



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Genetik: Schlagzeilen in der Genetik 2013

Niedrist, Dunja

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2014.01786>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-232700>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Niedrist, Dunja (2014). Genetik: Schlagzeilen in der Genetik 2013. Swiss Medical Forum, 14(1-2):13-14.

DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2014.01786>

Schlagzeilen in der Genetik 2013

Dunja Niedrist

Institut für medizinische Genetik, Universität Zürich

«Ich bin Trägerin eines defekten Gens» («Blick» am 14. Mai 2013)

Im Mai 2013 liess Angelina Jolie die Bombe platzen und löste damit eine weltweite Diskussion aus. Wir sahen in genetischen Sprechstunden vermehrt Frauen mit der Frage nach ihrem persönlichen Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, und mit der Frage nach dem Gentest. Die Frauen kamen in der Regel nicht, weil sie zur Fangemeinde von Frau Jolie gehörten, sondern weil sie sich schon lange Gedanken gemacht hatten und die Angst bisher einfach unterdrücken konnten. Mit Frau Jolie wurde das Thema aber wieder aktuell, und die Frauen wandten sich nun endlich mit ihren Fragen an einen Arzt. Das Mammakarzinom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen überhaupt, und es wird geschätzt, dass das durchschnittliche Risiko für eine Frau ca. 1:10 beträgt, irgendwann im Lauf des Lebens daran zu erkranken. In den allermeisten Fällen tritt der Brustkrebs sporadisch auf, und nur in 5–10% der Fälle besteht eine familiäre Veranlagung. Liegt eine familiäre Veranlagung vor, zeigt sich der Brustkrebs meist früh (vor Einsetzen der Menopause), tritt beidseitig auf oder betrifft auch männliche Familienmitglieder. Etwa in der Hälfte der erblichen Fälle, also bei 5% aller Brustkrebserkrankungen, liegt der Erkrankung eine Mutation in einem sogenannten «Hauptgen» zugrunde, das meist autosomal-dominant vererbt wird.

Die zwei wichtigsten Hauptgene, die beim Brustkrebs bis anhin identifiziert wurden, sind die Tumorsuppressor-Gene BRCA1 und BRCA2. Mutationen im BRCA1-Gen führen bei Frauen neben Brust- auch zu Eierstockkrebs und bei Männern zu Prostatakrebs. Mutationen im BRCA2-Gen führen zu Brustkrebs bei beiden Geschlechtern, zu Eierstock-, Prostata-, Pankreas-, Gallenblasen- und Magenkrebs und zum Melanom. Mutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen werden autosomal-dominant vererbt. Hier ist jedoch wichtig anzufügen, dass die Penetranz von Mutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen nicht komplett ist: Lediglich 85–90% der Mutations-träger entwickeln tatsächlich einen Krebs, 10–15% der Träger einer krankheitsverursachenden Mutation entwickeln keine Krankheitszeichen.

Neben den Tumorsuppressorgenen wie BRCA1 und BRCA2 spielen bei der familiären Veranlagung für Brustkrebs auch modifizierende Gene (zum Beispiel Polymorphismen im Androgenrezeptor) und Umwelteinflüsse (Schwangerschaften, Stillen, Hormontherapien) eine wichtige Rolle.

Laut Pressemitteilungen ist die Mutter von Frau Jolie in jungen Jahren an Eierstockkrebs erkrankt und verstor-

ben. Eine genetische Testung der BRCA-Gene soll bei ihr eine pathogene Mutation nachgewiesen haben. Bei Frau Jolie sei nun dieselbe Mutation nachgewiesen worden. Sie liess aus diesem Grund eine Mastektomie durchführen und plant eine Ovariectomie. Eine genetische Testung wird, wie in der Familie Jolie beschrieben, üblicherweise zuerst bei einem betroffenen Familienmitglied (Indexpatient) durchgeführt. Bei diesem wird die familiärentypische Mutation identifiziert, bevor den bislang asymptomatischen Personen aus der Familie ein aussagekräftiger Gentest angeboten werden kann; diese Personen können sich nach einer genetischen Beratung (obligatorisch laut GUMG) informiert für oder gegen die Testung und entsprechende Vorsorge- resp. Früherkennungsmassnahmen entscheiden.

«Trisomie 21, verlässliche Pränataltests aus mütterlichem Blut» («NZZ» am 13. Juni 2013)

Ein Test auf Trisomie 21 mit dem Blut der Schwangeren: Diese Schlagzeilen waren 2013 in vielen Tageszeitungen zu lesen. Den schwangeren Frauen können immer mehr pränatale Testverfahren angeboten werden, und die Paare stehen vor der Qual der Wahl. Sie wünschen sich natürlich ein gesundes Kind. Ungeachtet dessen haben 2–3% der neugeborenen Kinder eine schwere körperliche und/oder geistige Behinderung. Mit dem Alter der Frau steigt das Risiko für eine Trisomie beim Kind. Das Risiko für eine 35-jährige Frau, ein Kind mit einer Trisomie 21 lebend zu gebären, beträgt 1:385. Dieses Risiko steigt nach dem 35. Lebensjahr exponentiell an und beträgt für eine 40-Jährige bereits 1:110 oder knapp 1%.

Im Jahr 2013 konnten sich werdende Eltern neu für einen nichtinvasiven Test zur Detektion einer Chromosomenanomalie beim Kind aus dem Blut der Mutter entscheiden. Die nicht unerheblichen Kosten der Untersuchung gehen zu Lasten des Paares.

Vorgeburtlich stehen werdenden Eltern nichtinvasive Methoden wie das Ersttrimesterscreening (ETT-Screening), Ultraschalluntersuchungen und der DNA-Test aus mütterlichem Blut sowie invasive Methoden wie die Chorionzottenbiopsie und die Fruchtwasseruntersuchung zur Verfügung. Wenn keine invasive Diagnostik erwünscht ist, ist es möglich, zunächst ein Ersttrimesterscreening durchführen zu lassen. Durch die Messung der fetalen Nackentransparenz in der 12.–14. Schwangerschaftswoche (SSW) und Hormonbestimmungen im mütterlichen Blut können indirekt Hinweise auf das



Dunja Niedrist

Die Autorin hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Vorliegen einer Chromosomenanomalie beim Kind errechnet werden. Eine erweiterte Nackentransparenz kann zusätzlich auch Hinweise auf eine nichtchromosomale Erkrankung beim Kind geben, als Beispiel für eine monogene Erkrankung sei hier das Noonan-Syndrom und als Beispiel für eine angeborene Fehlbildung ein Herzfehler zu erwähnen. Falls also nach auffälligem ETT-Screening keine Chromosomenanomalie beim Kind gefunden wird, sollten mit den Eltern weitere differentialdiagnostische Möglichkeiten besprochen und möglicherweise abgeklärt werden. Die Kosten für ein ETT-Screening belaufen sich auf ca. 150 CHF und werden unter Umständen von der Krankenversicherung übernommen.

Die Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft können Hinweise auf eine Behinderung beim Kind geben, zum Beispiel wenn ein Wachstumsrückstand, eine Gebärmutterauffälligkeit, ein Hydrops, eine auffällige Fruchtwassermenge oder später in der Schwangerschaft eine Fehlbildung beim Kind selbst entdeckt wird. Ultraschalluntersuchungen bergen kein heute bekanntes Risiko für das Kind.

Beim DNA-Test aus mütterlichem Blut werden minimale Spuren kindlicher DNA aus mütterlichem Blut auf mögliche numerische Chromosomenanomalien des Fetus untersucht. Die Analysedauer beträgt etwa zwei Wochen. Die Genauigkeit dieses Tests ist für Trisomie 21 grösser als 95%, für andere numerische Chromosomenstörungen ist die Genauigkeit nicht abschliessend

geklärt. Nichtchromosomale Erkrankungen werden nicht erkannt. Die Kosten für den DNA-Test aus mütterlichem Blut belaufen sich auf 950–1500 CHF und werden von der Krankenversicherung nicht übernommen. Allen nichtinvasiven Methoden ist jedoch gemeinsam, dass ein sicherer Ausschluss oder Nachweis einer Chromosomenanomalie durch sie nicht möglich ist.

Eine vorgeburtliche Chromosomenanalyse zum Nachweis resp. Ausschluss einer Chromosomenanomalie beim Fetus kann durch eine Chorionzottenbiopsie ca. ab der 11+ SSW oder eine Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese) ca. ab der 15+ SSW durchgeführt werden. Bei Risikoschwangerschaften sind diese Untersuchungen Pflichtleistungen der Grundversicherung. Es besteht ein relativ geringes Risiko (ca. 0,5–1%), dass es durch die Materialentnahme zu einer Fehlgeburt kommt. Zusammenfassend ist der DNA-Test im Blut der Schwangeren als Risikoeinschätzung für eine der häufigen numerischen Chromosomenaberrationen sehr interessant, aber zurzeit leider noch nicht diagnostisch. Der DNA-Test ersetzt auf keinen Fall sorgfältig durchgeführte Ultraschalluntersuchungen.

Korrespondenz:

Dr. med. Dunja Niedrist
 Institut für medizinische Genetik
 Wagistrasse 12
 CH-8952 Schlieren
[niedrist\[at\]medgen.uzh.ch](mailto:niedrist[at]medgen.uzh.ch)