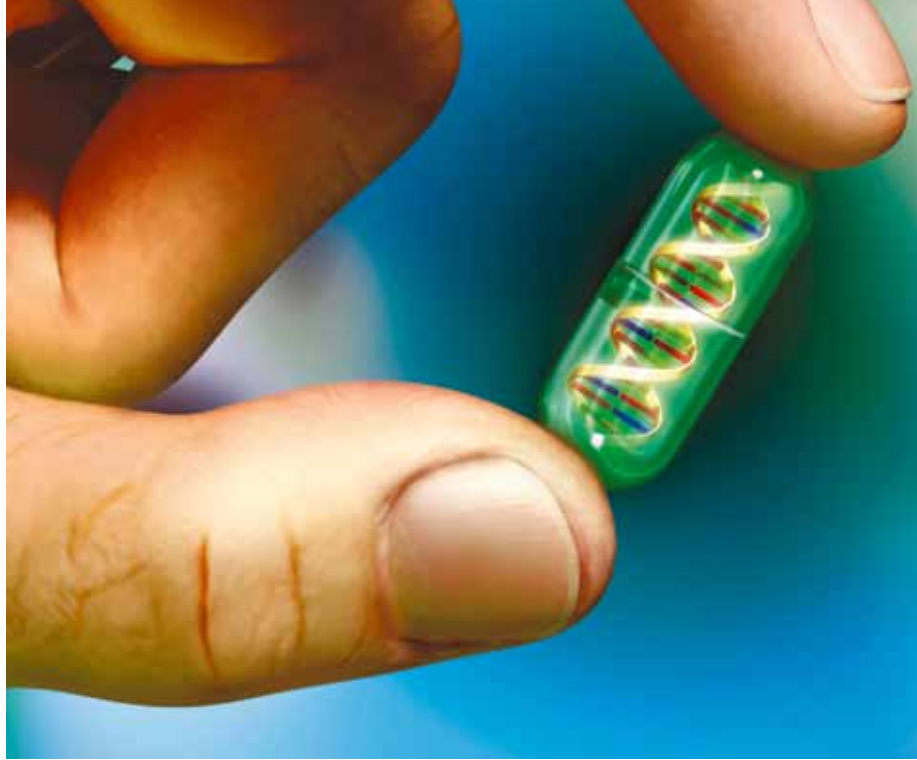
festgelegt sind. Skeptisch ist Antonarakis gegenüber den aufkommenden kommerziellen Genanalysen. «Solche Tests machen recht vage Aussagen über Prädispositionen für Krankheiten, welche die Betroffenen ohne ärztliche Beratung überfordern können.» Dennoch glaubt er an die Zukunft der personalisierten Genomik. «Kennen wir unsere Gensequenzen und verfügen über das Wissen, welche erhöhten Risiken damit verbunden sind, so wird man aktiver dem Eintreffen dieser Risiken vorbeugen oder diese ideal behandeln.»



EPIGENETIK

Die Epigenetik beschreibt Mechanismen, welche die Funktion von Genen ohne eine zugrunde liegende Veränderung der eigentlichen DNA-Sequenz verändern können. Die Epigenetik untersucht die rasche Anpassung des Erbguts eines Lebewesens auf Umweltbedingungen wie z. B. auf Nahrungsmittel, Schadstoffe, Stress oder körperliche Aktivität. Entscheidend dabei ist, dass diese Informationen auch an Nachkommen vererbt werden können. Es gibt verschiedene epigenetische Mechanismen. So kann zum Beispiel die DNA selbst modifiziert werden, indem chemische Gruppen – sogenannte Methylgruppen – an die Doppelhelix gehängt werden. Je mehr Methylgruppen eine bestimmte DNA-Sequenz hat, desto weniger wird das Gen abgelesen und in Proteine übersetzt. Eine weitere Möglichkeit die Genaktivität zu steuern steckt in der Verpackung der DNA. Die DNA ist im Zellkern auf Proteine – sogenannte Histone – aufgewickelt und organisiert zu komplexen Strukturen, dem sogenannten Chromatin. Durch epigenetische Modifikationen der Histonproteine verändert sich diese Verpackungsstruktur einzelner DNA-Abschnitte und macht sie so mehr oder weniger zugänglich, um für die Proteinproduktion abgelesen zu werden. Die Aktivität von Genen kann auch davon abhängen, wo im Zellkern sich ein Gen befindet. Zu guter Letzt können auch die DNA-Sequenzen selbst miteinander interagieren und sich so gegenseitig beeinflussen.

Personalisierte Medizin



Das Ziel von genomweiten Assoziationsstudien ist es, die genaue Position von SNPs im Genom zu identifizieren und durch Vergleiche herauszufinden, was krankheitsrelevant sein könnte und was nicht. Bestimmte SNP-Ansammlungen treten häufiger bei kranken Personen auf als bei gesunden. Wir wissen, dass SNPs Krankheiten fördern und auslösen können. Wie aber kann man dieses Wissen gezielt anwenden? Hier setzt die sogenannte personalisierte Medizin an: Zum einen erlaubt die Identifikation von SNPs die Zuordnung genetisch auffälliger Merkmale zu Krankheiten, was wiederum der Entwicklung einer Therapie dient; zum anderen wissen wir heute, dass gewisse Medikamente bei Menschen je nach genetischer Veranlagung unterschiedlich wirken.

Die personalisierte Medizin kam aber bereits zur Anwendung, bevor das menschliche Genom entschlüsselt war. Die genetische Untersuchung von Brustkrebszellen zum Beispiel entlarvte eine Genmutation, die in den Krebszellen vieler Patientinnen vorkommt. 1998 kam ein Medikament auf den Markt, das ganz spezifisch gegen Tumorzellen wirkt, die diese Genmutation tragen. Bevor das Medikament eingesetzt wird, kann nun mit einem Gentest geprüft werden, ob das Medikament überhaupt wirken kann.

Es gibt bereits über hundert solcher massgeschneiderter Medikamente. Mithilfe der Genomsequenzierung können heute Krankheiten mit ihren Symptomen und Genomvariationen

immer spezifischer unterteilt und behandelt werden. Damit wird die Sequenzierung zu einem wichtigen Standbein, um die personalisierte Medizin weiterzuentwickeln.

Basierend auf Informationen aus unserem Genom werden aber nicht nur neue massgeschneiderte Medikamente entwickelt. Unsere DNA-Sequenz und individuelle SNPs liefern auch Hinweise, wie bestehende Therapien optimaler eingesetzt werden können. Die Wichtigkeit dieses Phänomens wird am Eiweiss Cytochrom P450 ersichtlich. Dieses kommt in unserem Organismus der Funktion eines Enzyms nach. Es überführt rund 90 Prozent aller heute eingesetzten Medikamente in eine Form, in der sie ihre Wirkung entfalten. Verschiedene SNPs im für Cytochrom P450 codierenden Gen wurden bisher identifiziert. Diese können zu einer eingeschränkten Wirkung verschiedener Medikamente führen. Dies könnte der Grund sein, weshalb Menschen nicht oder unterschiedlich auf dasselbe Medikament ansprechen.

Mit individuell abgestimmten und massgeschneiderten Medikamenten werden überflüssige Therapien vermieden, Nebenwirkungen reduziert und Krankheiten effektiv behandelt.

Ethische Überlegungen zur Gegenwart und Zukunft der Genforschung

Unsere Gene sind der Bauplan unseres Lebens, prägen uns als Individuen, beeinflussen unsere Gesundheit und gehen als biologisches Erbe auf unsere Nachkommen über. «In Anbetracht dieser prominenten Rolle unserer Gene waren sich die Wissenschaftler schon während der Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Rahmen des HGP der elementaren ethischen Fragen bewusst, die diese und künftige Entdeckungen aufwerfen», berichtet Dr. Rouven Porz, Bioethiker und Leiter Ethikstelle, Inselspital, Universitätsspital Bern. Er beschäftigte sich bereits im Rahmen seiner Doktorarbeit mit ethischen und gesellschaftlichen Aspekten der Genforschung. «Ein bestimmter Teil der international gesprochenen Forschungsgelder wurde daher immer auch für Ethical, Legal and Social Aspects of Genomics (ELSA) eingesetzt.»

Die Schweiz verfügt in den Bereichen Datenschutz und Ethik über sehr gute gesetzliche Grundlagen. Das oberste Ziel ist es, jegliche Diskriminierung, auch finanzieller Art, zu vermeiden – beispielsweise bei der Patientenbeurteilung durch Krankenversicherungen. Rouven Porz ortet jedoch grössten Nachholbedarf an anderer Stelle: In der heutigen, digitalen Welt findet jeder leicht Zugang zu einem unkontrollierbaren Angebot an verschiedensten Gentests. Deren Qualität streut stark und selbst wenn korrekte Resultate geliefert werden, fehlt die genetische Beratung in der Regel komplett.

«Das vereinfachte Bild, das sich in den Köpfen der Bevölkerung eingepägt hat, stellt die Gene als allmächtigen Schicksalsfaktor in unserer Gesundheit dar. Daher müssen wir immer wieder darauf hinweisen, dass wir bis heute nicht restlos aufklären konnten, inwiefern sich äussere Einflüsse auf die Expression unserer Gene auswirken», führt Dr. Porz aus. Er spricht damit die Herausforderung an, die Erwartungen der Allgemeinheit an die Genforschung in Bezug auf analytische oder therapeutische Möglichkeiten in korrekten Bahnen zu halten. «Die Frage, wie viel Wissen

über die eigenen Gene der Bevölkerung effektiv zuträglich ist, bleibt schwierig zu beantworten. Jede Diagnose, jede Analyse ruft eine Reihe hypothetischer Konsequenzen für den Betroffenen hervor», erläutert Dr. Porz. «Damit dieses Wissen nicht missbraucht wird oder zu Diskriminierung, Fehlinterpretation und Ängsten führt, braucht es eine klare Kommunikation der Experten.» Findet man beispielsweise heraus, dass man unter Chorea Huntington (eine schwere vererbliche Hirnkrankheit) leiden wird, ist damit noch keine detaillierte Aussage über die Zukunft des Betroffenen zu machen und umso grösser ist der Beratungsbedarf.»

Verschiedenste Experten stehen hier in der Verantwortung. Gerade die personalisierte Medizin steckt noch in den Kinderschuhen: «Patienten, die sich der Forschung zur Verfügung stellen, muss klargemacht werden, dass wir uns im Stadium der Grundlagenforschung befinden und ihre Teilnahme nicht automatisch ein individualisiertes Heilversprechen bedeutet.»

Rouven Porz resümiert treffend: «Wir sind im Grunde die erste Generation, die Genetik hochwissenschaftlich und nicht mehr bloss empirisch betreibt. Der ethische Dialog muss laufend parallel zur Forschung weitergeführt werden. Wir müssen verstehen und akzeptieren, dass eine genetische Diagnose keine klare Vorhersage unserer Zukunft ist. Künftige technische Möglichkeiten stellen uns vor ernsthafte ethisch-moralische Entscheide, inwiefern wir in den Lauf des Lebens eingreifen dürfen – hier sind alle, Forscher, Politiker und jeder Einzelne gefordert.»



Dr. Rouven Porz,
Leiter Ethikstelle,
Inselspital,
Universitätsspital Bern

Referenzen

Cheng et al., 2005:

A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. Nature; 437:88-93.

Gräff J., 2012:

Spuren der Vorfahren auf unserem Erbgut. NZZ, 04.01.2012

Green R.E., 2006:

Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA. Nature; 444:330-336.

Grimm et. al, 2011:

Genomweite Assoziationsstudien – Prinzip und klinische Relevanz. Dtsch Me Wochenschr; 136:95-98


Reusch S., 2012:

Genomweite Assoziationsstudien: Bewährtes Mittel oder Geldverschwendung?

 www.scilogs.de; 21.01.2012

Links

Neurogenetik – Bewegungsstörungen

 www.springermedizin.at/artikel/21129-neurogenetik-bewegungsstoerungen

Die Geschichte der Gentechnik

 gentechnik.piranho.de/geschichte.html

Bundesministerium für Bildung und Forschung

 www.ngfn-2.ngfn.de/genialeinfach/ngfn_start.html

Tagebücher der Wissenschaft

 www.scilogs.de

GEN SUISSE.

«Der Dialog ist unser Ziel.»

Stiftung Gen Suisse

Aarberggasse 29

CH-3011 Bern

T +41 (0)31 356 73 84

F +41 (0)31 356 73 01

kontakt@gensuisse.ch

www.gensuisse.ch

