

Martin Hergersberg<sup>1</sup>, Peter Miny<sup>2</sup>, Isabel Filges<sup>2</sup>

# Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik

## Aktivitäten

Die Humangenetik ist ein Fach, das für zahlreiche andere medizinische Spezialdisziplinen von zunehmender Bedeutung ist und deswegen nur in enger Kooperation mit diesen erfolgreich tätig sein kann. Die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG/SSGM) fördert die medizinische Genetik in Praxis, Lehre und Forschung, gewährleistet hohe Standards in der genetischen Beratung und Diagnostik und arbeitet mit daran, eine angemessene Betreuung von Menschen mit genetisch bedingten Leiden in der Schweiz sicherzustellen. Dabei arbeiten Fachärztinnen und -ärzte für Medizinische Genetik FMH sowie Spezialistinnen und Spezialisten für medizinisch-genetische Analytik FAMH mit häufig naturwissenschaftlichem Hintergrund gemeinsam in der SGMG. Die Gesellschaft wurde 1978 gegründet. Die formale FMH-Qualifikation wurde 1999 und die FAMH-Spezialisierung 2000 eingeführt. Heute arbeitet die SGMG an einer Anpassung der etablierten Weiterbildungsprogramme mit dem Ziel, jungen schweizerischen Ärztinnen und Ärzten sowie Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern eine komplikationslose Anerkennung ihrer Weiterbildung im Ausland zu ermöglichen und den internationalen Austausch zu erleichtern [1].

Unter anderem hat die Aufklärung der DNA-Sequenz des menschlichen Genoms dazu geführt, dass unsere Kenntnis über die Rolle der Gene bei Krankheitsursachen in den vergangenen beiden Jahrzehnten rasant zugenommen hat. Die daraus resultierenden neuen Möglichkeiten der genetischen Labordiagnostik werden seit 2007 in der Schweiz als einem der ersten Länder überhaupt durch ein Gesetz gere-

gelt (Gesetz über genetische Untersuchungen am Menschen [GUMG]; Verordnung über genetische Untersuchungen am Menschen [GUMV]; [2]). Die SGMG engagiert sich mit Repräsentantinnen und Repräsentanten verschiedener anderer Fachrichtungen in der Expertenkommission des BAG für genetische Untersuchungen am Menschen (GUMEK; [3]).

## Krankheiten mit monogener Vererbung

Im Zentrum der medizinischen Genetik steht die Verbindung zwischen Diagnose einer genetisch bedingten Erkrankung und genetischer Beratung der betroffenen Familie. Die Verdachtsdiagnose einer erblichen Erkrankung erfolgt häufig klinisch und kann durch die Bestimmung einer ursächlichen Mutation im Labor bestätigt werden. Bei praktisch allen pränatalen oder präsymptomatischen Untersuchungen und auch solchen, die Überträger-schaft ausschliessen sollen, ist eine Identifikation der Mutation bei einem betroffenen Indexpatienten zwingend erforderlich. In dieser Situation kann eine adäquate genetische Beratung oft eine Therapie- und Lebensplanung unterstützen. Der Mutationsträger-Status weiterer Familienangehöriger kann nach genetischer Beratung bestimmt werden.

Die vor der Mutationsabklärung stattfindende genetische Beratung ist zur präsymptomatischen Mutationsabklärung bei Krankheiten mit später Manifestation besonders wichtig, z.B. bei familiären Tumor- oder neurodegenerativen Erkrankungen. In dieser Situation schreibt das GUMG die genetische Beratung und deren Dokumentation zwingend vor.

Umgekehrt kann das Auftreten einer Erkrankung bei einer oder mehreren Familienangehörigen zur Frage nach dem eigenen Erkrankungsrisiko führen. Auch in dieser Situation ist eine genetische Beratung die beste Möglichkeit, etwaige ererbte Krankheiten in



der Familie zu erkennen. Häufig hilft das genetische Beratungsgespräch, unbegründete Ängste zu zerstreuen.

Im Januar 2010 waren in einer der meistgenutzten Datenbanken für medizinische Genetik fast 2700 klinische Phänotypen aufgeführt, die durch Mutationen in einem definierten Gen verursacht sein können (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM; [4]). Die meisten dieser monogen erblichen Erkrankungen sind sehr selten. Eine Diagnose ist prinzipiell möglich, wird aber häufig nicht gestellt, da die Kosten nicht von der Krankenversicherung übernommen werden. Die Analysenliste (AL) ist eine Positiv-Liste, für die ein Territorialitätsprinzip gilt: Nicht in der AL aufgeführte Krankheiten oder solche, für die eine Untersuchung in der Schweiz nicht möglich ist, stellen keine Pflichtleistungen der Krankenkassen dar. Diese Situation kann durch eine «Orphan-disease-Regelung» entschärft werden, die in der Schweiz für die Diagnose erblicher Krankheiten vorbereitet wird. Sie soll die Diagnostik seltener Erbkrankheiten erheblich verbessern und erleichtern. Zusammen mit Gesundheitsadministration und Krankenversicherern ist die SGMG dafür eingetreten, dass «orphan diseases» im KVG-Bereich Berücksichtigung finden. Ein wichtiges zusätzliches Anliegen bleibt hier eine sinnvolle Integration von Untersuchungen bei Angehörigen von Mutationsträgern, z.B. im Rahmen von Massnahmen der Prävention innerhalb der KLV. Die SGMG unterstützt darüber hinaus nachdrücklich alle Bemühungen, die sogenannte Liste der Geburtsgebrechen der Invalidenversicherung (IV) zu revidieren und an den grundlegend geänderten Kenntnisstand anzupassen.

1 Abt. für Medizinische Genetik, Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau.

2 Abt. für Med. Genetik, Universitätskinderklinik beider Basel (UKBB), Römergasse 8, 4005 Basel.

### Krankheiten mit multifaktorieller Vererbung

Die im vorhergehenden Abschnitt erwähnten Gene erklären die Vererbung von monogen vererbten Krankheiten. Häufige Krankheiten in reichen Ländern sind komplexe Krankheiten, die durch eine Kombination aus einer ererbten Prädisposition und krankheitsauslösenden Lebensumständen bedingt sind. Das ererbte Erkrankungsrisiko kann bei komplexen Erkrankungen hoch sein: Durch Zwillings- und Familienstudien wurde z.B. die genetische Komponente von vielen psychischen Krankheiten auf etwa 80% geschätzt [5]. Die ererbte Prädisposition ist selbst wieder aus zahlreichen unterschiedlichen weitgehend unbekanntem Allelen zusammengesetzt.

Zahlreiche genetische Assoziationsstudien mit vielen tausenden von Patienten und Kontrollpersonen wurden und werden durchgeführt, um genetische Polymorphismen (häufig Single nucleotide Polymorphismen, SNPs) zu identifizieren, die komplexe Erkrankungen mitverursachen (z.B. Typ-2-Diabetes [6]). Der Erfolg dieser Studien ist hinter den Erwartungen zurückgeblieben, und die Wahrscheinlichkeit, mit Hilfe von Assoziationsstudien die Vererbung komplexer Eigenschaften aufzuklären, wird zurzeit intensiv diskutiert und zunehmend skeptisch beurteilt (z.B. [7]).

Wegen der zurzeit wenig verstandenen Beziehung zwischen SNP-Genotyp und Phänotyp sind kommerzielle Angebote für die Bestimmung des vererbten Erkrankungsrisikos mit grosser Vorsicht zu geniessen. Humangenetische Fachvereinigungen, darunter die SGMG und die GUMEK, haben kürzlich auf diese Problematik hingewiesen [8, 9]. In diesem Zusammenhang

kommt der genetischen Beratung bei komplexen Erkrankungen eine zunehmende Bedeutung zu, die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Diagnostik bei komplexen Krankheiten verständlich zu machen. Die SGMG sieht hier die Aufgabe, ihre Expertise bei der evidenzbasierten Evaluation neuer Untersuchungsverfahren und bei ihrer Einführung in die klinische Diagnostik einzubringen.

Die relative Erfolglosigkeit der meisten Assoziationsstudien bei der Erklärung der polygenen Vererbung komplexer Merkmale und Erkrankungen ist ein Hinweis darauf, dass der Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp erheblich komplizierter ist als angenommen. Die Sequenz des gesamten menschlichen Genoms war auch die Grundlage zur Entwicklung von Methoden, mit denen die Expression aller Gene des Genoms in bestimmten Zelltypen und Geweben untersucht werden kann. Eine von zahlreichen Erkenntnissen dieser Transkriptom-Analysen ist, dass ein grosser Teil des Genoms in RNA übersetzt wird, die nicht als Vorlage für eine Proteinsynthese dient. Vermutlich haben viele dieser nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs) regulatorische Aufgaben.

In Eukaryoten wurde seit der Entdeckung der Exon-Intron-Struktur in den siebziger Jahren ein Abschnitt der DNA als Gen bezeichnet, der als eine Messenger-RNA (mRNA) transkribiert wurde. Der aktuelle Genbegriff umfasst ausser den transkribierten (mRNA) und translatierten DNA-Abschnitten auch die regulatorischen DNA-Sequenzen. Zu diesen gehören die Abschnitte, die für regulatorische ncRNAs kodieren. Dieser komplizierte Genbegriff reflektiert auch die überraschend kleine Anzahl von Genen im Genom komplexer Organismen. Es ist denkbar, dass die Vererbung komplexer Eigen-

schaften oft auf Veränderungen in regulierenden Netzwerken beruht, die die Expression verschiedener Gene oder Gengruppen beeinflussen.

Eine Perspektive zum besseren Verständnis der polygenen Vererbung komplexer Eigenschaften entsteht durch die Entwicklung von neuen Sequenzier-Technologien, die die Entschlüsselung des gesamten Genoms eines Menschen für einige tausend oder sogar nur einige hundert Franken erlauben. Diese Methoden ermöglichen es, auch seltene genetische Varianten zu entdecken, die zur polygenen Vererbung beitragen [10].

Korrespondenz:  
Dr. rer. nat. Martin Hergersberg  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital Aarau  
CH-5001 Aarau  
martin.hergersberg@ksa.ch

#### Literatur

- 1 Website: [www.sgm.ch](http://www.sgm.ch)
- 2 Website: [www.bag.admin.ch/themen/medizin/](http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/)
- 3 Website: [www.bag.admin.ch/gumek](http://www.bag.admin.ch/gumek)
- 4 Website: [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
- 5 Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet.* 2008;9:527–40.
- 6 McCarthy MI, Zeggini E. Genome-wide association studies in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2009;9:164–71.
- 7 Nathan DG, Orkin SH. Musings on genome medicine: genome wide association studies. *Genome Med.* 2009;1:3–6.
- 8 Fokstuen S, Heinemann K. Gentests über das Internet. Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik. *Schweiz Ärztezeitung.* 2009;9:328.
- 9 GUMEK: Empfehlungen zum Umgang mit Gentests aus dem Internet. *pipette.* 2009;5:22–3.
- 10 McCarthy MI. Exploring the unknown: assumptions about allelic architecture and strategies for susceptibility variant discovery. *Genome Med.* 2009;1:66.