

Forschung über polygene Erkrankungen

Wird die Genetik die Praxis des klinisch tätigen Arztes verändern?

P. Dussoix

Die Antwort auf diese Frage ist nicht von vornherein klar. Sie wird je nach Anwendungsgebiet der Genetik unterschiedlich ausfallen, in der Diagnostik wie in der Therapie.

Es gibt in der Genetik Entwicklungen, die schon heute die tägliche Praxis des Arztes beeinflussen. Zum Beispiel hat das bessere Verständnis der molekularen Mechanismen gewisser Erkrankungen die Entwicklung neuer Medikamente ermöglicht (wobei ein entsprechendes Beispiel im Bereich polygener Erkrankungen noch aussteht). Die Kenntnis des Genotyps bestimmter Bakterien oder Viren erlaubt es, diese einfacher und schneller zu bestimmen, namentlich wo die Kultur lange dauert (z.B. bei Mykobakterien) oder schwierig ist (z.B. bei Chlamydien). Schliesslich erlaubt die Gentechnik die Entwicklung von Medikamenten, deren aktives Prinzip aus nichts anderem als einem bei bestimmten Erkrankungen fehlenden Protein besteht (z.B. Erythropoietin bei Niereninsuffizienz). Wenn man diese Aspekte der Genetik betrachtet, ist die Antwort auf die eingangs gestellte Frage sicher positiv, und wir stehen erst am Anfang einer neuen Ära, in der die Genetik sich dank ihrem Wissen um die molekularen Grundlagen fruchtbar auf die Medizin auswirkt.

Was die Genetik für diagnostische oder prognostische Zwecke betrifft, wird es noch Geduld brauchen, bis wir so weit sind, dass diese Verfahren Eingang in die tägliche Praxis finden. Wie gesagt, hat die Begeisterung der Forscher in den letzten Jahren die Praktiker (und die Patienten) angesteckt, und alle haben geglaubt, man würde das Gen für Diabetes, das Gen für Fettleibigkeit, das Gen für Hypertension entdecken. Leider zeigt es sich 10 Jahre später, dass das Bild wesentlich komplizierter ist, dass das Wort «Gen» in der Mehrzahl verwendet werden muss und dass auch der «Rest», die Umwelt, zu berücksichtigen ist. Bisher hat die Genetik gleichsam nur die Spitze des Eisbergs bei diesen verschiedenen Entitäten identifizieren können, nämlich die autosomal dominant vererbten Formen wie MODY bei Diabetes oder die familiäre Hypercholesterinämie bei den Hyperlipidämien. Wenn auch aus pathophy-

logischer Sicht sehr interessant, haben diese Erkenntnisse kaum wesentliche Fortschritte in der Diagnostik oder Therapie dieser komplexen Erkrankungen gebracht. Der Gemeinschaft der Wissenschaftler ist bald einmal bewusst geworden, dass es sich um polygene Erkrankungen mit unterschiedlicher Penetranz handelt, die durch Umweltfaktoren mitbeeinflusst werden. Daher sind – mit Ausnahme der seltenen monogenen Krankheiten – von der voraussagenden Genetik lediglich komplexe statistische Modelle zu erwarten, welche mehrere Gene unterschiedlicher Bedeutung sowie modulierende Umweltfaktoren einzuschliessen haben werden. Es ist klar, dass noch ein weiter Weg und viele Jahre Forschungsarbeit vor uns liegen, bis solche Voraussagemodelle erarbeitet sein werden, welche schliesslich doch nur approximative Risikovoraussagen erlauben werden. Und man kann sich fragen, ob solche Modelle, sofern dereinst verfügbar, überhaupt von Nutzen sein werden. Werden sich gesunde Personen untersuchen lassen, um ihr Risiko für diese oder jene Erkrankung zu erfahren? Werden sie gegebenenfalls ihr Verhalten ändern, um ihr Risiko zu beeinflussen? Wird der Arzt die Überwachung des Patienten je nach dessen Risiko unterschiedlich gestalten? Es wird sich ja nur um ein Element unter anderen handeln, ähnlich einem neuen Risikofaktor, der mitzuberücksichtigen sein wird, wenn über die Durchführung einer diagnostischen Untersuchung zu entscheiden, deren Resultat zu interpretieren, der Entscheid über die Aufnahme einer Therapie zu fällen ist. Brauchen wir das wirklich für die Betreuung unserer Patienten? Vielleicht sollten wir hierüber nachdenken, bevor wir viel Zeit und Geld in riesige Forschungsprojekte investieren, in denen der Patient als Mensch mit seiner Seele und seinem Bewusstsein nach und nach aus dem Blickfeld verschwindet.

Dieser pessimistischen Beurteilung über die Auswirkungen der «allmächtigen» Genetik auf die Klinik kann immerhin entgegengesetzt werden, dass es ein Gebiet gibt, wo die Genetik für den Praktiker wichtige Erkenntnisgewinne bringen dürfte, die Pharmakogenetik. Die Auf-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Jacques Philippe
Division d'Endocrinologie
et Diabétologie
Département de Médecine interne
HUG
CH-1211 Genève 14

dussoix@freesurf.ch

gabe der Pharmakogenetik ist es, Personen zu identifizieren, die auf eine bestimmte Substanz reagieren oder nicht reagieren. So kann die Pharmakogenetik für den Arzt eine Hilfe sein in der Auswahl der einen oder der anderen Therapie je nach individueller (zum Teil genetisch determinierter) Sensibilität. Warum erscheint diese Anwendung der Genetik realistischer als die prädiktive Genetik? Weil die molekulare «Zielscheibe» einer pharmakologischen Substanz einfacher zu bestimmen ist als die vielfältigen Anomalien, die am Ursprung einer komplexen Erkrankung wie Diabetes oder Fettleibigkeit stehen. So wird man nach gezielter Untersuchung ausgewählter Gene wissen, dass bei einem bestimmten Patienten ein Beta-blocker wirksamer sein wird als ein ACE-Hemmer, um den Blutdruck zu senken und langfristig kardiovaskuläre Komplikationen zu verhüten. Hoffentlich hat man in den seinerzeitigen Multizenterstudien, in denen Tausende von Patienten über Jahre nachverfolgt wurden, systematisch DNA aufbewahrt; es wäre unvor-

stellbar, wenn diese Studien alle von vorn begonnen werden müssten!

Wie dem auch sei, auch wenn die Genetik unsere ärztliche Praxis kurzfristig nicht revolutionär verändern wird, so hat sie doch in unseren Alltag Eingang gefunden, und sei es auch nur, indem sie uns neue, zunächst unbegrenzte Horizonte eröffnet. Dies zwingt uns, uns erneut in Frage zu stellen und darüber nachzudenken, was aus der Menschheit werden soll. Was soll man über Entwicklungen denken wie das Klonen von Menschen, welches gewisse Forscher anpreisen als Möglichkeit, Unsterblichkeit zu erlangen? Mittel und Wege sind bekannt, aber sind wir wirklich bereit dazu, uns diesem Umsturz unserer Grundlagen, auf denen unsere Kultur beruht, zu stellen? Die Technik ist der Ethik davongerannt. Wann werden die Denker und Philosophen wieder mitentscheiden und damit wieder mehr Weisheit und Zurückhaltung einbringen in unserer mehr durch Tat als Vernunft bestimmten Welt?