

Seit das erste menschliche Genom sequenziert wurde, ist es das erklärte Ziel der Wissenschaftler, zu verstehen, wie das Genom zu interpretieren ist.

Gentests: Sind sie alle gleich?

Stellen Sie sich einmal vor, was Sie erfahren könnten, wenn Sie sich den Zellkern nur einer Ihrer Zellen ansehen könnten. Jedes der 23 Chromosomenpaare, die die Gruppen von Desoxyribonukleinsäure (DNS) enthalten, aus denen unsere Gene bestehen, kann ausgerollt werden, wodurch sich zwei Meter lange Stränge ergeben, die über drei Milliarden Paare an Nukleinbasen enthalten¹. Doch was könnten Sie aus der gesamten Sequenz der Basenpaare erfahren oder auch nur aus den schätzungsweise 2 % Ihrer DNS, die Ihre Gene ausmachen? Seit das erste menschliche Genom vor über 15 Jahren sequenziert wurde, ist es das erklärte Ziel der Wissenschaftler, zu verstehen, wie das Genom zu interpretieren ist. Obwohl diesbezüglich erhebliche Fortschritte gemacht wurden, steht dieser Forschungszweig noch relativ am Anfang.

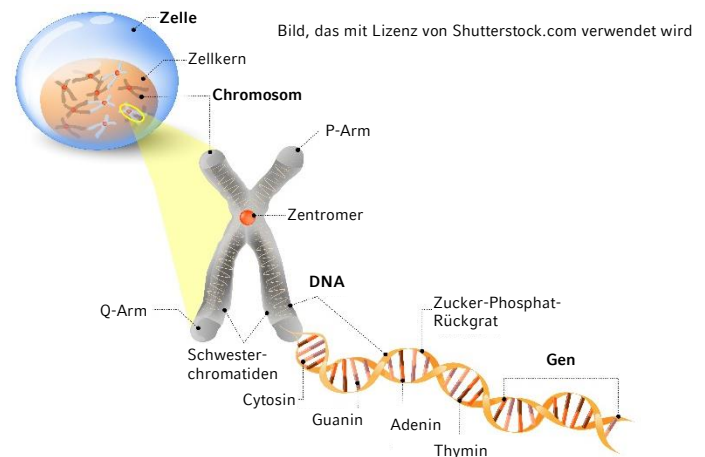
Dieser Artikel behandelt die Frage, was Gentests über uns aussagen können, die Vielzahl an verfügbaren Gentests und einige der Tücken, die uns als Versicherungsträger oder auch als Konsumenten bei diesen Gentests begegnen können.

Untersuchung des Genoms

Zwei menschliche Genome sind zu 99,9 % identisch, doch dies bedeutet, dass sich zwei Menschen durchschnittlich bei drei Millionen Positionen in ihrer DNS unterscheiden. Jedes Gen kodiert Proteine, um einen kleinen Teil des Organismus zu bilden und die Summe all dieser Interaktionen der rund 20.000 Gene machen uns aus. Damit lässt sich erklären, warum wir uns so ähnlich und doch so verschieden sind.

Doch wie können wir die Gemeinsamkeiten und Unterschiede – abgesehen von den offensichtlichen Merkmalen (Phänotyp) – vergleichen? Das erste sequenzierte menschliche Genom bildete die Grundlage für das „Referenz-Genom“, das auch heute

noch verwendet wird, obwohl es zahlreiche Verfeinerungen gab². Dieses „Referenz-Genom“ dient unter anderem dem Zweck, uns einen Blick auf unsere Evolution und Entwicklung zu ermöglichen und die Vielfaltigkeit des Menschen und seine Erkrankungen zu erforschen.



Das DNS-Molekül bildet eine Doppelhelix. Ein Gen entspricht der Länge der DNS, die ein spezielles Protein kodiert.

Eine relativ einfache Beschreibung eines „phänotyp-vorrangigen“ Ansatzes für die Identifizierung von bedeutsamen Nukleinbasen-Varianten ist die Darstellung als Beobachtungsvergleich. Beim Vergleich von zu untersuchenden Genotypen und Kontroll-Genotypen kann man zunächst gemeinsame Varianten in der Gruppe des untersuchten Phänotyps identifizieren. Durch

¹ Vgl. TOLEDO, C. & SALTSMAN, K., 2012

² Vgl. Genomics Education Programme, 2017

solche genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) kann man damit beginnen, zu identifizieren, welche Einzelnukleotid-Polymorphismen* (Single Nucleotide Polymorphisms; SNP) mit einem Phänotyp in Zusammenhang stehen, in welchem Maß dies der Fall ist und ob dieser Zusammenhang auf monogener oder polygener Ebene besteht. GWAS haben ihre Einschränkungen, aber sie sind hilfreich, wenn es darum geht, zu zeigen, wie Forscher die genetischen Grundlagen der Phänotypen identifizieren können.

Technische Fortschritte haben die Kosten für Sequenzierungen dramatisch reduziert, was auch dazu geführt hat, dass unzählige Gentests auf den Markt gebracht wurden. So gab es z.B. im August 2017 mehr als 75.000 unterschiedliche Gentests zur Auswahl³. Tests reichen von diagnostischen Tests zur Vorhersage von Erkrankungen und deren Schweregrad, über Tests, die die Auswahl von Medikamenten und deren Dosierung ermöglichen, bis zu solchen Tests, die genetische Faktoren aufzeigen, die man seinen Kindern vererben kann, sowie Tests für das Neugeborenen-Screening, Abstammungstests, Vorsorgeuntersuchungen zu „Gesundheit und Wohlbefinden“ und sogar Tests, die behaupten, dass man mit ihrer Hilfe den passenden und idealen Wein oder Partner finden kann.

Kurzreferenz für einige der häufigsten Gentest-Klassifizierungen

* Einzelnukleotid-Polymorphismen-(SNP)-Genotypisierung:

SNPs sind die häufigsten genetischen Variationen, die Millionen Mal in jedem Genom vorkommen. SNPs entstehen, wenn einzelne Buchstaben (Nukleotide) des Genoms einer Person verändert werden. Die Genotypisierungs-Array-Technologie ermöglicht die Untersuchung von mehreren SNPs, die ein einzelner Mensch aufweisen kann, und stellt normalerweise die Grundlage von direkt an den Verbraucher gerichteten Gentests dar. Die Messung der genetischen Variationen, insbesondere innerhalb der Mutationen eines einzelnen Basenpaares, hilft bei der

Erforschung der Ätiologie von vielen Erkrankungen des Menschen, dem Ansprechen auf Medikamente usw.

Test-Panels für erblich bedingte Krebsarten: Screenings auf Gene ausgehend vom Risikopotential für die Entwicklung von bestimmten Krebsarten mit hereditären Dispositionen. Beispiele beinhalten Krebserkrankungen der Brust, der Eierstöcke, des Dick- bzw. Enddarms und der Prostata.

Krebs-Sequenzierung (somatisch): Sequenzierung von DNS, die einzigartig für einen Tumor ist; wird für gewöhnlich verwendet, um zielgerichtete Therapien auszuwählen. Diese Methode ermöglicht eine höchst genaue Aufstellung von Tumor verursachenden Mutationen.

Sequenzierung des gesamten Genoms: Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms, um protein-kodierende Regionen und nicht-kodierende Regionen (die an der Genregulation beteiligt sein können) für die Zwecke der prädiktiven und personalisierten Präzisionsmedizin einzubeziehen.

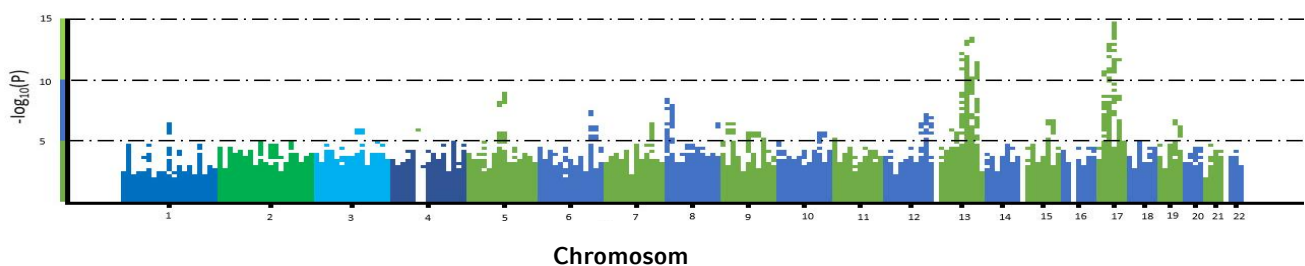
Sequenzierung des gesamten Exoms: Sequenzierung aller protein-kodierenden Regionen des Genoms, wodurch die Identifizierung von genetischen Variationen ermöglicht wird, die die Proteinsequenzen und somit die Proteinfunktion verändern können.

Pharmakogenomik: Forschungszweig, der sich damit beschäftigt, wie sich das Erbgut einer Person auf deren Ansprechen auf Medikamente auswirkt.

Nutrigenomik/„Gesundheit und Wohlbefinden“: Forschungszweig, der sich damit beschäftigt, wie sich Lebensmittelbestandteile auf die Genexpression auswirken sowie auf das Ansprechen einzelner Personen auf Nährstoffe ausgehend von deren individuellen Genomen.

Epigenetik: Die Erforschung des biologischen Mechanismus, der die Genexpression reguliert, aber das Genom einer Person nicht verändert.

GWAS-Illustration zeigt SNPs, einschließlich des Zusammenhangs mit dem Phänotyp (Y-Achse) und deren Lage auf einem Chromosom: SNPs auf den Chromosomen 13 und 17 scheinen stark mit dem untersuchten Phänotyp, Brustkrebs, in Zusammenhang zu stehen



³ Vgl. RAPAPORT, L. Reuters, 2018

Die meisten der auf dem Markt erhältlichen Gentests entfallen auf eine der oben aufgeführten Klassifikationen. Viele müssen von einem Arzt angeordnet werden, doch in zunehmendem Maße bewerben die Anbieter ihre Produkte direkt beim Konsumenten (Direct-To-Consumer) – eine Entwicklung, die nicht ganz ohne Kontroversen ist⁴ nicht zuletzt aufgrund von Bedenken bezüglich der ausführlichen Beratung, Privatsphäre und fortlaufenden Betreuung.

Dies ist natürlich ein sehr komplexes Thema. Auch ohne die Berücksichtigung von Einschränkungen der Zulassungsbehörden, stellt sich die Frage, wie wir als Versicherungsträger diese Testergebnisse beurteilen sollten. Wie bei jedem anderen Test müssen wir uns sicher sein, dass die Ergebnisse reproduzierbar und verlässlich sind und zählen dabei auf diese drei Kriterien: analytische Validität, klinische Validität und klinischer Nutzen. Anders ausgedrückt: Wenn ich die gleiche Probe bei drei unterschiedlichen Laboren einsende, erhalte ich dann von allen die gleichen Ergebnisse zurück, haben diese Ergebnisse einen prognostischen Wert und ist dies umsetzbar?

Eine Fallstudie

Um zu illustrieren, in welchen Fällen man ein Ergebnis erhalten kann, das möglicherweise nicht alle drei Kriterien erfüllt, sollte man an Brustkrebs denken, bei dem bekanntermaßen eine genetische Komponente bei Mutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen vorliegt. Tatsächlich haben bekanntermaßen über 2.000 Variationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen eine pathologische Bedeutung für Brust-, Eierstock- und andere Krebsarten⁵, wobei nicht alle BRCA-Genmutationen so auffallend sind wie andere⁶. Zudem haben Wissenschaftler vor Kurzem 72 Genvarianten in anderen Genen als BRCA1 und BRCA2 identifiziert, die ebenfalls in Zusammenhang mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko stehen⁷.

Es ist zu beachten, dass einige wohlbekannt direkt an den Verbraucher gerichtete Gentests nur auf drei der sogenannten „founder variants“ (dt.: Gründer-Varianten) testen – die BRCA1 5382insC-Insertion sowie BRCA1 185delAG- und BRCA2 6174delT-Deletionen.

Denken Sie vor diesem Hintergrund an eine ausgeprägte familiäre Vorgeschichte von Brustkrebs, die möglicherweise ungünstige Bedingungen zu Versicherungszwecken rechtfertigt. Würden Sie als Versicherungsträger oder auch als Privatperson der Meinung sein, dass ein Gentest, der bestätigt, dass keine Mutationen in den oben genannten Genvarianten vorliegen, beweist, dass kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs ausgehend von genetischer Prädisposition vorliegt? Würden Sie sich als Privatperson

weitere Gewissheit wünschen? Würden Sie als Versicherungsträger bei der Risikobeurteilung – ungeachtet der zulassungsbezogenen und philosophischen Erwägungen bezüglich der Verlässlichkeit von negativen Ergebnissen eines Gentests – gleichwohl von einem erhöhten Risiko ausgehen?

Es besteht die Möglichkeit, dass die Gewissheit, die auf direkt an den Verbraucher gerichteten Gentests auf BRCA-Genvarianten mit negativen Ergebnissen basiert, mit einem „falsch-negativen“ Ergebnis vergleichbar ist, falls ein Konsument unwissentlich positiv bei einer nicht getesteten pathologischen Variante ist. Weitere Komplikationen im Hinblick auf die Verlässlichkeit der Ergebnisse werden durch eine Studie verdeutlicht, die aufzeigt, dass bis zu 40 % aller direkt an den Verbraucher gerichteten Gentests falsch-positive Ergebnisse liefern⁸. Dies zeigt recht gut, wie wichtig eine klinische Bestätigungsdiagnostik in diesem sich in der Entwicklung befindlichen Bereich ist.

Wir als Versicherungsträger sind uns wohl bewusst, wie wichtig es ist, sich der Sensitivität und Spezifität von Tests bewusst zu sein. Jedoch sind diese Informationen in diesem häufig nicht reglementierten und sich schnell verändernden Markt nicht ohne weiteres zugänglich. Darüber hinaus lassen sich die meisten Erkrankungen nicht exakt vorhersagen, da viele umwelt- und lebensstilbedingte Faktoren ebenfalls eine Rolle bei der Genexpression spielen.

Gene laden die Waffe, Umwelteinflüsse ziehen am Abzug⁹

Francis Collins

Wissenschaftler sind sich bewusst, dass die Wissenschaft der Systembiologie multidisziplinär ist und dass Fortschritte bei der Sequenzierungstechnologie ergänzende „-omiken“ wie die Epigenomik, Transkriptomik, Mikrobiomik und viele weitere aufkommen lassen. Francis Bacon philosophierte im frühen siebzehnten Jahrhundert, dass seine empirische Theorie des wissenschaftlichen Prinzips „letztendlich all die geheimen und verborgenen Dinge des Universums offenlegen und ans Licht bringen“ wird¹⁰. Möglicherweise kommen wir dank der schier unermesslichen Datenmenge, die wir über uns selbst, Erkrankungen und unsere Umwelt erzeugen, dieser Vorhersage ein gutes Stück näher.

⁴ Vgl. HUNTER, DJ et al., 2008

⁵ Vgl. The University of Utah, BRCA Mutation Database

⁶ Vgl. REBBECK, TR et al., 2015

⁷ Vgl. Breastcancer.org, 2017

⁸ Vgl. TANDY-CONNOR, S. et al., 2018

⁹ Vgl. KRESSER, C., 2016

¹⁰ Vgl. Biography.com

Schlussfolgerung

Alles in allem bin ich der Ansicht, dass sich die Demokratisierung der Gentests als positiv für die Menschheit erweisen wird und zweifellos die Entwicklung neuer Medikamente und die Stärkung der Patienten fördern und uns mehr der präventiven als der kurativen Medizin näherbringen wird. Die Verwischung der Grenzen zwischen von Ärzten und von Patienten angeforderten Tests bedarf sorgfältiger Prüfung durch staatliche Aufsicht, Gesundheitswesen, Hersteller von Gentests und Konsumenten und stellt aufgrund der möglichen Bandbreite der Informationsasymmetrie sicherlich ein Risiko für uns als Versicherer dar. Es gibt eine Vielzahl an Gentests – von der Sequenzierung des gesamten Genoms bis hin zu Tests, die zu nicht-medizinischen Zwecken durchgeführt werden. Obwohl die Genomik mehr und mehr für die Diagnostik und Forschung genutzt wird, sind sich Wissenschaftler bewusst, dass wir nicht alle Antworten in unserem Genom finden werden. Ebenso wie eine spezielle medizinische Information uns lediglich einen Teil des Gesamtbildes vermittelt, wenn wir einen Versicherungsantrag beurteilen, ist auch die Genomik lediglich ein Puzzleteil des multidisziplinären „multi-omik“-Ansatzes bei Erkrankungen¹¹.

Quellenverzeichnis

Biography.com Editors, A&E Television Networks. Aufgerufen am 7. September 2018 unter: <https://www.biography.com/people/francis-bacon-9194632>

Breastcancer.org, October 24, 2017; Study Finds 72 New Genetic Mutations Linked To Breast Cancer. Aufgerufen am 3. September 2018 unter: <https://www.breastcancer.org/research-news/72-new-genetic-mutations-linked-to-bc-found>

Genomics Education Programme, January 20, 2017; Reference Genome: Defining Human Difference. Aufgerufen am 16. August 2018 unter: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/328-reference-genome-defining-human-difference/>

HASIN, Y. et al, Genome Biology, May 5, 2017; Multi-Omics Approaches To Disease. Genome Biology 2017 18:83

HUNTER, DJ et al, NEJM, January 10, 2008; Letting The Genome Out Of The Bottle – Will We Get Our Wish? N Engl J Med 2008; 358:105-107

KRESSER, C., Why Your Genes Aren't Your Destiny, July 28, 2016. Aufgerufen am 20. September 2018 unter: <https://kresserinstitute.com/genes-arent-destiny/>

RAPAPORT, L. Reuters, June 14, 2018; Doctors Have Cost Concerns About Genetic Tests For Disease Risk. Aufgerufen am 28. August 2018 unter: <https://www.reuters.com/article/us-health-genetics-screening/doctors-have-cost-concerns-about-genetic-tests-for-disease-risk-idUSKBN1JA308>

REBBECK, TR et al, JAMA April 7, 2015: Association of Type and Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. JAMA. 2015;313(13):1347-1361

¹¹ Vgl. HASIN, Y et al., 2017

TANDY-CONNOR, S et al, Nature.com, March 22, 2018; False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Aufgerufen am 1. September 2018 unter: <https://www.nature.com/articles/gim201838>

The University of Utah, BRCA Mutation Database, Aufgerufen am 1. September 2018 unter: <http://arup.utah.edu/database/BRCA/index.php>

TOLEDO, C & SALTSMAN, K, Inside Life Science, June 11, 2012; Genetics By The Numbers. Aufgerufen am 27. August 2018 unter: <https://publications.nigms.nih.gov/insidelifescience/genetics-numbers.html>

Kontakt



Gareth Matthews
Chief Underwriter
Tel. +353 1 633-8869
gareth.matthews@hannover-re.com

Folgen Sie der Hannover Rück-Gruppe – zu der auch E+S Rück gehört – auf LinkedIn und bleiben Sie über Neuigkeiten aus der Welt der Personen-Rückversicherung auf dem Laufenden.

Dieses Dokument stellt in keiner Weise eine (steuer-)rechtliche oder sonstige professionelle Beratung dar. Obwohl E+S Rückversicherung AG sich bemüht hat, mit diesem Dokument zuverlässige, vollständige und aktuelle Informationen zu liefern, kann das Unternehmen (einschließlich aller verbundenen Unternehmen) für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der Angaben keine Haftung übernehmen. Auch sind sämtliche Schadensersatzansprüche im Zusammenhang mit Entscheidungen und Handlungen, die aufgrund dieses Dokuments vorgenommen wurden, ausgeschlossen.

© E+S Rückversicherung AG. Alle Rechte vorbehalten. e+s rück ist das eingetragene Markenzeichen von E+S Rückversicherung AG