

# Focus

November 2013

**Grundzüge der Genetik**  
bei der Risikoprüfung in der  
Lebensversicherung



Alle Rechte vorbehalten. Weitergabe und Vervielfältigung dieser Publikation oder von Teilen daraus sind ohne die ausdrückliche Genehmigung des Herausgebers nicht gestattet. SCOR ist nach Kräften bemüht, für die Richtigkeit der zur Verfügung gestellten Informationen zu sorgen. Eine Haftung im Fall von ungenauen, unrichtigen oder unvollständigen Informationen ist jedoch ausgeschlossen.

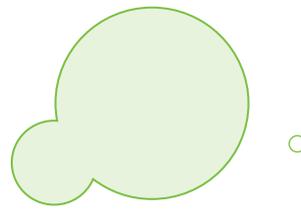
Bildnachweis © Thinkstock.

The page features several decorative elements: a small green circle at the top left, a larger green circle on the left side, and a cluster of colorful puzzle pieces (green, purple, blue, yellow) at the bottom left. The right side of the page has a green curved border.

# Inhalt

Vorstellung	4
Einführung	7
• Kapitel 1	8
Grundlegende Konzepte	8
• Kapitel 2	14
Genetik und ihre Bedeutung für Gesundheit und Krankheit	14
• Kapitel 3	17
Gentest	17
• Kapitel 4	19
Gentherapie	19
• Kapitel 5	20
Auswirkungen auf die Versicherungsmedizin	20
Schlussfolgerung	23
Glossar genetischer fachtermini	24

# Vorstellung



## F&E Zentrum für Medizinische Risiko- und Leistungsprüfung

Eine Möglichkeit für Versicherer Risiken entscheidend zu kontrollieren, ist die Auswahl der Antragssteller. Unser F&E Zentrum für medizinische Risiko- und Leistungsprüfung leitet unsere Risikoselektion und Akzeptanzpolitik und stellt ihre Umsetzung in allen Geschäftsbereichen der SCOR Global Life sicher. Des Weiteren verfolgt das F&E Zentrum medizinische Entdeckungen und Fortschritte sehr aufmerksam und schätzt deren Auswirkungen auf die Versicherungsbranche ein. Es führt Analysen zu Schadenursachen und -umständen durch und überprüft die Einhaltung von Einschätzungsrichtlinien.

### Doktor John Ifor Evans

Doktor John Ifor Evans ist Kardiologe und ehemaliger Attaché Consultant (Belegarzt mit öffentlichen Sprechstunden) der Pariser Krankenhäuser (Hôpitaux de Paris) und Partner der Ärztegemeinschaft Groupe Médical Masséna in Paris. Er absolvierte sein M.B. B.Ch. an der Welsh National School of Medicine (Cardiff, UK). Er ist assoziiertes Mitglied der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und Vollmitglied der Französischen Gesellschaft für Kardiologie. Er stieß im Jahre 1993 zu SCOR Global Life als Medizinischer Leiter der Gesellschaft (Associate Medical Director) und ist assoziiertes Mitglied sowohl der American Academy of Insurance Medicine (Amerikanischen Akademie für Versicherungsmedizin) als auch der der Association des Médecins Conseils en Assurance des Personnes (Vereinigung der französischen Vertrauensärzte für die Personenversicherung) seit 1997.

SCOR Global Life und die Assmann-Stiftung für Prävention initiierten im Jahre 2006 eine langjährige Kooperation im Bereich der Herz- und Gefäßkrankheiten. Diese Zusammenarbeit sollte die besondere Risikoselektions-Expertise von SCOR im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen stärken, insbesondere durch einen evidenzbasierten Rechner für kardiovaskuläre Risikofaktoren anhand einer Analyse der PROCAM-Studie; das geistige Eigentum der wissenschaftlichen Daten, die in diesen Rechner eingeflossen sind, steht Herrn Professor Assmann als Studienleiter von PROCAM zu. Diese Partnerschaft dient ebenfalls der Förderung weiterer wissenschaftlicher Projekte, wie beispielsweise der Redaktion dieser Broschüre über die Grundlagen der Genetik für Lebensversicherungs-Underwriter.

# ASSMANN

Stiftung für Prävention

„Vorbeugen ist besser als heilen“. Der Förderung der Forschung und der Aufklärung der Öffentlichkeit im Bereich der Prävention hat sich die Assmann-Stiftung zum Ziel gesetzt. Prävention und Gesundheitsförderung verbessern Gesundheit, Lebensqualität, Mobilität und Leistungsfähigkeit der Menschen. Durch die Entdeckung von Frühstadien einer Erkrankung, z. B. durch Gesundheits-Check-ups, Herzinfarkt-Tests oder andere Vorsorgeuntersuchungen sowie durch Frühtherapie kann die Lebenserwartung bei vielen Menschen erheblich verlängert werden.

## Professor Assmann

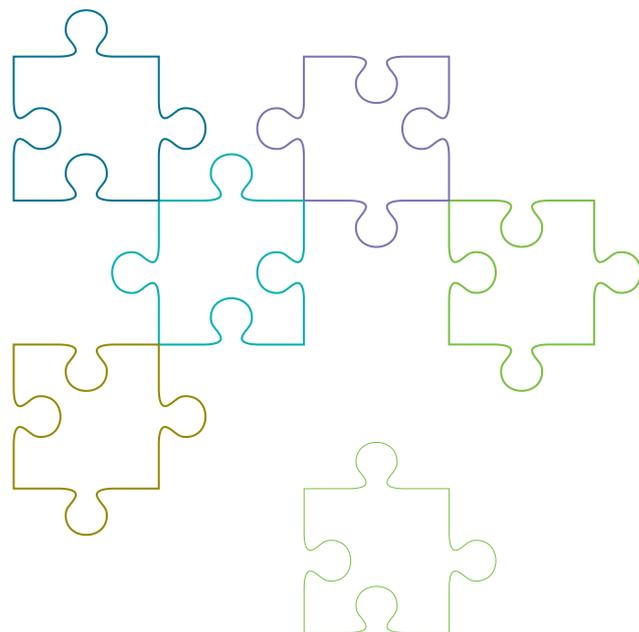
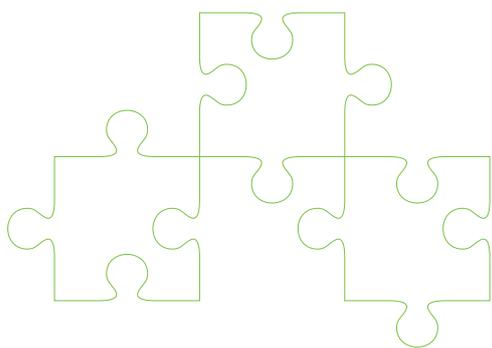
Professor Assmann ist der Vorstandsvorsitzende der Assmann-Stiftung für Prävention. Er ist Absolvent des Royal College of Physicians, Mitglied der Leopoldina, Exekutivdirektor der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (Internationalen Arbeitsgruppe für die Verhütung der koronaren Herzerkrankung) und Ehrenmitglied der Amerikanischen Ärztevereinigung (American Association of Physicians). Professor Assmann ist zudem Ehrenmitglied der Atherosclerosis Society (Atherosklerose-Gesellschaft) in der der Türkei und Polen und Vizevorsitzender der European Society of Cardiovascular Prevention (Europäischen Gesellschaft für kardiovaskuläre Prävention). Weitere bedeutende ärztliche und wissenschaftliche Mandate, die ihm übertragen wurden, lauten Vorsitz der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung, Vorsitz der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (Internationalen Arbeitsgruppe für die Verhütung der koronaren Herzerkrankung) und Vorsitz der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin. Professor Assmann promovierte in Medizin an der Universität Düsseldorf. Seine postdoktorale Ausbildung beinhaltete drei Jahre Arbeit mit Donald Fredrickson am Amerikanischen Herz- und Lungen-Institut (National Heart and Lung Institute), Bethesda. 1977 wurde Professor Assmann zum Leiter des Zentrallabors der Universität Münster in Deutschland und später zum Leiter des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin sowie des Instituts für Arterioskleroseforschung der Universität Münster ernannt. Professor Assmann ist zudem Studienleiter der im Jahre 1979 initiierten Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM). Die PROCAM-Studie ist die europaweit größte prospektive Studie zur Beurteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren mit bislang über 50.000 Studienteilnehmern. Professor Assmanns maßgebende Forschungsschwerpunkte sind Lipoproteine, Fett-Transport und -Stoffwechsel, medizinische Genetik, Biotechnologien, akademische, industrielle und epidemiologische Aspekte der Atherosklerose. Im Zuge seiner Karriere erhielt Professor Gerd Assmann zahlreiche akademische Ehrungen, darunter den Heinrich-Wieland-Preis, den Morgagni-Preis und den Preis für herausragende Leistungen für seine Beiträge zur Atheroskleroseforschung im Rahmen des Internationalen Symposiums der International Atherosclerosis Society. Professor Assmann publizierte insgesamt über 1.000 Forschungsartikel und Berichte in medizinischen Fachzeitschriften.

### Professor Paul Cullen

Professor Paul Cullen ist Facharzt für Innere Medizin und Klinische Chemie. Er promovierte in Medizin am University College in Dublin im Jahre 1983. Nach kürzeren Aufenthalten an der Medizinischen Hochschule in Hannover, Deutschland und am Hammersmith Hospital in London stieß er 1992 zum Institut für Arterioskleroseforschung der Universität Münster. Seitdem konzentriert sich seine Forschung auf die Entstehung von Makrophagen-Schaumzellen und die Regulierung der Genexpression im Zuge dieses Prozesses. Zuvor hatte Professor Cullen eine Forschungsgruppe am Institut für Arterioskleroseforschung geleitet. Zudem war er Gründer und Vorstandsvorsitzender der Ogham GmbH, einer auf die Entwicklung von DNA-Arrays für medizinische Diagnosen spezialisierten Firma. Derzeit ist Professor Cullen der Leiter eines privaten Diagnostiklabors.

### Professor Udo Seedorf

Professor Udo Seedorf ist Kuratoriumsmitglied der Assmann-Stiftung für Prävention. Er studierte Biochemie und promovierte an der Universität Konstanz in Deutschland. Anschließend diente er als Forschungsbeauftragter an der Harvard Medical School in Boston, USA, und als Senior-Wissenschaftler am Institut für Arterioskleroseforschung der Universität Münster in Deutschland. 2004 wurde er zum Professor für Molekularbiologie und Biochemie an der Universitätsklinik von Hamburg-Eppendorf in Deutschland ernannt. 2006 wurde er zum Leiter einer Forschungsgruppe am Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung der Universität Münster ernannt. Im Laufe seiner Karriere hat sich Professor Seedorf mit dem Studium mendelscher und komplexer genetischer Erkrankungen des Stoffwechsels und der Risikofaktoren von Herzerkrankungen befasst. Professor Seedorf wirkte mit an genomweiten Assoziationsstudien und genomweiten sogenannten Quantitative Trait Locus (QTL) -Analysen von koronaren Herzkrankheiten und Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes, Hypertonie, Body mass index (BMI), Blutfett-, Lipoprotein (a)- und Biomarker-Spiegeln (z. B. von Homocystein, der ein bekannter Risikofaktor für Herz- und Gefäßerkrankungen ist) mit. Professor Seedorf ist Mitglied des Steuerungsausschusses der PROCARDIS-Studie und wirkte an der PROCAM-Studie mit.



# Einführung

Wenn die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts als „Ära der Physik“ gilt, so kann die zweite Hälfte als die „Ära der Biologie“ bezeichnet werden. Alle Lebewesen setzen sich aus Zellen zusammen und seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Entdeckungen im Zusammenhang mit der Zusammensetzung von Zellen auf molekularer Ebene gemacht und damit, wie diese Moleküle über ein ganzes Leben hinweg miteinander interagieren.

Die vielleicht bedeutendste Entdeckung dieser Zeit war die Enträtselung der Struktur der Desoxyribonukleinsäure (DNA), auch bekannt als das „Molekül des Lebens“. Seitdem haben die Genetik und verwandte Disziplinen wie zum Beispiel die „Gentechnik“ und das „Klonen“ Einzug in die Populärkultur gehalten und solche Begriffe werden oftmals leichtfertig in den Medien sowie auch im allgemeinen Sprachgebrauch verwendet, ohne dass man auf wissenschaftliche Genauigkeit bedacht wäre. Das Ergebnis dieser Tatsache ist, dass die Öffentlichkeit oft nur über ein sehr beschränktes Wissen im Bereich der Genetik verfügt und eher dazu tendiert, Genetik mit etwas Mysteriösem, Schicksalhafterem zu assoziieren.

Mit dieser Broschüre wird die Absicht verfolgt, dem Leser eine einfache Einführung in die Themenbereiche Gene und genetische Prozesse bei Menschen an die Hand zu geben sowie einen Einblick davon zu vermitteln, welche Implikationen dieses sich rasch weiterentwickelnde Wissenschaftsgebiet für die Versicherungsbranche haben könnte. Wir hoffen, dass es uns gelingen wird, Antworten auf die folgenden Fragen zu geben:

- *Was bedeutet „Vererbung“ und was sind eigentlich Gene? Wie wirken sich Gene auf uns aus? Legen meine Gene mein Schicksal fest? Was bedeutet es, wenn man sagt, dass jemand, der an einer bestimmten Krankheit leidet „ein bestimmtes Gen trägt“? Wenn ich das für eine bestimmte Krankheit typische „Gen trage“, bedeutet das, dass ich mit Sicherheit an dieser Krankheit erkranken werde? Wie werden Gentests verwendet und sind sie dafür geeignet, häufig auftretende Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall zu prognostizieren? Wenn mein genetisch bedingtes Risiko, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken groß ist, gibt es dann irgendetwas, das ich unternehmen könnte, um dieses Risiko zu verringern?*
- *Und in Bezug auf die Versicherungsbranche: Wären Gentests nützlich für das Abschließen von Versicherungen? Und, falls ja, sollte dies erlaubt sein? Sollten Menschen, die wissen, dass sie ein genetisches Risiko tragen, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken, verpflichtet sein, dieses Risiko offen zu legen, bevor sie eine Versicherungspolice abschließen? Wie sehen die aktuell gültigen Regelungen zu Gentests in der Versicherungsmedizin aus?*

Ein wichtiger Aspekt auf diesem Gebiet ist die „genetische Sonderstellung“, ein Konzept, nach dem genetische Informationen ihrer Natur nach einzigartig sind, mit denen man auf eine andere Art und Weise umgehen muss als mit anderen Formen personenbezogener oder medizinischer Daten. Die Genomik wendet bei der Risikoprognose eine neue Technologie an, erbringt jedoch nicht notwendigerweise Informationen, die sich grundlegend von anderen Prädiktoren unterscheiden, wie sie gewöhnlich im Bereich des Gesundheitswesens verwendet werden. Mit dieser Broschüre möchten wir einen Großteil des Rätsels auflösen, welches das Gebiet der Genetik gegenwärtig umgibt und den Lesern deutlich machen, dass sich Gentests gar nicht so sehr von biochemischen Tests, Röntgenuntersuchungen oder anderen Formen der medizinischen Diagnose, die es schon seit langer Zeit gibt, unterscheiden.

# Kapitel 1

## Grundlegende Konzepte

A

### Vererbung

Lassen Sie uns mit dem ganz Offensichtlichen beginnen: In der Welt der Lebewesen ähneln Nachkommen ihren Eltern. Dies beruht auf zweierlei Tatsachen. Zum einen gehören die Nachkommen sowohl zur gleichen Spezies als auch zur gleichen Rasse wie ihre Eltern: Wenn sich ein männlicher und ein weiblicher Cocker-Spaniel paaren, werden die Welpen immer Cocker-Spaniel-Welpen sein. Zum zweiten tendieren Nachkommen innerhalb dieser Spezies und Rasse dazu, zahlreiche Merkmale ihrer Eltern aufzuweisen: Wenn Ihre Mutter und Ihr Vater überdurchschnittlich groß sind, ist es wahrscheinlich, dass auch Sie überdurchschnittlich groß sind. Diesen Prozess der Übertragung spezifischer Merkmale von Eltern auf ihre Nachkommen bezeichnet man als Vererbung.

Seit Beginn der Zivilisation wurden Erfahrungen in der Vererbungslehre gemacht, die die Grundlage der selektiven Zucht bildete, die zur Entwicklung von Nutzpflanzen und domestizierten Tieren führte. Es dauerte jedoch noch bis in die Mitte des neunzehnten Jahrhunderts bis Charles Darwin sein Werk „Über die Entstehung der Arten“ veröffentlichte, in dem die Übertragung variabler Faktoren von einer Generation auf die nächste detailliert beschrieben wurde. Darwin war der Meinung, dass sich alle Spezies aus einem gemeinsamen Vorfahren durch natürliche Selektion der bestangepassten Individuen entwickelten.

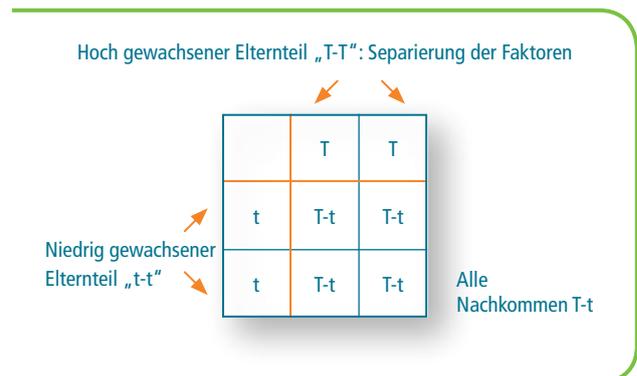
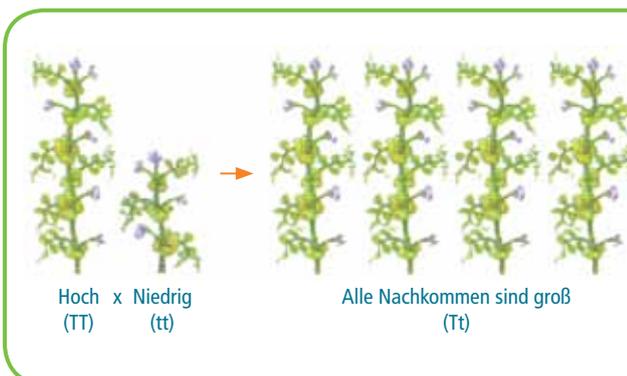
Von Darwins Schriften inspiriert, formulierte ein Augustinermonch namens Gregor Mendel mehrere grundlegende Prinzipien der Vererbung auf der Basis einer Reihe von Pflanzenzuchtexperimenten, die er im Garten seines Klosters in Brno (Tschechien) durchführte. Mit der Geduld, die wohl nur ein Mönch aufbringen kann, nahm Mendel die akribische, manuelle Kreuzbestäubung mehrerer

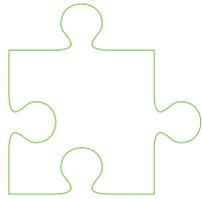
Varianten der gewöhnlichen Gartenerbse vor, sammelte und kultivierte dann diese hybriden Samen und die der folgenden Generation.

Dabei machte Mendel zahlreiche fundamentale Beobachtungen in Bezug auf die Vererbung. Er stellte fest, dass jedes Individuum zwei Faktoren für jede beobachtete physische Eigenschaft in sich trägt und dass die „mütterliche“ und die „väterliche“ Pflanze jeweils einen dieser beiden Faktoren auf das „Kind“ überträgt. Oder, um es anders auszudrücken: Die Merkmale trennen sich, um die Keimzellen zu bilden. Bei der Befruchtung wird von beiden Eltern je 1 Merkmal vererbt. Daher tragen die Nachkommen zwei Merkmale für jede Eigenschaft. Als Mendel zum Beispiel reinrassige, große Erbsenpflanzen mit reinrassigen, kleinen Erbsenpflanzen kreuzte, beobachtete er, dass alle „Nachkommen“ dieser Pflanzen große Pflanzen waren. Er zog daraus die Schlussfolgerung, dass es für die Eigenschaft GRÖÖÖ ein Merkmal gibt, das einen Code für hochgewachsene Pflanzen darstellt und einen Code für kleine Pflanzen und dass die Nachkommen eindeutig einen Faktor von beiden Elternpflanzen geerbt hatten. Er beobachtete des Weiteren, dass bei Mischung mehrerer Merkmale der Faktor für große Pflanzen gegenüber dem für kleine Pflanzen dominant war, so dass alle Nachwuchspflanzen der ersten Generation HOCH gewachsen waren.

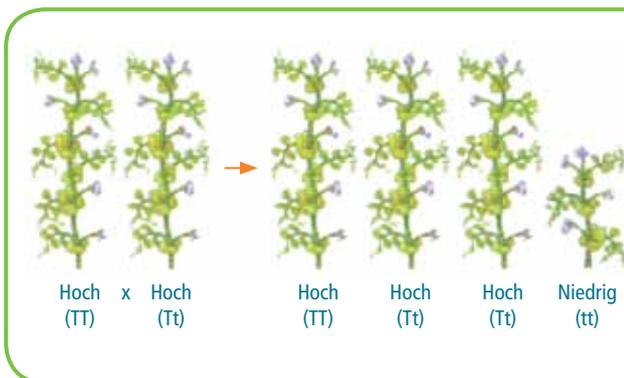
Um diese Beobachtungen zu vereinfachen, verwenden Genetiker heute den ersten Buchstaben des dominanten Merkmals. So ist zum Beispiel, wenn die Größe das dominante Merkmal für hochgewachsene Pflanzen ist, der Großbuchstabe „T“ („T“ für englisch tall) die für dieses Merkmal verwendete Abkürzung, während der Kleinbuchstabe „t“ (rezessiv) für das Merkmal für niedrig gewachsene Pflanzen steht. Auf diese Weise können wir die drei grundlegenden Mendelschen Vererbungsgesetze mit einer gewissen Einfachheit beschreiben.

Das erste Mendelsche Gesetz besagt, dass die Kreuzung reinrassiger großer Erbsenpflanzen (T-T) und reinrassiger kleiner Erbsenpflanzen (t-t) dazu führt, dass alle Nachfolgpflanzen, den Faktor T von dem einen und den Faktor t von dem anderen Elternteil erben, so dass sie alle einen Größencode T-t aufweisen und somit alle großgewachsen sind (Phänotyp), da T der dominante Faktor ist.





Das zweite Mendelsche Gesetz beruht auf der Beobachtung, dass wenn zwei Hybride der ersten Generation gekreuzt werden (zwei Pflanzen mit dem Phänotyp „hochgewachsen“ und dem Genotyp „T-t“) die Nachkommen sowohl groß als auch klein sein können, wodurch nachgewiesen ist, dass der Faktor für die Eigenschaft „klein“ bei diesen Pflanzen der zweiten Generation – wenn auch nur verdeckt – in der Elternpflanze vorhanden gewesen sein muss.



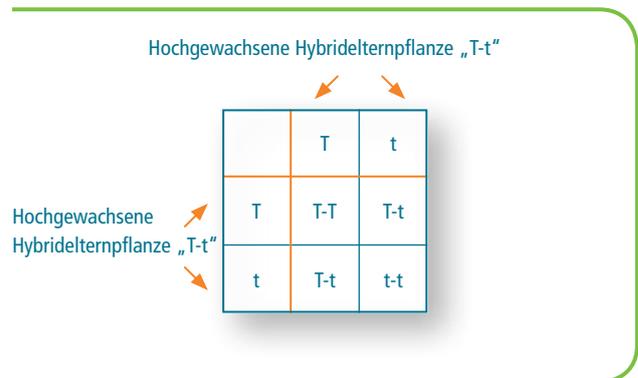
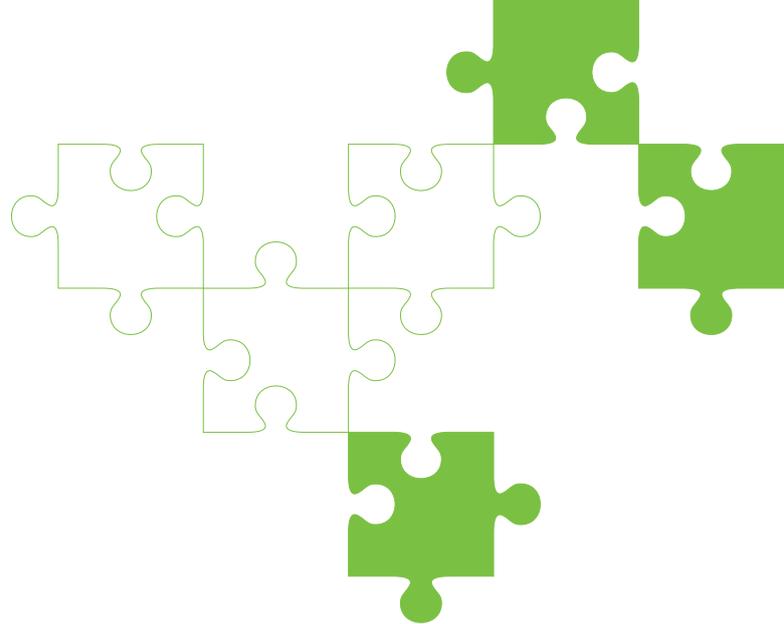
In dieser Situation sind immer dreiviertel der Nachkommen großgewachsen, da sie den dominanten Faktor T (Genotyp „T-t“ oder „T-T“) in sich tragen, während ein Viertel klein ist, da sie nur den rezessiven Faktor t aufweisen (Genotyp „t-t“). Mendel stellte fest, dass die Höhe der niedrigen Nachkommen der beiden großen Hybriden der Höhe ihrer niedrigen Elternpflanzen entsprach. Mit anderen Worten, die Eigenschaft „niedrig“ hatte sich während des Übertragungsprozesses nicht geändert. Die beiden Faktoren hatten sich während der Bildung der Gameten unabhängig aufgespalten.

Schließlich beobachtete Mendel, dass codierte Faktoren für unterschiedliche Merkmale, wie zum Beispiel Größe und Farbe, ebenfalls unabhängig voneinander vererbt werden und folglich handelt sein drittes Gesetz von der Übertragung solcher verschiedenartiger Merkmale.

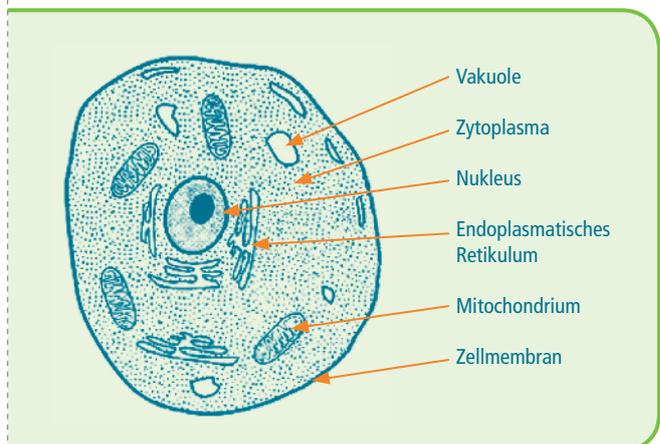
## B

### „Chromosomen – unsere Erbräger“

Als Mendels bahnbrechende Arbeit im frühen 20. Jahrhundert endlich anerkannt wurde, standen den Wissenschaftlern leistungsstärkere Mikroskope zur Verfügung, die es ihnen ermöglichten, die Zellstruktur und -teilung bei Pflanzen und Tieren detaillierter zu untersuchen. Man erkannte, dass das Innere der Zellen aus einem Zellkern und Cytoplasma besteht. Der Zellkern ist die kugelförmige oder ovale Struktur im Zentrum der Zelle. Das Cytoplasma ist der Bereich außerhalb des Kerns, der Zellorganellen und Cytosol oder eine cytoplasmatische Lösung enthält. Intrazelluläre Flüssigkeit

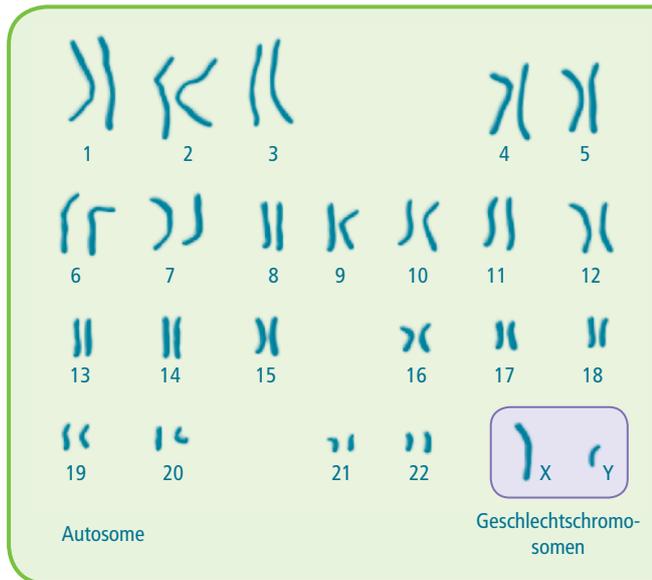


ist das Cytosol und die Flüssigkeit innerhalb der Organellen und des Kerns.



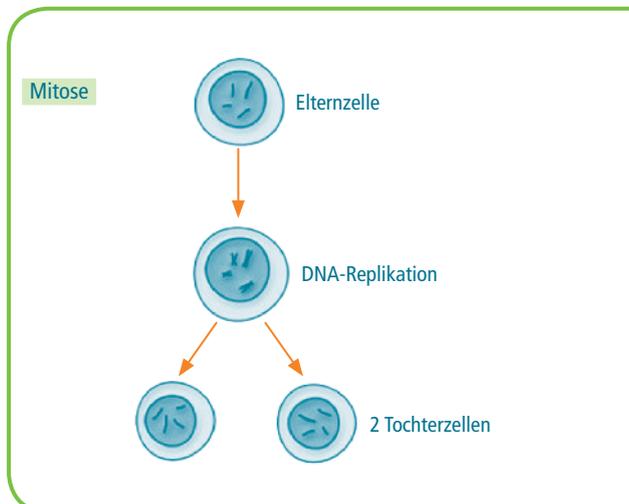
Da das Kernmaterial ruhender Zellen den verwendeten Farbstoff absorbierte, entschieden die Wissenschaftler, dieses Material **Chromatin** zu nennen (aus dem griechischen Wort für Farbe „chroma“). Als sich die Zellen zu teilen begannen – ein Prozess, der „Mitose“ genannt wird – kondensierte das Chromatin in dicke, stäbchenförmige Gebilde, die wir heute als **Chromosomen** kennen. Man fand heraus, dass es sich bei diesen Strukturen um die Träger der „Erbfaktoren“ aus Mendels Arbeiten handelte. Beim Menschen hat eine Zelle normalerweise 23 Chromosomenpaare, also insgesamt 46 Chromosomen. Zweiundzwanzig dieser Paare, die Autosomen, sehen bei Männern und Frauen gleich aus. Das 23. Paar, die geschlechtsbestimmenden

Chromosomen, sind jedoch bei Männern und Frauen unterschiedlich. Bei Frauen finden sich zwei Kopien des X-Chromosoms, während bei Männern ein X- und ein Y-Chromosom vorhanden sind, über die das Geschlecht definiert wird.



Die Wissenschaftler beobachteten, wie sich diese Zellen bei der Teilung längs in zwei Hälften aufspalteten und dass jede Hälfte (oder **Chromatid**) in eine der beiden neu gebildeten Zellen hineingezogen wurde, wonach sie sich wieder in Chromatin auflösten.

Das Ergebnis sah so aus, dass jede neue Zelle die gleiche Anzahl an Chromosomen wie die Elternzelle sowie das gleiche Kernmaterial aufwies. Diese Art der Reproduktion wird als **ungeschlechtlich** bezeichnet und führt zum Klonen der ursprünglichen Zelle.



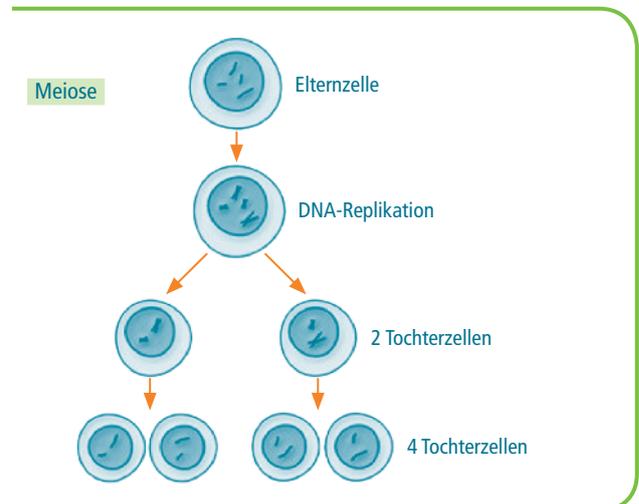
Die ungeschlechtliche Fortpflanzung ist die primäre Reproduktionsform für einzellige Organismen wie Bakterien und kann kurzfristige Vorteile haben, wenn ein rasches Wachstum der Population in stabilen Umgebungen wichtig ist.

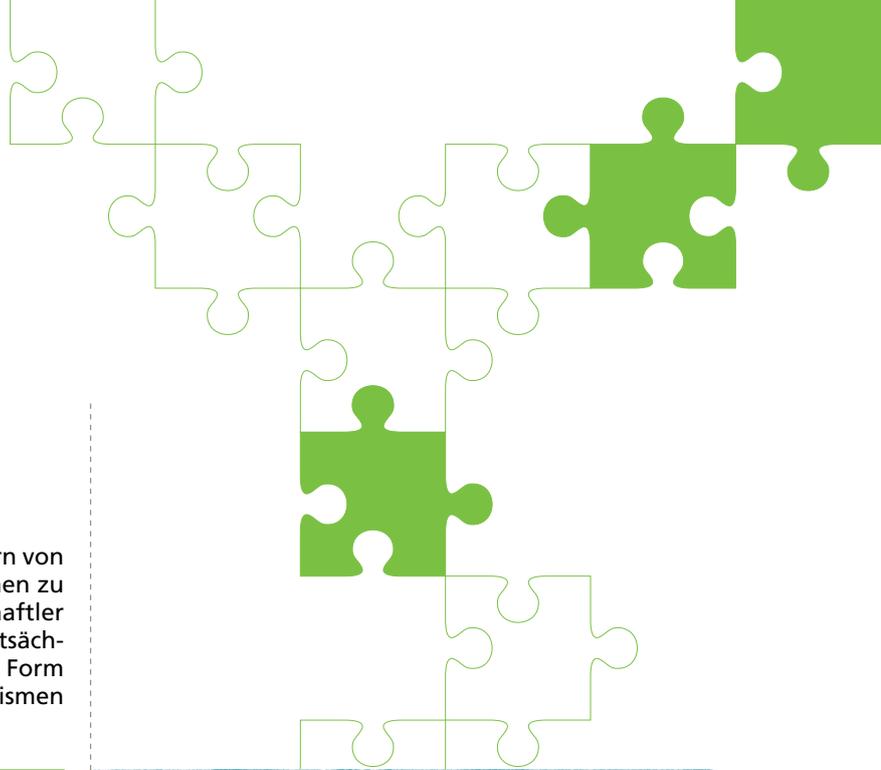
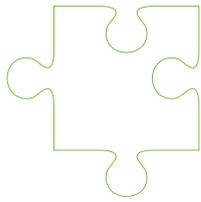
Höhere Lebewesen wie etwa Tiere benötigen Artenvielfalt, um in der Lage zu sein, sich an die Umweltveränderungen anzupassen, in der sie leben. Daher pflanzen sie sich auf geschlechtlichem Wege fort, indem sie die vielfältigen Erbmerkmale zweier verschiedener Individuen kombinieren. Spezialisierte Zellen in dieser besonderen Form der geschlechtlichen Fortpflanzung – die so genannten **Gameten** (männliche Samenzellen und weibliche Eizellen) werden im Wege eines separaten Prozesses der Zellteilung, die als Meiose bezeichnet wird, gebildet.

Die Meiose ist ein zweistufiger Prozess der Zellteilung. Zunächst richten sich ähnlich wie bei der Mitose Chromatidpaare aus; es können jedoch in diesem Stadium Teile des Chromosoms ausgetauscht werden, ein Prozess der als „Crossing-over“ bezeichnet wird, so dass die daraus resultierenden Gene bereits eine gewisse genetische Verschiedenartigkeit aufweisen.

Anstatt sich zu duplizieren, teilen sich die Chromosome im zweiten Stadium der Meiose und migrieren individuell in die Zellen, die später zu Gameten werden. Aus diesem Grunde werden Gameten auch als **haploide** Zellen bezeichnet, und wenn männliche und weibliche Gameten zusammenkommen, um einen neuen Organismus zu reproduzieren, entsteht eine neue Zelle mit diploidem Chromosomensatz.

Auf diese Weise ermöglicht es die geschlechtliche Fortpflanzung, genetische Merkmale des weiblichen und des männlichen Elternteils zu mischen und eine einzigartige Vielfalt von Chromosomenmaterial bei der nachfolgenden Generation zu erzeugen.

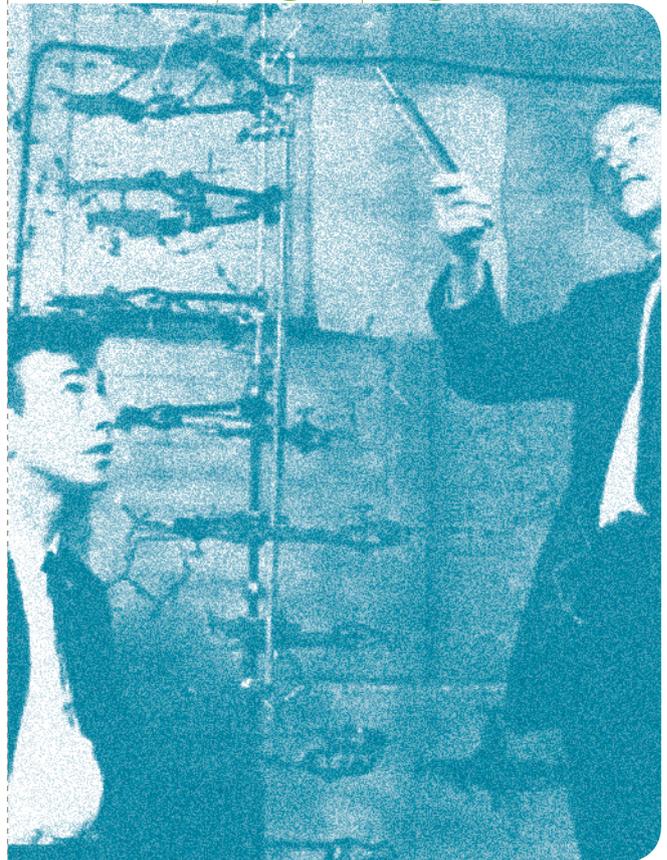
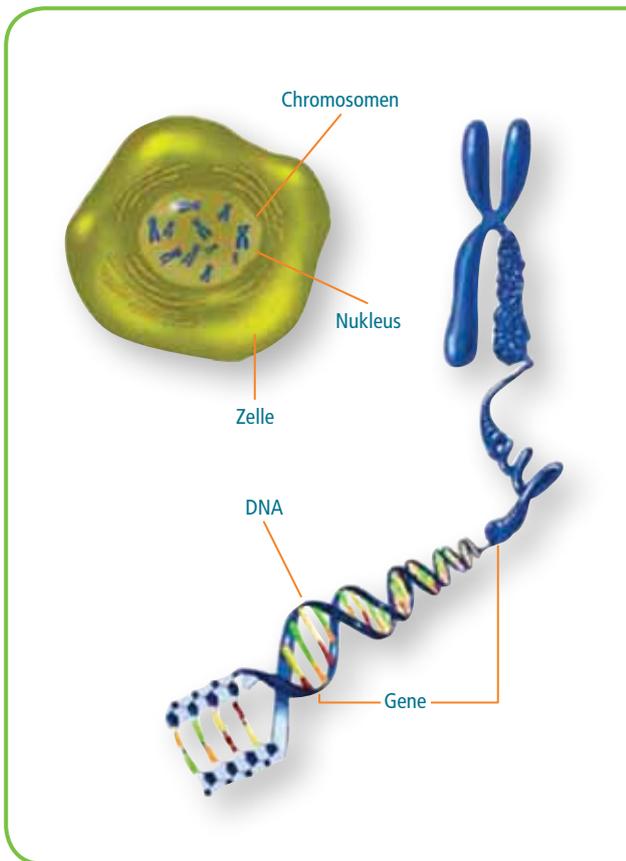




C

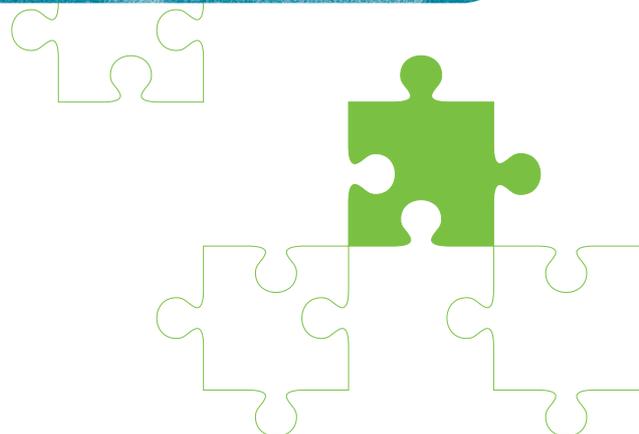
## Die Entdeckung von DNA und Genen

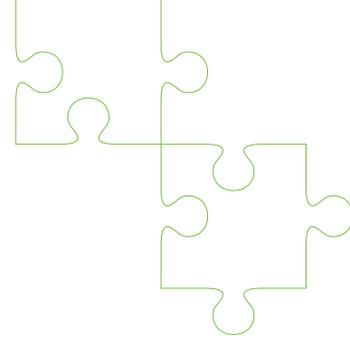
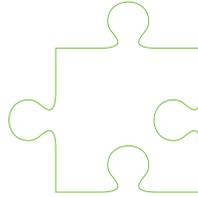
Wie kamen wir von den Chromosomen, den Trägern von Erbmerkmalen, zur DNA oder, um den vollen Namen zu nennen, zur Desoxyribonukleinsäure? Wissenschaftler haben inzwischen festgestellt, dass Chromatin tatsächlich DNA ist und Chromosome ihre verdichtete Form darstellen. Diese Erbinheiten in lebenden Organismen werden als **Gene** bezeichnet.



Im Jahre 1953 vollendeten Watson und Crick die Forschungen vieler anderer Wissenschaftler indem sie die Struktur der DNA als „Erbmolekül“ enträtselten und herausfanden, dass Gene typischerweise von zusammenhängenden DNA-Sequenzen dargestellt werden, die als komplette Einheiten von einer Generation auf die nächste übertragen werden.

Die vielleicht einfachste Art, sich ein Bild von der Struktur der DNA zu machen, ist die Vorstellung einer Art spiralförmigen Treppe oder Leiter. Das strukturelle Rückgrat der Leiter besteht aus einem Zuckerpolymer und Phosphatgruppen und ihre Sprossen oder Treppen bestehen aus vier Molekülen, den so genannten **Nukleinbasen**.





Die Symmetrie der DNA lässt sich mit Hilfe der Tatsache erklären, dass jedes Molekül, beziehungsweise jede Base sich immer auf dieselbe Art und Weise kombinieren: **Adenin** bindet an **Thymin** und **Cytosin** bindet an **Guanin**.

Die Abfolge dieser vier Buchstaben (A, C, T und G) ist die Blaupause jeder der unzähligen Lebensformen auf unserem Planeten, von einem einfachen Bakterium bis hin zum mächtigen Wal. Im Jahre 1998 wurde im Rahmen des so genannten **Humangenomprojektes** erstmals die komplette DNA-Sequenz eines Menschen entschlüsselt.

Um sich ein Bild der menschlichen DNA zu machen, stelle man sich 3 Milliarden Buchstaben vor (das menschliche Genom), die zu 23.000 Büchern (die Gene) gehören, die auf 23 Regale (die Chromosomen) aufgeteilt sind.

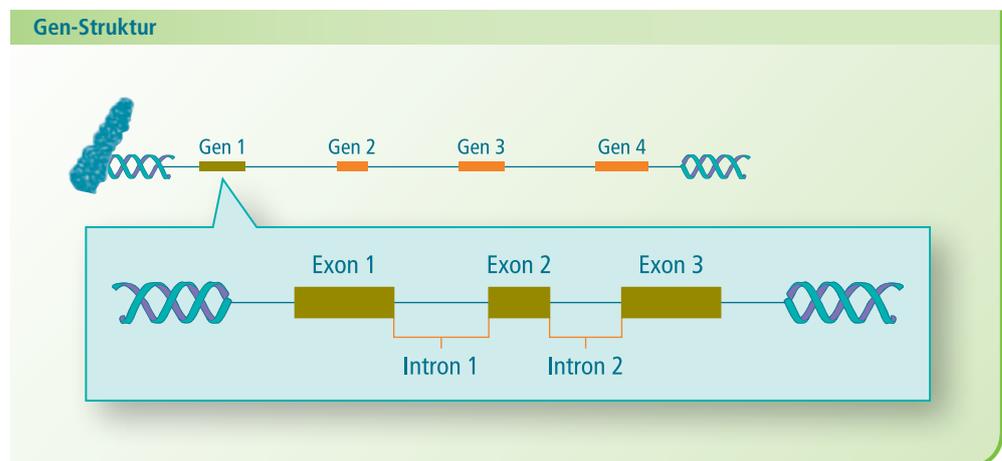
### D Genetische Variabilität

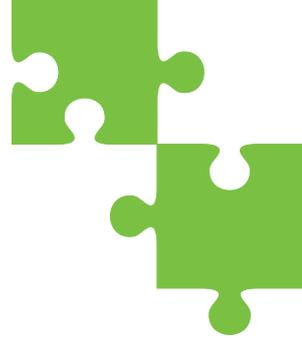
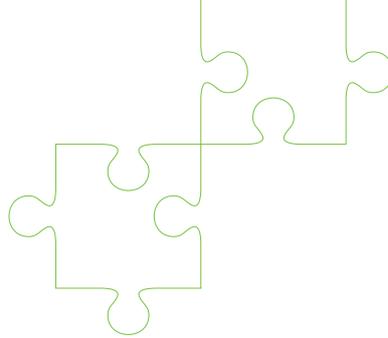
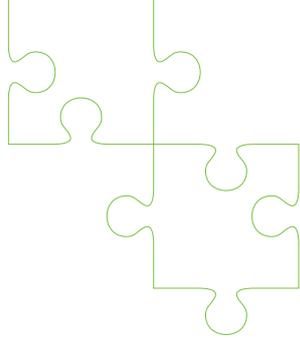
Vererbung ist für das Vorhandensein gemeinsamer Merkmale von Eltern und Kind verantwortlich. Dennoch sind innerhalb einer Spezies keine zwei Individuen identisch. Diese Vielfalt ist sowohl auf genetische Unterschiede zwischen den Individuen als auch auf unterschiedliche exogene Einflüsse in ihrem Umfeld, in dem sie sich entwickelt haben, zurückzuführen. Im Moment konzentrieren wir uns auf die genetische Vielfalt, von der es heißt, dass sie der Vererbung geschuldet ist. Wie wir eben erwähnt haben, enthält der menschliche genetische Code (**Genom**) etwa 3 Milliarden „Buchstaben“, die aus den Nukleinbasenpaaren bestehen. Einige dieser Buchstabensequenzen sind unveränderlich, wie zum Beispiel diejenigen, die die Enzyme kodieren, die für das Überleben eines Organismus von entscheidender Bedeutung sind. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse legen nahe, dass sich von den 3 Milliarden Buchstaben

des Genoms etwa 3 Millionen (0,1%) zwischen den einzelnen Individuen unterscheiden, von denen wiederum etwa zehntausend innerhalb der Regionen des Genoms liegen, die die Gene enthalten.

Diese Unterschiede bilden neben einer Anzahl geringerer Variationen, wie zum Beispiel Wiederholungen oder Deletion von Genarealen, die Grundlage der Verschiedenheit aller Menschen. Es mag erstaunen, dass diese geringe genetische Variabilität auf molekularer Ebene ausreichend erscheint, um für die bei Menschen zu beobachtende Vielfalt verantwortlich zu sein. Aber diese kleinen Unterschiede haben große Auswirkungen. So ist etwa das menschliche Genom zu circa 99% mit dem unseres nächsten Verwandten im Tierreich, dem Schimpansen, identisch.

Wie oben bereits dargestellt, kann man sich Gene, einfach ausgedrückt, als DNA-Abschnitte auf einem Chromosom vorstellen. Während in einigen Fällen die einfache Beziehung Gen/ Merkmal tatsächlich gegeben ist, sind die meisten Merkmale komplexer und werden von multiplen, interagierenden Genen innerhalb von und zwischen Organismen gesteuert. Interaktionen zwischen genetischen Netzwerken und die Kommunikation der Zellen untereinander können ebenso zu erblichen Variationen führen, die einigen der vielfältigen Entwicklungsmechanismen zugrunde liegen können. Darüber hinaus ist die Situation komplexer, da die meisten Gene nicht von einem durchgängigen DNA-Abschnitt codiert werden, sondern in verschiedene Sektionen aufgebrochen werden. Diese DNA-Sequenzen, die abgelesen und decodiert werden sollen, werden als „Exons“ bezeichnet, während man die intervenierenden Sequenzen „Introns“ nennt. Etwas weniger als ein Drittel des menschlichen Genoms wird auf diese Weise zur Codierung von Genen verwendet. Die Funktion der verbleibenden zwei Drittel ist zur Zeit noch nicht vollständig bekannt und bildet den Fokus intensiven Forschungsinteresses.





E

## Moleküle und Proteine

Die innerhalb aller lebenden Zellen befindlichen molekularen Strukturen, die nahezu alle chemischen Reaktionen durchführen, werden als **Enzyme** bezeichnet und bestehen ihrerseits hauptsächlich aus **Proteinen**. Des Weiteren bilden Proteine die strukturellen Komponenten der Zelle. Andere spielen z. B. eine Rolle bei der Signalgebung beim transduktalen Transport sowie der Ablesesteuerung von Genen, ein Prozess, der als **Genexpression** bezeichnet wird. Proteine sind daher die wichtigsten molekularen Komponenten der Zelle.

Was genau sind also Proteine? Proteine sind Moleküle, die aus 22 separaten chemischen Bausteinen bestehen, die man **Aminosäuren** nennt. Diese Bausteine haben alle unterschiedliche chemische Eigenschaften, so dass die daraus resultierenden Proteine eine nahezu endlose Breite an Eigenschaften besitzen. Einige Proteine sind sehr kräftig, wie zum Beispiel Proteine, die Bestandteil von Seide und Spinnennetzen sind und im Verhältnis zum Gewicht vergleichsweise deutlich stärker als Stahl sind. Einige Proteine sind elastisch und wieder andere können als molekulare Motoren agieren, indem sie Komponenten in einer Zelle bewegen oder es Muskeln erlauben, sich zu kontrahieren.

Wie oben bereits erwähnt, katalysiert eine wichtige Gruppe von Proteinen – die Enzyme – chemische Reaktionen innerhalb einer jeden Zelle und steuert somit deren Reaktionen. Nach der Entschlüsselung der DNA-Struktur erweiterte eine zusätzliche Erkenntnis unser Wissen darüber, wie die DNA selbst bestimmte Proteine kodiert. Es stellte sich heraus, dass DNA-Sequenzen, die aus drei Buchstaben bestehen – sogenannte „Tripletts“ – für jede Aminosäure kodieren. Darüber hinaus gibt es einige Aminosäuren, die von mehr als einem Tripletts kodiert werden und weiter gibt es Tripletts, die für „hier Ablesung beginnen“ und „hier Ablesung beenden“ auf dem DNA-Molekül kodieren.

Konkret heißt dies, dass die in jeder Zelle vorhandene DNA im Zellkern dicht verpackt ist. Wenn ein bestimmtes Gen abgelesen werden soll, wird der Abschnitt der DNA, der das Gen enthält, entpackt und von einem speziellen, RNA-**Polymerase** genannten Molekül abgelesen.

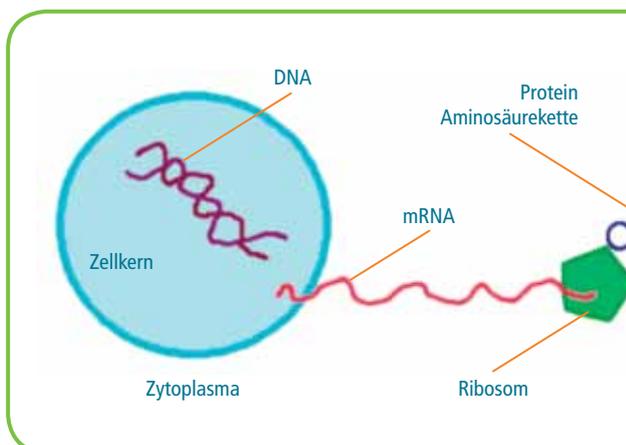
Die DNA wird nicht direkt in ein Protein transformiert, sondern sie wird zunächst wie eine Art Spiegelbild in ein Sekundärmolekül kopiert, das als RNA oder **Ribonukleinsäure** bezeichnet wird. RNA ist chemisch gesehen der DNA sehr ähnlich, ist jedoch weitaus „instabiler“.

Dabei handelt es sich um eine positive Eigenschaft, denn das bedeutet, dass eine RNA-„Botschaft“ innerhalb der Zelle sehr schnell abgebaut werden kann, nachdem sie abgelesen wurde, wodurch verhindert wird, dass sie in der Zelle verbleibt.

Sobald diese Boten- oder „Messenger-RNA-Moleküle“ (mRNAs) sich aus dem Kern in den Zellkörper (**Cytoplasma**) bewegen, werden sie in sogenannten **Ribosomen** weiterverarbeitet. Während die mRNA sich durch diese molekularen „Fabriken“ hindurchbewegt, legen kontinuierlich kleine „shuttle“ an oder ab, von denen jede die Aminosäure transportiert, die dem jeweiligen RNA-Triplett entspricht.

Diese Transportvehikel bestehen ebenfalls aus RNA, in diesem Fall jedoch werden sie als **Transfer-RNA** bezeichnet. In dem als „Translation“ bezeichneten Prozess werden Proteine so Baustein für Baustein in den Ribosomen gebildet.

Zusammenfassend halten wir fest, dass das menschliche Genom etwa 23.000 verschiedene Gene enthält. Früher wurde angenommen, dass jedes Gen für ein einzelnes Protein kodiert. Experimentelle und computergestützte Erkenntnisse belegen, dass viele Gene durchschnittlich drei verschiedene Proteine und sogar zehn Proteinprodukte produzieren.



# Kapitel 2

## Genetik und ihre Bedeutung für Gesundheit und Krankheit

Gene spielen in so gut wie allen Prozessen, die im menschlichen Organismus stattfinden, eine Rolle. Sie legen nicht nur sichtbare Merkmale, wie zum Beispiel die Haar- oder Augenfarbe fest, sondern auch Merkmale wie die Blutgruppe eines Menschen oder sein Risiko, an einer bestimmten Krankheit zu erkranken. Tatsächlich werden alle Krankheiten in einem bestimmten Maße von Genen und ihren Variationen beeinflusst.

1

### Genetisch bedingte Erkrankungen

Bei einer genetischen Störung handelt es sich um eine Erkrankung, die von einer spezifischen Genvariante eines Individuums verursacht wird. Die DNA-Varianten, die genetische Krankheiten verursachen, treten in verschiedenen Formen auf: von einer Punktmutation in einem einzelnen Gen über multiple Varianten in einem definierten Satz mehrerer Gene bis hin zu einer Deletion oder Insertion kompletter Chromosomen. Je nach Art der Mutation werden genetische Störungen grob in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: **chromosomale, monogene, mitochondriale und polygene Erkrankungen**.

A

### Chromosomale Erkrankungen

**Chromosomale Erkrankungen** treten auf, wenn ein komplettes Chromosom oder große Segmente eines Chromosoms fehlen, dupliziert oder anderweitig verändert werden.

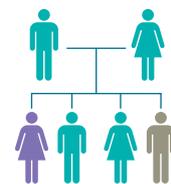
Diese chromosomalen Anomalien sind üblicherweise das Ergebnis eines Zellteilungsfehlers nach der Meiose oder Mitose in den Keimzellen. Beim Screening Neugeborener wird bei etwa einem von zweihundert Säuglingen diese Art der chromosomalen Anomalität entdeckt. Einige dieser Neugeborenen scheinen unauffällig, aber bei den meisten findet sich ein eindeutiges, oft ernsthaftes Krankheitsbild. Ein bekanntes Beispiel für eine chromosomale Erkrankung ist das Down-Syndrom, auch bekannt unter der Bezeichnung Trisomie 21, da bei einem Individuum mit dem Down-Syndrom drei statt zwei Kopien des Chromosoms 21 vorhanden sind.

B

### Genetische Erkrankungen

**Genetische Erkrankungen**, die das Ergebnis geringfügiger Veränderungen in einem einzelnen Gen sind, werden als **monogene Erkrankungen** bezeichnet. Wenn sich die Mutation auf den **Autosomen** (die 22 nicht geschlechtsbestimmenden Chromosomen) befindet, folgt der Erbgang den zuvor beschriebenen Mendelschen Gesetzen. Rezessive Gene verursachen Krankheiten nur bei **homozygoten** Genotypen (d. h. beide Allele sind Träger der Mutation) und niemals bei **heterozygoten** Genotypen. Autosomal-rezessive Erbkrankheiten sind beispielsweise die Sichelzellenanämie und die zystische Fibrose. Beide Eltern müssen heterozygote Träger der Krankheit sein und das Risiko, dass die beiden Krankheitsallele vererbt werden, liegt bei 1:4. Wenn beide Eltern heterozygote Träger der Krankheit sind beträgt das Übertragungsrisiko beider Allele 1:4.

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa



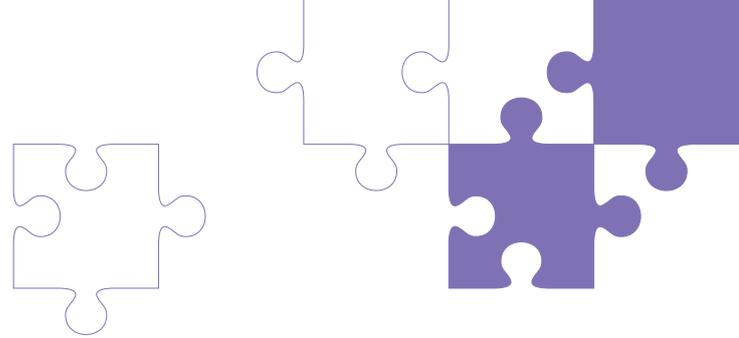
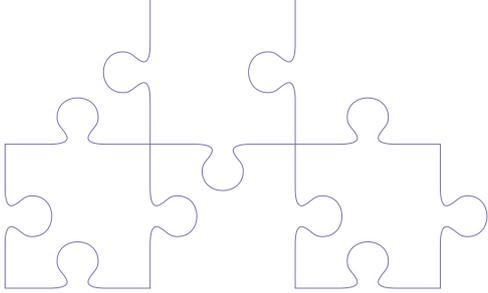
Wenn beide Elternteile Träger des rezessiven Allels eine Krankheit sind, sieht die Wahrscheinlichkeit, dass ihre Kinder die Krankheit erben, wie folgt aus:

25% erkranken

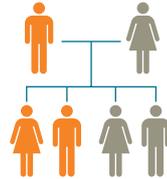
50% sind gesunde Träger

25% erkranken nicht und sind auch keine Träger

Bei autosomal-dominanten Erbkrankheiten wird das Merkmal auch dann sichtbar, wenn die betroffenen Individuen heterozygot sind oder nur eine Kopie des mutierten Allels aufweisen. Dies ist etwa bei der Huntington-Krankheit der Fall. Wenn ein Elternteil eine einzelne Kopie des mutierten Gens hat, wird er oder sie nicht nur von dieser Krankheit betroffen, sondern darüber hinaus liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit an die Nachkommen weitergegeben wird, bei 1:2.



	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

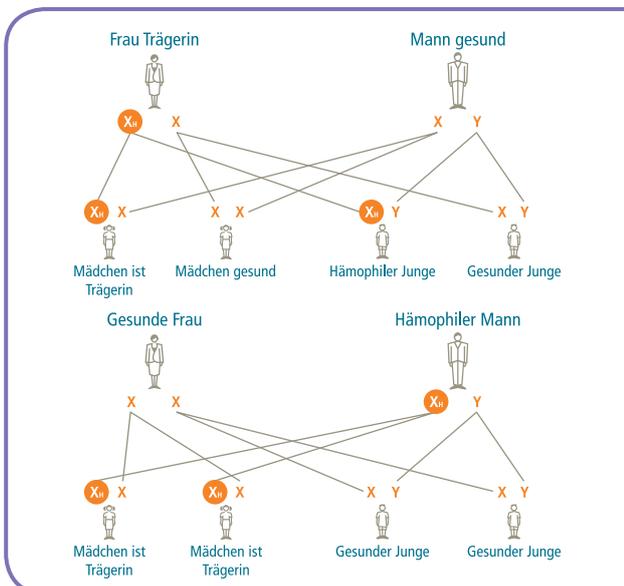


Wenn nur ein Elternteil eine einzige Kopie eines (dominanten) Allels für eine dominante Krankheit trägt, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die Kinder diese Krankheit erben, bei 50 Prozent und dass sie völlig gesund sind ebenfalls bei 50 Prozent.

Einige Krankheiten werden auf den Geschlechtschromosomen übertragen. Die Hämophilie, eine Blutgerinnungsstörung aufgrund eines Faktor VIII-Mangels, wird von einem defekten Gen auf dem X-Chromosom verursacht. Es handelt sich um eine X-chromosomal gebundene rezessive Störung.

Bei männlichen Nachkommen, deren Mutter Trägerin der Krankheit ist liegt das Risiko, von der Krankheit betroffen zu sein bei 1:2, weil sie das Y-Chromosom vom Vater und eines der X-Chromosome von der Mutter erhalten.

Leider trägt das Y-Chromosom die meisten der Gene des X-Chromosoms nicht und kann daher den männlichen Nachkommen nicht schützen. Weibliche Nachkommen eines normalen Vaters und einer Mutter als Trägerin haben eine Chance von 1:2, normal zu sein und von 1:2, selbst Trägerin der Krankheit, aber von der Krankheit nicht selbst betroffen zu sein (sie haben ein normales X-Chromosom, das sie schützt).

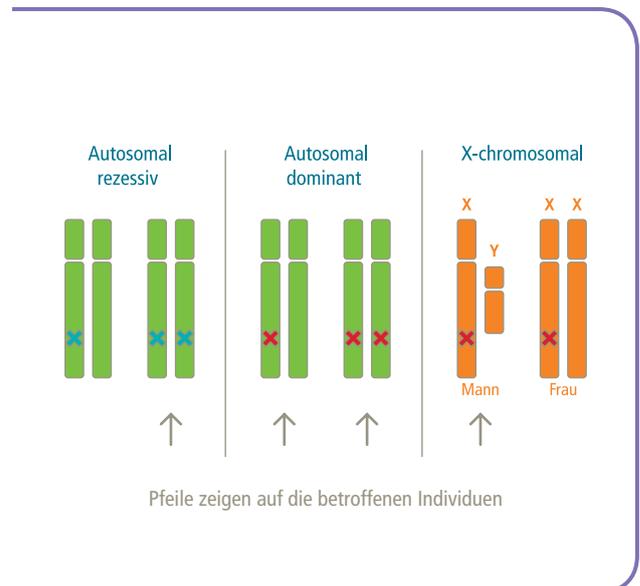


Obwohl relativ selten, sind weltweit Millionen von Menschen von monogen verursachten Erbkrankheiten betroffen; Wissenschaftler gehen davon aus, dass mehr als 10.000 menschliche Erkrankungen auf eine monogene Ursache zurückzuführen sind. Die Gesamtprävalenz aller monogenen Erkrankungen zusammen liegt bei circa 1 von 100 Neugeborenen. Die besonderen Anomalien, die mit monogenen Erbkrankheiten assoziiert werden, hängen von der betroffenen Genfunktion ab und somit führen einige monogene Störungen zu auffälligen Manifestationen bei der Geburt, die der lebenslangen medizinischen Betreuung bedürfen, während andere wiederum weniger ernsthafte Konsequenzen nach sich ziehen und klinisch relevante Symptome erst später im Verlaufe des Lebens auftreten. Bekannte Beispiele für monogene Störungen sind die **zystische Fibrose**, die **Sichelzellenanämie** sowie die **familiäre Hypercholesterinämie**.

### C

## Mitochondrischen Erkrankungen

Bei den **mitochondrialen Erkrankungen** handelt es sich um selten auftretende Störungen, die von vererbten oder spontanen Mutationen in nicht-chromosomaler DNA verursacht werden, d. h. von DNA, die sich innerhalb der von **Mitochondrien** genannten, **extranukleären** subzellulären Organellen befindet. Diese selten auftretenden Störungen können zu einer ganzen Reihe von Anomalien führen, wie zum Beispiel geringem Wachstum, Probleme beim Hören und Sehen, Verlust der muskulären Koordination, Muskelschwäche, Lernschwächen, Demenz und Herzkrankheiten. Obwohl die präzise Verbreitung mitochondrialer Störungen unbekannt ist, wird geschätzt, dass in Europa etwa 1 von 10.000 Erwachsenen an einer mitochondrialen Störung leiden könnte.



D

**Polygene Störungen**

**Polygene Störungen** sind multifaktorielle Störungen und werden daher oft auch als „**komplexe Störungen**“ bezeichnet, da sie das Zusammenwirken mehrerer Gene darstellen. Sie werden häufig mit umweltbezogenen Ursachen in Verbindung gebracht. Beispiele multifaktorieller Störungen sind etwa Diabetes, Bluthochdruck, Krebs, Asthma, Epilepsie, manische Depressionen, Schizophrenie und Herzkrankheiten.

Eine gemeinsame Eigenschaft dieser Störungen besteht in der Tatsache, dass das Vererbungsrisiko einer Krankheit im Vergleich mit monogenen Störungen geringer ist. So leiden etwa weniger als 5% der Blutsverwandten von Diabetikern ebenfalls an dieser Krankheit. Das ist ein deutlich geringerer Anteil als der bei einer monogenen Störung, wie z. B. der zystischen Fibrose. Der Grund für diesen Unterschied besteht darin, dass eine polygene Störung wie Diabetes nur dann durchkommt, wenn ein bestimmter Satz an Varianten mehrerer Gene zusammenkommt. Wichtig ist festzuhalten, dass die Penetranz von umweltbezogenen Faktoren abhängt, wie zum Beispiel einer schlechten Ernährung oder Bewegungsarmut. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass es im gesunden Zustand ein Gleichgewicht von Genvarianten und umweltbezogenen Faktoren mit positiven wie negativen Auswirkungen gibt. Wenn zu viele negative Faktoren – ob genetisch bedingt oder umweltbezogen – vorhanden sind, verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung Krankheit.

Die Resultate umfangreicher Zwillings- und Adoptionsstudien ergaben, dass genetische Variationen etwa

25% bis 50% des Risikos für die meisten polygenen Störungen ausmachen und dass das verbleibende Risiko auf umweltbezogene Ursachen zurückzuführen ist. So wurde zum Beispiel geschätzt, dass 40% des Risikos an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken genetisch bedingt sind. Neuere technologische Fortschritte im Bereich der DNA-Array-Technologie und der Gensequenzierung haben es ermöglicht, zahlreiche genetische Varianten im menschlichen Genom zu identifizieren, die sich auf das Risiko polygener Störungen auswirken. Bei der koronaren Herzkrankheit zum Beispiel wurden diese Varianten bei 28 Genen gefunden.

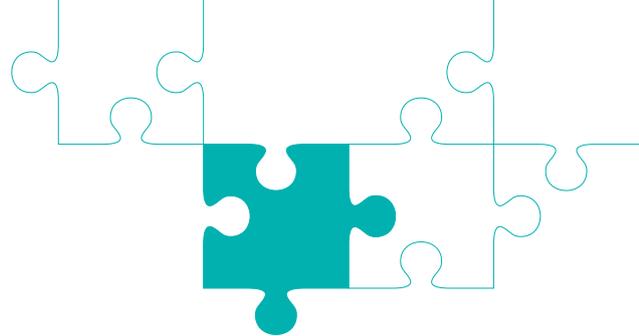
Während die genauen Mechanismen, die zu einem erhöhten koronaren Herzerkrankungsrisiko führen, für die meisten dieser Varianten noch nicht geklärt sind, ist etwa ein Drittel durch die bekannten Risikofaktoren zu erklären, wie zum Beispiel LDL-Cholesterin, Rauchverhalten, Lipoprotein (a)-Spiegel sowie Blutdruck, und diese Faktoren erklären – zumindest teilweise – ihren Zusammenhang mit dem Risiko, an der koronaren Herzkrankheit zu erkranken.

Genomweite Assoziationsstudien wurden kürzlich dazu verwendet, genetische Varianten zu identifizieren, die sich auf das Risiko einer koronaren Herzkrankheit beim Menschen auswirken. Diese Varianten befanden sich an 28 Genloci auf bestimmten Chromosomen. Bei etwa einem Drittel (9 von 28) aller bekannten genetischen Varianten, die sich auf das Risiko einer koronaren Herzkrankheit auswirken, konnte nachgewiesen werden, dass sie einen Einfluss auf bekannte Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit haben.

Locus	Gen	Protein	>	Auswirkung auf:
1p13	SORT1	Sortilin		LDL-Cholesterin
1p34	PCSK9	Proprotein-Convertase, Subtilisin/Kexin Typ 9		LDL-Cholesterin
6q27	LPA	Apolipoprotein (a)		Lipoprotein (a)
9q34	ABO	ABO Gen		LDL-Cholesterin
10q23	LIPA	Lysosomal Lipase A		Cholesterinester & Triglyceride
10q24	CYP17A1	Steroid-17-Alfa-Monooxygenase		Blutdruck
11q23	APOA5-A4-C3-A1	Apolipoproteine A5, A4, C3, A1		HDL-Cholesterin & LDL-Cholesterin
15q25	ADAMTS7	Disintegrin Metalloproteinase mit Thrombospondin-Motiv 7		Rauchverhalten
19p13	LDLR	LDL-Rezeptor		LDL-Cholesterin

# Kapitel 3

## Gentest



A

### Definition und Formen von Gentests

Eine Definition von Gentest ist „die Analyse von Chromosomen (DNA), Proteinen und bestimmter Metaboliten zur Entdeckung erblicher, krankheitsbezogener Genotypen, Mutationen, Phänotypen oder Karyotypen für klinische Zwecke“. Seit Jahren wird bei Neugeborenen ein Screening zur Entdeckung von Phenylketonurie durchgeführt, einer Erbkrankheit, die zu schweren Hirnfunktionsstörungen führen kann. Diagnostische Tests werden zur Detektierung spezifischer genetischer Veranlagungen verwendet, wie zum Beispiel bei bestimmten Formen der Kardiomyopathie, wenn aufgrund grenzwertig auffälliger Befunde oder bei einer positiven Familiengeschichte ein entsprechender Verdacht besteht. Als Gentests werden auch DNA-basierte Tests bezeichnet, die durchgeführt werden, um genetische Störungen durch die direkte Untersuchung des DNA-Moleküls selbst zu diagnostizieren.

Prädiktive Tests werden durchgeführt, um Genmutationen zu identifizieren, die sich erst nach der Geburt manifestieren, oft auch erst später im Leben. Diese Tests können solchen Menschen dienen, bei denen ein Familienmitglied eine Erbkrankheit hat, die jedoch zum Zeitpunkt des Tests keine Symptome der Krankheit zeigen. Prädiktive Tests können Mutationen aufdecken, die das Erkrankungsrisiko einer Person erhöhen, bestimmte Krankheiten zu entwickeln, wie zum Beispiel einige Krebserkrankungen. So hat jemand mit einer BRCA1 Mutation ein 65%iges kumulatives Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Hämochromatose ist eine weitere Erkrankung, bei der eine Mutation des HFE-Gens auf Chromosom 6 eine Eisenüberladung verursacht. Die Ergebnisse prädiktiver und präsymptomatischer Tests können Informationen über das Erkrankungsrisiko einer Person aufdecken, und bei Entscheidungen über die medizinische Behandlung hilfreich sein.

Um die Frage zu beantworten, ob einige dieser neu identifizierten Genvarianten für die Prädiktion koronarer Herzkrankheiten nützlich sind, entwickelte die CARDIoGRAM-Studie (eine umfangreiche internationale Studie zur Identifizierung von Genvarianten, die das Erkrankungsrisiko für KHK erhöhen) vor kurzer Zeit einen gewichteten Genotyp-Score der 23 der 28 Genvarianten umfasst. Es wurde gezeigt, dass bei denjenigen, die zum oberen Zehntel in der Genotyp-Score-Verteilung gehörten, das durchschnittliche Risiko drei Mal so hoch war wie bei denen des unteren Zehntels. Diese Resultate sind ermutigend, da sie die Anwendbarkeit

der prädiktiven Diagnostik mit genetischen Markern stützen. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass im Vergleich dazu die Risikorechner, die sich ausschließlich auf traditionelle Risikofaktoren stützen – wie etwa der PROCAM-Gesundheitstest – eine um mehr als das Zehnfache größere Vorhersagekraft besitzen. Ob die Kombination von Genotypinformationen mit Testergebnissen, die sich ausschließlich auf herkömmliche Risikofaktoren stützen, zu einer signifikanten Verbesserung führen könnte, bleibt abzuwarten.

Wichtig ist, dass die Summe aller neu identifizierten Genvarianten nur etwa 10% des gesamten angenommenen erblich bedingten Risikos, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, ausmacht. Ein plausibler Grund für diesen geringen Anteil mag in der Tatsache liegen, dass die bisher angewandten Verfahren nur die weit verbreiteten Varianten entdecken können. Daher wird zur Zeit davon ausgegangen, dass es viele weitere Varianten geben kann, die alle relativ selten auftreten und einen weitaus größeren Einfluss auf das Risiko haben als gewöhnliche Varianten. Zukünftige Studien zielen darauf ab, solche selteneren Varianten durch hochentwickelte Sequenzierungsmethoden zu entdecken, die eine groß angelegte Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms ermöglichen (Sequenzierung der nächsten Generation).

Angesichts dieser Einschränkungen erscheinen Diagnosen einer KHK aufgrund prädiktiver Gentests zurzeit noch verfrüht zu sein. Dasselbe gilt für andere polygene Krankheiten wie Diabetes, Hypertonus, Krebs, Asthma, Epilepsie, manische Depression und Schizophrenie, da die bekannten Genvarianten zurzeit nur einen kleinen Teil des gesamten erblichen Risikos erklären können.

B

### Wie werden Gentests durchgeführt?

Genvarianten können mittels einer Reihe verschiedener Methoden entdeckt werden, die sich je nach der Komplexität der generierten Daten und den Kosten voneinander unterscheiden. Derzeit gibt es drei „Best-Practice-Techniken“, die in Genlaboren häufig zum Einsatz kommen:

- Eine kostengünstige und technisch einfache Methode zur Entdeckung von Genvarianten umfasst die Real-time PCR (Deskription), eine leistungsstarke Screening-Methode, die angewendet wird, um eine geringe Anzahl von Genvarianten in einer großen Anzahl von Proben zu entdecken. Die Interpretation der Daten ist relativ einfach, da nur eine kleine Anzahl von bekannten und vermutlich relevanten Varianten festgestellt werden kann.
- Im Gegensatz dazu erlauben **High-Density-DNA-Arrays** die gleichzeitige Bestimmung von bis zu

1.000.000 Genvarianten bei einem einzelnen Individuum. Es wurden bestimmte DNA-Arrays entwickelt, um bis zu 50.000 Genvarianten zu entdecken, die für verschiedene Störungen, wie zum Beispiel eine kardiovaskuläre Erkrankung, relevant sein können.

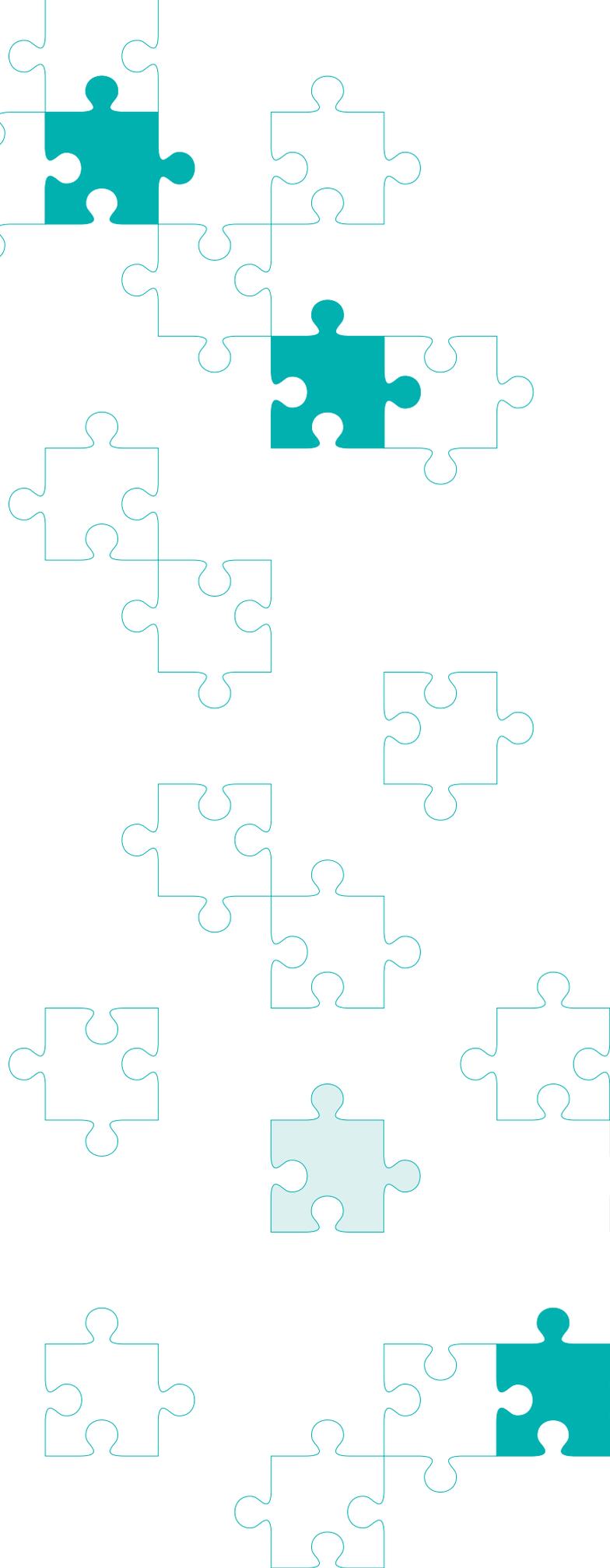
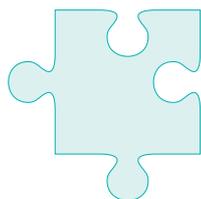
- Drittens wurden kürzlich hocheffiziente DNA-Sequenzierungstechniken entwickelt (Sequenzierung der nächsten Generation), die eine Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms in großem Stile erlauben.

High-Density DNA-Arrays und die Sequenzierung der nächsten Generation erzeugen typischerweise riesige Datenmengen, wo bei jeder Untersuchung Hunderttausende von Genvarianten entdeckt werden können. Aktuell ist es jedoch unmöglich, die Auswirkungen der meisten dieser Varianten in Bezug auf ein bestimmtes Erkrankungsrisiko umfassend vorherzusagen oder zu quantifizieren.

Heute setzen Wissenschaftler neuartige und hocheffiziente Techniken der funktionellen Genomik, der Proteomik und Metabolomik ein, um die funktionellen Defekte zu erklären, die von Genvarianten verursacht werden.

Das Ziel ist es zu verstehen, wie Genvarianten metabolische Prozesse verändern, um in Zukunft Strategien einer „personalisierten“ Medizin zu entwickeln, einem neuen Konzept, bei dem das Wissen über genetische Merkmale des individuellen Patienten in die therapeutischen Entscheidungen einfließt.

Es besteht die Hoffnung, dass solche gezielten Therapien weniger Nebenwirkungen haben und effektiver sind als heutige Therapien, die häufig höchst unspezifisch sind.



# Kapitel 4

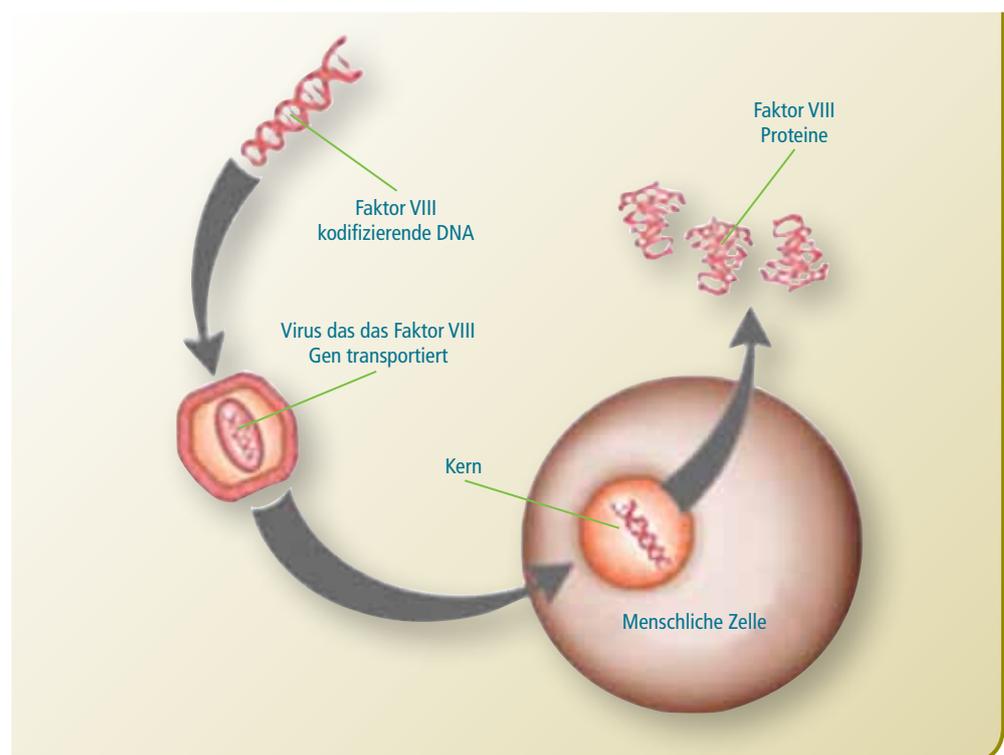
## Gentherapie

Ein für die Zukunft vielversprechender Ansatz zur Behandlung genetischer Erkrankungen beim Menschen ist die Gentherapie. Dabei handelt es sich um eine Methode, bei der das nicht vorhandene oder defekte Gen oder die nicht vorhandene oder fehlerhafte DNA-Sequenz durch ein funktionierendes Gen ersetzt wird, so dass der Körper das korrekte Enzym oder Protein produzieren und somit die Krankheit heilen oder verhindern kann, die von der genetischen Störung verursacht worden wäre. Dazu benötigt das gesunde Gen einen Transportweg zum Kern der Zelle, wo sich die Chromosomen und die DNA befinden. Viren bieten sich dafür an, da sie in Zellen im Rahmen des natürlichen Infektionsprozesses eindringen.

Zu diesem Therapiekonzept der Gentherapie bleiben viele Hindernisse und einige offene Fragen bestehen. Virale Vektoren müssen sorgfältig kontrolliert werden, um zu verhindern, dass sich der Patient mit einem Virus infiziert. Einige Retroviren können in gesunde Zellen eindringen, deren natürliche, biologische Prozesse stören und möglicherweise andere Krankheiten verursachen. Andere Viren, wie Adenoviren werden eventuell

erkannt und vom Immunsystem zerstört, so dass ihre therapeutische Wirkung nur von kurzer Dauer wäre. Es ist schwierig, die Genexpression so aufrechtzuerhalten, dass sie ihre Funktion nach dem Transport ordnungsgemäß erfüllt. Daher kann es erforderlich werden, dass einige Therapien häufig wiederholt werden müssen, um langfristig wirksam zu sein.

Ethische Bedenken im Zusammenhang mit dem Einsatz und den Auswirkungen von Gentherapien wurden sowohl von Wissenschaftlern als auch von Laien geäußert. Da wir beispielsweise zuerst noch mehr über die tatsächliche Funktionsweise dieser Gene und ihre langfristige Wirkung lernen müssen, ist es da ethisch vertretbar, dass wir diese Therapien an Menschen testen, obwohl sie möglicherweise desaströse Nebenwirkungen haben könnten? Eine andere strittige Entwicklung der Gentherapie ist die nicht zur Gesundung dienende Manipulation von Genen, um Merkmale menschlicher Nachkommen zu steuern. So könnte etwa ein Gen eingesetzt werden, das dafür sorgen soll, dass ein Kind nicht glatzköpfig wird, ein anscheinend harmloses Ziel. Was aber, wenn eine genetische Manipulation mit der Absicht vorgenommen werden würde, die Hautfarbe zu verändern oder ein attraktives Aussehen sicherzustellen? Wenn ein Gen entdeckt werden würde, das die Intelligenz ungeborener Kinder steigern könnte, hätten dann alle Mitglieder der Gesellschaft Zugang zu dieser Technologie oder wäre diese Technologie so teuer, dass nur die Eliten sie sich leisten könnten?



# Kapitel 5

## Auswirkungen auf die Versicherungsmedizin

Bei Patienten mit einer ausgeprägten genetischen Veranlagung für chronische Krankheiten kommt es normalerweise sehr viel früher zu klinisch relevanten Komplikationen und die Wahrscheinlichkeit, frühzeitig zu sterben ist höher als bei Patienten ohne eine solche genetische Prädisposition. Wie bereits oben erwähnt, tragen genetische Varianten in erheblichem Maße zu den meisten chronischen Krankheiten bei und die prädiktive genetische Diagnostik kann, wenn auch heute noch nicht möglich, in naher Zukunft durchaus realisierbar sein. Für ein Versicherungsunternehmen ist es wichtig, das Wahrscheinlichkeitsrisiko für Versicherungsfälle abschätzen zu können. Umstände, die die Wahrscheinlichkeit von Versicherungsfällen erhöhen könnten, müssen theoretisch in Betracht gezogen werden und zu einer höheren Versicherungsprämie führen. So zahlen zum Beispiel ältere Menschen normalerweise deutlich höhere Prämien für Lebensversicherungen als jüngere Leute, da die Wahrscheinlichkeit, dass ältere Menschen eher als jüngere Menschen sterben, größer ist. Analog dazu müssten Menschen mit einer Erbkrankheit oder einer genetischen Prädisposition, die zu einer kürzeren Lebensdauer und zu mehr Versicherungsfällen im Verlauf führt, theoretisch ebenfalls höhere Prämien zahlen als genetisch gesunde Menschen.

Darüber hinaus stellen genetische Erkrankungen eine erhebliche Belastung nicht nur für die Patienten und deren Familien dar, sondern auch für das Gesundheitssystem. Es wird geschätzt, dass es bei 15% aller Krebserkrankungen eine vererbte Suszeptibilität gibt und dass mindestens 10% der chronischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzleiden, Diabetes und Arthritis, die in den adulten Populationen auftreten, in Verbindung mit einer signifikanten genetischen Komponente zu sehen sind. Die Kosten für eine lebenslange Pflege hängen vom jeweiligen Zustand ab; diese Kosten sind jedoch im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung in der Regel signifikant höher. Während zum Beispiel die Kosten für die Pflege eines Patienten mit Down-Syndrom etwa \$ 500.000 betragen, können die Kosten für einen Patienten mit zystischer Fibrose \$ 1.000.000 überschreiten. Man kann erwarten, dass neu entwickelte Behandlungen, wie die Enzymersatztherapien, für die Behandlung lysosomaler Krankheiten in Zukunft zu weiteren Kostensteigerungen führen können. Diese Faktoren wirken sich signifikant auf den Gesundheits- und Arbeitsunfähigkeitsversicherungsschutz aus.

A

### Auswirkungen einer Informationsasymmetrie genetischer Informationen zwischen Versicherern und Versicherten

Zu den grundlegenden gesetzlichen Versicherungsprinzipien gehört auch, dass zwischen dem Versicherten und dem Versicherer ein Verhältnis besteht, das auf Treu und Glauben, Ehrlichkeit und Fairness beruht und dass wesentliche Tatbestände offengelegt werden müssen, bevor es zu einem Abschluss kommt. Wenn es um genetische Fragen geht, so bewerten die bestehenden ethischen und gesetzlichen Rahmenbedingungen den Schutz individueller genetischer Daten höher als das Interesse der Versicherungsgesellschaften, alle wesentlichen Tatbestände und somit auch genetische Daten berücksichtigen zu können, bevor ein verbindlicher Versicherungsvertrag zustande kommt. Diese Situation kann theoretisch bei Personen, die darüber informiert wurden, dass sie eine Erbkrankheit haben, zu einem „moral hazard“ führen. Sie könnten versucht sein, nicht offenbarte, erhöhte Ereignisrisiken zu den geringen Prämien zu versichern, die typischerweise für risikofreie Personen gelten. Da es Versicherungsunternehmen nicht gestattet ist, Gentests durchzuführen und die Verpflichtung zur Offenlegung zuvor erhaltener Gentestresultate gesetzlich eingeschränkt und vage formuliert ist, kann es zu einer Informationsasymmetrie zwischen Versicherern und Versicherten kommen.

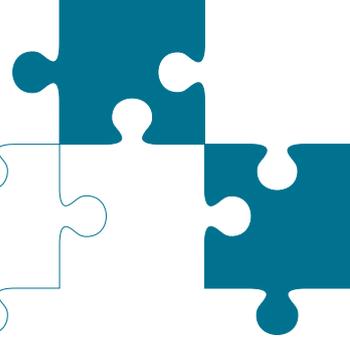
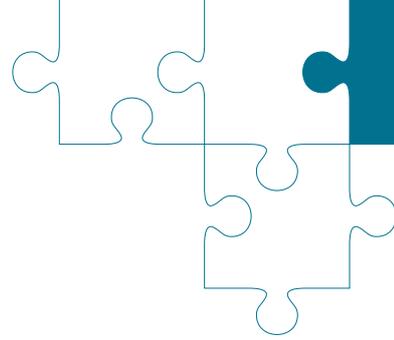
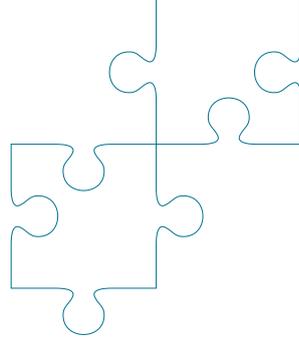
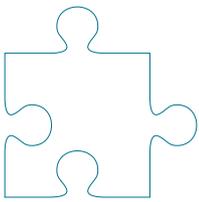
Eine solche Informationsasymmetrie kann möglicherweise ernsthafte Konsequenzen für Versicherer und Versicherte nach sich ziehen. Dennoch würde es nur dann bedeutende finanzielle Auswirkungen nach sich ziehen, wenn Personen mit positivem Gentest wahrscheinlich häufiger eine Versicherung abschließen und dass solche Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eine höhere Versicherungsdeckung wünschen.

B

### Ethischer und gesetzlicher Rahmen von Gentests

In den letzten Jahren sind ethische Standards erarbeitet worden, an die man sich beim Umgang mit genetischen Fragen halten muss:

- Mit individuellen genetischen Daten muss auf verantwortliche Art und Weise umgegangen werden und es sind Maßnahmen zu ergreifen, die ein hohes Maß an Datenschutz sicherstellen.
- Prädiktive Gentests sind nur auf Wunsch eines Patienten/in erlaubt und müssen in seinem/ihrer Interesse liegen.
- Prädiktive Gentests sind nur dann zulässig, wenn eine Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden kann und wenn diese Krankheit effektiv behandelt und vermieden werden kann.



- Gentests müssen immer mit einer geeigneten fachlichen, individuellen Beratung einhergehen.
- Individuen dürfen auf keinen Fall aufgrund ihrer speziellen genetischen Merkmale benachteiligt werden.

**Im Jahre 1989 verabschiedete die Europäische Union eine Resolution, in der ein vollständiges Verwendungsverbot von Gentests im Zusammenhang mit Versicherungsfragen beschrieben wurde.** Die Charta der Grundrechte verbietet eine Diskriminierung auf der Basis genetischer Merkmale. Derselbe Grundsatz wird in der Konvention des Europarates vertreten. Hier wird jede Form der Diskriminierung auf der Grundlage des genetischen Erbgutes sowie die Durchführung prädiktiver Tests aus anderen Gründen als denen der gesundheitsbezogenen Forschung ausdrücklich verboten. Dies gilt selbst dann, wenn die betroffene Person ihre Zustimmung dazu erteilt hat. **Es ist Versicherungsgesellschaften untersagt, Gentests bei Personen, die einen Versicherungsschutz beantragen, durchzuführen und bei Personen auf der Grundlage ihres Genoms unterschiedliche Bewertungen vorzunehmen.**

Einige Länder haben es Versicherungsgesellschaften gesetzlich untersagt, Gentests zu verwenden. Dies gilt für Belgien, Dänemark und Frankreich. Ein solches Vorgehen führt zu definitorischen Problemen in Bezug auf das, was genetische Informationen eigentlich ausmacht und was ein Gentest eigentlich ist.

Die Entscheidung für freiwillige Moratorien hinsichtlich der Verwendung von Gentests war die von einer großen Mehrheit getragene Reaktion der Versicherungsbranche. Der Grund dafür besteht darin, dass es nur sehr wenige relevante und präzise Gentests gibt. Moratorien sind entweder unbegrenzt oder aber sie gelten für eine begrenzte Anzahl von Jahren oder für Versicherungspolice unterhalb einer bestimmten Summe (wie z. B. im Vereinigten Königreich).

Andere Länder haben einen Mittelweg gewählt und die Verwendung genetischer Anfälligkeitstest nur dann gestattet, wenn ein bestimmter Grad der Versicherbarkeit überschritten wird und zusätzlich die Zustimmung der betroffenen Person vorliegt. Diese Regelung gilt in den Niederlanden und in Schweden. Der Reiz einer Summengrenzenregelung für Versicherer besteht darin, dass sie die Auswirkungen einer adversen Selektion reduziert, indem sie es dem Versicherten gestattet, ein gutes Geschäft zu machen oder die Risiken zu übertragen, jedoch nur innerhalb definierter finanzieller Limits.

Das Vereinigte Königreich ist ein Beispiel für eine Selbstbestimmungsverfügung bezüglich der Verwendung genetischer Informationen durch die Versicherungsbranche. Es gibt jedoch offensichtliche Probleme, wenn man sich auf die Selbstverpflichtung verlässt – wenn es nämlich keine externen Sanktionen gibt, die einer finanziell mächtigen Institution auferlegt werden. Seit Oktober 2001 ist die Selbstverpflichtung bezüglich genetischer Daten in ein Moratorium verwandelt worden. In Deutschland werden

genetische Untersuchungen im „Gendiagnostikgesetz“ (GenDG) geregelt und in Österreich und in der Schweiz gelten im Großen und Ganzen ähnliche Gesetze. Die wichtigsten Regelungen des deutschen Gesetzes:

- Nur speziell zertifizierten Labors ist es gestattet, genetische Untersuchungen durchzuführen (in Deutschland ist eine ISO 17025-Zertifizierung erforderlich).
- Prädiktive Gentests dürfen nur von auf den Bereich der Humangenetik spezialisierten Ärzten oder von anderen Ärzten, die eine Weiterbildung im Bereich der Genetik absolviert haben, durchgeführt werden.
- Für jede Untersuchung muss eine Einverständniserklärung vorliegen und dokumentiert werden.
- Der Patient hat ein Recht, die Untersuchungsergebnisse zu erfahren. Er oder sie kann sich jedoch auch dazu entscheiden, nicht entsprechend informiert zu werden (informationelle Selbstbestimmung).
- Für genetische Untersuchungen zur Abstammungsfeststellung gelten Sonderregelungen.
- Arbeitgebern ist es nicht gestattet, nach den Ergebnissen von genetischen Untersuchungen zu fragen oder genetische Untersuchungen durchzuführen.
- Versicherungsgesellschaften ist es vor dem Abschluss von Versicherungen nicht gestattet, nach den Ergebnissen von genetischen Untersuchungen zu fragen oder genetische Untersuchungen durchzuführen. Eine Ausnahme gilt für Lebensversicherungen, Berufsunfähigkeitsversicherungen und Pflegeversicherungen, wenn die Versicherungssumme einen Einmalbetrag von 300.000 Euro oder jährliche Zahlungen von 30.000 Euro überschreitet. In solchen Fällen ist der Antragsteller verpflichtet, den Versicherer vor dem Abschluss einer Versicherung über die Ergebnisse einer genetischen Untersuchung in Kenntnis zu setzen.

Im Vereinigten Königreich führte die Association of British Insurers (ABI) und das Staatsministerium für Gesundheit ein freiwilliges Moratorium hinsichtlich der Verwendung prädiktiver genetischer Untersuchungen durch Versicherer ein. Dieses Moratorium bedeutet, dass die Ergebnisse einer prädiktiven genetischen Untersuchung nicht die Möglichkeit beeinträchtigen darf, jedwede Art von Versicherung abzuschließen, außer von Lebensversicherungen mit mehr als £ 500.000. Wenn dieser Betrag überschritten wird, werden Versicherer keine nachteiligen prädiktiven genetischen Untersuchungsergebnisse verwenden, wenn der Test nicht ausdrücklich vom Staat genehmigt wird. Nur etwa 3% aller existierenden Polices liegen über dieser Grenze. Der einzige genehmigte Test bezieht sich auf die Huntington-Krankheit. Ursprünglich war vorgesehen, dass das Moratorium im Jahre 2011 beendet werden sollte. Im Jahre 2008 wurde es dann bis zum Jahr 2014 und kürzlich bis 2017 verlängert. Das Moratorium soll 2014 wieder überprüft werden.

In Irland darf ein Versicherer nach den Vorschriften des Teils 4 des Schwerbehindertengesetzes von 2005 die Resultate einer genetischen Untersuchung weder verlangen noch berücksichtigen noch solche Ergebnisse verarbeiten. Dies bezieht sich sowohl auf positive als auch auf negative Untersuchungsergebnisse. Gemäß der Gesetzgebung darf ein Versicherer negative Testergebnisse selbst dann nicht verwenden, wenn jemand, der eine Versicherung abschließen will, darum bittet.

In den Vereinigten Staaten untersagt der Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) im Falle der Krankenversicherung eine Diskriminierung auf der Grundlage von Informationen, die aus genetischen Untersuchungen stammen; Lebens-, Arbeitsunfähigkeits- und Langzeitpflegeversicherungen sind davon jedoch nicht betroffen. Darüber hinaus schützt GINA keine Symptomträger.

Genetische Untersuchungen im Bereich des Lebensversicherungsgeschäfts in Australien und Asien werden von Grundsatzprogrammen und Standards geregelt, die von der Investment and Financial Services Association (IFSA) und dem Financial Services Council (FSC) im Dezember 2005 herausgegeben wurden. Dieser Standard gilt für alle IFSA-Mitglieder, die eine registrierte Lebensversicherungsgesellschaft sind oder eine Tochtergesellschaft haben, die eine Lebensversicherungsgesellschaft ist. Alle von der APRA (Australian Prudential regulation Authority) registrierten Lebensversicherungsgesellschaften, die kein IFSA-Mitglied sind, sind dazu aufgefordert, sich an diesen Standard zu halten.

Mitglieder dieser Vereinigung haben vereinbart, sich an ein Standarddokument zu halten, das unter anderem vorsieht, dass Personen, die eine Versicherung abschließen wollen, nicht dazu aufgefordert werden dürfen, sich einer genetischen Untersuchung zu unterziehen. Die Ergebnisse bereits vorher erfolgter Untersuchungen müssen dem Versicherungsunternehmen jedoch vorgelegt werden.

Diese Daten dürfen nicht für die Bewertung anderer Familienmitglieder oder für die Preisbildung bei Vorzugsprodukten verwendet werden; sie können jedoch für die Einschätzung des Risikos des Antragstellers verwendet werden. Alle solche Entscheidungen müssen vollständig dokumentiert und dem Antragsteller auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden. Ein sicheres und effizientes, internes Streitschlichtungssystem muss vorhanden sein, um mit Beschwerden umzugehen, die sich auf Versicherungen beziehen, bei denen genetische Untersuchungen eine Rolle spielen. Antworten auf Beschwerden müssen einen Bezug auf die den Antragstellern zur Verfügung stehenden Rechtsmittel enthalten.

Mitglieder der Vereinigung haben vereinbart, die von der Vereinigung anonymisierten Daten regelmäßig zu erfassen und solche Daten der allgemeinen Öffentlichkeit zugänglich zu machen, um zukünftige Forschungsinitiativen zu unterstützen.

Trotz der Einführung dieses Standards hat die Human Genetics Society of Australien und Asien im Februar

2008 ein Statement über genetische Untersuchungen und Lebensversicherungen in Australien abgegeben, in dem die Branche dazu aufgefordert wird, ein Moratorium bezüglich der Verwendung prädiktiver, genetischer Untersuchungen umzusetzen, bis bessere versicherungsmathematische Schätzungen der Auswirkung solcher Daten auf eine nachteilige Selektion zur Verfügung stehen. Darüber hinaus wird gesagt, dass die Gesellschaft die Einführung von gesetzlichen Vorschriften unterstützt, die darauf abzielen, Individuen und deren Familien vor Verstößen gegen ihre Privatsphäre zu schützen sowie vor Diskriminierung, die daraus entsteht, dass auf prädiktive, genetische Daten zugegriffen wird und solche Daten missbraucht werden. Bis heute sind solche gesetzlichen Vorschriften jedoch noch nicht verabschiedet worden.

Aber ist eine genetische Untersuchung ein legitimes, versicherungsmathematisch solides Mittel der Risikobewertung?

Zurzeit gibt es über das Internet ein großes Angebot an Gentests als kommerzieller Service, der sich direkt an den Verbraucher wendet (so genannte „direct-to-consumer“ oder DTC-Tests). Dieser Service stellt ein unkontrollbares Mittel für nahezu jeden dar, an persönliche genetische Daten zu gelangen. Die angebotenen Tests stehen aber nur selten – wenn überhaupt – auf einer wissenschaftlich soliden Basis. Ihre Sensibilität und Genauigkeit bei der Ermittlung des Erkrankungsrisikos sind entweder äußerst gering oder gar nicht vorhanden und ihre analytische Aussagekraft ist häufig sehr gering. Darüber hinaus werden die Ergebnisse nur selten von fachlichem Rat begleitet. Daher stellen dieses Tests aktuell keine Bedrohung für Versicherungsgesellschaften dar, da sie nicht zu einer signifikanten Informationsasymmetrie hinsichtlich Krankheitsdisposition und dem Risiko steigender Ansprüche an Versicherungen führten.

Obwohl genetische Untersuchungen bei der Diagnose vieler monogener Krankheiten ein Routinevorgang geworden sind, treten diese Krankheiten in der Mehrzahl sehr selten auf und für ihre Diagnose sind genetische Untersuchungen nicht unbedingt erforderlich, da die weitaus größte Zahl der Krankheiten durch traditionelle Weise auf der Grundlage klinischer Mittel diagnostiziert werden kann.

Polygene Krankheiten, wie etwa die koronare Herzkrankheit, Krebs oder Schlaganfall, werden durch komplexe Interaktionen zwischen Genen und Umwelteinflüssen verursacht. Obwohl in letzter Zeit eine große Anzahl an risikomodulierenden Genvarianten identifiziert wurde, sind ihre Auswirkungen auf Risiken zusammengenommen zu gering, als dass man sie für die Prognose von Ereignisrisiken gebrauchen könnte. Traditionelle Risikorechner wie zum Beispiel der PROCAM-Gesundheitstest, der keine genetischen Untersuchungen erfordert, sind bei der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu allen derzeit existierenden Risikobewertungsmethoden, die sich auf genetische Untersuchungen stützen, deutlich sensibler und genauer.

# Schlussfolgerung

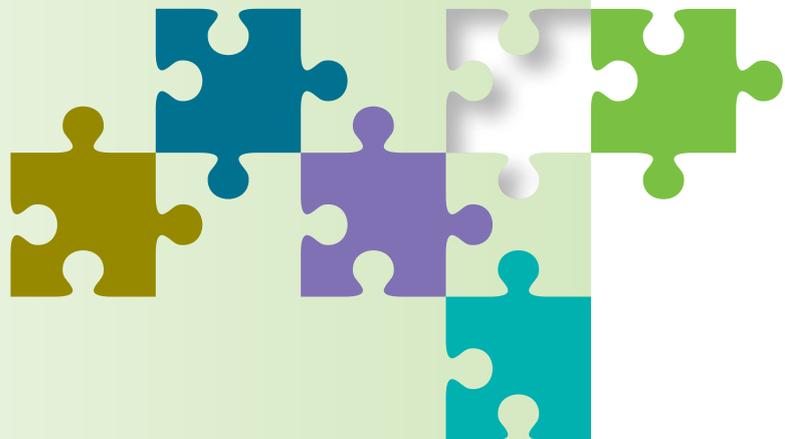
Gentests haben zum gegenwärtigen Zeitpunkt praktisch keine größere Auswirkung für die Versicherungsmedizin. Obwohl sie gesetzlich und ethisch verankert sind, treffen Gentests zurzeit auf einen starken Widerstand. Ihr potenzieller Nutzen ist gegenwärtig allenfalls begrenzt.

Die Frage lautet jedoch nicht, ob prädiktive, genetische Untersuchungen so verbessert werden können, dass sie einen für die Praxis relevanten Reifegrad erreichen, sondern vielmehr wann das passieren wird. Schließlich kann man davon ausgehen, dass Gentests ein wichtiges Werkzeug für die risikoadäquate Bewertung bei einer großen Anzahl von häufig auftretenden und schweren Krankheiten sein werden.

Sobald dies der Fall ist, benötigt der derzeitige gesetzliche Rahmen, der die Verwendung von Gentests durch Versicherungsgesellschaften bis zu bestimmten Summengrenzen untersagt, eine Anpassung.

Ansonsten ist eine erhebliche Informationsasymmetrie zwischen Versicherern und Versicherten zu erwarten, was sicherlich erhebliche negative Konsequenzen für die gesamte Versicherungsbranche mit sich bringen würde.

Zurzeit sollten Versicherer die Daten aus der Forschung auf dem Gebiet der Genetik genauestens im Auge behalten und alle neuen Entwicklungen aufmerksam verfolgen.



# Glossar genetischer Fachtermini

## A Allele

Alternative Formen oder Varianten eines Gens. Die Allele für ein Merkmal besetzen den gleichen Locus oder die gleiche Position auf homologen Chromosomen und sind somit für dasselbe Merkmal zuständig. Da sie jedoch unterschiedlich sind, kann ihre Wirkung zu unterschiedlichen Ausprägungen eines solchen Merkmals führen.

## Aminosäuren

20 Moleküle, die eine Amino- sowie eine Carbonylgruppe enthalten und die gemeinsam die Bausteine von Proteinen bilden.

## Autosomen

Nicht geschlechtsbestimmende Chromosomen. Bei Menschen finden sich 22 Paare homologer, autosomaler Chromosomen und ein Paar geschlechtsbestimmender Chromosomen (X- und Y-Chromosomen).

## B Basenpaar

Ein Satz zweier zusammengehaltener Nukleotide auf einander gegenüberliegenden DNA-Strängen. Adenosin und Thymin sind das eine Basenpaar, während Cytosin und Guanin das Zweite bilden.

## Blending-Theorie

Eine aus dem 19. Jahrhundert stammende nicht korrekte Theorie über die Vererbung von Eigenschaften. Sie ging davon aus, dass sich vererbte Merkmale von Generation zu Generation vermischen. Mit seinen Kreuzungsexperimenten bei Pflanzen gelang es Gregor Mendel, diese Theorie zu widerlegen.

## C Chromatid

Eine oder zwei identische DNA-Kopien, in die sich das Chromosom bei der Mitose teilt und mit ihren Zentromeren verbunden sind. Nach der Zellteilung, werden die Stränge Tochterchromosomen genannt.

## Chromosom

Eine stäbchenförmige Struktur eng verpackter DNA, die sich in den Zellkernen von Pflanzen und Tieren befindet. Menschen haben 46 Chromosomen in jeder somatischen Zelle und 23 in jeder Geschlechts- oder Keimzelle.

## Cloning

Der für die Herstellung genetisch identischer Kopien eines Organismus verwendete Vorgang.

## Cytoplasma

Substanz innerhalb der Zelle, aber außerhalb des Zellkerns, in der sich verschiedene Zellorganellen befinden.

## D Diploid

Die meisten tierischen Zellen sind diploid; das bedeutet, dass ihre Chromosomen in homologen Paaren vorkommen. Eine somatische Zelle des Menschen enthält 46 Chromosomen, also 23 homologe Chromosomenpaare.

## DNA

Desoxyribonukleinsäure, ein großes, organisches Molekül, das den genetischen Code für die Synthese von Proteinen speichert. DNA besteht aus Zucker, Phosphaten und Basen, die in einer Molekularstruktur in Form einer Doppelhelix angeordnet sind. DNA-Segmente auf Chromosomen entsprechen bestimmten Genen.

## Dominantes Allel

Ein Allel, das das Vorhandensein eines rezessiven Merkmals im Phänotyp verbirgt. Dominante Allele für ein Merkmal treten normalerweise in Erscheinung, wenn ein Individuum dominant homozygot oder heterozygot ist.

## E Expressivität

Die Expressivität ist das Maß dafür, inwieweit ein Genotyp seinen phänotypischen Ausdruck findet. Variable Expressivität ist ein Phänomen verschiedener phänotypischer Erscheinungsbilder desselben mutierten Allels bei verschiedenen Individuen.

## G Gamet

Die Geschlechtszelle eines Organismus, die die Hälfte der Gesamtzahl der Chromosomen enthält.

## Gen

Die fundamentale Erbinheit : ein Abschnitt eines Chromosoms oder DNA-Stranges, der für eine RNA-Kette codiert, die eine Funktion im Organismus hat.

## Genmarker

Marker für ein bestimmtes Gen, entweder feststellbare Merkmale, die zusammen mit dem Gen vererbt werden oder charakteristische DNA-Segmente.

## Genkartierung

Der Prozess der Bestimmung der Positionen von Genen auf einem Chromosom und des Abstandes zwischen ihnen.

## Gentherapie

Die Behandlung einer Krankheit durch Ersetzung oder Veränderung von nicht funktionierenden Genen.



## Genetik

Die wissenschaftliche Vererbungslehre.

## Gentest

Die Definition des National Human Genome Research Institute lautet: „Die Analyse von Chromosomen (D N A) Proteinen und bestimmten Metaboliten zur Entdeckung erblicher, krankheitsbezogener Genotypen, Mutationen, Phänotypen oder Karyotypen für klinische Zwecke.“ Solche Zwecke sind zum Beispiel die Vorhersage eines Krankheitsrisikos und die Erstellung einer pränatalen und klinischen Diagnose oder Prognose.

## Genom

Das gesamte genetische Material der Chromosomen eines bestimmten Organismus.

## Genomkarte

Eine Karte, die die Anordnung von Genen oder anderer DNA-Marker auf den Chromosomen zeigt.

## Genotyp

Das Erbgut eines Individuums.

## Genotypische Heterogenität

Genetische Variabilität unter Individuen mit ähnlichen Phänotypen.

## Genotyp-Phänotyp-Plastizität

Das Konzept, wonach die Verbindung von Genotyp und Phänotyp einer breiten Variabilität mit bislang eingeschränkter Vorhersehbarkeit unterliegt.

## Geschlechtschromosomen

Chromosomen, die das Geschlecht eines Organismus festlegen. Frauen verfügen über zwei X-Chromosomen ; Männer haben dagegen je ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom.

## H Haploid

Die Anzahl von Chromosomen in einer Keimzelle eines Individuums. Während der Meiose wird die Anzahl der Chromosomen diploider Geschlechtszellenvorläufer durch die zufallsbedingte „Auswahl“ eines homologen Chromosoms halbiert, was zu haploiden Gameten führt.

## Helix

Eine gewundene Struktur, ähnlich der einer Spirale; das DNA-Molekül besitzt die Form einer Doppelhelix, das heißt zwei Spiralen, die sich umeinander winden.

## Heterozygot

Ein aus zwei verschiedenen Allelen eines Gens für ein bestimmtes Merkmal (Aa) bestehender Genotyp.

## Homolog

Homologe Chromosomen sind Chromosomenpaare von etwa gleicher Länge und Zentromerposition mit Genen für die gleiche Eigenschaft oder das gleiche Merkmal an den entsprechenden Loci.

## Homozygot

Beide Chromosomen eines homologen Chromosomenpaars haben das gleiche Allel am selben Locus. Homozygot bezeichnet ebenso einen Genotyp, der aus zwei identischen Allelen eines Gens für ein bestimmtes Merkmal besteht. Ein Individuum kann homozygot dominant (AA) oder homozygot rezessiv (aa) sein. Individuen, die in Bezug auf ein Merkmal homozygot sind, werden als Homozygote bezeichnet.

## Humangenomprojekt (HGP)

Internationales Forschungsprojekt zur Identifizierung und Kartierung aller Gene des menschlichen Körpers.

## Hybride

Nachkommen, die das Ergebnis der Paarung zweier genetisch unterschiedlicher Typen von Elternteilen sind – Gegensatz zu reinrassig.

## K Katalysatoren

Katalysatoren sind Stoffe, die die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne bei dieser Reaktion selbst verbraucht zu werden. In der Praxis ist die Geschwindigkeit der meisten chemischen Reaktionen, die in lebenden Zellen stattfinden, so gering, dass man sie vernachlässigen kann. Nur bei Vorhandensein enzymatischer Katalysatoren wird die Reaktion in einem Maße beschleunigt, dass sie als signifikant angesehen werden kann. Es ist nichts Ungewöhnliches, dass dabei eine Geschwindigkeit erreicht wird, die mehrere Tausend Mal über der Baseline liegt. Faktisch bedeutet dies, dass Enzyme als molekulare „Schalter“ agieren, die chemische Reaktionen in einer Zelle aktivieren können.

## L Locus (Plural: Loci)

Der Standort eines Gens oder einer signifikanten DNA-Sequenz auf einem Chromosom.

## M Meiose

Die Teilung der genetischen Informationen in reproduktiven Zellen, die dazu führt, dass die Anzahl der Chromosomen somatischer Zellen halbiert wird.

## Mendelsche Vererbungslehre

Vererbungsmuster, die mit einfachen Regeln der Dominanz und Rezessivität von Genen erklärt werden können.

## Menschliches Genom

Die Gesamtheit der Gene, die erforderlich sind, einen Menschen zu erzeugen.

### **Merkmal**

Physische Eigenschaft eines Organismus, festgelegt durch ein Gen.

### **Mitochondrien**

„Zellkraftwerke“, die sich im Cytoplasma von Zellen befinden, die einen Großteil des Adenosintriphosphates (ATP) erzeugen, das als Energiequelle verwendet wird. Obwohl der größte Teil der DNA einer Zelle in ihrem Kern enthalten ist, hat das Mitochondrium seine eigene, unabhängige DNA, die der von Bakterien in erheblichem Maße ähnelt.

### **Mitochondriale DNA**

Mitochondrien werden primär über die mütterliche Linie vererbt. Typischerweise trägt ein Spermium Mitochondrien in seinem Schwanz als Energiequelle für seine lange Reise zur Eizelle. Wenn sich das Spermium bei der Befruchtung an das Ei anhaftet, fällt der Schwanz ab, so dass die Mitochondrien, die der neue Organismus erhält, nur aus dem Ei der Mutter stammen. Anders als bei der Kern-DNA wird mitochondriale DNA nicht in jeder Generation gemischt, so dass angenommen werden kann, dass sie sich weniger schnell verändert, was für die Erforschung der menschlichen Evolution von Nutzen ist.

### **Molekül**

Eine Kombination aus Atomen sowie der grundlegende Baustein von DNA und RNA. Jedes Molekül hat seine eigene Form und bindet sich nur an bestimmte andere Moleküle, um die DNA-Helix zu bilden.

### **Mutation**

Veränderung im genetischen Code, die neue Allele eines Gens hervorbringt. Solche Veränderungen können aus umweltbezogenen Gründen oder über längere Zeiträume hinweg im Rahmen der Evolution auftreten.

### **N Nukleotide**

DNA oder RNA-Einheiten, bestehend aus einer chemischen Base plus einem Phosphat-Molekül und einem Zucker-Molekül.

### **Nucleus**

Der Kern einer Zelle, in dem sich die gesamte, in Chromosomen verpackte DNA befindet.

### **P Penetranz**

Ein und dieselbe Mutation findet nicht bei allen Individuen, die sie tragen, ihren Ausdruck; wenn sie zum Ausdruck kommt, geschieht dies nicht immer auf die gleiche Art und Weise. Penetranz misst den Anteil einer Population von Individuen, die ein krankheitsverursachendes Allel tragen und den dazugehörigen Krankheitsphänotyp aufweisen. Expressivität misst das Maß, in dem ein Genotyp seinen phänotypischen Ausdruck findet. Darüber hinaus lassen sich sowohl Penetranz als auch Expressivität verschiedener Krankheiten teilweise durch die Wirkung von Genmodifikatoren erklären.

### **Phänotyp**

Erbte beobachtbare oder auffindbare genotypische Merkmale eines Organismus.

### **Phänotypische Heterogenität**

Phänotypische Variabilität unter Individuen mit ähnlichen Genotypen.

### **Polymerase-Kettenreaktion**

Eine Gentechnik, die dazu verwendet wird, DNA-Segmente millionenfach zu vervielfältigen; diese Technik wird in der Forensik sowie bei chemischen und biologischen Experimenten eingesetzt.

### **Proband**

Das erste Individuum einer Familie, das eine klinische Krankheit entwickelt, die manchmal auch als der Indexfall bezeichnet wird.

### **Protein**

Eine Kette von Aminosäuren; Beispiele hierfür sind etwa Hormone, Enzyme und Antikörper.

### **R Rezessives Allel**

Ein Allel, das im Phänotyp durch das Vorhandensein eines dominanten Allels verborgen bleibt. Rezessive Allele finden im Phänotyp ihren Ausdruck, wenn der Genotyp homozygot-rezessiv ist (aa).

### **Ribosome**

Eine Organelle, die Protein in Zellen produziert.

### **RNA**

Ribonukleinsäure, ähnlich der DNA, abgesehen davon, dass sie Ribose anstelle des Desoxyribosezuckers enthält und Uracil anstelle von Thymin als Stickstoffbase.

### **S Somatische Zellen**

Alle Körperzellen mit Ausnahme der Keimzellen.

### **T Träger**

Ein Individuum, das in Bezug auf ein Merkmal, das nur im Phänotyp homozygot-rezessiver Individuen auftritt, heterozygot ist. Häufig weisen Träger keinerlei Anzeichen des Merkmals auf, können es jedoch an ihre Nachkommen weitergeben. Dies ist beispielsweise der Fall bei Frauen, die Trägerinnen des Gens für Hämophilie sind, selbst aber nicht daran leiden.

### **U Unvollständige Penetranz**

Situation, in der ein Allel nur dann seinen Ausdruck findet, wenn gewisse Faktoren in der Umwelt vorhanden sind. Die Auslösung von erblichem Diabetes durch Adipositas und möglichen starken emotionalen Stress ist hier ein Beispiel.

### V Variable Expression

Variabilität bei den beobachtbaren Charakteristika bei Trägern einer identischen Mutation.

### Variable Penetranz

Variabilität des Anteils von genotypisch identischen Individuen, die die Krankheit im Phänotyp aufweisen.

### X X-gebunden

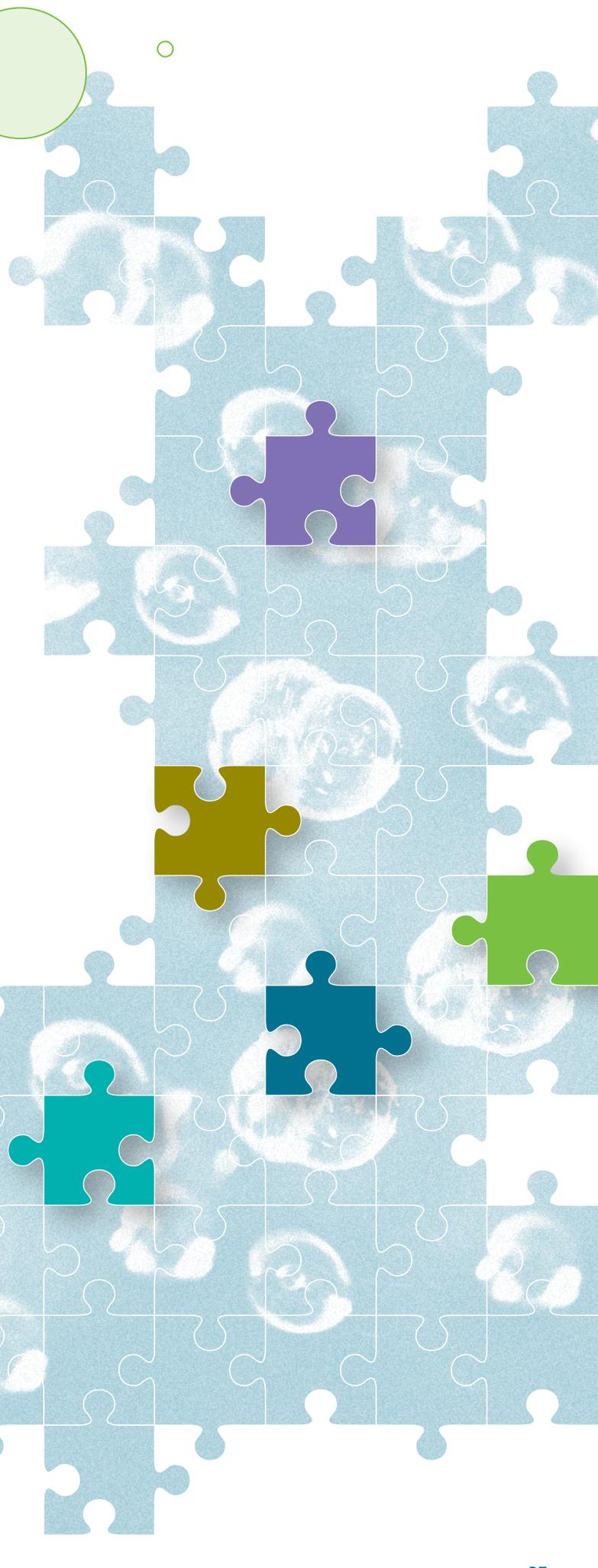
Bezieht sich auf ein Gen, das auf einem X-Geschlechtschromosom getragen wird. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Hämophilie.

### Z Zentromer

Ein Zentromer ist ein DNA-Bereich, der typischerweise in der Nähe der Mitte eines Chromosoms zu finden ist, wo zwei identische Schwesterchromatide am engsten in Kontakt stehen.

### Zygote

Ein „befruchtetes“ Ovum. Genauer gesagt, handelt es sich dabei um eine Zelle, die gebildet wird, wenn ein Spermium und ein Ovum ihre Chromosomen bei der Empfängnis miteinander kombinieren. Eine Zygote enthält die gesamte Chromosomenausstattung (beim Menschen 46) und hat das Potenzial zur Entwicklung eines gesamten Organismus.





Grundzüge der Genetik  
bei der Risikoprüfung in der Lebensversicherung

**Autoren**  
SCOR Global Life  
Assmann-Stiftung für Prävention

**Redaktion**  
Gilles Meyer  
life@scor.com  
© 2013 – ISSN: 1959-7703

SCOR Global Life SE  
Societas Europaea mit einem Grundkapital von 274.540.000 EUR  
5, avenue Kléber  
75795 Paris Cedex 16 – France  
RCS Paris 433 935 558

[www.scor.com](http://www.scor.com)