

Humangenetik

Grundlagenfach für eine allgemeine Theorie der Krankheitsentstehung

Wie die Pathologie im 19. Jahrhundert liefert heute die Humangenetik das fachübergreifende Konzept für eine allgemeine Theorie der Krankheitsentstehung. Wegen ihrer großen Erklärungs- und Vorhersagekraft steht sie momentan wie kein anderes biomedizinisches Fach im Brennpunkt einer kritischen Öffentlichkeit. Aus dem gleichen Grunde haben Erkenntnisfortschritte im Verständnis der genetischen Grundlagen von Krankheiten aber auch große Bedeutung für alle Gebiete der Medizin.

Ausgehend von einer bekannten Funktion beziehungsweise Funktionsstörung, wurde bisher nach der genetischen Ursache einer Krankheit gesucht. Die Genetik hat heute den umgekehrten Weg ermöglicht. Es kann zunächst die genetische Grundlage einer bislang unverstandenen Krankheit aufgeklärt und dann in einem zweiten Schritt die biochemische Natur gefunden werden. Diese als *reverse Genetik* bezeichnete Strategie kann so nicht nur Krankheiten verstehbar machen, sondern auch bislang unbekannte Normalfunktionen aufdecken helfen.

Vom 28. bis 31. März 1990 fand in Bonn unter dem Vorsitz des Unterzeichneten die 2. Tagung der 1987 gegründeten Gesellschaft für Humangenetik statt. Die teils deutsch, teils englisch abgehaltene Veranstaltung wurde von annähernd 700 Teilnehmern besucht, davon etwa 35 aus der DDR und 80 aus dem Ausland. Bemerkenswert war die große Beteiligung des wissenschaftlichen Nachwuchses, besonders junger Wissenschaftlerinnen.

In vier Symposien und sieben Workshops wurden zentrale Themen der medizinischen Genetik und der molekularen Humangenetik darge-

2. Jahrestagung der „Gesellschaft für Humangenetik e. V.“ in Bonn

stellt. Die Themen der Symposien waren: Letale Osteochondrodysplasien; die Kartierung des menschlichen Genoms; neue Perspektiven in der molekulargenetischen Diagnostik; Chorea Huntington – Genkartierung, Erfahrungen und Probleme bei der praktischen Diagnostik. Die Workshops hatten die folgenden Themen: Assoziationsstudien zur genetischen Analyse komplexer Krankheiten; erbliche Nephropathien; Charakterisierung induzierter Mutationen; Genetik von Geisteskrankheiten; Enzymdefektkrankheiten mit spätem Beginn; Gonosomenstörungen – Fakten und psychosoziale Konsequenzen.

Neben den naturwissenschaftlichen Aspekten wurden in mehreren Veranstaltungen die psychosozialen Zusammenhänge genetischer Krankheiten besonders thematisiert. Außerdem war ein eigener Workshop einem Dialog mit Selbsthilfegruppen gewidmet. Selbsthilfegruppen bekommen bei genetischen Krankheiten eine immer größere Bedeutung im Hinblick auf Diagnostik, Therapie, soziale Unterstützung und nicht zuletzt Forschung. Außerdem wurden in freien Vorträgen und Postersitzungen 250 Beiträge aus dem Gesamtgebiet der Humangenetik präsentiert und diskutiert.

Aus dem Programm soll über zwei Themenbereiche etwas ausführlicher berichtet werden.

Enzymdefekt-Krankheiten mit spätem Beginn

Unter den Ursachen genetischer Krankheiten im frühen Kindesalter sind vor allem die Enzymdefekte gut bekannt. Es sind die verschiedenen lysosomalen Enzyme, deren Defekte besonders eingehend analysiert worden sind. Diesen Störungen ist gemeinsam, daß jeweils ein Metabolit nicht abgebaut werden kann, so daß er sich anhäuft. Die lysosomale Speicherung führt zum Zelluntergang. Nachdem man sich in früheren Jahren vornehmlich auf die schwersten, meist durch einen Knick in der Kindesentwicklung gekennzeichneten Ausprägungsformen konzentriert hatte, wurden nach und nach auch mildere Enzymdefekte bekannt, die erst in der Jugend oder im weiteren Leben Krankheitswert bekommen.

Der Zusammenhang zwischen Enzym-Restaktivität und Erkrankungsbeginn ist jetzt auch theoretisch verstanden, wie *Conzelmann/Würzburg* aus der Arbeitsgruppe *Sandhoff/Bonn* zeigte. Normalerweise arbeiten die lysosomalen Enzyme mit einem vielfachen Überschuß ihrer Aktivität. Erst wenn eine bestimmte Restaktivität unterschritten wird, kommt es zur Speicherung. Die Arbeitsgruppe hat ein theoretisches Modell entworfen, dessen Vorhersagen im Belastungstest an Fibroblasten glänzend bestätigt wurden.

Ruth Navon/Tel-Aviv untersuchte die adulte Form der GM2-Gangliosidose, das späte Äquivalent der sich im frühen Kindesalter manifestierenden Tay-Sachs-Krankheit. Die spätmanifesten Formen scheinen alle auf einer compound-Heterozygotie zwischen dem Tay-Sachs-Allel und einem anderen Allel zu beruhen, dessen Gen-Produkt keinen vollständigen Enzymdefekt zur Folge hat.

Ganz analog ist die Situation bei der durch Arylsulfatase-A-(ASA)-Mangel bedingten metachromatischen Leukodystrophie (MLD) (*Kappler/Bonn*): Es gibt verschiedene Allele, die mit unterschiedlich hoher Restaktivität des Enzyms verbunden sind. Die Kombination der Allele führt praktisch zu einem Kontinuum von Enzymaktivitäten. Der vollstän-

dige Defekt hat die spätinfantile Form der metachromatischen Leukodystrophie zur Folge; in Abhängigkeit von der Restaktivität kann sich die MLD aber auch in der Jugend oder gar erst im weiteren Leben manifestieren. Interessanterweise gibt es am ASA-Locus außerdem einen genetischen Polymorphismus: Man kennt ein in der Bevölkerung relativ häufiges, sogenanntes Pseudodefizienz-Allel der ASA, das vor kurzem von *Gieselmann/Göttingen* molekulargenetisch charakterisiert wurde. Homozygote Träger des Pseudodefizienz-Allels sind gesund. Compound-Heterozygote zwischen dem Pseudodefizienz-Allel und einem MLD-Allel besitzen eine grenzwertige ASA-Aktivität. Es ist noch

Die Kartierung des menschlichen Genoms

Die vollständige Kartierung und später sogar Sequenzierung des menschlichen Genoms ist eine ungeheure Aufgabe angesichts der 3×10^9 Basenpaare des haploiden Genoms, die 50 000 bis 100 000 Gene enthalten.

Die Kartierung des Genoms von *Caenorhabditis elegans* (10^8 Basenpaare), eines 1 mm langen Nematoden, hat für die Analyse der Genome aller höheren Organismen Modellcharakter, wie *Coulson/Cambridge* darstellte. Die auf sechs Chromosomen verteilte genetische Information enthält 700 Genorte; nur 17 Prozent der DNA sind repetitiv. 90 Prozent des Genoms sind abschnittsweise bereits in Klonen repräsentiert, die sich überlappen (sogenannte Contigs, mittlere Länge 100 kb). Jetzt kann das Sequenzieren beginnen.

Cassandra Smith/Berkeley und *Lehrach/London* referierten über die Strategien zur Kartierung des menschlichen Genoms. Ein menschliches Chromosom enthält 0,5 bis 3×10^8 Basenpaare. Um ein derart riesiges Genom charakterisieren zu können, müssen zunächst einander überlappende DNA-Abschnitte identifiziert werden. Smith unterscheidet dabei zwei Strategien: Eine von der Gesamt-DNA („von oben“) ausgehende Analyse („top down ap-

nicht endgültig geklärt, in welchen Fällen die Compound-Situation Krankheitskonsequenzen nach sich zieht. Eine allgemeine Folgerung ist jedoch möglich: Je später eine ASA-Defizienz sich manifestiert, desto variabler ist die Symptomatik.

Peroxisomen-Störungen stellen eine weitere Gruppe von Enzymdefekten dar, deren Alter bei Erstmanifestation sehr variabel sein kann (*Tager/Amsterdam*). Bei diesen Krankheiten, zu denen zum Beispiel die Adrenoleukodystrophie und das Zellweger-Syndrom gehören, ist die Genotyp-Phänotyp-Beziehung bisher noch sehr schlecht verstanden. Vermutlich werden die Auswirkungen der Enzym-Restaktivität noch durch andere Faktoren modifiziert.

proach“) und eine von Einzelabschnitten der DNA ausgehende Analyse („bottom up approach“). Der erstgenannte Ansatz ordnet einen kompletten Satz von Restriktionsfragmenten, indem solche Sonden zur Hybridisierung verwendet werden, die mehr oder weniger große Abschnitte überbrücken („Walking-, Linking- und Jumping-Klone“). Beim „bottom up approach“ werden nach dem Zufallsprinzip gefundene Klone charakterisiert und auf eine eventuelle Teilübereinstimmung untersucht, bis es gelingt, ein Kontinuum von einander überlappenden Klonen aufzubauen. – Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kann beide Ansätze miteinander verbinden helfen, indem DNA-Abschnitte analysiert werden können, die sich an bekannte Sequenzen anschließen.

Obleich die Methoden zur Kartierung und Sequenzierung des menschlichen Genoms im Prinzip zur Verfügung stehen, sind die praktischen Schwierigkeiten immens. *Lehrach* illustrierte die Schwierigkeiten anhand des kurzen Arms des Chromosoms 4. In diesem Abschnitt liegt das für die Chorea Huntington verantwortliche Gen. Obwohl der gesamte 4p-Abschnitt in Form von Contigs, die das Huntington-Gen enthalten sollten, vorliegt, konnte es bisher immer noch nicht identifiziert werden.

Die methodisch bedingte Lücke zwischen der Chromosomen- und der DNA-Ebene kann jetzt durch die phantastischen Fortschritte in der nicht-radioaktiven In-Situ-Hybridisierung überbrückt werden, wie *Lichter/New Haven*, jetzt Heidelberg, berichtete. Jede DNA-Sequenz von wenigstens 700 kb Länge kann als Sonde zur Hybridisierung verwendet werden. *Cremer/Heidelberg* illustrierte die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten dieser Technik: Chromosomen-Dartellung im Interphasekern, bei Translokationen (zum Beispiel in Tumoren) und in der Evolution, oder die Identifizierung von Marker-Chromosomen.

Es kann keinen Zweifel daran geben, daß die genetische Erforschung des menschlichen Genoms zu weitreichenden Hoffnungen im Hinblick auf unser Wissen über Krankheiten berechtigt, einschließlich eines Verständnisses für den Einfluß exogener Faktoren, die mit den biologisch vorgegebenen Funktionen interagieren. Dies gilt auch für die bis jetzt ätiologisch schlecht verstandenen komplexen Krankheiten, wie zum Beispiel Atherosklerose, Anfallsleiden, Hypertonie, Allergien, Psychosen. Diese Erkenntnisse dürften auch neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen.

Obleich es die humangenetische Forschung wegen der verbreiteten Befürchtungen in der Bundesrepublik nicht leicht hat, machte die Tagung zweierlei deutlich: a) Das wissenschaftliche Niveau ist in den letzten Jahren deutlich angestiegen und erreicht vielfach – auch im internationalen Vergleich – besten Standard. b) Das Bewußtsein für die Notwendigkeit, mit dem genetischen Wissen verantwortungsvoll umgehen zu müssen, ist in kaum einem Land so entwickelt wie in der Bundesrepublik.

Prof. Dr. med. Peter Propping
Institut für Humangenetik
der Universität Bonn
Wilhelmstraße 31 · 5300 Bonn 1