
Innovation und Forschung in der Humangenetik

Klaus Zerres

Am 15. und 16. Februar 2001 wurde gleichzeitig mit dem Erscheinen der jeweils neuen Ausgabe der renommierten Wissenschaftszeitschriften *Nature* und *Science* in einer großangelegten Presseaktion verkündet, dass das menschliche Genom entschlüsselt sei. Die Erwartungen an dieses „Jahrhundertereignis“ waren sehr hoch, wenngleich nicht nur Insider wussten, dass von einer vollständigen Entschlüsselung zu diesem Zeitpunkt nicht die Rede sein konnte. Bis heute kennen wir die genaue Zahl der menschlichen Gene nicht, und noch viel weniger deren Funktionen. Auch wenn hier noch Forschungsarbeit für Jahrzehnte vor uns liegt, finden Erkenntnisse der genetischen Forschung direkten Eingang in die medizinische Forschung und die klinische Praxis. Dieser Sachverhalt soll im Folgenden anhand von drei ausgewählten Bereichen veranschaulicht werden.

Biotechnologisch hergestellte Medikamente

Bis in die sechziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts war die Diagnose Bluterkrankheit (Hämophilie) schicksalhaft. Sie war mit einer starken Herabsetzung der Lebensqualität verbunden, z. B. durch Gelenkeinblutungen mit der häufigen Konsequenz der Gelenkversteifung, und darüber hinaus auch mit einer deutlich geringeren Lebenserwartung, da es leicht zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen konnte. Erst mit der Möglichkeit der Gewinnung von

menschlichem (Blutgerinnungs-)Faktor 8, der bei Menschen mit einer Hämophilie A nicht in ausreichendem Maße gebildet werden kann, stand in den siebziger Jahren eine wirksame Therapie zur Verfügung. Es folgte eine Periode beinahe normaler Lebensqualität für die Betroffenen, allerdings um den Preis extrem hoher Behandlungskosten. Anfang der achtziger Jahre gab es dann zum ersten Mal Nachrichten über HIV-positive Hämophiliepatienten, auf die jedoch damals nicht sofort mit der notwendigen Konsequenz reagiert wurde. In der Folge starben viele Patienten und deren Partner an AIDS. Der Grund war, dass der benötigte Blutgerinnungsfaktor aus gepoolten menschlichen Seren gewonnen wurde, und da einige Spender HIV-positiv waren, wurden damit direkt sehr viele Faktor-8-Präparate kontaminiert. Diese Katastrophe war ein herber Rückschlag für die moderne Arzneimitteltherapie.

Die Entwicklung der sog. rekombinanten DNA-Technologie eröffnete dann gänzlich neue Möglichkeiten. Es hatte sich eine Revolution in der Arzneimittelherstellung ereignet. Die Methode beruht (vereinfacht dargestellt) darauf, dass ein menschliches DNA-Segment, z. B. das Gen für den Faktor 8, in Bakterien eingebracht wird. Wegen der universellen Gültigkeit des genetischen Codes produzieren diese den menschlichen Faktor 8 in der Bakterienzelle, obwohl sie selbst ihn nicht benötigen. In großem, industriellem Maßstab können auf diesem Wege mit speziellen Verfahren sehr große Mengen sog. Biopharmazeutika (*biologicals*) hergestellt werden, sodass heute mit dieser Technologie eine Vielzahl von Substanzklassen produziert wird. Beispiele sind Hormone, Antikörper, Erythropoetin, Gerinnungsfaktoren und Impfstoffe, z. B. gegen Hepatitis. Biopharmazeutika haben in der Entwicklung von Substanzen gegen Krebserkrankungen heute ihren größten Marktanteil. Seit Beginn der neunziger Jahre ist die Zahl der zugelassenen Biopharmazeutika kontinuierlich angestiegen, sodass

diese Gruppe von Medikamenten inzwischen andere Substanzklassen überrundet hat.

Biotechnologisch hergestellte Medikamente können ohne Kenntnis der Struktur von Genen nicht hergestellt werden. Diese Innovation ist also durch die moderne Genetik überhaupt erst möglich geworden. Für die Zukunft sind weitere Entwicklungen und damit Substanzen zu erwarten. Wirtschaftlich hat dieser Bereich aber schon heute eine herausragende Bedeutung.

Aufklärung der Krankheitsentstehung

Die Humangenetik liefert in herausragender Weise einen Beitrag zur Aufklärung der jeweiligen Ursache erblicher Krankheiten und nimmt daher in der Pathogeneseforschung für diese Erkrankungen eine zentrale Stellung ein. Dieser Weg wurde bisher mehrere hundert Male erfolgreich beschritten. Das Prinzip soll am Beispiel der autosomal dominant erblichen „adulten“ Zystennierenerkrankung exemplarisch gezeigt werden. Sie hat eine Häufigkeit von ca. 1:1000, etwa 5–10 % der Dialysepatienten weisen Zystennieren auf. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer zunehmenden Flüssigkeitsansammlung in den kleinen Nierenkanälchen, vorformierten Hohlräumen, die als Zysten bezeichnet werden. Vor allem durch die Größenzunahme dieser Zysten wird das Nierengewebe in der Folge zunehmend in seiner Funktion eingeschränkt. Die Nieren sind häufig stark vergrößert und können mehrere Kilogramm schwer werden. In der Vergangenheit konnte die Ursache dieser Erkrankung trotz intensiver Forschungsarbeiten nicht aufgeklärt werden. 1913 schrieb O. Berner aus Jena in seiner im Verlag Gustav Fischer erschienenen Monografie *Die Cystenniere*: „Trotz der zahlreichen, im Laufe der Zeit erschienenen Arbeiten über die Pathogenese

der Cystenniere, ist doch noch keine Theorie über deren Entstehung so weit durchgedrungen, dass sie allgemeine Anerkennung gefunden hat.“¹ Diese Aussage zeigt auch, dass wissenschaftlicher Fortschritt in hohem Maße von den jeweils verfügbaren Methoden abhängig ist. Die Anfang des vergangenen Jahrhunderts verfügbaren Methoden sind mit den heutigen naturgemäß nicht vergleichbar. Die Erforschung der Ursache von Erbkrankheiten bietet nach der Identifizierung der verantwortlichen Gene besondere Möglichkeiten. Wir wissen, dass bei den sog. monogenen Krankheiten die Veränderungen eines einzelnen Gens die Erkrankung verursachen: Anlageträger, also Träger einer Mutation in dem für die Zystennierenerkrankung verantwortlichen Gen, werden in der Regel im Laufe des Lebens auch erkranken. Der klassische Weg der Humangenetik ist zunächst die Lokalisation eines Gens auf einem der 23 Chromosomen. Voraussetzung hierfür ist die Möglichkeit, die betroffenen Familien zu untersuchen. Neben der Kenntnis des Phänotyps (Informationen zum klinischen Bild eines Familienmitgliedes) muss Blut der zu untersuchenden Familienmitglieder zur Verfügung stehen. Da die Zystennierenerkrankung des Erwachsenenalters einem autosomal dominanten Erbgang folgt, sind statistisch 50 % der Kinder betroffener Personen wiederum Anlageträger und werden damit auch im Laufe des Lebens erkranken. 1985 gelang es Stephen Reeders und seinen Mitarbeitern, das für die autosomal dominante Form der polyzystischen Nierenerkrankung verantwortliche Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 16 zu lokalisieren.² Wenngleich dieses Wissen im Allgemeinen zunächst noch keine konkrete klinische Bedeutung hatte, war es der Ausgangspunkt für die Identifizierung des verantwortlichen sog. PKD1-Gens. In einem Wettrennen zwischen mehreren Gruppen hatte schließlich ein europäisches Konsortium unter der Federführung von Peter Harris die Nase vorn

und konnte 1994, also neun Jahre später, seine Ergebnisse publizieren.³ Nahezu zeitgleich erfolgte die Publikation der Struktur des PKD1-Gens durch zwei konkurrierende Arbeitsgruppen – ein Phänomen, dass für die moderne genetische Forschung charakteristisch ist: ein hohes Maß an Konkurrenz und eine Vielzahl wissenschaftlicher Kopf-an-Kopf-Rennen.

Die Zystennierenkrankheit ist ein typisches Beispiel für die herausragende Rolle der Humangenetik bei der Entschlüsselung der Pathogenese einer Erbkrankheit. Mit der Identifizierung der Abfolge der Basenpaare des Gens, das einen Bauplan für ein Protein enthält, ist auch dasjenige Protein bekannt, dessen Funktionsausfall bzw. -einschränkung die Erkrankung verursacht. Dies hat zu einer vollständigen Umkehrung der Strategie in der Erforschung der Ursachen von Erbkrankheiten geführt. Nicht das bloße Auffinden eines defekten Proteins selbst führt zur Aufklärung der Krankheitsursache – auch wenn es der erste Schritt dazu ist –, sondern die genaue Identifizierung des Proteins, dessen Funktionsausfall die Erkrankung hervorruft, ist das Prinzip der Analyse. Im Beispiel: Der Funktionsausfall des Proteins Polycystin, das bisher nicht bekannt war, verursacht Zystennieren. Dieses Protein ist sowohl in seiner normalen physiologischen Funktion wie in seiner veränderten Form bei Patienten mit Zystennieren Gegenstand intensiver Forschung geworden. Diese Arbeiten sind wegen der komplexen Funktionen, die dieses Protein ausübt, auch mehr als zehn Jahre nach der Identifizierung von Polycystin noch keineswegs abgeschlossen. Bestimmte Funktionen nimmt es außerdem im komplexen Zusammenwirken mit anderen Proteinen wahr. Diese Interaktionen werden ebenfalls intensiv erforscht.

Diese Forschungen haben inzwischen umfangreiche Erkenntnisse über die Funktion von Polycystin bei Gesunden wie bei Zystennierenpatienten erbracht. Der Erkenntnis-

gewinn geht jedoch in seiner Bedeutung weit über die Aufklärung einer seltenen Erbkrankheit hinaus, weil mit den (andeutungsweise) beschriebenen Methoden Zusammenhänge entschlüsselt werden, die prinzipielle Einsichten erlauben: Unsere neuen Erkenntnisse über Interaktionspartner, sog. Signalwege oder Regulationsmechanismen bereichern unser biologisches und medizinisches Wissen im Allgemeinen.

Im Falle der Zystenniere hat die Forschung auch bereits therapeutische Optionen hervorgebracht, die bereits erste Therapiestudien möglich gemacht haben. Von zentraler Bedeutung sind hierbei Versuche mit Tieren, bei denen das beim Menschen für die Erkrankung verantwortliche Gen ausgeschaltet, also funktionsuntüchtig gemacht wurde. Die Wirkung von Substanzen, die in die jeweiligen Stoffwechselwege eingreifen, kann im Tierversuch funktionell untersucht werden, ehe diese Studien beim Menschen durchgeführt werden. Daher gehören genetisch veränderte Tiere heute sozusagen zur Grundausstattung biologischer und medizinischer Forschungslabors. Trotz der enormen wissenschaftlichen Fortschritte ist der Weg zur Heilung dieser erblichen Krankheitsbilder allerdings meist noch sehr weit, und bei vielen Erkrankungen ist ein wirklicher Durchbruch sicher auch mittelfristig nicht in Sicht.

Diagnostik und Prävention

Die Möglichkeit der genetischen Diagnostik mithilfe einer Blutprobe hat für viele Erbkrankheiten dazu geführt, dass herkömmliche, teilweise invasive Verfahren verlassen werden konnten. Beispiele sind viele Muskelkrankheiten, bei denen ein Gentest oftmals die erste Maßnahme innerhalb des diagnostischen Algorithmus ist. Derartige Untersuchungen sind jedoch oft sehr kostspielig, sodass die Indi-

kationsstellung zu einer molekulargenetischen Untersuchung immer nur sehr gezielt erfolgen sollte. Zudem ist es stets eine sehr individuelle Entscheidung, genetische Diagnosemethoden anzuwenden, sowohl im Rahmen präsymptomatischer, prädiktiver Untersuchungen wie als Pränataldiagnostik. Da die klassischen Erbkrankheiten selten sind, erfolgt ihre Diagnostik meist im Kontext einer eingehenden humangenetischen Beratung. Das Gendiagnostikgesetz hat die Rahmenbedingungen dafür noch einmal erheblich präzisiert und ein sehr differenziertes System von Richtlinien geschaffen. Hier ergeben sich daher meist keine wirklichen Konflikte.

Schwieriger ist jedoch die Anwendung von Gentests bei multifaktoriell bedingten Krankheiten, bei denen neben Genen auch exogene Einflüsse für die Entstehung der Erkrankungen Bedeutung haben. Alle großen Volkskrankheiten, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Allergien, Psychosen etc. („*common diseases*“), sind multifaktoriell bedingt. Die genetische Basis ist polygen, es spielen also in der Regel viele Gene eine Rolle, womit der Beitrag eines einzelnen Gens zur Entstehung des jeweiligen Krankheitsbildes naturgemäß durchschnittlich sehr klein ist. Der technische Fortschritt in der genetischen Analytik und das wachsende Wissen über die genetische Basis von Krankheiten eröffnen jedoch auch hier neue Möglichkeiten der genetischen Diagnostik.

Gordon Moore, der Mitbegründer des Chipherstellers Intel, formulierte 1965 das nach ihm benannte und 1975 modifizierte Gesetz, wonach sich alle zwei Jahre die Komplexität der Schaltkreise bei minimalen Komponentenkosten verdoppelt. Diese Prognose ist mit erstaunlicher Präzision dann auch eingetroffen. Diese Entwicklung gilt in gleicher Form auch für Sequenzierkapazitäten und -kosten: Etwas, was vor einigen Jahren noch nicht vorstellbar war, ist heute greifbar. Die Komplettssequenzierung des menschlichen

Genoms wird in wenigen Jahren in kurzer Zeit kostengünstig („1000-Dollar-Genom“) realisierbar sein. Die Chiptechnologie wird die Anwendung zusätzlich revolutionieren. Unser Wissen über die genetische Basis von Krankheiten nimmt parallel hierzu stetig zu.

War das Genomprojekt noch ein langjähriges internationales Forschungsprojekt, das mit mehreren Milliarden Dollar gefördert wurde, ist jetzt die vollständige Sequenzierung des Genoms einzelner Personen tatsächlich in kürzester Zeit möglich geworden. Die Genome von zwei Heroen der Genetik, James Watson und Craig Venter, wurden vollständig sequenziert und analysiert. Die Ergebnisse sind interessant, aber auch ernüchternd. Die derzeit möglichen Schlussfolgerungen sind eher bescheiden: Für den jetzt 80-jährigen James Watson konnten (im Vergleich zur Normalbevölkerung) u. a. die nachfolgenden Risiken ermittelt werden: Asthma – 31 %; Brustkrebs 1,45-fach erhöht; Coeliakie – 66 %; Dickdarm-Karzinom + 16 %; Glaukom 1,42-fach erhöht; entzündliche Dickdarmerkrankung – 31 %; multiple Sklerose + 29 %; Herzinfarkt – 33 %; Übergewicht + 5 %; Prostata-Karzinom 1,02-fach erhöht; Psoriasis – 31 %; restless legs – 29 %; rheumatoide Arthritis + 20 %; Typ-1-Diabetes – 65 %; Typ-2-Diabetes + 33 %. Diese Erkrankungswahrscheinlichkeiten sind für den 80-jährigen James Watson nicht wirklich von Bedeutung. Wären sie es aber für den 30-jährigen gewesen? Oder vielleicht für den Dreijährigen? Was hätte es bedeutet, wenn die Eltern dies vorgeburtlich gewusst hätten, was, wenn diese Daten im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik festgestellt worden wären? Wäre die Aufklärung der DNA-Struktur dann auch erfolgt?

Es bleibt nicht aus, dass sich hier ein Markt mit vielen Versprechungen auftut, der wichtige Erkenntnisse verspricht. „23andMe“ bietet die einschlägigen Leistungen sogar im Internet an. Hier ist jedoch Vorsicht geboten. Die

Komplettsequenzierung des Genoms von James Watson hat gezeigt, wie begrenzt die Möglichkeiten einer derartigen Analyse derzeit sind. Es ist aber immerhin denkbar, dass mit der Verfügbarkeit weiterer Daten in naher Zukunft eine präzisere Risikoabschätzung möglich werden könnte.

Vor allem ist es jedoch noch ein weiterer Befund, der zur Vorsicht im Gebrauch dieser Daten mahnt. Der prädiktive Wert der genomischen Information ist nämlich deutlich geringer als erwartet. Brendan Maher bringt es im Titel seines Editorials in der Novemberausgabe 2008 der Zeitschrift *Nature* auf die Formel: „The case of the missing heritability“ und nennt mehrere mögliche Gründe für die eingeschränkte Vorhersagbarkeit allein auf der Basis genomischer Veränderungen. Exemplarisch sei hier die Epigenetik genannt. Dieser Terminus bezeichnet Mechanismen der Genregulation. Es ist nämlich nicht das Vorhandensein eines intakten Gens allein, das dessen Funktion bestimmt. Eine wesentliche Rolle spielen darüber hinaus vor allem regulatorische Elemente, die die Aktivität dieser Gene und damit die Wirkung der von ihnen codierten Proteine bestimmen. Was nützt ein intaktes Gen, wenn dessen Regulation nicht ordnungsgemäß funktioniert, wenn ein von ihm codiertes Protein vielleicht gar nicht gebildet wird?

Es verwundert daher nicht, dass in den letzten Jahren die Epigenetik zunehmendes Interesse findet. Es gibt eine (weiter wachsende) Fülle von Befunden, die die Bedeutung exogener Einflüsse auf die Regulation der Genaktivität belegen. Von besonderer Bedeutung sind dabei nicht nur chemische Einflüsse, sondern auch das Verhalten selbst. Hiermit öffnet sich ein hoch komplexer Bereich, der heute erst sehr unvollständig verstanden ist. Es zeichnet sich jedoch ab, dass funktionstüchtige Gene eine zwar notwendige, aber keineswegs hinreichende Bedingung für eine normale Entwicklung und Funktion darstellen. Die Komplexität der

Wirkung von Genen wird allein dadurch deutlich, dass der Mensch mit einer relativ kleinen Zahl von Genen zu hoch komplexen Leistungen fähig ist, während beispielsweise der Fadenwurm mit einer ähnlichen Zahl von Genen zu den niederen Lebewesen zu zählen ist.

Bevor „Risikogene“ zum Nutzen der untersuchten Personen analysiert werden können, sind belastbare Risikoziffern für Träger der jeweiligen Genvarianten notwendig. Ohne deren Kenntnis ist die Analyse der betreffenden Gene von fraglichem Wert. Für eine große Zahl der Tests, die heute angeboten werden, ist die wissenschaftliche Basis bisher nicht gegeben, und daher ist die Anwendung derartiger Tests für die untersuchten Personen ohne konkreten Nutzen. Fehlerhaft interpretierte Gentests können dagegen umgekehrt – zum Schaden der untersuchten Personen – Risiken sowohl unberechtigterweise dramatisieren als auch ebenso fälschlicherweise ausschließen.

Aber selbst wenn belastbare Risikoziffern verfügbar sein sollten, müsste der mögliche Nutzen eines derartigen Risikoprofils für die untersuchte Person selbst kritisch beurteilt werden. Welchen Nutzen hat die Angabe z. B. eines mäßig erhöhten Risikos für eine Volkskrankheit wirklich? Das Wissen um ein Krankheitsrisiko führt keineswegs automatisch zu gesundheitsbewusstem Verhalten. Wäre dies so einfach, gäbe es keine körperlich inaktiven, übergewichtigen Raucher, da das kardiovaskuläre Risiko, das sich aus einer solchen Lebensweise ergibt, das durch einen Gentest ermittelte Risiko in der Regel deutlich übersteigen dürfte. Der Zusammenhang zwischen dem Wissen um persönliche Krankheitsrisiken und gesundheitsbewusstem Verhalten ist eine der zentralen Herausforderungen der Präventivmedizin in der Zukunft: Von einer allgemeinen Umsetzung der Verhaltensmaximen, die sich bereits aus unserem heutigen Wissen ableiten lassen, sind wir jedenfalls noch weit entfernt.

Fazit

Innovation und Forschung auf dem Gebiet der Humangenetik haben die Medizin nachhaltig verändert. Dieser Prozess ist auch noch keineswegs abgeschlossen. Ich nenne zum Schluss zusammenfassend noch einmal die drei beschriebenen Auswirkungen der Entschlüsselung des menschlichen Genoms auf die Medizin im Ganzen:

(1) Mit der Identifizierung von Genen ist die Herstellung rekombinanter Arzneimittel möglich geworden, die mit im menschlichen Organismus produzierten Substanzen identisch sind. Dies hat die Herstellung dieser nebenwirkungsarmen Medikamente in großem Maßstab oft überhaupt erst möglich gemacht.

(2) Die Humangenetik ermöglicht es, durch die Identifizierung der krankheitsverursachenden Gene und die Analyse ihrer Funktion die Pathogenese von Krankheiten aufzuklären, und bietet damit auch Ansätze für die Entwicklung kausaler Therapien.

(3) Im Bereich der Diagnostik und Prädiktion erlaubt die Identifizierung genetischer Veränderungen unabhängig vom aktuellen klinischen Bild Aussagen zu möglichen Erkrankungsrisiken.

Was diesen letzten Punkt betrifft, erweist sich die Situation allerdings vor allem im Falle der komplexen Volkskrankheiten als unerwartet schwierig, da nicht das bloße Vorhandensein eines (intakten) Gens allein entscheidend ist, sondern der Regulation der Genaktivität eine besondere Bedeutung zukommt. Der Nutzen von Gentests, die zur Erfassung von Erkrankungsrisiken für diese häufigen Krankheiten dienen, ist deshalb derzeit insgesamt sehr kritisch zu beurteilen.

Anmerkungen

¹ Berner, O.: Die Cystenniere. Studien über ihre pathologische Anatomie. Kristiania 1913, 5 [sic!].

² Reeders, S. T. / Breuning, M. H. / Davies, K. E. / Nicholls, R. D. / Jarman, A. P. / Higgs, D. R. / Pearson, P. L. / Weatherall, D. J.: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. In: Nature 317 (1985), 542–544.

³ The European Polycystic Kidney Disease Consortium: The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. In: Cell 77 (1994), 881–894.