

Bedeutung der Genetik in der Medizin¹

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

Dank der biomedizinischen Forschung und der Fortschritte bei der Entschlüsselung des menschlichen Erbguts (Genom-Projekt) gelingt es heute, Krankheitsprozesse bis hin zu ihren molekularen Wurzeln zu verfolgen. Dabei wird immer offensichtlicher, dass für die Entstehung und den Verlauf vieler Krankheiten genetische Eigenschaften, also die Veranlagung, mitverantwortlich sind. Das zunehmende Wissen über unser Erbgut eröffnet ein besseres Verständnis des Zusammenspiels von Genom und Umwelt. Neue, innovative Möglichkeiten der Diagnose, der Prävention und der Behandlung genetisch mitbedingter Krankheiten lassen sich daraus ableiten.

Erbkrankheiten entstehen, wenn es im Erbgut zu Mutationen kommt – spontan oder durch schädliche Einwirkungen von aussen. Davon können sowohl die Chromosomen als auch einzelne Gene betroffen sein. Mutationen werden, falls sie die Fortpflanzungsfähigkeit ihrer Träger nicht einschränken, über Generationen vererbt. Sie treten aber auch bei der Bildung von Spermien und Eizellen bzw. in deren Vorläuferzellen, den Spermatogonien und den Oogonien, neu auf (*de novo*-Mutationen). Bei einer Neumutation ist das Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung bei Geschwistern in der Regel nicht erhöht.

Genetische Untersuchungen werden heute in der Medizin häufig eingesetzt. In der *Bestätigungsdiagnostik* geht es darum, eine klinisch gestellte Verdachtsdiagnose zu bestätigen oder zu präzisieren, respektive zu verwerfen. Mittels *pränataler Diagnostik* können beim ungeborenen Kind genetisch bedingte Krankheiten und Behinderungen erkannt werden. Dadurch lassen sich Erbkrankheiten oder Behinderungen gelegentlich schon vor der Geburt wirkungsvoll behandeln. Bei schweren Störungen hingegen entscheiden sich die betroffenen Eltern oft zu einem Schwangerschaftsabbruch. Die *präsymptomatische Diagnostik* macht es möglich, Krankheitsanlagen festzustellen, lange bevor schwer behandelbare Symptome aufgetreten sind. Dank einer systematischen ärztlichen Überwachung ist es z.B. möglich, bei Personen mit erhöhtem Risiko neu entstandene Tumore in Frühstadien zu entdecken und zu entfernen. Schliesslich dienen genetische Untersuchungen dazu, die medikamentöse Therapie auf die individuellen Eigenschaften eines Menschen abzu-

stimmen (Pharmakogenetik). Dadurch wirkt sie gezielter, und fatale Nebenwirkungen lassen sich vermeiden.

Formen von Erbgutveränderungen

Chromosomale Aberrationen können entweder die Anzahl oder den strukturellen Aufbau von Chromosomen betreffen. Bei den numerischen Aberrationen enthalten die einzelnen Körperzellen mehr oder weniger als die normalen 46 Chromosomen. Sie sind aneuploid. Die häufigste mit dem Leben vereinbare zahlenmässige Chromosomenstörung ist die Trisomie 21; sie führt zum Down-Syndrom. Sie tritt etwa bei einer von 650 Geburten auf. Strukturelle Chromosomenstörungen beeinträchtigen die Gesundheit, wenn genetisches Material innerhalb der Chromosomen verloren geht oder durch eine Verdoppelung hinzukommt. Sie treten meist sporadisch als Neumutationen auf. Trotzdem ist bei den Eltern zu überprüfen, ob ein Teil die strukturelle Aberration in einer balancierten Form aufweist. Balanciert bedeutet, dass das gesamte genetische Material vorhanden, aber in einem oder mehreren Chromosomen falsch verteilt ist. Dann kommt es zu Schwierigkeiten bei der Aufteilung des Erbgutes auf die Keimzellen.

Mikroaneuploidien sind ebenfalls Chromosomenaberrationen. Sie sind aber so klein, dass sie mit dem Lichtmikroskop kaum oder nicht erkennbar sind. Mit der sogenannten FISH-Technik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) oder rein molekulargenetischen Methoden lassen sie sich heute bei gezielter Suche zuverlässig nachweisen. Vom Verlust von Chromosomenmaterial sind mehrere Gene betroffen. Beispiele von Mikroaneuploidien sind das Angelman-Syndrom oder das Prader-Willi-Syndrom.

Monogene Erkrankungen gehen zurück auf Mutationen eines einzelnen Gens. In der Regel werden sie nach den Mendel'schen Regeln weitervererbt, d.h. sie haben ein eindeutiges Vererbungsmuster. Dabei ist wichtig, ob das Gen auf einem Geschlechtschromosom (= Gonosom) oder auf einem der übrigen Chromosomen (= Autosomen) lokalisiert ist. Zudem ist von Bedeutung, ob ein mutiertes Gen bereits genügt, um zu erkranken (dominanter Erbgang), oder ob dazu beide (von je einem Elternteil geerbte) Gene betroffen sein müssen (rezessiver Erbgang). Beispiele monogener Krankheiten sind die Zystische Fibrose (Mukoviszidose, Pankreasfibrose), die Hämophilien A und B, die Chorea Huntington, der erbliche Brust- und Eierstockkrebs sowie der erbliche Dickdarmkrebs.

¹ Erster Artikel einer Serie; diese Beiträge stammen aus der Broschüre «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Die Broschüre kann unter mail@samw.ch bestellt werden.

Multifaktorielle Erkrankungen sind die häufigsten Krankheiten und Behinderungen, darunter auch solche der Wohlstandsgesellschaft. Sie werden durch ein ungünstiges Zusammenwirken von ungünstigen Erbanlagen, inneren Einflüssen wie dem Alter und Umweltfaktoren ausgelöst. Der in diesem Zusammenhang verwendete Begriff «polygen» bedeutet, dass mehrere Gene beteiligt sind. Zu den multifaktoriellen Krankheiten gehören die meisten körperlichen Fehlbildungen, psychische Störungen wie die Schizophrenie oder affektive Störungen, rheumatische Leiden, Herzkreislauf- sowie viele Krebserkrankungen. Welchen Einfluss die Erbanlagen bei der Entstehung dieser Krankheiten haben, ist bei jedem Patienten verschieden. Da für diese Erkrankungen kein klares Vererbungsmuster besteht, muss sich der Arzt für jede Krankheit auf empirisch gewonnene Risikozahlen abstützen (siehe Beitrag «Familienplanung und Genetik» im Heft 24). Das Wiederholungsrisiko beträgt gemäss einer vereinfachenden Faustregel 2 bis 5%, wenn in einer Familie ein Elternteil oder ein Kind betroffen ist, 10 bis 15%, wenn bereits zwei Angehörige betroffen sind.

Mitochondriopathien: Essentielles Erbgut ist nicht nur im Zellkern, sondern auch in den Mitochondrien vorhanden. Jedes Mitochondrium enthält 2 bis 10 DNA-Moleküle (mtDNA). Zahlreiche Erkrankungen speziell des Nerven- und Muskelsystems sind bekannt, die infolge von Verlusten und Mutationen mitochondrialer Gene entstehen. Diese stammen ausschliesslich von der Mutter (Matroklinie). Die Zellen können unterschiedliche Anteile von mutierter mitochondrialer DNA enthalten (Heteroplasmie). Dieser wechselt bei den nachfolgenden Zellteilungen, so dass der Schweregrad mitochondrialer Erkrankungen variieren kann. Beispiele für Mitochondriopathien sind die LHON-Krankheit (Leber'sche Hereditäre Optikus-Neuropathie) oder das Kearns-Sayre-Syndrom, eine fortschreitende Neuromyopathie mit Netzhautdegeneration, Schwerhörigkeit und Ataxie (gestörte Koordination der Bewegungsabläufe).

Begriffsklärung: Genetische Untersuchungen und Gentests

Unter dem Begriff genetische Untersuchungen werden im neuen Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen alle Laboranalysen verstanden, die darauf abzielen, genetische Information zu gewinnen. Ein Mensch kann jedoch auf verschiedenen Ebenen genetisch untersucht werden: auf der Ebene des Phänotyps und auf jener des Genotyps, also auf der Ebene der Chromosomen. Manche krankheitsverursachende Veranlagungen drücken sich bereits so deutlich im Erscheinungsbild aus, dass schon der «klinische Blick» – eventuell ergänzt durch eine klinische Untersuchung und eine Familienanamnese – genügt, um sie eindeutig festzustellen. Die konventionelle Labordiagnostik, histopathologische und pathophysiologische Analysen von Zellen und Geweben sowie auch bildgebende Verfahren (Ultraschall, Röntgen, Computertomographie, Kernspintomographie) liefern sehr konkrete Hinweise für das Vorliegen von Krankheitsveranlagungen.

Die Analyse der Anzahl der Chromosomen, der Träger der Erbsubstanz, bzw. ihrer strukturellen Beschaffenheit ist ebenfalls eine genetische Untersuchung, die Aussagen darüber erlaubt, ob zu viel oder zu wenig Gene vorhanden sind oder ob diese durch chromosomale Umbauten in ihrer Funktion gestört werden.

Mittels Gentests, d.h. molekulargenetischer Untersuchungen, werden die Gene auf molekularer Ebene analysiert: entweder die ihnen zugrunde liegende DNA oder deren Abschrift, die RNA, bzw. das unmittelbare Genprodukt, das Protein («protein truncation test» oder PTT). Gentests liefern bei einer eindeutigen Indikation genetische Daten, die in erfahrenen Händen eine hohe Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit haben, aber der Interpretation bedürfen.

Korrespondenz:
Dr. Margrit Leuthold
Schweizerische Akademie der
Medizinischen Wissenschaften
Petersplatz 13
CH-4051 Basel
mail@samw.ch