

Gentests vor der Schwangerschaft erkennen bis zur Hälfte der Risiken

Tragen Vater oder Mutter ein genetisches Risiko für schwere Krankheiten in sich, die sie möglicherweise ihren Kindern vererben? In den USA wird empfohlen, dies durch Gen-Screening bereits vor der Schwangerschaft zu untersuchen. Forschende der Universität Zürich zeigen nun, dass eine Maximalvariante dieses Tests das Risiko bei blutsverwandten Paaren zu 44 Prozent erkennt, bei anderen Paaren nur zu 5 Prozent. Nicht-vererbte Neumutationen spielen im zweiten Fall eine grosse Rolle.

Biomarker- und Gentests werden während der Schwangerschaft häufig gemacht. Was aber, wenn bereits vor der Empfängnis die Gene der Eltern auf allfällige Risiken analysiert würden? Sind seltene Erbkrankheiten im Erbgut vorhanden, die Vater und / oder Mutter unwissentlich in sich tragen? Denn man weiss: Haben beide Elternteile in einer Erbanlage den gleichen Gendefekt und vererben beide diesen gleichzeitig an ihr Kind, löst dies bei den Nachkommen eine oft schwere Krankheit aus.

In den USA werden solche breit gefächerten Gen-Tests vielerorts für künftige Eltern angeboten und üblicherweise sogar in der Frühschwangerschaft empfohlen. Die Tests zeigen vor allem Gene an, die nicht-geschlechtsgebunden rezessiv vererbt werden – also solche, die erst dann einen Effekt zeigen, wenn beide Genkopien die Mutation tragen. Einen Sonderfall stellen rezessive Gene auf dem X-Chromosom dar, welche gesunde Mütter an ihre Kinder vererben können. Im Normalfall erkranken dann aber nur Söhne mit solch einer Mutation, weil sie nur ein X-Chromosom tragen und deshalb keine zweite Genkopie zum Ausgleich des Defektes haben.

Über 3'000 Erbanlagen getestet

Aber halten solche Risiko-Gentests, was sie versprechen? Anita Rauch, Direktorin für Medizinische Genetik an der Universität Zürich, hat mit ihrem Team in der Schweiz erstmals den Nutzen und das Potenzial dieser «erweiterten Trägerscreenings» (Expanded Carrier Screening ECS) umfassend untersucht. Dazu wurden Sequenzdaten von 700 Eltern getestet, die bereits Kinder mit neurologischen Entwicklungsstörungen haben. Von den über 3'000 untersuchten Genen können viele geistige Behinderungen, Entwicklungsstörungen, Autismus oder andere Erkrankungen verursachen.

«In unserer Studie konnten wir zeigen, dass mit solch breiten Gentests bei den Eltern etwa 44 Prozent des Risikos für eine schwere Entwicklungsstörung des Kindes erkannt werden, wenn beide miteinander blutsverwandt sind – also zum Beispiel Cousin und Cousine ersten oder zweiten Grades», sagt Anita Rauch. In manchen Bevölkerungsgruppen sei dies recht häufig der Fall, zum Beispiel im Nahen bis Mittleren Osten oder in Nordafrika.

Lücken bei Risiken insbesondere für nicht blutsverwandte Paare

Bei nicht blutsverwandten Paaren erkannte der Test immerhin noch rund 5 Prozent der Fälle – aber auch nur, wenn alle bekannten rezessiven Gene untersucht wurden, also quasi die Maximalvariante des Tests genutzt wurde. Geht es dagegen nach den amerikanischen Empfehlungen, sollten bei nicht blutsverwandten Paaren nur jene gängigen Gene getestet werden, für die eine bestimmte Häufigkeit

von Anlageträgern in der Bevölkerung bekannt ist. «Folgt man der amerikanischen Empfehlung, verringert sich die Risikoerkennung nochmals um mehr als die Hälfte, weil auch hier seltenere Gene eine Rolle spielen», erklärt Rauch.

Bei nicht blutsverwandten Paaren machen nicht-vererbte Neumutationen insgesamt einen wesentlich höheren Anteil der Entwicklungsstörungen bei Kindern aus – bei Eltern, die miteinander verwandt sind, spielen dagegen vererbte Gendefekte eine deutlich grössere Rolle. Daher sind gemäss den Forschenden bei nicht blutsverwandten Paaren die Möglichkeiten beschränkt, durch eine Analyse der Eltern ein Risiko zu detektieren.

Noch viele krankmachende Gene nicht erkannt

Zudem beeinträchtigen weitere Faktoren das Potenzial solcher Tests, problematische Genvarianten in bereits bekannten Krankheitsgenen zu erkennen: Unterschätzt wurden insbesondere die sogenannten Missense-Genmutationen, bei denen der genetische Bauplan gestört sein kann, aber nicht muss, sowie vererbte Kopienzahl-Varianten, bei denen die Anzahl Genkopien nicht korrekt sind. Generell nicht erkannt werden können Fälle, bei denen ein vererbter und ein neu erworbener Gen-Defekt zusammen auftraten.

Zusätzlich ist davon auszugehen, dass noch mehrere Tausend Gene, die vermutlich ebenfalls zu Entwicklungsstörungen führen können, noch nicht als solche identifiziert wurden. So war auch in der untersuchten Studienkohorte die Ursache der Entwicklungsstörung der jeweiligen Kinder in rund 58 Prozent noch ungeklärt.

Bewusster Entscheid für oder gegen Kinder

Dennoch liefert die Studie Daten, wie aussagekräftig erweiterte Trägerscreenings sind. Aufgrund der hohen Risikoerkennungsrate bei blutsverwandten Eltern sollte dies gemäss den Forschenden solchen Paaren auf jeden Fall angeboten werden. Für alle anderen ist hingegen eine individuelle Abwägung der Kosten-Nutzen Relation notwendig, um nicht falsche Erwartungen zu schüren. «Wird ein Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Nachkommen festgestellt, können sich die Paare im vollen Bewusstsein für oder gegen gemeinsame Kinder entscheiden oder eine Pränatal- oder Präimplantationsdiagnostik in Anspruch nehmen», fasst Rauch zusammen.

Allerdings zeigen die Ergebnisse auch, dass das Potenzial zur Risikoreduktion stark von den im Test gewählten Genen und Variantenklassifizierungen abhängt. Gemäss Rauch gibt es noch Verbesserungspotenzial bei den bislang angebotenen Tests: «Um den klinischen Nutzen zu verbessern, sollte bei allen Paaren, die einen breiten Gentest wünschen, ein Screening unabhängig von der Häufigkeit, mit der Varianten in einem Gen vorkommen, in Betracht gezogen werden. Es sollte zudem mit vernünftigen Schwellenwerten, wann ein Gendefekt als krankheitserregend gilt, gearbeitet werden.»