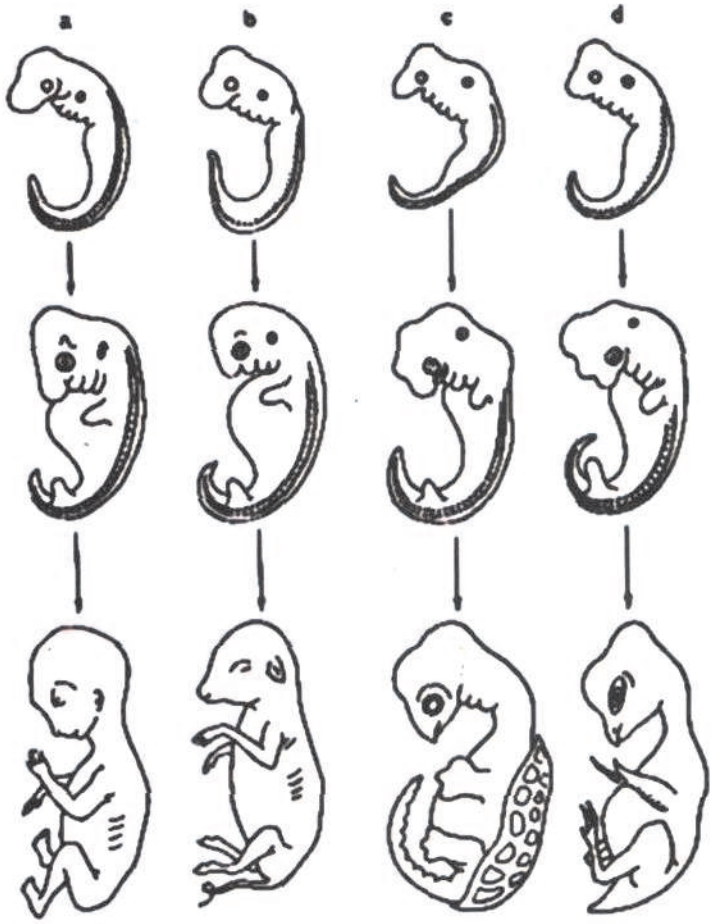
DIENSTLEISTER

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die daraus resultierenden Erkenntnisse haben die klassische Diagnostik um eine wesentliche Komponente erweitert – die sogenannte prädiktive DNA-Diagnostik. Der Einsatz dieser neuen Form der Diagnostik bedarf nicht nur der Aufklärung der Patienten im Vorfeld der Untersuchung; es muss auch stets abgewogen werden, inwieweit ein Gentest dem Patienten tatsächlich nutzt: kommt das Testergebnis einer Schicksalsverkündung gleich oder eröffnet es eine Chance für die Gesundheit?

ANNA C. EICHHORN*



1 Differenzierung verschiedener Lebewesen während der Embryonalentwicklung a) Mensch b) Schaf c) Schildkröte d) Huhn

Präventionsdiagnostik auf DNA-Basis

DIE AUTORIN

Dr. Anna Carina Eichhorn: 1992-1993 Studium der Chemie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main; 1993-1998 Studium der Biochemie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main; 1999-2002 Promotion im Fach Biochemie, Abteilung Molekulare Genetik bei Prof. Bernd Ludwig an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main; 2001 Gründung der Firma humatrix AG mit Kommilitonen, seit der Gründung wissenschaftlicher Vorstand/CTO des Unternehmens.

Bei einem menschlichen Befruchtungsversuch machen sich nahezu 300 Millionen Samenzellen auf den Weg zu einer einzigen Eizelle. Bis dorthin schaffen es nur einige Hundert; in den meisten Fällen gelingt es dann nur einem einzigen Samenköpfchen, in die Eizelle einzudringen. Was nun passiert, ist ein Wunder: Nach der Verschmelzung der beiden Zellen entsteht ein neues Individuum. Unterschiedliche Entwicklungsstadien während der Embryogenese verschiedener Arten (s. Abb. 1) zeigen, dass sich die meisten Lebewesen am Beginn ihrer Entwicklung noch sehr ähneln – was nicht verwundert, wenn man bedenkt, dass alle durch die Verschmelzung von zwei Zellen entstanden sind. Am Ende der fetalen Entwicklung weisen diese Arten jedoch sehr unterschiedliche Gestalt auf.

Fast zwangsläufig stellt sich die Frage: „Wer oder was steuert diese Differenzierung?" Die Antwort ist simpel und komplex zugleich: Verantwortlich ist die DNA – der „Bauplan des Lebens".

Vom Genotyp zum Phänotyp

Der Genotyp eines Organismus repräsentiert seine exakte genetische Ausstattung, also den individuellen Satz von Genen, den er im Zellkern in sich trägt. Gene sind funktionelle Einheiten innerhalb des Genoms eines Individuums. Ein Gen enthält die Bauanleitung für ein Protein. Proteine übernehmen in der Zelle sehr wichtige Funktionen. Sie sind Baumaterial (Strukturproteine), regulieren in Form von Enzymen den Stoffwechsel und sonstige Zellfunktionen und dienen als Signalstoffe (z.B. als Hormone). Über diese Mechanismen hat der Genotyp einen sehr großen Einfluss auf die Entwicklung eines Organismus und die Ausprägung von körperlichen Merkmalen, deren Gesamtheit als Phänotyp (Erscheinungsbild) bezeichnet wird. Ein alltägliches Beispiel für den starken Einfluss des Genotyps auf den Phä-

*humatrix AG, Carl-Benz-Straße 21, 60386 Frankfurt/Main

HINTERGRUND

DNA, Nukleotid und Genom

Schematische Darstellung der DNA

Die DNA (deoxyribonucleic acid) ist ein riesiges Molekül und besteht aus einem Strang von Nukleotiden. Jedes Nukleotid weist eine von vier Basen (Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin) auf, die der Einfachheit halber mit ihrem Anfangsbuchstaben A, T, G oder C abgekürzt werden. Diese vier Buchstaben verschlüsseln den genetischen Code, bilden also gewissermaßen das Alphabet des Lebens. Der Mensch besitzt in jedem Zellkern insgesamt circa 3,2 Milliarden Nukleotide, angeordnet auf zweimal 23 Chromosomen. Der aus diesen Buchstaben gebildete Text, Genom genannt, ist die Anleitung dafür, wie sich aus einer befruchteten Eizelle ein Mensch entwickelt.

notyp stellen monozygotische (eineiige) Zwillinge dar, deren äußeres Erscheinungsbild sich meist sehr stark ähnelt.

Ab dem Zeitpunkt der Verschmelzung zwischen Ei- und Samenzelle sind viele Merkmale des Menschen bereits festgelegt (beispielsweise Haarfarbe, Augenfarbe oder Blutgruppe). Dies ist ein untrügliches Indiz für den starken Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp. Das menschliche Genom weist ungefähr 25 000 verschiedene Gene auf; insgesamt liegen nur etwa zwei Prozent der 3,2 Milliarden Basenpaare der DNA innerhalb dieser funktionellen Einheiten. Dabei codiert die Abfolge der Basen innerhalb eines Gens, wie das entsprechende Protein aus seinen Bestandteilen, den Aminosäuren, zusammengesetzt wird.

Folgenschweres Ergebnis

Der direkte Zusammenhang zwischen Basenabfolge und Proteinaufbau führt zu einem einfachen, aber folgenschweren Ergebnis: Veränderungen in der DNA-Sequenz können zur fehlerhaften Bildung von Proteinen führen. Dass schon sehr kleine Veränderungen in Genen große Auswirkungen haben, zeigt die Tatsache, dass sich das menschliche Genom nur zu circa 2,5 Prozent vom Genom des Schimpansen unterscheidet. Doch auch innerhalb einer Art gleicht kein Genom dem anderen – mit Ausnahme der Genome monozygotischer Zwillinge.

Variationen des Genoms innerhalb einer Art sind also vollkommen normal, sonst würden alle Menschen einander sehr ähneln – was dem Reiz unseres Daseins sicherlich nicht zuträglich wäre. Mittlerweile weiß man, dass bestimmte Basen im Genom sehr variabel, also von Mensch zu Mensch unterschiedlich sind. Diese Einzelbasenunterschiede – im Englischen SNPs für „single nucleotide polymorphisms" – kommen sehr regelmäßig im Genom vor. Über drei Millionen solcher SNPs sind beim menschlichen Genom inzwischen identifiziert und beschrieben. Klinisch relevant sind jedoch nur diejenigen wenigen Variationen, die sich auf die Bildung von Proteinen auswirken. Wenn eines der Proteine fehlt oder nicht richtig funktioniert, hat das häufig eine physiologische Relevanz. Der Funktionsverlust eines Proteins kann darauf zurückzuführen sein, dass ein Protein gar nicht, nur eingeschränkt oder fehlerhaft produziert wird. Je nachdem, welche Gene von DNA-Veränderungen betroffen sind, wirken sich diese nur auf bestimmte Zelltypen oder den gesamten Organismus aus. Ist der Zusammenhang zwischen genetischer Veränderung und Krankheit bekannt oder statistisch nachgewiesen, ist es prinzipiell möglich, auf Grundlage einer DNA-Analyse eine Vorhersage in Bezug auf individuelle Erkrankungsrisiken zu treffen. Trägt eine genetische Veränderung zur Entstehung einer Krankheit bei, spricht man von einer genetisch bedingten Erkrankung. Noch vor sechs Jahren waren etwa 1500 Krankheiten mit genetischem Einfluss beschrieben, heute sind es bereits weit über 5000. Einige Wissenschaftler behaupten mittlerweile, dass jede Krankheit zumindest teilweise auf eine genetische Veranlagung zurückzuführen ist, also ein genetisches Korrelat hat. Dies ist jedoch bislang nicht belegt. Es ist davon auszu-

Detektieren Sie alles, was Sie injizieren mit dem PL-ELS 2100

Verdampfungs-Lichtstreu-Detektor für hochempfindlichkeite HPLC

Der PL-ELS 2100 spricht auf alle Komponenten an, unabhängig von ihren optischen Eigenschaften und ist komplett Gradienten-kompatibel.

Was bietet der PL-ELS 2100 im Vergleich zu anderen?

- Niedrig-Temperaturbetrieb für maximale Detektion halbflüchtiger Verbindungen, sogar in 100% Wasser
- DMSO-Durchlässigkeit bei Raumtemperatur
- Optionalen Betrieb unter Raumtemperatur mit dem PL-ELS 2100 *Ice* zur erweiterten Detektion niedrig siedender Komponenten
- Hohe Eluenten-Flussraten, bis zu 5ml/min
- Hohe Empfindlichkeit
- Schnelle Equilibrierung
- Extrem kleine Basisfläche, stapelbar
- Einfache Handhabung

Polymer Laboratories

Now a part of Varian, Inc.

Polymer Laboratories GmbH
PEKA Park T5, Otto-Hesse-Straße 19
D-64293 Darmstadt
Tel: 06151 860690
Fax: 06151 860670
Email: PLDeutsch@polymerlabs.com

VARIAN

www.polymerlabs.com/elsd

Einflussfaktoren auf das individuelle Erkrankungsrisiko (qualitativ)

Krankheiten allgemein (Beispiele)	Genetische Veranlagung	Persönliches Verhalten	Umwelt
Chorea Huntington	100 Prozent		
Adipositas	30 Prozent	70 Prozent	
Hautkrebs	10 Prozent	50 Prozent	40 Prozent

gehen, dass sich das individuelle Erkrankungsrisiko einer Person mindestens aus den drei Faktoren Genetische Veranlagung, Persönliches Verhalten und Umwelt zusammensetzt, wobei der Einfluss der einzelnen Faktoren je nach Krankheit sehr stark variiert (Abb. 2).

Die Chorea Huntington („Veitstanz") ist eine genetisch bedingte und autosomal dominant vererbbare Nervenkrankheit. Es ist eine fortschreitende Erkrankung, die meist zwischen dem vierten und fünften Lebensjahrzehnt ausbricht. Innerhalb von einigen Jahren kommt es zum Verlust der motorischen Kontrolle, zu Demenz und zu Wesensveränderungen. Bei Chorea Huntington (CHD) geht das Erkrankungsrisiko tatsächlich zu 100 Prozent auf die genetische Veranlagung zurück (sog. monogenetische Erkrankung), das heißt bei einer bestimmten Veränderung der DNA-Information bricht zwangsläufig irgendwann die CHD aus, ohne dass äußere Einflüsse oder das eigene Verhalten hieran etwas ändern könnten. Anders sieht es beispielsweise bei der Adipositas (Fettleibigkeit) aus. Mittlerweile ist bekannt, dass auch Fettleibigkeit genetisch veranlagt ist. Allerdings beträgt der Einfluss der Gene auf das individuelle Risiko, adipös zu werden, nur etwa 30 Prozent, während ungefähr 70 Prozent auf das persönliche Verhalten zurückzuführen sind. Daraus ergibt sich, dass ein Mensch, der eine genetische Veranlagung für Adipositas in sich trägt, nicht zwangsläufig adipös werden muss, da er sein individuelles Erkrankungsrisiko zu 70 Prozent mit dem persönlichen Verhalten beeinflussen kann. Im Umkehrschluss ist ein Mensch ohne genetische Veranlagung für Adipositas keineswegs davor gefeit, übergewichtig zu werden. Die genetische Komponente von Hautkrebs erhöht das individuelle Erkrankungsrisiko um 10 Prozent, während das persönliche Verhalten mit 50 Prozent überwiegt. Bei Hautkrebs können zudem Umweltfaktoren das Erkrankungsrisiko erhöhen, denn selbst wenn keine genetische Veranlagung vorliegt und persönliche Präventionsmaßnahmen ergriffen werden, gehen rund 40 Prozent der Hautkrebsfälle auf exogene Faktoren, wie krebserregende Substanzen oder äußere Einflüsse zurück.

Von der Prädiktion zur Prävention

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die daraus resultierenden Erkenntnisse haben die klassische Diagnostik um eine wesentliche Komponente erweitert – die so genannte prädiktive DNA-Diagnostik. Ziel dieser Diagnostik ist es nicht allein, Fehlfunktionen des Körpers festzustellen, sondern Risiken für Fehlfunktionen frühzeitig zu erkennen. Manche DNA-Veränderungen führen zwangsläufig zu Krankheiten. Ist eine solche Veranlagung diagnostiziert, können Therapiemaßnahmen – falls vorhanden – bereits vor dem Ausbruch von Symptomen eingeleitet werden. Andere DNA-Veränderungen erhöhen nur das Risiko einer Erkrankung, welches durch gezielte Vorsorge – in vielen Fällen genügen schon kleine Verhaltensänderungen – ausgeglichen werden kann. Die prädiktive DNA-Diagnostik ermöglicht für Krankheiten mit genetischem Korrelat eine Diagnose lange vor dem Auftreten von Symptomen. Es wäre heute möglich, etwa 5000 Erkrankungen anhand von prädiktiver DNA-Diagnostik zu untersuchen. Doch nicht alles, was technisch möglich ist, ist zwangsläufig auch sinnvoll. Das streng anzuwendende Kriterium für die Beurteilung muss die objektive und subjektive Sinnhaftigkeit des Testsystems sein. Die Frage ist, ob sich die Lebensqualität der Testperson durch den Test steigern lässt. Dies ist in der Regel nur dann der Fall, wenn das Wissen um das Vorhergesagte eine Chance bietet oder genauer, wenn für das diagnostizierte Risiko auch eine wirksame Vorsorge- oder Therapiemöglichkeit bekannt und verfügbar ist. An diesem Punkt wird die prädiktive DNA-Diagnostik zur DNA-basierten Präventionsdiagnostik, denn sie verknüpft die Vorhersage von individuellen Gesundheitsrisiken mit Handlungsempfehlungen, wie entsprechende Beeinträchtigungen vermieden werden können.

Ein möglicher Ansatz

Im Vorfeld einer jeden gendiagnostischen Untersuchung muss eine fachliche Beratung hinsichtlich der zu untersuchenden Erkrankungsrisiken bzw. der Folgen und Auswirkungen des Tests durch einen Facharzt erfolgen. Stimmt der Patient nach eingehender Beratung dem Test zu, wird ihm eine Probe entnommen und an ein Labor gesandt. Dort werden die fraglichen Stellen auf der DNA analysiert, so dass zweifelsfrei festgestellt werden kann, ob Veränderungen auf dem Erbgut vorliegen. Dieses Labor-Ergebnis wird daraufhin jedoch nicht an den Patienten gesandt, sondern an den Facharzt, der bei dem Patienten auch die Beratung im Vorfeld des Testes durchgeführt hat. Dessen Aufgabe ist es zum einen, den Laborbefund zu interpretieren, also die Korrelation zwischen Erbgut und Krankheitsbild herzustellen. Zum anderen ist der Facharzt derjenige, der dem Betroffenen das Ergebnis der Untersuchung so erklärt, dass dieser es versteht und zudem weiß, welche Schritte gegebenenfalls zu beschreiten sind. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass es bei der DNA-basierten Präventionsdiagnostik nicht darum gehen darf, Schicksale zu diagnostizieren. Eine Prädiktion macht nur dann Sinn, wenn gleichzeitig eine Möglichkeit angeboten werden kann, dem diagnostizierten Risiko mit einer sinnvollen Therapie vorzubeugen.

Fazit

Mit den Erkenntnissen der Genomforschung und modernen Analysemethoden ist eine neue Form der Diagnostik möglich geworden, die die ärztlichen Standarduntersuchungen um wichtige Aspekte erweitert. Wie bei allen Innovationen ist es die Aufgabe aller Beteiligten, dafür zu sorgen, die sich bietenden Chancen optimal zu nutzen und unsinnige oder gar missbräuchliche Anwendungen zu unterbinden. Konkret bedeutet dies, dass die Auswahl der angebotenen Analysen durch verantwortungsvolle und fachlich qualifizierte Wissenschaftler und Ärzte erfolgen muss und die Entscheidung, welche Analysen durchgeführt werden sollen, Sache des Patienten bleibt. Gesetzgeber und Krankenkassen sind gefragt, wenn es darum geht, DNA-basierte Präventionsdiagnostik in der Zukunft in sicherer und sinnvoller Form jedermann zugänglich zu machen.

Weitere Informationen:
www.laborpraxis.de
go! InfoClick 173852
• Hier finden Sie mehr zum Dienstleistungsangebot von humatrix
• Der direkte Kontakt zur Autorin
Tel. +49 (0) 69 / 42 08 86 - 40