

Valide Genkarten für komplexe Krankheiten: Land in Sicht?

Zur Definition der molekularen Pathogenese komplexer Krankheiten wie z.B. der essentiellen Hypertonie, Adipositas oder des Diabetes mellitus hat man früher seltene, hereditäre Formen dieser Krankheiten studiert (z.B. das Liddle-Syndrom, den Leptin-Mangel oder den MODY-Diabetes). Selten waren allerdings die

Gendefekte dieser monogenen Krankheiten für die Entwicklung wirksamer Therapien der polygenen, viel häufigeren Krankheitsformen relevant. Neuerdings versucht man möglichst grosse, für das Krankheitsbild normalverteilte Populationen zu phänotypisieren und den Phänotyp mit dem Genotyp zu korrelieren. Diesen zweiten Ansatz hat eine Forschungsgruppe aus Wisconsin, USA, gewählt. Als «Normalpopulation» wurden 113 männliche Ratten untersucht, welche in 2. Generation von einer spontan hypertensiven (SS für salt sensitive Dahl) und einer normotensiven (BN für Brown Norway) Rattenart abstammten (Abb. 1). Diese genetisch normalverteilte F2-Rattenpopulation wurde in einem standardisierten Testprotokoll (Abb. 2) phänotypisiert. Für jede der 113 Ratten wurden so 239 kardiovaskuläre Charakteristika erhoben. Diese Beobachtungen dienen zur Normalisierung des Phänotyps. Die 239 kardiovaskulären Charakteristika wurden in einer umfassenden Genom-Linkage-Analyse bestimmten Markern zugeordnet. Dabei fiel auf, dass die Chromosomen 1, 2, 3 und 18 eigentliche Cluster dieser Charakteristika beherbergen (Abb. 3). Zudem wurde beobachtet, dass Gene, die die Nierendurchblutung nach Acetylcholingabe regulieren, an bestimmten Stellen der Chromosomen 10, 4 und 12 gefunden werden. An diesen Stellen finden sich alle 3 Isoformen der Stickoxid-Synthase (NOS). Da die Acetylcholin-abhängige Vasodilatation bekanntermassen NO-vermittelt ist und die Tendenz der SS-Ratten zur arteriellen Hypertonie auf einem regionalen, renalen NOS-Mangel beruht, kommt dieser Beobachtung besondere Bedeutung zu! Nun wurden aus den 113 Ratten 2 Gruppen ausgewählt: Ratten, welche für die

Abbildung 1. Die zweite Generation von zwei je homozygoten Rattenstämmen entspricht genetisch einer normal verteilten Population.

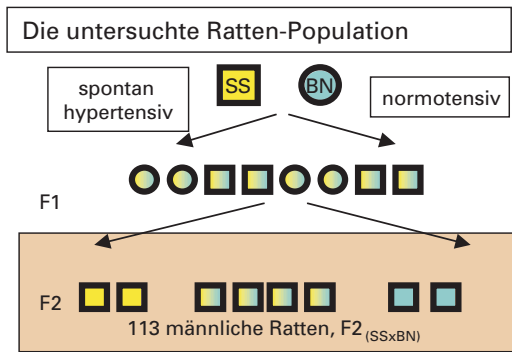


Abbildung 2. Der «klinische Untersuchungsgang».

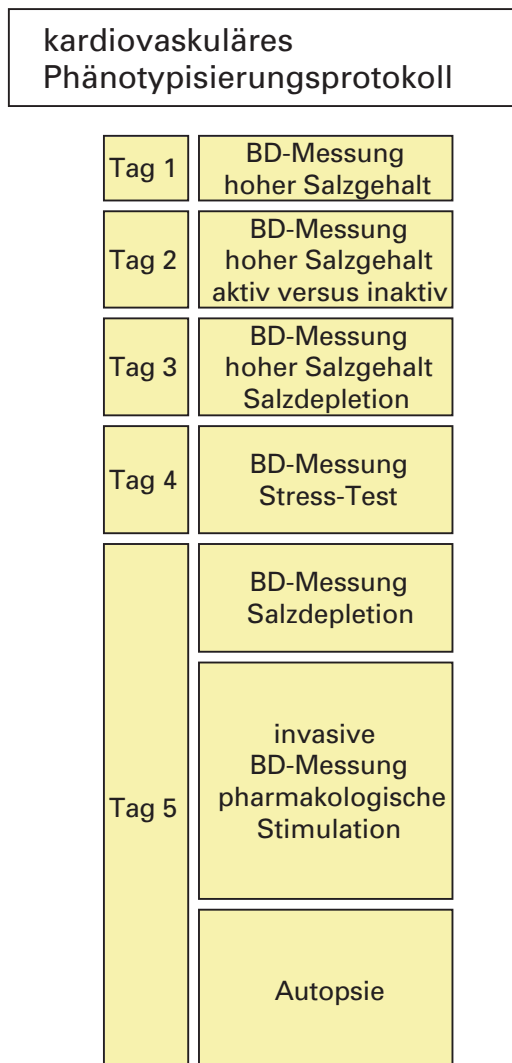


Abbildung 3. Die kardiovaskulären Gene sind nicht gleichmässig, sondern gruppiert über die Chromosomen verteilt.

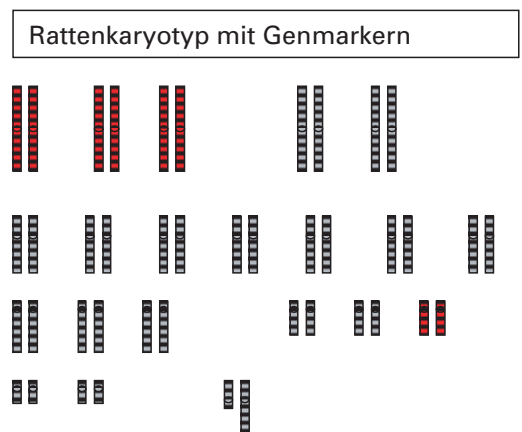
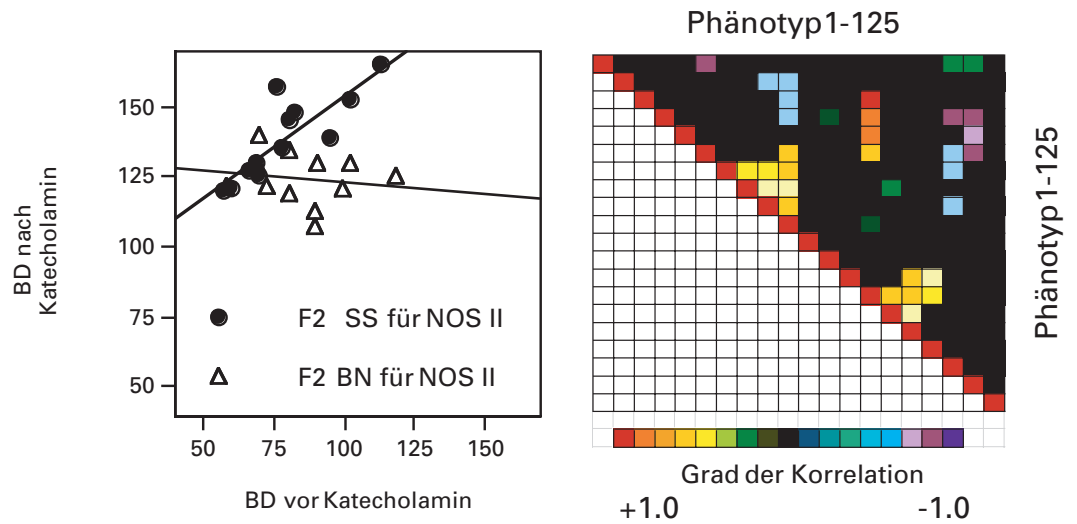


Abbildung 4.

Hohe Korrelationsgrade für bestimmte «klinische Befunde» (Phänotypen) weisen bestimmten Genen eine relevante pathogenetische Bedeutung zu.

Phänotyp-Korrelation für einen bestimmten Genotyp



endotheliale NOS II den homozygoten SS-Genotyp und Ratten, welche den homozygoten BN-Genotyp aufwiesen. Für beide Rattengruppen wurden 125 Phänotypen miteinander korreliert, der Korrelationskoeffizient berechnet und farbcodiert (Abb. 4). Das Korrelationsmuster war für die beiden Gruppen deutlich verschieden und suggeriert, bei welchen kardiovaskulären Phänotypen renale eNOS eine Rolle spielt. Eine ganze Reihe weiterer, neuer und spannender Entdeckungen konnte in dieser Weise gemacht werden.

Schlussfolgerung: Die sorgfältige, vollständige und standardisierte Phänotypisierung (d.h. **die klinische Untersuchung**) ist für die Interpretation von Genom-Analysen unabdingbar! Wie man die immense genetische Heterogenität menschlicher Populationen in solche Untersuchungen einbeziehen soll, muss noch gelöst werden.

Barbara Biedermann, Bruderholz

Besprochener Artikel

Stoll M, et al. A Genomic-Systems Biology Map for Cardiovascular Function. Science 2001;294:1723-6.

User Interface zum vollständigen Datenset: <http://brc.mcw.edu/phyprf>