

Genetische Zusatzinformationen – Chance und Herausforderung

Forscher arbeiten an vorderster Front neuer Entwicklungen und damit auch an Fragen, die später in der klinischen Anwendung relevant werden. So diskutieren Krebsforscher bereits heute, wie mit krankheitsrelevanten Informationen im Genom umgegangen werden soll.

Von Eva Winkler

Seit Jahren arbeiten Krebsforscher weltweit daran, die molekularen Mechanismen von Tumorerkrankungen zu entschlüsseln. So lässt sich heute viel besser verstehen, welche genetischen Veränderungen auf Stoffwechselwege in der Tumorzelle wirken, die das Tumorwachstum antreiben oder gegen Therapien resistent machen. Diese genetischen Veränderungen in der einzelnen Tumorzelle, sogenannte somatische Mutationen, sind nicht vererbbar und sind häufig die Ziele von personalisierten Therapieansätzen. Mittels Gendiagnostik können Mediziner auch verstehen, welche erbten Gendefekte mit einem erhöhten Risiko einhergehen, an Krebs zu erkranken, beispielsweise BRCA1- und BRCA2-Gene beim Brust- und Eierstockkrebs.

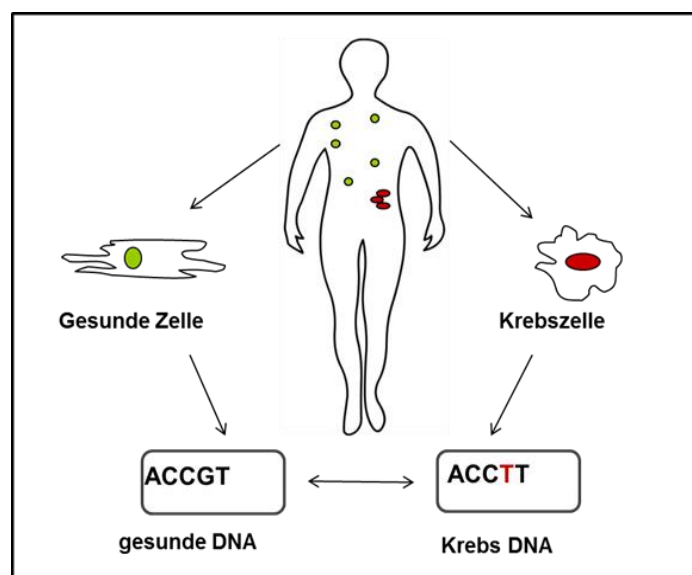


Abb. 1: Das Genom einer Krebszelle weicht von dem einer gesunden Zelle ab.

Geschwindigkeit ermöglicht breite Anwendungen

Es war der enorme technologische Fortschritt der Hochdurchsatzsequenzierung, welcher heute ein gesamtes Genom innerhalb weniger Tage analysieren lässt. Demgegenüber dauerte die Sequenzierung des ersten menschlichen Genoms sieben Jahre. Mit dieser Entwicklung gewinnen auch die damit verbundenen ethischen und rechtlichen Herausforderungen an Bedeutung. Allen voran die Frage, welche genetischen Informationen zu unserem Erbgut wir wissen möchten und wie wir damit richtig umgehen. Schließlich umfassen die Sequenzdaten einer Person theoretisch alle genetischen Informationen über alle genetischen Veranlagungen, die jetzt oder in Zukunft als gesundheitsrelevant eingestuft werden.

Wenn ein Genomforscher auf der Suche nach genetischen Unterschieden zwischen Tumorzellen und gesunden Zellen eines Patienten auf Risikogene für vererbte Erkrankungen stößt, stellt sich die Frage, ob dem Betroffenen solche genetischen Zusatzbefunde aus dem Forschungskontext mitgeteilt werden sollen. Oder die Frage, ob die dadurch betroffenen Familienangehörigen ebenfalls diese Informationen wissen wollen. Daher ist zu klären, wie im Rahmen von forschungsbezogenen Sequenzierstudien über die Rückmeldung solcher Befunde aufgeklärt werden soll.

Recht auf Nicht-Wissen – Sonderfall Forschung

Grundsätzlich gilt bislang in der Humangenetik die Regel, dass bei vermuteten genetischen Erkrankungen vor Testung und Mitteilung der Befunde die Betroffenen intensiv aufgeklärt werden. Sie sollen selbst Aussagekraft und Folgen möglicher Testergebnisse für ihr Leben und ihre Familie einschätzen können und auch von ihrem „Recht auf Nicht-Wissen“ Gebrauch machen können. Diese Praxis ist der Komplexität, Interpretationsbedürftigkeit genetischer Informationen und der Schwierigkeiten im Umgang mit Risikowissen geschuldet. Denn es handelt sich in den meisten Fällen nicht um die Diagnose einer bereits bestehenden genetisch verursachten Erkrankung. Vielmehr begründen diese Befunde Wahrscheinlichkeitsaussagen über das mögliche Auftreten von zukünftigen, teilweise multifaktoriell bedingten Erkrankungen.

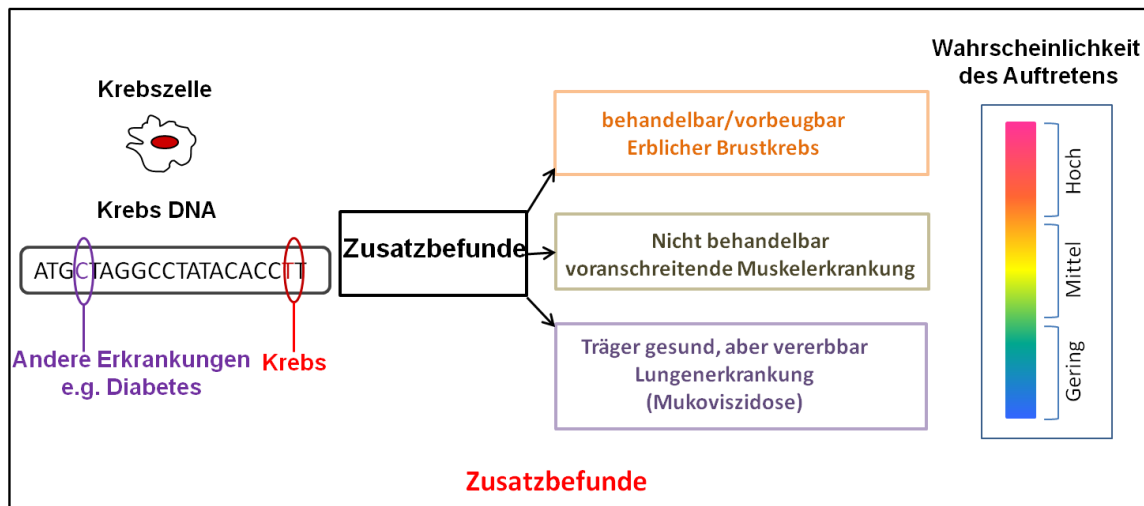


Abb. 2: Beispiele von Typen verschiedener Zusatzbefunde und ihre Auftretenswahrscheinlichkeit.

Der potenzielle Nutzen dieses Wissen kann sehr hoch bis fraglich sein. Er kann groß sein bei Erkrankungen, die besser therapiert werden können, wenn sie früh erkannt werden, oder die durch Lebensstilveränderung und andere präventive Maßnahmen beeinflusst werden können. Er kann fraglich sein bei Erkrankungen, die heute noch nicht beeinflusst oder behandelt werden können. Doch vor einer Genomsequenzierung kann eine spezifische Aufklärung dafür nicht erfolgen, weil im Vorhinein nicht klar ist, welche der vielen tausend genetisch (mit-) bedingten Erkrankungen gefunden werden könnte. Darüber hinaus ist es strittig, ob aus dem Forschungskontext Ergebnisse an den Betroffenen zurückgemeldet werden sollen. Denn Forschung verfolgt kein diagnostisches Ziel und liefert damit keine klinisch validierten Befunde. Ebenso wenig gründet sie auf einer Arzt-Patienten-Beziehung.

Optionen für die Zukunft

In Heidelberg beschäftigt sich die interdisziplinäre EURAT-Projektgruppe aus Naturwissenschaftlern, Ärzten, Juristen und Ethikern mit den ethischen und rechtlichen Aspekten der Genomsequenzierung. Sie hat in einer aktuellen Stellungnahme einen Forscherkodex formuliert, der neue Formen der Verantwortung im Umgang mit genetischem Wissen über Patienten und deren Familien begründet: Erkennt der Forscher Befunde mit potenziell erheblicher Gesundheitsrelevanz für den Patienten, soll der Forscher diese an den behandelnden Arzt weitergeben. Ausgenommen sind Befunde von Patienten, die sich nach der Studienaufklärung durch den Arzt gegen die Rückmeldung von Zusatzbefunden entschieden haben und dies in ihrer Einwilligungserklärung so vermerkt haben ([EURAT-Stellungnahme](#)). Wie stark die Rückmeldepräferenzen der Patienten variieren, zeigen laufende sozial-empirische Untersuchungen am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen. Zitate daraus sind in diesem Text hervorgehoben.

Zitatebox: Zitate aus einer Focusgruppenstudie mit Krebspatienten zum Thema Rückmeldung von Befunden aus der Genomforschung, wenn man dafür Gewebe gespendet hat.

Patient A: „Wenn ich nicht weiß, ist da was oder ist da nichts, dann würde mich der Gedanke, MICH, würde mich der Gedanke einfach...mit mir umgehen und dann würd ich sagen, ‘Habe ich jetzt noch was oder ist da noch was und da zieht es manchmal und was hat das zu bedeuten’, also ICH komme mit der Wahrheit besser zurecht als mit Ungewissheit.“

Patient B: „Also für mich wäre das, wenn’s nicht behandelbar ist, gar nicht so interessant, weil das ist dann immer so...da würde ich dann...ich wäre so, dass ich wahrscheinlich auf jedes Zucken reagieren würde, und würde schon denken, ‘Oh mein Gott, morgen kannst du nicht mehr laufen’.“

Patient C: „Also, ich habe ganz locker nichts gesagt, weil ... ich sehe das Problem, was Sie angesprochen haben und deshalb sagte ich ja auch, wenn das später so weit wäre, dass man mir das sagen würde, glaube ich, ich käme damit zurecht...aber das...müsste man irgendwie schon abfangen, also das glaube ich schon, dass man da Begleitung dann bräuchte...sachgerechte Begleitung, dass sich sowas wie Ängste nicht entwickeln, und Ängste entwickeln sich ja immer dann, wenn man nicht genau weiß, was ist es oder wenn man es falsch interpretiert ...“

Genetische Experten sind aufgrund ihrer Beratungserfahrung gegenüber der Allgemeinbevölkerung viel zurückhaltender, wenn es beispielsweise um Wissen zu nicht behandelbaren Erkrankungen geht. Dies zeigt eine Umfrage des Welcome Trust Sanger Institut für Humangenetik, Cambridge, UK.

Die erwartete Flut von Zusatzbefunden aus der Tumorgenomforschung kann das EURAT-Projekt aktuell nicht bestätigen. Hauptgrund hierfür sind die in der Forschung verwendeten Filter, um die Ergebnisse genetischer Untersuchungen auf die Ausgangsfrage zu begrenzen. Dennoch ist das Potenzial für das Finden von gesundheitlich relevanten genetischen Dispositionen vorhanden. Wird beispielsweise gezielt eine Reihe von Risikogenen in Form von Genpanels getestet, dann findet man bei bis zu fünf Prozent der gesunden Testpersonen Befunde mit potenziellem Handlungsbedarf.

Nach aktuellem Erfahrungsstand in der Krebsforschung stoßen Forscher nicht zufällig auf diese Befunde mit Behandlungsrelevanz. Deshalb drängt sich die Frage auf, ob nicht immer eine Liste von Risikogenen zum Nutzen des Einzelnen mitgetestet werden soll. Die Amerikanische Gesellschaft für Medizinische Genetik schlägt ein solches Vorgehen vor. Der Vorschlag wird sehr kontrovers diskutiert – einerseits wegen der Auswahl der gelisteten Gene, andererseits weil damit die Trennung zwischen Forschung und klinischer Diagnostik aufgeben wird. Zudem ist unklar, wer die Folgekosten der klinischen Abklärung und genetischen Beratung tragen soll. Unabhängig von der Problematik der Zusatzbefunde wird sich die Frage nach dem Nutzen- und Belastungspotential genetischer Informationen aus dem Forschungskontext verstärkt stellen.

Autoreninformation:

Prof. Dr.med.Dr.phil.Eva Winkler, Oberärztin - Medizinische Onkologie,
Leiterin des Programms „Ethik und Patientenorientierung in der Onkologie“,
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg