

# Die Rolle der Genetik in der personalisierten Medizin : Chancen und Risiken

Autor(en): **Cichon, Sven**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **SuchtMagazin**

Band (Jahr): **45 (2019)**

Heft 4

PDF erstellt am: **17.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-865666>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Die Rolle der Genetik in der personalisierten Medizin: Chancen und Risiken

2019-4  
Jg. 45  
S. 4 - 9

**Die personalisierte Medizin ist eine grosse Chance, um im Sinne der PatientInnen Diagnose, Prädiktion und Therapie zu verbessern. Dies gilt momentan vor allem für monogene Erkrankungen. Bei dem rasanten Erkenntniszugewinn bei den Ursachen multifaktorieller Erkrankungen ist in Zukunft zu erwarten, dass auch hier die personalisierte Medizin sinnvoll eingesetzt werden kann. Wichtig ist, dass kompetente medizinische AnsprechpartnerInnen zur Verfügung stehen, die die PatientInnen bei der Interpretation der genetischen Biomarker-Daten begleiten.**

**SVEN CICHON**

Prof. Dr. rer. nat., Institut für Medizinische Genetik und Pathologie am Universitätsspital Basel, Departement Biomedizin der Universität Basel, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1) am Forschungszentrum Jülich, Deutschland.  
sven.cichon@unibas.ch

Die personalisierte Medizin verfolgt das Ziel, die medizinische Versorgung für jede einzelne Patientin, jeden einzelnen Patienten zu optimieren. Grundlage dafür bildet die schon lange bekannte Tatsache, dass es zwischen einzelnen Menschen gewisse genetische und biochemische Unterschiede gibt. Diese haben Einfluss auf viele individuelle Eigenschaften, wie z. B. das Aussehen, Begabungen, Krankheitsveranlagungen oder das Ansprechen auf Medikamente. In den vergangenen 15 Jahren sind zunehmend genetische Faktoren identifiziert worden, die insbesondere zu Krankheitsveranlagungen und Medikamentenwirkungen beitragen. Dieses Wissen stellt eine grosse Chance dar, um im Sinne der Patientinnen und Patienten Risikoabklärung, Diagnose und Therapie zu verbessern. Gleichzeitig erfordern ein verantwortungsvoller Umgang mit und eine seriöse Interpretation genetischer Daten ein hohes Mass an Expertise (vgl. Positionspapier der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften 2012). Genetische Untersuchungen sollten daher in jedem Falle von qualifizierten ÄrztInnen begleitet werden und die Bevölkerung und die Ratsu-

chenden umfassend über die Nutzen und Risiken aufgeklärt werden.

Bei Suchterkrankungen spielen genetische Faktoren ebenfalls eine Rolle, allerdings im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren. Im Moment spielt die personalisierte Medizin hier noch keine grosse Rolle, dies könnte sich aber in den kommenden Jahren ändern.

## **Grundsätzliches über «genetische Erkrankungen»: Monogene und multifaktorielle Erkrankungen**

In der Medizin werden zwei grosse Gruppen von «genetischen Erkrankungen» unterschieden: «monogene» und «multifaktorielle/komplexe» Erkrankungen. Viele monogene Erkrankungen sind genetisch aufgeklärt. In der Regel tragen betroffene Personen eine einzelne Genmutation, die dann eine Krankheit zur Folge hat. Diese Genmutation wird nach bestimmten Regelmässigkeiten an die Nachkommen der Person weitervererbt. In den Familien fällt eine charakteristische Häufung von Betroffenen auf. Obwohl es viele solcher monogener Erkrankungen gibt, ist jede einzelne selten (Häufigkeit in der Bevölkerung üblicherweise 1:10'000 oder weniger),

ihre Namen oft nur SpezialistInnen bekannt. Bekanntere Beispiele sind die Bluterkrankheit oder die Stoffwechselerkrankungen Mukoviszidose und Phenylketonurie.

Anders verhält es sich mit den multifaktoriellen/komplexen Erkrankungen. Diese entstehen – wie im Namen bereits angedeutet – nicht durch eine einzelne Ursache, sondern sind letztlich das Resultat einer Anhäufung vieler Risikofaktoren bei einem Menschen. Üblicherweise trägt eine betroffene Person viele genetische Risikovarianten (was es damit auf sich hat, wird nachfolgend noch erklärt), die sie von Vater und Mutter geerbt hat. Jede einzelne dieser Risikovarianten erhöht das Risiko zu erkranken nur geringfügig. Erst die Anhäufung führt zu einem deutlich erhöhten Risiko. Aber auch das alleine reicht oft nicht aus, um wirklich zu erkranken. Häufig müssen noch ungünstige Umweltbedingungen hinzukommen, damit die Zahl der Risikofaktoren eine Schwelle überschreitet und die Person erkrankt. Multifaktorielle Erkrankungen sind häufig in der Bevölkerung, ihre Prävalenz liegt oft im Prozentbereich. Dazu gehören bspw. Diabetes Typ 2, Bluthochdruck, koronare

Herzerkrankung, Schizophrenie, bipolare Störung, Depression sowie auch viele Suchterkrankungen wie die Alkohol- und Nikotinabhängigkeit.

Wie kann man sich grundsätzlich den Mechanismus der Krankheitsentstehung vorstellen? Schauen wir uns einmal das Beispiel Diabetes Typ 2 an: JedeR von uns trägt eine kleinere oder grössere Zahl von genetischen Risikovarianten für Diabetes, ist also unterschiedlich genetisch vorbelastet. Jemand, der ein höheres genetisches Risiko hat, trägt vermutlich Hunderte bis Tausende von Risikovarianten. Man stellt sich vor, dass bereits eine etwas ungesunde Ernährung und/oder moderates Übergewicht und/oder Rauchen als zusätzliche Umwelt-Risikofaktoren bei solch einer genetischen Vorbelastung ausreichen, um den Diabetes auszulösen. Eine Person, die hingegen ein geringes genetisches Risiko hat und vielleicht nur 50 Risikovarianten trägt, entwickelt den Diabetes unter den gleichen Umweltbedingungen nicht. Mit stärkeren Umwelt-Risikofaktoren (die Person ernährt sich sehr ungesund, ist fettleibig) kann aber auch hier die Schwelle überschritten werden und der Diabetes manifestiert sich.

Auch bei Suchterkrankungen stellt man sich den Mechanismus der Krankheitsentstehung ähnlich vor. So ist bspw. bei der Nikotinabhängigkeit denkbar, dass es auch dafür sehr viele genetische Risikovarianten in der Bevölkerung gibt. Trägt eine Person zufällig viele davon, so wird sie vermutlich schnell abhängig und hat grösste Schwierigkeiten, mit dem Rauchen aufzuhören. Eine Person mit relativ geringem genetischem Risiko wird demgegenüber vielleicht nicht so schnell abhängig bzw. schafft es leichter, vom Zigarettenkonsum loszukommen. Als Umweltfaktoren spielen sicherlich die Leichtigkeit des Zugangs zum Suchtmittel sowie das gesellschaftliche Umfeld eine Rolle (Wie viel wird dort geraucht? Welche Einstellung hat man dort zum Rauchen?). Aber auch die Belastung durch Stress ist ein zusätzlicher Umweltfaktor. Letztendlich entscheidet bei allen multifaktoriellen Erkrankungen die Summe der einzelnen Risikofaktoren (genetisch und nicht-genetisch), ob man erkrankt oder nicht.

Bis hierher war schon viel von «genetischen Risikofaktoren» die Rede. Was man sich darunter vorstellen kann, wird im Folgenden beschrieben:

### **Genetik, Epigenetik, Umwelt Genetik**

Im Jahr 2003 wurde das Humangenomprojekt abgeschlossen und die Erbinformation des Menschen (DNA) erstmalig komplett entschlüsselt. Das heisst, es wurde die Abfolge der etwa 3,2 Milliarden DNA-Bausteine («Buchstaben») bestimmt, die im Genom, dem Erbgut des Menschen enthalten sind. Letztlich sind es nur vier verschiedene Buchstaben, A, C, G, T (sie stehen für Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin) und deren Abfolge, in denen die gesamte Information unseres Genoms gespeichert ist. Der Name «Humangenomprojekt» war in gewisser Weise etwas missverständlich, implizierte er doch die Existenz eines einzigen menschlichen Genoms. Durch die darauffolgende Bestimmung der Genome von vielen Menschen weiss man aber, dass die DNA-Sequenz durch eine erhebliche individuelle Variabilität gekennzeichnet ist (Cichon et al. 2002). Man kann sagen, dass jeder Mensch ein einzigartiges Genom trägt. Vergleicht man zwei beliebige menschliche Genome miteinander, so stellt man zwar eine 99,9-prozentige Übereinstimmung fest, die verbleibenden 0,1 % jedoch repräsentieren etwa 3 Millionen Sequenzunterschiede. Ein Teil dieser Unterschiede muss für den genetischen Anteil individueller Variabilität verantwortlich sein, u. a. in Bezug auf Aussehen, Persönlichkeit, Begabungen, aber auch Krankheitsveranlagungen. Hierunter fallen auch die zuvor schon erwähnten genetischen Risikofaktoren für multifaktorielle Erkrankungen. Viele dieser Unterschiede haben aber vermutlich auch gar keine Konsequenz, sondern stellen einfach neutrale «Hintergrundvariabilität» dar. Insgesamt gibt es etwa 12 Millionen solcher häufiger variabler Stellen im Genom. Sie werden im Fachjargon SNPs (sprich: Snips) genannt, was für «Single Nucleotide Polymorphism» steht. Es leuchtet schnell ein, dass die Kenntnis von Sequenzvarianten, die für Krankheitsveranlagungen verantwortlich

sind, von ausserordentlichem Interesse für die biomedizinische Forschung ist. Um sie zu identifizieren, muss man die Häufigkeit dieser SNPs zwischen grossen Gruppen von PatientInnen mit einer spezifischen Diagnose und von gesunden Kontrollpersonen vergleichen. Seit etwa 10 bis 15 Jahren hat man technologisch die Möglichkeit, Millionen von solchen SNPs im gesamten Genom gleichzeitig zu untersuchen. Jeder einzelne SNP wird statistisch zwischen PatientInnen und Kontrollpersonen verglichen. Ist ein SNP in den PatientInnen deutlich häufiger vertreten als in den Kontrollpersonen, geht man davon aus, dass diese variable Stelle am Krankheitsgeschehen beteiligt ist. Man sagt dann, dass dieser SNP mit der Erkrankung assoziiert ist.

In den letzten Jahren hat man bei vielen multifaktoriellen Erkrankungen systematisch SNPs auf ihre Krankheitsbeteiligung hin untersucht. Diese Studien heissen «genomweite Assoziationsstudien» (GWAS). Je nachdem, in welchen Genen die gefundenen Risiko-SNPs liegen, können allenfalls Rückschlüsse auf die molekularen Prozesse erfolgen, die an der Krankheitsentstehung beteiligt sind. Diese Informationen sind das wichtigste Resultat aus diesen Studien, sie helfen uns die biologischen Grundlagen der Erkrankungen zu verstehen und können ein Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Medikamente oder Therapien sein.

### **Epigenetik**

In den letzten Jahren gibt es immer mehr Erkenntnisse, dass es in den verschiedenen Gewebetypen eines Menschen sowie auch in Abhängigkeit von Umweltbedingungen zu chemischen Modifikationen der Chromosomen und der DNA kommt. Dies betrifft zum einen Proteine, die an die DNA binden (sog. Histone) und zur Aufrechterhaltung der Chromosomen-Strukturen beitragen. Zum anderen können auch die Cytosin-Bausteine der DNA chemisch modifiziert werden, indem daran enzymatisch eine Methyl-Gruppe angehängt wird. Man spricht von DNA-Methylierung. Diese Veränderungen haben Auswirkungen auf das Ablesen (Expression) von Genen und wirken damit konkret



auf die biochemischen Prozesse im Körper der Person. Da der DNA-Bauplan (die DNA-Sequenz) in allen Zellen des menschlichen Körpers gleich ist, ermöglichen es erst epigenetische Veränderungen, bestimmte biochemische Prozesse gewebs- und auch entwicklungspezifisch ablaufen zu lassen. Dies ist im regulären genetischen Programm des Menschen auch so vorgesehen. Allerdings werden epigenetische Prozesse eben auch durch Umwelteinflüsse beeinflusst. Auch bei Suchterkrankungen scheinen solche Prozesse eine signifikante Rolle zu spielen (für eine Übersicht: De Sa Nogueira et al. 2018). Rauchende bspw. zeigen typische epigenetische Veränderungen, möglicherweise wird das «Suchgedächtnis» des Körpers auch über solche Prozesse beeinflusst. Auch die Ernährung, Stress und Medikamente beeinflussen die Epigenetik. In diesem Zusammenhang ist noch wichtig zu erwähnen, dass man in der Vergangenheit immer davon ausging, dass epigenetische Mus-

ter, die in einer Person angelegt wurden, in den Keimzellen (Eizellen oder Spermien) zunächst wieder gelöscht werden, so dass diese im Laufe des Lebens entstandenen epigenetischen Veränderungen nicht an die Nachkommen weitergegeben werden. Allerdings ist dies wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise (vor allem aus sog. «Modell-Organismen» wie z.B. Maus, Ratte, Wurm, Fliege, etc.), dass bestimmte epigenetische Veränderungen bei der Keimzellbildung möglicherweise doch nicht gelöscht und dann an kommende Generationen weitergegeben werden (für eine Übersicht: Cavalli & Heard 2019). Zum jetzigen Zeitpunkt kann auch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass bestimmte epigenetische Veränderungen, die ein Mensch im Laufe seines Lebens durch Umwelteinflüsse erworben hat, an nachfolgende Generationen weitergegeben werden könnten. Sollte sich dies bestätigen, so könnte dies möglicherweise auch Konsequenzen

für die Vererbung von Krankheitsrisiken in Familien haben. Zukünftig wird die Forschung hier sicherlich zu weiteren Erkenntnissen kommen.

### *Umwelt*

Vorgängig ist der Einfluss der «Umwelt» bereits mehrfach erwähnt worden. Die Umwelt wirkt sich auf unterschiedlichen genetischen Ausstattungen (gemeint damit sind vor allem die variablen Stellen in der DNA) von Personen unterschiedlich aus. Zudem hat sie Einfluss auf die Epigenetik. Spielt die Umwelt bei monogen erblichen Erkrankungen eher eine untergeordnete Rolle (die Auswirkung der verantwortlichen Genmutation sind hier einfach sehr stark und überlagern andere Einflussfaktoren weitgehend), so ist ihr Einfluss bei multifaktoriellen Erkrankungen substantiell. Weiter oben wurden mögliche Umwelteinflüsse auf die Entstehung von Diabetes Typ 2 und Nikotinabhängigkeit bereits kurz dargestellt.



Als «Umwelt» können dabei ganz unterschiedliche Einflussfaktoren betrachtet werden: Die Psyche jeder Person, das soziale Umfeld, die materielle Situation, die Ernährung etc. Wie genau diese Faktoren mit dem vorhandenen genetischen Hintergrund interagieren, welche molekularen Prozesse sich dann abspielen und letztendlich zu Veränderungen epigenetischer Muster und damit der Genexpression führen, ist momentan noch weitgehend unverstanden. Die Forschung in diesem Bereich stellt eine grosse Herausforderung dar, denn es müssen dafür genetische und epigenetische Daten, detaillierte Daten über die Umwelteinflüsse vieler Personen/PatientInnen gesammelt und ausgewertet werden. Erst viele Tausende solcher Datensätze sind oft aussagekräftig, sodass internationale Forschungsk Kooperationen nötig sind, um diese Zahlen zu erreichen. Problematisch wirkt sich häufig aus, dass nicht alle Daten auf dieselbe Art und Weise erhoben wurden und damit oft nicht ohne weiteres vergleichbar sind.

### **Personalisierte Medizin unter Berücksichtigung genetischer Daten**

Im Rahmen der personalisierten Medizin werden molekulare Daten eines Individuums erhoben und im Hinblick auf eine individualisierte Diagnostik, Prädiktion und/oder Therapie eben dieses Individuums ausgewertet.

Insbesondere bei monogenen Erkrankungen spielt die personalisierte Medizin heute bereits eine wichtige Rolle. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Erhebung genetischer Daten zu. So kann bspw. eine genetische Untersuchung die Diagnostik unterstützen, wenn eine unsichere klinische Verdachtsdiagnose vorliegt. Durch den Nachweis einer verantwortlichen Genmutation kann die Verdachtsdiagnose bestätigt werden. Die sichere Diagnose ist im ersten Schritt oft sehr wichtig, um die richtige Therapie einleiten zu können.

Bei Krebserkrankungen werden häufig genetische Daten aus dem Tumor erhoben, um eine individuell darauf

abgestimmte Therapie einleiten zu können. Geradezu als ein Paradebeispiel für die Möglichkeiten der personalisierten Medizin gilt heute der Einsatz spezifischer, Zellwachstumshemmender Medikamente (sog. PARP-Inhibitoren) bei Brustkrebs. Diese Medikamente sind nur bei den BrustkrebspatientInnen wirksam, bei denen zuvor eine Mutation in einem der beiden Gene BRCA 1 oder BRCA 2 nachgewiesen wurde (Arun et al. 2015).

Gerade auch die Medikamentenwirkung und somit auch der Therapieerfolg werden oft durch spezifische, individuelle Genvarianten beeinflusst. Viele dieser Genvarianten sind bekannt, und man weiss, welche Medikamente sie in ihrer Wirkung beeinflussen können. Kennt man bei einem Patienten, einer Patientin die vorhandenen Genvarianten, so kann man vorhersagen, welche Medikamente bei ihnen ansprechen werden und welche Dosierung empfehlenswert ist. Ein ganzer Wissenschaftszweig, die Pharmakogenetik, beschäftigt sich mit der Ent-

wicklung solcher Gentests. Häufig Anwendung finden sie bspw. schon in der Psychiatrie, wenn für eine Patientin oder einen Patienten ein geeignetes Antidepressivum oder Antipsychotikum gefunden werden soll (Müller et al. 2018). Auf diese Weise kann den PatientInnen eine Odyssee erspart bleiben, die häufig dann entsteht, wenn solche Medikamente einfach nach dem «Versuch-und-Irrtum»-Prinzip auf ihre Wirksamkeit ausgetestet werden.

### *Konsequenzen einer Genmutation für die Familie*

Ein weiterer Aspekt ist für die personalisierte Medizin wichtig: Jeder Patient, jede Patientin ist Teil einer Familie, und genetisch verwandte Personen könnten ebenfalls Träger einer bei dem Patienten relevanten Genmutation sein. Der Nachweis einer verantwortlichen Genmutation in der Familie bietet die Möglichkeit, bisher nicht betroffene Familienmitglieder auf die Anwesenheit der Mutation zu testen. Man spricht hier von prädiktiven Tests, bei denen für eine bislang nicht erkrankte Person eine Erkrankungswahrscheinlichkeit ermittelt wird. Mutationsträger, die sehr wahrscheinlich in der Zukunft erkranken werden, können dann von engmaschigen Vorsorgeuntersuchungen profitieren. Insbesondere bei erblichen Krebserkrankungen ist dies für die Familienmitglieder von grosser Relevanz. Ergeben sich erste Hinweise auf einen Ausbruch der Erkrankung, so kann sofort therapiert werden. Für solche prädiktive Tests ist gesetzlich vorgeschrieben, dass sie durch eine Fachärztin/einen Facharzt für Medizinische Genetik begleitet werden, die mit den Personen die Konsequenzen eines Gentests und die Optionen bei vorliegendem Ergebnis genau besprechen können.

### *Personalisierte Medizin bei multifaktoriellen Erkrankungen*

Je komplexer die Krankheitsursachen sind, umso schwieriger ist es momentan noch, die personalisierte Medizin sinnvoll auf der Ebene des einzelnen Patienten einzusetzen. Dies trifft im Grunde für fast alle multifaktoriellen

Erkrankungen zu. In den letzten 10 bis 15 Jahren hat die Forschung mit Hochdruck daran gearbeitet, für die Vielzahl multifaktorieller Erkrankungen mittels GWAS in der Bevölkerung häufige genetische Risikovarianten zu identifizieren. So sind bspw. mittlerweile mehr als 100 häufige Risikovarianten bekannt, die an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt sind (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Es ergaben sich bei diesen Studien hochinteressante Einblicke in die molekularen Prozesse, die dieser häufigen psychiatrischen Störung zugrunde liegen: Neben bereits vermuteten Störungen der Neurotransmission im Gehirn konnte auch gezeigt werden, dass Immunprozesse eine Rolle spielen. Diese Einblicke in die Biologie der Erkrankung können von grossem Wert für die weitere Entwicklung von neuen Therapien sein. Für die personalisierte Medizin lassen sich die Ergebnisse momentan noch nicht gut einsetzen. Das liegt vor allem daran, dass jede einzelne Risikovariante das Risiko zu erkranken nur sehr geringfügig erhöht. Eine zuverlässige Prädiktion lässt sich damit derzeit nicht machen. Aber es werden mehr und mehr Risikofaktoren entdeckt, und in Zukunft wird man Personen wahrscheinlich simultan für hunderte oder gar tausende dieser Risikovarianten testen. Es wird dann voraussichtlich möglich sein, ein deutlich erhöhtes genetisches Risiko für eine Schizophrenie zu erkennen. Die genetischen Daten einer Person werden dann bspw. darauf hinweisen, dass sie ein fünf- bis zehnfach erhöhtes Risiko hat. Man darf jedoch auch nicht vergessen, dass die genetische Veranlagung nur einen Teil der Entstehung multifaktorieller Erkrankungen erklärt. Schizophrenie z. B. hat eine «Heritabilität» (das ist salopp gesagt der Anteil der Erkrankung, der genetisch beeinflusst ist) von 60-80 %. Das bedeutet: Selbst wenn man alle genetischen Risikofaktoren kennen würde, die zur Schizophrenie beitragen, und diese bei einer Person testen würde, so könnte man dennoch nicht mit Sicherheit vorhersagen, ob diese Person im Laufe des Lebens eine Schizophrenie entwickeln wird oder nicht. Denn die

restlichen 20-40 % werden durch Umweltfaktoren (soziales Umfeld, persönliche Lebenssituation und Lebenserfahrungen etc.) beeinflusst, die momentan noch nicht umfassend bekannt sind und zudem nicht einfach quantitativ in Modelle zur Prädiktion zu integrieren sind. Man könnte aber schon eine Aussage darüber treffen, wie stark erhöht das Risiko zu erkranken ist.

Neben den häufigen genetischen Risikofaktoren gibt es bei der Schizophrenie auch relativ seltene, die aber das Erkrankungsrisiko bei den Trägern gleich deutlich erhöhen. Dies sind meistens Verluste oder Verdopplungen von grösseren DNA-Stücken mitsamt der darin gelegenen Gene (z. B. Stefansson et al. 2008).

Derzeit überlegen internationale Konsortien, wie man die bekannten genetischen Risikofaktoren am sinnvollsten für die personalisierte Medizin nutzen kann. Ihren grössten Nutzen werden genetische Tests wahrscheinlich zukünftig haben, um bei bereits «psychisch erkrankten» PatientInnen zu erkennen, um welche Störung es sich jeweils genau handelt und welche Therapien vermutlich am besten helfen werden. Dies wäre ein enormer Fortschritt gegenüber dem Status quo.

Bei Suchterkrankungen zeichnet sich momentan ein ähnliches Bild ab. So werden bei vielen dieser Erkrankungen derzeit genetische Risikofaktoren mittels GWAS identifiziert, u. a. bei Alkoholabhängigkeit (vgl. dazu den Beitrag von Preuss et al. in dieser Ausgabe) oder bei Nikotinabhängigkeit (z. B. Liu et al. 2019). Auch hier muss sich noch zeigen, wie man die Daten im Rahmen der personalisierten Medizin zum Vorteil für das Individuum einsetzen kann. Würde es Sinn machen, z. B. Heranwachsende auf ihr Risiko für Suchterkrankungen zu testen? Wie wäre es, wenn jemand ein deutlich erhöhtes Risiko für Alkoholabhängigkeit hätte? Allenfalls könnte es Sinn machen, diese Information präventiv zu nutzen (vgl. dazu den Beitrag von Lätsch in dieser Ausgabe). Aber wie kann man mit dieser hochsensiblen Information umgehen und sicherstellen, dass sie nicht in falsche Hände gerät und der Per-

son lebenslang zum Nachteil gereicht? Diese Frage ist eine der Herausforderungen der personalisierten Medizin bei multifaktoriellen Erkrankungen, die nachfolgend noch thematisiert werden.

### Herausforderungen der personalisierten Medizin

Obwohl der Wissenszuwachs in der personalisierten Medizin rasant ist, wissen wir noch immer viel zu wenig über die genetischen Grundlagen vieler Erkrankungen. Zudem sind die genetischen Mechanismen, die am Werke sind, nicht trivial und erfordern in der Bevölkerung wie auch bei Ärztinnen und Ärzten den Erwerb entsprechender Kenntnisse, um sie zu verstehen. Der vorliegende Artikel will hierzu einen Beitrag leisten.

Gerade vor dem Hintergrund der grossen Bedeutung der medizinischen Genetik für die personalisierte Medizin sollte dieses medizinische Fach gestärkt und auch in der universitären Ausbildung stärker unterstützt werden. Es braucht mehr ÄrztInnen, die eine Expertise zur genetischen Analyse und zur genetischen Beratung besitzen. Sie müssen dieses Wissen auch mit den zum Teil hochkomplexen medizinischen Kenntnissen ihres Spezialbereichs verknüpfen. Sie sollten ratsuchenden Personen mit persönlichen genetischen Daten helfen können, die Daten richtig einzuordnen, und sie bei nachfolgenden Entscheidungen unterstützen.

Es ist wichtig, Fehlentwicklungen in dem Feld zu vermeiden. So gibt es bspw. momentan bereits eine Reihe von frei zugänglichen genetischen Tests (die also nicht in Absprache mit einem Arzt durchgeführt werden), deren wissenschaftliche Grundlagen und Nutzen zweifelhaft sind. Diese beziehen sich zwar grösstenteils noch auf relativ harm-

lose Eigenschaften (ethnischer Hintergrund, «Stoffwechselltyp», «Sport-Trainingstyp» etc.), aber auch bei manchen solcher Tests werden ganz unterschiedliche genetische Varianten bestimmt und damit bereits zum Teil Aussagen zu bestimmten Erkrankungswahrscheinlichkeiten gemacht, die entweder wissenschaftlich schlecht untermauert sind oder von der getesteten Person in ihrer Bedeutung nicht richtig eingeordnet werden können.

Sehr wichtig ist ein verantwortungsvoller Umgang mit individuellen genetischen oder Biomarker-Daten, die im Rahmen der personalisierten Medizin erhoben werden. Noch wird die personalisierte Medizin vornehmlich bei bereits Erkrankten eingesetzt. Zukünftig kann man sich aber vorstellen, dass vermehrt auch Aussagen über Erkrankungsrisiken gemacht werden. Wie kann gewährleistet werden, dass Personen mit erhöhtem Risiko für bspw. psychiatrische Störungen, Krebserkrankungen oder Suchterkrankungen nicht diskriminiert werden oder Nachteile in ihrem beruflichen oder sozialen Umfeld erfahren? Es muss sichergestellt werden, dass solche sensiblen Informationen gut geschützt sind. Ein verantwortungsvoller Umgang mit den Daten erfordert eine intensive Diskussion der rechtlichen, sozialen und ethischen Aspekte in der Bevölkerung.

Wie kann gewährleistet werden, dass die personalisierte Medizin durch das Gesundheitssystem finanzierbar bleibt? Im Idealfall sollte die personalisierte Medizin natürlich helfen, Kosten einzusparen, weil die Zahl kostspieliger Fehlversuche in der individuellen Therapie reduziert wird. Im Moment ist aber schwierig einzuschätzen, wie sich die Kosten langfristig entwickeln werden.

### Literatur

- Arun, B./Akar, U./Gutierrez-Barrera, A.M. et al. (2015): The PARP inhibitor AZD2281 (Olaparib) induces autophagy/mitophagy in BRCA1 and BRCA2 mutant breast cancer cells. *International Journal of Oncology* 47: 262-268.
- Cavalli, G./Heard, E. (2019): Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 571: 489-499.
- Cichon, S./Freudenberg, J./Nöthen, M.M./Propping, P. (2002): Variabilität im menschlichen Genom. *Deutsches Ärzteblatt* 99(46): 3091-3101.
- De Sa Nogueira, D./Merienne, K./Befort, K. (2018): Neuroepigenetics and addictive behaviors: Where do we stand? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://tinyurl.com/y38hzazf>, Zugriff 06.08.2019.
- Liu, M./Jiang, Y./Wedow, R. et al. (2019): Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics* 51(2): 237-244.
- Müller, D.J./Brandl, E.J./Degenhardt, F. et al. (2018): Pharmakogenetik in der Psychiatrie: Eine Standortbestimmung. *Der Nervenarzt* 89(3): 290-299.
- SAMW – Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (2012): Potential und Grenzen der «Individualisierten Medizin». <https://tinyurl.com/yycksenn>, Zugriff 06.08.2019.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511: 421-427.
- Stefansson, H./Rujescu, D./Cichon, S. et al. (2008): Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455: 232-236.





